

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

مطالعه‌ی واکنش انامینون‌ها با استرهای استیلنی کم الکترون در مجاورت  
تری فنیل فسفین

پژوهشگر:

مسعود بایزیدی

استاد راهنما:

دکتر فاروق نصیری

استاد مشاور:

دکتر لقمان مرادی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

بهمن ماه 1390

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج مطالعات،

ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع

این پایان نامه (رساله) متعلق به دانشگاه کردستان است.

## \*\*\* تعهد نامه \*\*\*

اینجانب مسعود بایزیدی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی دانشگاه کردستان، دانشکده علوم گروه شیمی تعهد می‌نمایم که محتوای این پایان‌نامه نتیجه تلاش و تحقیقات خود بوده و از جایی کپی برداری نشده و به پایان رسانیدن آن نتیجه تلاش و مطالعات مستمر اینجانب و راهنمایی و مشاوره اساتید بوده است.

با تقدیم احترام

مسعود بایزیدی

1390/11/19

تقدیم بہ

پدر، مادر

و

خانوادہ می عزیزم

## تقدیر و تشکر

خداوند را شاکر و سپاس گذارم که به من توفیق قدم نهادن در راه علم و دانش را داد و قدرت تحمل در برابر سختی‌ها را به من ارزانی فرمود.

در این راه

از استاد راهنمای بزرگوارم جناب آقای دکتر فاروق نصیری برای زحمات بی‌دریغشان نهایت تشکر را دارم.

از استاد مشاور عزیزم جناب آقای دکتر لقمان مرادی برای راهنمایی‌های با ارزش ایشان متشکرم.

از داوون و اساتید عزیز گروه شیمی در دانشگاه کردستان جناب آقایان دکتر فرزاد نیک‌پور، دکتر امین رستمی، دکتر کمال امانی به خاطر زحماتشان متشکرم.

از پدر و مادر بزرگوارم به خاطر تمام مهربانی‌هایشان بی‌نهایت متشکرم.  
از برادرم، خواهرم و خانواده‌هایشان که در این راه من را کمک کردند تشکر می‌کنم.

از دوستان خوبم خانم‌ها و آقایان شهرام احمدی‌آذر، مهران امیری، بختیار سپهری، علی فرجی، امین زلالی، سجاد اسدبگی، نوشین زاهدی، سالار آقایی، محمد زارعی، فریدون جعفری، میثم یاری، سعید برجی، جمیله کدخدا، زینب عظیمیان، مریم بهجونیا، نهدسیرین بهمنی، فاطمه حسینیان، سمانه محمودی، چنور بهرامی، بهزاد قوامی، حمید حسینی، کاوه شریفی، بیان عزیزی، سمیه حسینی، ادیبه مهدوی، فرحناز جهانی و سمیه دارابی متشکرم.

**فصل اول: کلیات**

2	1-1- مقدمه
4	2-1- تهیه‌ی انامینون‌ها
7	3-1- واکنش انامینون‌ها
7	1-3-1- واکنش انامینون‌ها با الکترون دوست‌ها
10	2-3-1- واکنش انامینون‌ها با هسته دوست‌ها
11	3-3-1- واکنش انامینون‌ها با رادیکال‌ها
12	4-1- تهیه‌ی پیرول-2-ان‌ها
16	5-1- واکنش‌های پیرول-2-ان‌ها
19	6-1- کاربردهای پیرول-2-ان‌ها

**فصل دوم: مواد و روش‌ها**

22	1-2- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
23	2-2- روش عمومی تهیه‌ی انامینون‌ها
23	3-2- روش عمومی برای سنتز مشتقات پیرول-2-ان‌ها
24	4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیبات سنتز شده
24	1-4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب <b>99a</b>
24	2-4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب <b>99b</b>
25	3-4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب <b>99c</b>
25	4-4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب <b>99d</b>
26	5-4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب <b>99e</b>
26	6-4-2- مشخصات فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب <b>99f</b>

## فصل سوم: بحث و نتایج

28.....	1-3- مقدمه.....
30.....	2-3- مروری بر سنتز انامینون‌های مورد استفاده.....
32.....	3-3- واکنش انامینون‌ها با استرهای استیلنی در مجاورت تری‌فنیل فسفین.....
34.....	4-3- مکانیسم پیشنهادی واکنش.....
35.....	5-3- تفسیر طیف‌ها.....
36.....	6-3- نتیجه‌گیری.....
37.....	پیوست.....
65.....	مراجع.....



## فهرست جداول و اشکال

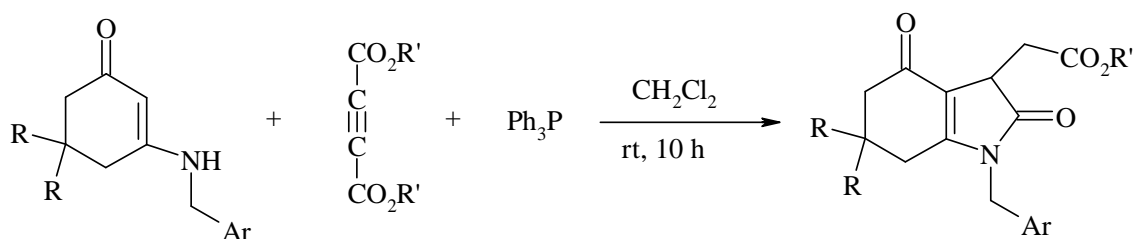
صفحه	عنوان
31.....	جدول 3-1- مواد اولیه و انامینون‌های سنتز شده.....
33.....	جدول 3-2- مواد اولیه و پیروول-2-ان‌های سنتز شده.....
38.....	شکل 1- طیف IR ترکیب <b>99a</b> .....
39.....	شکل 2- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب <b>99a</b> .....
40.....	شکل 3- طیف $^1\text{H}$ NMR بزرگ شده ترکیب <b>99a</b> .....
41.....	شکل 4- طیف $^1\text{H}$ NMR بزرگ شده ترکیب <b>99a</b> .....
42.....	شکل 5- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب <b>99a</b> .....
43.....	شکل 6- طیف $^{13}\text{C}$ NMR بزرگ شده ترکیب <b>99a</b> .....
44.....	شکل 7- طیف Mass ترکیب <b>99a</b> .....
45.....	شکل 8- طیف IR ترکیب <b>99b</b> .....
46.....	شکل 9- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب <b>99b</b> .....
47.....	شکل 10- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب <b>99b</b> .....
48.....	شکل 11- طیف Mass ترکیب <b>99b</b> .....
49.....	شکل 12- طیف IR ترکیب <b>99c</b> .....
50.....	شکل 13- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب <b>99c</b> .....
51.....	شکل 14- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب <b>99c</b> .....
52.....	شکل 15- طیف Mass ترکیب <b>99c</b> .....
53.....	شکل 16- طیف IR ترکیب <b>99d</b> .....
54.....	شکل 17- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب <b>99d</b> .....
55.....	شکل 18- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب <b>99d</b> .....
56.....	شکل 19- طیف Mass ترکیب <b>99d</b> .....
57.....	شکل 20- طیف IR ترکیب <b>99e</b> .....
58.....	شکل 21- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب <b>99e</b> .....

59.....	شكل 22- طيف $^{13}\text{C}$ NMR تركيب <b>99e</b>
60.....	شكل 23- طيف Mass تركيب <b>99e</b>
61.....	شكل 24- طيف IR تركيب <b>99f</b>
62.....	شكل 25- طيف $^1\text{H}$ NMR تركيب <b>99f</b>
63.....	شكل 26- طيف $^{13}\text{C}$ NMR تركيب <b>99f</b>
64.....	شكل 27- طيف Mass تركيب <b>99f</b>

## چکیده

انامینون‌ها<sup>1</sup> واکنشگرهای فعال و در دسترس هستند و شیمی آن‌ها در سال‌های اخیر زیاد مورد توجه قرار گرفته است. از این نوع ترکیبات بیشتر در تهیهی هتروسیکل‌ها استفاده شده است. از طرف دیگر هتروسیکل‌های غیر آروماتیک پنج عضوی حاوی نیتروژن در بسیاری از ترکیبات طبیعی وجود دارند. در میان این ترکیبات، پیرولیدون‌ها به دلیل حضور در قسمت عمده‌ای از الکلوییدها و سم‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند.

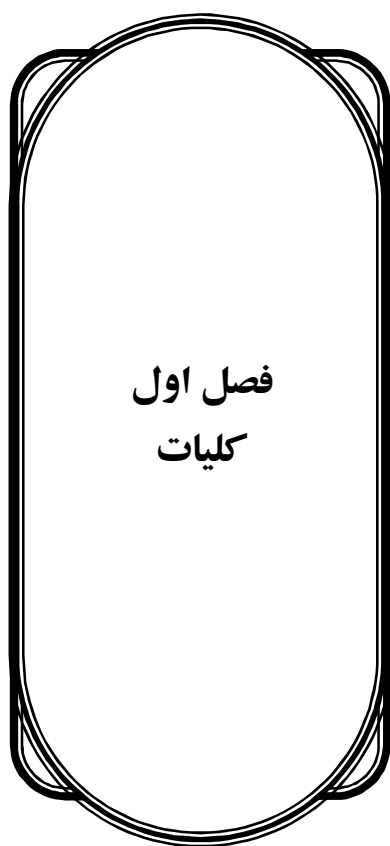
در پژوهش حاضر واکنش تک‌ظرفی<sup>2</sup> انامینون‌های حاصل از ترکیبات 1،3-دی‌کربونیل شش عضوی و بنزیدامین‌های استخلاف‌دار با استرهای استیلنی کم الکترون در مجاورت تری‌فنیل فسفین، در دمای اتاق و در حلال دی‌کلرومتان مورد بررسی قرار گرفت که منجر به تهیهی مشتقات پیرول-2-ان‌ها با راندمان خوب گردید.



R: H, Me; R': Me, Et; Ar: Bn, 2-Cl-Bn, 4-F-Bn

<sup>1</sup> Enaminones

<sup>2</sup> One-Pot

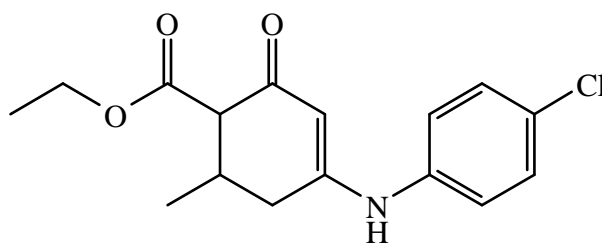


فصل اول  
کلیات

## فصل اول کلیات

### 1-1- مقدمه

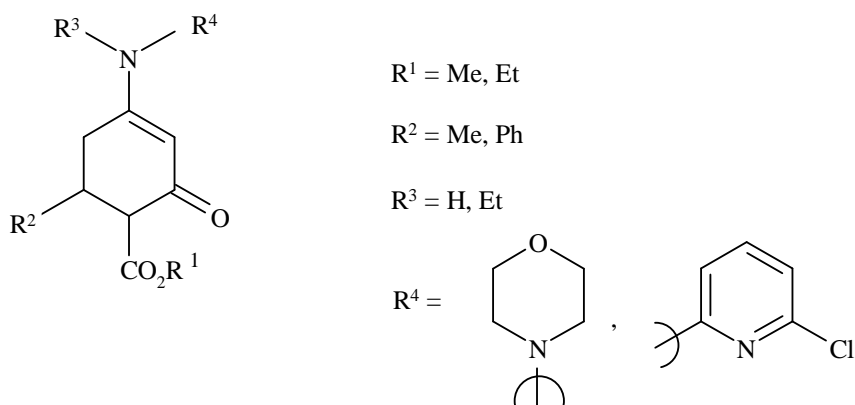
انامینون‌ها ترکیباتی با سیستم مزدوج  $N=C-C=C=O$  هستند که این ساختار باعث شده، آن‌ها دارای خصوصیات منحصر به فردی باشند و به عنوان یک ماده‌ی اولیه موثر برای سنتز ترکیبات آلی به کار برده شوند. ساختار  $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$  به علت وجود سه مرکز هسته‌دوست (مکان‌های a, c, و e) و دو مرکز الکترون‌دوست (مکان‌های d و b) واکنش‌پذیری بالایی را برای انامینون‌ها فراهم آورده است [1]. همچنین خود انامینون‌ها دارای فعالیت بیولوژیکی می‌باشند. به عنوان مثال انامینون مشهور به E121 به عنوان ضد التهاب، داروی ضد آسم و نگهدارنده‌ی سیستم ایمنی بدن<sup>1</sup> معرفی شده است [2].



E121

<sup>1</sup> Immunosuppressive Effects

همچنین سری دیگری از انامینون‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که دارای خاصیت ضد باکتری و ضد تشنجی هستند. اغلب این انامینون‌ها به شکل حلقوی هستند [3].



از طرفی، ناجورحلقه‌های<sup>1</sup> پنج عضوی نیتروژن‌دار غیرآروماتیک شبیه پیرول-2-ان‌ها و ایندول-2-ان‌ها جزء واحدهای اصلی بسیاری از ترکیبات طبیعی مثل بیلی‌روبین‌ها<sup>2</sup> [4] و آلکالوئیدهایی شبیه استوراسپورین<sup>3</sup> [5] هستند. این ترکیبات همچنین به دلیل دارا بودن فعالیت بیولوژیکی جزء داروهای مهمی از قبیل بازدارنده‌ی کیناز می‌باشند. در این فصل به بررسی روش‌های سنتز انامینون‌ها و پیرول-2-ان‌ها<sup>4</sup> و همچنین واکنش‌های آن‌ها می‌پردازیم.

<sup>1</sup> Hetrocycles

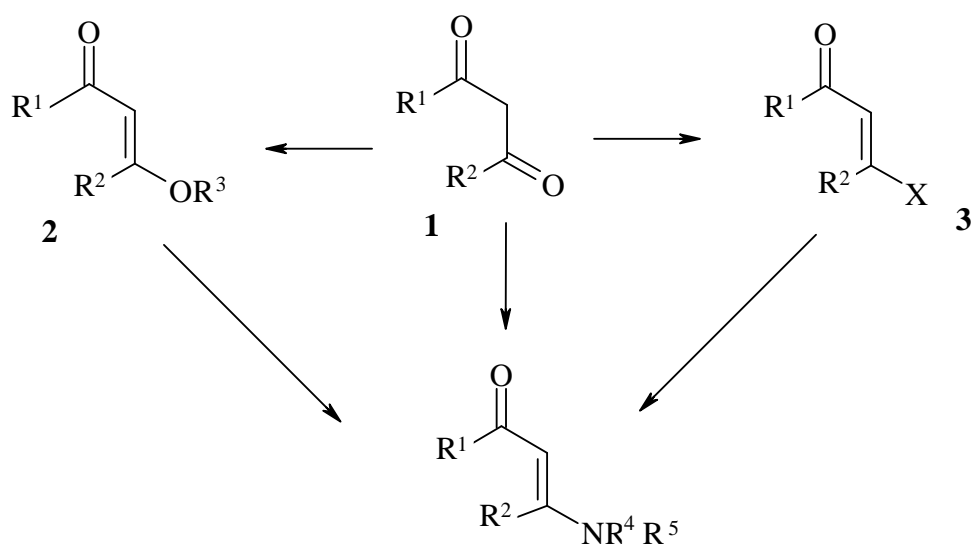
<sup>2</sup> Bilirubins

<sup>3</sup> Staurosporine

<sup>4</sup> Pyrrol-2-one

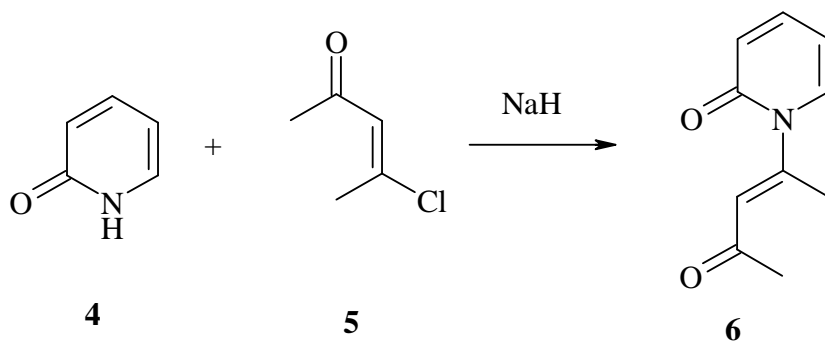
## 2-1- تهیهی انامینون‌ها

از مهمترین روش‌های عمومی تهیهی انامینون‌ها، تراکم مستقیم آمونیاک یا آمین‌های نوع اول یا دوم با 1،3-دی‌کتون‌های **1** یا 3-کتواسترها است. از استرهای وینیلی<sup>1</sup> **2**، اسید کلریدهای وینیلی و یا مشتقات سولفونیل **3** نیز می‌توان به جای ترکیبات 1،3-دی‌کتون استفاده کرد [6].



R<sup>1</sup> = alkyl, aryl, alkoxy; R<sup>2</sup> = alkyl, aryl; R<sup>3</sup> = H, Me, Et; X = Br, Cl, sulfinyl

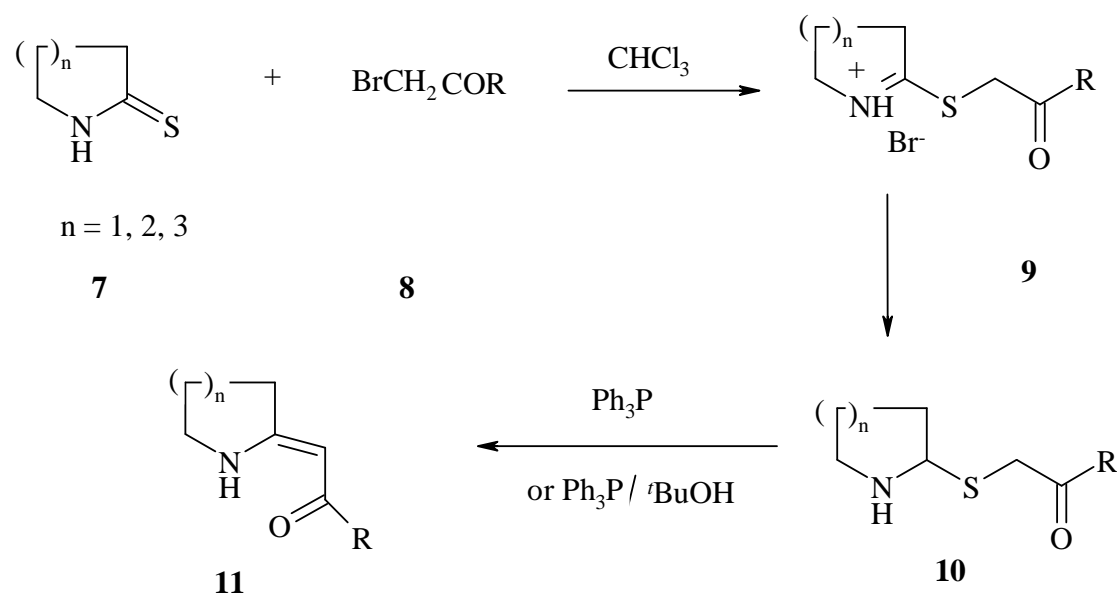
به عنوان مثال در مجاورت سدیم هیدرید، 2-پیریدون<sup>2</sup> **4** با اسید هالید وینیلی **5** وارد واکنش شده و انامینون **6** را ایجاد می‌کند [7].



<sup>1</sup> Vinylogous Esters

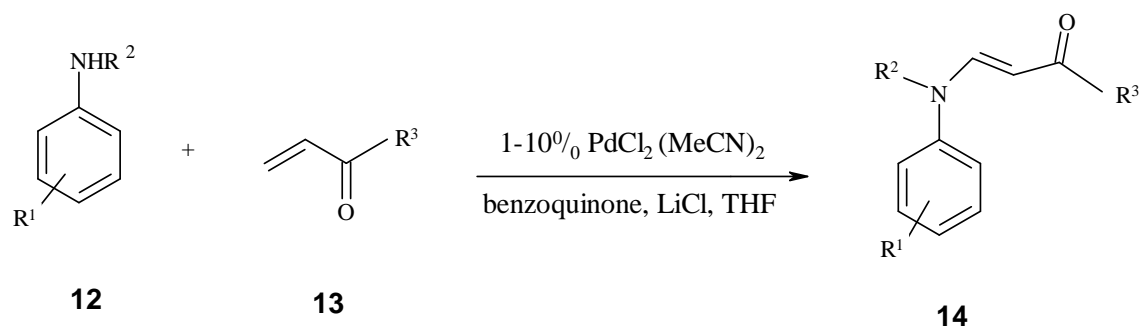
<sup>2</sup> 2-Pyridone

همچنین از واکنش لاکتام‌ها و لاکتیم‌ها با ترکیبات متیلنی فعال و نوکلئوفیل‌های دیگر نیز می‌توان انامینون‌ها را سنتز کرد. به عنوان مثال اشمنوزر<sup>1</sup> و همکارانش از واکنش تیولاکتام‌ها **7** با برومو متیل کتون یا استرهای **8** در مجاورت تری‌فنیل فسفین یا تری‌فنیل فسفین همراه پتاسیم ترشیو بوتوکسید توانستند انامینون **11** را سنتز کنند [8].



R = alkyl, aryl, OMe, OEt,

در روشی دیگر برای سنتز انامینون‌ها از تبدیلات کاتالیز شده با کمپلکس پالادیوم ( $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ) استفاده شده است [9].

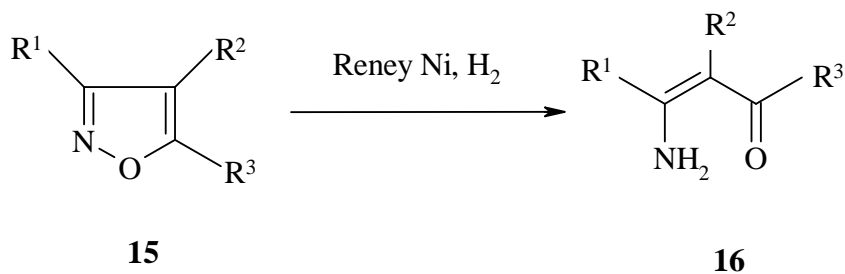


$\text{R}^1 = \text{H}, o\text{-Br}, o\text{-NO}_2, p\text{-Me}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{OMe}, \text{Me}$

<sup>1</sup> Eschenmoser

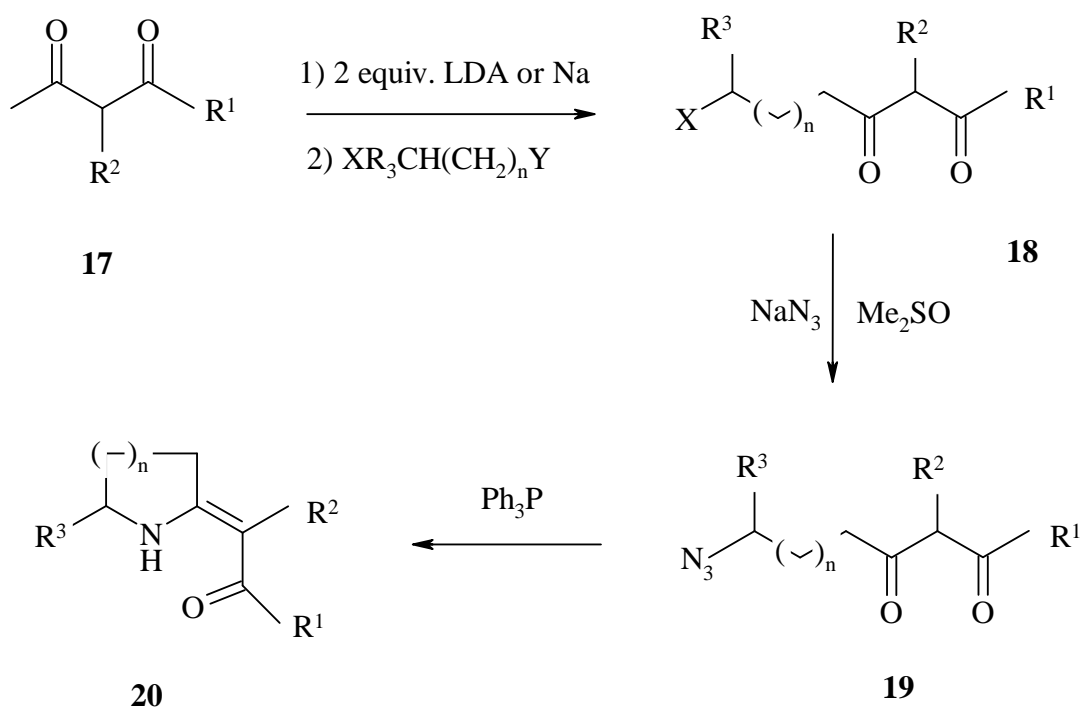


حلقه ایزوکسازولها<sup>1</sup> نیز به روش کاهشی در مجاورت نیکل رانی<sup>2</sup> می‌توانند تبدیل به انامینون‌ها شوند [10].



$R^1, R^2, R^3 = \text{alkyl, ester}$

از روش‌های دیگر سنتز انامینون‌ها واکنش درون مولکولی آزا-ویتینگ<sup>3</sup> است که با آلکیل دار کردن دی‌انیون‌ها با  $\alpha, \omega$ -دی‌هالو آلکان‌ها و سپس واکنش با سدیم آزید و تری‌فنیل فسفین، حاصل می‌گردد [11].



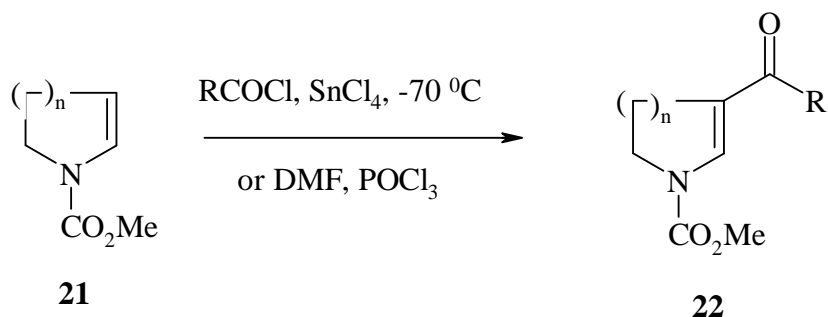
$R^1 = \text{Me, EtO}; R^2, R^3 = \text{H, Me}; X, Y = \text{Br, Cl}; n = 1, 2, 3, 4$

<sup>1</sup> Isoxazoles

<sup>2</sup> Raney Nickle

<sup>3</sup> Intramolecular Aza-Wittig Reaction

با استفاده از واکنش‌های ویلزمایر<sup>1</sup> و فریدل-کرافتس نیز می‌توان انامینون‌ها را سنتز کرد [12].



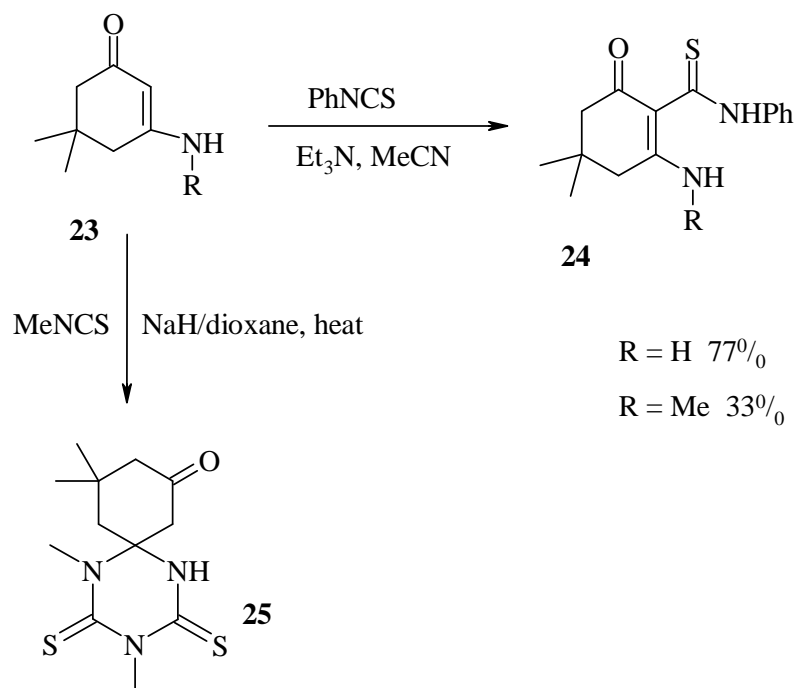
R = H, Me, *n*-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; n = 1, 2

### 3-1- واکنش انامینون‌ها

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، انامینون‌ها به واسطه‌ی داشتن مراکز فعال، می‌توانند انواع واکنش‌های الکتروفیلی، نوکلئوفیلی و رادیکالی را انجام دهند. در مباحث زیر به بعضی از آنها اشاره خواهیم کرد.

### 1-3-1- واکنش انامینون‌ها با الکترون‌دوست‌ها

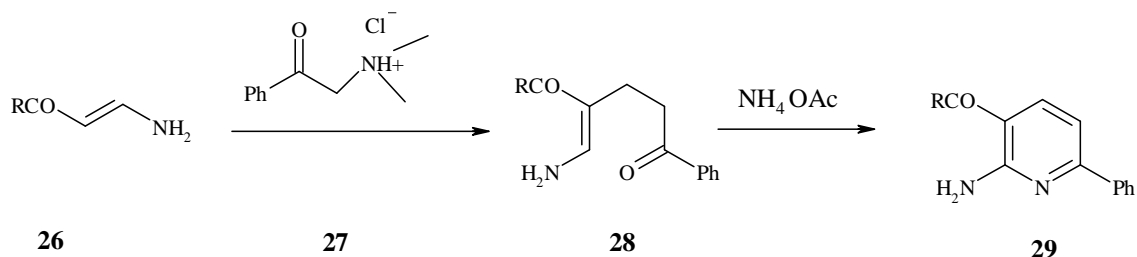
برای اولین بار گرین‌هیل<sup>2</sup> و همکارانش در سال 1990 نشان دادند که واکنش انامینون‌های حلقوی با ایزوتیوسیانات‌ها با توجه به شرایط واکنش می‌تواند از مسیرهای مختلفی پیش رود [13].



<sup>1</sup> Vilsmeier Reaction

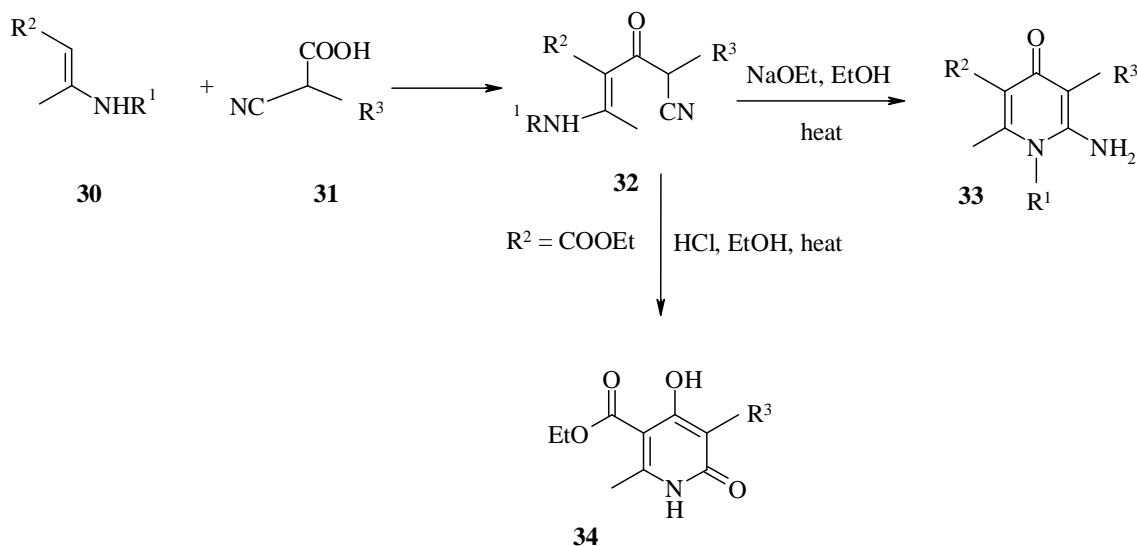
<sup>2</sup> Greenhill

همچنین واکنش انامینون **26** با 3-دی‌متیل‌آمینو-1-فنیل‌پروپانون هیدروکلراید **27** از طریق حدواسط **28** به آمینوپیریدین استخلاف دار **29** منجر می‌شود [14].

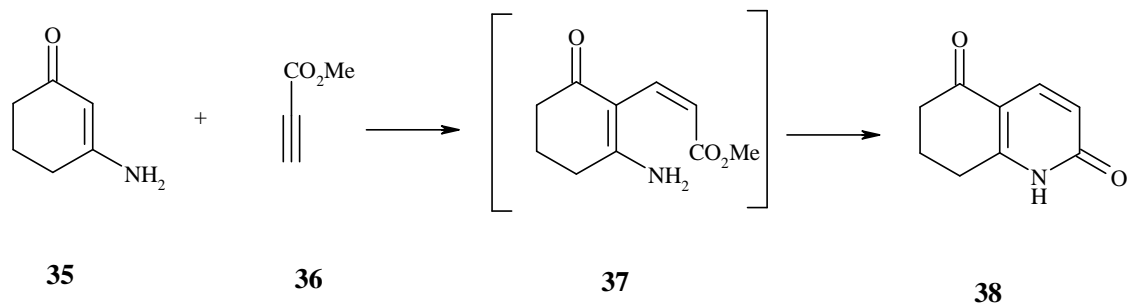


R = Me

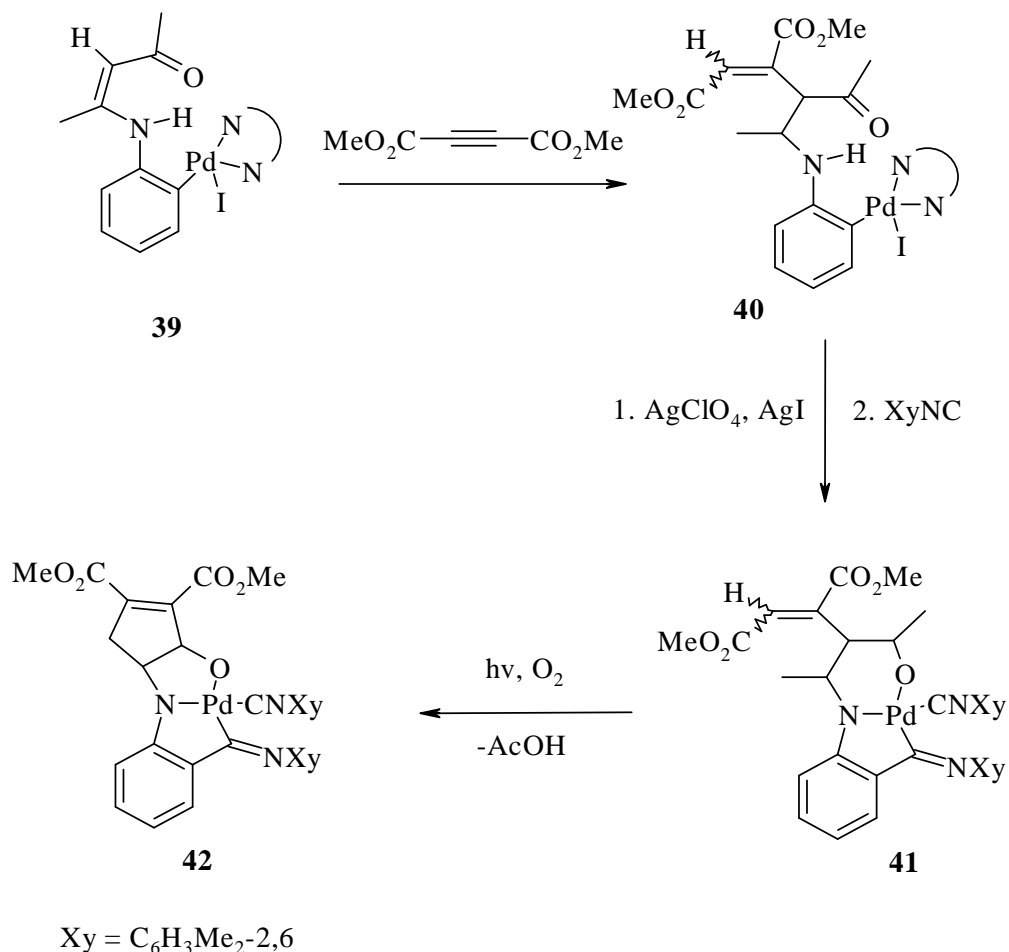
انامینون‌ها می‌توانند در موقعیت بتا توسط آلفا-سیانو کربوکسیلیک اسیدها آسیله شوند و محصول **32** را ایجاد کنند. این محصول پیش‌ماده‌ی مناسبی برای تولید 2-آمینو-4-پیریدون‌های **33** و 2-پیریدون‌های **34** می‌باشد [15].



انامینون **35** با متیل پروپیونات<sup>1</sup> واکنش داده و هتروسیکل **38** را ایجاد می کند [16].



واکنش حلقه زایی انامینون‌های کمپلکس شده با پالادیم **39** و استر استیلنی دی‌متیل استیلن دی‌کربوکسیلات (DMAD)، از موارد جدید واکنش‌های جایگیری<sup>2</sup> است. در این روش دی‌متیل استیلن دی‌کربوکسیلات به پیوند C-H انامینون اضافه شده و ترکیب **40** را ایجاد می کند. این ترکیب بعد از اکسایش، در مجاورت نور، واکنش حلقه‌زایی را انجام می دهد. این روش را ویسنته<sup>3</sup> و همکارانش از اسپانیا، در سال 2010 گزارش کردند [17].



<sup>1</sup> Methyl Propionate

<sup>2</sup> Insertion Reaction

<sup>3</sup> Vicente