

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه الزهراء(س)

دانشکده علوم

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته شیمی آلی

عنوان

سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از واکنش های چند جزئی در شرایط بدون حلال

استاد راهنما

جناب آقای دکتر سید حسین عبدی اسکویی

استاد مشاور

جناب آقای دکتر مجید ممهد هروی

دانشجو

سمیه عظیمی اسمرود

مهر ماه ۱۳۹۰

کلیه دستاوردهای این تحقیق متعلق به
دانشگاه الزهراء (س) است.

«تَعَلَّمُوا الْعِلْمَ وَ تَعَلَّمُوا لِلْعِلْمِ السَّكِينَةَ وَ الْوَقَارَ وَ تَوَاضَعُوا لِمَا تَعَلَّمُونَ مِنْهُ»

علم بیاموزید و با علم وقار و آرامش آموزید و نسبت به آموزگار خویش فروتن باشید.

پیامبر اکرم (ص)

با سپاس فراوان از

استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر عبدی اسکویی که راهنمای اینجانب در این مسیر بودند.

استاد ارجمند، جناب آقای دکتر هروی که همواره از حمایت بی دریغ ایشان بهره مند شدم.

جناب آقای دکتر شیرازی بهشتی ها و جناب آقای دکتر فروغی فر که زحمت داوری کار را تقبل فرمودند.

کلیه اساتید گرامی که در محضر ایشان نکته ها آموختم.

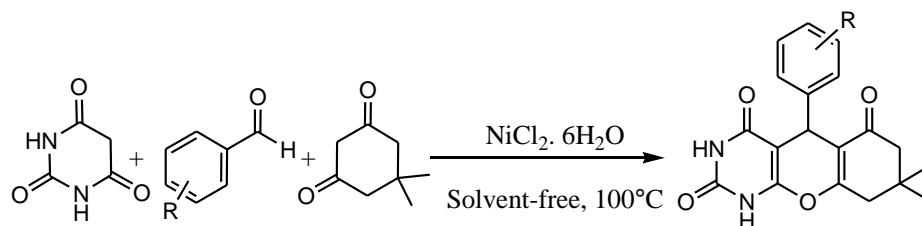
از مادر عزیز و پدر بزرگوارم که بالاترین موهبت الهی و سرمایه های زندگی ام هستند، همچنین از مساعدت بی دریغ برادر بزرگوارم و محبت خواهرها و برادرهایم تشکر می کنم.

از دوست عزیزم خانم دکتر نرگس کریمی که کمک های ایشان همواره راهگشای من بود و همه همکلاسی هایم که از کمک و راهنمایی شان بهره بردم سپاسگزارم.

چکیده

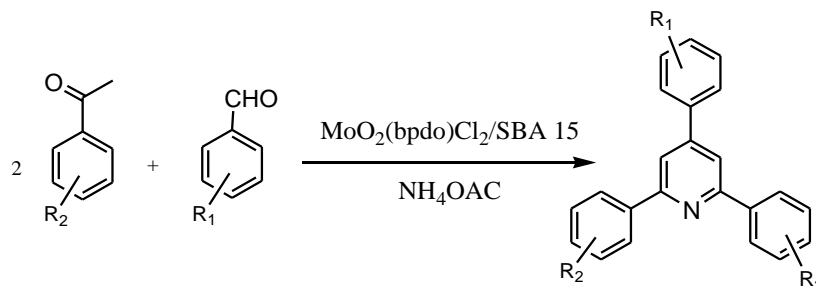
بنزوپیران ها (کرومن ها) واسطه مهمی در سنتز بسیاری از محصولات طبیعی و دارویی هستند. واحد کرومن در آلکالوئیدها، فلاونیدها، و آنتوسیانین ها یافت می شود. به علت خواص جالب، روشهای زیادی برای تهیه آنها گسترش یافته است.

در قسمت اول این پروژه سنتز ساده و موثر کرومنو[۲،۳-d] پیریمیدین تری اون ها توسط واکنش کوپل شدن سه جزئی باربیتوریک اسید، بنزالدهید و دی مدون گزارش شده است.



حلقه پیریدین در ترکیبات طبیعی مختلفی وجود دارد. بسیاری از مشتقات پیریدین فعالیت بیولوژیکی و دارویی دارند. ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین ها واحدهای ساختمانی مهمی در شیمی سوپرامولکولها هستند. و به علت دارا بودن خواص بیولوژیکی بسیار پر اهمیت هستند.

قسمت دوم این پروژه به طراحی روشی موثر برای تهیه مشتقات ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین در طی واکنش تراکم تک ظرفی شامل مشتقات آلدهید، استوفنون و NH_4OAC در حضور کاتالیزور $\text{MoO}_2(\text{bpdo})\text{Cl}_2/\text{SBA}15$ در شرایط بدون حلال پرداخته است.



فهرست

بخش اول: تهیه مشتقات کرومنو [d-۲،۳] پیریمیدین-تری اون

صفحه

عنوان

فصل اول: واکنش های چند جزئی

- ۱-۱- مقدمه ۱
- ۲-۱- تاریخچه واکنش های چند جزئی ۲
- ۳-۱- طبقه بندی واکنش های چند جزئی ۲

فصل دوم: واکنش های بدون حلال

- ۱-۲- حلال و صنعت ۵
- ۲-۲- نقش حلال در واکنشهای شیمیایی ۵
- ۳-۲- واکنش های بدون حلال ۷
- ۱-۳-۲- روش آسیاب کردن ۷
- ۲-۳-۲- تابش دهی ریزموج ۸
- ۳-۳-۲- تابش دهی فرا صوت ۸
- ۴-۳-۲- حرارت دادن گرمایی متعارف ۹

- ۹-۴-۲- مزایا و معایب واکنش های بدون حلال ۹
- ۱۱-۵-۲- واکنش های شیمیایی در محیط بدون حلال ۱۱
- ۱۱-۵-۲-۱- واکنش کاهش ۱۱
- ۱۱-۵-۲-۲- افزایش مایکل ۱۱
- ۱۲-۵-۲-۳- واکنش تراکم آلدولی ۱۲
- ۱۲-۵-۲-۴- واکنش کوپل شدن فنول ۱۲
- ۱۳-۵-۲-۵- واکنش جانشینی ۱۳
- ۱۴-۵-۲-۶- نوآرایی بنزیلی ۱۴
- ۱۴-۵-۲-۷- واکنش افزایشی نوری ۱۴
- ۱۵-۶-۲- سنتز ترکیبات هتروسیکل در شرایط بدون حلال ۱۵
- ۱۵-۶-۲-۱- سنتز پیرول ۱۵
- ۱۵-۶-۲-۲- سنتز پیرازولون ۱۵
- ۱۶-۶-۲-۳- سنتز تiazولیدینون ۱۶
- ۱۷-۶-۲-۴- سنتز آکریدین ها ۱۷
- ۱۷-۶-۲-۵- سنتز پیریمیدین ۱۷
- ۱۸-۵-۲-۷- سنتز اکسازین ها ۱۸

فصل سوم: ترکیبات کرومن

- ۳-۱- کرومن ۲۰
- ۳-۲- روشهای سنتز کرومن ها ۲۳
- ۳-۲-۱- واکنش هترو دیلزآلدر درون مولکولی ۲۳
- ۳-۲-۲- سنتز مشتقات ۲-آمینو ۴-H کرومن ۲۳
- ۳-۲-۳- کوپل شدن ۱،۳- دی کربونیل، آلکین و کربن مونوکسید ۲۴
- ۳-۲-۴- سنتز کرومن ها در شرایط بدون حلال ۲۴
- ۳-۲-۵- سنتز مشتقات ۱۲-H-کرومنو [۲،۳-d] پیریمیدین ۲۵
- ۳-۲-۶- سنتز مشتقات ۲H-کرومن-۲- تیون ۲۶
- ۳-۲-۷- سنتز مشتقات بنزوپیرانوپیریمیدین ۲۷
- ۳-۲-۸- سنتز کرومن با واکنش متاگز آلکین-کربونیل درون مولکولی ۲۹
- ۳-۲-۹- سنتز ۴-آریل-۴H-کرومن ۲۸

فصل چهارم: بخش تجربی

- ۴-۱- دستگاه های به کار برده شده ۳۰
- ۴-۲- مواد شیمیایی ۳۰
- ۴-۳- روش عمومی سنتز مشتقات ۸،۸-دی متیل-۵-فنیل-۹،۸-دی هیدرو-۱H-کرومنو [۲،۳-d] پیریمیدین ۶،۴،۲-(۷H،۵H،۳H) تری اون ۳۱
- ۴-۴- شرایط مختلف انجام واکنش ۳۱
- ۴-۵- بهینه سازی دمای واکنش ۳۲
- ۴-۶- بهینه سازی مقدار کاتالیزور ۳۳

۳۳.....	۷-۴- جدول نتایج تهیه مشتقات کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدین-تری اون
	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۳۵.....	۱-۵- مکانیسم پیشنهادی واکنش.....
۳۵.....	۲-۵- مزیت های واکنش.....
۳۶.....	۳-۵- تفسیر طیف ها
[d-۳,۲] کرومنو-۱H-دی هیدرو-۹,۸-دی (۴-بروموفنیل)-۵-متیل-۸,۸-دی متیل-۵- (۴-بروموفنیل)-۹,۸-دی هیدرو-۱H-کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدین ۶,۴,۲- (۷H,۵H,۳H) تری اون.....	۱-۳-۵- بررسی طیفی ۸,۸-دی متیل-۵- (۴-بروموفنیل)-۹,۸-دی هیدرو-۱H-کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدین ۶,۴,۲- (۷H,۵H,۳H) تری اون.....
۳۶.....	۲-۳-۵- بررسی طیفی ۸,۸-دی متیل-۵-p-تولیل-۹,۸-دی هیدرو-۱H-کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدین ۶,۴,۲- (۷H,۵H,۳H) تری اون.....
۳۷.....	۴-۵- جدول داده های طیفی مشتقات کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدین-تری اون
۴۰.....	منابع و مآخذ
۴۷.....	پیوست

فهرست

بخش دوم: تهیه مشتقات ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین

صفحه	عنوان
	فصل اول: نگاهی به پیریدین ها
۵۶.....	۱-۱- تاریخچه
۵۶.....	۱-۲- خواص دارویی و بیولوژیکی پیریدین ها.....
۵۸.....	۱-۳- خواص مولکولی پیریدین
۶۰.....	۱-۴- واکنش های حلقه پیریدین
۶۰.....	۱-۴-۱- جانشینی الکتروفیلی
۶۱.....	۱-۴-۲- جانشینی نوکلئوفیلی
۶۲.....	۱-۴-۳- واکنش های رادیکالی
۶۳.....	۱-۴-۴- واکنش های اتم نیتروژن
۶۳.....	۱-۴-۵- کاربرد پیریدین و مشتقات آن
۶۴.....	۱-۵- سنتز مشتقات پیریدین
۶۵.....	۱-۵-۱- تهیه پیریدین از راه واکنش های تراکمی
۶۵.....	۱-۵-۱-۱- سنتز (دی هیدرو)پیریدین به روش هانتش
۶۷.....	۱-۵-۱-۲- سنتز پیریدین با روش گوارسچی-تورپ
۶۸.....	۱-۵-۱-۳- سنتز پیریدین به روش چی چی بابین

۶۹..... ۴-۱-۵-۱- سنتز پیریدین به روش بوهلن-راحتز

۷۰..... ۵-۱-۵-۱- سنتز پیریدین با روش کرونگه

۷۱..... ۲-۵-۱- تهیه پیریدین از راه واکنش های حلقه زایی

۷۳..... ۳-۵-۱- تهیه پیریدین با استفاده از واکنش های نوآرایی

۷۳..... ۱-۳-۵-۱- واکنش بوکل هاید

۷۴..... ۲-۳-۵-۱- نوآرایی سیامیسیان-دنستد

۷۵..... ۴-۵-۱- واکنش زینکه

فصل دوم: کاتالیزور های مزوپور

۷۸..... ۱-۲- نانو کاتالیست ها

۷۹..... ۲-۲- انواع نانو مواد کاتالیستی

۷۹..... ۳-۲- مواد مزوپور

۸۰..... ۱-۳-۲- سیلیکات های مزوپور

۸۱..... ۲-۳-۲- کاربرد سیلیکاهای مزوپور در انتقال دارو

۸۱..... ۳-۳-۲- کاربرد سیلیکاهای مزوپور در حسگرهای زیستی

۸۲..... ۴-۳-۲- بهبود خواص کاتالیزوری توسط عامل دار کردن

فصل سوم: روش تجربی

۸۴..... ۱-۳- روش عمومی سنتز مشتقات ۶،۴،۲-تری آریل پیریدین

۸۴..... ۲-۳- بازیافت کاتالیزور

۳-۳- انجام واکنش در شرایط مختلف	۸۵
۳-۴- بهینه سازی مقدار کاتالیزور.....	۸۵
۳-۵- بهینه سازی دمای واکنش.....	۸۶
۳-۶- جدول نتایج تهیه مشتقات ۲،۴،۶- تری آریل پیریدین.....	۸۶
فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری	
۴-۱- مکانیسم پیشنهادی واکنش.....	۸۹
۴-۲- مزایای واکنش.....	۹۰
۴-۳- بررسی طیفی مشتق ۲،۶ بیس (۴-متیل فنیل)-۴-فنیل پیریدین	۹۰
۴-۴- جدول داده های طیفی مشتقات ۲،۴،۶- تری آریل پیریدین	۹۱
منابع و مأخذ	۹۳
پیوست	۱۰۱

بخش اول

تهیه مشتقات کرومنو [d-۲,۳]

پیریمیدین-تری اون

فصل اول

واکنش های چند جزئی

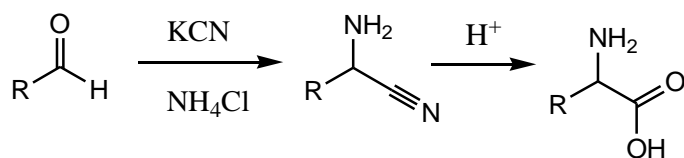
۱-۱ مقدمه

واکنش های چند جزئی^۱ (MCR) واکنش های تک ظرفی هستند که در آنها سه واکنشگر و یا بیشتر با هم ترکیب می شوند و محصولی که اکثریت و یا بیشتر اتم های مواد اولیه را داراست به دست می دهند [۱]. در این واکنش ها مواد اولیه به شیوه ای ترتیبی با هم واکنش می دهند که محصولاتی بسیار گزینش پذیر بدست می آید. واکنش های چند جزئی بسیار کارآمد و انعطاف پذیر هستند. بنابراین استفاده از واکنش های چند جزئی رویکردی بسیار عالی در سنتز ایده آل است. سنتز ایده آل سنتزی است که با ساده ترین روش، حداقل مراحل و با استفاده از واکنشگر های ساده، در دسترس و دوست دار محیط زیست، طی کمترین زمان و کمترین هزینه محصولاتی متنوع با بازده مناسب تولید کند. در واکنش های تک ظرفی، هر یک از مراحل سنتز شامل وزن کردن، افزودن واکنشگرها و کنترل زمان واکنش، و مراحل خالص سازی شامل استخراج، تقطیر، کروماتوگرافی فقط یک بار انجام می شود. با کاهش دادن تعداد مراحل سنتزی نسبت به روش های سنتی، واکنش دارای سرعت و بازده بیشتری خواهد بود. بر خلاف روش کلاسیک سنتز گام به گام پیوند ها، در واکنش های چند جزئی تشکیل چند پیوند در یک مرحله بدون جدا کردن حدواسط صورت می گیرد و نیازی به افزودن واکنشگرهای جدید وجود ندارد. از آنجایی که محصولات، اکثر بخش های واکنشگرها را دارا هستند امکان سنتز مولکول ها و ساختارهای پیچیده ی مفید و با ارزش به صورت بسیار سریع، کارآمد، مؤثر و با صرف زمان و هزینه کم و بهره زیاد وجود دارد. به علت کاهش دادن بار آلودگی، این واکنش ها در راستای فرآیند های دوستدار محیط زیست قرار دارند و نقطه عطفی در تحقیقات دهه های اخیر مراکز علمی و صنعتی به حساب می آیند.

¹ Multi component reactions

۲-۱- تاریخچه واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی اولین بار در سال ۱۸۳۱ توسط لورنت^۱ و گرهارد^۲ انجام شد. آنها بنزوئیل آزوتید را از واکنش روغن بادام تلخ و آمونیاک با بنزآلدهید و هیدروژن سیانید به دست آوردند [۲]. شیمی واکنش های چند جزئی رسماً دوازده سال بعد توسط استرکر^۳ گزارش شد. او در سال ۱۸۵۰ α-آمینواسیدها را از آمونیاک، ترکیبات کربونیل و هیدروژن سیانید سنتز کرد [۳] (شما ۱-۱). به دنبال آن این واکنش ها با سنتز دی هیدروپیریدین هانتش^۴ [۴]، دی هیدروپیریمیدین بیگینلی^۵ [۵]، واکنش مانیک^۶ [۶] و واکنش چهار جزئی یوگی^۷ [۷] گسترش یافتند.



شما ۱-۱ واکنش استرکر

۳-۱- طبقه بندی واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی را می توان در دو گروه واکنش های گروه کربونیل و واکنش های مبتنی بر ایزوسیانید طبقه بندی کرد. از واکنشهای گروه کربونیلی میتوان به واکنش استرکر، مانیک،

¹ Laurent

² Gerhardt

³ Strecker

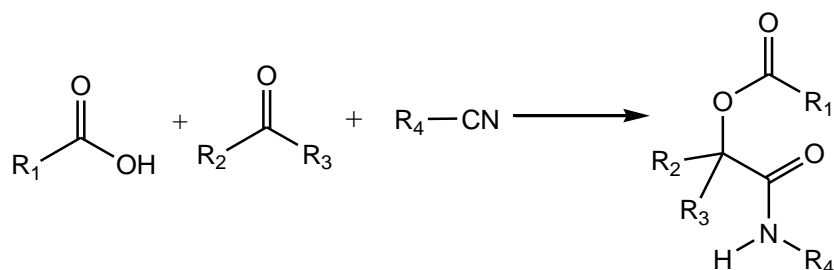
⁴ Hantzsch

⁵ Biginelli

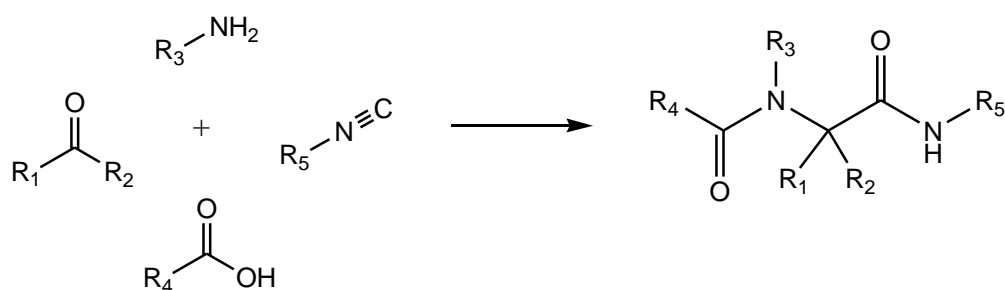
⁶ Mannich

⁷ Ugi

بیگینلی، بوشر-برگ^۱ و واکنش هانتش اشاره کرد. وجود گروه ایزوسیانید در ترکیبات طبیعی به عنوان یک گروه عاملی مفید تلقی می شود. دو واکنش مهم از واکنش های چند جزئی که در این گروه قرار دارند واکنش سه جزئی پاسرینی^۲ [۸] (شما ۱-۲) و واکنش یوگی (شما ۱-۳) است.



شما ۱-۲ واکنش پاسرینی



شما ۱-۳ واکنش یوگی

در طبقه بندی دیگری واکنش های چند جزئی را می توان به سه گروه تقسیم کرد. گروه اول واکنش های چندجزئی هستند که در آنها مواد اولیه، حدواسط ها و محصولات در تعادل هستند. واکنش مانیک در این گروه قرار دارد. واکنش هایی که در آنها واکنش های اولیه تعادلی هستند ولی واکنش مرحله آخر برگشت ناپذیر است در گروه دوم قرار می گیرند و واکنش های چند جزئی نوع سوم یک سری متوالی از واکنش های برگشت ناپذیر هستند.

¹ Bucher-berg² Passerini

فصل دوم

واکنش های بدون حلال

۲-۱- حلال و صنعت

حلال های آلی نقش کلیدی در تولید بسیاری از محصولات دارند. برای مثال برای تهیه داروها با خلوص مورد نیاز، رنگ، جوهر و همچنین در کارهای تعلیقی از طیف گسترده ای از حلال های آلی استفاده می شود. در تولیدات شیمیایی، حلال های آلی اکثرا برای استخراج، ریکریستاله کردن و حل کردن جامدات استفاده می شوند. یکی از نقش های کلیدی حلال در صنعت، کمک به همگن شدن مخلوط واکنشگرها، بالا بردن سرعت واکنش با بهبود بخشیدن مخلوط شدن و علاوه بر آن کاهش انرژی مصرفی است. هم چنین حلال ها به عنوان حمام حرارت برای واکنش های اگزوترمیک عمل می کنند. در اکثر کاربردهایی که در بالا ذکر شد، به علت سهولت تبخیر یا دفع سریع، از ترکیبات آلی فرار^۱ (VOCs) به عنوان حلال استفاده می کنند. پیامد مهم زیست محیطی ترکیبات آلی فرار تخریب لایه اوزون در پی فرایند اکسیداسیون مولکول های هوا با رادیکال های آزاد است. علاوه بر این حلال های آلی اثرات مخرب فراوانی روی سلامتی بشر دارند که از جمله می توان ناراحتی گلو و بینی، سردرد، واکنشهای آلرژیکی پوستی، ناراحتی های تنفسی، حالت تهوع، خستگی و سرگیجه را نام برد. به خاطر سخت گیری های قانونی و همچنین اقدام های داوطلبانه، تلاشهای زیادی برای کنترل دفع حلال های آلی صورت گرفته است [۱۰].

۲-۲- نقش حلال در واکنشهای شیمیایی

واکنش های شیمیایی می توانند در حالت گازی، مایع و یا جامد انجام شوند. اما به دلایلی اکثریت قریب به اتفاق واکنش های شیمیایی در فاز محلول انجام می شوند. زیرا اگر واکنشگرها در محلول به صورت همگن باشند، به سهولت هم زده می شوند که به موجب آن مولکولهای واکنش

¹ Volatile Organic Compounds

دهنده به سرعت و به طور مداوم به هم می رسند و به طور موثری برهم کنش می کنند. حلال یک واسطه ایده آل برای انتقال گرما در واکنش های گرمازا و یا گرماگیر است به طوری که حرارت دادن یکنواخت و یا سرد کردن مخلوط (اگر لازم باشد) را در حلال به راحتی می توان انجام داد. علاوه بر این حلال باعث انحلال مواد حل شونده و واکنشگر های مایع یا گاز می شود و همچنین شبکه بلوری واکنش دهنده های جامد را می شکند و تاثیر قابل توجهی روی سرعت واکنش و بر روی موقعیت تعادل شیمیایی دارد.

تغییر حلال یک واکنش می تواند سرعت واکنش را تغییر دهد و حتی به اندازه ای قدرتمند باشد که باعث تغییر مسیر واکنش شود. بنابراین حلال می تواند تاثیر عمیق در روند واکنش های آلی با سولواته کردن واکنشگرها، محصولات و حالت گذرا و یا سایر گونه های مداخله کننده داشته باشد. این برهم کنش محکم بین حلال و واکنشگر ناشی از فاکتورهای زیادی شامل تاثیرات مهم الکترواستاتیکی، فضایی و کانفورماسیونی بین آن هاست. با وجود چنین درگیری قوی، حلال معمولاً بخشی از محصولات نیست- بجز در مورد واکنش های سولولیز- و بدون تغییر پس از واکنش بازیابی می شود.

بنابراین ممکن است حلال جزء اجتناب ناپذیر یک واکنش در نظر گرفته شود و واکنش تحت شرایط بدون حلال شاید به طور کلی غیر ممکن یا غیر کارآمد تصور شود. با توجه به این که یکی از اصول دوازده گانه شیمی سبز، حذف حلال و موادی با اثرات سمی است، تلاش شیمیدانان برای توسعه روشهای سنتزی دوستدار محیط زیست، توجه آنها را برای به حداقل رساندن و یا بهینه کردن استفاده از حلال هایی که عامل اصلی آلودگی هستند جلب کرده است. و این امر منجر به فعالیتهای تحقیقاتی قوی برای سنتز در شرایط بدون حلال شده است.