

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



کارشناسی ارشد رشته شیمی (گرایش آلی)

عنوان:

سنتز آسان و تک مرحله‌ای مشتقات تترا هیدرو بنزو پیران  
و ۴,۳- دی هیدرو پیرانو کرومن با استفاده از  
کاتالیزور پای پیرازین تحت شرایط بدون حلال

استاد راهنما:

دکتر اکبر مبینی خالدي

استاد مشاور:

دکتر ناصر فروغی فر

پژوهشگر:

اعظم زهري

دانشگاه اراک

شهریور ۱۳۹۰

بسم الله الرحمن الرحيم

عنوان :

سننر آسان وتک مرحله‌ای مشتقات تترا هیدرو بنزو پیران و ۳،۴- دی هیدرو پیرانو  
کرومن با استفاده از کاتالیزور پای پیرازین تحت شرایط بدون حلال

توسط :

اعظم زهری

پایان نامه

ارائه شده به مدیریت تحصیلات تکمیلی به عنوان بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای  
اخذ درجه کارشناسی ارشد  
در رشته شیمی (گرایش آلی)

از

دانشگاه اراک

اراک - ایران

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با درجه عالی (۱۹/۵) نوزده و نیم

دکتر اکبر مبینی خالدی (استاد راهنما و رئیس کمیته) ..... استاد

دکتر ناصر فروغی فر (استاد مشاور) ..... استاد

دکتر علیرضا کریمی (دانشگاه اراک) ..... استادیار

شهریور ۱۳۹۰

حمد و ثنا بر یگانه بی همتایی که درخت به ربنای قنوتش بلند می‌شود  
و قامت موج در برابرش می‌شکند و سر تعظیم بر دریا می‌کوبد

پروردگارا تا چراغ هدایت تو روشن است مگذار گمراه بمانم و تا خزانه پایان ناپذیر  
تو از عطایا و مواهب سرشار است محتاجم نگردان و تا سایه رحمت تو بر سرم  
گسترده است مرا از طغیان و عصیان باز دار.

الهی شکر و سپاس تورااست که انجام چنین امری را برایم میسر گرداندی.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

به دو آیه و نشان پر مهر و صفایت، دو قدیس که خود امر کردی احسانشان کن  
ولی خود را در دریای احساسشان غرقاب یافتم، دو غیر متناهی در محبت، گذشت،  
ایثار، فداکاری و فضایل انسانی، که بهارم با وجود آنها سر سبز می شود و زمینم به  
عشق گامهای آنها می چرخد، آنان که وجودشان برایم همه مهر، توانشان رفت تا  
من توان یابم، موهایشان سفید گشت تا رویم سپید بماند و آنان که راستی قامت  
در شکستگی قامتشان تجلی یافت...

و تقدیم به برادرم حسین و خواهرم بهاره

که لبخند موفقیت در گرو تبسم حضور آنهاست...

با تقدیر و تشکر شایسته از استاد فرهیخته جناب آقای دکتر خالدی که همواره راهنمای من در این پایان نامه بودند، بسیار سپاسگذارم از استاد گرامی جناب آقای دکتر فروغی فر که مشاور من در این پایان نامه بودند.

از جناب آقای دکتر مقنیان که از ابتدای این پروژه صمیمانه و صبورانه با من همکاری کردند و تمامی دوستان خوبم که در طی این مدت از حضورشان بهره مند شدم از صمیم قلب سپاسگذارم.

اعظم زهری

شهریور یکهزار و سیصد و نود

I .....	فهرست	
III .....	چکیده	
	فصل اول: مقدمه	
۱-۱-۱ .....	واکنش‌های چند جزئی	۱
۱-۱-۱-۱ .....	واکنش‌های چند جزئی به‌عنوان یک روش سبز	۴
۱-۲-۱ .....	پیران‌ها	۱۰
۱-۲-۱-۱ .....	کاربردها و خواص دارویی ۴H-پیران‌ها	۱۱
۱-۲-۱-۲-۱ .....	سنتز ۲-آمینو-۴H-پیران‌ها از طریق واکنش دوجزیی	۱۴
۱-۲-۱-۳-۱ .....	سنتز ۲-آمینو-۴H-پیران‌ها از طریق واکنش سه جزئی و بیشتر	۱۵
	فصل دوم: بخش تجربی	
۱-۲-۱-۱-۲ .....	مواد مصرفی و تجهیزات	۲۴
۱-۲-۱-۲-۲ .....	تهیه ۴و۳ - دی‌هیدرو پیرانو [C] کرومن (1a-h) و (2a-f)	۲۴
۱-۲-۱-۲-۲-۲ .....	روش عمومی تهیه ۴و۳ - دی‌هیدرو پیرانو [C] کرومن تحت شرایط بدون حلال	
۲۵ .....		
	فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری	
۱-۲-۱-۳-۱-۳ .....	۴و۳ - دی‌هیدرو پیرانو [C] کرومن (1a-h) و (2a-f)	۳۱
	فصل چهارم: طیف‌ها	
۱-۴-۱ .....	طیف IR ترکیب 1c	۴۳
۲-۴-۲ .....	طیف <sup>1</sup> H-NMR ترکیب 1c در حلال DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	۴۴
۳-۴-۳ .....	طیف <sup>13</sup> C-NMR ترکیب 1c در حلال DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	۴۵
۴-۴-۴ .....	طیف IR ترکیب 1f	۴۶

شکل ۴-۵ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1f در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۴۷
شکل ۴-۶ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1f در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۴۸
شکل ۴-۷ : طیف IR ترکیب 1h .....	۴۹
شکل ۴-۸ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1h در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۵۰
شکل ۴-۹ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1h (باز شده).....	۵۱
شکل ۴-۱۰ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1h در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۵۲
شکل ۴-۱۱ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1h (باز شده).....	۵۳
شکل ۴-۱۲ : طیف IR ترکیب 2d .....	۵۴
شکل ۴-۱۳ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2d در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۵۵
شکل ۴-۱۴ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2d (باز شده).....	۵۶
شکل ۴-۱۵ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2d در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۵۷
شکل ۴-۱۶ : طیف IR ترکیب 2e.....	۵۸
شکل ۴-۱۷ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2e در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۵۹
شکل ۴-۱۸ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2e در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۶۰
شکل ۴-۱۹ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2e باز شده .....	۶۱
شکل ۴-۲۰ : طیف IR ترکیب 2f .....	۶۲
شکل ۴-۲۱ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2f در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۶۳
شکل ۴-۲۲ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2f در حلال $\text{DMSO-}d_6$ .....	۶۴
شکل ۴-۲۳ : طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2f باز شده .....	۶۵
منابع و مأخذ.....	۶۶

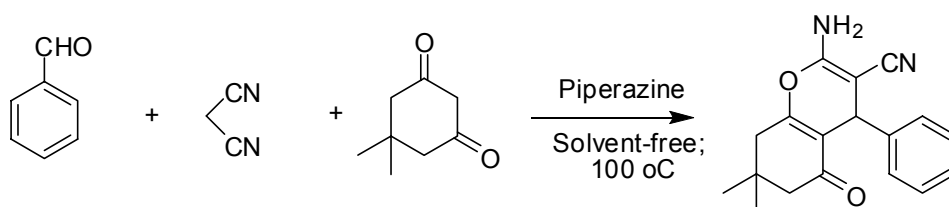


## چکیده

فرایندی که در آن دو یا چند ترکیب قابل دسترس به طور همزمان و به صورت تک ظرف تولید محصول نمایند، واکنش چند جزئی نامیده می‌شود. واکنش‌های چند جزئی ابزار فوق العاده‌ای در شیمی ترکیبی هستند. این واکنش‌ها بسیاری از اصول شیمی سبز از قبیل، آب به‌عنوان حلال، انجام واکنش در شرایط بدون حلال، اقتصاد اتمی، گزینش پذیری بالا، کم بودن زمان واکنش و بازده بالا و... را رعایت می‌کنند.

بر این اساس سنتز مشتقات ۴و۳ - دی هیدرو پیرانو [C] کرومن توسط واکنش چند جزئی، در شرایط بدون حلال با استفاده از آلدئیدهای مختلف و در حضور پای پیرازین و در دمای ۱۰۰°C انجام شد از مزایای این سنتز بازده بالای واکنش، زمان کوتاه و سادگی عملیات است (طرح ۱).

۴H- پیران‌ها و مشتقات آن‌ها به علت خواص بیولوژیکی متعددشان مانند فعالیت‌های ضد تشنج، ادرار آور، ضد انعقاد خون، ضد سرطان، ضد شوک، ضد آنا فیلاکتیک (حساسیت به پروتئین) مورد توجه قرار گرفته‌اند. به‌علاوه این ترکیبات به‌عنوان تقویت کننده حافظه برای درمان بیماری‌های عصبی مانند بیماری آلزایمر، تحلیل اعصاب محیطی، بیماری هانتینگتون، پارکینسون، سندروم داون و زوال عقل ناشی از ایدز به‌کار برده شده‌اند.



طرح ۱

# فصل اول

## مقدمه و تئوری

## ۱- مقدمه:

۱-۱- واکنش‌های چند جزئی<sup>۱</sup>:

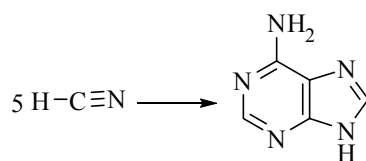
به طور کلی واکنش‌های بیش از دو ماده شروع کننده را واکنش‌های چند جزئی (MCRs) می‌نامند. این واکنش‌ها روشی برای تولید ترکیبات پیچیده و متنوع که دارای بهره بالاست هستند. واکنش‌های چند جزئی ابزار فوق العاده‌ای در شیمی ترکیبی هستند. تعداد زیادی از مواد شیمیایی آلی توسط واکنش‌های چند جزئی تشکیل شده‌اند، یعنی تبدیل بیش از دو جزء به طور مستقیم به محصول به صورت تک ظرف<sup>۲</sup>. این واکنش‌ها بسیاری از اصول شیمی سبز از قبیل، آب به‌عنوان حلال، انجام واکنش در شرایط بدون حلال، اقتصاد اتمی<sup>۳</sup>، گزینش پذیری بالا، کم بودن زمان واکنش و بازده بالا و ... را رعایت می‌کنند [۱].

یکی از اصول شیمی سبز، استفاده از آب به‌عنوان حلالی سبز و زیست سازگار و حلال انتخابی طبیعت برای سنتز و ساخت ترکیبات حیاتی است. در نقطه مقابل، روش‌های موجود برای ساخت ترکیبات پیچیده، ما را از محیط بیو سنتزی دور کرده است [۲]. در حقیقت باید گفت که بسیاری از واکنش‌های شیمیایی در حضور آب امکان پذیر نیستند [۳]. آب از لحاظ قیمت، دسترسی، ایمنی و ضررهای زیست محیطی یکی از سبزترین حلال‌ها می‌باشد، اما به دلیل حلالیت پایین بیشتر ترکیبات آلی در آب و واکنش پذیری بالای آب با برخی ترکیبات آلی فلزی، استفاده از آب به‌عنوان حلال تا قبل از سال ۱۹۸۰ میلادی تنها به واکنش‌های هیدرولیز محدود شده بود. تبدیل‌های شیمیایی در حلال‌های آبی برای شیمی‌دانان آلی موضوع

---

<sup>۱</sup> Multi-Component Reactions<sup>۲</sup> One-Pot<sup>۳</sup> Atom Economy

جدیدی نیست و سال‌های زیادی توجه آنان را به خود معطوف کرده است [۴]. در حال حاضر اکثر واکنش‌های چند جزئی یا به صورت بدون حلال و یا در محیط آبی انجام می‌گیرد. وقوع واکنش‌های چند جزئی در طبیعت امری متداول است به طوری که برخی معتقدند، مولکول آدنین از تراکم پنج مول سیانید هیدروژن که زمانی به طور فراوان در اتمسفر زمین وجود داشته است تولید شده است (طرح ۱-۱) [۵].



### طرح ۱-۱

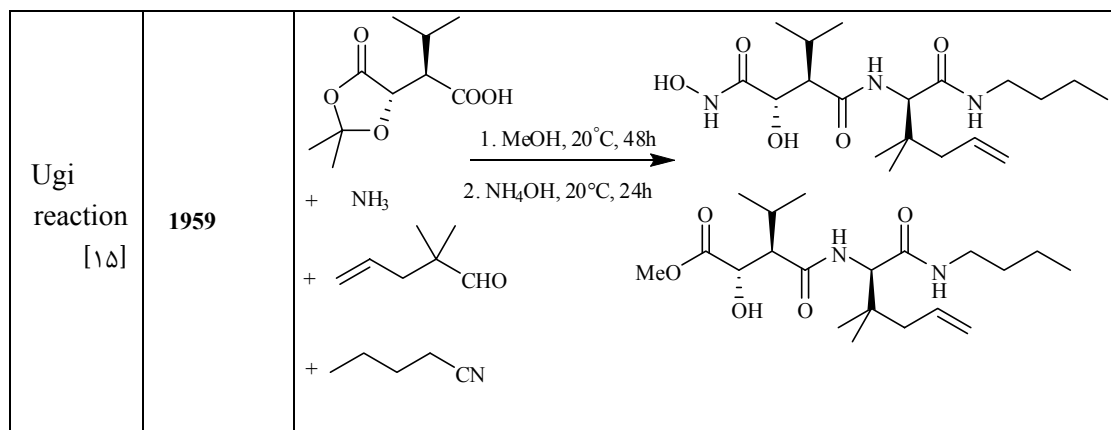
ولی، اولین گزارش واکنش‌های چند جزئی در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر<sup>۱</sup> انجام شد که منجر به تشکیل مشتقات  $\alpha$ -آمینو نیتریل گردید [۶]. جدول (۱-۱) خلاصه ای از سیر تاریخی واکنش‌های چند جزئی را نمایش می‌دهد.

جدول (۱-۱) - تاریخچه واکنش‌های چند جزئی

نام واکنش	سال گزارش	شمای واکنش
Strecker synthesis [۶] s	1850 (1838)	
Hantzsch dihydropyridine synthesis [۷] s	1882	

<sup>۱</sup> Sterker

Rad ziszewski imidazole synthesis [۸] s	1882	
Hantzsch pyrrole synthesis [۹] s	1890	
Biginelli reaction [۱۰]	1891	
Mannich reaction [۱۱]	1912	
Robinson synthesis [۱۲] s	1917	
Pascherini reaction [۱۳]	1921	
Bucherer- Bergs hydantoin synthesis [۱۴] s	1941	



با توجه به اهمیت واکنش‌های چند جزئی در شیمی آلی، بهینه سازی گزارش‌های قبلی از نظر کاهش زمان واکنش، عدم استفاده از حلال یا استفاده از حلال‌های دوست دار محیط زیست، افزایش بازده واکنش‌ها و ... همراه با بسط و توسعه روش‌های جدید امری کاملاً ضروری به نظر می‌رسد.

### ۱-۱-۱- واکنش‌های چند جزئی به‌عنوان یک روش سبز:

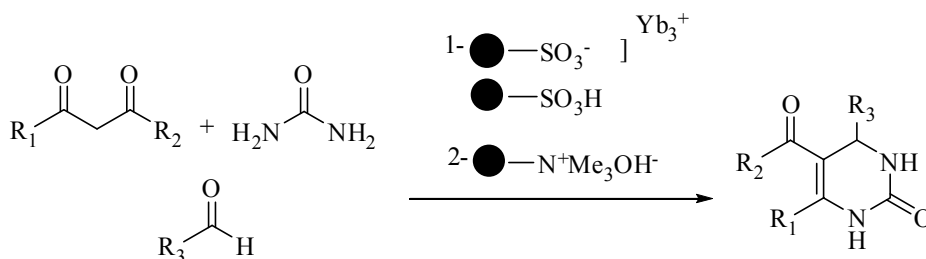
یکی از سنتزهای قدیمی و متداول توسط واکنش‌های چند جزئی، سنتز ۳ و ۴-دی هیدروپیریمیدین ۲-اون<sup>۱</sup> (DHPMs) است که با کاتالیزورهای متفاوتی انجام شده است. در طرح (۱-۲) این سنتز توسط یک نوار پلیمری متصل به Yb(III) به‌عنوان کاتالیزور در شرایط بدون حلال انجام گرفته و بازده این واکنش بسیار خوب گزارش شده است. دی هیدرو پیریمیدین‌های استخلاف شده<sup>۲</sup> عموماً از تراکم حلقوی بتا-کتو استرها، آلدهیدهای آروماتیک و اوره سنتز می‌شوند [۱۶]. این واکنش که واکنش بیجینلی<sup>۳</sup> نامیده می‌شود، نخستین بار در سال ۱۸۹۳ گزارش شده است. دی هیدرو پیریمیدین‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی از قبیل،

<sup>۱</sup> 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones

<sup>۲</sup> Substituted Dihydropyrimidines

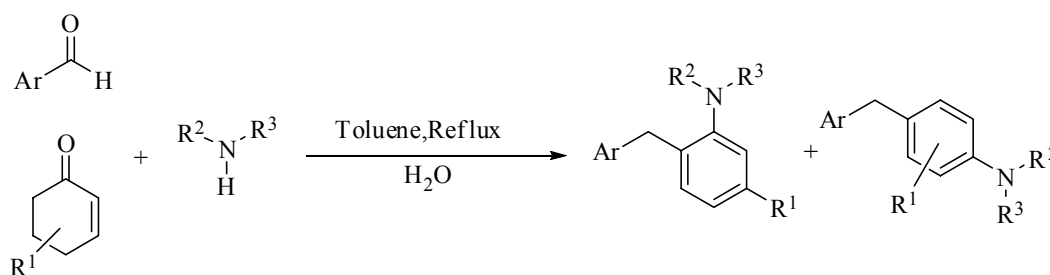
<sup>۳</sup> Biginelli

ضد تومور، ضد باکتری، ضد التهاب و اخیراً ضد فشار خون هستند. در مکانیسم این واکنش اعتقاد بر این است که ابتدا تراکم بین آلدهید و اوره انجام شده و محصول واسطه که ایمینیوم است به عنوان الکتروفیل به کتو استر که نوکلئوفیل است اضافه شده و کربونیل کتون تشکیل شده، با  $\text{NH}_2$  اوره وارد واکنش می‌شود و محصول نهایی تولید می‌شود [۱۷].



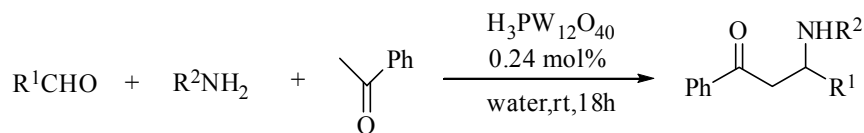
طرح ۱-۲

در سال ۲۰۰۵ استروس<sup>۱</sup> و همکارانش برای سنتز مشتقات آنیلین حاوی استخلاف روی نیتروژن، از سه جزء واکنش دهنده شامل آلدهید، سیکلو هگزن ۲-اون یا مشتقات دیگر و آمین که می‌تواند نوع اول یا دوم باشد استفاده کردند (طرح ۱-۳) [۱۸].



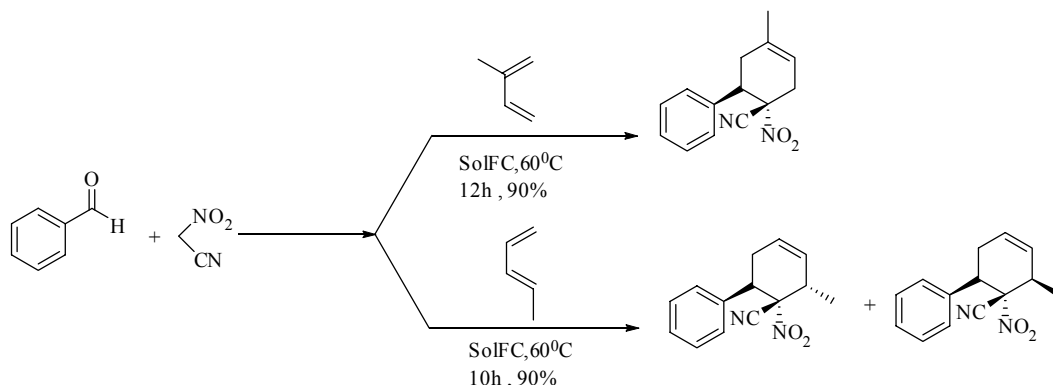
طرح ۱-۳

سنتز  $\beta$ -آمینو کربونیل در آب با استفاده از کاتالیزور هتروپولی اسید، شامل یک واکنش سه جزئی است که از طریق واکنش مانیک پیش می‌رود. اهمیت این ترکیبات سنتز شده به‌عنوان حد واسطه‌های سنتزی برای تولید ترکیبات دارویی می‌باشد (طرح ۱-۴) [۱۹].



### طرح ۱-۴

پیزو<sup>۱</sup> و همکارانش واکنش چند جزئی آلدئیدها و  $\alpha$ -دی‌ان‌ها را بررسی کرده‌اند. تراکم ناوانگل<sup>۲</sup> در دمای  $30^\circ\text{C}$  انجام شده و برای کامل شدن مرحله حلقه زایی دیلزآلدر، دما را تا  $120^\circ\text{C}$  افزایش داده و زمان مورد نیاز (۳ ساعت) به واکنش داده شده است. بازده محصولات بسیار عالی گزارش شده است (طرح ۱-۵) [۲۰].



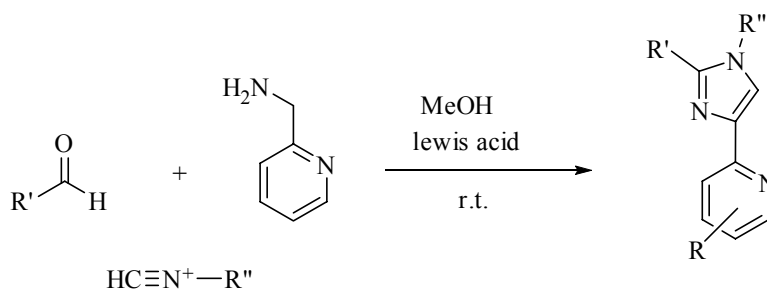
### طرح ۱-۵

ترکیبات ایمیدازول کاربردهای گوناگونی در داروسازی دارند و از این جهت بسیار مورد توجه دانشمندان شیمی هستند. در واکنش چند جزئی زیر سنتز ایمیدازول سه استخلافی با استفاده از لویس اسید، در حلال متانول و در دمای اتاق را مشاهده می‌کنید (طرح ۱-۶) [۲۱]:

<sup>۱</sup> Pizzo

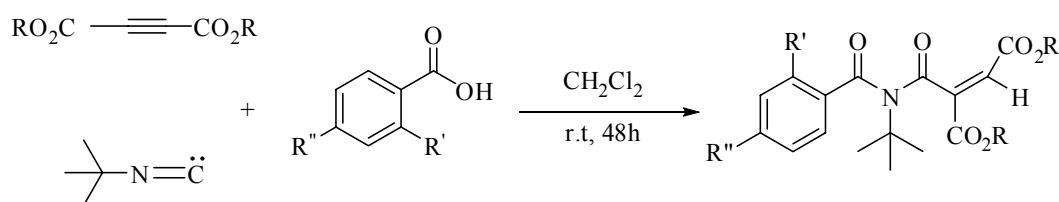
<sup>۲</sup> Knoevenagel





### طرح ۱-۶

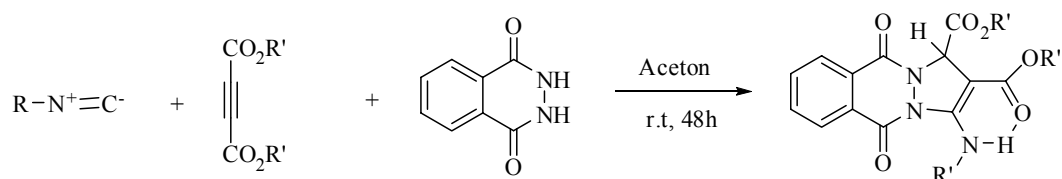
سنتز زیر یک واکنش چند جزئی و جهت گزین بین ایزوسیانیید و دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات در حضور کربوکسیلیک اسیدها برای سنتز دی الکیل (E)-۲-} [بنزوئیل (t- بوتیل<sup>۱</sup>) آمینو] کربونیل} ۲- بوتن دیوآت می باشد. این روش شامل مزیت‌هایی است از قبیل اینکه نه تنها واکنش انجام شده در شرایط خنثی انجام می‌گیرد، بلکه مواد واکنش را بدون هیچ فعالیت یا تاثیری می‌توان مخلوط کرد (طرح ۱-۷) [۲۲].



### طرح ۱-۷

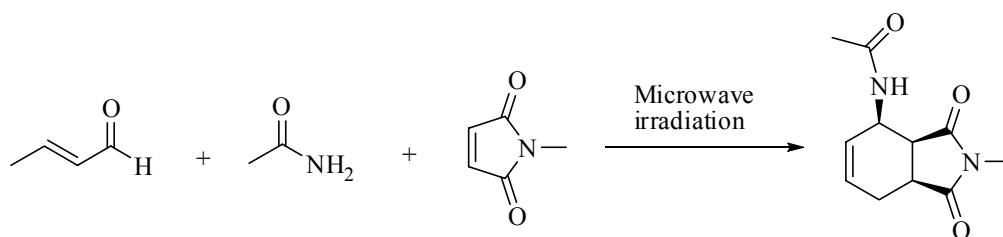
یکی دیگر از واکنش‌های متداول چند جزئی، واکنش سه جزئی شامل تراکم بین الکیل ایزوسیانیید با دی الکیل استیلنید کربوکسیلات در حضور فتال هیدرازید است که در دمای اتاق و در استون خشک، طی ۴۸ ساعت کامل گردیده است و محصول دی الکیل ۳- (الکیل آمینو) ۵ و ۱۰- دی اکسو ۵ و ۱۰- دی هیدرو ۱H- پیرازولو [۲و۱] فتالازین ۱ و ۲- دی کربوکسیلات با بازده خوب سنتز شده است (۷۷-۵۱٪) (طرح ۱-۸) [۲۳].

<sup>۱</sup> Tert-Butyl



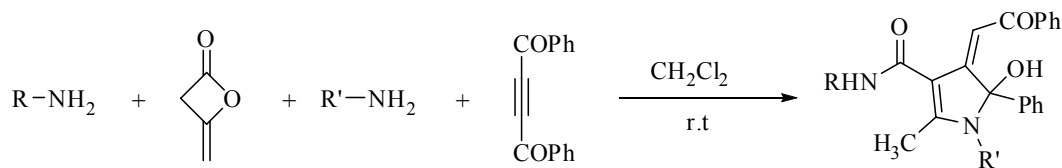
### طرح ۸-۱

واکنش چند جزئی بین آلدهید، آمید و دی‌انوفیل به ساده‌ترین صورت انجام می‌گیرد و تولید ۱- آمیدو ۲- سیکلو هگزن می‌نماید. استفاده از تابش مایکروویو، می‌تواند زمان واکنش را به میزان قابل توجهی کاهش دهد و بازده قابل مقایسه‌ای نسبت به انجام واکنش در شرایط بدون تابش مایکروویو دارد (طرح ۱-۹) [۲۴].



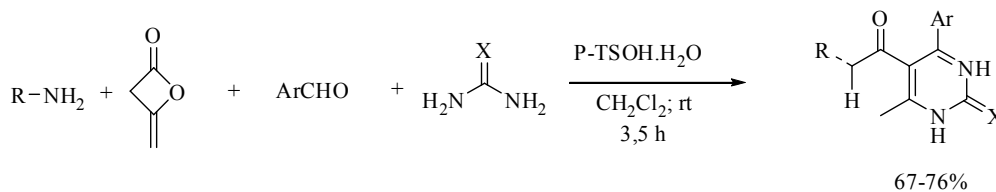
### طرح ۹-۱

دکتر علیزاده به همراه تیم تحقیقاتی‌اش یک سنتز تک ظرف برای تولید مشتقات ۴ و ۵- دی‌هیدرو ۱H- پیرول ۳- کربوکسامید با استفاده از افزایش یک آمین به دی‌کتن، و یک آمین نوع اول در حضور دی‌بنزوییل استیلن را گزارش کرده‌اند. ابتدا یک ترکیب ۱ و ۳- دی‌کربونیل از افزایش یک آمین به دی‌کتن تولید می‌شود، سپس به وسیله یک آمین نوع اول به دام افتاده و Z- ۳- الکیل آمینو N- الکیل ۲- بوتانامید تولید می‌شود که با دی‌بنزوییل استیلن واکنش داده و منجر به تشکیل محصول می‌شود (طرح ۱-۱۰) [۲۵].



### طرح ۱-۱۰

یکی دیگر از واکنش‌های چند جزئی، سنتز تک ظرف مشتقات ۵- کربوکسامیدهای استخلافی و ۳و۴- هیدرو پیریمیدین ۲- (۱H) اون است که با استفاده از آمین‌های آلیفاتیک یا آروماتیک و دی‌کتن و آلدهیدهای آروماتیک و اوره یا تیو اوره در حضور پاراتولون سولفونیک اسید به‌عنوان کاتالیست در شرایط ملایم در حلال دی‌کلرومتان و در دمای اتاق، در سال ۲۰۰۲ توسط تیم تحقیقاتی دکتر شعبانی گزارش گردید (طرح ۱-۱۱) [۲۶].



R= Benzyl and Allyl

Ar= ph, 4- ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3- NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4- BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> and 2-- Furyl

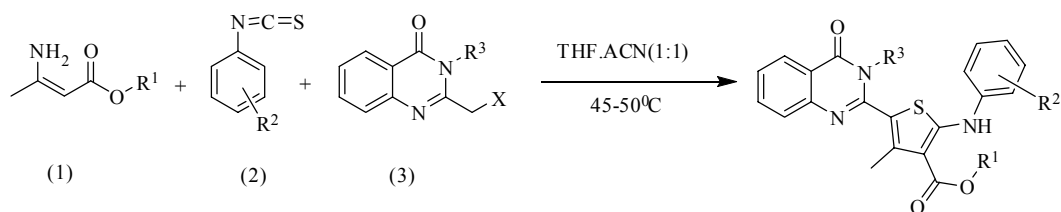
X= O and S

### طرح ۱-۱۱

هیتیش<sup>۱</sup> و گروه تحقیقاتی‌اش، سنتز کیونازولینون<sup>۲</sup> ۲- ایل ۴- استخلافی تیوفن را توسط واکنش‌های چند جزئی تک ظرف و با استفاده از آلکیل ۳- آمینوبوتانوات‌های مختلف و ایزو تیوسیانات‌ها و ۲- هالومتیل کیونازولینون‌ها در سال ۲۰۱۰ گزارش کرده‌اند. واکنش از طریق حلقه زایی درون مولکولی ۵- اگزو- تریگ (trig) پیش می‌رود (طرح ۱-۱۲) [۲۷].

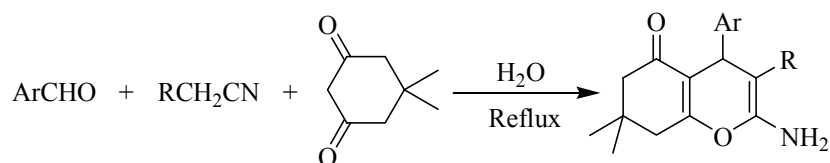
<sup>۱</sup> Hitesh

<sup>۲</sup> Quinazolinon


 $R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}(\text{CH}_3)_3$ 
 $R^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Cl}$ 
 $R^3 = \text{H}, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ 

### طرح ۱-۱۲

سنتر سه جزئی مشتقات تتراهیدرو بنزوپیران در سال ۲۰۰۷ توسط بندگان<sup>۱</sup> و همکارانش انجام گرفته است [۲۸]. در این واکنش مخلوطی از آلدهیدهای آروماتیک، ترکیبات دارای متیلن فعال و دایمدون در حلال آب تحت شرایط رفلکس، مشتقات مختلف تتراهیدرو بنزوپیرانها را تولید نمودند (طرح ۱-۱۳). سادگی جداسازی محصولات، شرایط خنثی و ملایم، راندمان و درجه خلوص بالای محصولات بدست آمده از مزیت‌های این واکنش بدون کاتالیست است.



### طرح ۱-۱۳