

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده: شیمی

گروه: شیمی آلی

سنتز سه جزئی داروهایی با ساختار آمینونفتول با استفاده از

کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال

ناهید ربیعی

استاد راهنما:

دکتر حسین نصر اصفهانی

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ۱۳۹۲

با احترام تقدیم به:

**پدرم، اول استادم، که همواره چتر محبتش بر
سرم است؛**

بزرگواری که الفبای زندگی را از او آموختم.

**مادرم، بلند تکیه‌گاهم، که دامن پر مهرش
یگانه پناهم است؛**

مهربانی که عشق ورزیدن را از او آموختم.

حمد و سپاس

سپاس بی‌کران پروردگار یکتا را که هستی‌مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه‌چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

از اساتید گرامی جناب آقایان دکتر حسین نصر اصفهانی و دکتر محمد باخرد به دلیل یاری‌ها و راهنمایی‌های بی‌چشمداشت ایشان که بسیاری از سختی‌ها را برایم آسانتر نمودند بسیار سپاسگذارم؛ بدون راهنمایی‌های ایشان تامین این پایان‌نامه بسیار مشکل بود.

در پایان از دوستان خوبم ساناز محمد زاده، عطیه بادپا، زهرا آقایان، و تمام دوستانی که همراهم بوده‌اند، یاد کرده و تشکر می‌کنم.

تعهد نامه

اینجانب **ناهید ربیعی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **شیمی آلی** دانشکده **شیمی** دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتر سه جزیی داروهای با ساختار آمینونفتول با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال** تحت راهنمایی **دکتر حسین نصر اصفهانی** متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.

استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

1- α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول‌ها داروهایی با خواص بیولوژیکی متنوع می‌باشند. در این تحقیق سنتز مشتقاتی از این ترکیبات با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت به عنوان یک کاتالیزگر سبز و سازگار با محیط زیست گزارش می‌گردد. از تراکم ۲-نفتول با بنزیل‌آمین، پیرولیدین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت در دمای 65°C در شرایط بدون حلال مشتقاتی از ۱- α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول سنتز گردید.

کلمات کلیدی: سنتز سه‌جزیی، آمینونفتول، نانو بوهمیت، بدون حلال

فهرست

صفحه	عنوان
	فصل اول:
	مقدمه.....

۲.....	۱-۱ واکنش مانیک.....
۵.....	۲-۱ سنتز مشتقات آمینونفتول.....
۷.....	۳-۱ واکنش های آمینونفتول.....
۸.....	۴-۱ کاربردها و خواص بیولوژیکی آمینونفتول ها و مشتقات آنها.....
۱۰.....	۵-۱ کاتالیزگرهای ناهمگن.....
۱۰.....	۱-۵-۱ نانو بوهمیت.....
۱۱.....	۲-۵-۱ کاربردهای نانو بوهمیت.....

فصل دوم: بحث و بررسی

نتایج.....

- ۲ بحث و بررسی نتایج.....۱۴
- ۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش.....۱۵
- ۳-۲ سنتز مشتقات ۱- (α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول ها با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت.....۱۶
- ۴-۲ مکانیسم واکنش۱۸
- ۵-۲ شواهد طیفی مشتقات ۱- (α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول ها.....۱۹
- ۶-۲ نتیجه گیری۲۲
- ۷-۲ آینده نگری.....۲۲

فصل سوم: بخش

تجربی

- ۳ بخش تجربی.....۲۵
- ۱-۳ دستگاه ها.....۲۵
- ۲-۳ مواد اولیه.....۲۵
- ۴-۳ تهیه مشتقات ۱- (α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول ها.....۲۵

ضمیمه

- ضمیمه.....۲۸

مراجع

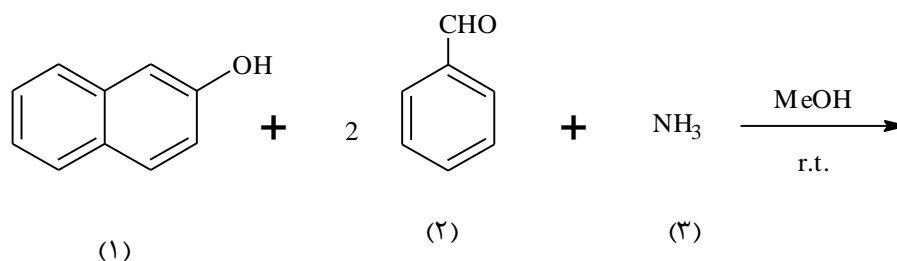
فصل اول

مقدمه

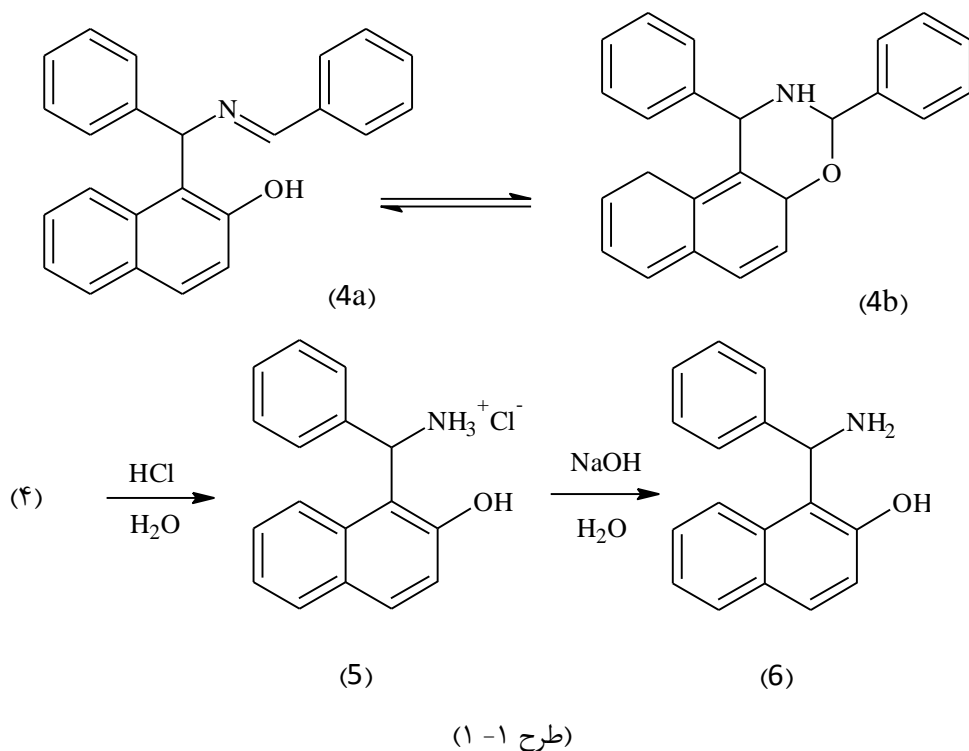
1-1 واکنش مانیک^۱

واکنش مانیک یکی از کاربردی‌ترین واکنش‌های چند جزئی در شیمی آلی برای تشکیل پیوند کربن-کربن محسوب می‌شود [1].

واکنش‌های چند جزئی بدون جداسازی حد واسط، محصول هدف را تولید می‌کنند در نتیجه انرژی و زمان واکنش کاهش می‌یابد [۲، ۳]. در شکل اصلی این واکنش از ترکیب سه جزء فرم‌آلدهید، آمین نوع دوم و یک ترکیب با C-H اسیدی، محصول ایجاد می‌شود [4]. با یک تغییر ویژه، واکنش مانیک اصلاح شده جایگزین واکنش اصلی شده که در آن از آلدهید آروماتیک، آمونیاک یا آمین‌های مختلف و ترکیبات آروماتیک غنی از الکترون مانند ۱- یا ۲-نفتول، کینولینول و ایزوکینولینول استفاده می‌شود [۵]. اولین بار واکنش بین آمونیاک، بنزآلدهید و ۲-نفتول توسط ماریو بتی^۲ شیمیدان ایتالیایی انجام گرفت. علاقه بتی بر روی شیمی فضایی مواد او را به سمت ترکیبات راسمیک هدایت کرد [6]. او سنتز ۱،۳-دی‌فنیل‌نفتوکسازین را در متانول گزارش کرد، سپس با هیدرولیز اسیدی این ترکیب، ۱-آمینوبنزیل-۲-نفتول سنتز شد که دارای فعالیت نوری می‌باشد [۷، ۸].

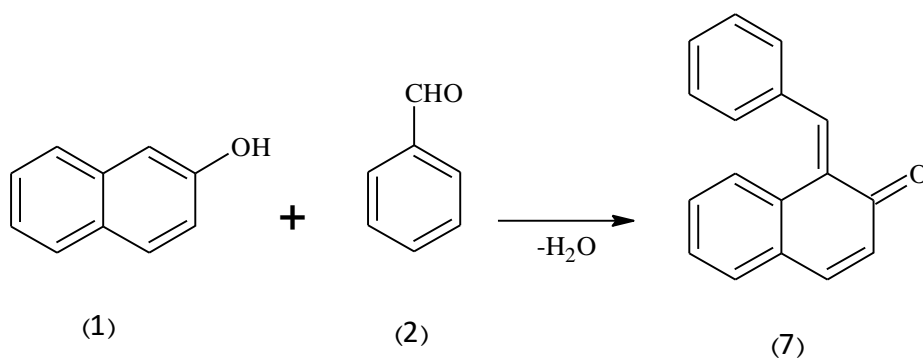


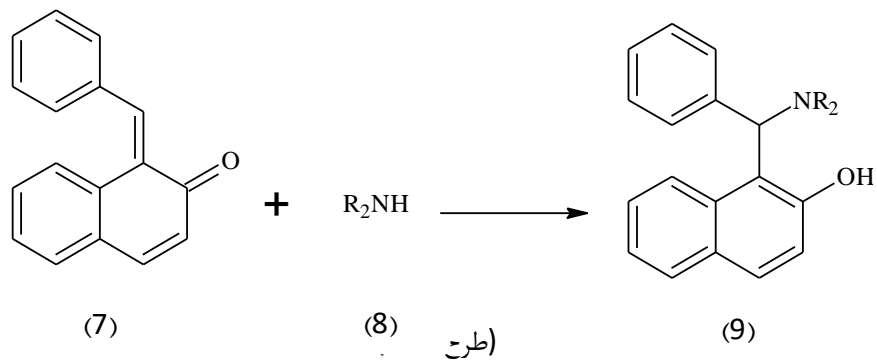
1. Mannich reaction
2. Mario Betti



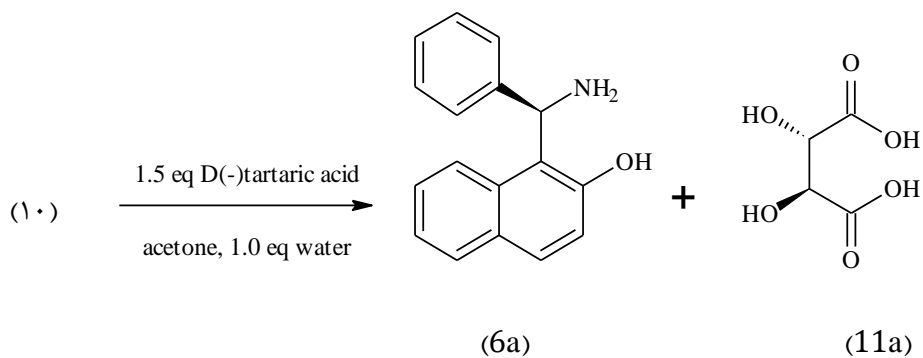
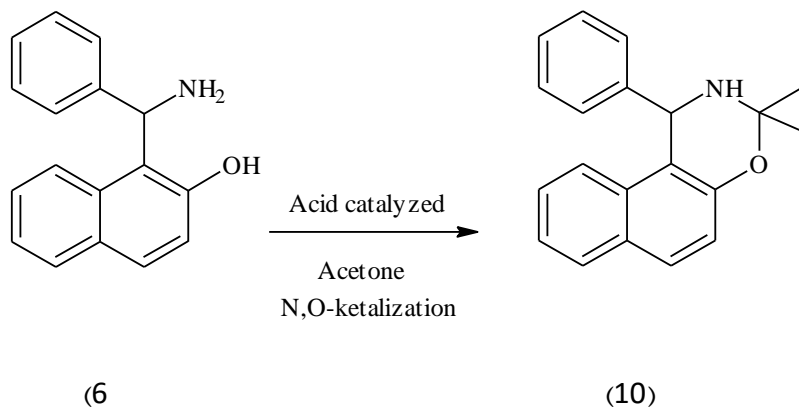
به پاس احترام به بتی آمینوبنزیل نفتول به عنوان پایه بتی^۱ نام گذاری شده است. همچنین واکنش‌های مختلفی که با الگو گرفتن از پایه بتی انجام می‌شوند به نام واکنش‌های بتی شناخته شده‌اند [6].

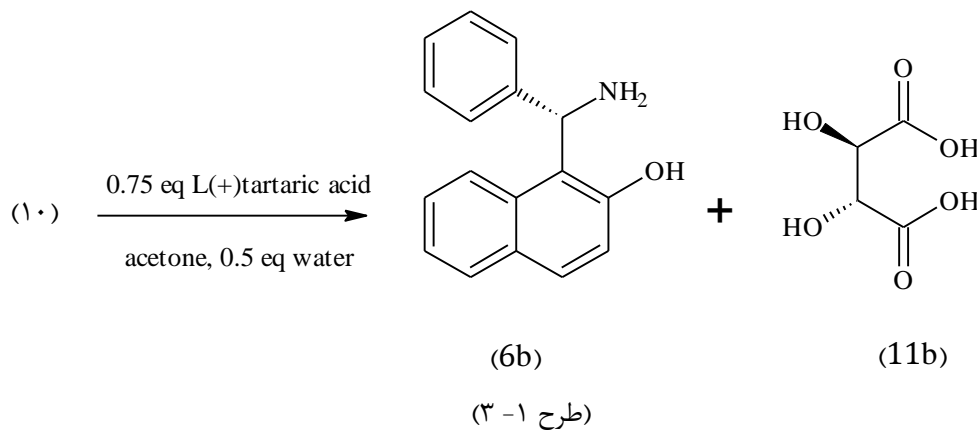
در مکانیسم واکنش بتی از ترکیب آلدهید و آمین، ایمین تشکیل می‌شود، سپس ۲-نفتول از موقعیت α به آن متصل شده و محصول را ایجاد می‌کند. مکانیسم دیگری نیز به صورت زیر پیشنهاد شده است [6].





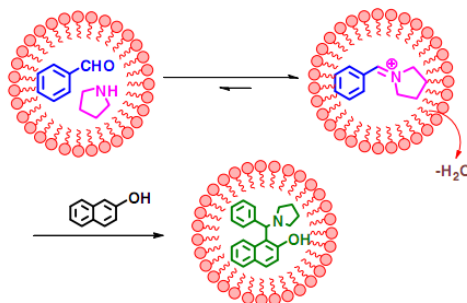
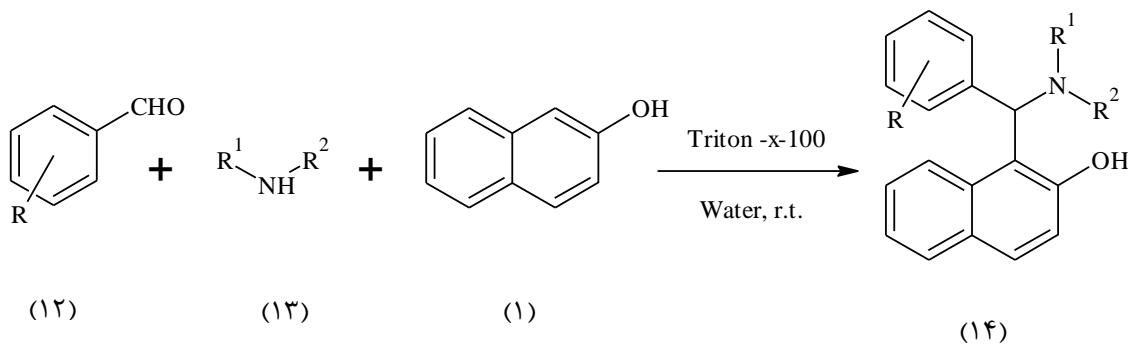
انانتیومرهای پایه‌ی بتی با استفاده از تارتاریک اسید و استن به عنوان حلال آپروتیک جداسازی شدند. استفاده از حلال پروتیک باعث برگشت واکنش بتی و کاهش راندمان در طی عمل جداسازی می‌شد [9].





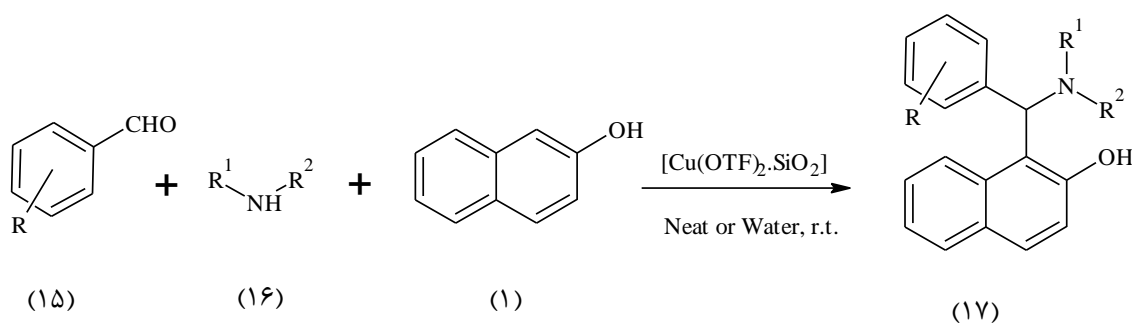
۲-۱ سنتز مشتقات آمینونفتول

کومار^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۰ با استفاده از سورفکتانت تریتون X-۱۰۰، مشتقات آمینونفتول را با بهره‌ی بالاسنتز کردند؛ تریتون X-۱۰۰، به عنوان سورفکتانت غیریونی یکی از رایج‌ترین پاک‌کننده‌ها در بیوشیمی محسوب می‌شود. سورفکتانت از دو گروه قطبی و غیرقطبی تشکیل شده و سرعت واکنش در آب را تسریع می‌کند [10].

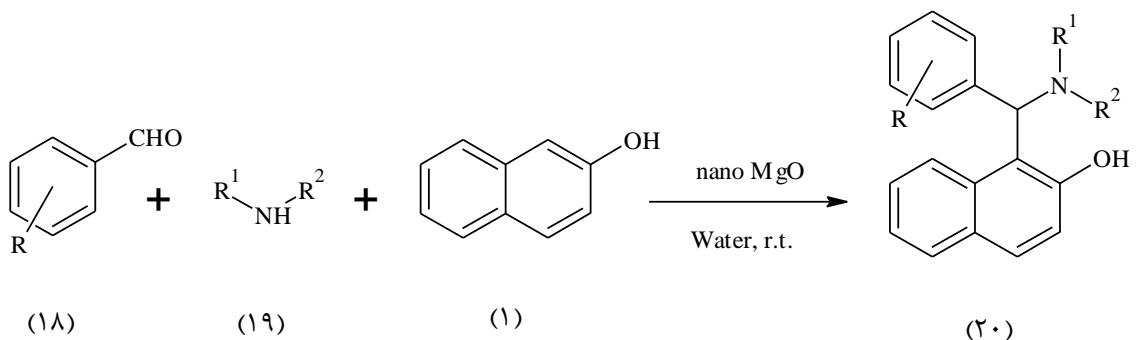


شکل (۱-۱): توده‌ی میسل^۱ تشکیل شده از سورفکتانت

در واکنش دیگر برای سنتز مشتقات آمینونفتول از تریفلات مس نشانده شده روی سطح سیلیکا به عنوان کاتالیزگر استفاده شد $[Cu(OTF)_2.SiO_2]$. تریفلات وقتی در معرض اتمسفر قرار می‌گیرد نسبت به اسیدهای هالوژن دار حساسیت کمتری دارد [11].

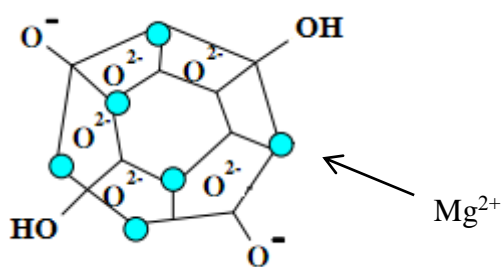


کارماکار^۲ و همکارانش در سال ۲۰۱۱ با استفاده از نانو بلور منیزیم اکسید مشتقات آمینونفتول را سنتز کردند. این نانو بلور دارای یک ساختار چند وجهی است که در آن اکسیدهای آنیونی به عنوان پایه‌ی باز لوئیس، هیدروکسیل به عنوان پایه‌ی اسید برونستد و یون منیزیم به عنوان اسید لوئیس عمل می‌کند [۵].



2. Micelle

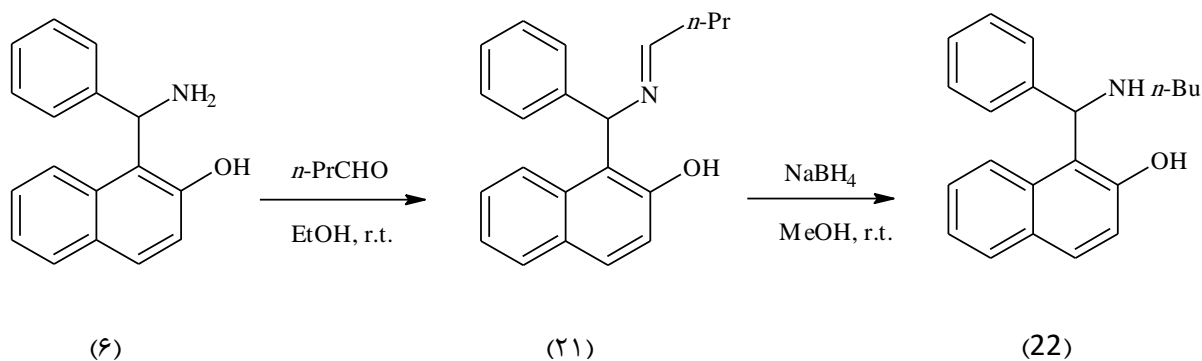
1. Karmakar et al



شکل (۱-۲): محل‌های فعال نانو بلور منیزیم اکسید

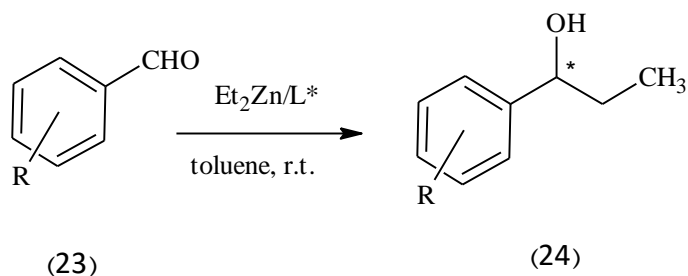
۳-۱ واکنش‌های آمینونفتول

آمینونفتول‌ها کاربردهای زیادی در سنتزهای نامتقارن دارند که به چند مورد اشاره می‌شود: پایه‌ی بتی با یک آلدهید وارد واکنش شده که در نتیجه‌ی آن حد واسط ایمین-اکسازین تشکیل می‌شود، این ترکیب توسط هیدروژن یا سدیم بوروهیدرید کاهش یافته و در موقعیت نیتروژن دارای استخلاف می‌شود [12].



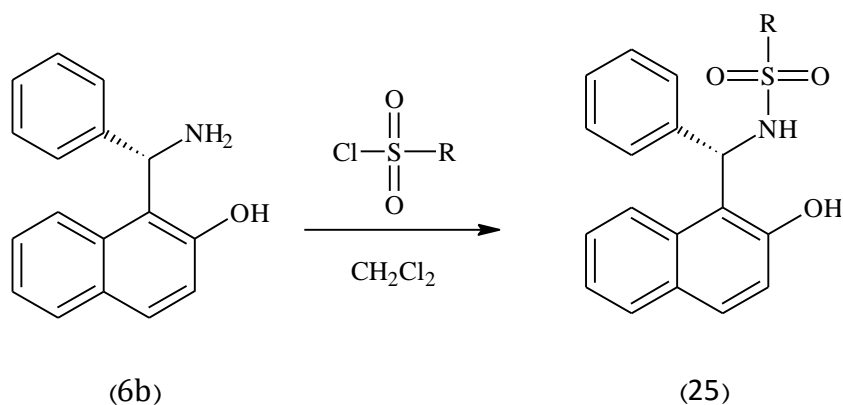
آلکیلاسیون یا آریلاسیون ترکیبات آلدهیدی با استفاده از دی‌الکیل یا دی‌آریل روی در حضور لیگاندهای کایرال یکی از روش‌های سنتزی مفید برای تولید الکل‌های کایرال محسوب می‌شود. در

واکنش زیر از آمینونفتول به عنوان لیگاند کایرال استفاده شده است. انواع آمین‌ها، آمینوآلکل‌ها و ترکیبات سولفور نیز به این روش سنتز می‌شوند [13].

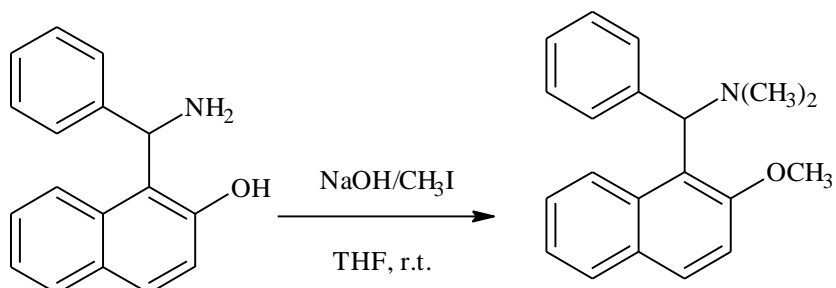


$L^* = 1-(\alpha\text{-aminobenzyl})\text{-}2\text{-naphthol}$

آمینونفتول‌های غیر راسمیک در حضور سولفونیل کلریدهای گوناگون، سولفون آمیدها را تولید می‌کنند [14].

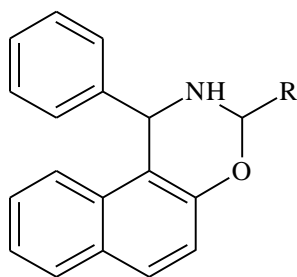


در واکنش زیر به طور همزمان متیل دار شدن نیتروژن و اکسیژن در مجاورت هیدروکسید سدیم و حلال THF با بهره‌ی بالا انجام می‌شود [15].



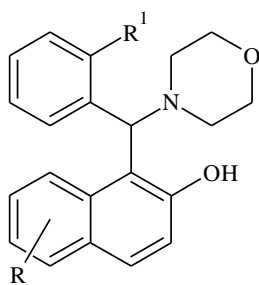
۱-۴ کاربردها و خواص بیولوژیکی آمینونفتولها و مشتقات آنها

در واکنش مانیک تعداد زیادی از ساختارهای دارویی، صنعتی (شیمی رنگ، پلیمر) و آفتکشها سنتز می‌شوند [16]. بیشتر مولکولهای طبیعی شامل پروتئینها، نوکلئیک اسیدها و ترکیبات فعال بیولوژیکی دارای نیتروژن هستند که واکنش مانیک یک روش مناسب برای سنتز این مولکولها است. محصول واکنش مانیک به عنوان یک پیش ماده برای سنتز آمینواسیدها نیز محسوب می‌شود [17]. مشتقات آمینوآلکیل نفتولها خواص ضد باکتریایی از خود نشان می‌دهند. همچنین کاهش فشارخون و تنظیم فعالیت‌های قلبی از دیگر خواص آنها محسوب می‌شود [18]. ۱،۳-اکسازینها (۲۷) که جز مشتقات آمینونفتولها هستند به عنوان داروی ضد تشنج [19]، ضد مالاریا [20]، ضد گلو درد [21] و ... در پزشکی کاربرد دارند.

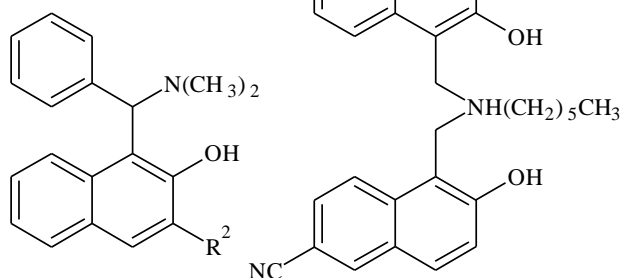


(27)

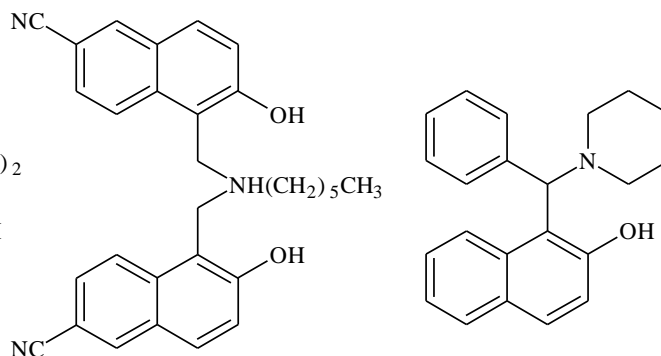
همچنین ترکیبات زیر به عنوان داروی ضد درد در پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند [22، 23].



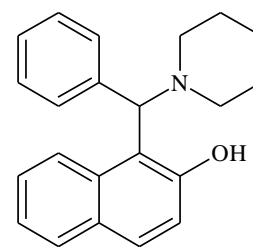
(28)



(29)



(30)



(31)

R= H, 6-Br, 6-OMe, 5-COOH

R¹= Me, Cl, OMe

R²= CONHNH₂, COOMe, COOH, COOPh, NH₂

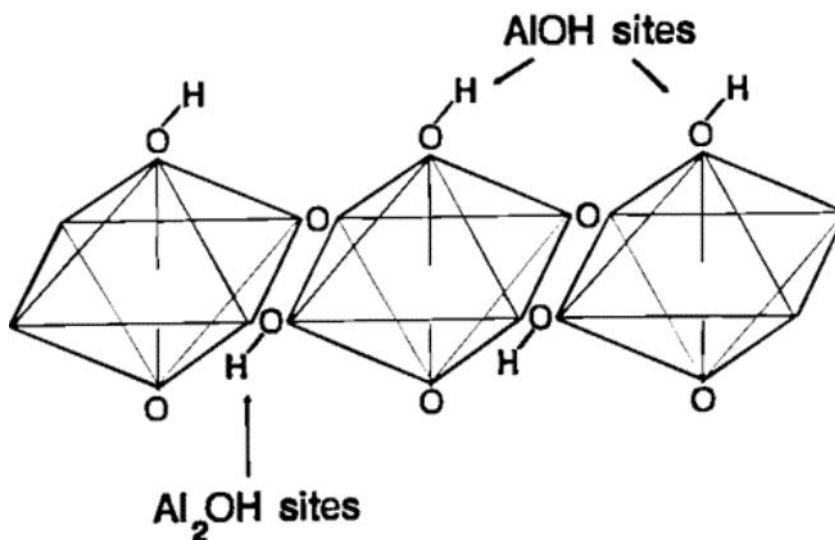
1-5 کاتالیزگرهای ناهمگن

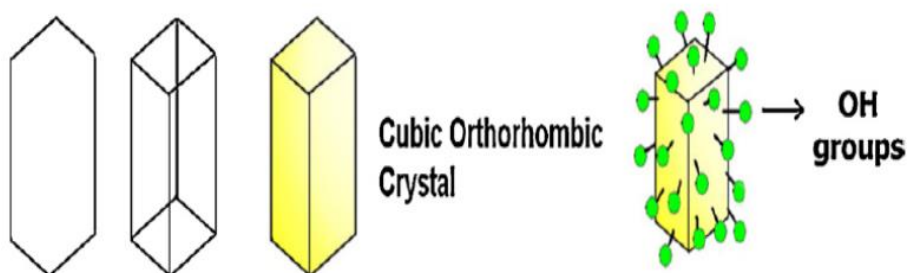
کاتالیزگرها و تکنولوژی فرایندهای کاتالیزوری در زمینه‌های مختلف مهندسی شیمی، شیمی و علم مواد در حال پیشرفت است [24]. در کاتالیزگر ناهمگن واکنش‌دهندها و کاتالیزگر در دو فاز جدا قرار دارند. از مزایای کاتالیزگرهای ناهمگن جداسازی آسان، قابلیت استفاده مجدد، سازگاری با محیط زیست، قیمت مناسب، توانایی بالا برای توقف واکنش‌های جانبی و گزینش پذیری بالای آنها است [11]. حال اگر این کاتالیزگرها در مقیاس نانو مورد استفاده قرار گیرند به علت نسبت سطح به حجم بالا، سایت‌های فعال بیشتری را در سطح ایجاد می‌کنند [25].

1-5-1 نانو بوهمیت

در کاتالیزگرهای ناهمگن مساحت سطح بسیار مهم است. یک راه برای افزایش مساحت سطح استفاده از بستر (تکیه‌گاه) می‌باشد. آلومینا جزء یکی از بسترهای معدنی است که کارایی و گزینش‌پذیری بالایی را در برخی واکنش‌ها نشان می‌دهد [26].

اکسید آلومینیوم یکی از پایدارترین مواد معدنی می‌باشد که ترکیبی ارزان، غیرسمی و در مقابل حلال‌ها پایدار است. بوهمیت یک اکسید هیدروکسید آلومینیوم (γ -AlOOH) است که بر روی سطح آن گروه‌های هیدروکسیل قرار گرفته است. فرمول بوهمیت نشان دهنده‌ی مقدار آب اضافی است که به علت جذب سطحی فیزیکی آب بر روی ساختار بلور می‌باشد. نانو ذرات بوهمیت ساختار اورتورومبیک مکعبی دارند. ساختار بوهمیت شامل ورقه‌های دوگانه با ساختار هشت‌وجهی است که یون‌های آلومینیوم در مرکز آن قرار گرفته‌اند. بوهمیت بالاترین سطح هیدراته و آب دوستی را در میان ترکیبات آلومینا دارد [27]. اکسید آلومینیوم دارای هفت فاز بلوری α ، β ، γ ، θ ، δ ، η ، χ است که فاز γ -آلومینا مهمترین آن می‌باشد. نانو ذرات آلومینا مساحت سطح و پایداری حرارتی بالایی دارند [28].





شکل (۱-۳): ساختار نانو ذرات بوهمیت

۱-۵-۲ کاربردهای نانو بوهمیت آلومینیوم

γ -AlOOH در زمینه‌های مختلفی از جمله به عنوان کاتالیزگر، در ساخت سرامیک‌ها، سرامیک‌های

مکانیکی، جسم نسوز، بیوپزشکی، تکنولوژی برق، الکترونیک و... کاربرد دارد [29].

پلیمرهایی مانند پلی‌وینیلیدن فلوراید (PVDF) و پلی‌اتر سولفون (PES) آب‌گریزند. خاصیت

آب‌دوستی آن‌ها می‌تواند با افزایش نانو ذرات بوهمیت اصلاح شود. با جایگزینی بوهمیت در

پوشش‌های پلیمری خصوصیات مکانیکی، حرارتی، مغناطیسی، مورفولوژی و آب‌دوستی در غشاء

پلیمر اصلاح می‌شود [27].

مهمترین کاربرد γ -آلومینای فعال در پتروشیمی عبارت است از حذف کلریدها از مایعات

پتروشیمیایی، فرایند کلوس^۱ برای حذف گوگرد از گاز طبیعی، افزایش نسبت H/C در نفت خام و

حذف آلودگی‌هایی مانند ترکیبات وانادیوم و نیکل [30].

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

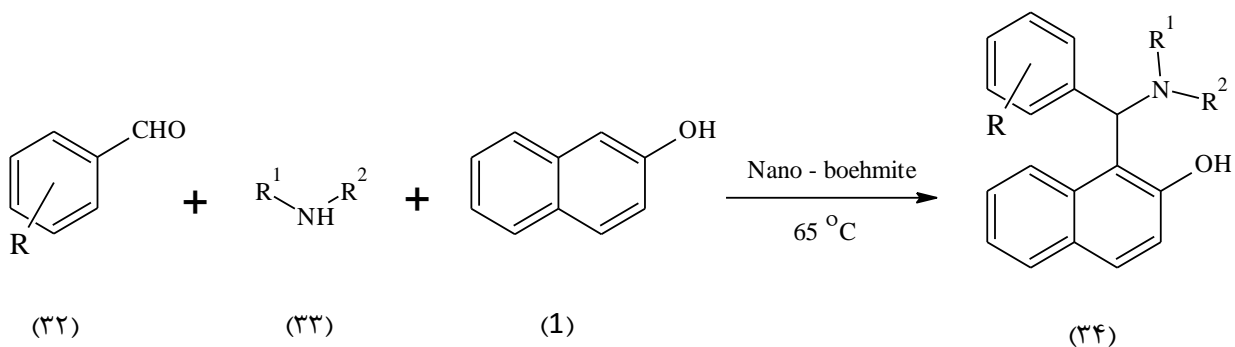
۲ بحث و بررسی نتایج

ترکیبات با نام عمومی ۱- (α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع در صنایع داروسازی کاربرد وسیعی دارند. با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، ارائه‌ی روش‌های سنتزی نوین و سنتز مشتقات جدیدی از آن‌ها ضروری می‌باشد.

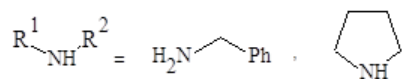
از مشتقات ۱- یا ۲-نفتول و آمین‌های مختلف برای سنتز ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول یا ۲- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول (۱-α) استفاده شده است [4]، بنابراین با توجه به گستردگی کاربرد این ترکیبات، دانشمندان به دنبال روش‌هایی بهینه‌تر برای سنتز این ترکیبات هستند.

در واکنش بتی برای سنتز مشتقات ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول از کاتالیزگرهایی مانند [11] Zn(OTf)₂.SiO₂، [31] LiClO₄/ether، [32] Bi(NO₃)₂.5H₂O، [11] Cu-Sn استفاده شده است، اما تا به حال کاتالیزگر نانو بوهمیت در سنتز این ترکیبات گزارش نشده است.

در این پروژه مشتقاتی از ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول (۳۴) از واکنش آلدهی‌های آروماتیک با آمین‌های نوع اول، دوم و ۲-نفتول در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت [33] در شرایط بدون حلال در دمای ۶۵ °C با بهره‌ی بالا سنتز گردید.

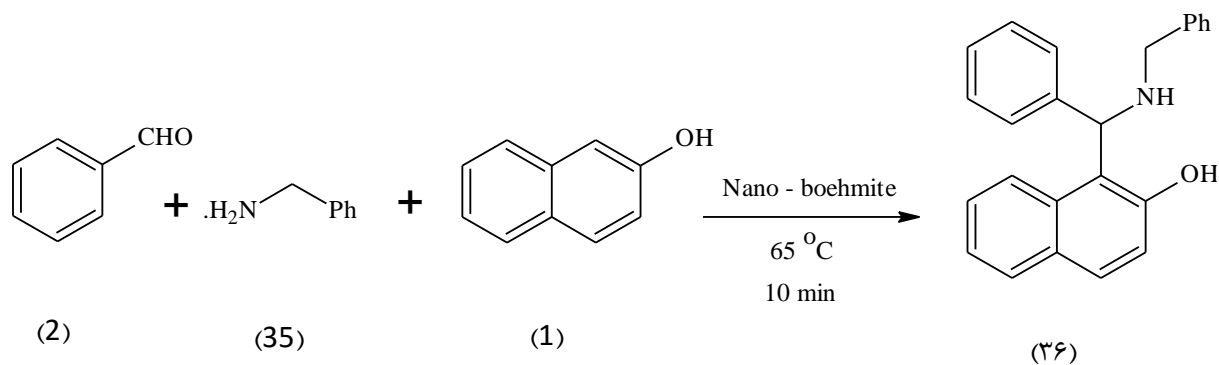


R= H, 2-Cl, 2,4 Cl₂, 4-NO₂, 4-Me



۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزالدهید، بنزیل‌آمین و ۲-نفتول به عنوان واکنش مینا استفاده شد. در این واکنش اثرات حلال، دما و مقادیر کاتالیزگر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت.



نتایج واکنش‌ها در جدول (۱-۲) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت ۱۰٪ در شرایط بدون حلال و در دمای ۶۵ °C به مدت ۱۰ min می‌باشد (جدول (۱-۲)، ردیف 6). استفاده از حلال آب و استونیتریل زمان واکنش را به 120 min افزایش داد و استفاده از حلال اتانول و THF زمان واکنش را به ۹۰ min رساند. در شرایط بدون حلال با مقدار کاتالیزگر ۵٪ و ۱۵٪ زمان واکنش به ۳۰ min و با مقدار کاتالیزگر ۱۰٪ و در شرایط دمای محیط زمان به ۱۲۰ min افزایش پیدا کرد. مشتقات ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول با استفاده از شرایط بهینه واکنش سنتز گردید.

جدول (۱-۲): اثرات حلال، دما و کاتالیزگر نانو بوهمیت بر روی واکنش بنزآلدهید با بنزیل‌آمین و ۲-نفتول

ردیف	حلال	مقدار کاتالیزگر (% گرمی)	زمان انجام واکنش (min)	بهره واکنش (%)	دما (°C)
۱	آب	۱۰	120	60	۱۰۰
۲	استونیتریل	۱۰	120	97	۸۱

۳	اتانول	۱۰	90	80	۸۰
۴	THF	۱۰	90	94	۶۶
۵	بدون حلال	۵	30	95	۶۵
۶	بدون حلال	۱۰	۱۰	۹۷	۶۵
۷	بدون حلال	۱۵	30	95	۶۵
۸	بدون حلال	۱۰	120	85	۲۵

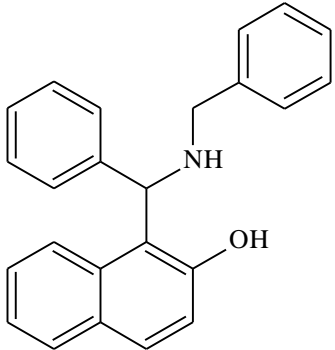
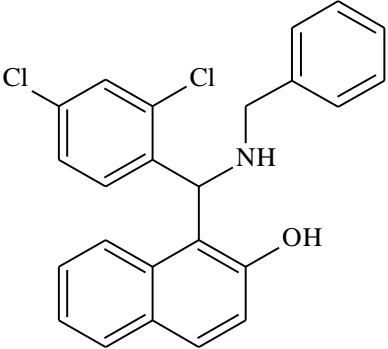
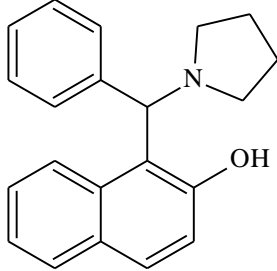
۳-۲ سنتز مشتقات ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول با استفاده از کاتالیزگر نانو

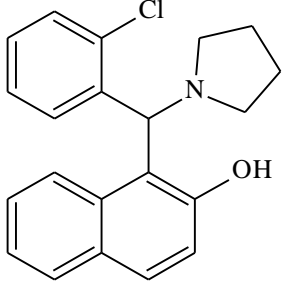
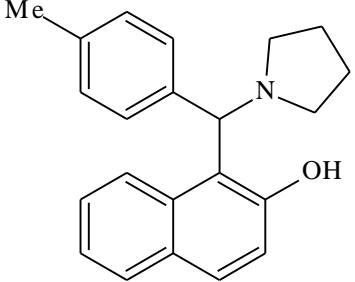
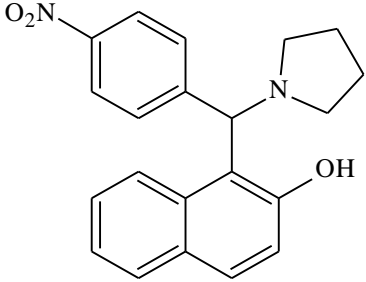
بوهمیت

واکنش بنزآلدهیدهای مختلف با بنزیل آمین، پیرولیدین و ۲-نفتول در شرایط بدون حلال و مقدار 0/01 گرم از کاتالیزگر در دمای ۶۵ °C انجام گرفت و مشتقات ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول با بهره‌ی بالا سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

ترکیب 34a با حداقل زمان در ۱۰ min سنتز می‌شود. در ترکیب 34b زمان به ۱۲۰ min افزایش می‌یابد، زیرا در مکانیسم مرحله اول، تشکیل پیوند هیدروژنی باعث ناپایداری کربن می‌شود، در نتیجه وجود گروه‌های کشنده الکترون بر روی حلقه این ناپایداری را تقویت می‌کند. در ترکیب 34f نسبت به ترکیب 34d زمان ۳۰ min افزایش یافته زیرا گروه نیترو که یک کشنده رزونانسی است در مقایسه با کلر که یک کشنده القایی است موثرتر عمل می‌کند. در ترکیب 34e بر خلاف انتظار زمان به ۱۲۰ min افزایش می‌یابد که احتمالاً در مرحله دوم مکانیسم، به علت ازدحام فضایی گروه متیل واکنش کند پیش می‌رود.

جدول (۲-۲): بهره‌ی واکنش، دمای ذوب و زمان انجام واکنش مشتقات ۱- α -آمینوآلکیل-۲-نفتول‌ها

ترکیب	ساختار	زمان انجام واکنش (min)	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	دمای ذوب مرجع (°C)
34a		10	95	135-137	143 [16]
34b		120	80	107-109	---
34c		30	86	179-180	180 [5]

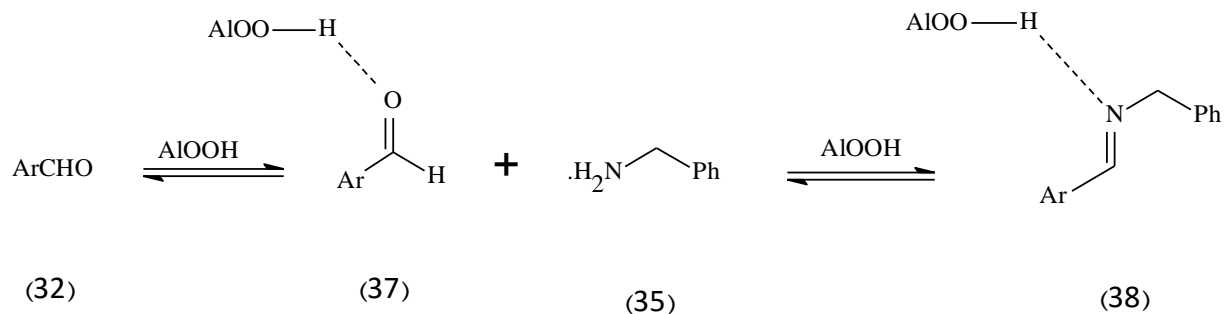
34d		۶۰	۹۵	163-164	--
34e		۱۲۰	50	130-133	گزارش نشده [5]
34f		90	70	175-177	گزارش نشده [5]

۴-۲ مکانیسم واکنش

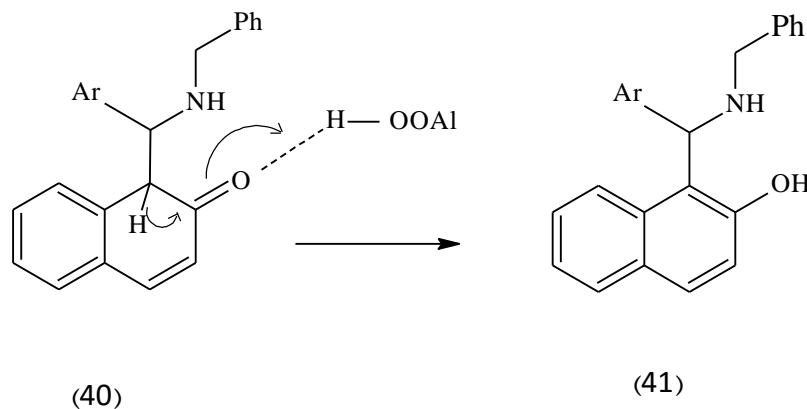
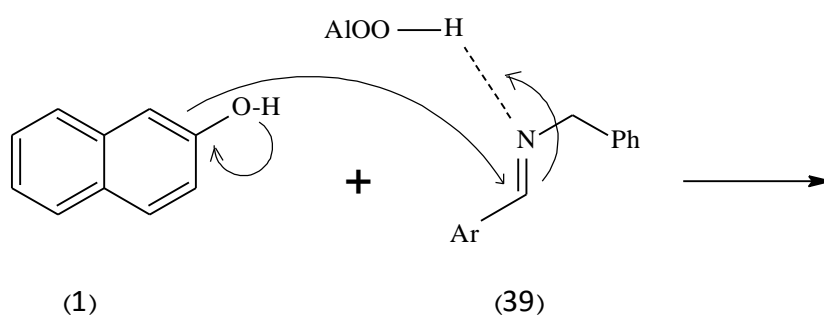
مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم دو مرحله‌ای است که در آن $AlOOH$ به عنوان یک

اسید برونستد عمل می‌کند.

الف: تشکیل ایمین



ب: افزایش نوکلئوفیلی و حذف آب



۲-۵ شواهد طیفی مشتقات ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتولها

۱- [بنزیل آمینو(فنیل)متیل]نفتالن-۲-ال (34a)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه NH در

3376cm^{-1} و حلقه‌های فنیل از 1414cm^{-1} تا 1619cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۱).

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون NH به صورت یک تایی در $\delta 2/1$ ، پروتون های CH_2 در $\delta 3/8$ به صورت پهن و پروتون CH در $\delta 5/7$ به صورت یک تایی مشاهده می شوند. همچنین پروتون های حلقه های فنیل در $\delta 7/0-7/8$ به صورت چند تایی ظاهر شده اند (طیف شماره ی ۲).

1- [بنزیل آمینو] (۲،۴-دی کلروفنیل) متیل [نفتالن-۲-۱] ال (34b)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه NH در 3440cm^{-1} و حلقه های فنیل و آروماتیک از 1414cm^{-1} تا 1622cm^{-1} دیده می شود (طیف شماره ۳). در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون های CH_2 در $\delta 3/7$ به صورت پهن، پروتون CH در $\delta 5/9$ به صورت یک تایی و پروتون های حلقه های فنیل و آروماتیک در $\delta 7/0-7/8$ به صورت چند تایی مشاهده می شوند (طیف شماره ی ۴).

۱- [فنیل] (پیرولیدین-۱-۱ ایل) متیل [نفتالن-۲-۱] ال (34c)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH در 3424cm^{-1} و حلقه های فنیل و آروماتیک از 1456cm^{-1} تا 1619cm^{-1} دیده می شود (طیف شماره ۵). در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون های چهار گروه CH_2 به ترتیب در $1/8$ و $\delta 2/7$ به صورت پهن و پروتون CH در $\delta 5/8$ به صورت یک تایی ظاهر شده اند. همچنین پروتون های حلقه های فنیل در $\delta 7/0-8/2$ به صورت چند تایی و پروتون OH در $\delta 10$ به صورت یک تایی مشاهده می شوند (طیف شماره ی ۶).

۱- [۲-کلروفنیل] (پیرولیدین-۱-۱ ایل) متیل [نفتالن-۲-۱] ال (34d)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH در 3500cm^{-1} و حلقه های فنیل و آروماتیک از 1420cm^{-1} تا 1622cm^{-1} دیده می شود (طیف شماره ۷).

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های چهارگروه CH_2 به ترتیب در $\delta 2/8$ و $1/8$ به صورت پهن، پروتون CH در $\delta 5/8$ به صورت یک تایی ظاهر شده‌اند. پروتون‌های حلقه‌های فنیل و آروماتیک در $\delta 7/0-8$ به صورت چندتایی و پروتون OH در $\delta 13/9$ به صورت یک تایی مشاهده می‌شوند (طیف شماره ی ۸).

۱- [۴-متیل فنیل] (پیرولیدین-۱-یل) متیل [نفتالن-۲-۱] (34e)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH در 3498cm^{-1} و حلقه‌های فنیل و آروماتیک از 1440cm^{-1} تا 1619cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۹). در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_2 در $\delta 1/7$ به صورت پهن، پروتون CH_3 در $\delta 2/1$ به صورت یک تایی و پروتون‌های دو گروه CH_2 در $\delta 2/7$ ظاهر شده‌اند. پروتون CH در $\delta 5/3$ به صورت ، پروتون‌های حلقه‌های فنیل و آروماتیک در $\delta 7/0-8/1$ به صورت چندتایی و پروتون OH در $\delta 10$ به صورت یک تایی ظاهر می‌شوند (طیف شماره ی ۱۰).

۱- [۴-نیتروفنیل] (پیرولیدین-۱-یل) متیل [نفتالن-۲-۱] (34f)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH در 3495cm^{-1} و حلقه‌های فنیل و آروماتیک از 1417cm^{-1} تا 1622cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۱۱). در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های چهار گروه CH_2 به ترتیب در $1/8$ و $\delta 2/7$ به صورت پهن و پروتون CH در $\delta 5/6$ به صورت یک تایی ظاهر شده اند. همچنین پروتون‌های حلقه‌های فنیل و آروماتیک در $\delta 7/0-8/3$ به صورت چندتایی و پروتون OH در $\delta 13/4$ به صورت یک تایی مشاهده می‌شوند (طیف شماره ی ۱۲).

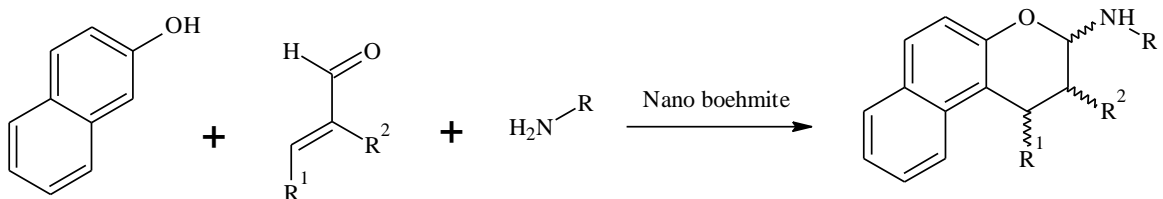
۲-۶ نتیجه گیری

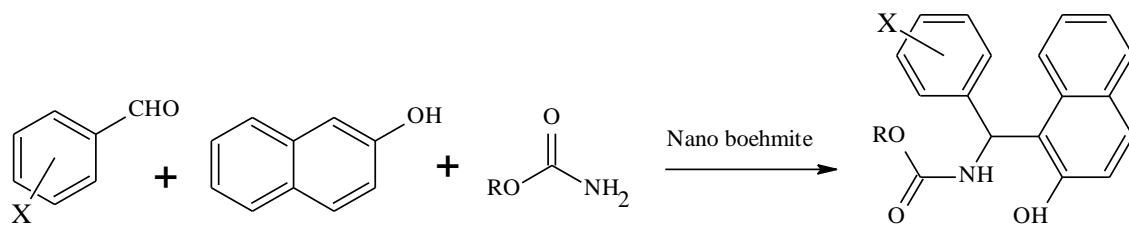
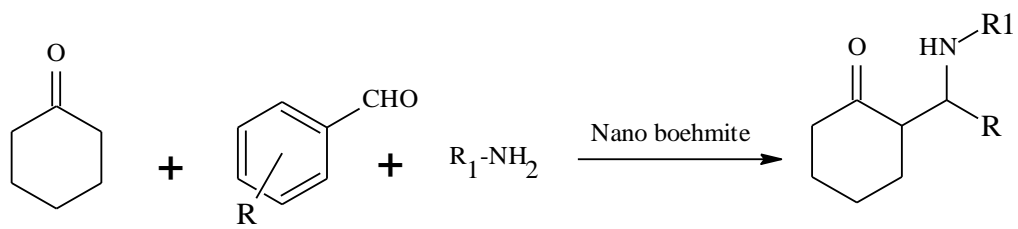
در این پروژه ما مشتقاتی از ۱- (α-آمینوآلکیل)-۲-نفتول ها را از واکنش بنزآلدهید و مشتقات آن، بنزیل آمین، پیرولیدین و ۲-نفتول با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت سنتز کردیم. از ویژگی های این روش می توان موارد زیر را نام برد:

- ۱- تک مرحله بودن واکنش، نیازی به جداسازی حد واسط نیست در نتیجه زمان واکنش کوتاه و بهره آن افزایش می یابد.
- ۲- انجام واکنش در شرایط بدون حلال، وجود حلال های آلی باعث آلودگی محیط زیست می شود.
- ۳- کاتالیزگر نانو بوهمیت به راحتی از محیط واکنش قابل جداسازی است.
- ۴- غیر سمی و سازگار بودن کاتالیزگر نانو بوهمیت با محیط زیست.
- ۵- بهره ی بالای واکنش.

۲-۷ آینده نگری

از کاتالیزگر نانو بوهمیت در سنتز سایر واکنش های چند جزئی شناخته شده یا جدید می توان استفاده کرد که به چند مورد اشاره می شود:





فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۱-۳ دستگاهها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با میدان 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یک‌تایی (s)، دو تایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده است. از تترامتیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrothermal ثبت گردیده است. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد. نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

۲-۳ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده است.

۴-۳ تهیه‌ی مشتقات ۱- (α -آمینوآلکیل)-۲-نفتول‌ها

مخلوطی از مشتقات بنزالدهید ($1/2$ میلی مول)، بنزیل آمین، پیرولیدین (۱ میلی مول)، ۲-نفتول (۱ میلی مول) و نانو بوه‌میت (10% گرمی) در شرایط بدون حلال در دمای $65\text{ }^\circ\text{C}$ تا زمان کامل شدن، به هم زده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). پس از انجام واکنش، مخلوط واکنش سرد گردید، ماده جامد با آب سرد شستشو داده شد و در اتانول متبلور گردید. محصولات روغنی ابتدا در متانول رسوب داده شده سپس در اتانول متبلور گردید.

1. Across
2. Fluka
3. Merck

دمای ذوب، زمان انجام واکنش، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۱- [بنزیل آمینو(فنیل)متیل] نفتالن-۲-ال (34a)

دمای ذوب: ۱۳۷-۱۳۵ °C زمان: 10 min بهره‌ی واکنش: ۹۵٪
IR (KBr): 3376 (NH), 1414-1619 (C=C aromatic) (cm⁻¹).
¹HNMR, (80MHz, d₆-DMSO): δ 2/1 (s, 1H, NH), 3/8 (d, 2H, CH₂), 5/7 (s, 1H, CH), 7/0-7/8 (m, 16H, ArH).

1- [بنزیل آمینو(۲،۴-دی کلرو فنیل)متیل] نفتالن-۲-ال (34b)

دمای ذوب: 109-107 °C زمان: 120 min بهره‌ی واکنش: 80٪
IR (KBr): 3440 (NH), 1414-1622(C=C aromatic) (cm⁻¹).
¹HNMR, (80MHz, d₆-DMSO): δ ۳/8 (d, 2H, CH₂), 5/9 (s, 1H, CH), 7/0-7/8 (m, 14H, ArH).

۱- [فنیل(پیرولیدین-۱-ایل)متیل] نفتالن-۲-ال (34c)

دمای ذوب: 180-179 °C زمان: 30 min بهره‌ی واکنش: 86٪
IR (KBr): 3424 (OH), 1456-1619 (C=C aromatic) (cm⁻¹).
¹HNMR, (80MHz, d₆-DMSO): δ 1/8 (m, 4H, CH₂), 2/۷(m, 4H, CH₂), 5/3 (s, 1H, CH), 7/0-8/۲ (m, 11H, ArH), 10 (s, 1H, OH).

۱- [۲-کلرو فنیل(پیرولیدین-۱-ایل)متیل] نفتالن-۲-ال (34d)

دمای ذوب: 164-163 °C زمان: 60 min بهره‌ی واکنش: 95٪

IR (KBr): 3500 (OH), 1420-1622(C=C aromatic)(cm⁻¹).
¹HNMR, (80MHz, d₆-DMSO): δ 1/8 (m, 4H, CH₂), 2/8 (m, 4H, CH₂), 5/8 (s, 1H, CH),

7/0-8 (m, 10H, ArH), 13/9(s, 1H, OH).

۱- [۴-متیل فنیل] (پیرولیدین-۱-ایل) متیل [نفتالن-۲-ال (34e)]

دمای ذوب: 130-133 °C زمان: 120 min بهره‌ی واکنش: 50٪

IR (KBr): 3498 (OH), 1440-1619(C=C aromatic)(cm⁻¹).

¹HNMR, (80MHz, *d*₆-DMSO): δ 1/7 (m, 4H, CH₂), 2/1 (s, 3H, CH₃), 2/7 (m, 4H, CH₂), 5/6 (s, 1H, CH), 7/0-8/1 (m, 10H, ArH), 10 (s, 1H, OH).

۱- [4-نیتروفنیل] (پیرولیدین-۱-ایل) متیل [نفتالن-۲-ال (34f)]

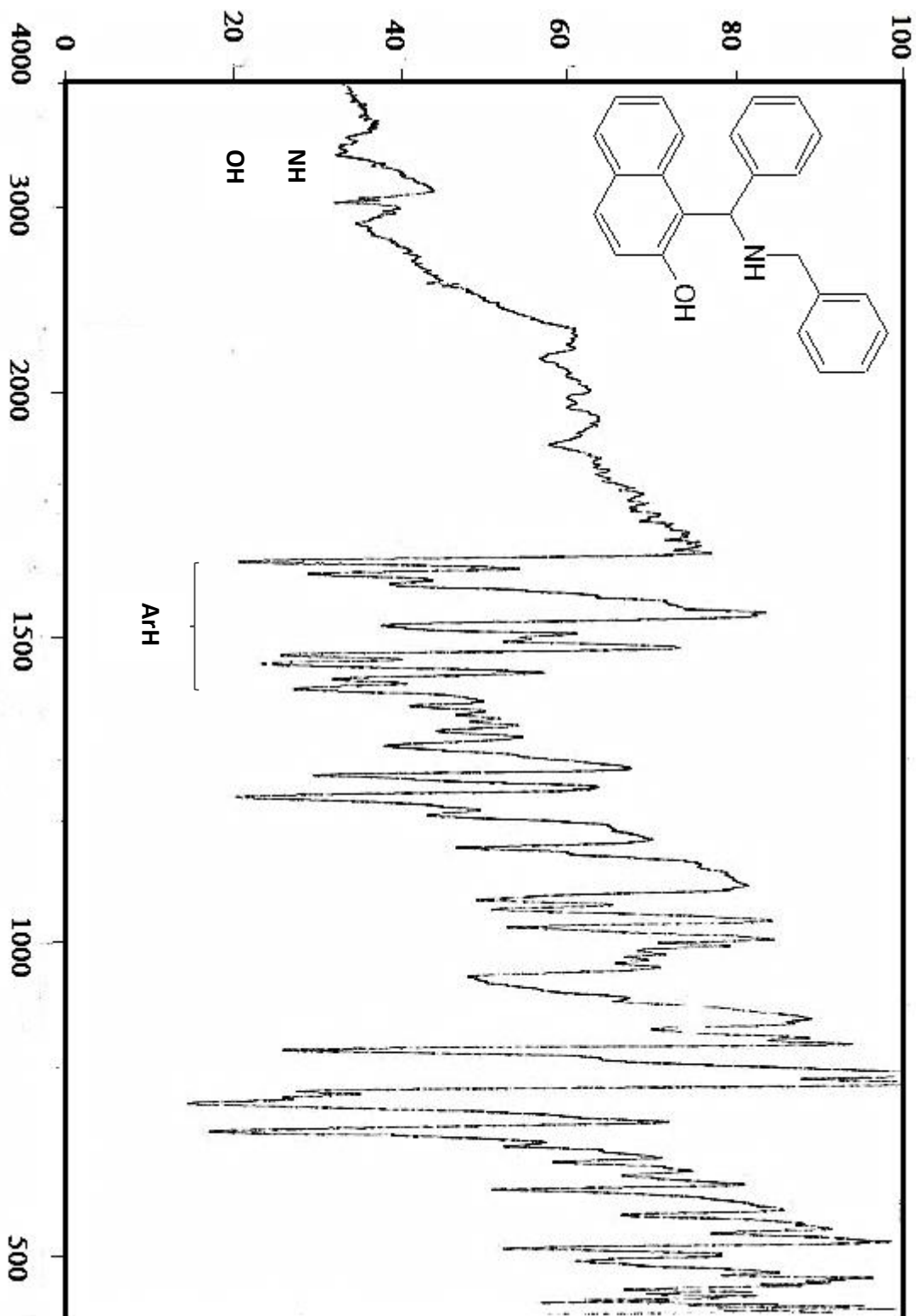
دمای ذوب: 175-177 °C زمان: 90 min بهره‌ی واکنش: 70٪

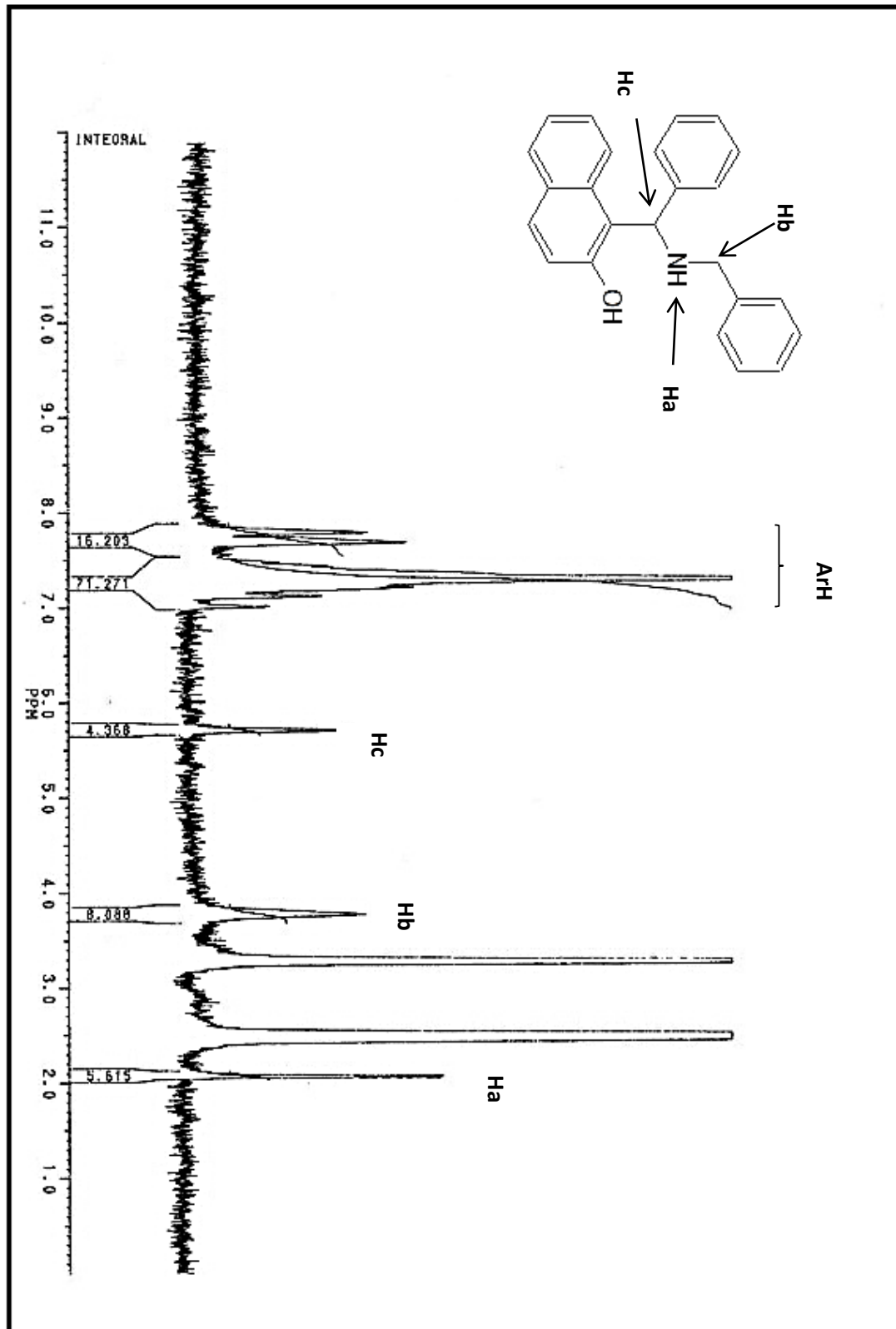
IR (KBr): 3495 (OH), 1417-1622(C=C aromatic)(cm⁻¹).

¹HNMR, (80MHz, *d*₆-DMSO): δ 1/7 (m, 4H, CH₂), 2/1 (s, 3H, CH₃), 2/7 (m, 4H, CH₂), 5/6 (s, 1H, CH), 7/0-8/۳ (m, 10H, ArH), 13/4 (s, 1H, OH).

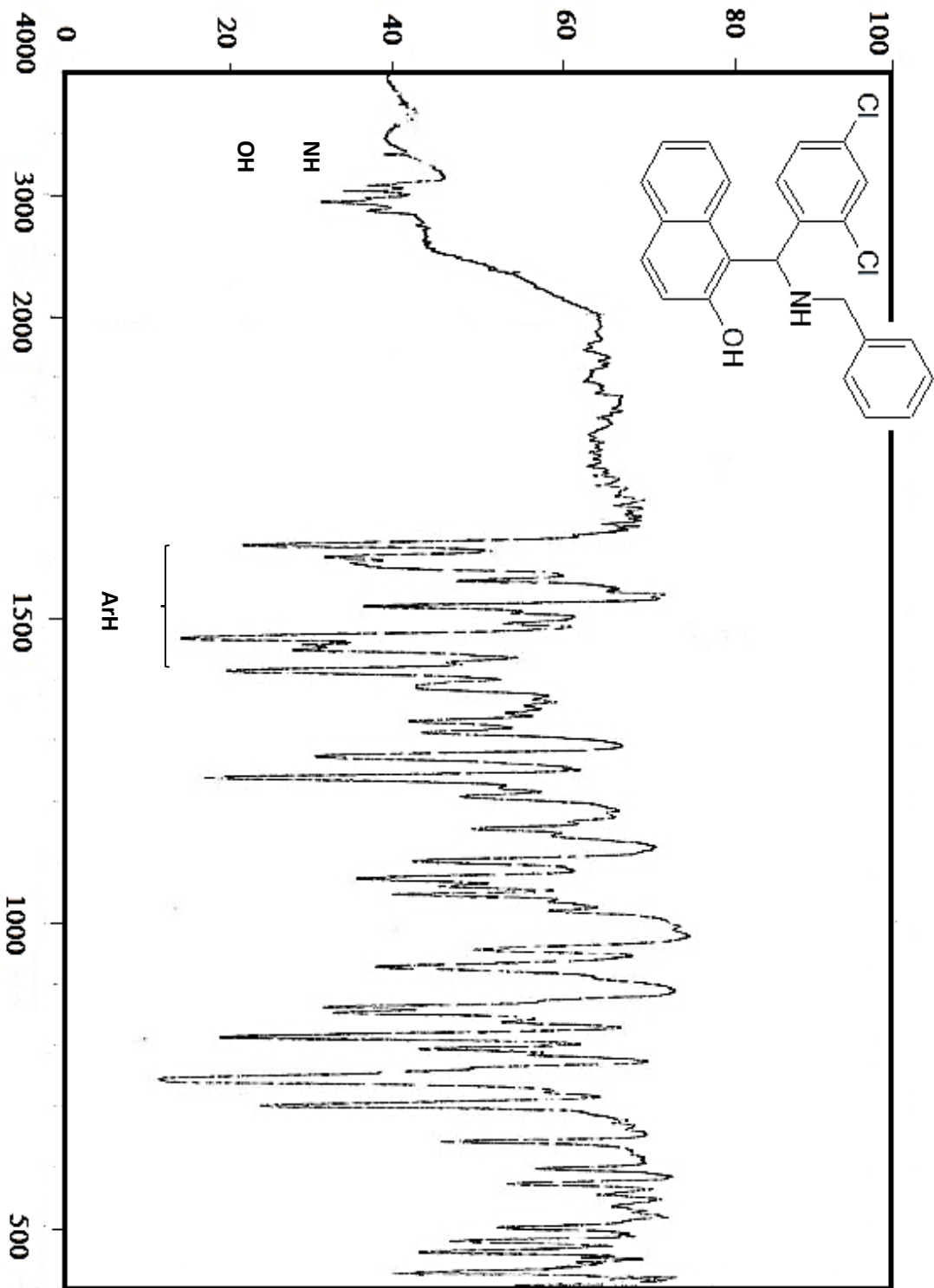
ضمیمہ

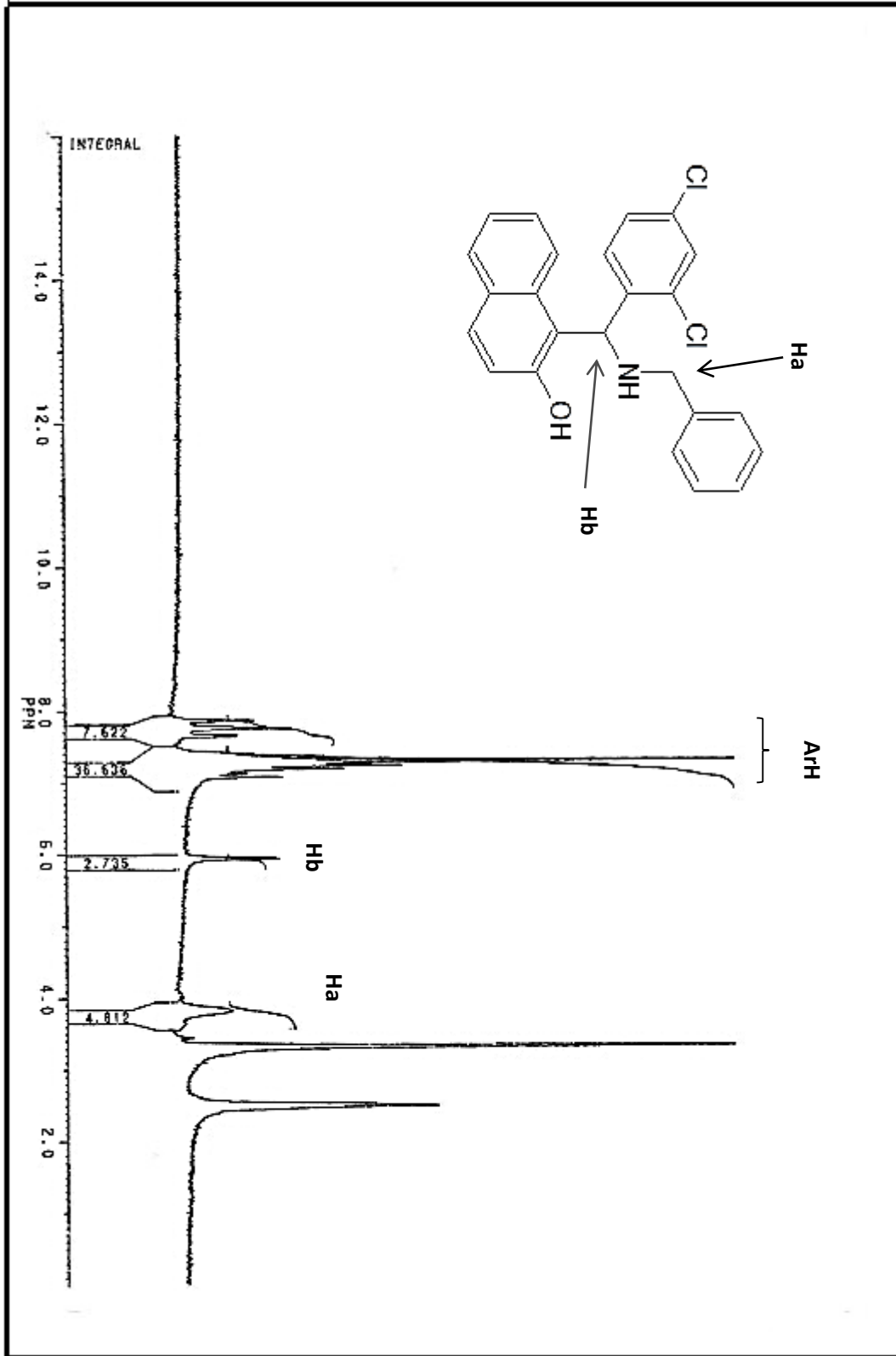
طيف شماره ۱



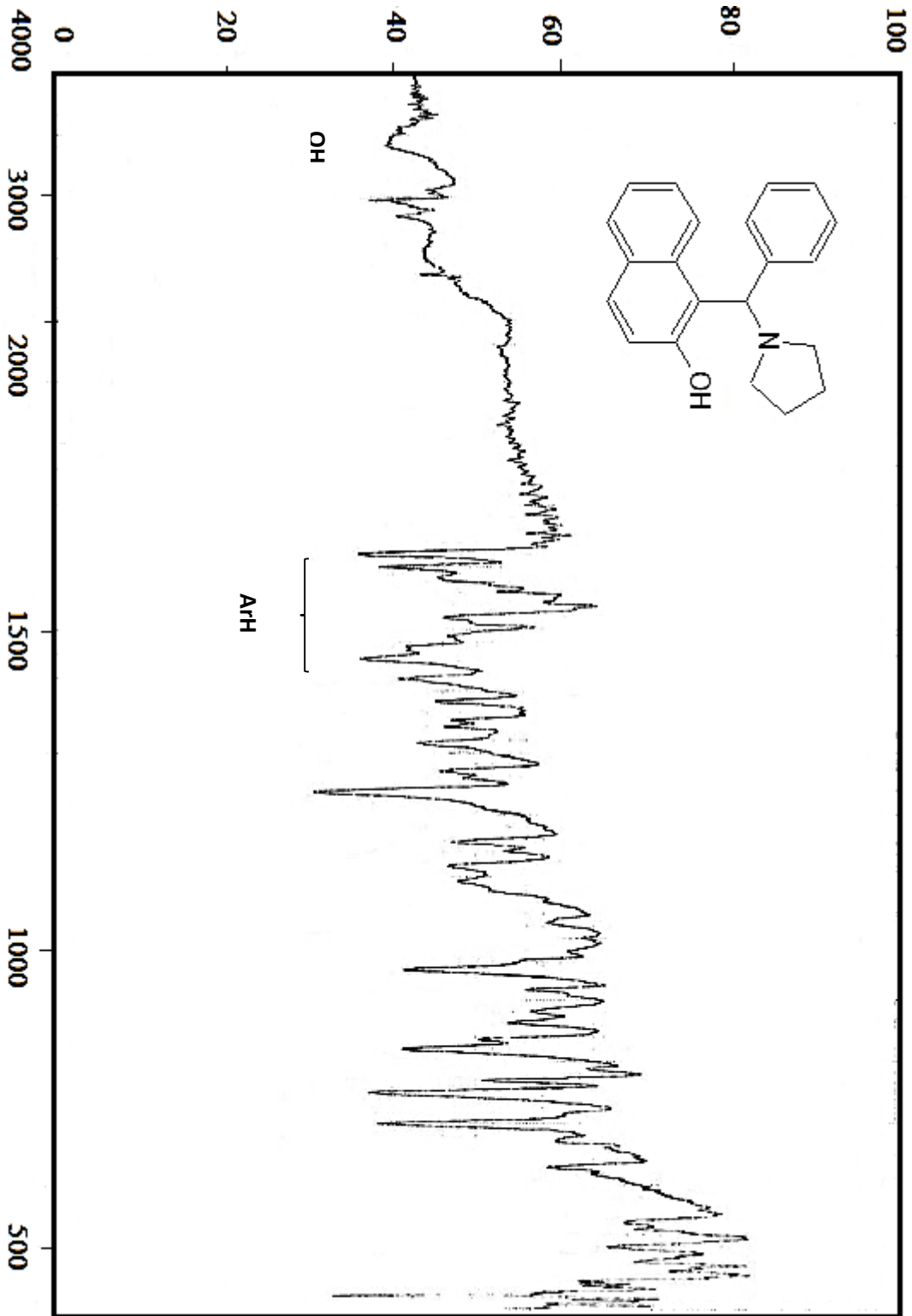


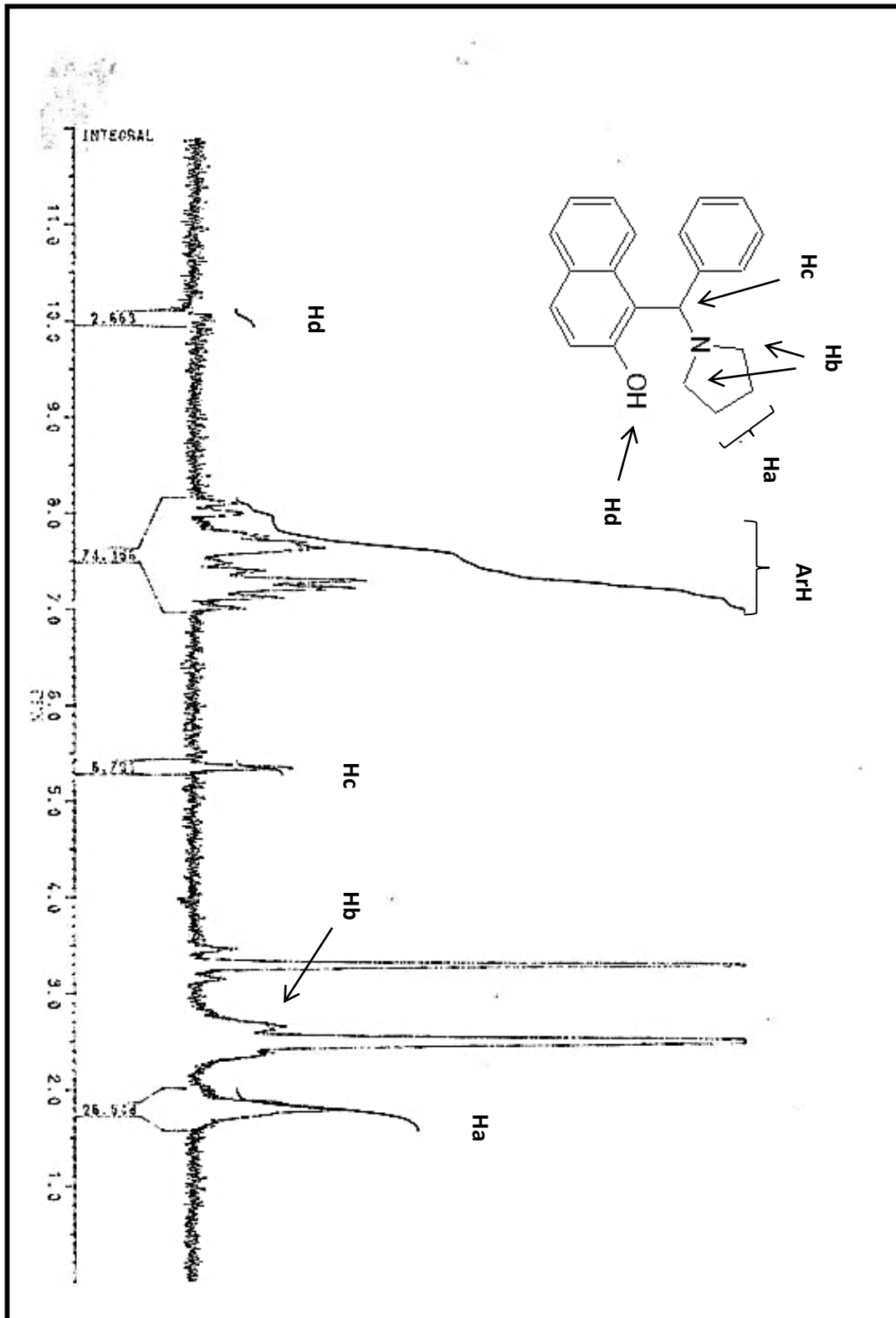
طیف شماره ۳

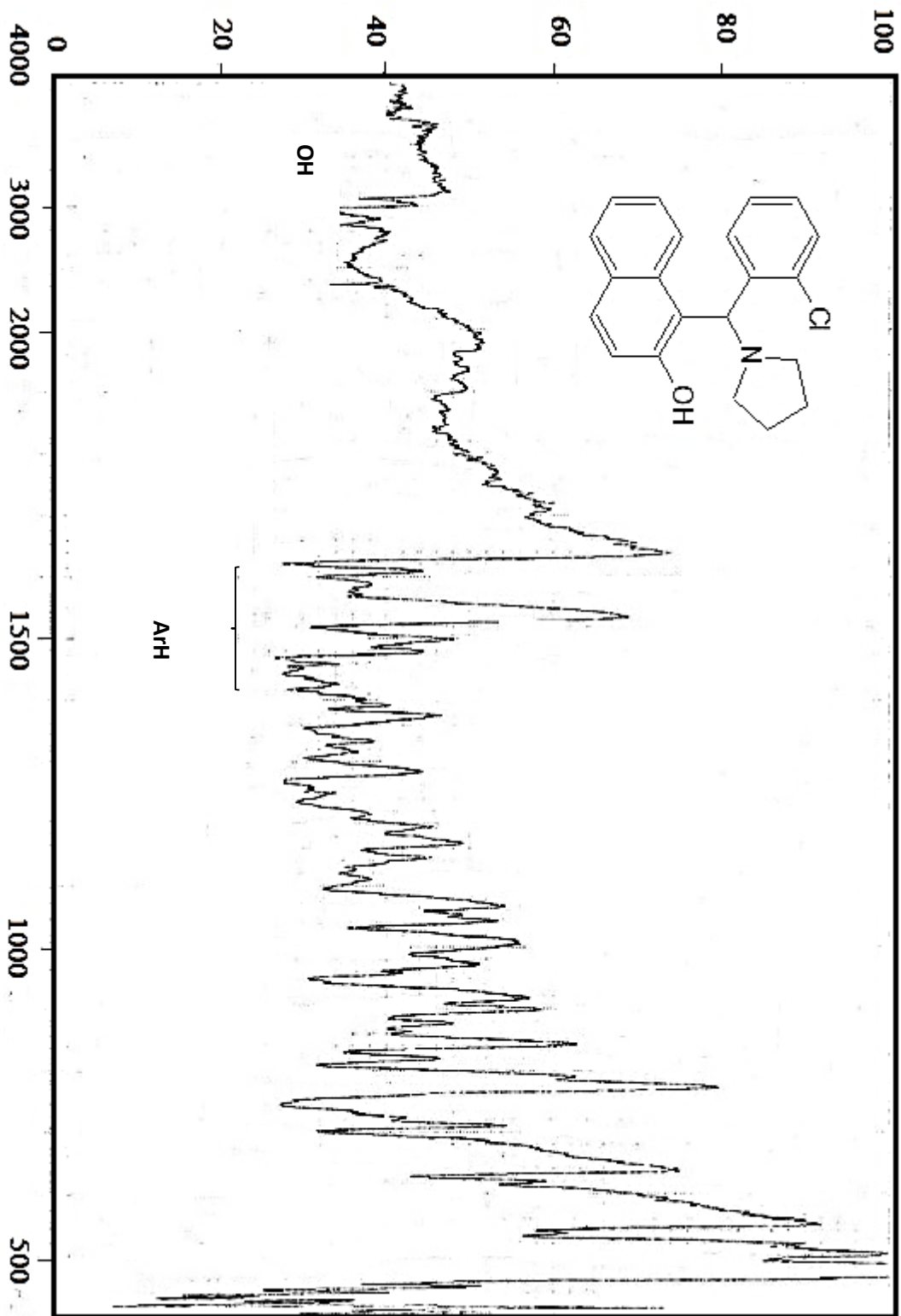




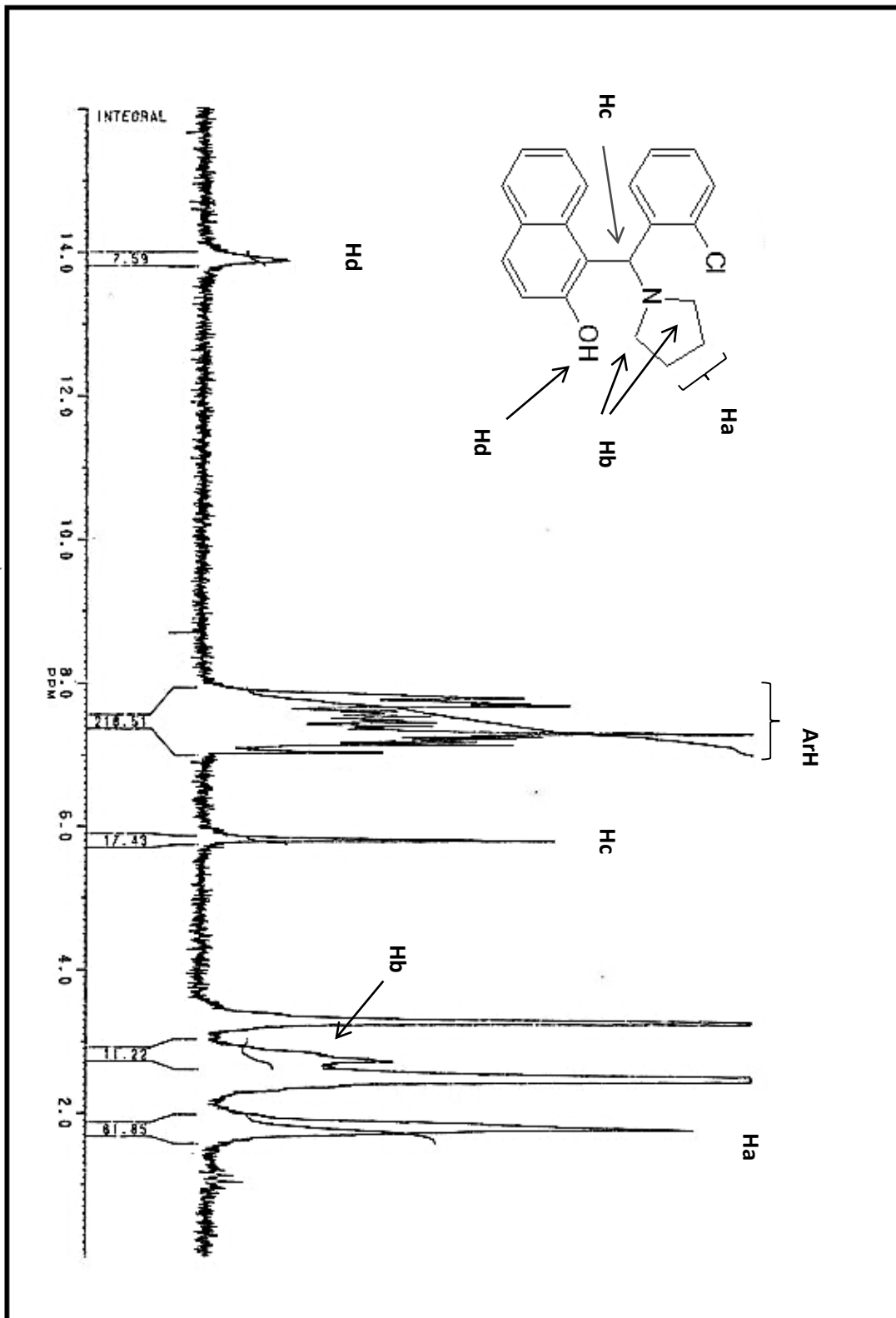
طیف شماره ۵



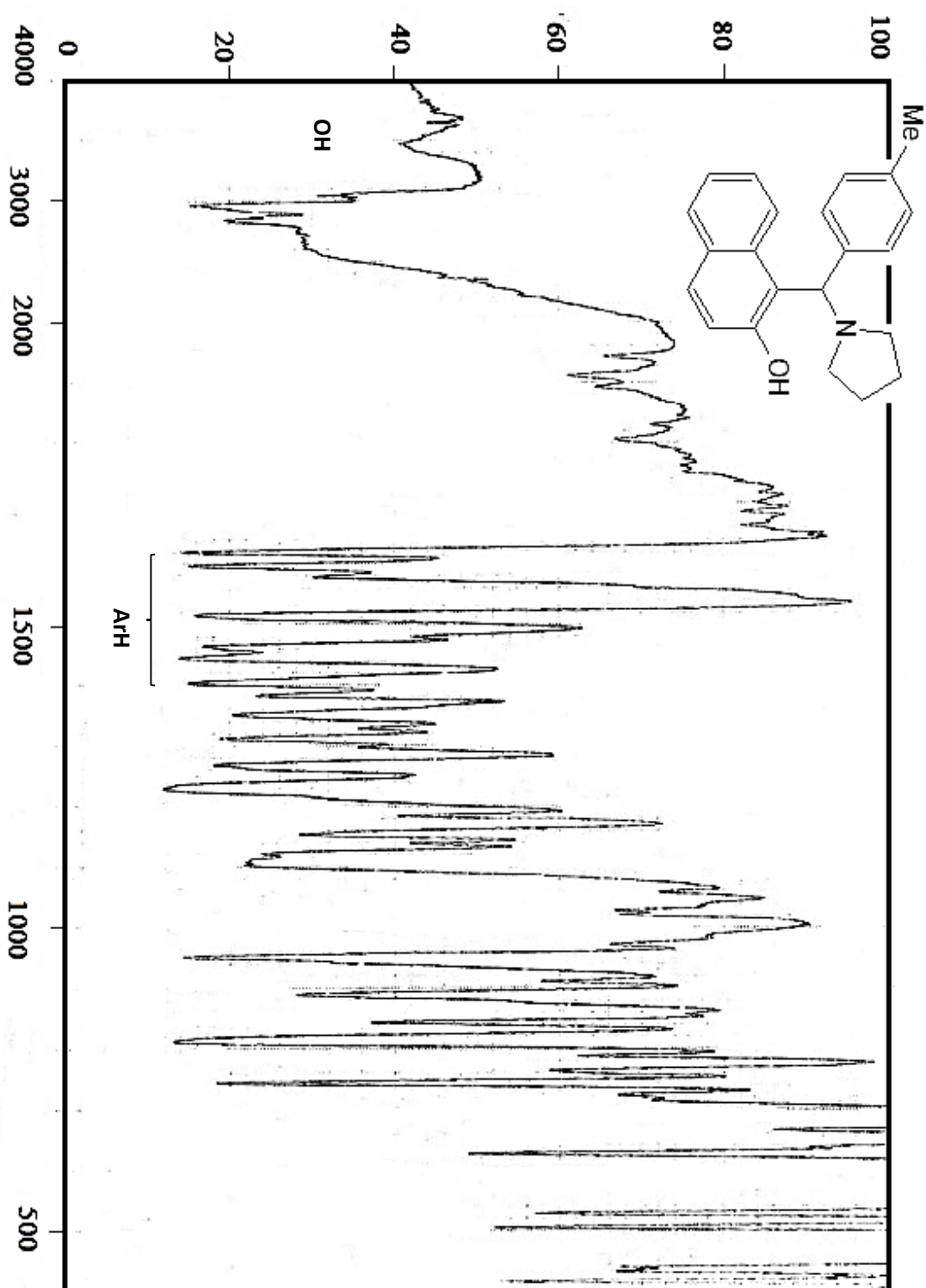


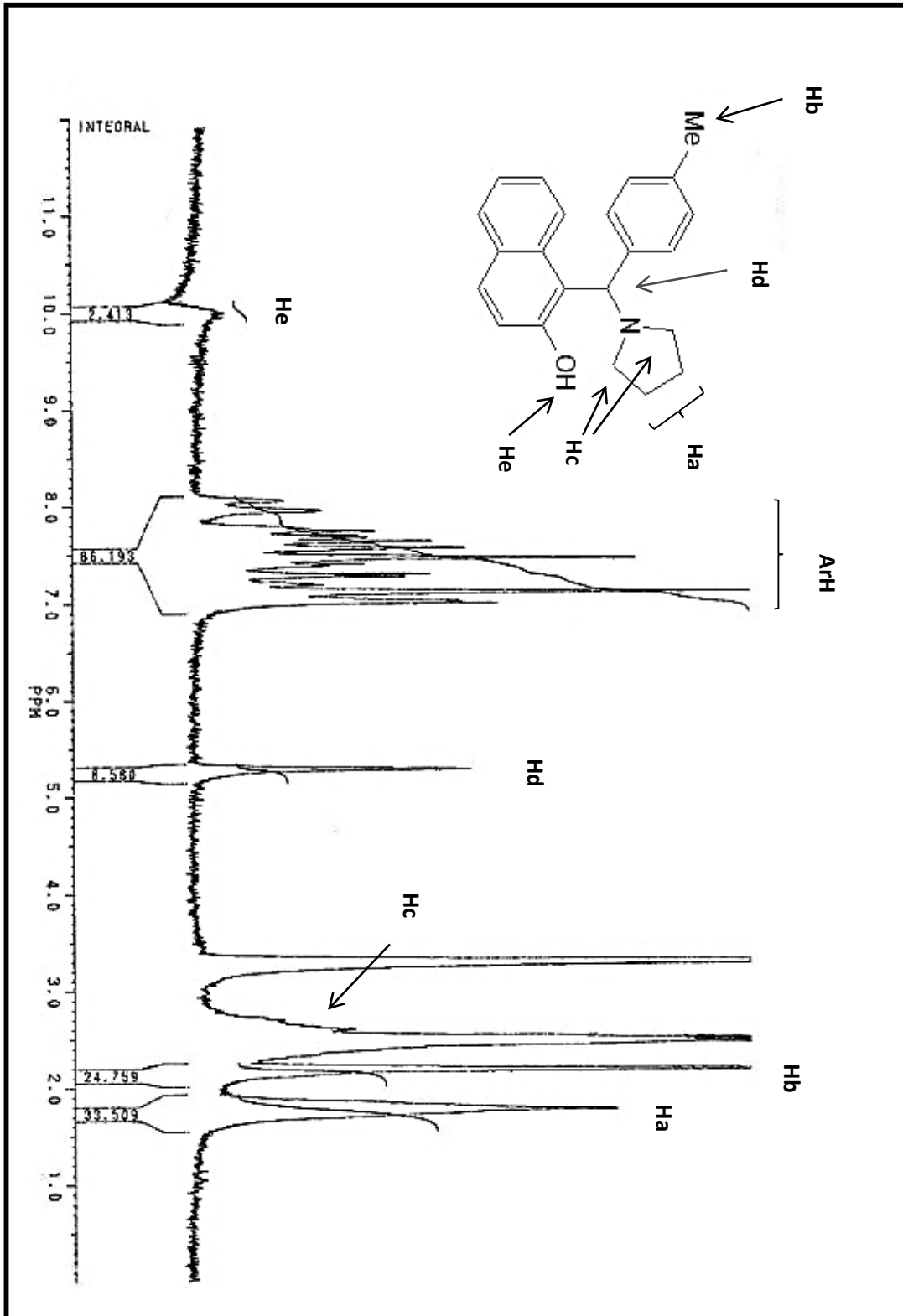


طیف شماره ۸

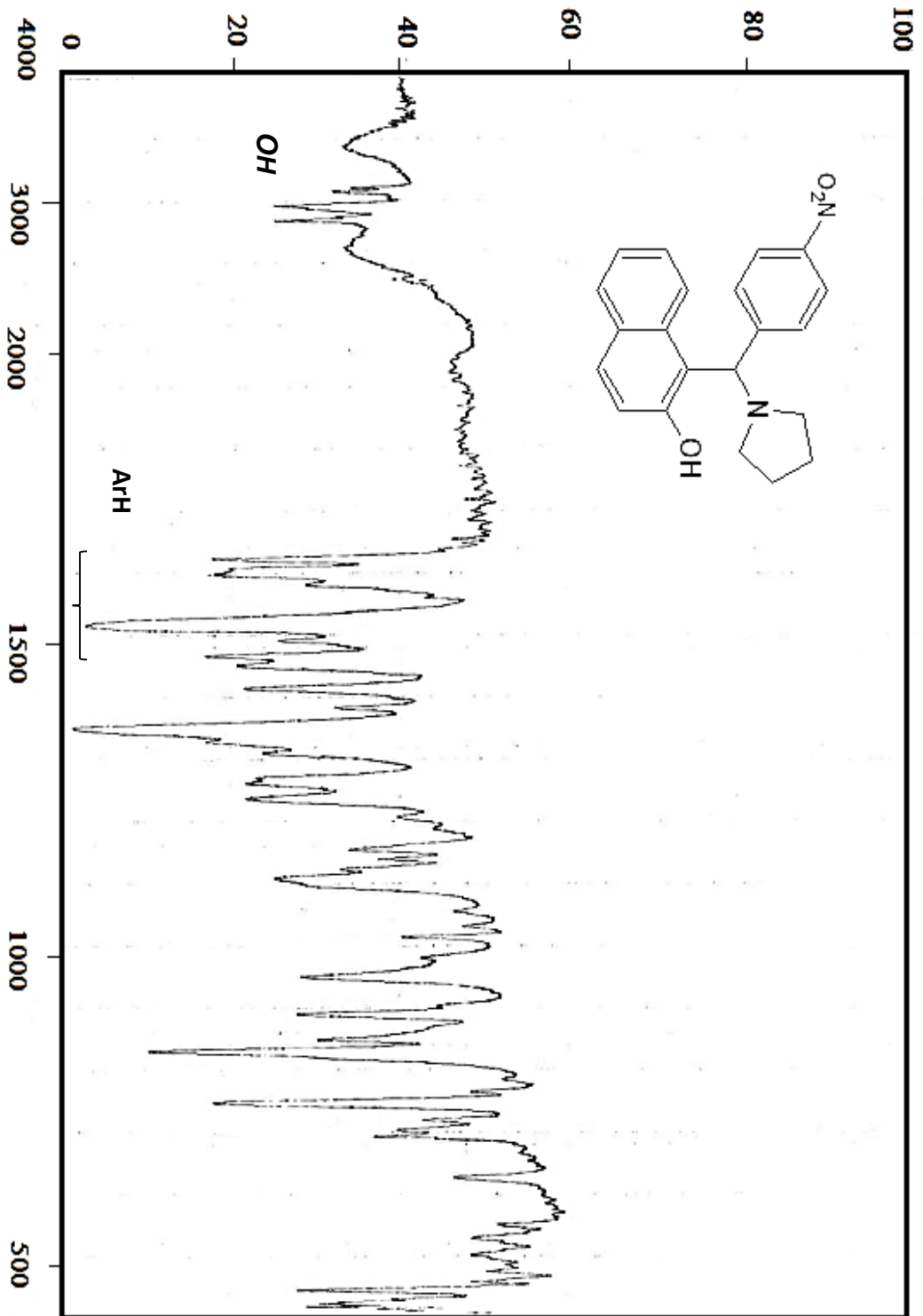


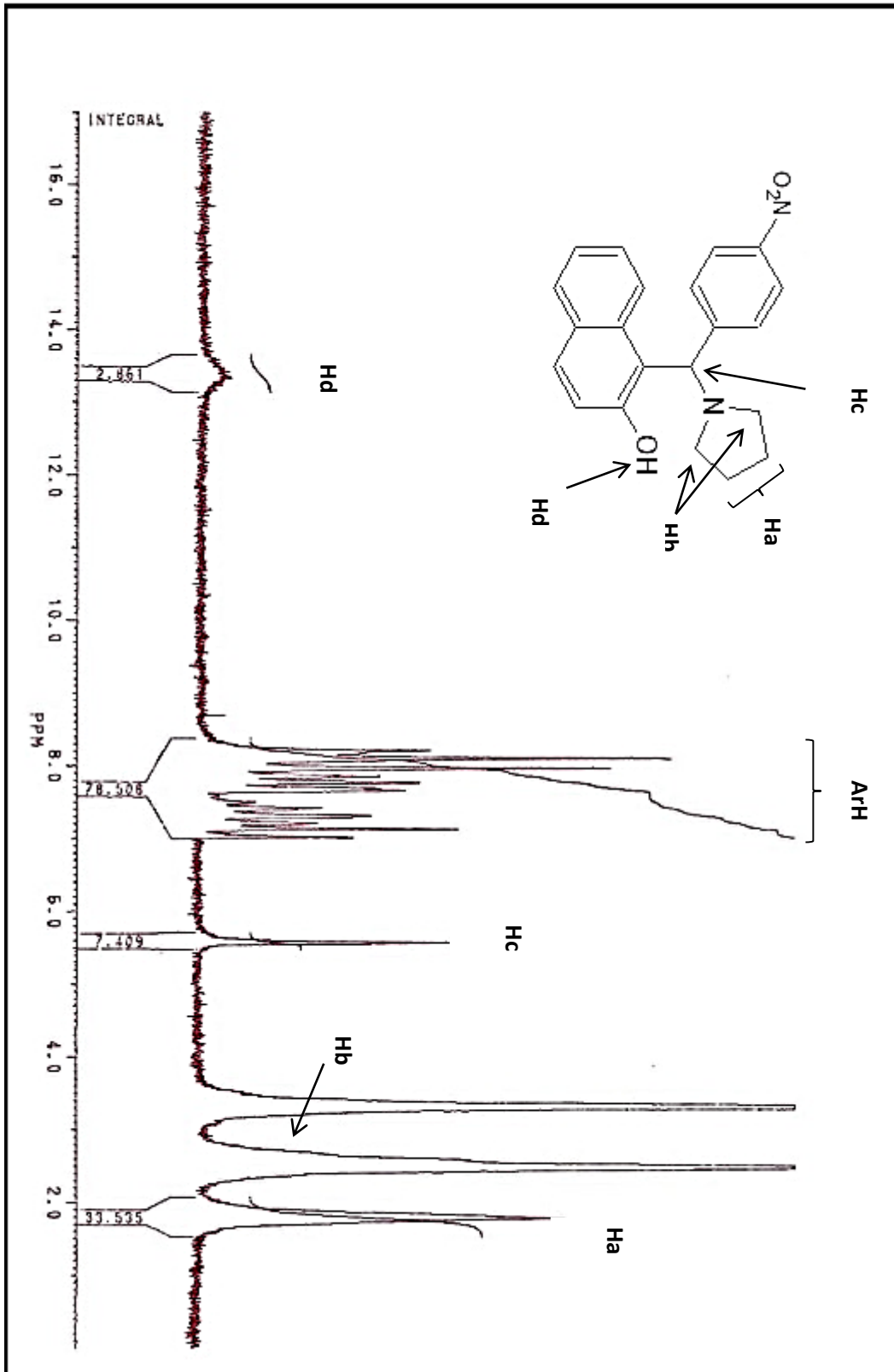
طیف شماره ۹





طیف شماره ۱۱





مراجع

References

- [1] Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; Benjamin Chem. Rev. **107**(2007)5471.
- [2] Domling, A.; Ugi, I. Angew. Chem., Int. Ed. 39 (2000) 3168 .
- [3] Van Santen, R. A.; Neurock, M. Molecular Heterogeneous Catalysis: A conceptual and computational Approach; Wiley-VCH: Weinheim, Cambridge, (2006) .
- [4] Sztamari, I.; Fulop, F. Tetrahedron. 69 (2013) 12558 .
- [5] Karmakar, B.; Banerji, J. Tetrahedron lett. 52 (2011) 4957 .
- [6] Cardellicchio, C; Annunziata M.; Naso, F. Tetrahedron: Asym. **21**
(2010)507.
- [7] Betti, M. Org. synth. Collect. 1 (1941) 381 .
- [8] Betti, M. Gazz. Chim. Ital.30II (1900) 301 .

[9] Betti, M. Gazz. Chim. Ital. 30II (1906) 392 .

[10] Kumar, A.; Kumar, G. M.; Kumar, M. Tetrahedron lett. **51**

(2010)1582.

[11] Dindulkar, S. D.; Puranik, V. G.; Jeong, Y. T. Tetrahedron lett. **53**

(2012)4376.

[12] Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, F.; Perna, F.; Tortorella, P.

Tetrahedron. 55 (1999) 14685 .

[13] Pu, L.; Yu, H. B. Chem. Rev. 101 (2001) 757 .

[14] Kanemitsu, T.; Asajima, Y.; Shibata, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.;

Itoh, T Heterocycl. 83 (2011) 2525 .

[15] Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, F.; Schingaro, E.; Scordari, F.

Tetrahedron: Asym. 9 (1998) 3667 .

[16] Saidi, M.R. Azizi, N. Naimi, M. R. Tetrahedron lett. **42(2011)**

8111.

[17] Kidwai, M.; Mishra, N. K.; Bansal, V.; Kumar, A.; Mozumdar, Subho.
Tetrahedron lett. **50(2009)1355.**

[18] Shen, A. Y.; Tsai, C. T.; Chen, C. L.; Eur. J. Med. Chem. **34**

(1999)877.

[19] Mosher, H. S.; Frankel, M. B.; Gregory, M. J. Am. Chem. Soc. **75**

(1953)5326.

[20] Ren, H.; Grady, S.; Gamenara, D.; Heinzen, H.; Moyna, P.; Croft, S.;
Kendrick, H.; Yardley, V.; Moyna, G. Bioorg. Med. Chem. Lett.

11(2001)1851.

[21] Benedini, F.; Bertolini, G.; Cereda, R.; Dona, G.; Gromo, G.; Levi, S.;

Mizrahi, J.; Sala, A. J. Med. Chem. 38(1995) 130 .

[22] Gerlach, M.; Maul, C. US Patent US (2004) 147570 .

[23] Elmendorf, H.; Walls, G. C. D.; Christian, W. PCT Int. Appl. (2001)

WO 201106898 .

[24] Liu, W. Review and Perspective. China Particuology Vol. 3, No. **6**

(2005)383.

[25] Kidwai, M.; Mishra, N. K.; Bansal, V.; Kumar, A.; Mozumdar, S.

Tetrahedron lett. 50 (2009) 1355 .

[26] Naik, D.; Doraiswamy, L. K. Chem & Engine. (1998) 612 .

[27] Vatanpour, V.; Siavash Madaeni, S.; Rajabi, L.; Zinadini, S.; Ashraf

Derakhshan, A. J. Memb. Sci. 401– 402 (2012) 132 .

[28] Mayo, M. J.; Seidensticker, J. R.; Hague, D. C.; Carim, A. H. Nano .

Mater. 11 (2) (1999) 271 .

[29] Alphonse, P.; Courty, M. Thermochem. 425(2005) 75 .

[30] Sleppy, W. C., Pearson, A., Mishra, C., Maczura, G. “ Light
matal. The minerals, Metals and materials, society” , TMS, Warrendal, PA

(1991)117.

[31] Saidi, M. R.; Azizi, N. Tetrahedron: Asym. 14 (2003) 389 .

[32] Parvez, A.; Meshram, J.; Hadda, T. B. Eur. J. Med. Chem. **45**

(2010)4370 .

[33] Mirzaee, M. “ Preparation, Stabilization and Characterization of some metal Alkoxide and Investigation of Their Hydrolysis by Hydrothermal Assisted Sol-Gel Processing”, Ph.D. Thesis, Shahid Beheshti University, (2007) .

Abstract

1-(α -aminoalkyl)-2-naphthols have a wide range of biological activities such as antitumor, antibacterial, hypotensive and bradycardiac activities.

1-(α -aminoalkyl)-2-naphthols derivatives were synthesized with high yields *via* a one-pot three component reaction of 2-naphthol, benzylamine, pyrrolidine with aldehydes, in the presence of catalytic amount of nano Boehmite.

Keywords: Three component, Aminonaphthol, Nanoboehmite, Solvent free



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Three component synthesis of aminonaphthol drugs
by nanoboehmite catalyst in solvent free condition**

Nahid Rabeie

Supervisor:

Dr. H. Nasrisfahany

Advisor:

Dr. M. Bakherad

September 2013

