



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

عنوان پایان نامه :

سنتز مشتقات 2,2,2-تری فلورو استیمیدوئیل کلرید و بررسی واکنش‌های نوکلئوفیلی آنها با نورو فلوکساسین و سیپرو فلوکساسین ، سنتز مشتقات پلی‌هیدرو کینولین و 4,1-دی هیدرو پیریدین 0.

استاد راهنما :

دکتر علی دره‌کردی

دانشجو :

محمود جوانمیری

دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

آقای محمود جوانمیری

تحت عنوان:

سنتز مشتقات 2,2,2-تری فلوئورو استیمیدوئیل کلرید و بررسی واکنش نوکلئوفیلی با

نورو فلوکسازین و سیپرو فلوکسازین و سنتز مشتقات پلی هیدرو کینولین و 4,1-دی

هیدرو پیریدین

در تاریخ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با
درجه به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر علی دره‌کردی با مرتبه‌ی علمی
استادیار امضاء

۲- استاد داور داخل گروه دکتر رضا رنجبر کریمی با مرتبه‌ی علمی
استادیار امضاء

۳- استاد داور خارج از گروه دکتر کاظم سعیدی با مرتبه‌ی علمی
استاد امضاء

۴- نماینده تحصیلات تکمیلی دکتر با مرتبه‌ی علمی
استادیار امضاء

پیوست شماره 7

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد

نام و نام خانوادگی: محمود جوانمیری

دانشکده: علوم پایه

رشته و گرایش: شیمی - آلی

تاریخ دفاع: 1388/7/27

استاد راهنما: دکتر علی دره کردی

چکیده

اخیراً ترکیبات آلی فلئوئوردار مورد توجه قرار گرفته و نظر بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده‌اند. در این میان ترکیبات تری فلئوئورمتیل‌دار بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. تلاش زیادی جهت توسعه روشهایی برای سنتز فضاگزين هتروسیکل‌های تری فلئوئورمتیل‌دار در حال انجام است. بسیاری از مشتقات این ترکیبات خاصیت دارویی دارند و بسیاری دیگر خاصیت بیولوژیکی قابل توجهی از خود نشان می‌دهند. از طرفی محصولات حاصل از واکنش این ترکیبات نیز به نوبه خود دارای اهمیت خاصی هستند. بیشتر واکنش‌هایی که از این ترکیبات گزارش شده است، واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی یون هالید است. در پروژه تحقیقاتی، سنتز یک سری ایمینهای تری فلئوئورمتیل‌دار مورد بررسی قرار گرفته است. این ایمین‌ها با استفاده از تری فنیل فسفین، تری‌اتیل‌آمین، تری فلئوئوراستیک‌اسید و یک آمین نوع اول در یک مرحله سنتز شدند. سپس واکنش جانشینی نوکلئوفیلی یک سری از این ایمینها با نوکلئوفیلها نورو فلوکساسین و سیپروفلوکساسین در حلال DMF بررسی شد.

در قسمت دوم این پروژه تحقیقاتی، سنتز مشتقات پلی هیدروکینولینی و 1-4 دی‌هیدروپیریدینی که همگی دارای هسته مشترک دی‌هیدروپیریدینی هستند با استفاده از کاتالیست‌های مونت مریلونیت اسیدی و پیلارد شده مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این مشتقات در حضور کاتالیست مونت مریلونیت اصلاح شده در دمای $120-130^{\circ}\text{C}$ با استفاده از اتیل‌استواسات، آلدهیدهای آروماتیک و دی‌مدون در شرایط بدون حلال وبا استفاده از آمونیاک و استات‌آمونیم با راندمان بالا سنتز شده‌اند.

- فصل اول
- 1-1- مقدمه
- 2-1- ساختار کینولین ها و ایزوکینولین ها..... 2
- 3-1- واکنش های عمومی گروه های کربونیلی..... 2
- 1-3-1- واکنش های استخلاف هسته دوستی آسیل..... 2
- 2-3-1- واکنش های افزایش هسته دوستی..... 3
- 3-3-1- واکنش های آلفا- استخلافی..... 3
- 4-3-1- واکنش های تراکمی کربونیلی..... 4
- 5-3-1- افزایش مزدوج به ترکیب کربونیل α و β اشباع نشده..... 5
- 4-1- روش های متفاوت سنتز ترکیبات کینولینی..... 5
- 1-4-1- سنتز ترکیبهای (3+3)..... 6
- 2-4-1- ترکیبهای (4+2)..... 7
- 3-4-1- ترکیبهای (5 + 1) و بزرگ شدن حلقه..... 9
- 4-4-1- ترکیبهای (6 \rightarrow 7)؛ کوچک شدن حلقه..... 10
- 5-1- روش های متفاوت سنتز ترکیبات ایزو کینولینی..... 10
- 1-5-1- سنتز ترکیبهای (5 + 1)..... 11
- 6-1- سنتز ترکیبات مختلف پلی هیدروکینولین..... 12
- 1-6-1- سنتز ترکیب اتیل 4- آریل-7،7-دی متیل-5-اکسو-1،4،5،6،7،8-هگزا هیدرو کینولن-3- کربوکسیلات..... 12
- 2-6-1- سنتز N - (7 - کلرو کینولین - 4- ایل) - N اتیل پنتان - ۱،۴ دی آمین..... 14
- 3-6-1- سنتز ترکیب 4 و 7 دی کلرو کینولین..... 15

- 16-4-6-1- سنتز ترکیب گلافنین.....
- 17-5-6-1- سنتز 8- اکسی کینولین.....
- 17-6-6-1- سنتز ترکیب فلوکساسین.....
- 18-7-6-1- سنتز ترکیب نور فلوکساسین.....
- 19-8-6-1- سنتز ترکیب 1(3,4 دی متوکسی بنزیل)-6,7-دی متوکسی ایزو کینولین.....
- 19-9-6-1- سنتز ترکیب 2- متیل -4- فنیل – 1,2,3,4- تترا هیدر ایزو کینولین -8- آمین.....
- 20-10-6-1- واکنش ترکیبات نوروفلوکساسین و سیپروفلوکساسین.....
- 22-11-6-1- واکنش ترکیبات فتالمید و سوکسینمید.....
- 23-7-1- کاتالیزورها.....
- 23-1-7-1- انواع کاتالیزورهای جامد.....
- 23-2-7-1- کانی‌های رسی.....
- 25-8-1- واکنش‌های ترکیبات کینولینی و ایزوکینولینی.....
- 25-1-8-1- واکنش الکتروفیلی بر روی ترکیبات کینولینی و ایزوکینولینی.....
- 26-2-8-1- واکنش نوکلئوفیلی بر روی ترکیبات کینولینی و ایزوکینولینی.....
- 27-3-8-1- واکنش هامیت.....
- 28-9-1- ایمین‌ها.....
- 28-10-1- ساختار ایمین‌ها.....
- 29-11-1- روش‌های تهیه ایمین‌ها.....
- 30-1-11-1- واکنش ترکیبات دارای هیدرژن فعال با ترکیبات نیتروس.....
- 30-2-11-1- افزایش آمین‌ها به ترکیبات حامل پیوند سه گانه.....
- 30-3-11-1- افزایش آمونیاک به آلدهیدها و کتون‌ها.....
- 31-4-11-1- افزایش آمینها به آلدهیدها (آلدیمین).....
- 31-5-11-1- افزایش آمینها به کتونها (کیتیمین).....
- 31-6-11-1- افزایش معرف گرینارد به ایزوسیاناتها.....

- 1-11-7 – افزایش معرف گرینیارد به نیتریل ها.....31
- 12-1- تهیه تری فلوئورو استیمیدوئیل هالیدها.....31
- 13-1- واکنش حلقه زائی گرینیارد.....35
- 14-1- واکنش تری فلوئورو استیمیدوئیل کلریدها.....36
- 1-14-1- واکنش تری فلوئورو استیمیدوئیل کلریدها با کربن نوکلئوفیل.....36
- 2-14-1- واکنش با معرف گرینیارد.....38
- 3-14-1- واکنش با ترکیبات حاوی متیلن فعال.....38
- 4-14-1- واکنش استیمیدوئیل کلریدها با اتیل ایزوسیانات.....39
- 5-14-1- واکنش تری فلوئورو استیمیدوئیل کلرید با یک آلدئید آروماتیک.....39
- 41..... فصل دوم
- 1-2- مواد لازم.....41
- 2-2- دستگاههای لازم.....41
- 3-2- سنتز مشتقات ۲،۲،۲- تری فلوئورو استیمیدوئیل کلریدها.....42
- 1-3-2- سنتز N- (5- کلرو-2- (تری فلوئورو متیل) فنیل)- ۲،۲،۲- تری فلوئورو استیمیدوئیل کلرید.....42
- 2-3-2- سنتز ۲،۲،۲- تری فلوئورو N- پارا – تولی استیمیدوئیل کلرید.....42
- 4-2- سنتز مشتقات مختلف استیمیدوئیل ها با استفاده از سیپروفلوکساسین و نوروفلوکساسین.....43
- 1-4-2- سنتز (5- کلرو-2- تری فلوئورو فنیل آمین) - ۲،۲،۲- تری فلوئورو اتیل پپرازین 1-سیکلوپروپیل -
5- فلوئورو -4- اکسو 4,1 دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک اسید.....43
- 2-4-2- سنتز (5- کلرو-2- تری فلوئورو فنیل آمین) - ۲،۲،۲- تری فلوئورو اتیل پپرازین 1- اتیل -5-
فلوئورو -4- اکسو 4,1 دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک اسید.....43
- 3-4-2- سنتز 1-سیکلو پروپیل -6- فلوئور -4- اکسو (2, 2, 2) تری فلوئورو -1- (پارا تولیل ایمین اتیل
پپرازین) 4و1 دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک اسید.....44
- 4-4-2- سنتز 1- اتیل -6- فلوئور -4- اکسو (2, 2, 2) تری فلوئورو -1- (پارا تولیل ایمین اتیل پپرازین)
4و1 دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک اسید.....44

- 45-2-5- روش کلی برای تهیهی مونتموریلونیت اصلاح شده به عنوان کاتالیزور.....45
- 45-2-5-1- سنتز کاتالیزور مونتموریلونیت اسیدی.....45
- 45-2-5-2- سنتز کاتالیزور مونتموریلونیت پیلارد شده.....45
- 46-2-6- سنتز مشتقات پلی‌هیدروکینولینی با استفاده از آمونیاک و آمونیوم استات.....46
- 45-2-6-1- سنتز دی‌اتیل -4- (4-برموفنیل) ۷،۷،۲-تری متیل -5- اکسو -۱،۴،۵،۶،۷،۸ هگزاهیدروکینولین
3-2-6-1- کربوکسیلات (با استفاده از آمونیاک).....46
- 45-2-6-2- سنتز دی‌اتیل -4- (4-برموفنیل) ۷،۷،۲-تری متیل -5- اکسو -۱،۴،۵،۶،۷،۸ هگزاهیدروکینولین
3-2-6-2- کربوکسیلات (با استفاده از آمونیوم استات).....46
- 45-2-6-3- سنتز دی‌اتیل -4- (4-نیتروفنیل) ۷،۷،۲-تری متیل -5- اکسو -۱،۴،۵،۶،۷،۸ هگزاهیدروکینولین
3-2-6-3- کربوکسیلات (با استفاده از آمونیاک مایع).....47
- 45-2-6-4- سنتز اتیل -4- (4-متوکسی فنیل) ۷،۷،۲-تری متیل -5- اکسو -۱،۴،۵،۶،۷،۸ هگزاهیدروکینولین
3-2-6-4- کربوکسیلات (با استفاده از آمونیاک مایع).....47
- 45-2-6-5- سنتز اتیل -4- (4-متوکسی فنیل) ۷،۷،۲-تری متیل -5- اکسو -۱،۴،۵،۶،۷،۸ هگزاهیدروکینولین
3-2-6-5- کربوکسیلات (با استفاده از آمونیوم استات).....48
- 49-2-7- سنتز مشتقات 1 و 4 دی‌هیدروپیریدین با استفاده از مونتموریلونیت اصلاح شده به عنوان کاتالیزور.....49
- 49-2-7-1- سنتز دی‌اتیل -4- (4-متوکسی فنیل) 2 و 6-دی‌متیل -1 و 4 دی‌هیدروپیریدین -3 و 5-
49-2-7-2- سنتز دی‌اتیل -4- (4-نیتروفنیل) 2 و 6-دی‌متیل -1 و 4 دی‌هیدروپیریدین -3 و 5-
49-2-7-2- دی‌کربوکسیلات.....49
- 51..... فصل سوم.....51
- 51..... بحث و نتایج.....51
- 51..... 1-3- مقدمه.....51
- 53..... 2-3- سنتز مشتقات استیمیدوئیلی نوروفلوکسازین و سیپروفلوکسازین.....53
- 54..... 3-3- سنتز مشتقات پلی‌هیدروکینولین و مشتقات 1 و 4 دی‌هیدروپیریدینی.....54

3-4-1- سیکلو پروپیل -6- فلوئورو -4- اکسو -7- (4) -2, 2, 2- تری فلوئورو -1- (پارا تولوئو آمین

(اتیل) پیپرازین -1- ایل) -4,1- دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک اسید.....58

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 1)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 2)

طیف IR (طیف شماره 3)

3-5-1- اتیل -6- فلوئورو -4- اکسو -7- (4) -2, 2, 2- تری فلوئورو -1- (پارا تولوئو آمین) اتیل

(پیپرازین -1- ایل) -4,1- دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک اسید.....59

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 4)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 5)

طیف IR (طیف شماره 6)

3-6-7- (4) -1- (5) - کلرو -2- تری فلوئور متیل (فنیل آمین) -2, 2, 2- تری فلوئورو اتیل)

پیپرازین -1- ایل) -1- اتیل -6- فلوئورو -4- اکسو -1, 4- دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک

اسید.....60

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 7)

طیف IR (طیف شماره 8)

3-7-7- (4) -1- (5) - کلرو -2- تری فلوئور متیل (فنیل آمین) -2, 2, 2- تری فلوئورو اتیل) پرازین

-1- ایل) -1- سیکلو پروپیل -6- فلوئورو -4- اکسو -1, 4- دی هیدرو کینولین -3- کربوکسیلیک

اسید.....61

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 9)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 10)

طیف IR (طیف شماره 11)

3-8- سنتز مشتقات پلی هیدرو کینولین.....62

3-8-1- سنتز اتیل -4- (4-متوکسی فنیل)-۷،۷-دی متیل -5- اکسو -۷،۶،۵،۴،۱،۸ هگزاهیدروکینولین
-3-

62.....کربوکسیلات

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 12)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 13)

طیف IR (طیف شماره 14)

3-8-2- سنتز اتیل -4- (4-نیتروفنیل)-۷،۷-دی متیل -5- اکسو -۷،۶،۵،۴،۱،۸ هگزاهیدروکینولین -3-

64.....کربوکسیلات

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 15)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 16)

3-8-3 - سنتز اتیل -4- (4-برومو نیتروفنیل)-۷،۷-دی متیل -5- اکسو -۷،۶،۵،۴،۱،۸ هگزاهیدروکینولین

65.....کربوکسیلات

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 17)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 18)

66.....9-3- سنتز مشتقات 4،1 دی هیدروپیریدینی

66.....1-9-3 سنتز 4- (4- متوکسی فنیل) پیریدین -3، 5- دی کربوکسیلات

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 19)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 20)

طیف IR (طیف شماره 21)

68.....2-9-3- سنتز 4- (4- نیترو فنیل) پیریدین -3، 5- دی کربوکسیلات

طیف $^1\text{H NMR}$ (طیف شماره 22)

طیف $^{13}\text{C NMR}$ (طیف شماره 23)

فصل اول

1-1- مقدمه

کینولینها¹ ترکیبات گسترده، سنتزی هستند که جزء خانواده آنتی بیوتیکها² می باشند. کینولینها نخستین بار در سال 1834 و ایزوکینولینها در سال 1885 از قطران زغال سنگ بدست آمدند. نمونه‌ای از کینولینها، ترکیب 1- کلروکوئین³ می باشد که یکی از مهمترین داروهای ضد مالاریا می باشد که در سال 1939 سنتز شد این ترکیب در طول جنگ علاوه بر مصرف در بیماری مالاریا به عنوان داروی ضد روماتیسم نیز مصرف می شد [1]. نالیدیکسیک اسید⁴ به عنوان یکی از ترکیبات پیش نیاز برای تهیه تمامی کینولینها می باشد. از جمله کینولینهای اولیه‌ای که به عنوان دارو در سال 1970 بکار می رفتند می توان به پپمیدیک اسید⁵، اکسالینیک اسید⁶ و سینکسازین¹ اشاره

¹. Quinoline

². anti biotic

³. 1- Chloroquine

⁴. Nalidixic acid

⁵. Pipemidic acid

⁶. Oxonilic acid

کرد [1]. از انواع دیگر کینولین‌ها، کلروکینولین‌ها می‌باشند که در سال 1934 در آلمان توسط هانس اندرسن² و همکارانش سنتز شدند و اولین بار سنتز، عامل شیمی درمانی از مشتقات کلروکینولین بدست آمد و بر روی باکتریهای مضر استفاده شد [2]. معروفترین و مهم‌ترین ترکیب ایزوکینولین ترکیب پاپاورین بوده که پایین آورنده فشار خون و گشادکننده عروق می‌باشد. ساختار این ترکیب در سال 1848 بوسیله کمپانی مرک در هنگام جداسازی مورفین و کدئین از شیره تریاک مورد شناسائی قرار گرفت. امروزه مطالعاتی که بر روی این ترکیبات صورت گرفته نشان داده است که این ترکیبات کاربردهائی در صنعت داروسازی دارند مخصوصاً در داروهای عصبی و فعالیت‌هائی که در عملکرد بیماری آلزایمر و بیماری تومری نقش دارند. که در ادامه به چند مورد از آنها اشاره می‌شود [3].

2-1- ساختار کینولین‌ها و ایزوکینولین‌ها

کینولین‌ها از اتصال یک حلقه بنزن با یک هسته پیریدین³ ایجاد می‌شوند و ایزوکینولین‌ها نیز شبیه پیریدین‌ها هستند. کینولین‌ها و ایزوکینولین‌ها تقریباً اساس هتروسیکلی مشابه‌ای دارند. ولی بطور کلی تفاوت‌های اساسی در واکنش‌پذیری این دو ترکیب وجود دارند. در کینولین‌ها و ایزوکینولین‌ها 10 الکترون π بصورت آروماتیک وجود دارد. افزایش دانسیته‌ی الکترونی در یک محل از کینولین‌ها یا ایزوکینولین‌ها تاثیر زیادی بروی واکنش‌پذیری این ترکیبات و واکنش‌پذیری گروه‌های استخلافی در موقعیت‌های مختلف ندارد [4]. نظر به اینکه ترکیبات ذکر شده دارای عامل کربونیل هستند و واکنش‌های آنها اغلب بر اساس یکی از چهار مکانیزم عمومی گروه‌های کربونیل شامل افزایش هسته‌دوستی، استخلاف هسته‌دوستی، واکنش‌های آلفا- استخلافی و واکنش‌های تراکمی کربونیل صورت می‌گیرد، لازم است تا توضیح مختصری در مورد مکانیسم هر مرحله از واکنش ذکر شده و چگونگی آن بررسی گردد.

3-1- واکنش‌های عمومی گروه‌های کربونیلی

3-1-1- واکنش‌های استخلافی هسته‌دوستی آسیل

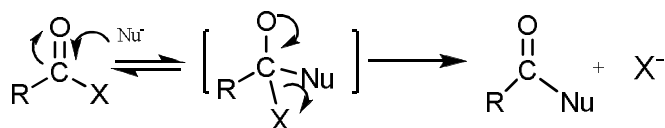
این واکنش‌ها از نوع واکنش‌های افزایش هسته‌دوستی است با این تفاوت که در مورد مشتقاتی از کربوکسیلیک‌اسیدها صورت می‌پذیرد که در آنها یکی از استخلاف‌های متصل به گروه کربونیل می‌تواند به عنوان گروه ترک‌کننده عمل نماید. به عنوان نمونه این واکنش‌ها با استرها،

¹. Cinoxacin

². Hans andersag

³. pyridine

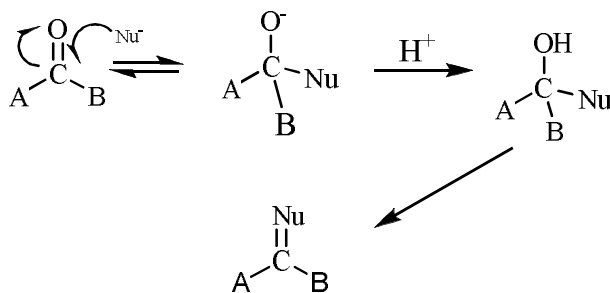
اسید کلریدها، اسیدانیدریدها و آمیدها انجام می‌پذیرد و در مورد کتونها و یا آلدئیدها انجام نمی‌شود. وقتی یک چنین گروه کربونیلی مورد حمله هسته دوستی قرار می‌گیرد افزایش صورت می‌گیرد ولی ترکیب واسطه حاصل پایدار نیست و در نتیجه با حذف گروه ترک‌کننده ترکیب واسطه به ترکیب کربونیل‌دار جدیدی تبدیل می‌شود. نتیجه نهائی چنین فرآیندی جایگزین شدن گروه ترک‌کننده توسط هسته دوستی حمله‌کننده است [5] (شکل 1-1).



شکل ۱-۱

2-3-1- واکنش‌های افزایشی هسته دوستی

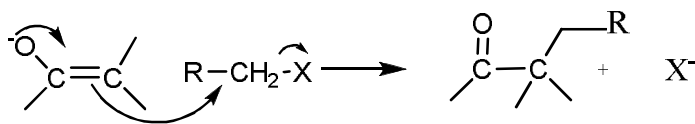
این واکنش‌ها شامل اضافه شدن یک هسته دوست به کربن الکترون دوست گروه کربونیل می‌باشد. چون هسته دوست با یک زوج الکترون به کربن حمله می‌کند دو الکترون پیوند دوگانه کربن-اکسیژن به اتم اکسیژن الکترون‌گاتیو منتقل شده و به صورت آنیون الکوکسید پایدار می‌گردد و کربن کربونیل در طول واکنش از هیبرید SP^2 به SP^3 تبدیل می‌شود. ترکیب واسطه ممکن است در اثر پروتون‌دار شدن به الکل تبدیل شود یا با از دست دادن اکسیژن به صورت آب یا یون هیدروکسید، پیوند دوگانه جدیدی تشکیل دهد [6] (شکل 1-2).



شکل 1-2

3-3-1- واکنش‌های آلفا-استخلافی

سومین واکنش عمده ترکیبات کربونیل‌دار واکنش استخلاف در موقعیت مجاور گروه کربونیل، یعنی موقعیت آلفا است و شامل استخلاف هیدروژن آلفا توسط برخی گروه‌های دیگر می‌باشد. این واکنش از طریق تشکیل ترکیب واسطه انول با یون انولات صورت می‌پذیرد. چون انولات دارای بار منفی هستند و دانسیته الکترونی کربن آلفا زیاد است، انولات‌ها به عنوان هسته دوست در بسیاری از واکنش‌ها می‌توانند شرکت کنند. (شکل 1-3).

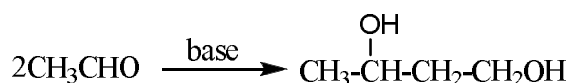


شکل 3-1

کربانیون هسته دوست با جایگزین یون هالید می شود و یک پیوند جدید کربن-کربن بوجود می آید [7].

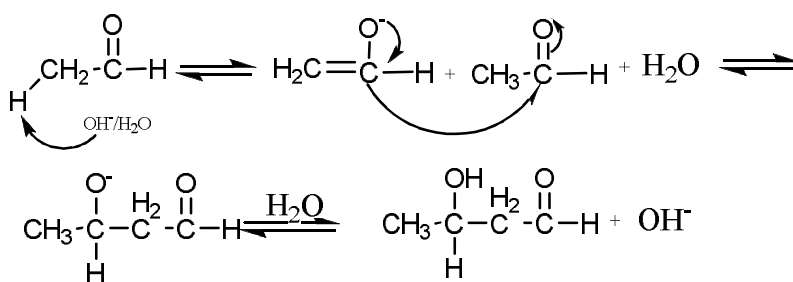
4-3-1- واکنش های تراکمی کربونیلی

چهارمین واکنش اساسی گروه های کربونیل، واکنش های تراکمی گروه کربونیل است و آن شامل الحاق ترکیبات کربونیل به یکدیگر می باشد. به عنوان نمونه در مجاورت باز، دو مولکول استالدئید با یکدیگر ترکیب شده و یک هیدروکسی آلدئید تولید می کنند که نام سنتی آن آلدول (آلدئید+الکل) است (شکل 4-1).



شکل 4-1

واکنش تراکم آلدولی ترکیبی از مرحله افزایش هسته دوستی و مرحله آلفا-استخلافی می باشد. یون انولات استالدئید که در مرحله ابتدائی تشکیل می شود، به عنوان یک هسته دوست عمل می کند و به گروه کربونیل مولکول استالدئید دیگر اضافه می شود (شکل 5-1).



شکل 5-1

پروتون اسیدی آلفای اولین مولکول استالدئید به وسیله یون نئیدروکسید جذب می شود سپس یون انولات به عنوان هسته دوست به گروه کربونیل دومین مولکول استالدئید اضافه شده و ترکیب واسطه تولید می گردد. ترکیب واسطه توسط آب (حلال) پروتون دار شده و در نتیجه آلدول خنثی تشکیل می شود و یون نئیدروکسید مجدداً تولید می گردد [8].

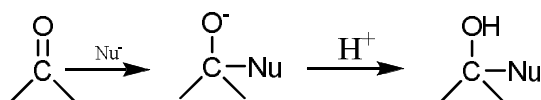
1-3-5- افزایش مزدوج به ترکیب کربونیل α و β اشباع نشده

افزایش مستقیم هسته دوست به گروههای کربونیل یکی از مهمترین واکنشهای شیمی آلی

است. در اثر افزایش مزدوج هسته دوست به کتون‌ها و آلدئیدهای α و β اشباع نشده، محصول افزایشی 1 و 2 و محصول افزایشی 1 و 4 بدست می‌آید.

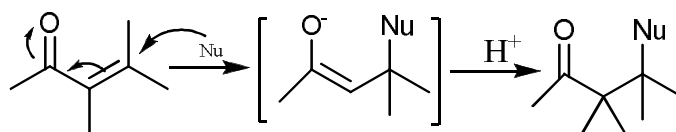
افزایش مستقیم:

محصول افزایشی 1 و 2 (شکل 6-1)



شکل 6-1

محصول افزایشی 1 و 4 (شکل 7-1)



شکل 7-1

افزایش مزدوج هسته دوست به کربن β به تشکیل یون انولات واسطه می‌انجامد. سپس با پروتون دارشدن کربن β ، یک کتون اشباع شده تشکیل می‌شود. نتیجه کلی این واکنش، افزایش هسته دوستی پیوند دوگانه کربن - کربن است و در گروه کربونیل تغییری ایجاد نمی‌شود. البته گروه کربونیل قطعاً در انجام واکنش مؤثر است زیرا چنانچه پیوند دوگانه کربن - کربن بوسیله گروه کربونیل قطبی نشود واکنش صورت نمی‌گیرد [9].

1-4-4- روش‌های متفاوت سنتز ترکیبات کینولینی

چهار روش متداول برای سنتز هسته‌ی کینولین وجود دارد که همگی آنها حلقه پیریدین را تولید می‌کنند و مبتنی بر استفاده از یک بخش آنیلینی تک‌استخلاف هستند.

این روش‌ها شامل :

- 1- سنتز ترکیبهای (3+3)
- 2- سنتز ترکیبهای (4+2)
- 3- سنتز ترکیبهای (5+1) و بزرگ شدن حلقه
- 4- سنتز ترکیبهای (6 → 7)؛ کوچک شدن حلقه

1-4-4-1- سنتز ترکیبهای (3+3)

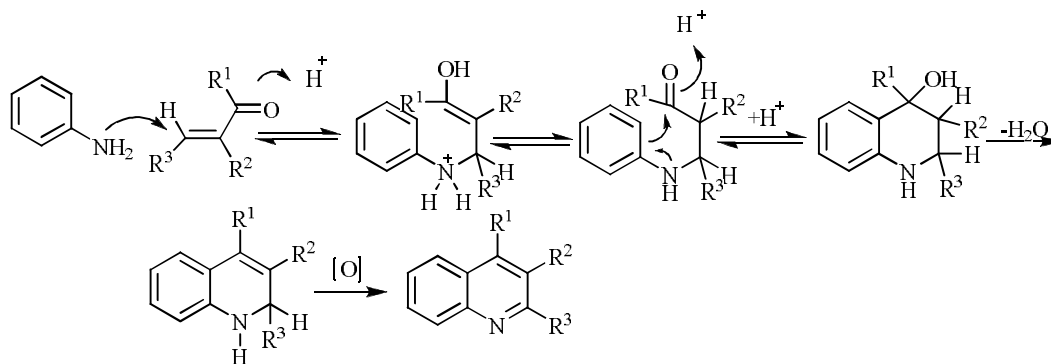
سنتز اسکراپ¹: یکی از سنتزهای ناجور حلقه‌ای متداول، سنتز اسکراپ است که در آن کینولین به طرز اعجاب‌انگیزی با بهره‌ی عموماً بالا از مخلوط مواد اولیه بدست می‌آید. مخلوطی از آنیلین²، نیتروبنزن³، گلیسرولوسولفوریک اسید⁴ غلیظ کینولین را می‌دهد. نیتروبنزن انحصاراً به عنوان اکسنده در مراحل بعدی عمل می‌کند و ثابت شده است که منبع اتم نیتروژن حلقه نیست [10] (شکل 1-8).

¹ Skraup

² anilin

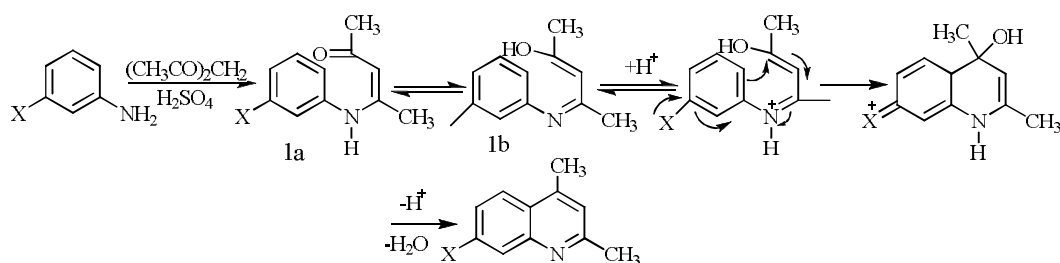
³ nitro benzen

⁴ Glisro sulfuric acid



شکل 8-1

سنتز کومبز¹: در این روش کومبز آنیلین را با بتا-دی کتون‌ها متراکم کرد، تا واسطه‌های ایمن (1a و 1b) را به دست آورد که متعاقبا در مجاورت اسید حلقوی می‌شوند و کینولهای دو استخلافی را می‌دهند. افزایش سهولت حلقوی شدن ترکیب (1b) با استخلاف‌های الکترون دهنده متا این واقعیت را تایید می‌کند که حلقوی شدن احتمالا از طریق استخلاف الکترون دوستی آروماتیکی پیش می‌رود [11] (شکل 9-1).

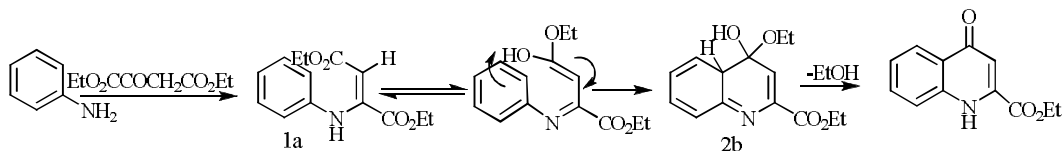


شکل 9-1

سنتز کونراد - لیمپاچ²: آسانترین راه برای رسیدن به کینولینهای چهار استخلافی است حال آنکه سنتز نوری دستیابی به کینولین‌های دو استخلافی را امکان پذیر می‌سازد. به این ترتیب از واکنش آنیلین با دی اتیل سوکسینات، ترکیب 1a بدست می‌آید که می‌تواند دستخوش الکترو حلقوی شدن شود و به دنبال حذف اتانول، کینولین 2b را بدهد [12] (شکل 10-1).

¹. Kumbz

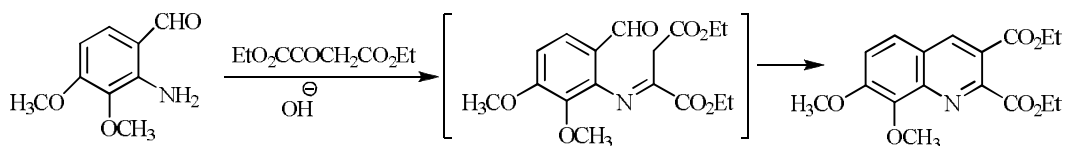
². Conard - Limpach



شکل 10-1

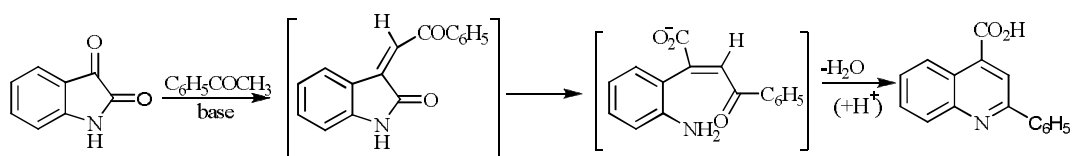
2-4-1 ترکیبهای (4+2)

سنتز فریدلندر¹: در این واکنش تراکم 2- آمینوبنزآلدهید یا استوفنونها با آلدهیدها ، کتون‌ها یا ترکیبات وابسته‌ی آلفا-متیلینی در مجاورت باز، هسته‌ی کینولینی را ایجاد می‌کند [13] (شکل 1-11).



شکل 11-1

سنتز فیتزینگر²: در این روش از تراکم آلدهیدها یا کتون‌ها با ایزاتین در محیط بازی یک لاکتام پنج عضوی تشکیل می‌شود که در محیط بازی حلقه آن گشوده می‌شود و 2-آمینو فنیل گلی‌اکسیلات³ را می‌دهد [14] (شکل 1-12).



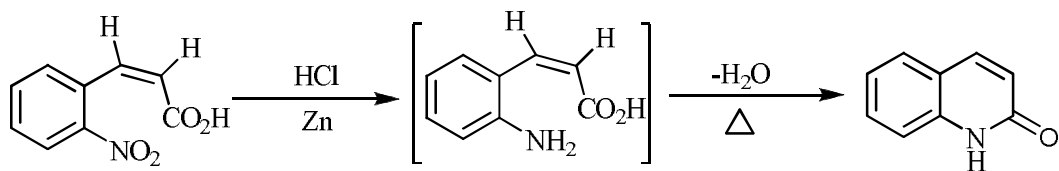
شکل 12-1

یکی دیگر از روشهای سنتز هسته‌ی کینولین شامل کاهش ساده‌ی 2-نیترو-سیس-سینامیک اسید¹ با قلع یا روی در هیدروکلریک اسید است (شکل 1-13).

¹. Fridlander

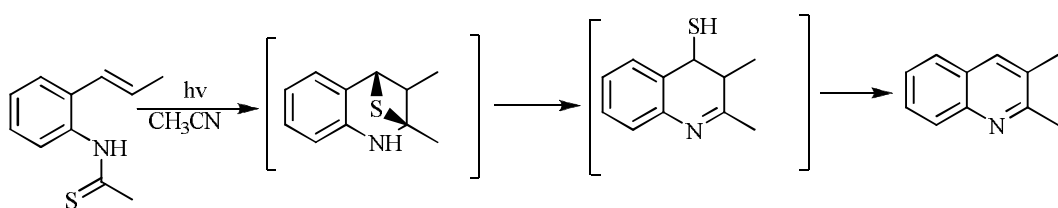
². Pfitzinger

³. 2-Amino phenyl gly oxilat



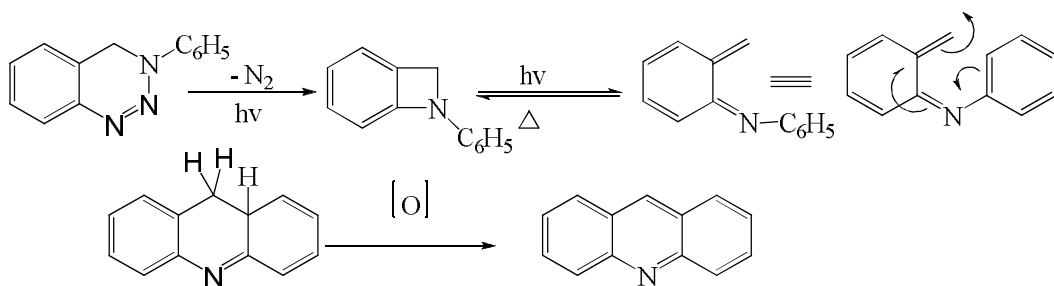
شکل 13-1

روش دیگر حلقوی شدن نوری است که در آن حد واسط تیتان² از طریق واکنش حلقه زائی مجاز (2+2) ایجاد می شود که از گسسته شدن حلقه ی چهارعضوی تیول بدست می آید که پس از آن هیدرژن سولفید حذف می شود تا ترکیب کینولین ایجاد گردد (شکل 14-1).



شکل 14-1

الکترو حلقوی شدنهای دیگری برای ایجاد هسته ی پیریدین در سنتزهای کینولین به کار گرفته شدند که شامل خارج شدن نیتروژن می باشد که در شرایط واکنش، حلقه گشوده می شود و سپس حدواسط ایجاد شده به طور گرمائی حلقوی می شود، و در نهایت بوسیله هیدرژن زدائی آروماتیک می شود (شکل 15-1).



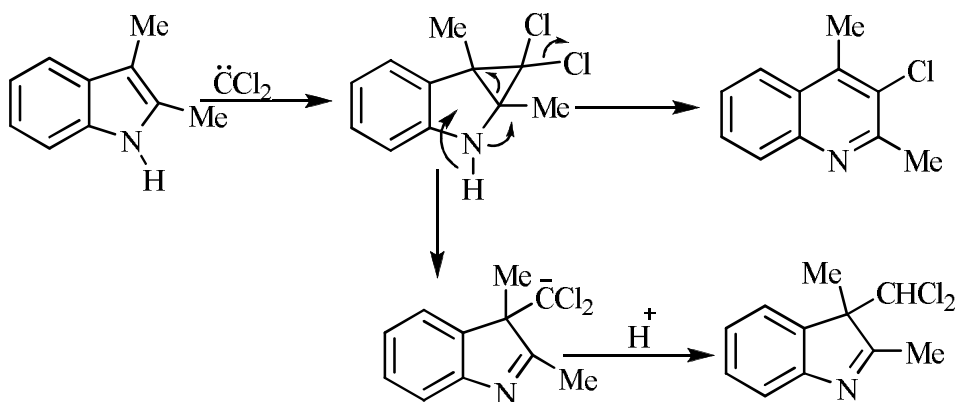
شکل 15-1

3-4-1- ترکیبهای (5+1) و بزرگ شدن حلقه

¹. 2-nitro –cis-cinamic acid

². thiatan

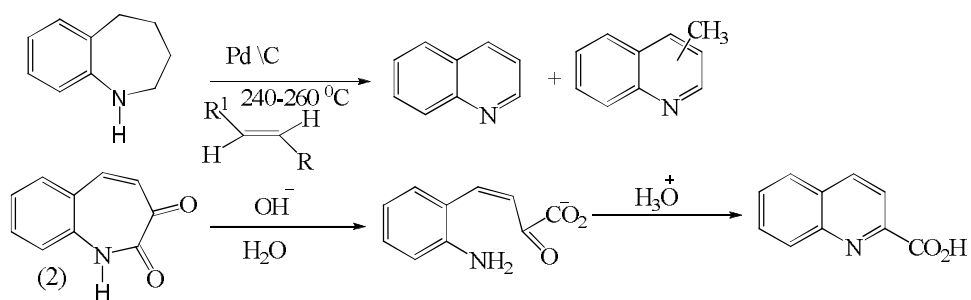
در این روش ایندولها با قرار گرفتن در معرض هالوفرمها و باز قوی، ایندولینها^۱ و کینولینها را می‌دهند. چنین پیشنهاد شده است که تهیه این مخلوطها از طریق واسطه سیکلوپروپانی پیش می‌رود که در نتیجه دو حالت برای گسسته شدن آن وجود دارد. که یکی از محصولات حاصل از این حدواسط ترکیب کینولینی می‌باشد [15] (شکل 16-1).



شکل 16-1

4-4-1- ترکیبهای (6 → 7)؛ کوچک شدن حلقه

بنزازپین^۲ هنگامی که با زغال پالادیم‌دار و هیدرژن گیرنده‌ای نظیر اتیل‌سینامات گرما داده شود، به راحتی به مخلوط کینولین و متیل‌کینولینها تبدیل می‌شود. در یک روش دیگری دی‌اکسوبنزازپینها در مجاورت باز دستخوش گسسته شدن حلقه می‌شوند و سپس با آب‌زدائی حلقوی شده و به 2-کربوکسیلیک‌اسیدها^۳ تبدیل می‌شوند [16] (شکل 17-1).



شکل 17-1

^۱. indol

^۲. benzazepine

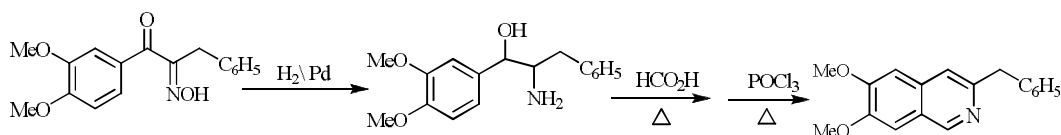
^۳. 2-Carboxylic acid

5-1- روش‌های متفاوت سنتز ترکیبات ایزوکینولینی

نظر به کوشش‌های زیادی که در سده‌ی گذشته برای سنتز آلکالوئیدهای ایزوکینولینی صورت پذیرفته است، روش‌های محدودی برای سنتز هسته ایزوکینولین آروماتیک استخلاف‌شده ابداع شده است. بیشتر روش‌ها منجر به ترکیبات ناجور حلقه آروماتیکی می‌شوند که به طور جزئی کاهش یافته‌اند، اگر آروماتیکی شدن مطلوب باشد، در یک مرحله هیدرژن زدائی جداگانه صورت می‌گیرد.

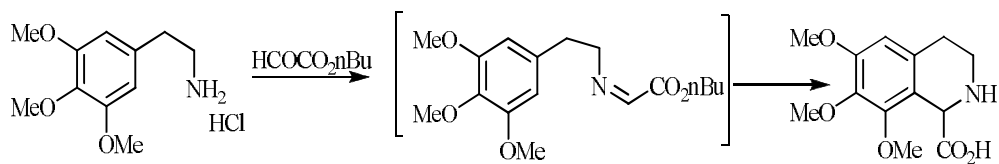
1-5-1 سنتز ترکیب‌های (5+1)

سنتز پیکت - گامز^۱: در این روش از - فنیل - ایزونیتروزپیوفنون استفاده شده است که بطور کاتالیزوری کاهش می‌یابد و فرمیل‌دار می‌شود، و در دمای بالا با تری کلروفسفین حلقوی می‌شود [17] (شکل 18-1).



شکل 18-1

سنتز پیکت - اسپنگلر^۲: با استفاده از این روش سنتزی هسته تتراهیدروکینولین تشکیل می‌شود و این سنتزی را می‌توان در یک یا دو مرحله، به دلخواه انجام داد. به این ترتیب، آلدئید با β - فن اتیل آمین^۳ مناسب متراکم می‌شود، سپس با اسید واکنش داده و حلقوی می‌شود. به عنوان مثالی از این روش، مسکالین هیدروکلرید^۴ با یک ترکیب کربونیل فعال متراکم شده سپس حلقوی می‌شود و *o*-متیل پیوکسیلیک اسید^۵ را می‌دهد [18] (شکل 19-1).



شکل 19-1

1. Pictet - Gams

2. Pictet - Spengler

3. Fen ethyl amin β

4. Meskalin hydrochlorid

5. Metil piokcic acid O-