

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه اراک

دانشکده علوم پایه-گروه شیمی

رساله دکتری شیمی-آلی

سنتز ترکیبات پیریمیدینی با استفاده از واکنش‌های چند جزئی و

بررسی خواص آن‌ها

استاد راهنما

پروفسور ناصر فروغی فر

استاد مشاور

پروفسور اکبر مبینی خالیدی

پژوهشگر

طاهره مصلح

تابستان ۱۳۹۲

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سنتز ترکیبات پیریمیدینی با استفاده از واکنش‌های چند جزئی و بررسی
خواص آن‌ها

توسط:

طاهره مصلح

پایان نامه

ارائه شده به مدیریت تحصیلات تکمیلی به عنوان بخشی از فعالیت های تحصیلی

لازم برای اخذ درجه دکتری

در رشته شیمی آلی

از

دانشگاه اراک

اراک-ایران

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: عالی.....

پروفسور ناصر فروغی فر (استاد راهنما و رئیس کمیته)..... استاد

پروفسور اکبر مبینی خالدی (استاد مشاور)..... استاد

پروفسور حسین نعیمی (دانشگاه کاشان، مدعو خارجی)..... استاد

دکتر خلیل فقیهی (دانشگاه اراک، مدعو داخلی)..... دانشیار

دکتر علیرضا کریمی (دانشگاه اراک، مدعو داخلی)..... استادیار

شهریور ۱۳۹۲

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند.

بدون شک جایگاه و منزلت معلم، اجّل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه‌ی او، با زبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم. اما از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می‌کند و سلامت امانت‌هایی را که به دستش سپرده‌اند، تضمین؛ بر حسب وظیفه از معلمینی که از سایه وجودشان به این مرحله رسیده‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم.

باشد که این خردترین، بخشی از زحمات آنان را سپاس گوید.

تقدیم به همه آنان که حاصل بودنشان رمز موفقیتیم
شد

پدرم

به او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی یا
سختوت، سکوت و مهربانی اش

مادرم

دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه
رنج بود و وجودش برایم همه مهر
با بوسه بر دستانشان

خواهرم

فرشته کوچک زندگیم

برادرانم

که دلگرمم به بودنشان

تقدیم به همسر

پناه خستگی و امید بودنم

که در سایه همیاری و همدلی او به این منظور نائل

شدم.

چکیده

سنتز ترکیبات پیریمیدینی با استفاده از واکنش‌های چند جزئی و بررسی خواص آن‌ها

طاهره مصلح

سنتز ترکیبات پیریمیدینی به علت خواص بیولوژیکی متنوع، مورد توجه خاص قرار گرفته است. بنابراین چند دسته متفاوت از این ترکیبات، در شرایط گوناگون از جمله رفلاکس، حرارت در محیط بدون حلال و ماکروویو، از طریق واکنش چند جزئی سنتز گردیدند و در نهایت خواص بیولوژیکی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

در بخش اول این پژوهش، در یک واکنش شبه بیجینی با استفاده از بنزالدهید یا سالیسیل آلدهید، اوره یا تیواوره و انواع کتون‌ها در حضور کلریدریک‌اسید به عنوان کاتالیزور، مشتقات جدید پیریمیدینی سنتز گردیدند. در تعدادی از این واکنش‌ها علاوه بر واکنش بیجینی واکنش افزایش مایکل نیز انجام شد که در نتیجه آن ترکیبات پیریمیدینی حاوی پل اکسیژن تشکیل گردیدند. این واکنش در حضور تری اتیل آمونیوم بنزیل کلرید به عنوان کاتالیزور و در شرایط بدون حلال و همچنین با استفاده از ماکروویو انجام گردید. (طرح ۱-۳)

در دومین بخش، در یک تراکم سه جزئی با استفاده از اوره یا تیواوره، انواع آلدهیدهای آروماتیک، باربیتوریک یا تیوباربیتوریک اسید، در محیط اتانول و تری فلئورواستیک‌اسید به عنوان کاتالیزور، مشتقات جدید پیریمیدوپیریمیدین سنتز گردیدند. این واکنش در شرایط بدون حلال با کاتالیزور تری اتیل بنزیل آمونیوم کلرید و همچنین با استفاده از ماکروویو نیز تکرار گردید. (طرح ۲-۳)

در ادامه، ترکیبات حاوی دو حلقه پیریمیدین از واکنش دی آلدئید، اوره یا تیواوره و بتا دی کربونیل در شرایط گوناگون شامل رفلاکس در شرایط اسیدی و قلیایی، یا با کاتالیزور تری اتیل بنزیل آمونیوم کلرید و بدون حلال و همچنین با تابش امواج ریزموج تهیه شدند. (طرح ۳-۳)

در انتها، ۲-آمینو-۳-سیانوپیورانها در یک واکنش چند جزئی سنتز گردیدند و سپس ترکیبات حاصل با تری اتیل ارتوفرمات و استیک انیدرید در دی اکسان واکنش داده و محصولات به دست آمده با استفاده از آمونیاک و انواع آمین‌های نوع اول به پیریمیدین تبدیل شدند. (طرح ۳-۶)

استفاده از روش چند جزئی در سنتز این مشتقات پیریمیدینی، باعث بالا رفتن بازده، کوتاه شدن زمان و خلوص بالای محصول گردید. در بررسی خاصیت ضد باکتریایی، تعدادی از این محصولات خاصیت ضد باکتریایی مناسبی از خود نشان دادند.

کلمات کلیدی: پیریمیدین، واکنش چندجزئی، ضد باکتریایی، بیجینیلی، مایکل

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه و تئوری	۱
۱-۱- مقدمه	۱
۱-۲- هتروسیکل	۱
۱-۳- پیریمیدین	۲
۱-۳-۱- سنتز ترکیبات حاوی حلقه پیریمیدین	۴
۱-۴-۱- باریتوریک اسید و مشتقات آن	۸
۱-۵-۱- سنتز ترکیبات جوش خورده پیریمیدین	۱۰
۱-۵-۱-۱- سنتز مشتقات پیریدوپیریمیدین	۱۱
۱-۵-۱-۲- سنتز مشتقات ایمیدازوپیریمیدین	۱۳
۱-۵-۱-۳- سنتز مشتقات تiazolوپیریمیدین	۱۴
۱-۵-۱-۴- سنتز مشتقات تiafonوپیریمیدین	۱۵
۱-۵-۱-۵- سنتز مشتقات پیریمیدوپیریمیدین	۱۶
۱-۵-۱-۶- سنتز استروئیدهای جوش خورده به پیریمیدین	۱۷
۱-۵-۱-۷- تترازولوپیریمیدین ها و پیرازولوپیریمیدین ها	۱۸
۱-۶-۱- واکنش های چندجزئی	۱۸
۱-۷-۱- اهمیت تحقیق	۲۴
۱-۸-۱- نوآوری	۲۶
۱-۹-۱- هدف تحقیق	۲۷

۱۰-۱-روش تحقیق.....	۲۷
۱۱-۱-مراحل تحقیق.....	۲۸
۱۲-۱-ساختار پایان نامه.....	۲۹
فصل دوم:مروری بر پیشینه تحقیق.....	۳۱
۱-۲-پیشینه تحقیق.....	۳۱
فصل سوم:بخش تجربی.....	۳۹
۱-۳-مواد و تجهیزات آزمایشگاهی.....	۳۹
۲-۳-تهیه ۴-هیدروپیریمیدین‌ها و پیریمیدین‌های حاوی پل اکسیژن.....	۴۰
۳-۳-تهیه پیریمیدوپیریمیدین‌ها.....	۵۲
۴-۳-تهیه ترکیبات حاوی دو حلقه پیریمیدین.....	۵۹
۵-۳-تهیه پیریمیدین‌های جوش خورده به ۴-H پیران‌ها.....	۶۸
۱-۵-۳-تهیه ۲-آمینو-۳-سیانوپیران‌ها.....	۶۸
۲-۵-۳-تبدیل ۲-آمینو-۳-سیانوپیران‌ها به ایمین‌های مربوطه.....	۶۹
۳-۵-۳-تهیه پیریمیدین‌های جوش خورده به حلقه پیران.....	۷۱
۶-۳-بررسی خواص بیولوژیکی ترکیبات سنتز شده.....	۷۵
فصل چهارم:تفسیر نتایج.....	۷۸
۱-۴-اهداف تحقیق.....	۷۸
۲-۴-تهیه ۴-هیدروپیریمیدین‌ها و پیریمیدین‌های حاوی پل اکسیژن.....	۷۸
۳-۴-تهیه پیریمیدوپیریمیدین‌ها.....	۹۰
۴-۴-تهیه ترکیبات حاوی دو حلقه پیریمیدین.....	۹۵

۱۰۱.....	۴-۵-تهیه پیریمیدین‌های جوش خورده به ۴-H پیران‌ها
۱۰۲.....	۴-۵-۱-تهیه ۲-آمینو-۳-سیانو پیران‌ها
۱۰۳.....	۴-۵-۲-تبدیل ۲-آمینو-۳-سیانو پیران‌ها به ایمین‌های مربوطه
۱۰۷.....	۴-۵-۳-تهیه پیریمیدین‌های جوش خورده به حلقه پیران
۱۱۶.....	۴-۶-نتایج خواص بیولوژیکی
۱۱۸.....	فصل پنجم: طیفها
۲۵۳.....	فصل ششم: نتیجه و پیشنهاد ادامه کار
۲۵۳.....	۶-۱-نتیجه‌گیری کلی
۲۵۶.....	۶-۲-پیشنهاد ادامه کار
۲۵۸.....	ضمیمه‌ها
۲۵۸.....	جدول نمادها
۲۵۹.....	نمایه‌ها
۲۶۱.....	منابع

فهرست جداول

۵.....	جدول (۱-۱)
۴۱.....	جدول (۱-۳)
۴۵.....	جدول (۲-۳)
۴۹.....	جدول (۳-۳)
۵۳.....	جدول (۴-۳)

٥٥.....	جدول (٣-٥)
٥٨.....	جدول (٣-٤)
٤١.....	جدول (٣-٧)
٤٣.....	جدول (٣-٨)
٤٥.....	جدول (٣-٩)
٤٧.....	جدول (٣-١٠)
٤٩.....	جدول (٣-١١)
٧٠.....	جدول (٣-١٢)
٧٢.....	جدول (٣-١٣)
٧٤.....	جدول (٣-١٤)
٧٧.....	جدول (٣-١٥)
٨٠.....	جدول (٤-١)
٩١.....	جدول (٤-٢)
٩٧.....	جدول (٤-٣)
١٠٤.....	جدول (٤-٤)
١٠٨.....	جدول (٤-٥)

فصل اول

مقدمه و تئوری

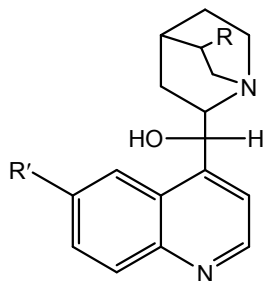
۱-۱- مقدمه

از آن جا که در این کار تحقیقاتی به سنتز تعدادی از هتروسیکل‌ها حاوی هسته پیریمیدینی با واکنش چندجزئی پرداخته شده است، بنابراین ابتدا به تعریف کلی ترکیبات هتروسیکل، پیریمیدین‌ها و پیریمیدین‌های جوش خورده پرداخته می‌شود و در انتها واکنش‌های چندجزئی توضیح داده می‌شوند.

۱-۲- هتروسیکل

تعریف دقیق از ترکیب هتروسیکل، شامل یک ساختار حلقوی با حداقل دو نوع مختلف از اتم در حلقه می‌باشد که یکی از آن‌ها کربن است، و می‌تواند آلیفاتیک یا آروماتیک باشد. یک ترکیب هتروسیکل معمولاً دارای ساختار حلقه پایدار است که به آسانی هیدرولیز یا دپلمریزه نمی‌شود. این تعریف کلیه ترکیباتی که در این رساله به آن‌ها اشاره شده است را در بر می‌گیرد. عوامل ضد میکروبی دارای ساختار هتروسیکلی می‌باشند. شاید کهن‌ترین آن‌ها، ترکیبی از پوست درخت گنه گنه به نام کینین^۱ (شکل ۱) و آلکالوئیدهای درخت گنه گنه است. [۱]

^۱ Quinine



(شکل ۱-۱)

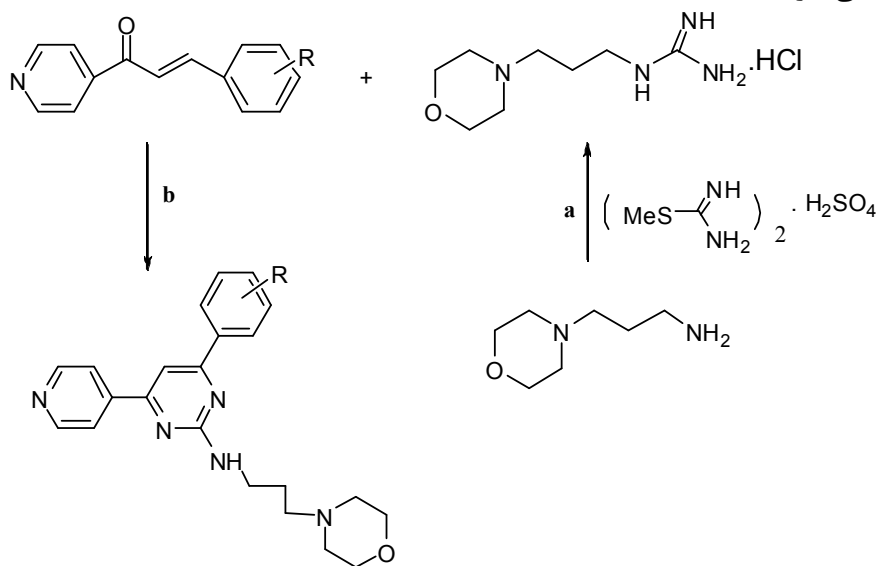
۱-۳- پیریمیدین

ترکیبات هتروسیکل اغلب به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی در شیمی دارویی، ترکیبات با ارزشی به شمار می‌روند [۲]. در میان این ترکیبات، پیریمیدین در شیمی و سیستم‌های زیستی نقش اساسی بازی می‌کند [۳]. بعضی از مشتقات آن در درمان فشارخون بالا، سرطان خون در کودکان و بزرگسالان مبتلا به لوسمی به کار می‌روند. همچنین از پیریمیدین در ساخت پلیمرها و ابرمولکول‌ها نیز استفاده می‌شود [۴ و ۵]. مولکول‌های مزدوجی که جز کلیدی آن‌ها هسته پیریمیدینی باشد توجه زیادی را به خود جلب نموده‌اند زیرا گزینه‌های مناسبی برای ابزار ساطع کننده نور [۶]، و سیم‌های مولکولی [۷] می‌باشند. [۸ و ۹].

همچنین یکی از خواص ترکیبات حاوی هسته پیریمیدین، خاصیت ضد مالاریا بودن این ترکیبات است. با وجود تلاش‌های مداوم با هدف ریشه‌کن کردن کامل مالاریا، این بیماری به صورت یک تهدید جدی سلامتی، در بسیاری از مناطق جهان، به خصوص کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری، باقی مانده است. با توجه به آمارها، در حال حاضر، ۴۰ درصد از جمعیت دنیا در مناطق مستعد بیماری مالاریا زندگی می‌کنند. بنابراین سعی در سنتز ترکیبات با خواص ضد مالاریا از مباحث مورد توجه دانشمندان می‌باشد. ترکیبات هتروسیکلی که خاصیت ضد مالاریا دارند عمدتاً در ساختار خود هسته‌های تری آزین، کینولین و پیریمیدین دارند. مشتقاتی از پیریمیدین که در موقعیت ۲ یا ۴ دارای زنجیر می‌باشند، در شرایط آزمایشگاهی

خاصیت ضد مالاریا مناسبی نشان داده‌اند. به‌عنوان مثال محصول واکنش زیر خاصیت ضد مالاریا

مناسبی دارد: [۱۰]



(شکل ۱-۲)

معرفها و شرایط:

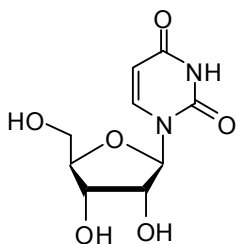
(a): (i) آب، ۱۵ دقیقه رفاکس (ii) باریم کلرید، ۱۵ دقیقه رفاکس

(b): سدیم ایزوپروپوکسید، ایزوپروپانول، ۸ ساعت رفاکس

یک گروه مهم از ترکیبات پیریمیدینی ۲-تیوپیریمیدین‌ها (2-TP) و مشتقاتشان می‌باشند که به‌عنوان مشتقات ۲-مرکاپتوپیریمیدین شناخته می‌شوند.

در 2-TP اتم گوگرد حلقه می‌تواند با اتم اکسیژن کربن شماره ۲ بازهای اوریدین (شکل ۳)

جایگزین شود.



(شکل ۱-۳)

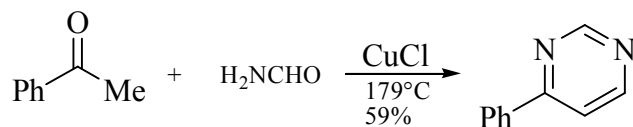
کاربرد این ترکیبات در داروهای قلب به‌عنوان اختراع در اروپا به ثبت رسیده است [۱۱].

۱-۳-۱- سنتز ترکیبات حاوی حلقه پیریمیدین

روش‌های گوناگونی برای سنتز پیریمیدین-این هتروسیکل حیاتی- وجود دارد که مهم‌ترین روش شامل واکنش بین ترکیبات ۱و ۳-دی‌کربونیل با معرف‌هایی است که بتوانند گونه N-C-N را ایجاد کنند مانند اوره، گوانیدین و آمیدین. استفاده از فرمامید یا ارتواستر همراه با آمونیاک نیز به نوبه خود می‌تواند گونه N-C-N را تولید کند. تعداد زیادی از بتادی‌کربونیل‌ها، ترکیبات هالوژن‌دار، تریس(فرمیل آمینو)متان‌ها، ۲-آمینو-۲-فرمیل-مالونوآلدهید به جای ۱و ۳-دی-کربونیل به کار می‌روند.

پیریمیدین‌های جوش خورده نیز از ارتوآمینونیتریل‌ها و بتاآمینواسترها سنتز می‌شوند. به طور کلی بیشتر این سنتزها چند مرحله‌ای می‌باشند که نیاز به استفاده از معرف‌های متعددی داشته و زمان واکنش طولانی و معمولاً مناسب نمی‌باشند. بنابراین نیاز به طراحی مسیرهای سنتزی کوتاه، استفاده از مواد اولیه ساده و در دسترس و شرایط ملایم برای تهیه این مولکول‌ها مهم می‌باشد. [۱۲].

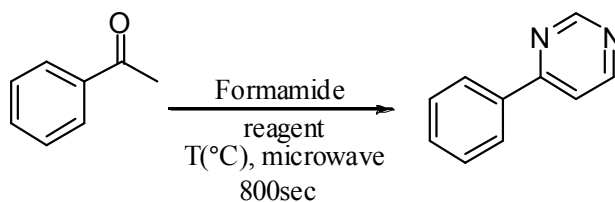
اخیراً هلاند^۲ و لجان^۳ ۴-فنیل پیریمیدین را با بهره ۵۹٪ از تراکم استوفنون با فرمامید در ۱۷۹°C به مدت ۱۷ ساعت در حضور کاتالیزور اکسند کلرید مس تهیه نمودند [۱۳].



(شکل ۱-۴)

با این حال زمان طولانی و تشکیل محصول فرعی فرمیل آمید از مشکلات این واکنش سنتزی می‌باشد. برای رفع مشکلات این واکنش استوفنون با منبع تولید آمونیاک تحت تابش امواج ریز موج با فرمامید در یک مرحله واکنش داد و نتیجه زیر حاصل گردید [۱۰].

^۲ Helland
^۳ Lejon



(شکل ۱-۵)

جدول (۱-۱): شرایط و بازده واکنش شکل ۵.

شماره	دما (°C)	واکنشگر	بازده ^a (%)
۱	۲۱۵	NH ₄ OAc	۵۱
۲	۲۱۵	TsOH, ^b HDMS ^f	۸۱
۳	۲۱۵	TsOH, ^c HDMS	۸۹
۴	۱۷۵	TsOH, ^c HDMS	۴۷
۵	۱۵۰	TsOH, ^c HDMS	۱۲

^a واکنش‌ها در ۳ میلی لیتر فرمامید و ۱ اکی والان استوفنون و ۵ اکی والان آمونیوم استات یا HDMS انجام شدند. راندمان‌های گزارش شده مربوط به جداسازی و خالص سازی محصول نهایی بعد از گذشتن از ستون کروماتوگرافی می‌باشند.

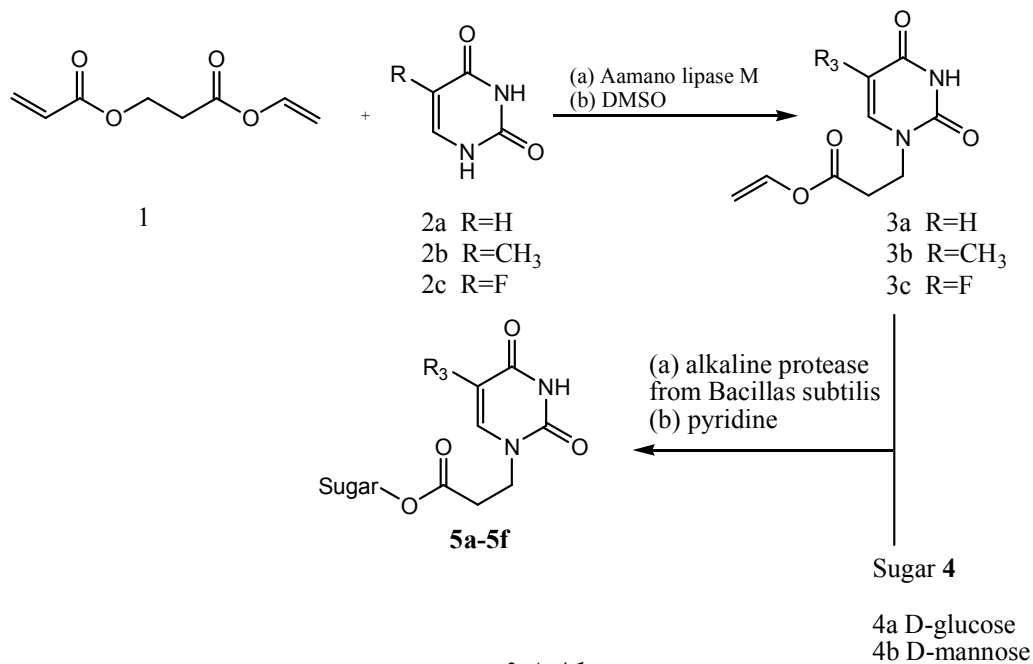
^b ۰/۱ اکی والان TsOH

^c ۱ اکی والان TsOH

سنتز آنزیمی یکی از مباحث مورد توجه شیمی‌دانان و بیوشیمی‌دانان است و این به دلیل فعالیت کاتالیستی و گزینش پذیری بالای آنزیم، تحت شرایط ملایم واکنش است [۱۴ و ۱۵]. با این حال، برخی از فرآیندهای پیچیده نمی‌تواند تنها توسط یک مسیر آنزیمی انجام شود. در نتیجه، ترکیبی از این مسیرهای آنزیمی، توجه زیادی را در سنتز آلی، برای تهیه مواد فعال زیستی، به خود جلب کرده است.

^f 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane

در مرحله اول از واکنش نشان داده شده در شکل ۶، که افزایش مایکل برای آسیل دار کردن گزینشی پیریمیدین است، آمانو لیپاز M دارای فعالیت کاتالیزوری می باشد. محصول به دست آمده در این مرحله، تحت پروتئاز قلیایی از یک باکتری گرم مثبت d-گلوکز و d-مانوز، آسیل-دار می شود. که محصول نهایی با داشتن هسته پیریمیدینی و یک زنجیر قند، فعالیت ضدتومور و ضدویروس دارد [۱۶].

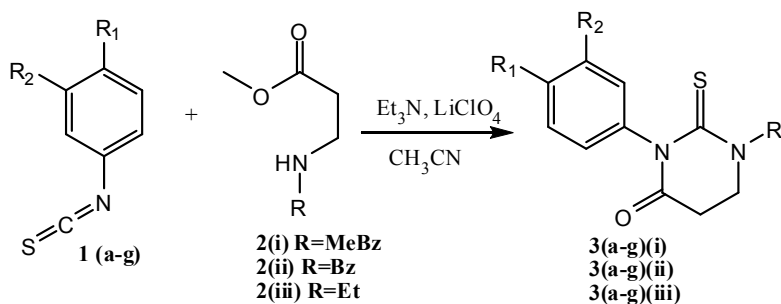


(شکل ۱-۶)

تیواکسوترا هیدرو پیریمیدین ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل می باشند که در پژوهش های شیمیایی، دارویی و کشاورزی مورد توجه قرار دارند. وجود این هسته هتروسیکل در ترکیبات دارویی باعث افزایش غلظت کلسترول HDL^۵ (یکی از ملکول های چربی خون از نوع لیپوپروتئین است که قسمت اعظم آن پروتئین ۵۰ درصد و قسمت کمتر آن را کلسترول و تری گلسیرید تشکیل می دهد و کار عمده آن انتقال کلسترول از بافت ها و هدایت آن به سمت کبد است.) می شود و در درمان بیماری های قلبی و عروقی بسیار مؤثر است. همچنین این مشتقات خاصیت ضدسرطانی مناسبی دارند.

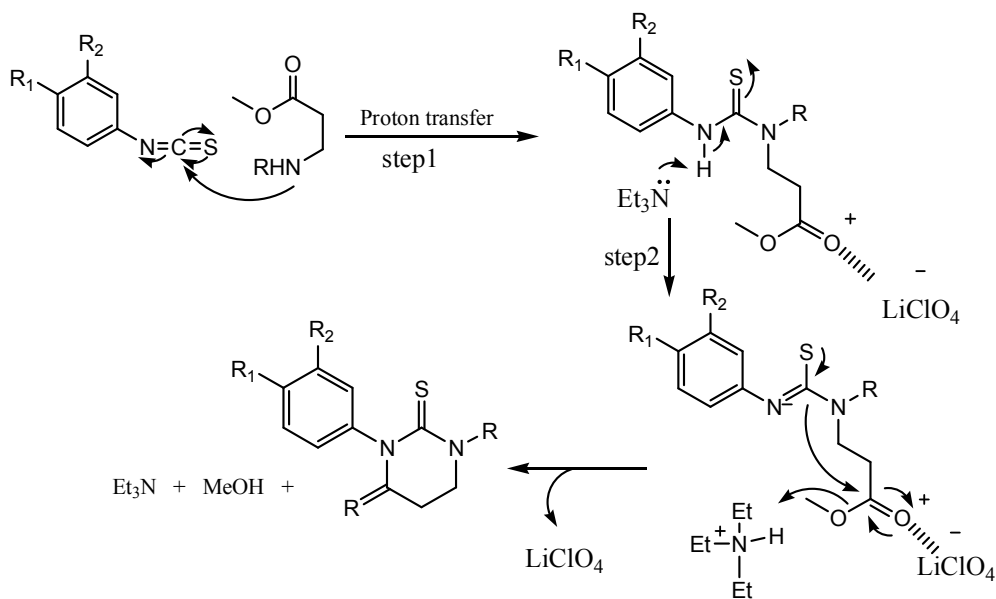
^۵ High Density Lipoprotein

یک روش کلاسیک برای سنتز تیواکسوتتراهیدروپیریمیدین‌ها، استفاده از بتآمینواسید یا بتآمینونیتریل با آریل ایزوتیوسیانات‌ها است که مشتقات تیواوره را ایجاد می‌کند. این مشتقات با حلقوی شدن در یک مرحله جدا در شرایط اسیدی محصول مورد نظر را ایجاد می‌کنند. بهره پایین این روش شیمی‌دانان را برآن داشت تا روش‌های مناسب‌تری پیشنهاد دهند از جمله در واکنش نمایش داده شده در شکل ۷ که از بتآمینواستر و آریل ایزوتیوسیانات استفاده شده است. در این واکنش لیتیم پرکلرات کاتالیزور و تری اتیل آمین به عنوان باز عمل می‌کند:



(شکل ۷-۱)

مکانیسم واکنش تهیه به صورت زیر است:

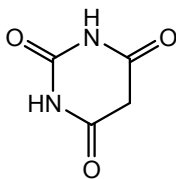


(شکل ۸-۱)

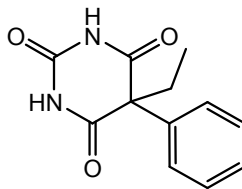
۴-۱- باربیتوریک اسید و مشتقات آن

باربیتوریک اسید (۲و۴و۶-تری اکسوهگزامیدروپیریمیدین) یکی از مهم‌ترین و جالب‌ترین مشتقات پیریمیدین است. ترکیبات سنتزی حاوی بخش باربیتوریک اسید در ساختار خود، خواص دارویی و صنعتی متنوعی دارند. به علت فعالیت‌های گوناگون دارویی ۲و۴و۶-تری اکسوهگزامیدروپیریمیدین و مشتقاتش، این ترکیبات در تحقیقات پزشکی و زیست آلی به میزان وسیعی استفاده می‌شوند. باربیتوریک اسید به عنوان ماده اولیه سنتز باربیتورات‌ها که شامل داروهای خواب آور، آرام بخش، داروهای ضد تشنج، بی‌حس کننده‌ها، ضد افسردگی می‌باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به زمینه‌های کاربردی باربیتورات‌ها، کشف مسیر جدید برای سنتز این ترکیبات توجه بسیاری را به خود جلب کرده است [۳].

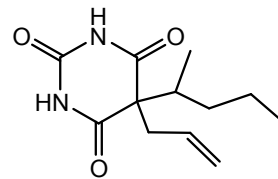
به طور معمول از فنوباربیتال و سکوباربیتال که از استخلاف‌دار شدن در موقعیت ۵ باربیتوریک اسید به دست می‌آیند، استفاده می‌شود. باربیتورات‌ها باعث کاهش سرعت عملکرد سیستم عصبی مرکزی شده و در پزشکی برای درمان نارحتی‌هایی مانند صرع و نیز به عنوان بی‌هوش کننده برای اعمال جراحی استفاده می‌شوند. در کنار اثر ضد افسردگی، باربیتورات‌ها طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی دارند، از جمله فعالیت‌های ضد تومور، رفع ضعف سیستم ایمنی، فعالیت‌های علف کشی یا حشره کشی را می‌توان نام برد. قابل ذکر است که باربیتورات‌ها، مانند فنوباربیتال و سکوباربیتال به عنوان پروتئین مهارکننده‌های تیروزین فسفاتاز عمل می‌کنند [۱۷].



باربیتوریک اسید



فنوباربیتال



سکو باربیتال

(شکل ۱-۹)