

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۱۲۷۲۳

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش آلی

سنتز چند مشتق جدید هتروسیکل شش عضوی نیتروژن دار

از:

علیرضا شرافتی

استاد راهنما:

دکتر کورش رادمقدم

استاد مشاور:

دکتر محمدرضا یزدانبخش

۱۳۸۸ / ۳ / ۲

بهمن ماه ۱۳۸۷

دفتر اطلاع رسانی دانشکده  
شیمی



۱۱۳۷۶۳

تقدیم به آنان که ناتوان شدند تا من به توانایی برسم

مویشان سپید شد تا در اجتماع رو سپید شوم

و عاشقانه سوختند تا رو منگر را هم باشند و کرم با نخش وجودم

پدر و مادر عزیزم

به پاس صبوری و کجک های بی دریغشان.....

## تقدیر و تشکر:

به نام یزدان پاک و آفریننده جهان هستی که هیچ باغ اندیشه ای بدون باران عنایتش سر سبز نخواهد شد و هیچ نهال آرزویی بدون خواست و مشیت او به بار نخواهد نشست شاکر خداوند بخشنده ای هستم که ستایش را به من آموخت تا بتوانم این نعمتش را به کسانی که راهنمایان و همگامان من در به ثمر رسیدن این پایان نامه بودند هدیه کنم.

## با تشکر فراوان:

از خانواده عزیزم به خاطر همه محبت ها و حمایت های بی دریغشان.  
از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر کورش رادمقدم که همواره در پیشبرد این پایان نامه صبورانه راهنما و مشوق من بودند.

از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر محمد رضا یزدانبخش که مشاورت این پایان نامه را بر عهده داشتند.

از استادان گرامی آقایان دکتر نصرت ا... محمودی و دکتر فرهاد شیرینی داوران محترم پایان نامه.

جناب آقای دکتر بهرام قلمی نماینده محترم تحصیلات تکمیلی.

دوستان و همکاران عزیزم آقایان: فلاح، نیک پسند، موسی زاده، یوسفی، افتخاری، پورامیر، داداشی، کیانی،

ضرابی، مرادی، محمدی، خورشیدی و دکتر صمیمی

خانمها: شریفی، توتچی، رئوفی، عابدینی، یوسف تبار، زارع

صفحه	عنوان
ذ	چکیده فارسی
ر	چکیده انگلیسی

## فصل اول: مقدمه و تئوری

۲	۱-۱) سنتز سه جزئی مشتقات هتروسیکل نیتروژن دار
۳	۲-۱) پیریدین
۳	۱-۲-۱) سنتز مشتقات پیریدوپیریمیدین
۵	۲-۲-۱) سنتز پیرولوپیریدین
۶	۳-۲-۱) سنتز مشتقات ایمیدازوپیریدین
۷	۳-۱) ایزوکینولین
۸	۱-۳-۱) سنتز مشتقات پیریمیدوایزوکینولین
۹	۲-۳-۱) سنتز دی هیدروایزوکینولین
۱۱	۳-۳-۱) سنتز ایندولو ایزوکینولین
۱۲	۴-۳-۱) سنتز با استفاده از واکنش ها ی پشته ای
۱۵	۴-۱) کینولین
۱۵	۱-۴-۱) سنتز اکسازینوکینولین
۱۸	۲-۴-۱) سنتز پیریدوکینولین
۲۰	۳-۴-۱) سنتز فوروکینولین
۲۱	۴-۴-۱) آسیل دار کردن کینولین و ایزوکینولین
۲۲	۵-۴-۱) سنتز مشتقات اسپیروکینولین
۲۵	۵-۱) دی آزین ها
۲۶	۱-۵-۱) سنتز مشتقات فتال هیدرازین

۲-۵-۲) سنتز فوروپیریمیدین ..... ۲۹

### فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۲) هدف تحقیق ..... ۳۰

۲-۲) سنتز هتروسیکل‌های جدید متشکل از هسته های پیروول و پیریدین / ایزو کینولین ..... ۳۰

۱-۲-۲) سنتز دی متیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱a)] ..... ۳۳

۲-۲-۲) سنتز دی اتیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱b)] ..... ۳۵

۳-۲-۲) سنتز دی اتیل ۲-۱-((H1))-پیروول-۱-ایل) ایزو کینولین-۲-یل [مالغات (۱۲۱c)] ..... ۳۷

۴-۲-۲) سنتز دی اتیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۴-اتیل-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱d)] ..... ۴۰

۵-۲-۲) سنتز دی متیل ۲-۱-((H1))-پیروول-۲-ایل) ایزو کینولین-۲-یل [مالغات (۱۲۱e)] ..... ۴۱

۳-۲) نتیجه گیری ..... ۴۴

۴-۲) پیشنهاد برای کارهای آینده ..... ۴۵

### فصل سوم: کارهای تجربی

۱-۳) تکنیک های عمومی ..... ۴۶

۲-۳) روش تهیه دی متیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱a)] ..... ۴۶

۳-۳) روش تهیه دی اتیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱b)] ..... ۴۷

۴-۳) روش تهیه دی اتیل ۲-۱-((H1))-پیروول-۱-ایل) ایزو کینولین-۲-یل [مالغات (۱۲۱c)] ..... ۴۸

۵-۳) روش تهیه دی اتیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۴-اتیل-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱d)] ..... ۴۸

۶-۳) روش تهیه ترکیب دی متیل ۲-۱-((H1))-پیروول-۲-ایل) ایزو کینولین-۲-یل [مالغات (۱۲۱e)] ..... ۴۹

### فصل چهارم: طیف ها

طیف IR ترکیب دی متیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱a)] ..... ۵۱

طیف <sup>1</sup>H-NMR ترکیب دی متیل ۲-۲-((H1))-پیروول-۱-ایل) پیریدین-۱-یل [مالغات (۱۲۱a)] ..... ۵۱

۵۲	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب دی متیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱a).....
۵۳	طیف جرمی ترکیب دی متیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱a).....
۵۳	طیف IR ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱b).....
۵۴	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱b).....
۵۵	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱b).....
۵۶	طیف جرمی ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱b).....
۵۶	طیف IR ترکیب دی اتیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱c).....
۵۷	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب دی اتیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱c).....
۵۸	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب دی اتیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱c).....
۵۸	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب دی اتیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱c).....
۵۹	طیف جرمی ترکیب دی اتیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱c).....
۶۰	طیف IR ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۴-اتیل-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱d).....
۶۰	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۴-اتیل-۱-ایل)پیریدین-۱-(H۲)-ایل] مالئات (۱۲۱d).....
۶۱	طیف FT-IR ترکیب دی متیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۲-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱e).....
۶۲	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب دی متیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۲-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱e).....
۶۳	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب دی متیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۲-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱e).....
۶۴	طیف جرمی ترکیب دی متیل ۲-۱-۱-((H۱))-پیرول-۲-ایل)ایزوکینولین-۲-(H۱)-ایل] مالئات (۱۲۱e).....

## جدول، مراجع و ضمائم

۴۳	جدول ۱-۲ مشخصات ترکیبات سنتز شده.....
۶۵	مراجع.....
۶۹	ضمائم.....

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ برخی ترکیبات مفید مشتق شده از هتروسیکل های شش عضوی نیتروژن دار	۱
شکل ۲-۱ حلقه افزایشی ۴،۱-دو قطبی پیریدین و دی متیل استیلن دی کربوکسیلات	۲
شکل ۳-۱ برخی ترکیبات معروف مشتق شده از پیریدین	۳
شکل ۴-۱ سنتز مشتقات پیریدوپیریمیدین	۳
شکل ۵-۱ مکانیسم سنتز مشتقات پیریدوپیریمیدین	۴
شکل ۶-۱ سنتز پیرولوپیریدین	۵
شکل ۷-۱ مکانیسم سنتز پیرولوپیریدین	۵
شکل ۸-۱ سنتز ترکیب ۳-آمینوایمیدازو[۱،۲- <i>b</i> ]پیریدین	۶
شکل ۹-۱ سنتز ترکیب ۱ <i>H</i> -ایمیدازول-۴-یل پیریدین	۶
شکل ۱۰-۱ مکانیسم سنتز ترکیب ۱ <i>H</i> -ایمیدازول-۴-یل پیریدین	۷
شکل ۱۱-۱ برخی ترکیبات معروف مشتق شده از ایزوکینولین	۸
شکل ۱۲-۱ سنتز مشتقات پیریمیدوایزوکینولین	۸
شکل ۱۳-۱ مکانیسم سنتز مشتقات پیریمیدوایزوکینولین	۹
شکل ۱۴-۱ سنتز دی متیل ۲،۱-دی هیدروایزوکینولین	۹
شکل ۱۵-۱ مکانیسم سنتز دی متیل ۲،۱-دی هیدروایزوکینولین	۱۰
شکل ۱۶-۱ سنتز دی هیدروایزوکینولین	۱۰
شکل ۱۷-۱ مکانیسم سنتز دی هیدروایزوکینولین	۱۱
شکل ۱۸-۱ سنتز ایندولوایزوکینولین	۱۱
شکل ۱۹-۱ سنتز ایندولوایزوکینولین	۱۲
شکل ۲۰-۱ سنتز مشتقات ایزوکینولین با استفاده از واکنش های پشته ای	۱۳
شکل ۲۱-۱ مکانیسم سنتز مشتقات ایزوکینولین با استفاده از واکنش های پشته ای	۱۳
شکل ۲۲-۱ تاثیر ممانعت فضایی و جلوگیری از انجام واکنش پشته ای	۱۵
شکل ۲۳-۱ داروهای کینولینی	۱۵



- شکل ۱-۲۴ سنتز اکسازینو کینولین ..... ۱۶
- شکل ۱-۲۵ مکانیسم سنتز اکسازینو کینولین ..... ۱۶
- شکل ۱-۲۶ سنتز اکسازینو کینولین ..... ۱۷
- شکل ۱-۲۷ سنتز اسپيرو اکسازینو کینولین ..... ۱۷
- شکل ۱-۲۸ سنتز اکسازینو کینولین با استفاده از ارتوکینون ..... ۱۸
- شکل ۱-۲۹ سنتز پیریدو کینولین با استفاده از اتیل سیانو استات ..... ۱۹
- شکل ۱-۳۰ مکانیسم سنتز پیریدو کینولین ..... ۱۹
- شکل ۱-۳۱ سنتز پیریدو کینولین با استفاده از مالونیتریل ..... ۲۰
- شکل ۱-۳۲ سنتز فورو کینولین ..... ۲۰
- شکل ۱-۳۳ مکانیسم سنتز فورو کینولین ..... ۲۱
- شکل ۱-۳۴ آسیل دار کردن کینولین ..... ۲۲
- شکل ۱-۳۵ آسیل دار کردن ایزو کینولین ..... ۲۲
- شکل ۱-۳۶ سنتز مشتقات اسپيرو ایزو کینولین ..... ۲۲
- شکل ۱-۳۷ مکانیسمی برای سنتز مشتقات پیرانو کینولین ..... ۲۳
- شکل ۱-۳۸ مکانیسم هم ارز دیگری برای سنتز مشتقات پیرانو کینولین ..... ۲۴
- شکل ۱-۳۹ سنتز مشتقات اسپيرو کینولین با استفاده از ایزاتین ..... ۲۴
- شکل ۱-۴۰ تاثیر ممانعت فضایی بر سنتز مشتقات اسپيرو کینولین ..... ۲۵
- شکل ۱-۴۱ داروهای پیریمیدینی ..... ۲۶
- شکل ۱-۴۲ سنتز مشتقات فتال هیدرازین با استفاده از ایزو کینولین ..... ۲۶
- شکل ۱-۴۳ مکانیسم سنتز مشتقات فتال هیدرازین ..... ۲۷
- شکل ۱-۴۴ سنتز مشتق فتال هیدرازین با استفاده از  $N$ -متیل ایمیدازول ..... ۲۷
- شکل ۱-۴۵ تاثیر استر های استیلنی در سنتز مشتقات فتال هیدرازین ..... ۲۷
- شکل ۱-۴۶ سنتز مشتقات فتال هیدرازین در حضور کینولین ..... ۲۸
- شکل ۱-۴۷ مکانیسم سنتز مشتقات فتال هیدرازین در حضور کینولین ..... ۲۸
- شکل ۱-۴۸ سنتز فوروپیریمیدین ..... ۲۹

- شکل ۱-۴۹ مکانیسم سنتز فوروپیریمیدین ..... ۲۹
- شکل ۲-۱ ایندولوایزوکینولین ..... ۳۰
- شکل ۲-۲ طرح کلی سنتز ترکیبات (۱۲۱a-d) ..... ۳۰
- شکل ۲-۳ مکانیسم واکنش سنتز ترکیبات (۱۲۱a-d) ..... ۳۲
- شکل ۲-۴ طرح کلی سنتز ترکیب (۱۲۱e) ..... ۳۲
- شکل ۲-۵ مکانیسم واکنش سنتز ترکیب (۱۲۱e) ..... ۳۳
- شکل ۲-۶ سنتز دی متیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل-پیریدین-۱-((H۲))-ایل [مالئات (۱۲۱a)] ..... ۳۳
- شکل ۲-۷ نحوه ی احتمالی تشکیل قطعات یونی مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب دی متیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل-پیریدین-۱-((H۲))-ایل [مالئات (۱۲۱a)] ..... ۳۴
- شکل ۲-۸ سنتز دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل-پیریدین-۱-((H۲))-ایل [مالئات (۱۲۱b)] ..... ۳۵
- شکل ۲-۹ نحوه ی احتمالی تشکیل قطعات یونی مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۱-ایل-پیریدین-۱-((H۲))-ایل [مالئات (۱۲۱b)] ..... ۳۷
- شکل ۲-۱۰ سنتز دی اتیل ۲-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل-ایزوکینولین-۲-((H۱))-ایل [مالئات (۱۲۱c)] ..... ۳۸
- شکل ۲-۱۱ نحوه ی احتمالی تشکیل قطعات یونی مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب دی اتیل ۲-۱-((H۱))-پیرول-۱-ایل-ایزوکینولین-۲-((H۱))-ایل [مالئات (۱۲۱c)] ..... ۳۹
- شکل ۲-۱۲ سنتز دی اتیل ۲-۲-((H۱))-پیرول-۴-تیل-۱-ایل-پیریدین-۱-((H۲))-ایل [مالئات (۱۲۱d)] ..... ۴۰
- شکل ۲-۱۳ سنتز دی متیل ۲-۱-((H۱))-پیرول-۲-ایل-ایزوکینولین-۲-((H۱))-ایل [مالئات (۱۲۱e)] ..... ۴۱
- شکل ۲-۱۴ نحوه ی احتمالی تشکیل قطعات یونی مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب دی متیل ۲-۱-((H۱))-پیرول-۲-ایل-ایزوکینولین-۲-((H۱))-ایل [مالئات (۱۲۱e)] ..... ۴۲

سنتز چند مشتق جدید هتروسیکل شش عضوی نیتروژندار

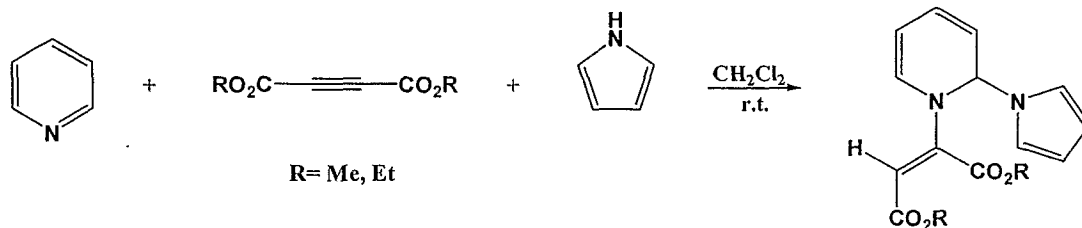
علیرضا شرافتی

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<sub>12</sub>، سیتوکروم های مختلف و رنگدانه های صفراوی 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. در این راستا به سنتز برخی ترکیبات حاوی پیرول از طریق جانشینی الکتروندوستی پیرول با زوج یون حاصل از افزایش پیریدین به استرهای استیلنی اقدام نمودیم. در پروژه افزایش پیرول به حدواسط زوج یونی حاصل از استراستیلنی و پیریدین در شرایط ملایم و در یک واکنشگاه را گزارش می کنیم که منجر به تهیه برخی ترکیبات جدید ۱-۲، دو استخلافی ۱-۲، دی هیدروپیریدین گردیده است. 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.

هنگامی که ایزوکینولین به جای پیریدین در شرایط یکسانی مورد استفاده قرار گرفت فرآورده ایی حاصل از اتصال پیرول به موقعیت ۱- ایزوکینولین به وجود آمد، با این تفاوت که جفت شدن در موقعیت ۲- پیرول اتفاق افتاد.

کلید واژه: سنتز؛ پیریدین؛ ایزوکینولین؛ پیرول؛ استراستیلنی.



## Synthesis of some new derivatives of six-membered nitrogen containing heterocycles

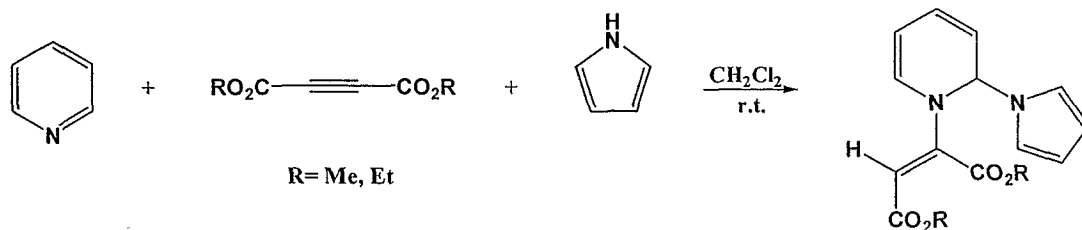
Alireza Sherafati

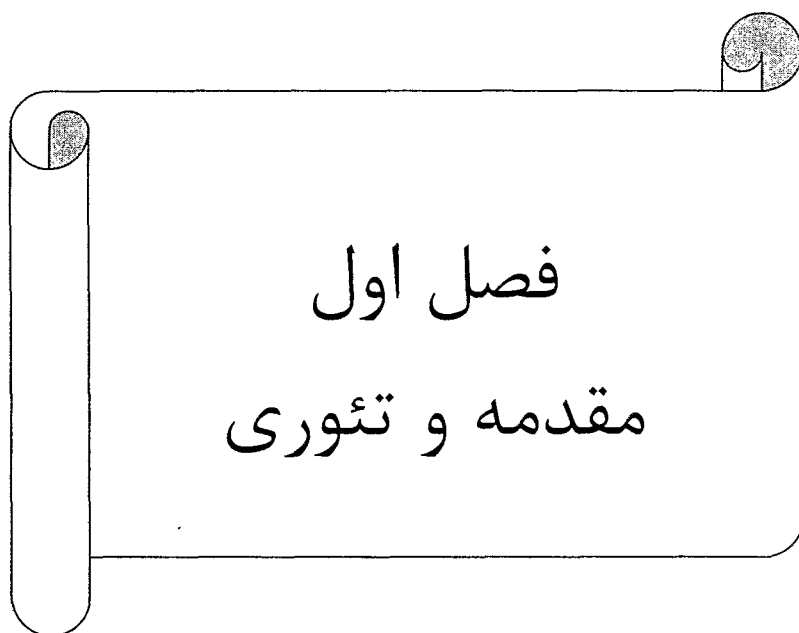
### Abstract:

Pyrrole 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 B<sub>12</sub>, various cytochromes, and bile pigments to incorporating in biologically active marine alkaloids. Inspired by these fascinating features much interests have been drawn towards 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 this line we planned to synthesize some novel pyrrole containing compounds via electrophilic substitution of pyrrole with the zwitterionic adduct of pyridine and an acetylenic ester. Herein we report a smooth addition of pyrrole onto an adduct derived from acetylenic ester and pyridine in one-pot procedure leading to production of some novel 1,2-disubstituted 1,2-dihydropyridines. This reaction proceeds simply by mixing the three reactants in dichloromethane solution without any stimulation or use of catalysts.

Similarly, isoquinoline underwent coupling at 1-position with pyrrole under the same reaction conditions when used in place of pyridine with the exception that the coupling to 2-position of pyrrole was occurred

**Keyword:** Synthesis; Pyridine; Isoquinoline; Pyrrole; Acetylenic ester.





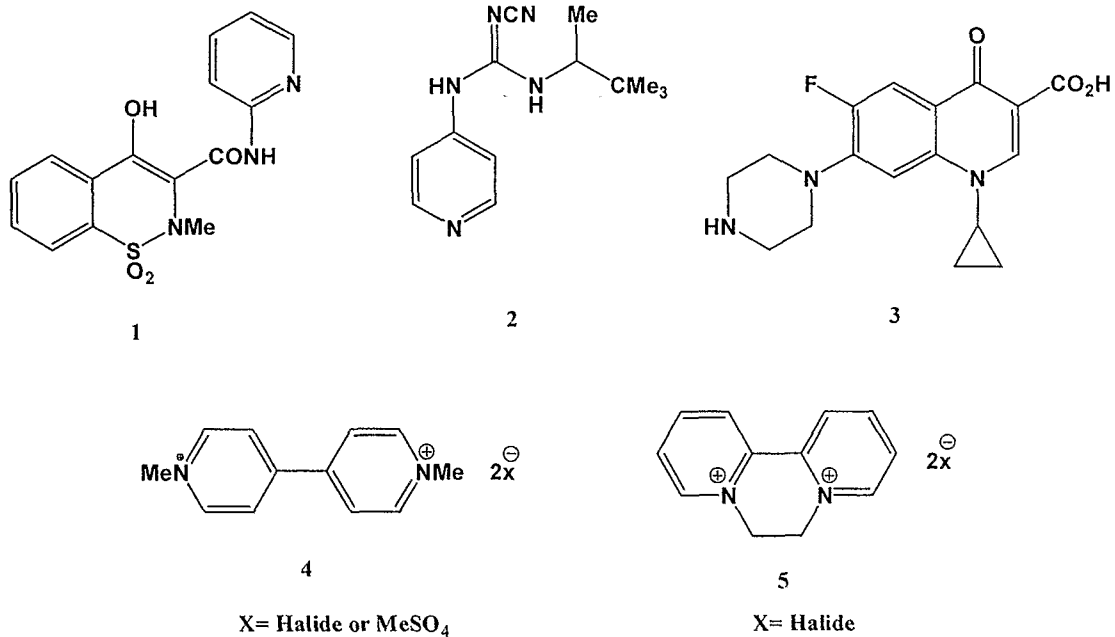
# فصل اول

مقدمه و تئوری

## مقدمه

ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار جایگاه ویژه ای را از دیدگاه سنتزی در شیمی آلی به خود اختصاص داده اند. این ترکیبات به عنوان حدواسط های سنتزی و مواد فعال زیستی نظر شیمیدان ها و بیوشیمیست ها را به خود جلب کرده اند. هتروسیکل هایی که اتم نیتروژن سر پل دارند جزء ساختاری دسته ی مهمی از ترکیبات طبیعی را تشکیل می دهند. به گونه ای که تاثیر برخی از آنها در فعالیت های مفید زیستی غیر قابل انکار است [۱-۲].

اثرات دارویی متنوعی از برخی مشتقات هتروسیکل شش عضوی نیتروژن دار مشاهده شده اند برای نمونه پیروکسیکام<sup>۱</sup>، یک داروی ضد التهاب است. پیناسیدیل<sup>۲</sup>، برای کاهش فشار خون به کار می رود [۳]. سیپروفلوگزاسین<sup>۳</sup>، به عنوان داروی ضد باکتری مورد استفاده قرار می گیرد [۴]. همچنین آفت کش های گیاهی مانند پارکوات<sup>۴</sup>، و دی کوات<sup>۵</sup>، در زمره ی این ترکیبات قرار دارند [۵] (شکل ۱-۱).



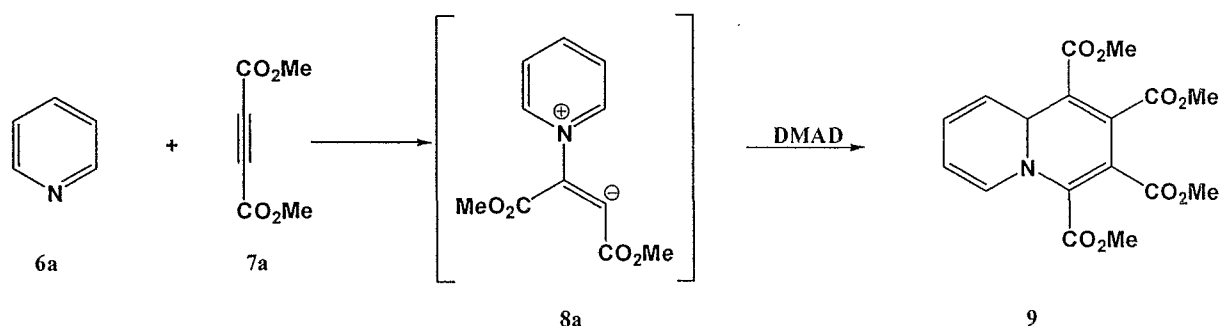
(شکل ۱-۱)

- 1) Piroxicam
- 2) Pinacidil
- 3) Ciprofloxacin
- 4) Paraquat
- 5) Diquat

## ۱-۱) سنتز سه جزئی مشتقات هتروسیکل نیتروژن دار

با کار تاریخی و بسیار جالب هویسجن<sup>۶</sup> در مورد حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی بنای سنتز طیف وسیعی از هتروسیکل های پنج عضوی پایه گذاری شد [۶-۷]. به دنبال ابتکار هویسجن طرح مشابهی برای سنتز هتروسیکل های شش عضوی با استفاده از حدواسط های ۴،۱-دوقطبی بسط پیدا کرد [۸]. در این شیوه ی سنتزی ترکیبات آزا-آروماتیک به وسیله ی آسیل کلراید یا دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (DMAD)<sup>۷</sup> فعال می شوند و به حدواسط های مهمی برای ساخت آلکالوئیدهای نیتروژن دار تبدیل می شوند [۹-۱۱]. در سال ۱۹۳۲ دیلز و آلدرا<sup>۸</sup> نشان دادند که پیریدین، ۶a، به آرامی با DMAD، ۷a، واکنش داده و به یک فراورده ی افزایشی ناشناخته تبدیل می شود [۱۲].

در دهه های بعد اچسون<sup>۹</sup> موجودیت حدواسط ۴،۱-دو قطبی را با به دام انداختن آن به وسیله ی کربن دی اکسید به اثبات رساند [۱۳] (شکل ۱-۲).



(شکل ۱-۲)

بحثی که به طور اختصاصی در این پایان نامه مورد بررسی قرار گرفته است واکنش هتروسیکل های شش عضوی نیتروژن دار با استیلن های فعال می باشد

6) Huisgen

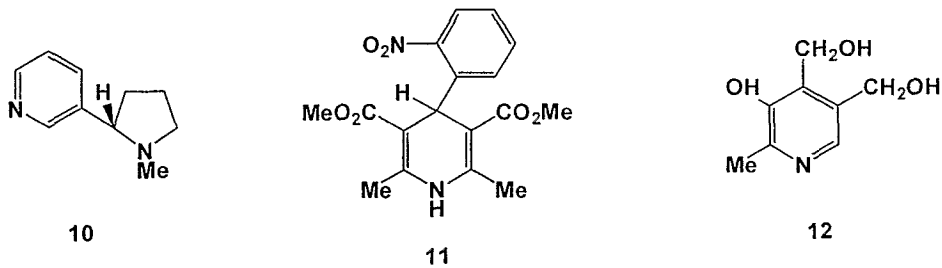
7) Dimethyl acetylenedicarboxylate

8) Diels-Alder

9) Acheson

## ۲-۱) پیریدین

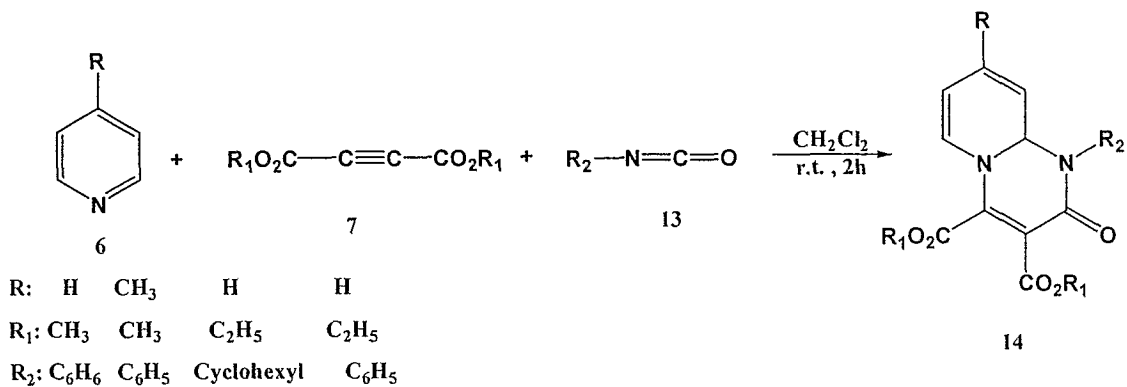
پیریدین به صورت طبیعی در ترکیبات مختلفی یافت می شود که معروف ترین نمونه ی شناخته شده ی آن نیکوتین<sup>۱۰</sup> تنباکو،<sup>۱۰</sup> است [۱۴]. نیفدیپین<sup>۱۱</sup>، یک داروی مشتق شده از پیریدین است که در درمان آنژین موثر می باشد. پیریدوکسول<sup>۱۲</sup> یا ویتامین B<sub>6</sub>،<sup>۱۲</sup> که در مخمر وجود دارد یک افزودنی مهم غذایی است [۱۵] (شکل ۳-۱).



شکل (۳-۱)

## ۱-۲-۱) سنتز مشتقات پیریدوپیریمیدین

از واکنش پیریدین،<sup>۶</sup> با ایزوسیانات<sup>۱۳</sup>، و یک دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات<sup>۷</sup>، فراورده ی ۲-اکسو[۹،۱]دی-هیدرو-۲H-پیریدو[۲،۱]پیریمیدین<sup>۱۴</sup>، شکل می گیرد. این واکنش با مخلوط کردن سه جزء واکنشگر در دی کلرو متان و در دمای محیط کامل می شود [۱۶] (شکل ۴-۱).



(شکل ۴-۱)

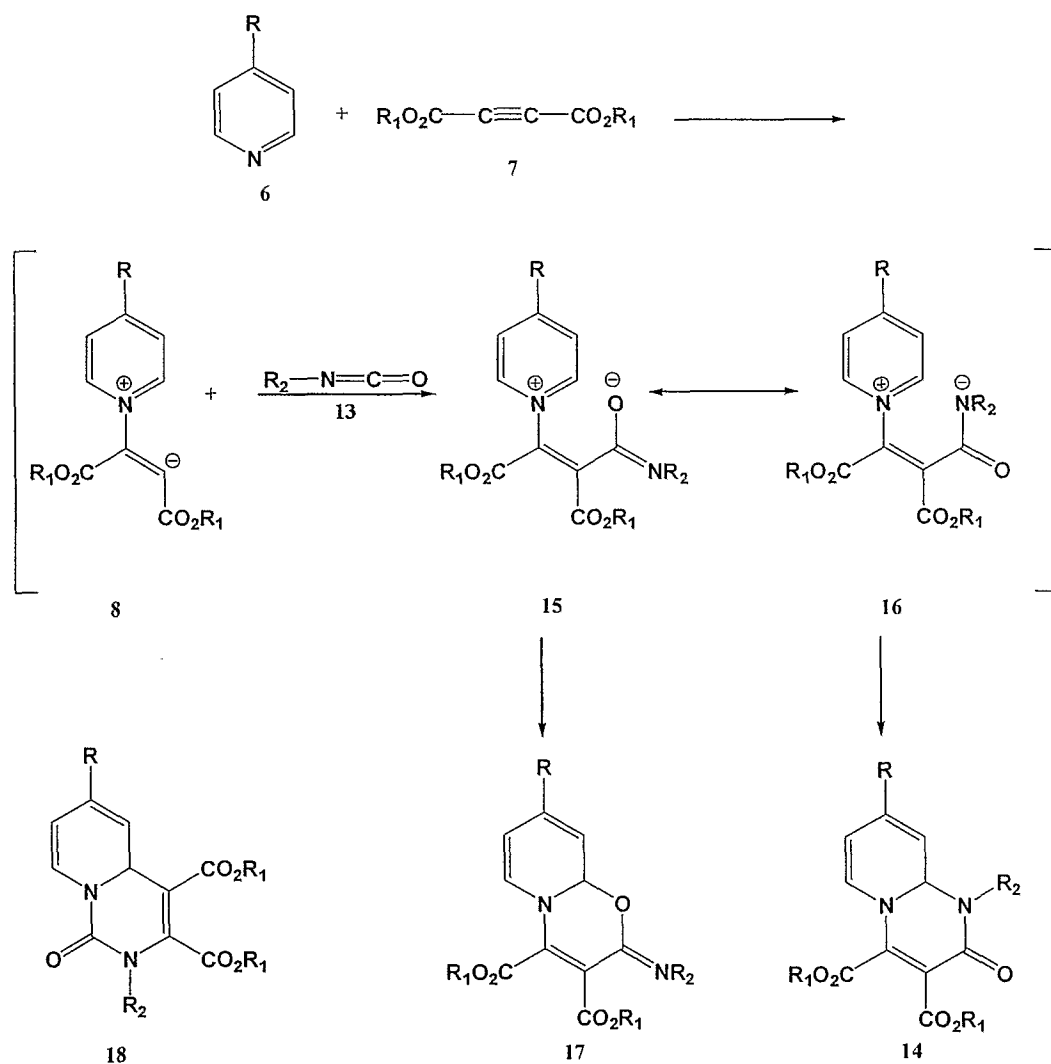
10) Nicotine

11) Nifedipine

12) pyridoxol



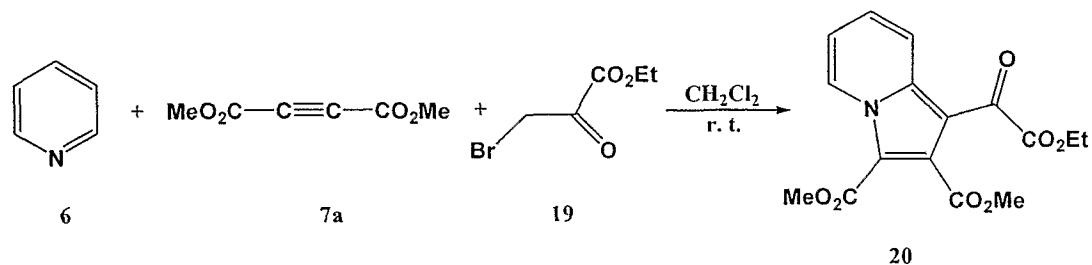
در مکانیسمی که برای این واکنش پیشنهاد شده است، نخست با افزایش پیریدین به دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات حدواسط ۱-۴-دو قطبی ۸، شکل می گیرد. آنگاه با افزایش الکتروندوستی ایزوسیانات ۱۳، به حدواسط زوج یونی ۱۳، دو روتامر زوج یونی ۱۵، و ۱۶، تشکیل می شوند. فرآورده ی ۱۴، از افزایش درون مولکولی نیتروژن در روتامر ۱۶، و فرآورده ی ۱۷، از افزایش درون ملکولی اکسیژن در روتامر ۱۵، به حلقه ی پیریدینیوم به وجود می آیند. در این روش محصولی که ناشی از افزایش پیریدین به ایزوسیانات و به دنبال آن افزایش الکتروندوستی استر استیلنی و ساخت فرآورده ی ۱۸، باشد تشکیل نشده است (شکل ۱-۵).



(شکل ۱-۵)

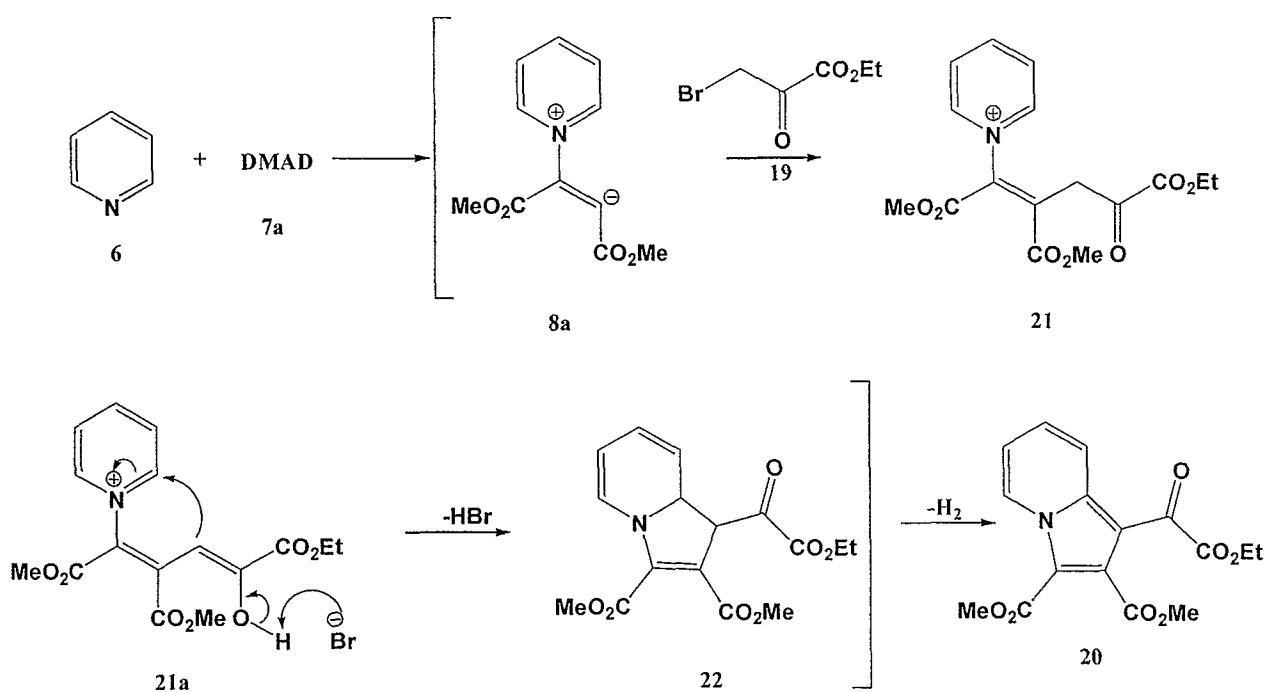
## ۲-۲-۱) سنتز پیرولوپیریدین

از واکنش برموپیروات، ۱۹، با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات، ۷a، و پیریدین، ۶، فراورده ی پیرولوپیریدین، ۲۰، شکل می گیرد. واکنش در دی کلرو متان و دمای محیط بازده ی نسبتا خوبی از فراورده را به دست می دهد [۱۷] (شکل ۶-۱).



(شکل ۶-۱)

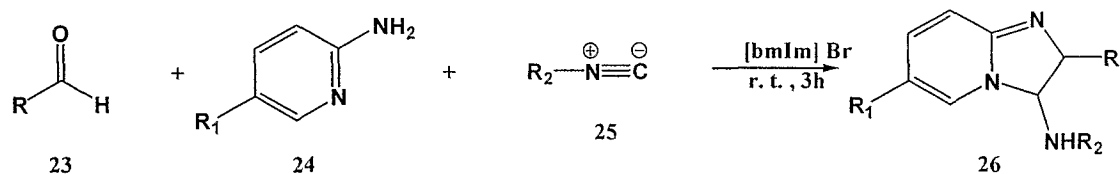
در مکانیسمی که برای این واکنش پیش بینی شده است حدواسط یون دوقطبی، ۸a، پس از تشکیل، با برموپیروات، ۱۹، وارد واکنش جانشینی هسته دوستی  $S_N2$  می شود و به این وسیله حدواسط، ۲۱، را به وجود می آورد. در مرحله ی بعد با حلقه زایی این حدواسط، ترکیب، ۲۲، شکل می گیرد. فراورده ی پیرولوپیریدین، ۲۰، با اکسید شدن ترکیب، ۲۲، به کمک اکسیژن هوا تشکیل می شود (شکل ۷-۱). این واکنش با کینولین و ایزوکینولین نیز انجام شد و با موفقیت منجر به تولید فراورده های مشابهی گردید.



(شکل ۷-۱)

## ۳-۲-۱) سنتز مشتقات ایمیدازوپیریدین

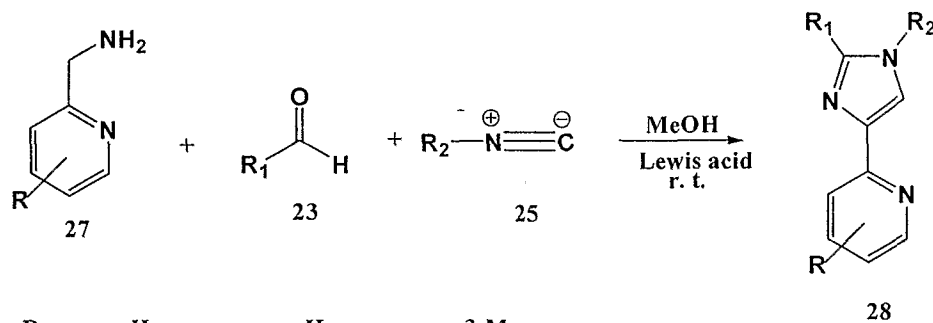
سنتز ترکیب ۳-آمینوایمیدازو[۱-۲،۱]پیریدین (۲۶)، از تراکم سه جزء واکنشگر آلدئید (۲۳)، ۲-آمینو-۵-متیل پیریدین یا ۲-آمینو-۵-برموپیریدین (۲۴)، و ایزوسیانیید (۲۵)، گزارش شده است. این واکنش در مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم برمید ( $[bmim]Br$ )<sup>۱۴</sup> پس از سه ساعت در دمای محیط کامل می شود [۱۸] (شکل ۸-۱).



R:	Ph	Ph	Ph	4-pyridyl
R <sub>1</sub> :	Br	Me	Br	Me
R <sub>2</sub> :	Cyclohexyl	Cyclohexyl	tert-Butyl	Cyclohexyl

(شکل ۸-۱)

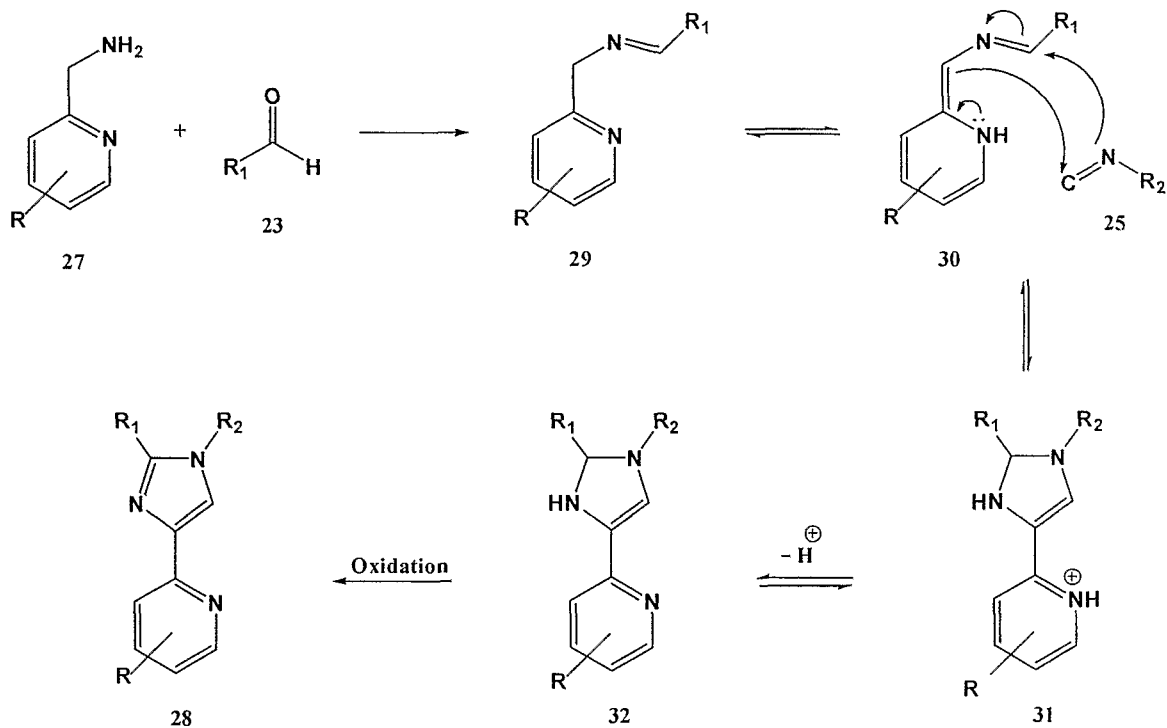
در واکنش مشابه دیگری، مخلوطی از ارتوپیکولیل آمین (۲۷)، آلدئید (۲۳)، ایزوسیانیید (۲۵)، و اسیداستیک یا یک اسید لوویس در متانول تحت دمای ۲۵ °C بعد از شانزده ساعت فراورده ی ۱H-ایمیدازول-۴-یل پیریدین (۲۸)، را به وجود آورده است [۱۹] (شکل ۹-۱).



R:	H	H	3-Me
R <sub>1</sub> :	Cyclohexyl	iso-Propyl	Cyclopropyl
R <sub>3</sub> :	Et-	Propyl	Ph

(شکل ۹-۱)

بر اساس مکانیسمی که برای این واکنش متصور است، نخست از واکنش ارتوپیکولیل آمین، ۲۷، و آلدهید، ۲۳، ایمین ۲۹، تشکیل می شود که با توتومر، ۳۰، در تعادل است. واکنش با حمله ی هسته دوستی کربن موقعیت  $\alpha$ - در استخلاف پیریدین به اتم کربن ایزوسیانید، ۲۵، دنبال می شود و متعاقبا حلقه ی ایمیدازول، ۳۱، شکل می گیرد در ادامه با حذف یک پروتون و حذف اکسایشی یک ملکول  $H_2$  فراورده ی ۲۸، به وجود می آید (شکل ۱-۱۰).



(شکل ۱-۱۰)

## ۳-۱) ایزوکینولین

ایزوکینولین در فراورده های طبیعی مختلفی یافت می شود. از ترکیبات شناخته شده ی حاوی این هسته ی هتروسیکلی می توان کریپتاوستولی<sup>۱۵</sup>، ۳۳، و کریپتوولین<sup>۱۶</sup>، ۳۴، را نام برد که فعالیت زیستی متنوعی را از خود نشان می دهند [۲۰] (شکل ۱-۱۱).

15) Cryptaustoline

16) Criptowoline