



دانشگاه تربیت معلم

دانشکده شیمی

عنوان:

بررسی واکنش های هسته دوستی با ترکیب های کربونیلی سیر نشده

و

تهیه پتیدهای ضد درد

اساتید رهنما:

۱ - دکتر محمد علی بیگدلی

۲ - دکتر سعید بلالایی

استاد مشاور:

دکتر عزیزاله حبیبی

نگارش:

عنایت اله شیخ حسینی

شهریور ۱۳۹۰

تقدیم به پدر و مادرم

که از نگاهشان صلابت
از رفتارشان محبت
و از صبرشان ایستادگی آموختم

و تقدیم به همسرم

همراه و همدل همیشگی زندگی ام

سپاس خداوندی را که سخنوران از ستودن او عاجزند، حسابگران از شمارش نعمت های او ناتوان و تلاش-گران از ادای حق او در مانده اند. خدایی که افکار ژرف اندیش، ذات او را درک نمی کنند و دست غواصان دریای علوم به او نخواهد رسید.

با تشکر و قدر دانی از اساتید گرانقدر آقایان دکتر محمد علی بیگدلی و دکتر سعید بلالایی که راهنمایی این پروژه را بر عهده داشتند. راهنمایی های اندیشمندان این بزرگواران همواره راه گشای من بوده و اینجانب درس های علمی و اخلاقی بسیاری را در محضرشان آموختم.

با تشکر فراوان از استاد مشاورم جناب آقای دکتر عزیزاله حبیبی که در طول این مدت از رهنمودهای ارزشمندشان کمال استفاده را بردم

با تشکر فراوان از هیات محترم داوران آقایان دکتر محمد محمودی هاشمی، دکتر علی شریفی، دکتر عظیم ضیائی حلیمه جانی و سرکار خانم دکتر کتایون مرجانی که زحمت مطالعه، تصحیح و داوری این پایان نامه را بر عهده گرفتند.

از ریاست محترم دانشکده شیمی، اساتید محترم دانشکده، کارکنان، دوستان و همکلاسی ها که صمیمانه مرا در انجام این پژوهش یاری کردند کمال تشکر را دارم.

تشکر می کنم از پدر و مادر عزیزم که نه میتوانم موهایشان را که در راه عزت من سفید شد، سپاه کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که ثمره تلاش برای افتخار من است، مرهمی دارم. پروردگارا توفیقم ده که هر لحظه شکر گزارشان باشم و ثانیه های عمرم را در عصای دست بودنشان بگذرانم.

در پایان بر خود لازم می دانم از همسر مهربانم که بیشترین حجم مشکلات این دوره را تحمل کرده و با تلاش و فداکاری همواره مشوق و همراه من در این راه بوده است نهایت قدردانی و سپاس را داشته باشم.

سپاس خداوندی را که سخنوران از ستودن او عاجزند و حسابگران از شمارش نعمت های او ناتوان و تلاش گران از ادای حق او در مانده اند. خدایی که افکار ژرف اندیش، ذات او را درک نمی کنند و دست غواصان دریای علوم به او نخواهد رسید.

باتشکر و قدر دانی از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر عزیزا... حبیبی که راهنمایی این پروژه را بر عهده داشتند. ایشان در طول این مدت با راهنمایی های اندیشمندانه شان همواره راه گشای من بوده و این جانب درس های علمی و اخلاقی زیادی را در محضر ایشان آموختم.

با تشکر فراوان از استاد مشاور جناب آقای دکتر عباس شکروی که در طول این مدت از رهنمودهای ارزشمندشان کمال استفاده را بردم.

با تشکر فراوان از هیأت داوران محترم جناب آقای دکتر محمدعلی بیگدلی و سرکار خانم دکتر کتایون مرجانی که زحمت مطالعه، تصحیح و داوری این پایان نامه بر عهده گرفتند.

با تشکر از کلیه اساتید محترم آقایان دکتر حبیبی، دکتر شکروی، دکتر بیگدلی، دکتر شریفی مقدم، دکتر عسگریان و سرکار خانم دکتر مرجانی که افتخار شاگردی را در خدمتشان داشتم.

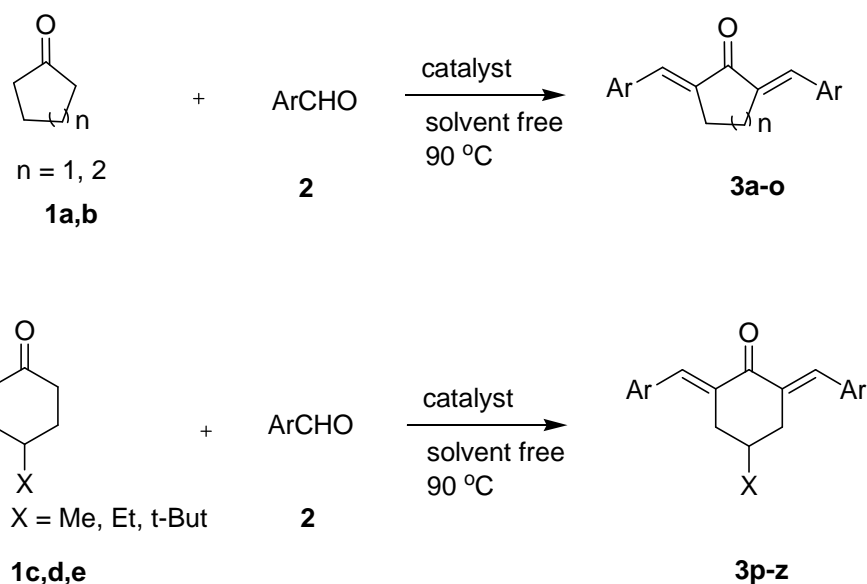
از ریاست محترم دانشکده شیمی، کارکنان، و اساتید محترم دانشکده شیمی بویژه آقایان مهندس اقوامی و مهندس بیژن زاده که صمیمانه مرا در انجام این پژوهش یاری دادند، کمال تشکر را دارم.

از همه دوستان و همکلاسی ها (خانم ها: کریمی، فلک شاهی، حامدی، همت یار. آقایان: مصطفی حسینی، اکبری، قادر، بیات و نصیری) که در انجام این پروژه از هیچ کمکی دریغ نکردند کمال تشکر و قدر دانی را دارم.

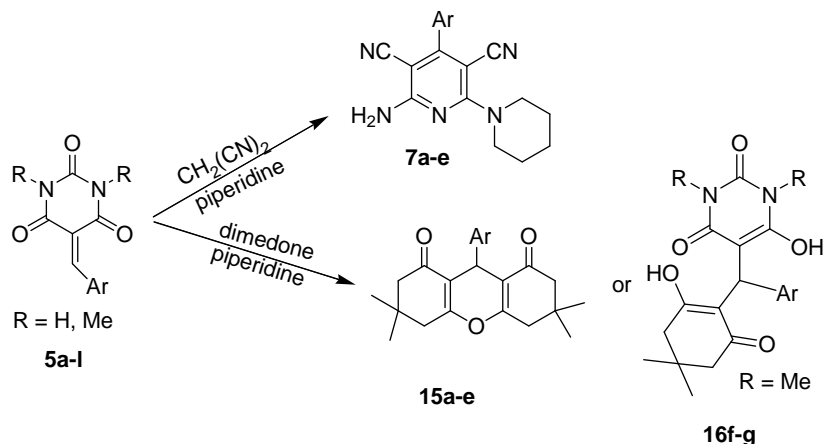
در پایان بر دستان پر محبت پدر و مادرم بوسه می زنم که دعای خیرشان بدرقه راهم و وجود نازنینشان پشتیبان و حامی من بوده، همچنین از تلاش و فداکاری همسرم که مشوق و همراه من در این راه بوده است نهایت قدردانی و سپاس را دارم.

چکیده:

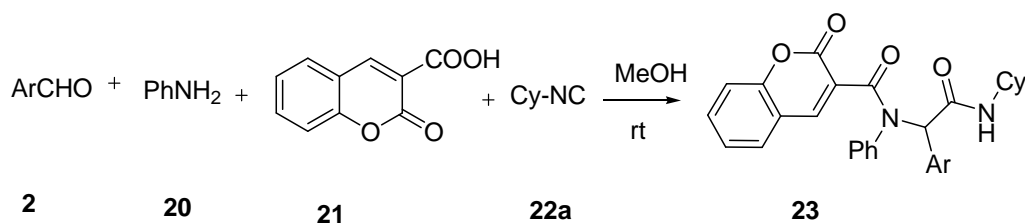
در این رساله بررسی واکنش های هسته دوستی با ترکیب های کربونیلی سیر نشده و تهیه پیتیدهای ضد درد مورد مطالعه قرار گرفت. در ابتدا سیکلوآلکانون های دو استخلاف شده بنزیدینی در موقعیت α و α' در یک روش جدید و با استفاده از کاتالیست سیلیکاسولفونیک اسید ($\text{SiO}_2\text{-R-SO}_3\text{H}$) بعد از بهینه کردن شرایط واکنش و مقدار کاتالیست در شرایط بدون حلال تهیه شدند.



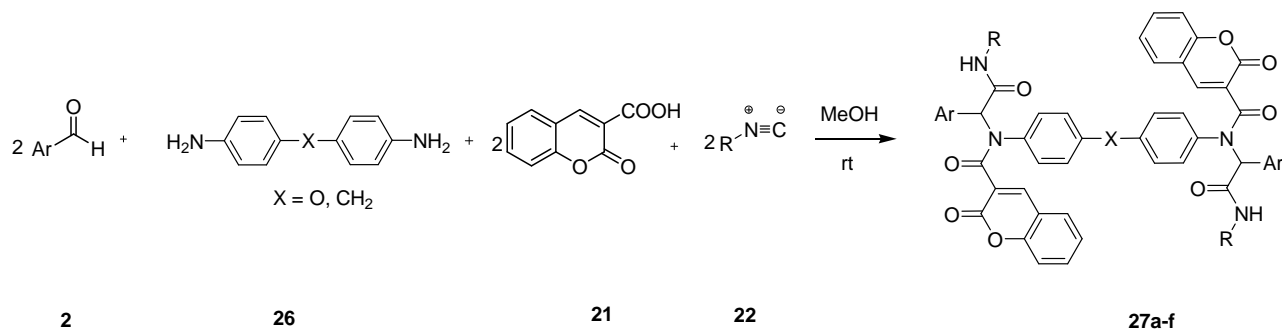
سپس واکنش این ترکیب های کربونیلی سیر نشده با هسته دوست های دایمدون، ملدروم اسید و باربیتوریک اسید جهت تهیه هتروسیکل های دارویی مورد بررسی قرار گرفت که نتیجه ای در بر نداشت. در ادامه، واکنش ترکیب های کربونیلی سیر نشده آریلیدن باربیتوریک اسید با هسته دوست های مالونونیتریل و دایمدون در حضور باز پی پیریدین مورد بررسی قرار گرفت. در واکنش آریلیدن باربیتوریک اسید با مالونونیتریل، ترکیب های پیریدینی پر استخلاف (53 - دی نیتریل) تهیه شدند. در حالی که در واکنش هسته دوستی دایمدون با بنزیدین و N,N -دی متیل بنزیدین باربیتوریک اسید رفتاری دوگانه مشاهده شد. در واکنش با بنزیدین باربیتوریک اسید، محصول های زانتی 15a-e به دست آمد. اما در واکنش با N,N -دی متیل بنزیدین باربیتوریک اسید، محصول های پیریمیدینی 16f-j تشکیل شد.



در مطالعه ای دیگر، با توجه به اهمیت ترکیب های کومارین ۳- کربوکسامیدها از هسته دوست ایزوسیانید، آلدئیدهای آروماتیک، آنیلین و ترکیب کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید در قالب واکنش اوگی برای تهیه این خانواده از ترکیب های دارویی استفاده شد که منجر به تهیه کومارین ۳- کربوکسامیدها با قابلیت تشکیل پیوند موثر و بازده بالا شد.



واکنش چهار جزئی اوگی دیگری با استفاده از دی آمین های آروماتیک، مشتق های بنزالدهید، کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید و ایزوسیانید انجام و منجر به تشکیل مشتق های پلی آمیدی از کومارین ها شد که در موقعیت ۳ دارای استخلاف آمیدی می باشند. وجود گروه آریل در ساختمان این ترکیب ها منجر به آبگریزی (چربی دوستی) محصول نهایی می شود. تنوع گروه های عاملی موجود در ساختار محصول نهایی و تشکیل مولکول هایی با جرم مولکولی بالا از ویژگی های ممتاز سنتز مذکور می باشد.



خاصیت فلورسانسی این ترکیب ها مورد بررسی قرار گرفت و دیده شد که این خانواده از ترکیب ها به علت وجود اسکلت کومارینی نشر فلورسانس را در دامنه ۵۳۰ تا ۵۴۴ نانومتر از خود نشان می دهند. ساختار محصول های به دست آمده با استفاده از طیف بینی های IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HR-MS (ESI) مورد شناسایی قرار گرفت.

در نهایت هگزاپپتید ضد درد نوسیستاتین (Glu-Gln-Lys-Gln-Leu-Gln) با استفاده از روش سنتز پپتید در فاز جامد تهیه شد و سپس روشی جدید با کارایی بالا، آسان و دارای بازده بالا جهت آمیداسیون و آلکیل آمیداسیون انتهای اسیدی زنجیره های پپتیدی ضد درد نوسیستاتین با استفاده از نمک های آمونیوم کلراید و آلکیل آمونیوم کلراید در حضور TBTU به عنوان جفت کننده و یک آمین نوع سوم به عنوان باز ارائه شد. خالص سازی پپتیدهای ساخته شده با کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و شناسایی با استفاده از طیف بینی جرمی (HR-MS (ESI)) انجام شد. بررسی خاصیت ضد دردی این ترکیب ها با ترکیب های ضد درد معمول نظیر خانواده مورفین ها و سایر آلکالوئیدها در دست بررسی می باشد.

فصل اول: بررسی واکنش‌های هسته‌دوستی در ترکیب‌های کربونیلی سیر نشده

فصل اول - بخش اول: مقدمه‌ای بر کاتالیست‌های سیلیکا سولفوریک اسید (SSA) و سیلیکا

سولفونیک اسید

- ۱-۱-۱ - مقدمه‌ای بر کاتالیست‌های سیلیکا سولفوریک اسید و سیلیکا سولفونیک اسید..... ۳
- ۲-۱-۱ - سیلیکا سولفوریک اسید (SAA)..... ۴
- ۳-۱-۱ - سیلیکا سولفونیک اسید..... ۶
- ۴-۱-۱ - سیکلو آلکانون‌های دو استخلاف شده بنزیدینی در موقعیت α و α' ۷
- ۵-۱-۱ - واکنش‌های سیکلو آلکانون‌های دو استخلاف شده بنزیدینی در موقعیت α و α' ۹
- ۶-۱-۱ - مراجع..... ۱۱

فصل اول - بخش دوم: باریتوریک اسید، مشتق‌های باریتوریک اسید و واکنش‌های آریلیدن

باریتوریک اسید

- ۱-۲-۱ - باریتوریک اسید..... ۱۴
- ۲-۲-۱ - بنزیدین باریتوریک اسید..... ۱۵
- ۳-۲-۱ - بنزیدین (تایو) باریتورات - β -D - گلیکوزاید..... ۱۶
- ۴-۲-۱ - واکنش‌های بنزیدین باریتوریک اسید..... ۱۶
- ۵-۲-۱ - واکنش‌های کاهش بنزیدین باریتوریک اسید..... ۱۹
- ۶-۲-۱ - واکنش با ایزوسیانییدها..... ۲۱
- ۷-۲-۱ - مراجع..... ۲۳

فصل اول - بخش سوم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۱-۳-۱ - تهیه سیکلو آلکانون‌های دو استخلاف شده بنزیدینی در موقعیت α و α' با استفاده از سیلیکا سولفونیک اسید ($\text{SiO}_2\text{R-SO}_3\text{H}$)..... ۲۵
- ۲-۳-۱ - آریلیدن باریتوریک اسید..... ۳۰
- ۳-۳-۱ - بررسی واکنش هسته‌دوستی مالونونیتریل با آریلیدن باریتوریک اسید..... ۳۲
- ۴-۳-۱ - بررسی واکنش هسته‌دوستی دایمدون با آریلیدن باریتوریک اسید..... ۳۸
- ۵-۳-۱ - مکانیسم پیشنهادی..... ۴۶

- ۴۷-۳-۱-۶- واکنش بنزیلیدین باربیتوریک با ایندان - دی اون به عنوان شاهد.....۴۷
- ۴۷-۳-۱-۷- نتیجه گیری.....۴۷
- ۴۹-۳-۱-۸- مراجع.....۴۹

فصل اول - بخش چهارم: تجربی

- ۵۱-۴-۱- مواد شیمیایی و دستگاه ها۵۱
- ۵۱-۴-۲- روش کلی برای تهیه ۳- مرکاپتو پروپیل سیلیکا (MPS).....۵۱
- ۵۱-۴-۳- روش کلی برای تهیه کاتالیست سیلیکا سولفونیک اسید۵۱
- ۵۱-۴-۴- روش کلی برای تهیه سیکلوآلکانون های دو استخلاف شده بنزیلیدینی در موقعیت α و α' با استفاده از کاتالیست سیلیکا سولفونیک اسید.....۵۲
- ۵۱-۴-۵- اطلاعات طیفی مربوط به سیکلوآلکانون های دو استخلاف شده بنزیلیدینی در موقعیت α و α'۵۲
- ۵۹-۴-۶- روش کلی برای تهیه بنزیلیدین باربیتوریک اسیدها.....۵۹
- ۵۹-۴-۷- روش کلی تهیه مشتق های ۲- آمینو- ۴- (اریل) - ۶- (بی پیریدین - ۱ - ایل) پیریدین - ۳- دی کربونیتریل.....۶۰
- ۵۹-۴-۸- اطلاعات طیفی مربوط به مشتق های ۲- آمینو- ۴- (اریل) - ۶- (بی پیریدین - ۱ - ایل) پیریدین - ۳- دی کربونیتریل.....۶۰
- ۶۲-۴-۹- روش کلی تهیه مشتق های ۲- (۴-آریل بنزیلیدین) - ۲H - ایندن - ۳- دی اون۶۲
- ۶۲-۴-۱۰- اطلاعات طیفی مربوط به مشتق های ۲- (۴-آریل بنزیلیدین) - ۲H - ایندن - ۳- دی اون.....۶۳
- ۶۲-۴-۱۱- روش کلی تهیه مشتق های ۱-۸- دی اکسو - اکتا هیدرو زانتن ها با استفاده از واکنش آریلیدین باربیتوریک سید ها با دایمدون.....۶۴
- ۶۴-۴-۱۲- اطلاعات طیفی مربوط به مشتق های ۱-۸- دی اکسو - اکتا هیدروزانتن ها.....۶۴
- ۶۴-۴-۱۳- روش کلی تهیه مشتق های دی متیل پیریمیدین دی اون با استفاده از واکنش آریلیدین باربیتوریک اسید با دایمدون.....۶۶
- ۶۷-۴-۱۴- اطلاعات طیفی مربوط به مشتق های دی متیل پیریمیدین دی اون.....۶۷
- ۶۹-۴-۱۵- مراجع.....۶۹

فصل دوم: تهیه کومارین ۳- کربوکسامید ها با استفاده از واکنش اوگی

فصل دوم - بخش اول: کومارین ها

| | |
|---------|---|
| ۷۲..... | ۲-۱-۱- خواص کلی |
| ۷۴..... | ۲-۱-۲- کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید |
| ۷۴..... | ۲-۱-۳- تهیه کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید |
| ۷۶..... | ۲-۱-۴- واکنش و خواص بیولوژیکی کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید |
| ۷۷..... | ۲-۱-۵- کومارین ۳- کربوکسامید |
| ۷۸..... | ۲-۱-۶- تهیه کومارین ۳- کربوکسامید ها و بررسی خواص بیولوژیکی آن ها |
| ۸۳..... | ۲-۱-۷- ایمینو کومارین ۳- کربوکسامید |
| ۸۶..... | ۲-۱-۸- مراجع |

فصل دوم - بخش دوم: واکنش اوگی

| | |
|---------|--|
| ۹۰..... | ۲-۲-۱- واکنش اوگی |
| ۹۰..... | ۲-۲-۲- ویژگی های واکنش اوگی |
| ۹۱..... | ۲-۲-۳- کنترل فضایی واکنش اوگی |
| ۹۲..... | ۲-۲-۴- کاربرد واکنش اوگی در صنایع دارویی |
| ۹۲..... | ۲-۲-۵- کاربرد واکنش اوگی در ساخت ترکیب های طبیعی |
| ۹۳..... | ۲-۲-۶- ایزوسیانیدها |
| ۹۴..... | ۲-۲-۷- ساختار ایزوسیانیدها و ویژگی های آن ها |
| ۹۷..... | ۲-۲-۸- مراجع |

فصل دوم - بخش سوم: بحث و نتیجه گیری

| | |
|----------|--|
| ۱۰۰..... | ۲-۳-۱- بحث و نتیجه گیری |
| ۱۰۱..... | ۲-۳-۳- تهیه کومارین ۳- کربوکسامید |
| ۱۰۷..... | ۲-۳-۴- سنتز مشتق های O- پروپارزله شده سالیسیل آلدئید |
| ۱۰۸..... | ۲-۳-۵- تهیه کرومن ۳- کربوکسامید های پروپارزله شده |
| ۱۱۳..... | ۲-۳-۶- تهیه کرومن ۳- کربوکسامید های پلی آمیدی |
| ۱۱۹..... | ۲-۳-۷- خاصیت فلورسانس کومارین ۳- کربوکسامیدها |

| | |
|----------|-------------------------|
| ۱۲۰..... | ۲-۳-۸- مکانیسم پیشنهادی |
| ۱۲۱..... | ۲-۳-۹- نتیجه گیری |
| ۱۲۱..... | ۲-۳-۱۰- پیشنهادها |

فصل دوم - بخش چهارم: تجربی

| | |
|----------|---|
| ۱۲۴..... | ۲-۴-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی |
| ۱۲۴..... | ۲-۴-۲- روش تهیه کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید |
| ۱۲۴..... | ۲-۴-۳- اطلاعات طیفی مربوط به کومارین ۳- کربوکسیلیک اسید |
| ۱۲۵..... | ۲-۴-۵- روش عمومی تهیه کومارین ۳- کربوکسامیدها (23a-k) |
| | ۲-۴-۶- اطلاعات طیفی مربوط به مشتق‌های N - (سیکلو هگزیل کربومیل) (اریل) - ۲ - اکسو - |
| ۱۲۵..... | N - فنیل - ۲H- کرومن - ۳- کربوکسامید (23a-k) |
| ۱۳۰..... | ۲-۴-۷- روش عمومی تهیه مشتق‌های O - پروپارژیل شده سالیسیل آلدهیدها (24q,r,s) |
| ۱۳۰..... | ۲-۴-۸- روش عمومی تهیه کرومن ۳- کربوکسامیدهای پروپارژیل شده (25a-g) |
| | ۲-۴-۹- اطلاعات طیفی مربوط به تهیه مشتق‌های N - ((آکیل کربومیل) (۲-۲) - پروپ - |
| ۱۳۱..... | اینیلوکسی(فنیل)متیل) - ۲ - اکسو - N - آریل - ۲H- کرومن - ۳- کربوکسامید (25a-g). |
| ۱۳۴..... | ۲-۴-۱۰- روش عمومی تهیه کرومن ۳- کربوکسامیدهای پلی آمیدی (27a-i) |
| ۱۳۵..... | ۲-۴-۱۱- اطلاعات طیفی مربوط به مشتق‌های کرومن ۳- کربوکسامیدهای پلی آمیدی (27a-g) |
| ۱۳۸..... | ۲-۴-۱۲- مراجع |

فصل سوم: تهیه پپتیدهای ضد درد نوسیستاتین

فصل سوم - بخش اول: آمیده کردن پپتیدها

| | |
|----------|--|
| ۱۴۱..... | ۳-۱-۱- اهمیت آمیده کردن پپتیدها |
| ۱۴۱..... | ۳-۱-۲- روش‌های آمیده کردن پپتیدها |
| ۱۴۲..... | ۳-۱-۳- تشکیل پیوند آمیدی: روش‌ها و استراتژی‌ها |
| ۱۴۲..... | ۳-۱-۳-۱- استفاده از آسیل هالیدها |
| ۱۴۵..... | ۳-۱-۳-۲- آسیل ایمیدازول با استفاده از کربونیل دی‌ایمیدازول (CDI) |
| ۱۴۶..... | ۳-۱-۳-۳- کربوکسی انیدریدها: NCA |
| ۱۴۷..... | ۳-۱-۳-۴- آسیل ایزو اوره |

| | |
|----------|--|
| ۱۴۷..... | ۳-۱-۳-۵- استرها. |
| ۱۴۸..... | ۳-۱-۳-۶- فعال سازی استرها و تشکیل پیوند آمیدی در یک مرحله. |
| ۱۴۹..... | ۳-۱-۳-۷- نمک های فسفونیوم. |
| ۱۵۱..... | ۳-۱-۴- مراجع. |

فصل سوم - بخش دوم: نویستاتین

| | |
|----------|----------------------------------|
| ۱۵۴..... | ۳-۲-۱- نویستاتین. |
| ۱۵۵..... | ۳-۲-۲- خواص بیولوژیکی نویستاتین. |
| ۱۵۷..... | ۳-۲-۳- مراجع. |

فصل سوم - بخش سوم: بحث و نتیجه گیری

| | |
|----------|--|
| ۱۵۹..... | ۳-۳-۱- نویستاتین و مشتق های آمیدی آن. |
| ۱۵۹..... | ۳-۳-۲- بررسی استراتژی سنتز زنجیره پتیدی. |
| ۱۶۰..... | ۳-۳-۳- جداسازی پتید از سطح رزین. |
| ۱۶۰..... | ۳-۳-۴- آمیداسیون انتهای اسیدی نویستاتین. |
| ۱۶۱..... | ۳-۳-۵- محافظت زدایی نهایی. |
| ۱۶۲..... | ۳-۳-۶- روش خالص سازی. |
| ۱۶۴..... | ۳-۳-۷- شناسایی. |
| ۱۶۷..... | ۳-۳-۸- نتیجه گیری. |

فصل سوم - بخش چهارم: تجربی

| | |
|----------|--|
| ۱۶۹..... | ۳-۴-۱- دستگاه ها. |
| ۱۷۰..... | ۳-۴-۲- روش عمومی تعیین فاکتور Fmoc. |
| ۱۷۰..... | ۳-۴-۳- روش عمومی تست کایزر. |
| ۱۷۱..... | ۳-۴-۴- سنتز زنجیره پتیدی نویستاتین. |
| ۱۷۱..... | ۳-۴-۴-۱- روش بارگذاری بر روی بستر جامد. |
| ۱۷۲..... | ۳-۴-۴-۲- روش محافظت زدایی از Fmoc-Gln(Trt)- Resin. |
| ۱۷۲..... | ۳-۴-۴-۳- روش تهیه Fmoc-leu-Gln(Trt)-O-Resin. |

| | | | |
|----------|---|-----------|-----------------|
| ۱۷۳..... | Fmoc-Gln(Trt)-leu-Gln(Trt)-O-Resin | ۳-۴-۴-۴-۴ | روش تهیه |
| ۱۷۳..... | Fmoc-Lys(Boc)-Gln(Trt)-leu-Gln(Trt)-O-Resin | ۳-۴-۴-۵-۴ | روش تهیه |
| ۱۷۳..... | Fmoc-Gln(Trt)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-leu-Gln(Trt)-O-Resin | ۳-۴-۴-۶-۴ | روش تهیه |
| | Fmoc-Glu(OtBu)-Gln(Trt)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-leu-Gln(Trt)-O- | ۳-۴-۴-۷-۴ | روش تهیه |
| ۱۷۴..... | Resin | | |
| ۱۷۴..... | روش جداسازی نوسیتاتین محافظت شده از سطح رزین | ۳-۴-۵ | |
| ۱۷۵..... | محافظت زدایی نهایی و تهیه نوسیتاتین خام (۳۴) | ۳-۴-۶ | |
| ۱۷۶..... | آمیداسیون انتهای اسیدی نوسیتاتین | ۳-۴-۷ | |
| ۱۷۶..... | تهیه مشتق‌های آمیده شده نوسیتاتین | ۳-۴-۷-۱ | |
| ۱۷۷..... | محافظت زدایی نهایی و تهیه نوسیتاتین‌های آمیده شده (۳۸a-c) | ۳-۴-۷-۲ | |
| ۱۷۷..... | خالص سازی پپتیدهای ۳۸a-c | ۳-۴-۸ | |
| ۱۷۹..... | HR-MS (ESI) پپتیدهای ۳۴، ۳۸a، ۳۸b و ۳۸c | ۳-۴-۹ | مشخصات طیف جرمی |

پیوست

| | |
|----------|-----------------------------|
| ۱۸۰..... | طیف‌های IR |
| ۱۸۴..... | طیف‌های ^1H NMR |
| ۲۱۰..... | طیف‌های ^{13}C NMR |
| ۲۲۹..... | طیف‌های جرمی |

۱-۱-۱ - مقدمه ای بر کاتالیست های سیلیکاسولفوریک اسید (SSA) و سیلیکاسولفونیک اسید

امروزه کاتالیست های اسیدی مصرف رو به رشدی در صنایع به منظور تهیه محصول های گوناگون دارند به طوری که 10^8 تن محصول صنعتی در سال با این کاتالیست ها تولید می شود [۱]. اسید های جامد گروهی از کاتالیست های اسیدی هستند که روی بسترهای جامد تثبیت شده اند. استفاده از این کاتالیست ها در دو دهه ی اخیر بسیار معمول شده است. فعالیت و گرینش پذیری عمل این واکنش گر ها بر روی سطح بستر باعث موثر شدن و افزایش سطح تماس واکنش گر می شود بنابراین انتظار می رود که این واکنش گر ها نسبت به واکنش گر های تثبیت نشده به طور موثرتری عمل کنند [۲].

این کاتالیست ها دارای مزایایی از جمله ذخیره سازی آسان، کاهش خوردگی راکتورها و مسیرهای واکنش، انتقال آسان، قیمت ارزان، تهیه آسان، قابلیت بازیابی، سطح تماس موثر و مقاوم بودن می باشند. یکی از بسترهایی که به صورت گسترده برای تهیه اسید های جامد مورد استفاده قرار گرفته سیلیکاژل می باشد. در این راستا تهیه واکنش گر ها بر پایه سیلیکاژل به سرعت رشد یافته، به طوری که رد پای بستر سیلیکاژل را در اکثر واکنش های شیمی آلی می توان مشاهده کرد.

واکنش گر های زیادی را بر پایه سیلیکاژل می توان در متون شیمی مشاهده کرد که پرداختن به تمامی آنها در اینجا امکان پذیر نمی باشد. در اینجا به برخی از آنها به صورت عنوانی به همراه یکی از منابع اخیر اشاره می کنیم

- پرکلریک تثبیت شده روی سیلیکاژل .
- سیلیکا تریفلات^۱ [۳].
- هتروپلی اسید تثبیت شده روی سیلیکاژل [۴].
- سدیم بی سولفیت تثبیت شده روی سیلیکاژل [۵].
- سیلیکاسولفوریک اسید^۲ (SSA)
- سولفونیک اسید جامد بر پایه سیلیکاژل

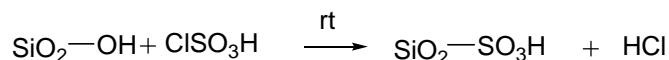
به دلیل انجام یک واکنش به وسیله سیلیکاسولفونیک اسید به بررسی واکنش گر های سیلیکا سولفوریک و سیلیکا سولفونیک اسید و واکنش های انجام شده با این واکنش گر ها می پردازیم.

¹ Silica triflate

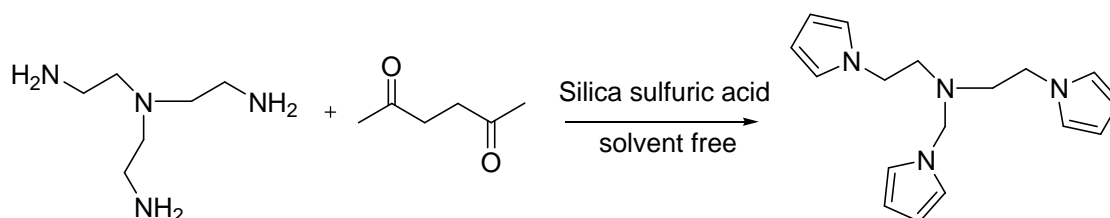
² Silica sulphuric acid

۱-۱-۲- سیلیکا سولفوریک اسید (SSA)

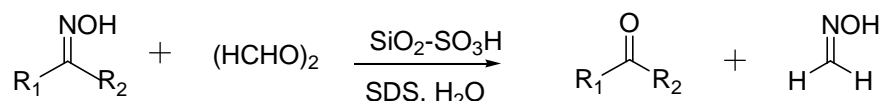
سیلیکا سولفوریک اسید مهم ترین واکنش گر از دسته واکنش گره های تثبیت شده روی سیلیکاژل می باشد که از واکنش سیلیکاژل با کلروسولفونیک اسید به دست می آید.



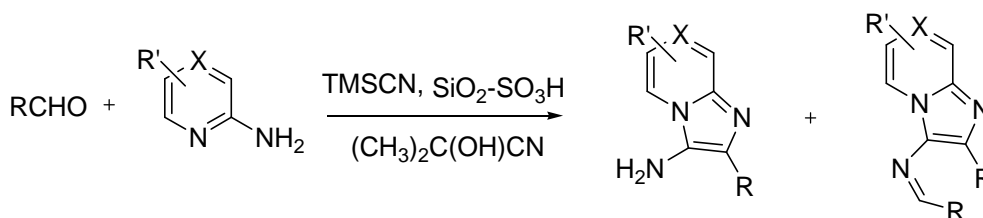
این واکنش به سادگی انجام می شود زیرا گاز HCl به سرعت از محیط واکنش خارج می شود [۶]. بسیاری واکنش های مشهور شیمی آلی که به وسیله اسید کاتالیز می شوند با این واکنش گر نیز انجام شده اند. در زیر برخی از آخرین کارهای انجام شده با SSA به صورت شماتیک آورده شده است. پیروول های *N*-استخلاف شده از واکنش γ -دی کتون ها با آمین ها و دی آمین ها و تری آمین های بازی در حضور کاتالیست سیلیکا سولفوریک اسید در دمای اتاق و شرایط بدون حلال با بازده خوب تشکیل می شوند [۷].



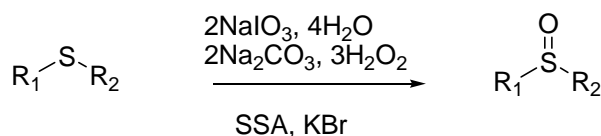
پروتون زدایی از اکسیم ها و تبدیل آنها به ترکیب های کربونیلی مربوطه در حضور کاتالیست SSA و در حلال آب به خوبی انجام می شود [۸].



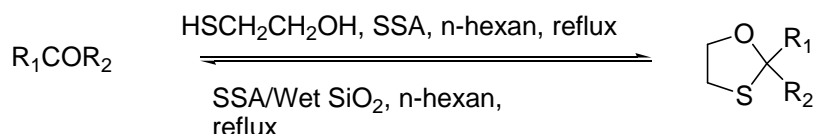
ایمیدازول [۱،۲-*a*] - پیریدین از طریق یک واکنش تراکمی سه جزئی با استفاده از تری متیل سیلیل سیانید (TMSCN) یا سیانویدرین به عنوان منبع یون CN^- در حضور کاتالیست SSA به دست می آید [۹].



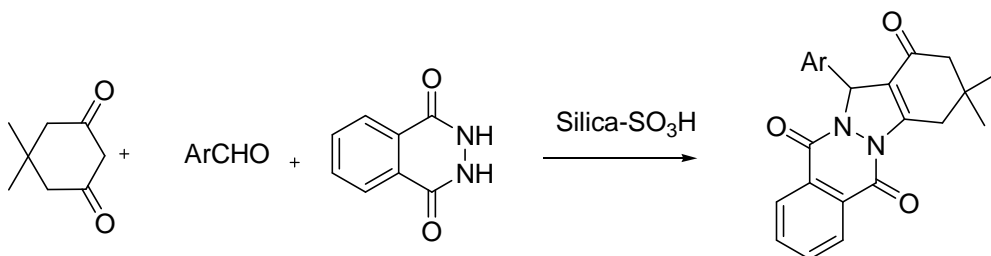
سولفیدهای گوناگون در حضور کاتالیست سیلیکا سولفوریک اسید و نمک های Na_2CO_3 ، NaIO_3 ، KBr و پراکسید هیدروژن به صورت انتخابی به سولفوکسیدهای مربوطه تبدیل می شوند [۱۰].



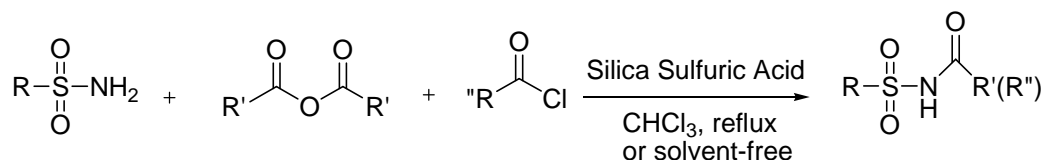
از واکنش ترکیب های کربونیلی با ۲-مرکاپتواتانول در حضور کاتالیست سیلیکا سولفوریک اسید هتروسیکل های ۱،۳-اکساتایولان در شرایط ملایم و بازده خوب به دست می آیند [۱۱].



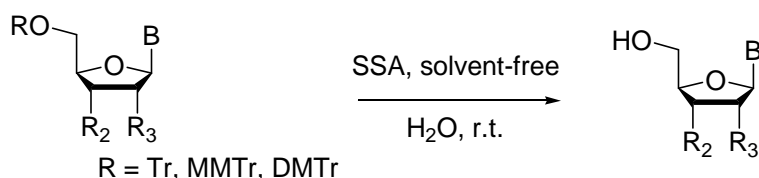
از سیلیکا سولفوریک اسید به عنوان کاتالیست هتروژن اسیدی و قابل بازیافت برای تهیه مشتق های ۲H- ایندازول [۱،۲-b] فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H)- تری اون در یک واکنش سه جزئی از فتال هیدرازین، دایمدون و آلدهیدهای آروماتیک در شرایط بدون حلال استفاده شده است [۱۲].



مشتق های N-آسیل سولفون آمید که ویژگی ضد باکتری در برابر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی داشته و به عنوان مهار کننده کربونیک انیدراز II^۱ استفاده می شوند با استفاده از این کاتالیست تهیه می شوند [۱۳].



همچنین از کاتالیست SSA برای محافظت زدایی الکل ها در نوکلئوزیدها از فرم اتری آنها در شرایط بدون حلال و آب استفاده شده است [۱۴].



N-بنزیلوکسی کربونیل دارکردن آمین های نوع اول آلیفاتیک، آروماتیک یا آمین های هتروسیکل در حضور کاتالیست سیلیکا سولفوریک اسید به صورت انتخابی انجام می شود [۱۵].

¹ Carbonic anhydrase II