

۱۱۰۰۱۷

۸۷/۱/۱۸۵۱۸
۸۸-۱۳



دانشگاه شهید بهشتی
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد
(گرایش آلی)

عنوان:

ارائه ی روشی نوین، تک ظرف و چهار جزیی برای تهیه ی مشتقات
پیریدو [۲،۳-d] پیریمیدین-۶-کربوکسامید

استاد راهنما:

دکتر احمد شعبانی

نگارش:

فهیمة رضازاده آذری

بهمن ماه ۸۷

کتابخانه دانشگاه شهید بهشتی

۸۸ / ۱ / ۲۱



دانشگاه شهید بهشتی

تاریخ
شماره
پوسته

بسمه تعالی

« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۲۰۰/۶۵۵۰/د مورخ ۲۹ / ۱۰ / ۸۷ جلسه هیأت
داوران ارزیابی پایان نامه خانم فهیمه رضازاده به شماره شناسنامه ۳۰۵۵ صادره
از تهران متولد ۱۳۶۱ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی
آلی
با عنوان :

ارائه روشی نوین ، تک ظرف و چهار جزیی برای تهیه مشتقات پیریدو
[۲،۳-d] پیریمیدین-۶-کربوکسامید

به راهنمایی:

آقای دکتر احمد شعبانی

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۹ / ۱۱ / ۸۷ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت داوری و با
عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۲۵ / ۱۰ / ۷۵ پایان نامه مزبور با
نمره ۱۹/۹ درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر احمد شعبانی

۲- استاد مشاور: -----

۳- استاد داور: آقای دکتر ابوالقاسم مقیمی

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر ایوب بازگیر

۵- معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده: خانم دکتر زهره حبیبی کرهرودی

بندگی را آغازیست به بلندای عشق و به وسعت عرفان،

عاشق باشیم و عارف ...

تقدیم به پدر و مادر مهربان و دلسوزم که حمایت های
بی دریغشان تفسیری از عشق و فداکاری و وجود پاکشان
انگیزه زندگان است

تقدیم به برادران عزیزم که دوست داشتنی ترین
موهبت های پروردگار در زندگی من هستند

تقدیم به استاد گرامی جناب آقای دکتر شعبانی که
چگونه فکر کردن را به من آموخت

ستایش و سپاس همه ی ستایشگران و سپاسگزاران، تنها و تنها خداوند یکتا را می سزد و درود و سلام درود فرستندگان، فقط شایسته فخر سفیران و سرور پیامبران اوست. به حرمت آن نامی که تو آنی، و به حرمت آن صفاتی که تو چنانی، یاریمان کن تا بر بی ثمری عمری که بر ما می گذرد، حسرت نخوریم.

مراتب سپاس و امتنان خود را از استاد ارجمند و بزرگوارم، جناب آقای دکتر شعبانی که هدایت و راهنمایی بنده را در انجام این مهم بر عهده داشتند اعلام می دارم.

- از زحمات بی دریغ استاد گرامی جناب آقای دکتر بازگیر که داوری این پایان نامه را بر عهده داشتند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

همچنین از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر مقیمی جهت داوری و مطالعه پایان نامه بسیار سپاسگزارم.

از پدر و مادر بزرگوار و برادران عزیزم که همواره پشتیبان و یاری رسان اینجانب بودند و حضور گرمشان مشوقی جهت طی این مسیر بود بی نهایت متشکرم.

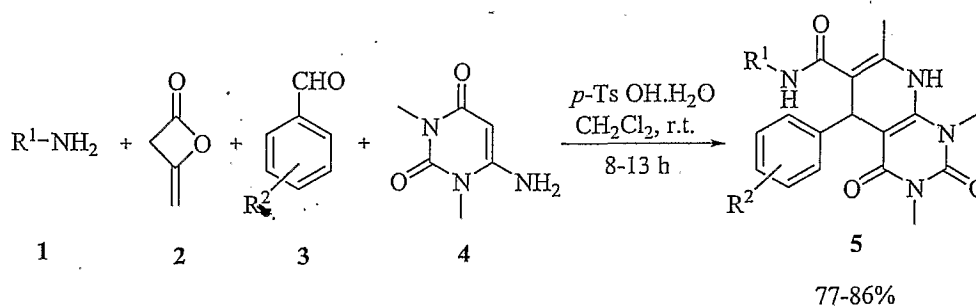
از سرکار خانم سیدحمزه که در لحظه به لحظه ی نگاشت این پایان نامه همراه اینجانب بودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

در پایان از کلیه دوستان در آزمایشگاه و عزیزانی که حضورشان مایه دلگرمی در انجام این پروژه بود، متشکرم.

چون قنوت درختان همیشه سبز باشید

چکیده:

مشتقات پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین از اثرات بسیار مهم بیولوژیکی و دارویی برخوردار می باشند. از این رو تحقیقات بیشتر جهت سنتز این ترکیبات از مسیر مؤثرتر و کارآمدتر اهمیت دارد. در این کار، مشتقات دو استخلافی پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین-۶-کربوکسامید (۵)، در یک روش ساده و مؤثر، از واکنش تراکمی چهارجزئی و تک ظرف آمین های آلیفاتیک یا آروماتیک (۱)، دی کیتین (۲)، آلدئیدهای آروماتیک (۳) و ۶-آمینو-۱،۳-دی متیل اوراسیل (۴) در حضور مقدار کاتالیزوری از پاراتولون سولفونیک اسید^۱ تحت شرایط ملایم و در دمای محیط با بهره های بالا سنتز شده اند.



R¹ = benzyl, 4-Me-benzyl, allyl, *n*-propyl
R² = 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-Me, 3-Cl, 3-NO₂

^۱ *p*-TsOH.H₂O/ *p*-toluenesulfonic acid

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: شیمی ترکیبات پیریدو [d-3,2] پیریمیدین و دی کیتین ها

۲	۱-۱- مقدمه
۵	۲-۱- اثرات بیولوژیکی و دارویی مشتقات پیریدو [d-3,2] پیریمیدین
۱۰	۳-۱- روش‌های تهیه ی مشتقات پیریدو [d-3,2] پیریمیدین
۳۰	۴-۱- مروری بر شیمی دی کیتین
۳۱	۱-۴-۱- واکنش های عمومی دی کیتین
۳۳	۲-۴-۱- استو استیل دار کردن به وسیله ی دی کیتین
۳۵	۳-۴-۱- دی کیتین و واکنش های چند جزئی
۳۶	۵-۱- نتیجه گیری

فصل دوم: نتایج و بحث

۳۸	۱-۲- تعریف مسأله
۳۹	۲-۲- تهیه ی تک ظرف مشتقات پیریدو [d-3,2] پیریمیدین-۶-کربوکسامید
۴۷	۳-۲- نتیجه گیری

فصل سوم: بخش تجربی و داده های طیفی

- ۳-۱- دستگاه ها و مواد شیمیایی مورد استفاده ۵۰
- ۳-۲- دستور کار نمونه برای تهیه ی مشتقات پیریدو [۲،۳-*d*] پیریمیدین-۶-کربوکسامید ۵۰
- ۳-۳- داده های طیفی و اطلاعات ساختاری ۵۱
- منابع علمی ۶۰

پیوست :

- طیف های مشتقات پیریدو [۲،۳-*d*] پیریمیدین-۶-کربوکسامید ۶۴
- طیف IR ترکیب ۵a ۶۵
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۵a ۶۶
- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۵a ۶۷
- طیف Mass ترکیب ۵a ۶۸
- طیف IR ترکیب ۵b ۶۹
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۵b ۷۰
- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۵b ۷۱
- طیف Mass ترکیب ۵b ۷۲
- طیف IR ترکیب ۵c ۷۳
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۵c ۷۴
- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۵c ۷۵
- طیف Mass ترکیب ۵c ۷۶
- طیف IR ترکیب ۵d ۷۷
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۵d ۷۸

٧٩	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥d
٨٠	طيف Mass تركيب ٥d
٨١	طيف IR تركيب ٥e
٨٢	طيف ^1H NMR تركيب ٥e
٨٣	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥e
٨٤	طيف Mass تركيب ٥e
٨٥	طيف IR تركيب ٥f
٨٦	طيف ^1H NMR تركيب ٥f
٨٧	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥f
٨٨	طيف Mass تركيب ٥f
٨٩	طيف IR تركيب ٥g
٩٠	طيف ^1H NMR تركيب ٥g
٩١	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥g
٩٢	طيف Mass تركيب ٥g
٩٣	طيف IR تركيب ٥h
٩٤	طيف ^1H NMR تركيب ٥h
٩٥	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥h
٩٦	طيف Mass تركيب ٥h
٩٧	طيف IR تركيب ٥i
٩٨	طيف ^1H NMR تركيب ٥i
٩٩	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥i

۱۰۰	طیف Mass ترکیب δi
۱۰۱	طیف IR ترکیب δz
۱۰۲	طیف 1H NMR ترکیب δz
۱۰۳	طیف ^{13}C NMR ترکیب δz
۱۰۴	طیف Mass ترکیب δz
۱۰۵	طیف IR ترکیب δk
۱۰۶	طیف 1H NMR ترکیب δk
۱۰۷	طیف ^{13}C NMR ترکیب δk
۱۰۸	طیف Mass ترکیب δk
۱۰۹	طیف IR ترکیب δl
۱۱۰	طیف 1H NMR ترکیب δl
۱۱۱	طیف ^{13}C NMR ترکیب δl
۱۱۲	طیف Mass ترکیب δl
۱۱۳	طیف IR ترکیب δm
۱۱۴	طیف 1H NMR ترکیب δm
۱۱۵	طیف ^{13}C NMR ترکیب δm
۱۱۶	طیف Mass ترکیب δm
۱۱۷	طیف IR ترکیب δn
۱۱۸	طیف 1H NMR ترکیب δn
۱۱۹	طیف ^{13}C NMR ترکیب δn
۱۲۰	طیف Mass ترکیب δn

۱۲۱	طیف IR ترکیب ۵۰
۱۲۲	طیف ^1H NMR ترکیب ۵۰
۱۲۳	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵۰
۱۲۴	طیف Mass ترکیب ۵۰
۱۲۵	طیف IR ترکیب ۵p
۱۲۶	طیف ^1H NMR ترکیب ۵p
۱۲۷	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵p
۱۲۸	طیف Mass ترکیب ۵p
۱۲۹	طیف IR ترکیب ۵q
۱۳۰	طیف ^1H NMR ترکیب ۵q
۱۳۱	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵q
۱۳۲	طیف Mass ترکیب ۵q
۱۳۳	طیف IR ترکیب ۵r
۱۳۴	طیف ^1H NMR ترکیب ۵r
۱۳۵	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵r
۱۳۶	طیف Mass ترکیب ۵r
۱۳۷	طیف IR ترکیب ۵s
۱۳۸	طیف ^1H NMR ترکیب ۵s
۱۳۹	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵s
۱۴۰	طیف Mass ترکیب ۵s

فصل اول

شیمی ترکیبات پیریدو [۲،۳-*d*] پیریمیدین
و دی کیتین ها

۱-۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل جزء ترکیبات شاخص در شیمی آلی و دارویی محسوب می شود. این ترکیبات کاربردهای بسیار زیادی در صنایع مختلف شیمیایی از قبیل صنایع رنگ، داروسازی و افزودنی های غذایی دارند. به دلیل وسعت کارایی ترکیبات هتروسیکل و اهمیت ویژه ی این ترکیبات در شیمی، همواره و بالاخص در دهه های اخیر تلاشهای زیادی در جهت ارائه و طراحی روش های ساده و مناسب و آسان برای سنتز این ترکیبات صورت گرفته است. یکی از این روش ها ارائه واکنش های چند جزئی می باشد که همواره در حال توسعه و گسترش است. واکنش های چند جزئی^۱ به واکنش هایی اطلاق می شود که در آن ها بیش از دو ماده اولیه با یکدیگر واکنش داده و فرآورده ای را حاصل می کنند که شامل تمام یا تعداد بیشتری از اتم های ماده اولیه است، یعنی قسمت عمده ی اتم های تشکیل دهنده ی مواد اولیه در ساختار این فرآورده شرکت دارد [۱].

دلیل اهمیت فوق العاده ی واکنش های چند جزئی، ویژگی های منحصر به فرد آن ها است که عبارت است از: تک ظرف بودن آن ها، که این خود به کاهش هزینه های مرتبط با جداسازی و خالص سازی فرآورده ها ی حد واسط کمک می کند. ضمناً بهره ی واکنش نیز نسبت به واکنش هایی که در چندین مرحله صورت می گیرند بیشتر است که این خود نکته بسیار مهمی است. از دیگر نقاط قوت واکنش های چند جزئی، کاهش زمان و هزینه و گزینش پذیری بهتر آن ها را می توان نام برد. هم چنین تنوع فرآورده ای زیاد از دیگر مزایای این واکنش های چند جزئی می باشد که به ایجاد کتابخانه ای از مواد شیمیایی می تواند کمک کند.

^۱ Multi-component reactions (MCRs).

واکنش های چند جزئی به صورت تک ظرف انجام می شوند که این در مقایسه با واکنش های چند مرحله ای به صرفه جویی کار و انرژی کمک می کند، پس طبیعتاً ارزان تر و تمیزتر می باشد. از دیگر مزایای این واکنش ها اقتصاد اتمی^۱ بالای آن ها است. طبق تعریف اقتصاد اتمی، نسبت جرم مولکولی فرآورده به مجموع جرم مولکولی مواد اولیه می باشد. تعداد زیاد پیوندهای تشکیل شده (کارآیی یا اقتصاد تشکیل پیوند^۲) هم یکی دیگر از مشخصه های واکنش های چند جزئی است. همچنین واکنش های چند جزئی اقتصاد ساختاری^۳ خوبی هم دارند که بدین سبب سنتز ترکیبات با ساختارهای پیچیده از ترکیبات با ساختارهای ساده ممکن می گردد [۲-۴].

تعداد واکنش های چند جزئی شناخته شده نسبت به واکنش های معمولی محدودتر است و اکثر واکنش های چند جزئی قدیمی بصورت تصادفی کشف شده اند و یک طراحی منطقی آغازگر آن نبوده است.

همچنین لازم است اشاره شود که واکنش های چند جزئی از نظر اقتصادی و از نظر محیط زیستی بسیار سودمند هستند. چون روش های سنتزی که دارای چندین مرحله هستند مقادیر قابل توجهی ضایعات، اساساً به دلیل مسیرهای جداسازی پیچیده که اغلب شامل حلال های گران، سمی و خطرناک بعد از هر مرحله هستند، تولید می کنند.

امروزه تلاش های بسیاری در جهت طراحی هدفمند و تحقیق و مطالعات جهت دار در زمینه ی واکنش های چند جزئی و کشف واکنش ها و مسیرهای جدید صورت می گیرد که این خود یک زمینه ی جذاب برای شیمیدانان محسوب می شود.

واکنش های چند جزئی با سنتز آمینو اسیدها در قرن نوزدهم توسط استرکر^۴ آغاز شد [۵] و به دنبال آن سنتز دی هیدروپیریدین هانش^۵ و دی هیدروپیریدین بیجینلی^۶ گزارش گردید [۷،۶].

^۱ Atom Economy

^۲ Bond Forming Efficiency or Economy

^۳ Structure Economy

^۴ Strecker

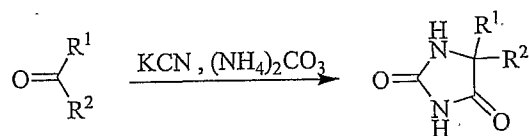
^۵ Hantzsch

^۶ Biginelli

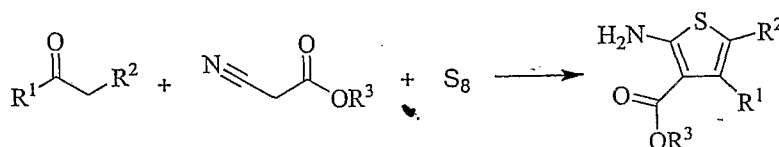
از نیمه ی دوم قرن بیستم، به دلیل شناخت بیشتر شیمیدانان از مشخصه های انحصاری این واکنش های چند جزئی، طراحی این دسته از واکنش ها جهت سنتز ترکیبات هتروسیکلی جدید گسترش یافت.

در زیر تعدادی از واکنش های چند جزئی شاخص جهت سنتز ترکیبات هتروسیکلی ارائه گردیده است که در تمام آن ها ترکیبات کربونیل دار مشارکت دارند (شمای ۱-۱).

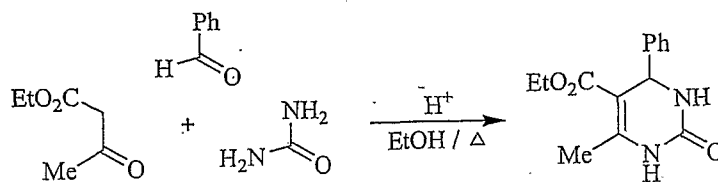
۱. واکنش باخر-برگ (۱۹۲۹)



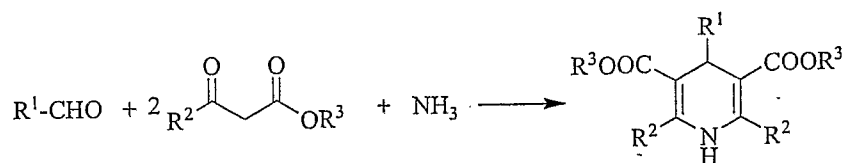
۲. واکنش جوالد (۱۸۹۳)



۳. واکنش بیجینلی (۱۸۹۳)



۴. واکنش هانش (۱۸۸۲)

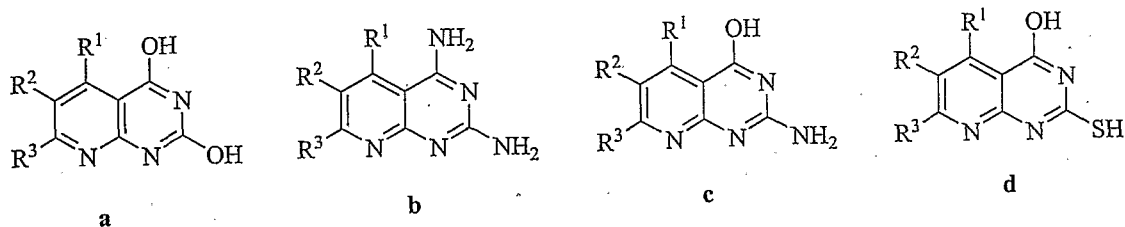


شمای (۱-۱) - برخی واکنش های چند جزئی مهم

۲-۱- اثرات بیولوژیکی و دارویی مشتقات پیریدو [d-3,2] پیریمیدین ها

ترکیبات دارای هسته پیریدو [d-3,2] پیریمیدین ها در طیف وسیعی از ترکیبات با خاصیت های دارویی مشاهده شده و به دنبال آن ترکیبات گوناگون و متنوعی از این خانواده با این هسته خاص تهیه شده و خواص دارویی آن ها بررسی شده است. در دهه ی گذشته محدوده ی وسیعی از خواص بیولوژیکی شامل اثرات ضد تومور، ضد التهاب [۸-۱۳]، ضد برونشیت، ضد تشنج و ضد سرطان [۱۱،۱۳] برای این دسته از ترکیبات گزارش شده است. در سال های اخیر اثرات بسیار خاص تری از این ترکیب مثل اثرات ضد آلرژی، ضد مالاریا، تقویت قلب [۱۱،۱۳]، ضد ویروس و ضد تب [۸-۱۰] هم گزارش شده است. در کارهای تخصصی تر بیوشیمی اثرات فاحشی از این ترکیب به عنوان بازدارندگی برای برخی از آنزیم ها گزارش شده است که این بازدارنده ها محافظ سلامت سلول می باشند و از اثرات مخرب این آنزیم ها در محیط سلولی جلوگیری به عمل می آورند.

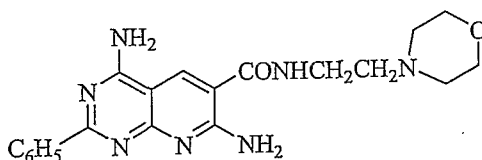
در این زمینه بررسی هایی که بر روی یک تعداد از ۴-۲ دی هیدروکسی، ۴-۲ دی آمینو، ۲-آمینو-۴-هیدروکسی و ۲-مرکاپتو-۴-هیدروکسی پیریدو [d-3,2] پیریمیدین های استخلاف شده در حلقه پیریدین صورت گرفت، اثرات بیولوژیکی جالبی را در زمینه ی بازدارندگی بیوسنتز اسید نوکلئیک و فعالیت های ضد مالاریا و ضد باکتری نشان داد [۱۴] (شمای ۲-۱).



شمای (۲-۱)

مطالعاتی که بر روی پیریدو [d-3,2] پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها صورت گرفته است تأثیراتی را در زمینه ی فعالیت ادرارزایی در موش های صحرایی نشان می دهد. از جمله سنتز مشتقات این ترکیب بالاخص ۵-دازا ایزوستر-۷،۴-دی آمین-N-(۲-مورفولینواتیل)-۲-فنیل پیریدو [d-3,2] پیریمیدین-۶-

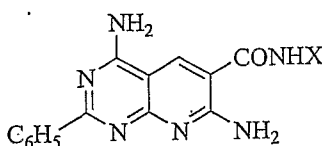
کربوکسامید زیر که اثر بالقوه ای را در زمینه ی فعالیت ادرارزایی در موش های صحرائی از خود نشان داده است [۱۵] (شمای ۳-۱).



6a

شمای (۳-۱)

تحقیقاتی که پیرو این سنتز انجام شد اثبات کرد که آمیدهای مرتبط با ترکیب مورد نظر نیز اثر مشابهی را نشان می دهند [۱۵] (شمای ۴-۱).



6

شمای (۴-۱)

اسلایر^۱ و لپیزز^۲ در پی یک سری تحقیقات و پژوهش ها در زمینه ی داروهای ادرارزا در موش های صحرائی دریافتند که ۲-(۳-پیریدیل)-۳H-پیریدو[۲،۳-d]پیریمیدین-۴-اون (۷) فعالیت ادرارزایی بالایی دارد [۱۶]. اما خاصیت ذخیره و صرفه جویی کنندگی-پتاسیم را برای آن گزارش نکرده اند. پس ترکیباتی را طراحی کردند که شامل مشتقات با حلقه های هتروسیکلی متفاوت می باشد و هر دو کارایی ذخیره پتاسیم و فعالیت ادرارزایی را دارد و در این رابطه اصلاحاتی را روی

^۱ Osselaere
^۲ Lepiesre