

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری



دانشگاه پیام نور

پایان نامه

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی، گرایش شیمی آلی

عنوان

سنتز بیس آریل میتیلیدین های گوناگون با استفاده از کاتالیست قابل بازیابی و محیط

بدون حلال

استادان راهنما

دکتر مهدی فروزانی

(استادیار دانشگاه پیام نور ساری)

دکتر محمد مجید مجتهدی

(دانشیار پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران)

استاد مشاور

دکتر محمد سعید عبایی

(دانشیار پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران)

نگارش و انجام دهنده

حمید رضا مهدوی

آذر ۱۳۸۸

تقدیم به همسر فداکار و دختر نازنینم،

پدر و مادرم و

پدر و مادر همسرم

که در این راه من را تنها نگذاشتند

و استادان ارجمند و گرانقدرم که من را در امور یادگیری و روشهای مقابله با مشکلات یاری نمودند .

بر خود لازم می‌دانم از زحمات بی‌دریغ و بی‌شائبه‌ی استادان گرانقدرم، جناب آقایان دکتر فروزانی و دکتر مجتهدی تشکر و سپاسگزاری کرده، توفیق روزافزون آنان را از درگاه خداوند متعال خواستارم. از راهنمایی‌های استاد مشاور، جناب آقای دکتر عبایی، کمال تشکر را دارم.

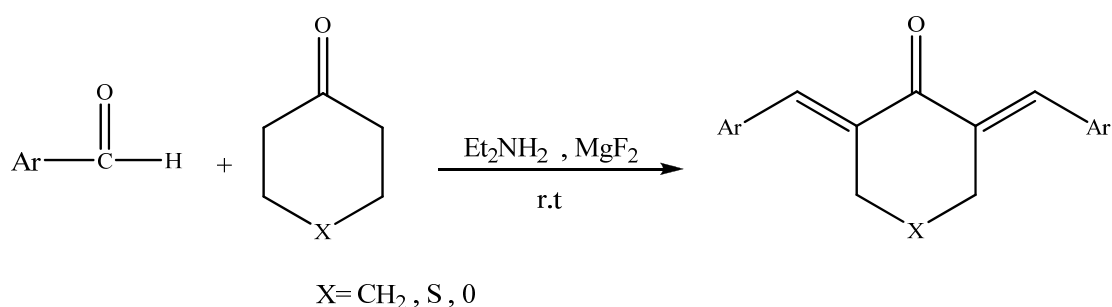
همچنین از تمامی اساتیدی که در دوره کارشناسی روشنگر راه من بودند سپاسگزارم و از استاد گرامی جناب آقای دکتر تاجبخش، که در دوره کارشناسی ارشد در محضر ایشان بوده‌ام قدردانی کرده و برای وی آرزوی سعادت و بهروزی از درگاه خداوند منان را دارم. از تمام کسانی که به عنوان هیأت علمی، مربی و کارمند، بنده را در پیمودن این راه یاری نمودند، همچنین دانشجویان پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران و دانشجویان دانشگاه پیام نور ساری، از صمیم قلب سپاسگزارم.

چکیده :

سنتز ترکیبات بیس آریل میتیلیدین ها بدلیل کاربردهای زیاد آن از قبیل پیشگیری شیمیایی از سرطان ، ساخت ترکیبات طبیعی و به عنوان حد واسطی برای عطرها ، ترکیبات دارویی، واحد های پلیمرهای کریستال مایع، ترکیبات شیمی کشاورزی، نقش در سنتز داروهای کاهنده کلسترول، سنتز ترکیبات بیو اکتیو و هتروسیکل های جدید، سنتز ترکیبات ضد قارچ و ضد باکتری، آنالوگ های سیتوتوکسیک مورد بررسی زیادی واقع شده است.

در این پروژه ترکیبات بیس آریل میتیلیدین سیکلو آلکانونها از طریق واکنش تراکم آلدولی بوسیله آلدیدهای مختلف آروماتیک با گروه های کشنده و دهنده و هتروسیکل با انواع سیکلو هکزانون، سیکلو پنتانون و هتروسیکل تیوپیران در حضور منیزیم فلورید ، آمین و در دمای اتاق انجام شد. این تراکم کاملاً در یک ظرف انجام شد. این واکنش در مدت زمان ۴ الی ۷ ساعت و با راندمان ۸۵ الی ۹۴ درصد انجام شد. کاتالیست نیز قابل استفاده مجدد بوده و تا هفت مرتبه بدون کاهش بازده محصول، مورد بازیابی قرار داده شد.

روش مورد مطالعه نسبت به روش های گذشته از اهمیت بالایی برخوردار است، از قبیل کاتالیست قابل بازیابی ، شرایط محیطی بدون حلال و بازده فوق العاده و بالا و استفاده از دی اتیل آمین که از لحاظ دوستار محیط زیست و بازیابی و استفاده مجدد، آن را از روش های گذشته متمایز می سازد .



کلمات کلیدی : تراکم آلدولی، بیس آریل میتیلیدین، آلدید، منیزیم فلورید، محیط بدون حلال

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	فصل اول: اسید های لوئیس و کاربرد آن در سنتزهای آلی.....
۲	۱- مقدمه
۳	۲- انولاتها.....
۸	۳- منیزیم بعنوان یک کاتالیست اسید لوئیس.....
۱۴	۴- کاتالیزور.....
۱۴	۴-۱- انواع کاتالیزورها.....
۱۶	۵- نمکهای ایمینیوم و کاربرد آنها در تراکمهای آلدولی.....
۱۹	۶- واکنشهای مانیک.....
۱۹	۷- سولفید های حلقوی.....
۱۹	۷-۱- سولفید های حلقوی در سنتز های آلی.....
۱۹	۷-۲- روشهای تهیه سولفید های حلقوی.....
۱۹	۷-۲-۱- تیرانها.....
۲۱	۷-۲-۲- تیانها
۲۲	۷-۲-۳- تهیه حلقه های بزرگ و متوسط گوگرد دار.....
۲۳	۷-۲-۴- تهیه سولفورهای حلقوی از طریق واکنشهای حلقه زایی دیلز- آلدو.....
۲۵	۷-۲-۵- تیو پیرانها.....
۲۵	۷-۲-۶- تیانونها.....
۲۵	۷-۲-۶-۱- روشهای تهیه مشتقات ۴- تیانون
۲۷	۷-۲-۶-۲- روشهای تهیه مشتقات دی هیدرو تیو پیران - ۴- ان.....
۲۸	۸- تراکمهای آلدولی.....
۳۰	۸-۱- واکنشهای آلدول در محیطهای اسید و باز.....
۳۴	۹- بنزیلیدین سیکلو آلکانون ها.....

۳۴۹-۱-کاربردهای بیس آریل میتیلیدین سیکلو آلکانونها
۳۵۹-۲-روشهای مختلف در سنتز بیس آریل میتیلیدین سیکلو آلکانونها
۴۰۹-۳-روشهای مختلف در سنتز بیس آریل میتیلیدین کتونهای ناجور حلقه
۴۱۱۰-واکنش استر کر
۴۱۱۰-۱-واکنشهای چند جزئی
۴۳ فصل دوم: بحث و نتیجه گیری
۴۵۱-بررسی اثر تغییر در نوع آمین مورد استفاده
۴۶۲-بررسی اثر آلدهید و کتون
۴۸۳-بررسی اثر اسیدهای لوئیس متفاوت در انجام واکنش
۵۰۳-۱-مزایای استفاده از MgF_2
۵۱۴-بررسی اثر دما
۵۲ فصل سوم: بخش تجربی
۵۳دستگاه ها و موارد مورد استفاده
۵۴۱-مراحل آماده سازی مواد مورد نیاز
۵۴۱-۱-دی کلرو متان خشک
۵۴۱-۲-متانول خشک
۵۴۱-۳-خشک کردن تری اتیل آمین
۵۴۲-مراحل تهیه واکنشگرها
۵۴۲-۱-خشک کردن دی اتیل آمین
۵۵۲-۲-خالص سازی بنز آلدهید
۵۵۲-۳-تهیه ۱، ۵ دی کربومتوکسی - ۳- تیو پنتان
۵۶۲-۴-تهیه ۳- کربو متوکسی تتراهیدروتیوپیران - ۴- ان
۵۷۲-۵-دکربوکسیله کردن ترکیب ۳- کربومتوکسی تتراهیدروتیوپیران - ۴- ان

۵۸ ۳- تهیه بیس آریل میتیلیدین ها
۵۸ ۳-۱-۱- روش عمومی تهیه بیس آریل میتیلیدین سیکلو هگزانون ها
۵۹ ۳-۱-۲- تهیه ۲، ۶ دی بنزیلیدین سیکلو هگزانون
۶۰ ۳-۱-۳- تهیه ۲، ۶- بیس- (۴-کلرو- بنزیلیدین) سیکلو هگزانون
۶۱ ۳-۱-۴- تهیه ۲، ۶- بیس- (۴-متوکسی- بنزیلیدین) سیکلو هگزانون
۶۲ ۳-۱-۵- تهیه (۲- اکسوسیکلو هگزانون- ۱- ایلیدین) بیس (متان- ۱- ایل- ۱- ایلیدین) دی بنزوات
۶۳ ۳-۱-۶- تهیه ۲، ۶- بیس- (۳- فنیل آلیدین) سیکلو هگزانون
۶۴ ۳-۱-۷- تهیه ۲، ۶- بیس- تیوفن- ۲- ایل متیلن سیکلو هگزانون
۶۵ ۳-۱-۸- تهیه ۲، ۶- بیس- فوریل- ۲- ایل متیلن سیکلو هگزانون
۶۷ ۳-۲-۱- روش عمومی تهیه بیس آریل میتیلیدین سیکلو پنتانون ها
۶۸ ۳-۲-۲- دی بنزیلیدین سیکلو پنتانون
۶۹ ۳-۲-۳- تهیه ۲، ۵- بیس- (۴-کلرو- بنزیلیدین) سیکلو پنتانون
۷۰ ۳-۲-۴- تهیه ۲، ۵- بیس- (۴-متوکسی- بنزیلیدین) سیکلو پنتانون
۷۱ ۳-۲-۵- تهیه (۲- اکسوسیکلو پنتان- ۱- ایلیدین) بیس (متان- ۱- ایل- ۱- ایلیدین) دی بنزوات
۷۲ ۳-۲-۶- تهیه ۲، ۵- بیس- (۳- فنیل آلیدین) سیکلو پنتانون
۷۳ ۳-۲-۷- تهیه ۲، ۵- بیس- (تیوفن- ۲- ایل متیلن) سیکلو پنتانون
۷۴ ۳-۲-۸- تهیه ۲، ۵- بیس- (فوران- ۲- ایل متیلن) سیکلو پنتانون
۷۶ ۳-۳-۱- روش عمومی تهیه بیس آریل میتیلیدین تیوپیرانون ها
۷۷ ۳-۳-۲- تهیه (۵Z, ۳Z) - ۳، ۵- دی بنزیلیدین - تترا هیدرو تیوپیران - ۴- ان
۷۸ ۳-۳-۳- تهیه (۵Z, ۳Z) - ۳، ۵- بیس (۴- کلرو بنزیلیدین) - تترا هیدرو تیوپیران - ۴- ان
۷۹ ۳-۳-۴- تهیه (۵Z, ۳Z) - ۳، ۵- بیس (۴- متوکسی بنزیلیدین) - تترا هیدرو تیوپیران - ۴- ان
۸۰ ۳-۳-۵- تهیه دی متیل ۴، ۴ (۴- اکسو - H ₂ - تیوپیران - ۳، ۵ (H ₆ , H ₄) دی ایلیدین) بیس (متان- ۱- ایل- ۱- ایلیدین) دی بنزوات
۸۱ ۳-۳-۶- تهیه (۵Z, ۳Z) - تتراهیدرو ۳، ۵- بیس (E) - ۳- فنیل آلیدین) تیوپیران - ۴- ان
۸۲ ۳-۳-۷- تهیه (۵Z, ۳Z) - تتراهیدرو ۳، ۵- بیس (تیوفن - ۲- ایل) متیلن) تیوپیران - ۴- ان
۸۳ ۳-۳-۸- تهیه (۵Z, ۳Z) - تتراهیدرو ۳، ۵- بیس (فوران - ۲- ایل) متیلن) تیوپیران - ۴- ان
۸۵ منابع و مراجع
۹۱ اطلاعات طیفی ترکیبات

فصل اول
اسیدهای لوئیس و کاربرد آنها در
سنتزهای آلی

۱- مقدمه

واکنشهای آلدولی جزء واکنشهایی بوده است که از زمانهای بسیار گذشته مورد بحث و تحقیق بسیار زیادی از محققین قرار گرفته است و همین امر سبب گردیده که تحقیقات گسترده ای صورت گیرد، که این تحقیقات در ۱۰ سال گذشته باعث توسعه زود هنگام این نوع واکنشها در شیمی آلی گردید.

در این نوع واکنشها اولین احتیاجات در روشهای سنتز مدرن، فراهم کردن اجسام کایرال در فرم های انانتیومرهای خالص و یا دیاستیومرهای خالص می باشد.

و در این نوع واکنشها ۳ قانون اساسی وجود دارد:

الف- اضافه شدن انولات کایرال به آلدهید

ب - اضافه شدن انولاتهای کایرال به آلدهید های کایرال

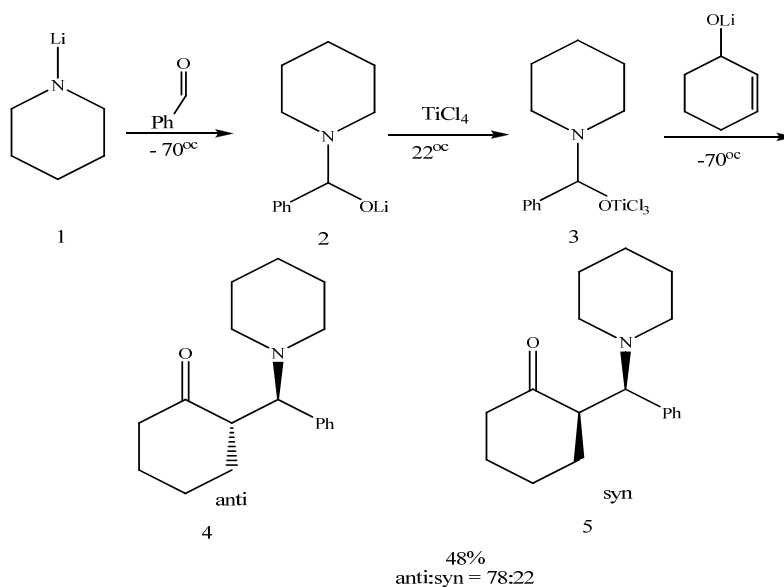
ج - استفاده از لیگاندهای فلزی کایرال، کاتالیستهای کایرال و آنزیم ها

۲- انولاتها

انولاتها معمولاً در محیط آزمایشگاهی از یکی از روشهای زیر حاصل می شود:

- ۱- از طریق واکنش تری متیل سیلیل انول اترها $^{13}\text{C},^{17}\text{O}$ یا انول کربوناتها با متیل لیتیم
- ۲- از طریق حذف پروتن از ترکیب کربونیل با پتاسیم هیدرید $^{13}\text{C},^{17}\text{O}$ و یا $\text{Li}(\text{N}(\text{SiMe}_3)_2)$ حاصل می شود این طریق آمینو متیل کردن کتونها با مزاحمت فضایی نظیر کافور امکان پذیر می شود. $^{13}\text{C},^{17}\text{O}$

بدلیل خاصیت هسته دوستی بالایی که کتونها دارند، انولاتها، یا نمکهای ایمینیوم نوع سوم ($\text{R} \neq \text{H}$) نیز به راحتی با آنها واکنش می دهند. این خصلت سبب امکان توسعه روش، از آمینو متیل دار کردن به آمینو الکیل دار کردن را مقدور می سازد. واکنش لیتیوم انولاتها با $\text{O}-\text{N}$ استالها تولید شده در محیط آزمایشگاهی را اولین روش عملی و عمومی برای آمینو الکیل دار کردن کتونها است که توسط بک و همکارانش معرفی گردید. (شکل ۱).^{۴a}



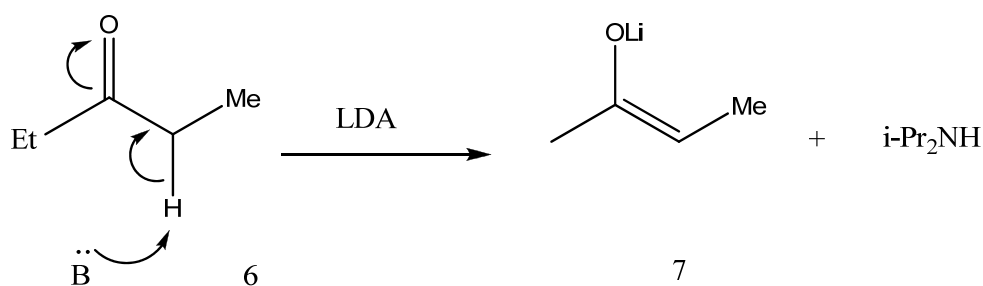
(شکل ۱)

همانطور که در واکنش فوق مشاهده می‌گردد، این واکنشها دیاستروگزمین بوده و دیاسترومر غالب آنتی می‌باشد. سی بک و همکارانش فرض را بر این پایه قرار دادند که این واکنش از طریق تولید یون ایمینیوم در محیط سنتز و متعاقبا واکنش آن با انولاتها پیش می‌رود.

انولاتها به دو شکل می‌توانند حاصل گردند.

- ۱- استفاده از یک باز قوی که به این شرایط، شرایط سخت گفته می‌شود
- ۲- استفاده از یک اسیدلوئیس ضعیف به همراه یک باز ضعیف که به شرایط نرم معروف است.

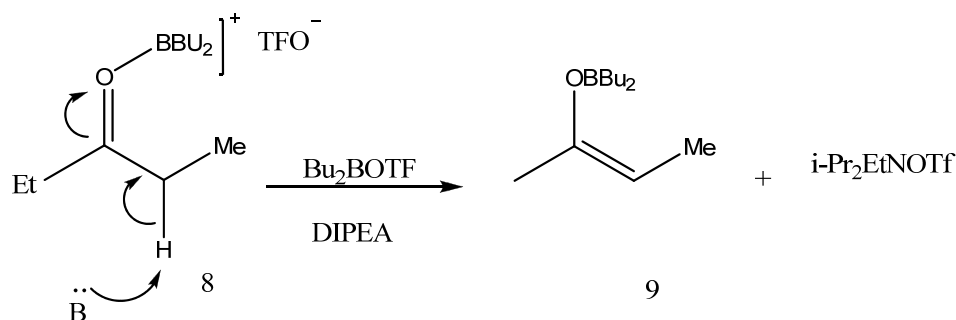
شرایط سخت:



در شرایط سخت^۱ در حضور (LDA) ابتدا این باز قوی به کتون حمله می‌کند و سبب ایجاد یک انولات می‌شود.

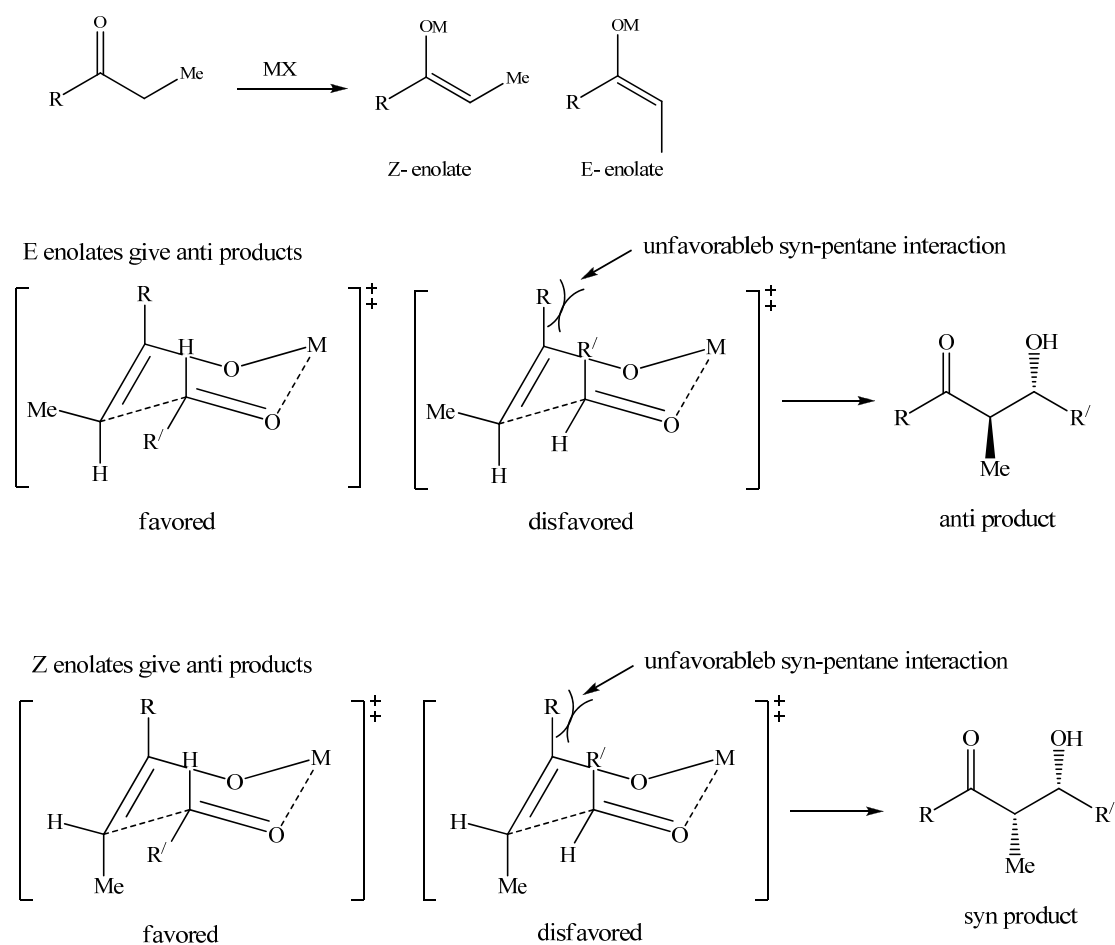
(۱) (Hard Condition)

شرایط نرم:



(شکل ۳)

رابطه فضایی مشاهده شده از انولاتها و پیکربندی آلدولها برای ارزیابی مدل‌های حالت گذار مورد استفاده بسیار زیادی از محققین قرار گرفت که توانست به نتایج عالی برسند. به عنوان مثال یک حالت گذار شبیه به حالت صندلی توسط زیمرمن و تراکسلر مورد پیشنهاد قرار گرفته که در سالهای بعد، مورد تأیید واقع شد. در این مسیر مشاهده می‌شود که رابطه ای بین موقعیت های فضایی E و Z انولاتها با پیکربندی سین و آنتی ترکیبات آلدول وجود دارد. در مدل زیمرمن و تراکسلر اگر از انولات نوع E- انولات استفاده گردد، محصول نهایی آنتی می‌گردد ولی اگر از انولات Z- انولات استفاده گردد محصول واکنش سین می‌شود. (شکل ۴).

(شکل ۴)^۱

اولین گام هایی که برای استفاده از انولاتهای اسید های لوئیس و استفاده کردن از انولات منیزیم برای سنتز ترکیبات آلدولی برداشت ایوانوف^۲ بود. که مدل ایشان از لحاظ شیمی فضایی مورد تأیید واقع شد. در پی آن انولات های دیگری مانند انولات بور^۳ و تیتانیوم^۴ مورد استفاده قرار گرفت.

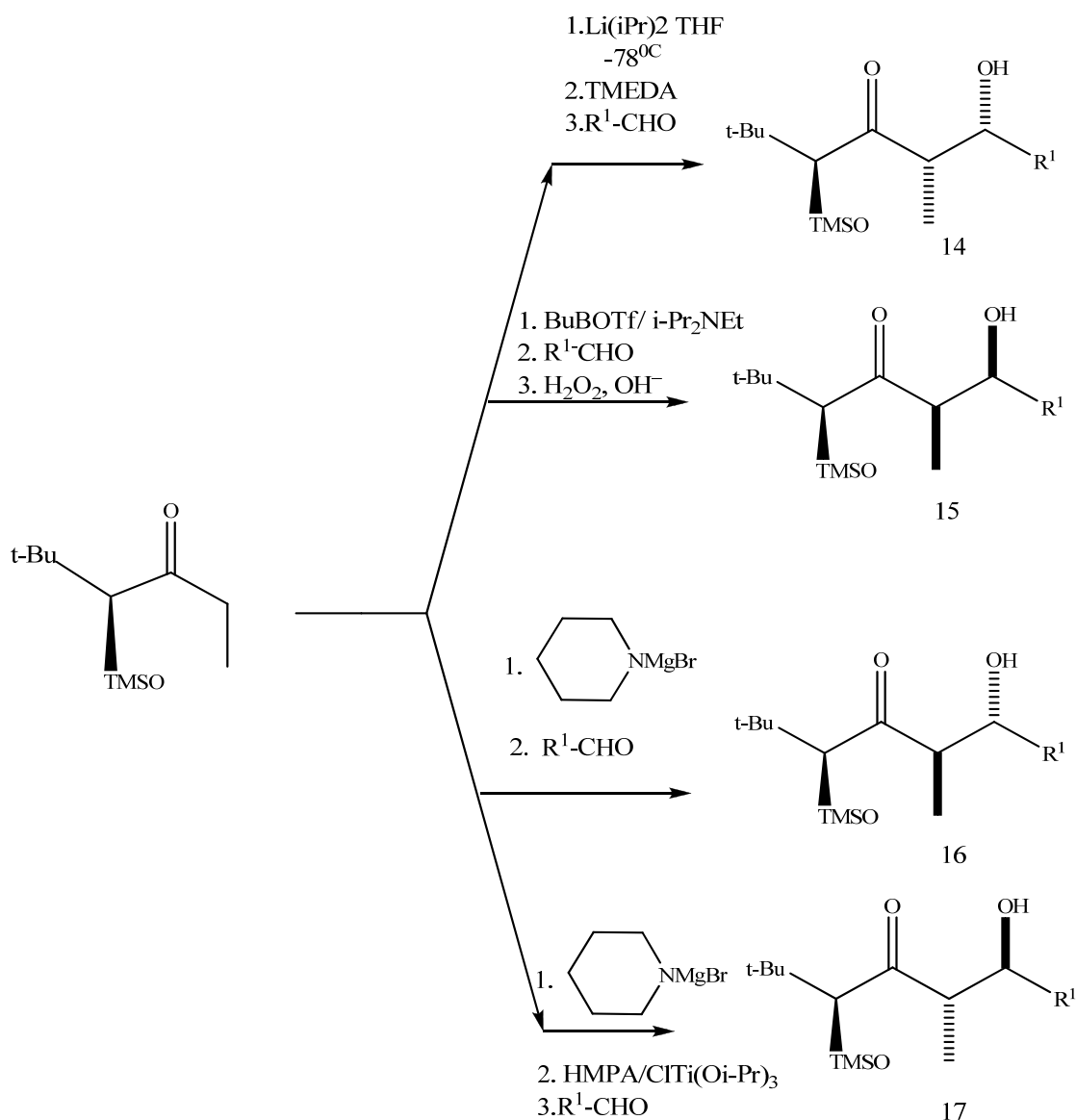
۱- حد واسط Zimmerman-Traxler در اضافه شدن آلدولی از E و یا Z انولاتها

۲- Ivanoff

۳- Boron

۴- Titanium

زمانی که یونهای مختلف با انولاتهای مختلف مورد استفاده قرار می گیرند، در پیکربندی محصولات تفاوت های زیادی را مشاهده می کنیم، که این تفاوت ها در موقعیت های α و β هیدروکسی قابل مشاهده است (شکل ۵).^{vd}

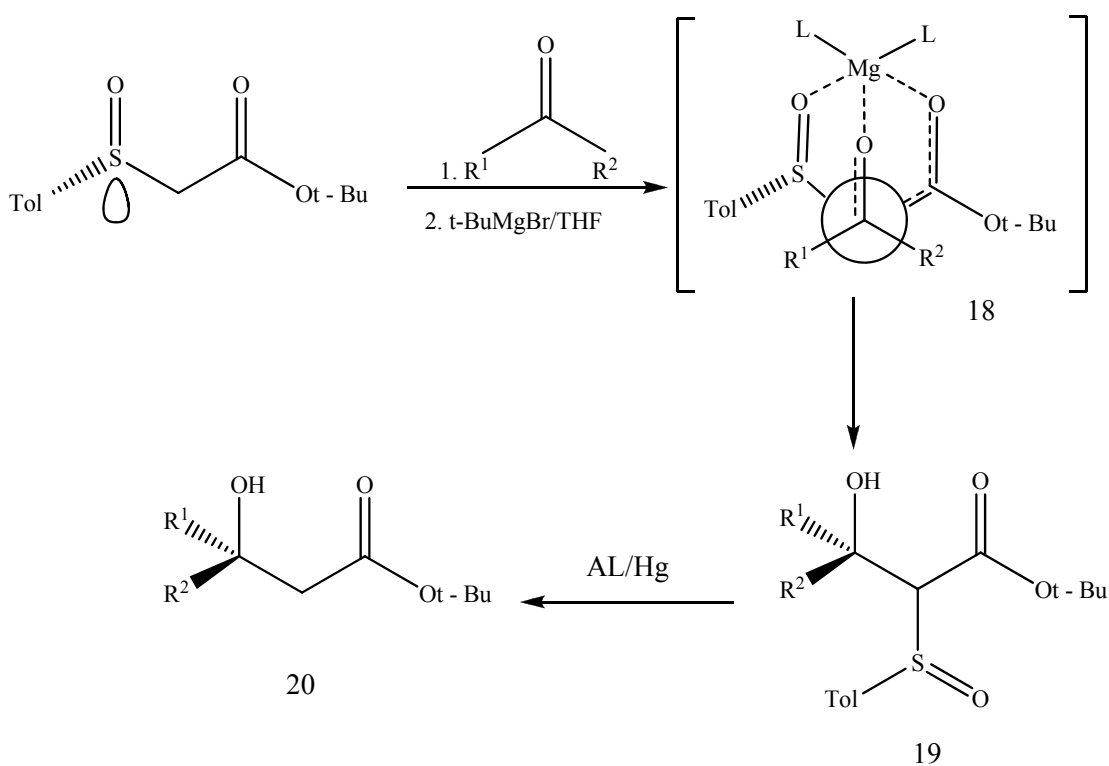


(شکل ۵)

۳- منیزیم بعنوان یک کاتالیست اسید لوئیس

در مورد انولات های منیزیم بدلیل اینکه تازه مورد توجه محققین قرار گرفته است، مثالهای کمی در واکنشهای آلدولی وجود دارد. در گذشته نه چندان دور سنتزهای موفق آمیزی در مورد انولات های منیزیم ایجاد شد. که در ادامه به چند مورد از آن اشاره خواهد شد.

در مورد انولات های منیزیم و گسترش آنها در سنتزهای آلدولی، در سال ۱۹۷۷ سولادی و همکارانش توانستند اولین واکنشهای آلدولی را با استفاده از انولات های منیزیم سنتز کنند آنها واکنش های آلدولی را از لحاظ فضایی مورد بررسی قرار دادند، و توانستند محصولی با راندمان بالا از پروتئاسیون سولفونیل استات با ترشیو بوتیل منیزیم برمید بوجود آورند (شکل ۶).^{۱۱،۱۰،۹}



(شکل ۶)

جدول ۱- انانتیومر گزین بودن واکنشهای آلدولی از استاتهای سولفیل

Entry	compound	yield (%)	ee(%)
1	3a , R ¹ = H, R ² = C ₇ H ₁₅	80	86
2	3b , R ¹ = H, R ² = C≡CC ₃ H ₇	73	80
3	3c , R ¹ = H, R ² = C≡CC ₆ H ₁₃	53	70
4	3d , R ¹ = H, R ² = Ph	85	91
5	3e , R ¹ = Me, R ² = C ₇ H ₁₅	88	95
6	3f , R ¹ = Me, R ² = C≡CC ₃ H ₇	60	48
7	3g , R ¹ = Me, R ² = C≡CC ₆ H ₁₃	72	36
8	3h , R ¹ = Me, R ² = CO ₂ Et	80	8
9	3i , R ¹ = Me, R ² = C ₂ H ₄ O ₂ CMe	90	40
10	3k , R ¹ = Me, R ² = Ph	75	68
11	3l , R ¹ = Ph, R ² = CF ₃	75	20

چندی بعد هندرسون^۱ و همکارانش توانستند واکنشهای آلدولی را در حضور منیزیم هگزا متیل دی سیلازان (Magnesium_hexamethyldisilazane) سنتز نماید. آنها با سختی توانستند کریستالهای بیس- (هگزا متیل دی سیلازادو) منیزیم را سنتز نمایند. در جایی دیگر هت کوک^۲ و همکارانش کاربرد آمید منیزیم را در سنتز ترکیبات آلدولی گزارش داد.

از مهم ترین کاربرد منیزیم این است که می توان نمک های منیزیم را در:

- ۱- هدایت کردن واکنش های آلدولی در ترکیبات بازهای آمین.
- ۲- نوعی اضافه شونده به سیستم انولات هایی که قبلا تشکیل شده بودند .
- ۳- بعنوان اسید لوئیس در واکنش های موکایاما.

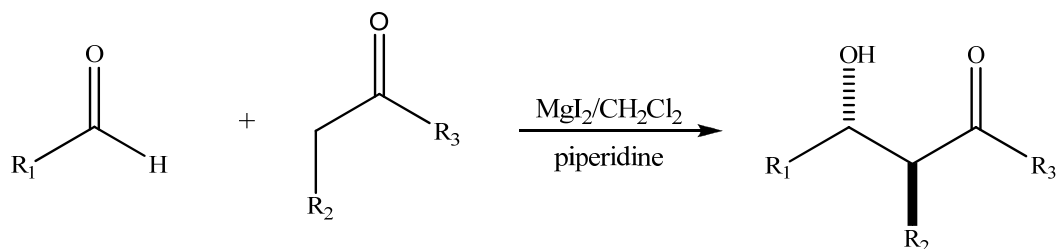
Henderson -۱

Heathcock -۲

در استفاده از نمک های منیزیم فوجی ساوا^۱، واکنشهای آلدولی از اتر انولهای سیلیل را مشاهده کرد. و بعد از آن ویلیز^۲ با استفاده از منیزیم پر کلرات توانست α و β دی هیدروکسی کتونها را سنتز کند. که یک شروعی برای استفاده از نمکهای منیزیم در تراکم های آلدولی بود.

سپس موکایاما با استفاده از نمکهای منیزیم بعنوان اسید لوئیس توانست واکنشهای آلدولی را سنتز و گسترش دهد. ایشان توانست سنتز نهایی لاکتاستین را در شرایط سنتزی بسیار سخت بدست آورد.

سپس در جایی دیگر واکنشهای آلدولی بیس لاکتیم اترها Bislactim ethers با آلدئید های قابل انوله شدن در حضور منیزیم برمید و تری اتیل آمین سنتز شد. سپس محصولات افزایشی آلدول از آلدئید هایی که توانایی انوله شدن را نداشتند از لحاظ فضاگزینی، مورد بررسی قرار گرفت و نتایج خوبی گرفته شد که دیاستومر آنتی، محصول غالب می باشد (شکل ۷).



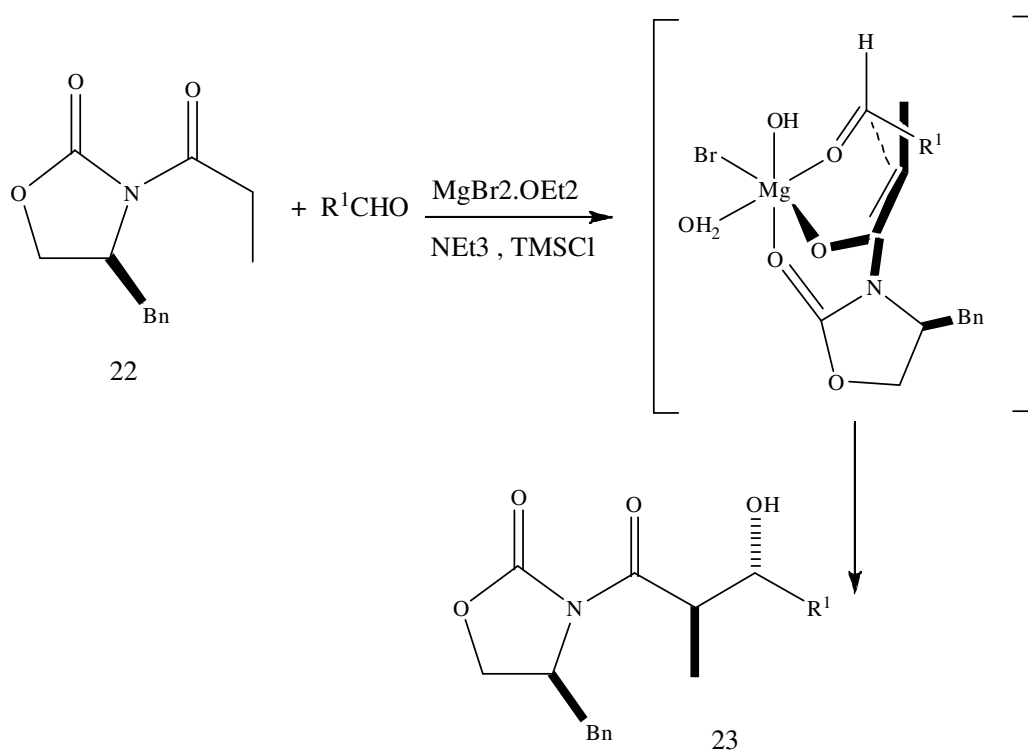
21

(شکل ۷)

جدول ۲- آنتی گزین بودن حد واسطه‌های تراکم آلدولی بوسیله منیزیم دیدید.

Entry	R ₁	R ₂	R ₃	anti/syn	yield
1	Ph	Et	Ph	95 / 5	91
2	4-FC ₆ H ₄	Et	Ph	94 / 6	92
3	4-BrC ₆ H ₄	Et	Ph	90 / 10	90
4	4-MeC ₆ H ₄	Et	Ph	92 / 8	88
5	C ₆ H ₅ CH = CH	Et	Ph	88 / 12	92
6	CH ₃ CH = CH	Et	Ph	84 / 16	90
7	<i>t</i> -Bu	Et	Ph	100 / 0	82
8	Ph	– (CH ₂) ₄ –		77 / 23	68
9	4-ClC ₆ H ₄	– (CH ₂) ₄ –		76 / 24	70
10	Ph	Et	Et	76 / 24	70

سپس تحقیق در مورد اینکه کاتالیست های منیزیم از لحاظ فضایی به چه صورت عمل می‌کند مورد مطالعه واقع شد که این امر توسط اوانس^۱ و همکارانش صورت گرفت و آنها به فضاگزین بودن این کاتالیست پی بردند. آنها نوع آنتی آلدول ها را از N- آسیلوکسازولیدین (N- acyloxazolidine) با آلدهید های غیر قابل انوله شدن با ۱۰٪ مولی از کاتالیست_۲ MgBr_۲.OEt سنتز کردند (شکل ۸)^{۱۵}.



(شکل ۸)

جدول ۳- آنتی گزین بودن حد واسط ترکیب منیزیم در واکنش آلدولی در ترکیب *N*-acyloxazolidine

Entry	R ¹	anti / syn	yield (%)
1	Ph	91	97 / 3
2	4-MeC ₆ H ₄	n.r.	96 / 4
3	4-MeOC ₆ H ₄	91	97 / 3
4	PhCH = CH	92	95 / 5
5	PhCH = CMe	92	97 / 3
6	2-naphthyl	91	93 / 7

