

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٤٥٢٢٤



دانشگاه تربیت معلم

پایان نامه کارشناسی ارشد

شیخی آلی

عنوان:

بررسی واکنش سه جزئی ساخت مستقنهای جدیدی به پروپیریمیدینون ها

استاد راهنما:

دکتر محمد علی بیکدلی

استاد مشاور:

دکتر کتایون مرجانی

۱۳۸۹ / ۸ / ۲۴

نگارش:

غزاله علامی

رد و اطلاعات دارن علمی بزاد
تسبیه مارکن

به نام کیمیاگر هستی

با سلام خدمت آنان که عشق را فریادی می‌دانند برای زیستن زیبا و پیمایی به این پاکی را زیباترین نغمه‌های دانند.

سلام بر مادرم که پاکترین نغمه عشق است، مادری که توان مراد نبودم دو صد چندان کرد، تا اعتماد برابر عشق و اعتقادم بر این باور زیبا را پر شکوه‌تر سازد. پدری که خود جان پاکش بودم و بهترین استادم بود و جایش همیشه زیباست. این موفقیت را به او تقدیم می‌کنم تا بداند نصایحش همیشه همراه من است.

تأمین این عشق را توفیقی از جانب خدای بی‌مثال می‌دانم، استاد اول و آخری که پیروی از دیگر استادان، همچون پدر و مادر و استادان مسیر تعلیم و تربیت را امری ضروری می‌داند.

بارالها، شکوه عشق تو را پاسی زیبا ساخته‌ام برای قدردانی از تمام استادانی که من شاکر دینی مقدار را تعلیم علم و دانش فرموده‌اند.

بارالها ز منم عشق تو را آن زمان دانستم که معرفت تو چراغی روشن‌تر از علمی بود که در تلاش دانستن چنین علمی استادانی که اقدرتر از جان برای ام فرمودند، پس معبود من جملگی این عزیزان را در هر جای دنیا که باشم به پاس ادب و بزرگواری نگو خواهم داشت و بگم کن که از یاد نبرم هر چه اندوخته‌ام از نعمت لطف بزرگواران است.

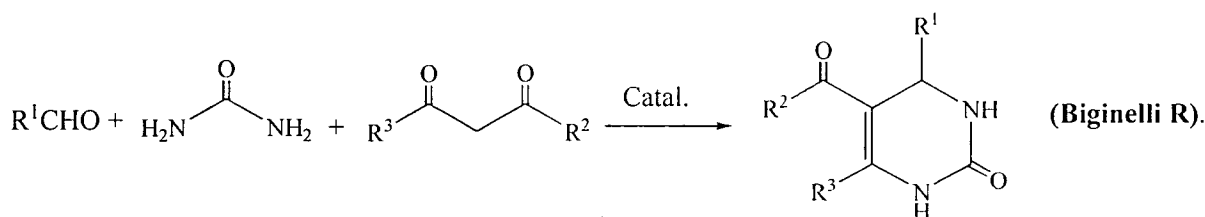
باشکر از استاد ارجمند، جناب آقای دکتر محمد علی بیگدلی، راهنمای گرانقدری که از معبود یکتا خیر و سلامت روز افزونش را خواستارم.

همچنین از استاد مشاورم سرکار خانم دکتر کتایون مرجانی، استاد جانی که از خدای خویش عاشقانه بقاء پاکش را خواستارم.

بررسی واکنش سه جزئی ساخت مشتقات جدیدی هیدروپیریمیدینون ها

با توجه به اینکه در سالهای اخیر محدوده وسیعی از خواص بیولوژیکی و فارماکولوژیکی دی هیدروپیریمیدینون ها مانند اثرهای ضدباکتری، ضدتومور، ضد ویروس و ضد التهاب گزارش شده است، از این رو بهینه سازی این واکنش سه جزئی موضوع بسیاری از مقالات بوده است.

در این پروژه از β -کتواسترها و آلدئیدهای متفاوت استفاده شده است. از کاتالیزور TCT در شرایط رفلکس (حلال اتانول) استفاده شد. محصولات محصوهای سنتز شده در حضور این کاتالیزور باراندام بالادست آید به علاوه به دلیل محلول بودن این کاتالیزور در آب، خارج شدن آن از محیط واکنش آسان می باشد. همچنین از کاتالیزور DBSA که یک کاتالیزور سورفالتانت می باشد در دمای 54°C (حلال آب)، شرایط بدون حلال و میکروویو استفاده شد. زمان کوتاه، راندمان مناسب و استفاده از حلال غیر سمی آب از مزایای استفاده از این کاتالیزور می باشد.



فصل اول: مقدمه

- ۱- واکنشهای خندبزنی ۱
- ۱-۱- واکنش بیهینی ۵
- ۲-۱- روشهای سنتزی دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها (DHPMs) ۶
- ۳-۱- مکانیسم واکنش بیهینی ۹
- ۴-۱- مطالعات طیفی دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها ۱۱
- ۵-۱- اثرات یولوژیکی و فارماکولوژیکی دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها ۱۲
- ۶-۱- جداسازی اناستومی دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها ۱۴
- ۷-۱- واکنشهای دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها ۱۶
- ۲- شیمی سبز ۱۸
- ۱-۲- استفاده از مواد اولیه جایگزین ۱۸
- ۲-۲- استفاده از حلالهای بی‌خطری یا سیستمهای بدون حلال ۱۹
- ۳-۲- اقتصاد اتم ۲۰
- ۳- میانوریک کلرید (TCT یا CC) ۲۱
- ۱-۳- کاربرد میانوریک کلرید در سنتز دندریمرها ۲۲
- ۲-۳- کاربرد میانوریک کلرید در تهیه s-تری‌آزینهای استخلاف‌دار ۲۳
- ۳-۳- کاربرد میانوریک کلرید در تبدیل گروه‌های عاملی و سنتز ترکیبهای آلی ۲۵

۲۹.....	۴- کاتالیزورهای سورفالتانت در واکنش های آلی
۳۱.....	۴-۱- سولفاتهای دودیل فلزی
۳۴.....	۴-۲- کاتالیزورهای اسید لوئیس سورفالتانت بر پایه پلیمر
۳۷.....	۴-۳- دودیل سولفونیک اسید (DSA)
۳۸.....	۴-۴- دودیل هیدروژن سولفات
۳۹.....	۴-۵- دودیل بنزن سولفونیک اسید (DBSA)
۴۲.....	۴-۶- کالیکس [n] آرن های حاوی سولفونیک اسیدها
۴۵.....	مراجعه فصل اول

فصل دوم: بخش تجربی

۵۱.....	۲-۱- روش کلی و بهینه تهیه دی هیدرو پیریمیدینون با استفاده از TCT در حلال اتانول تحت شرایط رفلکس
۵۱.....	۲-۲- روش کلی و بهینه تهیه دی هیدرو پیریمیدینون با استفاده از DBSA در حلال آب و دمای 54°C
۵۲.....	۲-۳- روش کلی و بهینه تهیه دی هیدرو پیریمیدینون با استفاده از DBSA تحت شرایط بدون حلال
۵۲.....	۲-۴- روش کلی و بهینه تهیه دی هیدرو پیریمیدینون با استفاده از DBSA در حلال آب تحت تابش امواج مایکروویو
۵۳.....	۲-۵- اطلاعات طیفی مربوط به دی هیدرو پیریمیدینون ها

فصل سوم: بحث نتیجه گیری

۶۴.....	۳- تهیه دی هیدروپیریدینون با.....
۶۴.....	۳-۱- تهیه دی هیدروپیریدینون با استفاده از کاتالیزور TCT.....
۶۶.....	۳-۲- تهیه دی هیدروپیریدینون با استفاده از کاتالیزور DBSA.....
۷۰.....	۳-۳- تهیه دی هیدروپیریدینون با استفاده از کاتالیزور DBSA در شرایط بدون حلال.....
۷۳.....	۳-۴- تهیه دی هیدروپیریدینون با استفاده از کاتالیزور DBSA در حلال آب تحت تابش امواج میکروویو.....
۷۷.....	مراجعه فصل سوم.....

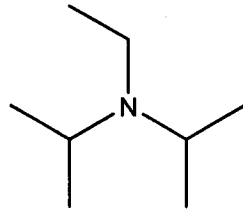
فصل چهارم: طیف ها

۷۸.....	طیفهای IR.....
۹۳.....	طیفهای $^1\text{H NMR}$
۱۰۸.....	طیفهای $^{13}\text{C NMR}$

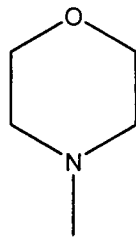
Abbreviations

DBSA Dodecylbenzenesulfonic acid

DIPEA N, N-Diisopropylethylamine



NMM N-Methylmorpholine



TFA Trifluoroacetic acid

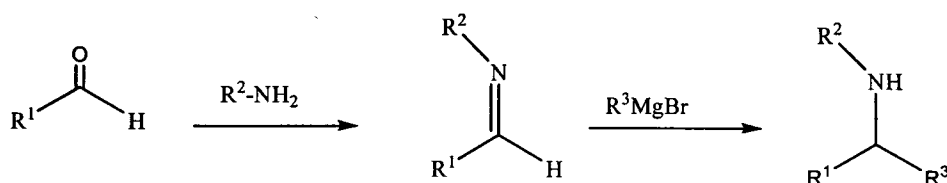
TCT/CC 2, 4, 6-Trichloro-1, 3, 5-Triazine Cyanuric Chloride

فصل اول

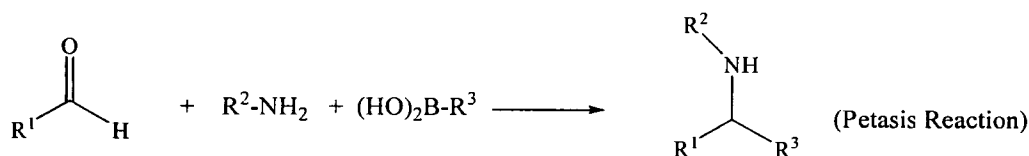
مقدمہ

۱- واکنشهای چندجزئی

واکنشهای چندجزئی (MCRs) از جمله واکنشهای بسیار مهم در زمینه شیمی آلی و دارویی هستند. در چنین واکنشهایی بیش از دو واکنش دهنده در یک ظرف به صورت یک مرحله ای محصول جدیدی را ایجاد کرده که شامل قسمتهایی از تمام مواد اولیه است [۱]. اگرچه اصطلاح واکنش چندجزئی با تعریف باری مانند واکنشهای یک مرحله ای، دایموز و آبشاری^۲ قابل تعویض است، اما این تعریف که در واکنشهای چندجزئی نیازی به اضافه کردن مواد با ترتیب خاصی نیست، اصطلاح واکنش چندجزئی را از اصطلاحهای دیگر متمایز می کند [۲]. به طور مثال، در واکنش زیر برای تشکیل آمین نوع دوم ترتیب افزایش مواد بسیار مهم است.



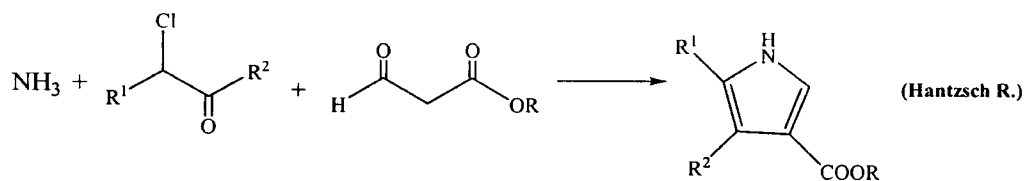
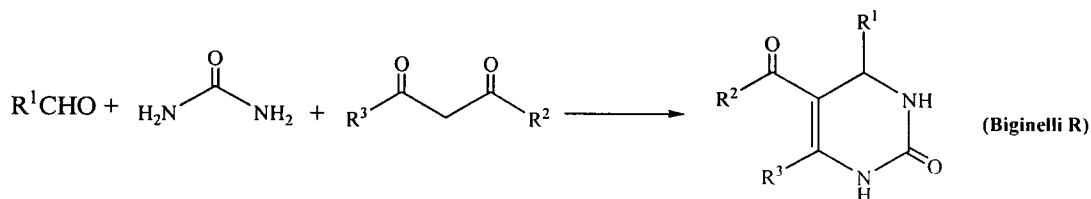
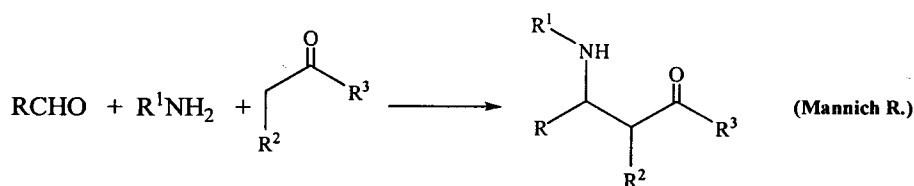
در مقابل در واکنش سه جزئی پتاسیس^۳ از آمین، آلدئید و بورونیک اسید به صورت یک مرحله ای برای تشکیل آمین نوع دوم استفاده شده است [۳].



- 1) Multicomponent Reactions
- 2) Domino
- 3) Cascade
- 4) Petasis

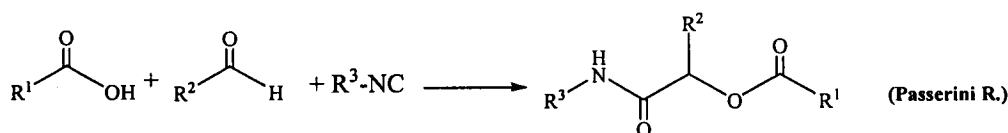
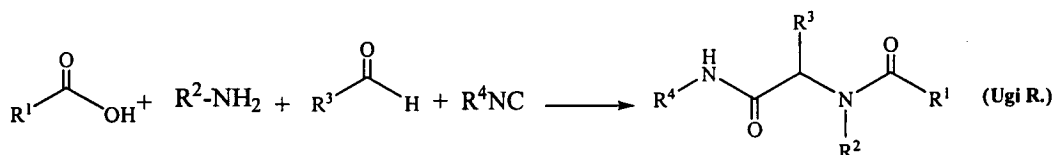
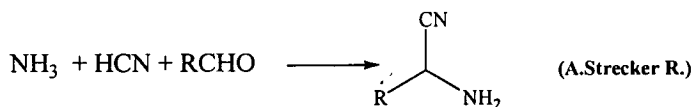
اگرچه از شناخت واکنشهای چندجزئی بیش از صد سال می‌گذرد اما مشخص کردن اولین واکنش کار دشواری است. در سال ۱۸۸۲ واکنش بانس اوبه دنبال آن واکنش بیمنیلی^۲ در سال ۱۸۹۳ گزارش شد. در اوایل دهه ۱۹۹۰ این واکنشها از جایگاه ویژه‌ای در متون شیمی برخوردار شدند [۴].

واکنشهای چندجزئی به واسطه داشتن مایمت تک مرحله‌ای از بهره‌ی بیشتری نسبت به واکنشهای دویا چند مرحله‌ای برخوردارند. به علاوه این واکنشها (به دلیل تک مرحله‌ای بودن) هزینه‌های اضافی برای جداسازی و تخلیص فرآورده‌های میانی را ندارند. تعداد واکنشهای چندجزئی شناخته شده نسبت به واکنشهای معمولی در شیمی محدود می‌باشد. در شکل (۱) برخی از مهمترین آنها آورده شده است.



شکل (۱) برخی از واکنشهای سه جزئی

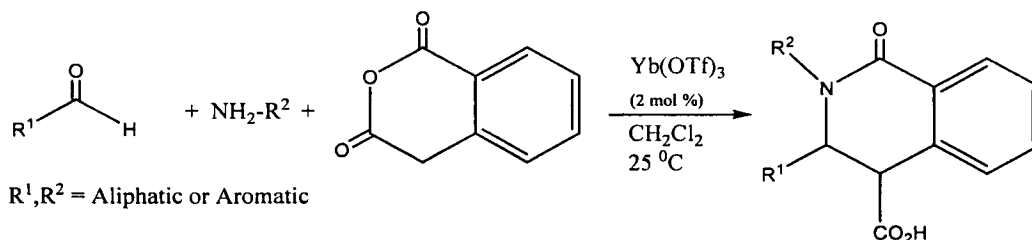
1) Hantzsch
2) Biginelli



ادامه شکل (۱)

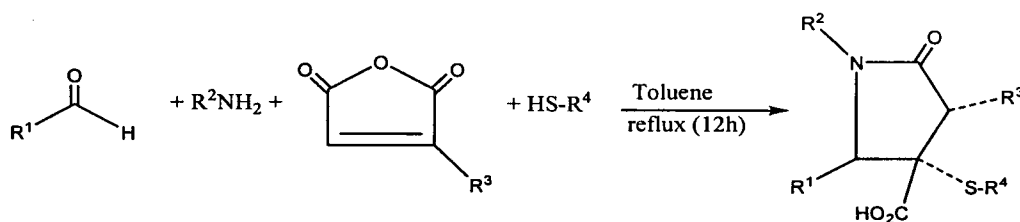
کاربرد گسترده واکنشهای چند جزئی در سنتز محصولات طبیعی و پی بردن به اثرات یولوژیکی و دارویی محصولات سنتز شده سبب شد تا تلاشهای زیادی برای پیدا کردن کاتالیزورهای این واکنش صورت گیرد. از طرفی محصولات واکنشهای چند جزئی می توانند به عنوان هسته اصلی برای واکنشهای بعدی مورد استفاده قرار گیرد [۵ و ۶].

در سالهای اخیر واکنشهای چند جزئی بسیاری گزارش شده است. به طور مثال، وانگ و همکاران واکنش سه جزئی آلدهید، آمین و همو فتالیک انیدرید را به منظور تشکیل ایزوکوئینولون گزارش کردند [۷].

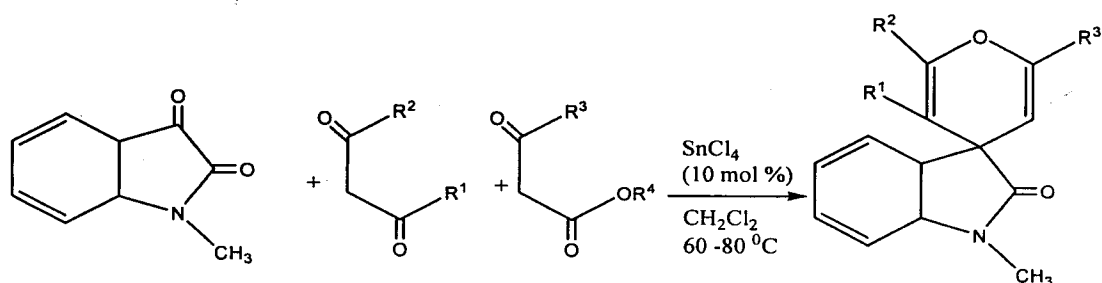


1) Wang

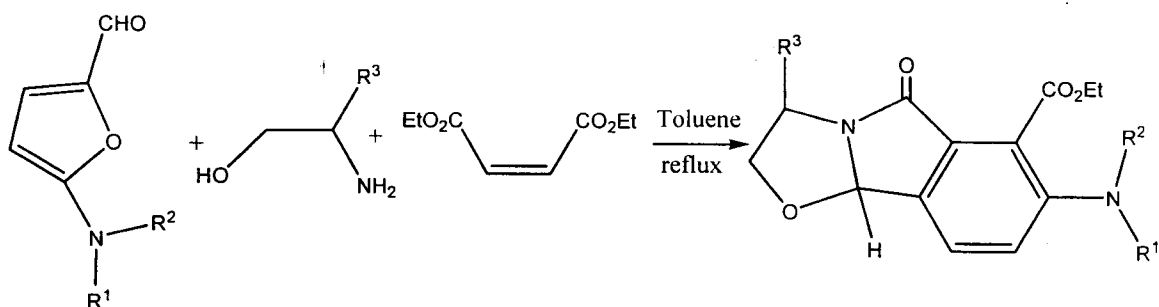
واکنش چهار جزئی آمین، آلدئید، تول و مالئیک انیدرید باراندان و دیاسترومر کزینی بالا برای تشکیل کمالاکتام به صورت زیر گزارش شد [۸].



واکنش سه جزئی دیگر برای سنتز ترکیب پیرانیل با شیمی کزینی بالا گزارش شده است [۹].



واکنشهای چند جزئی می توانند برای سنتز محصولات بیایی با سه حلقه جوش خورده نیز استفاده شود. مارک واکنش زیر را به این منظور پیشنهاد کرد [۱۰].



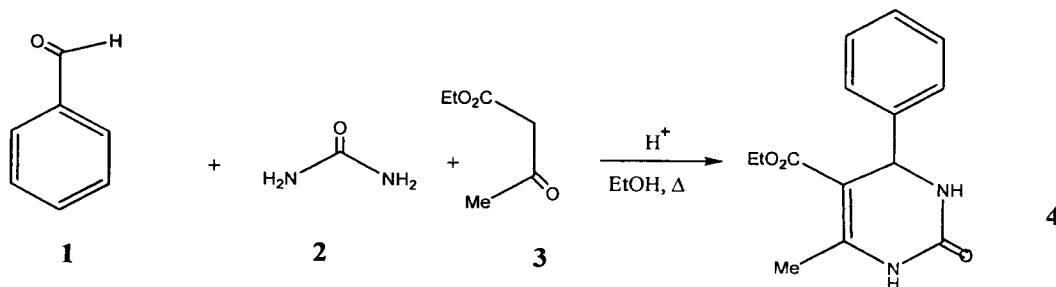
همانطور که دیده شد در بیشتر واکنشهای چند جزئی تنها از آمینها و آلدئیدها استفاده شده است از این رو نیاز به استفاده از گروههای عاملی متفاوت در این نوع

واکنشهای باشد [۱۱].

۱-۱- واکنش بیجینیلی

در سال ۱۸۹۳، پترو بیجینیلی ایتالیایی واکنش تراکم سه جزئی استوئات - بنزالدهید و اوره را در حضور کاتالیزت اسیدی که منجر به تشکیل دی هیدرو پیریمیدینون می شود را گزارش کرد [۱۲].

واکنش با حرارت دادن مخلوط سه ترکیب در حلال اتانول با کاتالیزور HCl در دمای رفلکس انجام شد. محصول این سنتز تک ظرفی و سه جزئی که در اثر سرد کردن مخلوط واکنش ته نشین می شود توسط بیجینیلی به دستی شناسایی و ۴ و ۳- دی هیدرو پیریمیدین-۲- (۱H) - اون نامیده شد [۱۲]. شکل (۲) سنتز تک مرحله ای دی هیدرو پیریمیدینون به روش بیجینیلی را نشان می دهد.



شکل (۲) واکنش بیجینیلی

به این واکنش تراکمی مهم تا اوایل قرن بیستم توجه شایانی نشد اما از سال ۱۹۷۰ با پی بردن به اثرات یولوژیک بسیار مهم دی هیدرو پیریمیدینونها سنتز این ترکیبها مورد توجه بسیاری از دانشمندان قرار گرفت [۱۳ و ۱۴].

۱-۲- روشهای سنتزی دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها (DHPMs)

با توجه به خواص بسیار مهم دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و کاربرد آنها در صنایع دارویی، ارائه روشهای کارآمد و مقرون به صرفه و دفعه بسیاری از شیمی‌انهای آلی بوده است. به طور کلی عمده روشهای ارائه شده سنتزی اینگونه ترکیبها به صورت تک‌ظرفی و تک مرحله‌ای و مطابق روش کلاسیک و قدیمی واکنش بیجینی می‌باشد [۱۵].

یکی از نواقص مهم روش بیجینی بهره‌پانین واکنش به خصوص در مورد مواد اولیه پراستخلاف است. از این رو، همواره سعی شده است با ارائه روشهای نوین و کارآمد بهره‌پانین واکنش را در زمانهای کوتاه افزایش دهند. برای رسیدن به این مهم در سالهای اخیر از معرفهای اسیدی زیادی در شرایط گوناگونی مانند رفلاکس-شرایط جاری از حلال و تحت تابش امواج مایکروویو استفاده شده و بهره محصولات تا حد زیادی افزایش یافته است. کاتالیزور اسیدی TCCA^۱ در شرایط رفلاکس به مدت ۱۲ ساعت برای سنتز ترکیب (۴) با راندمان ۹۲٪ گزارش شده است [۱۶]. در این شرایط از کاتالیزورهای مانند [۱۷] SbCl₃، پروپان فسفونیک اسید انیدرید^۲ [۱۸]، PS-PEG-SO₃H [۱۹]، CaF₂ [۲۰] و PhB(OH)₂ [۲۱] استفاده شده است.

از میان خمیر^۳ به عنوان کاتالیزور در واکنش بیجینی در شرایط بدون حلال با راندمان ۸۴٪ استفاده شده [۲۲]. به این ترتیب در شرایط بدون حلال می‌توان به کاتالیزورهای PPh₃ [۲۳]، کلرواستیک اسید [۲۴]، CuCl₂(2H₂O) [۲۵]، I₂ [۲۶] و تروپیلی اسید^۴ [۲۷] اشاره کرد.

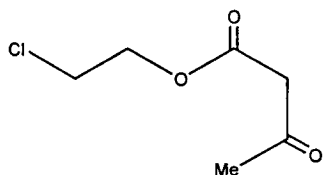
1) Trichloroisocyanuric acid
2) Propane phosphonic acid anhydride
3) Baker's Yeast

در شرایط میکروویو به مدت ۹۰ ثانیه از کاتالیزور $H_3PW_{12}O_{40}$ ترکیب (۴) باراندان ۹۲٪ به دست آمده [۲۸]. با توجه به زمان کم و بازده بالا در شرایط میکروویو کاتالیزوری ماندنی استایرن سولفونیک اسید [۲۹] و $LaCl_3$ -graphite [۳۰] در مقالات شیمی گزارش شده اند.

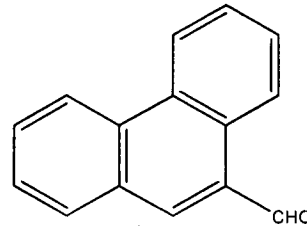
کاتالیستهای فاز جامد در واکنشهای چندجزئی از جایگاه ویژه ای برخوردارند. اولین کاتالیست فاز جامد در واکنش سببیلی در سال ۱۹۹۵ توسط ویپا و همکاران استفاده شد [۳۱].

در گزارشی دیگر از سولفونیک اسید بروی سیلیکاژل به عنوان کاتالیست در واکنش سببیلی استفاده شده است [۳۲].

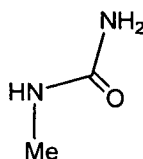
در سالهای اخیر دستفردی هیدروپیریمیدینونها از ترکیبهای دی کربونیل و آلدهید متفاوت و ترکیبهایی که دارای ساختاری شبیه اوره هستند استفاده شده است [۳۳]. در شکل (۳) برخی از این ترکیبها که دستفردی متفاوت دی هیدروپیریمیدینونها استفاده شده نشان داده شده است.



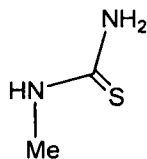
2-chloroethyl 3-oxobutanoate



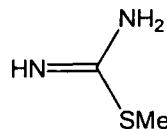
phenanthrene-9-carbaldehyde



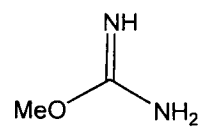
1-methylurea



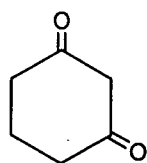
1-methylthiourea



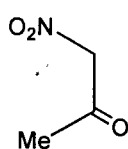
2-methylisothiourea



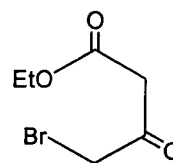
2-methylisourea



cyclohexane-1,3-dione



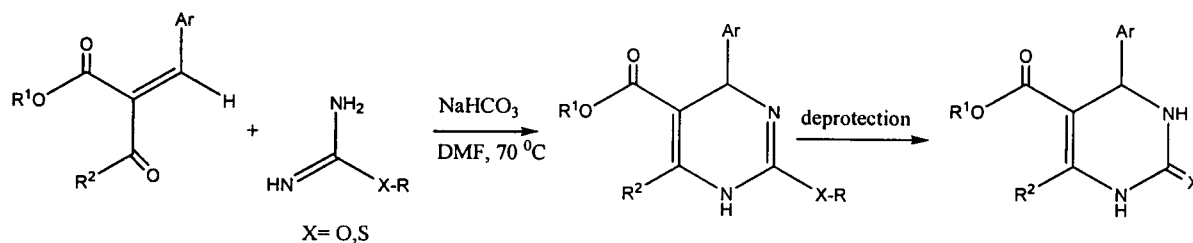
1-nitropropan-2-one



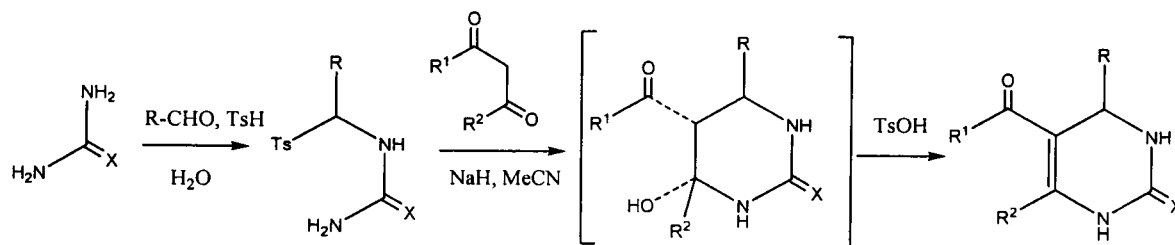
ethyl 4-bromo-3-oxobutanoate

شکل (۳) ترکیبایی که به جای اوره و دی کربونیل در واکنش بیجینی استفاده شده است

به غیر از روش سه جزئی واکنش بیجینی، روشهای محدودی برای سنتز دی پیریدینها وجود دارد. آتوال و همکاران واکنش زیر را به منظور ساخت دی پیریدینها گزارش کردند. نکته مهم در این سنتز ساخت انون مربوط می باشد [۳۴ و ۳۵ و ۳۶].



واکنش دیگر توسط ساتالو و همکاران گزارش شد. روش پیشنهادی برای آلدئیدهای آلیفاتیک و تیواوره مناسب می باشد [۳۷].

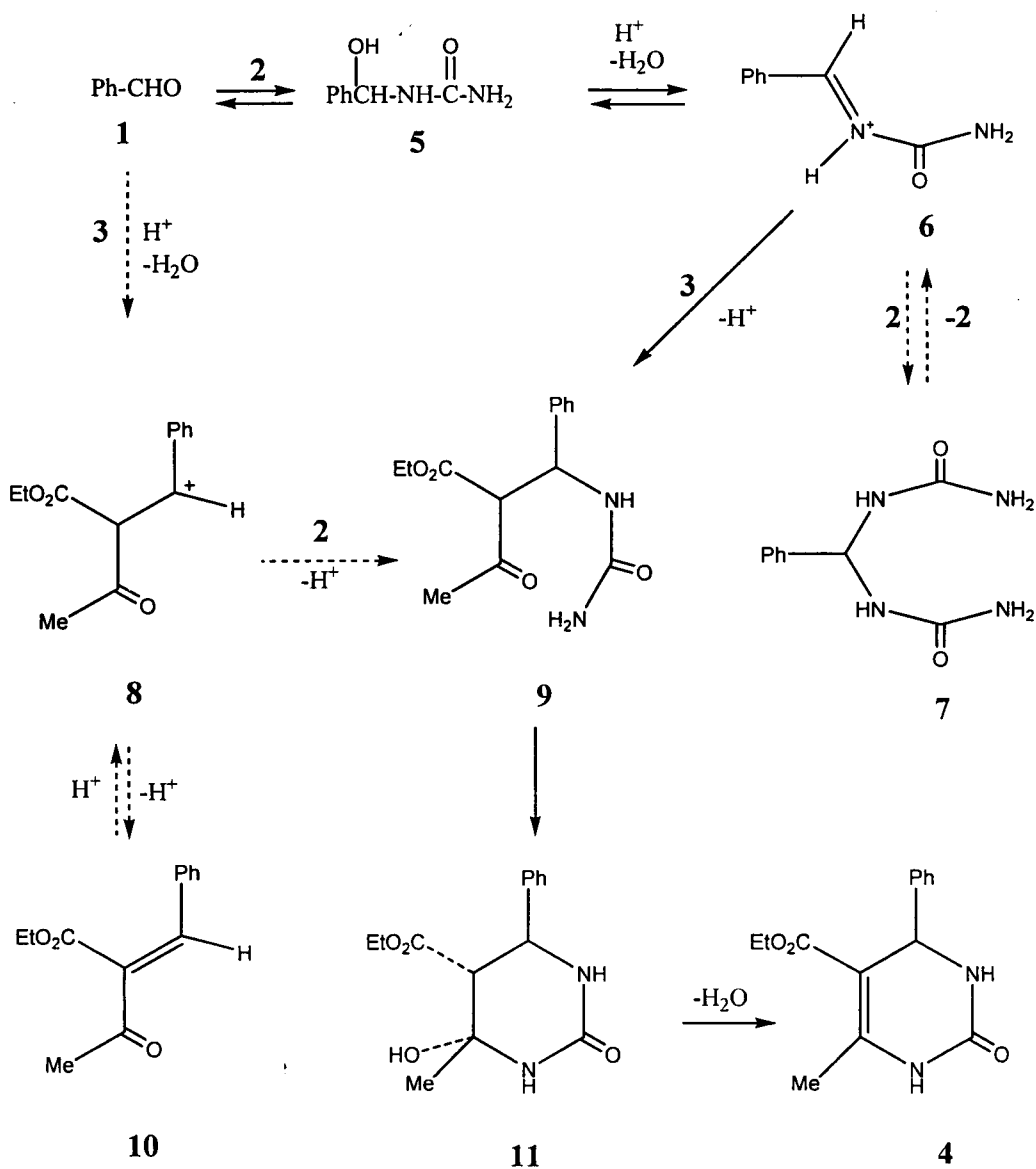


- 1) Atwal
- 2) Shutalev

۱-۳- مکانیسم واکنش یجینلی

با توجه به اهمیت دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و لزوم بسط‌سازی این واکنش، پی‌بردن به مکانیسم آن موضوع بسیاری از بحث‌ها و تحقیقات بوده است. کارهای اولیه توسط فولکرز^۱ و جانسون^۲ انجام شد. آنها معتقد بودند که میس اورنید^۳ اولین حد واسطه در واکنش یجینلی بوده که از واکنش تراکی اوره با بنزالدهید تشکیل شده است [۳۸]. در سال ۱۹۷۳ سوویت^۴ و فیزیکس^۵ مکانیسم متفاوتی را پیشنهاد کردند، که در آن یون کربانیون^۸ در اولین مرحله، از واکنش بنزالدهید با اتیل استواتات به وسیله کاتالیزور اسیدی به دست آمد [۳۹]. کاپه^۵ در سال ۱۹۹۷ به وسیله طیف‌سنجی ¹HNMR مرحله، از واکنش بنزالدهید با اتیل استواتات به وسیله کاتالیزور اسیدی به دست آمد [۳۹]. کاپه^۵ در سال ۱۹۹۷ به وسیله طیف‌سنجی ¹HNMR و آزمایش‌های تداوندازی یافته‌های خود را به این صورت متشکر کرد که مرحله کلیدی، تشکیل حد واسطه یون آیل ایدینوم^۶ می‌باشد. واکنش یون ایدینوم با اتیل استواتات منجر به تشکیل توتومر^۹ می‌شود که متقابلاً به کلزایدروپیریمیدین^{۱۱} تبدیل می‌شود. حذف اسید کاتالیتی آب نیز منجر به تشکیل محصول نهایی^۴ خواهد شد [۴۰]. در شکل (۴) مکانیسم‌های ذکر شده آورده شده است.

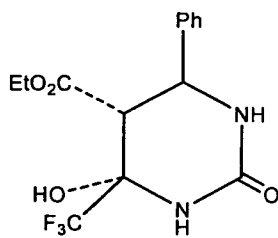
- 1) Folkers
- 2) Johnson
- 3) Sweet
- 4) Fissekis
- 5) Kappe



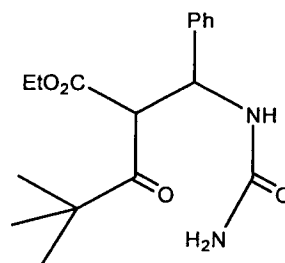
شکل (۴) مکانیسم اسیدی واکنش پیریدینی

در مکانیسم تشکیل یون کربانیون، گاهی اوقات مقدار کمی از انون ۱۰ به عنوان محصول جانبی مشاهده می شود اما این مکانیسم را نمی توان به عنوان مکانیسم اصلی در نظر گرفت [۴۰]. اگر چه یون آیل ادرینوم به طور مستقیم مشاهده یا جداسازی نشده است اما شواهدی مانند جداسازی حدود اسطهای

۱۳ و ۱۲ دلیل بر پذیرفتن این مکانیسم دانسته شده است. در مولکولهای ۱۳ و ۱۲ مانع فضایی و الکترون کشنده کمی استو استاتمانع از تشکیل محصول نهایی خواهد شد [۴۱، ۴۲ و ۴۳].



12



13

۴-۱- مطالعات طیفی دی‌هیدروپیریمیدینها

سلین او همکاران محصول ۵- اتوکسی کربونیل-۴- (۴- تیل فیل)-۶- تیل-۳-۴- دی‌هیدروپیریمیدین ۲- (۱ H)- اون را

به عنوان نمونه مورد بررسی قرار دادند [۴۴ و ۴۵]. در طیف IR این ترکیب نوارهای جذبی در $3200-3440 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به N-H،

$1700-1600 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به C=O مشاهده می‌شوند. در طیف $^1\text{H NMR}$ در $5/09-5/20$ ppm یک دوتایی مربوط به هیدروژن متصل به

کربن ۴ ظاهر می‌شود که تحت تاثیر 3H-N شکافته شده است. پروتونهای او ۳ در این ترکیب به صورت یکتایی در ناحیه بالای ۷ ppm ظاهر می‌شود.

همچنین در طیف $^{13}\text{C NMR}$ ، C_2 در حدود ۱۶۵ ppm و به ترتیب C_8 در ۱۷۵، C_4 در ۵۱، C_5 در ۱۰۰، C_6 در ۱۲۶ و C_7 در

۲۴ ppm ظاهر خواهد شد.