

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

روش جدید سنتز مشتقات NH -ایزواپندول- $۱,۳(H_2)$ -دی اون در شرایط ملایم

پژوهشگر:

زینب اختیاری

استاد راهنما:

دکتر فرزاد نیک پور

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

مهر ماه ۱۳۹۲

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج مطالعات،

ابتکارات و نوآوریهای ناشی از تحقیق موضوع

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

تعهد نامه

اینجانب زینب اختیاری 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

زینب اختیاری

۱۳۹۲/۷/۲۹

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول (مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین)

۲	۱-۱- مقدمه	۲
۲	۲-۱- کاربرد مشتقات (NH)-ایزواپندول-۳،۱-دی‌اون	۶
۶	۳-۱- سنتز (NH)-ایزواپندول-۳،۱-دی‌اون	۸
۸	۴-۱- واکنش‌های (NH)-ایزواپندول-۳،۱-دی‌اون‌ها	۱۱
۱۱	۵-۱- هدف از انجام این پروژه	

فصل دوم (بخش تجربی)

۱۳	۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی	۱۳
۱۳	۲-۲- سنتز تک‌ظرفی ترکیبات NH-ایزواپندول-۳،۱-دی‌اون (۳۳a-i)	۱۴
	۱-۲-۲- روش عمومی تهیه فتالیمیدهای (۳۳a-i) با استفاده از واکنش مشتقات فتالیک-انیدریدبا گوانیدینیم‌هیدروکلراید در حلال EtOH یا DMF و در مجاورت کاتالیست FeCl ₃ بدون آب	۱۴
۱۴	۲-۲-۲- روش اختصاصی تهیه فتالیمید ۳۳a با استفاده از واکنش فتالیک‌انیدرید با گوانیدینیم‌هیدروکلراید در حلال EtOH و در مجاورت کاتالیست FeCl ₃ بدون آب	۱۴
	۳-۲-۲- روش اختصاصی تهیه فتالیمید ۳۳i با استفاده از واکنش سیس-سیکلوهگزان-۲،۱-دی‌کربوکسیلیک‌انیدرید با گوانیدینیم‌هیدروکلراید در حلال DMF و در مجاورت کاتالیست FeCl ₃ بدون آب	۱۵
۱۵	۱-۲-۲-۲- NH-ایزواپندول-۳،۱-دی‌اون (فتالیمید) (۳۳a)	۱۵
۱۵	۲-۲-۲-۲- تترابروفتالیمید (۳۳b)	۱۶
۱۶	۳-۲-۲-۲- نیتروفتالیمید (۳۳c)	۱۶
۱۶	۴-۲-۲-۲- بنزن-۴،۲،۱-تترا-کربوکسیلیک‌دی‌ایمید (۳۳d)	۱۷
۱۷	۵-۲-۲-۲- بنزن-۵،۴،۲،۱-دی‌ایمید (۳۳e)	۱۷
۱۷	۶-۳،۲،۱-تتراهیدروفتالیمید (۳۳f)	۱۷
۱۷	۴-متیل‌فتالیمید (۳۳g)	۱۸
۱۸	۶-۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-متیل‌فتالیک‌انیدرید	

۱۸۲-۲-۳-۳-سیس-سیکلوهگزان-۲،۱-دی کربوکسیمید (۳۳h).....
۱۹۲-۲-۳-۴-متیل-۵-نوربورنن-۳،۲-دی کربوکسیمید(۳۳i).....
	فصل سوم(بحث و نتیجه گیری)
۲۱۱-۳-نتایج و بحث
۲۵۲-۳- مقایسه روش های گزارش شده در منابع با روش های انجام شده در این تحقیق.
۲۷۳-۳- نتیجه گیری.....
۲۸طیف ها.....
۴۸منابع

فهرست شما و شکل‌ها

صفحه

عنوان

۲۲	شمای ۳-۱: واکنش مشتقات فتالیک‌انیدرید و گوانیدینیم‌هیدروکلراید در مجاورت تری-اتیل‌آمین و کاتالیست آهن‌تری‌کلرید بدون آب.....
۲۵	شمای ۳-۲: مکانیسم پیشنهادی واکنش مشتقات فتالیک‌انیدرید و گوانیدینیم-هیدروکلراید.....
۲۹	شکل ۳-۱: طیف IR ترکیب ۳۳a.....
۳۰	شکل ۳-۲: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳۳a.....
۳۱	شکل ۳-۳: طیف جرمی ترکیب ۳۳a.....
۳۲	شکل ۳-۴: طیف IR ترکیب ۳۳g.....
۳۳	شکل ۳-۵: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳۳g.....
۳۴	شکل ۳-۶: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳۳g.....
۳۵	شکل ۳-۷: طیف جرمی ترکیب ۳۳g.....
۳۶	شکل ۳-۸: طیف IR ترکیب ۳۳h.....
۳۷	شکل ۳-۹: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳۳h.....
۳۸	شکل ۳-۱۰: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳۳h.....
۳۹	شکل ۳-۱۱: طیف IR ترکیب ۳۳i.....
۴۰	شکل ۳-۱۲: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۱	شکل ۳-۱۳: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۲	شکل ۳-۱۴: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۳	شکل ۳-۱۵: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۴	شکل ۳-۱۶: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۵	شکل ۳-۱۷: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۶	شکل ۳-۱۸: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳۳i.....
۴۷	شکل ۳-۱۹: طیف جرمی ترکیب ۳۳i.....

فهرست جداول

صفحه

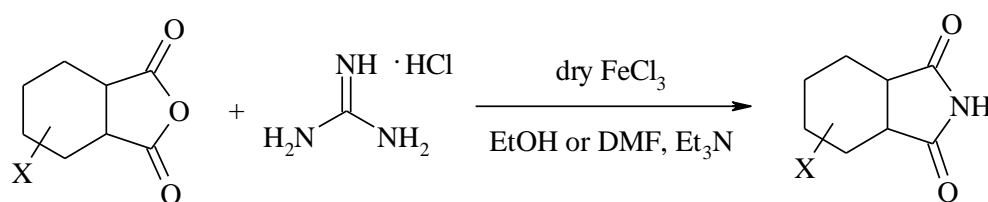
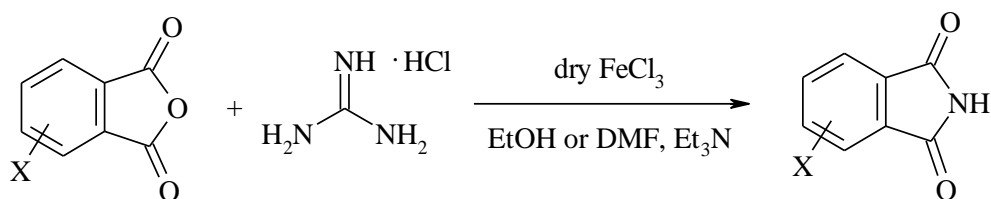
عنوان

جدول ۱-۳: سنتز ترکیبات ۳۳a-i با استفاده از واکنش مشتقات فتالیک‌انیدرید- a	
۲۲ ۳۲i با گوانیدینیم هیدروکلراید.....
جدول ۲-۳: مقایسه نتایج به دست آمده در این تحقیق با تعدادی از روش‌های گزارش	
۲۶ شده قبلی

چکیده

NH-ایزواپندول-۳،۱-(۲H)-دی‌اون‌ها (فتالیمیدها) دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل می‌باشند که به‌علت دارا بودن خواص صنعتی و کاربردهای گسترده‌ی بیولوژیکی و دارویی، بسیار مورد توجه هستند. برخلاف کاربرد گسترده این ترکیبات، روش‌های گزارش شده موجود در منابع برای سنتز آن‌ها محدود است. بنابراین، بررسی و دستیابی به روش‌های نوین و ساده‌ی سنتزی در تهیه این دسته مهم از هتروسیکل‌ها از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد.

در این پژوهش، با روشی ساده، از واکنش انیدریدهای حلقوی ۵ عضوی آروماتیک (مشتقات فتالیک انیدرید) و آلیفاتیک با گوانیدینیم هیدروکلراید در مجاورت تری‌اتیل‌آمین و کاتالیست آهن(III) کلرید بدون آب، مشتقات *NH*-ایزواپندول-۳،۱-(۲H)-دی‌اون‌ها در شرایط ملایم سنتز شدند. پس از جداسازی و خالص‌سازی، ساختار محصولات تشکیل شده با استفاده از تکنیک‌های مختلف طیف‌سنجی شناسایی و تأیید شده‌است.



کلید واژه: *NH*-ایزواپندول-۳،۱-(۲H)-دی‌اون، فتالیمید، فتالیک‌انیدرید، گوانیدینیم‌هیدروکلراید،

آهن(III) کلرید بدون آب

مروری بر پژوهش‌های پیشین

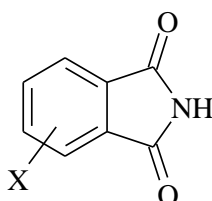
فصل
اول

فصل اول

مروری بر پژوهش‌های پیشین

۱-۱- مقدمه

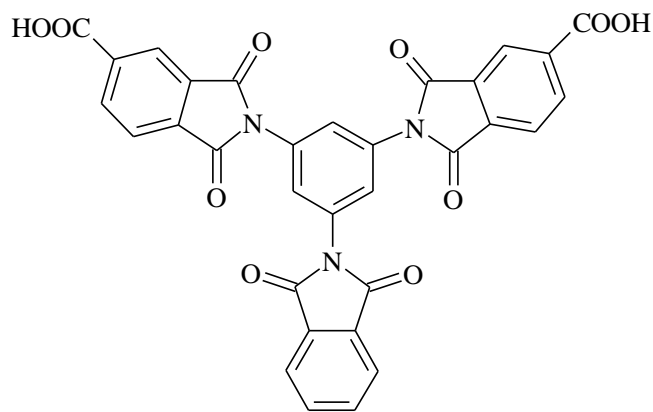
ایمیدهای حلقوی دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل بوده که به‌عنوان ماده اولیه یا حدواسط، کاربرد گسترده‌ای در سنتز مواد آلی دارند [۱]. NH -ایزواپندول-۳،۱-(۲H)-دی‌اون‌ها (فتالیمیدها) به‌عنوان مهمترین گروه از ایمیدهای حلقوی پنج‌عضوی به‌علت دارا بودن خواص صنعتی [۲ و ۳] و کاربردهای بیولوژیکی و دارویی گسترده [۴ و ۵] از نظر سنتزی بسیار مورد توجه و حائز اهمیت هستند.



X = alkyl, aryl, NO₂, NH₂, Br

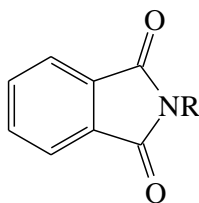
۱-۲- کاربرد مشتقات NH -ایزواپندول-۳،۱-(۲H)-دی‌اون

حلقه‌های فتالیمید به‌عنوان حدواسط‌های مهم در صنعت رنگ‌سازی و صنایع پلیمری به‌کار می‌روند. آن‌ها در بهبود بخشیدن به خواص فیزیکی بسیاری از پلیمرها و ترکیبات آلی مؤثرند. پلیمرهای حاوی گروه‌های فتالیمید، مقاومت حرارتی بالا و شفافیت زیادی دارند [۶]. پلیمرهای به‌دست آمده از ترکیب ۱ در انواع حلال‌های آلی حلالیت خوب و مقاومت حرارتی بالایی دارند [۷].



۱

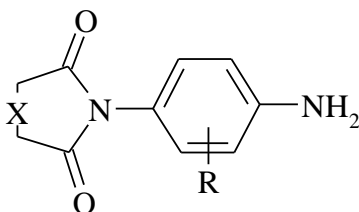
تعدادی از کوپلیمرهای حاوی مشتقات فتالیمید به‌عنوان درخشان‌کننده نوری مورد استفاده قرار گرفته- اند [۸]. همچنین از کوپلیمرهای فتالیمید *N*-استخلافی به‌عنوان ترکیبات پیونددهنده داروهای فعال شده استفاده می‌شود [۹]. فتالیمید و فتالیمیدهای *N*-استخلاف شده ۲ دارای خاصیت ضد هیپرلیپیدمی^۱ هستند [۱۰ و ۱۱] و سبب کاهش کلسترول^۲ خون می‌شوند [۱۲].



۲

R = *n*-butyl, *n*-pentyl, *o*-acetophenone, *o,m,p*- Chlorophenyl, *o,m,p*- Fluorophenyl, [1,2,4] triazole-3-yl, [1,2,4] triazole-4-yl

دسته دیگری از ایمیدهای حلقوی *N*-استخلاف شده نظیر مشتقات ۳ اجزای کلیدی در سنتز آلکالوئیدهای^۳ طبیعی هستند که دارای اثرات ضدتشنجی می‌باشند [۱۳].



۳

R = alkyl, alkyl halide, halide, NO₂

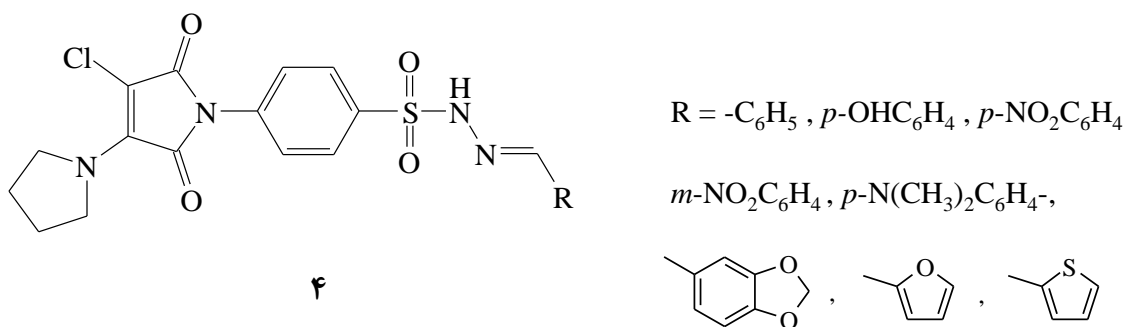
X: CH₂-CH₂, CH=CH

¹ Antihyperlipidemic

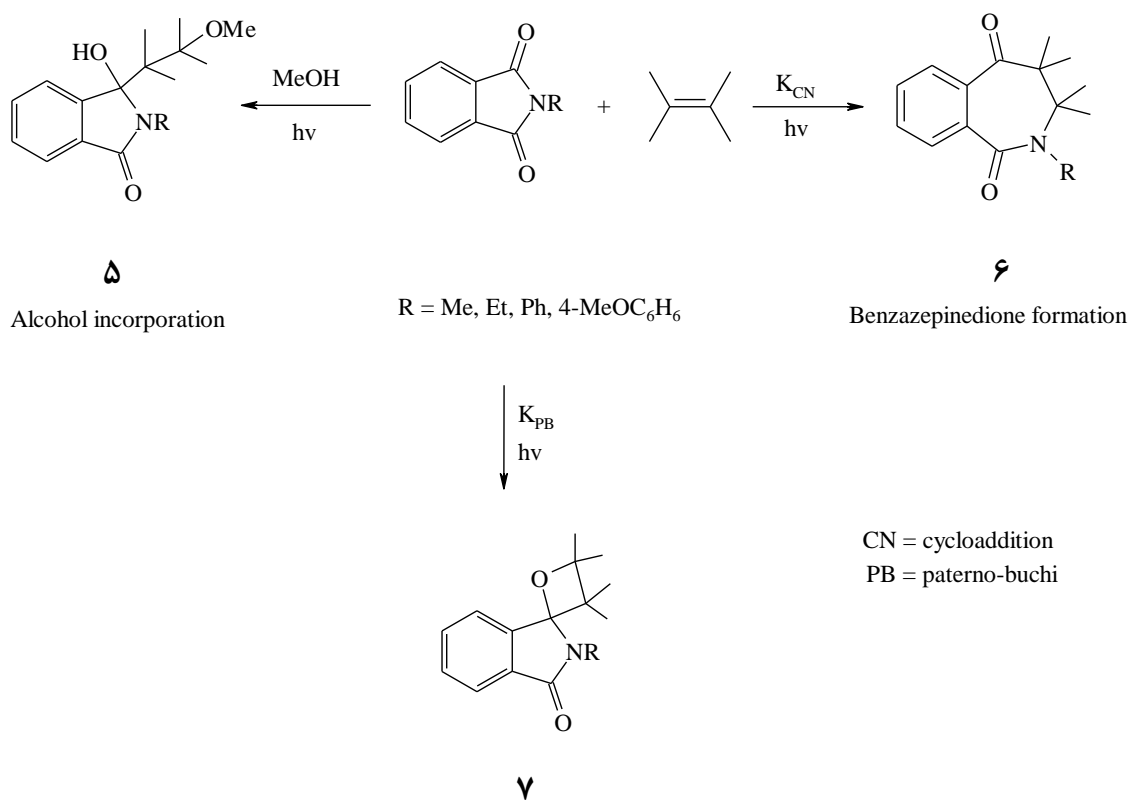
² Cholesterol

³ Naturally Occurring Alkaloids

کلرومالیمیدو بنزن سولفونیل هیدرازون‌های ۴، دارای خواص ضد باکتریایی می‌باشند [۱۴].

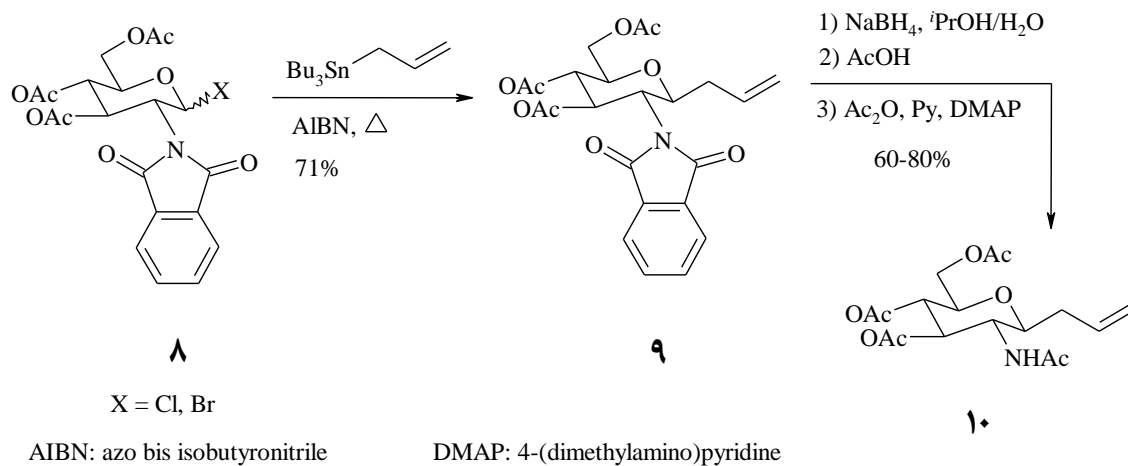


ایمیدهای حلقوی در سنتزهای آلی بسیار مورد توجه‌اند. خواص فتوفیزیکی و فتوشیمیایی فتالیمیدها طی دو دهه اخیر مطالعه شده‌است. *N*-فتالیمیدها در دمای اتاق، فلورسانس ضعیفی در اتانول یا استونیتریل دارند [۱۵]. علاوه‌براین، گروه‌های فتالیمید کروموفرهای^۴ بسیار مفیدی هستند [۱۶]. فتالیمیدهای *N*-استخلاف‌شده در واکنش‌های نوری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۷ و ۱۸].

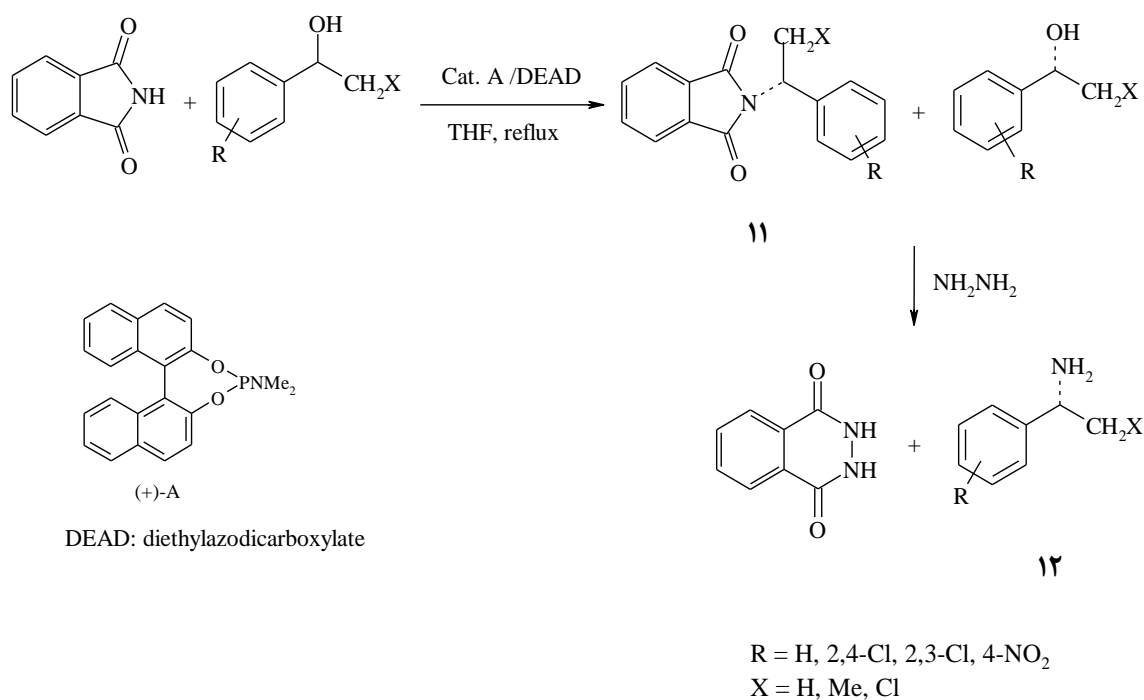


⁴ Chromophores

حلقه فتالیمید به طور گسترده برای محافظت گروه‌های آمین، به ویژه آمین‌های نوع اول و α -آمینو اسیدها به کار می‌رود [۱۹-۲۲]. به طور مثال، در سنتز ترکیب ۱۰ از گروه فتالیمید برای محافظت گروه ۲-آمینو استفاده شده است [۲۳].

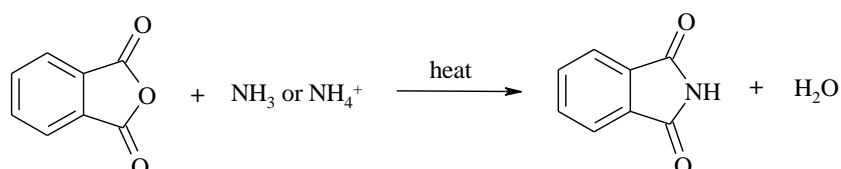


فتالیمیدها، به عنوان اسکلت اصلی در سنتز ترکیبات کایرال و همچنین به عنوان حواسط در تهیه ترکیبات بیواکتیو به کار می‌روند [۲۴].

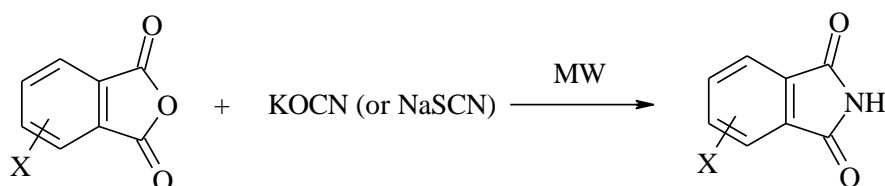


۳-۱- سنتز NH -ایزوایندول-۳،۱- $(2H)$ -دی‌اون‌ها

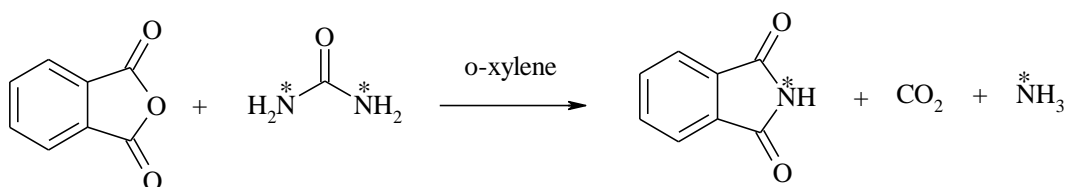
برخلاف کاربرد گسترده این ترکیبات روش‌های گزارش شده برای سنتز آن‌ها محدود است [۲۵]. قدیمی‌ترین روش برای سنتز NH -ایزوایندول-۳،۱- $(2H)$ -دی‌اون‌ها واکنش آمونیاک یا نمک آمونیوم با فتالیک-انیدرید است [۲۶].



نیک‌پور^۵ و همکارانش در سال ۲۰۰۶ برای سنتز فتالیمیدها از واکنش فتالیک‌انیدرید با سدیم تیوسیانات یا پتاسیم‌سیانات تحت شرایط امواج ریزموج^۶ استفاده کردند [۲۷].



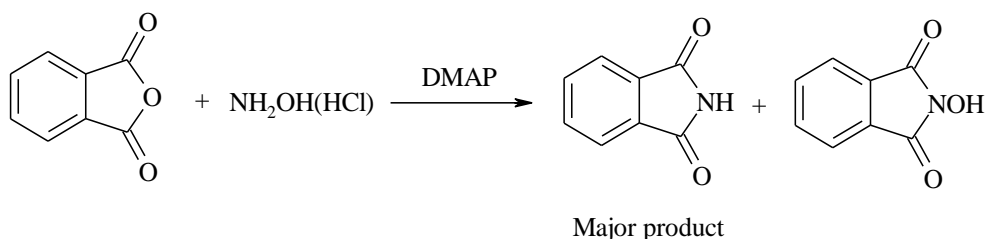
در سال ۲۰۰۶ روش جدیدی برای تهیه فتالیمید نشان‌دار ¹⁵N از واکنش فتالیک‌انیدرید و اوره ¹⁵N در حلال ارتوزایلین ارائه شد [۲۸].



⁵ Nikpour

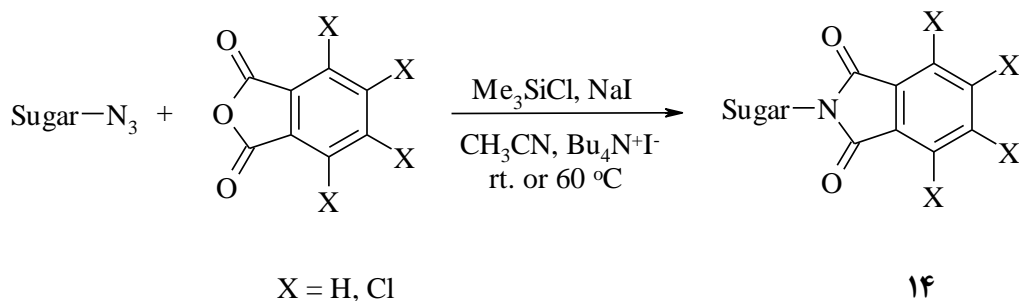
⁶ Microwave

بنجامین^۷ و همکارش در سال ۲۰۰۹ با استفاده از فتالیک‌انیدرید و هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید و ۴-*N,N*-دی‌متیل‌آمینوپیریدین (DMAP) به‌عنوان کاتالیست بازی تحت شرایط امواج ریزموج، سنتز تعدادی از مشتقات فتالیمید را گزارش کردند [۲۹].



۱۳

آلکیل و آریل‌آزیدها، با حذف N_2 ، به‌عنوان جایگزینی مناسب برای آمین‌ها، در بسیاری از سنتزهای آلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ژانگ^۸ و همکارانش توانستند با استفاده از واکنش تعدادی از مشتقات فتالیک-انیدرید با آلکیل‌آزیدها در مجاورت کلروتری‌متیل‌سیلان و سدیم‌یدید در استونیتریل، مشتقات ایمیدی مربوطه را سنتز کنند [۳۰].



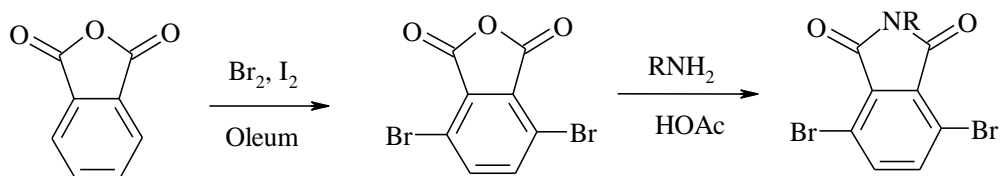
۱۴

در سال ۲۰۰۹ واتسون^۹ و همکارانش با استفاده از فتالیمید ۱۵، دسته‌ای از پلیمرهای حاوی ترکیبات فتالیمید نظیر پلیمر ۱۶ را سنتز کردند [۳۱].

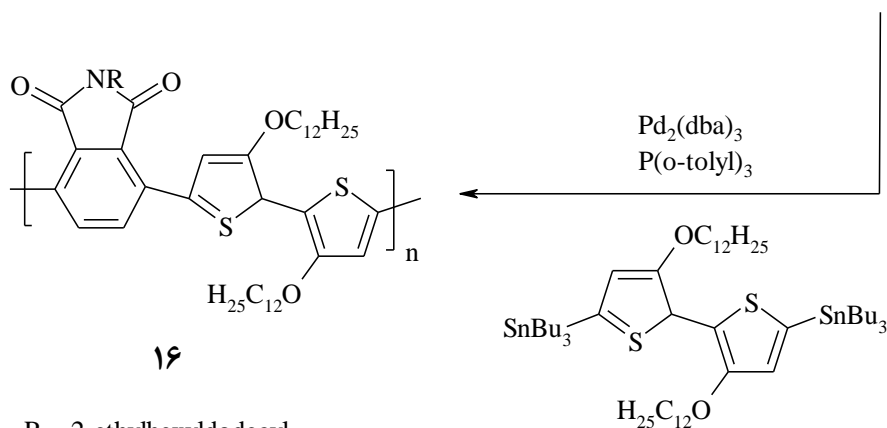
⁷ Benjamin

⁸Zhang

⁹Watson



۱۵

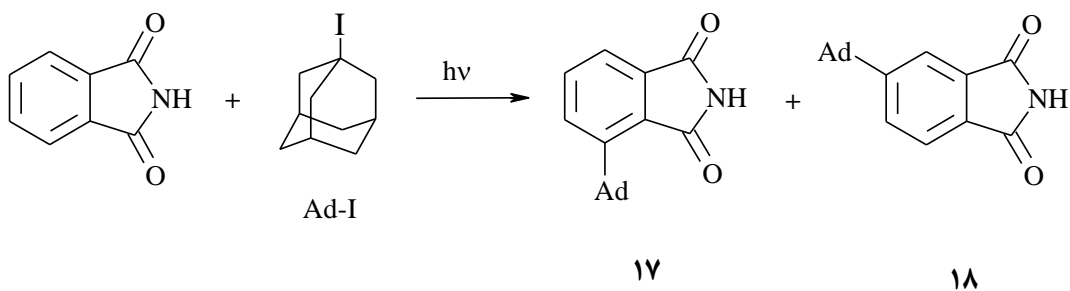


۱۶

R = 2-ethylhexyldodecyl
dba: dibenzylidene acetone

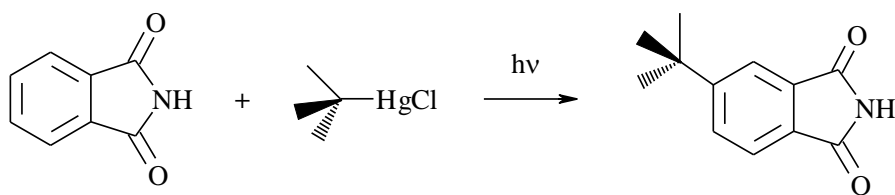
۴-۱- واکنش‌های NH -ایزواپندول-۱-(۲H)-دی‌اوان‌ها

در سنتز ترکیبات آلی ایجاد پیوندهای C-C و همچنین آلکیل‌دار شدن حلقه‌های آروماتیک بسیار مورد توجه است. از واکنش نوری فتالیمید با ۱-یدوآدامانتان و $(CH_3)_3C-HgCl$ برای قراردادن گروه‌های آدامانتیل و ترشیوبوتیل بر روی حلقه بنزن فتالیمید استفاده شده است [۳۲].



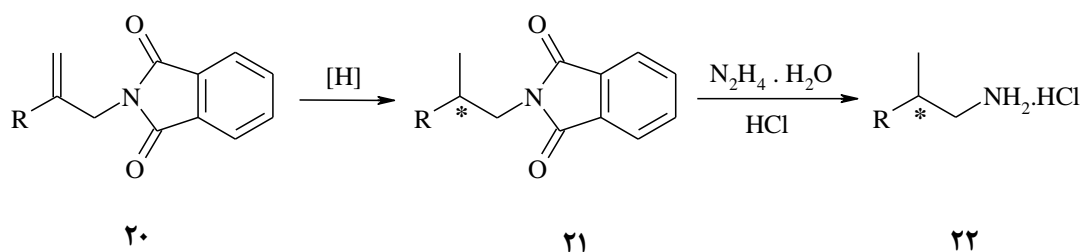
۱۷

۱۸

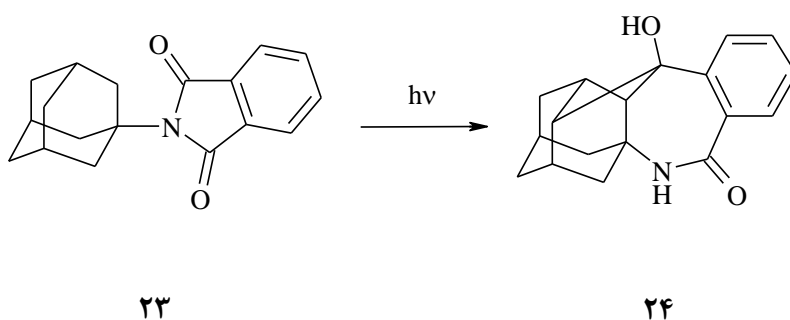


۱۹

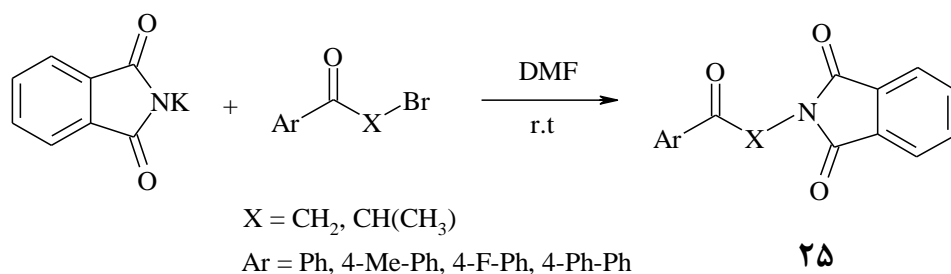
β -متیل آمین های کایرال حدواسط های دارویی مهمی هستند که می توان آن ها را از طریق هیدروژن دار کردن انانتیوگزین^{۱۰} آلیل فتالیمیدها، سنتز کرد [۳۳].



بررسی فعالیت فتوشیمیایی فتالیمیدها در حالت جامد، برای اولین بار بر روی ترکیب *N*-(۱-آدامانتیل) فتالیمید ۲۳ صورت گرفت که طی یک واکنش درون مولکولی مکان گزین^{۱۱} و فضاگزین^{۱۲}، از طریق جذب اتم هیدروژن، ترکیب ۴،۲-متانواآدامانتان بنزآزپین ۲۴ سنتز شد [۳۴].



در سال ۲۰۰۹ از واکنش ترکیبات فتالیمید با گروهی از کتون ها در حلال دی متیل فرمامید و در دمای اتاق، ترکیبات ۲۵ را که خاصیت ضدسرطان سینه و کبد دارند، با بازدهی بالا سنتز کردند [۳۵].

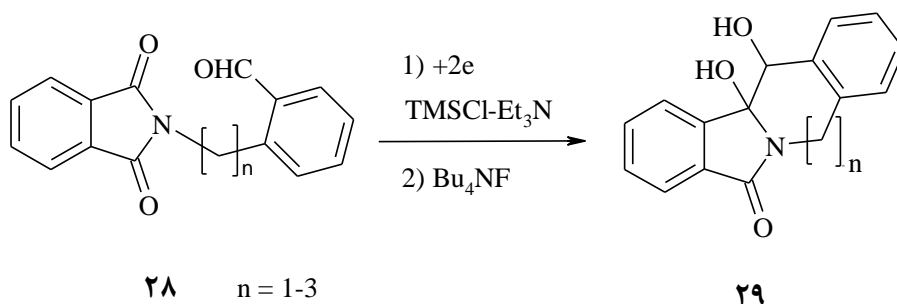
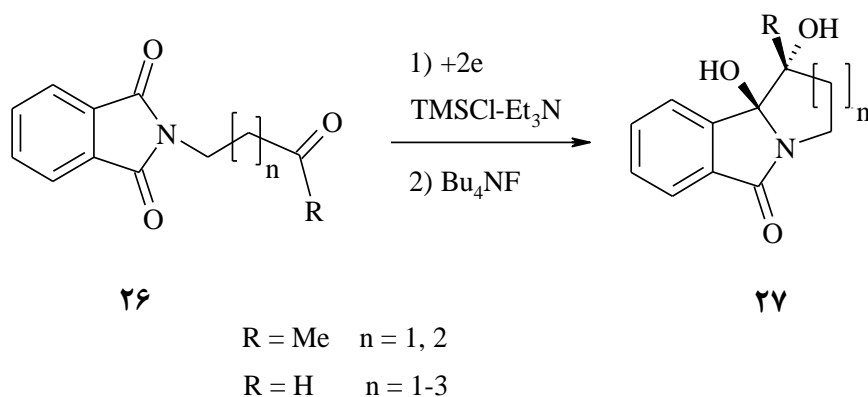


¹⁰ Enantioselective Hydrogenation

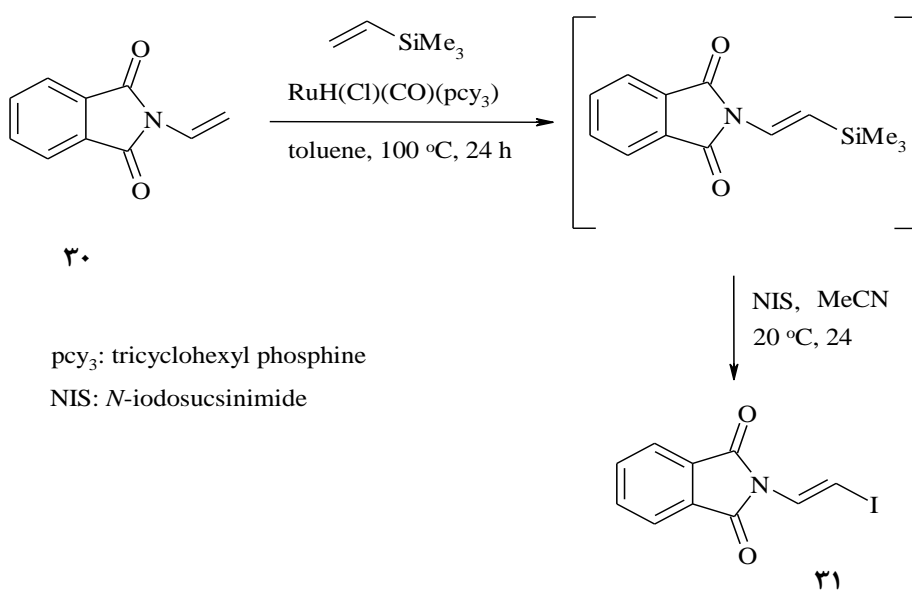
¹¹ Regioselective

¹² Stereoselective

آکلیلیدین ایزوایندولین-۱-اون‌های ۲۷ و ۲۹ دسته مهمی از ترکیباتی با خواص دارویی هستند که طی واکنش حلقوی شدن کاهشی درون مولکولی فتالیمید با آلدهید و کتون سنتز شده‌اند [۳۶].



در سال ۲۰۱۲ از واکنش تک‌ظرفی^{۱۳} *N*-وینیل‌فتالیمید با تری‌متیل‌سایلیل‌وینیل، طی دو مرحله، محصول *E*-(*N*-۲-یدووینیل‌فتالیمید) ۳۱ که دارای خواص بیولوژیکی و ضد قارچی می‌باشد، با بازده ۸۵٪ سنتز شد [۳۷].



¹³ One-pot

۱-۵- هدف از انجام این پروژه

روش‌های محدودی برای سنتز مشتقات NH -ایزوایندول-۱،۳(۲H)-دی‌اوان‌ها در منابع گزارش شده‌است. بدیهی است بررسی و دستیابی به روش‌های نوین و ساده‌ی سنتزی در تهیه این دسته مهم از هتروسیکل‌ها از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. اتم نیتروژن در ایمیدهای حلقوی نوع دوم^{۱۴} به دلیل داشتن هیدروژن اسیدی، به آسانی وارد واکنش می‌شود. به همین علت، به راحتی می‌توان آن‌ها را آسیل‌دار یا آلکیل‌دار کرد و ایمیدهای حلقوی نوع سوم را تهیه نمود [۳۸]. در این پژوهش سعی داریم به منظور بهبود بخشیدن به روش‌های سنتزی گزارش شده قبلی و دستیابی به روش‌های سنتزی جدیدتر، با روشی ساده و در شرایط ملایم، از واکنش مشتقات فتالیک‌انیدرید با گوانیدینیم‌هیدروکلراید، سنتز مشتقات NH -ایزوایندول-۱،۳(۲H)-دی‌اوان‌ها را مورد بررسی قرار دهیم. در بخش‌های بعدی به تفصیل در مورد روش کار و نتایج به دست آمده بحث خواهد شد.

¹⁴ Cyclic Secondary Imides