بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه کردستان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی

عنوان:

سنتز چندجزئی مشتقات پیرول در مجاورت کاتالیست هتروژن سیلیکا سولفورک اسید

پژوهشگر:

نوجوان شریفی

استاد راهنما:

دکتر لقمان مرادی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

بهمن ماه ۱۳۹۲

تعهد نامه

اینجانب نوجوان شریفی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی دانشگاه کردستان، دانشکده علوم پایه گروه شیمی تعهد می نماییم که محتوای این پایان نامه نتیجه تلاش و تحقیقات خود بوده و از جایی کپی برداری نشده و به پایان رسانیدن آن نتیجه تلاش و مطالعات مستمر اینجانب و راهنمایی و مشاوره اساتید بوده است.

با تقدیم احترام

نوجوان شریفی

۱۳۹۲/۱۱/۲۹

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایـج مطالعات،

ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع

این پایان‌نامه (رسـاله) متعلق به دانشـگاه کردستان است.

دانشگاه کردستان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

عنوان:

سنتز چندجزئی مشتقات پیرول در مجاورت کاتالیست هتروژن سیلیکا سولفوریک اسید

پژوهشگر:
نوجوان شریفی

در تاریخ ۱۳۹۲/۱۱/۲۹ توسط کمیته تخصصی وهیات داوران زیر مورد بررسی قرار گرفت و با نمره ۱۹/۵۶ و درجه عالی به تصویب رسید.

هیات داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱ـ استاد راهنما	دکتر لقمان مرادی	استادیار	
۲ـ استاد مشاور	دکتر کمال امانی	دانشیار	
۳ـ استاد داور خارجی	دکتر انور میرزایی	استادیار	
۴ـ استاد داور داخلی	دکتر فرزاد نیک پور	دانشیار	

مهر و امضاء گروه

دانشگاه کردستان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی

مهر و امضاء معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده

دانشگاه کردستان
دانشکده علوم پایه
معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین

روزگاران بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریادرس است

و به پاس محبت‌های بی‌دریغشان که هرگز فروکش نمی‌کند

این پایان‌نامه را به **پدر و مادر عزیزم** تقدیم می‌کنم

سپاس و قدردانی

با تشکر وسپاس فراوان از استاد بزرگوار و فرهیخته‌ام جناب آقای دکتر لقمان مرادی که در کمال سعه‌صدر، با حسن خلق و فروتنی در این مسیر دشوار از هیچ کمکی بر من دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این پایان‌نامه را برعهده گرفتند

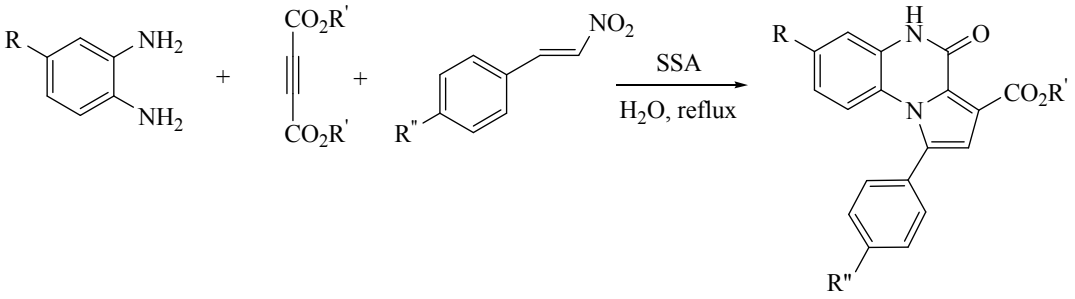
با تقدیر و سپاس بی‌پایان خدمت پدر ومادر و برادران و خواهر عزیز، دلسوز و فداکارم که همواره جرعه‌نوش جام تعلیم و تربیت، فضیلت و انسانیت آن‌ها بوده ام و پیوسته چراغ وجودشان روشنگر راه من در سختی‌ها و مشکلات بوده است

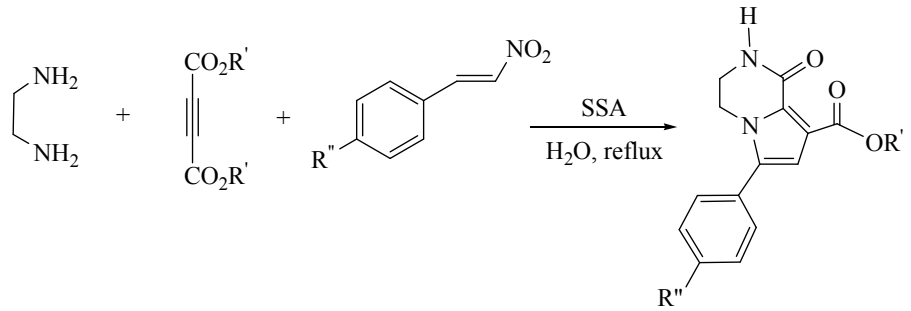
با سپاس خالصانه خدمت دوستان گران‌مایه‌ام خانم ها گلاله عباسی، مهناز شرفی، فروغ هواسی، سونیا امید نیاکان، مهسا بابایی، بهاره نیک روش، سحر شیرزاد، پروین الیاسی، لیلا بهرامی، زینب اختیاری، نوشین ساعد موچشی، خدیجه مرادی، ساجده قیصر زاده، سارا زندی، دیاری خاکی و آقایان دکتر امین زلالی، منوچهر رضایی، عابد رستمی، رضا افشاری، آسو نوایی، که مرا صمیمانه در به ثمر رسانیدن این اثر یاری نموده اند.

چکیده

به‌دلیل اهمیت پیرول‌ها به‌عنوان ترکیبات دارویی و ترکیبات شیمیایی مورد استفاده در کشاورزی و فرآیندهای بیولوژیکی، طیف وسیعی از پژوهش‌ها به سنتز آن‌ها اختصاص داده شده‌است. در سال‌های اخیر، ارزیابی دارویی و ارتباطات ساختار-فعالیت بعضی از پیرولو[۲،۱-a]پیرازین‌ها و پیرولوکینوکسالین‌ها گزارش شده است.

در پژوهش حاضر، یک فرایند کارامد و آسان جهت سنتز تک-ظرفی ترکیبات مذکور ارائه شده است. واکنش o-فنیلن‌دی‌آمین‌ها/اتیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و β-نیترواستایرن‌ها در آب و در مجاورت کاتالیست سیلیکا سولفوریک اسید (SSA) منجر به سنتز پیرولو[۲،۱-a]پیرازین‌ها و پیرولوکینوکسالین‌های عامل‌دار متناظر، با بازده خوب می‌شود.





کلید واژه: مشتقات پیرول، واکنش تک-ظرفی، ۲،۱-فنیلن‌دی‌آمین‌ها، اتیلن‌دی‌آمین، استرهای‌استیلنی، مشتقات β-نیترواستایرن، آب، سیلیکا سولفوریک اسید.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین	
۱-۱- اهمیت پیرول‌ها	۲
۱-۲- روش‌های مرسوم سنتز پیرول‌ها	۶
۱-۲-۱- واکنش نور	۶
۱-۲-۲- واکنش پال-نور	۷
۱-۲-۳- واکنش هانش	۷
۱-۳- واکنش‌های چندجزئی	۹
۱-۳-۱- سنتز چندجزئی پیرول‌ها	۱۰
۱-۴- هدف پروژه	۱۷
فصل دوم: کارهای تجربی	
۲-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی	۱۹
۲-۲- تعیین مقدار میلی‌مول از یون‌های H^+ موجود در هر میلی‌گرم از کاتالیست	۲۰
۲-۳- روش عمومی تهیه β-نیتروواستایرن‌ها	۲۰
۲-۴- روش عمومی تهیه ترکیبات حاصل از واکنش ۱-۲-فنیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیتروواستایرن	۲۰
۲-۵- روش عمومی سنتز ترکیبات حاصل از واکنش اتیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیتروواستایرن	۲۱
فصل سوم: نتایج و بحث	
۳-۱- مقدمه	۲۳
۳-۲- مروری بر سنتز مشتقات β-نیتروواستایرن	۲۴
۳-۳- بهینه‌سازی مقدار کاتالیست	۲۴
۳-۴- بهینه‌سازی حلال واکنش	۲۵
۳-۵- واکنش ۱-۲-فنیلن‌دی‌آمین‌ها، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیتروواستایرن در شرایط بهینه واکنش	۲۵
۳-۶- واکنش اتیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیتروواستایرن در شرایط بهینه واکنش	۲۷
۳-۷- بازیافت کاتالیست سیلیکا سولفوریک اسید	۲۷
۳-۸- مکانیسم پیشنهادی برای واکنش ۲،۱-فنیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و مشتقات	

β-نیترواستایرن (سنتز ترکیبات **٤**) ۲۸
۳-۹- بررسی اطلاعات طیفی ترکیبات **٤** ۲۹
۳-۹-۱- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیبات **٤** ۲۹
۳-۱۰- مکانیسم پیشنهادی برای واکنش اتیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیترواستایرن (سنتز ترکیبات ۶ و ۱۲) ۳۲
۳-۱۱- بررسی اطلاعات طیفی ترکیبات **٦** ۳۳
۳-۱۱-۱- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیبات **٦** و **۱۲** ۳۴
۳-۱۲- نتیجه گیری ۳۶
پیوست ۳۷
مراجع ۶۹

فهرست شماها، جداول و اشکال

عنوان	صفحه
شمای ۱-۱- تعدادی از ترکیبات طبیعی فعال زیستی حاوی حلقه پیرول	۳
شمای ۱-۲- تعدادی از داروهای حاوی حلقه پیرول	۵
شمای ۱-۳- نمونه‌هایی از ترکیبات پرکاربرد در علم مواد بر پایه پیرول	۶
شمای ۱-۴- واکنش اصلاح شده نور	۷
شمای ۱-۵- سنتز پیرول‌ها به روش پال-نور	۷
شمای ۱ -۶- واکنش هانش	۷
شمای ۱-۷- سنتز هانش پیرول‌ها بر روی بستر جامد	۸
شمای ۱ -۸- سنتز پیرول به روش هانش با کاتالیست β-سیکلودکسترین	۹
شمای ۱-۹- سنتز چندجزئی پیرول‌ها در مجاورت کاتالیست مس و پالادیوم	۱۰
شمای ۱-۱۰- سنتز چهارجزئی پیرول‌ها در مجاورت کاتالیست آهن	۱۰
شمای ۱-۱۱- سنتز پیرول‌ها در مجاورت پیریدین	۱۱
شمای ۱-۱۲- طراحی مهارکننده‌های جدیدی از PDE4 بر پایه پیرول	۱۱
شمای ۱-۱۳- سنتز چندجزئی مشتقات پیرول بر اساس جفت شدن سوزوکی	۱۲
شمای ۱-۱۴- سنتز α و β-(آریل سولفونیل)متیل پیرول‌ها	۱۲
شمای ۱-۱۵- استفاده از سیکلوپروپان‌ها در سنتز پیرول‌ها	۱۳
شمای ۱-۱۶- سنتز پیرول‌ها با کاتالیست اسیدی جامد	۱۳
شمای ۱-۱۷- استفاده از دی‌ال‌های مجاور در سنتز پیرول‌ها	۱۴
شمای ۱-۱۸- استفاده از ایزوسیانیدها به‌عنوان ماده اولیه در سنتز پیرول‌ها	۱۴
شمای ۱-۱۹- به‌کارگیری مالونونیتریل و آریل‌گلی‌اکسال در سنتز پیرول‌ها	۱۵
شمای ۱-۲۰- سنتز مشتقات پیرول‌دار کومارین‌ها	۱۵
شمای ۱-۲۱- سنتز ایندول‌ها تحت تابش مایکروویو	۱۶
شمای ۱-۲۲- استفاده از کاتالیست DABCO در سنتز پیرول‌ها	۱۶
شمای ۱-۲۳- سنتز پیرول‌های جوش‌خورده از انامینون‌ها و تیول‌ها	۱۷
شمای ۳-۱- واکنش تهیه مشتقات β-نیترواستایرن	۲۴
جدول ۳-۱- بررسی مقدار بهینه کاتالیست برای واکنش مدل	۲۴
جدول ۳-۲- بررسی اثر حلال‌های مختلف بر واکنش مدل	۲۵
شمای ۳-۲- واکنش β-نیترواستایرن‌ها با ۲،۱-فنیلن‌دی‌آمین‌ها و استرهای استیلنی	۲۶
جدول ۳-۳- محصولات سنتز شده **4a-i**	۲۶

شمای ۳-۳- واکنش اتیلن‌دی‌آمین با استرهای استیلنی و β-نیتروواستایرن‌ها..... ۲۷
جدول ۳-۴- محصولات سنتز شده **6a-c**..... ۲۷
شکل ۳-۱- بازیابی کاتالیست واکنش..... ۲۸
شمای ۳-۴- مکانیسم پیشنهادی واکنش ۲،۱-فنیلن‌دی‌آمین‌ها، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیتروواستایرن..... ۲۹
شمای ۳-۵- مکانیسم پیشنهادی واکنش اتیلن‌دی‌آمین، استرهای استیلنی و مشتقات β-نیتروواستایرن..... ۳۳
شکل ۲- طیف IR ترکیب **4a**..... ۳۸
شکل ۳- طیف IR ترکیب **4b**..... ۳۹
شکل ۴- طیف IR ترکیب **4c**..... ۴۰
شکل ۵- طیف IR ترکیب **4d**..... ۴۱
شکل ۶- طیف IR ترکیب **4e**..... ۴۲
شکل ۷- طیف Mass ترکیب **4e**..... ۴۳
شکل ۸- طیف IR ترکیب **4f**..... ۴۴
شکل ۹- طیف IR ترکیب **4g**..... ۴۵
شکل ۱۰- طیف IR ترکیب **4h**..... ۴۶
شکل ۱۱- طیف Mass ترکیب **4h**..... ۴۷
شکل ۱۲- طیف IR ترکیب **4i**..... ۴۸
شکل ۱۳- طیف IR ترکیب **6a**..... ۴۹
شکل ۱۴- طیف ^{1}H NMR ترکیب **6a**..... ۵۰
شکل ۱۵- طیف باز شده ^{1}H NMR ترکیب **6a**..... ۵۱
شکل ۱۶- طیف باز شده ^{1}H NMR ترکیب **6a**..... ۵۲
شکل ۱۷- طیف Mass ترکیب **6a**..... ۵۳
شکل ۱۸- طیف IR ترکیب **6b**..... ۵۴
شکل ۱۹- طیف ^{1}H NMR ترکیب **6b**..... ۵۵
شکل ۲۰- طیف باز شده ^{1}H NMR ترکیب **6b**..... ۵۶
شکل ۲۱- طیف ^{13}C NMR ترکیب **6b**..... ۵۷
شکل ۲۲- طیف باز شده ^{13}C NMR ترکیب **6b**..... ۵۸
شکل ۲۳- طیف باز شده ^{13}C NMR ترکیب **6b**..... ۵۹
شکل ۲۴- طیف Mass ترکیب **6b**..... ۶۰

شکل ۲۵- طیف IR ترکیب **6c** ۶۱
شکل ۲۶- طیف ^{1}H NMR ترکیب **6c** ۶۲
شکل ۲۷- طیف باز شده ^{1}H NMR ترکیب **6c** ۶۳
شکل ۲۸- طیف IR ترکیب **12** ۶۴
شکل ۲۹- طیف ^{1}H NMR ترکیب **12** ۶۵
شکل ۳۰- طیف باز شده ^{1}H NMR ترکیب **12** ۶۶
شکل ۳۱- طیف ^{13}C NMR ترکیب **12** ۶۷
شکل ۳۲- طیف باز شده ^{13}C NMR ترکیب **12** ۶۸

فصل اول

مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

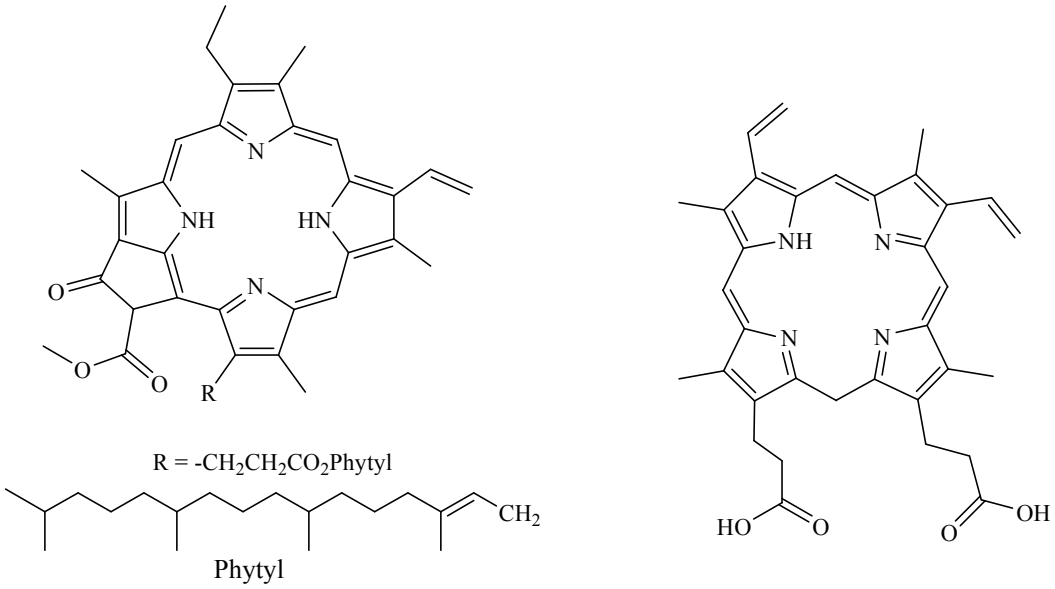
فصل اول
مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

۱-۱- اهمیت پیرول‌ها

پیرول یکی از مهمترین هتروسیکل‌های ساده است که به‌عنوان یک زیرواحد ساختاری در طیف گسترده‌ای از ترکیبات طبیعی، دارویی و مولکول‌های فعال زیستی از قبیل پورفیرین‌ها[1]، گلوبین‌ها[2]، سیتوکروم‌ها[3]، ویتامین‌ها [۱]، آلکالوئیدها و کوآنزیم‌ها [۲]، یافت می‌شود. پیرول و مشتقات آن دارای خواص دارویی از جمله، ضد قارچی [۳]، ضد باکتریایی، ضد التهابی، آنتی ویروس، ضد زگیل و آنتی اکسیدان می‌باشند [۴]. علاوه‌براین، پیرول‌های دارای گروه‌های عاملی، حدواسط‌های سنتزی مفیدی در شیمی آلی و شیمی هتروسیکل‌ها هستند [۵] و به‌طور گسترده در علم مواد مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶]. پیرول به لحاظ بیولوژیکی اهمیت فراوانی دارد، زیرا جزء ساختاری کلیدی از هِم[4] و کلروفیل می‌باشد که دو رنگدانه ضروری برای حیات هستند [۷]. شمای ۱-۱ ساختار هِم، کلروفیل و تعدادی از ترکیبات طبیعی زیست‌فعال حاوی پیرول و مشتقات آن را نشان می‌دهد که شامل تعدادی از ۳-

[1] Porphyrin
[2] Globin
[3] Cytochrome
[4] Heme

هالوپیرول‌های ضد باکتریایی از قبیل پیولوتئورین[۱] و پنتابروموسودودیلین[۲] هستند و هر دو آن‌ها از منابع باکتریایی استخراج شده‌اند. بخش‌های پیرولی در ترکیبات طبیعی دریایی دارای ساختارهای دیمری، بارزتر هستند. از جمله این ترکیبات ناکاموریک اسید[۳] [۸] و مارینوپیرول‌های[۴] کایرال محوری هستند که فعالیت خوبی در برابر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس[۵] [۹] مقاوم به متاسیلین[۶] از خود نشان می‌دهند. دسته دیگری از ترکیبات فعال بیولوژیکی استورنی‌آمیدها[۷] هستند که از انواع جانداران دریایی از قبیل نرم‌تنان و اسفنج‌ها جداسازی شده‌اند و دارای اجزای ۴،۳-دی‌آریل‌پیرول هستند. تعدادی از آنالوگ‌های ارتومتیل‌دار استورنی‌آمید A فعالیت خوبی به عنوان بازدارنده پدیده مقاومت چند دارویی[۸] (MDR) از خود نشان داده‌اند [۱۰]. پدیده MDR مانع اصلی در درمان موفقیت‌آمیز سرطان به روش شیمی درمانی به حساب می‌آید.

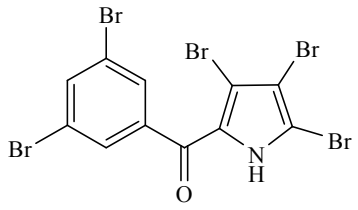


کلروفیل a　　هِم

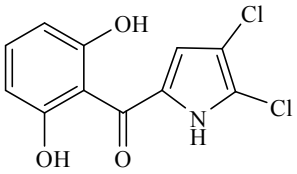
شمای ۱-۱: تعدادی از ترکیبات طبیعی فعال زیستی حاوی حلقه پیرول

[1] Pyoluteorin
[2] Pentabromopseudodiline
[3] Nacamuric acid
[4] Marinopyrrole
[5] Staphylococcus oreus
[6] Metacillin
[7] Storniamide
[8] Multidrug resistance

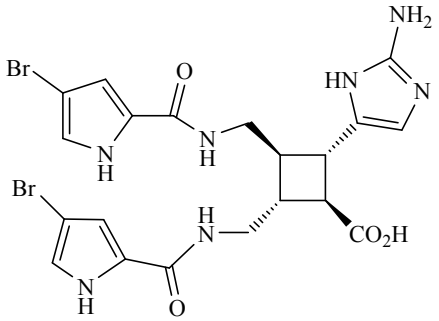
شمای ۱-۱: ادامه



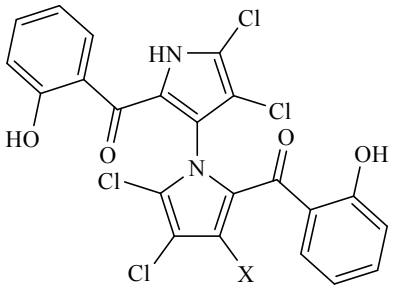
پنتابرموسودودیلین



پیولوتئورین

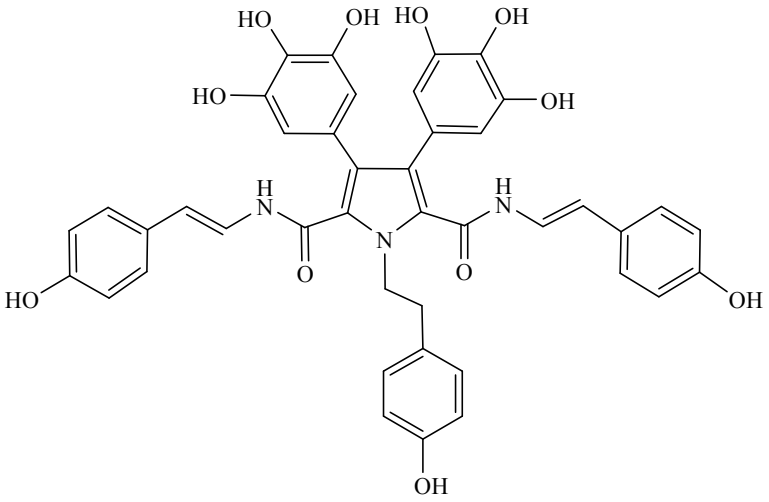


ناکاموریک اسید



مارینوپیرول A (X = H)

مارینوپیرول B (X = Br)

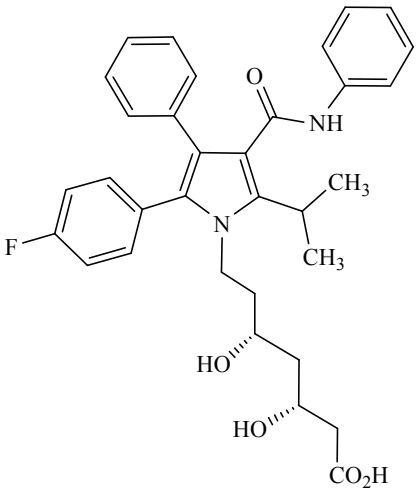


استورنی‌آمید A

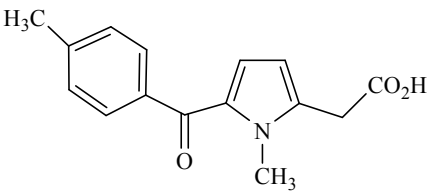
ترکیبات مهارکننده همجوشی HIV[1] [۱۱] و ترکیبات ضد سل [۱۲] نیز، مثال‌های دیگری از ترکیبات فعال زیستی دارای زیرساختارهای پیرولی هستند. از جمله داروهای مشتق شده از پیرول، ترکیب

[1] HIV fusion inhibitors

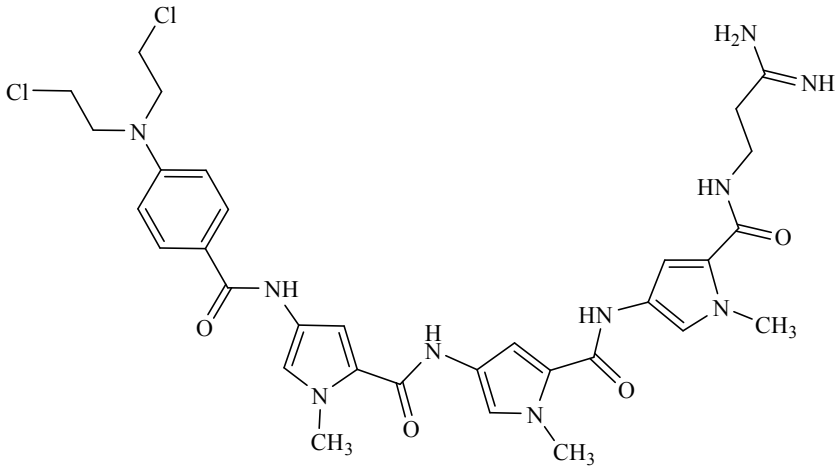
غیر استروئیدی ضدالتهابی تولمِتین[1]، داروی ضد سرطان تالیموستاین[2] و عامل کاهنده کلسترول، آتورواستاتین[3] (یکی از پرفروش‌ترین داروها در سراسر دنیا) هستند (شمای ۱-۲) [۷].



آتورواستاتین



تولمتین



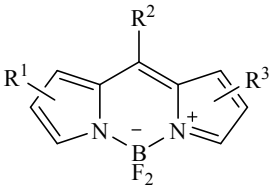
تالیموستین

شمای ۱-۲: تعدادی از داروهای حاوی حلقه پیرول

همانطور که قبلا ذکر شد، مشتقات پیرول اهمیت ویژه‌ای در علم مواد دارند. نیمه‌رساناهای مشتق شده از هگزا(*N*-پیرولیل)بنزن [۱۳]، سنسورهای گلوکزی بر پایه مواد پلی پیرول-لاتکس [۱۴] و مواد پلی پیرولی جهت تشخیص و تمایز ترکیبات آلی فرار [۱۵]، نمونه‌هایی از انبوه مثال‌های کاربردی پیرول‌ها در علم مواد هستند. مشتقاتی از سیستم ۴،۴-دی‌فلوئورو-۴-بورادی‌پیرین (BODIPY) یک جذب قوی در

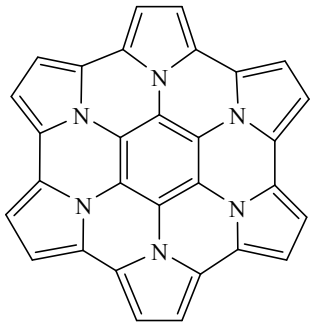
[1] Tolmetin
[2] Tallimustine
[3] Atorvastatin (Lipitor)

ناحیه فرابنفش دارند و فلورسانس بسیار شدیدی ساطع می‌کنند. این دسته ترکیبات کاربرد فراوانی به‌عنوان سنسورهای شیمیایی، در ساخت لیزرها و دستگاه‌های عکسبرداری تشخیصی دارند (شمای ۱-۳) [۱۶].



R^1,R^2,R^3 = alkyl, aryl

رنگ‌های BODIPY



یک نیمه رسانای بر پایه پیرول

شمای ۱-۳: نمونه‌هایی از ترکیبات پرکاربرد در علم مواد بر پایه پیرول

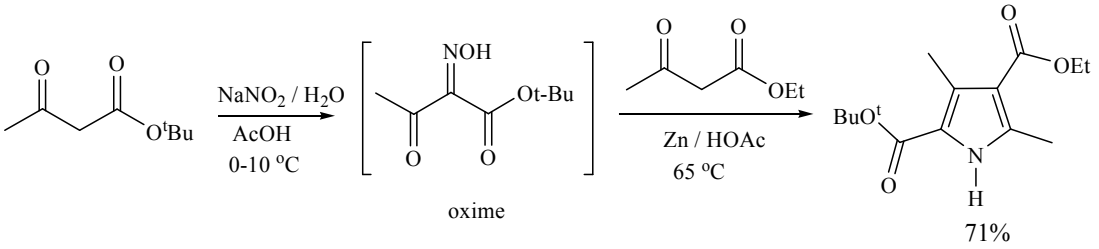
۱-۲- روش‌های مرسوم سنتز پیرول‌ها

به‌دلیل اهمیت و نقش پیرول‌ها در شیمی دارویی، شیمی کشاورزی، فرآیندهای بیولوژیکی، در شیمی پلیمر، سوپرامولکول‌ها و علم مواد، طیف وسیعی از پژوهش‌ها به سنتز آن‌ها اختصاص داده شده‌است [a-f ۱۷]. روش‌های مرسوم سنتز پیرول و مشتقات آن شامل واکنش‌های نور[1]، پال-نور[2] و هانش[3] می‌باشد که در ادامه به آن‌ها اشاره می‌کنیم.

۱-۲-۱- واکنش نور

واکنش نور برای اولین بار در سال ۱۸۸۴ گزارش شد [۱۸] و شامل سنتز مشتقات پیرول از طریق تراکم α-آمینوکتون‌ها با ترکیبات کربونیلی دارای گروه‌های α-متیلن فعال است. به دلیل تراکم سریع α-آمینوکتون‌ها، اغلب آن‌ها را در ظرف واکنش از اُکسیم و یا هیدرازون‌ها تولید می‌کنند [۱۹]. شمای ۱-۴ یکی از روش‌های اصلاح شده نور را نشان می‌دهد که در آن از فلز روی (Zn) برای کاهش اکسیم، استفاده شده‌است [۲۰].

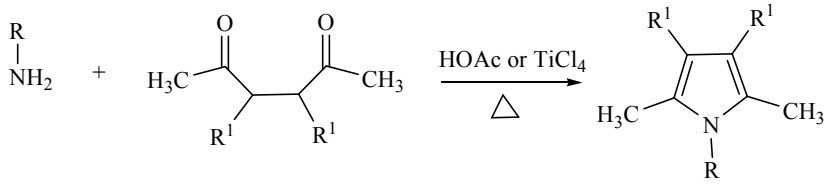
[1] Knorr
[2] Paal-knorr
[3] Hantzsch



شمای ۱-٤: واکنش اصلاح شده نور

۱-۲-۲- واکنش پال-نور

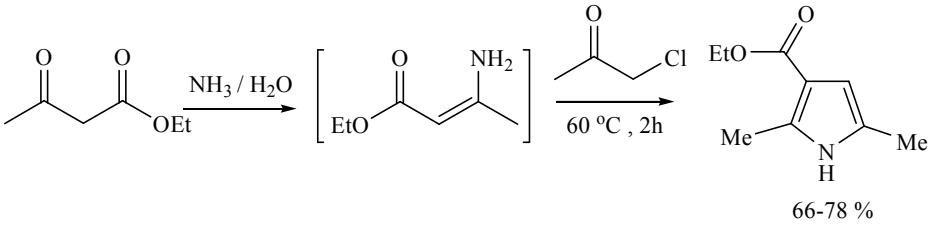
تراکم ترکیبات ۴،۱-دی‌کربونیلی با آمین‌های نوع اول یا آمونیاک در مجاورت کاتالیست پروتونی یا اسید لوئیس روشی بسیار مفید جهت تولید پیرول‌ها است. این واکنش به تراکم پال-نور موسوم است و برای طیف وسیعی از ترکیبات ۱،۴-دی‌کربونیلی و آمین‌های نوع اول کاربرد دارد (شمای ۱-۵) [۲۱].



شمای ۱-۵: سنتز پیرول‌ها به روش پال-نور

۱-۲-۳- واکنش هانش

فرم اولیه واکنش هانش شامل برهمکنش بین محلول آبی آمونیاک، β-کتواسترها و α-کلرومتیل کتون‌ها است (شمای ۱-۶) [۲۲].



شمای ۱-٦: واکنش هانش

این واکنش در منابع علمی چندان مورد توجه قرار نگرفت و پس از گذشت ۸۰ سال فقط ۹ مشتق پیرول با این روش سنتز شدند. در سال ۱۹۷۰، رومی[1] و مک دونالد[1] حوزه این واکنش را گسترش دادند

[1] Roomi