



۱۳۱۵۲۸



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

رساله‌ی دکتری تخصصی شیمی آلی

عنوان:

سنتز ترکیبات هتروسیکل کینوکسالینی و دیازپینی بر اساس
استراتژی واکنش‌های چندجزیی دی‌آمین‌ها

نگارش:

علی ملکی

استاد راهنما:

دکتر احمد شعبانی

شهریور ۱۳۸۸

۱۳۸۸/۱۲/۲

موسسه انتشارات دانشگاه شهید بهشتی
تهران

۱۳۱۵۲۸



دانشگاه شهید بهشتی

بسمه تعالی

تاریخ
شماره
پیوست

« صور تجلسه دفاع از رساله دکتری »

جلسه ارزیابی رساله آقای علی ملکی فرزند حمزه علی دارای شناسنامه شماره

تهران ۱۳۹۳/۰۴/۱۴ صادره از میانه متولد ۱۳۵۸ دانشجوی دوره دکترای رشته شیمی با عنوان:

تلفن: ۲۹۹۰۱

سنتر ترکیبات هتروسیکل کینوکسالینی و دیازپینی بر اساس

استراتژی واکنش های چند جزئی دی آمین ها

به راهنمایی آقای دکتر احمد شعبانی طبق دعوت قبلی در تاریخ ۲۵ / ۶ / ۱۳۸۸ تشکیل گردید و بر اساس رای هیات داوران و با عنایت به ماده ۲۲، ۲۳، ۲۱، تبصره های مربوطه مندرج در آیین نامه دوره دکترای مورخ ۱۳۷۲/۱۲/۸، رساله مزبور با نمره و درجه
مورد تصویب قرار گرفت .

اعضای هیات داوران :

امضاء درجه دانشگاهی

نام و نام خانوادگی

۱- استاد راهنما : آقای دکتر احمد شعبانی

۲- داور داخل دانشگاه : خانم دکتر مینو دبیری

۳- داور خارج از دانشگاه : آقای دکتر عیسی یآوری

۴- داور خارج از دانشگاه : آقای دکتر محمد رضا سعیدی

۵- داور داخلی و نماینده تحصیلات تکمیلی : آقای دکتر محمد رضا نبید

ناظر تحصیلات تکمیلی

"بدون وجود شما، وجود بی معنی است."

تقدیم به:

پدر، مادر و عزیزانم

تقدیر و تشکر

دل در این بادیه بسیار شتافت
یک موی ندانست ولی موی شکافت
اندر دل من هزار خورشید بتافت
آخر به کمال ذره‌ای راه نیافت
"ابو علی سینا"

از استاد بزرگوار، جناب آقای دکتر شعبانی که مسئولیت راهنمایی رساله اینجانب را بر عهده داشته‌اند، سپاسگزارم.

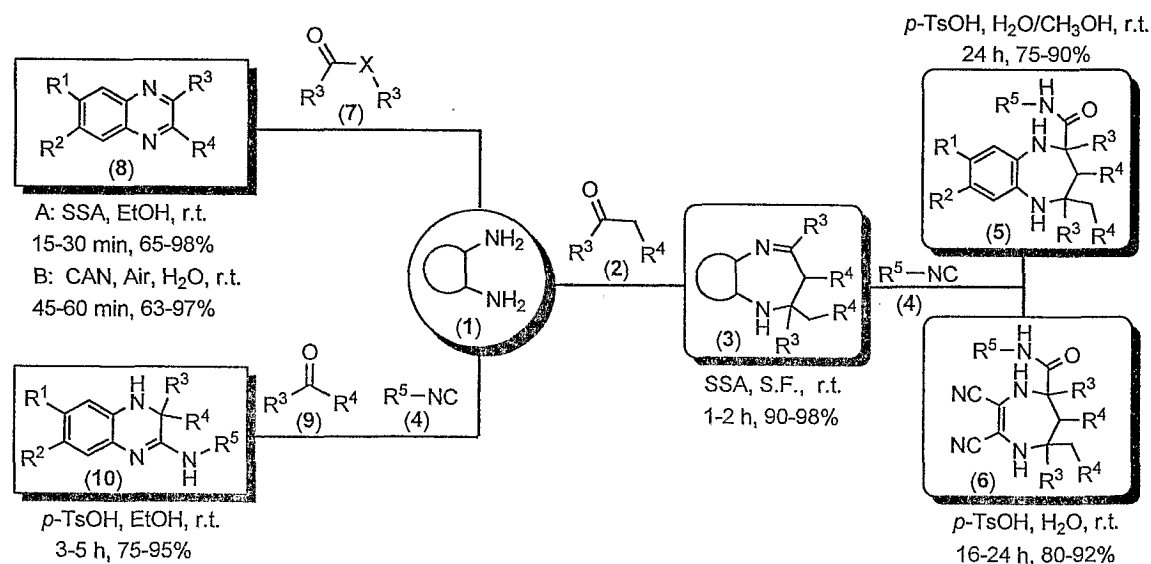
بر خود وظیفه می‌دانم از جناب آقایان دکتر سعیدی و دکتر یآوری به عنوان اساتید داور خارج، جناب آقای دکتر نبید و سرکار خانم دکتر دبیری به عنوان اساتید داور داخل که با مطالعه دقیق و راهنمایی‌های صادقانه خود، رساله حاضر را مورد ارزیابی قرار داده و حق بزرگی بر گردن اینجانب نهادند، تقدیر و تشکر نمایم.

شایسته است از اساتید ارجمند، مربیان، کارکنان و مسئولین محترم گروه، دانشکده و دانشگاه که در این دوره افتخار حضور در کنار ایشان را داشته‌ام، قدردانی نمایم.

از تمام دوستان و همکاران عزیزم بویژه آقایان: رضایان، مفخم، مقیمی، سلیمانی، رحمتی، سروری، قدری، قهرمانزاده، قاهری، مهباری، لعلی و کشی‌پور و خانمها: سیدحمزه و حاجی شعبانها که در مراحل مختلف تهیه و نگارش این رساله مرا یاری کرده‌اند، متشکرم.

چکیده

حلقه‌های هتروسیکلی هفت‌عضوی ديازپینی و بنزوديازپینی و شش‌عضوی کینوکسالیینی، هسته اصلی بسیاری از داروهای مهم تجاری هستند. با این وجود، هنوز این ترکیب‌ها بطور گسترده بررسی نشده‌اند که یکی از دلایل اصلی آن محدودیت‌های سنتزی آنها بوده است. لذا در این تحقیق، طراحی، سنتز و توسعه کتابخانه‌های شیمیایی جدیدی از مشتقات ديازپین (۳،۵ و ۶) و کینوکسالیین (۸ و ۱۰) شامل انواع ترکیب‌های حلقوی اسپایرو، با استفاده از مواد اولیه دی‌آمین‌ها (۱)، ترکیب‌های کربنیل‌دار (۲،۷ و ۹) و ایزوسیانیدها (۴)، از طریق استراتژی واکنش‌های چندجزیی، با بهره‌های مناسب تحت شرایط ملایم گزارش شده است. در پایان، فرآورده‌ها از طریق بررسی داده‌های طیف‌سنجی مادون قرمز، رزونانس مغناطیسی هسته‌های پروتون و کربن-۱۳، طیف جرمی، آنالیز عنصری و پراش پرتو ایکس شناسایی شده‌اند. انتظار می‌رود این ترکیب‌ها بدلیل تشابه ساختاری با داروهای شناخته شده، خواص دارویی و بیولوژیکی مهمی از خود نشان دهند.



کلید واژه‌ها: واکنش چندجزیی، دی‌آمین، ایزوسیانید، ديازپین، کینوکسالیین.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
بخش اول: مقدمه	۱
۱-۱- واکنش‌های چندجزیی	۲
۱-۱-۱- مفاهیم، تاریخچه و اهمیت واکنش‌های چندجزیی	۲
۱-۱-۲- شیمی ایزوسیانیدها	۶
۱-۱-۳- روش‌های تهیه ایزوسیانیدها	۹
۱-۱-۴- طراحی واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور	۱۰
۱-۱-۵- واکنش‌های ایزوسیانیدها	۱۹
۱-۱-۵-۱- واکنش‌های دو و شبه-دوجزیی ایزوسیانیدها	۲۰
۱-۱-۵-۱-۱- واکنش ایزوسیانیدها با یکدیگر	۲۰
۱-۱-۵-۱-۲- واکنش ایزوسیانیدها با استال‌ها	۲۰
۱-۱-۵-۱-۳- واکنش ایزوسیانیدها با اپوکسیدها	۲۱
۱-۱-۵-۱-۴- واکنش ایزوسیانیدها با آزیدها	۲۱
۱-۱-۵-۱-۵- واکنش ایزوسیانیدها با آسیل کلریدها	۲۲
۱-۱-۵-۱-۶- واکنش ایزوسیانیدها با ایمین‌ها	۲۲
۱-۱-۵-۱-۷- واکنش ایزوسیانیدها با آلن‌ها	۲۳
۱-۱-۵-۱-۸- واکنش ایزوسیانیدها با وینیل اترها	۲۳
۱-۱-۵-۱-۹- واکنش ایزوسیانیدها با الکل‌ها	۲۴
۱-۱-۵-۱-۱۰- واکنش ایزوسیانیدها با آلدهیدها	۲۴

- ۱-۱-۵-۲- واکنش‌های سه و شبه-سه‌جزیی ایزوسیانیدها ۲۵
- ۱-۱-۵-۲- واکنش پاسرینی ۲۵
- ۱-۱-۵-۲- واکنش گرویک-بلکیرن ۲۶
- ۱-۱-۵-۲-۳- واکنش ایزوسیانیدها با آلکن‌های دارای کمبود الکترون ۲۶
- ۱-۱-۵-۲-۴- واکنش ایزوسیانیدها با ترکیب‌های استیلنی ۲۷
- ۱-۱-۵-۲-۵- واکنش ایزوسیانیدها با اپوکسیدها، آزیریدین‌ها و کربوکسیلیک اسیدها ۳۱
- ۱-۱-۵-۲-۶- واکنش ایزوسیانیدها با آلدهیدها و آمینوآمیدها ۳۱
- ۱-۱-۵-۲-۷- واکنش ایزوسیانیدها با ترکیب‌های کربونیل‌دار در حضور آمینواسیدها ۳۳
- ۱-۱-۵-۲-۸- واکنش *آلفا*-متین ایزوسیانیدها با ترکیب‌های کربونیل‌دار در حضور آمین‌ها ۳۳
- ۱-۱-۵-۲-۹- واکنش ایزوسیانیدها با ترکیب‌های کربونیل‌دار در حضور دی‌آمین‌ها ۳۴
- ۱-۱-۵-۳- واکنش‌های چهار و شبه-چهارجزیی ایزوسیانیدها ۳۸
- ۱-۱-۵-۳-۱- واکنش اوگی ۳۸
- ۱-۱-۵-۳-۲- سنتز اکسازولون‌ها ۳۹
- ۱-۱-۵-۳-۳- سنتز بنزودیازوسین‌ها ۴۰
- ۱-۱-۵-۳-۴- سنتز پیرول‌ها ۴۰
- ۱-۱-۵-۳-۵- سنتز فوران‌ها ۴۱
- ۱-۱-۵-۳-۶- سنتز اکسوازابیسیکلوهپتن‌ها ۴۱
- ۱-۱-۵-۳-۷- سنتز ایمیدازوایزوکینولینیوم‌ها ۴۲
- ۱-۱-۵-۳-۸- سنتز دی‌هیدروکومارین‌ها ۴۲
- ۱-۱-۵-۴- واکنش‌های پنج و شبه-پنج‌جزیی ایزوسیانیدها ۴۳

- ۱-۱-۶- واکنش‌های متفرقه ایزوسیانیدها..... ۴۳
- ۱-۲- دی‌آمین‌ها..... ۴۴
- ۱-۲-۱- دیازین‌ها..... ۴۴
- ۱-۲-۱-۱- اهمیت دیازین‌ها و بنزودیازین‌ها..... ۴۴
- ۱-۲-۱-۲- واکنش‌های سنتز ۵،۱-بنزودیازین‌ها..... ۴۸
- ۱-۲-۱-۲-۱- واکنش‌های دوجزیی سنتز ۵،۱-بنزودیازین‌ها..... ۴۸
- ۱-۲-۱-۲-۲- واکنش‌های سه‌جزیی و شبه-سه‌جزیی سنتز ۵،۱-بنزودیازین‌ها..... ۵۲
- ۱-۲-۱-۲-۳- واکنش‌های چهارجزیی و شبه-چهارجزیی سنتز ۵،۱-بنزودیازین‌ها..... ۵۳
- ۱-۲-۱-۲-۴- واکنش‌های متنوع ۵،۱-بنزودیازین‌ها..... ۵۵
- ۱-۲-۲- کینوکسالی‌ن‌ها..... ۵۷
- ۱-۲-۲-۱- اهمیت کینوکسالی‌ن‌ها..... ۵۷
- ۱-۲-۲-۲- روش‌های سنتز کینوکسالی‌ن‌ها..... ۶۱
- ۱-۲-۲-۲-۱- واکنش‌های درون مولکولی سنتز کینوکسالی‌ن‌ها..... ۶۱
- ۱-۲-۲-۲-۲- واکنش‌های بین مولکولی سنتز کینوکسالی‌ن‌ها..... ۶۲
- ۱-۲-۲-۲-۲-۱- واکنش‌های دوجزیی سنتز کینوکسالی‌ن‌ها..... ۶۲
- ۱-۲-۲-۲-۲-۲- واکنش‌های سه‌جزیی سنتز کینوکسالی‌ن‌ها..... ۶۸
- ۱-۲-۲-۲-۲-۳- واکنش‌های چهارجزیی سنتز کینوکسالی‌ن‌ها..... ۷۰
- ۷۱- بخش دوم: تجربی.....
- ۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی..... ۷۲
- ۲-۲- روش کار عمومی برای سنتز شبه-سه‌جزیی مشتقات ۵،۱-بنزودیازین..... ۷۳

- ۳-۲- داده‌های طیفی مشتقات ۵،۱-بنزودیازپین (۱-۱۰)..... ۷۳
- ۴-۲- روش کار عمومی برای سنتز شبه-پنج جزیی تتراهیدرو-۵،۱-بنزودیازپین-۲-کربوکسامیدها .. ۷۶
- ۵-۲- داده‌های طیفی مشتقات تتراهیدرو-۵،۱-بنزودیازپین-۲-کربوکسامید (۱۱-۲۲)..... ۷۷
- ۶-۲- روش کار عمومی برای سنتز شبه-پنج جزیی تتراهیدرو-۴،۱-دiazپین-۵-کربوکسامیدها..... ۸۳
- ۷-۲- داده‌های طیفی مشتقات تتراهیدرو-۴،۱-دiazپین-۵-کربوکسامید (۲۳-۳۴)..... ۸۴
- ۸-۲- روش کار عمومی برای سنتز دوجزیی کینوکسالیین‌ها در مجاورت سیلیکاسولفوریک اسید..... ۹۰
- ۹-۲- روش کار عمومی برای سنتز دوجزیی کینوکسالیین‌ها در مجاورت سربک آمونیوم نترات..... ۹۰
- ۱۰-۲- داده‌های طیفی مشتقات کینوکسالیین (۳۶-۴۳)..... ۹۱
- ۱۱-۲- روش کار عمومی برای سنتز دوجزیی مشتقات پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل..... ۹۳
- ۱۲-۲- داده‌های طیفی مشتقات پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۴۴ و ۴۵)..... ۹۳
- ۱۳-۲- روش کار عمومی برای سنتز دوجزیی دی‌هیدروپرمیدین‌ها..... ۹۴
- ۱۴-۲- داده‌های طیفی مشتقات دی‌هیدروپرمیدین (۴۶ و ۴۷)..... ۹۵
- ۱۵-۲- روش کار عمومی برای سنتز سه‌جزیی مشتقات دی و اکتاهیدروکینوکسالیین-۲-آمین..... ۹۵
- ۱۶-۲- داده‌های طیفی مشتقات دی و اکتاهیدروکینوکسالیین-۲-آمین (۶۵-۴۸)..... ۹۶
- ۱-۳- Diazپین‌ها..... ۱۰۶
- ۱-۱-۳- تعریف مسأله..... ۱۰۶
- ۱-۱-۳- سنتز شبه-سه‌جزیی مشتقات ۵،۱-بنزودیازپین..... ۱۰۸
- ۲-۱-۳- بررسی مکانیسم واکنش..... ۱۱۰
- ۳-۱-۳- تجزیه و تحلیل داده‌های طیفی..... ۱۱۱
- ۴-۱-۳- نتیجه‌گیری..... ۱۱۲

- ۱۱۲-۱-۲-۳- سنتز شبه-پنج جزئی مشتقات بنزودیازپینی..... ۱۱۲
- ۱۱۲-۱-۲-۱-۳- سنتز شبه-پنج جزئی تتراهیدرو-۱،۵-بنزودیازپین-۲-کربوکسامیدها..... ۱۱۲
- ۱۱۶-۱-۲-۲-۳- بررسی مکانیسم واکنش..... ۱۱۶
- ۱۱۹-۱-۲-۳- تجزیه و تحلیل داده‌های طیفی..... ۱۱۹
- ۱۲۰-۱-۲-۴- نتیجه‌گیری..... ۱۲۰
- ۱۲۱-۱-۳- سنتز شبه-پنج جزئی مشتقات دیازپینی..... ۱۲۱
- ۱۲۱-۱-۳-۱-۳- سنتز شبه-پنج جزئی تتراهیدرو-۱،۴-دیازپین-۵-کربوکسامید-۲،۳-دی‌کربونیتریل‌ها..... ۱۲۱
- ۱۲۴-۱-۳-۲-۳- بررسی مکانیسم واکنش..... ۱۲۴
- ۱۲۶-۱-۳-۳-۳- تجزیه و تحلیل داده‌های طیفی..... ۱۲۶
- ۱۲۷-۱-۳-۴-۳- نتیجه‌گیری..... ۱۲۷
- ۱۲۸-۲-۳- کینوکسالی‌ن‌ها..... ۱۲۸
- ۱۲۸-۱-۲-۲-۳- تعریف مسأله..... ۱۲۸
- ۱۲۹-۱-۱-۲-۳- سنتز دوجزئی مشتقات کینوکسالی‌ن در مجاورت سیلیکاسولفوریک اسید..... ۱۲۹
- ۱۳۲-۱-۱-۱-۲-۳- بررسی مکانیسم واکنش..... ۱۳۲
- ۱۳۲-۱-۱-۲-۳- تجزیه و تحلیل داده‌های طیفی..... ۱۳۲
- ۱۳۳-۱-۱-۲-۳- نتیجه‌گیری..... ۱۳۳
- ۱۳۴-۱-۲-۲-۳- سنتز دوجزئی مشتقات کینوکسالی‌ن در مجاورت سرب آمونیوم نترات..... ۱۳۴
- ۱۳۷-۱-۲-۳- سنتز دوجزئی پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل‌ها..... ۱۳۷
- ۱۳۷-۱-۲-۴-۳- سنتز دوجزئی دی‌هیدروپیریمیدین‌ها..... ۱۳۷
- ۱۳۸-۱-۲-۵-۳- بررسی مکانیسم واکنش..... ۱۳۸

- ۱۳۹.....تجزیه و تحلیل داده‌های طیفی ۶-۱-۲-۳
- ۱۴۰.....نتیجه‌گیری ۷-۱-۲-۳
- ۱۴۱.....سنتز سه‌جزیی کینوکسالین‌ها ۲-۲-۳
- ۱۴۱.....سنتز سه‌جزیی مشتقات دی و اکتا‌هیدروکینوکسالین-۲-آمین ۱-۲-۲-۳
- ۱۴۸.....بررسی مکانیسم واکنش ۲-۲-۲-۳
- ۱۴۸.....تجزیه و تحلیل داده‌های طیفی ۳-۲-۲-۳
- ۱۴۹.....نتیجه‌گیری ۴-۲-۲-۳
- ۱۵۱.....جمع‌بندی نهایی و ارایه پیشنهادات ۳-۳
- ۱۵۲.....بخش چهارم: منابع
- ۱۷۶.....بخش پنجم: ضمائم

بخش اول: مقدمه

۱-۱- واکنش‌های چندجزیی

در این فصل، ابتدا به مفاهیم و اهمیت واکنش‌های چندجزیی، شیمی ایزوسیانیدها و روش‌های تهیه آنها اشاره خواهد شد. سپس اصول طراحی واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور و در نهایت تعدادی از واکنش‌های کلاسیک و چندجزیی مهم ایزوسیانیدها بطور مختصر توضیح داده می‌شود.

۱-۱-۱- مفاهیم، تاریخچه و اهمیت واکنش‌های چندجزیی

برای روشن‌تر شدن اهمیت و درک بهتر قابلیت‌های واکنش‌های چندجزیی^۱ که در سال‌های اخیر کتب و مقالات مروری متعددی نیز در این زمینه به چاپ رسیده‌اند [۱-۱۳]، ابتدا لازم است به برخی از مفاهیم و تعاریف مهم و رایج اشاره شود. یکی از این واژه‌هاست که به وفور در مقالات واکنش‌های چندجزیی مشاهده می‌شود، واژه دومینو^۲ است. این واژه که از یک بازی با همین نام گرفته شده، به حداقل رساندن اتلاف مواد و تولید زیاده نسبت به واکنش‌های مرحله‌ای با کاهش مصرف حلال‌ها، معرف‌ها، جاذب‌ها، انرژی و در نهایت رسیدن به دو هدف اصلی تولید یعنی سازگاری با محیط زیست و صرفه‌ی اقتصادی را دنبال می‌کند.

^۱ Multicomponent reactions (MCRs)

^۲ Domino

واکنش‌های دومینو عبارتند از فرایندهای تشکیل چندین پیوند در طی یک توالی بدون جداسازی حدواسط-ها، تغییر شرایط واکنش و یا افزودن واکنشگرها [۱۴]. بطور مشخص اصول سه‌گانه واکنش‌های دومینو عبارتند از:

(۱) اقتصاد تشکیل پیوند (حداکثر تعداد پیوندهای تشکیل شده در یک توالی)

(۲) اقتصاد ساختار (افزایش ساختارهای پیچیده)

(۳) عمومیت (مناسب بودن روش برای کاربری عمومی)

واژه رایج دیگر *تاندم*^۱ است. فرایندهایی که در آنها چندین پیوند بصورت متوالی بدون جداسازی حدواسطها تشکیل شوند را واکنش‌های *تاندم* می‌نامند [۱۵].

واکنش‌های چندجزیی دسته مهمی از واکنش‌های دومینو و تاندم هستند و طبق تعریف به واکنش‌هایی گفته می‌شوند که در آنها سه ماده اولیه یا بیشتر به عنوان واکنشگر باهم واکنش داده و فرآورده جدیدی را بوجود آورند که در آن تمام یا بخش عمده‌ای از اتم‌های مواد اولیه حضور داشته باشند [۱۱]. واکنش‌های چندجزیی بواسطه داشتن ویژگی‌های منحصر به فرد از قبیل ماهیت تک مرحله‌ای، سهولت جداسازی و تخلیص، گزینش پذیری بالا، کاهش زمان و هزینه‌های آزمایشگاهی، تولید فرآورده‌های متنوع و کتابخانه مواد شیمیایی اهمیت بسیاری دارند. این واکنش‌ها از جهت منابع و زمان، کارآمد بوده و قادر به تولید طیف گسترده‌ای از فرآورده‌ها بصورت سنتز موازی^۲ می‌باشند [۱۶]. همچنین در یک سنتز ایده‌آل مواد اولیه قابل دسترس، سادگی روش، ایمنی، سازگاری با محیط زیست، منابع مطمئن، سریع بودن و بهره‌های کمی^۳ مدنظر هستند [۵]. در واکنش‌های چندجزیی نه تنها هزینه‌های تولید پایین و اقتصاد اتمی بالاست بلکه بدلیل سازگاری با محیط زیست و انطباق با اصول شیمی سبز از اهمیت شایانی برخوردار هستند.

^۱ Tandem

^۲ Parallel synthesis

^۳ Quantitative yields

شرایط صنعتی شدن یک واکنش چندجزیی عبارتند از [۱۷]:

۱- داشتن عمومیت کافی (جهت تولید کتابخانه هایی با تعداد ترکیب‌های ۱۰/۰۰۰ تا ۱۰۰/۰۰۰).

۲- قابل اعتماد بودن (مانند بهره بالا).

۳- قابلیت بکارگیری در سنتزهای خودکار با عملکرد بالا^۱ (مانند سادگی روش سنتزی).

توانایی تولید سریع تعداد بسیار زیادی از ترکیب‌های در طی فرایندهای موازی را شیمی ترکیبی یا

تلفیقی^۲ می‌نامند. سنتز کتابخانه ترکیبی^۳ دو هدف یا مزیت عمده همگرایی^۴ و اقتصاد/تمی^۵ را دنبال می‌کند.

شیمی ترکیبی زمینه‌ای است که در آن واکنش‌های چندجزیی نوین کاربرد گسترده‌ای را برای تولید کتابخانه-

های مختلف شیمیایی دارند [۱۸]. واکنش‌های چندجزیی نوین علاوه بر شیمی ترکیبی و دارویی و سنجش

حداکثر عملکرد^۶ در فرایندهای کاتالیزوری و سنتز ترکیب‌های طبیعی نیز بکار گرفته شده اند.

بر طبق تعریف، سنتز تنوع‌گرا یا واگرا^۷ شامل خلق طیف گسترده‌ای از ترکیب‌ها در دنیای شیمی، شامل

فضای کم جمعیت کنونی و آینده و مرتبط ساختن آنها با ویژگی‌های طراحی شده است که بطور موثری در

واکنش‌های چندجزیی بکار می‌رود. زیرا در واکنش‌های چندجزیی یک ساختار هدف مشخص وجود ندارد.

از طرفی، در سنتز واگرا مسیر سنتزی ایده‌آل نبایستی بیش از سه تا پنج مرحله -شامل محافظت گروه‌های

عاملی- باشد. طبق روش عمومی سنتز واگرا، یک کتابخانه واکنش‌های چندجزیی بایستی امکان دسترسی به

یک مجموعه از ترکیب‌ها با حداکثر تنوع ساختاری را فراهم نماید که این امر می‌تواند به کمک بررسی‌های

¹ High-throughput automated synthesis

² Combinatorial chemistry

³ Combinatorial library syntheses

⁴ Convergence

⁵ Atom economy

⁶ High-throughput screening

⁷ Diversity-oriented synthesis (DOS)

محاسباتی تعیین شود. در چنین شرایطی بحث تنوع در تعداد یا نوع استخلاف‌ها اهمیت چندانی نداشته،

بلکه هسته‌های تولید شده در طی واکنش‌های چندجزیی هدف اصلی طراحی‌ها می‌باشند [۱۹].

تعداد واکنش‌های چندجزیی شناخته شده نسبت به واکنش‌های معمول در شیمی محدود است و بیشتر واکنش‌های چندجزیی گزارش شده برحسب شانس یا اتفاق کشف شده‌اند و بنا بر ضرورت منطقی، مکانیسم‌های اصولی برای این واکنش‌ها از طریق مفاهیم ساختار و پیوند در شیمی آلی پیشنهاد شده و موقعیت‌هایی را برای بررسی منطقی و طراحی واکنش‌های چندجزیی جدید فراهم می‌نماید. قابلیت، تنوع و عملکرد چنین واکنش‌های شانسی هرگز قابل اعتماد و استناد نبوده و روشهای متکی بر آن اگرچه ممکن است به نتایج جالب و بعضاً بسیار مهمی منجر شود، اما بدلیل نداشتن پشتوانه منطقی و طراحی اصولی، دامنه کاربردی چندانی نخواهند داشت. *رهیافت الهام شده-منطقی*^۱ بخوبی از *دستاوردهای واکنش‌های شانسی*^۲ در توسعه خود بهره برده است [۱۳].

تحقیق و ارایه راهکار برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی میانی در تولید داروها و سنتز کلی ترکیبات طبیعی^۳ طی واکنش‌های چندجزیی یکی از اولویت‌های بسیار مهم در سنتزهای نوین شیمی آلی می‌باشد. *واکنش‌های شبه-چندجزیی*^۴ واکنش‌هایی هستند که در آنها دو یا بیش از دو نوع ماده اولیه باهم واکنش می‌دهند در حالیکه از یک نوع آنها بیش از یک واحد در فرآورده نهایی مشارکت دارد. به عبارت دیگر، یک یا چند جزء واکنش تکراری است.

در شکل (۱-۱-۱) دسته بندی انواع واکنش‌ها از نظر نوع و یا تعداد اجزاء شرکت کننده در آنها

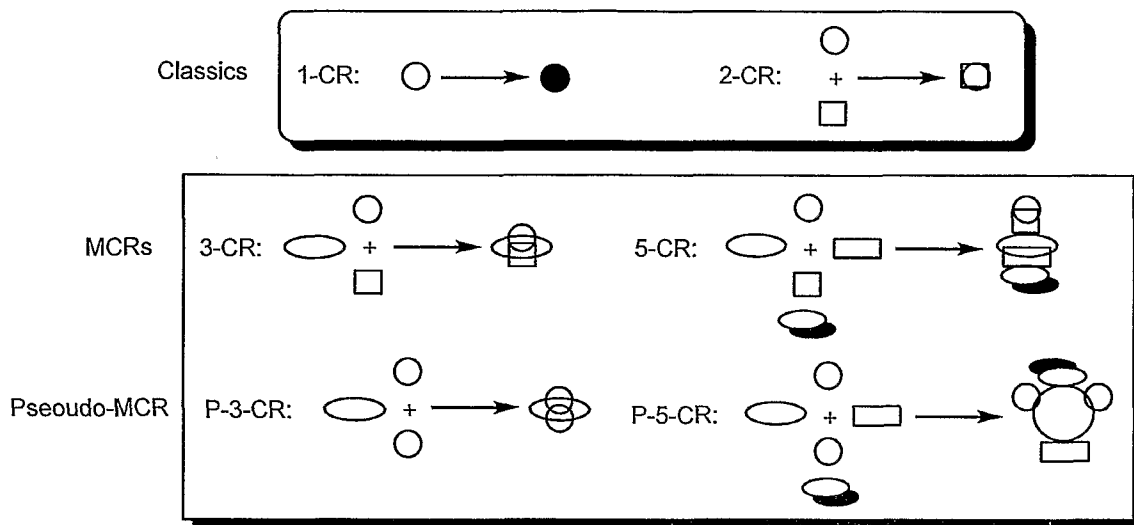
بصورت نمادین نشان داده شده است.

¹ Logic-inspired approach

² Serendipitous findings

³ Total synthesis of natural products

⁴ Pseudo-multicomponent reactions (P-MCRs)



شکل (۱-۱-۱)- انواع واکنش‌های تک‌جزیی، دوجزیی، چندجزیی و شبه-چندجزیی.

۱-۱-۲- شیمی ایزوسیانیدها

بیشتر ایزوسیانیدهای تجاری موجود فرار و دارای بوی زننده هستند. طبق بررسی‌های انجام شده، افرادی که مدت طولانی ایزوسیانیدها را استنشاق کرده بودند، درک حسی شبیه به بوی یونجه خشک^۱ داشته‌اند. استنشاق مقادیر زیاد ایزوسیانید رویاهای شبانه را افزایش می‌دهد. برخی دیگر از ایزوسیانیدها مانند ایزومرهای پیکولیل ایزوسیانید بی‌بو هستند و ایزومرهای مشتق شده از فنیل گلايسین متیل‌استر بویی شبیه به بوی ریواس^۲ دارند و همچنین بعضی از ایزومرهای جامد بی‌بو هستند. آزمایش‌های سم‌شناسی که در مورد صدها ایزوسیانید در دهه ۱۹۶۰ به وسیله کمپانی بایر^۳ انجام شده نشان می‌دهد که این ترکیب‌ها به جز چندین استثناء به میزان اندکی سمی هستند. حد کشندگی^۴ برای اغلب ایزوسیانیدها در جانداران خونگرم مانند موش ۵-۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گزارش شده است و تفاوتی در مورد جذب

^۱ Hay

^۲ Rhubarb

^۳ Bayer

^۴ Lethal dose (LD)

زیرپوستی و بلعیده شدن مشاهده نشده است. البته برای ترکیب ۴،۱-دی‌ایزوسیانوبوتان مقدار کشته کمتر از

۱۰ میلی‌گرم گزارش شده است که نشان می‌دهد این ترکیب بسیار کشته است [۱۵].

ایزوسیانیدها علیرغم داشتن کربن کاربونی دو ظرفیتی بسیار پایدار هستند. بر اساس نظریه پیوند

ظرفیتی، کربن دو ظرفیتی در ایزوسیانیدها سبب شده است که این ترکیب‌ها از خصلت و ماهیت دوگانه‌ای

برخوردار باشند. از یکسو جفت الکترون‌های غیر پیوندی از نوع سیگما سبب شده است کربن کاربونی

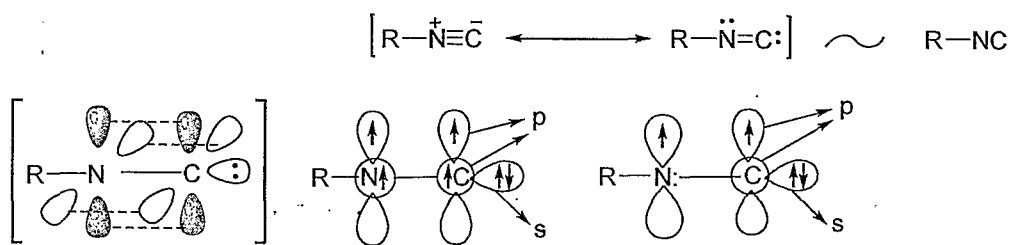
همانند کربن‌ها به عنوان یک دی‌ان دوست در واکنش‌های حلقه‌زایی و یا هسته‌دوست در واکنش‌های

افزایشی شرکت کند، و از سوی دیگر اوربیتال خالی پی استعداد حمله هسته‌دوستی بر روی اتم کربن کاربونی

را فراهم نماید. به عبارت دیگر، کربن کاربونی در ایزوسیانیدها از این نظر که قادر است با هسته‌دوست‌ها و یا

الکترون‌دوست‌ها با افزایش^۱ آلفا وارد واکنش شود، یک کربن منحصر به فرد به شمار می‌رود (شکل ۱-۱-۱).

(۲) [۲۰].



شکل (۱-۱-۲) - ساختار رزونانسی گروه ایزوسیانید بر اساس نظریه پیوند ظرفیتی.

^۱ α-Adduct

گروه عاملی منحصر بفرید ایزوسیانیید یا ایزونیتریل در واکنش‌های متنوعی از جمله واکنش‌های تراکمی چندجزیی تک ظرف^۱ که ابزار قدرتمندی در سنتز مواد آلی و ایجاد کتابخانه‌های شیمیایی‌اند، شرکت می‌کند. به همین دلیل، امروزه واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانیید-محور^۲ از زمینه‌های بسیار جذاب و مورد علاقه شیمیدان‌ها بوده و جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی سنتزی و دارویی پیدا کرده است.

با سنتز اتفاقی آلایل ایزوسیانیید توسط لایک^۳ در سال ۱۸۵۹، شیمی ایزوسیانییدها آغاز شد [۲۱]. هشت سال بعد گاتیر^۴ آلکیل ایزوسیانییدها را سنتز کرد [۲۲]. در همان زمان هوفمان^۵ روش جدیدی برای تهیه ایزوسیانییدها از واکنش آمین‌های نوع اول، کلروفرم و پتاسیم هیدروکسید ارائه نمود [۲۳].

اولین واکنش چندجزیی ایزوسیانیید-محور در سال ۱۹۲۱ توسط پاسرینی^۶ معرفی شد [۲۴]. اگرچه قرن آغازین شیمی ایزوسیانییدها شامل پیشرفت‌های مهمی بود ولی در مجموع، این دوره، بخش نسبتاً عاری از شیمی ایزوسیانییدها محسوب می‌شود.

دوره جدید شیمی ایزوسیانییدها از سال ۱۹۵۸ آغاز گردید. زیرا از آن پس ایزوسیانییدها به طور معمول سنتز شده و کمی بعد از آن نیز واکنش چهارجزیی اوگی^۷ کشف و معرفی شده و منشاء تحقیقات زیادی گردید [۲۵]. از آن پس، پژوهشگران متعددی بر روی واکنش چهارجزیی اوگی فعالیت کرده‌اند. در سال ۱۹۷۱ اولین کتاب در مورد ایزوسیانییدها توسط اوگی به چاپ رسید که در این کتاب بیش از ۳۰۰ نوع ایزوسیانیید معرفی شده بود [۱].

¹ One-pot multicomponent condensation reactions

² Isocyanide-based multicomponent reactions' (IMCRs)

³ Lieke

⁴ Gautier

⁵ Hofmann

⁶ Passerini

⁷ Ugi