

رسالة محمد

١

١٠٨٤٩

۱۷/۱/۱۰۴۰۵۱
۱۰۴۰۵۱



دانشگاه شهید بهشتی
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد
(گرایش آلی)

عنوان:

تهیه ی مشتقات جدید پیریمیدو پیریمیدین، اسپایرو پیریمیدو
کینولین-پیرولو پیریمیدین [و ایندنو پیرولو پیریمیدین

استاد راهنما:

دکتر مینو دبیری

استاد مشاور:

دکتر ایوب بازگیر

نگارش:

سیده کبری عظیمی

بهمن ماه ۸۶

کتابخانه مرکزی
دانشگاه شهید بهشتی
تهران

۱۳۸۷ / ۱۰ / ۰۵



دانشگاه شهید بهشتی

بسمه تعالی

« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره مورخ جلسه هیأت داوران
ارزیابی پایان نامه سیده کبری عظیمی به شماره شناسنامه ۱۳۴۴ صادره از رشت
متولد ۱۳۵۹ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی آلی

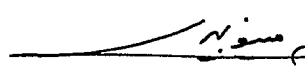


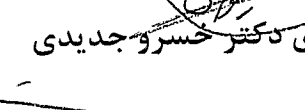
با عنوان:

تهیه مشتقات جدید پیریمیدوپیریمیدین، اسپایرو پیریمیدوکینولین - پیرولو پیریمیدین و
ایندنوپیرولوپیریمیدین

به راهنمایی:

دکتر مینو دبیری

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۱۳۸۶/۱۱/۱۵ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت داوران و با
عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵/۱۰/۲۵ پایان نامه مزبور با
نمره ۲۰/ و درجه \leq مورد تصویب قرار گرفت.

- ۱- استاد راهنما: خانم دکتر مینو دبیری 
- ۲- استاد مشاور: آقای دکتر ایوب بازگیر 
- ۳- استاد داور: آقای دکتر محمد باقر تیموری 
- ۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر خسرو جدیدی 

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

تقدیر و تشکر

«هر کس کلمه ایی به من بیاموزد مرا بنده خویش ساخته است.»

حضرت علی (ع)

تقدیر و سپاس فراوان از استاد راهنمای عزیزم سرکار خانم دکتر مینو دبیری که همواره با همکاری های بی دریغ و نظرات ارزنده خود یاریم دادند.

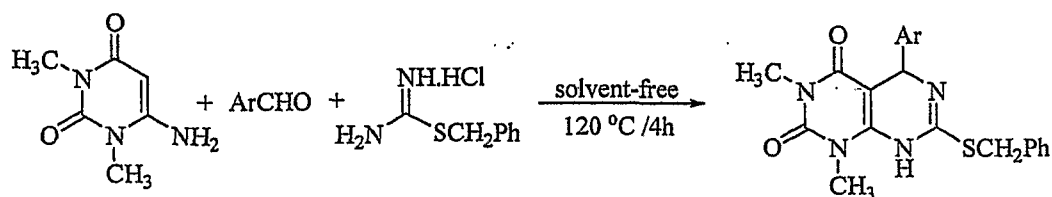
از استاد مشاور بزرگوaram ، جناب آقای دکتر بازگیر که در نهایت لطف و دقت ، استادانه در کلیه مراحل پایان نامه مرا یاری نمودند و از هیچ کمکی به من دریغ نکردند، تشکر و قدردانی می نمایم. سلامتی و سربلندی ایشان را از خداوند بزرگ خواستارم.

از کلیه دوستان و دانشجویان عزیز که در طول این دوره با اینجانب همکاری نموده اند خانم ها و آقایان نیکجه، سید حمزه، شکوری، ایمانی، پیروزمند، دلبری، بهرام نژاد، ترکیان، اوسطی، حیدری، ارضروم چیلر، اسلامی، علیمحمدی، محمدی، سیافی، احدی، نوروزی، خطی، گلپابایی، فرهنگی، مکارم، صدقی، قالیباف، قدیری، قربانیان، شهریار، حیدری، بهنام، رضازاده، رحیمی، آروین نژاد، قهرمان زاده، باغبان زاده، کوزه گری، محمدی، امانی، رحمتی، محمد نژاد، نوتاش، آزاد مهر، سلیمانی، بصیری، صمدی، قراعت، مفتح، قنبری، سروری، ملکی، رضاییان، ساسان،... تشکر می نمایم که اگر نبود یاری آنها، تحقق این مهم، ناممکن بود. موفقیت و شادکامی همه را از خداوند بزرگ خواستارم.

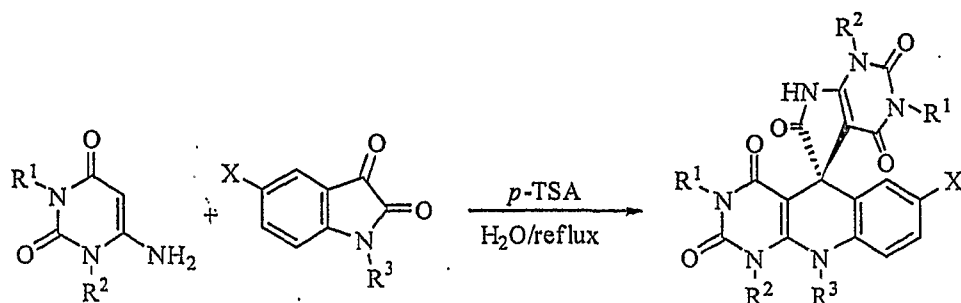
چکیده:

مشتقات اوراسیل بواسطه‌ی نشان دادن اثرات بسیار مهم بیولوژیکی و فارماکولوژیکی، جایگاه ویژه‌ای در حوزه‌ی شیمی آلی طبیعی و سنتزی پیدا کرده‌اند. در تحقیق حاضر، روش‌های متنوع و سازگار با محیط زیست جهت تهیه‌ی مشتقات جدیدی از اوراسیل ارائه شده است.

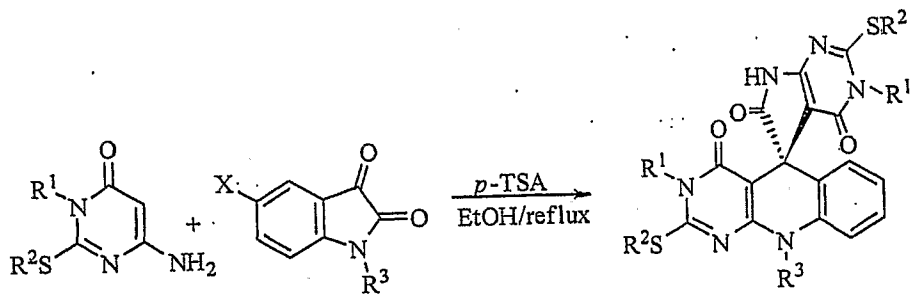
- روشی نوین جهت تهیه‌ی مشتقات جدید پیریمیدو[*d*-۵,۴]پیریمیدین-۴,۲-دی‌اون، با استفاده از واکنش سه جزئی و تک ظرف ۶-آمینو-۳,۱-دی‌متیل اوراسیل، آلدئیدهای آروماتیک و ۲-بنزیل ایزوتیواوره هیدروکلراید تحت شرایط عاری از حلال در دمای 120°C ارائه شده است.



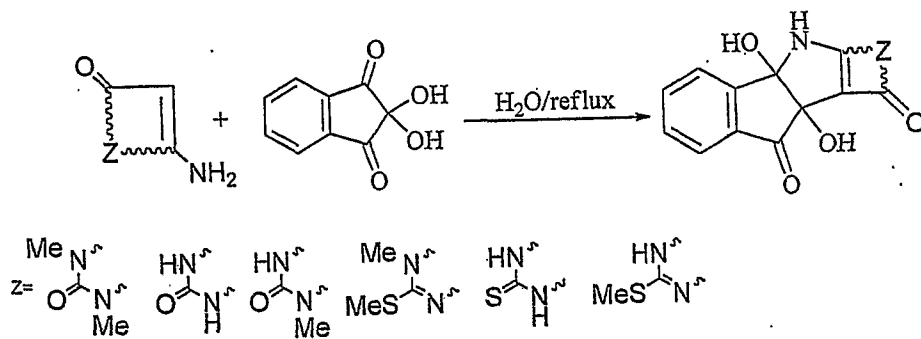
- سنتز تک ظرف مشتقات اسپایرو[پیریمیدو[*b*-۵,۴]کینولین-۵,۵'-پیرولو[۳,۲]-*d*]پیریمیدین] پنتا-اون، با بهره‌ی مناسب از واکنش آمینو اوراسیل‌های مختلف و مشتقات آیزاتین در حضور کاتالیست پارا-تولوئن سولفونیک اسید (*p*-TSA)، در شرایط رفلکس آب گزارش شده است.



- سنتز مشتقات اسپایرو [پیریمیدو [b-5,4] کینولین-5,5'-پیرولو [d-3,2] پیریمیدین] تری اون، با بهره‌ی مناسب از واکنش ۶-آمینو تیو اوراسیل و مشتقات آیزاتین به صورت تک ظرف در حضور کاتالیست پارا-تولوئن سولفونیک اسید (p-TSA)، در رفلکس اتانول گزارش شده است.



- سنتز تک ظرف ایندنو [5,4:1',2'] پیرولو [d-3,2] پیریمیدین تری اون، با بهره‌ی مناسب از واکنش آمینو اوراسیل های مختلف و نینهیدرین در رفلکس آب و بدون حضور کاتالیست گزارش شده است.



فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول: شیمی ترکیبات اوراسیل

- ۱-۱- مقدمه ۲
- ۲-۱- اهمیت دارویی و بیولوژیکی مشتقات اوراسیل ۴
- ۳-۱- روش‌های سنتزی مشتقات اوراسیل ۹
- ۴-۱- نتیجه‌گیری ۲۵

فصل دوم: تهیه‌ی مشتقات جدید اوراسیل

- ۱-۲- تعریف مسأله ۲۷
- ۲-۲- تهیه‌ی تک ظرف مشتقات پیریمیدو [d-۵،۴] پیریمیدین-۴،۲-دی‌اون ۲۸
- ۳-۲- تهیه‌ی مشتقات اسپایرو [پیریمیدو [b-۵،۴] کینولین-۵،۵'-پیرولو [d-۳،۲] پیریمیدین] پنتا اون ۳۴
- ۴-۲- تهیه‌ی مشتقات اسپایرو [پیریمیدو [b-۵،۴] کینولین-۵،۵'-پیرولو [d-۳،۲] پیریمیدین] تری اون ۴۳
- ۵-۲- تهیه‌ی مشتقات ایندنو پیرولو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵،۴،۲-تری اون ۴۷
- ۶-۲- نتیجه‌گیری ۵۳

فصل سوم: بخش تجربی و داده‌های طیفی

- ۱-۳- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی مورد استفاده ۵۶
- ۲-۳- دستور کار نمونه برای تهیه‌ی مشتقات پیریمیدو [d-۵،۴] پیریمیدین-۴،۲-دی‌اون ۵۶

۳-۳- دستور کار نمونه برای تهیه ی مشتقات اسپایرو[پیریمیدو[$b-5,4$]کینولین- $5'$ - 5 -پیرولو[$d-3,2$]-

پیریمیدین]پنتا اون ۵۷

۳-۴- دستور کار نمونه برای تهیه ی مشتقات اسپایرو[پیریمیدو[$b-5,4$]کینولین- $5'$ - 5 -پیرولو[$d-3,2$]-

پیریمیدین]تری اون ۵۸

۳-۵- دستور کار نمونه برای تهیه ی مشتقات ایندینو پیرولو[$d-3,2$]پیریمیدین- $5'$ - 4 -تری اون ۵۹

۳-۶- داده های طیفی ۶۰

مراجع ۷۱

ضمیمه:

طیف های مشتقات پیریمیدو[$d-5,4$]پیریمیدین- $4,2$ -دی اون ۷۶

طیف IR ترکیب ۸۱a ۷۷

طیف 1H NMR ترکیب ۸۱a ۷۸

طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۱a ۷۹

طیف Mass ترکیب ۸۱a ۸۰

طیف IR ترکیب ۸۱b ۸۱

طیف 1H NMR ترکیب ۸۱b ۸۲

طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۱b ۸۳

طیف Mass ترکیب ۸۱b ۸۴

طیف IR ترکیب ۸۱c ۸۵

طیف 1H NMR ترکیب ۸۱c ۸۶

٨٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٨١c
٨٨.....	طيف Mass تركيب ٨١c
٨٩.....	طيف IR تركيب ٨١d
٩٠.....	طيف ^1H NMR تركيب ٨١d
٩١.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٨١d
٩٢.....	طيف Mass تركيب ٨١d
٩٣.....	طيف IR تركيب ٨١e
٩٤.....	طيف ^1H NMR تركيب ٨١e
٩٥.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٨١e
٩٦.....	طيف Mass تركيب ٨١e
٩٧.....	طيف IR تركيب ٨١f
٩٨.....	طيف ^1H NMR تركيب ٨١f
٩٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٨١f
١٠٠.....	طيف Mass تركيب ٨١f
١٠١.....	طيف IR تركيب ٨١g
١٠٢.....	طيف ^1H NMR تركيب ٨١g
١٠٣.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٨١g
١٠٤.....	طيف Mass تركيب ٨١g
١٠٥.....	طيف IR تركيب ٨١h
١٠٦.....	طيف ^1H NMR تركيب ٨١h
١٠٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٨١h

۱۰۸.....	طیف Mass ترکیب ۸۱h
۱۰۹.....	طیف IR ترکیب ۸۱i
۱۱۰.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۱i
۱۱۱.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۱i
۱۱۲.....	طیف Mass ترکیب ۸۱i
۱۱۳.....	طیف IR ترکیب ۸۲
۱۱۴.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۲
۱۱۶.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۲
۱۱۷.....	طیف Mass ترکیب ۸۲
طیف های مشتقات اسپایرو[پیریمیدو[<i>b</i> -۵،۴]کینولین-۵،۵'-پیرولو[۲،۳- <i>d</i>]پیریمیدین]پنتا	
۱۱۸.....	اون
۱۱۹.....	طیف IR ترکیب ۸۷a
۱۲۰.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷a
۱۲۱.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷a
۱۲۲.....	طیف Mass ترکیب ۸۷a
۱۲۳.....	طیف IR ترکیب ۸۷b
۱۲۴.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷b
۱۲۵.....	طیف Mass ترکیب ۸۷b
۱۲۶.....	طیف IR ترکیب ۸۷c
۱۲۷.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷c

۱۲۸.....	طیف Mass ترکیب ۸۷c
۱۲۹.....	طیف IR ترکیب ۸۷d
۱۳۰.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷d
۱۳۱.....	طیف ^1H NMR ترکیب در دمای 50°C ۸۷d
۱۳۲.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷d
۱۳۳.....	طیف Mass ترکیب ۸۷d
۱۳۴.....	طیف IR ترکیب ۸۷e
۱۳۵.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷e
۱۳۶.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷e
۱۳۷.....	طیف Mass ترکیب ۸۷e
۱۳۸.....	طیف IR ترکیب ۸۷f
۱۳۹.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷f
۱۴۰.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷f
۱۴۱.....	طیف Mass ترکیب ۸۷f
۱۴۲.....	طیف IR ترکیب ۸۷g
۱۴۳.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷g
۱۴۴.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷g
۱۴۵.....	طیف Mass ترکیب ۸۷g
۱۴۶.....	طیف IR ترکیب ۸۷h
۱۴۷.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷h
۱۴۸.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷h

۱۴۹.....	طیف Mass ترکیب ۸۷h
۱۵۰.....	طیف IR ترکیب ۸۷i
۱۵۱.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷i
۱۵۲.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷i
۱۵۳.....	طیف Mass ترکیب ۸۷i
۱۵۴.....	طیف IR ترکیب ۸۷z
۱۵۵.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۷z
۱۵۶.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۷z
۱۵۷.....	طیف Mass ترکیب ۸۷z
۱۵۸.....	طیف IR ترکیب ۸۹
۱۵۹.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۸۹
۱۶۰.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۸۹
۱۶۱.....	طیف Mass ترکیب ۸۹

طیف های مشتقات اسپایرو[پیریمیدو[*b*-۵،۴]کینولین-۵،۵'-پیرولو[۲،۳-*d*]-پیریمیدین]تری

۱۶۲.....	اون
۱۶۳.....	طیف IR ترکیب ۹۱a
۱۶۴.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۱a
۱۶۵.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۱a
۱۶۶.....	طیف Mass ترکیب ۹۱a
۱۶۷.....	طیف IR ترکیب ۹۱b

۱۴۹.....	طیف Mass ترکیب ۸۷h
۱۵۰.....	طیف IR ترکیب ۸۷i
۱۵۱.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۸۷i
۱۵۲.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۸۷i
۱۵۳.....	طیف Mass ترکیب ۸۷i
۱۵۴.....	طیف IR ترکیب ۸۷z
۱۵۵.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۸۷z
۱۵۶.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۸۷z
۱۵۷.....	طیف Mass ترکیب ۸۷z
۱۵۸.....	طیف IR ترکیب ۸۹
۱۵۹.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۸۹
۱۶۰.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۸۹
۱۶۱.....	طیف Mass ترکیب ۸۹
طیف های مشتقات اسپایرو[پیریمیدو[<i>b</i> -۵،۴]کینولین-۵،۵'-پیرولو[۲،۳- <i>d</i>]-پیریمیدین]تری	
۱۶۲.....	اون
۱۶۳.....	طیف IR ترکیب ۹۱a
۱۶۴.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۹۱a
۱۶۵.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۹۱a
۱۶۶.....	طیف Mass ترکیب ۹۱a
۱۶۷.....	طیف IR ترکیب ۹۱b

۱۶۸.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۱b
۱۷۰.....	طیف Mass ترکیب ۹۱b
۱۷۱.....	طیف IR ترکیب ۹۱c
۱۷۲.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۱c
۱۷۳.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۱c
۱۷۴.....	طیف Mass ترکیب ۹۱c
۱۷۵.....	طیف IR ترکیب ۹۱d
۱۷۶.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۱d
۱۷۸.....	طیف Mass ترکیب ۹۱d
۱۷۹.....	طیف IR ترکیب ۹۱e
۱۸۰.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۱e
۱۸۱.....	طیف Mass ترکیب ۹۱e
۱۸۲.....	طیف های مشتقات ایندنو پیرولو [۲،۳-d] پیریمیدین-۲،۴،۵-تری اون
۱۸۳.....	طیف IR ترکیب ۹۳a
۱۸۴.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۳a
۱۸۵.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۳a
۱۸۶.....	طیف Mass ترکیب ۹۳a
۱۸۷.....	طیف IR ترکیب ۹۳b
۱۸۸.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۳b
۱۸۹.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۳b

۱۹۰.....	طیف IR ترکیب ۹۳c
۱۹۱.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۳c
۱۹۲.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۳c
۱۹۳.....	طیف IR ترکیب ۹۳d
۱۹۴.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۳d
۱۹۵.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۳d
۱۹۶.....	طیف Mass ترکیب ۹۳d
۱۹۷.....	طیف IR ترکیب ۹۳e
۱۹۸.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۳e
۱۹۹.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۳e
۲۰۰.....	طیف Mass ترکیب ۹۳e
۲۰۱.....	طیف IR ترکیب ۹۳f
۲۰۲.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۹۳f
۲۰۳.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹۳f
۲۰۴.....	جدول های ساختاری بلور ترکیب ۸۷a
۲۰۵.....	جدول شماره ۱: مختصات اتم ها
۲۰۶.....	جدول شماره ۲: طول پیوندها و زاویه بین اتم ها
۲۰۸.....	جدول شماره ۳: پارامترهای جایابی آنیزوتروپی
۲۰۹.....	جدول شماره ۴: مختصات اتم های هیدروژن
۲۱۰.....	جدول شماره ۵: زاویه دو وجهی بین اتم ها
۲۱۲.....	جدول شماره ۶: پیوند های هیدروژنی

۲۱۳	جدول های ساختاری بلور ترکیب Ca_9
۲۱۴	جدول شماره ۷: مختصات اتم ها.....
۲۱۶	جدول شماره ۸: طول پیوندها و زاویه بین اتم ها.....
۲۱۹	جدول شماره ۹: پارامترهای جابجایی آنیزوتروپی.....
۲۲۱	جدول شماره ۱۰: مختصات اتم های هیدروژن.....
۲۲۲	جدول شماره ۱۱: زاویه دو وجهی بین اتم ها.....
۲۲۵	جدول شماره ۱۲: پیوند های هیدروژنی.....

فصل اول

شیمی ترکیبات اوراسیل

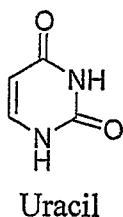
۱-۱- مقدمه:

تاکنون بیش از بیست میلیون ترکیب شیمیایی متفاوت ثبت شده که حدود نیمی از آن ها دارای ساختمان هتروسیکلی هستند [۱]. ترکیبات هتروسیکل گروهی عمده و حائز اهمیت در شیمی آلی می باشند که دست کم ۵۵٪ از نشریات شیمی آلی به این زمینه اختصاص یافته است [۲]. هتروسیکل ها، قبل از اولین موجودات زنده روی سیاره ی ما وجود داشته اند. پیدایش آن ها بوسیله ی قوانین ابتدایی سیر تکامل شیمیایی از پیش تعیین شده بود. همزمان با گروه های دیگر ترکیبات آلی، هتروسیکل ها زندگی را روی زمین پیش برده اند. هتروسیکل ها از لحاظ شیمیایی انعطاف پذیر بوده و توانایی پاسخ به بسیاری از نیازمندی های سیستم های بیوشیمیایی را دارا هستند [۲]. ترکیبات هتروسیکل محدوده ی استفاده وسیعی در شاخه های مختلف از جمله شیمی، پزشکی، کشاورزی و تکنولوژی داشته و هتروسیکل ها در اکثر ترکیبات دارویی حضور دارند. داشتن اطلاعات در زمینه ترکیبات هتروسیکل و راه های تهیه آن ها در واقع گامی به سوی دانش تهیه ی فرآورده های دارویی است [۳].

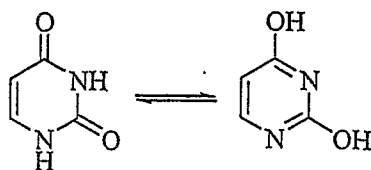
هرروزه یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء کلیدی در فرآیند های زیستی شناخته می شود. به عنوان مثال، می توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم های پیریمیدین و پورین بوده و شرکت آن ها در روند همانندسازی قطعیت یافته است [۳]. واتسون و کریک^۱ اثبات نمودند، سیتوزین، تیامین، اوراسیل، آدنین و گوانین که جزء مشتقات پیریمیدین و پورین بوده و از هتروسیکل های نیتروژن دار معروف می باشند، به طور مستقیم اطلاعات ژنتیکی را رمزگشایی می کنند. ایشان بواسطه این کشف مهم در سال ۱۹۵۳ موفق به دریافت جایزه نوبل شدند [۲].

¹ Watson and Crick

یکی از مهم ترین دسته ترکیبات هتروسیکل حائز اهمیت، مشتقات اوراسیل می باشد.



اوراسیل از دسته پیریمیدین ها است که به طور طبیعی سنتز می شود [۴]. اوراسیل برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ از هیدرولیز هسته‌ی مخمر جداسازی گردید و همچنین در تیموس و طحال گاوی و جوانه‌ی گندم نیز یافت می شود [۵]. اوراسیل یک ترکیب مسطح غیر اشباع بوده که توانایی جذب نور را دارد [۶]. اوراسیل در RNA به صورت باز جفت شده با آدنین بوده که با تیمین در DNA جایگزین می گردد. از متیله کردن موقعیت کربن ۵ اوراسیل تیمین تولید می شود [۷]. اوراسیل می تواند بسته به شکل مولکول در زنجیر مارپیچ با هر کدام از بازها جفت شود، اما معمولاً^۱ به آسانی با آدنین جفت شده زیرا از ثابت شدن گروه متیل جلوگیری می کند [۷]. اوراسیل توتومری آمید-آمینول^۱ را انجام می دهد. ساختارهای رزونانسی نتیجه‌ای از جانشینی روی نیتروژن یا اکسیژن است. فرم های توتومری اوراسیل متفاوت بوده و بطور کلی ساختار توتومری کتو به لاکتام و ساختار توتومری انول به لاکتیم نسبت داده می شود. این ساختارها معمولاً^۱ در pH=۷ دیده شده که شایعترین فرم اوراسیل فرم لاکتام می باشد [۵].



^۱ amide-iminol tautomeric