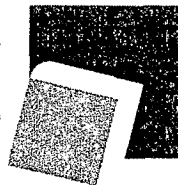


۱۲۱۷۹۱

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه
گاوزنگ - زنجان



سنتز و جداسازی او ۲-دی آمین های فعال نوری از
طریق تشکیل نمک دیاسترئومری ایزوآمارین ها و سنتز
مشتقات جدیدی از او ۳ و ۵-تری آزینان-۲-تیون ها از
واکنش دی ایمین ها با تیواوره

پایان نامه کارشناسی ارشد

ظاهره قاسمی

استاد راهنما: دکتر بابک کبودین

مركز اطلاعات و اسناد
دانشگاه زنجان

۱۳۸۸ / ۴ / ۱۲

دی ۱۳۸۷

۱۲۱۷۹۱

... در هر حرفه‌ای که هستید نه اجازه دهید که به بدبینی‌های بی‌حاصل آلوده شوید و نه بگذارید که بعضی لحضات تاسف بار که برای هر ملتی پیش می‌آید شما را به یاس و ناامیدی بکشاند.

در آرامش حاکم بر آزمایشگاه‌ها و کتابخانه‌هایتان زندگی کنید. نخست از خود پرسید: "برای یادگیری و خودآموزی چه کرده‌ام؟" سپس هم‌چنان که پیشتر می‌روید پرسید: "من برای کشورم چه کرده‌ام؟"

و این پرسش را آنقدر ادامه دهید تا به این احساس شادی بخش و هیجان انگیز برسید که: شاید سهم کوچکی در پیشرفت و اعتلای بشریت داشته‌اید.

اما هر پاداشی که زندگی به تلاش‌هایمان بدهد یا ندهد، هنگامیکه به پایان تلاش‌هایمان نزدیک می‌شویم هر کدامان باید حق آن را داشته باشیم که با صدای بلند بگوییم: "من آنچه در توان داشته‌ام انجام داده‌ام."

لوئی پاستور

تقدیم به سروقامتان زندگی

پدر و مادر عزیزم

و

تقدیم به برادر و خواهران مهربانم

به پاس هم دلیهایشان

تشکر و قدردانی:

این یک دو سه روزه نوبت عمر گذشت
هرگز غم دو روز مرا یاد نگشت
چون آب بجویبار و چون باد بدشت
روزی که نیامده است و روزیکه گذشت

با سپاس ایزد منان که زیر سایه توجهاتش توفیق این کار نصیب من گشت، بر خود لازم می دانم که از همه عزیزانی که مرا در این راه یاری رساندند قدردانی کنم: از پدر و مادر عزیز، برادر و خواهران مهربانم به خاطر تمام حمایت های بی دریغشان، از استاد و معلم ارجمندم جناب آقای دکتر کبودین به خاطر تمامی زحمات و راهنمایی های ارزنده شان در طول مدت تحصیل و فعالیت پژوهشی ام، همچنین از اساتید گروه آلی، جناب آقای دکتر کریمی، جناب آقای دکتر کاظمی و جناب آقای دکتر عمادی به خاطر تمامی زحمات بی دریغشان سپاسگزارم.

از تمامی دوستان خوبم که لحظه ها، ساعتها و روزهای قشنگ و بیادماندنی را در کنار هم سپری کردیم تشکر می کنم و از خدای بزرگ برای تمامی این عزیزان روزگاری سبز، آسمانی آبی و دلی خوش آرزومندم.

چکیده

در این پروژه واکنش حلقه افزایی ۱ و ۳-دوقطبی بر روی ترکیب آمارین مورد بررسی قرار گرفته است. واکنش آمارین با دی اتیل کلروفسفات و دی اتیل کلروتیوفسفات تحت شرایط واکنشی متفاوت نظیر استفاده از حلال های متفاوت، فاز جامد و شرایط واکنشی کاملاً خشک و... با موفقیت همراه نبود. در مرحله بعد ترکیب ۱-متان سولفونیل-آمارین از واکنش آمارین با متان سولفونیک انیدرید سنتز شد اما واکنش ترکیب بدست آمده با برمواستوفنون، DBU و متیل آکریلات بدلیل ممانعت زیاد حلقه های فنیل نتیجه ای در بر نداشت و HBr تولید شده در مخلوط واکنش، منجر به باز شدن حلقه آمارین شد. در ادامه انانتیومرهای ایزو آمارین از طریق تشکیل نمک های دیاسترئومری جدا شد. از شرکت دادن این انانتیومرها در یکسری از واکنش ها، ترکیبات ۱ و ۲-دی آمین های فعال نوری سنتز شد. در قسمت نهایی پروژه یک روش جدید برای سنتز ترکیبات ۱ و ۳ و ۵-تری آزینان -۲-تیون ها از واکنش دی ایمین های مختلف با تیسواوره تحت شرایط رفلاکس، ارائه شده است. تبدیلات ساختار دیاسترئومری این دسته از ترکیبات در محیط حلال کلروفرم و دی متیل سولفوکسید مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز x-ray، ساختار ترانس را برای ترکیب حلقوی در حلال دی متیل سولفوکسید تأیید کرد.

فهرست

شماره صفحه	عنوان
	فصل اول
	مقدمه و تاریخچه
۱	۱.۱ مقدمه
۳	۲.۱ ایمیدازولین
۴	۱.۲.۱ روش های سنتز آمارین و ایزوآمارین
۶	۳.۱ بررسی واکنش حلقه زایی او۳-دی پلار بر روی ترکیب ایمیدازولین
۸	۴.۱ استیلبن ذی آمین
۸	۱.۴.۱ روش های سنتز او۲-دی فنیل-او۲-دی آمینواتان (استیلبن دی آمین)
۹	۲.۴.۱ کاربردهای استیلبن دی آمین در سنتز نامتقارن
۱۲	۵.۱ تری آزینان
۱۵	۱.۵.۱ روش های سنتز او۳و۵-تری آزینان
۱۸	۶.۱ کاربردهای ترکیب N^2, N -دی آریل متیلن آریل متان دی آمین
۱۸	۱.۶.۱ سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از دی ایمین ها
۲۲	۱.۶.۲ سنتز آمینو فسفونات ها و بیس فسفونات ها با استفاده از دی ایمین ها
	فصل دوم
	روش کار
۲۳	۱.۲ کلیات مواد، دستگاه ها و روش های مورد استفاده
۲۴	۲.۲ دستور کار عمومی جهت تهیه ۴ و ۶-دی آریل-او۳و۵-تری آزینان-۲-تیون
۲۴	۱.۲.۲ روش تهیه ۴ و ۶-دی فنیل-او۳و۵-تری آزینان-۲-تیون
۲۴	۳.۲ روش تهیه آمارین (سیس-۲و۴و۵-تری فنیل ایمیدازولین)
۲۵	۴.۲ روش تهیه ایزوآمارین (ترانس-۲و۴و۵-تری فنیل ایمیدازولین)
۲۵	۵.۲ روش تهیه ۱-متان سولفونیل-۲و۴و۵-تری فنیل ایمیدازولین
۲۵	۶.۲ روش جداسازی انانتیومرهای (ER, OR), (ES, OS) ایزوآمارین
۲۶	۷.۲ روش تهیه (ER, OR), (ES, OS)-۱-استیل-۲و۴و۵-تری فنیل ترانس ایمیدازولین

۲۶	۸.۲ روش تهیه (ER, OR), (ES, OS)-N-استیل-N'-بنزوئیل-او۲-دی آمینو-او۱-دی فنیل اتان
۲۶	۹.۲ روش تهیه (ER, OR), (ES, OS)-او۲-دی آمینو-او۱-دی فنیل اتان
۲۷	۱۰.۲ اطلاعات طیفی مربوط به مشتقات او۳و۵-تری آزینان-۲-تیون
	فصل سوم
	بحث و نتیجه گیری
۳۵	۱.۳ مقدمه
۳۵	۲.۳ بررسی واکنش حلقه زایی او۳-دی پلار بر روی آمارین
۴۰	۱.۲.۳ بررسی عوامل موثر بر باز شدن حلقه آمارین
۴۲	۳.۳ بررسی واکنش هیدرولیز ترکیب آمارین
۴۵	۴.۳ استفاده از آمارین به عنوان منبع هیدروژن در حضور کاتالیزور پالادیم چارکول
۴۷	۵.۳ ارائه روشی جدید جهت جداسازی انانتیومرهای ایزوآمارین
۵۱	۱.۵.۳ سنتز انانتیومرهای استیلبن دی آمین
۵۳	۶.۳ ارائه روشی جدید برای سنتز ترکیبات او۳و۵-تری آزینان-۲-تیون
۵۵	۱.۶.۳ بررسی طیف های ^1H , ^{13}C NMR در حلال های مختلف
۵۹	۲.۶.۳ بررسی طیف های ^1H NMR در دماهای مختلف
۶۰	۳.۶.۳ بررسی نتایج کریستالوگرافی اشعه X
۶۴	۷.۳ نتایج حاصل از اعمال شرایط تک مرحله ای جهت سنتز ترکیبات تری آزینان
۶۶	۸.۳ نتیجه گیری
۶۸	پیوست
۹۹	مراجع

فهرست جداول

شماره صفحه	عنوان
۳۷	(جدول ۱-۳) نتایج واکنش آمارین با دی‌اتیل کلرو(تیو)فسفات تحت شرایط مختلف
۴۱	(جدول ۲-۳) بررسی نتایج تکمیلی
۴۶	(جدول ۳-۳) نتایج واکنش مقادیر مختلف آمارین با بنزآلدئید در حضور مقادیر متفاوتی از پالادیم چارکول
۴۹	(جدول ۴-۳) اندازه‌گیری بازده نمک‌های دیاسترئومری در حلال‌های مختلف
۴۹	(جدول ۵-۳) اندازه‌گیری چرخش نوری نمک‌های دیاسترئومری در حلال‌های مختلف
۵۰	(جدول ۶-۳) اندازه‌گیری چرخش نوری و بازده نمک‌های دیاسترئومری در طی چند مرحله کریستال‌گیری مجدد
۵۰	(جدول ۷-۳) اندازه‌گیری چرخش نوری انانتیومرهای ایزوآمارین و محاسبه خلوص نوری
۶۲	(جدول ۸-۳) سنتز ترکیبات ۱ و ۳ و ۵-تری‌آزینان-۲-تیون از دی‌ایمین‌ها و تیواوره
۱/۷	(جدول ۱) اطلاعات کریستال
۲/۷	(جدول ۲) کئوردیناسیون اتمی و پارامترهای جایگزینی ایزوتروپیک معادل
۳/۷	(جدول ۳) طول پیوندها و زوایا
۵/۷	(جدول ۴) پارامترهای جایگزینی آنیزوتروپی
۷/۷	(جدول ۵) کئوردیناسیون هیدروژنی و پارامترهای جایگزینی ایزوتروپی

فهرست طیف‌ها

شماره صفحه	عنوان
۶۹	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی فنیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
۶۹	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی فنیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
۷۰	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی فنیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
۷۰	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی پارا تولیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
۷۱	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی پارا تولیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
۷۱	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی پارا تولیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
۷۲	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی-ارتو- تولیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
۷۳	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی-ارتو-تولیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
۷۳	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی-ارتو- تولیل- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
۷۴	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (۴-متوکسی-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
۷۴	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (۴-متوکسی-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
۷۵	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (۴-متوکسی-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
۷۵	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (۴-متیل سولفونیل-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
۷۶	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (۴-متیل سولفونیل-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
۷۶	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (۴-متیل سولفونیل-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
۷۷	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (پارا ایزوپروپیل-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
۷۷	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-بیس (پارا ایزوپروپیل-فنیل)- [۵.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O

- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶و۴-بیس(پارا ایزوپروپیل-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۷۸
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 ۷۸
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O ۷۹
- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۷۹
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲و۴-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 ۸۰
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲و۴-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O ۸۰
- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲و۴-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۸۱
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۶و۲-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 ۸۱
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۶و۲-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O ۸۲
- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۶و۲-کلرو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۸۲
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲-فلوئورو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 ۸۳
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲-فلوئورو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O ۸۳
- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۲-فلوئورو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۸۴
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۳-فلوئورو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 ۸۴
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۳-فلوئورو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O ۸۵
- طیف ^{13}C H NMR ترکیب ۶و۴-بیس(۳-فلوئورو-فنیل)-[۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۸۵
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-دی نفتالن-۱-ایل-۱-یل-۱-یل-۱-یل [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 ۸۶
- طیف ^1H NMR ترکیب ۶و۴-دی نفتالن-۱-ایل-۱-یل-۱-یل [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O ۸۶
- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶و۴-دی نفتالن-۱-ایل-۱-یل-۱-یل [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO ۸۷

- ۸۷ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی نفتالن-۲-ایل- [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
- ۸۸ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی نفتالن-۲-ایل- [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
- ۸۸ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی نفتالن-۲-ایل- [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
- ۸۹ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی فوریل- [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3
- ۸۹ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی فوریل- [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال CDCl_3 با افزایش چند قطره D_2O
- ۹۰ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۶و۴-دی فوریل- [۰.۳.۱] تری آزینان-۲-تیون در حلال DMSO
- ۹۰ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۱-متان سولفونیل-۲و۵-تری فنیل ایمیدازولین در حلال CDCl_3
- ۹۱ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۱-متان سولفونیل-۲و۵-تری فنیل ایمیدازولین در حلال CDCl_3
- ۹۱ طیف IR ترکیب ۱-متان سولفونیل-۲و۵-تری فنیل ایمیدازولین بر روی قرص KBr
- ۹۲ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب N -متان سولفونیل- N' -بنزوئیل-۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO
- ۹۲ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب N -متان سولفونیل- N' -بنزوئیل-۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO
- ۹۳ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب N -متان سولفونیل- N' -بنزوئیل-۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO با افزایش چند قطره D_2O
- ۹۳ طیف IR ترکیب N -متان سولفونیل- N' -بنزوئیل-۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان بر روی قرص KBr
- ۹۴ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۱-استیل-۲و۵-تری فنیل ایمیدازولین در حلال CDCl_3
- ۹۴ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب N -استیل- N' -بنزوئیل-۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO
- ۹۵ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب N -استیل- N' -بنزوئیل-۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO
- ۹۵ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO
- ۹۶ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۲و۱-دی آمینو-۲و۱-دی فنیل اتان در حلال DMSO
- ۹۶ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (تیواوره دی-پارا-تولیل-متیل)-تیواوره در حلال DMSO
- ۹۷ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (تیواوره دی-پارا-تولیل-متیل)-تیواوره در حلال DMSO با افزایش چند قطره D_2O
- ۹۷ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (تیواوره دی-پارا-تولیل-متیل)-تیواوره در حلال DMSO
- ۹۸ طیف $^1\text{H-NMR}$ نمک حاصله از واکنش ایزوآمارین و کامفر سولفونیک اسید در حلال DMSO
- ۹۸ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ نمک حاصله از واکنش ایزوآمارین و کامفر سولفونیک اسید در حلال DMSO

فصل اول

مقدمه و تاریخچه

۱.۱ مقدمه

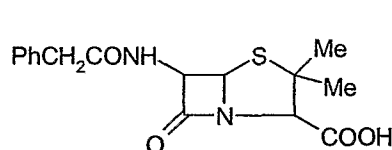
در دنیای امروز ترکیبات آلی فراوانی سنتز و شناسایی شده‌اند که هم از لحاظ ساختاری، کاربردی و خواص بیولوژیکی دارای تفاوت‌های چشم‌گیری هستند. برخی از ترکیبات آلی ساختارهای حلقوی دارند و بنابر نوع اتم‌هایی که در ساختار حلقه به‌کار رفته، طبقه‌بندی خاصی برای آن‌ها در نظر گرفته شده‌است. اگر حلقه فقط متشکل از اتم‌های کربن باشد، هموسیکلیک^۱ (کربوسیکلیک) و اگر یک یا چند اتم کربن حلقه با اتم غیر کربن (هترواتم) نظیر نیتروژن، اکسیژن، گوگرد، سیلیسیم، فلز یا نظایر آن تعویض شده باشد، هتروسیکلیک^۲ گویند. تخمین زده شده است، که بیش از دوسوم اطلاعات شیمیایی منتشرشده به طریقی با سیستم‌های هتروسیکلی در ارتباطند و بیش از نیمی از ترکیبات طبیعی را ترکیبات هتروسیکل تشکیل می‌دهند و علاوه بر این‌ها، درصد بالایی از داروها شامل ترکیبات هتروسیکل هستند. [۱]

در دنیای زیست‌شناسی نیز ترکیبات هتروسیکلی در همه جا حضور دارند. در سیستم‌های حیاتی و در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی، ترکیبات هتروسیکلی بعنوان جزء کلیدی نقش مهمی را ایفا می‌کنند. ویتامین‌های موردنیاز بدن از جمله تیامین^۳ (ویتامین B_۱)، ریوفلاوین^۴ (ویتامین B_۲)،

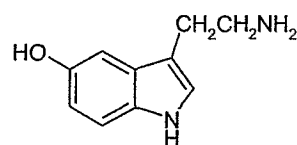
Hemocyclic^۱
Heterocyclic^۲
Thiamin^۳
Riboflavin^۴

پیریدوکسان^۱ (ویتامین B_۶)، نیکوتین آمید^۲ (ویتامین B_۳) و اسیدآسکوربیک^۳ (ویتامین C) دارای ساختارهای هتروسیکلی اند.

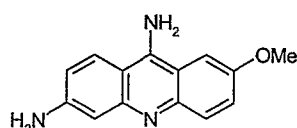
ترکیبات هتروسیکلی کاربردهای متنوع و وسیعی دارند. در صنعت داروسازی، مخصوصاً در ساخت داروهای آنتی بیوتیک و ضد سرطان مشتقات مختلفی از ترکیبات هتروسیکلی مورد استفاده قرار گرفته است. برای نمونه می توان به داروهای زیر اشاره کرد: [۲] (شکل ۱-۱)



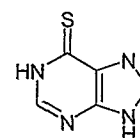
Penicillin G



Serotonin



Ethacridine



Mercuptoprine

(شکل ۱-۱)

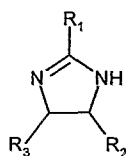
بدلیل استفاده از ترکیبات هتروسیکلی مختلف در صنایع دارویی، غذایی، کشاورزی و غیره، جای تعجب نیست که بسیاری از تحقیقات اخیر مرتبط با ابداع روش های جدید برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی و بررسی ویژگی های مختلف این ترکیبات است.

به گوشه ای از دریای بیکران ترکیبات هتروسیکلی اشاره شد. اما از میان ترکیبات هتروسیکلی مختلف، ترکیباتی چون ایمیدازولین و تری آزینان از اهمیت و جایگاه ویژه ای در شیمی هتروسیکل برخوردارند. در ادامه به بررسی ویژگی ها و کاربرد ترکیبات ایمیدازولین و تری آزینان، بررسی مسیرهای سنتزی این ترکیبات، بررسی اهمیت ترکیبات ۱-دی آمین های کایرال بدست آمده از آمارین، بررسی واکنش های حلقه زایی بر روی ترکیبات ایمیدازولینی و اهمیت و کاربرد ترکیبات *N,N*-دی آریل متیلن آریل متان دی آمین در سنتز ترکیبات هتروسیکلی پرداخته می شود.

Pyridoxine^۱
Nicotine amid^۲
Ascorbic acid^۳

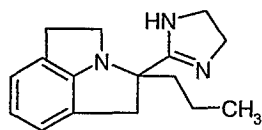
۲.۱ ایمیدازولین

از میان انواع مختلف ترکیبات هتروسیکل، مشتقات مختلف ایمیدازولین از اهمیت قابل توجهی برخوردارند. ایمیدازولین‌ها ترکیبات هتروسیکل غیرآروماتیک با سیستم حلقوی پنج عضوی دارای ۲ هترواتم نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۳ حلقه هستند. (شکل ۲-۱)

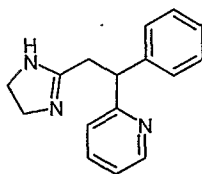


(شکل ۲-۱)

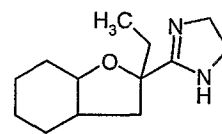
مشتقات مختلف ایمیدازولین خواص بیولوژیکی و دارویی مهمی را از خود نشان داده‌اند که از آن جمله می‌توان به خواص مهمی چون ضد التهاب [۳]، ضد تومور [۴]، ضد زخم [۵]، ضد فشار خون [۶]، ضدافزایش کلسترول خون [۷]، ضد دیابت [۸]، ضد ویروس [۹]، ضد افسردگی [۱۰] و اشاره کرد. یکسری از داروها با خصیلت ضددیابتی که در ساختار آن‌ها واحدهای ایمیدازولین وجود دارد، عبارتند از: (شکل ۳-۱)



Dariglidole



Midaglizol



Efaroxan

(شکل ۳-۱)

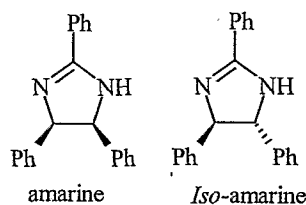
ایمیدازولین‌ها علاوه بر فعالیت بیولوژیکی، در سنتز ترکیبات آلی بعنوان حدواسط‌های سنتزی [۱۱]، لیگاندهای کایرال [۱۲]، همیارهای کایرال^۱ [۱۳] و کاتالیست برای سنتز نامتقارن [۱۴] به‌کار رفته‌اند.

ترکیب ۲ و ۵-تری فنیل ایمیدازولین یکی از مشتقات جالب ایمیدازولین‌هاست که به دو شکل سیس و ترانس وجود دارد. فرم سیس ترکیب را آمارین^۲ و فرم ترانس را ایزوآمارین^۳ می‌نامند. این

^۱ Chiral auxiliary

^۲ Amarine
^۳ Iso-amarine

ترکیبات پیش‌ماده‌های خوبی برای سنتز ترکیبات استیلین دی‌آمین کایرال و ترکیبات ایمیدازول محسوب می‌شوند. (شکل ۴-۱)



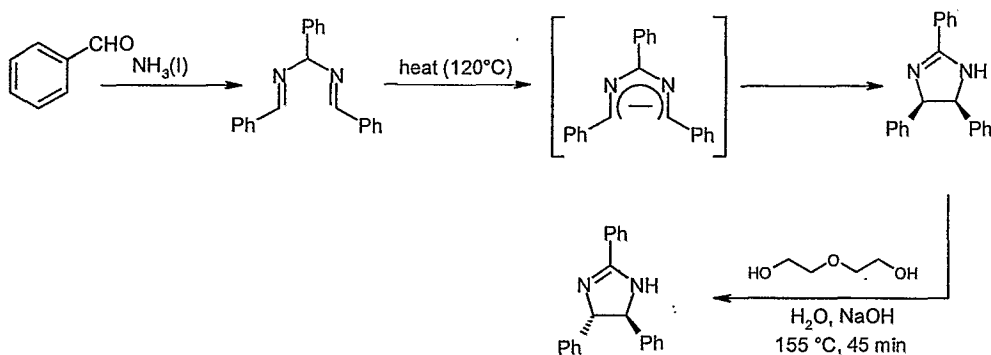
(شکل ۴-۱)

یکی از اهداف این پروژه بررسی واکنش‌های مربوط به آمارین و ایزوآمارین است، به همین منظور روش‌هایی ساده و کارا برای سنتز این ترکیبات ارائه شده‌است.

۱.۲.۱ روش‌های سنتز آمارین و ایزوآمارین

در سال ۱۹۵۹، ویلیامز^۱ و بیلر^۲ از واکنش مابین بنزآلدئید و محلول آمونیاکی، ترکیب *N* و *N'*-دی‌فنیل متیلن آریل متان دی‌آمین را جدا کرده و از قرار دادن این ترکیب در حلال بنزن در دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد، و بسته شدن ناهمسوگرد حلقه^۳ آمارین را سنتز شد. ایزومریزاسیون آمارین به ایزوآمارین را تحت شرایط بازی و دمای ۱۵۵ درجه سانتیگراد با بازده ۶۶٪ انجام شد. [۱۵]

(واکنش ۱-۱)

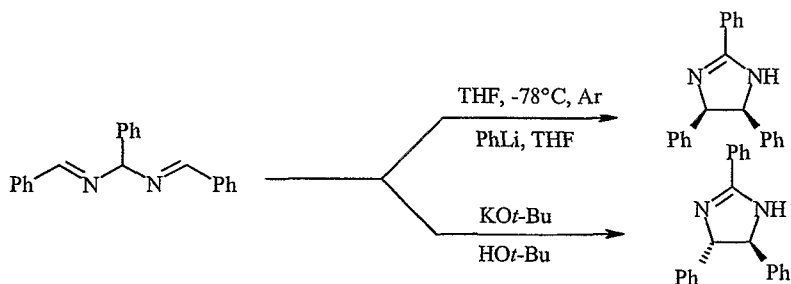


(واکنش ۱-۱)

در سال ۱۹۷۲ هانتر^۴ و همکارانش، از واکنش ترکیب *N* و *N'*-دی‌فنیل متیلن آریل متان دی‌آمین با

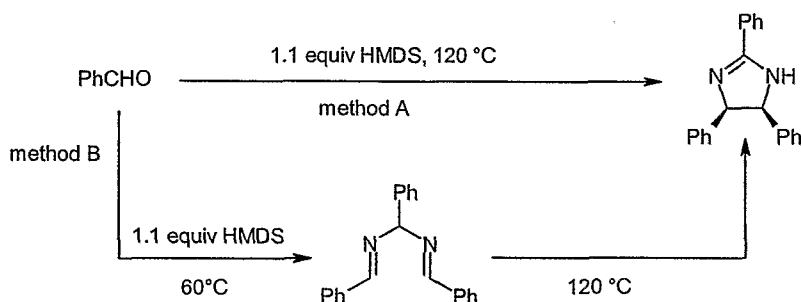
Williams^۱
 Bailar^۲
 Disrotatory pericyclic closure^۳
 Hunter^۴

استفاده از باز فینیل لیتیم محصول آمارین و با استفاده از باز پتاسیم ترشیو بوتوکسید محصول ایزوآمارین را سنتز کردند. [۱۶] (واکنش ۲-۱)



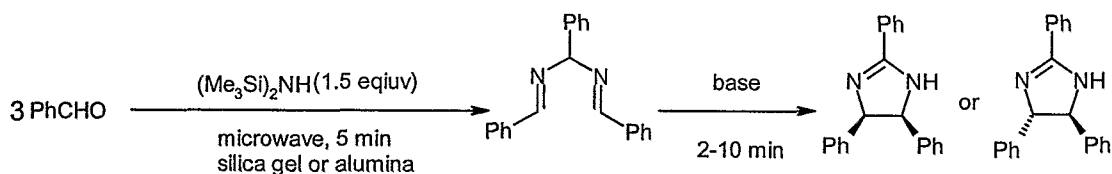
(واکنش ۲-۱)

در سال ۲۰۰۳، تورو^۱ و همکارانش از واکنش تک ظرفی^۲ بنزآلدئید و هگزا دی سیلان (HMDS)، سنتز آمارین را گزارش کردند. در این مورد HMDS هم بعنوان منبع اتم نیتروژن و هم بعنوان باز ایفای نقش می کند. [۱۷] (واکنش ۳-۱)



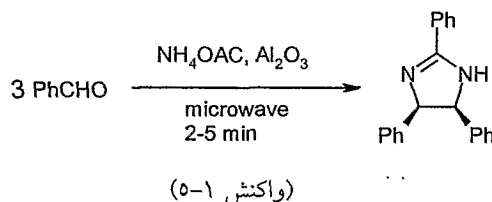
(واکنش ۳-۱)

در همان سال گروه تحقیقاتی تورو با استفاده از امواج مایکروویو در مدت زمان‌های بسیار کوتاه و در حضور بازهای DBU و DBN و MeONa و *t*-BuOK در بازه زمانی ۲ دقیقه، محصول غالب آمارین و در بازه زمانی ۵ تا ۱۰ دقیقه محصول غالب ایزوآمارین را سنتز کردند. [۱۸] (واکنش ۴-۱)

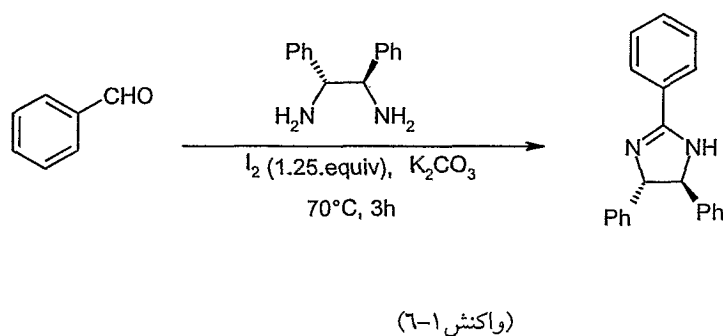


(واکنش ۴-۱)

در سال ۲۰۰۵ کبودین و سعادت‌ی از واکنش آلدئیدهای آروماتیک و آمونیوم استات بر روی سطح آلومینای اسیدی، با استفاده از امواج میکروویو موفق به سنتز مشتقات مختلف تری آریل ایمیدازولین و از آن جمله آمارین با بازده بالایی شدند. [۱۹] (واکنش ۵-۱)



در سال ۲۰۰۷ توگو^۱ و همکارانش از واکنش آلدئید و الکل‌های نوع اول با اتیلن دی‌آمین، ید ملکولی (بعنوان اکسیدان) و پتاسیم کربنات موفق به سنتز ایزوآمارین با بازده بالایی شدند. [۲۰] (واکنش ۶-۱)



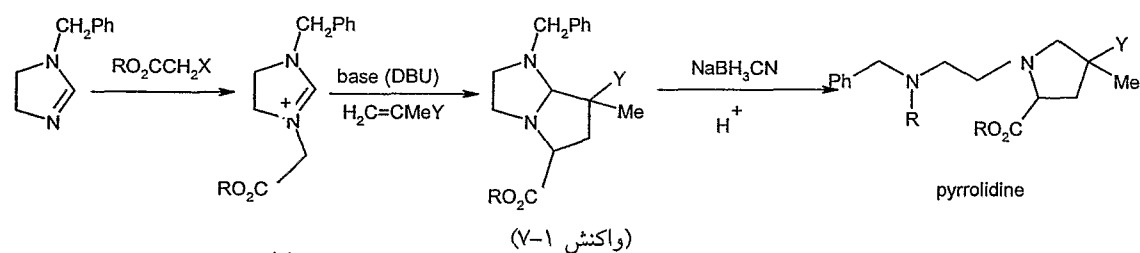
همین واکنش با کاتالیزور NBS در سال ۲۰۰۷ توسط فوجیوکا^۲ گزارش شده است. [۲۱]

۳.۱ بررسی واکنش حلقه‌زایی ۱و۳-دوقطبی بر روی ترکیب ایمیدازولین

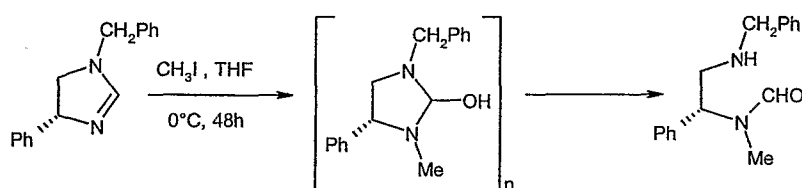
یکی از انواع بررسی‌هایی که بر روی ترکیبات ایمیدازولینی صورت گرفته، واکنش حلقه‌زایی ۱و۳-دوقطبی بر روی این ترکیبات است. در سال ۱۹۹۰ جونز^۳ و همکارانش برای بررسی این واکنش از ترکیب ۱-بنزیل-۴و۵-دی‌هیدروایمیدازول (۱-بنزیل-ایمیدازولین) در یک واکنش دو مرحله‌ای استفاده کردند. ابتدا آلکیلاسیون و جداسازی نمک مربوطه، سپس با استفاده از باز DBU و اضافه کردن یک ترکیب دوقطبی^۴ موفق به انجام واکنش حلقه‌زایی به صورت همزمان شدند. با

Togo^۱
Fujioka^۲
Jones^۳
Dipolar^۴

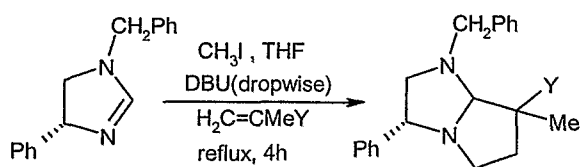
احیای ترکیبات بدست آمده توسط واکنشگر NaBH_4CN و محیط اسیدی، ترکیبات پیرولیدینی را بدست آوردند. (واکنش ۷-۱)



زمانی که از ترکیب ۱-بنزیل-۴-فنیل ایمیدازولین برای بررسی واکنش مورد نظر استفاده کردند، در مرحله آلکیلاسیون به محصولی غیر از نمک مورد نظرشان رسیدند. واکنش مابین ترکیب ۱-بنزیل-۴-فنیل ایمیدازولین را با متیل یدید در حلال THF تا زمانی که کلیه مواد اولیه تمام شد، توسط TLC پیگیری کردند. اما بعد از جداسازی و شناسایی توسط NMR، به باز شدن حلقه و تشکیل ترکیب N-فرمیل دی‌آمین پی بردند. [۲۲] (واکنش ۸-۱)



در تلاشی دیگر شرایط انجام واکنش را به گونه‌ای مهیا کردند که عامل آلکیله کننده و ترکیب دوقطبی را همزمان با هم به ایمیدازولین مربوطه اضافه کردند. اعمال شرایط تک ظرفی با موفقیت همراه بود. در حلال THF و تحت شرایط رفلکس، بعد از اضافه کردن متیل یدید و ترکیب دوقطبی، باز DBU را در طول مدت ۴ ساعت به طور قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه کردند. تحت این شرایط محصول مورد نظر با راندمان خوب ۶۵-۷۰٪ بدست آمد. [۲۳] (واکنش ۹-۱)



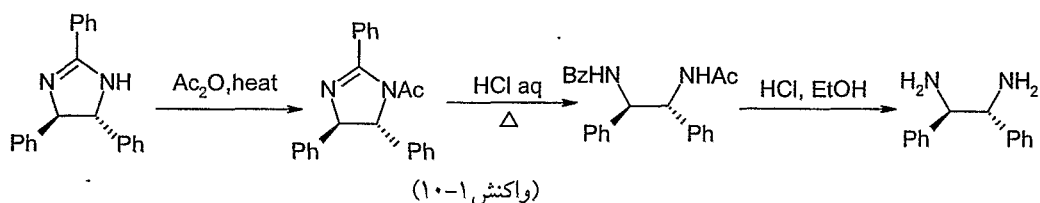
۱. ۴ استیلبن دی آمین^۱

ترکیب ۲ و ۵-تری فنیل ایمیدازولین پیش ماده مناسبی جهت تهیه ترکیبات ۱ و ۲-دی فنیل-۱-۲-دی آمینواتان (استیلبن دی آمین) محسوب می شود. ترکیبات استیلبن دی آمین مدت های مدیدی است که بعنوان لیگاند در مطالعه کیفیت های فلزی مورد استفاده واقع شده اند. همزمان با پیشرفت علم سنتز نامتقارن^۲ و استفاده از لیگاندهای کایرال متفاوت، انانتیومرهای این ترکیب به طور وسیعی در سنتز انتخاب گری انانتیومری^۳ استفاده شده است. [۲۴]

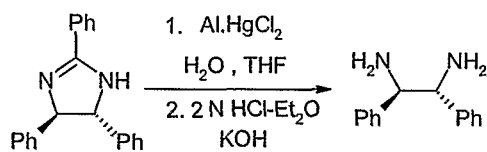
استفاده وسیع از این ترکیبات در علم سنتز باعث شده تا روش های جدیدی برای سنتز این ترکیبات ارائه شود، که در ادامه به چند روش سنتزی این ترکیبات پرداخته می شود.

۱. ۴. ۱ روش های سنتزی ۱ و ۲-دی فنیل-۱-۲-دی آمینواتان (استیلبن دی آمین)

در سال ۱۹۸۶، سایگو^۴ و همکارانش با استفاده از استیله کردن ایزوآمارین و هیدرولیز آن در محلول اسید هیدروکلریدریک، سنتز مخلوط راسمیک ۱ و ۲-دی فنیل-۱-۲-دی آمینواتان را گزارش کردند. [۲۵] (واکنش ۱-۱۰)



در سال ۱۹۹۷، کوری^۵ و همکارانش از احیای ترکیب ایزوآمارین به ایمیدازولیندین در حضور ملغمه آلومینیم، حلال تتراهیدروفوران و محلول اسید هیدروکلریدریک ۲-نرمال، موفق به سنتز ترکیب مدنظر با بازده ۸۵ درصد شدند (بدون جداسازی انانتیومرها). [۲۴] (واکنش ۱-۱۱)



(واکنش ۱-۱۱)

Stilbene diamine^۱
Asymmetric synthesis^۲
Enantioselective synthesis^۳
Saigo^۴
Corey^۵