

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتِ
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتِ
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتِ

دانشگاه لیبان
دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

روش های جدید تهیه مشتقات ایندول

از

همایون طاهری املشی

استاد راهنما

دکتر کورش راد مقدم

استاد مشاور

دکتر فرهاد شیرینی

۱۳۸۷ / ۲ / ۲۱



آذر ۱۳۸۶

۱۰۳۳۱۸

حاصل این تلاش را تقدیم می‌دارم:

مادر همسران و فرزندانم

پدر بزرگوارم

برادر عزیزم

۱۳۸۷ / ۵ / ۲۱

نابرده نخ کنج میسرنی شود

مزد آن گرفت جان برادر که کار کرد

شکر خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است به شکر اندش فریاد نعمت هر نفسی که فرو می رود مدحیست چون بر می آید مفرح ذات پس در هر نفسی دو نعمت موجود است و بر هر نعمتی شکر واجب

از دست زبان که بر آید کز عده شکرش به در آید

اکنون که با عنایت خداوند باری تعالی موفق به گذراندن این دوره از تحصیل و تدوین این پایان نامه گردیدم لازم می دانم از کلیه اساتید و عزیزانی که در انجام آن مرایاری رسانند قدردانی نمایم:

از جناب آقای دکتر او مقدم استاد مجتهد که با زحمات بی شائبه با صبر و حوصله بسیار مرا در انجام این پروژه یاری فرمودند شکر فراوان دارم.

از جناب آقای دکتر شیرینی که مشاورت این پایان نامه را بر عهده داشتند کمال شکر را دارم.

از هیات محترم قضات جناب آقای دکتر مغانی و جناب آقای دکتر فلاح که با پذیرفتن داوری این دفاعیه وقت پر ارزش خود را در اختیارم قرار دادند شکر وافر دارم.

از جناب آقای دکتر قلمی مانده تحصیلات تکمیلی شکرم.

از اساتید گروه شیمی که برداش و آگاهی ام افزودند سپاسگزارم.

از مربیان آزمایشگاه به ویژه سرکار خانم قدس خواه کمال شکر را دارم.

از دوستان عزیزم آقایان شکار سرائی، محمدی، فلاح، یونسی، صمیمی، نیک پند، خانم شریفی و کلیه همکاران محترم آزمایشگاه که در طول این دوره از

محضرشان بهره بردم سپاسگزارم.

از جناب آقای مهندس جلیلوئند به خاطر لگ بایشان صمیمانه سپاسگزارم.

صفحه	عنوان
ر	چکیده فارسی.....
ز	چکیده انگلیسی.....
فصل اول : مقدمه و تئوری	
۲	۱-۱- مقدمه.....
۲	۲-۱ تاریخچه ایندول.....
۲	۱-۲-۱ اهمیت ایندول ها.....
۳	۲-۲-۱ ایندول ها و برخی مشتقات آن.....
۳	۳-۲-۱ واکنش های جانشینی الکترون دوستی ایندول ها.....
۴	۳-۱ اکسیندول ها.....
۵	۴-۱ ایساتین.....
۶	۱-۴-۱ تهیه ایساتین.....
۷	۲-۴-۱ اثرات زیست شناختی و دارویی ترکیبات ایندول، بیس ایندولیل متان و اکسیندول.....
۹	۳-۴-۱ طرز تهیه مشتقات اکسیندول.....
۹	۴-۴-۱ واکنش ایساتین و پیرازولون.....
۹	۵-۴-۱ واکنش ایساتین با ترکیبات آروماتیک در حضور تری فلیک اسید.....
۱۰	۶-۴-۱ واکنش ایساتین و باریتوریک اسید ها.....
۱۰	۷-۴-۱ واکنش ۶،۴-دی برموايساتین و استون.....
۱۰	۸-۴-۱ واکنش ایساتین و ارتو فنیلن دی آمین.....
۱۱	۹-۴-۱ واکنش ایساتین با تیوفن یا پیرول در شرایط اسیدی.....
۱۱	۱۰-۴-۱ واکنش ایساتین و اتیل اکریلات یا اکریلو نیتریل ها.....
۱۱	۱۱-۴-۱ واکنش N -آسیل ایساتین و N -ترشری بوتیل متان سولفون آمید.....
۱۲	۵-۱ واکنش تراکمی ایساتین و استون.....
۱۲	۶-۱ واکنش تراکمی ایساتین و استوفنون.....
۱۳	۷-۱ کاتولوتمیدین ها.....
۱۳	۸-۱ سنتز اسپایرو ایندول ها.....
۱۴	۱-۸-۱ واکنش ایزوسیانید و N -آلکیل ایساتین در حضور استرهای استیلنی.....
۱۴	۲-۸-۱ سنتز اسپایرو پیرولیدین ها.....
۱۶	۳-۸-۱ سنتز اسپایرو ۷-بوتیرو لاکتون اکسیندول با استفاده از کاتالیست مایع یونی.....
۱۶	۴-۸-۱ سنتز اسپایرو-۳،۴- (اتیلن دی اکسی)-۲-اکسیندول کربوکسیلات.....
۱۷	۵-۸-۱ سنتز اسپایرواکسازولین ها.....
۱۸	۶-۸-۱ تولید دیمر اسپایرو ایندول ها به کمک تابش ریز موج.....
۱۸	۷-۸-۱ سنتز ترکیبات اسپایرو با استفاده از کاتالیستهای عناصر واسطه.....

۲۰ ۸-۸-۱ سنتز ترکیبات فلورو اسپایرو ایندول
۲۱ ۹-۸-۱ سنتز ترکیبات اسپایرو ایندول به وسیله واکنش چند جزئی
۲۲ ۱۰-۸-۱ واکنش N -بنزیل ایساتین با دی اتیل آزو دی کربوکسیلات و تری فنیل فسفین در DME خشک
۲۲ ۱۱-۸-۱ واکنش سیکلو پروپان دار کردن در شرایط تابش ریز موج
۲۳ ۱۲-۸-۱ سنتز فضاگزین مشتقات اسپایرو ایندول در شرایط تابش ریز موج
۲۴ ۹-۱ بنز آزین ها
۲۴ ۱-۹-۱ خواص دارویی بنز آزین ها
۲۵ ۱۰-۱ مایعات یونی

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۲۸ ۱-۲ مقدمه
۲۹ ۲-۲ روش تحقیق
۳۱ ۳-۲ سنتز ترکیبات اسپایرو ایندول
۳۶ ۴-۲ سنتز بنز آزین ها
۳۶ ۱-۴-۲ سنتز اتیل ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۳۸ ۲-۴-۲ سنتز متیل ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۴۱ ۳-۴-۲ سنتز اتیل ۷-برمو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۴۳ ۴-۴-۲ سنتز متیل ۷-برمو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۴۵ ۵-۴-۲ سنتز اتیل ۷-فلورو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۴۸ ۶-۴-۲ سنتز متیل ۷-فلورو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۵۰ ۷-۴-۲ سنتز اتیل ۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(۴-فلورو بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۵۴ ۸-۴-۲ سنتز متیل ۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(۴-فلورو بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنز آزین-۴-کربوکسیلات
۵۶ ۵-۲ مقایسه با روشهای دیگر تهیه مشتقات بنز آزین ها
۵۷ ۶-۲ سنتز تصادفی بنز آزین ها توسط واکنش هانش
۵۷ ۷-۲ سنتز ۳-هیدروکسی-۳-(۳-ایندولیل)-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو ایندول
۵۸ ۱-۷-۲ سنتز ۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H1'$ -۳،۳-بی ایندولیل
۵۹ ۲-۷-۲ سنتز ۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H1'$ -۲-متیل-۳،۳-بی ایندولیل
۶۰ ۳-۷-۲ سنتز ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H1'$ -۳،۳-بی ایندولیل
۶۰ ۴-۷-۲ سنتز ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H1'$ -۲-متیل-۳،۳-بی ایندولیل
۶۱ ۵-۷-۲ سنتز ۵-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H1'$ -۳،۳-بی ایندولیل
۶۳ ۶-۷-۲ سنتز ۵-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H1'$ -۲-متیل-۳،۳-بی ایندولیل
۶۴ ۷-۲ مقایسه با روشهای دیگر تهیه مشتقات منو ایندول
۶۶ ۸-۲ نتیجه گیری
۶۸ ۹-۲ پیشنهاد برای کارهای آینده

فصل سوم: کارهای تجربی

- ۷۰ ۳-۱ تکنیک های عمومی
- ۷۰ ۳-۲ روش سنتز ۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-اکسیندول
- ۷۰ ۳-۳ روش سنتز ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-اکسیندول
- ۷۱ ۳-۴ روش سنتز ۵-فلورو-۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-اکسیندول
- ۷۱ ۳-۵ روش سنتز ۳-هیدروکسی-۳-فناسیل(۴-فلورو استو فنون)-اکسیندول
- ۷۲ ۳-۶ روش سنتز N -بتزیل-۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-اکسیندول
- ۷۲ ۳-۷ روش سنتز ۳-هیدروکسی-۳-فناسیل(۴-نیترو استو فنون)-اکسیندول
- ۷۲ ۳-۸ روش سنتز ۳-هیدروکسی-۳-فناسیل(۴-کلرو استو فنون)-اکسیندول
- ۷۳ ۳-۹ روش سنتز N -آسیل-۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-اکسیندول
- ۷۳ ۳-۱۰ روش ۳-هیدروکسی-۳-(۲-اکسو پروپیل)ایندولین-۲-اون
- ۷۳ ۳-۱۱ سنتز اتیل ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vva).....
- ۷۴ ۳-۱۲ سنتز متیل ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vvb).....
- ۷۵ ۳-۱۳ سنتز اتیل ۷-برمو ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vvc).....
- ۷۵ ۳-۱۴ سنتز متیل ۷-برمو-۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vvd).....
- ۷۶ ۳-۱۵ سنتز اتیل ۷-فلورو-۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vve).....
- ۷۷ ۳-۱۶ سنتز متیل ۷-فلورو-۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vff).....
- ۷۸ ۳-۱۷ سنتز اتیل ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(۴-فلورو بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vfg).....
- ۷۹ ۳-۱۸ سنتز متیل ۲،۵-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(۴-فلورو بتزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بتزآزین-۴-کربوکسیلات (vfh).....
- ۸۰ ۳-۱۹ روش تهیه N',N',N,N -ترا متیل گوانیدینیوم تری فلئورومتان سولفونات یا به اختصار TMGTF.....
- ۸۰ ۳-۲۰ روش بازیافت مایع یونی از واکنش.....
- ۸۱ ۳-۲۰-۱ استفاده از آب مقطر $4^{\circ}C$ برای خارج کردن مایع یونی.....
- ۸۱ ۳-۲۰-۲ استفاده از دی اتیل اتر برای استخراج محصول از مایع یونی.....
- ۸۱ ۳-۲۱ سنتز ۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۱'-H-۳-متیل-۳'-بی ایندولیل (v7a).....
- ۸۲ ۳-۲۲ سنتز ۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۱'-H-۲-متیل-۳'-بی ایندولیل (v7b).....
- ۸۲ ۳-۲۳ سنتز ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۱'-H-۳-بی ایندولیل (v7c).....

۸۳ ۲۴-۳ ستتر ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H^{1'}$ -۲'-متیل-۳،۳-بی ایندولیل (۷۸d)
۸۳ ۲۵-۳ ستتر ۵-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H^{1'}$ -۳،۳-بی ایندولیل (۷۸e)
۸۳ ۲۶-۳ ستتر ۵-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۳،۱-دی هیدرو- $H^{1'}$ -۲'-متیل-۳،۳-بی ایندولیل (۷۸f)

فصل چهارم : طیف ها و مراجع

۸۶ طیف ها
۱۳۴ مراجع

فهرست شکل ها

فصل اول

- شکل (۱-۱) کاتینوهای میانی حاصل از حمله الکترون دوستی روی کربن ۲ و کربن ۳..... ۴
- شکل (۲-۱) واکنش ایندول با آزیردین..... ۴
- شکل (۳-۱) خواص زیستی اکسیندولها..... ۵
- شکل (۴-۱) تهیه ایساتین..... ۶
- شکل (۵-۱) واکنش ایساتین و پیرازولون..... ۹
- شکل (۶-۱) واکنش ایساتین با آروماتیک ها..... ۹
- شکل (۷-۱) واکنش ایساتین و باریتوریک اسید..... ۱۰
- شکل (۸-۱) واکنش ۴، ۶-دی بروموایساتین و استون..... ۱۰
- شکل (۹-۱) واکنش ایساتین با ارتوفیلن دی آمین..... ۱۰
- شکل (۱۰-۱) واکنش ایساتین با تیوفن با پیرول در شرایط اسیدی..... ۱۱
- شکل (۱۱-۱) واکنش ایساتین با اتیل اکریلات با اکریلو نیتریل ها..... ۱۱
- شکل (۱۲-۱) واکنش N -آسیل ایساتین و N -ترشری بوتیل متان سولفون آمید..... ۱۲
- شکل (۱۳-۱) واکنش تراکمی ایساتین و استون..... ۱۲
- شکل (۱۴-۱) واکنش تراکمی ایساتین و استوفون..... ۱۳
- شکل (۱۵-۱) کانولو تمیدین ها..... ۱۳
- شکل (۱۶-۱) واکنش ایزوسیانید و N -آلکیل ایساتین در حضور استرهای استیلنی..... ۱۴
- شکل (۱۷-۱) مکانیسم واکنش ایزوسیانید و N -آلکیل ایساتین در حضور استرهای استیلنی..... ۱۴
- شکل (۱۸-۱) سنتز اسپایرو پیرولیدین ها..... ۱۵
- شکل (۱۹-۱) مکانیسم سنتز اسپایرو پیرولیدین ها..... ۱۵
- شکل (۲۰-۱) واکنش ایساتین با ۲-متیل-آمینو-استیک اسید و ترکیب اسفتن کینون..... ۱۶
- شکل (۲۱-۱) سنتز اسپایرو ۲-بوتیرو لاکتون اکسیندول با استفاده از کاتالیست مایع یونی..... ۱۶
- شکل (۲۲-۱) سنتز اسپایرو-۳،۳-اتیلن دی اکسی)-۲-اکسیندول کربوکسیلات..... ۱۷
- شکل (۲۳-۱) سنتز اسپایرواکسازولین ها..... ۱۷
- شکل (۲۴-۱) تولید دیمر اسپایرو ایندول ها به کمک تابش ریز موج..... ۱۸
- شکل (۲۵-۱) سنتز ترکیبات اسپایرو با استفاده از نسل اول کاتالیست های گرابس..... ۱۸
- شکل (۲۶-۱) سنتز ترکیبات اسپایرو با استفاده از کاتالیست نسل دوم گرابس..... ۱۹
- شکل (۲۷-۱) سنتز ترکیبات اسپایرو با استفاده از کاتالیستهای پالادیوم..... ۱۹
- شکل (۲۸-۱) سنتز ترکیبات اسپایرو با استفاده از کاتالیستهای پالادیوم در حضور آلکیل برماید..... ۱۹
- شکل (۲۹-۱) استفاده از یون نقره به عنوان یک عنصر واسطه ی کاتالیست برای سنتز ترکیبات اسپایرو..... ۲۰
- شکل (۳۰-۱) استفاده از یون نقره به عنوان یک عنصر واسطه ی کاتالیست برای سنتز ترکیبات اسپایرو در حلال استون/آب..... ۲۰
- شکل (۳۱-۱) سنتز ترکیبات فلوئورواسپایرو ایندول..... ۲۱
- شکل (۳۲-۱) سنتز ترکیبات اسپایرو ایندول به وسیله واکنش چند جزئی..... ۲۱

- شکل (۱-۳۳) واکنش *N*-بنزیل ایساتین با دی اتیل آزو دی کربوکسیلات و تری فنیل فسفین در DME خشک..... ۲۲
- شکل (۱-۳۴) واکنش سیکلو پروپان دار کردن در شرایط تابش ریز موج..... ۲۳
- شکل (۱-۳۵) مکانیسم واکنش سیکلو پروپان دار کردن در شرایط تابش ریز موج..... ۲۳
- شکل (۱-۳۶) سنتز فضاگزین مشتقات اسپایرو ایندول در شرایط تابش ریز موج..... ۲۴

فصل دوم

- شکل (۲-۱) واکنش اکسیندول و استرهای استیلنی..... ۲۸
- شکل (۲-۲) واکنش ایندول و ایساتین در حضور مایع یونی..... ۲۹
- شکل (۲-۳) واکنش ایساتین و با متیل کتون ها..... ۳۰
- شکل (۲-۴) مکانیسم واکنش اکسیندول و استر استیلنی..... ۳۱
- شکل (۲-۵) مکانیسم واکنش اکسیندول و استر استیلنی و تشکیل بنزآزین ها..... ۳۴
- شکل (۲-۶) واکنش سالیسیل آلدهید با تری فنیل فسفین و یک ترکیب استیلنی..... ۳۴
- شکل (۲-۷) واکنش ۲-هیدروکسی استوفنون با تری فنیل فسفین و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات..... ۳۵
- شکل (۲-۸) واکنش فرآورده های پیرانو پیران و پیرانو کومارین با تری فنیل فسفین و استرهای استیلنی..... ۳۵
- شکل (۲-۹) سنتز اتیل ۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۳۶
- شکل (۲-۱۰) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷a)..... ۳۷
- شکل (۲-۱۱) سنتز متیل ۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۳۹
- شکل (۲-۱۲) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷b)..... ۳۹
- شکل (۲-۱۳) سنتز اتیل ۷-برمو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۴۱
- شکل (۲-۱۴) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷c)..... ۴۱
- شکل (۲-۱۵) سنتز متیل ۷-برمو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۴۳
- شکل (۲-۱۶) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷d)..... ۴۴
- شکل (۲-۱۷) اتیل ۷-فلورو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۴۶
- شکل (۲-۱۸) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷e)..... ۴۶
- شکل (۲-۱۹) سنتز متیل ۷-فلورو-۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۴۸
- شکل (۲-۲۰) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷f)..... ۴۹
- شکل (۲-۲۱) سنتز اتیل ۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(۴-فلورو بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-کربوکسیلات..... ۵۱
- شکل (۲-۲۲) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (۷۷g)..... ۵۲

	شکل (۲۳-۲) سنتز متیل ۵،۲-دی هیدرو-۵-هیدروکسی-۵-(۴-فلورو بنزویل متیل)-۲-اکسو-۱H-بنزآزین-۴-
۵۴	کربوکسیلات.....
۵۵	شکل (۲۴-۲) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (Vh).....
۵۷	شکل (۲۵-۲) مشتق بنزآزین.....
۵۷	شکل (۲۶-۲) سنتز تصادفی بنزآزین ها توسط واکنش هانش.....
۵۸	شکل (۲۷-۲) سنتز ۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۳'-H ^۱ -۳-بی ایندولیل.....
۵۹	شکل (۲۸-۲) سنتز ۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۲'-H ^۱ -۲-متیل-۳'-۳-بی ایندولیل.....
۶۰	شکل (۲۹-۲) سنتز ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۳'-H ^۱ -۳-بی ایندولیل.....
۶۱	شکل (۳۰-۲) سنتز ۵-برمو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۲'-H ^۱ -۲-متیل-۳'-۳-بی ایندولیل.....
۶۱	شکل (۳۱-۲) سنتز ۵-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۳'-H ^۱ -۳-بی ایندولیل.....
۶۲	شکل (۳۲-۲) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (Vh).....
۶۳	شکل (۳۳-۲) سنتز ۵-فلوئورو-۳-هیدروکسی-۲-اکسو-۱-دی هیدرو-۲'-H ^۱ -۲-متیل-۳'-۳-بی ایندولیل.....
۶۳	شکل (۳۴-۲) الگوی احتمالی گسسته شدن فرآورده (Vh).....
۶۴	شکل (۳۵-۲) کوپل کردن ایندول ها و بیس ایندول ها.....
۶۵	شکل (۳۶-۲) تولید فرآورده ی ۳،۳-بیس ایندولیل-۲-اکسیندول.....
۶۵	شکل (۳۷-۲) روش های تهیه اکسیندول ها.....
۶۶	شکل (۳۸-۲) سنتز ۳-هیدروکسی-۳-(۱H-ایندول-۳-یل) ایندولین.....
۶۶	شکل (۳۹-۲) تولید بیس ایندول با استفاده از بستر جامد سیلیکا سولفوریک اسید.....

فهرست جداول

فصل دوم

- جدول (۱-۲): نقاط ذوب ترکیبات ۳-هیدروکسی-۳-(۳-ایندولیل)-۲-اکسو-۱-دی هیدرو ایندول حاصل از واکنش ایساتین با ایندولها..... ۲۹
- جدول (۲-۲): نقاط ذوب ترکیبات ۳-هیدروکسی-۲-اکسیندول های حاصل از واکنش ایساتین با متیل کتونها..... ۳۰
- جدول (۳-۲): بازده بنزآزپین های حاصل از واکنش اکسیندول، آلکیل استیلن کربوکسیلات و تری فنیل فسفین..... ۳۳

روشهای جدید تهیه مشتقات ایندول

همايون طاهري املشي

ایندول به طور یقین یکی از مهمترین و مشهورترین هسته های هتروسیکلی است که در بسیاری از ترکیبات طبیعی و دارویی حضور دارد. ترکیبات بسیاری گزارش شده اند که ساختار آنها از واحد ایندول تشکیل می شود و خاصیت ضد باکتری و ضد قارچ از خود نشان می دهند. میتومایسین ها ایندولهای آنتی بیوتیک طبیعی هستند که خاصیت ضد سرطان نیز دارند. ترکیبات اسپروکسینول اکسیندول سنتزی یا طبیعی دارای اثر زیست شناختی وسیعی هستند. در راستای پژوهشی بر روی سنتز نوین ترکیبات ایندول تحقیق حاضر بر روی سنتز ترکیبات جدید اسپایروسیکلو اکسیندول متمرکز گردید.

در ابتدا تصور می کردیم که ترکیب ۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-۲-اکسیندول حاصل از واکنش افزایشی ایساتین و استوفنون می تواند ضمن واکنش با فرآورده ی افزایشی ۱:۱ تری فنیل فسفین-آلکیل پروپولات از طریق یک واکنش ویتینگ درون مولکولی به تولید فرآورده های جدید اسپایرو اکسیندول بینجامد. اما داده های طیفی فرآورده ها با ساختار مورد انتظار سازگار نبودند. در بررسی جزئیات مجموعه داده های طیفی ساختار جدید ۲-کسو-۱H-بنزآزین برای کلیه فرآورده های سنتز شده محرز گردید. در نتیجه، واکنش ۳-هیدروکسی-۳-فناسیل-۲-اکسیندول با تری فنیل فسفین و آلکیل پروپولات در دمای اتاق منجر به تولید فرآورده های جدید بنزآزین شد. در این واکنش ترکیب تری فنیل فسفین به صورت مصرف نشده در محیط واکنش باقی می ماند اما در صورت عدم استفاده از تری فنیل فسفین واکنشی صورت نمی گیرد. بر پایه این مشاهدات مکاتسمی برای واکنش پیشنهاد گردید، که در آن ترکیب میانی و کلیدی ایلید فسفران پس از تشکیل شدن افزایش بر گروه کربنیل آمیدی را بر گروه کربونیل کونی ترجیح می دهد. توضیحی برای این گزینش غیر منتظره واکنش در پایان نامه آمده است. ساخت هشت فرآورده از این ترکیبات در تحقیق حاضر گواه خوبی برای تکرار پذیری و تعمیم روش حاضر می باشد. ترکیبات گوناگون حاوی حلقه بنزآزین دارای خواص دارویی مفیدی هستند. امید می رود روشی که در این پایان نامه گزارش می شود توسعه مهمی در سنتز بنزآزین های استخلاف شده پدید آورد. بنزآزین هایی که در این پایان نامه گزارش شده اند کاملاً جدید هستند و پیش بینی می کنیم خواص زیست شناختی مهمی داشته باشند.

مایعات یونی به عنوان حلال های سبز و نیز حلال های مناسب برای گستره ای از واکنش های آلی، فراهم آورنده قابلیت کنترل توزیع فرآورده های واکنش، افزایش دهنده بازده واکنش و داشتن بازیافت آسان می توانند جایگزین مناسبی برای حلال های متداول آلی در واکنش های شیمیایی باشند. یکی از اهداف نخست شیمیدان ها تولید منوایندولیل اکسیندول ها در اثر افزایش یک ایندول بر یک مولکول ایساتین بوده است. افزایش ایندول بر ایساتین به وسیله مایع یونی N,N',N,N' -تترا متیل گوانیدینیوم تری فلات به عنوان کاتالیست در این پژوهش انجام گرفته است. از مزیت های این روش می توان به موارد: سهولت استخراج محصول از مخلوط واکنش، عدم استفاده از فلزات سنگین سمی، بازده نسبتاً بالای تولید فرآورده و بالاخره برخلاف روش های سنتزی گذشته به تولید منحصر محصول منوایندولیل اکسیندول اشاره کرد.

کلید واژه ها: مایع یونی، سنتز، ایساتین، ایندول، بنزآزین ها، ۳-ایندولیل اکسیندول

Abstract

New methods in the synthesis of Indole derivatives

Homayuon Taheri Amlashi

The indole moiety is probably the most well-known heterocycle, a common and important feature of a variety of natural products and medicinal agents. Compounds carrying the indole residue, exhibiting antibacterial and antifungal activities, have been extensively reported. Mitomycins are natural indole antibiotics that also have anticancer activities. Spirocyclo-oxindoles, of synthetic or natural origin, have a range of biological activities. As part of a synthetic chemistry project we have been focusing on the synthesis of novel spirocyclo-oxindoles.

In this line, we envisioned that the 3-Hydroxy-3-phenacyl-2-oxindole, which is readily prepared from addition of acetophenone on Isatin, could react with the 1:1 adduct of triphenylphosphine-alkyl propiolate via an intramolecular Wittig reaction to produce new spirooxindoles. However, spectral data were not consistent with the spiro-oxindole structures expected for the products. Detailed inspection of the spectral data has revealed that all the products have the structure of substituted 2-oxo-1H-benzazepine. Thus, 3-hydroxy-3-phenacyl-2-oxindole was reacted with triphenylphosphine and an alkyl propiolate to produce some novel benzazepines at room temperature. Although in this reaction triphenylphosphine remains unconsumed but no products could be obtained in the absence of triphenylphosphine. On the basis of these observations we have proposed a reasonable mechanism through which the postulated transient phosphorane ylide prefers to add to the amidic carbonyl group over the ketonic carbonyl one. An explanation for this preference is also mentioned in this dissertation. The generality of the method has been proved by synthesis of several derivatives of the products (8 samples). Many substances that include the benzazepine moiety possess useful properties. Therefore, it seems timely to develop new syntheses of functionally substituted benzazepines. The present work proposes a new method for constructing the benzazepine systems which we anticipate to have interesting biological effects.

Ionic liquids which have been widely used as green solvents, are suitable for a range of organic reactions and provide possibilities such as control of product distribution, enhanced rate and/or reactivity and ease of product recovery. Coupling of indole and isatin has been one of the first aims of pioneer chemists. We introduce here an elegant novel method for that aim using *N,N,N',N'*-tetramethylguanidinium triflate as a new catalyst and an ionic liquid-solvent. The method has the advantages of; ease of product recovery, not using toxic heavy metal elements, having high yields of products and unlike the previously reported methods solely produces the monoindolyloxindoles.

Key words: Ionic liquid, synthesis, Isatin, Indole, benzazepines, 3-indolyloxindole.

فصل اول

مقدمه و تئوری

۱-۱ مقدمه

تحقیق در زمینه ی شیمی ایندول ها امروزه گسترش قابل توجهی یافته است. ساختار ایندول در ترکیبات طبیعی فراوانی مشاهده می شود، بطوریکه تاکنون بیش از ۱۰۰۰ آلکالوئید مشتق ایندول شناخته شده اند. بسیاری از این ترکیبات طبیعی هستند و خواص صنعتی یا زیست شناختی مهمی دارند. برای نمونه، محلول رقیق ایندول بوی خوشی دارد و از اینرو در عطر سازی مورد استفاده قرار می گیرد. هورمون سرتونین مشتقی از ایندول است و رنگ آبی پارچه های جین مشتقی از ایندول به نام آبی ایندیگو است [۱].

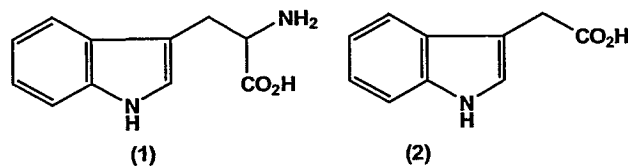
۲-۱ تاریخچه ایندول

ایندول نخستین بار در سال ۱۸۶۶ توسط آدولف فون بایر^۱ از کاهش ایساتین به دست آمد. امروزه ایندول عموماً از پیرولیز اکسیندول به کمک پودر روی تهیه می شود. در سال ۱۹۳۰، با پی بردن به اینکه ترکیبات مهمی از جمله هتروکسین^۲ (هورمون رشد گیاهی)، آمینواسیدهای تریتوفان و گروه های گوناگونی از آلکالوئید ها ی مهم مشتقات ایندول هستند، مجدداً توجه پژوهشگران به شیمی ایندول تقویت شد. نام ایندول از ترکیب دو کلمه ی ایندیگو^۳، و اولئوم^۴ مشتق شده است. ایندول نام های دیگری مانند ۲،۳-بنزوپیروول، کتول و ۱-بنزآزول نیز دارد.

۱-۲-۱ اهمیت ایندول ها

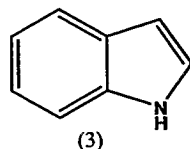
ایندول هسته ی تشکیل دهنده ترکیبات طبیعی مهمی است. تریتوفان یا ۲-آمینو-۳-(۳-ایندولیل) پروپونیک اسید (۱) از آمینواسید های اساسی موجود در طبیعت است. گیاهان پایه بلند می توانند تریتوفان را به هتروکسین (ایندول-۳-استیک اسید) (۲) که یک هورمون گیاهی است، تبدیل کنند.

^۱ Adolf Von Baeyer^۲ Heteroauxin^۳ Indigo^۴ Oleum



۱-۲-۲ ایندول ها و برخی مشتقات آن

جوش اتمهای C_2 و C_7 پیرول به بنزن ترکیب بنزوپیرول (۳) را به وجود می آورد که به ایندول معروف است. ایندول یک سیستم آروماتیک ۱۰ الکترونی است، و عدم استقرار جفت الکترون غیر پیوندی نیتروژن برای خصلت آروماتیکی آن ضروری است و به این دلیل ایندول یک باز ضعیف با $pK_a = -3/63$ است [۲].



ایندول و آلکیل ایندولهای ساده جامد های کریستالی بی رنگ با در صدی از معطر بودن همچون نفتالین می باشند. اکثر ایندول های ساده به صورت تجاری در دسترس هستند. بعنوان مثال ایندول از قرار گرفتن ارتو-اتیل آنیلین در فاز گازی و دمایی بالا که منجر به واکنش حلقه سازی تهیه می شود. ارتو-اتیل آنیلین نیز به نوبه خود از ارتو نیترو اتیل بنزن بدست می آید و در نهایت ارتو نیترو اتیل بنزن محصول جانبی^۱ سنتز کلرامفنیکل^۲ است.

ترکیبات ایندول اکثرا در هوای آزاد دارای پایداری خوبی هستند به استثنای ایندول هایی که در موقعیت C_7 دارای گروه آلکیل ساده می باشند. بعنوان مثال ۲-متیل ایندول در شرایط آزاد دستخوش اکسیداسیون خود به خودی^۳ می گردد حتی اگر در درون ظرف سیاه رنگ قرار بگیرد.

۱-۲-۳ واکنش های جانشینی الکترون دوستی ایندول ها

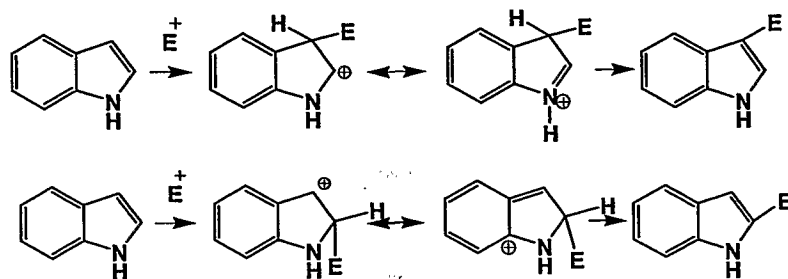
ایندول یک ترکیب هتروسیکل هسته دوست است و به آسانی با الکترون دوست ها وارد واکنش می شود. مکان مناسب برای واکنش الکترون دوستی بر خلاف پیرول به جای کربن شماره ۲ کربن شماره ۳ است. کاتیون تشکیل شده از طریق حمله ی

^۱ By product

^۲ Chloramphenicol

^۳ Auto oxidation

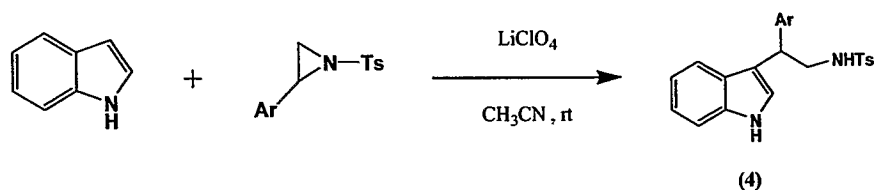
الکترون دوستی بر روی کرین ۳ پایدارتر از کاتیون حاصل از حمله روی کرین ۲ است، زیرا بار مثبت می تواند بدون استفاده از سامانه ی π حلقه ی بتزی، عدم استقرار یابد شکل (۱-۱).



شکل (۱-۱) کاتیونهای میانی حاصل از حمله الکترون دوستی روی کرین ۲ و کرین ۳

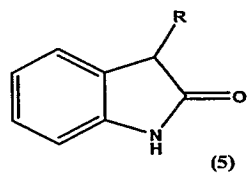
به این ترتیب ایندول می تواند به عنوان هسته دوست با آزیردین، کینون ها، آسیل کلریدها، ۱،۳-دوقطبی ها، کتون ها و ترکیبات غیراشباع- β,α واکنش دهد [۳].

برای نمونه از واکنش ایندول با *N*-توسیل آزیردین در حضور کاتالیست LiClO_4 محصول (۴) با راندمان بالا تشکیل می شود. شکل (۲-۱) [۴].



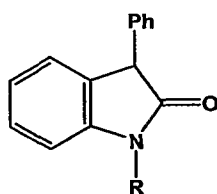
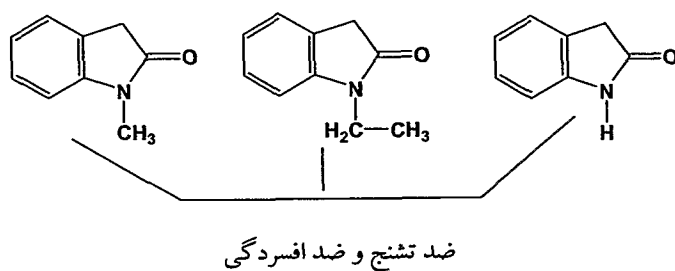
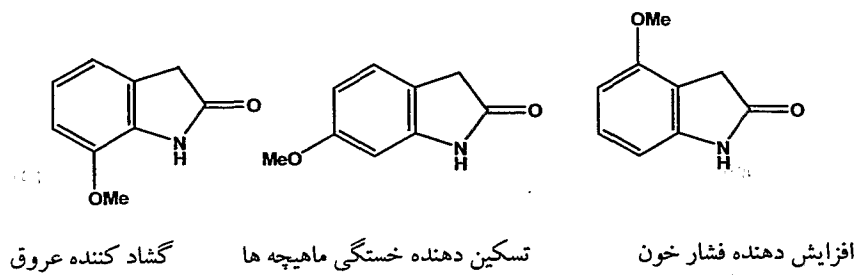
شکل (۲-۱) واکنش ایندول با آزیردین

۱-۳ اکسیندول ها



به ترکیباتی که ساختار (۵) را دارند اکسیندول گفته می شود

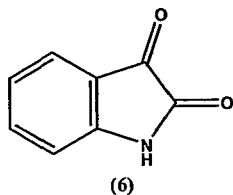
اکسیندولها اغلب خواص زیست شناختی جالبی داشته اند به برخی از این خواص در شکل ۱-۳ اشاره شده است [۵].



شکل (۱-۳) خواص زیستی اکسیندولها

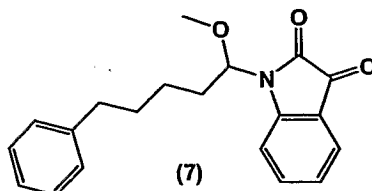
۱-۴ ایساتین

ایساتین یا (۱H-۱-بندول-۲،۳-دی اون) (۶) نخستین بار در سال ۱۸۴۱ توسط لارنت و اردمن^۱ از اکسایش ایندیگو به وسیله ی اسید نیتریک و اسید کرومیک ساخته شد.



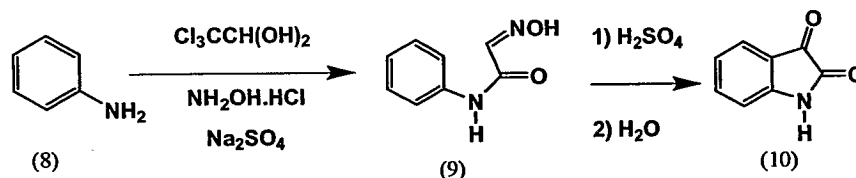
^۱ Laurent & Erdman

در طبیعت ایساتین در تیره گیاهان ایساتیس^۱ واقع در منطقه ی کلاتس دیس کالریندل^۲ یافت می شود و در انسان نیز به عنوان یکی از مواد حاصل از متابولیسم آدرنالین وجود دارد. مشتقات ایساتین در گیاهان زیادی وجود دارد برای نمونه می توان به آلکالوئیدهای ملوساتین^۳ و متوکسی فنیل پنتیل ایساتین^۴ (۷) که از یک گیاه در ناحیه کاراییب به نام ملوچیا تومتوسا^۵ استخراج می شود اشاره کرد. ایساتین همچنین در عصاره کولا^۶ وجود دارد [۶].



۱-۴-۱ تهیه ایساتین

روش های بسیار متنوعی برای سنتز ایساتین وجود دارد، اما متداول ترین روش، سنتز سندمیر^۷ است. در این سنتز از واکنش آنیلین (۸) با کلرال هیدرات و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در محلول آبی سدیم سولفات (شکل ۱-۴) ابتدا محصول (۹) تولید می شود که سپس در مجاورت اسید سولفوریک غلیظ فرآورده ایساتین (۱۰) با بازده ی ۷۵٪ تولید می شود [۷].



شکل (۱-۴) تهیه ایساتین

این روش به لحاظ ارزانی، در دسترس بودن مواد اولیه همچنین بهره بالا از اهمیت اقتصادی مطلوبی برخوردار است.

^۱ Isatis

^۲ Calanth discolor LINDL

^۳ Melosatin

^۴ Methoxy phenylpentyl isatin

^۵ Melochia tomentosa

^۶ Coal tar

^۷ Sandmeyer