





دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده شیمی، گروه شیمی آلی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد «M.Sc»

گرایش: شیمی آلی

عنوان:

سنتز سیستم های جدید آلی با استفاده از واکنش دی فنیل اسنو نیتریل با استرهای استیلنی در

مجاورت تری فنیل فسفین

استاد راهنما:

دکتر سید جواد حسینی

استاد مشاور:

دکتر علی عسگری

نگارش:

فائزه امیر اصائلو

بهمن ۱۳۹۲

تقدیم به پدر و مادرم

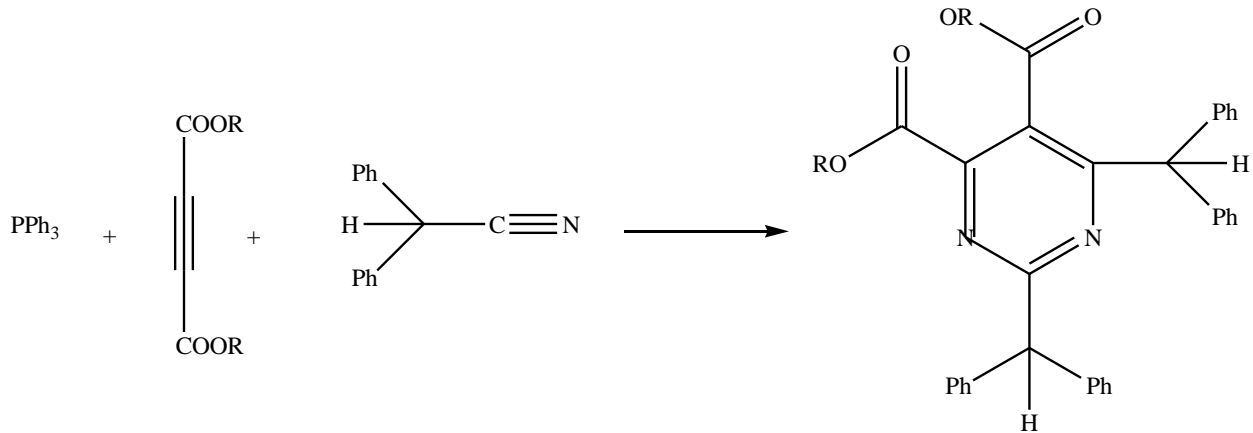
که از نگاهشان صلابت
از رفتارشان محبت
و از صبرشان ایستادگی را آموختم

تشکر و قدردانی

شکر و سپاس خدای را که با الطاف ربانی‌اش توفیق داد تا این پایان‌نامه را به پایان رسانده و از خداوند منان توفیق و سعادت همه پویندگان و رهروان علم و دانش را خواهانم. اینک که حاصل همه تلاشها به ثمر رسید بر خود واجب می‌دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان‌نامه یاری نموده‌اند ابراز داشته به ویژه از استاد بزرگوارم جناب آقای **دکتر حسینی** که از مشاوره و راهنمایی‌های بی‌شائبه ایشان بهره بردم.

چکیده

در این تحقیق روشی برای سنتز پیریمیدین‌های پر استخلاف با استفاده از واکنش دی فنیل استو نیتریل با دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات در حضور تری فنیل فسفین ارائه می‌گردد.



R	Me	Et
	a	b

فهرست مطالب

فصل اول:	۱
نگرش بر شیمی، ساختار و واکنشهای پیریمیدینها و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلاتها	۱
۱-۱-۱- روش های تهیه پیریمیدین :	۳
۱-۱-۱-۳ (روش سوم) :	۵
۱-۱-۲- خواص پیریمیدین	۶
۱-۱-۳- کاربرد پیریمیدینها	۹
۲-۱- شیمی استر استیلنی	۱۰
۱-۲-۱- سنتز ۲-آمینو-۴H-کرومن و ۲-آمینو-۴H-پیران	۱۱
۱-۲-۲- واکنش سه جزئی از آمین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات، β -نیترو استایرن در حضور $FeCl_3$	۱۲
۱-۲-۳- سنتز تک مرحله‌ای γ -ایمینو لاکتون های پر عاملی	۱۶
۱-۲-۴- سنتز مشتقات کینولین از واکنش آمینو بنزو فنون و استر های استیلنی در حضور تری فنیل فسفین	۱۵
۱-۳- واکنشهای چند جزئی	۱۶
۱-۳-۱- افزایش ایزوسیانید به آلکین های فعال جهت تولید اجزا یون دو قطبی شامل هتروسیکل های گوناگون نظیر بنزو پیرانو فنازین	۱۷
۱-۳-۲- سنتز تک مرحله‌ای مشتقات γ -بوتیر لاکتون کاتالیز شده با تری فنیل فسفین و انون های پر استخلاف	۲۱
۱-۳-۳-۱- افزایش اورتو هیدروکسی بنز آلدئید به DMAD در حضور PPh_3	۱۹
۱-۳-۳-۲- افزایش پارا هیدروکسی بنز آلدئید به DMAD در حضور PPh_3	۱۹
۱-۳-۳-۳- افزایش میکائیل نوکلئوفیل فسفر جهت فعال کردن اولفین	۲۰
۱-۳-۳-۴- افزایش دی متیل استیلن دی کربوکسیلات به مشتقات ایزاتین در حضور تری فنیل فسفین منجر به γ -اسپیرو لاکتون های جدید پر عاملی	۲۱
فصل دوم	۲۲
سنتز دی آلکیل ۶،۲-دی بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات با استفاده از واکنش و واکنش دی فنیل استو نیتریل با دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات در حضور تری فنیل فسفین	۲۲
۱-۲- سنتز دی آلکیل ۶،۲-دی بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات	۲۳
۲-۲- بررسی طیف مولکول دی متیل ۶،۲-دی بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات	۲۶
۳-۲- بخش تجربی	۲۸

- ۲۸-۳-۲-۱- مواد و حلالهای مورد استفاده ۲۸
- ۲۸-۳-۲-۲- دستگاهها و لوازم مورد استفاده ۲۸
- ۲۹-۳-۲-۳- خشک کردن حلال ها ۲۹
- ۲۸-۳-۲-۴- روش کار عمومی سنتز مولکول دی متیل ۶،۲- دی بنز هیدریل پیریمیدین ۵،۴-دی کربوکسیلات ۳۰
- ۲۸-۳-۲-۵- سنتز مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۵،۴-دی کربوکسیلات ۳۱
- ۲۸-۳-۲-۶- سنتز مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۵،۴-دی کربوکسیلات ۳۳
- نتیجه گیری: ۴۵

فهرست اشکال

- شکل شماره ۱: روش های تهیه پیریمیدین
- شکل شماره ۲: روش دوم تهیه پیریمیدین
- شکل شماره ۳: روش سوم تهیه پیریمیدین
- شکل شماره ۴: تهیه DMAD
- شکل شماره ۵: سنتز 4H-پیران و 4H-کرومن استخلاف شده
- شکل شماره ۶: سنتز پیروول ۴ استخلافی
- شکل شماره ۷: سنتز γ -ایمینولاکتون
- شکل شماره ۸: سنتز استر استیلنی نامتقارن
- شکل شماره ۹: سنتز مشتقات کینولین
- شکل شماره ۱۰: سنتز بنزوپیرانوفنازین
- شکل شماره ۱۱: سنتز γ -بوتیر لاکتون
- شکل شماره ۱۲: سنتز ۲-H-کرومن
- شکل شماره ۱۳: سنتز دی متیل (2Z)-۲-(۴-فرمیل فنوکسی) بوت-۲-ان دیوات
- شکل شماره ۱۴: سنتز ایلید فسفر
- شکل شماره ۱۵: سنتز γ -اسپیرو لاکتون
- شما ۱۶: سنتز دی آلکیل ۲،۶-دی بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شما ۱۷: مکانیزم سنتز سنتز دی آلکیل ۲،۶-دی بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شما ۱۸: مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شما ۱۹: مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۰: طیف $^1\text{HNMR}$ مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۱: طیف $^1\text{HNMR}$ باز شده مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی-کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۲: طیف $^{13}\text{CNMR}$ مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۳: طیف $^{13}\text{CNMR}$ باز شده مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی-کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۴: طیف IR مولکول دی متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۵: طیف $^1\text{HNMR}$ مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۶: طیف $^1\text{HNMR}$ باز شده مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۷: طیف $^{13}\text{CNMR}$ مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۸: طیف $^{13}\text{CNMR}$ باز شده مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات
- شکل شماره ۲۹: طیف IR مولکول دی اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵-دی کربوکسیلات

فهرست جداول

۶

جدول ۱-۱ خواص فیزیکی پیریمیدین‌ها

۳۱

جدول ۱-۲ مقدار مواد مصرفی برای سنتز مولکول دی‌متیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵ دی-کربوکسیلات

۳۳

جدول ۲-۲ مقدار مواد مصرفی برای سنتز مولکول دی‌اتیل بنز هیدریل پیریمیدین ۴،۵ دی-کربوکسیلات

مقدمه

برای سنتز آزمایشگاهی یک مولکول آلی از مواد اولیه ساده تر ، دلایل بسیاری وجود دارد. در صنعت داروسازی، به امید کشف داروی مفید دیگری ، مولکول های جدید آلی طراحی و سنتز می شود. تلاش برای دستیابی به روش های جدید و کار آمد برای سنتز ترکیبات شناخته شده انجام می گیرد. در آزمایشگاه های دانشگاهی و مراکز تحقیقاتی ، گاهی اوقات سنتز ترکیبات پیچیده صرفا به خاطر چالش فکری و کسب مهارت در برخورد با یک موضوع دشوار انجام می شود . روش سنتزی موفقیت آمیز کاری بسیار خلاقانه بشمار می رود که اغلب با کلمات والایی توصیف می شود .

در این پژوهش نیز یک روش برای سنتز مولکول های جدید آلی مورد بررسی قرار گرفته است.

فصل اول:

نگرش بر شیمی، ساختار و واکنش‌های پیریمیدین‌ها و دی
آکیل استیلن دی کربوکسیلات‌ها

تاریخچه

خصیصه ترکیبات هتروسیکل، شامل نیتروژن بطور آشکارا در مطالعات اخیر شیمی دانان نشان داده شده است. این ترکیبات در توسعه شیمی آلی نقش بسزایی دارند [۱].

پیریمیدین ها به عنوان محصولات تفکیک شده از اسید اوریک در یک تاریخ نزدیک از شیمی آلی شناخته شده اند. اولین مشتق پیریمیدین به نام آلوکسان^۱ در سال ۱۸۱۸ به وسیله بروگراتیوی^۲ از طریق اکسید کردن اسید اوریک با نیتریک اسید به دست آمد [۲].

مطالعه ی سیستماتیک سیستم حلقوی با کار پینر^۳ شروع شد [۳]، او کسی بود که اولین بار نام پیریمیدین (ترکیب کلمات پیریدین و آمیدین) را به کار برد. نام گذاری پیریمیدین درست است و آنها اصولاً در فرم آمید حلقوی وجود دارند.

او اولین کسی بود که شباهت ساختاری پیریمیدین به بنزن، پیریدین و اس تری آزین را نشان داد از این رو سیستم حلقوی به فرم یک همگراگون منظم نمایش داده شد. در این دوره اولین پیریمیدین ها از منابع طبیعی بوسیله کاسل^۴ جدا شدند و ساختار های آنها بعد از سنتزشان به اثبات رسید.

در سال ۱۹۱۰ کاسل به دلیل شناسایی شیمی سلولی، از طریق مطالعه بر روی پروتئین های شامل مواد نوکلئیکی به جایزه نوبل دست یافت.

^۱ Alloxon

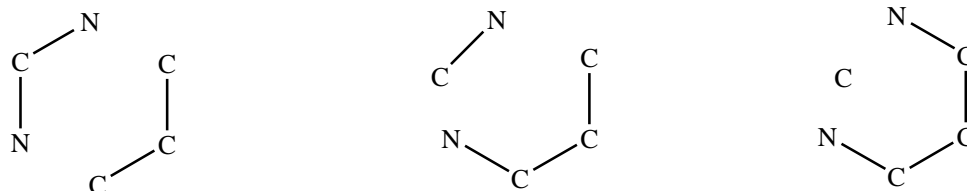
^۲ Brugrateui

^۳ Pinner

^۴ kossel

۱-۱-۱-۱- روش های تهیه پیریمیدین :

شمار زیادی از سنتزهای پیریمیدین توضیح داده شده است اساسا آنها میتوانند در سه نوع طبقه بندی شوند، مطابق طبیعت بنیادی قطعات که با هم جهت تشکیل هسته ی پیریمیدین ترکیب میشوند [۴].



شکل شماره ۱: روش های تهیه پیریمیدین

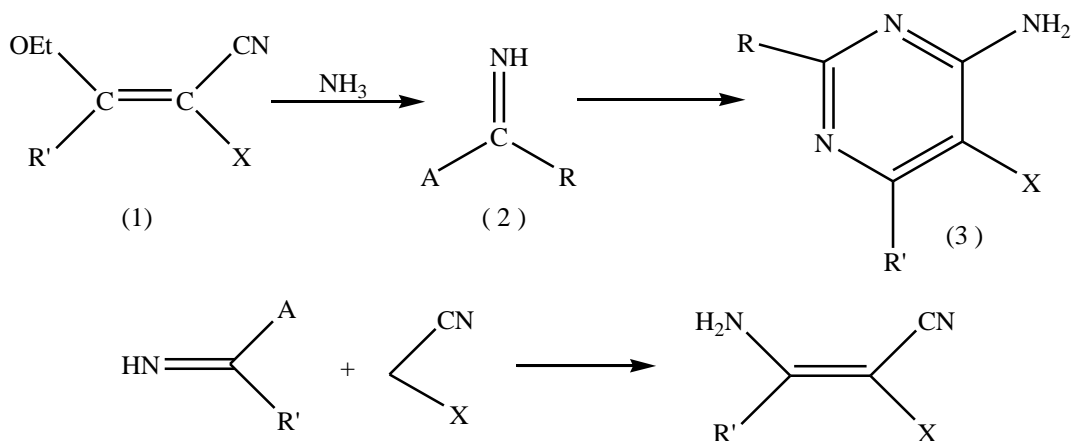
۱-۱-۱-۱-۱- (روش اول) :

بیشترین سنتزهای رایج پیریمیدین به نوع یک متعلقند حلقوی شدن معمولا شامل یک تراکم دوتایی میشود با حذف آب، الکل یا هیدروژن هالید بین آمین، کربونیل، کربوکسیلیک اسید، کربوکسیلیک استر، اسید کلرید یا گروه های انول اتریاتراکم بوسیله افزایش آمین به گروه های CN یا به باند های دوگانه قطبی بدون یک واکنش حذفی.

دریک نمونه ثبت شده جدید تر، گرموکس اوره را با مالونیک اسید در حضور فسفوریل کلرید متراکم کرد و اسید باربیتوریک بدست آمد. اما واکنش کاتالیز شده سدیم آلکوکسید از یک استر مالونیک با اوره یک واکنش رایج است. کاربرد این واکنش ها مخصوصا با استر ها از دی آلکیل مالونیک اسیدها میتواند با نمونه نشان داده بشود بوسیله تهیه داروهای باربیتورات.

۱-۱-۱-۲- (روش دوم) :

بشترین تنوع رایج نوع ۲ با نمونه در شمای ۲ نشان داده شده است که در آن گروه حذف شده A ممکن است Et، OH، SH یا NH₂ باشد.



شکل شماره ۲: روش دوم تهیه پیریمیدین

واسطه ی آمینو متیلیدن (۲) ممکن است بطور ابتدایی از واکنش یک آمینو اتر، آمید یا آمیدین با ترکیب متیلیدن فعال جهت حلقوی شدن با واکنشگر یکسانی بدست آید. موفقیت حلقوی شدن به (۳) به کاراکنر نوکلئوفیلی گروه آمینو متیلیدن یا مشتقات آنیونی آن بستگی دارد که اگر CNX باشد نسبت به COOEt افزایش پیدا میکند

اولین سنتز ثبت شده پیریمیدین سنتز سیانالکین (در اثر گرم کردن پروپان نیتریل با K) ممکن است تحت واکنش های نوع ۲ طبقه بندی شود.

۱-۱-۲- خواص پیریمیدین

۱-۱-۲-۱- خواص فیزیکی [۵].

جدول ۱-۱ خواص فیزیکی پیریمیدین ها

Molecular formula	$C_4H_4N_2$	
Molar mass	80/088	$gmol^{-1}$
Density	1/016	gcm^{-3}
Melting point	20-22 °C	293-295K
Boiling point	123-124 °C	396-397K
Acidity(pK _a)	1/1(Protonated pyrimidine)	

۱-۱-۲-۲- خواص شیمیایی

بر طبق طبقه بندی آلبرت، هتروسیکل های ۶ عضوی میتوانند بوسیله ی باند π نا مستقر توضیح داده شوند. جانشینی بوسیله گروه های الکترو نگاتیو یا افزایش اتم های نیتروژن در حلقه بطور معنی داری قدرت بازی را کاهش میدهد نظیر پیریدین ها در پیریمیدین ها دانسیته الکترون حتی یک مقدار بیشتر کاهش می یابد بنابر این واکنش جانشینی الکتروفیلی آروماتیک دشوار تر است در حالیکه واکنش جانشینی نوکلوفیلی آروماتیک تسهیل می شود. دسترسی به جفت الکترون تنها (خاصیت بازی) پیریمیدین در مقایسه با جفت الکترون تنها در پیریدین به علت بی اثر سازی بعدی بوسیله N دوم کاهش میابد [۶].

pKa برای پروتونه شدن پیریمیدین ۱/۲۳ است در مقایسه با ۵/۳ در پیریدین. موقعیت های ۶،۴،۲ روی حلقه پیریمیدین آنالوگ های نا کار آمد الکترون هستند. موقعیت ۵ کمبود الکترون کمتری دارد و استخلاف ها کاملا پایدارند، بهر حال جانشینی الکتروفیلی در موقعیت ۵ نسبتا آسان است شامل نیتراسیون و هالوژناسیون. کاهش ثبات رزونانس پیریمیدین ها ممکن است منجر شود به افزایش واکنش های گسست حلقه نسبت به جانشینی شود. پیریمیدین همچنین به یوراسیل زیر نور UV تجزیه میشود. سنتز پیریمیدین نظیر سایر موارد با منشا سیستم های حلقوی هتروسیکلی رایج نیست و معمولا با حذف گروه های اساسی از مشتقات انجام میشود. به عنوان یک طبقه پیریمیدین ها نوعا با "سنتز اصلی" شامل حلقوی شدن ترکیبات β -دی کربونیل با ترکیبات N-C-N ساخته میشوند.

۱-۱-۳- کاربرد پیریمیدین ها [۷]

الف- پیریمیدین های سنتزی

- ۱-۳-۱-۱- سیتوستاتیکم فلئورئوراسیل یا داروی Zidoudine HIV.
- ۱-۳-۱-۲- فعالیت Ultra short باربیتورات ها نظیر thio pental: داروی مسکن و خواب آور.
- ۱-۳-۱-۳- به عنوان anesthetics: داروی بیهوشی.
- ۱-۳-۱-۴- دی آمینو پیریمیدین نظیر پیریمتامین یا تری متا پریم داروی ضد مالاریا در ترکیب با سولفونامید.

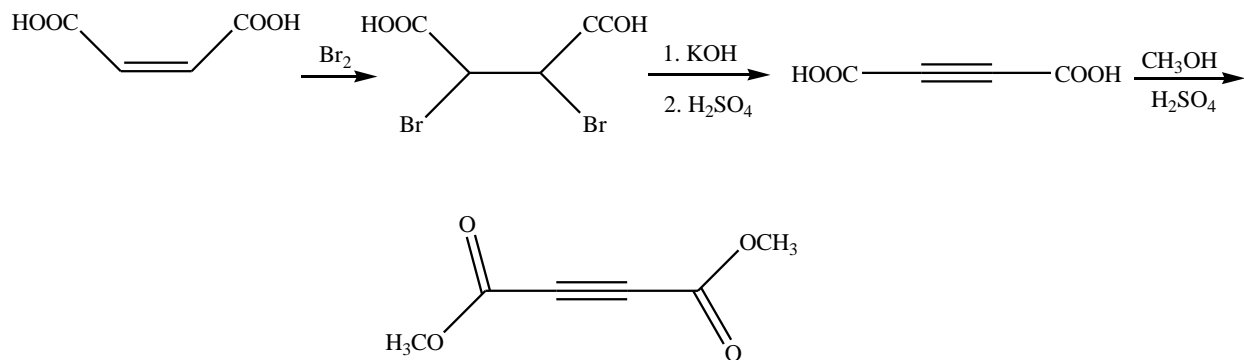
ب- پیریمیدین های طبیعی

- ۱-۳-۱- نوکلئوتید
 - ۱-۳-۲- تیامین (ویتامین B₁)
 - ۱-۳-۳-
- آلوکسان

۱-۲- شیمی استر استیلنی

دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (DMAD) یک دی استر است که در آن گروه های استری مزدوج میشوند با باند سه گانه ی کربن-کربن و نیز مولکولی است با خصالت الکتروفیلی بالا و بطور گسترده استفاده میشود به عنوان یک دی انوفیل در واکنش های حلقه زایی نظیر واکنش دیلز-آلدر. آن همچنین یک پذیرنده میکائیل نیرومند است لازم به ذکر است که امروزه (DMAD) بطور ارزان در دسترس بوده و ماده ای اشک آور است.

برای تهیه DMAD نخست مالئیک اسید برومینه میشود سپس دی برموسوکسینیک اسید بوسیله KOH دهیدروهاالوژنه شده و استیلن دی کربوکسیلیک اسید حاصل استری میگردد در مجاورت متانول و سولفوریک اسید به عنوان کاتالیست [۸].



شکل شماره ۴: تهیه DMAD

در ادامه نمونه هایی از کاربرد DMAD در واکنش های چند جزئی ذکر می گردد.