

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم پایه
شیمی آلی
پایان نامه کارشناسی ارشد

استفاده از واکنش ویتیک درون مولکولی در ساخت هتروسیکل های جدید

از:

سید عادل فلاح رسولی نژاد لیالستانی

استاد راهنما:

دکتر کورش رادمقدم

استاد مشاور:

دکتر فرهاد شیرینی

۱۳۸۹/۷/۳



تابستان ۱۳۸۸

۱۴۱۵۸۷

کاش می دانستیم زندگی با همه وسعت خویش

مغفل ساده غم خوردن نیست

زندگی خوردن و خوابیدن نیست

زندگی جنبش و جاری شدن است

از تماشاگاه آغاز حیات

تا به جایی که خدا میداند ...

تقدیم به

خانواده مهربانم به پاس همه شکیبایی‌ها و کمک‌های فراوانشان

واستاد راهنمای صبور و دلسوزم دکتر کوروش راد مقدم

باسپاس فراوان از

پدر، مادر و یگانه برادر و خواهرم به خاطر همه کمکها و حمایت های پیداپنهانشان
استاد راهنمای صبور و ارجمند جناب آقای دکتر کوروش راد مقدم که در پیشبرد این پژوهش علمی
راهنمای دلسوزم بودند

استاد خوب جناب آقای دکتر فرهاد شیرینی که مشاورت پژوهش را پذیرفتند
استادان بزرگوار جناب آقای دکتر محمدرضا یزدانبخش و سرکار خانم دکتر آسیه یحیی زاده داوران
محترم پایان نامه

جناب آقای دکتر علی محمدخواه نماینده محترم تحصیلات تکمیلی
و استاد گرانمایه جناب آقای دکتر علیرضا علی اکبر

و نیز با سپاس بسیار از

خانم دکتر معصومه شریفی به خاطر همه کمک های صبورانه اش در آزمایشگاه تحقیقاتی
دکتر خورشیدی، مرادی، ضرابی، صمیمی، کیانی، نیک پسند و عاشورنیا و خانم عابدینی
دانشجویان محترم دوره دکتری محمد مقدم، سینا شکارسرایبی و وحید اتقیا
دوستان بی همتایم در دوره کارشناسی ارشد آقایان افتخاری، پورامیر، داداشی، شرافتی، یوسفی، موسی
زاده و پوراکبری و نیز سرکار خانمها توتچی و رؤفی مقدم
همکاران آزمایشگاه خانمها علیپور، رزاقی و جعفری
جناب آقای مهندس رجب زاده و جناب آقای جهانگیر وظیفه یاران دلسوز گروه شیمی دانشگاه گیلان
و جناب آقای مهندس نظیفی مسئول مرکز کامپیوتر دانشکده علوم پایه

صفحه	عنوان
ذ	چکیده فارسی
ر	چکیده انگلیسی
۲	۱ مقدمه و تئوری
۲	۱-۱ واکنش ویتیک
۳	۲-۱ ساختار فسفونیوم ایلید
۳	۳-۱ واکنش های تولید اولفین یا فسفونیوم ایلیدها
۴	۴-۱ تهیه فسفونیوم ایلیدها
۸	۵-۱ روش ویتیک- شلوسر: واکنش ایلیدهای ناپایدار با آلدنیدها
۱۱	۶-۱ استفاده از واکنش ویتیک در سنتزهای چند مرحله ای
۱۳	۷-۱ سنتز هتروسیکل ها با استفاده از واکنش ویتیک
۱۳	۱-۷-۱ سنتز مشتقات پیرولیزین
۱۴	۲-۷-۱ سنتز مشتقات کومارین
۱۵	۸-۱ استفاده از واکنش ویتیک در سنتز آلن ها
۱۶	۹-۱ واکنش های اولفین دار شدن با استفاده از آنیون های فسفونات
۲۳	۱۰-۱ اهمیت پیرول و مشتقات آن
۲۴	۱۱-۱ روشهای سنتز پیرول و مشتقات آن
۲۴	۱-۱۱-۱ سنتز مشتقات 9H- پیرولو [a,1,2] ایندول
۲۵	۲-۱۱-۱ سنتز سیکلو آلکنیلیدن پیرول ها
۲۸	۳-۱۱-۱ سنتز مشتقات پیرولو [a-2,1] ایزو کینولین
۲۹	۴-۱۱-۱ سنتز مشتقات 5,2- دی هیدرو-1H- پیرول
۳۱	۵-۱۱-۱ مشتقات N- استیل-γ-لاکتام های α, β- سیر نشده
۳۳	۱۲-۱ سنتز پیرول های پر استخلاف
۳۳	۱-۱۲-۱ سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از واکنشهای پشته ای
۳۴	۲-۱۲-۱ سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از کاتالیز گر روی کلرید

۳۵	۳-۱۲-۱	سنتز مشتقات پر استخلاف پیروول بوسیله واکنش یک واکنشگاهی
۳۹	۲	بحث و نتیجه گیری
۳۹	۱-۲	مقدمه
۳۹	۲-۲	هدف تحقیق
۳۹	۳-۲	روش تحقیق
۴۲	۴-۲	مکانیسم کلی واکنش
۴۳	۱-۴-۲	تهیه اتیل (بنزوتیازول-۲-ایل) کرباموئیل فرمات
۴۴	۱-۱-۴-۲	تهیه دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲-ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۴۶	۲-۱-۴-۲	تهیه دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲-ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۴۷	۳-۱-۴-۲	تهیه دی ترشری بوتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲-ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۳)
۴۸	۲-۴-۲	تهیه اتیل N- (۲- بنزوئیل فنیل) کرباموئیل فرمات
۴۹	۱-۲-۴-۲	تهیه دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (۲- بنزوئیل فنیل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۴)
۵۰	۲-۲-۴-۲	تهیه دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (۲- بنزوئیل فنیل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۵)
۵۱	۳-۲-۴-۲	تهیه دی ترشری بوتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (۲- بنزوئیل فنیل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۶)
۵۴	۵-۲	نتیجه گیری
۵۵	۶-۲	پیشنهاد برای کارهای آینده
۵۷	۳	کارهای تجربی
۵۷	۱-۳	تکنیک های تجربی
۵۷	۲-۳	روش تهیه اتیل (بنزوتیازول-۲-ایل) کرباموئیل فرمات
۵۸	۱-۲-۳	روش تهیه دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲-ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۵۸	۲-۲-۳	روش تهیه دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲-ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیروول-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)

۵۹	روش تهیه دی ترشری بوتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۳)	۳-۲-۳
۶۰	روش تهیه اتیل N- (۲- بنزوییل فنیل) کرباموئیل فرمات	۳-۳
۶۰	روش تهیه دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (۲- بنزوییل فنیل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۴)	۱-۳-۳
۶۱	روش تهیه دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (۲- بنزوییل فنیل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۵)	۲-۳-۳
۶۱	روش تهیه دی ترشری بوتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (۲- بنزوفنیل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۶)	۳-۳-۳

طیف ها.....

۶۵	طیف IR و $^1\text{H-NMR}$ دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۶۶	طیف $^1\text{H-NMR}$ دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۶۷	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۶۸	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۶۹	طیف جرمی دی متیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۷۰	طیف IR و $^1\text{H-NMR}$ دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۷۱	طیف $^1\text{H-NMR}$ دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۷۲	طیف $^1\text{H-NMR}$ دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۷۳	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۷۴	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۷۵	طیف جرمی دی اتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۲)
۷۶	طیف IR و $^1\text{H-NMR}$ دی ترشری بوتیل ۲، ۵- دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲- ایل)-۴- اتوکسی-۵- اکسو-۱H- پیرو-۲، ۳- دی کربوکسیلات (فراورده ی ۳)

- ۹۵ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی ترشری بوتیل ۲،۵-دی هیدرو-۱-(۲-بنزویل فنیل)-۴-اتوکسی-۵-اکسو-۱H-پیرول ۳،۲-دی
کربوکسیلات (فراوردهی ۶)
- ۹۶ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی ترشری بوتیل ۵،۲-دی هیدرو-۱-(۲-بنزویل فنیل)-۴-اتوکسی-۵-اکسو-۱H-پیرول ۳،۲-دی
کربوکسیلات (فراوردهی ۶)
- ۹۷ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ دی ترشری بوتیل ۵،۲-دی هیدرو-۱-(۲-بنزویل فنیل)-۴-اتوکسی-۵-اکسو-۱H-پیرول ۳،۲-دی
کربوکسیلات (فراوردهی ۶)
- ۹۸ طیف جرمی دی ترشری بوتیل ۵،۲-دی هیدرو-۱-(۲-بنزویل فنیل)-۴-اتوکسی-۵-اکسو-۱H-پیرول ۳،۲-دی
کربوکسیلات (فراوردهی ۶)

مراجع، جداول و ضمائم

- ۱۰۰ مراجع
- ۵۳ جدول فراورده های سنتز شده
ضمائم

فهرست شکل ها

۲	شکل ۱-۱	واکنش کربن هسته دوست و ترکیبات کربونیل دار
۲	شکل ۲-۱	ساختارهای رزونانسی فسفونیوم ایلید
۳	شکل ۳-۱	تشکیل اولفین از واکنش فسفونیوم ایلید و ترکیب کربونیل دار
۳	شکل ۴-۱	تشکیل اولفین از واکنش آنیون فسفونات استر و ترکیب کربونیل دار
۴	شکل ۵-۱	حدواسط های اکسافستاتان و بتاین در واکنش ویتیک
۴	شکل ۶-۱	تهیه فسفونیوم ایلیدها
۵	شکل ۷-۱	واکنش بنزیلیدن تری فنیل فسفران با بنزآلدئید
۵	شکل ۸-۱	واکنش سیکلوهگزانون با بنزیلیدن تری فنیل فسفران
۶	شکل ۹-۱	واکنش آلدئیدها با ایلیدهای پایدار
۶	شکل ۱۰-۱	واکنش کتونهای ساده با فسفونیوم ایلیدها
۷	شکل ۱۱-۱	تأثیر ساختار ایلید و شرایط واکنش بر فضا گزینی واکنش ویتیک
۸	شکل ۱۲-۱	واکنش کتونهای دارای محافظت فضایی با فسفونیوم ایلیدها
۸	شکل ۱۳-۱	روش ویتیک-شلوسر
۹	شکل ۱۴-۱	تهیه الکل های آلیلی با روش ویتیک-شلوسر
۹	شکل ۱۵-۱	تهیه الکل های Z-آلیلی با روش ویتیک-شلوسر
۹	شکل ۱۶-۱	تهیه وینیل اترها با استفاده از واکنش ویتیک
۱۰	شکل ۱۷-۱	تهیه استال آلدئیدهای سیر نشده با استفاده از واکنش ویتیک
۱۰	شکل ۱۸-۱	تهیه متیل کتونها با استفاده از واکنش ویتیک
۱۱	شکل ۱۹-۱	بکارگیری واکنش ویتیک در سنتز کراستین دی متیل استر
۱۲	شکل ۲۰-۱	تهیه میلمیسین D با استفاده از واکنش ویتیک
۱۳	شکل ۲۱-۱	بکارگیری واکنش ویتیک در سنتز (+)-دیس کودر مولید
۱۴	شکل ۲۲-۱	تهیه مشتقات پیرولیزین با استفاده از واکنش ویتیک درون مولکولی
۱۵	شکل ۲۳-۱	تهیه مشتقات کومارین با استفاده از واکنش ویتیک
۱۵	شکل ۲۴-۱	تهیه آلن های کایرال با استفاده از واکنش ویتیک
۱۶	شکل ۲۵-۱	واکنش های اولفین دار شدن با استفاده از آنیون های فسفونات
۱۶	شکل ۲۶-۱	واکنش وادثورث-امونز
۱۷	شکل ۲۷-۱	تهیه دیاسترومرهای بتا-سانتالول
۱۸	شکل ۲۸-۱	تهیه گزینشی آلکن Z بوسیله واکنش وادثورث-امونز
۱۸	شکل ۲۸-۱	تهیه گزینشی ایزومر Z استر سیر نشده بوسیله واکنش وادثورث-امونز
۱۸	شکل ۲۹-۱	تهیه استر سیر نشده در حضور لیتم کلرید و آمین
۱۸	شکل ۳۰-۱	تهیه استر سیر نشده در حضور لیتم کلرید و آمین
۱۹	شکل ۳۱-۱	تهیه سینامات استر بوسیله واکنش وادثورث-امونز

۱۹	شکل ۱-۳۲	تهیه برخی ترکیبات دارویی بوسیله واکنش وادثورث-امونز
۲۰	شکل ۱-۳۳	تهیه استر سیر نشده از سیکلوهگزانون بوسیله واکنش وادثورث-امونز
۲۰	شکل ۱-۳۴	تهیه استر سیر نشده از آلدئید بوسیله واکنش وادثورث-امونز
۲۰	شکل ۱-۳۵	تهیه گزینشی ایزومر E-۱،۲-دی فیل اتن بوسیله واکنش وادثورث-امونز
۲۰	شکل ۱-۳۶	تهیه سیکلو آلکن ها بوسیله واکنش وادثورث-امونز درون مولکولی
۲۱	شکل ۱-۳۷	تهیه ترکیبات حلقوی بزرگ با استفاده از آنیون فسفونات
۲۲	شکل ۱-۳۸	نمونه هایی از بکارگیری آنیون فسفونات در سنتزهای چند مرحله ای
۲۴	شکل ۱-۳۹	مشقاتی از پیرول با خواص دارویی
۲۵	شکل ۱-۴۰	سنتز مشتقات پیرولو ایندول
۲۵	شکل ۱-۴۱	سنتز پیرول ها از واکنش ترکیبات ۳،۱-دی کربونیل و مشتقات آزو
۲۶	شکل ۱-۴۲	شیمی گزینی واکنش ترکیبات ۳،۱-دی کربونیل با ترکیبات آزو
۲۷	شکل ۱-۴۳	سنتز مشتقات سیکلو آلکنیلیدن پیرول
۲۸	شکل ۱-۴۴	سنتز مشتقات پیرولو ایزو کینولین
۲۹	شکل ۱-۴۵	مکانیسم سنتز مشتقات پیرولو ایزو کینولین
۳۰	شکل ۱-۴۶	سنتز مشتقات دی هیدرو پیرول
۳۱	شکل ۱-۴۷	مکانیسم سنتز مشتقات دی هیدرو پیرول
۳۲	شکل ۱-۴۸	سنتز مشتقات N-استیل-۷-لاکتام های β, α -سیر نشده
۳۳	شکل ۱-۴۹	مکانیسم سنتز مشتقات N-استیل-۷-لاکتام های β, α -سیر نشده
۳۴	شکل ۱-۵۰	سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از واکنشهای پشته ای
۳۴	شکل ۱-۵۱	سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از کاتالیزگر روی کلرید
۳۵	شکل ۱-۵۲	مکانیسم سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از کاتالیزگر روی کلرید
۳۶	شکل ۱-۵۳	سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول بوسیله واکنش یک واکنشگاهی
۳۷	شکل ۱-۵۴	مکانیسم سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از نمونه ای از واکنش یک واکنشگاهی
۳۹	شکل ۱-۲	حلقه پیرولیدون سنتز شده در حضور هسته آلی دیگر
۴۰	شکل ۲-۲	سنتز پیرولیدون با استفاده از اتیل آریل کربامویل فرمات در حضور تری فیل فسفین و استراستیلنی
۴۱	شکل ۲-۳	روشهای گوناگون آزموده برای تبدیل ۴-آمینو کینازولین به مشتق کربامویل استر مربوطه
۴۱	شکل ۲-۴	روشهای بکاررفته برای تبدیل ۳-آمینو کینازولین (۳H)-۴-اون-۲-استخلافی به مشتق کربامویل استر مربوطه
۴۲	شکل ۲-۵	هسته پیرولیدون سنتزی در حضور هسته های آلی بکار رفته
۴۳	شکل ۲-۶	مکانیسم پیشنهادی سنتز هسته پیرولیدون در پژوهش حاضر
۴۴	شکل ۲-۷	تهیه اتیل (بنزوتیازول-۲-یل) کربامویل فرمات
۴۴	شکل ۲-۸	تهیه دی متیل ۲، ۵-دی هیدرو-۱- (بنزوتیازول-۲-یل) اتوکسی-۵-اکسو-۱H-پیرول-۲، ۳-دی کربوکسیلات (فراورده ی ۱)
۴۹	شکل ۲-۸	تهیه اتیل N-(۲-بنزویل فیل) کربامویل فرمات

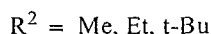
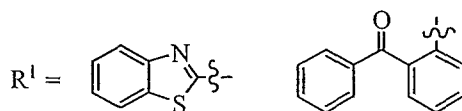
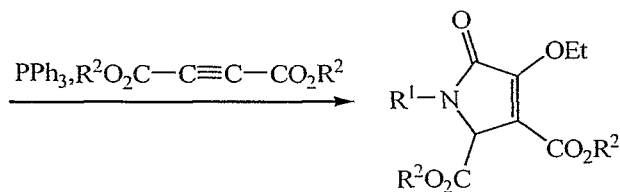
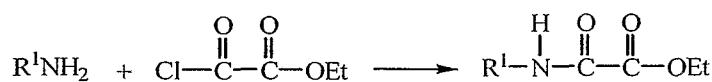
استفاده از واکنش ویتیک در سنتز هتروسیکل های جدید

سید عادل فلاح رسولی نژاد

چکیده:

پیرول یکی از شناخته شده ترین هسته های هتروسیکلی است که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. اهمیت پیرول ها نه تنها به خاطر وجود آنها در گونه های جانوری و گیاهی، بلکه برخاسته از فعالیت های دارویی ارزشمند آنها نیز می باشد. پیرول ها نقش مهمی در طبیعت دارند. آنها اجزای ساختاری همین، کلروفیل، ویتامین B_{۱۲}، سیتوکروم های مختلف و رنگدانه های صفاوی هستند و از طرفی در آلكالوئیدهای موجودات دریایی که از نظر زیستی فعال هستند مشارکت دارند. این جنبه های جالب توجه علاقمندان بسیاری را به سنتز مشتقات پیرول برانگیخته است. هدف از سنتز این ترکیبات بدست آوردن داروهای جدید یا تولید پیش ماده های حاوی پیرول است که در سنتز مواد کاربردی جدید و همچنین ترکیبات مشابه آلكالوئیدهای پیرولی موجود، مورد نیاز می باشند. علیرغم روشهای متعدد گزارش شده برای سنتز پیرول ها تهیه پیرول های پراستخلاف به عنوان چالشی بزرگ در برابر شیمیدانان مطرح است. بنزوتیازول ها دارای خاصیت زیستی مهمی مانند ضدسرطان، ضدباکتری، ضد مالاریا و تسکین دهنده درد هستند. برخی مشتقات بنزوفنون نیز دارای خاصیت ضد التهاب و تسکین درد هستند. از این رو به سنتز برخی ترکیبات جدید مشتق پیرول در حضور اسکلت بنزوتیازول و بنزوفنون از طریق واکنش ویتیک درون مولکولی اقدام نمودیم. این انتظار وجود داشت که خواص زیستی آنها به مقدار ملاحظه ای افزایش یابد. برای تهیه فرآورده های مد نظر نخست آمین نوع اول به ترکیب اتیل آریل کرپاموئیل فرمات تبدیل و سپس ترکیب میانی پدید آمده از افزایش ۱:۱ تری فنیل فسفین بر استر استیلنی با اتیل آریل کرپاموئیل فرمات مربوطه واکنش می دهد تا مشتقات پیرول را تولید کند. این واکنش از طریق مخلوط کردن سه واکنشگر مذکور در حلال دی کلرومتان و بدون نیاز به فعالسازی یا کاتالیزگر در دمای اتاق انجام گرفته است.

کلید واژه: سنتز؛ پیرول؛ بنزوتیازول؛ بنزوفنون؛ استراستیلنی؛ واکنش ویتیک درون مولکولی



Use of intramolecular Wittig reaction in the construction of some new heterocycles

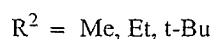
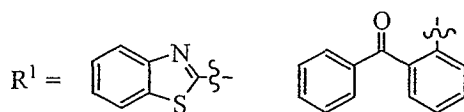
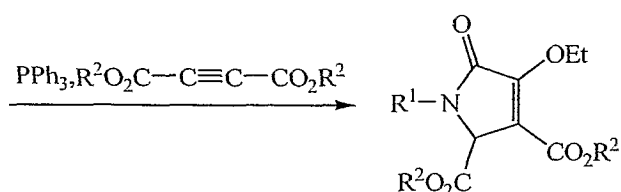
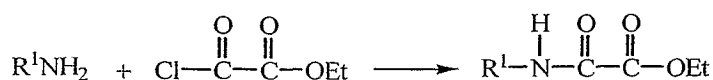
S. Adel Fallah Rasouli Nejad

Abstract:

Pyrrrole is one of the most known and well studied heterocyclic nucleuses. The importance of pyrroles is not just stood on their prevalence in both animal and plant kingdoms but also originates from their valuable medicinal activities. They have substantial roles in nature ranging from being building blocks in hemin, chlorophyll, vitamin B12, various cytochromes, and bile pigments to incorporating in biologically active marine alkaloids. Inspired by these fascinating features much interests have been drawn toward the synthesis of pyrrole derivatives with faith to gain new lead drugs or to achieve pyrrole containing precursors required in synthesis of new functional materials and analogs of existing pyrrole-derived alkaloids. In spite of many reported methods for the synthesis of pyrroles, it is still challenging to prepare polysubstituted pyrroles.

Benzothiazoles have important biological properties such as anticancer, antibacterial, antimalaria and analgesic effects. Some derivatives of benzophenone have anti-inflammatory and analgesic properties too. Thus we planned to synthesize some novel pyrrole containing compounds having the skeletons of benzothiazole and benzophenone via intramolecular Wittig reaction. It is expected to influence the biological activities significantly. To prepare the desired products, first a primary amine was converted to ethyl aryl carbamoylformate which subsequently subjected to react with a 1:1 zwitterionic adduct derived from reaction between triphenylphosphine and an acetylenic ester to afford the desired pyrrole products. This reaction proceeds simply by mixing the three reactants in dichloromethane solution without any stimulation or use of catalysts.

Keyword: Synthesis; Pyrrole; Benzothiazole; Benzophenone; Acetylenic ester; Intramolecular Wittig reaction.



فصل اول

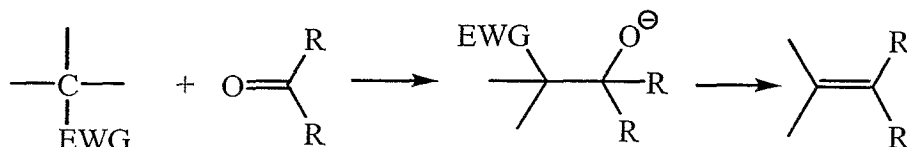
مقدمه و تئوری

۱) مقدمه و تئوری

۱-۱) واکنش ویتینگ:

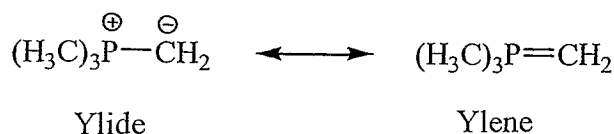
روشی که جرج ویتینگ^۱، شیمیدان آلمانی، برای سنتز آلکن ها از واکنش ترکیبات کربونیل دار (آلدئیدها و کتون ها) با فسفونیوم ایلیدها ارائه کرد (واکنش ویتینگ)، اکنون به تدبیری کارآمد برای ایجاد پیوندهای کربن-کربن در طراحی سنتز شیمیدانان تبدیل گشته است. او در سال ۱۹۷۹ میلادی به طور مشترک با هربرت سی برون^۲ موفق به کسب جایزه نوبل در شیمی گردید.

این واکنش های مهم، که برای تبدیل گروه کربونیل به آلکن مورد استفاده قرار می گیرند، در شمار واکنش ترکیبات کربونیل دار با کربن هسته دوست قرار دارند (شکل ۱-۱).



(شکل ۱-۱) واکنش کربن هسته دوست و ترکیبات کربونیل دار

یک نکته مهم در این واکنش ها نوع فضاگرینی و به تبع در آمد پیکربندی E یا Z فرآورده آلکن است. این مهم بوسیله مکانیسم واکنش ها تعیین می شود و در برخی موارد با انتخاب واکنش گرهای ویژه و تغییر شرایط واکنش قابل کنترل است [۱]. در واکنش ویتینگ، فسفونیوم ایلیدها به عنوان کربن هسته دوست عمل می کنند [۲]. ایلید مولکولی است که در ساختار آن یک فرم رزونانسی با بارهای ناهمنام در اتمهای مجاور مشارکت دارد، به گونه ای که هر یک از اتمها به آرایش الکترونی هشتایی دست می یابند. اگرچه این تعریف گونه های دیگری از ترکیبات را نیز شامل می شود، اما بحث حاضر به ایلیدهای دارای بار منفی بر روی اتم کربن اختصاص دارد. فسفونیوم ایلیدها ترکیباتی پایدار اما کاملاً واکنش پذیر هستند. این ترکیبات را می توان با ساختار رزونانسی ایلید و ایلن نشان داد [۳] (شکل ۲-۱).



(شکل ۲-۱) ساختارهای رزونانسی فسفونیوم ایلید

1) George Wittig
2) Herbert. C. Brown

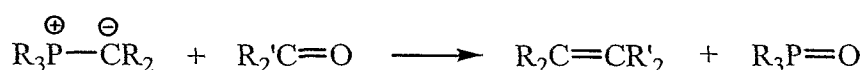
۲-۱) ساختار فسفونیوم ایلید

مطالعات طیف سنجی NMR (^1H , ^{13}C , ^{31}P) با ساختار ایلیدهای دو قطبی سازگار هستند و به مشارکت ناچیز ساختار

ایلن اشاره دارند [۴]. محاسبات نظری هم این نتیجه را تایید می کنند [۵].

فسفونیوم ایلیدها با ترکیبات کربونیل دار واکنش می دهند و آلکن ها (اولفین ها) و فسفین اکسید را پدید می آورند (شکل

(۳-۱)).

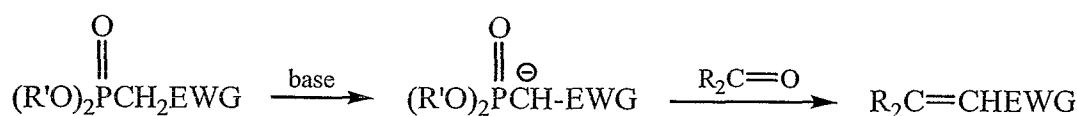


(شکل ۳-۱) تشکیل اولفین از واکنش فسفونیوم ایلید و ترکیب کربونیل دار

واکنش های مشابه دیگری شامل فسفونات استرها و فسفین اکسیدها نیز وجود دارد. این واکنش ها از آن جهت با واکنش

ویتیگ تفاوت دارند که شامل آنیون هایی هستند که بوسیله فرایند پروتون زدایی حاصل می شوند. برای پروتون زدایی از فسفونات

استرها معمولاً یک استخلاف الکترون کشنده نیز لازم است (شکل ۴-۱).



(شکل ۴-۱) تشکیل اولفین از واکنش آنیون فسفونات استر و ترکیب کربونیل دار

۳-۱) واکنش های تولید اولفین با فسفونیوم ایلیدها

توانایی سنتزی فسفونیوم ایلیدها در ابتدا بوسیله جرج ویتیگ و همکارانش در دانشگاه هایدلبرگ^۱ گسترش یافت و واکنش

فسفونیوم ایلید با آلدنیدها یا کتون یک پیوند دوگانه کربن-کربن در جای پیوند کربونیل پدید می آورد.

مکانیسمی که برای این واکنش پیشنهاد شد شامل افزایش هسته دوستی کربن ایلید به گروه کربونیل و تشکیل یک ترکیب

میانی دو قطبی (بتایین) است که در ادامه با حذف فسفین اکسید فرآورده آلکن را به وجود می آورد.

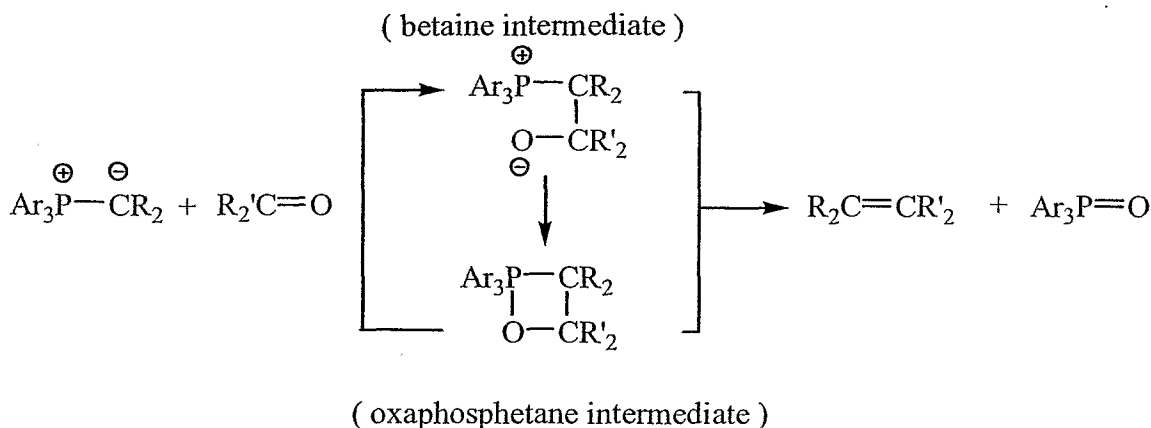
فرایند حذف فسفین اکسید احتمالاً پس از تشکیل ترکیب میانی اکسافسفتان چهارعضوی رخ می دهد. مکانیسم معادل

دیگری نیز وجود دارد که بر تشکیل مستقیم اکسافسفتان بوسیله یک واکنش حلقه افزایی استوار است [۶]. محاسبات امکان وجود

ساختار اکسافسفتان به عنوان ترکیب میانی این واکنش را تایید می کنند [۷].

حدواسطهای اکسافسفتان همچنین بوسیله مطالعات NMR در دمایی پایین مشاهده شده اند [۸] حدواسطهای بتاین فقط در

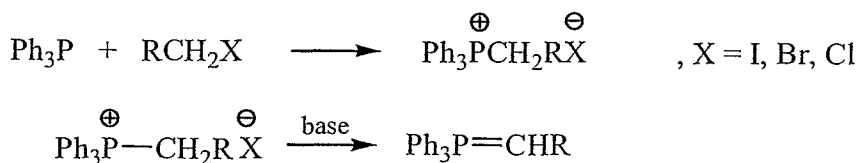
شرایط ویژه ای که فرایندهای حلقه زایی و حذف کند شده باشند مشاهده می شوند [۹] (شکل ۵-۱).



(شکل ۱-۵) حدواسط های اکسافسفتان و بتاین در واکنش ویتینگ

۱-۴) تهیه فسفونیوم ایلیدها

فسفونیوم ایلیدها معمولاً بوسیله پروتون زدایی از نمک های فسفونیوم تهیه می شوند. نمک های فسفونیوم که اغلب مورد استفاده قرار می گیرند آلکیل تری فنیل فسفونیوم هالیدها هستند که از واکنش تری فنیل فسفین با یک آلکیل هالید تهیه می شوند. آلکیل هالیدها می بایست نسبت به جانشینی S_N2 واکنش پذیر باشد (شکل ۱-۶).

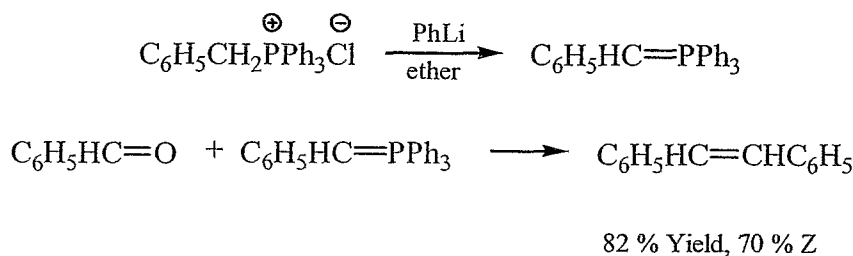


(شکل ۱-۶) تهیه فسفونیوم ایلیدها

آلکیل تری فنیل فسفونیوم هالیدها فقط کمی اسیدی هستند. از این رو برای پروتون زدایی از آنها می بایست از بازهای قوی استفاده کرد. واکنش گزراهی مانند ترکیبات آلی لیتیم، آنیون دی متیل سولفوکسید، یون آمید یا آنیونهای آمید استخلاف شده از جمله لیتیم دی آلکیل آمید یا سدیم هگزا متیل دی سیلیل آمید برای پروتون زدایی مناسب هستند. ایلیدها معمولاً جداسازی نمی

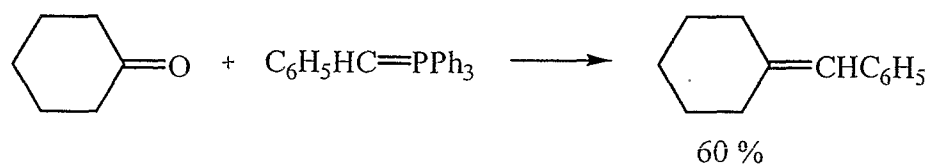
شوند. بنابراین اغلب در حضور ترکیبات کربونیل دار تهیه می شوند، یا اینکه ترکیبات کربونیل دار پس از تشکیل ایلید سریعاً به مخلوط واکنش اضافه می شوند. ایلیدهای دارای استخلافهای غیرقطبی مانند آریل، آلکیل و هیدروژن $R=$ در برابر آلدئیدها و کتونها کاملاً واکنش پذیر هستند. ایلیدهای دارای استخلاف الکترون کشنده آلفا (α) مانند آلکوکسی کربونیل یا آسیل واکنش پذیری کمتری دارند از اینرو ایلیدهای پایدار نامیده می شوند [۱۰]. باورها بر این است که فضاگرایی واکنش ویتیگ متأثر از برهمکنش های فضایی هنگام نزدیک شدن ایلید و ترکیب کربونیل دار است. استخلاف های فنیل در فسفر اثرات فضایی بزرگی اعمال می کنند بطوری که می توانند تشکیل فرآورده های افزایشی دیاسترومری را گزینشی کنند [۱۱]. احتمالاً واکنش های فسفرانهای ناپایدار از راه تشکیل یک حدواسط زودرس انجام می گیرند و معمولاً عوامل فضایی این واکنش ها را برای تشکیل آلکن سیس مساعد می سازند [۱۲]. فضاگرایی دقیق در این واکنش ها به عوامل متعددی از جمله ساختار واکنش دهنده، روش بکار رفته برای تشکیل ایلید، حضور دیگر یونها، حلال و دما وابسته است [۱۳].

بنزیدین تری فنیل فسفران در واکنش با بنزآلدئید مخلوطی از هر دو دیاسترومر، سیس و ترانس استیلین را تولید می کند. فضاگرایی کم در این واکنش را می توان به تشکیل کمپلکسهایی شامل نمک لیتیم هالید که هنگام استفاده از واکنشگر بازی آلکیل لیتیم به وجود می آیند نسبت داد [۱۴] (شکل ۷-۱).



(شکل ۷-۱) واکنش بنزیدین تری فنیل فسفران با بنزآلدئید

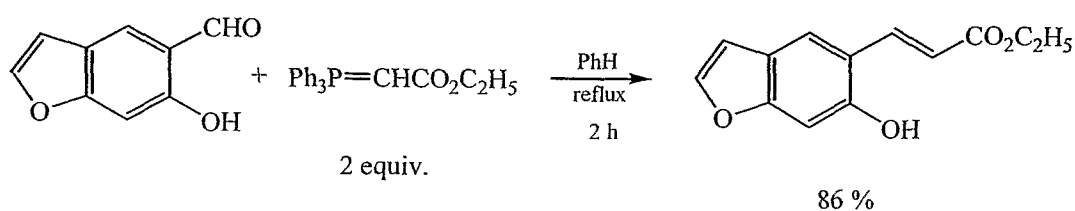
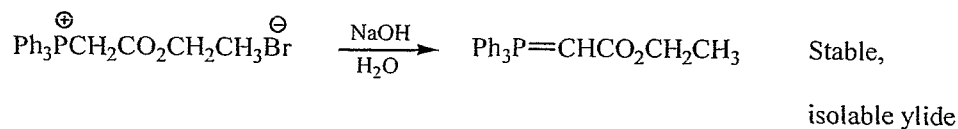
نمک های بتا-کتو فسفونیوم به مقدار قابل ملاحظه ای از نمک های آلکیل فسفونیوم اسیدی تر هستند و با بازهای نسبتاً ضعیف به ایلیدهای مربوطه تبدیل می شوند. ایلیدهای حاصل که بوسیله گروه کربونیل پایدار شده اند اساساً نسبت به ایلیدهای فاقد گروه عاملی الکترون کشنده واکنش پذیری کمتری دارند [۱۵] (شکل ۸-۱).



(شکل ۸-۱) واکنش سیکلو هگزانون با بنزیدین تری فنیل فسفران

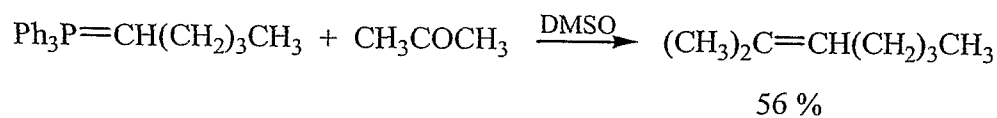
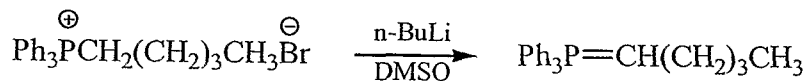
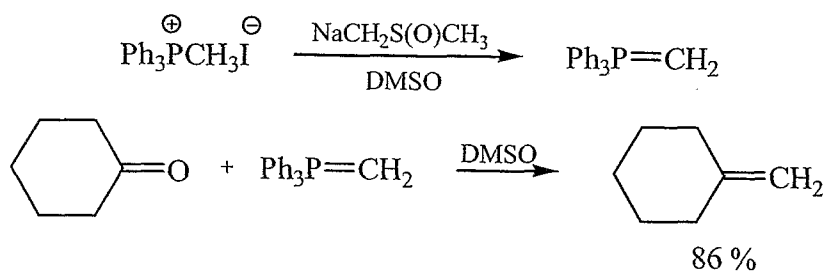
ایلیدها برای واکنش با کتونها به شرایط (شدیدتری) نیاز دارند. ایلیدهای پایدار مانند (کربوکسی متیلیدن) تری فنیل فسفران

در واکنش با آلدئیدها منحصرأ پیوندهای دو گانه ترانس پدید می آورند [۱۶] (شکل ۹-۱).



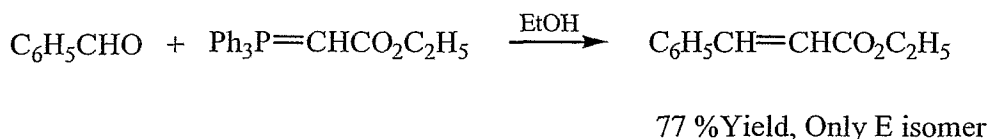
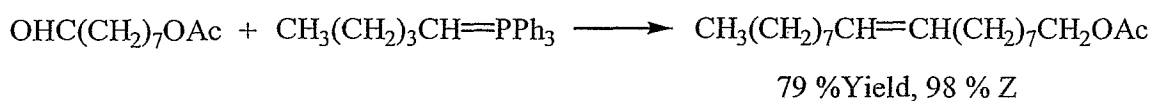
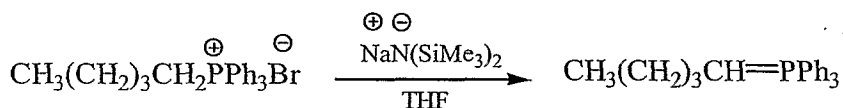
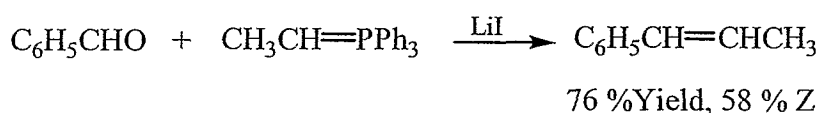
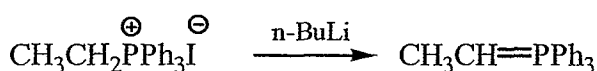
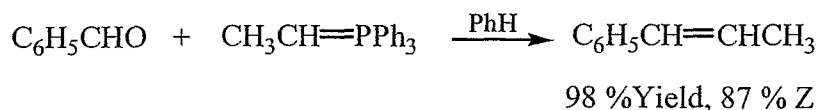
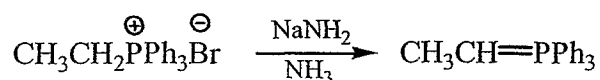
(شکل ۹-۱) واکنش آلدئیدها با ایلیدهای پایدار

مثالهای زیر نمونه های از واکنش ویتینگ محسوب می شوند [۱۷-۱۸] (شکل ۱۰-۱).



(شکل ۱۰-۱) واکنش کتونهای ساده با فسفونیم ایلیدها

فضاگزینی این واکنشها به ساختار ایلید و شرایط واکنش بسیار وابسته است. استفاده از سدیم آمید یا باز سدیم هگزا متیل دی سیلیل آمید (NaHMDS) در مقایسه با ایلیدی که با استفاده از واکنشگر آلکیل لیتیم تهیه می شود موجب تشکیل بیشتر آلکن Z می شود [۱۹-۲۱] (شکل ۱-۱۱).



(شکل ۱-۱۱) تاثیر ساختار ایلید و شرایط واکنش برفضاگزینی واکنش ویتینگ

وقتی که قرار است یک کتون ممانعت شده به مشتق متیلن تبدیل شود بهترین نتایج زمانی بدست می آید که پتاسیم ترشری آلکو کسید به عنوان باز در یک حلال هیدروکربن بکار برده شود. در این شرایط واکنش در دماهای بالا انجام می گیرد [۲۲-۲۳] (شکل ۱-۱۲).