

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



11/2008

۸۷/۱/۱۰۸۳۳۳

۸۸-۱۲۶



دانشگاه شهید بهشتی  
دانشکده علوم  
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد (شیمی آلی)

عنوان:

روش جدید جهت سنتز مشتقات  $\beta$ -آمینو کربونیل، زانتن و آکریدین در حضور کاتالیزورهای اسیدی

نگارش:

الهام ارضروم چیلر

استاد راهنما:

دکتر مینو دبیری

استاد مشاور:

دکتر پیمان صالحی

۳۸۸ / ۱ / ۲۱

شهریور ماه ۸۷

۱۱۰۰۰۸



دانشگاه شهید بهشتی

تاریخ .....  
شماره .....  
پیوست .....

بسمه تعالی

« صور جلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۲۰۰/۲۵۴۶/د مورخ ۶ / ۶ / ۸۷ هیأت  
داوران ارزیابی پایان نامه خانم الهام ارضروم چیلر به شماره شناسنامه ۳۵۱۳ صادره  
از تهران متولد ۱۳۶۲ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی  
آلی

با عنوان :

سنتز روش های جدید برای سنتز مشتقات  $\beta$  آمینو کربونیل، زانتن، آکریدین در  
حضور کاتالیزورهای اسیدی

به راهنمایی:

دکتر مینو دبیری

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۱۳۸۷/۶/۳۱ 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 — ۱۹٫۹ و درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

- ۱- استاد راهنما: خانم دکتر مینو دبیری
- ۲- استاد مشاور: آقای دکتر پیمان صالحی
- ۳- استاد داور: آقای دکتر مجید ممهد هروری
- ۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر خسرو جدیدی

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

که وجودشان تفسیری از

محبت

فداکاری

و صداقت است.

تقدیم به همسر مهربانم

به پاس الطاف و حمایت های بی پایانش

## تقدیر و سپاس

ای بینای داور و ای توانای بی یاور، سپاس و ستایش بیکران تو را، که توش و توان و همتم عطا فرمودی تا قدم در این راه گذارم و در هر لحظه یاریگرم بودی. به حرمت آن نامی که تو آنی، و به حرمت آن صفاتی که تو چنانی، یاریمان کن تا بر بی ثمری عمری که به ما می گذرد، حسرت نخوریم. مراتب سپاس و امتنان خود را از استاد ارجمند و بزرگوارم، سرکار خانم دکتر دبیری که هدایت و راهنمایی بنده را در انجام این مهم بر عهده داشتند اعلام می دارم.

از زحمات بی دریغ استاد گرامی جناب آقای دکتر صالحی که راهنمایی و مشاوره این پایان نامه را عهده دار بودند، کمال تشکر و قدردانی دارم.

همچنین از اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر جدیدی و جناب آقای دکتر هروی جهت داوری و مطالعه پایان نامه بسیار متشکرم.

از پدر و مادر و برادر عزیزم که از ابتدای دوران تحصیل، با تمامی توان، پشتیبان و یاری رسان معنوی و مادی من، و حضور گرمشان مشوقی برای این مسیر بود بی نهایت متشکرم.

در این راه از همراهی و همدلی همسری مهربان بهره مند گشتم، او که در تمام دوره تحصیل با شکیبایی بسیار دلگرمی و امیدم بخشید. همیشه ایام قدردان او هستم.

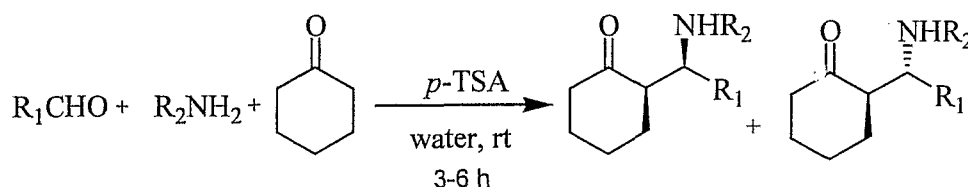
از خانم ها لاله ترکیان و محبوبه بهرام نژاد و آقای باغبان زاده که لحظه به لحظه نگاشت این پایان نامه همراه اینجانب بودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

در پایان از کلیه دوستان و عزیزانی که حضورشان مایه دلگرمی در انجام این پروژه بود، متشکرم.

## چکیده

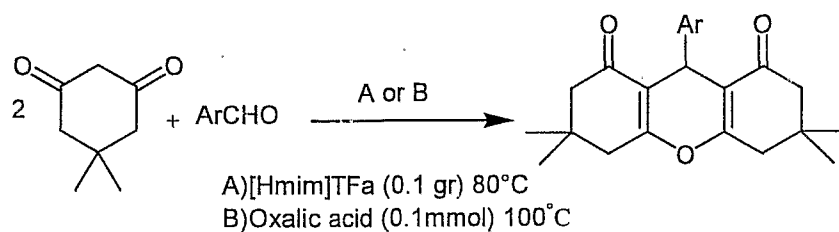
### ۱- سنتز ترکیبات B-آمینو کربونیل

واکنش سه جزئی و تک ظرف مانیخ شامل تراکم کتون ها با آلدهیدها و آمین های مختلف در دمای اتاق، در محیط آبی و در حضور کاتالیزور پارا تولوئن سولفونیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. به کمک این واکنش، ترکیبات B-آمینو کربونیل، که حد واسطه های مهمی در سنتز ترکیبات دارویی هستند سنتز گردیدند.

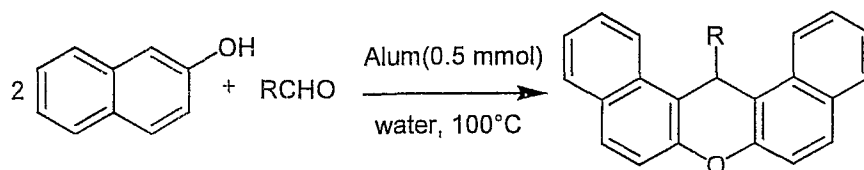


### ۲- سنتز ۸،۱-دی اکسو-اکتا هیدرو زانتن ها

روشی سبز جهت تهیه مشتقات ۸،۱-دی اکسو-اکتا هیدرو زانتن از واکنش دیمدون یا ۳،۱-سیکلو هگزانون، و آلدهید های آروماتیک در حضور مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم تری فلئوئورو استات [Hmim]Tfa، در دمای محیط و نیز با استفاده از اگزالیک اسید و دمای  $100^\circ\text{C}$  ارائه گردید.

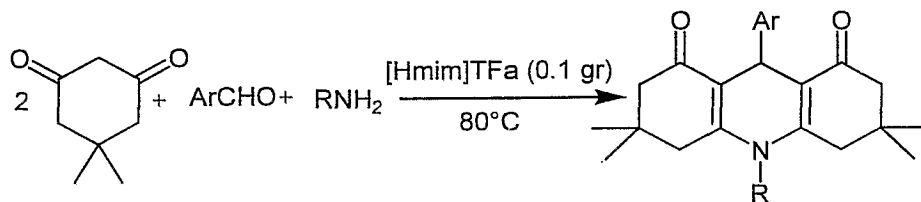


مشتقات آلکیل (آریل)- $14H$ -دی بنزو زانتن نیز توسط واکنش  $\beta$ -نفتول و آلدهید در حضور آلوم، تحت شرایط آبی و دمای  $100^\circ\text{C}$  سنتز گردیدند. انواع آلدهید های آلیفاتیک و آروماتیک در این واکنش مورد استفاده قرار گرفته و در تمامی موارد، محصولات با بازده مناسب به دست آمدند.



### ۳- سنتز ۸،۱-دی اکسو-دکا هیدرو آکریدین

مشتقات آکریدین تحت شرایط ملایم و بدون حلال در حضور مایع یونی [Hmim]TfA و دمای  $80^{\circ}\text{C}$  توسط واکنش ۵،۵-دی متیل-۱،۳-سیکلو هگزان دی اون، آلدهید و آمین های نوع اول سنتز گردید.





## فهرست مطالب

### بخش اول: بررسی واکنش مانیک و سنتز مشتقات $\beta$ -آمینو کربونیل

#### فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- مقدمه..... ۱
- ۲-۱- مکانیزم..... ۵
- ۳-۱- محدودیت های روش کلاسیک..... ۶
- ۴-۱- مروری بر روش های جدید مانیک..... ۸
- ۵-۱- واکنشگرهای مانیک..... ۹
  - ۱-۵-۱- ایمین ها..... ۹
  - ۲-۵-۱- آمینال ها و  $O_2N$ -استال ها..... ۹
  - ۳-۵-۱- نمک های ایمینیوم..... ۱۰
- ۶-۱- ترکیبات استفاده شده به عنوان نوکلئوفیل در واکنش مانیک..... ۱۲
  - ۱-۶-۱- ترکیبات کربونیل دار..... ۱۲
  - ۲-۶-۱- انولات ها..... ۱۳
  - ۳-۶-۱- بور انول اترها..... ۱۶
  - ۴-۶-۱- سیلیل انول اترها..... ۱۷
  - ۵-۶-۱- آلکیل انول اترها..... ۲۰
  - ۶-۶-۱- انامین ها و ایمین ها..... ۲۰
- ۷-۱- واکنش های جدید مانیک..... ۲۲
  - ۱-۷-۱- واکنش های  $\alpha$ -ایمینو استرها..... ۲۲
  - ۲-۷-۱- استفاده از  $\alpha$ -ایمینو استرها در واکنش مانیک..... ۲۳
- ۸-۱- نگاهی به واکنشگرها و کاتالیست های به کار رفته در واکنش مانیک در دهه گذشته..... ۲۵

## فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- مواد شیمیایی و دستگاههای مورد استفاده..... ۳۱
- ۲-۲- دستور کار عمومی برای سنتز  $\beta$ -آمینو کربونیل ها در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال آب..... ۳۱
- ۱-۲-۲- سنتز باز مانیک ۲-((۴-کلرو فنیل آمینو)(۴-کلرو فنیل) متیل) سیکلو هگزانون در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال آب به عنوان دستور کار نمونه..... ۳۱
- ۳-۲- اطلاعات طیفی..... ۳۲

## فصل سوم: نتایج و بحث

- ۱-۳- تعریف مسأله..... ۳۴
- ۲-۳- سنتز  $\beta$ -آمینو کربونیل ها در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال آب..... ۳۴
- منابع..... ۳۹

## بخش دوم: سنتز مشتقات زانتن با استفاده از کاتالیست های اسیدی

### فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- مروری بر زانتن ها..... ۴۳
- ۲-۱- روش های سنتز زانتن ها..... ۴۶
- ۱-۲-۱- تراکم الکل و رزورسینول..... ۴۶
- ۲-۲-۱- واکنش  $\beta$ -نفتول و آلدهید ها تحت شرایط مختلف..... ۴۷
- ۳-۲-۱- حلقه زایی تراکمی بین ۲-هیدروکسی آلدهیدهای آروماتیک و ۲-تترالون..... ۴۸
- ۴-۲-۱- واکنش دیمدون با آلدهیدها..... ۴۹
- ۵-۲-۱- حلقه زایی [۲+۲] آرین ها با آریل آلدهید ها..... ۴۹
- ۶-۲-۱- حلقه زایی استرهای آریل تریفلات چند حلقه ای کاتالیست شده توسط پالادیم..... ۵۰

- ۷-۲-۱- واکنش آریل اکسی منیزیم هالیدها با تری اتیل اورتو فرمات..... ۵۱
- ۸-۲-۱- به دام انداختن درون مولکولی بنزاین توسط فنول..... ۵۱
- ۹-۲-۱- تراکم  $\beta$ -نفتول، آلدهید و ۳،۱-دی کتون حلقوی..... ۵۳

### فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- مواد شیمیایی و دستگاه های مورد استفاده..... ۵۴
- ۲-۲- روش تهیه مایع یونی [Hmim]Tfa ..... ۵۴
- ۳-۲- دستور کار عمومی برای سنتز ۸،۱-دی اکسو-اکتا هیدرو زانتن ها در مایع یونی [Hmim]Tfa..... ۵۵
- ۱-۳-۲- سنتز ۳،۳،۶،۶-تترا متیل-۹-(۴-کلرو فنیل)-۸،۱-دی اکسو اکتا هیدرو زانتن در مایع یونی [Hmim]Tfa به عنوان دستور کار نمونه..... ۵۵
- ۴-۲- دستور کار عمومی جهت سنتز ۸،۱-دی اکسو-اکتا هیدرو زانتن ها در حضور اگزالیک اسید و تحت شرایط عاری از حلال..... ۵۵
- ۱-۴-۲- سنتز ۳،۳،۶،۶-تترا متیل-۹-(اسنفتن کینون)-۸،۱-دی اکسو-اکتا هیدرو زانتن در حضور اگزالیک اسید و تحت شرایط عاری از حلال به عنوان دستور کار نمونه..... ۵۶
- ۵-۲- دستور کار عمومی جهت سنتز آلکیل(آریل)- $14H$ -دی بنزو[ $a_1$ ]زانتن ها در حضور آلوم  $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  و در حلال آب..... ۵۶
- ۱-۵-۲- سنتز ۱۴-(۴-کلرو بنز آلدهید)- $14H$ -دی بنزو[ $a_1$ ]زانتن در حضور آلوم و در حلال آب به عنوان دستور کار نمونه..... ۵۶
- ۶-۲- اطلاعات طیفی و داده های فیزیکی محصولات..... ۵۷

### فصل سوم: نتایج و بحث

- ۱-۳- سنتز مشتقات ۱،۸-دی اکسو-اکتا هیدرو زانتن..... ۵۹
- ۲-۳- سنتز مشتقات آلکیل(آریل)- $14H$ -دی بنزو[ $a_1$ ]زانتن در حضور آلوم و در حلال آب..... ۶۸
- منابع..... ۷۳

## بخش سوم: سنتز مشتقات آکریدین با استفاده از مایع یونی [Hmim]Tfa

### فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- مروری بر آکریدین ها..... ۷۶
- ۲-۱- روش های سنتز آکریدین و مشتقات آن..... ۸۰
- ۱-۲-۱- واکنش نیترو آرن و آریل استو نیتریل با استفاده از اسید لوییس..... ۸۰
- ۲-۲-۱- سنتز اولمن..... ۸۱
- ۳-۲-۱- واکنش برنسن..... ۸۲
- ۴-۲-۱- واکنش حلقه زایی سیترونلال و آریل آمین..... ۸۳
- ۵-۲-۱- واکنش دیمدون، آلدهید و آمین..... ۸۳
- ۶-۲-۱- تشکیل آکریدین دی اون های نامتقارن از طریق حد واسط انامینون..... ۸۴
- ۳-۱- روش های دیگر سنتز مشتقات آکریدین..... ۸۵

### فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- مواد شیمیایی و دستگاه های مورد استفاده..... ۸۷
- ۲-۲- دستور کار عمومی جهت سنتز ۸،۱-دی اکسو-دکا هیدرو آکریدین ها در محیط مایع یونی [Hmim]Tfa..... ۸۷
- ۱-۲-۲- سنتز ۳،۳،۶،۶-تترا متیل-۸،۱-دی اکسو-۹-(۴-کلرو فنیل)-۱۰-(۴-متیل فنیل)-دکا هیدرو آکریدین در محیط مایع یونی [Hmim]Tfa به عنوان دستور کار نمونه..... ۸۷

### فصل سوم: نتایج و بحث

- ۱-۳- سنتز مشتقات ۸،۱-دی اکسو-دکا هیدرو آکریدین..... ۸۸
- منابع..... ۹۲

## پیوست

طیف های مشتقات  $\beta$ -آمینو کربونیل..... ۹۴

طیف های مشتقات زانتن..... ۱۰۳

بخش اول:  
بررسی واکنش مانیخ و  
سنتز مشتقات  $\beta$ -آمینو کربونیل

فصل اول:

مقدمه

نخستین بار واکنش‌هایی توسط تولنس<sup>۱</sup> و همکارانش [۱،۲]، پترنکور<sup>۲</sup>، مانیک<sup>۳</sup> و کراش<sup>۴</sup> [۳] با موفقیت انجام شدند که بعدها به نام واکنش مانیک معروف گردید. مانیک اولین کسی بود که توانست این واکنش را در سال ۱۹۱۷ به سرانجام برساند و بعد از وی افرادی چون بلایک<sup>۵</sup> و کرب<sup>۶</sup> [۴] و نوبل<sup>۷</sup> [۵] تحقیقاتی بر روی این واکنش‌ها انجام دادند و چندی بعد واکنش‌های مانیک موضوع اصلی تحقیقات بعضی از دانشمندان از قبیل ریچرت<sup>۸</sup> و هلمن<sup>۹</sup> قرار گرفت [۶].

واکنش مانیک یا بطور کلی آمینو آلکیل دار کردن ترکیبات کربونیل، یکی از بنیادی‌ترین واکنش‌های تشکیل دهنده پیوند کربن-کربن است، که عبارتست از افزایش هسته دوست‌های پایدار شده توسط رزونانس، به نمک‌های ایمینیوم و ایمینها [۷-۹]. واکنش مانیک در نوع اصلی و کلاسیک خود یک واکنش سه جزئی است که شامل اجزاء زیر است:

۱- آمینی که حداقل دارای یک هیدروژن آمینی باشد.

۲- یک آلدهید غیر انولیزه شونده، که اغلب فرم آلدهید است.

۳- یک ترکیب دارای گروه متیلن فعال.

<sup>۱</sup>-Tollens

<sup>۲</sup>-Petrenkor

<sup>۳</sup>-Mannich

<sup>۴</sup>-Krosche

<sup>۵</sup>-Blike

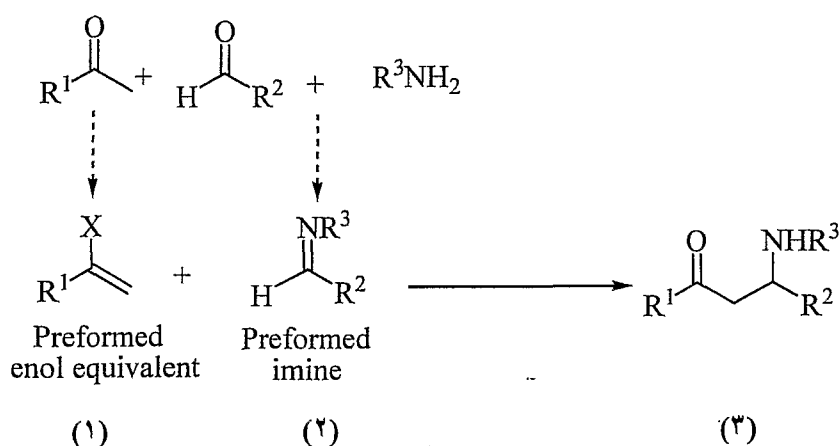
<sup>۶</sup>-Kerbe

<sup>۷</sup>-Noble

<sup>۸</sup>-Reichert

<sup>۹</sup>-Hellmann





### شمای ۱-۱- واکنش کلاسیک مانیک

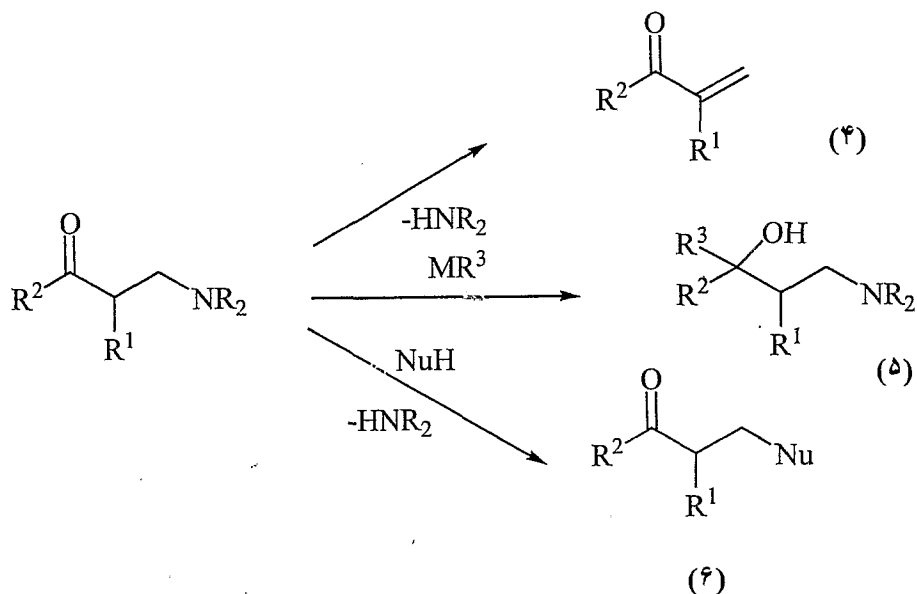
این ترکیبات همراه با از دست دادن یک مولکول آب با یکدیگر متراکم می‌شوند و باز جدیدی که تحت عنوان "باز مانیک"<sup>۱</sup> شناخته شده است را تشکیل می‌دهند که در آن هیدروژن فعال گروه متیلن با یک گروه آمینو متیل جایگزین شده است (شمای ۱-۱).

تشکیل همزمان پیوند کربن-کربن و پیوند کربن-نیتروژن در فرآیند آمینوآلکیل دار کردن، واکنش مانیک را به یکی از مفیدترین فرآیندهای سنتزی تبدیل کرده است، به طوریکه در بعضی منابع از آن بعنوان "جادوی مانیک" نام برده اند. بازهای مانیک واحدهای ساختاری مفید سنتزی هستند که به آسانی به گستره‌ای از مشتقات مفید و با ارزش تبدیل می‌شوند (شمای ۱-۲). این مشتقات شامل پذیرنده های مایکل<sup>۲</sup> (حذف گروه آمین)، ۳،۱-آمینو الکلها<sup>۵</sup> (افزایش ترکیبات آلی فلزی<sup>۳</sup>) و ترکیبات کربونیلی با چند گروه عاملی<sup>۶</sup> (جانشینی گروه آمین با نوکلئوفیلها) می‌باشند [۱۰].

<sup>1</sup>-Mannich Base

<sup>2</sup>-Micheal Acceptors

<sup>3</sup>-Organometalic Compounds



#### شمای ۱-۲- کاربردهای $\beta$ -آمینو الکل ها

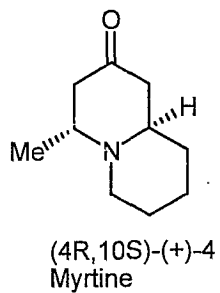
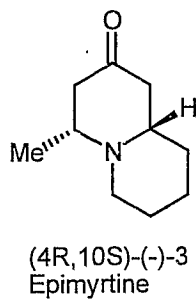
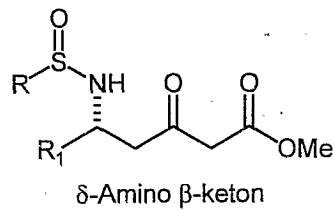
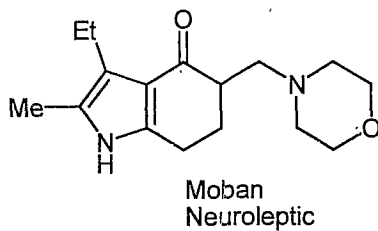
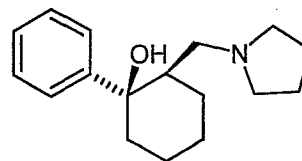
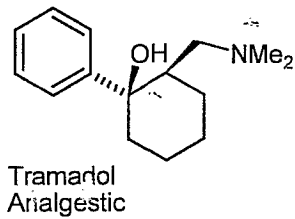
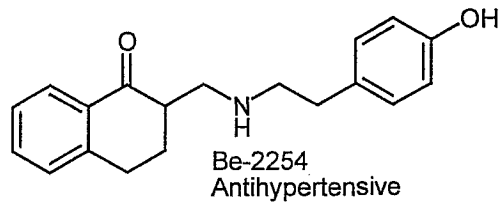
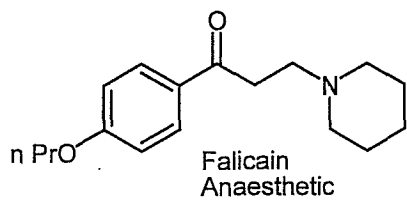
بازهای مانیک و مشتقات آنها دارای کاربردهای گسترده ای هستند، به عنوان مثال در محافظت از گیاهان و در شیمی رنگ و شیمی پلیمر (سخت کننده ها، اتصال دهنده های عرضی<sup>۱</sup>، تسریع کننده های واکنش) و تهیه محصول های داروئی به کار می روند [۱۱،۱۲].

اولین گزارش از کاربرد واکنش مانیک در سال ۱۹۱۷ مربوط به سنتز تروپینون<sup>۲</sup> است. این ترکیب یک ماده ی آغازی برای سنتز گروه آتروپین از آلکالوئیدها می باشد که به عنوان ماده اولیه طبیعی در سنتز تعدادی از بازهای مهم در داروسازی و پزشکی کاربرد دارد [۱۳].

واکنش مانیک در تولید لیگاند های ماکروسیکلی [۱۴] نیز به کار رفته است. در حال حاضر استفاده از بازهای مانیک در درمان سرطان یکی از زمینه های پژوهشی قرن حاضر است.

<sup>۱</sup>-Cross Linker

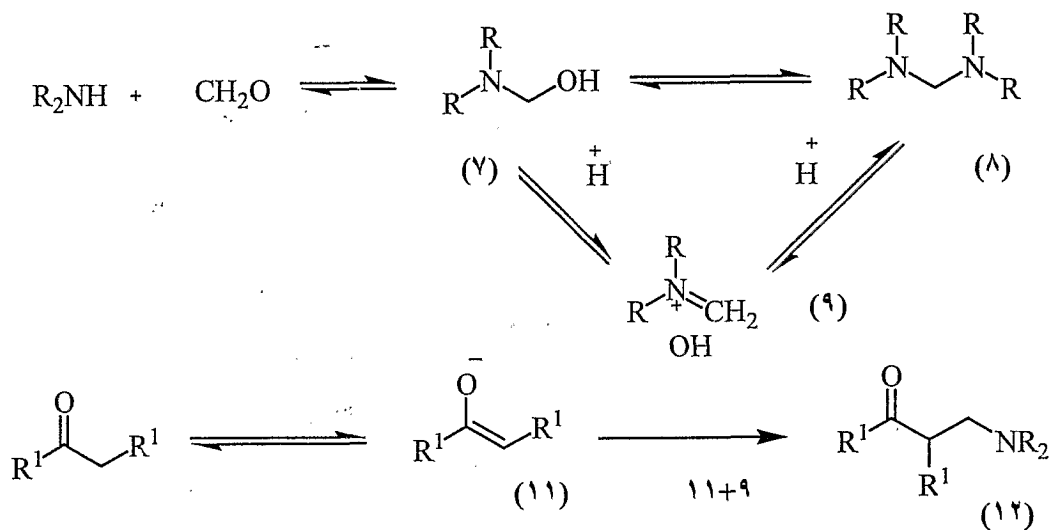
<sup>۲</sup>-Tropinone



شماره ۱-۳- کاربردهای باز مانیخ

## ۱-۲- مکانیزم

در واکنش مانیک از کاتالیست های اسیدی و حلال های پروتون دار استفاده شده است. در چنین حالتی حد واسط ایمینیوم ۹ با بار مثبت حاصل شده که و با جزء متیلنی فعال ۱۱ واکنش می دهد و باز مانیک مربوطه بدست می آید (شمای ۱-۴) [۱۳].



شمای ۱-۴- مکانیزم واکنش مانیک در محیط اسیدی

کاتالیست اسید نه تنها تبدیل ۷ و ۸ به نمک ایمینیوم ۹ را پیش می برد بلکه موجب انولی شدن سریعتر جز حاوی گروه متیلن فعال نیز خواهد شد. حلال های پروتون دار به علت ثابت دی الکتریک بالایی که دارند تشکیل نمک ایمینیوم باردار را حمایت می کنند. معمولاً برای تشکیل ایمینیوم با غلظت کافی، دماهای بالا لازم است.

در واکنش های مانیک که در محیط بازی انجام می شوند، گونه فعال آمینو آلکیل دار کننده ناشناخته تر است. این گونه ممکن است یک متیلن دی آمین ۸، یک هیدروکسی متیل آمین ۷، و یا یک آلکوکسی متیل آمین  $(ROCH_2NR_2)$  باشد (در حلال های الکلی). عقیده بر این است که آمینو آلکیل شدن کاتالیست شده توسط باز برای سیکلو هگزانون با مکانیزم  $S_N2$  انجام می شود، بدین صورت که انولات جایگزین گروه ترک شونده X می شود (شمای ۱-۵).