



۱۵۱۷۵۲



دانشگاه گیلان  
دانشکده علوم پایه  
گروه شیمی - گرایش آلی

عنوان:

## روشهای جدیدی برای تهیه مشتقات ایندول

از:

مریم رزاقی حیدری

استاد راهنما:

دکتر کوروش رادمقدم

استادان مشاور:

دکتر محمد رضا یزدانبخش

دکتر رضا انصاری

۱۳۸۸ / ۷ / ۲

کتابخانه مرکزی  
تاسیس ۱۳۵۷

بهمن ۱۳۸۸



۱۴۱۷۵۲

بسم الله الصور

بتایش برای خداست

آن نخستین بی آغاز و واپسین بی انجام

بتایش برای خداست

که خود را به ما شناهند و شیوه سپاهگذاری از خود را

به ما آموخت

و درهای علم به پروردگارش را به روی ما گشود

و ما را به اخلاص و رزیدن به توحید خود رهنمون ساخت

تقدیم با عشق به پدر و مادر عزیزم

به پاس تمام محبت های بی دریغشان

خدایا

مگذار دعا کنم

که مرا از دشواریها و خطرهای زندگی

مصون داری

بلکه دعا من کنم تا در رویارویی با آنها

بی باک و شجاع باشم

مگذار از تو بخواهم که درد مرا تسکین دهی

بلکه توان چیرگی بر آن را به من ببخش

با سپاس فراوان از

پدر، مادر، خواهران عزیزم فاطمه و محیا و برادر نازنینم به خاطر کمک ها و حمایت های بی پایانشان  
استاد راهنمای عزیزم جناب آقای دکتر کوروش رادمقدم که در پیشبرد این پژوهش علمی راهنمای  
دلسوزم بودند

استادان ارجمند جناب آقای دکتر محمد رضا یزدانبخش و دکتر رضا انصاری که مشاورت این پروژه  
را پذیرفتند

استادان بزرگوار جناب آقای پروفسور فرهاد شیرینی و سرکار خانم دکتر آسیه یحیی زاده داوران  
محترم پایان نامه

جناب آقای دکتر بهرام قلمی نماینده محترم تحصیلات تکمیلی

و نیز با سپاس بسیار از

خانم لیلا یوسف تبار به پاس لطف بی شائبه اشان

دوستان بسیار عزیزم خانم ها جعفری، حسینی، لشکری، کرمانیان، حائری، صادق زاده، قاسمی، ولی

پور، محمدی و حیدری

همکاران آزمایشگاه خانم ها شریفی و علیپور و آقای فلاح

و گروه شیمی دانشگاه گیلان

عنوان	صفحه
چکیده فارسی.....	ز.....
چکیده انگلیسی.....	ژ.....

## فصل اول: مقدمه و تئوری

۱-۱ مقدمه .....	۲.....
۲-۱ سنتز ایزاتین.....	۲.....
۳-۱ اساس واکنش پذیری ایزاتین.....	۴.....
۱-۳-۱ جانشینی آروماتیکی ایزاتین.....	۵.....
۲-۳-۱ $N$ -آلکیل دار کردن و $N$ -آسیل دار کردن ایزاتین .....	۵.....
۳-۳-۱ واکنش های گروه کربونیل ایزاتین.....	۵.....
۴-۱ اسپایرو اکسیندول ها.....	۵.....
۱-۴-۱ اثرات زیست شناختی و دارویی ترکیبات اسپایرو اکسیندول .....	۶.....
۵-۱ سنتز برخی مشتقات اسپایرو اکسیندول.....	۸.....
۱-۵-۱ سنتز ایندن-اسپایرو-اکسیندول ها.....	۹.....
۲-۵-۱ سنتز اسپایرو [ایندول-تری آزول] های دارای استخلاف تری فلورئور و متیل به کمک تابش ریزموج.....	۱۱.....
۳-۵-۱ جفت کردن زنجیره ای الکتروکاتالیزوری ایزاتین، مالونیتریل و $N$ -آلکیل باربیتورات ها.....	۱۲.....
۴-۵-۱ واکنش ایمین های ایزاتین با هیدرازینول برومید.....	۱۶.....
۵-۵-۱ سنتز مشتقات اسپایرو دی هیدروفوران اکسیندول از مشتقات ۳- (فنیل - ۲- آکسو اتیلیدن) - ۱- متیل اکسیندول.....	۱۷.....
۶-۵-۱ سنتز مشتقات اسپایرو ۲- هیدروکسی تتراهیدروفوران.....	۱۸.....

- ۱۸-۵-۷ واکنش سه جزئی ایزاتین، مالتونیتریل و ۴-هیدروکسی کینولون.....
- ۱۹-۵-۸ سنتز ۴،۳-اسپایرو[۶-آمینو-۵-R-۳-متیل-۴،۲-دی هیدرو-پیرانو[۳،۲-C]-پیرازولو-۲-اکسیندول].....
- فصل دوم: بحث و نتیجه گیری**
- ۲۲-۱ هدف تحقیق.....
- ۲۳-۲ روش تحقیق.....
- ۲۵-۳ سنتز ترکیبات اسپایرواکسیندول.....
- ۲-۳-۱ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-متیل فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰a).....
- ۲-۳-۲ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-متوکسی فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰b).....
- ۲-۳-۳ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c).....
- ۲-۳-۴ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئورو فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰d).....
- ۲-۳-۵ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-کلرو فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰e).....
- ۲-۳-۶ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۳-کلرو فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰f).....
- ۲-۳-۷ سنتز دی متیل-۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-برومو فنیل) - ۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰g).....
- ۲-۴ نتیجه گیری.....

۲-۵ پیشنهاد برای کارهای آینده..... ۴۲

### فصل سوم: کارهای تجربی

۱-۳ تکنیک های تجربی..... ۴۴

۲-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فنیل)-۵- ۴۴

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۴۴

۳-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متوکسی فنیل)-۵- ۴۴

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰b)..... ۴۵

۴-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-اتیل فنیل)-۵- ۴۵

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰c)..... ۴۶

۵-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-فلوئورو فنیل)-۵- ۴۶

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰d)..... ۴۷

۶-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-کلرو فنیل)-۵- ۴۷

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰e)..... ۴۸

۷-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۳-کلرو فنیل)-۵- ۴۸

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰f)..... ۴۹

۸-۳ روش تهیه دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-برومو فنیل)-۵- ۴۹

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰g)..... ۵۰

### فصل چهارم: طیف ها

طیف IR و <sup>1</sup>H-NMR دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فنیل)-۵- ۵۱

سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کریوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۵۲

- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۵۳
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۵۴
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۵۵
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۵۶
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متیل فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰a)..... ۵۷
- طیف IR و  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متوکسی فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰b)..... ۵۸
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متوکسی فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰b)..... ۵۹
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متوکسی فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰b)..... ۶۰
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متوکسی فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰b)..... ۶۱
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳، ۲-پیرول]-۲، ۵-دی هیدرو-۱- (۴-متوکسی فیل)-۵-سیکلوهگزیل ایمینو-۳، ۴-دی کربوکسیلات (فرآورده ۶۰b)..... ۶۲



- طیف IR و  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c)..... ۶۳
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c)..... ۶۴
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c)..... ۶۵
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c)..... ۶۶
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c)..... ۶۷
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-اتیل فیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰c)..... ۶۸
- طیف IR و  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئوروفیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰d)..... ۶۹
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئوروفیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰d)..... ۷۰
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئوروفیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰d)..... ۷۱
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۲،۵-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئوروفیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربوکسیلات (فراورده ۶۰d)..... ۷۲

- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰d)..... ۷۳
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰d)..... ۷۴
- طیف IR و  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰e)..... ۷۵
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰e)..... ۷۶
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰e)..... ۷۷
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰e)..... ۷۸
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۴-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰e)..... ۷۹
- طیف IR و  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۳-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰f)..... ۸۰
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۳-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰f)..... ۸۱
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۳،۲-پیرول]-۵،۲-دی هیدرو-۱-(۳-کلروفنیل)-۵-سیکلو هگزیل ایمینو-۳،۴-دی کربو کسيلات (فراورده ۶۰f)..... ۸۲

- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۳-کلروفنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰f)..... ۸۳
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۳-کلروفنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰f)..... ۸۴
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۳-کلروفنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰f)..... ۸۵
- طیف IR و  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۴-برومو فنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰g)..... ۸۶
- طیف  $^1\text{H-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۴-برومو فنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰g)..... ۸۷
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۴-برومو فنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰g)..... ۸۸
- طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۴-برومو فنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰g)..... ۸۹
- طیف جرمی دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو[ایندولین-۲،۳-پیرول]-۵،۲-دی ہیدرو-۱-(۴-برومو فنیل)-۵-سیکلوہگزیل ایمینو-۴،۳-دی کربو کسيلات (فراوردہ ۶۰g)..... ۹۰
- مراجع..... ۹۲

## فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱ ایزاتین و ایندیگو..... ۲
- شکل ۲-۱ سنتز سندمیر..... ۳
- شکل ۳-۱ سنتز استول..... ۳
- شکل ۴-۱ سنتز گاسمن..... ۴
- شکل ۵-۱ واکنش پذیری ایزاتین..... ۴
- شکل ۶-۱ هورسفیلین و الاکومین..... ۶
- شکل ۷-۱ ولویت ایندولینون A..... ۷
- شکل ۸-۱ اسپایرو تریپتوستاتین..... ۷
- شکل ۹-۱ آلتونیزین، ماکروکسین و گاردمولتین..... ۸
- شکل ۱۰-۱ سنتز مشتقات  $1H$ -انیدن-اسپایرواکسیندول..... ۹
- شکل ۱۱-۱ مکانیسم سنتز مشتقات  $1H$ -انیدن-اسپایرواکسیندول..... ۱۰
- شکل ۱۲-۱ سنتز اسپایرو [ایندول- $4H$ -۱،۲،۳-تری آزول]..... ۱۱
- شکل ۱۳-۱ مکانیسم سنتز اسپایرو [ایندول- $4H$ -۱،۲،۳-تری آزول]..... ۱۲
- شکل ۱۴-۱ سنتز  $7'$ -آمینو- $2'$ ،  $4'$ -تری اکسو- $1'$ ،  $2'$ ،  $3'$ ،  $4'$ -هگزاهیدرو اسپرو [ایندول- $3'$ ،  $5'$ -پیرانو [d- $2'$ ،  $3'$  پیریمیدین]- $7'$ -کربونیتریل..... ۱۳
- شکل ۱۵-۱ واکنش بین آنیون آلکوکسید محلول و مالنونیتریل..... ۱۳
- شکل ۱۶-۱ مکانیسم سنتز  $7'$ -آمینو- $2'$ ،  $4'$ -تری اکسو- $1'$ ،  $2'$ ،  $3'$ ،  $4'$ -هگزاهیدرو اسپرو [ایندول- $3'$ ،  $5'$ -پیرانو [d- $2'$ ،  $3'$  پیریمیدین]- $7'$ -کربونیتریل..... ۱۵
- شکل ۱۷-۱ سنتز اسپایرو- $[3H]$ -ایندول- $3'$ ،  $3'$ - $[\Delta^2-1-2-4]$ -تری آزولین]- $2'$ -اون..... ۱۶
- شکل ۱۸-۱ سنتز مشتقات اسپایرو دی هیدروفوران اکسیندول از مشتقات  $3'$ - (فیل- $2'$ -اکسواتیلیدن)- $1'$ -متیل اکسیندول..... ۱۷

- شکل ۱-۱۹ سنتز مشتقات اسپایرو ۲-هیدروکسی تتراهیدروفوران اکسیندول ..... ۱۸
- شکل ۱-۲۰ سنتز ۲'-آمینو-۱،۷،۹-تری متیل-۵'-اکسو-اسپایرو [پیریمیدین-۴،۴' پیرانو [C-۳،۲] کینولین]-۳'-کربونیتریل ..... ۱۹
- شکل ۱-۲۱ سنتز ۳'-اسپایرو [(۶-آمینو-۵-R-۳-متیل-۴،۲-دی هیدرو-پیرانو [C-۲،۳]-پیرازولو-۲'-اکسیندول] ..... ۲۰
- شکل ۲-۱-۲۲ سنتز ۷-اسپایرو ایمینولاکتون ..... ۲۲
- شکل ۲-۲-۲۳ واکنش ایزاتین با آنیلین های آروماتیک ..... ۲۳
- شکل ۲-۳-۲۵ واکنش ایمین های ایزاتین، با یک استر استیلنی و آلکیل ایزوسیانات ..... ۲۵
- شکل ۲-۴-۲۶ مکانیسم واکنش ایمین های ایزاتین، با یک استر استیلنی و آلکیل ایزوسیانات ..... ۲۶
- شکل ۲-۵-۲۷ سنتز دی متیل ۲-اکسو-اسپیرو [ایندولین-۳،۲'-پیرول] - ۲'،۵' - دی هیدرو- ۱' - (۴-متیل فنیل) - ۵' - سیکلو هگزیل ایمینو-۳'،۴'-دی کربوکسیلات ..... ۲۷

روش های جدیدی برای تهیه مشتقات ایندول

مریم رزاقی حیدری

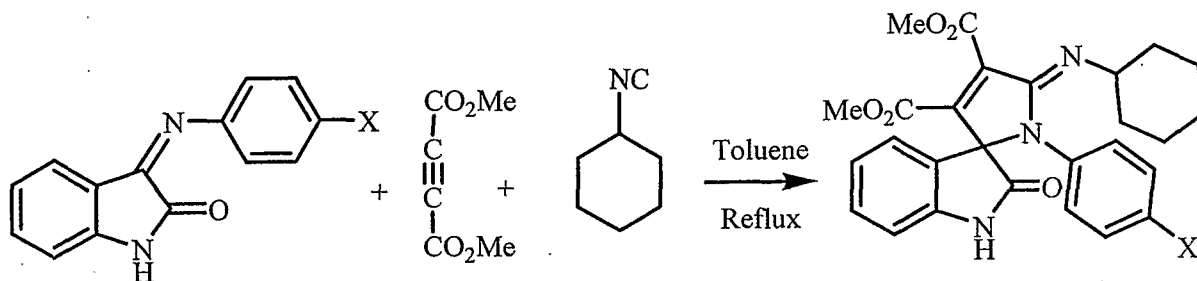
چکیده:

ایندول یکی از مهمترین ترکیبات هتروسیکل می باشد و در این بین سیستم های حلقوی هتروسیکلی اسپایرو اکسیندول در ساختار بسیاری از فراورده های دارویی و طبیعی نظیر آلكالوئیدهای اسپایروتریپروستاتین A و B و استریچنوفیلین وجود دارند. ساختار ویژه و فعالیت دارویی بالای این ترکیبات منجر شده تا اسپایرو اکسیندول ها به عنوان یک هدف سنتزی مهم مورد توجه قرار گیرند. لذا بر آن شدیم تا در این پروژه سنتز مشتقات جدیدی از اسپایرو اکسیندول را ارائه دهیم. برای رسیدن به این هدف، ما روش سنتزی خود را بر اساس به دام انداختن فراورده ی افزایشی ۱، ۳- دوقطبی تولید شده از واکنش ایزوسیانید و استرهای استیلنی در واکنش افزایشی با ایمین های ایزاتین قرار دادیم.

واکنش ایزوسیانیدها با پیوندهای سه گانه ی کربن-کربن طی یک مرحله به ایجاد زوج یون ناپایدار می انجامد که در گزارشات پیشین به عنوان حدواسط های ۱، ۳- دوقطبی واکنش پذیر به کار رفته است. این استراتژی برای سنتزهای یک مرحله ای سامانه های هتروسیکلی گوناگون نظیر ۲- آمینو فوران ها، ایمینو لاکتون ها و آمینو پیران ها گزارش شده است.

واکنش های حلقه زاپی ۱، ۳- دوقطبی یکی از اساسی ترین واکنش ها برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی ۵ عضوی می باشند. بنا بر این در پروژه حاضر، یک واکنش جدید میان سیکلو هگزیل ایزوسیانید، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (DMAD) و ایمین های ایزاتین برای تهیه مشتقات اسپایرو اکسیندول مورد بررسی قرار گرفته است. ساختار همه فراورده ها با داده های طیف سنجی  $^{13}\text{C-NMR}$ ،  $^1\text{H-NMR}$ ، IR و Mass کاملاً مطابقت دارند.

کلید واژه: اسپایرو اکسیندول، ایزوسیانید، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات DMAD، حدواسط یون دوقطبی



## New methods in the synthesis of indole derivatives

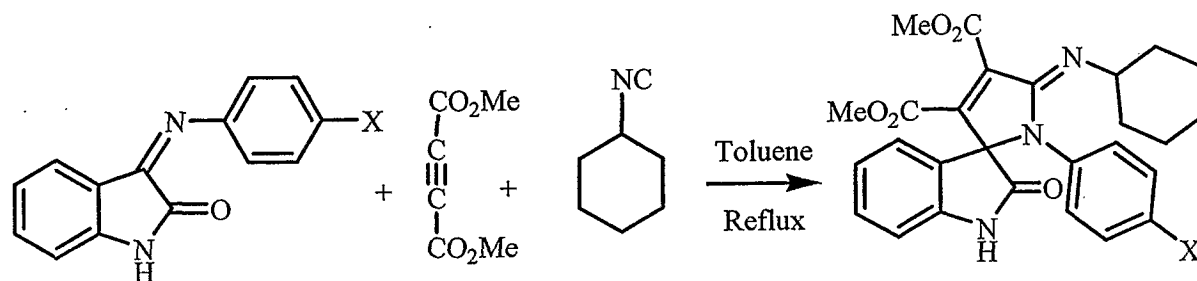
By Maryam Razzaghi Heidari

**Abstract:**

The heterocyclic indole nucleus is one of the most important structural units and especially their subclass spirooxindole ring systems are widely distributed frameworks present in a number of pharmaceutical and natural products, including alkaloids such as spirotryprostatins A, B and strychnophylline. The unique structural array and the highly pronounced pharmacological activity displayed by the class of spirooxindole compounds have made them attractive synthetic targets and so inspired the present investigation that intended for the synthesis of new spirooxindole derivatives. To attain this end we based our approach to the synthesis on interception of the 1,3-dipolar adducts, generated from *in situ* reaction between isocyanides and acetylenic esters, by cycloaddition with isatin imines. The reaction of isocyanides with carbon-carbon triple bond occurs in a step-wise manner through formation of zwitterionic transients which smartly employed in previous reports as reactive 1,3-dipolar intermediates. This strategy has been reported as the one-pot syntheses of various heterocyclic systems like 2-amino furans, iminolactones, and amino pyrans. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions constitute one of the most fundamental reactions for the construction of five-membered heterocyclic compounds.

Therefore, the present dissertation explains a novel reaction between cyclohexyl isocyanide, dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) and iminoisatins that deserved to afford some new spirooxindole derivatives. All the products were fully characterized by  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR and Mass spectral data.

**Keywords:** Spiro oxindole, Isocyanide, dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD), Zwitterionic intermediate



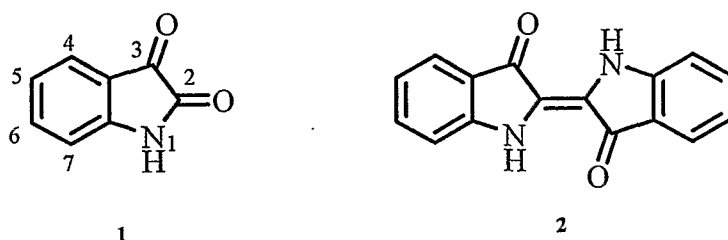
# فصل اول

## مقدمه و تئوري



## ۱-۱) مقدمه

ایزاتین،  $1H$ ،  $1H$ -ایندول-۲، ۳-دی اون [۱] نخستین بار در سال ۱۸۴۱ توسط اردمن و لارنت<sup>۱</sup> از اکسایش ایندیگو<sup>۲</sup>، به وسیله کرومیک اسید و نیتریک اسید ساخته شد. اگرچه ایزاتین به مدت تقریباً ۱۴۰ سال به عنوان یک مولکول سنتزی شناخته می شد، اما بعدها در طبیعت یافت شد. برای نمونه ایزاتین در میوه درخت *Cannon ball* و *Courouppita quianensis Aubl* وجود دارد [۲] و در انسان به عنوان عامل بازدارنده درونی مونوآمین اکسیداز شناخته شده است [۳].



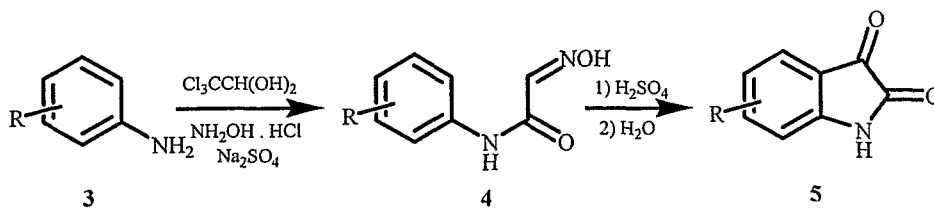
(شکل ۱-۱) ایزاتین ۱ و ایندیگو ۲

## ۲-۱) سنتز ایزاتین

اهمیت ایندیگو به عنوان یک رنگینه سنتزی در صنعت نساجی منجر به تحقیقات شگرفی در شیمی ایندیگو شد. در نتیجه پژوهش های بسیار در مورد ایندیگو، شیمی ایزاتین و چندین روش برای ساخت آن توسعه یافت. مهمترین و قدیمی ترین روش ساخت ایزاتین سنتز سندمیر<sup>۲</sup> است، که در آن آنیلین<sup>۳</sup>، با کلرال هیدرات و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در محلول آبی سدیم سولفات وارد واکنش می شود و ایزونیتروسواستانیلید<sup>۴</sup>، را به وجود می آورد. ایزونیتروسوانیلید<sup>۴</sup>، در مجاورت اسید سولفوریک غلیظ به محصول ایزاتین تبدیل می شود (شکل ۱-۲).

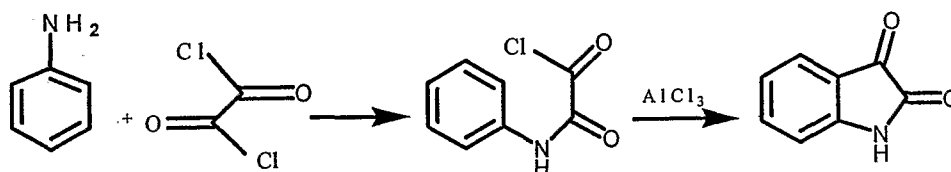
1) Erdmann and Laurent

2) Sandmeyer



(شکل ۱-۲) سنتز سندمیر

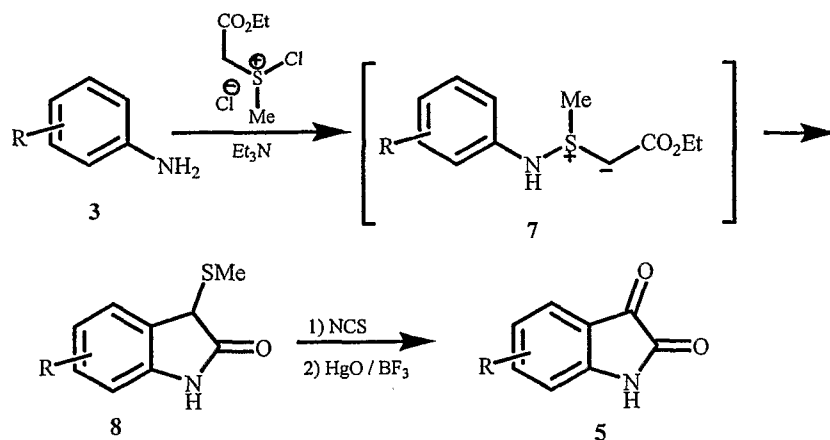
در روش دیگری که به سنتز استول<sup>۱</sup> شهرت دارد آنیلین با اگزالیل کلرید وارد واکنش می شود تا کلرواگزالیل آنیلید را به وجود آورد. این حدواسط در حضور اسیدهای لوویس نظیر آلومینیوم کلرید حلقوی شده و به ایزاتین تبدیل می شود (شکل ۱-۳).



(شکل ۱-۳) سنتز استول

روش جدیدی نیز توسط گاسمن<sup>۲</sup> و همکارانش ابداع شده است [۴]. در این روش که به ندرت مورد استفاده قرار می گیرد با استفاده از مشتق مناسبی از آنیلین<sup>۳</sup>، ترکیب ۳-متیل تیو-۲-اکسیندول<sup>۸</sup>، تهیه می شود، این ترکیب با *N*-کلروسوکسینیمید (NCS) کلردار شده و در نهایت با فرایند هیدرولیز، فراورده ایزاتین<sup>۵</sup>، را در اختیار می گذارد [۵] (شکل ۱-۴).

1) Stolle  
2) Gassman



(شکل ۴-۱) سنتز گاسمن

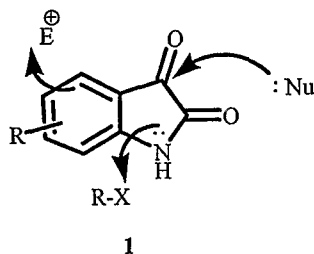
## ۳-۱) اساس واکنش پذیری ایزاتین

اساسا ایزاتین از موقعیت های مختلفی وارد واکنش می شود. جانمایی الکترون دوستی آروماتیکی در C-5، N-آلکیل

دارشدن و واکنش های افزایشی هسته دوستی بر گروه کربونیل C-3 از متداول ترین این واکنش ها هستند (شکل ۵-۱).

اگر ایزاتین دارای گروه های الکترون کشنده در حلقه بنزنی یا بر اتم نیتروژن باشد حمله به موقعیت C-2 نیز می تواند صورت

گیرد [۱C].



(شکل ۵-۱) واکنش پذیری ایزاتین

### ۱-۳-۱) جانشینی آروماتیک ایزاتین

نیتراسیون ایزاتین محصول ۵- نیترو ایزاتین را تولید می کند. این واکنش به آرامی در  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  [۶] روی می دهد و ضرورت دارد در طول واکنش دما به دقت کنترل شود [۷] در غیر این صورت واکنش جانشینی در چند موقعیت ایزاتین صورت می گیرد [۸]. با افزایش برم به محلول ایزاتین در اتانول فرآورده ۵، ۷- دی برم ایزاتین با بازده خوب تولید می شود [۹]. مونو برم دار کردن ایزاتین در موقعیت C-5 به کمک NBS قابل انجام است. مضافاً اینکه با استفاده از NCS فرآورده ۵- کلرو- ایزاتین بدست می آید [۱۰].

### ۱-۳-۲) N- آلکیل دار کردن و N- آسیل دار کردن ایزاتین

عموماً، N- آلکیل دار کردن ایزاتین از طریق واکنش نمک سدیم ایزاتین با آلکیل هالیدها یا آلکیل سولفونات های مناسب انجام می شود. با وجود این، می توان ایزاتین را در حضور بازهایی مانند پتاسیم ترسیو بوتوکسید با دی متیل اگزالات متیل دار کرد [۱۱]. N- آسیل ایزاتین نیز با گرم کردن ایزاتین در استیک انیدرید قابل تهیه است [۱۲].

### ۱-۳-۳) واکنش های گروه کربونیل ایزاتین

گروه کربونیل C-3 ایزاتین به خوبی کتون های دیگر مستعد حمله هسته دوست ها است. فرایند کتالی شدن ایزاتین نمونه خوبی از حمله هسته دوستی بر این گروه فعال می باشد که به طور کامل قابل انجام است.

### ۱-۴) اسپایرواکسیندول ها

ایندول به عنوان یک ساختار مهم در شیمی دارویی مورد توجه قرار گرفته است. به ویژه اکسیندول ها که دارای یک مرکز بی تقارن در C-3 هستند همواره به عنوان ترکیبات هدف در سنتزهای آلی مورد توجه قرار داشته اند. زیرا اغلب این ترکیبات فعالیت های زیست شناختی قابل توجهی دارند [۱۳]. در میان آنها اسکلت اسپایرواکسیندول ها یک الگوی ساختاری مهم در ترکیبات