

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٤٤٣/٨٢



گروه شیمی

پایان نامه دکتری

گرایش شیمی آلی

عنوان

سنتز نوین تک ظرفی سه جزیی حلقه های هتروسیکلی پیریمیدوپیریدازین، پیریدازین و

۳-پیریدازینون استخلافدار جدید در آب

نگارش

مهدی ریماز

استاد راهنما

دکتر جبار خلفی

استاد مشاور

دکتر محمد مهدی برادرانی

۱۳۸۹ / ۱ / ۱۹
کتابخانه مرکزی
شهر ارومیه

مرداد ماه ۱۳۸۹

۱۴۶۳۸۲

پایان نامه:

به تاریخ:

به شماره: 2-1062 مورد پذیرش هیئت

قرار گرفت.

محرّم داوران با رتبه مست و نمره ۲۰

1- استاد راهنما و رییس هیئت داوران: پروفیسور دکتر جبار خلفی

2- استاد مشاور: پروفیسور دکتر محمد مهدی برادرانی

3- داوران خارجی: پروفیسور دکتر علی اکبر انظامی

4- داوران داخلی: پروفیسور بهزاد زینی زاده

5- نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر حبیب اذانچیلر

پروفیسور دکتر عزیز شهریسا

دکتر کریم اکبری دیلمانی

از تاریخ

تقدیم به

جهان علم

و

زحمات پدر

و

مهر مادرم

تقدیر و تشکر؛

حمد و سپاس آن خدایی را که آدمی را خلق کرد و به آفرینش آدم فتبارک... احسن الخالقین گفت. حمد و سپاس آن خدایی را که به ما عقل داد و از طریق عقل به ما علم آموخت.

پس از حمد و سپاس خدا جا دارد از عزیزانی که در انجام و تدوین این رساله مرا یاری نمودند تشکر و قدردانی بنمایم.

از استاد راهنمای عزیز و معلم اخلاقم جناب آقای دکتر خلفی که هدایت علمی اینجانب را در این دوره تحصیلی عهده‌دار شدند تقدیر و تشکر می‌نمایم.

از استاد مشاورم جناب آقای دکتر برادرانی که افتخار شاگردی ایشان را طی این چند سال داشتم نهایت تشکر و قدردانی را اعلام می‌دارم.

از جناب آقای دکتر انتظامی و جناب آقای دکتر شهریسا که بعنوان داوران خارجی داوری این پایان‌نامه را به عهده گرفتند سپاسگزارم.

از داوران داخلی جناب آقای دکتر زینی زاده و جناب آقای دکتر اکبری که قبول زحمت نموده و داوری این پایان‌نامه را عهده‌دار شدند متشکرم.

از مدیریت محترم گروه شیمی جناب آقای دکتر نجفی و سایر پرسنل هیئت علمی و کارمندان گروه شیمی آقایان دکتر فرهادی، دکتر نوروزی، قویدل، ارکاک، عزیزی و حبیبی مهر و خانم‌ها صالحیان، محمدزاده و نجفی نیز تشکر و قدردانی می‌نمایم.

از دوستان و همکاران عزیز در آزمایشگاه تحقیقاتی دکترای شیمی آلی آقایان دکتر هنری، دکتر ملاابراهیم لو، جسوری، پورستار، رشیدی و خانم‌ها عیسوی و کوهکن سپاسگزارم.

در آخر جا دارد از کمکها، حمایتها و فداکاریهای بی‌دریغ پدر و مادر دلسوز و مهربانم نیز کمال تشکر و قدردانی را بنمایم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
1	فصل اول: مقدمه و بررسی منابع
2	1-1- واکنشها، کاربردها و روشهای سنتز مشتقات پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین
2	1-1-1- مقدمه
2	2-1-1- واکنشهای S_N^H در مشتقات پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین
3	1-2-1-1- واکنش 6, 8- دی متیل پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیون- N_2 - اکسید با آلکیل آمین ها.
3	2-2-1-1- روش نوین تشکیل حلقه پیرول با استفاده از واکنش هسته آزینی 6, 8- دی متیل پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیون بر پایه یک فرآیند $S_N^H-S_N^H$ پشت سرهم...
4	3-2-1-1- واکنش تشکیل حلقه های هتروسیکلی پیرول و تیوفن در 3-آلکینیل- 6, 8- دی متیل پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیونها.
5	4-2-1-1- واکنش تشکیل حلقه ایمیدازول در 3-آلکینیل آمینو- 6, 8- دی متیل پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیونها.
6	3-1-1- آریل پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیونها و آنالوگهای سولفور آنها به عنوان باز دارنده های بالقوه منوآمین اکسیداز.
6	1-3-1-1- مفهوم و اهمیت منوآمین اکسیداز و مهار کننده های آن.
8	2-3-1-1- انواع مهار کننده های منوآمین اکسیداز (MAOI ها).
8	1-2-3-1-1- آریل پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیونها و 2-آریل-9H- ایندنو[d-2,1] پیریمیدین- 9-اونها و 2-آریل-5H- ایندنو[d-2,1] پیریمیدین-5-اونها.
8	1-2-3-1-1- 4,3,1- اکسادی آزول- (2H)3- کربوکسامیدها.
9	3-2-3-1-1- آنالوگهای سافین آمید.
9	4-2-3-1-1- متیل سیکلوهگزیلیدن- (4-آریل تiazول-2-یل) هیدرازونها.
10	3-5-2-3-1-1- کربوکسامیدوکومارین های استخلافدار در موقعیت هفت.
10	6-2-3-1-1- [m-هالوژنو) بنزیل اکسی] کومارین های استخلافدار.
11	7-2-3-1-1- 5H- ایندنو[C-1,2] پیریدازین-5-اونها استخلافدار.
11	4-1-1- روشهای سنتز مشتقات پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین.
12	1-4-1-1- سنتز حلقه پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین با استفاده از مشتقات 6-هیدرازینو ایزوسیتوزین.
13	2-4-1-1- سنتز دو مرحله ای مشتقات پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین از 3-کلرو-6,5-دی فنیل پیریدازین-4-کربونیتریل.
13	3-4-1-1- سنتز حلقه پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین از هسته هتروسیکلی پیریمیدین.

- 14 اوراسیل
4-4-1-1 ستنز پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین-5, 7 (6H,1H)- دیون با استفاده از هیدرازینیل
- 15 ازآلوکسان منو هیدرات
5-4-1-1 ستنز دو مرحله ای پیریمیدو [C-5, 4] پیریدازین-5, 7 (8H,6H)- دیون با استفاده
- 16 2-2-1 کاربرد ها و روشهای ستنز حلقه پیریدازین
1-2-1 مقدمه
- 17 2-2-2 روشهای ستنز پیریدازین
1-2-2-1 ستنز پیریدازین به روش Paal-Knorr
- 17 2-2-2-2 ستنز پیریدازین با استفاده از واکنش افزایش حلقه 5,4,2,1- ترازین
20 3-2-2-1 ستنز پیریدازین با استفاده از واکنش دی آزا - ویتیک
21 4-2-2-1 ستنز حلقه های پیریدازین استخلافدار با استفاده از واکنش مشتقات دیازومتان
23 1-4-2-2-1 ستنز دی متیل پیریدازین 5,3-دی کربوکسیلاتهای استخلافدار
23 2-4-2-2-1 ستنز پیریدازین های چهار استخلافی با استفاده از واکنش متیل دیازواستات با
24 ایلیدهای پیریدینیم
5-2-2-1 روشهای متفرقه برای ستنز حلقه های پیریدازین استخلافدار
25 1-5-2-2-1 ستنز مشتقات 3-هیدرازینو پیریدازین از طریق واکنش غیر معمول 2-(تری فلونورو
25 متیل)-2,1-دی هیدرو- $3\lambda^6$ -تینو-[C-3,2] کرومن-3,3,4-تریون ها با هیدرازین
26 2-5-2-2-1 ستنز تک ظرفی سه جزئی آسان مشتقات 3-آمینو-2,5-دی هیدرو پیریدازین
27 3-5-2-2-1 ستنز حلقه پیریدازین با استفاده از کاتالیستهای فلزات واسطه
4-5-2-2-1 ستنز حلقه پیریدازین با استفاده از واکنش 4-کلرو-2,1-دی آزا-3,1- بوتادی
28 ان با ترکیبات دارنده گروه متیلن فعال
- 29 3-1 کاربردها و روشهای ستنز پیریدازینون
1-3-1 مقدمه
- 30 2-3-1 روشهای ستنز حلقه پیریدازین 3-(2H)-اون
1-2-3-1 ستنز حلقه پیریدازین 3-(2H)-اون با استفاده از ترکیبات 4,1-کتواسید
30 2-2-3-1 ستنز حلقه پیریدازین 3-(2H)-اون با استفاده از ترکیبات 4,1-کتو استر
33 3-2-3-1 ستنز حلقه های پیریدازینون با استفاده از γ -لاکتونها
37 4-2-3-1 ستنز حلقه پیریدازینون با روشهای متفرقه
38 1-4-2-3-1 ستنز 5,4-دی هیدرو-3-(2H)-پیریدازینونهای استخلافدار از طریق واکنش
38 هیدرو هیدرازیناسیون با وساطت کاتالیست $ZnCl_2$
- 39 2-4-2-3-1 تبدیل γ -بای سیکلیک لاکتام ها به مشتقات 5,4-دی هیدرو-3-(2H) پیریدازینون
39 3-4-2-3-1 تهیه مشتقات پیریدازین-3-(2H)-اون از 3-متوکسی پیریدازین های استخلافدار

- 39 4-4-2-3-1- سنتز دو مرحله ای 4-سیانو-3(2H)- پیریدازینونهای استخلافدار.....
- 40 5-4-2-3-1- سنتز سه مرحله ای 6-فنیل-4-سیانو-3(2H)- پیریدازینون.....
- 41 4-1- پدیده توتومری و چند تایی ایزوتوپی در طیفهای کربن سیزده ترکیبات آلی- گواه و شاهدی
جهت تبیین چارچوب ساختاری و فرم های توتومری.....
- 41 1-4-1- مقدمه.....
- 41 1-1-4-1- تعریف پدیده چند تایی ایزوتوپی (ISOTOPIC MULTIPLETS).....
- 41 2-1-4-1- چند تایی ایزوتوپی در طیفهای $^{13}\text{C-NMR}$ کمپلکس های کبالت (III) حاری گروههای
 NH یا NH_2 کئوردینه جزئی دو تره شده.....
- 43 3-1-4-1- چند تایی ایزوتوپی در طیفهای $^{13}\text{C-NMR}$ مشتقات آنیلین و نوکلئوزیدهای حاوی
گروههای آمینوی جزئی دوتره شده : اثرات پیوندهای هیدروژنی درون ملکولی و بین ملکولی.....
- 47 4-1-4-1- رفتار توتومری و چندتایی ایزوتوپی در طیفهای $^{13}\text{C-NMR}$ 5- آریل آزو- پیریمیدین
4-(5H, 3H, 1H) - 2- تریون ها و 5- آریل آزو - 2- تیوکسو- پیریمیدین (5H, 3H, 1H) - 4-
6- دیونهای جزئی دوتره شده.....
- 52 فصل دوم: بخش تجربی و بحث و نتیجه گیری.....
- 52 1-2- دستگاهها و مواد شیمیایی.....
- 54 2-2- سنتز مشتقات جدید 3-آریل پیریمید و [4, 5- σ] پیریدازین-5, 7 (6H, 8H)-دیون
و آنالوگهای سولفور آنها به عنوان مهارکننده های بالقوه منوآمین اکسیداز.....
- 54 1-2-2- مقدمه.....
- 55 2-2-2- اکسیداسیون استوفنونها به آریل گلی اکسالها.....
- 56 3-2-2- روش سنتز مشتقات 3-آریل پیریمیدو[4, 5- σ] پیریدازین-5, 7 (6H, 8H)-دیون و 3-
آریل-7-تیوکسو-8, 7- دی هیدرو پیریمیدو[4, 5- σ] پیریدازین-5(6H)-اون.....
- 57 4-2-2- دستور کار عمومی سنتز 3-آریل پیریمیدو [4, 5- σ] پیریدازین-5, 7 (6H, 8H)-دیونها و
آنالوگهای سولفور آنها.....
- 59 5-2-2- مکانیسم واکنش.....
- 59 6-2-2- بررسی رفتار فارماکولوژیکی مشتقات 3-آریل پیریمیدو[4, 5- σ] پیریدازین-5, 7 (6H, 8H,
8H)-دیون و 3-آریل-7-تیوکسو-8, 7- دی هیدرو پیریمیدو[4, 5- σ] پیریدازین-5(6H)-اون.....
- 60 7-2-2- شناسایی محصولات 3- آریل پیریمیدوپیریدازین.....
- 68 3-2- سنتز مشتقات جدید آلکیل 6-آریل-3-متیل پیریدازین-4-کربوکسیلات.....
- 68 1-3-2- مقدمه.....
- 68 2-3-2- تهیه آریل گلی اکسالها.....
- 68 3-3-2- روش کلی سنتز مشتقات آلکیل 6-آریل-3-متیل پیریدازین-4-کربوکسیلات.....
- 71 4-3-2- مکانیسم سنتز آلکیل 6-آریل-3-متیل پیریدازین-4-کربوکسیلاتها.....
- 72 5-3-2- شناسایی ترکیبات آلکیل 6-آریل-3-متیل پیریدازین-4-کربوکسیلات.....

79 4-2 سنتز مشتقات جدید 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون
79 1-4-2 مقدمه
79 2-4-2 سنتز آریل گلی اکسالها
79 3-4-2 روش عمومی سنتز ترکیبات 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون
80 4-4-2 دستور کار تهیه مشتقات 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون
82 5-4-2 مکانیسم سنتز 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون ها
83 6-4-2 سنتز مخلوط محصولات 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون و 5-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون
84 7-4-2 دستور کار سنتز مخلوط محصولات 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون و 5-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون تحت شرایط روش B
86 8-4-2 مکانیسم سنتز مخلوط مشتقات 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون و 5-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون
87 9-4-2 بررسی رفتار فارماکولوژیکی 6-آریل-4-سیانو-3H(2H)-پیریدازینون ها
88 10-4-2 شناسایی مشتقات آریل سیانو پیریدازینون
96 5-2 توتومریسم و چند تایی های ایزوتوپی در طیفهای کربن سیزده ترکیبات پیریمیدو [4,5-c] پیریدازین-5,7 (6H, 8H)- دیون ها و آنالوگهای سولفور جزئی دوتره شده آنها- گواه و شاهدی جهت تبیین چارچوب ساختاری و فرم های توتومری
96 1-5-2 دستگاه ها و مواد شیمیایی
96 2-5-2 بحث و بررسی طیفهای ¹ H-NMR و ¹³ C-NMR 3-آریل-پیریمیدو [4,5-c]-پیریدازین-5,7 (6H, 8H)-دیونها و 3-آریل-7-تیوکسو-8,7-دی هیدرو-6H-پیریمیدو [4,5-c]-پیریدازین-5-اونها
116 منابع
129 ضمائم

چکیده

کار جدید توصیف شده در این پایان نامه عمدتاً متشکل از چهار بخش می باشد. بخش اول شامل سنتز مشتقات جدید 3-آریل پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5, 7, (8H,6H) دیون و آنالوگهای سولفور آنها یعنی ترکیبات 3-آریل-7-تیوکسو-7, 8-دی هیدرو پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5(6H)-اون می باشد که مشتقات استوفنون طی دو مرحله به ترکیبات پیریمیدو پیریدازین مربوطه تبدیل شده اند. مرحله اول شامل اکسایش استوفنونها به آریل گلی اکسالها می باشد، که در مرحله بعدی واکنش سه جزیی تک ظرفی این ترکیبات با باربیتوریک اسید و تیوباربیتوریک اسید در حضور هیدرازین هیدرات اضافی و مقادیر کاتالیزوری از پیریدین در حلال آب و در دمای محیط، به ترتیب منجر به تشکیل مشتقات 3-آریل پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5, 7, (8H,6H) دیون و 3-آریل-7-تیوکسو-7, 8-دی هیدرو پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5(6H)-اون با راندمان بالا می شود.

بخش دوم شامل سنتز سری جدیدی از مشتقات آلکیل 6-آریل-3-متیل پیریدازین-4-کربوکسیلاتها با استفاده از واکنش تک ظرفی سه جزیی β -کتو استرها و آریل گلی اکسالها در حضور هیدرازین هیدرات مازاد در حلال آب و تحت شرایط دمای ملایم اتاق در مدت زمان کوتاه با راندمان بالا می باشد.

بخش سوم شامل سنتز جهت گزین یک سری از 4-سیانو-2H3-پیریدازینونهای حاوی استخلاف های آریلی متنوع در موقعیت شش حلقه پیریدازینون می باشد. واکنش تک ظرفی سه جزیی آریل گلی اکسالها با انواع ترکیبات آلکیل سیانو استات در حضور هیدرازین هیدرات مازاد در حلال آب در دمای اتاق منجر به سنتز انحصاری مشتقات 6-آریل-4-سیانو-2H3-پیریدازینون با راندمان بالا در طی مدت زمان کوتاه می گردد.

بخش چهارم شامل مطالعه توتومری و چندتایی های ایزوتوپی در ترکیبات 3-آریل پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5, 7, (8H,6H) دیون و 3-آریل-7-تیوکسو-7, 8-دی هیدرو پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5(6H)-اون در حلال دی متیل سولفوکسید دوتره می باشد. طیفهای $^1\text{H-NMR}$ این ترکیبات یک ملکول آب کلاستر شده در چارچوب ساختاری نشان می دهند که به وسیله پیوند هیدروژنی بین ملکولی قوی متصل شده است. ارتباط بین دما و پیوند هیدروژنی ملکول آب کلاستر، رابطه مابین الکترونگاتیویته استخلافات روی حلقه فنیل و جابجایی های شیمیایی پروتونهای آب کلاستر در ترکیبات 3-آریل پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5, 7, (8H,6H) دیونها نیز مطالعه شد. تمامی ترکیبات 3-آریل پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5, 7, (8H,6H) دیونها در فرم لاکتام می باشند، در صورتیکه اکثر ترکیبات 3-آریل-7-تیوکسو-7, 8-دی هیدرو-6H-پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5-اونها در دو فرم مجزای لاکتام و لاکتیم می باشند. تبادل پروتون سوپسترا-حلال با افزایش یک قطره D_2O در تمامی ترکیبات بررسی شد و تنها در مشتق 3-(4-فلوئوروفنیل)-پیریمیدو [C-5,4] پیریدازین-5, 7, (8H,6H) دیون پروتونهای آب کلاستر با افزایش D_2O تبادل نمی شوند. تعدادی از این ترکیبات در حلال $\text{d}_6\text{-DMSO}$ در حضور D_2O شکافتگی ایزوتوپی (اثر ایزوتوپ β) را در طیفهای $^{13}\text{C-NMR}$ نشان می دهند.

کلمات کلیدی: سنتز تک ظرفی، آریل گلی اکسالها، هیدرازین هیدرات، باربیتوریک اسید، تیوباربیتوریک اسید، پیریمیدو پیریدازینها، β -کتواسترها، پیریدازینها، سنتز جهت گزین، آلکیل سیانو استاتها، پیریدازینونها، آب کلاستر، تبادل پروتون حلال-سوپسترا و اثر ایزوتوپ β .

فصل اول

مقدمه و بررسی منابع

1-1- واکنشها، کاربردها و روشهای سنتز مشتقات پیریمیدو [4, 5-C] پیریدازین

1-1-1- مقدمه

مشتقات پیریدازین و پیریدازین های جوش خورده به حلقه های هتروسیکلی، به علت داشتن تنوع گسترده در فعالیتهای بیولوژیکی جالب آنها، مورد توجه ویژه قرار گرفته اند.¹ سنتز و کاربرد مشتقات پیریدازین بعنوان ترکیبات ضد درد، حشره کش،² قارچ کش،^{3,4} داروهای ضد التهاب قلب،⁵ باکتری کش⁶ و باز دارنده منو آمین اکسیداز (ضد افسردگی)⁷ گزارش شده است. به ویژه ترکیبات پیریمیدو [4, 5-C] پیریدازین، منابع عمومی برای توسعه عوامل دارویی بالقوه جدید می باشند.⁸⁻¹⁰ علاوه بر این، بعضی مشتقات 6, 8-دی متیل پیریمیدو [4, 5-C] پیریدازین-5, 7 (6H, 8H) دیونها واکنش های تشکیل حلقه جدیدی را بر پایه متدولوژی S_N^H انجام می دهند.¹¹⁻¹⁵

1-1-2- واکنشهای S_N^H در مشتقات پیریمیدو [4, 5-C] پیریدازین

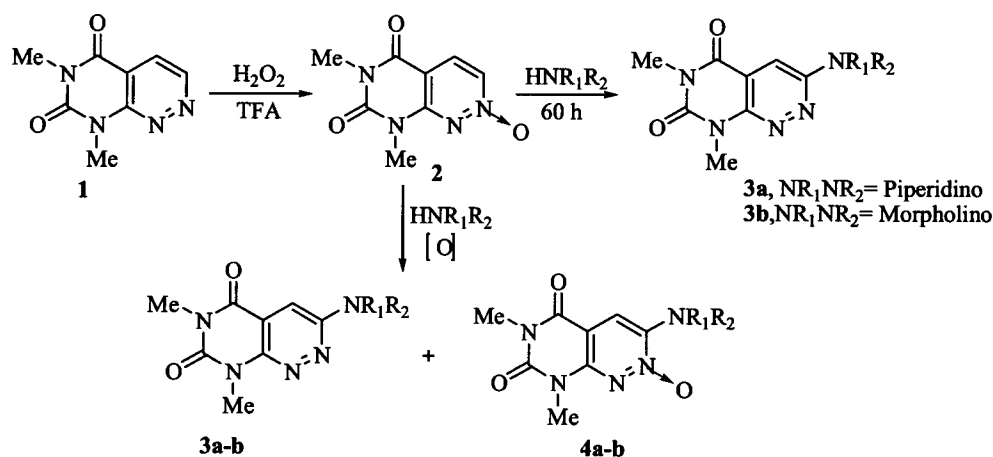
جایگزینی نوکلئوفیلی هیدروژن آروماتیک (S_N^H) معمولاً با واکنش شناخته شده آمیناسیون چی چی باین و هیدروکسیلاسیون آزا آروماتیک ها همراه می باشد. هر دوی این واکنشها نیازمند استفاده از شرایط نسبتاً سخت می باشند که استفاده از آنها را محدود می کند.^{16,17} ضمناً روشهای جدید S_N^H (از قبیل سیستم آمیناسیون اکسایشی در آمونیاک مایع / پر منگنات پتاسیم)^{18,19} نه تنها آمیناسیون هتروسیکلها تحت شرایط ملایم را ممکن می کند بلکه جایگزینی هیدروژن را با نوکلئوفیل های P, S, C, O را نیز فراهم می کند.²⁰

به هر حال مشکل این است که این واکنش ها اغلب برای وارد نمودن تنها یک گروه عاملی به ملکول مناسب می باشند، از آنجائیکه اولین استخلاف وارد شده در این روش سو بسترا را قویاً در مقابل حمله نوکلئوفیلی بعدی غیر فعال می کند. این امر دلیل معقول استفاده اندک از واکنش های S_N^H برای سنتز سیستم های کاربو و هتروسیکلی می باشد.

گلووسکایا و همکارانش واکنش های S_N^H متعددی را در سیستم های پیریمیدو [4, 5-C] پیریدازین-5, 7 (6H, 8H) دیون گزارش کرده اند که در زیر به تعدادی از آنها اشاره می شود.

1-2-1-1- واکنش 8, 6- دی متیل پیریمیدو [c-5,4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیون- N₂ - اکسید با آلکیل آمین ها²¹

گلووسکایا و همکارانش گزارش کرده اند که حرارت دادن 6, 8- دی متیل پیریمیدو [c-5,4] پیریدازین- 5, 7 (6H) (8H, 6H) - دیون- N₂ - اکسید با آمین های پپیریدین 3a یا مورفولین 3b ترکیبات 3- پپیریدینو و 3- مورفولینو- 6, 8- دی متیل پیریمیدو [c-5,4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیونهای 3a-b را با بهره متوسط می دهد. واکنش -N اکسید 2 با آمونیاک و آلکیل آمین ها در حضور یک اکسیدان منجر به تشکیل مشتقات 3- آمینوی ترکیب 2 یعنی محصولات 4a-b مربوطه 3a-b میشود (شماي 1-1).

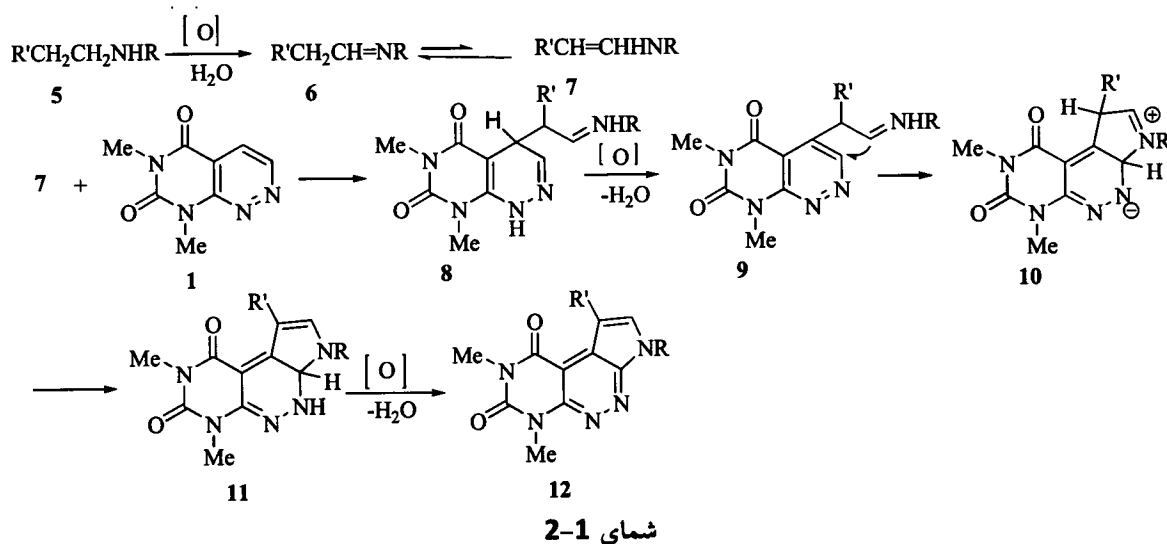


شماي 1-1

1-2-2-1- روش نوین تشکیل حلقه پیرول با استفاده از واکنش هسته آزینی 6, 8- دی متیل پیریمیدو [c-5,4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) - دیون بر پایه یک فرآیند S_N^H - S_N^H پشت سر هم

گلووسکایا و همکارانش گزارش کرده اند،¹⁴ که ترکیب 6, 8- دی متیل پیریمیدو [c-5,4] پیریدازین- 5, 7 (8H, 6H) دیون 1 در واکنش با آمین های نوع دوم در حضور یک اکسیدان، مشتقات 6, 8- دی متیل پیرولو [2', 3', 4] پیریدازینو [d-5, 6] پیریمیدین- 7, 9 (8H, 6H) دیون 12 را تولید می کند. این واکنش، تشکیل حلقه پیرول به روش نوین روی یک هسته آزینی را با استفاده از فرآیند S_N^H - S_N^H پشت سر هم نشان می دهد. در این واکنش چنانچه در شماي 1-2 نشان داده شده است، مرحله اول شامل اکسیداسیون آمین نوع دو 5 به یک آلکیل وینیل آمین 7 می باشد. مرحله دوم در این

واکنش حمله نوکلئوفیلی دو مرحله ای انامین 7 حاصل به حلقه با کمبود الکترون پیریدازین و سپس اکسیداسیون حد واسط بدست آمده می باشد که در نهایت محصول مربوطه 12 را با بهره متوسط تولید می شود. روند کلی واکنش در شمای 2-1 آورده شده است.



1-2-3- واکنش تشکیل حلقه های هتروسیکلی پیرول و تیوفن در 3-آلکینیل-6, 8- دی متیل پیریمیدو[4,5-c]

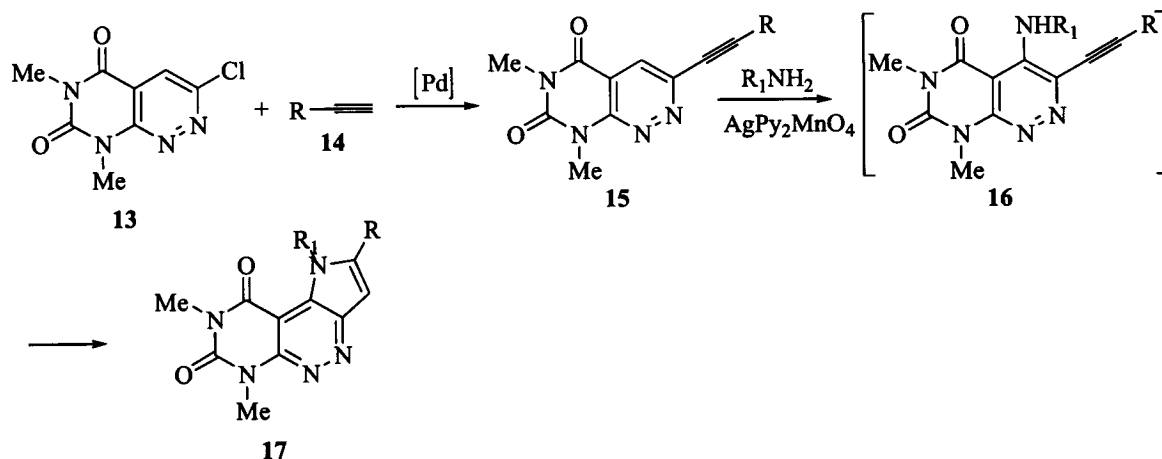
پیریدازین-5, 7 (8H, 6H) - دیونها

واکنش حلقه زایی آلکین های دارنده یک نوکلئوفیل در مجاورت پیوند سه گانه به منظور تشکیل بسیاری از پیوند های کربنی و سنتز هتروسیکل ها خیلی موثر می باشند.²²⁻²⁵

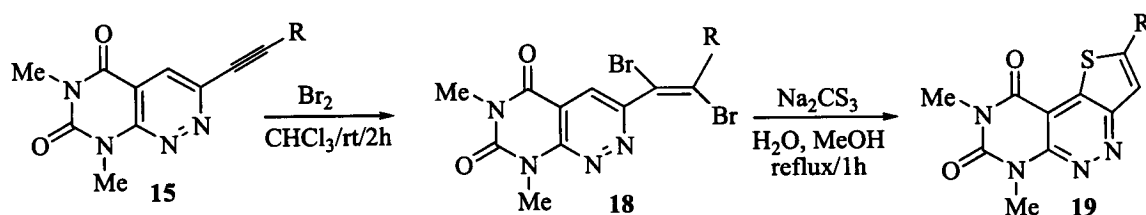
گلووسکایا در مجله شیمی هتروسیکل در سال 2005 گزارش کرده است که واکنش آمین های نوع اول با 3-آلکینیل-6,

8- دی متیل پیریمیدو[4,5-c] پیریدازین-5, 7 (8H, 6H) - دیونها استخلافدار در حضور اکسیدان $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$

در دمای $0-20^\circ\text{C}$ مشتقات پیرول را با بهره 22-85% تولید می کند.²⁶ (شمای 3-1).

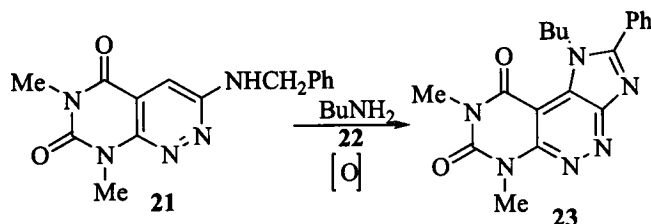


گلووسکایا در ادامه تحقیقات خود در همین مقاله سنتز مشتقات تیوفن را نیز با استفاده از 3-آلکینیل پیریمیدوپیریدازین های استخلافدار گزارش نموده است.²⁶ واکنش مربوطه در شمای 4-1 نشان داده شده است.



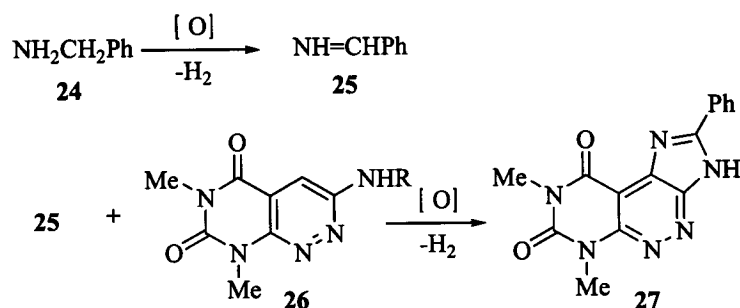
1-1-2-4 واکنش تشکیل حلقه ایمیدازول در 3-آلکینیل آمینو-6, 8-دی متیل پیریمیدو[4,5-c]پیریدازین-5, 7-دیونها (**6H, 8H**)

گلووسکایا در ادامه بررسی واکنش های S_N^H در ترکیبات پیریمیدوپیریدازین در سال 2003 در مجله تتراهدرون گزارش کرده است،¹¹ که 3-بنزیل آمینو-6, 8-دی متیل پیریمیدو[4,5-c]پیریدازین-5, 7-دیون (**6H, 8H**)-21 در واکنش با آلکیل آمین 22 در حضور اکسیدان $AgPy_2MnO_4$ ایمیدازول 23 را با بهره 64% تولید می کند (شمای 5-1).



شمای 1-5

از واکنش 3-آلکیل آمینو-6, 8-دی متیل پیریمیدو [4,5-c] پیریدازین-5, 7 (8H, 6H) - دیون 26 با خود بنزیل آمین در حضور اکسیدان، ایمیدازول استخلافدار 27 با بهره نسبتا پایین تولید می شود^{11,15} (شمای 1-6).



شمای 1-6

3-1-1-3-آریل پیریمیدو [4,5-c] پیریدازین-5, 7 (8H, 6H) - دیونها و آنالوگهای سولفور آنها به عنوان باز دارنده های بالقوه منوآمین اکسیداز

از کاربردهای ترکیبات پیریمیدوپیریدازین استفاده از آنها بعنوان بازدارنده های MAO (Monoamine Oxidase) در درمان بیماریهای افسردگی می باشد که در این قسمت مورد بررسی قرار می گیرد.

1-3-1-1- مفهوم و اهمیت منوآمین اکسیداز و مهار کننده های آن

منو آمین اکسیداز (MAO) آنزیمی در غشای بیرونی میتوکندری می باشد که دامیناسیون اکسایشی انتقال دهنده های عصبی مختلف و آمین های مرتبط با رژیم غذایی را کاتالیز می کند.²⁷ منو آمین اکسیداز در دو فرم آنزیمی MAO_A و MAO_B موجود می باشد که این دو فرم در ویژگی سوبسترایشان، حساسیت به باز دارنده ها²⁸ و توالی اسید آمینه^{29,30} اختلاف دارند. هما نظوریکه کاروتی و همکارانش اعلام کردند،⁷ از زمان کشف اینکه نوروتوکسین 1-متیل-4-فیل - 6,3,2,1 -

تتراهیدروپیریدین (MPTP) سبب مرگ نوروهای دوپامینژیک شده و علائم خیلی مشابهی را به بیماری پارکینسون در انسان موجب می‌شود،³¹ علاقه مجددی به تحقیق در زمینه MAO ایجاد شده است.

داروهای ضدافسردگی داروهایی هستند که برای درمان افسردگی حاد و برخی شرایط دیگر (مثل اختلال شخصیت و اختلال اضطراب) مورد استفاده قرار می‌گیرند. تأثیر این داروها از طریق افزایش سطح سروتونین، نوراپینفرین و دوپامین در مغز صورت می‌گیرد. داروهای ضدافسردگی در رده‌های مختلفی قرار دارند. این رده‌ها عبارتند از مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs)، داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCA) و سایر مهارکننده‌های جذب مجدد سروتونین-نوراپینفرین (SNRI) و مهارکننده‌های جذب مجدد سروتونین (SSRI). اعصاب توسط ناقل‌های عصبی بین یکدیگر پیام رد و بدل می‌کنند. برای هر پیام، تعداد زیادی ناقل عصبی آزاد می‌شود. بسیاری از ناقل‌های عصبی به «گیرنده‌ها» بر روی سایر اعصاب می‌چسبند. این گیرنده‌ها پیام‌ها را می‌خوانند. برخی از ناقل‌های عصبی نیز بدون آن که به گیرنده‌ها چسبیده شوند و خوانده شوند به سلول‌های عصبی باز گردانده می‌شوند. این فرایند که به آن «جذب مجدد» گفته می‌شود به اعصاب اجازه می‌دهد تا به جای آن که به تولید مداوم ناقل‌های عصبی بیشتر بپردازند، از همان ناقل‌ها دوباره استفاده کنند. تأثیر داروهای ضدافسردگی از طریق افزایش سطح ناقل‌های عصبی سروتونین، نوراپینفرین و دوپامین (که جمعاً به آن‌ها مونوآمین گفته می‌شود) در سیناپس‌های (فواصل بین عصب‌ها) مغز است. مونوآمین‌ها در افکار، هیجانات، حافظه و تنظیم برخی کارکردهای بدن دخالت دارند. هنگامی که سطح این مواد شیمیایی خیلی پائین باشد، فرد دچار افسردگی می‌شود. سطح مونوآمین‌ها از طریق مسدود کردن گیرنده‌هایی که پیام‌ها را می‌خوانند (مسدود کننده‌های گیرنده) و یا جلوگیری از جذب مجدد مواد شیمیایی (مهارکننده‌های جذب مجدد) قابل افزایش است. هنگامی که گیرنده‌ها مسدود شوند و یا از جذب مجدد جلوگیری شود، مونوآمین‌ها در مغز افزایش می‌یابند.

مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOI) نخستین داروهای ضدافسردگی بودند که ساخته شدند. اثر بخشی آن‌ها از طریق مسدود کردن آنزیم‌های مونوآمین اکسیداز (مواد شیمیایی که ناقل‌های عصبی را می‌شکنند) است. در حال حاضر، MAOI ها به ندرت تجویز می‌شوند زیرا از یک سو مصرف آن‌ها به همراه برخی غذاها می‌تواند باعث مشکلات جدی سلامتی گردد و از سوی دیگر، اثرات جانبی داروهای جدید ضدافسردگی به مراتب کمتر است. با وجود این، MAOI ها برای برخی اختلالات خاص، به ویژه هنگامی که سایر داروهای ضدافسردگی کارایی نداشته باشند، بسیار موثر هستند.

MAOIها شامل ایزوکربوکسازید (با نام تجاری مارپلان)، فنلزمین (با نام تجاری ناردیل) و ترانیل سیپرومین (با نام تجاری پارانات) می باشند.

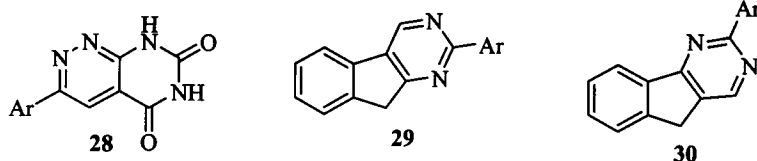
1-1-3-2- انواع مهارکننده های منوآمین اکسیداز (MAOIs)

با توجه به خصلت ضد افسردگی و ضد هیجان و همچنین اهمیت مهارکننده های منوآمین اکسیداز در درمان بیماریهای آلزایمر و پارکینسون در انسان،³²⁻³⁸ در زیر به تعدادی از ترکیبات دارای اثر باز دارندگی منوآمین اکسیداز اشاره می شود.

1-1-3-2-1-3-آریل پیریمیدو [4,5-c] پیریدازین-5,7 (6H,8H)- دیونها و 2-آریل-9H-ایندنو[1,2-d]

پیریمیدین-9-اونها و 2-آریل-5H-ایندنو[1,2-d] پیریمیدین-5-اونها

کاروتی و همکارانش در مجله شیمی دارویی در سال 1998 گزارش کرده اند⁷ که ترکیبات پیریمیدوپیریدازینی حاوی استخلاف آریل در موقعیت سه 28 مهارکننده های منوآمین اکسیداز نوع B می باشند و سیستم های هتروسکیلی ایندنو پیریمیدین 29 و 30 خصلت باز دارندگی را در مقابل منوآمین اکسیداز نوع A نشان می دهند (شکل 1-1).



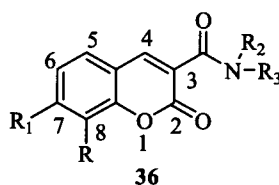
شکل 1-1

1-1-3-2-2-1-1-4,3,1-اکسادی آزول-3(2H)-کربوکسامیدها

اخیرا شایونگ کی و همکارانش از دانشگاه علم و صنعت چین شرقی گزارش نموده اند که مشتقات 4,3,1-اکسادی آزول-3(2H)-کربوکسامیدها 31 به عنوان مهارکننده های نوین منوآمین اکسیداز رفتار می نمایند³⁹ (شکل 2-1).

1-1-3-2-5-3-کربوکسامیدوکومارین های استخلافدار در موقعیت هفت

سری بزرگی از ترکیبات 3-کربوکسامیدوکومارین های استخلافدار 36 توسط تیم تحقیقاتی دانیل سچی سنتز شده و رفتار آنها در مقابل فعالیت مهارکنندگی منو آمین اکسیداز نوع B و A مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیقات نشان می دهند که میزان مهارکنندگی در این ترکیبات نیز متأثر از نوع استخلافات R_1 , R_2 و R_3 می باشد. عده ای از این مشتقات باز دارنده انتخابی MAO_B هستند⁴² (شکل 5-1).



شکل 5-1

1-1-3-2-6-7-(m-هالوزنو) بنزیل اکسی] کومارین های استخلافدار

کاروتی و همکارانش در تلاش برای کشف مهارکننده های منو آمین اکسیداز نوع B دارنده خصوصیات فیزیوشیمیایی و فارماکوسیتیکی مطلوب، 7-(m-هالوزنو) بنزیل اکسی] کومارین های استخلافدار در موقعیت چهار ترکیبات 37-41 را طراحی، سنتز و بعنوان مهارکننده منو آمین اکسیداز مورد ارزیابی قرار داده اند. در بین این ترکیبات 7-(m-کلروبنزیل) اکسی]-4-(متیل آمینو)-متیل]-2H-کرومان-2-اون متان سولفونات 41 بیشترین اثر مهارکنندگی MAO_B را دارا می باشد⁴³ (شمای 6-1).