

سلام افلا



دانشکده علوم

گروه شیمی آلی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد شیمی آلی

موضوع:

بررسی واکنش تک ظرفی آلدهیدها با اتیل سیانواستات در حضور سیانوژن

برومید

اساتید راهنما:

دکتر نادر نوروزی پسیان

پروفسور بهزاد زینی زاده

پژوهشگر:

سعید قلیزاده

شهریور ماه ۱۳۹۳

حق چاپ و تکثیر مطالب این پایان نامه برای دانشگاه ارومیه محفوظ است

پدر و مادر عزیزم

در راهی که برایم هموار کردید رفتن کار سختی نبود

تقدیم به

پدر مهربانم

او که تمام امروزهای من تجسم دیروزهای از دست رفته اش است

مادرم

مهربان تر از من به من

او که نیایش های دیروزش امروز مرا از خدا خواست

همسر عزیزم

او که به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدنش وجودشان که در این سردترین روز کاران بهترین پشتیبان می باشد

و همراهان همیشگی بی ریای زندگیم خواهرهایم

خدایا، زیباترین لحظه ها را نصیب عزیزانم کن که زیباترین لحظه هایشان را به خاطر من از دست داده اند

«من لم يشكر المخلوق لم يشكر الخالق»

پس از پاس و ثنائی بی حد بر آستان صفات بی همتای احدیت که رافت و در نهایت عطف و رخصت اتمام این پایان نامه را به نگارنده

عطا فرموده است؛

درد بر هم او که آفرید، آفرید چونان ثنائی را، پدر و مادرم شکر از شما، ثنائی که زشتی و درشتی ایم را کوئی بیچ گاه ندیدید و ندانستید مهر و زبید و باز

هم مهر، همواره تکیه گاهم بودید و پلکانم برای صعود و اگر نبودید...

بسی شایسته است از استاد فریخته و فرزانه ام که همواره تا شکر محبت های بی دریغشان و قدردان دست های پر مهرشان خواهم بود، جناب

آقای دکتر نادر نوروزی سپاس و جناب آقای پروفیسور بهزاد زینی زاده که با کرامتی چون خورشید، سرزمین دل را روشن، نشخوند و گلشن سرای

علم و دانش را بار بار بهمانی های کار ساز و سازنده بارور ساختند، تقدیر و شکر نمایم؛

از اساتید محترم جناب آقای دکتر احمد پورستار و جناب آقای دکتر عباس نیکو که زحمت دآوری این پایان نامه را قبل نمودند، و از

جناب آقای دکتر اکبری دیلمقانی سرپرست محترم تحصیلات تکمیلی کمال شکر و قدردانی دارم؛

با پاس بی دریغ خدمت دوستان گران بایه ام آقایان دکتر محمودی، دکتر رضا حسن زاده، دکتر ابراهیمی، دکتر بهنام صفری، خانوم دکتر

کلاشانی، حجت فرشی، میکائیل عالی نژاد، محمد کردی، احمد الهی، ناصر غفور زاده، علی سپهر محمدی، فرهاد شرتی، عباس سوسنی، مظاهر یار محمدی،

محسن کریمی، محسن رحیم زاده، محسن صدر محمدی و همچنین از خانوم های هم ورودیم و بچه های نیمه حضوری و شبانه نهایت شکر را دارم.

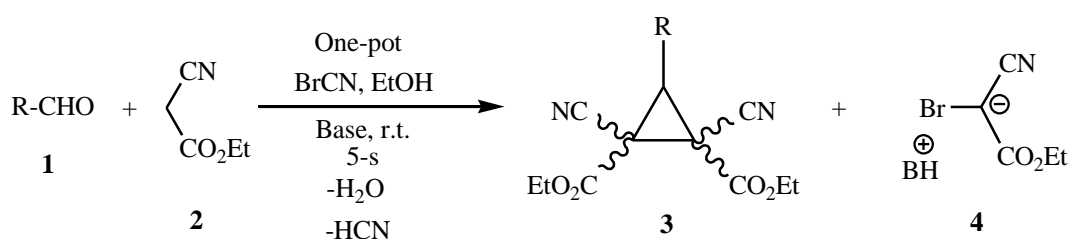
فهرست مطالب.....	صفحه.....
چکیده.....	IV.....
۱: مقدمه.....	۱.....
۱-۱: مقدمه ای پیرامون شیمی سیکلو پروپان ها.....	۲.....
۲-۱: روش های تهیه سیکلو پروپان ها.....	۲.....
۳-۱: سنتز دی اتیل-۱،۲-دی سیانو-۳-آلکیل (آریل) سیکلو پروپان-۱،۲-دی کربوکسیلات.....	۱۴.....
۴-۱: کاربرد دی اتیل-۱،۲-دی سیانو-۳-آلکیل (آریل) سیکلو پروپان-۱،۲-دی کربوکسیلات.....	۱۵.....
۵-۱: سنتز سیانوژن بر مایند.....	۱۷.....
۶-۱: اهداف پایان نامه.....	۱۸.....
فصل دوم: بخش تجربی.....	۱۹.....
۲: بخش تجربی.....	۲۰.....
۱-۲: مواد شیمیایی مورد استفاده.....	۲۰.....
۲-۲: دستگاه های آنالیز مورد استفاده.....	۲۰.....
۱-۲-۲: طیف سنج ^1H-NMR	۲۰.....
۲-۲-۲: طیف سنج $^{13}C-NMR$	۲۰.....
۳-۲-۲: دستگاه طیف مادون قرمز ($FT-IR$).....	۲۰.....
۴-۲-۲: دستگاه نقطه ذوب.....	۲۰.....
۳-۲: تهیه مشتقات دی اتیل-۱،۲-دی سیانو سیکلو پروپان-۱،۲-دی کربوکسیلات.....	۲۰.....
۱-۳-۲: روش تهیه عمومی برای ترکیبات دی اتیل-۱،۲-دی سیانو سیکلو پروپان-۱،۲-دی کربوکسیلات با استفاده از اتیل سیانو استات در حضور بازهای مختلف.....	۲۰.....
۲-۳-۲: واکنش اتیل سیانو استات با فرمالدهید در حضور سیانوژن بر مایند توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....	۲۱.....
۳-۳-۲: واکنش اتیل سیانو استات با بوتانالدهید در حضور سیانوژن بر مایند توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....	۲۲.....
۴-۳-۲: واکنش اتیل سیانو استات با بنزالدهید در حضور سیانوژن بر مایند توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....	۲۲.....

- ۲-۳-۵: واکنش اتیل سیانو استات با ۲-نیتروبنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول...۲۳
- ۲-۳-۵-۱: واکنش اتیل سیانو استات با سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول.....۲۴
- ۲-۳-۶: واکنش اتیل سیانو استات با ۳-نیتر و بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول...۲۴.
- ۲-۳-۷: واکنش اتیل سیانو استات با ۴-نیتر و بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول...۲۵
- ۲-۳-۸: واکنش اتیل سیانو استات با ۲،۴-دی کلروبنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....۲۵
- ۲-۳-۹: واکنش اتیل سیانو استات با ۲،۳،۴-تری متوکسی بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال متانول.....۲۶
- ۲-۳-۱۰: واکنش اتیل سیانو استات با فوران ۲-کربالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط N -متیل مورفولین در حلال متانول.....۲۷
- ۲-۳-۱۱: واکنش اتیل سیانو استات با پارافتالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط N -متیل مورفولین در حلال متانول...۲۷
- فصل سوم: نتایج و بحث.....۲۹
- ۳: بحث و بررسی.....۳۰
- ۳-۱: سنتز مشتقات جدید سیکلو پروپان.....۳۰
- ۳-۱-۱: واکنش اتیل سیانو استات با فرمالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....۳۱
- ۳-۱-۲: واکنش اتیل سیانو استات با بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....۳۳
- ۳-۱-۳: واکنش اتیل سیانو استات با ۲-نیتر و بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول.....۳۶
- ۳-۱-۴: واکنش اتیل سیانو استات با ۳-نیتر و بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول...۳۹
- ۳-۱-۵: واکنش اتیل سیانو استات با ۴-نیتر و بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول.....۴۲
- ۳-۱-۶: واکنش اتیل سیانو استات با ۲،۴-دی کلروبنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط سدیم اتوکسید در حلال اتانول.....۴۵
- ۳-۱-۷: واکنش اتیل سیانو استات با ۲،۳،۴-تری متوکسی بنزالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال متانول.....۴۸
- ۳-۱-۸: واکنش اتیل سیانو استات با فوران ۲-کربالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط N -متیل مورفولین در حلال

متانول.....	۴۹
۳-۱-۹: واکنش اتیل سیانو استات با پارافتالدهید در حضور سیانوژن برماید توسط N -متیل مورفولین در حلال متانول.....	۵۲
۳-۱-۱۰: واکنش اتیل سیانو استات با سیانوژن برماید توسط تری اتیل آمین در حلال اتانول.....	۵۶
۳-۲: مکانیسم تشکیل ترکیبات تری اتیل آمونیوم اتیل -۲- برومو-۲- سیانو استات.....	۵۷
۳-۳: مکانیسم تشکیل ترکیبات (3C).....	۵۸
۳-۴: نتیجه گیری و آینده نگری.....	۶۰
فصل چهارم: ضمائم و پیوست ها.....	۶۱
۴: ضمائم و پیوست ها.....	۶۱
مراجع.....	۱۰۰

چکیده

مشتقات سیکلوپروپان ترکیبات بسیار مهمی از شیمی آلی می باشند که توجهات زیادی را در زمینه های دارویی، تحقیقات و صنعتی به خود جلب کرده در این کار تحقیقاتی مشتقاتی از سیکلوپروپان ها در حضور بعضی از آلدهیدهای آروماتیک و آلیفاتیک با استفاده از اتیل سیانواستات در حضور سیانوژن بروماید و بازهای مختلف در قالب واکنش تک ظرفی در حمام یخ تشکیل گردید. در این واکنش فضاگزین ساختار و ترکیب درصد همه محصولات به وسیله تکنیک FT-IR، $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ شناسایی و مورد تایید قرار گرفتند.



R = H (**a**), n-pr (**b**), ph (**c**), *o*-NO₂-ph (**d**), *m*-NO₂-ph (**e**), *p*-NO₂-ph (**f**), 2,4-di-Cl-ph (**g**), 3,4,5-tri-MeO-ph (**h**), *p*-MeO-ph (**i**), *p*-CN-ph (**j**), 2-Naphthyl (**k**), 2-Furyl (**l**), 2-Pyridyl (**m**), *trans*-C₆H₅-CH=CH- (**n**), 9-Anthranyl (**o**)

Base: Et₃N (**a'**), 4-Me-morpholine (**b'**), EtONa (**c'**)

واژه های کلیدی: سیانوژن بروماید، اتیل سیانواستات، واکنش های تک ظرفی، دی اتیل-۱،۲-دی سیانو-۳-آلکیل-

آریل سیکلوپروپان-۱،۲-دی کربوکسیلات، فضاگزین.

مقدمه

۱-۱: مقدمه ای پیرامون شیمی سیکلوپروپان ها

سیکلوپروپان ترکیب آلی با فرمول مولکولی C_3H_6 می باشد شکل (۱-۱) [۱]. اتم های کربن آن هر کدام دارای دو هیدروژن می باشد که یک یا چند اتم هیدروژن آن توسط گروه های دیگر جانشین شده باشد. سیکلوپروپان و پروپن اگر چه فرمول مولکولی یکسان دارند اما ساختار متفاوت دارند به همین دلیل ایزومر هم محسوب می شوند. سیکلوپروپان کوچکترین عضو سیکلوآلکان ها محسوب می شود و به دلیل فشار زاویه ای و ساختار خاص آن به عنوان ساختار پایه ای در گستره وسیعی از ترکیبات طبیعی یافت می شود [۲]. علاوه بر این بسیاری از مشتقات جدید سیکلوپروپان و ترکیبات سیکلوپروپان دار در محیط آزمایشگاه تهیه می شوند تا خصوصیات پیوندی آنها مورد مطالعه قرار گیرد [۳]. خود سیکلوپروپان یک داروی بیهوشی محسوب می شود که از طریق استنشاق بکار می رود و همچنین این ترکیب با ارزش برای مطالعه مکانیسم یا مهار آنزیم ها مورد استفاده قرار می گیرد [۴]. دلیل علاقمندی شیمیدانان به سیکلوپروپان [۵، ۶] این است که این ترکیبات به عنوان حدواسط های مستعد سنتزی سیکلوآلکان با چند گروه عاملی [۷، ۸] و ترکیبات حلقه ای [۹] مورد استفاده قرار می گیرند. در سال های اخیر بیشترین تلاش محققین روی سنتز سیکلوپروپان های دارای مرکز کایرال متمرکز شده است [۱۰]. این ترکیبات دسته ای بسیار مهمی از مواد دارویی و طبیعی را تشکیل می دهند [۱۱، ۱۲].



(5)

شکل (۱-۱)

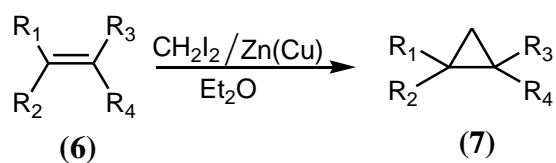
سیکلوپروپان های استخلاف دار خواص بیولوژیکی و دارویی گسترده ای را از خود نشان می دهند [۱۳، ۱۴] اعم از مهار کننده های آنزیمی گیاهان، آنتی بیوتیک ها و غیره. با این توصیفات و همچنین شیوع ترکیبات سیکلوپروپانی دارای خواص و فعالیت های بیولوژیکی شیمی دانان را بر آن داشت تا مشتقات مختلفی از این ترکیبات را سنتز کنند.

۱-۲: روش تهیه سیکلوپروپان ها:

اولین مشتق سیکلوپروپان در سال ۱۸۸۴ توسط ویلیام هنری در آزمایشگاه آدوف وان بایر ساخته شد. واکنش سیمون - اسمیت^۱ که به صورت فضا ویژه^۲ انجام می گیرد در سال ۱۹۵۸ گزارش شده است. واکنش و مکانیسم آن در طرح های (۱-۱) و

^۱ Simmons- Smith^۲ Stereospecific

(۲-۱) نشان داده شده است [۱۵].



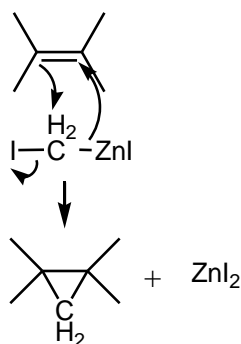
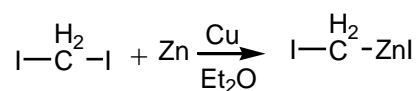
طرح (۱-۱)

reaction is stereospecific

Cis \rightarrow Cis

and

Trans \rightarrow Trans

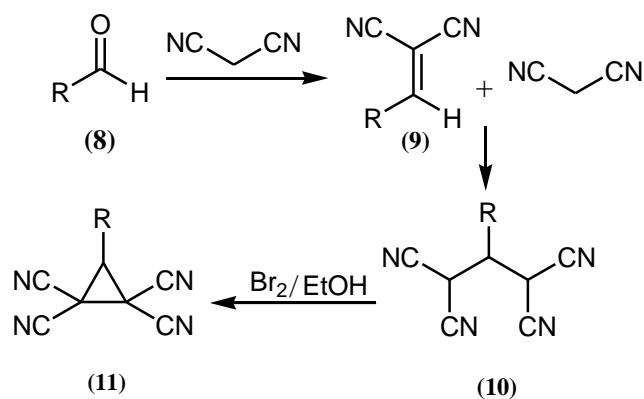


طرح (۲-۱)

ماریلا^۱ و همکارانش در سال ۱۹۵۷ با استفاده از واکنش مالونیتریل و در حضور برم، واکنشی را انجام دادند که منجر به

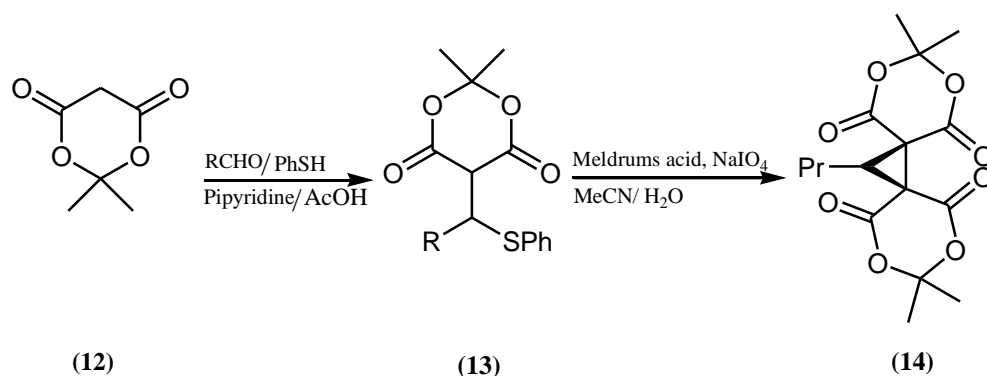
ترکیب سیکلوپروپانی تولید شد. مکانیسم آن در طرح (۳-۱) شرح داده شده است [۱۶].

¹ Mariella



طرح (۳-۱)

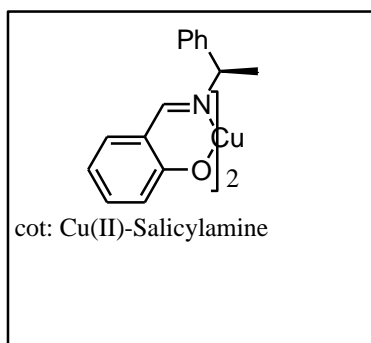
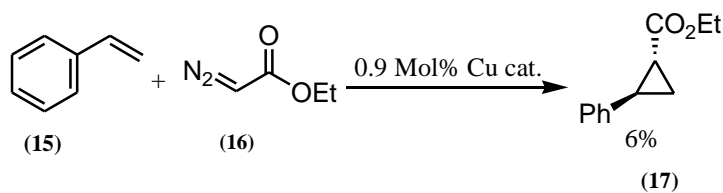
سنتز دیگری از مشتقات سیکلوپروپان با استفاده از واکنش ملدروم اسید با آلدهیدها در حضور پی پیریدین، توسط ایبرلی^۱ و همکارانش در سال ۱۹۸۸ گزارش گردید طرح (۴-۱) [۱۷].



طرح (۴-۱)

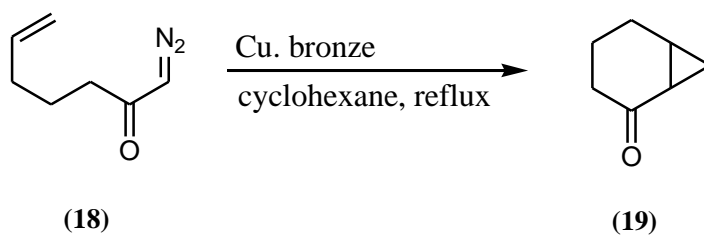
اولین واکنش سیکلوپروپانی شدن کاتالیستی نامتقارن با یک کمپلکس فلز واسطه در سال ۱۹۶۶ گزارش شده که در طرح (۵-۱) ملاحظه می گردد [۱۸].

¹ Eberle



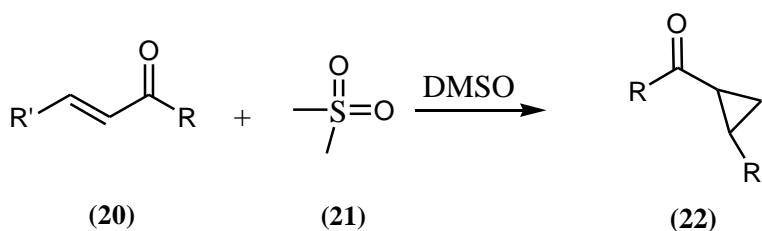
طرح (۵-۱)

نخستین واکنش درون مولکولی که منجر به تولید سیکلوپروپان گردید در سال ۱۹۶۱ از یک ترکیب α -دی آزو کربونیل غیر اشباع گزارش شد که در طرح (۶-۱) شمای کامل آن آمده است [۱۹].



طرح (۶-۱)

واکنش سیکلوپروپانی شدن چایکوفسکی^۱ طرح (۷-۱).

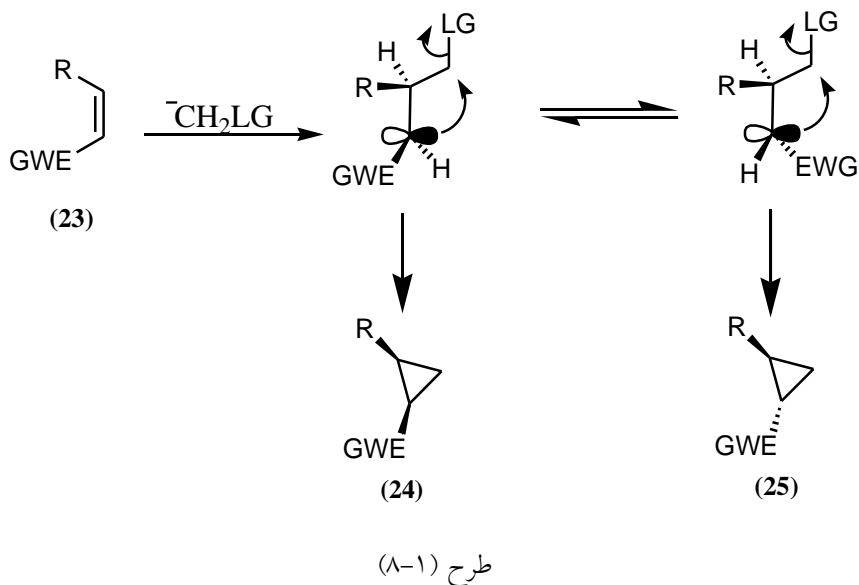


طرح (۷-۱)

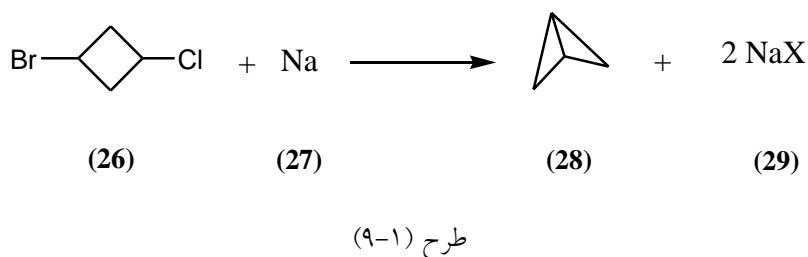
واکنش دیگری که به صورت فضاگزین عمل می کند، واکنش حلقه زایی مایکل (MIRC)^۲ می باشد که محصول سیکلوپروپان را تولید می کند طرح (۸-۱).

^۱ Chaikovsky

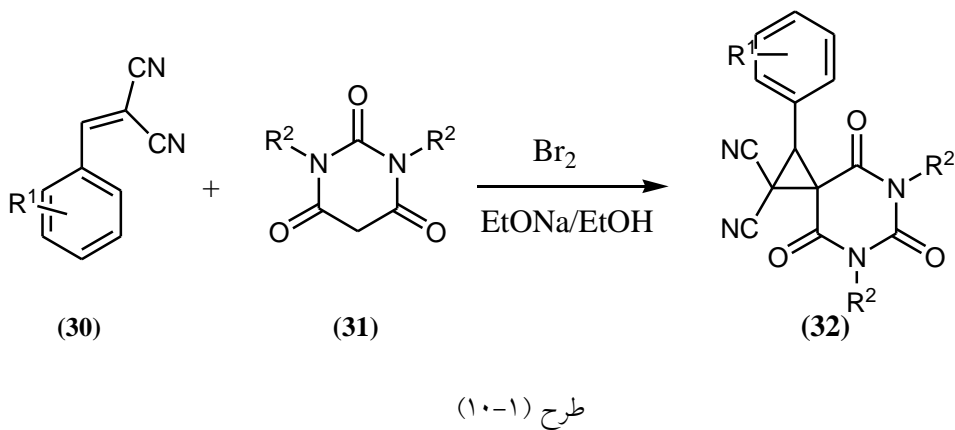
^۲ Michael Initiated Ring Closure



واکنش درون مولکولی ۱-برمو-۳-کلرو سیکلوبوتان در حضور سدیم که به واکنش ورتز^۱ مشهور هست منجر به تولید سیکلوپروپان جوش خورده می شود طرح (۹-۱).

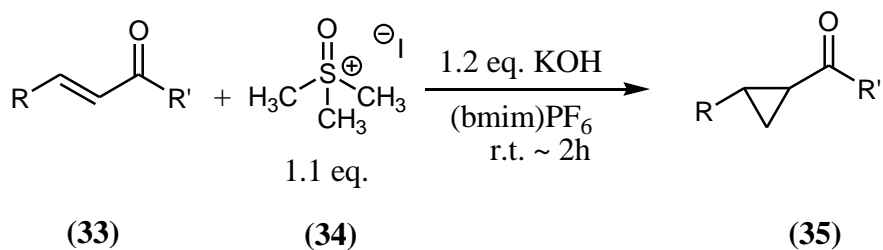


الینسون و همکارانش از واکنش بنزیلیدین مالونیتریل و N,N' -دی آلکیل باربیتوریک اسید برای تشکیل اسپایروسیکلوپروپان استفاده نمودند [۲۰] طرح (۱۰-۱).



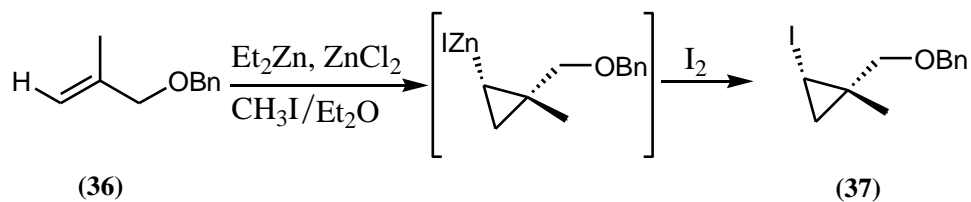
¹ Wurtz reaction

واکنش اپوکسی دار شدن سیکلوپروپانی شدن سیکلوپروپاناسیون با استفاده از تری متیل سولفونیوم یدید برای اولین بار در سال ۲۰۰۳ توسط کوری-چایکووسکی^۱ انجام گرفت [۲۱] طرح (۱۱-۱).



طرح (۱۱-۱)

سیکلوپروپاناسیون با یک هالو متیل و فلز واسطه (Al, Zn, Sn) در طرح (۱۲-۱) نشان داده شده است [۲۲].



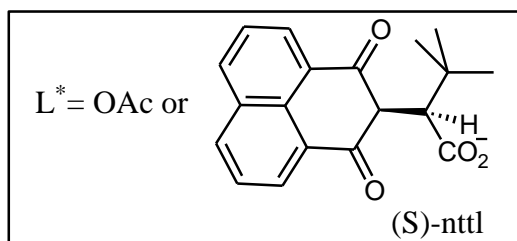
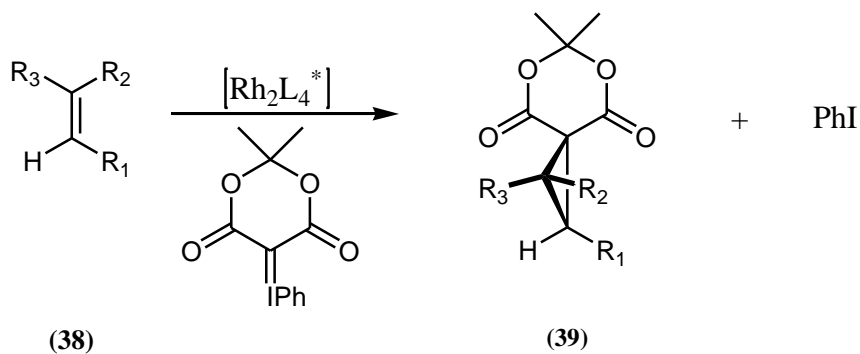
طرح (۱۲-۱)

پاول مولر^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۲ موفق شدند از طریق واکنش زیر حلقه سیکلوپروپان را سنتز کنند [۲۳] طرح (۱-۱).

(۱۳).

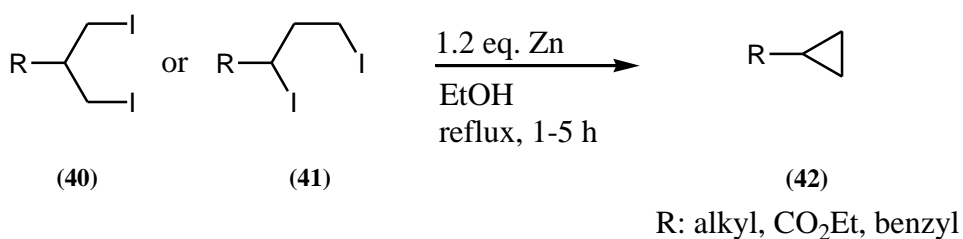
¹ Corey- Chaykovsky

² Paul Muller



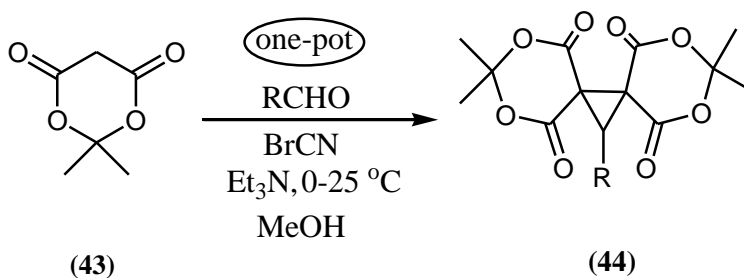
طرح (۱۳-۱)

در واکنش زیر که یک آلکیل هالید در حضور Zn تحت رفلاکس منجر به تولید سیکلوپروپان می شود توسط ساکام^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۵ به انجام رسید [۲۴] طرح (۱۴-۱).



طرح (۱۴-۱)

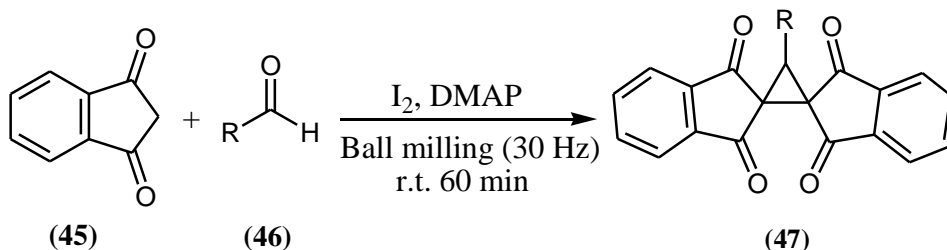
نوروزی و همکارانش از واکنش تک ظرفی ملدروم اسید و آلدهید های مختلف و در حضور تری اتیل آمین و سیانوژن برمید موفق به تولید محصولات سیکلوپروپانی شدند [۲۵] طرح (۱۵-۱).



طرح (۱۵-۱)

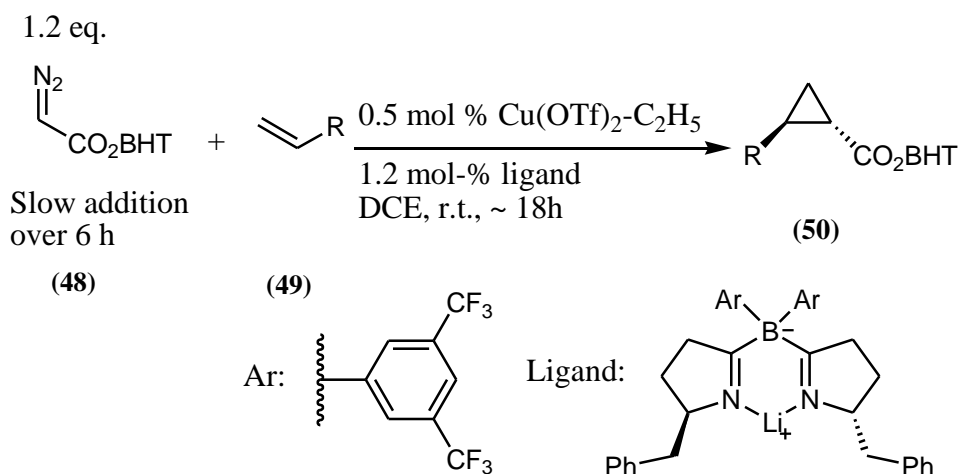
¹ Sakum

در سال ۲۰۰۹ وونگ^۱ و همکارانش موفق به بستن حلقه سیکلوپروپان با ۱،۳-اینداندیون شدند. همه آلدهیدهای دارای گروه های الکترون کشنده می توانند با ۳،۱-ایندان دیون در حضور ید و ۴-متیل آمینو پیریدین با یک تکنیک سایشی ساچمه ای^۲ واکنش دهند و سیکلوپروپان مربوط را به عنوان تنها محصول با بازده خوب تولید کنند [۲۶] طرح (۱۶-۱).



طرح (۱۶-۱)

مازت^۳ و همکارانش در سال ۲۰۰۵ موفق به سنتز سیکلوپروپان با استفاده از روش جدید آنیونی شدند [۲۷] طرح (۱۷-۱).



طرح (۱۷-۱)

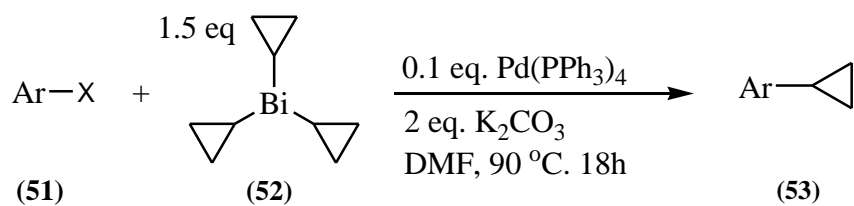
کاتالیزور پالادیوم واکنش جفت شدگی (کراس کاپلینگ) تری سیکلوپروپیل بیسموت با آریل و هتروسیکل های هالیددار و تریفلات را انجام می دهد. این کار توسط گاگنون^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۸ انجام گرفت [۲۸] طرح (۱۸-۱).

¹ Guan- Wuwang

² Ball milling

³ Mazet

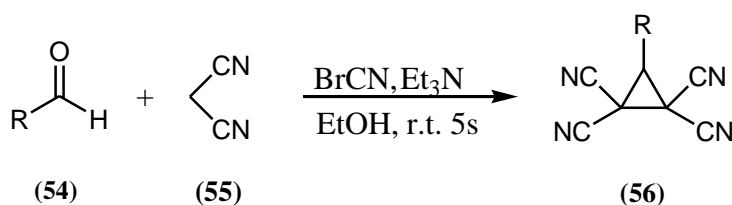
⁴ Gagnon



X: Br, I, OTf

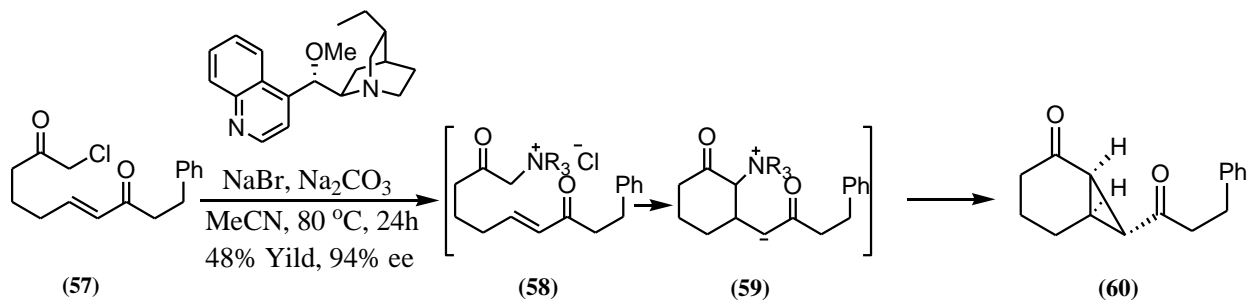
طرح (۱۸-۱)

نوروزی و همکارانش در سال ۲۰۱۲ واکنش سیکلوپروپانسیون را از واکنش آلدهیدهای آروماتیک، مالونیتریل و در حضور سیانوژن برماید و باز تری اتیل آمین در مدت زمان بسیار کوتاه (پنج ثانیه) انجام دادند [۲۹] طرح (۱۹-۱).



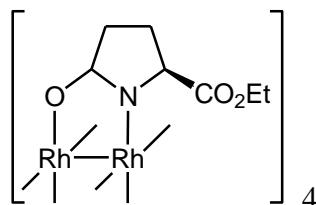
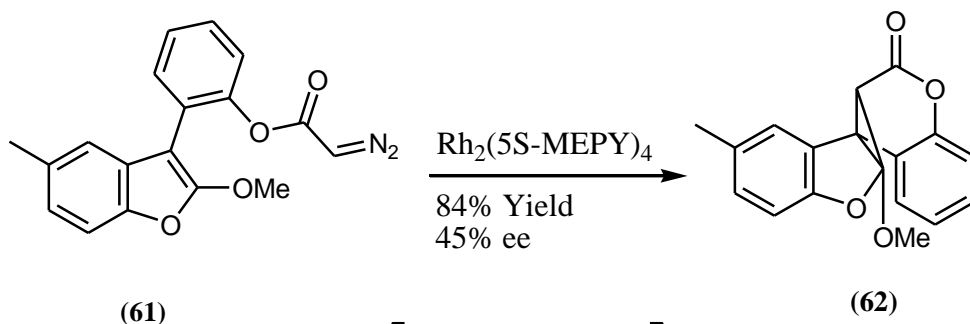
طرح (۱۹-۱)

در واکنش زیر افزایش نوکلئوفیل منجر به بستن حلقه سیکلوپروپان می شود [۳۰] طرح (۲۰-۱).



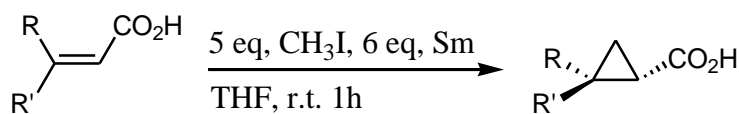
طرح (۲۰-۱)

افزایش کاربن به آلکن و آلکین نیز منجر به تولید حلقه سیکلوپروپان می شود [۳۱] طرح (۲۱-۱).



طرح (۲۱-۱)

نوع دیگری از روش های تهیه سیکلوپروپان از کربوکسیلیک اسید β,α - غیر اشباع با کنفیگوراسیون *E, Z* با استفاده از فلز ساماریوم را کانسیلون^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام گرفته شد [۳۲] طرح (۲۲-۱).



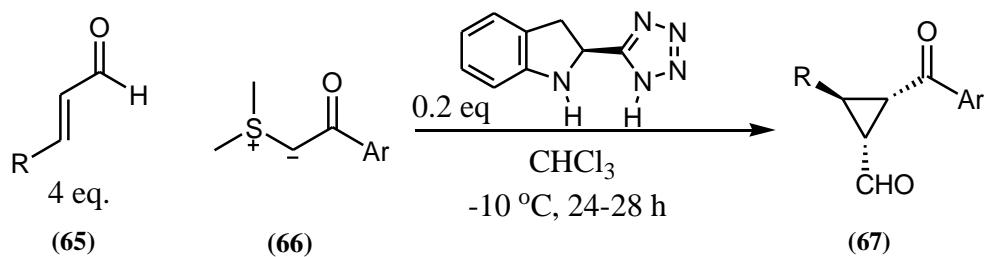
R,R': H, Ar, Vinyl

طرح (۲۲-۱)

هارتیکا^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۷ موفق شدند با استفاده از کاتالیزور *(S)*-(-)- ایندولین-۲-یل-*1H*-تترازول حلقه سیکلوپروپان را از آلدهیدهای β,α - غیر اشباع و سولفور یلید تولید کنند که دارای انتخاب گری انانتیومری و دیاستریومری بالایی می باشد [۳۳] طرح (۲۳-۱).

¹ Concellon

² Hartika

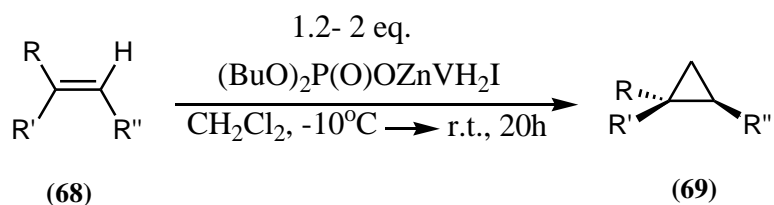


R: alkyl, Ph

طرح (۲۳-۱)

در سال ۲۰۱۰ ویچوریز^۱ و همکارانش، سنتز سیکلوپروپان ها را با استفاده از کاربنوئید فسفات گزارش کردند [۳۴] طرح

(۲۴-۱).



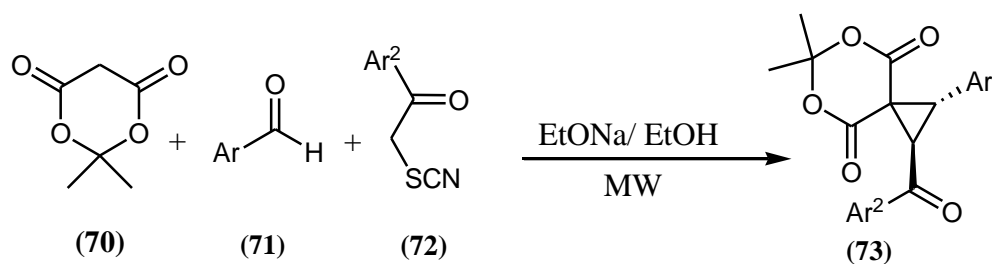
R: Ar, alkyl, H
R': H, alkyl, Ar
R'': CH₂OH, CH₂OBN
alkyl, H

(BuO)₂P(O)OZnCH₂I:
1: 1.2 eq. ZnEt₂, 1.2 eq.
(BuO)₂P(O)(OH) (Slow addition)
CH₂Cl₂, -10, 15 min
2: 1.2 eq. CH₂I₂, 20 min

طرح (۲۴-۱)

سیکلوپروپان های دیگری توسط ان وای وو^۲ و همکارانش در سال ۲۰۱۱ تهیه گردید که با استفاده از ملدروم اسید،

آلدهید آروماتیک و α-تیوسیانات کتونی به دست می آید [۳۵] طرح (۲۵-۱).



طرح (۲۵-۱)

¹ Voituriez

² Fei- Tucwu