

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۱۳۳۱۹

۱۷/۱۱/۸۵
۸۸/۳



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد (شیمی آلی)

عنوان:

روشی سبز جهت تهیه مشتقات جدیدی از اکس ایندول

نگارش:

سمیه احدی

استاد راهنما:

دکتر ایوب بازگیر

استاد مشاور:

دکتر خسرو جدیدی

شهریور ماه ۸۷

کتابخانه مرکزی
دانشگاه شهید بهشتی
شهریور ۸۷

۱۳۸۸ / ۱۱ / ۲۱



بسمه تعالی

« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

ران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

فون: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۲۴۳۸/۲۰۰/د مورخ ۱۳۸۷/۶/۴ جلسه هیأت
داوران ارزیابی پایان نامه خانم سمیه احدی به شماره شناسنامه ۷۶۵۴ صادره از تهران
متولد ۱۳۶۲ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی آلی
با عنوان :

روشی سبز جهت تهیه مشتقات جدیدی از اکس ایندول

به راهنمایی:

دکتر ایوب بازگیر

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۲۰ / ۶ / ۱۳۸۷ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت داوری و با
عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵/۱۰/۲۵ پایان نامه مزبور با
نمره ۲۰ بیست و درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

- ۱- استاد راهنما: آقای دکتر ایوب بازگیر
- ۲- استاد مشاور: آقای دکتر خسرو جدیدی
- ۳- استاد داور: آقای دکتر محمد باقر تیموری
- ۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر مرتضی مهرداد

به خاطر محبت‌هایی که مرا توان جبران آن نیست

تقدیم به

پدر و مادر مهربانم

که مهر و محبتشان را بی‌دریغ نثارم کردند تا با آن رشد کنم و درس یکرنگی و صداقت بیاموزم.

و راهنما و معلم جناب آقای دکتر بازگیر

که همواره مشوق و حامی بود

سجده شکر بر درگاه ایزدمنان که آغاز و انجام هیچ عملی به جز مهر تأیید آن ذات پاک میسر نمی‌باشد
اگرچه بیان یک عبارت کوتاه برای پاس داشتن زحمات کسانی که در این مقطع تحصیلی همراهی‌ام کردند
کافی نیست اما بر خود می‌دانم،

از استاد راهنمای بزرگووارم، جناب آقای دکتر ایوب بازگیر که برای قدردانی از ایشان هیچ کلمه‌ای رسا و هیچ
جمله‌ای کامل نیست، کمال سپاس و امتنان را داشته باشم.

از آقای دکتر خسرو جدیدی، استاد مشاور ارجمند، به خاطر راهنمایی‌های علمی و عملی ایشان سپاسگزارم.
از آقایان دکترسید مرتضی مهرداد و دکتر محمدباقر تیموری که از نقطه نظرات سازنده ایشان بهره بردم،
نهایت تشکر را دارم. همچنین از آقای دکتر حمیدرضا خواصی که مرا از دانسته‌ها و تجربیات خویش بهره‌مند
ساختند، قدردانی می‌نمایم.

در ضمن از خانواده بزرگووارم که در تمام مراحل زندگی و تحصیلی یاریم دادند صمیمانه تشکر می‌کنم، گرچه
می‌دانم توان جبران محبت‌های بی‌دریغشان را ندارم و نخواهم داشت.

از دوستان خوبم آقای رامین قهرمان‌زاده و خانم مژده سیدحمزه که تجربیات خویش را سخاوتمندانه در
اختیارم نهادند، بی‌نهایت سپاسگزارم.

از آقای میرزایی به خاطر همکاری‌های صمیمانه‌شان، سپاسگزارم.

از آقای غلامی که برای فراهم آوردن امکانات جهت انجام پروژه از هیچ کوششی دریغ ننمودند، قدردانی
می‌نمایم.

در پایان از دوستان خوبم که نه تنها در پیشرفت تحصیلی‌ام نقش به‌سزایی داشتند، بلکه با حضور
مهربان‌شان همواره مایه دلگرمی‌ام بودند تشکر می‌کنم.

در نهایت سلامتی و موفقیت همگی عزیزان را از دانای مهربان خواستارم.

چکیده:

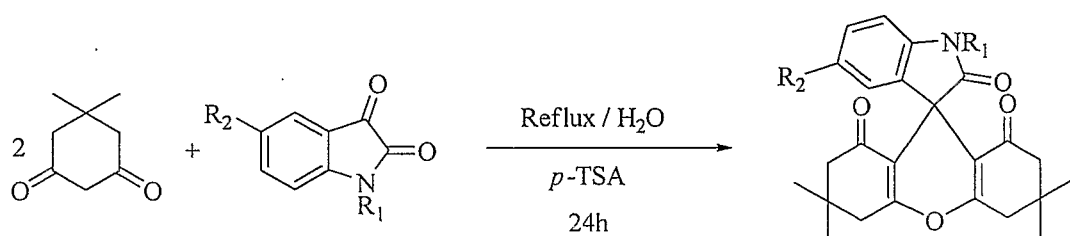
در سال‌های اخیر، مشتقات اکس‌ایندول به واسطه نشان دادن اثرات بسیار مهم بیولوژیکی و

فارماکولوژیکی، جایگاه ویژه‌ای در حوزه شیمی آلی طبیعی و سنتزی پیدا کرده‌اند. در تحقیق حاضر:

۱. روشی سبز جهت تهیه مشتقات اسپایرو (ایندولین-۳،۹-زانتن) تریون، با استفاده از واکنش دایمدون

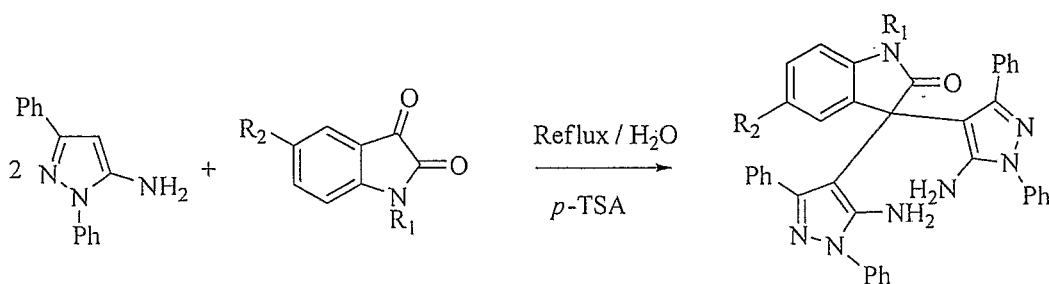
و مشتقات آیزاتین، در حضور مقدار کاتالیستی پارا - تولوئن سولفونیک اسید (p -TSA) و در شرایط

رفلاکس آب گزارش شده است.



۲. روشی مناسب و تمیز جهت تهیه مشتقات ۳،۳- بیس (پیرازول-۴-ایل) ایندولین-۲-ان، با استفاده از

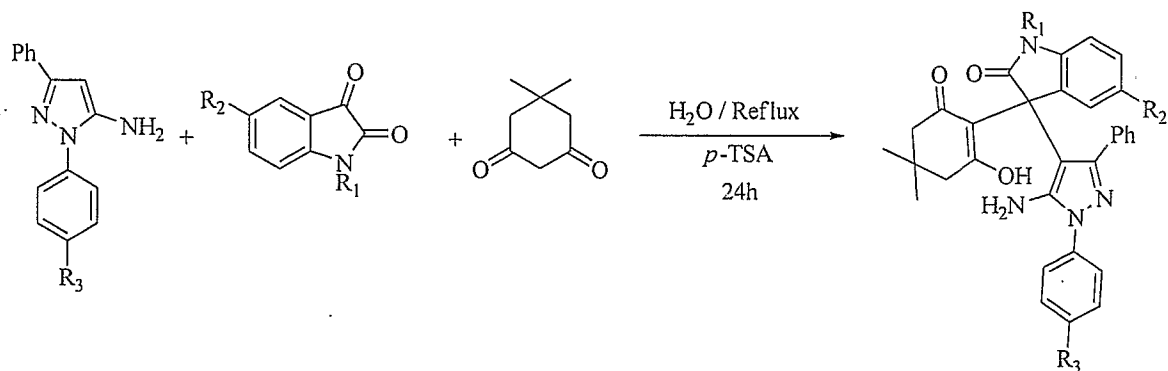
واکنش ۳،۱- دی فنیل - H۱-۵- آمینو پیرازول و مشتقات آیزاتین، در حلال آب گزارش شده است.



۳. تهیه تک ظرف، سه جزئی و نوین مشتقات ۳- (۵-آمینو- H۱ پیرازول-۴-ایل)-۳- (۲-هیدروکسی-

۴،۴-دی‌متیل-۶-اکسوسیكلوهگنز-۱-انیل) ایندولین-۲-ان، با استفاده از واکنش دایمدون، ۳،۱-دی

فنیل - H۱-۵-آمینو پیرازول و مشتقات آیزاتین، در حلال آب گزارش شده است.



فهرست مطالب

فصل اول: شیمی اکس ایندولها

- ۱-۱- مقدمه ۲
- ۱-۲- ایندول ۶
- ۱-۳- اهمیت دارویی اکس ایندولها ۱۱
- ۱-۴- روشهای ساخت اکس ایندولها ۱۵
- ۱-۵- نتیجه گیری ۲۲

فصل دوم: تهیه مشتقات جدید اکس ایندول

- ۱-۲- تعریف مسئله ۲۴
- ۲-۲- تهیه مشتقات ۳ و ۳- بیس (پیرازول-۴-ایل) ایندولین-۲-ان ۳۵
- ۳-۲- تهیه مشتقات ۳- (۵-آمینو- H ۱ پیرازول-۴-ایل)-۳- (۲- هیدروکسی-۴ و ۴- دی متیل-۶- اکسوسیکلو هگز-۱- انیل) ایندولین-۲-ان ۴۴
- ۴-۲- نتیجه گیری ۵۰

فصل سوم: بخش تجربی و دادههای طیفی

- ۱-۳- دستگاهها و مواد شیمیایی مورد استفاده ۵۲
- ۲-۳- تهیه مشتقات اسپایرو (ایندولین-۳ و ۳'-۹- زانتن) تریون ۵۲
- ۳-۳- روش نوین سنتز اسپایرو (اس نفتن-۱ و ۹'-۹- زانتن) -۱' و ۲' و ۸' ($H\delta'$ و $H\alpha'$) - تریان: ۵۳
- ۴-۳- تهیه مشتقات ۳ و ۳- بیس (پیرازول-۴-ایل) ایندولین-۲-ان ۵۳
- ۵-۳- روش نوین سنتز ۹a- (۵- آمینو H ۱ پیرازول-۴-ایل) -۴a- هیدروکسی- تتراهیدرو- H ۹- ایندولو ($1'$ و $2'$: ۵ و ۴) پیرولو (۳ و ۲- c) پیرازولو-۹-ان: ۵۴

۳-۶- تهیه مشتقات ۳- (۵- آمینو- H_1 پیرازول-۴- ایل)-۳- (۲- هیدروکسی-۴،۴- دی متیل-۶- اکسوسیکلو

۵۵ هگز-۱- انیل) ایندولین-۲- ان
۵۶-۳- داده‌های طیفی
۶۵- منابع

ضمیمه

طیف‌های مشتقات اسپایرو (ایندولین-۳،۳'-زانتن) تریون

۷۱ طیف IR ترکیب (۳۰a)

۷۲ طیف 1H NMR ترکیب (۳۰a)

۷۳ طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰a)

۷۴ طیف Mass ترکیب (۳۰a)

۷۵ طیف IR ترکیب (۳۰b)

۷۶ طیف 1H NMR ترکیب (۳۰b)

۷۷ طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰b)

۷۸ طیف Mass ترکیب (۳۰b)

۷۹ طیف IR ترکیب (۳۰c)

۸۰ طیف 1H NMR ترکیب (۳۰c)

۸۱ طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰c)

۸۲ طیف Mass ترکیب (۳۰c)

۸۳ طیف IR ترکیب (۳۰d)

۸۴ طیف 1H NMR ترکیب (۳۰d)

۸۵	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰d)
۸۶	طیف Mass ترکیب (۳۰d)
۸۷	طیف IR ترکیب (۳۰e)
۸۸	طیف ^1H NMR ترکیب (۳۰e)
۸۹	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰e)
۹۰	طیف Mass ترکیب (۳۰e)
۹۱	طیف IR ترکیب (۳۰f)
۹۲	طیف ^1H NMR ترکیب (۳۰f)
۹۳	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰f)
۹۴	طیف Mass ترکیب (۳۰f)
۹۵	طیف IR ترکیب (۳۰g)
۹۶	طیف ^1H NMR ترکیب (۳۰g)
۹۷	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۳۰g)
۹۸	طیف Mass ترکیب (۳۰g)
۹۹	طیف IR ترکیب (۳۴)
۱۰۰	طیف ^1H NMR ترکیب (۳۴)
۱۰۱	طیف Mass ترکیب (۳۴)

طیف‌های مشتقات ۳،۳- بیس (پیرازول-۴- ایل) ایندولین-۲- ان

۱۰۳	طیف IR ترکیب (۴۲a)
۱۰۴	طیف ^1H NMR ترکیب (۴۲a)
۱۰۵	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۴۲a)

١٠٦	طيف Mass تركيب (٤٢a)
١٠٨	طيف IR تركيب (٤٢b)
١٠٩	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢b)
١١٠	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢b)
١١١	طيف Mass تركيب (٤٢b)
١١٣	طيف IR تركيب (٤٢c)
١١٤	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢c)
١١٥	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢c)
١١٦	طيف IR تركيب (٤٢d)
١١٧	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢d)
١١٩	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢d)
١٢٠	طيف Mass تركيب (٤٢d)
١٢١	طيف IR تركيب (٤٢e)
١٢٢	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢e)
١٢٣	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢e)
١٢٤	طيف Mass تركيب (٤٢e)
١٢٥	طيف IR تركيب (٤٢f)
١٢٦	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢f)
١٢٧	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢f)
١٢٨	طيف IR تركيب (٤٢g)
١٢٩	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢g)

۱۳۰	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۴۲g).....
۱۳۱	طیف IR ترکیب (۴۴).....
۱۳۲	طیف ^1H NMR ترکیب (۴۴).....
۱۳۳	طیف Mass ترکیب (۴۴).....

طیف‌های مشتقات ۳- (۵- آمینو- H^1 پیرازول ۴- ایل) - ۳- (۲- هیدروکسی - ۴،۴- دی‌متیل -

۶- اکسو سیکلوهگنز - ۱- انیل) ایندولین - ۲- ان

۱۳۵	طیف IR ترکیب (۴۵a).....
۱۳۶	طیف ^1H NMR ترکیب (۴۵a).....
۱۳۷	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۴۵a).....
۱۳۸	طیف Mass ترکیب (۴۵a).....
۱۳۹	طیف IR ترکیب (۴۵b).....
۱۴۰	طیف ^1H NMR ترکیب (۴۵b).....
۱۴۱	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۴۵b).....
۱۴۲	طیف Mass ترکیب (۴۵b).....
۱۴۳	طیف IR ترکیب (۴۵c).....
۱۴۴	طیف ^1H NMR ترکیب (۴۵c).....
۱۴۵	طیف ^{13}C NMR ترکیب (۴۵c).....
۱۴۶	طیف Mass ترکیب (۴۵c).....
۱۴۷	طیف IR ترکیب (۴۵d).....
۱۴۸	طیف ^1H NMR ترکیب (۴۵d).....

١٤٩	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥d)
١٥٠	طيف Mass تركيب (٤٥d)
١٥١	طيف IR تركيب (٤٥e)
١٥٢	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥e)
١٥٣	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥e)
١٥٤	طيف Mass تركيب (٤٥e)
١٥٥	طيف IR تركيب (٤٥f)
١٥٦	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥f)
١٥٧	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥f)
١٥٨	طيف Mass تركيب (٤٥f)
١٥٩	طيف IR تركيب (٤٥g)
١٦٠	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥g)
١٦١	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥g)
١٦٢	طيف Mass تركيب (٤٥g)
١٦٤	طيف IR تركيب (٤٥h)
١٦٥	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥h)
١٦٦	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥h)
١٦٧	طيف IR تركيب (٤٥i)
١٦٨	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥i)
١٦٩	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥i)
١٧٠	طيف IR تركيب (٤٥z)

١٧١	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥ج)
١٧٢	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥ز)
١٧٣	طيف IR تركيب (٤٥ك)
١٧٤	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥ك)
١٧٥	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥ك)
١٧٦	طيف IR تركيب (٤٥ل)
١٧٧	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥ل)
١٧٨	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥ل)
١٧٩	طيف Mass تركيب (٤٥ل)
١٨٠	طيف IR تركيب (٤٥م)
١٨١	طيف ^1H NMR تركيب (٤٥م)
١٨٢	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٥م)
١٨٣	طيف Mass تركيب (٤٥م)

فصل اول

شیمی اکس ایندولها

۱-۱- مقدمه

در سنتزهای آلی متداول، تشکیل پیوندهای منحصر به فرد جهت تهیه ترکیبات پیچیده تر به صورت گام به گام انجام می شود. در این روش اغلب جداسازی و خالص سازی حدواسطها و تغییر شرایط برای مراحل بعدی سنتز مورد نیاز است. ولی در سنتزهای ایده آل، مولکول هدف از مواد اولیه در دسترس و آماده، طی یک عملیات ساده، بی خطر و سازگار با محیط زیست با بهره بالا در زمان کوتاه تهیه می شود. در این روشهای سنتزی، پیوندهای متنوع در زنجیری از فرایندها، بدون نیاز به جداسازی حدواسط و خالص سازی آن ایجاد می گردند. واکنشهایی با این ویژگی امروزه، واکنشهای متوالی^۱ خوانده می شوند که این واکنشها از نظر اقتصادی مقرون به صرفه و سازگار با محیط زیست می باشند [۱-۳].

دسته‌ی ویژه‌ای از واکنشهای متوالی، واکنشهای چند جزئی (MCRs)^۲ است این واکنشها از جمله زمینه‌های جذاب و مورد علاقه‌ی بسیاری از شیمی‌دانان بوده و امروزه از جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردار می باشند. اولین واکنش چند جزئی به وسیله استرکر^۳ در سال ۱۸۵۰ گزارش شد [۴]. به طور کلی واکنشهایی که در آنها سه یا تعدادی بیشتری ماده‌ی اولیه برای ایجاد یک محصول به صورت تک ظرف واکنش داده و به طور کار آمد تمام اتمهای مواد اولیه یا بخشی از آنها با هم متحد می گردند تا محصول نهایی را ایجاد نمایند، به عنوان واکنشهای چند جزئی نامیده می شوند.

1- Tandem reaction

2- Multi- component Reactions

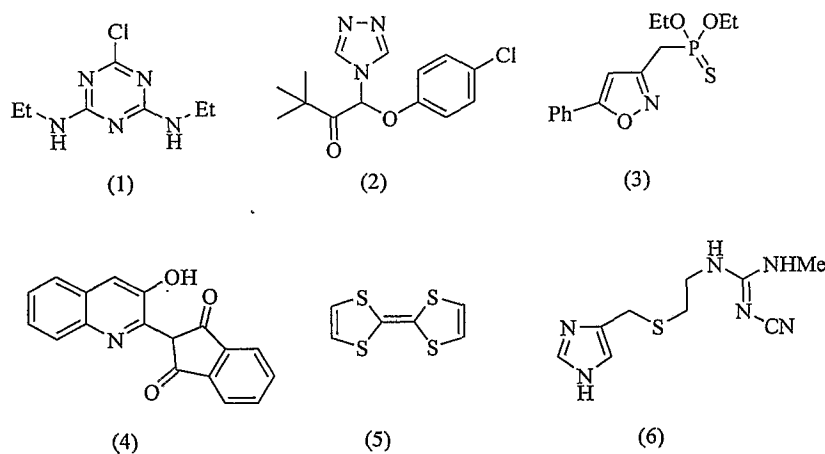
3- Strecker

واکنش‌های چند جزئی به واسطه‌ی داشتن ویژگی‌های منحصر به فردشان از اهمیت بالایی برخوردارند. به عنوان مثال به دلیل ماهیت تک مرحله‌ای، نه تنها هزینه‌های اضافی برای جداسازی و تخلیص فرآورده‌های میانی را ندارند بلکه بهره‌ی واکنش نیز نسبت به واکنش‌های دو یا چند مرحله‌ای بیشتر می‌باشد.

همچنین این گونه واکنش‌ها از گزینش‌پذیری بالایی برخوردار بوده و کاهش زمان و هزینه‌های آزمایشگاهی از مزایای مهم واکنش‌های چند جزئی محسوب می‌شوند. به واسطه‌ی این ویژگی‌ها امروزه گسترش واکنش‌های چند جزئی، جهت تهیه هتروسیکل‌ها حائز اهمیت می‌باشد [۵].

هر سیستم حلقوی شامل حداقل یک هترواتم (یعنی اتمی غیر از کربن) را می‌توان هتروسیکل نامید. شیمی هتروسیکل، کلیدی برای درک مراحل زندگی بوده و تلاش‌ها در این زمینه کیفیت زندگی را برای نوع بشر بهبود می‌بخشد [۶].

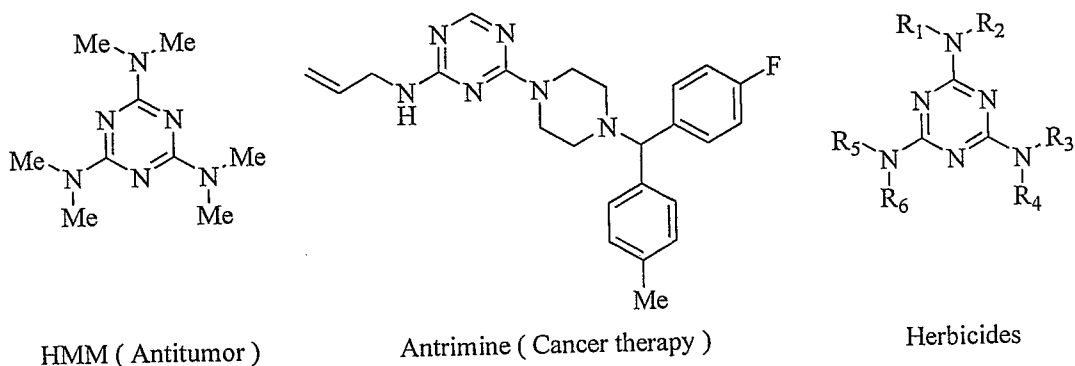
شیمی هتروسیکل، شاخه‌ی گسترده و مهمی از شیمی آلی است. بسیاری از ترکیبات هتروسیکل مهم در طبیعت یافت می‌شوند به عنوان مثال می‌توان به اسیدنوکلیئیک و ایندول آلکالوئید اشاره نمود. ترکیبات هتروسیکل، کاربرد فراوانی دارند که از آن جمله می‌توان از علف‌کش‌ها (۱)، قارچ‌کش‌ها (۲) حشره‌کش‌ها (۳)، رنگ‌ها (۴)، رساناهای آلی (۵) و فرآورده‌های دارویی مانند داروی زخم معده (۶) نام برد (شکل ۱) [۷].



شکل ۱- مثال‌هایی از ترکیبات هتروسیکل

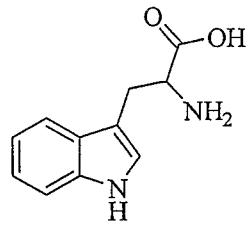
هتروسیکلها، گروه جانبی اجزای ضروری و معمول سلولهای زندهاند. اساس DNA و RNA، پیریمیدین (سیتوزین، اوراسیل، تیمین) و پورین (آدنین و گوانین) هتروسیکلهای آروماتیکاند. زندگی مدرن راههای کاربرد عملی مهم دیگر هتروسیکلها را باز کرد که از آن دسته می توان مواد رنگی خاص، کوپلیمرها، حلالها، حساس کنندههای فوتوگرافیک را نام برد [۶].

شیمی هتروسیکل منبع تمام نشدنی ترکیبات نوین است. ترکیبات نامحدود کربن، هیدروژن، هترواتم می تواند به گونه ای طراحی شود تا هتروسیکلهای جدید با خواص بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی گوناگون ایجاد شود. به عنوان مثال می توان به هتروسیکلهای طراحی شده زیر با خواص منحصر به فرد اشاره نمود (شکل ۲) [۶].

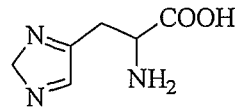


شکل ۲- مثالهایی از ترکیبات هتروسیکل با خواص بیولوژیکی

بیشتر کوآنزیمها هم، هتروسیکل‌های آروماتیک نیتروژن‌دار هستند (شکل ۳) [۶].



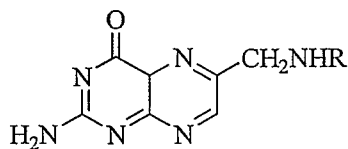
Tryptophan



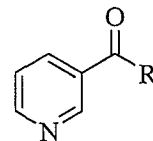
Histidine

شکل ۳- مثال‌هایی از کوآنزیمها

برخی ویتامین‌های مهم هم چارچوب هتروسیکلی آروماتیک را دارا می‌باشند (شکل ۴) [۶].



Folic acid



Vitamin B₅
Nicotinic acid (R= OH)
Nicotinamide (R= NH₂)

شکل ۴- مثال‌هایی از ویتامین‌ها

پورفیرین از جمله ساختار هتروسیکلی بوده و مشتقات پورفیرین در درمان بیماری‌های پوستی

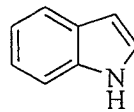
مانند سرطان پوست استفاده می‌گردند [۶].

از جمله مهمترین هتروسیکل‌ها با خواص منحصر به فرد می‌توان به ایندول و مشتقات آن اشاره

نمود.

۱-۲- ایندول

از جمله هتروسیکل‌های مهم ایندول است. ایندول، بنزوپیرولی است که حلقه‌های پیرولی و بنزن از موقعیت ۲ و ۳ به هم متصل شده‌اند. ایندول، جامد کریستالی بی‌رنگ (نقطه جوش 254°C و نقطه ذوب $52-54^{\circ}\text{C}$) با بوی ناخوشایند است. ایندول به عنوان ترکیب هتروسیکل آروماتیک شناخته شده که زوج الکترون ناپیوندی اتم نیتروژن در آروماتیسیته شرکت می‌کند (شکل ۵) [۸].



شکل ۵- ساختار ایندول

مشتقات ایندول به طور گسترده در بسیاری از ترکیبات طبیعی وجود دارد. گیاهانی که به طور معمول ایندول از آنها استخراج می‌گردد عبارتند از روبینیا سوداساسیا^۱ [۸]، یاس^۲ [۹-۱۱] و شکوفه‌های نارنج^۳ [۱۲].

شیمی ایندول با مطالعه رنگ نیلی^۴ شروع به پیشرفت نمود. در سال ۱۸۶۶ ادلفون بایر^۵، اکس ایندول را با استفاده از گرد روی به ایندول کاهش داد [۱۳]. در سال ۱۸۶۹، او فرمولی برای ایندول ارائه داد که امروزه مورد پذیرش تمام شیمی‌دانان است. برخی از مشتقات مهم ایندول که در رنگرزی و واحد موادرنگی کاربرد دارند در پایان قرن ۱۹ شناسایی شد. در سال ۱۹۳۰، جذابیت ایندول تشدید گردید، زمانی که ایندول به عنوان هسته‌ی حاضر در بسیاری از آلکالوئیدهای مهم مثل تریپتوفان^۶ شناخته شد [۱۴]. آلکالوئیدها به ترکیبات آلی طبیعی محتوی نیتروژن گفته می‌شود. آلکالوئیدهای

-
- 1- Robinia Psedacaci
 - 2- Jasmin
 - 3- Orange Bissoms
 - 4- The dye indigo
 - 5- Adolf Von Baeyer
 - 6- Tryptophan