



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد شیمی

(گرایش آلی)

عنوان:

سنتز مشتقات جدیدی از اسپایرواکسیندول

نگارش:

غفار حسینی

استاد راهنما:

دکتر ایوب بازگیر

استاد مشاور:

دکتر رامین قهرمانزاده

شهریور ۱۳۸۹



IRANDOC

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران
مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران

۱۴۹۱۵۴

۱۳۸۹/۱۰/۱۹

« صورتجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

ان ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

ن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۲۰۰۱/د مورخ / / جلسه هیأت
داوران ارزیابی پایان نامه آقای غفار حسینی به شماره شناسنامه ۵۸۶ صادره از ایذه
متولد ۱۳۶۳ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی آلی
با عنوان :

تهیه مشتقات جدیدی از اسپایرو اکسیندول

به راهنمایی:

آقای دکتر ایوب بازگیر

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۸۹/۶/۱۴ 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 درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر ایوب بازگیر

۲- استاد مشاور: آقای دکتر رامین قهرمان زاده

۳- استاد داور: آقای دکتر یعقوب صرافی

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: خانم دکتر مینو دبیری

بازگیر
قهرمان زاده
صرافی
مینو دبیری

تقدیم به

روح آسمان پدرم

و

وجود پراز مهر مادرم

تقدیر

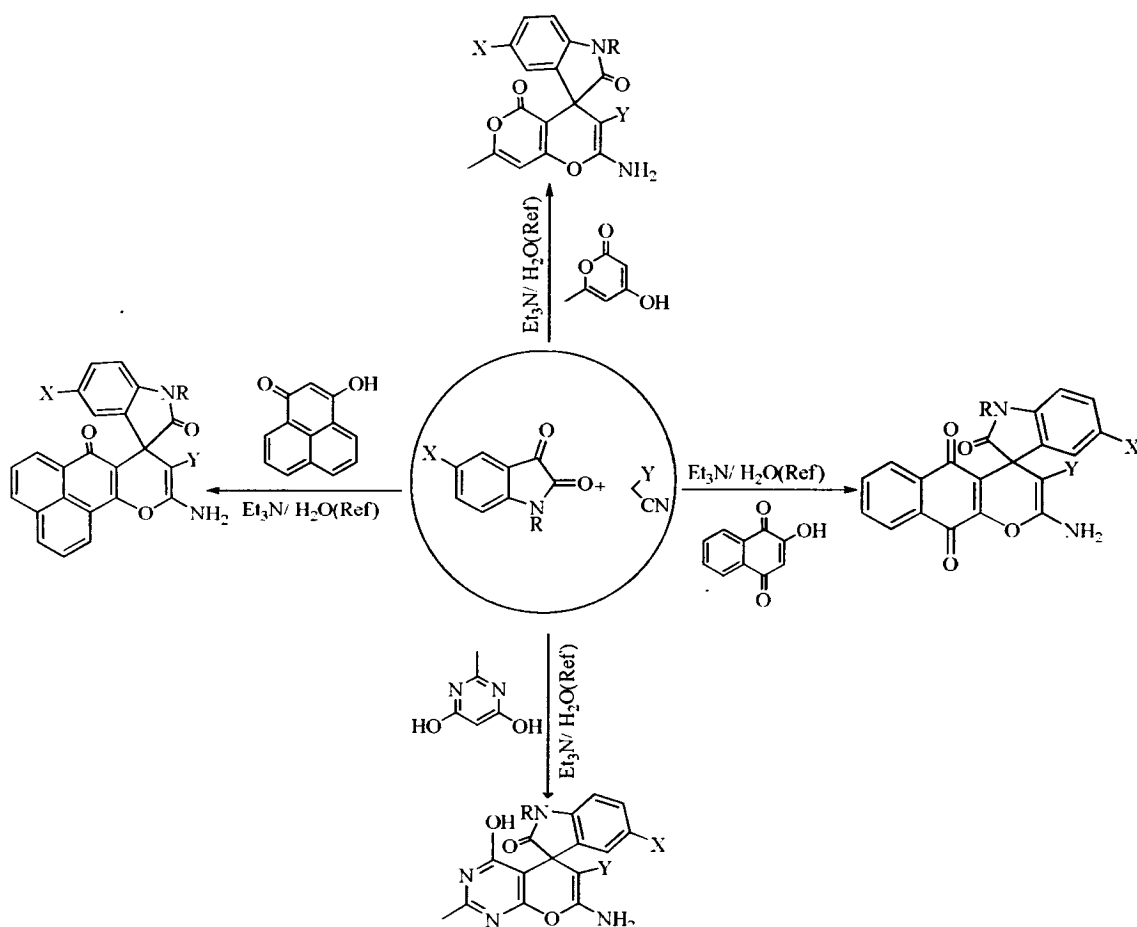
حمد و سپاس خدا را که مرا مجال شاگردی اساتیدی
داد که حضور در محضرشان بهانه‌ای شد که بدانم که
نمى دانم.

حمد و سپاس خدا را که نهال وجودم را در خانواده و خانه‌ای
سبز هستى بخشید.

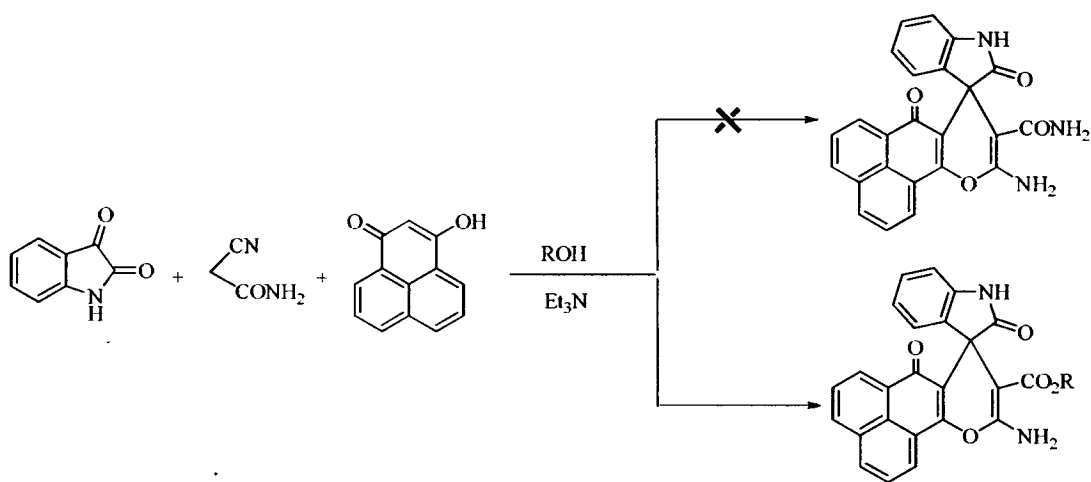
و سپاس ویژه از استاد راهنمایى راهم در طول انجام این
پروژه.

چکیده:

روشی سبز جهت تهیه مشتقات اسپایروبنزو[*g*]کرومن-۳،۴-ایندولین، اسپایرو ایندولین-۵،۳-پیرانو[*d*-۳،۲]پیریمیدین، اسپایرو ایندول-۸،۳-فنالنو[*b*-۲،۱]پیران و اسپایرو ایندول-۴،۳-پیرانو[*b*-۳،۴]پیران با استفاده از واکنش مالونونیتریل یا اتیل سیانو استات، مشتقات آیزاتین و ۲-هیدروکسی-۴،۱-نفتوکینون و ۲-متیل پیریمیدین-۶،۴-دی ال و -هیدروکسی-۱*H*-فنالن-۱-اون و ۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲*H*-پیران-۲-اون در حضور تری اتیل آمین (Et_3N)، در فلاکس آب گزارش شده است.



واکنش غیر قابل انتظار آیزاتین ، سیانو استامید و فنالن دی اون در اتانول گزارش شده است. در این واکنش بر خلاف محصولات اسپایرواکسیندول کربوکسیامید مشاهده نشدند و به جای آنها محصولات پیش بینی نشده ی اسپایرواکسیندول آلکیل کربوکسیلات با راندمان بالا حاصل گردیدند.



فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

تهیه‌ی مشتقات جدید اسپایرواکسیندول

فصل اول : شیمی ترکیبات اکسیندول

- ۱-۱- مقدمه ۱
- ۲-۱- اکسیندول ۴
- ۳-۱- اهمیت دارویی اکسیندول ها ۵
- ۴-۱- روش های تهیه مشتقات اسپایرو اکسیندول ۹

فصل دوم : تهیه‌ی مشتقات حاوی هسته‌ی اسپایرواکسیندول

- ۱-۲- تعریف مسئله ۱۶
- ۲-۲- تهیه مشتقات اسپایرو[بنزو]g کرومن-۳،۴-ایندولین]-۳- کربوکسیلات ۱۶
- ۳-۲- تهیه‌ی مشتقات اسپایرو[ایندول-۳،۸-فنلانو]b-۱،۲]پیران]-۹- کربوکسیلات ۱۹
- ۴-۲- تهیه مشتقات اسپایرو[ایندولین-۳،۵-پیرانو]d-۲،۳]پیریمیدین]-۶- کربوکسیلات و
اسپایرو[ایندول-۳،۴-پیرانو]b-۴،۳]پیران]-۳- کربوکسیلات ۲۱

- ۲-۵- واکنش چهار جزئی تهیه ی ترکیب اسپایرو[ایندول-۳،۸-فنالنو]b-۲،۱[پیران]-۹'-
 ۲۵..... کربوکسیلات
- ۲-۶- نتیجه گیری.....
 ۲۹.....

فصل سوم : بخش تجربی و داده های طیفی

- ۳-۱- دستگاه ها و مواد شیمیایی مورد استفاده.....
 ۳۱.....
- ۳-۲- تهیه ۲-آمینو-۱۰،۵،۲-دی هیدرواسپایرو[بنزو]g[کرومن-۳،۴-۳'-ایندولین]-۳-
 ۳۱..... کربونیتریل (۳۰a) به عنوان دستور کار نمونه برای تهیه مشتقات اسپایرواکسیندول:
- ۳-۳- تهیه ۱۰-آمینو-۵،۲،۱-دی اکسید ۷'H- اسپایرو[ایندول-۳،۸-فنالنو]b-۱،۲[پیران]-۹'-
 ۳۱..... کربوکسیلات(۳۷a) به عنوان دستور کار نمونه برای تهیه مشتقات اسپایرواکسیندول:
- ۳-۴- داده های طیفی.....
 ۳۲.....
- منابع.....
 ۷۰.....

پیوست

- طیف IR ترکیب (۳۰a).....
 ۷۳.....
- طیف ¹H NMR ترکیب (۳۰a).....
 ۷۴.....
- طیف ¹³C NMR ترکیب (۳۰a).....
 ۷۵.....

٧٦	طيف IR تركيب (٣٠b)
٧٧	طيف ^1H NMR تركيب (٣٠b)
٧٨	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٠b)
٧٩	طيف IR تركيب (٣٠f)
٨٠	طيف ^1H NMR تركيب (٣٠f)
٨١	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٠f)
٨٢	طيف IR تركيب (٣٠g)
٨٣	طيف ^1H NMR تركيب (٣٠g)
٨٤	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٠g)
٨٥	طيف IR تركيب (٣٢a)
٨٦	طيف ^1H NMR تركيب (٣٢a)
٨٧	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٢a)
٨٨	طيف IR تركيب (٣٢b)
٨٩	طيف ^1H NMR تركيب (٣٢b)
٩٠	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٢b)
٩١	طيف IR تركيب (٣٢i)
٩٢	طيف ^1H NMR تركيب (٣٢i)

٩٣	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٢١)
٩٤	طيف IR تركيب (٣٢١)
٩٥	طيف ^1H NMR تركيب (٣٢١)
٩٦	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٢١)
٩٧	طيف IR تركيب (٣٤ا)
٩٨	طيف ^1H NMR تركيب (٣٤ا)
٩٩	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٤ا)
١٠٠	طيف IR تركيب (٣٤ب)
١٠١	طيف ^1H NMR تركيب (٣٤ب)
١٠٢	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٤ب)
١٠٣	طيف IR تركيب (٣٤ج)
١٠٤	طيف ^1H NMR تركيب (٣٤ج)
١٠٥	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٤ج)
١٠٦	طيف IR تركيب (٣٤د)
١٠٧	طيف ^1H NMR تركيب (٣٤د)
١٠٨	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٤د)
١٠٩	طيف IR تركيب (٣٤ج)

١١٠.....	طيف ^1H NMR تركيب (٣٦٢)
١١١.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٦٢)
١١٢.....	طيف IR تركيب (٣٦d)
١١٣.....	طيف ^1H NMR تركيب (٣٦d)
١١٤.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٦d)
١١٥.....	طيف IR تركيب (٣٦f)
١١٦.....	طيف ^1H NMR تركيب (٣٦f)
١١٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٦f)
١١٨.....	طيف IR تركيب (٣٦h)
١١٩.....	طيف ^1H NMR تركيب (٣٦h)
١٢٠.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٣٦h)
١٢١.....	طيف IR تركيب (٤٢a)
١٢٢.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢a)
١٢٣.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢a)
١٢٤.....	طيف IR تركيب (٤٢e)
١٢٥.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢e)
١٢٦.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢e)

١٢٧.....	طيف IR تركيب (٤٢g)
١٢٨.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢g)
١٢٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢g)
١٣٠.....	طيف IR تركيب (٤٢k)
١٣١.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢k)
١٣٢.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢k)
١٣٣.....	طيف IR تركيب (٤٢m)
١٣٤.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢m)
١٣٥.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢m)
١٣٦.....	طيف IR تركيب (٤٢n)
١٣٧.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢n)
١٣٨.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢n)
١٣٩.....	طيف IR تركيب (٤٢r)
١٤٠.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢r)
١٤١.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢r)
١٤٢.....	طيف IR تركيب (٤٢s)
١٤٣.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢s)

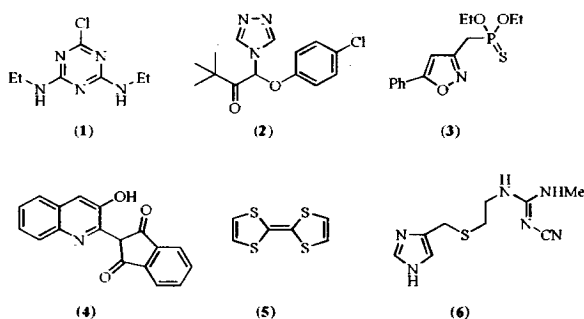
١٤٤.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢٥)
١٤٥.....	طيف IR تركيب (٤٢٧)
١٤٦.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢٧)
١٤٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢٧)
١٤٨.....	طيف IR تركيب (٤٢٧)
١٤٩.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢٧)
١٥٠.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢٧)
١٥١.....	طيف IR تركيب (٤٢٨)
١٥٢.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢٨)
١٥٣.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢٨)
١٥٤.....	طيف IR تركيب (٤٢٨)
١٥٥.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢٨)
١٥٦.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢٨)
١٥٧.....	طيف IR تركيب (٤٢٨)
١٥٨.....	طيف ^1H NMR تركيب (٤٢٨)
١٥٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٤٢٨)

فصل اول

شیمی اکسیندولها

۱-۱- مقدمه

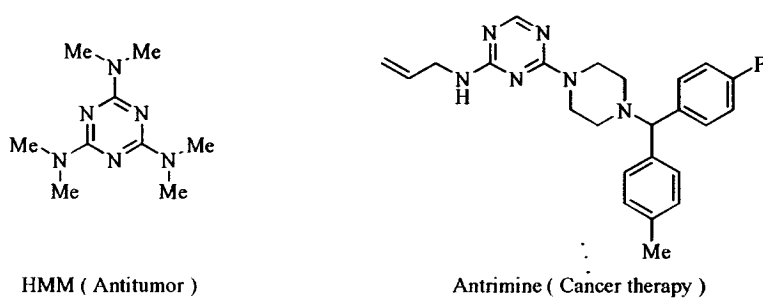
ترکیبات کربوسیكل^۱، مولكول‌های حلقوی هستند که در آنها، حلقه فقط از اتمهای کربن تشکیل شده است، در صورتی که، هتروسیکل^۲ ها، ترکیبات حلقوی هستند که در آنها یک یا چند اتم کربن حلقه با یک یا چند هترو اتم (یعنی اتمی غیر از کربن) جایگزین شده‌اند. [۱]. بیش از نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده دارای حداقل یک جز هتروسیکل هستند. ترکیبات هتروسیکل محدودی استفاده‌ی وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و گیاهی دارای سهم عمده ای هستند. آنها به عنوان شفاف کننده‌ی نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی‌ها و بسیاری از عوامل دیگر به کار می‌روند [۲]. از جمله کاربردهای دیگر هتروسیکل‌ها، می‌توان از علف‌کش‌ها (۱)، قارچ‌کش‌ها (۲)، حشره‌کش‌ها (۳)، رنگ‌ها (۴)، رساناهای آلی (۵) و فراورده‌های دارویی مانند داروی زخم معده (۶) نام برد (شکل ۱) [۳].



شکل ۱- مثال‌هایی از ترکیبات هتروسیکل

1- Carbocyclic compounds
2- Heterocycles

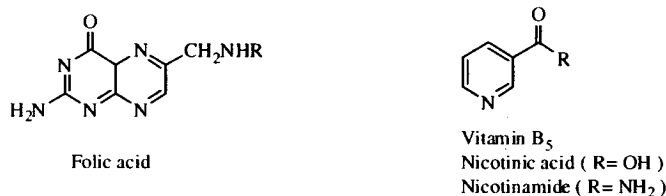
شیمی هتروسیکل منبع تمام‌نشدنی ترکیبات نوین است. ترکیبات نامحدود کربن، هیدروژن و هترواتم می‌تواند به گونه‌ای طراحی شود تا هتروسیکل‌های جدید با خواص بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی گوناگون ایجاد شود. به عنوان مثال می‌توان به هتروسیکل‌های طراحی شده زیر با خواص منحصر به فرد اشاره نمود (شکل ۲) [۴].



شکل ۲- مثال‌هایی از ترکیبات هتروسیکل با خواص بیولوژیکی

برخی ویتامین‌های مهم هم چارچوب هتروسیکلی آروماتیک را دارا می‌باشند (شکل ۳)

[۴].



شکل ۳- مثال‌هایی از ویتامین‌ها

بدلیل وسعت کارایی ترکیبات هتروسیکل و اهمیت ویژه‌ی این ترکیبات در شیمی، همواره و بخصوص در دهه‌های اخیر تلاش‌های زیادی در جهت ارایه و طراحی روش‌های ساده، مناسب و آسان برای سنتز این ترکیبات صورت گرفته است. یکی از این روش‌ها، ارایه‌ی

دسته‌ی ویژه‌ای از واکنش‌های متوالی، واکنش‌های چند جزئی (MCRs)^۱ است. این واکنش‌ها از جمله زمینه‌های جذاب و مورد علاقه‌ی بسیاری از شیمیدانان بوده و امروزه از جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردار می‌باشند. اولین واکنش چند جزئی به وسیله استرکر^۲ در سال ۱۸۵۰ گزارش شد [۵]. به طور کلی واکنش‌هایی که در آنها سه یا تعدادی بیشتری ماده‌ی اولیه برای ایجاد یک محصول به صورت تک ظرف واکنش داده و به طور کار آمد تمام اتم‌های مواد اولیه یا بخشی از آن‌ها با هم متحد می‌گردند تا محصول نهایی را ایجاد نمایند، به عنوان واکنش‌های چند جزئی شناخته می‌شوند.

واکنش‌های چند جزئی به واسطه‌ی داشتن ویژگی‌های منحصر به فردشان از اهمیت بالایی برخوردارند. به عنوان مثال به دلیل ماهیت تک مرحله‌ای، نه تنها هزینه‌های اضافی برای جداسازی و تخلیص فرآورده‌های میانی را ندارند بلکه بهره‌ی واکنش نیز نسبت به واکنش‌های دو یا چند مرحله‌ای بیشتر می‌باشد.

همچنین این گونه واکنش‌ها از گزینش‌پذیری بالایی برخوردار بوده و کاهش زمان و هزینه‌های آزمایشگاهی از مزایای مهم واکنش‌های چند جزئی محسوب می‌شوند. به واسطه‌ی این ویژگی‌ها امروزه گسترش واکنش‌های چند جزئی، جهت تهیه هتروسیکل‌ها حائز اهمیت می‌باشد [۶].

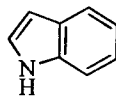
با بررسی و مطالعه‌ی مزایای این واکنش‌ها، در صدد برآمدیم تا در تهیه‌ی مشتقات

جدیدی از اکسیندول، از این دسته واکنش‌ها بهره جوییم.

1- Multi- Component Reactions
2- Strecker

۱-۲- اکسیندول

از جمله هتروسیکل‌های مهم، ترکیب ایندول است. ایندول، بنزوپیرول است که حلقه‌های پیرولی و بنزن از موقعیت ۲ و ۳ با هم در اتصال هستند. ایندول، جامد کریستالی بی‌رنگ (نقطه جوش 254°C و نقطه ذوب $52-54^{\circ}\text{C}$) با بوی ناخوشایند است. ایندول به عنوان یک ترکیب هتروسیکل آروماتیک شناخته شده که در آن زوج الکترون ناپیوندی اتم نیتروژن در آروماتیسیته شرکت می‌کند (شکل ۴) [۷].

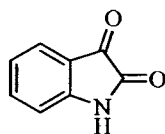


شکل ۴- ساختار ایندول

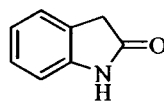
از مهم‌ترین مشتقات ایندول، اکسیندول‌ها هستند. تهیه اکسیندول‌های دارای مرکز استریوژنیک در کرین شماره ۳، هدفی جذاب در سنتز ترکیبات آلی است [۸]. اکسیندول‌ها، ترکیبات یافت‌شده در بافت‌ها و مایعات بدن پستانداران هستند که بیشتر در مرکز سیستم عصبی توزیع شده‌اند، این ترکیبات دامنه وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی را از خود نشان می‌دهند. فعالیت‌های ضدباکتری، ضد قارچ، ضد تشنج، ضد ویروس^۱ و ضد تکثیر^۲ از جمله فواید مهم این ترکیبات است (شکل ۵) [۹].

-
- 1- Antibacterial
 - 2- Antifungal
 - 3- Anticonvulsant
 - 4- Antiviral
 - 5- Antiproliferative

به طور ویژه آیزاتین یا $1H$ -ایندول-۳،۲-دی اون (۷) و اکسیندول یا ایندولین ۲-اون (۸) در قرن ۱۹ به عنوان محصولات بدست آمده از ایندیگو^۱ معرفی شدند. نام دیگر اکسیندول، ایندولون^۲ است [۱۰].



(7)



(8)

شکل ۵

۱-۳- اهمیت دارویی اکسیندول‌ها

بعضی از مشتقات اکسیندول، به عنوان حد واسط بالقوه در سنتز آلکالوئیدها و حد واسط‌های دارویی و داروشناسی بالینی کاربرد دارند [۱۱].

اکسیندول‌ها دارای فعالیت ضد باکتری^۳، ضد قارچ^۴، ضد ویروس^۵ [۱۲]، ضد درد^۶ و ضد التهاب^۷ هستند [۱۳]. همچنین در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله اختلالات عصبی، تومور، HIV [۱۴] و پارکینسون^۸ کاربرد ویژه ای دارند [۱۳]. دو ترکیب زیر مشتقاتی از اکسیندول‌ها هستند که خاصیت ضد سرطان دارند (شکل ۶) [۱۵].

-
- 1- Indigo
 - 2- Indolone
 - 3- Antibacterial
 - 4- Antifungal
 - 5- Antiviral
 - 6- Analgesic
 - 7- Anti inflammatory
 - 8- Parkinson