

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه ارومیه

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در گرایش آلی

عنوان :

مطالعه واکنش های ۶۵-دی هیدرو ۱H-پیرولو[۱۱-۲۱-۳]کینولین-۱و۲(H۴)-دی اون با

اوراسیل ها در حلال های آب، استیک اسید و اتانول

استاد راهنما :

پروفسور محمد مهدی برادرانی

استاد مشاور :

دکتر احمد رشیدی

تنظیم و نگارش :

حجت فرشی

شهریور ۱۳۹۳

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

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- اوراسیل ها، پیشینه تاریخی سنتز اوراسیل ها و اهمیت دارویی آن ها	۲
۱-۱-۱- مقدمه ای بر اوراسیل ها	۲
۱-۱-۲- مند های سنتزی برای ایجاد حلقه ی اوراسیل	۵
۱-۱-۳- کاربردهای دارویی اوراسیل	۷
۲-۱- واکنش های چند جزئی	۹
۱-۲-۱- واکنش های تک ظرفی	۹
۲-۲-۱- مزایای واکنش های چند جزئی	۱۰
۳-۱- ترکیبات اسپيرو	۱۱
۱-۳-۱- سیستم حلقه اسپيرو اکسو ایندول	۱۲
۲-۳-۱- سنتز ترکیبات اسپيرو اکسو ایندول از ایزاتین	۱۳
۳-۳-۱- سنتز ترکیبات اسپيرو از ماده اولیه غیر از ایزاتین	۱۹
۴-۳-۱- سنتز ترکیبات دو اسپيرو از ایزاتین ها	۲۱
۵-۳-۱- سنتز ترکیبات سه اسپيرو از ایزاتین	۲۲
۴-۱- هدف	۲۳

فصل دوم: بخش تجربی

۱-۲- مواد شیمیایی و دستگاه های مورد استفاده	۲۵
۲-۲- روش های سنتزی مورد استفاده	۲۵
۱-۲-۲- تهیه ۶و۵- دی هیدرو ۱H-پیرولو [۱، ۲، ۳] [ij]-۱ کینولین-۱(۴H)-دی اون	۲۵
۱-۱-۲-۲- تهیه ۲(۳و۴)-دی هیدرو کینولین-۱(۲H)-ایل)-۲-اکسو استیل کلراید	۲۵
۲-۱-۲-۲- تهیه ۶و۵- دی هیدرو ۱H-پیرولو [۱، ۲، ۳] [ij]-۱ کینولین-۱(۴H)-دی اون	۲۶
۱-۲-۲- تهیه ۶-آمینو- پیریمیدین-۲و۴- (۱H و ۳H)- دی اون	۲۷
۲-۲-۲- تهیه ۶-آمینو- ۱-متیل پیریمیدین-۲و۴- (۱H و ۳H)- دی اون	۲۷
۳-۲-۲- تهیه ۶-آمینو- ۱و۳-دی متیل پیریمیدین-۲و۴- (۱H و ۳H)- دی اون	۲۸
۴-۲-۲- تهیه ۶-آمینو- ۱و۳-دی اتیل پیریمیدین-۲و۴- (۱H و ۳H)- دی اون	۲۸
۴-۲-۲- تهیه ۶-آمینو- ۲-تیواکسو- ۲و۳-دی هیدرو پیریمیدین-۴- (۱H) اون	۲۹

۲-۲-۶ سنتز ترکیبات اسپيرو..... ۲۹

۲-۲-۶-۱- سنتز ۳-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][ij-۱,۳] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷' پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲' و ۱' و ۵' و ۸' و ۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۲۹

۲-۲-۶-۲- سنتز ۱۱-دی متیل ۳-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][ij-۱,۳] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷' و ۷' پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲' و ۱' و ۵' و ۸' و ۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۳۰

۲-۲-۶-۳- سنتز ۱۱-تترا متیل ۳-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][ij-۱,۳] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷' و ۷' پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲' و ۱' و ۵' و ۸' و ۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۳۱

۲-۲-۶-۴- سنتز ۱۱-تترا اتیل ۳-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][ij-۱,۳] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷' و ۷' پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲' و ۱' و ۵' و ۸' و ۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۳۲

۲-۲-۶-۵- سنتز ۱۰-دی تیو اکسو ۲' و ۳' و ۳'-هگز هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][ij-۱,۳] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷' و ۷' پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲' و ۱' و ۵' و ۸' و ۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-تری اون..... ۳۲

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۳-۱- سنتز ترکیبات اسپيرو..... ۳۵

۳-۱-۱- کلیات..... ۳۵

۳-۱-۲- تهیه ۵-دی هیدرو ۱H-پیرولو[۳,۴,۵,۶,۷,۸,۹,۱۰] کینولین-۱(۴H)-دی اون..... ۳۵

۳-۱-۲-۱- تهیه ۲(۳)-دی هیدرو کینولین-۱(۲H)-ایل)-۲-اکسو استیل کلراید..... ۳۵

۳-۱-۲-۲- تهیه ۶-دی هیدرو ۱H-پیرولو[۳,۴,۵,۶,۷,۸,۹,۱۰] کینولین-۱(۴H)-دی اون..... ۳۶

۳-۱-۲-۳- تهیه ۶-آمینو- پیریمیدین-۲ و ۴-(۳H و ۱H)-دی اون..... ۳۶

۳-۱-۲-۴- تهیه ۶-آمینو- ۱-متیل پیریمیدین-۲ و ۴-(۳H و ۱H)-دی اون..... ۳۷

۳-۱-۲-۵- تهیه ۶-آمینو- ۳-دی متیل پیریمیدین-۲ و ۴-(۳H و ۱H)-دی اون..... ۳۷

۳-۱-۲-۶- تهیه ۶-آمینو- ۳-دی اتیل پیریمیدین-۲ و ۴-(۳H و ۱H)-دی اون..... ۳۸

۳-۱-۲-۷- تهیه ۶-آمینو-۲-تیواکسو-۳-دی هیدور پیریمیدین-۴-(۱H)-اون..... ۳۸

۳-۲- روش کلی سنتز ترکیبات اسپيرو..... ۳۸

۳-۳- مکانیسم کلی سنتز ترکیبات اسپيرو..... ۴۱

۳-۳-۱- سنتز ۳-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][ij-۱,۳] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷' و ۷' پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲' و ۱' و ۵' و ۸' و ۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۴۱

۳-۳-۲- سنتز ۳و۲-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۴۲

۳-۳-۳- سنتز ۱'و'۳'و'۹-۱۱-تترا متیل ۳و۲-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۴۳

۳-۳-۴- سنتز ۱'و'۳'و'۹-۱۱-تترا اتیل ۳و۲-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۴۴

۳-۳-۵- سنتز ۱'و'۳'و'۹-۱۱-تترا اتیل ۳و۲-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۴۵

فصل چهارم: ضمائم و پیوست ها

۴-۱- پیش ماده سنتز شده ۴۷

۴-۱-۱- ۲- (۳و۴-دی هیدرو کینولین-۱(۲H)-ایل)-۲-اکسو استیل کلراید ۴۷

۴-۱-۲- ۵و۶-دی هی-۱H-پیرولو-۳, ۲, ۱-ij] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۴۸

۴-۱-۳- ۶-آمینو- پیریمیدین-۲و۳- (۳H و ۱H)-دی اون..... ۴۹

۴-۱-۴- ۶-آمینو- ۱-متیل پیریمیدین-۲و۳- (۳H و ۱H)-دی اون..... ۵۰

۴-۱-۵- ۶-آمینو- ۱و۳-دی متیل پیریمیدین-۲و۳- (۳H و ۱H)-دی اون..... ۵۰

۴-۳-۶- ۶-آمینو- ۱و۳-دی متیل پیریمیدین-۲و۳- (۳H و ۱H)-دی اون..... ۵۱

۴-۳-۷- ۶-آمینو- ۲-تیواکسو- ۳و۲-دی هی-دور پیریمیدین-۴- (۱H)- اون..... ۵۱

۴-۲- ترکیبات اسپيرو..... ۵۲

۴-۳-۱۰- ۳و۲-دی هی-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۵۲

۴-۲-۱۱- ۳و۲-دی متیل ۳و۲-دی هی-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۵۵

۴-۲-۱۱- ۳و۲-دی متیل ۳و۲-دی هی-۱H-اسپیرو[پیریدو][۳و۲,۱-ij] پیریمیدو[۴,۵-b] کینولین-۷'و۷-پیرولو[۳,۴-d] پیریمیدین]-۲'و'۴'و'۵'و'۸'و'۱۰(۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پنتا اون..... ۵۸

۳-۲-۴- ۱' و ۳' و ۹ و ۱۱-تترا اتیل ۲ و ۳-دی هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو] [۱-ij, ۲ و ۳] پیریمیدو [b-۵, ۴] کینولین-
۷ و ۷' پیرولو [d-۳, ۴]- ۲' و ۴' و ۵' و ۸ و ۱۰ (۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-پیتا اون..... ۶۰

۳-۲-۵- ۲' و ۱۰-دی تیو اکسو ۲ و ۲' و ۳ و ۳'-هگزا هیدرو-۱H-اسپیرو[پیریدو] [۱-ij, ۲ و ۳]
پیریمیدو [b-۵, ۴] کینولین-۷ و ۷' پیرولو [d-۳, ۴]- ۲' و ۴' و ۵' و ۸ و ۱۰ (۱H و ۹H و ۶'H و ۳'H و ۱'H)-تری
اون..... ۶۱

مراجع..... ۶۳

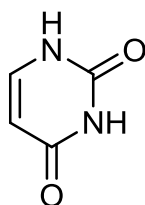
فصل اول

مقدمه

۱-۱. اوراسیل ها، پیشینه تاریخی سنتز اوراسیل ها و اهمیت دارویی آن ها

۱-۱-۱. مقدمه ای بر اوراسیل ها

اوراسیل ها یکی از چهارنوکلئوتید تشکیل دهنده ی نوکلئیک اسید RNA می باشد. اوراسیل با حرف (U)، آدنین (A)، گوانین (G) و سیتوزین با (C) نشان داده می شود. در RNA، اوراسیل از طریق دو پیوند هیدروژنی به آدنین متصل می شود.



pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

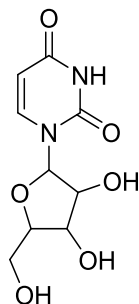
b.p: 335 °C

شما ی ۱

در DNA نوکلئوتید اوراسیل وجود ندارد و با تیمین، فرم متیل دار شده ی اوراسیل جایگزین شده است. در واقع اوراسیل مشتقی فروان و طبیعی از پیریمیدن است که در سال ۱۹۰۰ میلادی از هیدرولیز مخمر نوکلئوبین موجود در طحال گاو، اسپرم شاه ماهی، و جوانه گندم جدا شد. [۱]

جایگزینی اوراسیل با تیمین در DNA موجب پایداری DNA شده و رونویسی آن در مقایسه با RNA بطور موثری تقویت می کند. RNA اوراسیل با یک قند ریبوز در اتصال است تا ریبونوکلئوزید اوریدین (Uridine) را ایجاد نماید.

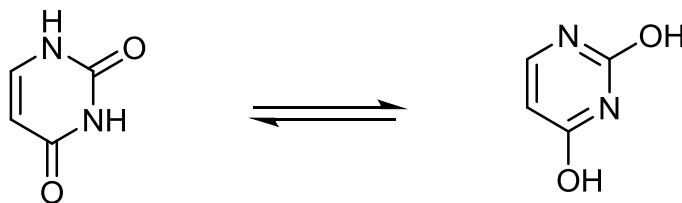
زمانی که یک فسفات به اوریدین وصل می شود، اوریدین -۵-مونو فسفات تولید می شود که از اهمیت بیولوژیکی فراوانی برخوردار است. [۲]



Uridine

شماي ۲

اوراسیل متحمل شیفت توتومری آمید-ایمید می شود و در فرم آمیدی ناپایداری ناشی از کمبود آروماتیزیته با پایداری حاصل از حالت آمیدی حلقوی بخوبی جبران می شود.



Amide or Lactam

Imide or Lactim

شماي ۳

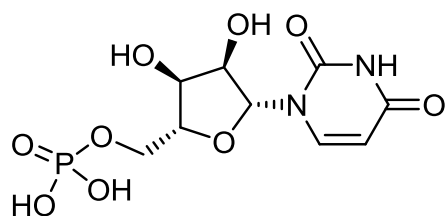
مطالعات گزارش شده در سال ۲۰۰۸، بر اساس نسبت های ایزوتوبی $^{12}C/^{13}C$ ترکیبات آلی یافت شده در شهاب سنگ Murchison، پیشنهاد کرد که از اوراسیل گزانتین و مولکول های مرتبط با فرا زمینی (extraterrestrially) تشکیل شده است.

در مقاله ی که در اکتبر ۲۰۰۹ منتشر شد، دانشمندان ناسا گزارش کردند که در شرایط مشابه فضا و تحت نور ماورا بنفش، پیریمیدین به راحتی به اوراسیل تبدیل می شود و چنین آزمایشی فرضیه ی وجود حیات در کائنات (Panspermia) را تقویت می کند.

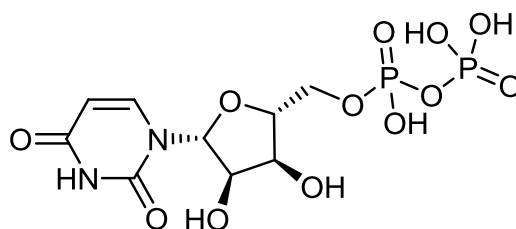
در سال ۲۰۱۲، یک تجزیه و تحلیل داده ها از ماموریت کاسینی در حال چرخش در سیستم زحل نشان داد که ترکیب سطح تیتان ممکن است شامل اوراسیل باشد.

روش های آزمایشگاهی متعددی برای سنتز اوراسیل وجود دارد. ساده ترین سنتز، افزایش آب به سیتوزین است تا اوراسیل و آمونیاک تولید می شود. [۳] رایج ترین روش سنتز اوراسیل، تراکم مالیک اسید با اوره در سولفوریک اسید است. و همچنین اوراسیل از تجزیه ی تیو اوراسیل در کلرو استیک اسید آبی نیز قابل تهیه است. [۱] هیدروژن زدایی فتوشیمیایی ۵ و ۶- دی اوراسیل (که از واکنش بتا آلانین و اوره تولید می شود) نیز اوراسیل تولید می کند. [۴]

از نظر واکنش‌داری، اوراسیل در واکنش‌هایی نظیر اکسیداسیون، نیتراسیون و آلکیلاسیون را متحمل می‌شود. این مولکول می‌تواند به قند‌های ریبوز و فسفات‌ها افزوده شود و به همین علت در واکنش‌های متعددی در بدن شرکت می‌نماید. اوراسیل می‌تواند بصورت اوریدین، اوریدین منو فسفات (UMP)، اوریدین دی فسفات (UDP)، اوریدین تری فسفات (UDP)، و اوریدین دی فسفات گلوکز (UDP-glucose) در بدن وجود داشته باشد. هر یک از این مولکول‌ها در بدن انسان سنتز شده و عملکردهای معینی دارند.



Uridine monophosphate



Uridine diphosphate

شماي ۴

این مولکول‌ها در سنتز بسیاری از آنزیم‌های ضروری برای عملکرد سلول نقش دارند. همچنین نقش تنظیم‌کننده‌ی آنزیم‌ها و کوآنزیم‌ها را برای واکنش‌های بدن انسان و گیاهان ایفا می‌نمایند. در ضمن اوراسیل در بیوسنتز پلی‌ساکاریدها و قندهای آلدیدی نقش بارزی ایفا می‌کند. [۱]

از جمله کاربردهای اوراسیل می‌توان به استفاده از آن در امر داروسازی اشاره کرد. ۵-فلوئورو اوراسیل (که از واکنش فلوئور با اوراسیل بدست می‌آید) یک داروی ضد سرطان (آنتی‌متابولیت) است که در فرایند رونویسی نوکلئیک اسید اختلال ایجاد می‌کند. [۳] چون ۵-فلوئورو اوراسیل ساختاری مشابه اوراسیل دارد اما از عملکرد شیمیایی کاملاً یکسانی برخوردار نیست، با از کار انداختن آنزیم‌های رونویسی RNA، سنتز RNA را مختل می‌کند و از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری به عمل می‌آورد. [۳]

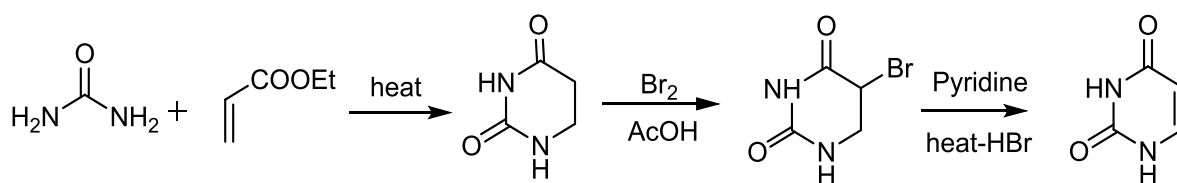
در مواردی که بدن با کمبود فولیک اسید خوراکی مواجه است و اصطلاحاً ابتلا به Folate Deficiency وجود دارد، نسبت داکسی اوراسیل مونو فسفات‌ها (DUMP) به داکسی تیمین مونو فسفات‌ها (DUMP)، افزایش شدید یافته و احتمال بروز سرطان به شدت افزایش می‌یابد. [۵]

۱-۱-۲. متدهای سنتزی حلقه ی اوراسیل

حلقه ی اوراسیلی در اغلب موارد، از تراکم اوره یا تیو اوره با β -کتو استرهای گوناگون میسر می شود. واکنش هایی از این دست، که در ارتباط با سنتز اوراسیل ها می باشند بطور خلاصه در این بخش آورده شده اند.

سنتز فیشر و رودر

اولین سنتز آزمایشگاهی موفق برای اوراسیل، توسط فیشر و رودر در ۱۹۰۱ میلادی گزارش شده است. [۶-۷] سنتز آنها شامل تراکم اوره و اتیل آکریلات به منظور ایجاد دی هیدرواوراسیل و به دنبال آن برمیناسیون و دبرمیناسیون با باز بود:

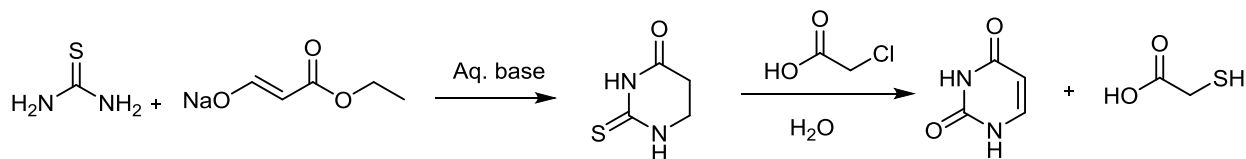


شما ی ۵

سنتز فیشر و رودر برای اوراسیل ها از راندمان پایینی برخوردار است.

سنتز ویلر و لیدل

در سنتز ویلر و لیدل [۶-۷]، اوره و تیو اوره با یک بتا کتو استر واکنش داده می شود. زمانی که تیو اوره استفاده می شود، در مرحله ی بعد از حرارت دادن محصول گوگرد دار حاصل در اسید آبیکی، اوراسیل تولید می شود.

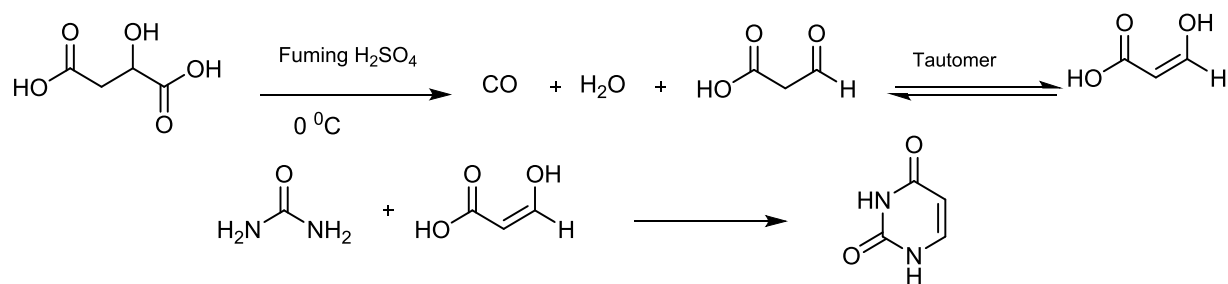


شما ی ۶

این متد با راندمان خوب تا عالی، یکی از روش های متداول سنتز اوراسیل ها است.

سنتز داویدسون- بادیش

سنتز داویدسون- بادیش [۶] برای اوراسیل، یک روش ساده ی تک ظرفی مشتمل بر واکنش اوره و مالیک اسید با سولفوریک اسید دود کننده است:

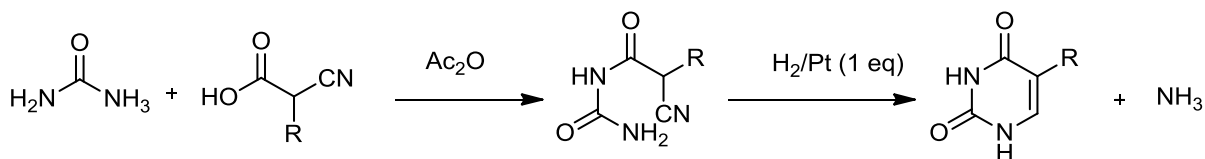


شماي ۷

این روش ساده اوراسیل های مختلف را با راندمان های مناسب تولید می کند.

سنتز برگمن

در سنتز برگمن [۸]، یک سیانو استیک اسید با اوره در حضور استیک انیدرید متراکم می شود و بدنبال آن از طریق هیدروژناسیون کاتالیزوری احیا می گردد.

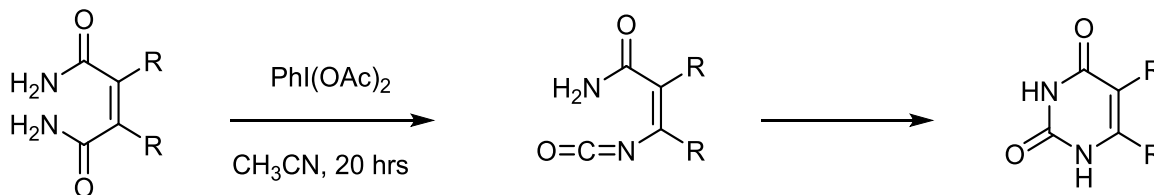


شماي ۸

این واکنش عموماً با راندمان خوبی انجام پذیر است و بر خلاف اغلب روش های ذکر شده؛ به شرایط حاد واکنش یا حذف گوگرد نیازمند نیست.

نو آرایي شبه هافمن

تشکیل حلقه اوراسیل می تواند از طریق نو آرایي شبه هافمن یک دی آمید α و β -غیر اشباع با استفاده از معرف های اکسنده مثل NaOCl یا $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ انجام شود. [۹] این واکنش از طریق یک حد واسطه ایزو سیانات که در زیر ملاحظه می شود، پیش می رود:



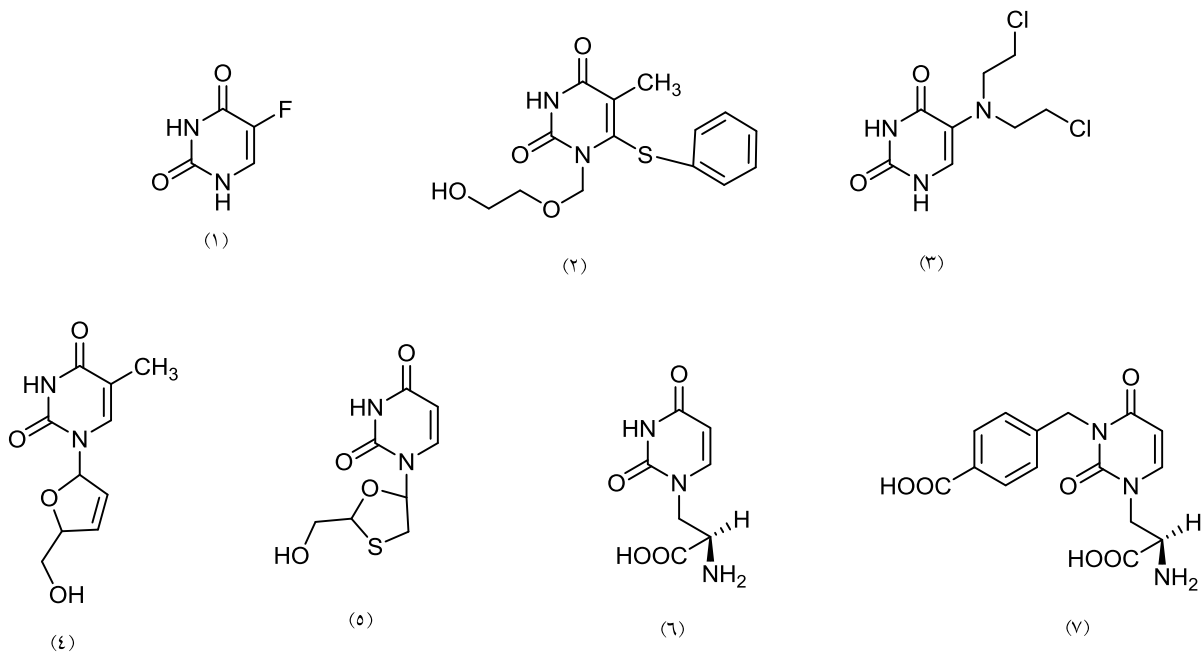
شماي ۹

این واکنش‌ها راندمان‌های بالایی دارند.

۱-۱-۳. کاربرد دارویی اوراسیل‌ها

امروزه مشتقات اوراسیل بعنوان داروهای ضد سرطان و ضد ویروس جایگاه خاصی در حوزه شیمی دارویی به خود اختصاص می‌دهند. [۱۰] بهره‌گیری از اوراسیل‌ها از سنتز ترکیبات هتروسیکل مهم از دیدگاه بیولوژیک، بطور مفصل در مقالات و متون علمی مورد بررسی قرار گرفته است. [۱۱] به عنوان مثال ۶-آمینو اوراسیل‌های مهم جوش خورده، از جمله پیرانو-، پیریدو-، پیرازولو-، پیریمیدینو-، پیریدازینو- پیریمیدین‌ها دارند. [۱۲-۱۳]

بسیاری از اوراسیل‌های N-استخلاف شده فعالیت‌های فیزیولوژیکی شدیدی از خود نشان می‌دهند (شمای ۱۰).



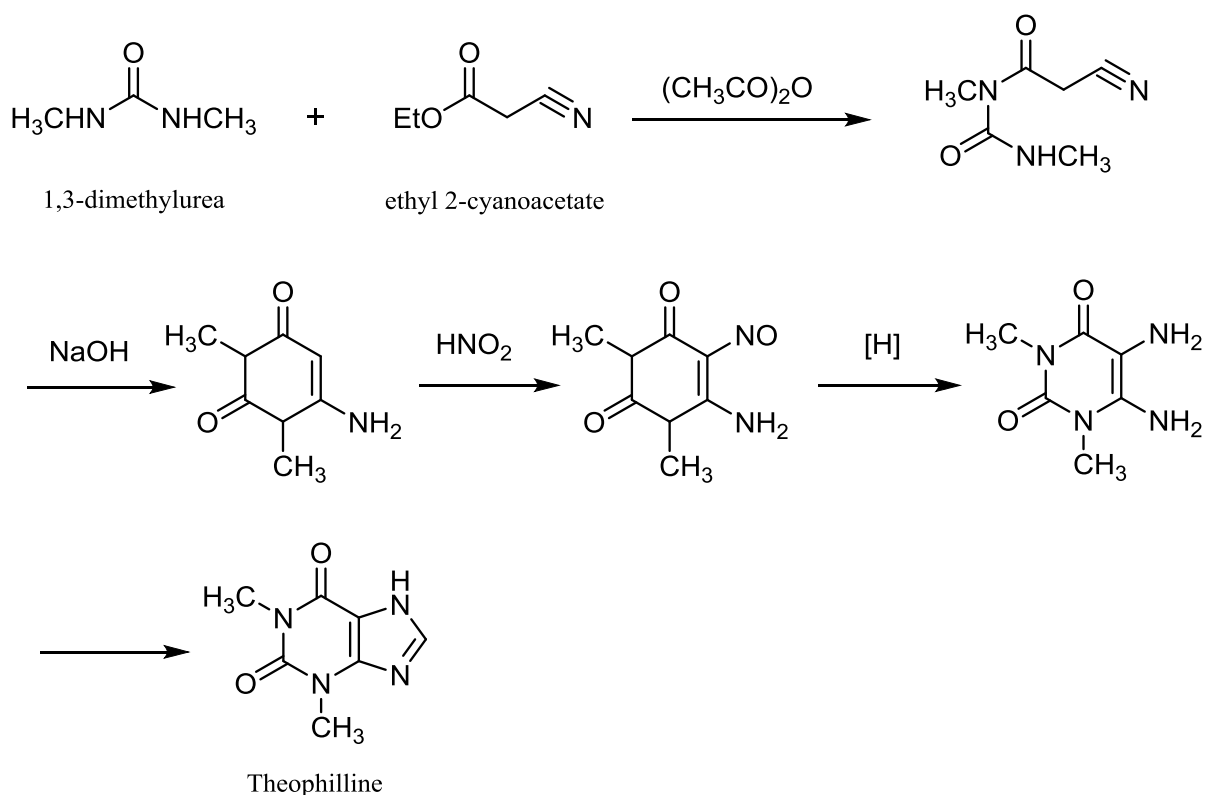
شمای ۱۰

۵-فلوئور اوراسیل (۱)، یک عامل ضد سرطان مهم می‌باشد، و بطور گسترده در آنکولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب در شیمی درمانی سرطان‌های ناحیه سر، روده بزرگ، مقعد، سینه، معده، مثانه، پانکراس و سرطان‌های حاصل از نور خورشید و مواد شیمیایی کاربرد دارد. [۱۴]

۱-[۲-هیدروکسی اتوکسی]متیل-۶-فنیل تیو-تیمین (HEPT) (۲) بعنوان یک بازدارنده غیر نوکلئوزیدی رونویسی، در درمان بیماری HIV مورد توجه است. [۱۵] اوراموستین (۳)، به صورت خوراکی در درمان چندین نوع از سرطان خون کاربرد دارد. [۱۶]

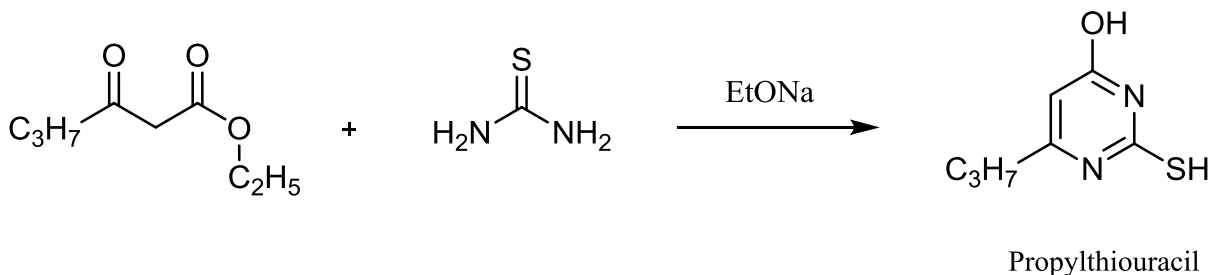
N-گلیکوزید های اوراسیل استخلاف دار بطور گسترده در درمان مورد استفاده اند، علی الخصوص به عنوان ضد ویروس و ضد تومور. استاوودین (D4T) (۴) از رونویسی در HIV جلوگیری می کند و لامیوودین (۵) یک بازدارنده ی رونویسی در بیماری Chronic HBV تحت بررسی است. [۱۷] ماده طبیعی (S)-ویلاردین (۶) و مشابه آن (S)-۳-(۴-کربوکسی بنزیل)ویلاردین (۷) به عنوان آنتاگونیست، گیرنده های AMPA و kainite را مختل می کنند (شمای ۱۰) [۱۸-۱۹]

از دیگر داروهای رایج در این خانواده تئوفیلین است. تئوفیلین یا او۳-دی متیل زانتین در درمان برونشیت کاربرد داشته (Broncholytic) و به مقدار اندک در برگ چای نیز یافت می شود. سنتز آن به روش تراب (Traube) که رایج ترین روش سنتز بازهای پورین است انجام می پذیرد. در سنتز تئوفیلین از واکنش ۵ و ۶-دی آمینو-او۳-دی متیل اوراسیل با فرماید استفاده می شود (شمای ۱۱). [۲۰]



شمای ۱۱

پرکاری غده تیروئید (Hyperthyroidism) در نتیجه تولید بیش از حد هورمون های تیروئید (بدلایل مختلف) ایجاد می شود. استفاده از داروهای کاهش دهنده فعالیت تیروئید مثل ید رادیو اکتیو و متیل تیو اوراسیل یا پروپیل تیو اوراسیل بسیار رایج است. تراکم اتیل بوتیر استات (اتیل استواتات) با تیو اوره در سدیم اتوکسید، پروپیل تیو اوراسیل (متیل تیو اوراسیل) را تولید می کند (شمای ۱۲). [۲۱]



شماره ۱۲

۱-۲. واکنش‌های چند جزئی

روش‌های متعددی 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 می‌شوند (این واکنش‌ها 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 دسته مختلفی از مواد تنها با ایجاد اختلاف در مواد مورد استفاده می‌گردد.

۱-۲-۱. واکنش‌های تک ظرفی

در ۵۰ سال گذشته شاهد پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه کشف واکنشگرهای جدید، واکنش‌های جدید و روش‌های سنتزی جدید بوده ایم [۲۲، ۲۳]. از جمله این روشها 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 تعدادی 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 تک‌ظرفی مانند سنتزهای ترکیبی و موازی می‌تواند در فرآیندهای با توان عملیاتی بالا که تابع روش‌های خودکار می‌باشد، بسیار ارزشمند باشد.

اولین واکنش چند جزئی در سال ۱۸۳۸ میلادی توسط لورنت و گرهارت انجام شد این گروه، از واکنش روغن بادام تلخ، آمونیاک، بنز آلدهید و هیدروژن سیانید، بنزوئیل آزوتید را بدست آوردند. شیمی واکنشهای چند جزئی ۱۲ سال بعد با گزارش استرکر جهت تشکیل α -آمینو اسیدها از آمونیاک، ترکیبات کربونیل دار و هیدروژن سیانید شروع شد. سنتز ترکیبات هتروسیکل از طریق واکنشهای چند جزئی در اوایل دهه ی ۱۸۸۰ میلادی انجام شد. در این زمان بسیاری از واکنشهای چند جزئی، نظیر هانش، بیگینلی، مانیخ و غیره معرفی شدند [۲۴، ۲۵].

واکنشهای چند جزئی دارای اهمیت روزافزونی در شیمی آلی و دارویی هستند زیرا امروزه، یک مسئله مهم در سنتز این است که چگونه می‌توان یک مولکول را به طریق عملی سنتز کرد که تا حد امکان این مولکول به گونه ایده آل و واقعی نزدیک باشد.

۱-۲-۲. مزایای واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی نسبت به روش های سنتی و خطی پشت سر هم، دارای مزایای زیر می باشد.

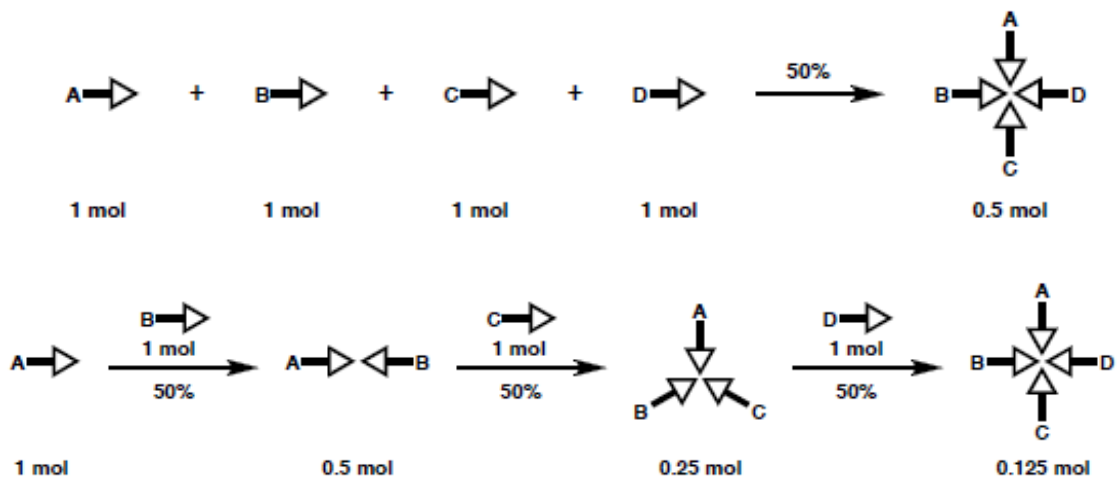
انتخاب گری: تولید یک محصول از بین چندین واکنشگر ورودی

اقتصاد اتم: حضور بیشترین تعداد اتم از مواد اولیه در محصول نهایی

همگرایی (convergency): به حداکثر رساندن بازده کلی واکنش با به حداقل رساندن تعداد مراحل پی در پی واکنش

نکته قابل توجه در این روش این است که از طریق این واکنش می‌توان تعداد مراحل لازم برای رسیدن به محصول نهایی را

کاهش داده و هم چنین بازده کل واکنش را افزایش داد.



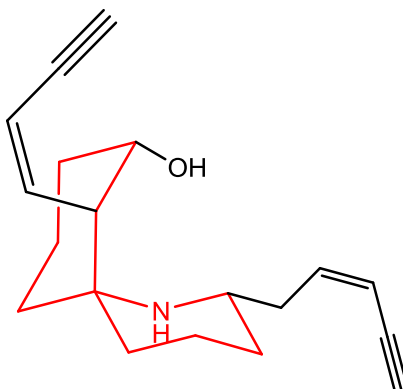
شمای ۱۳

همانطور که در شکل ۱۳ مشخص است با کاهش تعداد مراحل واکنش، بازده آن تا چهار برابر افزایش یافته است.

۱-۳. ترکیبات اسپيرو

اصطلاح اسپيرو اولین بار توسط بایر در سال ۱۹۰۰ بیان شد. [۲۶] روشهای زیادی برای سنتز اینگونه ترکیبات در متون آمده است. بعنوان مثال می توان به آلکیلاسیون، واکنشهای نوآرایی، حلقه زایی، واکنشهای کاتالیز شده با فلزات واسطه و شکستن سیستمهای پل دار اشاره کرد. [۲۷]

ترکیبات زیادی در طبیعت وجود دارند که دارای ساختار اسپيرو هستند و به طور گسترده از منابع مختلف استخراج و جداسازی شده اند. بعنوان مثال هستیریونیکوتوکسین که در پوست قورباغه های سمی یافت می شود. و دارای ساختار اسپيروپی پریدین می

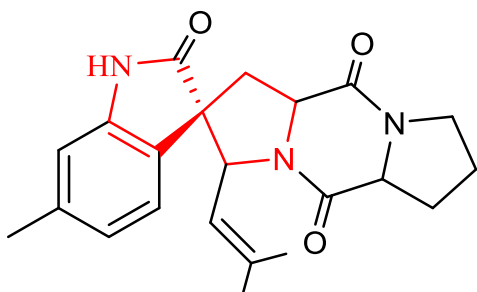


(-)-Histrionicotxin

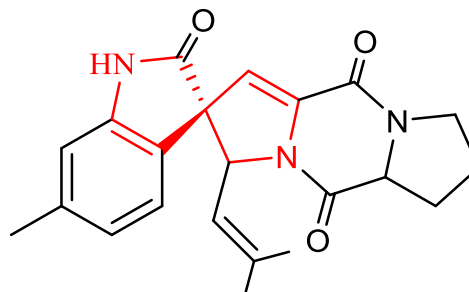
شماره ۱۴

۱-۳-۱. سیستم حلقه اسپرو اکسو ایندول

دو نمونه از ترکیبات اسپرو موجود در طبیعت که دارای سیستم اسپرو اکسو ایندولی هستند. اسپروتتری پروستاتین (A) و اسپروتتری پروستاتین (B) می باشند که از تخمیر در بستر مایع از کپک *Aspergillus fumigatus* (فومیگاتو) بدست می آیند و خاصیت مهار کنندگی در چرخه سلولی پستانداران را دارند. [۲۹]



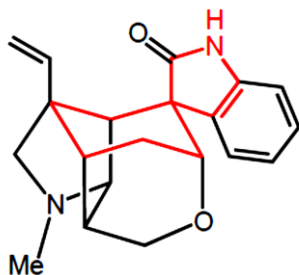
Spirotryprostatin A



Spirotryprostatin B

شماره ۱۵

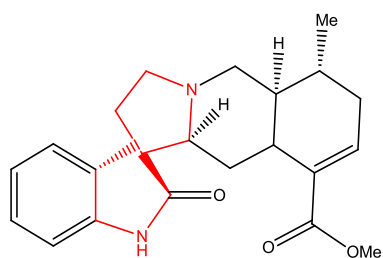
مثال دیگر از این دسته از مواد اسپرو، آلکالوئید جداسازی شده از گل یاسمن بومی گواتمالا (*Sempervirens Gelsemium*)، به نام *Gelsemin* است که دارای ساختار قفسی شکل شش ضلعی متصل به اکسو ایندول میباشد. [۳۰]



Gelsemin

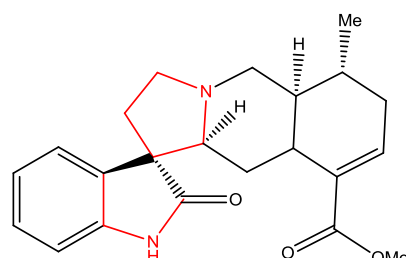
شمای ۱۶

همچنین ترکیبات اسپيرو اکسوايندوليني در گيرنده‌هاي موسكارييني موشها مشاهده شده است. [۳۱]



Pteropodin

شمای ۱۷



Isopteropodin

تشابه همه این ترکیبات، وجود مرکز کربنی نوع چهارم و حلقه متصل به آن است که باعث پیچیدگی ساختار آنها شده است.

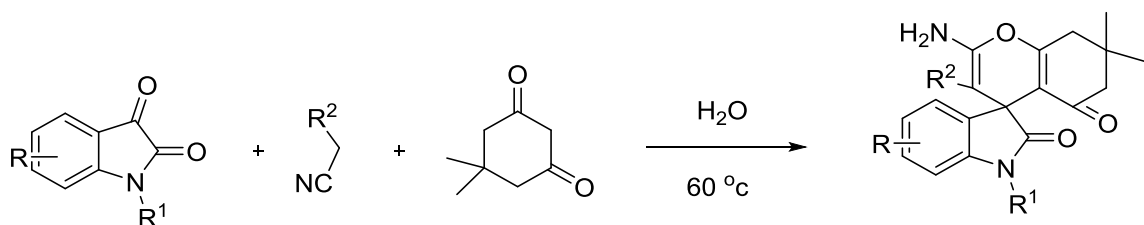
۱-۳-۲. سنتز ترکیبات اسپيرو اکسو ايندول از ايزاتين

معمول ترین روش برای سنتز ترکیباتی با اسکلت اسپيرو اکسو ايندول استفاده از ايزاتين می باشد. برای همین منظور سریده‌هار (

Sridhar) و همکارانش در سال ۲۰۰۹ با شروع از ايزاتين در واکنش با مالونونیترييل یا متيل سيانواستات (۲۸) و ديمدون (۲۹) در

حضور بتا دکستريين بعنوان کاتاليزور مطابق شکل ۱۳ ترکیبی را سنتز کردند که دارای اسکلت اسپيرو اکسوايندولي و ۲-آمينو کرومن

بود (شمای ۱۸). [۳۲]



R=H, 4-Br, 6-Br, 5-CH₃, 5-NO₂

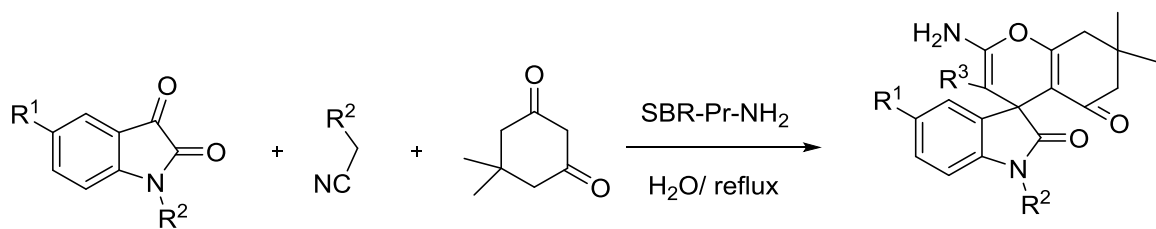
R¹=CH₃, CH₂Ph, Ph

R²=CN, COOMe

شمای ۱۸

سنتز تک ظرفی اسپيرو اكسوايندولها كاتاليزه شده توسط SBA-15 در سال ۲۰۱۲ گزارش شده است. در اين روش تركيبات اسپيرو، در حضور كاتاليزور SBA-15 سنتز مي شوند. به عنوان يك نانوكاتاليزور جديد در سنتز تک ظرفی تركيبات اسپيرو با ايزاتين و دي مدون (۳۰) و معرف متيلن فعال شده (۲۹) در محيط آبی مورد استفاده قرار می گیرد (شمای ۱۸). [۳۳]

SBA-Pr-NH₂ كاتاليزور پايه جامد متخلخل با اندازه منافذ 6nm است كه به راحتی با صاف كردن ساده قابل استفاده مجدد می باشد. زمان کوتاه مدت واكنش و بازده بالا از مزيت های اين نانوكاتاليسست در اين روش سنتزی می باشد (شمای ۱۹).



R¹=H, NO₂, Cl, Br, R²=H, Arlyl, Benzyl; R³=CN, CO₂Me, CO₂Et

شمای ۱۹

مکانیسم پیشنهادی برای واکنش فوق به صورت زیر می باشد.