

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه مراغه

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

گرایش شیمی آلی

عنوان

سنتز فضا گزین β -آمینوکتون‌ها از طریق واکنش سه جزئی مانیک کاتالیز شده با هیدروژل

نانوکامپوزیتی لاپونیت-HPMC

نگارش

سحر مهاجر مراغه

استاد راهنما

دکتر باقر افتخاری سیس

استاد مشاور

دکتر غلامرضا مهدوی نیا

مهر ۹۱

دگتنگی ام را چگونه بنویسم وقتی وسعت باران چشمانم فرصت یافتن پناهگاهی را نمی دهند، آن زمان که تمام دنیا به اندازه قطره اشکی پیش چشمانم
ظاهر می شود....

تقدیم به

روح پدر دلسوزم.....

ستاره مانایی از نگاه توست و مهتاب پر تویی از عطفوقت، و سپیده حکایتی از صداقت....

تقدیم به

مادر عزیزتر از جانم.....

تقدیر و سپاس:

حمد و سپاس خداوند را که در سایه استغانت حضرتش انجام این مهم میسر شد و امید که در پرتو رحمتش ادامه مسیرونیل به مقصد نهایی مقدر گردد.

بر خود وظیفه می دانم از زحمات جناب آقای دکتر باقر افشاری سس که راهبانی این پایان نامه را تقبل فرمودند و در تمام مراحل تکمیل آن،

همواره اینجانب را از حمایت ها و راهبانی های بی دریغشان بهره مند نمودند نهایت تقدیر و تشکر را به جا آورم.

از جناب آقای دکتر فلامر ضامدوی نیا که مشاوره پایان نامه را بر عهده داشتند سپاسگزارم و از جناب آقای دکتر مهدی ریماز که زحمت

داوری را عهده دار شدند نیز کمال تشکر را دارم.

از خانواده عزیزم، بویژه مادر مهربانم که تمام دانه ها و آنچه امروز، ستم را بدیون حمایت ها و تشویق هایشان، ستم، مینهایت سپاسگزارم.

در انتها از کلیه دوستانم، بهکلاسی ها و عزیزانی که در طول تهیه این پایان نامه با حمایت ها، راهبانی ها و کمک های فکری شان اینجانب را یاری کردند،

کمال تقدیر و تشکر را دارم.

نام: سحر	نام خانوادگی: مهاجرمراغه
استاد راهنما: دکتر باقرا افتخاری سیس	
استاد مشاور: دکتر غلامرضا مهدوی نیا	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: شیمی گرایش: آلی	
دانشگاه: مراغه	دانشکده: علوم پایه
تاریخ دانش آموختگی: ۱۳۹۱/۰۷/۲۶	
تعداد صفحه: ۹۵	
کلید واژه:	
۱- واکنش مانیخ ۲- نانوکامپوزیت ۳- لاپونیت تثبیت شده بر روی HPMC ۴- β -آمینوکتون-ها ۵- شرایط بدون حلال ۶- واکنش چند جزئی	
چکیده:	
<p>β-آمینوکتونها ترکیبات بسیار جالبی هستند که با توجه به حضور دو گروه عاملی مهم (گروه کتونی و گروه آمینی) در ساختار این ترکیبات خواص دارویی مهمی از خود نشان می دهند. یکی از مهمترین روشهای تهیه β-آمینوکتونها استفاده از واکنش سه جزئی مانیخ می باشد. با توجه به شرایط سخت واکنش مانیخ و اهمیت سنتزی این ترکیبات روشهای مختلفی با استفاده از کاتالیزورهای مختلف برای تهیه این دسته از ترکیبات گزارش شده است. یکی از مهمترین عیبهای روشهای ارائه شده استفاده از کاتالیزورهای فلزات سنگین در حلالهای آلی می باشد که اغلب گران قیمت بوده و سمی می باشند. بنابراین در کار پژوهشی حاضر سعی شده که با استفاده از کاتالیزور غیر سمی نانوکامپوزیتی لاپونیت تثبیت شده روی HPMC ترکیبات β-آمینوکتون تهیه گردد. همچنین با تغییر شرایط سعی شده که فضاگزینی واکنش بهبود داده شود.</p>	

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	۱-۱-۱-۱ اهمیت β -آمینوکتونها.....
۵	۲-۱-۱-۱ واکنش مانیک.....
۷	۱-۲-۱-۱ واکنش مانیک با آدین به عنوان آمینوکاتالیست در محیط آبی.....
۸	۲-۲-۱-۱ واکنش مانیک با استفاده از DBSA به عنوان کاتالیزور در حلال سبز (آب).....
۸	۳-۲-۱-۱ واکنش مانیک با استفاده از کاتالیزور D-CSA.....
۹	۴-۲-۱-۱ واکنش مانیک در فاز جامد با استفاده از آریلبورونیک اسید.....
۱۰	۵-۲-۱-۱ واکنش مانیک سیلیل انول اتر کاتالیز شده با $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
۱۰	۶-۲-۱-۱ سنتز α -آمینولاکتون از طریق واکنش مانیک کاتالیز شده با پرولین.....
۱۲	۷-۲-۱-۱ واکنش مانیک کاتالیز شده با کاتالیزور زیرکونیوم.....
۱۳	۸-۲-۲-۱ واکنش مانیک کاتالیز شده با هیبرید آلی- معدنی قلع بر پایه سیلیکاژل.....
۱۳	۹-۲-۱-۱ واکنش مانیک کاتالیز شده توسط GuHCl در شرایط بدون حلال.....
۱۴	۱۰-۲-۱-۱ سنتز انانتیوگزین β -آمینو اسیدها با استفاده از بور انولات در واکنش مانیک.....
۱۴	۱۱-۲-۱-۱ واکنش مانیک کاتالیز شده با کمپلکس نقره.....
۱۵	۱۲-۲-۱-۱ واکنش مانیک کاتالیز شده با اسید بوریک و گلیسرول در حضور آب.....
۱۶	۲-۱-۱ واکنش مایکل.....
۱۶	۱-۲-۱-۱ مقدمه.....

- ۱۷-۱-۲-۱- واکنش آزا مایکل آمینهای آروماتیک در مایع یونی..... ۱۷
- ۱۷-۲-۱-۲- واکنش آزا-مایکل بنزیل کارباماتها کاتالیز شده توسط $ZrCl_4$ ۱۷
- ۱۸-۱-۲-۱- واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده توسط مشتقات فسفین $TMSCl$ ۱۸
- ۱۸-۲-۱-۴- واکنش آزا-مایکل هیدرازونها کاتالیز شده با $DABCO$ ۱۸
- ۱۸-۳-۱- هدف از کار پژوهشی حاضر..... ۱۸
- ۲۰-۱-۲- مواد و دستگاهها..... ۲۰
- ۲۰-۱-۱-۲- دستگاههای مورد استفاده..... ۲۰
- ۲۰-۲-۱-۲- مواد مورد استفاده..... ۲۰
- ۲۰-۳-۱-۲- تهیه کاتالیست..... ۲۰
- ۲۱-۲-۲- روش کار واکنش مانیک کاتالیز شده با $Lap/HPMC$ ۲۱
- ۲۶-۱-۲-۲- شناسایی ترکیبات..... ۲۶
- ۳۱-۳-۲- روش کار واکنش مایکل کاتالیز شده با $LHNC$ ۳۱
- ۳۳-۱-۳-۲- شناسایی محصولات واکنش مایکل..... ۳۳
- ۳۵-۱-۳- تهیه کاتالیست..... ۳۵
- ۳۶-۲-۳- بررسی واکنش مانیک..... ۳۶
- ۳۶-۱-۲-۳- بهینه سازی واکنش مانیک کاتالیز شده با $LHNC$ ۳۶
- ۳۶-۲-۲-۳- واکنش مانیک کتونهای حلقوی..... ۳۶
- ۳۷-۱-۲-۲-۳- واکنش مانیک با سیکلوپنتانون..... ۳۷

- ۳۷.....۳-۲-۲-۲- واکنش مانیک با سیکلوهگزانون
- ۴۰.....۳-۲-۲-۲-۱- شناسایی ترکیبات دارای سیکلوهگزانون با استفاده از پراش اشعه X
- ۵۲.....۳-۲-۲-۲-۲- شناسایی ترکیبات حاصل با سیکلوهگزانون
- ۵۵.....۳-۲-۲-۳- واکنش مانیک با سیکلوهپتانون
- ۵۷.....۳-۲-۲-۳-۱- شناسایی ترکیب 2j با استفاده از پراش اشعه X
- ۶۱.....۳-۲-۲-۳-۲- شناسایی ترکیب حاصل با سیکلوهپتانون با استفاده از طیف سنجی
- ۶۲.....۳-۲-۲-۴- واکنش مانیک با تیوپیران -۴-اون
- ۶۳.....۳-۲-۲-۴-۱- شناسایی محصول با تیوپیران
- ۶۴.....۳-۲-۲-۵- تعیین نسبت آنتی به سین در کتونهای حلقوی
- ۶۵.....۳-۲-۳- واکنش مانیک با کتونهای غیر حلقوی
- ۶۶.....۳-۲-۳-۱- بررسی واکنش مانیک در کتونهای غیر حلقوی
- ۶۸.....۳-۳-۱- واکنش مایکل با کاتالیست LHNC
- ۶۸.....۳-۳-۱-۱- بررسی شیمی گزینی در واکنش مایکل

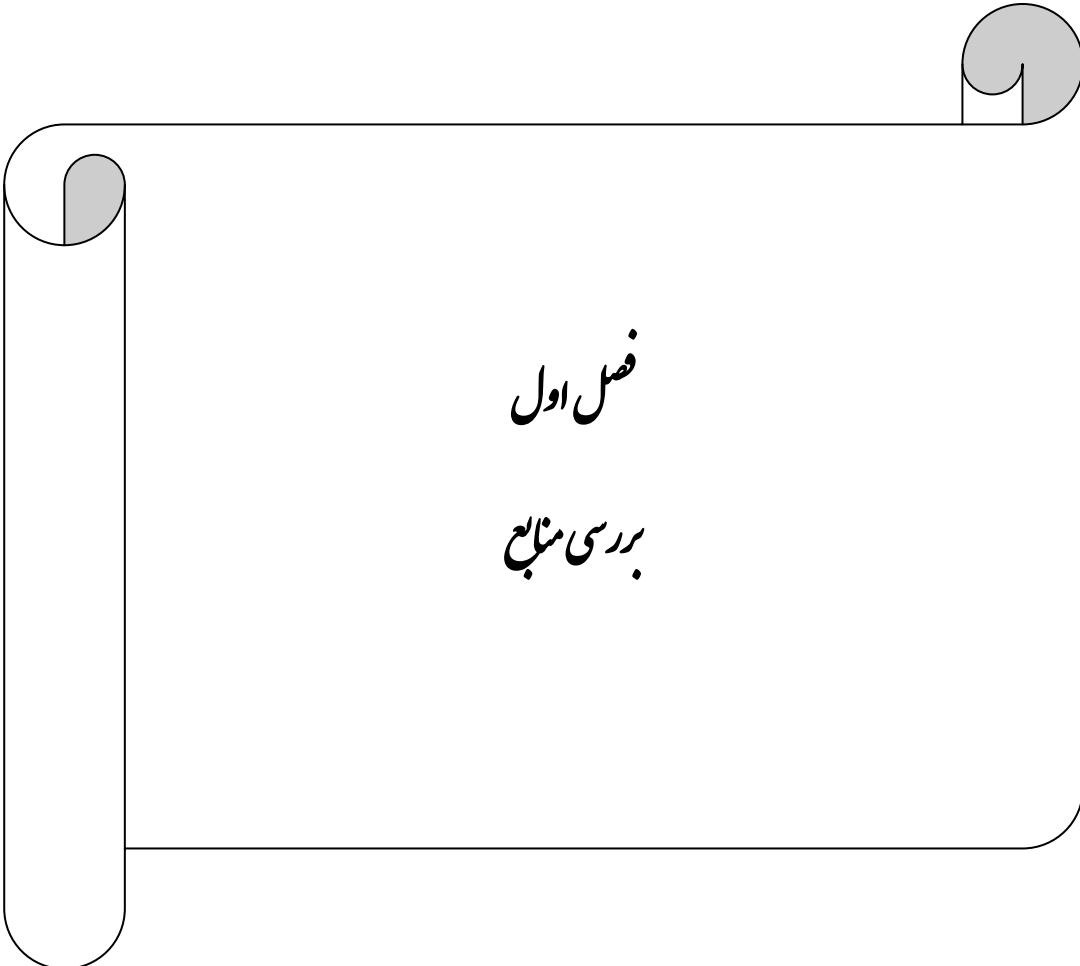
فهرست جداول و اشکال

صفحه	عنوان
۲	شکل ۱-۱- مثالهایی از داروهای β -آمینو الکلی یا β -آمینو کتوننی موجود در بازار.....
۳	شکل ۲-۱- کاربرد بازهای مانیک و مشتقات آنها در داروسازی.....
۴	شکل ۳-۱- ساختار اپرازینول.....
۴	شمای ۲-۱- مراحل سنتز رانیتیدین (۴).....
۵	شکل ۴-۱- داروهای خانواده 4-DDP فروخته شده در سالهای اخیر.....
۵	شمای ۳-۱- واکنش مانیک در حالت کلی.....
۶	شمای ۴-۱- تهیه در محیط الکتروفیل در واکنش مانیک.....
۶	شمای ۵-۱- واکنش مانیک.....
۸	شمای ۶-۱- واکنش مانیک کاتالیز شده با آدنین و هیدروژن پراکسید.....
۸	شمای ۷-۱- واکنش مانیک کاتالیز شده با DBSA.....
۹	شمای ۸-۱- واکنش مانیک با کاتالیزور D-CSA در حلال آب.....
۹	شمای ۹-۱- واکنش مانیک در فاز جامد با استفاده از آریل بورونیک اسید.....
۱۰	شمای ۱۰-۱- واکنش مانیک سیلیل انول اتر کاتالیز شده با $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
۱۰	شکل ۵-۱- ساختار L-پرولین.....
۱۱	شمای ۱۱-۱- سنتز α -آمینو کتون در حضور پرولین.....
۱۱	شمای ۱۲-۱- واکنش مانیک در حضور پرولین.....

- شمای ۱-۱۳- واکنش مانیخ با کتونهای حلقوی در حضور زیرکونیوم اکسی کلرید ۱۲
- شمای ۱-۱۴- واکنش مانیخ با کتونهای غیر حلقوی ۱۳
- شمای ۱-۱۵- واکنش مانیخ کاتالیز شده توسط کاتالیزور هیبرید آلی-معدنی قلع (II) بر پایه سیلیکاژل ۱۳
- شمای ۱-۱۶- واکنش مانیخ کاتالیز شده توسط GuHCl در شرایط بدون حلال ۱۴
- شمای ۱-۱۷- سنتز انانتیوگزین β -آمینو اسیدها با استفاده از بور انولات در واکنش مانیخ ۱۴
- شمای ۱-۱۸- واکنش مانیخ سیلیل انول اتر کاتالیز شده با کمپلکس نقره (I) ۱۵
- شمای ۱-۱۹- واکنش مانیخ با بوریکاسید و گلیسرول در حضور آب ۱۶
- شمای ۱-۲۰- تشکیل BBC در حضور آب ۱۶
- شمای ۱-۲۱- واکنش افزایش کلی مایکل ۱۷
- شمای ۱-۲۲- واکنش افزایش آزا-مایکل در مایعات یونی ۱۷
- شمای ۱-۲۳- واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده با ZrCl_4 ۱۷
- شمای ۱-۲۴- واکنش افزایش آزا-مایکل کاتالیز شده با مشتقات فسفین ۱۸
- شمای ۱-۲۵- واکنش افزایش آزا مایکل کاتالیز شده با DABCO ۱۸
- شمای ۲-۱- واکنش کلی مانیخ در حضور Lap/HPMC ۲۱
- جدول ۲-۱- واکنش سه جزئی مانیخ کتونهای آروماتیک با کاتالیزور Lap/HPMC ۲۲
- شمای ۲-۲- واکنش مانیخ کتونهای غیرحلقوی در حضور Lap/HPMC ۲۴
- جدول ۲-۲- واکنش سه جزئی مانیخ کتونهای غیرحلقوی با کاتالیزور Lap/HPM ۲۵
- جدول ۲-۲- واکنش مایکل با LHNC ۳۲

- شمای ۳-۱- واکنش مانیک کاتالیز شده با LHNC ۳۶
- شمای ۳-۲- واکنش آلدول سیکلوپنتانون در حضور LHNC ۳۷
- شمای ۳-۳- واکنش مانیک با سیکلوهگزانون در حضور LHNC ۳۷
- جدول ۳-۱- واکنش مانیک با سیکلوهگزانون در حضور LHNC ۳۸
- شمای ۳-۴- واکنش آلدول در حضور LHNC ۴۰
- شکل ۳-۱- دیاگرام ORTEP ترکیب 2b ۴۱
- شکل ۳-۲ ساختار کریستالی ترکیب 2b ۴۱
- جدول ۳-۲- طول پیوندهای هیدروژنی ترکیب 2b ۴۲
- جدول ۳-۳- طول و زوایای پیوندی ترکیب 2b ۴۲
- شکل ۳-۳- دیاگرام ORTEP ترکیب 2c ۴۴
- جدول ۳-۴- پیوند هیدروژنی ۴۴
- جدول ۳-۵- طول پیوندها و زوایای پیوندی ۴۵
- شکل ۳-۴- دیاگرام ORTEP ترکیب 2g ۴۸
- جدول ۳-۶- طول پیوندها و زوایای پیوندی ۴۹
- جدول ۳-۷- پیوندهای هیدروژنی ۵۱
- شکل ۳-۵- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 2a ۵۳
- شکل ۳-۶- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 2h ۵۴
- شمای ۳-۵- واکنش مانیک با سیکلوپنتانون در حضور LHNC ۵۵

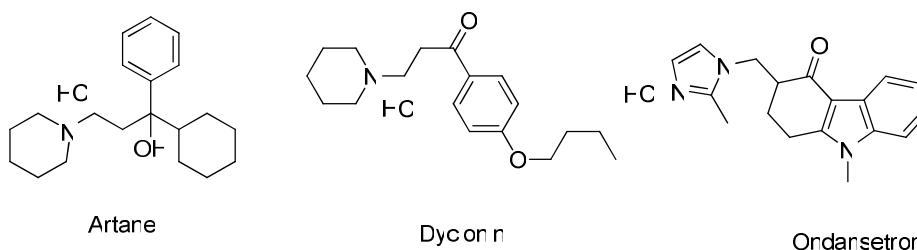
- جدول ۳-۸- واکنش مانیک با سیکلوهپتانون در حضور LHNC ۵۶
- شکل ۳-۷- دیاگرام ORTEP ترکیب 2j ۵۷
- جدول ۳-۹- زوایای پیوندی، طولپیوند، زوایای پیچشی ۵۸
- جدول ۳-۱۰- پیوندهای هیدروژنی ۶۰
- شکل ۳-۸- طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2j ۶۲
- شمای ۳-۶- واکنش مانیک با تیوپیران-۴-اون در حضور کاتالیزور LHNC ۶۳
- شکل ۳-۹- ساختار ایزومرهای آنتی و سین و ثابت کوپلاژ H_a در آنها ۶۵
- شمای ۳-۷- واکنش مانیک با کتونهای غیرحلقوی ۶۵
- جدول ۳-۳- واکنش مانیک با کتونهای غیرحلقوی ۶۶
- شکل ۳-۱۰- طیف ناحیه آلیفاتیک ۳-(P-N-کلرو فنیل آمینو)-۱،۳-دی فنیل پروپان-۱-اون ۶۷
- شمای ۳-۸- بررسی شیمی گزینی واکنش مایکل در حضور LHNC ۶۹



فصل اول
بررسی منابع

۱-۱- بررسی واکنش مانیخ^۱۱-۱-۱- اهمیت β -آمینوکتون‌ها

β -آمینوکتون‌ها یا استرها (بازهای مانیخ) واحدهای ساختاری کایرال برای سنتز بسیاری از ترکیبات مهم بیولوژیکی مانند β -آمینواسیدها، β -آمینولاکتون‌ها، β -لاکتام‌ها، داروها و حدواسط‌های سنتزی گوناگون هستند [۲-۱] این مواد به عنوان ضد التهاب، ضد سرطان [۳-۵] ضد باکتری، مسکن [۶]، ضد سل [۷-۸]، ضد آندروژن [۹] و امثال آن به کار می‌روند. همان گونه که در شکل ۱-۱ نشان داده شده است، بعضی داروهای فروخته شده در بازار نیز دارای گروه عاملی β -آمینوالکلی (آرتان)^۲ یا β -آمینوکتونی (دیکلونین^۳ و اوندانسترون^۴)، می‌باشند. این مواد همچنین در سنتز آلکالوئیدها نیز ارزشمندند [۱۰]. آرتان، ضد پارکینسون، دیکلونین و اوندانسترون ضد استفراغ هستند که در شیمی درمانی از جمله با سیس پلاتین استفاده می‌شود.



شکل ۱-۱- مثال‌هایی از داروهای β -آمینوالکلی یا β -آمینوکتونی موجود در بازار

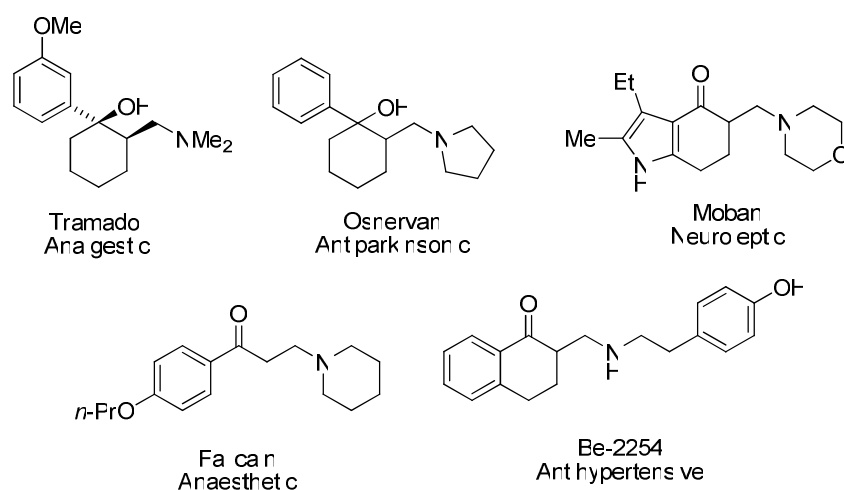
^۱ -Mannich reaction

2-Artane

3-Dyclonine

4-Ondansetron

از محصولات دارویی دیگر با ساختار β -آمینو کتونی یا الکی می توان به ترامادول^۱ (ضد درد)، اوسنروان^۲ (ضد پارکینسون)، موبان^۳ (بی حس کننده)، فالیکائین^۴ (بی هوش کننده و بی حس کننده) و Be-2254 (مقابله کننده با فشار خون) اشاره کرد [۱۱]. فرمول این مواد در شکل ۱-۲ نشان داده شده است.



شکل ۱-۲- کاربرد بازهای مانیخ و مشتقات آنها در داروسازی

از بازهای مانیخ و مشتقات آنها در حفاظت از گیاهان و شیمی رنگ و پلیمر (سخت کننده‌ها، اتصال دهنده‌های عرضی و تسریع کننده‌های واکنش) نیز استفاده می‌شود [۱۲].

با توجه به اهمیت β -آمینوکتون‌ها، سنتز این مواد توسط روش‌های سنتزی شیمی آلی اهمیت ویژه‌ای یافته است. مهمترین روش سنتز این ترکیبات واکنش مانیخ می‌باشد. اکسی فدرین (۱) یک باز مانیخ است که از L-نورافدرین با فرمالدئید به عنوان هسته‌دوست و ۳-متوکسی استوفنون تشکیل می‌شود (شمای ۱-۱).

¹-Tramadol

²-Osnervan

³-Moban

⁴-Falicain