

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ تَعَالَى



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پایه

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

اعضای هیئت داوران نسخه نهایی پایان نامه خانم آزاده میکائیلی رشته شیمی گرایش (آلی) تحت عنوان: سنتز و شناسائی مشتقات ۲-اکسوپیرولها و ترکیبات هترو سیکل استخلافدار جدید بر مبنای واکنشهای چند جزئی ۱-ا-بیس(مقیل تیو)-۲-نیترواتیلن» از نظر فرم و محتوا بررسی نموده و آنرا برای اخذ درجه کارشناسی ارشد مورد تأیید قرار دادند.

امضاء	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیأت داوران
	دانشیار	دکتر عبد العلی علیزاده	۱- استاد راهنما
	استاد	دکتر اکبر حیدری	۲- استاد ناظر داخلی
	استاد	دکتر عیسی یآوری	۳- استاد ناظر داخلی
	استاد	دکتر عزیز ا. حبیبی	۴- استاد ناظر خارجی
	استاد	دکتر اکبر حیدری	۵- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته **شیمی آلی** است که در سال **۱۳۸۹** در دانشکده **علوم پایه** دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای **دکتر عبدالعلی علیزاده** از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب **آزاده میکائیلی** دانشجوی رشته **شیمی آلی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی:

تاریخ و امضا:

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱ - حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدیدآورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲ - انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳ - انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴ - ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵ - این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب.....آزاده میکائیلی.....دانشجوی رشته.....شیمی آلی..... ورودی سال تحصیلی.....۸۸-۱۳۸۷..... مقطع.....کارشناسی ارشد..... دانشکده.....علوم پایه..... متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آئین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضا:.....

تاریخ:.....



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پایه

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی (آلی)

عنوان:

سنتز و شناسایی مشتقات ۲-اکسو پیرول ها و ترکیبات هتروسیکل استخلافدار جدید بر مبنای

واکنشهای چند جزئی ۱،۱-بیس(متیل تیو)-۲-نیترو اتیلن

نگارش:

آزاده میکائیلی

استاد راهنما:

دکتر عبدالعلی علیزاده

بهمن ماه ۱۳۸۹

تقدیم به:

پدر دلسوز

و

مادر فداکارم

کسانیکه در سایه درخت پر بار وجودشان آسودم، از ریشه هایشان شاخ و برگ گرفتم و در سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمودم.

آنها که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم، چرا که این دو وجود پس از پروردگار، مایه هستی ام بوده اند، دستم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر فراز و نشیب به من آموختند.

آموزگارانی که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند.

حال این برگه سبزی است تحفه درویش تقدیم آنان...

تقدیر و تشکر

سپاس و ستایش یکتای بی‌همتایی را که نامش آرام بخش دل و یادش صفابخش روح است.

بیش از همه از استاد راهنمای گرامی جناب آقای دکتر عبدالعلی علیزاده بخاطر راهنمایی‌ها و توجهاتشان که همواره روشنی بخش راهم بوده است، سپاسگزارم.

از آقایان دکتر عیسی یآوری، دکتر اکبر حیدری و دکتر عزیز الله حبیبی که زحمت مطالعه و داوری پایان نامه حاضر را متقبل شدند، نهایت سپاس و تشکر را دارم.

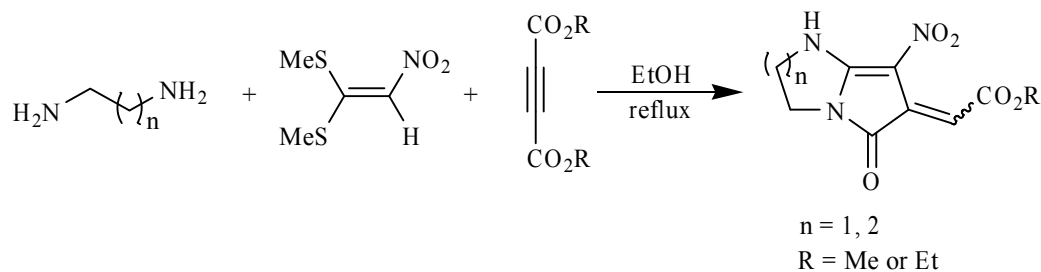
از دوستان عزیزم در آزمایشگاه تحقیقاتی دکتر علیزاده، خانم‌ها نسرین زهره، طاهره فیروزیار، آمنه زارعی، حمیده صباح نو، زهره نوع پرست، عطیه رضوانیان و آقایان دکتر صادق رستم‌نیا، جواد مختاری، مهدی احمدی و رشید قنبری پور به خاطر همفکری و کمک‌های بی‌دریغشان کمال تشکر را دارم.

از دوستان عزیز و مهربانم خانم سالومه احمدیان و آقای حسن حسینی به خاطر تمام محبت‌هایشان صمیمانه سپاسگزارم.

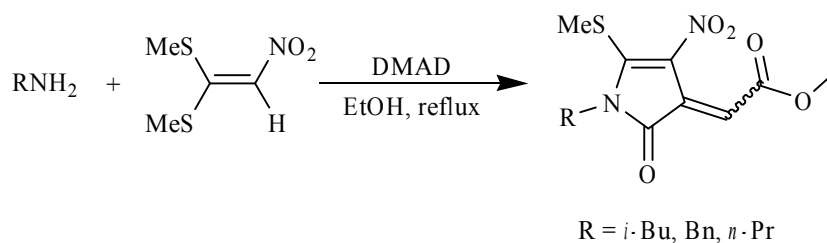
و همچنین از مسئولین محترم دستگاه‌های اسپکتروسکوپی، آقایان بیژن زاده و آهوپای و خانم رحمانی متشکرم.

چکیده

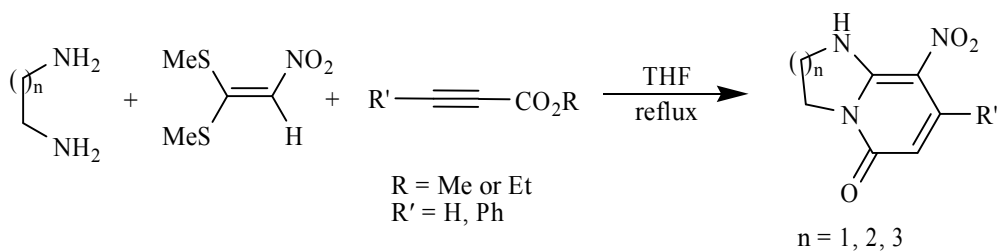
واکنش سه جزئی و تک ظرفی بین ۱,۱-بیس (متیل تیو)-۲-نیترواتیلن، ۱,۱-دی آمین ها و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات تحت شرایط رفلکس و در حلال اتانول منجر به سنتز مشتقات دو حلقه-ای ۲-اکسوپیرول ها با بازده خوب می شود.



در این واکنش، استفاده از آمین های خطی به جای دی آمین ها، مشتقات تک حلقه ای ۲-اکسوپیرول ها را تولید می کند.

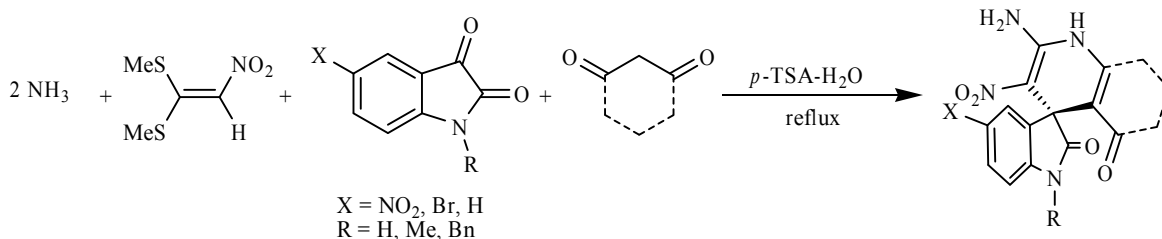


همچنین مشتقات دو حلقه ای ۲-پیریدون ها از واکنش ۱,۱-بیس (متیل تیو)-۲-نیترو اتیلن، ۱,۱-دی آمین ها و آلکیل پروپیولات ها بعنوان یکی دیگر از ترکیبات کم الکترون استیلنی در حلال THF و در شرایط رفلکس بدست آمدند.



Condition: THF, reflux for $R' = \text{H}$
 THF, reflux, *p*-TSA for $R' = \text{Ph}$

در یک روش سنتزی جدید، پنج جزئی و تک ظرفی با استفاده از ۲ اکی والان آمونیاک، ۱،۱- بیس (متیل تیو)-۲- نیترواتیلن، مشتقات ایزاتین و ترکیبات ۱،۳-دی کربونیل در مجاورت پاراتولون سولفونیک اسید بعنوان کاتالیزور در حلال آب و تحت شرایط رفلکس، مشتقاتی از اسپرواکسوایندول ها با بازده ۷۵-۸۵٪ حاصل گردید.



کلمات کلیدی: ۱،۱- بیس (متیل تیو)-۲- نیترواتیلن، ۱،n-دی آمین، ترکیبات استیلنی کم الکترون،

ایزاتین، ترکیبات ۱،۳-دی کربونیل، ۲- اکسو پیرول، ۲- پیریدون، اسپرواکسوایندول

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
------	-------

فصل اول

مروری بر شیمی کتین آمینال ها

۲	۱-۱- مقدمه.....
۴	۲-۱- برخی از روشهای سنتز کتین آمینال ها.....
۸	۳-۱- برخی از واکنش های کتین آمینال ها.....

فصل دوم

سنتز مشتقات پیرول (5H)-۲-اون ها

۱۲	۱-۲- مقدمه.....
۱۴	۲-۲- برخی از مهمترین روش های سنتزی پیرول (5H)-۲-اون ها.....
۱۶	۳-۲- ارائه روش سنتزی جدید.....
۱۶	۴-۲- بحث و نتیجه گیری.....
۲۱	۵-۲- مکانیسم پیشنهادی.....
۲۳	۶-۲- بخش تجربی.....
۲۳	۱-۶-۲- دستگاه ها و مواد شیمیایی.....
۲۴	۲-۶-۲- روش آزمایش.....

فصل سوم

سنتز مشتقات ۲-پیریدون های دو حلقه ای

- ۳-۱- مقدمه ۴۱
- ۳-۲- برخی از روش های سنتزی ۲-پیریدون ها ۴۴
- ۳-۳- ارائه روش سنتزی جدید ۴۷
- ۳-۴- بحث و نتیجه گیری ۴۷
- ۳-۵- مکانیسم پیشنهادی ۵۰
- ۳-۶- بخش تجربی ۵۱
- ۳-۶-۱- دستگاه ها و مواد شیمیایی ۵۱
- ۳-۶-۲- روش آزمایش ۵۱

فصل چهارم

سنتز مشتقات جدید اسپرواکسواپندول ها

- ۴-۱- مقدمه ۶۲
- ۴-۲- برخی از روش های سنتزی مشتقات ۲-اکسواپندول ها ۶۵
- ۴-۳- ارائه روش سنتزی جدید ۶۸
- ۴-۴- بحث و نتیجه گیری ۶۹
- ۴-۵- مکانیسم پیشنهادی ۷۱
- ۴-۶- بخش تجربی ۷۲

۷۲ ۴-۶-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی

۷۳ ۴-۶-۲- روش آزمایش

۸۶ فهرست منابع

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۳۱	شکل (۱-۲) طیف FT-IR ترکیب (۶a)
۳۲	شکل (۲-۲) طیف ^1H NMR ترکیب (۶a)
۳۳	شکل (۳-۲) طیف ^{13}C NMR ترکیب (۶a)
۳۴	شکل (۴-۲) طیف Mass ترکیب (۶a)
۳۵	شکل (۵-۲) طیف FT-IR ترکیب (۸a)
۳۶	شکل (۶-۲) طیف ^1H NMR ترکیب (۸a)
۳۷	شکل (۷-۲) طیف باز شده ^1H NMR ترکیب (۸a)
۳۸	شکل (۸-۲) طیف ^{13}C NMR ترکیب (۸a)
۳۹	شکل (۹-۲) طیف Mass ترکیب (۸a)
۴۲	شکل (۱-۳) ساختار آنتی بیوتیک های آروودوکس و اِفروتومايسين
۴۲	شکل (۲-۳) ساختار داروی آمرینون و میلرینون
۴۳	شکل (۳-۳) مشتقات پیریدون ها با فعالیت ضد HIV
۵۶	شکل (۴-۳) طیف FT-IR ترکیب (۳a)
۵۷	شکل (۵-۳) طیف ^1H NMR ترکیب (۳a)
۵۸	شکل (۶-۳) طیف باز شده ^1H NMR ترکیب (۳a)
۵۹	شکل (۷-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳a)

- شکل (۳-۸) طیف Mass ترکیب (۳a) ۶۰
- شکل (۴-۱) طیف FT-IR ترکیب (۷a) ۷۹
- شکل (۴-۲) طیف ^1H NMR ترکیب (۷b) ۸۰
- شکل (۴-۳) طیف ^1H NMR باز شده ترکیب (۷b) ۸۱
- شکل (۴-۴) طیف ^1H NMR باز شده ترکیب (۷b) ۸۲
- شکل (۴-۵) طیف ^{13}C NMR ترکیب (۷b) ۸۳
- شکل (۴-۶) طیف Mass ترکیب (۷b) ۸۴
- شکل (۴-۷) طیف Mass باز شده ترکیب (۷b) ۸۵

جدول اختصارات	
HKAs	Heterocyclic ketene amins
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography
HIV	Human Immunodeficiency Virus
RT	Reverse Transcriptase
DMSO	Dimethyl sulfoxide
LDA	Lithium diisopropylamide
MAO	Monoamine oxidase
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ene
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluene sulfonic acid
DMAD	Dimethylacetylenedicarboxylate
DME	Dimethoxyethane
R.T	Room Temperature

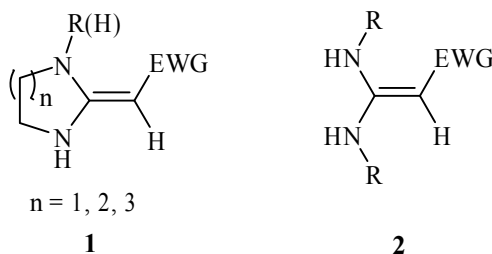
فصل اول

مروری بر شیمی کتین آمینال ها

۱-۱- مقدمه

انامین ها^۱ یکی از مهم ترین حدواسط ها برای تشکیل پیوند کربن-کربن هستند و بدلیل ویژگی های بیولوژیکی جالبشان، واحدهای ساختاری مفیدی در شیمی آلی محسوب می شوند [۱].

کتین آمینال ها^۲ که به نام ۱,۱-ان دی آمین ها^۳ هم شناخته می شوند، مشتقی از خانواده انامین ها هستند و ترکیبی از دو انامین در یک گروه عاملی به حساب می آیند [۲]. کتین آمینال ها هم به صورت حلقوی ۱ و هم به صورت غیرحلقوی ۲ وجود دارند. کتین آمینال های حلقوی با نام کتین آمینال های هتروسیکل^۴ و با علامت اختصاری HKAs شناخته می شوند.



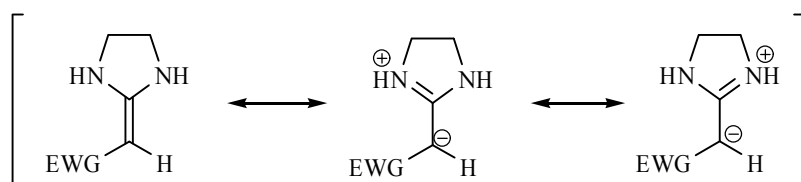
¹ Enamines

² Ketene aminals

³ 1,1-Enediamines

⁴ Heterocyclic ketene aminals

مهم ترین ویژگی کتین آمینال ها، حضور دو گروه آمینوی الکترون دهنده در یک سر پیوند دوگانه و یک گروه الکترون کشنده^۵ در سر دیگر پیوند دوگانه است که سبب می شود، پیوند دوگانه در این ترکیبات به شدت قطبی شود به طوری که طول پیوند دوگانه در این ترکیبات در مقایسه با اولفین های طبیعی بیشتر است (۱/۳۸-۱/۴۷ Å) و به همین دلیل سد انرژی چرخشی حول پیوند دوگانه، پایین است [۳]. شرکت کردن جفت الکترون دو اتم نیتروژن در رزونانس با پیوند اولفینی باعث افزایش دانسیته الکترونی روی کربن α و در نتیجه افزایش هسته دوستی^۶ کربن α ، نسبت به اتم های نیتروژن می شود [۴]. این رزونانس برای کتین آمینال هتروسیکل در شمای ۱-۱ نشان داده شده است.



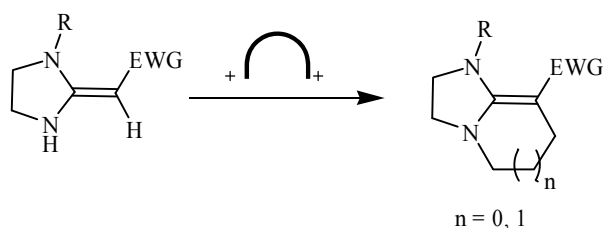
شمای ۱-۱ رزونانس زوج الکترون های دو اتم نیتروژن با پیوند دوگانه در کتین آمینال حلقوی

به طور کلی در کتین آمینال ها، اتم کربن α ، اتم کربن β ، استخلاف های α و به ویژه گروه آمینو در سنتزهای شیمیایی شرکت می کنند. از بین این مراکز، حلقه زایی شامل اتم کربن α و گروه آمینو به طور گسترده ای در سنتز هتروسیکل های متنوع مطالعه شده اند [۵]. این دو مرکز هسته دوست در واکنش با ۱،۲-دی الکترون دوست ها^۷ و ۱،۳-دی الکترون دوست ها، ترکیبات آزا هتروسیکل پنج یا شش عضوی را ایجاد می کنند (شمای ۱-۲). بدین ترتیب می توان گستره وسیعی از ترکیبات هتروسیکل را که از روش های دیگر به سختی قابل تهیه هستند، تولید کرد [۶ و ۷].

⁵ Electron-Withdrawing Group

⁶ Nucleophilic

⁷ Electrophiles



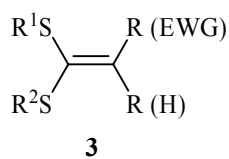
شمای ۱-۲ واکنش کتین آمینال ها با بیس الکترون دوست ها

همچنین کتین آمینال های هتروسیکل (HKAs)، واحدهای ساختاری مهمی برای سنتز گسترده وسیعی از هتروسیکل های جوش خورده هستند. این ترکیبات در پزشکی و کشاورزی از اهمیت برخوردار هستند، فعالیت های بیولوژیکی جالبی را نشان می دهند و در ساختار ترکیبات دارویی نقش مهمی را ایفا می کنند و در ساختار علف کش ها، آفت کش ها، عامل های ضدباکتری، ضد اضطراب و ضد سرطان یافت می شوند [۸-۱۲].

۱-۲- برخی از روش های سنتز کتین آمینال ها

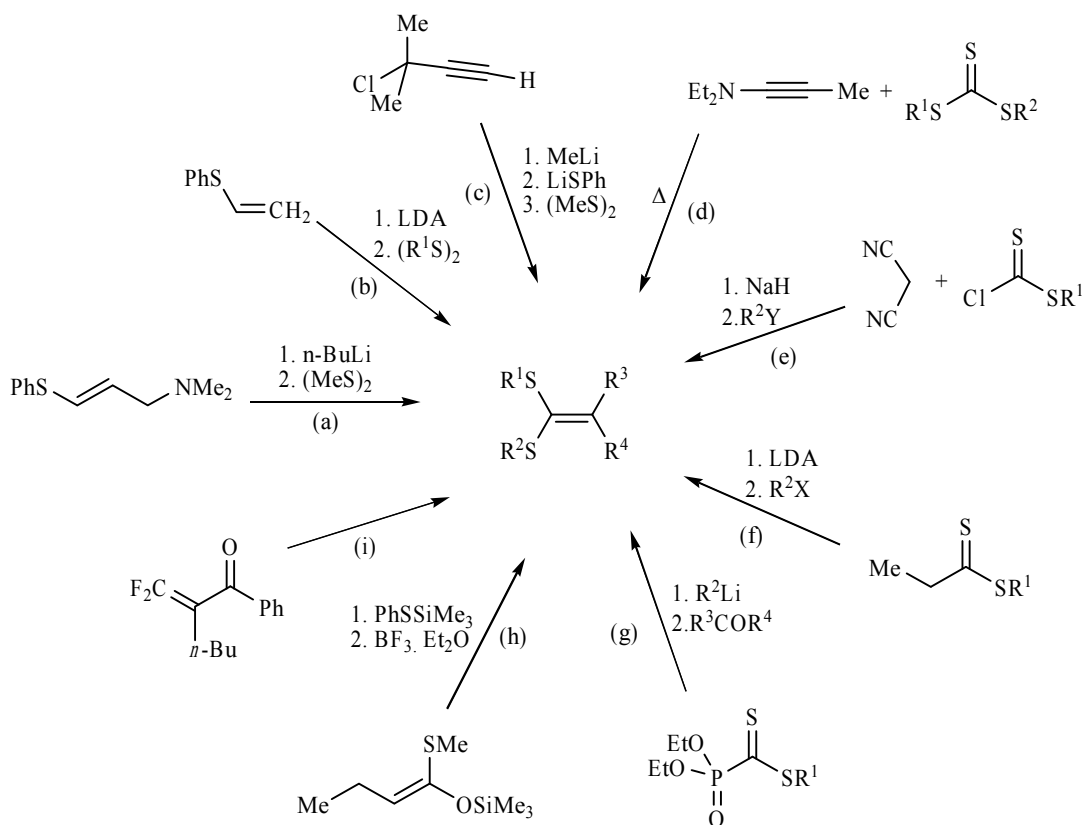
به طور کلی طبقه بندی مشخصی برای روش های سنتزی کتین آمینال ها گزارش نشده است. بنابراین در این قسمت به چند روش سنتزی پر کاربرد کتین آمینال ها اشاره خواهیم کرد. یکی از رایج ترین روش های تهیه کتین آمینال ها، استفاده از ترکیبات کتین دی تیواستال^۸ است. کتین دی تیواستال های متقارن ($R^1 = R^2$) در سال ۱۹۱۹ سنتز شدند و بعنوان یک واحد ساختاری دو کربنه به طور گسترده در شیمی آلی مورد استفاده قرار گرفتند. پیوند دوگانه در این ترکیبات به دلیل وجود اتم سولفور، مستعد حمله هسته دوست ها است و امکان جایگزینی دو گروه تیو آلکیل با هسته دوست ها را برای سنتز ترکیبات هتروسیکل، فراهم می کند [۱۳، ۱۴].

⁸ Ketene dithioacetal



روش های مختلفی برای سنتز کتین دی تیواستال ها گزارش شده است. در شمای ۱-۳ تعدادی از این

روش ها به اختصار آورده شده است. [۱۵ a-i].



شمای ۱-۳ برخی از روش های تهیه کتین دی تیواستال ها

کتین دی تیواستال هایی که به روش های ذکر شده تهیه می شوند، در واکنش با آمین ها، کتین آمینال ها را تولید می کنند. واکنش آمین های معمولی با کتین دی تیواستال ها، معمولاً مخلوطی از محصولات