

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه الزهرا

دانشکده علوم پایه

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته شیمی آلی

عنوان:

سنتز مشتقات ۳و۳ دی آریل اکس ایندول با استفاده از ایساتین و ایندول

استاد راهنما:

پروفسور سید حسین عبدی اسکویی

استاد مشاور:

پروفسور مجید مههد هروی

دانشجو:

شیرما یزدانفر

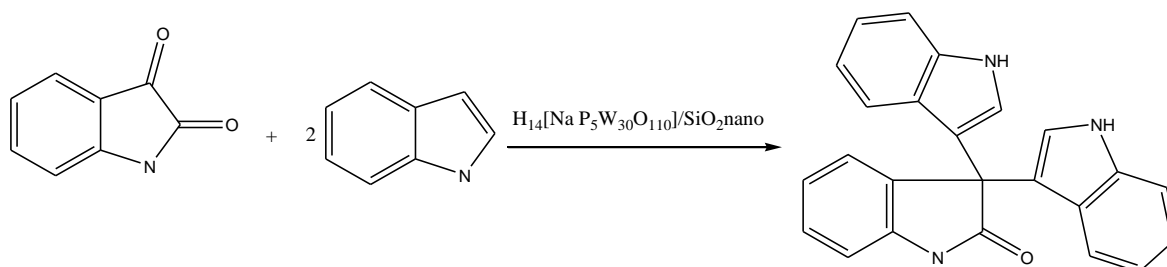
بهمن ۱۳۹۰

کلیه دستاوردهای این تحقیق مربوط به دانشگاه الزهرا می باشد

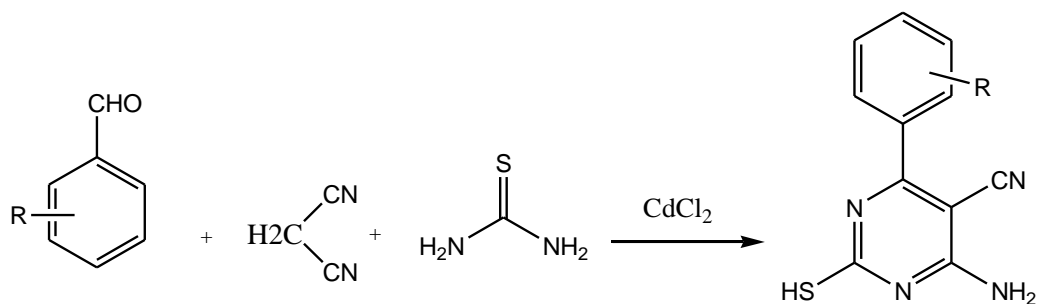
تقدیم به پدر و مادر مهربانم

## چکیده

اغلب ترکیب های هتروسیکل دارای پتانسیل فعالیت بیولوژیک بالایی هستند و به همین دلیل مطالعات گسترده ای بر روی آنها انجام شده است. در این پژوهش تهیه دو دسته از ترکیب های هتروسیکل ۹ حاوی هترو اتم نیتروژن شامل: ۳،۳-دی آریل اکس-ایندول (شکل ۱)، ۶-آمینو-۵-سیانو-۴-فنیل-۲-مرکاپتوپیریمیدین (شکل ۲) با استفاده از واکنش ای چند جزئی تک مرحله ای در حضور کلتالیزور های جدید و تحت شرایط دوست ساز محیط زیست گزارش شده است.



شکل ۱



## شکل ۲

- ۱ اول: تهیه‌ی برخی مشتق‌های ۳,۳-دی‌آریل‌اکس‌ایندول‌ها در حضور کاتالیزور هتروپلی‌اسید
- ۲ فصل اول: مروری بر اکس‌ایندول‌ها
- ۳ ۱-۱-۱-مقدمه
- ۴ ۱-۱-۲-۳,۳-دی‌آریل‌اکس‌ایندول‌ها و خواص آن‌ها
- ۱۱ ۱-۱-۳-روش‌های تهیه مشتق‌های ۳,۳-دی‌آریل‌اکس‌ایندول
- ۱۱ ۱-۱-۳-الف-واکنش تهیه اکس‌ایندول با استفاده از روش HRC
- ۱۱ ۱-۱-۳-ب-واکنش ایساتین با ترکیبات آروماتیک در حضور سوپراسید
- ۱۲ ۱-۱-۳-پ-واکنش تراکم آلدولی استن با ایساتین
- ۱۲ ۱-۱-۳-ت-واکنش تهیه مشتقات اکس‌ایندول در حضور کاتالیزور فسفینو تیواوره
- ۱۳ ۱-۱-۳-ث-واکنش سنتز نامتقارن اکس‌ایندول
- ۱۳ ۱-۱-۳-ج-واکنش حلقه‌زایی در حضور کاتالیزور پالادیم
- ۱۴ ۱-۱-۳-چ-واکنش حلقه‌زایی در حضور کاتالیزور مس
- ۱۴ ۱-۱-۳-ح-واکنش تهیه اکس‌ایندول‌های  $\alpha$  و  $\beta$  سیر نشده
- ۱۵ ۱-۱-۳-خ-واکنش تهیه اکس‌ایندول‌های  $\alpha$  و  $\beta$  سیر نشده از ایندول

۱۵	۱-۱-۳-۵-واکنش تهیه ۳-آسیل-۳-آلکیل اکس ایندول
۱۶	۱-۱-۳-۵-واکنش تهیه مشتق اکس ایندول از طریق حلقه‌زایی
۱۷	۱-۱-۳-۵-واکنش تهیه ۳-(دی‌آری متیلن) اکس ایندول در حضور کاتالیست پالادیم
۱۸	<b>فصل دوم: معرفی کاتالیزور</b>
۱۹	۱-۲-۱-مقدمه
۱۹	۱-۲-۲-۱-ساختار پلی‌اکسومتال
۱۹	۱-۲-۲-۱-ویژگی‌های اتم‌های مضاعف
۲۰	۱-۲-۲-۱-انواع ترکیبات هتروپلی
۲۰	۱-۲-۳-۱-انواع هتروپلی آنیون‌ها بر اساس نوع آرایش هندسی
۲۰	۱-۳-۲-۱-ساختمان کگین و ایزومرهای آن
۲۱	۱-۳-۲-۲-۱-ساختار ولز داوسن
۲۱	۱-۳-۳-۲-۱-ساختار پریسلر
۲۲	۱-۳-۴-۲-۱-ساختار دکستر سیلورتن
۲۲	۱-۴-۲-۱-هتروپلی‌اسیدها

- ۲۲ ۱-۲-۴-۱-ویژگی‌های یک هتروپلی‌اسید مناسب
- ۲۳ ۱-۲-۴-۲-روش‌های سنتز هتروپلی‌اسید
- ۲۳ ۱-۲-۴-۲-الف-روش اترات
- ۲۴ ۱-۲-۴-۲-ب-روش الکترو دیالیز
- ۲۴ ۱-۲-۴-۳-خصوصیات هتروپلی‌اسیدها
- ۲۵ ۱-۲-۴-۵-چرا اسیدهای جامد
- ۲۶ ۱-۲-۴-۶-انواع واکنش‌های بهبود یافته با هتروپلی‌اسیدها
- ۲۶ ۱-۲-۴-۷-کاربرد هتروپلی‌اسیدها
- ۲۶ ۱-۲-۴-۷-الف-واکنش استری شدن
- ۲۶ ۱-۲-۴-۷-ب-واکنش افزایشی الکتروفیلی
- ۲۷ ۱-۲-۴-۷-ج-واکنش هیدرولیز استر
- ۲۷ ۱-۲-۴-۷-د-واکنش حلقه‌زایی
- ۲۸ ۱-۲-۴-۷-ه-تبدیل اپوکسایدها به الکل‌ها
- ۲۸ ۱-۲-۴-۷-و-تبدیل الکل‌ها و دیول‌ها به کتون



۲۹	۱-۲-۴-۷-ز-نوآرایی پیناکول
۲۹	۱-۲-۴-۷-ک-نوآرایی
۳۰	فصل سوم: بخش تجربی
۳۱	۱-۳-۱-دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
۳۱	۱-۳-۱-الف-دستگاه‌ها
۳۱	۱-۳-۱-ب-مواد شیمیایی
۳۲	۱-۳-۲-تهیه‌ی مشتق‌های ۳,۳ دی‌آریل‌اکس‌این‌دول
۳۲	۱-۳-۲-۱-بهینه‌سازی شرایط واکنش
۳۲	۱-۳-۲-۱-الف-بررسی اثر حلال
۳۳	۱-۳-۲-۱-ب-بررسی اثر کاتالیزور
۳۳	۱-۳-۲-۲-روش کلی تهیه‌ی مشتق‌های ۳,۳ دی‌آریل‌اکس‌این‌دول در حضور کاتالیزور هتروپلی‌اسید
۳۴	۱-۳-۳-نتایج حاصل از تهیه مشتق‌های ۳,۳ دی‌آریل‌اکس‌این‌دول در حضور کاتالیزور هتروپلی‌اسید
۳۵	فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری
۳۶	۱-۴-۱-بحث و نتیجه‌گیری

۳۷	۱-۴-۲-مکانیسم پیشنهادی
۳۸	۱-۴-۳-داده‌های طیفی محصول‌ها
۴۱	فصل پنجم: پیوست
۴۸	منابع و مآخذ
۵۲	بخش دوم: تهیه‌ی برخی مشتق‌های ۶-آمینو - سیانو- ۴- فنیل- ۲- مرکاپتو پیریمیدین در حضور کاتالیزور کادمیم‌دی‌کلراید
۵۳	فصل اول: مروری بر پیریمیدین‌ها
۵۴	۲-۱-۱- پیریمیدین‌ها
۵۶	۲-۱-۲- خواص و کاربردهای مشتق‌های پیریمیدین
۶۲	۲-۱-۳- برخی روش‌های تهیه‌ی پیریمیدین‌ها
۶۲	۲-۱-۳-۱- سنتز با روش VNC
۶۴	۲-۱-۳-۲- تهیه‌ی مشتق‌های پیریمیدین با روش جایگزینی نوکلئوفیلی
۶۵	۲-۱-۳-۳- تهیه‌ی مشتق‌های پیریمیدین از واکنش تراکمی

- ۶۵ ۲-۱-۳-۴-تهیه مشتق‌های پیریمیدین با استفاده از تراکم بیگینیلی
- ۶۶ ۲-۱-۳-۵-تهیه‌ی پیریمیدین‌ها از کتون‌ها با استفاده از تابش مایکروویو
- ۶۶ ۲-۱-۳-۶-سنتز مشتقات ایمیدازوپیریدین / پیریمیدین چالکون‌ها
- ۶۷ ۲-۱-۳-۷-تهیه‌ی مشتق‌های پیریمیدین با استفاده از نمک آمونیوم
- ۶۷ ۲-۱-۳-۸-تهیه‌ی مشتق‌های پیریمیدین از واکنش حلقه‌زایی
- ۶۷ ۲-۱-۳-۹-تهیه‌ی مشتق‌های پورین
- ۷۰ ۲-۱-۳-۱۰-تهیه‌ی مشتق‌های پیریمیدین از واکنش **Gewald**
- ۷۱ ۲-۱-۳-۱۱-تهیه‌ی تک‌مرحله‌ای مشتق‌های پیریمیدین
- ۷۲ **فصل دوم: کاتالیزور**
- ۷۳ ۲-۲-۱-کادمیم‌دی‌کلراید
- ۷۳ ۲-۲-۲-مثال‌هایی از نقش کاتالیزوری کادمیم‌دی‌کلراید
- ۷۳ ۲-۲-۲-۱-افزایش کاندوکتیو آمین‌ها به آلکن‌ها
- ۷۳ ۲-۲-۲-۲-بنزیل‌دار کردن ترکیبات کربونیل
- ۷۴ ۲-۲-۲-۳-تهیه‌ی بتاهیدروکسی کتون‌ها از واکنش تراکم آلدولی

۷۵

فصل سوم: بخش تجربی

۷۶ ۲-۳-۱-تهیه‌ی مشتق‌های ۶- آمینو- ۵- سیانو- ۴- فنیل- ۲- مرکاپتو پیریمیدین در حضور کاتالیزور

کادمیم‌دی‌کلراید

۷۶

۲-۳-۱-۱-بهینه‌سازی شرایط واکنش

۷۶

۲-۳-۱-۱-الف-بررسی اثر حلال

۷۷

۲-۳-۱-۱-ب-بررسی اثر کاتالیزور

۷۷ ۲-۳-۱-۲-روش کلی تهیه‌ی مشتق‌های ۶- آمینو- ۵- سیانو- ۴- فنیل- ۲- مرکاپتو پیریمیدین در

حضور کلتالیزور کادمیم‌دی‌کلراید در حلال اتانول

۷۸ ۲-۳-۲-نتایج تهیه‌ی مشتق‌های ۶- آمینو- ۵- سیانو- ۴- فنیل- ۲- مرکاپتو پیریمیدین در حضور کاتا-

لیزور کادمیم‌دی‌کلراید در حلال اتانول

۷۹

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۸۰

۲-۴-۱-بحث و نتیجه‌گیری

۸۱

۲-۴-۲-مکانیسم پیشنهادی

۸۲

۲-۴-۳-داده‌های طیفی محصول‌ها

۱۴

۲-۴-۴- بررسی طیف محصول‌ها

۱۵

فصل پنجم: پیوست

۹۲

منابع و مآخذ

## بخش اول

سنتز مشتقات ۳و۳ دی آریل اکس ایندول با استفاده از ایساتین و ایندول

فصل اول:

مروری بر اکس ایندولها

۱-۱-۱-مقدمه

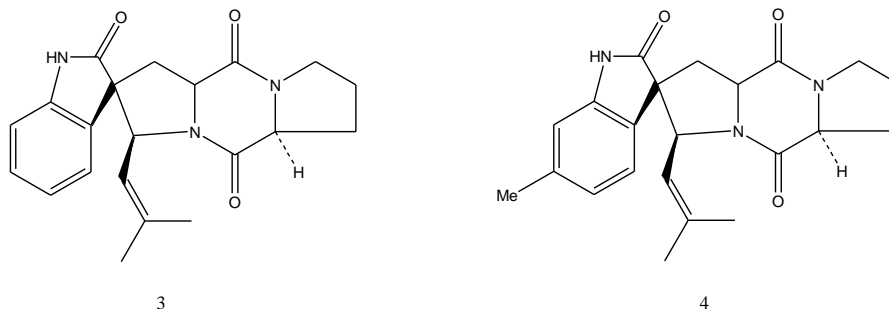
اکس ایندول ۲ یک ترکیب هتروسیکل آروماتیک آلی با یک ساختار بی سیکلیک و شامل یک حلقه شش عضوی بنزنی جوش خورده به یک حلقه نیتروژن دار است. ساختار ترکیب بر اساس ساختار ترکیب ایندولین ۱ پایه ریزی شده است، اما با این تفاوت که یک گروه کربونیل در موقعیت ۲، حلقه ۵ عضوی قرار گرفته است [۱].



سیستم حلقوی اکس ایندول یک بخش ساختاری مهم بوده که در ترکیبات طبیعی و در ترک بیات فعال زیستی یافت می شود [۲].

اکس ایندول دارای خاصیت ضد باکتریال و ضد التهاب بوده و به عنوان ضد پذیرنده هورمون پروژسترون عمل می کند [۳].

سیستم حلقوی اسپیرواکس ایندول هتروسیکل چارچوب ساختاری تعدادی از داروها و ترکیبات طبیعی را تشکیل می دهد. و شامل تعدادی الکلوئید سیتواستاتیک مانند اسپیروتیریپرواستاتین<sup>۱</sup> ۳ و ۴ می باشد [۴].

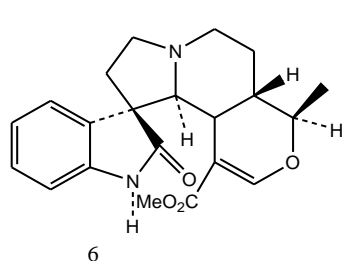




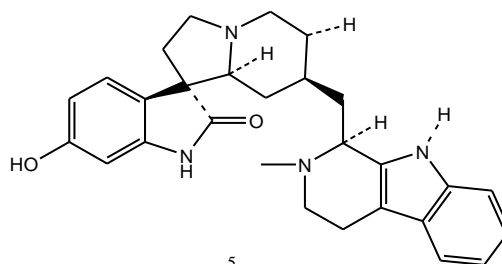
ساختار ویژه و فعالیت دارویی با لایی که اسپيرواکس ایندولها دارند باعث شده که اهداف سنتزی جذابی باشند. در میان هترو سیکل های اکسیژن دار جوش خورده با حلقه های اسپيرواکس ایندول. H<sub>4</sub> کرومن خیلی سودمند است [۵].

### ۱-۱-۲- خواص و کاربردهای مشتق های اکس ایندول

مشتقات اکس ایندول در موقعیت کربن ۳ مانند اسپيروکربوکسیل، اسپيرو هتروکسیل، اسپيرو لاکتون، اسپيرو سیکلیک اتر، بعلا فعالیت زیستی، اهداف سنتزی مطلوبی هستند. بویژه مشتقات ۳- اسپيرو ایندولیزین اکس ایندول که در ترکیبات دارویی و محصولات طبیعی متعددی یافت می شوند. و برای سنتز آلکالوئیدها و حد واسطه های دارویی به کار می روند. اکس ایندول های سکویو هیمبانس ۵ و هتروپوهیمبانس ۶ که به ترتیب از میتراگینا<sup>۴</sup> و اسپدواسپرما<sup>۵</sup> جدا می شوند [۶].



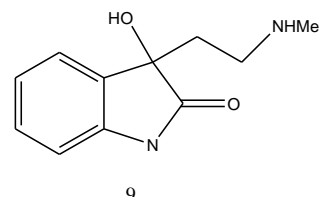
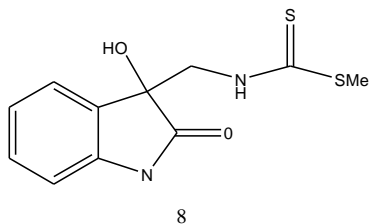
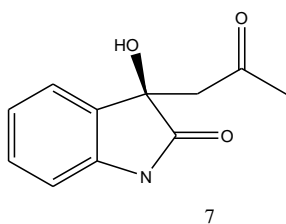
6



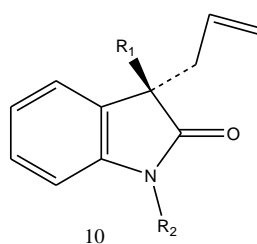
5

شکل عمده اکس ایندول شامل ساختارهای ۴ تا ۶ در کربن شماره ۳ است، که به طور وسیعی در محصولات طبیعی و ملکول های دارویی یافت می شود. ترکیبات ۳-هیدروکسی اکس ایندول با تنوع خیلی زیادی وجود دارند و در ساخت کامل هم کاربرد فراوانی دارند. برای مثال ۷، ۸ دارای خواص ضد التهاب، آنتی-بیوتیک، ضد باکتری و ملین می باشند و ترکیب ۹ قش عمده ای در تشخیص سلول های سرطانی دارد [۷].

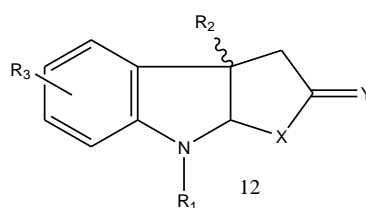
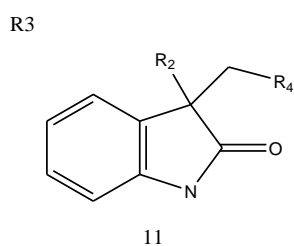
- 
- 2. Secoyohimbance
  - 3. Heteroyohimbance
  - 4. Mitragyna
  - 5. Aspedosperma



و همچنین ۳،۳-دی الکیل اکسایندولها ۱۰ در طبیعت موجود هستند و واحد های ساختاری با ارزشی برای سنتز آلکالوئیدها می باشند [۸].

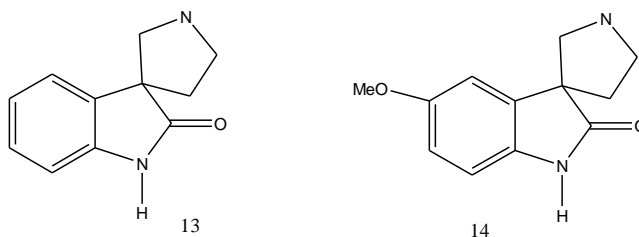


مشتقات اکسایندول با ساختاری مشابه ۱۱، ۱۲ به طور وسیعی در ساخت کامل ترستریال<sup>۶</sup> و ترکیبات طبیعی مارین<sup>۷</sup> شامل فورو<sup>۸</sup> واسکلت پیرولولوایندول<sup>۹</sup> بکار می روند [۹].

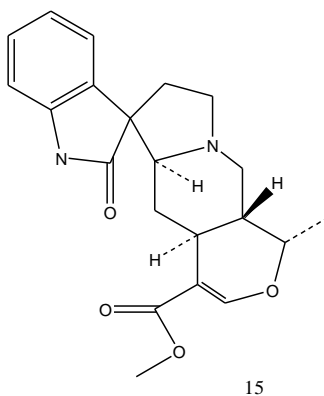


- 
- 6. Terrestrial
  - 7. Marine
  - 8. Furo
  - 9. Pyrroloindole

سیستم حلقوی اسپرو پیرولیدین ۳,۳-اکس ایندول یک چارچوب ساختاری معمول در تعدادی از آلکالوئیدهای سیتوستاتیک می باشد و در میان آنها سورولسکین<sup>۱۰</sup> و حورسفیلین<sup>۱۱</sup> سراده ترین اعضا از این خانواده می باشند ساختار یکتا و فعالیت غیر معمول ترکیبات این طبقه آنها را اهداف سنتزی جذابی ساخته است [۱۰].

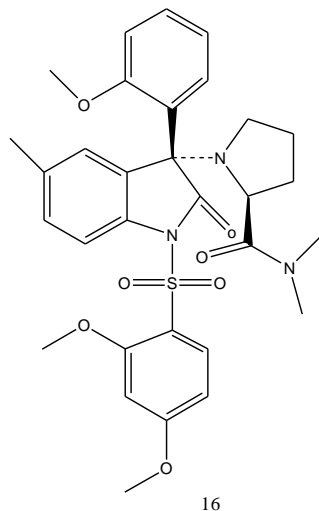


از دیگر مشتق های اکس ایندول میترافیلین<sup>۱۲</sup> می باشد که به عنوان یک آلکالوئید فعال در برگ درختان میتراجینا اسپکیوسا یافت می شود و خاصیت ضد تکثیر داشته و باعث مرگ سلول های سرطان و تومر های بد خیم می شود [۱۱].



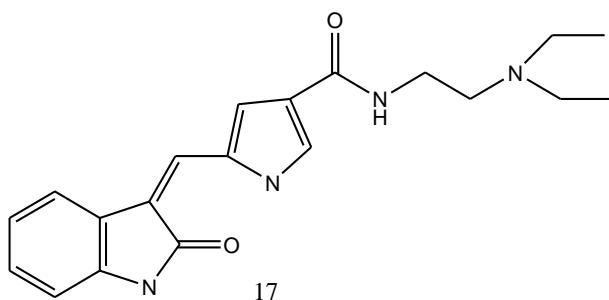
- 
- 10.Coerulescine
  - 11.Horsfiline
  - 12.mitraphyline

ترکیب 11SSR149415 با نام آیوپک نلیوآپتان<sup>۱۳</sup> مشتق دیگری از اکس ایندول می باشد. این مشتق خاصیت ضدپذیرنده وازوپرسین را داراست و اثرات ضداضطراب و ضدافسردگی از خود نشان می دهد[۱۲].

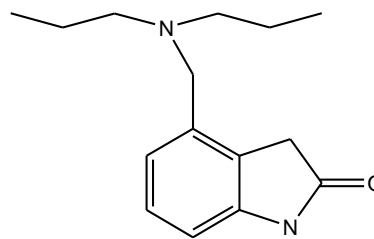


16

روپینیرول<sup>۱۴</sup> بر ضددوپامین<sup>۱۵</sup> (نوعی پیام رسان عصبی از نوع کاتکول آمین است که در بیشتر مهره داران و بی مهرگان یافت می شود و نقش بازدارندگی دارد) عمل می کند. و برای درمان بیماری پارکینسون به کار می رود. سونی تینیپ<sup>۱۶</sup> خاصیت ضد سرطان دارد[۱۳].



17



18

- 
- 13. Nelivaptan
  - 14. Ropinirole
  - 15. Dopamine
  - 16. Sunitinib