

سورة الاحقاف

١٣٩٩١



دانشگاه شهید بهشتی
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد (شیمی آلی)

عنوان:

سنتز مشتقات پیریدوپیریمیدین و پیریدودی پیریمیدین جدید و بررسی خواص ضد
باکتریایی آنها

نگارش:

مریم محمدی خاناپشتانی

استاد راهنما:

دکتر ایوب بازگیر

استاد مشاور:

دکتر خسرو جدیدی

۱۳۸۸/۱۰/۲

کتابخانه مرکزی
تسبیح دارک

بهمن ۱۳۸۷

۱۲۸۴۹۱

بسمه تعالی

« صورتجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۴۸۵۰/۲۰/ مورخ ۸۷/۱۰/۲۹ جلسه هیأت داوران ارزیابی پایان نامه خانم مریم محمدی خانا پشتانی به شماره شناسنامه ۴ صادره از رودسر متولد ۱۳۶۳ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی آلی

با عنوان :

تهیه مشتقات پیریدوپیریمیدین و پیریدو دی پیریمیدین جدید و بررسی خواص ضد باکتریایی آنها

به راهنمایی:

آقای دکتر ایوب بازگیر

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۸۷/۱۱/۹ 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 نمرة ۱۹۰۷ درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر ایوب بازگیر

۲- استاد مشاور: آقای دکتر خسرو جدیدی

۳- استاد داور: آقای دکتر یعقوب صرافى

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر مرتضی مهر داد

تقدیم به

مادر عزیزم

که بهترین معلم زندگیم است

پدر مهربانم

که همیشه پشتیبانم بوده

همسر

به خاطر همه‌ی گذشت‌ها و مهربانی‌هایش

و

برادران دلسوزم

تقدیر و شکر

به انجام رسیدن این پایان نامه مرهون راهنمایی ها و کمک های بزرگانی است که در مراحل مختلف لطف و مهربانی خود را از من دریغ نکردند. از این رو بر خود لازم می دانم از همه ی این عزیزان قدردانی نمایم.

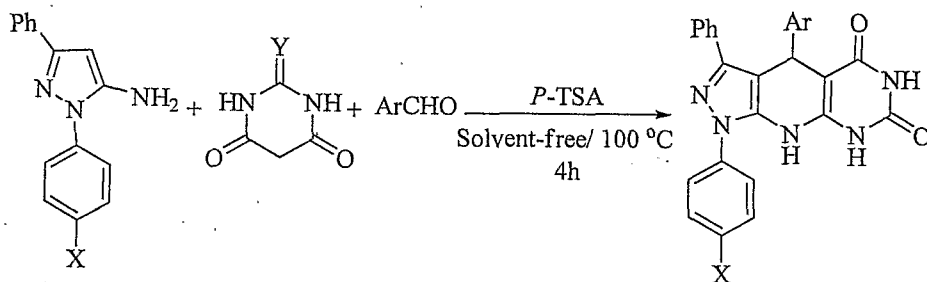
از استاد گرامی جناب آقای دکتر ایوب بازگیر که زحمت راهنمایی این پروژه را بر عهده داشتند و در این دوره، مشوقم برای آموختن بیشتر بوده اند و بازرگوانی های خویش همیشه مرا مورد لطف قرار داده اند، شکر و قدردانی می کنم. از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر خسرو جدیدی که مشاوره ی این پایان نامه را بر عهده داشتند بسیار سپاسگزارم.

از همسرم جناب آقای مهندس عادی که سهم به سزایی در نگارش این پایان نامه داشتند کمال شکر را دارم.

از همه دوستان و هم آزمایشگاه همایم که در طول این دوره مرا از لطف و کمک خویش بی نصیب نگذاشته اند صمیمانه سپاسگزارم.

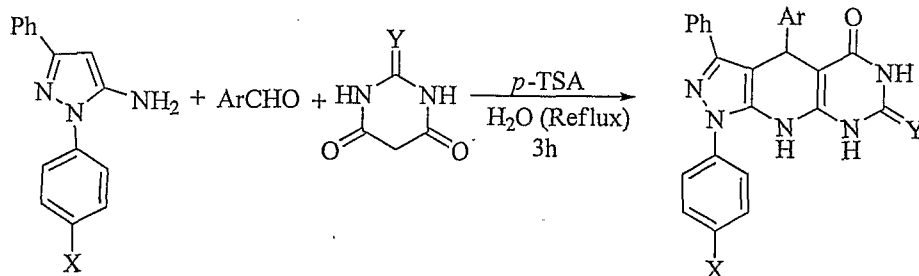
چکیده:

- واکنش بین ۱H-پیرازول-۵-آمین، باربیتوریک اسیدها و آلدهیدهای آروماتیک در مجاورت پاراتولوئن سولفونیک اسید در شرایط عاری از حلال جهت تهیه مشتقات جدید پیرازولو [۴',۳':۴,۵] پیریدو [۲,۳-d] پیریمیدین-دی‌اون گزارش شده است و خواص ضد باکتریایی این ترکیبات بررسی شده است.



- واکنش بین ۱H-پیرازول-۵-آمین، باربیتوریک اسید و آلدهیدهای آروماتیک در مجاورت

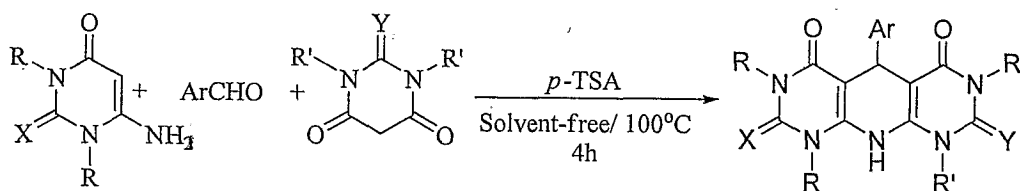
پاراتولوئن سولفونیک اسید در شرایط رفلکس آب جهت تهیه مشتقات جدید پیرازولو [۴',۳':۴,۵] پیریدو [۲,۳-d] پیریمیدین‌ها گزارش شده است.



- واکنش بین ۶-آمینو اوراسیل‌ها، باربیتوریک اسیدها و آلدهیدهای آروماتیک در مجاورت

پاراتولوئن سولفونیک اسید در شرایط عاری از حلال جهت تهیه مشتقات پیریدو[۲،۳-*d*:۵،۶-*d'*] دی‌پیر

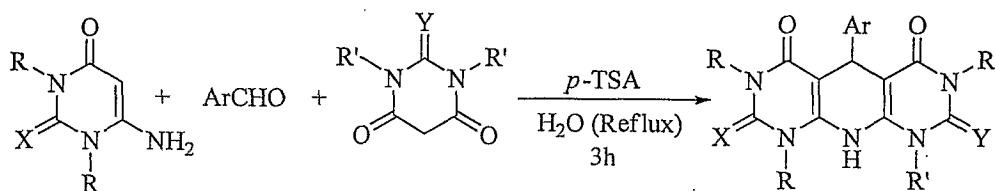
یمیدین‌ها گزارش شده است و خواص ضد باکتریایی این ترکیبات بررسی شده است.



- واکنش بین باربیتوریک اسید، ۶-آمینو-اوراسیل و آلدهیدهای آروماتیک در مجاورت پارا

تولوئن سولفونیک اسید در شرایط رفلکس آب جهت تهیه مشتقات پیریدو[۲،۳-*d*:۵،۶-*d'*] دی‌پیر

یمیدین‌ها گزارش شده است.



فهرست مطالب

- فصل اول شیمی پیریدوپیریمیدین‌ها ۱
- ۱-۱- مقدمه ۲
- ۱-۲- اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی پیریدوپیریمیدین ۵
- ۱-۳- روش‌های تهیه پیریدوپیریمیدین‌ها ۷
- ۱-۴- نتیجه‌گیری ۱۵
- فصل دوم تهیه مشتقات پیریدوپیریمیدین و پیریدودی‌پیریمیدین ۱۶
- ۱-۲- تعریف مسئله ۱۷
- ۲-۲- تهیه تک ظرف مشتقات پیرازولو[۳،۴':۵،۶]پیریدو[۲،۳-d] ... در محیط عاری از حلال ... ۱۸
- ۳-۲- بررسی فعالیت ضد باکتری مشتقات پیرازولو[۳،۴':۵،۶]پیریدو[۲،۳-d]پیریمیدین ۲۳
- ۴-۲- تهیه تک ظرف مشتقات دی‌هیدرو پیریدو[۲،۳-d:۵،۶-d] ... در محیط عاری از حلال ۲۵
- ۵-۲- بررسی فعالیت ضد باکتری مشتقات دی‌هیدرو پیریدو[۲،۳-d:۵،۶-d] دی‌پیریمیدین ۳۲
- ۶-۲- سنتز مشتقات متنوعی از پیرازولو[۳،۴':۵،۶]پیریدو[۲،۳-d] ... در رفلکس آب ۳۴
- ۷-۲- نتیجه‌گیری ۳۵
- فصل سوم بخش تجربی و داده‌های طیفی ۳۷
- ۱-۳- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی مورد استفاده ۳۸
- ۲-۳- تهیه ۴،۳،۱-تری فنیل-۹،۴-دی‌هیدرو پیرازولو[۳،۴':۵،۶] ... در محیط عاری از حلال ۳۹
- ۳-۳- تهیه ۴،۳،۱-تری فنیل-۹،۴-دی‌هیدرو پیرازولو[۳،۴':۵،۶] ... در رفلکس آب ۳۹
- ۴-۳- تهیه ۳،۱-دی‌متیل-۵-فنیل-۱۰،۹-دی‌هیدرو پیریدو[۲،۳-d:۵،۶-d] ... عاری از حلال ۴۰

۴۰	۵-۳-تهیه ۳,۱-دی متیل-۵-فنیل-۹,۱۰-دی هیدروپیریدو [۲,۳- <i>d</i> :۵,۶- <i>d</i>] ... در رفلاکس آب
۴۱	۶-۳-خصوصیات فیزیکی و داده‌های طیفی مشتقات پیرازولو ... پیریمیدین‌ها
۴۹	۷-۳-خصوصیات فیزیکی و داده‌های طیفی مشتقات دی هیدروپیریدو ... دی پیریمیدین‌ها
۵۶	مراجع
۵۹	پیوست
۶۰	طیف IR ترکیب ۵۱a
۶۱	طیف ¹ H NMR ترکیب ۵۱a
۶۲	طیف ¹³ C NMR ترکیب ۵۱a
۶۳	طیف Mass ترکیب ۵۱a
۶۴	طیف IR ترکیب ۵۱b
۶۵	طیف ¹ H NMR ترکیب ۵۱b
۶۶	طیف ¹³ C NMR ترکیب ۵۱b
۶۷	طیف Mass ترکیب ۵۱b
۶۸	طیف IR ترکیب ۵۱c
۶۹	طیف ¹ H NMR ترکیب ۵۱c
۷۰	طیف ¹³ C NMR ترکیب ۵۱c
۷۱	طیف Mass ترکیب ۵۱c
۷۲	طیف IR ترکیب ۵۱d
۷۳	طیف ¹ H NMR ترکیب ۵۱d
۷۴	طیف ¹³ C NMR ترکیب ۵۱d

٧٥.....	طيف Mass تركيب ٥١d
٧٦.....	طيف IR تركيب ٥١e
٧٧.....	طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ٥١e
٧٨.....	طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ٥١e
٧٩.....	طيف IR تركيب ٥٣a
٨٠.....	طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ٥٣a
٨١.....	طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ٥٣a
٨٢.....	طيف Mass تركيب ٥٣a
٨٣.....	طيف IR تركيب ٥٣b
٨٤.....	طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ٥٣b
٨٥.....	طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ٥٣b
٨٦.....	طيف Mass تركيب ٥٣b
٨٧.....	طيف IR تركيب ٥٣c
٨٨.....	طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ٥٣c
٨٩.....	طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ٥٣c
٩٠.....	طيف Mass تركيب ٥٣c
٩١.....	طيف IR تركيب ٥٣d
٩٢.....	طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ٥٣d
٩٣.....	طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ٥٣d
٩٤.....	طيف Mass تركيب ٥٣d
٩٥.....	طيف IR تركيب ٥٣e

٩٦.....	طيف ^1H NMR تركيب ٥٣e
٩٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥٣e
٩٨.....	طيف IR تركيب ٥٥a
٩٩.....	طيف ^1H NMR تركيب ٥٥a
١٠٠.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥٥a
١٠١.....	طيف Mass تركيب ٥٥a
١٠٢.....	طيف IR تركيب ٥٥b
١٠٣.....	طيف ^1H NMR تركيب ٥٥b
١٠٤.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥٥b
١٠٥.....	طيف IR تركيب ٥٥c
١٠٦.....	طيف ^1H NMR تركيب ٥٥c
١٠٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٥٥c
١٠٨.....	طيف Mass تركيب ٥٥c
١٠٩.....	طيف IR تركيب ٦٤a
١١٠.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٤a
١١١.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٤a
١١٢.....	طيف Mass تركيب ٦٤a
١١٣.....	طيف IR تركيب ٦٤b
١١٤.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٤b
١١٥.....	طيف Mass تركيب ٦٤b
١١٦.....	طيف IR تركيب ٦٤c

١١٧.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٤c
١١٨.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٤c
١١٩.....	طيف IR تركيب ٦٤d
١٢٠.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٤d
١٢١.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٤d
١٢٢.....	طيف Mass تركيب ٦٤d
١٢٣.....	طيف IR تركيب ٦٤e
١٢٤.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٤e
١٢٥.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٤e
١٢٦.....	طيف Mass تركيب ٦٤e
١٢٧.....	طيف IR تركيب ٦٧a
١٢٨.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٧a
١٢٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٧a
١٣٠.....	طيف IR تركيب ٦٧b
١٣١.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٧b
١٣٢.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٧b
١٣٣.....	طيف Mass تركيب ٦٧b
١٣٤.....	طيف IR تركيب ٦٧c
١٣٥.....	طيف ^1H NMR تركيب ٦٧c
١٣٦.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٦٧c
١٣٧.....	طيف Mass تركيب ٦٧c

١٣٨.....	طيف IR تركيب ٧٠a
١٣٩.....	طيف ^1H NMR تركيب ٧٠a
١٤٠.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٧٠a
١٤١.....	طيف Mass تركيب ٧٠a
١٤٢.....	طيف IR تركيب ٧٠b
١٤٣.....	طيف ^1H NMR تركيب ٧٠b
١٤٤.....	طيف Mass تركيب ٧٠b
١٤٥.....	طيف IR تركيب ٧١a
١٤٦.....	طيف ^1H NMR تركيب ٧١a
١٤٧.....	طيف Mass تركيب ٧١a
١٤٨.....	طيف IR تركيب ٧١b
١٤٩.....	طيف ^1H NMR تركيب ٧١b
١٥٠.....	طيف Mass تركيب ٧١b
١٥١.....	طيف IR تركيب ٧١c
١٥٢.....	طيف ^1H NMR تركيب ٧١c
١٥٣.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٧١c

فصل اول

شیمی پیریدو پیریمیدین‌ها

۱-۱- مقدمه

امروزه علاوه بر سنتزهای چند مرحله‌ای متداول، بسیاری از ترکیبات آلی از طریق واکنش‌های چند جزئی^۱ (MCRs) تهیه می‌شوند. در این نوع واکنش‌ها بیش از دو واکنشگر مستقیماً و به صورت تک ظرف به فراورده نهایی تبدیل می‌شوند [۱]. با توجه به اینکه واکنش‌های چند جزئی بسیاری از شرایط یک سنتز ایده‌ال را دارا می‌باشند، امروزه مورد توجه بسیاری از شیمیدان‌ها قرار گرفته‌اند. یک سنتز ایده‌ال علاوه بر ناحیه‌گزین^۲، شیمی‌گزین^۳، فضاگزین^۴ بودن می‌بایست دارای شرایط زیر نیز باشد [۲]:

- در دسترس بودن مواد اولیه

- ساده بودن فرایند انجام واکنش

- تک ظرف بودن

- بهره بالا

1. Multi Component Reactions
2. Regioselectiv
3. Chemoselectiv
4. Stereoselective

- ایمن بودن واکنش

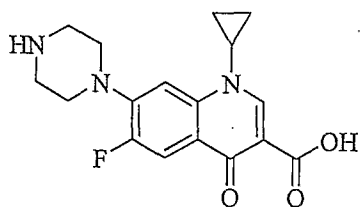
- سازگار بودن با محیط زیست

- مقرون به صرفه بودن از لحاظ نیروی انسانی، زمان انجام واکنش و سایر هزینه‌ها

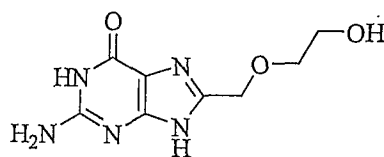
با گسترش و ابداع روش‌های جدید چند جزئی، توجه به این گونه واکنش‌ها جهت تهیه ترکیبات آلی حائز اهمیت از نظر کمی و کیفی در حال افزایش می‌باشد. بسیاری از ترکیبات هتروسیکل با استفاده از خصوصیات منحصر به فرد واکنش‌های چند جزئی تهیه می‌شوند.

بسیاری از ترکیبات آلی ساختار حلقوی دارند، ترکیبات کربوسیکلیک مولکول‌های حلقوی هستند که حلقه فقط از اتم‌های کربن تشکیل شده است بر عکس هتروسیکل‌ها، آنالوگ‌های آنها هستند که یک یا چند کربن حلقه با اتم غیر کربن تعویض شده است. متداول‌ترین سیستم‌های هتروسیکل دارای اکسیژن، نیتروژن یا هر دوی آنها می‌باشند.

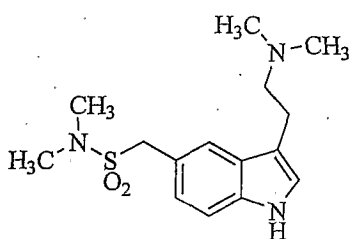
ترکیبات هتروسیکل محدوده استفاده وسیعی دارند. در میان انواع ترکیبات هتروسیکل با خواص دارویی می‌توان به ترکیب (۱) به عنوان ضد باکتری، ترکیب (۲) به عنوان ضد ویروس، ترکیب (۳) به عنوان داروی درمان میگرن، ترکیب (۴) برای درمان زخم معده و ترکیب (۵) برای جلوگیری از تهوع ناشی از شیمی درمانی اشاره نمود [۳].



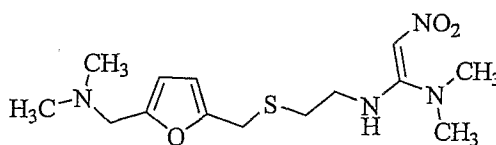
Ciproxin(1)



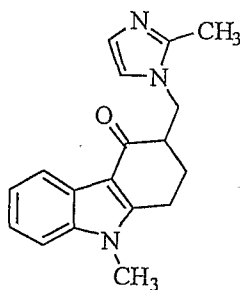
Acyclovir(2)



Somatriptan(3)



Rainitidin(4)



Ondanstron(5)

از جمله دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می‌توان ساختمان آنها را برای دستیابی به تغییر دلخواه در عملکرد دستکاری نمود.

از خصوصیت مهم در بسیاری از ترکیبات هتروسیکل این است که گروه‌های فعال می‌توانند به عنوان استخلاف یا بخشی از خود سیستم حلقوی ظاهر شوند. به عنوان مثال نیتروژن بازی می‌تواند هم به صورت استخلاف آمینو و هم به صورت بخشی از حلقه ظاهر شود. این به آن معناست که ساختمان‌ها کاملاً متنوع هستند و به این وسیله گروه‌های فعال را در دسترس قرار داده یا تقلید می‌کنند. تخمین زده شده که بیش از نیمی از اطلاعات شیمیایی منتشر شده به طریقی با سیستم‌های هتروسیکلی در ارتباط هستند.

پیریدوپیریمیدین‌ها از جمله ترکیبات هتروسیکل با خواص بسیار مهم دارویی بوده که در سال‌های اخیر توجه بسیاری از شیمیدان‌ها و بیوشیمیدان‌ها را به خود معطوف نموده است. بنابراین ما نیز با

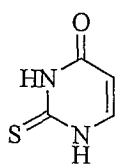
توجه به اهمیت واکنش‌های چند جزئی، در این پژوهش تلاش نمودیم روشی چند جزئی و نوین جهت تهیه مشتقات جدیدی از پیریدوپیریمیدین ارائه نماییم.

۲-۱- اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی پیریدوپیریمیدین

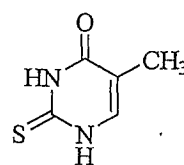
حلقه اوراسیل [پیریمیدین-۲،۴(۳H،۴H)دی‌اون] و مشتقات آن مهم‌ترین هتروسیکل‌هایی هستند که خاصیت دارویی آنها به وفور مورد بررسی قرار گرفته و همچنین جزء اصلی بسیاری از داروهای شناخته شده و ترکیبات طبیعی با اهمیت می‌باشند.

در سال ۱۹۴۳ آستوود^۱ نشان داد تیواوراسیل (۶) و بسیاری از مشتقات این ترکیب خاصیت ضد تیروئیدی دارند [۴]. به طور کلی وجود استخلاف روی گوگرد یا نیتروژن از فعالیت ضد تیروئیدی آن می‌کاهد، در حالی که وجود استخلاف در موقعیت ۵ یا ۶ این ملکول سبب افزایش فعالیت آن می‌گردد. برای نمونه تیمین (۷) به عنوان یک داروی ضد تیروئید به کار برده می‌شود [۵،۶].

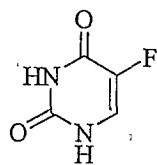
۵-فلوئورو اوراسیل (۸) به طور گسترده برای درمان سرطان‌های روده، سینه و گردن مورد بررسی قرار گرفته است [۷]. زیدوودین (۹) یک داروی ضد ویروس است که در درمان ایدز به کار گرفته می‌شود [۸].



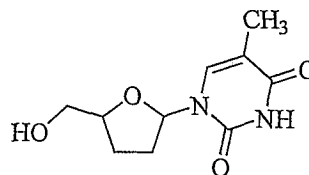
Thiourasil(6)



Thymine(7)



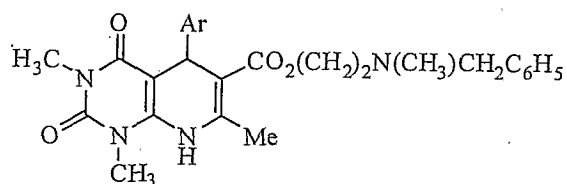
5-Flourouracil(8)



Zidovudine(9)

¹. Astwood

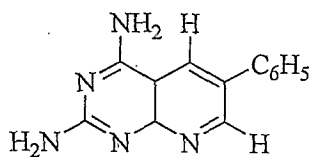
در این میان، پیریدوپیریمیدین‌ها که از مشتقات بسیار مهم اوراسیل می‌باشند، به خاطر کاربردهای متنوع دارویی و بیولوژیکی دارای اهمیت ویژه‌ای هستند. به عنوان مثال پیریدو[۳،۲-*d*]پیریمیدین‌های (۱۰) خاصیت تنظیم‌کنندگی فشار خون دارد [۹].



(10)

همچنین ۴،۲-دی‌آمینوپیریدو[۳،۲-*d*]پیریمیدین (۱۱) و مشتقات آن در شیمی درمانی مورد

استفاده قرار می‌گیرند [۱۰].



(11)

به طور کلی، با بررسی اجمالی مقالات و گزارش‌های علمی موجود، می‌توان خواص این دسته از

ترکیبات را به صورت زیر خلاصه نمود [۴-۱۳]:

- خاصیت ضد تومور
- خاصیت ضد ویروس
- خاصیت ضد باکتری
- خاصیت ضد قارچ
- خاصیت ضد حساسیت
- خاصیت ضد تیروئید

- خاصیت ضد برونشیت

بنابراین به واسطه اهمیت فراوان این گونه ترکیبات، مدت‌هاست که تلاش‌های زیادی جهت تهیه مشتقات متنوعی از این دست در حال انجام می‌باشد که در ادامه به طور اختصار به مهم‌ترین آنها اشاره می‌شود.

۱-۳- روش‌های تهیه پیریدوپیریمیدین‌ها

هیروتا^۱ و همکارانش در سال ۱۹۸۱ با استفاده از واکنش‌های انتقال پیریمیدین به پیریدین روشی را برای تهیه پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین‌های (۱۵) معرفی کردند. در این روش ابتدا اوراسیل (۱۲) تحت رفلاکس در محلول اتانولی سدیم اتوکسید به مدت یک ساعت آنیون (۱۳) را بدست می‌دهد، سپس اوراسیل (۱۴) به آن اضافه شده و پس از رفلاکس به مدت ۹۵ ساعت محصول با بهره‌ی بالا حاصل می‌شود [۱۴].

^۱. Hirota