

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

مخلوط کاتالیزگر جدید کبالت کلرید (II) و پتاسیم یدید برای واکنش

بیگینلی

سید محمدرضا کشاورز

استاد راهنما:

دکتر سید علینقی طاهری

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ۱۳۹۲

تقدیم به پدر عزیزم؛

مظهر گذشت و فداکاری

تقدیم به مادر عزیزم؛

مظهر مهربانی و محبت

تقدیم به نامزد عزیزم؛

مظهر عشق و زیبایی و اخلاق

و تقدیم به برادران و خواهر عزیزم که همیشه کنارم بوده‌اند.

حمد و سپاس

سپاس خدایی را که گویندگان یارای ستایش او را ندارند، و شمارندگان شمارش نعمت‌هایش را ندارند، و کوشش‌گران از عهده‌ی ادای حق او برنیایند.

خدایی که همت‌های بلند به دامن او دست نیازند، و هوش‌های ژرف، گوهر تابناکش را درنیابند. و خدایی که صفات بی‌چونش را نه اندازه‌ای است معلوم و نه شرحی موجود و نه مدتی معین و نه زمانی دراز. و با تشکر از **پدر عزیزم** که با زحمات‌های بی‌دریغش مسیر را برایم هموار کرد و با سپاس از **مادر مهربانم** که با عشقش آینده‌ی روشن را به من نشان داد و با تشکر از **نامزد عزیزم** که با هم‌فکریش مرا در این راه با دادن آرامش یاری نمود.

و با تشکر از استاد گرامی **جناب آقای دکتر سید علی نقی طاهری** که استاد راهنمای پایان نامه‌ام بوده‌اند و از دانش خود بهره‌مندم ساختند.

همچنین از زحمات و راهنمایی‌های اساتید بزرگوار **جناب آقایان دکتر حسین نصر اصفهانی، دکتر علی کیوانلو و دکتر محمد باخرد** و اساتید محترم دوره‌ی کارشناسی کمال تشکر را دارم.

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده‌ی شیمی جناب آقایان مهندس مؤمنی، مهندس کلی و آقای اللهیاری قدردانی نمایم.

و در پایان از دوستان خوبم **سرکار خانم رقیه یونس فر و جناب آقایان سید اسماعیل کشاورز و محمد هادی عباسی** که همواره همراهم بوده‌اند یاد کرده و تشکر کنم.

تعهد نامه

اینجانب..سید محمدرضا کشاورز..دانشجوی دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته...شیمی.. گرایش...آلی..

دانشکده..شیمی..دانشگاه..صنعتی..شاهرود.. نویسنده پایان نامه...مخلوط کاتالیزگر جدید کبالت

کلرید (II) و پتاسیم یدید برای واکنش بیگینللی...تحت راهنمایی...آقای دکتر سید علینقی

طاهری..متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و امانت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «**Shahrood University of Technology**» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیر گذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاقی انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد.
- این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.

چکیده

۴،۳-دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌ها داروهایی با خواص بیولوژیکی متنوع می‌باشند.

در این تحقیق سنتز مشتقات جدیدی از این ترکیبات با استفاده از مخلوط کاتالیزگر کبالت (II) کلرید و پتاسیم یدید به‌عنوان یک کاتالیزگر اسید لوئیس با میزان سمیت کم گزارش می‌گردد.

از تراکم استوفنون با اوره و آلدهیدهای آروماتیک و هتروآروماتیک در حضور مخلوط کاتالیزگر کبالت (II) کلرید و پتاسیم یدید در دمای 80°C در حلال استونیتریل، مشتقات جدیدی از ۴،۳-دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴ و ۶ سنتز گردید.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تأیید گردید.

از ویژگی‌های این روش بهره‌ی بالا، شرایط ملایم، تک ظرفی بودن، استفاده از حلال و قابلیت بازیافت می‌باشد.

کلمات کلیدی: سنتز سه جزئی، دی‌هیدرو پیریمیدین، آلدهیدهای آروماتیک، اوره، استوفنون، مخلوط

کاتالیزگرهای کبالت (II) کلرید و پتاسیم یدید

فهرست

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه.....

- ۱-۱: پیریمیدین‌ها ۲
- ۱-۱-۱: شیمی پیریمیدین‌ها ۲
- ۲-۱-۱: سنتز مشتقات پیریمیدین ۳
- ۲-۱: واکنش بیگینلی ۵
- ۳-۱: کاربردها و خواص بیولوژیکی مشتقات پیریمیدین‌ها ۷
- ۴-۱: کمپلکس کبالت(II) کلرید و باز پتاسیم یدید ۹

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج.....

- ۲: بحث و بررسی نتایج ۱۲
- ۱-۲: بهینه نمودن شرایط واکنش ۱۳
- ۱-۱-۲: استفاده از کاتالیزگرهای کلردار ۱۳
- ۲-۱-۲: تأثیر پتاسیم یدید بر بهره‌ی واکنش ۱۵
- ۳-۱-۲: اثرات حلال و مقادیر کاتالیزگر ۱۶

۲-۲: سنتز مشتقات ۴،۳- دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)- اونهاى استخلاف شده در موقعیت‌هاى

۱۸ و ۶ با استفاده از مخلوط کاتلیزگر کبالت (II) کلرید و پتاسیم یدید

۲۰-۳: بازىافت کاتلیزگر کبالت (II) کلرید بدون آب و پتاسیم یدید

۲۱-۴: مکانیسم واکنش

۲-۵: شواهد طیفى مشتقات ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)- اونهاى استخلاف شده در موقعیت

های ۶،۴

۲-۶: نتیجه‌گیرى

۲-۷: آینده‌نگرى

فصل سوم: بخش تجربى

۳-۳: بخش تجربى

۳-۱: دستگاه‌ها

۳-۲: مواد اولیه

۳-۳: تهیه‌ى مشتقات ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)- اونهاى استخلاف شده در موقعیت‌هاى

۶،۴

۳-۴: آنالیز عنصرى با دستگاه CHN

.....ضمیمه

۴۱.....ضمیمه

.....مراجع

۸۸.....مراجع

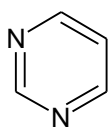
فصل اول

مقدمه

۱-۱: پیریمیدین‌ها

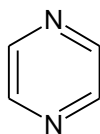
۱-۱-۱: شیمی پیریمیدین‌ها

دی‌آزین‌ها با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن شامل پیریمیدین (۱)، پیرازین (۲) و پیریدازین (۳) می‌باشند [۱]. با توجه به مطالعات پراش پرتو X، پیریمیدین (۱) یک حلقه‌ی شش‌عضوی می‌باشد که دو اتم کربن موقعیت‌های ۱ و ۳ آن، توسط دو اتم نیتروژن جایگزین شده‌اند [۲].



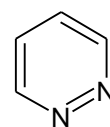
۳،۱-دی‌آزین (پیریمیدین)

(۱)



۴،۱-دی‌آزین (پیرازین)

(۲)



۲،۱-دی‌آزین (پیریدازین)

(۳)

هر سه ترکیب دی‌آزین از پیش‌ماده‌های دارویی بوده و دارای ویژگی‌های پایداری بالا، بی‌رنگ بودن و محلول در آب هستند [۳] این ترکیبات دارای 6π الکترون، مسطح و طبق قاعده هوکل آروماتیک می‌باشند [۴].

به دلیل شباهت ساختاری این ترکیب با پیریدین و آمیدین در سال ۱۸۸۴، پینر کویند^۱ نام پیریمیدین را انتخاب کرد [۵].

بیشتر پیریمیدین‌های شناخته شده، بازهای RNA و DNA هستند که بیشترین فراوانی را سیتوزین^۲، تیمین^۳ و اوراسیل^۴ دارند [۶].

^۱. Pinner coined

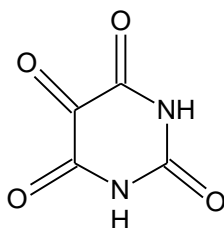
^۲. Cytosine

^۳. Thymine

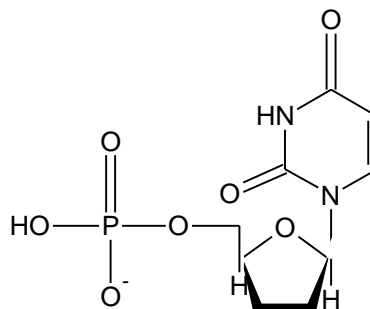
^۴. Uracil

۱-۱-۲: سنتز مشتقات پیریمیدین

اولین مشتق پیریمیدین، ترکیب آلوکسان (۴) [۷] و اولین مشتق زیستی آن، اوروتیدین-۵-فسفات دکربوکسیلاز (۵) می‌باشد که از ماده اولیه‌ی گلوتامین پس از شش مرحله سنتز به‌دست آمد [۸].



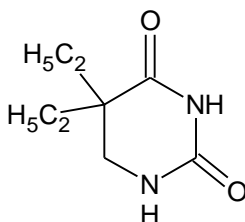
(۴)



(۵)

باربیتون (۶) از تراکم ۲،۲-دی‌متیل مالونیک اسید با اوره به‌دست می‌آید و دارای خاصیت ضد صرع می‌-

باشد [۹].



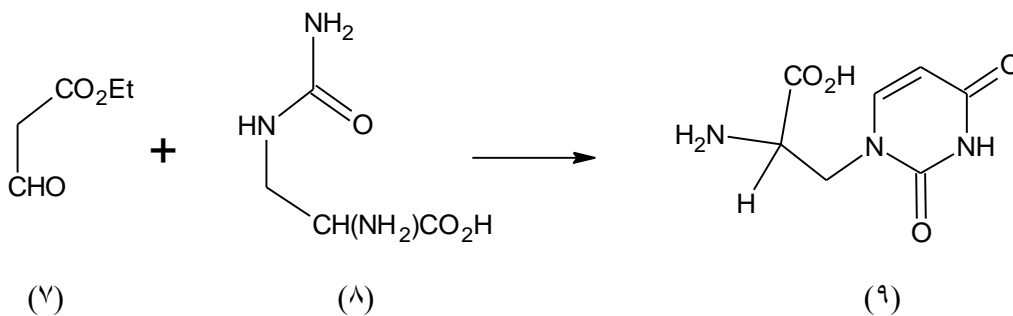
(۶)

سه روش سنتزی برای پیریمیدین‌ها وجود دارد که تعدادی از این مشتقات در زیر نشان داده شده

است [۱۰، ۱۱]:

سنتز ویلاردین^۴ از نوع اول می‌باشد و با نام سنتز استریکر^۵ شناخته شده است. این ترکیب نقش فعالی در

گیرنده‌های AMPA دارد و واحد شامل نیتروژن آن از مشتقات اوره می‌باشد [۱۲].



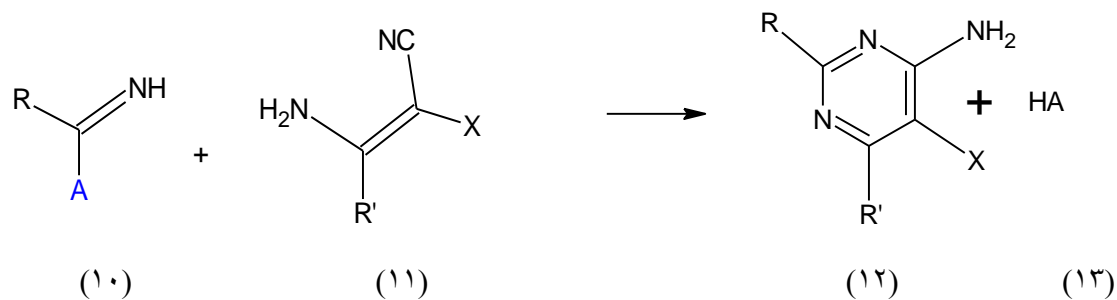
علاوه بر این ترکیب، سایر ترکیبات نیز از واکنش واحدهای سه کربنی از نوع اول β -دی‌آلدهید، β -کتو-

استر، β -دی‌کتون، β -کتونیتریل، مالونیک‌استر یا ترکیبات دیگری از این نوع با واحد شامل نیتروژن از نوع

اوره، تیواوره، گوانیدین و آمیدین سنتز شده‌اند [۱۳].

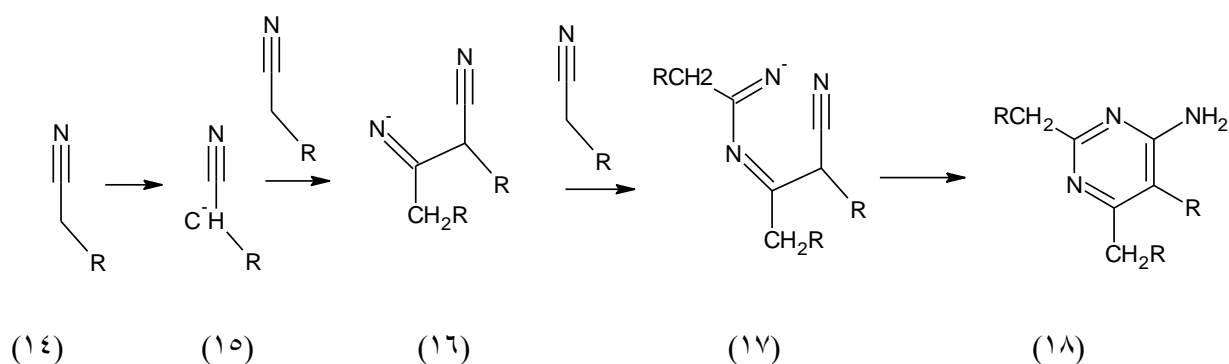
سنتز مشتق ۴-آمینو پیریمیدین منطبق با نوع دوم می‌باشد که گروه قابل حذف A می‌تواند گروه‌های

اتوکسید [۱۴]، هیدروکسید [۱۵]، تیول [۱۶] و آمینو [۱۷] باشد.



۴. Willardine
۵. Strecker

از واکنش‌های نوع سوم که سنتز آن توسط نیتریل‌ها در شرایط بازی صورت می‌گیرد می‌تواند با گروه‌های دی‌اتیل کربنات [۱۸] و آلدهیدها [۱۹] نیز انجام شود [۲۰].



۲-۱: واکنش بیگینلی

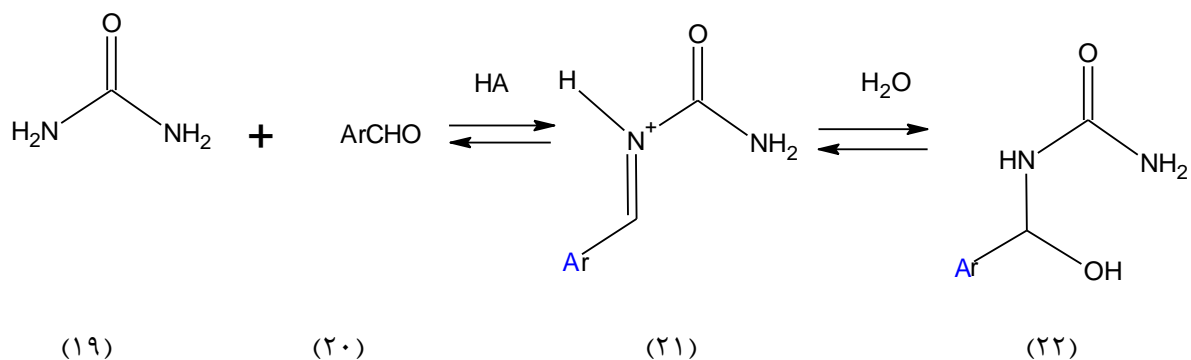
حدود یک قرن پیش در سال ۱۸۹۳، یک شیمیدان ایتالیایی به نام پیتر بیگینلی^۶ واکنش حلقوی شدن یک آلدهید با یک β-کتواستر و اوره را انجام داد. چند سال بعد به جای β-کتواستر از ترکیباتی دیگر مانند سیکلوهگزانون، دی‌کتون‌ها و کتون‌ها به صورت تک‌ظرفی استفاده شد. گرچه بهره‌ی این واکنش در ابتدا پایین بود و مشتقات کمی را نیز شامل می‌شد، اما خواص بیولوژیکی فراوان این ترکیبات باعث شد تا دانشمندان به دنبال روش‌هایی برای بهینه کردن شرایط، استفاده از کاتالیزگرهای جدید و انواع حلال‌ها برای سنتز مشتقات جدید باشند [۲۱، ۲۲].

^۶. Pietro Biginelli

واکنش بیگینلی یک واکنش چند جزئی^۷ بوده و در نیمه‌ی سال ۱۹۳۰، این واکنش به نام واکنش بیگینلی یا تراکم بیگینلی^۸ در نشریات گزارش گردید [۲۳، ۲۱].

در سال ۱۹۹۷، اولیور کاپ^۹ به بررسی مکانیسم این واکنش با استفاده از اسپکتروسکوپی ^۱H-NMR و ^{۱۳}C-NMR پرداخت. او مرحله‌ی اول این واکنش را مطابق طرح (۱-۱) تشکیل *N*-آسیل‌ایمینیوم (۲۲) حاصل از اوره (۱۹) و بنزالدهید (۲۰) در شرایط اسیدی بیان کرد [۲۴]. سپس در مرحله‌ی بعد یون *N*-آسیل‌ایمینیوم (۲۲) با تاتومر اتیل‌استواسات (۲۳) واکنش می‌دهد و در نهایت با عمل حلق‌زایی و حذف آب، ۴،۳-دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-*H* (۲۶) تشکیل می‌شود [۲۵].

۱- تشکیل *N*-آسیل‌ایمینیوم (این مرحله به‌عنوان مرحله‌ی تعیین‌کننده‌ی سرعت شناخته شده است).

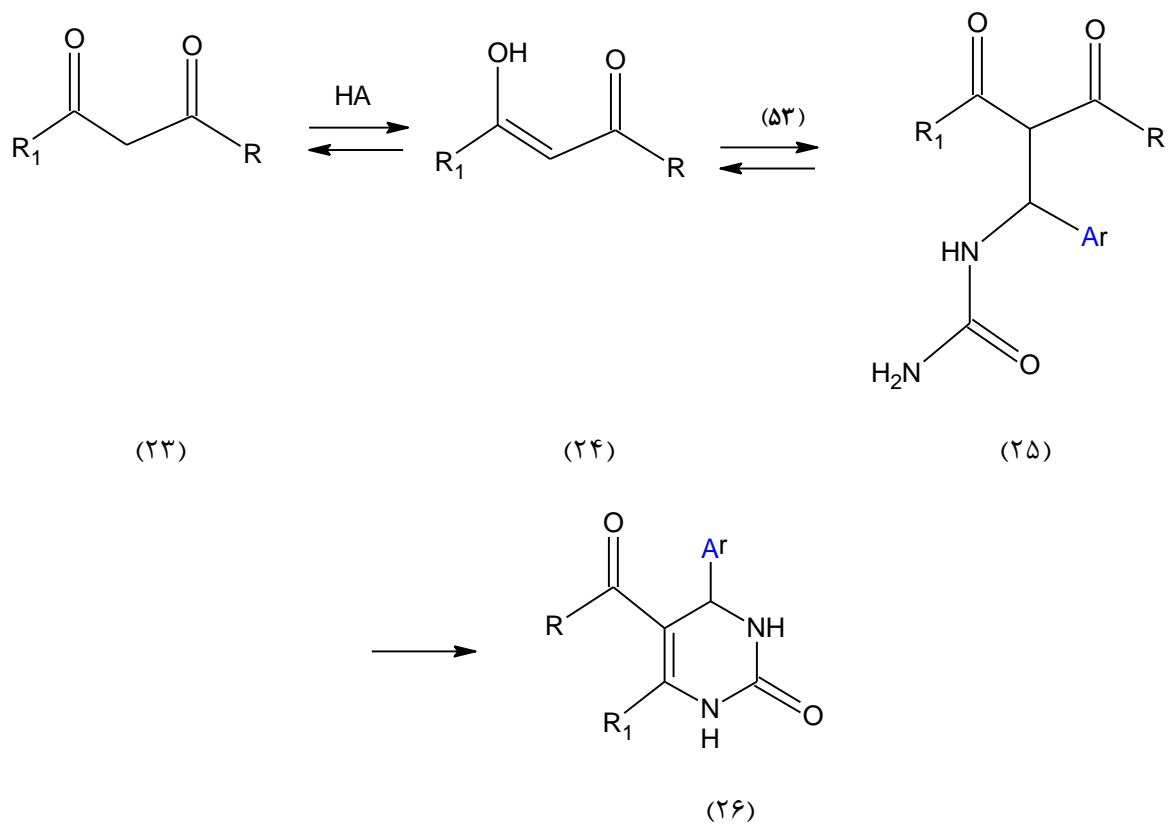


۲- افزایش نوکلئوفیلی، حلقه‌زایی و حذف آب

^۷. Multi Component Reaction (MCR)

^۸. Biginelli reaction or Biginelli condensation

^۹. Oliver Kappe



طرح (۱-۱): مکانیسم واکنش بیگینلی

۳-۱: کاربردها و خواص بیولوژیکی مشتقات پیریمیدین‌ها

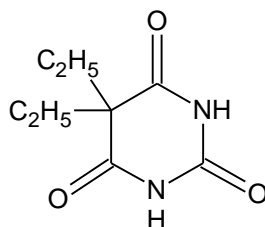
هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار مانند پیریمیدین و مشتقات آن در صنعت داروسازی اهمیت فراوانی دارند و

پیریمیدین‌ها دارای خاصیت ضد تیروئید، ضد تشنج، آرام‌بخش و آنتی بیوتیک می‌باشند [۲۶].

همچنین الکترون‌گاتیوی بالای این ترکیبات، سبب افزایش فعالیت مربوط به میکروبی‌شناسی، ضد باکتری و

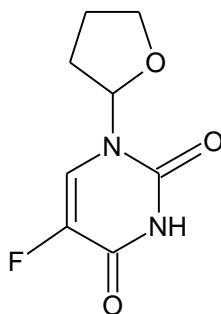
ضد قارچی می‌شود و حلالیت را کاهش می‌دهد [۲۷].

اوروتیک اسید^{۱۰} (۲۷) معروف به ویتامین B_{۱۲} که حامل مواد معدنی در رژیم غذایی می‌باشد دارای ساختار زیر است [۲۸].



(۲۷)

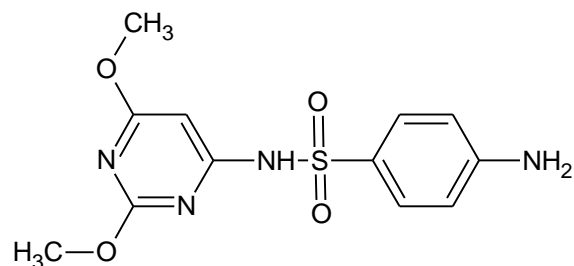
ترکیب دارویی دیگر از مشتقات اوراسیل با نام تگافور^۲ (۲۸) می‌باشد که در شیمی درمانی برای درمان سرطان روده استفاده می‌شود و این ترکیب دارای اتم فلئور در موقعیت ۵ بوده و ساختار آن به شکل زیر است [۲۹].



(۲۸)

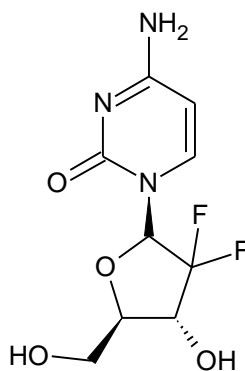
سولفادی‌متوکسین^۳ (۲۹) دارای کاربردهای بسیار فراوان از جمله درمان: عفونت‌های رحمی و غده معده، ورم لوزالمعده، التهاب گلو، ذات‌الریه، آبسه و زخم اسهال می‌باشد و همچنین در حیوانات به ویژه سگ، برای درمان انترایتیس^۴ همراه با کوکسیدایزیس^۵ کاربرد دارد [۳۰].

۱. Orotic Acid
 ۲. Tegafur
 ۳. Sulfadimethoxine
 ۴. Enteritis
 ۵. Coccidiosis



(۲۹)

جمسیتابین^{۱۱} (۳۰) دارای خواص درمانی سرطان ریه و لوزالمعده می‌باشد [۳۰].



(۳۰)

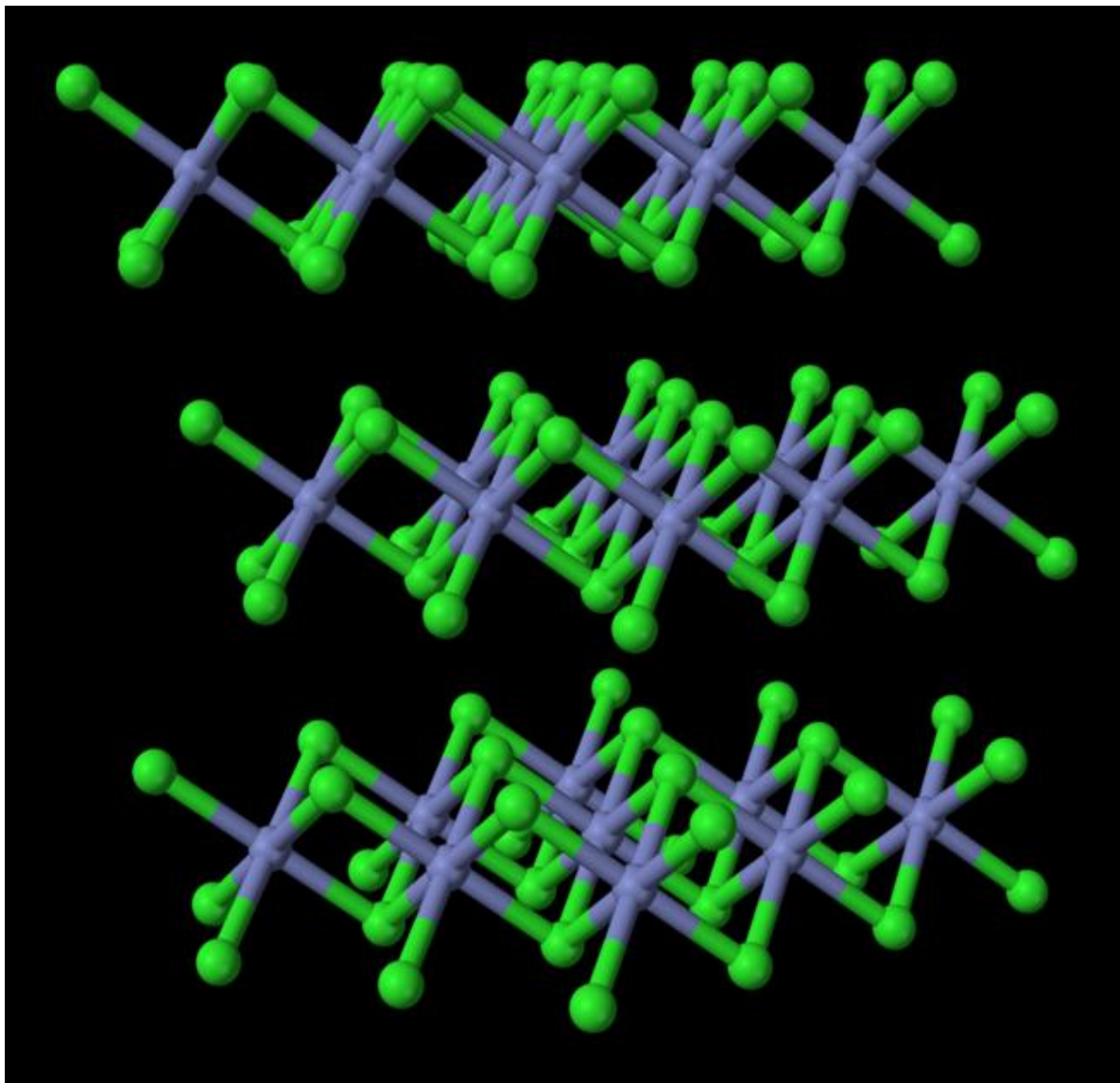
۴-۱: کمپلکس کبالت (II) کلرید و باز پتاسیم یدید

عنصر کبالت جزء عناصر واسطه بوده و ترکیبات آن دارای اعداد اکسیداسیون II و III می‌باشند. همچنین این عنصر ترکیباتی به صورت کمپلکسهای چهاروجهی $[CoCl_4]^{-2}$ و هشت‌وجهی $[Co(H_2O)_6]^{+2}$ تشکیل می‌دهد که در محلول‌های آبی، به صورت تعادلی با یکدیگر وجود داشته و این تعادل بیشتر به سمت هشت‌وجهی می‌باشد [۳۱].

۱. Gemcitabine

شکل هندسی این مولکول سطح مناسبی برای واکنش آماده می‌کند و محصول واکنش، سریعتر و با

بهره‌ی بالا به دست می‌آید [۳۲].



شکل (۱-۱): ساختار هگزاگونال کمپلکس [CoCl₂].

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج