



دانشگاه بیرجند

دانشکده علوم

پایان نامه:

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

تهیه مشتقات پیرازول در مایعات یونی

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر سارا سبجانی

نگارش:

راضیه ناصری

سال تحصیلی ۹۰ - ۱۳۸۹

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به :

خدایی که آفرید

جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را

و تقدیم به :

پدر و مادر عزیزتر از جانم

مهربان فرشتگانی که

لحظات ناب باور بودن، تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگی، مدیون حضور سبز آنهاست

و تقدیم به :

برادر و خواهرانم

که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من است

حمد و سپاس خدا را که هرچه در نهایت همت خویش از او طلب کردم،

در نهایت سخاوت خود بر من ارزانی داشت.

صمیمانه‌ترین سپاس‌های خویش را به محضر استاد بزرگوار و صبورم سرکار خانم دکتر سارا سبحانی که مسئولیت راهنمایی اینجانب را بر عهده داشته و در کلیه‌ی مراحل انجام کارهای علمی و تدوین پایان نامه از هیچ مساعدتی دریغ نداشته‌اند تقدیم می‌دارم و برای ایشان از خداوند متعال، تندرستی و موفقیت خواستارم. از جناب آقای دکتر ناصری و آقای دکتر رئیسی که زحمت مطالعه و داوری این پایان‌نامه را بر عهده گرفتند کمال تشکر را دارم..

از تمامی اساتید، کارشناسان و مسئولین محترم گروه شیمی دانشگاه بیرجند که در طول انجام این پروژه مرا یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

در نهایت از دوستان و هم‌آزمایشگاهی‌های خوبم

خانم‌ها: رضوی، آریانزاد، صلواتی، پاکدین، هنرمند، هوشمند، کاظمی، رضاپور، فقهی، رضانی

و آقایان: عاشوری، مقربی، ملکی، بارانی

کمال تشکر را دارم.

چکیده

ترکیبات پیرازولون طبقه مهمی در صنایع داروسازی می‌باشند. آنها هسته ساختار بسیاری از ترکیبات فعال زیستی را تشکیل می‌دهند و دارای خواصی مانند ضد اضطراب، تب بر، ضد درد و ضد التهاب می‌باشند. یکی از مشتقات ۴و۲ دی هیدرو ۳-هیدروژن-پیرازول-۳-اون شامل ۴'و۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل ۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی را در بر می‌گیرد. از روش‌های معمول برای سنتز این ترکیبات واکنش افزایش مایکل به آریلیدین پیرازولون‌ها و واکنش سه جزئی تاندم ناونازل مایکل بین آریل آلدهیدها و ۵-متیل-۲-فنیل-۴و۲-دی‌هیدرو-۳-پیرازول-۳-ان در شرایط مختلف می‌باشد. در ادامه برای گسترش روش‌های جدید در شیمی آلی استفاده از 5-HPAA را به عنوان یک کاتالیزور موثر برای واکنش تاندم ناونازل مایکل بین ۵-متیل-۲-فنیل-۴و۲-دی‌هیدرو-۳-پیرازول-۳-اون و آریل آلدهیدهای مختلف را معرفی می‌کنیم.

شاخص‌ها و اختصارات

AILs	Aprotic ionic liquids
AP-SiO₂	3-Aminopropylated silica gel
CAN	Ceric ammonium nitrate
5-HPAA	5-Hydroxypethylammonium acetate
NMR	Nuclear magnetic resonance
PILs	Protic ionic liquids
RTIL	Room temperature liquids ionic
SBSSA	Silica-bonded S-sulfonic acid
SDS	Sodium dodecyl sulfate
SSA	Silica sulfuric acid
TLC	Thin layer chromatography
TSILs	Task-specific ionic liquids

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول تاریخچه
۲	۱-۱- مروری بر تاریخچه و کاربرد پیرازولون و مشتقات آن
۵	۲-۱- مروری بر واکنش‌های پیرازولون
۷	۳-۱- مروری بر روش‌های سنتز ۴ و ۴'-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال)
۱۲	۴-۱- مایعات یونی
۱۵	۱-۴-۱- نقطه ذوب
۱۶	۲-۴-۱- گراندروی
۱۷	۳-۴-۱- دانسیته
۱۷	۴-۴-۱- قطبیت
۱۷	۵-۴-۱- انحلال پذیری
۱۸	۶-۴-۱- فشار بخار
۱۸	۵-۱- کاربردهای اساسی مایعات یونی
۱۸	۱-۵-۱- مایعات یونی به عنوان حلال جایگزین
۱۹	۲-۵-۱- تصفیه گازها
۱۹	۳-۵-۱- واکنش‌های بیولوژیکی در محیط مایعات یونی
۲۰	فصل دوم بخش تجربی
۲۱	۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
۲۲	۲-۲- سنتز مواد اولیه
۲۲	۱-۲-۲- روش عمومی برای سنتز مایع یونی
۲۲	۲-۲-۲- روش عمومی برای ۱-(E)-۲-نیترووینیل)بنزن
۲۲	۱-۲-۲-۲- سنتز ۱-کلرو-۴-(E)-۲-نیترووینیل)بنزن
۲۳	۳-۲-۲- سنتز ۴ و ۴'-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال)
۲۳	۱-۳-۲-۲- سنتز ۴ و ۴'-[۴-نیترو فنیل) متیلن] بیس (۳-متیل-۱-فنیل-پیرازول-۵-ال)
۲۳	۴-۲-۲- سنتز ۲-پیرازولیل ۱-نیترو آلکان
۲۴	۱-۴-۲-۲- سنتز ۴-کلرو-۲-پیرازولیل ۱-نیترو آلکان
۲۵	۵-۲-۲- اطلاعات طیفی مربوط به محصولات
۲۶	فصل سوم بحث و نتیجه گیری

صفحه	عنوان
۲۷	۳-۱- سنتز مشتقات پیرازول
۲۸	۳-۱-۱- سنتز ۴ و ۴'- (آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) در حضور مایعات یونی
۲۸	۳-۲- بهینه کردن شرایط واکنش
۲۸	۳-۲-۱- بهینه کردن حلال
۳۰	۳-۲-۲- بهینه کردن کاتالیزور
۳۱	۳-۳- سنتز ۴ و ۴'- (آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) در حضور مایعات یونی در شرایط بهینه شده
۳۵	۳-۴- بررسی گروه عاملی OH در کاتالیزور 5-HPAA
۳۷	۳-۵- سنتز ۲-پیرازولیل ۱-نیترو آلکان در حضور مایعات یونی در شرایط بهینه شده
۳۹	۳-۶- نتیجه گیری
۴۰	ضمیمه
۵۴	مراجع

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۶	جدول ۱-۱: تأثیر اندازه کاتیون بر نقطه ذوب
۲۹	جدول ۱-۳: بهینه کردن واکنش ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون با آلدهیدها در حضور کاتالیزور 5-HPAA و در حلال‌های مختلف
۳۰	جدول ۲-۳: بهینه کردن واکنش ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون با آلدهیدها در حضور کاتالیزورهای مختلف
۳۲	جدول ۳-۳: سنتز انواع ۴ و ۴'-آریل‌متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) در حضور کاتالیزور 5-HPAA
۳۷	جدول ۳-۴: افزایش مایکل ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون به β -نیترئو استایرن

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۴۱	شکل ۱: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب (3f)
۴۲	شکل ۲: طیف بازشده $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب (3f)
۴۳	شکل ۳: طیف بازشده $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب (3f)
۴۴	شکل ۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ مربوط به ترکیب (3f)
۴۵	شکل ۵: طیف بازشده $^{13}\text{CNMR}$ مربوط به ترکیب (3f)
۴۶	شکل ۶: طیف بازشده $^{13}\text{CNMR}$ مربوط به ترکیب (3f)
۴۷	شکل ۷: طیف جرمی مربوط به ترکیب (3f)
۴۸	شکل ۸: طیف IR مربوط به ترکیب (3f)
۴۹	شکل ۹: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب (3b)
۵۰	شکل ۱۰: طیف بازشده $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب (3b)
۵۱	شکل ۱۱: طیف $^{13}\text{CNMR}$ مربوط به ترکیب (3b)
۵۲	شکل ۱۲: طیف جرمی مربوط به ترکیب (3b)
۵۳	شکل ۱۳: طیف IR مربوط به ترکیب (3b)

فصل اول

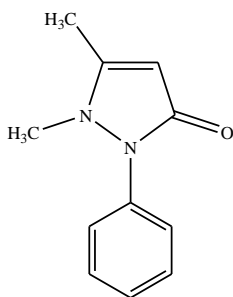
تاریخچه

۱-۱- مروری بر تاریخچه و کاربرد پیرازولون و مشتقات آن

پیرازولون یک طبقه مهم از ترکیبات هتروسیکل پنج عضوی با خواص برجسته‌ای می‌باشد که برای اولین بار در سال ۱۸۸۳ توسط کانر^۱ کشف شد (۱). مشتقات پیرازولون‌ها دارای خواص دارویی متنوعی هستند. از جمله خواص دارویی آن‌ها می‌توان به تب بر، ضد ورم مفاصل، ضد التهاب و ضد آماس اشاره کرد. همچنین آن‌ها هسته ساختار بسیاری از ترکیبات فعال زیستی را تشکیل می‌دهند (۲) و به عنوان حدواسط‌های مهم در سنتز ترکیبات آلی کاربرد دارند (۳). اکسیداسیون شیمیایی پیرازولون‌ها به آزو دی ان دوست‌ها سابس‌تریت‌های مناسبی را برای حلقه‌زایی دیلزآلدر فراهم می‌کند (۴). متأسفانه پیرازولون‌ها آلرژی‌زا هستند و انواع عوارض جانبی شامل آنافلاکسیز^۲ (۵)، آگرانولوسیتوز^۳ (۶) و حساسیت‌های پوستی (۷) از آن‌ها گزارش شده است. در نتیجه استفاده بالینی از پیرازولون‌ها در کشورهای مختلف محدود شده است.

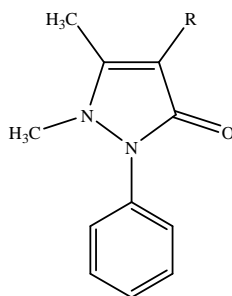
مشتقات پیرازولون‌ها مانند آنتی‌پیرین^۴ (شمای ۱-۱)، آمینوپیرین^۵، ایزوپروپیل آنتی‌پیرین^۶، سول‌پیرین^۷ (شمای ۲-۱) که در شکل نشان داده شده‌اند در داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی NSAID بسیار مورد استفاده قرار گرفته‌اند و دارای خاصیت‌های ضد درد و ضد تب می‌باشند (۸).

-
- 1- Knorr
 - 2- Anaphylaxis
 - 3- Agranulocytosis
 - 4- Antipyrine
 - 5- Aminopyrine
 - 6- Isopropylantipyrine
 - 7- Sulpyrine



آنتی پیرین AT

(شماى ۱-۱)



R=N(CH₃)₂ آمینو پیرین

R=CH(CH₃)₂: ایزوپروپیل آنتی پیرین

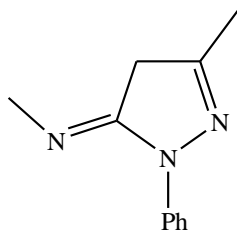
R=N(CH₃)CH₂SO₃Na: سول پیرین

(شماى ۲-۱)

مشتقات ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-ان^۱ به عنوان یک جاذب رادیکال جهت متوقف کردن واکنش‌های زنجیری پروکسی داتیو^۲ که سبب تخریب غشایی و ایجاد کم‌خونی می‌گردد عمل می‌کنند (۹) به علاوه این ترکیبات در تهیه محصولاتمانند حشره‌کش‌ها (۱۰)، کریستال‌های مایع (۱۱)، رنگینه‌ها (۱۲)، ترکیبات رنگی عکاسی (۱۳) و پلیمرهای پایدار دمایی (۱۴) مورد استفاده قرار می‌گیرند.

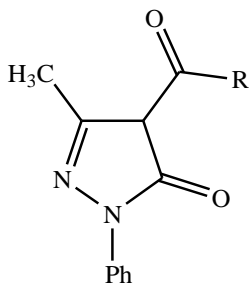
1- 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one
2- Preoxidative

گروه کربونیل در ترکیبات ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-ان به عنوان یک گروه مهم می‌تواند با متیل آمین واکنش دهد و به ایمین پیرازولون تبدیل شود که این ترکیبات به عنوان ضد قارچ و ضد باکتری در تهیه داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند (شمای ۱-۳) (۱۵).



(شمای ۱-۳)

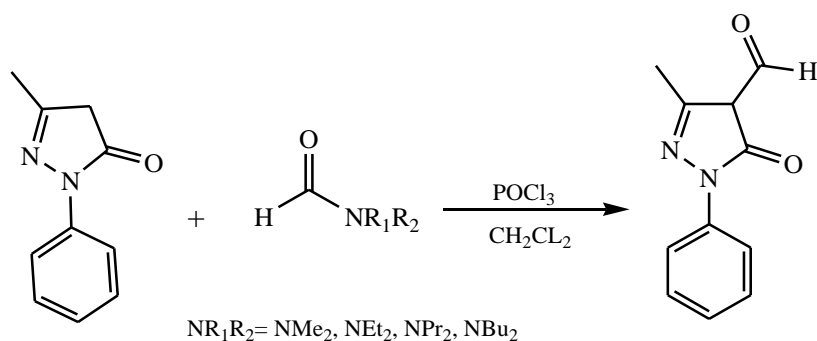
مشتقات ۴-آسیل-پیرازولون‌ها در انواع ترکیبات کئوردیناسیون به دلیل داشتن مراکز پر الکترون (۱۶) و توانایی تبدیل شدن به فرم‌های انول و کتون به کار برده می‌شوند (۱۷). به همین دلیل به طور وسیع در زمینه‌های مختلف بیولوژیکی و بالینی و تجزیه‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند (شمای ۱-۴) (۱۸).



(شمای ۱-۴)

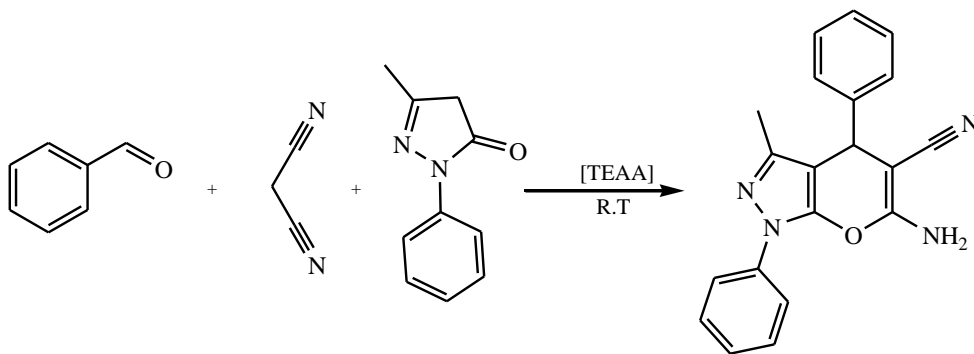
۲-۱- مروری بر واکنش‌های پیرازولون

واکنش ویلزمایر بین ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون و آمیدهای مختلف در حضور POCl_3 و حلال دی‌کلرومتان در شرایط رفلاکس در دمای 60°C در مدت زمان ۳۰-۶۰ دقیقه انجام گرفته است. واکنش ویلزمایر شامل فرمیل‌دار کردن ترکیبات آروماتیکی فعال با نمک‌های هالومتیلینوم می‌باشد (۱۹) (شما ۱-۵).



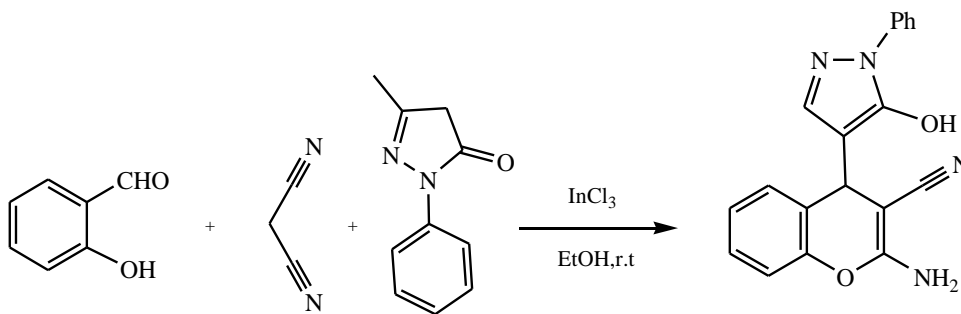
(شما ۱-۵)

واکنش سه جزئی برای سنتز ۶-آمینو-۴-آریل-۵-سیانو-۳-متیل-۱-فنیل-۱،۴-دی‌هیدروپیرانو [۲،۳-*c*] پیرازول از طریق واکنش بین آلدهیدهای آروماتیکی، مالونیتریل و ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون در دمای اتاق و با استفاده از کاتالیزور مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم‌استات (TEAA) در مدت زمان ۲۰ دقیقه انجام گرفته است (۲۰). از جمله فعالیت‌های بیولوژیکی دی‌هیدروپیرانو [۲،۳-*c*] پیرازول‌ها ضد سرطان (۲۱)، ضد میکروب (۲۲) و ضد التهاب (۲۳) را می‌توان نام برد (شما ۱-۶).



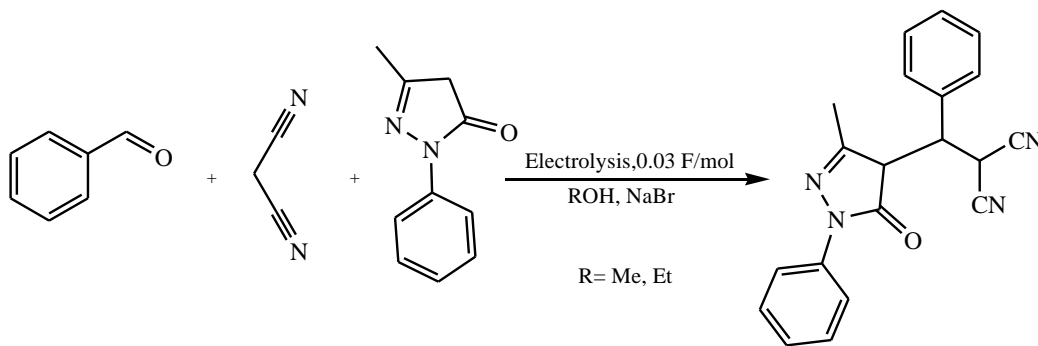
(شما ۱-۶)

واکنش بین سالیسیل آلدهید، مالونیتریل و ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-ون برای سنتز ۲-آمینو-۴-پیرازول-۴-ایل-۴-هیدروژن-کرومن‌ها یکی دیگر از واکنش‌هایی است که در آن پیرازول به عنوان یک نوکلئوفیل عمل می‌کند. این واکنش با استفاده از ایندیوم کلراید در حلال اتانول و در دمای اتاق انجام شده است (۲۴). همچنین ۴-هیدروژن کرومن‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مانند ضدویروس، ضد میکروب، ضد-باکتری و ضدتومور می‌باشند (شما ی ۷-۱) (۲۵).



(شما ی ۷-۱)

واکنش افزایشی تاندم ناوناژل مایکل بین ۳-متیل-۵-پیرازولین-۵-ان، آریل آلدهید و مالونیتریل به وسیله الکترولیز در حضور سدیم برمید در الکل‌ها به تشکیل محصول ۳- (۵-هیدروکسی-۳-متیل پیرازول-۴-ایل)-۳-پروپینونیتریل با راندمان ۷۵٪-۹۷٪ منجر می‌گردد (۲۶). ترکیب سنتز شده مورد نظر در درمان بیماری‌های قلبی عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرد (شما ی ۸-۱) (۲۷).

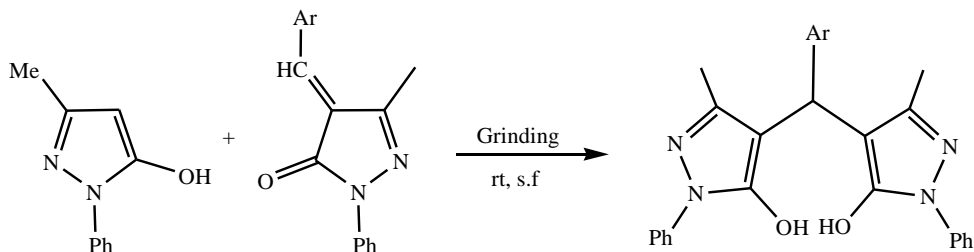


(شما ی ۸-۱)

۳-۱- مروری بر روش‌های سنتز ۴ و ۴'-آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال)
 یکی از مشتقات ۲ و ۴-دی هیدرو-۳-هیدروژن-پیرازول-۳-اون شامل ۴ و ۴'-آریل متیلن) بیس (۳-متیل-
 ۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی مانند ضدالتهاب (۱۲) ، ضدافسردگی
 (۲۸)، ضدباکتری (۲۹)، تب‌بر (۳۰) و عوامل تحریک‌کننده ترشحات معده (۳۱) را در بر می‌گیرند، همچنین
 در تهیه حشره‌کش‌ها، آفت‌کش‌ها و قارچ‌کش‌ها (۳۲) به کار برده می‌شوند.

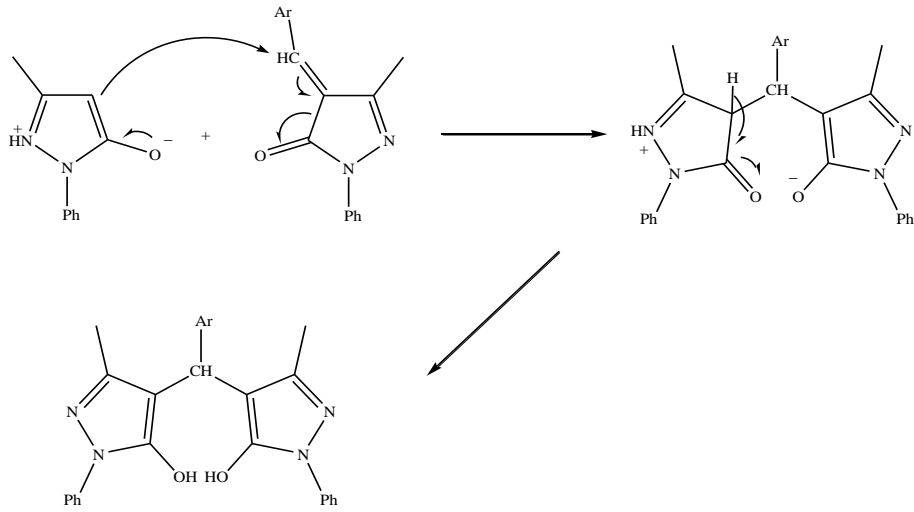
واکنش‌های معمول برای تهیه این ترکیبات عبارتند از:

واکنش افزایش مایکل که در آن ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون به عنوان نوکلئوفیل به یک کربونیل β,α غیر
 اشباع ۴-آریلیدین-۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون حمله می‌کند. هنگامی که این واکنش در دمای اتاق و
 بدون حلال به وسیله سائیدن انجام می‌گیرد دارای راندمان بالایی می‌باشد ولی انجام آن در حلال کلروفرم
 دارای محصولات با راندمان کم می‌باشد (شما ۱-۹) (۳۳).

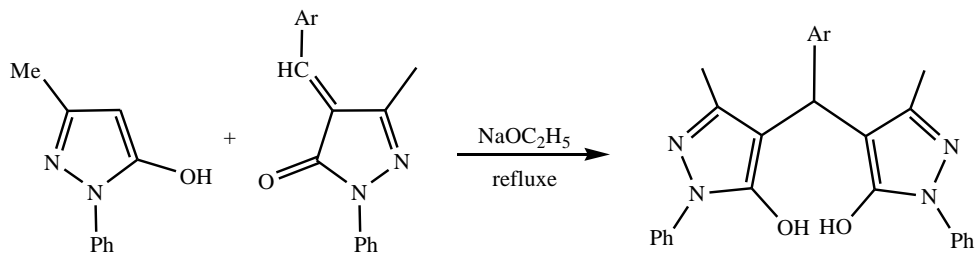


(شما ۱-۹)

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش:

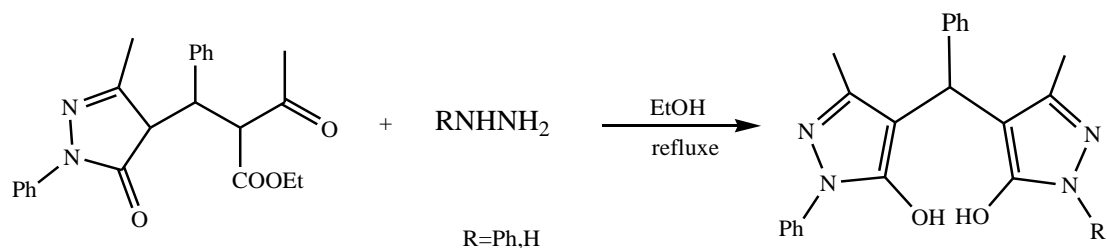


واکنش فوق همچنین با استفاده از کاتالیزور سدیم اتوکسید و با رفلکس در حلال اتانول در مدت زمان ۲ ساعت نیز انجام شده است (شمای ۱-۱۰) (۳۴).



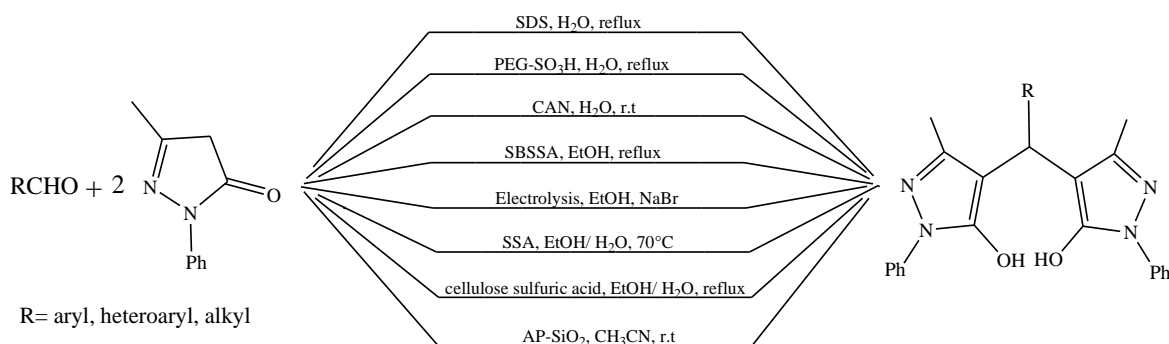
(شمای ۱-۱۰)

در همین گزارش محصول ۴ و ۴'-آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) از واکنش بین اتیل- α -(۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون-۴-یل-بنزیل) استواسات و فنیل هیدرازین با رفلکس در حلال اتانول در مدت زمان ۱۰ ساعت سنتز شده است (شمای ۱-۱۱) (۳۴).



(شمای ۱-۱)

از واکنش نوناژل مایکل بین ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون و آلدهیدهای مختلف محصول ۴ و ۴' - (آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-هیدروژن-پیرازول-۵-ال) در شرایط مختلف بدست می آید (شمای ۱-۱۲). برخی از این واکنش‌ها عبارتند از:



(شمای ۱-۱۲)

واکنش‌های انجام شده در حلال آب عبارتند از:

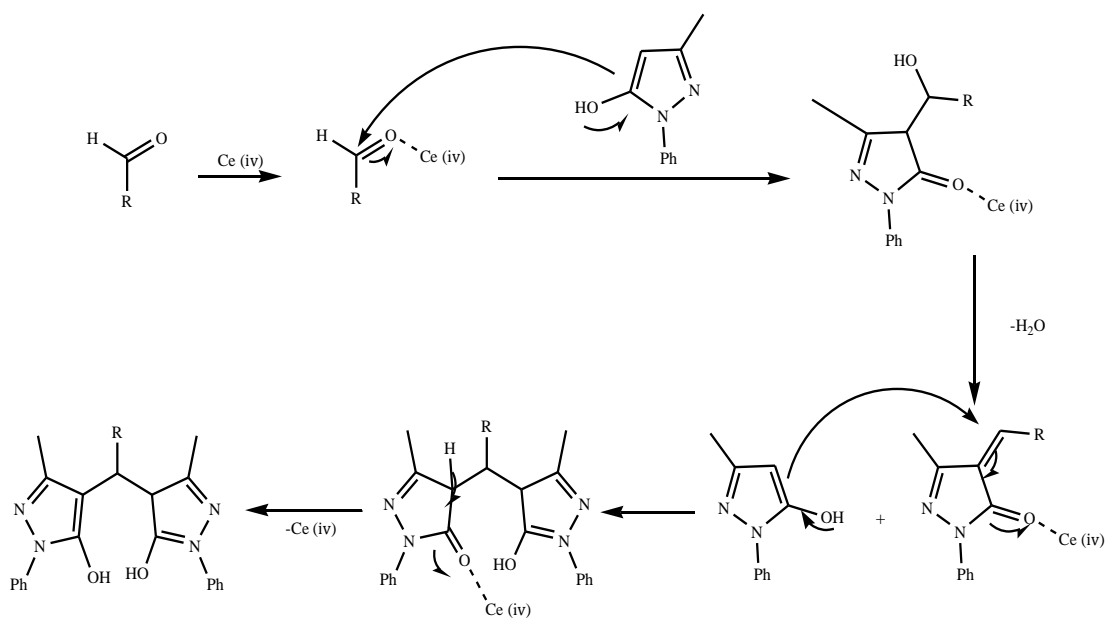
- ۱- استفاده از سدیم دودسیل سولفات (SDS) که با رفلاکس در مدت زمان ۶۰ دقیقه انجام شده است (۳۵).
- ۲- استفاده از اسید سولفونیک ساپورت شده بر روی پلی (اتیلن گلیکول) که کاتالیزوری قابل بازیافت است و با رفلاکس در مدت زمان ۱۲۰-۳۰ دقیقه انجام شده است (۳۶).

این کاتالیزور در بسیاری از حلال‌های قطبی مانند آب قابل حل می‌باشد و در حلال‌های غیرقطبی مانند N-هگزان، دی‌اتیل‌اتر، t-بوتیل‌متیل‌اتر قابل حل نمی‌باشد.

از جمله معایب انجام واکنش به روش‌های ۱ و ۲ دمای بالا و مدت زمان طولانی می‌باشد.

۳- انجام واکنش در آب در دمای اتاق و در مدت زمان ۱۰-۲۵ دقیقه در حضور کاتالیزور سریک‌آمونیم-نیترات^۱ (CAN) که کاتالیزوری ارزان و غیرسمی است (۳۷).

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش در شمای ۱-۱۳ نشان داده شده است.



(شمای ۱-۱۳)