

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه تربیت معلم بروجرد

دانشکده‌ی علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

عنوان:

بررسی روش‌های جدید سنتز

۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و مشتقات آنها

استاد راهنما

دکتر سیده فاطمه حجتی

استاد مشاور

دکتر مصطفی قلی‌زاده

پژوهشگر

مهناز حق دوست

تقدیر و سپاس

با سپاس و ستایش به درگاه خداوند یکتا، آفریدگار بی‌همتا که توفیق کسب معرفت را به ما ارزانی داشت و انوار رحمتش یاریم نمود تا این پژوهش را به فرجام رسانم و با سپاس فراوان از استاد بزرگوار سرکار خانم دکتر حجتی که اگر رهنمودها و دل‌سوزی‌های ایشان نبود، این پژوهش به سامان نمی‌رسید و نیز با تشکر از جناب آقای دکتر مصطفی قلی‌زاده که با مشاوره بی‌دریغ خود، مرا در انجام این پژوهش یاری دادند. همچنین از همه اساتید بزرگواری که در طول دوران تحصیل افتخار شاگردی ایشان را داشته‌ام بی‌نهایت سپاسگزارم.

در نهایت از همسر مهربانم و پدر و مادر عزیزم و تمامی دوستان و عزیزانی که در طی مراحل انجام این پایان‌نامه خالصانه و بی‌شائبه مرا مورد حمایت‌های خود قرار دادند سپاسگزاری می‌نمایم و توفیق روزافزون آن سروران گرامی را صمیمانه از درگاه پروردگار منان آرزو می‌نمایم.

تقدیم به:

همسر مهربانم

که عشق و بردباری را به من آموخت

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه و تئوری

- ۱-۱- بررسی روش های سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون ها و مشتقات آنها..... ۱
- ۱-۱-۱- کاربرد و خواص دارویی..... ۱
- ۲-۱-۱- تهیه ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون ها..... ۲
- ۲-۱- مروری بر کاربرد ۳،۱- دی برم-۵،۵- دی متیل هیدانتوئین در واکنش های آلی..... ۸
- ۱-۲-۱- مثال هایی از کاربرد کاتالیزوری ۳،۱- دی برم-۵،۵- دی متیل هیدانتوئین (DBDMH)..... ۹
- ۳-۱- مروری بر کاربرد ۳،۱- دی کلرو-۵،۵- دی متیل هیدانتوئین در واکنش های شیمی آلی..... ۱۳
- ۱-۳-۱- مثال هایی از کاربردهای کاتالیزوری DCDMH..... ۱۳
- ۴-۱- مروری بر کاربرد نمک های کروم (III) در واکنش های شیمی آلی..... ۱۵
- ۱-۴-۱- مثال هایی از کاربردهای کاتالیزوری نمک های کروم (III)..... ۱۶

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- دستگاه های مورد استفاده..... ۲۰
- ۱-۱-۲- طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)..... ۲۰
- ۲-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب..... ۲۰
- ۲-۲- مواد مورد استفاده..... ۲۰
- ۳-۲- جداسازی و شناسایی محصولات..... ۲۰
- ۴-۲- نشان دادن کلرید کروم (III) شش آبه بر روی نگهدارنده های معدنی (سیلیکاژل و آلومینا)..... ۲۱
- ۵-۲- سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون ها..... ۲۱

- ۲-۵-۱- روش عمومی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور ۳،۱-دی برم-۵،۵-
 دی متیل هیدانتوئین (DBDMH) ۲۱
- ۲-۵-۲- روش عمومی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور ۳،۱-دی کلرو-۵،۵-
 دی متیل هیدانتوئین (DCDMH) ۲۲
- ۲-۵-۳- روش عمومی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کلرید کروم (III) شش آب
 نشانده شده بر روی سیلیکاژل ۲۲
- ۲-۵-۴- بازیابی و استفاده مجدد از کلرید کروم (III) شش آب نشانده شده بر روی سیلیکاژل
 (SiO₂) در واکنش تهیه ی ۵-اتوکسی کربنیل-۶- متیل-۴- فنیل-۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون .. ۲۳
- ۲-۵-۵- روش عمومی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کلرید کروم (III) شش آب
 نشانده شده بر روی آلومینا (Al₂O₃) ۲۳
- ۲-۵-۶- بازیابی و استفاده مجدد از کلرید کروم (III) شش آب نشانده شده بر روی آلومینا در
 واکنش تهیه ی ۵-اتوکسی کربنیل-۶- متیل-۴- فنیل-۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون ۲۴

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۳-۱- مقدمه ۲۵
- ۳-۲- بررسی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور ۳،۱-دی برم-۵،۵-
 دی متیل هیدانتوئین (DBDMH) ۲۶
- ۳-۳- بررسی مکانیسم سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور DBDMH ۳۱
- ۳-۴- بررسی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور ۳،۱-دی کلرو-۵،۵- دی متیل هیدانتوئین
 (DCDMH) ۳۵
- ۳-۵- بررسی مکانیسم سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور DCDMH ۴۱
- ۳-۶- بررسی سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور نمک کلرید کروم (III) شش آب
 نشانده شده بر روی سیلیکاژل ۴۴

- ۳-۷- بررسی سنتز ۳،۴- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کلرید کروم (III) نشانده شده بر روی آلومینا ۵۲
- ۳-۸- نتیجه‌گیری ۵۷
- ۳-۹- نقاط ذوب و داده‌های طیفی ۳،۴- دی هیدروپیریمیدینون‌ها ۶۱
- منابع و مآخذ ۶۶

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۳: بررسی اثر مقادیر مختلف کاتالیزور DBDMH در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد.....	۲۷
جدول ۲-۳: بررسی اثر حلال‌های مختلف در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در ۸۰ درجه سانتی گراد.....	۲۷
جدول ۳-۳: بررسی اثر دماهای مختلف در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها.....	۲۸
جدول ۴-۳: سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کاتالیزور DBDMH.....	۲۹
جدول ۵-۳: بررسی اثر مقادیر مختلف کاتالیزور DCDMH در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در ۸۰ درجه سانتی گراد.....	۳۶
جدول ۶-۳: بررسی اثر حلال‌های مختلف در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در ۸۰ درجه سانتی گراد.....	۳۷
جدول ۷-۳: بررسی اثر دماهای مختلف در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها.....	۳۸
جدول ۸-۳: سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کاتالیزور DCDMH.....	۳۹
جدول ۹-۳: بررسی اثر مقادیر مختلف کاتالیزور کلرید کروم (III) نشانده شده بر روی سیلیکاژل در ۱۰۰ درجه سانتی گراد.....	۴۵
جدول ۱۰-۳: بررسی اثر حلال‌های مختلف در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در ۱۰۰ درجه سانتی گراد.....	۴۵
جدول ۱۱-۳: بررسی اثر دماهای مختلف در سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها.....	۴۶
جدول ۱۲-۳: سنتز ۴،۳- دی هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کلرید کروم (III) نشانده شده بر روی سیلیکاژل.....	۴۸

- جدول ۳-۱۳: بررسی قابلیت بازیافت و استفاده مجدد از کلریدکروم (III) نشانده شده بر روی سیلیکاژل در سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون در ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد..... ۵۰
- جدول ۳-۱۴: بررسی اثر مقادیر مختلف کاتالیزور کلریدکروم (III) نشانده شده بر روی آلومینا در سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها در ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد در استونیتریل ۵۳
- جدول ۳-۱۵: بررسی اثر حلال‌های مختلف در حضور کاتالیزور کلریدکروم (III) نشانده شده بر روی آلومینا در سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها در ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد..... ۵۳
- جدول ۳-۱۶: بررسی اثر دماهای مختلف در سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون..... ۵۴
- جدول ۳-۱۷: سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها در حضور کلریدکروم (III) نشانده شده بر روی آلومینا ۵۵
- جدول ۳-۱۸: بررسی قابلیت بازیافت و استفاده مجدد از کلریدکروم (III) نشانده شده بر روی آلومینا در سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون ۵۷
- جدول ۳-۱۹: مقایسه نتایج حاصل از سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها به روش‌های ارائه شده در این پایان‌نامه با برخی روش‌های دیگر ۶۰

فهرست شماها

صفحه	عنوان
۲	شماي ۱-۱
۳	شماي ۲-۱
۳	شماي ۳-۱
۳	شماي ۴-۱
۴	شماي ۵-۱
۴	شماي ۶-۱
۵	شماي ۷-۱
۵	شماي ۸-۱
۶	شماي ۹-۱
۶	شماي ۱۰-۱
۷	شماي ۱۱-۱
۷	شماي ۱۲-۱
۸	شماي ۱۳-۱
۹	شماي ۱۴-۱
۹	شماي ۱۵-۱
۱۰	شماي ۱۶-۱
۱۰	شماي ۱۷-۱
۱۱	شماي ۱۸-۱
۱۱	شماي ۱۹-۱

۱۲	شمای ۲۰-۱
۱۲	شمای ۲۱-۱
۱۲	شمای ۲۲-۱
۱۴	شمای ۲۳-۱
۱۴	شمای ۲۴-۱
۱۵	شمای ۲۵-۱
۱۶	شمای ۲۶-۱
۱۷	شمای ۲۷-۱
۱۸	شمای ۲۸-۱
۱۹	شمای ۲۹-۱
۱۹	شمای ۳۰-۱
۲۶	شمای ۱-۳
۲۸	شمای ۲-۳
۳۲	شمای ۳-۳
۳۴	شمای ۴-۳
۳۵	شمای ۵-۳
۳۸	شمای ۶-۳
۴۲	شمای ۷-۳
۴۳	شمای ۸-۳
۴۷	شمای ۹-۳
۵۱	شمای ۱۰-۳
۵۴	شمای ۱۱-۳

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۸	شکل ۱-۱
۱۳	شکل ۲-۱
۱۷	شکل ۳-۱



دانشگاه جرجت علم سبزوار

فرم چکیده‌ی پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تحصیلات تکمیلی

دفتر مدیریت تحصیلات تکمیلی

نام خانوادگی دانشجو: حق دوست	نام: مهناز	ش دانشجویی: ۸۶۲۳۹۶۱۰۳۷
استاد راهنما: دکتر سیده فاطمه حجتی	استاد مشاور: دکتر مصطفی قلی‌زاده	
دانشکده: علوم پایه	رشته: شیمی	گرایش: شیمی آلی
مقطع: کارشناسی ارشد	تاریخ دفاع: ۸۸/۱۲/۵	تعداد صفحات: ۶۷

عنوان پایان‌نامه:

بررسی روش‌های جدید سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و مشتقات آنها

کلیدواژه‌ها: ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها، واکنش بیگینلی، DBDMH, DCDMH

چکیده

در این پایان‌نامه روش‌های جدیدی برای سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها ارائه شده است. در ابتدا واکنش آلدئیدها و ترکیبات β -دی‌کربنیل با اوره در حضور مقدار کاتالیتیکی ۳،۱-دی‌برمو-۵،۵-دی‌متیل‌هیدانتوئین (DBDMH) صورت گرفت و ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها با بازده‌های بسیار خوب و زمان‌های کوتاه‌تر از گزارش‌های پیشین بدست آمدند. سپس واکنش فوق در حضور کاتالیزور ۳،۱-دی‌کلرو-۵،۵-دی‌متیل‌هیدانتوئین (DCDMH) تحت شرایط رفلاکس انجام شد با استفاده از این کاتالیزور نیز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها با بازده‌های خوب و زمان‌های کوتاه بدست آمدند. لازم به ذکر است که DBDMH و DCDMH دارای مزیت‌های قابل توجهی از قبیل سمیت نسبتاً پایین، دسترسی آسان، پایداری بالا و قیمت پایین می‌باشند. همگن بودن کاتالیزورها نیز از دیگر مزایای آنها به شمار می‌آیند. در قدم بعدی نمک کلرید کروم (III) شش آبه روی سیلیکاژل نشانده شد و در سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها مورد استفاده قرار گرفت. کلرید کروم (III) شش آبه نشانده شده روی سیلیکاژل که یک کاتالیزور ناهمگن است به سادگی با صاف کردن از محیط واکنش جدا شد و مورد استفاده مجدد قرار گرفت. نتایج مشابهی از واکنش آلدئیدها و ترکیبات β -دی‌کربنیل با اوره در حضور کلرید کروم (III) شش آبه نشانده شده روی آلومینا حاصل گردید و ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینون‌های مربوطه با بازده خوبی بدست آمدند. این کاتالیزور نیز قابلیت بازیافت و استفاده مجدد دارد. امکان بازیافت و استفاده مجدد از این کاتالیزورهای ناهمگن از مزایای این روش‌ها به شمار می‌آید.

فصل اول: مقدمه و تئوری

۱-۱- بررسی روش‌های سنتز ۳،۴- دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و مشتقات آنها

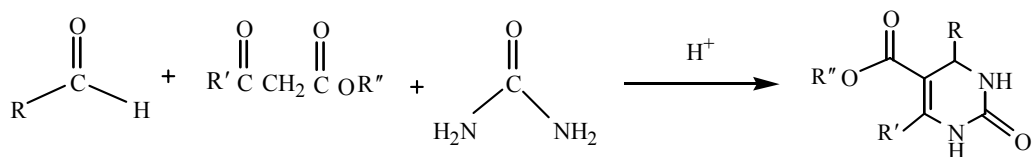
۱-۱-۱- کاربرد و خواص دارویی

۳،۴- دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها طی سال‌های اخیر توجه بسیاری از شیمیدان‌ها، بیوشیمیدان‌ها و داروسازها را به خود معطوف داشته‌اند، زیرا این ناجور حلقه‌ها^۱ در ساختار بسیاری از ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی و دارویی نظیر داروهای ضد فشار خون، ضد حساسیت، ضد باکتری، ضد ویروس، ضد تومور، ضد HIV و مسدود کننده‌های کانال‌های کلسیم وجود دارند [۱۲-۱].

تاکنون روش‌های متفاوتی برای تهیه این پیش‌ماده‌های دارویی گزارش شده است که در این پایان‌نامه به اختصار به برخی از این روش‌ها و معایشان اشاره می‌شود.

۱-۱-۲- تهیه ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها

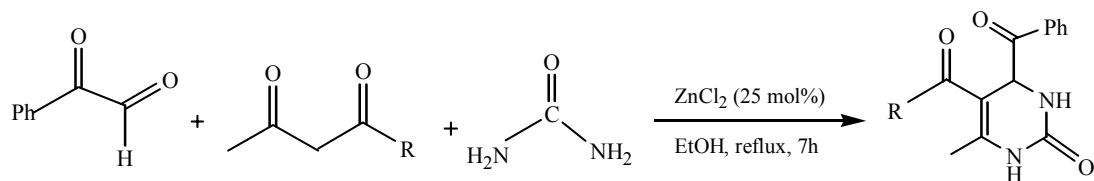
یک روش عمومی برای سنتز این ناجور حلقه‌ها که اولین بار توسط شیمیدان ایتالیایی پیترو بیگینلی^۲ گزارش شد، واکنش آلدئیدها و ترکیبات β -کتواستر با اوره تحت شرایط اسیدی می‌باشد (شمای ۱-۱). این واکنش به سنتز بیگینلی شهرت دارد.



شمای ۱-۱

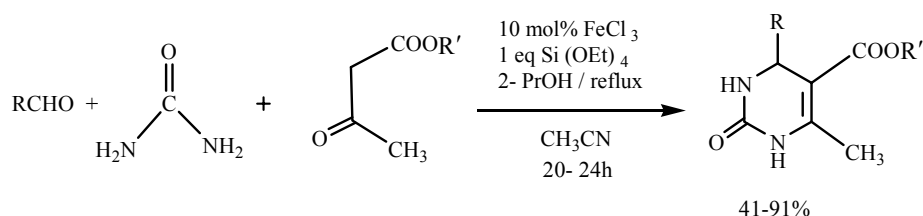
در این واکنش آلدئیدهای آروماتیک و آلیفاتیک استخلاف‌دار مورد استفاده قرار گرفتند که دی‌هیدروپیریمیدینون‌های مربوطه با راندمان پایین ایجاد شدند. شرایط اسیدی، زمان طولانی واکنش و بازده کم محصولات از معایب روش سنتز ارائه شده توسط بیگینلی به شمار می‌آیند. تاکنون روش‌های زیادی برای اصلاح سنتز بیگینلی و بالا بردن بازده واکنش گزارش شده است و کاتالیزورها و شرایط متفاوتی به این منظور مورد استفاده قرار گرفته‌اند. یک روش برای سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها، واکنش ترکیبات β -دی‌کربنیل و فنیل‌گلی‌اکسال با اوره در حضور مقدار کاتالیتیکی از ZnCl_2 در حلال اتانول می‌باشد (شمای ۱-۲). واکنش تحت شرایط رفلکس در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ ساعت انجام می‌شود [۱۳].

2- Pietro Biginelli (July 25 th 1860-January 15 th 1937)



شمای ۲-۱

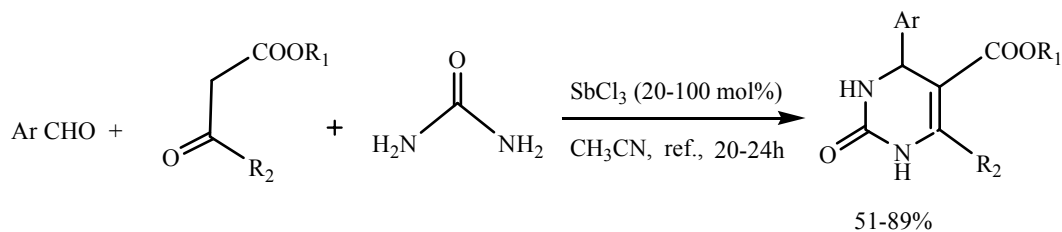
واکنش آلدئیدها و اوره با ترکیبات β -کتواستر مانند اتیل استواسات در حضور مقدار کاتالیتیکی تترااتیل اورتوسیلیکات در حضور کلرید آهن (III) در حلال استونیتریل، دی‌هیدروپیریمیدینون‌های مربوطه را تولید می‌کند (شمای ۳-۱) [۱۴].



شمای ۳-۱

زمان طولانی واکنش، استفاده از مقادیر زیاد کاتالیزور و غیر قابل بازیافت بودن کاتالیزور کاربرد این روش را محدود می‌کند.

واکنش بیگینلی در حضور مقادیر کاتالیتیکی کلرید آنتیموان در حلال استونیتریل دی‌هیدروپیریمیدینون‌های مربوطه را تولید می‌کند (شمای ۴-۱) [۱۵].

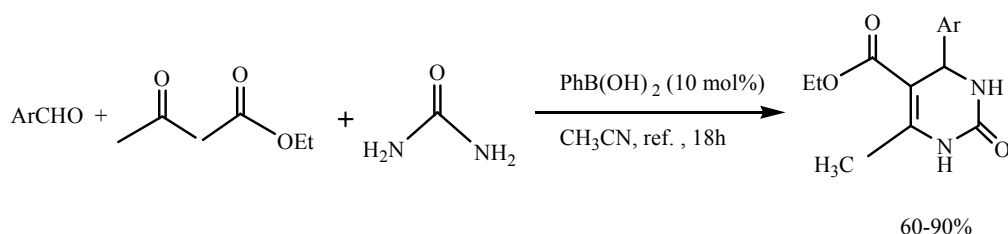


شمای ۴-۱

واکنش تحت شرایط رفلاکس در دمای ۸۳ درجه سانتی گراد به مدت ۲۰ الی ۲۴ ساعت انجام می شود.

از مضرات این روش می توان به زمان طولانی واکنش، استفاده از کاتالیزور سمی و گران قیمت و کاربرد مقادیر بالای کاتالیزور اشاره کرد.

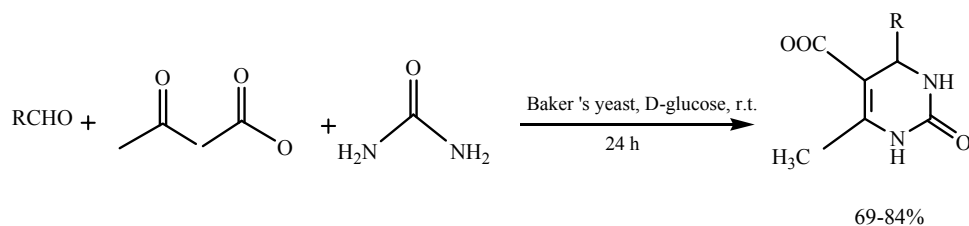
روش دیگری نیز برای تهیه ۳،۴-دی هیدروپیریمیدینون ها از واکنش آلدئیدها و ترکیبات β -کتواستر با اوره در حضور کاتالیزور فنیل بوریک اسید در حلال استونیتریل گزارش شده است (شمای ۱-۵) [۱۶].



شمای ۱-۵

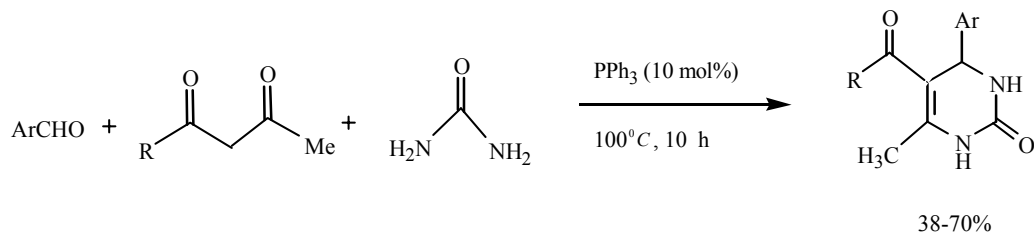
غیر قابل بازیافت بودن کاتالیزور و زمان طولانی واکنش، سبب محدودیت کاربرد این روش شده است.

از واکنش آلدئیدها با اوره و ترکیبات β -کتواستر در حضور کاتالیزور مخمر نانویی نیز می توان برای سنتز ۳،۴-دی هیدروپیریمیدینون ها استفاده کرد [۱۷]. واکنش در دمای اتاق طی ۲۴ ساعت انجام می شود (شمای ۱-۶).



شمای ۱-۶

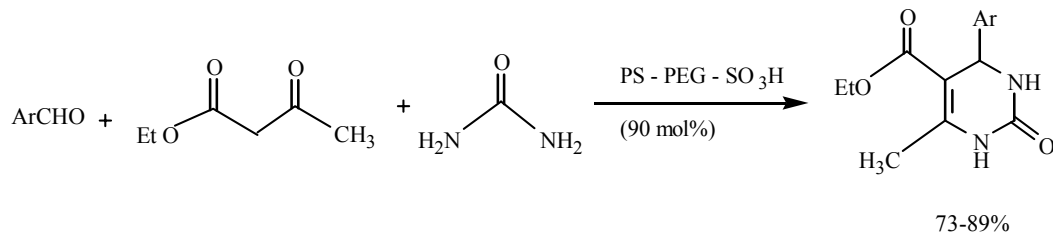
با استفاده از کاتالیزور تری فنیل فسفین هم می توان ۴،۳-دی هیدروپیریمیدینون ها را تهیه کرد [۱۸]. واکنش در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد در شرایط بدون حلال و به مدت ۱۰ ساعت انجام می شود (شمای ۷-۱).



شمای ۷-۱

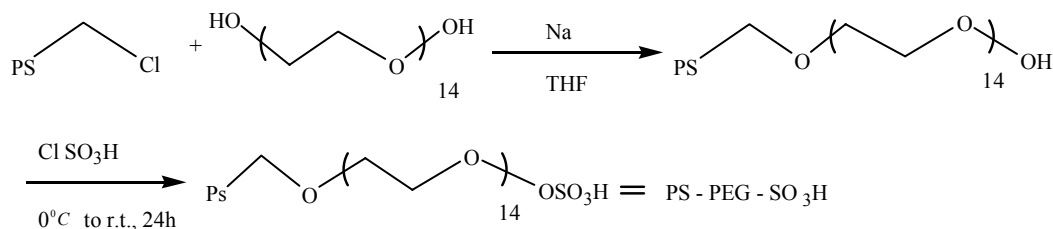
از معایب این روش، زمان طولانی واکنش و بازده نسبتاً پایین محصولات می باشد. سنتز ۴،۳-دی هیدروپیریمیدینون ها از واکنش آلدئید و اوره با ترکیبات β -کتوستر در حضور مقدار کاتالیتیکی سولفونیک اسید تثبیت شده بر روی رزین پلی استیرن-پلی اتیلن گلیکول (PS-PEG-SO₃H) نیز انجام شده است [۱۹].

واکنش در مخلوط دو حلال دی اکسان و ایزوپروپانول (۴:۳) در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ ساعت کامل می شود (شمای ۸-۱).



شمای ۸-۱

تهیه کاتالیزور طی دو مرحله انجام می شود (شمای ۹-۱).

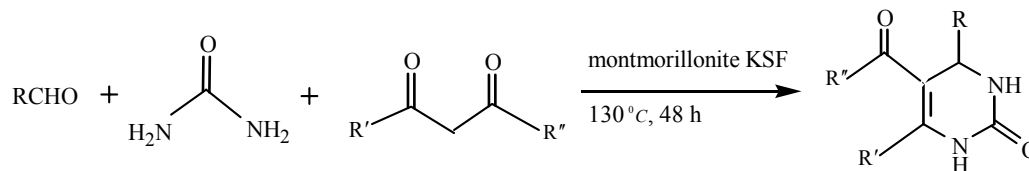


شمای ۹-۱

شرایط سخت و زمان طولانی واکنش برای تهیه کاتالیزور، از معایب این روش می باشد. از دیگر مضرات این روش استفاده از مقدار زیاد کاتالیزور است.

۴،۳-دی هیدروپیریمیدینون ها از واکنش ۳،۱-دی کربنیل ها و آلدئیدها با اوره در حضور مقدار کاتالیتیکی KSF نیز تحت شرایط بدون حلال بدست می آیند [۲۰].

واکنش در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد به مدت ۴۸ ساعت کامل می شود (شمای ۱۰-۱).

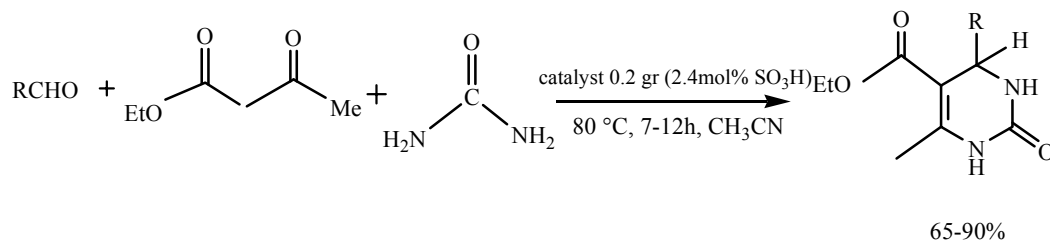


$R, R', R'' = Ph, Me, Et$

شمای ۱۰-۱

زمان طولانی واکنش و دمای بالا سبب محدودیت کاربرد این روش شده است.

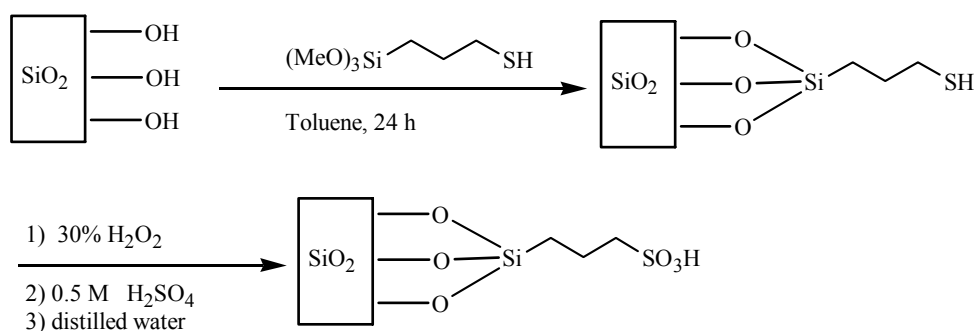
از دیگر روش های بکار برده شده برای سنتز ۴،۳-دی هیدروپیریمیدینون ها، واکنش آلدئید با اتیل استواسنات و اوره در حضور کاتالیزور سولفونیک اسیدی که از طریق پیوند کوالانسی به سیلیکاژل متصل شده است، می باشد (شمای ۱۱-۱).



شمای ۱-۱۱

واکنش در حلال استونیتریل در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ الی ۱۲ ساعت انجام می‌شود

[۲۱]. مراحل تهیه کاتالیزور به شرح زیر است (شمای ۱-۱۲).



شمای ۱-۱۲

با وجود طولانی بودن زمان تهیه کاتالیزور و چند مرحله‌ای بودن آن، کاتالیزور حاصل غیرقابل بازیافت است که این مطلب از مضرات روش فوق به شمار می‌آید. به علاوه استفاده از حلال سمی تولوئن در مراحل تهیه کاتالیزور، کاربرد این روش را از نقطه نظر زیست محیطی محدود می‌کند.

واکنش بیگینلی در حضور کاتالیزور $\text{In}(\text{OTf})_3$ نیز دی‌هیدروپیریمیدینون‌های مربوطه را تولید می‌کند [۲۲]. واکنش تحت شرایط رفلاکس در حلال اتانول به مدت ۶/۵ تا ۲۴ ساعت کامل می‌شود (شمای ۱-۱۳).