



دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در گرایش آلی

عنوان :

سنتز سبز تک ظرفی، سه جزئی مشتقات ۳-آریل-۶و۶-دی متیل-۸و۷-دی
هیدروسینولین-۵(H)۶ اون ها

استاد راهنما :

پروفسور جبار خلفی

استاد مشاور :

دکتر مهدی ریماز

تنظیم و نگارش :

ذکيه دامنی

دی ماه ۱۳۹۱

حق چاپ و تکثیر مطالب این پایان نامه برای دانشگاه ارومیه محفوظ است

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به:

پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی،
ایستادگی را تجربه نمایم

و به مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم
همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

و به :

همسرم، اسطوره زندگیم، پناه خستگیم و امید بودنم

و به دخترم به طراوت شبنم

تقدیر و تشکر:

"به نام تنهایی که هیچ‌کس را تنها نمی‌گذارد"

نام بعضی نفرات روشنم می‌دارد، قوتم می‌بخشد، راه می‌اندازد، وقت هر دلتنگی و سختی، سوبشان دارم دست.

نیما یوشیج

پروردگار متعال را سپاسگذارم که به این حقیر فرصت داد که در سایه‌ی لطفش انجام این تحقیق را به پایان برسانم.

اینک بر خود وظیفه می‌دانم که از زحمات تمامی عزیزانی که مرا در اجرای هر چه بهتر این پایان نامه یاری نموده اند، از صمیم قلب تقدیر و تشکر کنم.

از پدر و مادر بسیار عزیز و گرانقدرم و همسر بی‌همتایم، که همواره مشوق و پشتیبان من در تمامی جنبه‌های زندگی‌ام به ویژه تحصیل بوده اند، نهایت تشکر را دارم.

از دختر عزیزم آنیسا که در این مدت بسیار سختی کشید ممنونم. از استاد بزرگوارم جناب آقای پروفسور خلفی که در طول دوره تحصیلاتم استاد علم و اخلاق من بودند سپاسگزاری می‌کنم. از مساعدت و حمایت‌های بی‌دریغ استاد ارجمندم جناب آقای دکتر ریماز، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از اساتید گرانقدرم جناب آقای پروفسور برادرانی بعنوان داور داخلی و جناب آقای دکتر نجفی بعنوان داور خارجی که زحمت بازخوانی و ویرایش این پایان‌نامه را تقبل کردند، صمیمانه تشکر می‌نمایم.

همچنین از راهنمایی‌های بی دریغ و ارزنده جناب آقای دکتر پور
ستار بسیار سپاسگزارم.
از جناب آقای قویدل و جناب آقای عزیزی قدردانی می‌نمایم.
از جناب آقای علی اصحابی صمیمانه تشکر می‌نمایم.
از همه هم کلاسی‌ها و دوستان عزیزم که لحظات به
یادماندنی در کنار هم سپری کردیم تشکر میکنم و بهترین‌ها را
برایشان آرزومندم .

عنوان

صفحه

- چکیده فارسی ۱
- فصل اول : مقدمه
- ۱-۱ : اصول شیمی سبز ۲
- ۲-۱ : آب، حلال سبز ۳
- ۳-۱ : آب بعنوان حلال ۴
- ۱-۳-۱ : چرا آب؟ ۴
- ۲-۳-۱ : حلالیت ترکیبات آلی در آب ۵
- ۱-۲-۳-۱ : کمک حلال آلی ۵
- ۲-۲-۳-۱ : مشتق یونی (کنترل PH) ۶
- ۳-۲-۳-۱ : سورفاکتانتها (مواد کم کننده فشار سطحی) ۶
- ۴-۲-۳-۱ : کمک دهنده‌های آبدوست ۶
- ۴-۱ : واکنش‌های چند جزئی ۷
- ۵-۱ : واکنش‌های تک ظرفی ۷
- ۱-۱ : حلقه پیریدازین ۸
- ۱-۶-۱ : تاریخچه و کاربرد ۸
- ۲-۶-۱ : خصوصیات فیزیکی ۱۱
- ۳-۶-۱ : روش‌های کلی سنتز ۱۲
- ۱-۳-۶-۱ : با استفاده از ترکیبات ۱ و ۴- دی کربونیل اشباع و α و β - غیر اشباع ۱۲
- ۱-۱-۳-۶-۱ : روش Paal-knorr ۱۳
- ۲-۳-۶-۱ : با استفاده از ترکیبات ۱ و ۲- دی کتون‌ها و α - متیلن استرها ۱۳

- ۱۷ ۳-۳-۶-۱ : با استفاده از حلقه زایی [4+2] ۱۷
- ۱۷ ۴-۶-۱ : واکنش‌ها ۱۷
- ۱۷ ۱-۴-۶-۱ : واکنش‌های الکتروفیلی ۱۷
- ۱۷ ۲-۴-۶-۱ : واکنش‌های نوکلئوفیلی ۱۷
- ۱۸ ۷-۱ : سینولین ۱۸
- ۱۸ ۱-۷-۱ : تاریخچه و کاربرد ۱۸
- ۱۹ ۲-۷-۱ : خصوصیات فیزیکی ۱۹
- ۱۹ ۳-۷-۱ : روش‌های کلی سنتز ۱۹
- ۱۹ ۱-۳-۷-۱ : با استفاده از ارتو- آمینو فنیل پروبیولیک اسیدها ۱۹
- ۲۱ ۲-۳-۷-۱ : با استفاده از ارتو- آمینو فنیل اتیلن‌ها ۲۱
- ۲۱ ۳-۳-۷-۱ : با استفاده از ارتو- آمینو استوفنون‌ها ۲۱
- ۲۲ ۸-۱ : هدف ۲۲

فصل دوم: بحث و بررسی

- ۲۳ ۱-۲ : سنتز مشتقات جدید ۳- آریل-۸و۷ - دی هیدرو سینولین - ۵(H)۶ - اون ۲۳
- ۲۳ ۱-۱-۲ : اکسیداسیون استوفنون‌ها به آریل گلی اکسال‌ها ۲۳
- ۲۵ ۲-۱-۲ : روش کلی سنتز مشتقات جدید ۳- آریل ۸و۷- دی هیدرو سینولین - ۵(H)۶ - اون ۲۵
- ۲۵ ۳-۱-۲ : مکانیسم سنتز مشتقات جدید ۳- آریل ۸و۷- دی هیدرو سینولین - ۵(H)۶ - اون ۲۵
- ۲۶ ۴-۱-۲ : شناسایی مشتقات جدید ۳- آریل ۸و۷- دی هیدرو سینولین - ۵(H)۶ - اون ۲۶
- ۲۶ ۱-۴-۱-۲ : ۳- (۴-کلرو فنیل)-۸و۷- دی هیدرو-۶و۶- دی متیل سینولین-۵(H)۶-اون ۲۶
- ۲۷ ۲-۴-۱-۲ : ۲-۸و۷- دی هیدرو-۶و۶- دی متیل-۳- (۴-نیترو فنیل)-سینولین-۵(H)۶-اون ۲۷
- ۲۸ ۳-۴-۱-۲ : ۳- (۴-برومو فنیل)-۸و۷- دی هیدرو-۶و۶- دی متیل سینولین-۵(H)۶-اون ۲۸

- ۲-۴-۱-۴ : ۳-(۴-فلوئورو فنیل)-۸و۷-دی هیدرو-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۲۹
- ۲-۴-۱-۵ : ۸و۷-دی هیدرو-۳-(۴و۳-دی متوکسی فنیل)-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۲۹
- ۲-۴-۱-۶ : ۸و۷-دی هیدرو-۳-(۴-هیدروکسی-۳-متوکسی فنیل)-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۳۰

فصل سوم: بخش تجربی

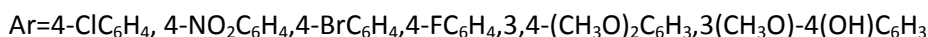
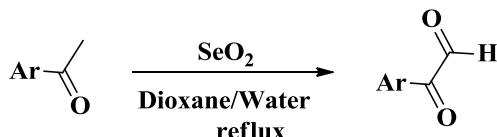
- ۳-۱ : مواد شیمیایی و دستگاه‌های مورد استفاده ۳۲
- ۳-۲ : روش‌های سنتزی مورد استفاده ۳۳
- ۳-۲-۱ : تهیه آریل گلی اکسال ۳۳
- ۳-۲-۲ : سنتز مشتقات ۳-آریل-۸و۷-دی هیدروسینولین-۵(۶H)-اون ۳۴
- ۳-۲-۲-۱ : ۳-(۴-کلرو فنیل)-۸و۷-دی هیدرو-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۳۴
- ۳-۲-۲-۲ : ۸و۷-دی هیدرو-۶و۶-دی متیل-۳-(۴-نیتروفنیل)-سینولین-۵(۶H)-اون ۳۵
- ۳-۲-۲-۳ : ۳-(۴-برومو فنیل)-۸و۷-دی هیدرو-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۳۶
- ۳-۲-۲-۴ : ۳-(۴-فلوئورو فنیل)-۸و۷-دی هیدرو-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۳۶
- ۳-۲-۲-۵ : ۸و۷-دی هیدرو-۳-(۴و۳-دی متوکسی فنیل)-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۳۷
- ۳-۲-۲-۶ : ۸و۷-دی هیدرو-۳-(۴-هیدروکسی-۳-متوکسی فنیل)-۶و۶-دی متیل سینولین-۵(۶H)-اون ۳۸
- ۳-۳ : نتیجه گیری ۳۹

فصل چهارم : ضمائم و پیوست‌ها ۴۰

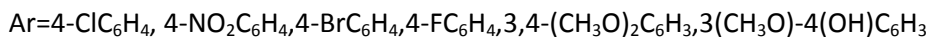
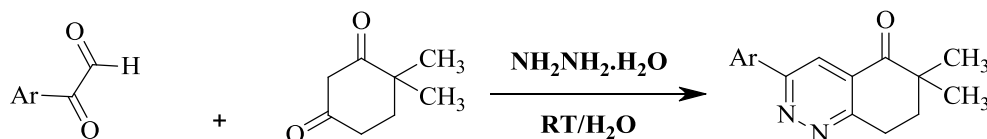
فهرست منابع ۵۸

چکیده

اکسایش استوفنون های مختلف با استفاده از SeO_2 در حلال دی اکسان در حضور مقدار کمی آب تحت شرایط رفلاکس تولید گلی اکسال های مربوطه را با راندمان (۹۲-۸۶٪) نمود.



واکنش تک ظرفی سه جزئی آریل گلی اکسال ها با ۴و۴-دی متیل ۱و۳-سیکلوهگزان دیون و هیدرازین مونو هیدرات (۸۰٪) در حلال آب در دمای اتاق تولید مشتقات ۳-آریل-۶و۶-دی متیل-۷و۸-دی هیدرو سینولین ۵-(۶H) اون هارا با راندمان بالا نمود.



ساختار مشتقات پیریدازین های تهیه شده با استفاده از داده های طیفی $^1\text{H-NMR}$ و FT-IR مورد تأیید قرار گرفت.

واژه های کلیدی:

سنتز تک ظرفی، سه جزئی- پیریدازین ها- سینولین ها- هیدرازین هیدرات- آریل گلی اکسال ها- بتا کتو کتون های حلقوی

فصل اول

مقدمه

۱-۱: اصول شیمی سبز

با پیشرفت علوم و گذر از دهه‌های صنعتی شدن در غرب، بشر رفته رفته متوجه زیان‌های وارده بر محیط زیست شد و با وضع قوانین سختگیرانه سعی کرد منابع موجود خود را حفظ کند و از آلودگی محیط زیست جلوگیری به عمل آورد.

شیمی سبز که در اوایل دهه‌ی ۹۰ معرفی شد شامل فرآیندهای شیمیایی و فناوری‌هایی است که به حفظ محیط زیست و بهبود کیفیت زندگی کمک می‌کند. شیمی سبز را با نام‌های متفاوتی مانند شیمی دوستدار محیط زیست، شیمی پاک و اقتصاد اتمی نیز می‌خوانند.^۱ عبارت شیمی سبز که توسط IUPAC پذیرفته شده، به این صورت تعریف می‌شود:

"اختراع، طراحی و بکارگیری فرآورده‌های شیمیایی و فرآیندهایی که تولید و مصرف مواد خطرناک را کاهش می‌دهد و یا حذف می‌کند".^۲

اصول شیمی سبز^۳ معنای تازه‌ای از اصطلاح "محیط زیست بهتر" را در اختیار شیمیدان‌ها قرار داد. دوازده اصل شیمی سبز که توسط پائول آناستاس (P. Anastas) و جان وارنر (J. Warner) نوشته شد، همه‌ی موارد از جمله طراحی سنتز مؤثرتر، استفاده از مواد کم خطرتر و بکارگیری منابع تجدید پذیر را شامل می‌شود.

۱. جلوگیری از تولید زباله، بهتر از نابود کردن آن پس از تشکیل می‌باشد.
۲. روش‌های سنتزی باید به گونه‌ای باشد که در طی فرآیند، تبدیل مواد اولیه به محصول‌های نهایی حداکثر باشد.
۳. در روش‌های سنتزی قابل اجرا موادی که سمیت کمتری دارند و یا هیچ سمیتی برای سلامتی بشر و محیط زیست ندارند، بکار رود و یا تولید شود.
۴. محصولات شیمیایی باید به گونه‌ای طراحی شوند، که اثر عوامل کاهش دهنده‌ی سمیت در آنها تغییر نکند (محصول پایدار باشد).

۵. بکارگیری مواد کمکی (حلال‌ها، مواد جدا کننده و ...) تا حد امکان ضرورتی نداشته باشد و در صورت استفاده بی ضرر باشد.
۶. انرژی مورد نیاز از نظر اقتصادی و زیست محیطی باید در پایین‌ترین سطح ممکن قرار گیرد. به طوری که روش‌های سنتزی در دما و فشار محیط قابل انجام باشد.
۷. مواد اولیه از منابع تجدید پذیر باشد.
۸. از مشتق سازی غیر ضروری (گروه حجیم، محافظت کردن / محافظت زدایی) تا حد امکان جلوگیری شود.
۹. واکنشگرهای کاتالیزوری (که تا حد ممکن انتخابی عمل کنند) نسبت به واکنشگرهای استوکیومتری ارجح می‌باشد.
۱۰. محصول‌های شیمیایی باید به گونه‌ای طراحی شوند، که پس از مصرف در محیط زیست باقی نمانند و به ترکیب‌های تجزیه پذیر بی ضرر تبدیل شوند.
۱۱. روش‌های تجزیه باید پیشرفت بیشتری پیدا کنند، تا در دنبال کردن فرآیند، زمان دقیق را ارائه و تشکیل مواد مضر را پیش از تولید، کنترل کنند.
۱۲. مواد مورد نیاز در یک فرایند شیمیایی و روش ساخت این مواد، باید به گونه‌ای انتخاب شود، که میزان پدیده‌های تصادفی مانند تولید گاز، انفجار و آتش سوزی به حداقل برسد.

۱-۲: آب، حلال سبز

اکتشافی که در آزمایشگاه (Breslow)^{۶-۴} و (Grieco)^{۸و۷} در سال‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۸۳ در مورد اثر مثبت آب روی سرعت و انتخاب‌پذیری واکنش دیلز-آلدر اتفاق افتاد، بعنوان یک رویداد بزرگ در سنتز مواد آلی داخل محیط آبکی شناخته شد. از آن زمان به بعد پیشرفت قابل توجهی در زمینه سنتز آلی در آب صورت گرفت و بطور مداوم به لیست واکنش‌های آلی که قابل انجام در حلال آبکی بودند، اضافه گردید. علاوه بر واکنش دیلز-آلدر سایر مثال‌ها عبارتند از نوآرایی‌های کلایزن،^{۱۰و۹} واکنش آلدول،^{۱۱و۱۲} واکنش‌های آلیلی شدن،^{۱۳-۱۵} اکسیداسیون‌ها^{۱۸-۱۶} و هیدروژن‌دار شدن آلکن‌ها.^{۱۹و۲۰} این نوع از واکنش‌ها برای صنعت شیمی سودمند بودند و هنوز هم هستند.

طی یک دهه گذشته، تصور سنتز فضا گزین و کارآمد در آب قوت گرفت و سرعت، راندمان و انتخات‌پذیری مشاهده شده برای بسیاری از واکنش‌هایی که در آب انجام می‌شدند، با واکنش‌های انجام شده در سایر حلال-

های آلی قابل رقابت بودند و حتی از آنها پیشی گرفت. افزایش توجه به واکنش‌های آلی در حلال آب به درک ما از اساس مکانیسم‌های طبیعی زندگی کمک می‌کند.

۱-۳: آب بعنوان حلال

۱-۳-۱: چرا آب؟

تا همین اواخر استفاده از آب بعنوان حلال برای واکنش‌های آلی، محدود به واکنش‌های ساده هیدرولیز بود، بر این اساس، معرف‌ها و کاتالیزورها در سنتز آلی، برای واکنش‌های بدون آب توسعه یافتند. چرا ما باید اکنون به فکر کشف مجدد واکنش‌هایی در آب باشیم که تا پیش از این در خانواده حلال‌های آلی مثل تولوئن، THF و کلرید متیلن به خوبی انجام می‌شدند؟

چه مزایای بالقوه زیادی در جایگزینی این حلال‌ها و سایر حلال‌های غیر طبیعی با آب وجود دارد؟
واضح‌ترین دلایل این جایگزینی به شرح زیر است :

۱. هزینه ؛ هیچ هزینه‌ای برای آب وجود ندارد.
۲. ایمنی ؛ بسیاری از حلال‌های آلی مورد استفاده در آزمایشگاه‌ها خطراتی مثل اشتعال، انفجار، ایجاد بیماری‌های سرطانی و ... را دارند.
۳. نگرانی محیط زیست ؛ صنایع شیمیایی از عاملین اصلی آلودگی محیط زیست هستند. با افزایش فشارهای نظارتی متمرکز شده روی حلال‌های آلی، توسعه جایگزینی حلال‌های بی‌ضرر از اهمیت زیادی برخوردار گشت.

حتی یک کاهش کوچک در راندمان، عملکرد کاتالیزور، یا انتخاب‌گری واکنش می‌تواند منجر به افزایش قابل توجهی در هزینه و تولید زباله شود. خوشبختانه، از این نظر هم مزایای زیادی برای استفاده از آب بعنوان حلال در سنتز ترکیبات آلی وجود دارد. که می‌توان بصورت زیر خلاصه کرد :

اول، فرایندهای تجربی ممکن است ساده شده و جداسازی ترکیبات آلی و بازیافت کاتالیست‌های محلول در آب و سایر معرف‌ها می‌تواند با یک فرآیند جداسازی فاز ساده انجام شود.

دوم، استراتژی‌های حفاظت گروه برای گروه‌های عاملی حاوی هیدروژن اسیدی ممکن است کاهش یابد.
سوم، ترکیبات محلول در آب می‌توانند در فرم ذاتی خود و بدون نیاز به تبدیل به مشتق آگریز استفاده شوند، بعلاوه مراحل خسته کننده محافظت و محافظت‌زدایی از مسیر سنتزی حذف می‌شود.

چهارم، انحلال فقط در آب، اثرات مفیدی را روی سرعت و انتخاب‌پذیری بسیاری از انواع واکنش‌های آلی نشان داده است.

۱-۳-۲: حلالیت ترکیبات آلی در آب

بسیاری از واکنش‌های آلی در حلال انجام می‌شوند. حلال واکنش محیطی را فراهم می‌کند که در آن واکنشگرها می‌توانند در یک محدوده گسترده غلظتی مخلوط شوند. بطور کلی، یک حلال خوب باید به آسانی، همه یا بیشتر واکنش دهنده‌های شرکت کننده را در خود حل کند، نباید با واکنش تعامل منفی داشته باشد و باید به راحتی در طی اقدامات بعدی که برای جداسازی محصولات انجام می‌شود، جدا شود. شیمی‌دان بر اساس خواص شیمیایی واکنش دهنده‌ها، حلال مناسبی را که دارای این معیارها باشد، انتخاب می‌کند. از این نظر آب بعنوان حلال در واکنش‌های شیمیایی دارای محدودیت است. در واقع، حلالیت کم واکنش دهنده‌ها و اثر مخرب روی بسیاری از تبدیلات شیمیایی، موانع اصلی برای استفاده از آب بعنوان حلال واکنش است. با این حال، بسیاری از مولکول‌های هدف مطلوب مثل کربو هیدرات‌ها، پپتیدها، نوکلئوتیدها و آنالوگ‌های سنتزی آنها، مانند بسیاری از آلکالوئیدها و داروهای مهم (بر خلاف تعصب نادرست ما برای استفاده از حلال آلی برای آماده سازی آنها) به آسانی در آب قابل حل هستند. بسیاری از محصولات آلی و حدواسط‌های آنها حلالیت بسیار کمی در آب دارند، که ممکن است منجر به بی اثر شدن واکنش‌ها در اثر جدایی فاز و ناکارآمدی مخلوط کردن واکنش دهنده‌ها شود، با این وجود، گاهی اوقات، به وسیله روش‌های زیرممکن است مخلوط‌های ناهمگن اثر مثبت آب را حفظ کنند:

۱-۳-۱: کمک حلال آلی

کمک حلال، دانسیته پیوند هیدروژنی سیستم‌های آبی را کاهش می‌دهد، بنابراین اثر طرد کنندگی املاح غیر قطبی از محلول را کمتر می‌کند. کمک حلال‌ها می‌توانند ساختارهای گوناگونی داشته باشند، اما همه آنها حامل گروه‌های دهنده و یا پذیرنده پیوند هیدروژنی برای حلالیت آبی و یک ناحیه هیدروکربنی کوچک برای اختلال در پیوند هیدروژنی قوی شبکه‌ای آب خالص است که بموجب آن حلالیت واکنش دهنده‌های غیر قطبی در آب افزایش می‌یابد.^{۲۱} برخی از مهم‌ترین کمک حلال‌هایی که معمولاً استفاده می‌شوند شامل، الکل‌های پایین‌تر، DMF، استون و استونیتریل است.

۱-۳-۲-۲: مشتق یونی (کنترل PH)

تنظیم PH و اضافه کردن یک بار مثبت یا منفی به املاح قابل تبدیل به یون معمولاً یک افزایش قابل توجه در حلالیت آنها در آب را موجب می‌شود.^{۲۲} برای بعضی از واکنش‌ها، حضور بخش باردار شده یا به شدت قطبی می‌تواند اثر خیلی مثبت داشته باشد.^{۲۳-۲۶} از مزیت‌های این روش، جدا شدن محصولات از محلول بوسیله رسوب دادن از طریق تنظیم PH یا استخراج بعد از افزایش یون‌های مخالف انتقال فاز است.

۱-۳-۲-۳: سورفاکتانت‌ها (مواد کم کننده فشار سطحی)

سورفاکتانت‌ها مولکول دوقطبی هستند که شامل یک ناحیه مجزای قطبی و یک ناحیه مجزای غیر قطبی هستند. در آب، سورفاکتانت‌ها به جهت معینی از ساختار خودشان تمایل پیدا می‌کنند که در نتیجه آن ارتباط بین ناحیه غیر قطبی آنها و ناحیه قطبی مولکول‌های آب به حداقل برسد و هنگامی که غلظت مونومر سورفاکتانت به بیش از حد بحرانی معینی برسد، تولید مایسل رخ می‌دهد. مایسل‌ها ترکیباتی هستند که در اثر آرایش کروی مونومر سورفاکتانت بوجود می‌آید و دارای فضای داخلی بسیار آگریز و سطح آبدوست هستند. مواد آلی حل شده در آب بر اساس قطبیتشان با مایسل‌ها ارتباط برقرار می‌کنند، مواد غیر قطبی به فضای داخلی مایسل‌ها انتشار می‌یابند، مولکول‌های با قطبیت متوسط نزدیک سطح قطبی جمع می‌شوند، در حالیکه مولکول‌های قطبی بطور واضح در سطح مایسل یافت می‌شوند. اعتقاد بر این است که این تقسیم شدن مولکول حل شده، مسئول اثر کاتالیستی یا مهارکنندگی روی واکنش‌های آلی در محلول حاوی مایسل است.^{۲۷}

۱-۳-۲-۴: کمک دهنده‌های آبدوست

یکی از روش‌های بهبود حلالیت داروها با تبدیل آنها به مواد محلول در آب از طریق اتصال کوالانسی کمک دهنده آبدوست، است. در حالت ایده‌آل، اتصال باید ماهیت گذرا و برگشت‌پذیر داشته باشد تا اجازه رهایی داروی اصلی از کمک دهنده پخش شده روی آن را در هر دو حدواسط آنزیمی و شیمیایی بدهد.^{۲۸-۳۴} جدیدترین مثال کمک دهنده آبدوست که ممکن است از عامل سنتزی باشد، گروه ۲- پیریدیل دی متیل-سیلیل^{۳۵} است.

۱-۴: واکنش‌های چند جزئی

روش‌های متعددی توسط شیمیدان‌ها جهت تسهیل در سنتز ترکیبات پیچیده طبیعی ابداع شده است. یکی از روش‌ها شامل فرآیند پیوستن پیوندهای ساده سازگار با یکدیگر و تشکیل پیوندهای متعدد میان مواد مختلف

می‌باشد، مفهومی که از آن با نام واکنش‌های چند جزئی (MCRs) یاد می‌شود. صرف‌نظر از طبیعت مکانیسمی آنها، در واکنش‌های تک ظرفی چند جزئی، سه ماده و یا بیشتر بطور همزمان وارد واکنش می‌گردند (این واکنش‌ها بصورت واکنش‌های پشت سر هم، دومینویی و یا آبشاری نیز نامیده می‌شوند). واکنش‌های چند جزئی به لحاظ صرف زمان، هزینه، انرژی و مواد خام کمتر که دستاوردهایی را در زمینه اقتصادی و زیست محیطی به دنبال دارد، مزایای مهمی را بعنوان روش‌های سنتز مرحله‌ای ارائه می‌نمایند. در عین حال، گوناگونی حاصل از این واکنش‌ها منجر به تهیه سری مختلفی از محصولات، تنها با ایجاد اختلاف در ترتیب افزایش مواد مورد استفاده می‌گردد.

۱-۵: واکنش‌های تک ظرفی

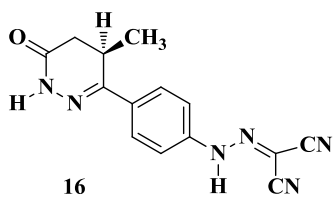
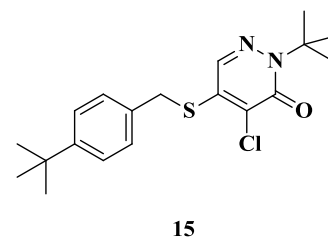
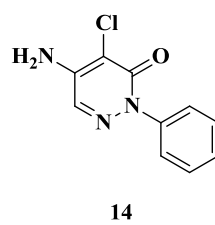
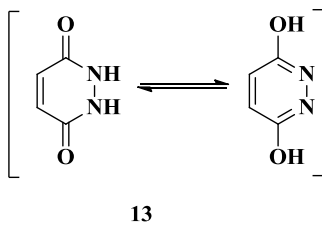
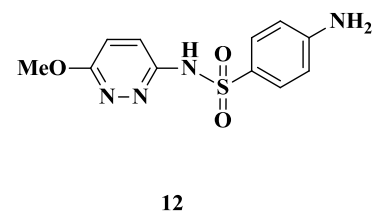
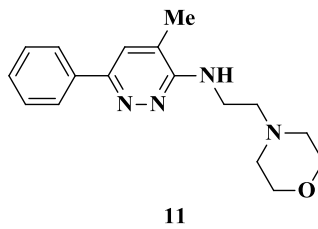
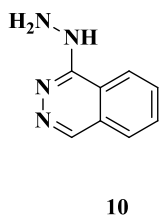
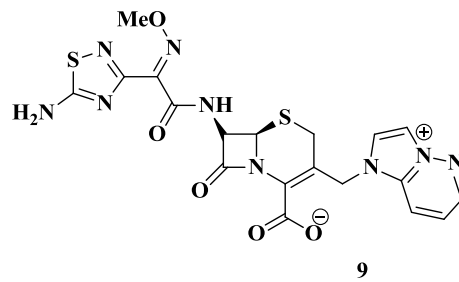
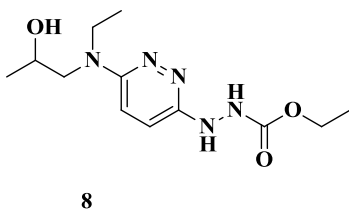
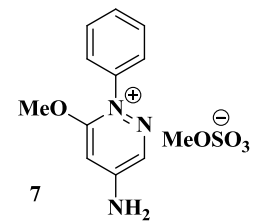
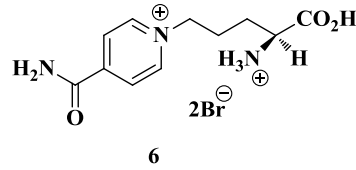
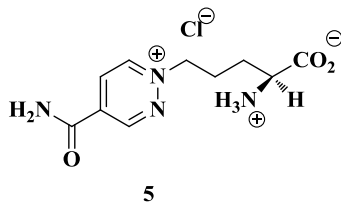
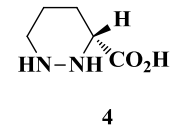
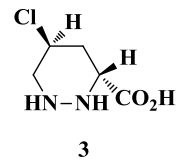
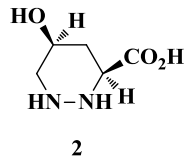
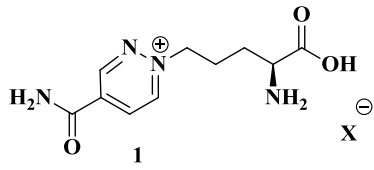
در ۵۰ سال گذشته شاهد پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه کشف واکنشگرها و واکنش‌های جدید و روش‌های سنتزی نوین بوده ایم،^{۳۶،۳۷} از جمله آن ترکیب دو یا چند واکنش مجزا و ایجاد یک واکنش تک ظرفی می‌باشد. این روش به دو گروه عمده که مستقل از مکانیسم واکنش است، تقسیم می‌گردد: واکنش‌های دومینویی و واکنش‌های متوالی. در دومینو (معمولاً بدلیل پشت سر هم بودن یا آبشاری بودن به این نام گفته می‌شود) واکنشگرها و کاتالیزورها با یکدیگر مخلوط می‌شوند و شرایط واکنش بصورتی تنظیم می‌شود که توالی آن بطور مناسبی انجام گیرد و هر مرحله تشکیل پیوند به عملکرد واکنش پیش از خود بستگی دارد. در واکنش‌های متوالی، مرحله اول تأثیری بر مرحله دوم واکنش ندارد و واکنشگرهای خارجی و یا تغییر در شرایط واکنش صرفاً جهت دستیابی به سرعت دلخواه واکنش می‌باشد. هر دوی این فرآیندها باعث تشکیل مولکول‌های پیچیده از مواد اولیه ساده بشکل مؤثر و کارآمد و در کمترین تعداد مراحل ممکن می‌گردد و بطور مطلوب برای ایجاد دسته‌ای از مشتقات مولکول‌های کوچک عرضه می‌شود. سنتزهای متوالی چند جزئی تک ظرفی که در آنها تعداد مراحل سنتزی شامل دو یا چند واکنشگر در یک بالن و بدون جداسازی حدواسطها انجام می‌گیرد، درجه بالایی از کارآمدی وزن در واکنش را نشان می‌دهد و بالاخص روش مناسبی در شیمی ترکیبی و روش‌های سنتزی مشتقات مختلف یک ترکیب می‌باشد. بسیاری از مولکول‌های آلی سنتزی کوچک با قابلیت دارا بودن خواص دارویی بالا، شامل حلقه‌های هتروسیکلی هستند. بنابراین شیمی هتروسیکل همواره توجه شیمیدانان دارویی و سنتزی را به خود جلب نموده است و گسترش روش‌های جدید که باعث دستیابی بهتر به هتروسیکل‌ها می‌باشد همچنان مفید و مورد توجه است. در گذشته روش‌هایی بر پایه واکنش‌های چند جزئی تأثیر خود را در تهیه انواع مختلف هتروسیکل‌ها به اثبات رسانده‌اند. یک روش سنتزی چند جزئی تک ظرفی مانند سنتزهای

ترکیبی و موازی می‌تواند در پروسه های با توان عملیاتی بالا که تابع روش‌های خودکار می‌باشد، بسیار ارزشمند باشد.

۱-۶: حلقه پیریدازین

۱-۶-۱: تاریخچه و کاربرد

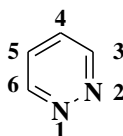
با وجود اینکه (Taüber) پیریدازین (۲,۱-دیازین) را در سال ۱۸۹۵ سنتز کرد، ولی این اسکلت هتروسکیلی از جانب شیمی‌دانان دارویی در طول هفتاد و شش سال تقریباً مورد توجه قرار نگرفت.^{۳۸-۴۰} زیرا شیمی دارویی اغلب از فرآورده‌های طبیعی الهام می‌گیرد در حالیکه مشتقات نسبتاً کمی از پیریدازین‌ها در طبیعت موجود است، مثل نمک چهار ظرفیتی پیریدازینومیسین (۱). اولین ترکیبات طبیعی هگزاهیدرو پیریدازین (۴-۲) در سال ۱۹۷۱ توسط هسل (Hassall) و همکارانش گزارش شد،^{۴۱} و اولین ترکیب دارنده یک حلقه پیریدازین آروماتیک یعنی پیریدازومایسین (۵) تا قبل از سال ۱۹۸۸ کشف نشده بود.^{۴۲} یک مطالعه شیمی دارویی که توسط هینیش (Heinisch) و همکارانش انجام شد کاملاً نشان داد که وجود حلقه پیریدازین جهت فعالیت ضد میکروبی این ترکیب طبیعی ضروری است، زیرا سنتز آنالوگ دآزا پیریدازومایسین (۶) منجر به حذف این فعالیت می‌شود.^{۴۵-}^{۴۳} پیریدازین‌ها روی رشد گیاهان تأثیر دارند و مشتقات پیریدازین فعالیت ضد ویروسی، ضد سرطان،^{۴۷،۴۶} ضد سل،^{۴۸} ضد فشار خون،^{۴۹،۵۰} ضد ترشح و ضد زخم معده،^{۵۱،۵۲} ضد میکروبی،^{۵۳،۵۴} ضد درد، حشره کش،^{۵۵} ضد التهاب^{۵۶} و بازدارنده منو آمینو اکسیداز (ضد افسردگی)^{۵۷} را نشان داده‌اند. از زمان کشف ترکیبات طبیعی دارنده هگزا هیدرو پیریدازین، تعداد کثیری از مقالات در ارتباط با سنتز مشتقات مفید دارویی ۲,۱-دیازین چاپ شده است.^{۶۱-۵۸،۴۱} تعدادی از این ترکیبات طبیعی عبارتند از آمزینیوم متیل سولفات (۷) (ضد فشار خون نورآدرنرژیک انتخابی)، کادرا لازین (۸) (ضد فشار خون، رگ گشا)، سفوزوپران (۹) (ضد باکتری)، هیدرالازین (۱۰) (ضد فشار خون)، میناپرین (۱۱) (ضد افسردگی) و سولفامتوکسی پیریدازین (۱۲) (آنتی باکتری)، مالئیک هیدرازید (۱۳) و کلرینیت پیریدازون‌ها از جمله پیرازون (۱۴)، پیریدابن (۱۵) (حشره کش و کرم کش)، تترا هیدرو پیریدازینون مشتق لوسیمندان (۱۶) (درمان نارسایی قلب)^{۶۲} که ساختار تمامی آنها در شمای ۱-۱ نشان داده شده است.



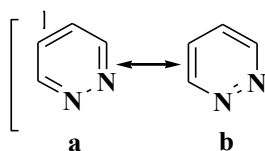
شماى ۱-۱

۱-۶-۲: خصوصیات فیزیکی

پیریدازین یک حلقه شش عضوی مسطح می‌باشد که دارای شکل هندسی با اندکی واپیچیدگی هگزاگون است، از پراش الکترون و اسپکتروسکوپی میکروویو، ساختار زیر برای آن پیشنهاد شد.^{۶۲}



پیوند N-N عمده‌تاً ویژگی پیوند یگانه دارد. بنابراین پیریدازین توسط هیبرید رزونانسی محدود به دو ساختار a و b، توصیف می‌شود که ساختار a سهم اصلی را در این هیبرید دارد.



پیریدازین ($bp = 208^\circ C$, $mp = -8^\circ C$)، یک مایع بی‌رنگ است که به علت تشکیل پیوند هیدروژنی از طریق جفت الکترون‌های روی اتم‌های نیتروژن با حلال‌های هیدروکسیل دار مثل آب والکل امتزاج پذیر است و در هیدروکربن‌ها مثل سیکلوهگزان و پترولیوم اتر حل نمی‌شود. نقطه جوش بالای پیریدازین به دلیل کشش‌های بین مولکولی است که به نیروهای الکترواستاتیک حاصل از دو قطبی دائمی بالا نسبت داده می‌شود. اسپکتروسکوپی 1H , ^{13}C -NMR تشابه با پیریدین را نشان می‌دهد. نیتروژن اضافی مسئول یک جابجایی بزرگ به میدان پایین برای پروتون‌ها و اتم‌های کربن در موقعیت ۳ و ۶ حلقه است.

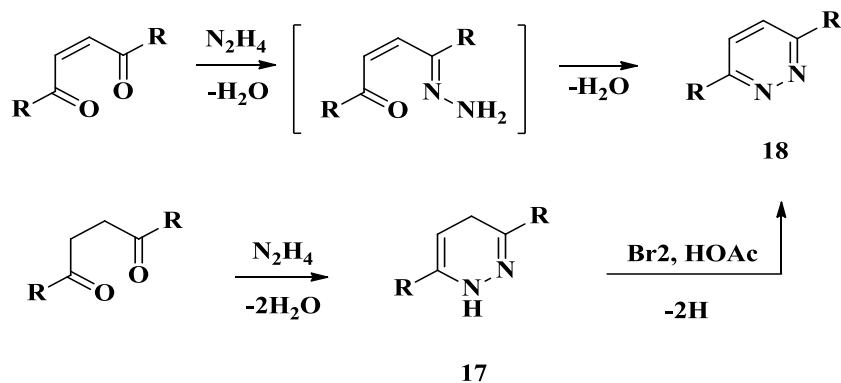
ایزومرهای ساختاری دیازین‌ها، پیریدازین (۱و۲-دیازین)، پیریمیدین (۱و۳-دیازین) و پیرازین (۱و۴-دیازین)، توسط جایگزینی یک گروه CH از پیریدین مشتق می‌شوند که در بین آنها، پیریدازین ($pK_a = 2/3$) بیشترین قدرت بازی را دارد. ولی قدرت بازی پیریدازین خیلی کمتر از پیریدین ($pK_a = 5/2$) است.

ممان دو قطبی مغناطیسی پیریدازین از پیریمیدین بیشتر است، پیرازین فاقد ممان دو قطبی می‌باشد. مقایسه آنتالپی تشکیل دیازین‌ها نشان می‌دهد که پایداری ترمودینامیکی پیریدازین کمتر از پایداری پیریمیدین و پیرازین (با اختلاف 83 KJ.mol^{-1}) است.

۳-۶-۱: روش‌های کلی سنتز

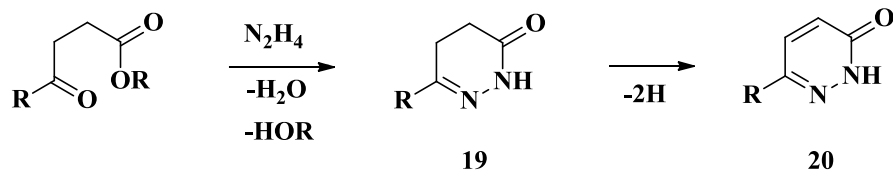
۱-۳-۶-۱: با استفاده از ترکیبات او۴-دی کربونیل اشباع و α و β -غیر اشباع

این ترکیبات تحت حلقه زایی با هیدرازین از طریق حدواسط هیدرازون، ترکیبات او۴-دی هیدرو پیریدازین‌ها (۱۷) یا پیریدازین‌ها (۱۸) را تولید می‌کنند. حلقه زایی در حضور اسیدهای معدنی انجام می‌گیرد تا از واکنش رقابتی تولید *N*-آمینو پیرول‌ها جلوگیری شود (شمای ۲-۱).



شمای ۲-۱

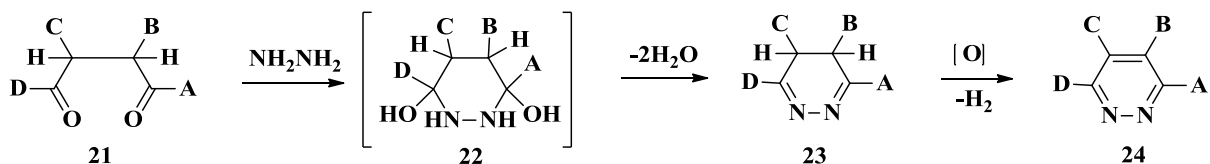
ترکیبات γ -کتو کربوکسیلیک اسید یا استر آنها، در حلقه زایی با هیدرازین و هیدروژن زدایی از ترکیبات دی هیدرو (۱۹)، ترکیبات پیریدازین-۳ (۲H)-اون دارای استخلاف در موقعیت ۶ (۲۰)، را تولید می‌کنند (شمای ۳-۱).



شمای ۳-۱

۱-۳-۶-۱: روش Paal-knorr

این روش یکی از رایج‌ترین روش‌های سنتز پیریدازین می‌باشد که در آن ترکیبات ۱و۴- دی کربونیل (۲۱)، از طریق واکنش حلقه زایی حذف آب با مشارکت کاتالیست اسیدی در حضور هیدرازین و طی اکسایش بعدی به پیریدازین (۲۴) تبدیل می‌شوند.^{۶۳} مراحل واکنش در شمای ۱-۴ نشان داده شده است.



شمای ۱-۴

محدودیت‌های عمده‌ای که در استفاده از این واکنش وجود دارد، یکی شرایط سخت واکنش برای حلقه زایی و آروماتیک شدن است (استفاده از استیک اسید جوشان برای مدت زمان زیاد) و دیگری کمتر در دسترس بودن ترکیبات ۱و۴- دی کربونیل نامتقارن است. روش‌های جایگزین نیز نیاز به روش‌های کروماتوگرافی برای جداسازی حدواسط‌های حلقه زایی و در نتیجه طولانی شدن مراحل دارد.

۱-۳-۶-۲: با استفاده از ترکیبات ۱و۲- دی کتون‌ها و α - متیلن استرها

حلقه زایی ترکیبات ۱و۲- دی کتون‌ها و α - متیلن استرهای فعال و هیدرازین، در یک واکنش تک طرفی (شمای ۱-۵) منجر به تولید ترکیبات پیریدازین-۳ (۲H)- اون (۲۵) می‌شود (سنتز اشمیت- درای).^{۶۴}