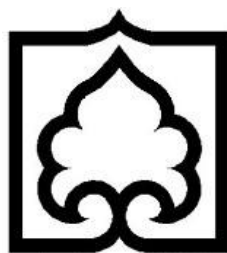


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه زنجان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

واکنش‌های چند جزئی (N -ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران در
حضور فنیل پروپینوئیک اسید

نگارش:

عذرا باقرزاده

استاد راهنما:

آقای دکتر علی رضانی

استاد مشاور:

آقای دکتر یاور احمدی

شهریور ۱۳۹۲

تقدیم:

به پدرم، استادم که درس تلاش و زندگی را از او آموختم

به مادرم، بلندتکیه گاهم، منظر صبر و مهربانی که هرچه دارم از اوست

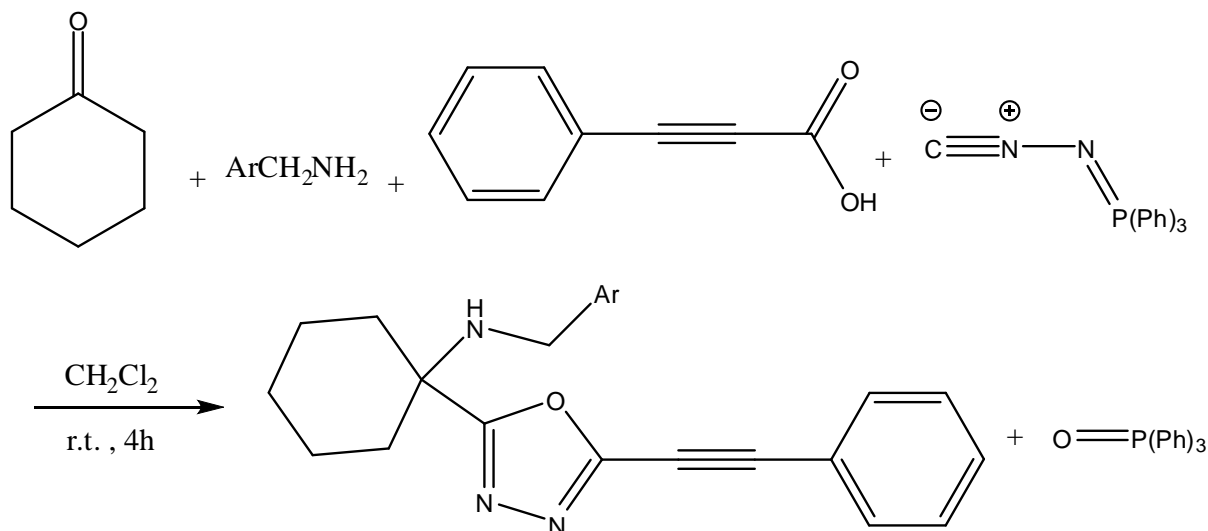
دو وجود مقدسی که توانشان رفت تا من به توانایی رسم

و موهبتشان سپیدی گرفت تا من سپید روی شوم

و تقدیم به تمام عزیزانی که به بهای دردشان آموختم آئین تلاش را

چکیده

واکنش چهار جزئی بین (*N*-ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران، سیکلو هگزانون، آمین نوع اول و فنیل پروپینوئیک اسید در دمای اتاق و تحت شرایط ملایم منجر به تشکیل مشتقات ۱،۳،۴-اکسادیازول می‌گردد.



ساختار محصولات از طریق IR , $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ تعیین شدند.

واژگان کلیدی: (*N*-ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران، فنیل پروپینوئیک اسید، سیکلو هگزانون، ۱،۳،۴-اکسادیازول، آمین نوع اول.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه و بررسی منابع
۲	۱-۱- ایزوسیانیدها
۳	۱-۱-۱- روش‌های سنتز ایزوسیانیدها
۵	۱-۲- واکنش‌های چند جزئی ایزوسیانیدها
۵	۱-۲-۱- واکنش پاسرینی
۶	۱-۲-۲- سنتز ترکیبات از طریق واکنش پاسرینی
۶	۱-۲-۳- واکنش یوگی
۸	۱-۲-۴- سنتز ترکیبات از طریق واکنش یوگی
۹	۱-۳- (N- ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران
۹	۱-۳-۱- روش تهیه (N- ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران
۱۰	۱-۳-۲- واکنش‌های (N- ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران
۱۱	۱-۴- ۱،۳،۴- اکسادیازول‌ها و روش‌های سنتز آن‌ها
۱۱	۱-۴-۱- واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با سیانوژن برومید
۱۲	۱-۴-۲- واکنش آسیل هیدرازیدها با کربن دی سولفید در محیط قلیایی
۱۳	۱-۴-۳- واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با کربوکسیلیک اسیدها در حضور برخی واکنشگرها
۱۴	۱-۴-۴- واکنش اکسایشی N- آسیل هیدرازون‌ها
۱۶	۱-۴-۵- واکنش‌های دو جزئی (N- ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران
۱۸	۱-۴-۶- واکنش‌های سه جزئی (N- ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران
۲۱	۱-۴-۷- واکنش‌های چهار جزئی (N- ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران
۲۴	۱-۵- کاربردهای ۱،۳،۴- اکسادیازول‌ها
۲۴	جدول ۱-۱- کاربردهای ۱،۳،۴- اکسادیازول‌ها
۲۷	فصل دوم: بخش تجربی
۲۸	۱-۲- مقدمه
۲۸	۲-۲- کلیات مواد، دستگاه‌ها و روش‌های مورد استفاده
۲۹	۲-۳- روش تهیه مشتقات ۱،۳،۴- اکسادیازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۵
۳۰	۲-۳-۱- مکانیسم واکنش

۳۱	جدول ۱-۲- مشتقات ۴،۳،۱-اکسادیازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۵و۲
۳۲	فصل سوم: بحث و نتیجه گیری
۳۳	۱-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب N - (۴-متوکسی بنزیل)- N -{۱-۵]- (۲-فنیل-۱- اتینیل)- (۴،۳،۱-اکسادیازول-۲-ایل] آسیکلو هگزیل} آمین
۴۱	۲-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب N - (۴-متیل بنزیل)- N -{۱-۵]- (۲-فنیل-۱- اتینیل)- (۴،۳،۱-اکسادیازول-۲-ایل] آسیکلو هگزیل} آمین
۴۸	۳-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب N - (۲-متوکسی بنزیل)- N -{۱-۵]- (۲-فنیل-۱- اتینیل)- (۴،۳،۱-اکسادیازول-۲-ایل] آسیکلو هگزیل} آمین
۵۶	۴-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب N - (۲-فوریل متیل)- N -{۱-۵]- (۲-فنیل-۱- اتینیل)- (۴،۳،۱-اکسادیازول-۲-ایل] آسیکلو هگزیل} آمین
۶۴	۵-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب N - (۲-کلرو بنزیل)- N -{۱-۵]- (۲-فنیل-۱- اتینیل)- (۴،۳،۱-اکسادیازول-۲-ایل] آسیکلو هگزیل} آمین
۶۶	نتیجه گیری
۶۷	فهرست منابع

فصل اول

مقدمه و بررسی منابع

۱-۱ ایزوسیانیدها

ایزوسیانیدها ترکیباتی با یک گروه عاملی غیر عادی^۱ هستند که در ابتدا به عنوان ایزونیتریل‌ها شناخته می‌شدند. ظرفیت غیر معمول و واکنش پذیری آن‌ها بیش از نیم قرن است که مورد بررسی قرار گرفته است [۱]. بسیاری از ایزوسیانیدهای طبیعی خواصی همچون آنتی بیوتیکی، ضد قارچی و ضد عفونی کنندگی دارند [۲]. ایزوسیانیدها از جمله معدود ترکیباتی هستند که علیرغم داشتن کربن دو ظرفیتی در ساختار خود پایدار هستند. این ویژگی منجر به واکنش‌های گوناگونی از جمله واکنش‌های چند جزئی می‌شود.

ایزوسیانیدها سه ویژگی مشخص دارند که عبارتند از: اسیدیته در موقعیت آلفا، افزایش به موقعیت آلفا و سهولت تشکیل رادیکال‌ها. اسیدیته در موقعیت آلفا یک ویژگی برجسته در ایزوسیانیدهاست که با استخلاف‌های الکترون کشنده همچون استرهای استیلی، نیتریل‌ها، استرهای فسفونی و گروه‌های سولفونیل افزایش می‌یابد [۳].

یکی از مشخصه‌های ایزوسیانیدها سنتز ترکیبات هتروسیکل می‌باشد. وان لوسن^۲ و شولکوف^۳ در توسعه این روش‌ها تلاش زیادی کردند. سنتز دسته وسیعی از ترکیبات هتروسیکل مانند ایمیدازولین‌ها، پیرول‌ها، ایمیدازول‌ها، اکسازول‌ها و تiazول‌ها با ایزوسیانیدها امکان پذیر است.

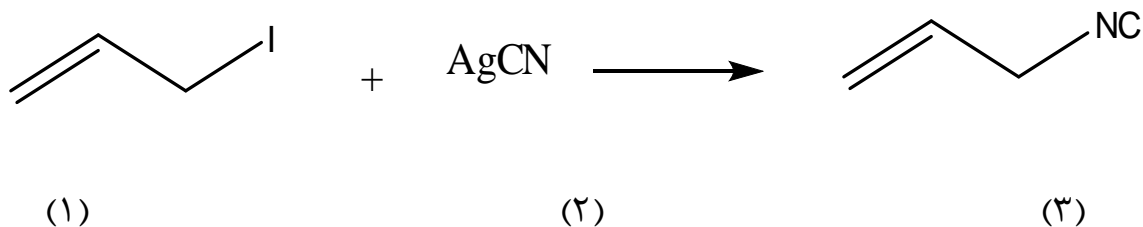
^۱ Extraordinary Functional group

^۲ Van Leusen

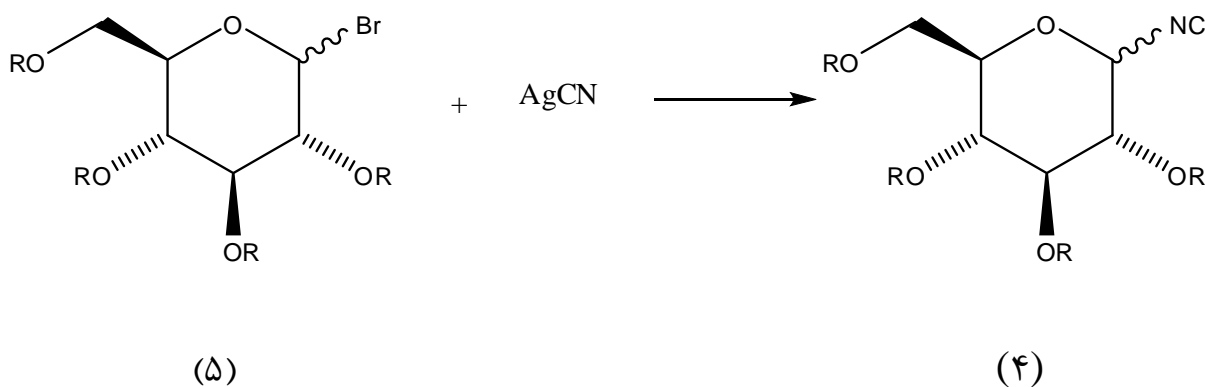
^۳ Schollkopf

۱-۱-۱ روش‌های سنتز ایزوسیانیدها

اولین ایزوسیانید (۱) در سال ۱۸۵۹ توسط لایک^۱ از اثر نقره سیانید (۲) بر آلایل یدید (۳) بدست آمد [۴].



چند سال بعد در سال ۱۸۶۶ مایر^۲ واکنش مشابهی را انجام داد [۵].

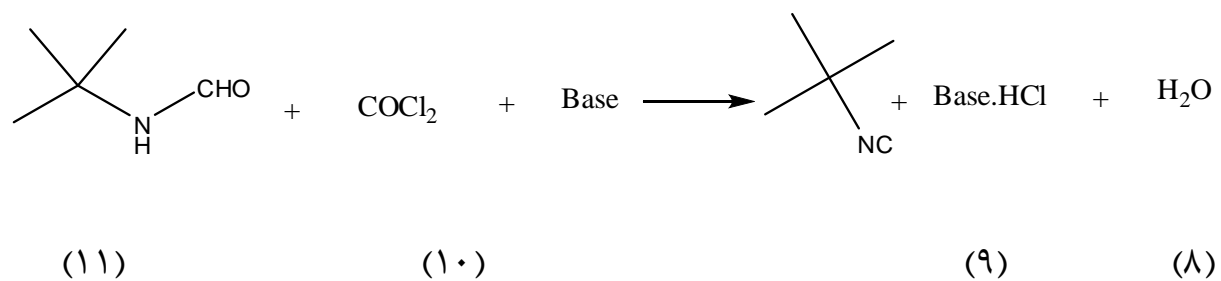


در سال ۱۸۶۷ هافمن^۳ روش جدیدی برای تهیه ایزوسیانیدها ابداع کرد [۶].

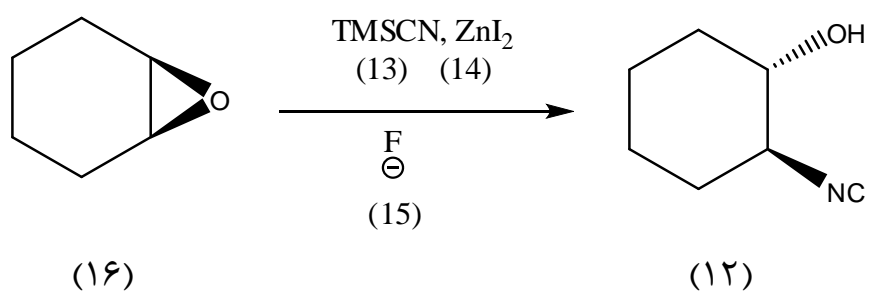


^۱ Lieke
^۲ Meyer
^۳ Hofmann

هاگدورن^۱ در سال ۱۹۵۶ روش دیگری را برای سنتز ایزوسیانیید از فرم آمیدهای تک استخلافی (۸) ارائه کرد [۷].



در سال ۱۹۸۲ گاسمن^۲ روش دیگری برای سنتز ایزوسیانیید پیشنهاد کرد [۸].

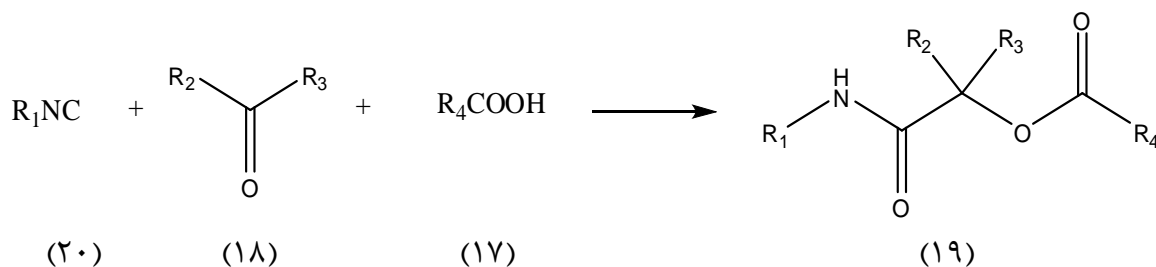


^۱ Hagedorn
^۲ Gassman

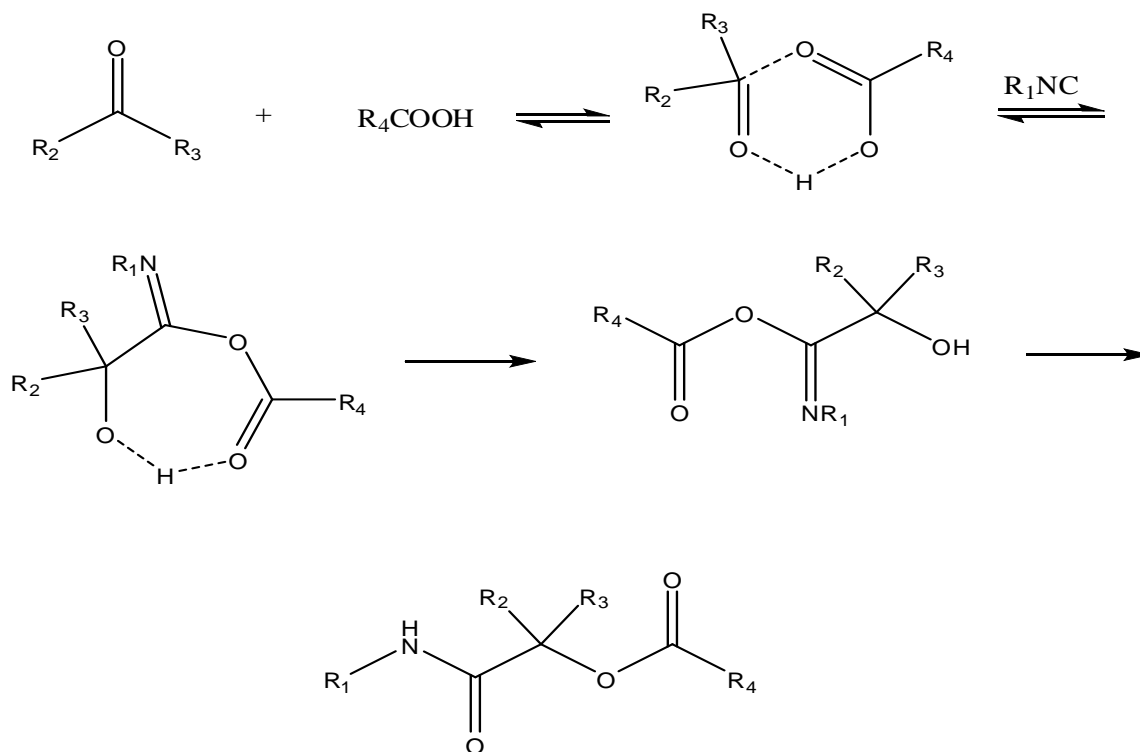
۲-۱ واکنشهای چند جزئی ایزوسیانیدها

۱-۲-۱ واکنش پاسرینی

این واکنش در سال ۱۹۲۱ توسط پاسرینی^۱ ارائه شد [۹،۱۰]. واکنش پاسرینی اولین واکنش شناخته شده ایزوسیانیدها بود. این واکنش یک واکنش سه جزئی بین آلدهید یا کتون (۱۷)، کربوکسیلیک اسید (۱۸) و ایزوسیانیید (۱۹) می باشد.



مکانیسم هماهنگ غیر یونی برای این واکنش توسط بیکر^۲ ارائه شده است [۱۱].

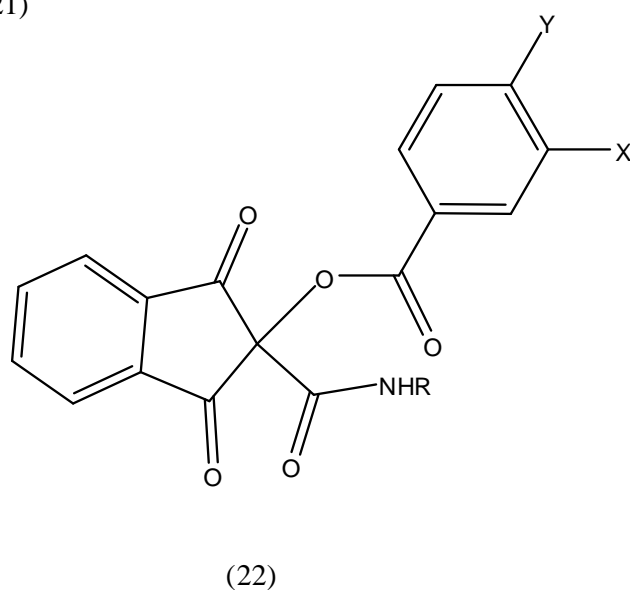
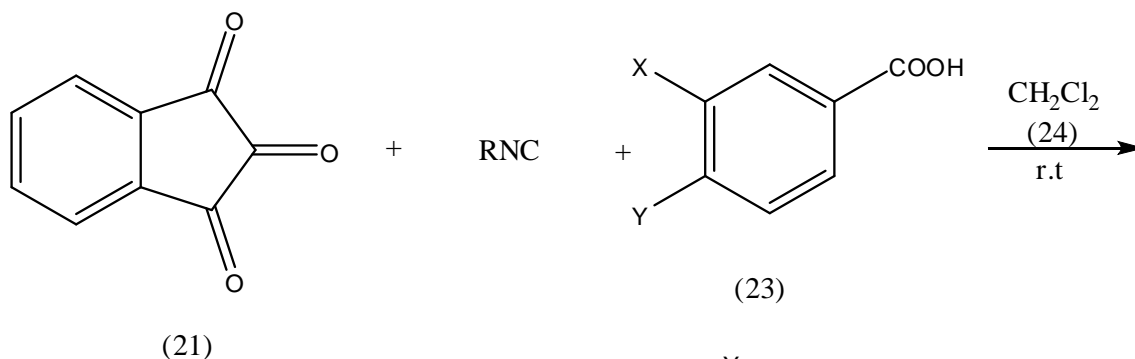


^۱ Passerini reaction

^۲ Baker

۱-۲-۲ سنتز ترکیبات از طریق واکنش پاسرینی

در سال ۲۰۰۹ واکنش پاسرینی ایندان-۳،۲،۱- تری آن (۲۱) منجر به سنتز مشتقات ایندان-۳،۱- دیون (۲۲) شد [۱۲].

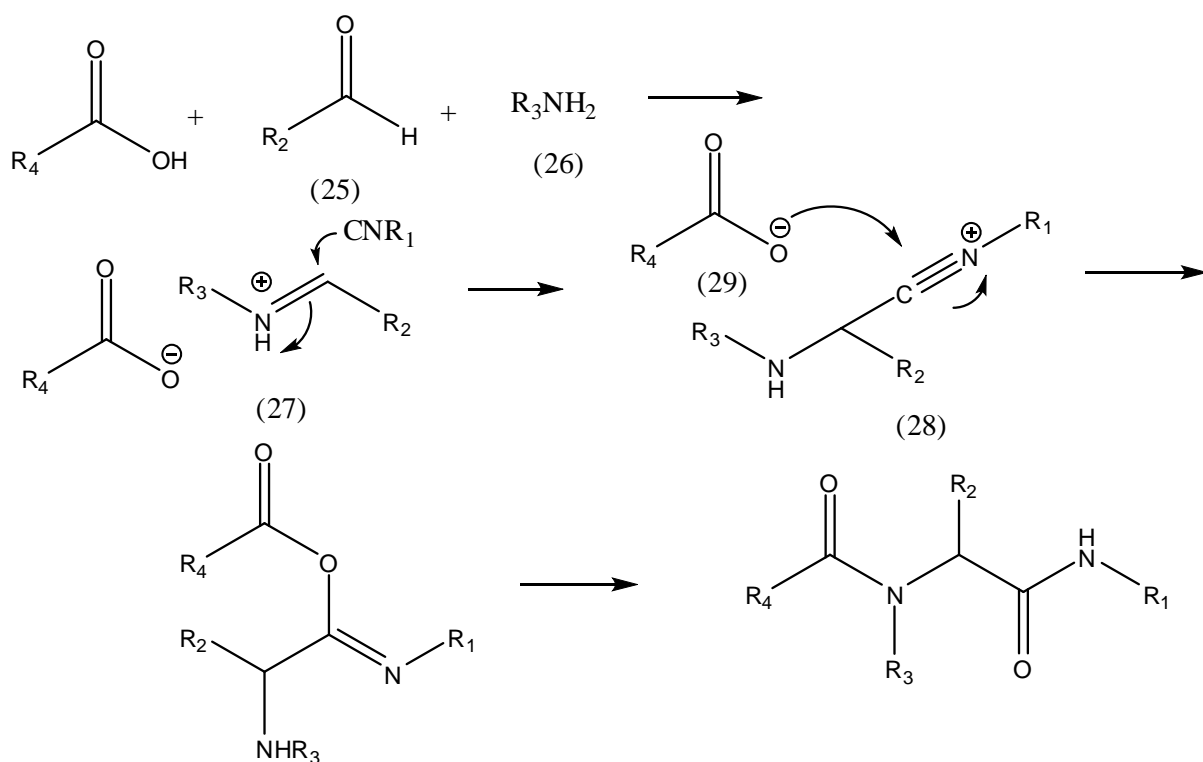


۱-۲-۳ واکنش یوگی^۱

در سال ۱۹۵۹ یوگی دسته بسیار مهمی از واکنش‌های چهار جزئی را معرفی کرد. اجزای مورد استفاده بعنوان اسید شامل: کربوکسیلیک اسیدها، سیانات‌ها، تیو سیانات‌ها، نمک‌های آمین نوع دوم، آب، سولفید هیدروژن و هیدروژن سلنید هستند که با کتون‌ها، آلدهیدها، هیدرازین‌ها و هیدروکسیل آمین‌ها بعنوان اجزای آمین و ایزوسیانیدها واکنش می‌کنند [۱۳].

^۱ Ugi

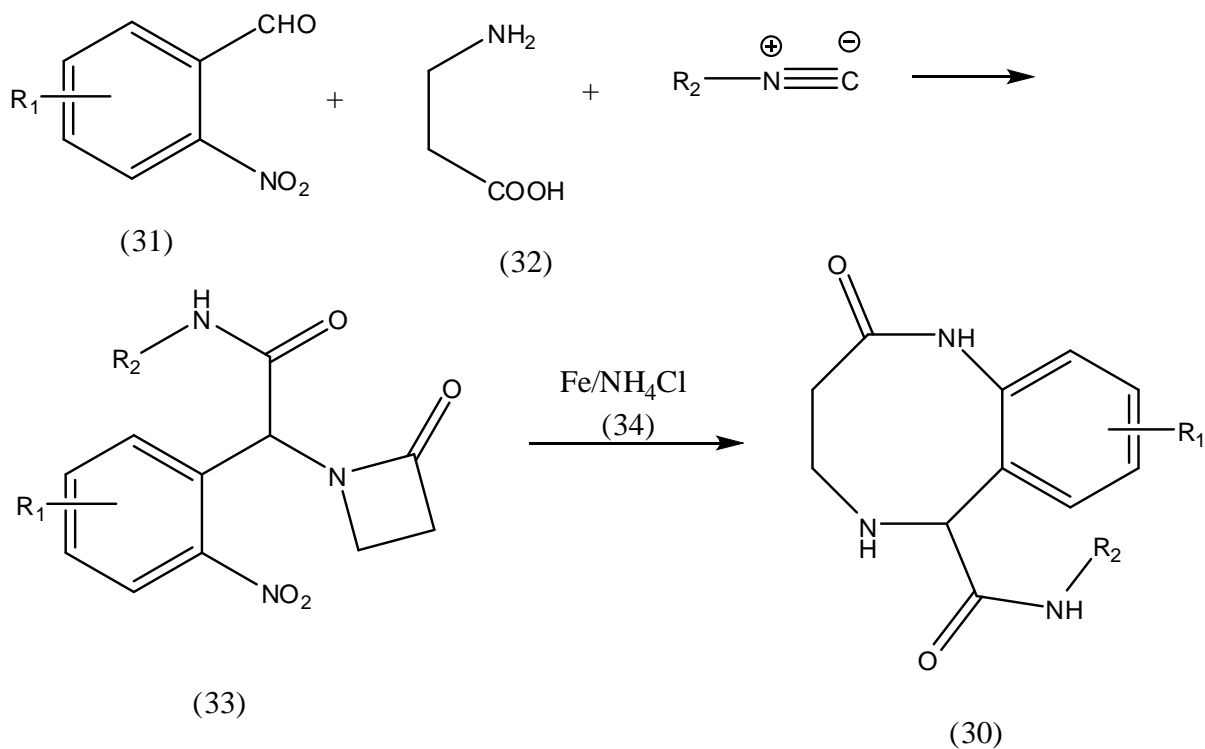
در اولین مرحله جزء اکسو (۲۵) و آمین (۲۶) به ایمین (۲۷) متراکم شده و سپس انتقال هیدروژن اسید به نیتروژن ایمین صورت می‌گیرد تا قدرت الکتروفیلی پیوند دوگانه کربن و نیتروژن افزایش یابد. یون ایمینیوم (۲۸) بعنوان الکتروفیل و آنیون اسید (۲۹) بعنوان نوکلئوفیل به اتم کربن ایزوسیانید افزوده می‌شوند و در نهایت محصول پایدار یوگی حاصل می‌شود. این نوع آسیلاسیون بین مولکولی نخستین بار توسط مام در سال ۱۹۱۵ بیان شد و نوآرانی مام^۱ نام گرفت.



¹ Mumm Rearrangement

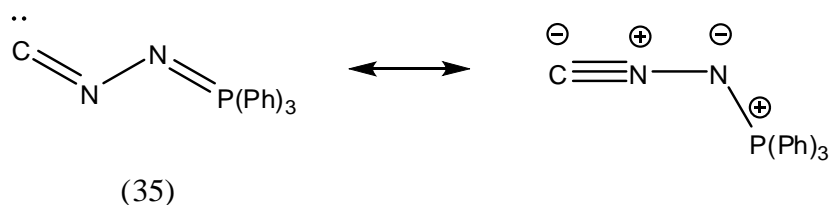
۴-۲-۱ سنتز ترکیبات از طریق واکنش یوگی

در سال ۲۰۱۲ واکنشی بر مبنای واکنش‌های چند جزئی یوگی انجام شده که منجر به سنتز مشتقات ۵،۱- بنزودیازوسین-۲-ان (۳۰) گردید [۱۴].



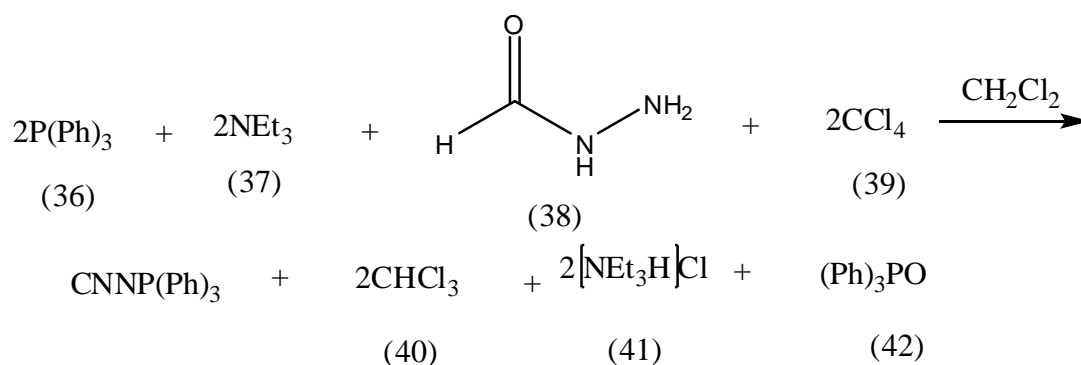
۳-۱- *N*-ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران

N-ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران (۳۵) به صورت دو ساختار رزونانسی زیر نشان داده می‌شوند [۱۵].



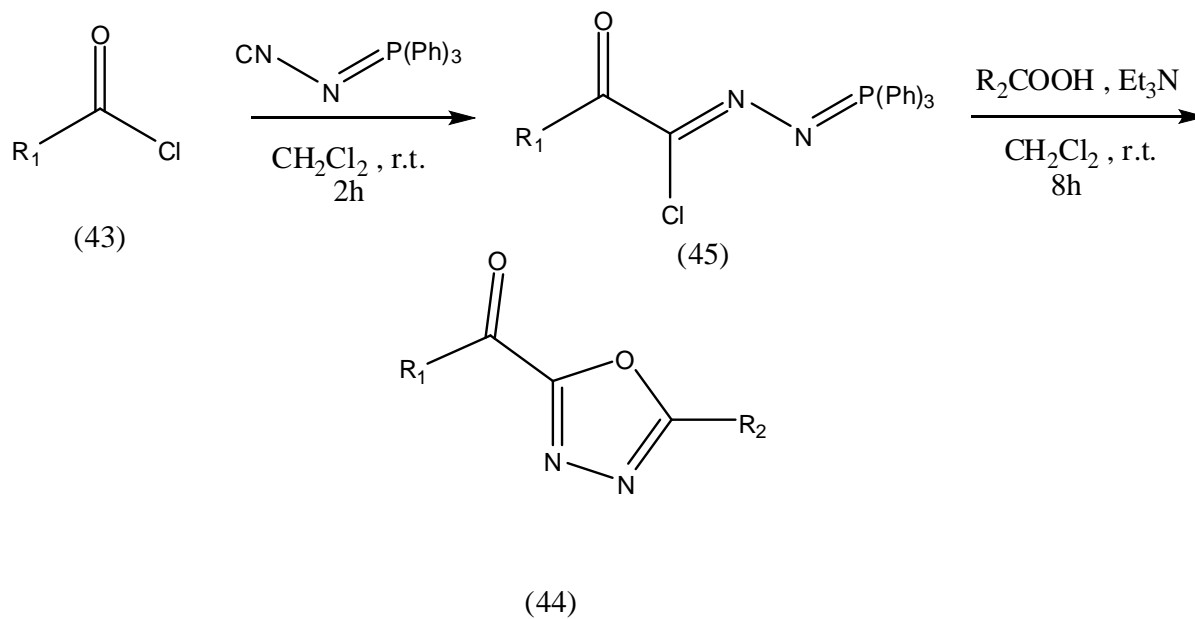
۱-۳-۱ روش تهیه *N*-ایزوسیان ایمینو) تری فنیل فسفران

تری فنیل فسفران (۳۶)، تری اتیل آمین (۳۷)، فرمیل هیدرازین (۳۸) و تترا کلرید کربن (۳۹) را در حلال دی کلرو متان با یکدیگر مخلوط کرده و به مدت ۳ ساعت در دمای $50-60^{\circ}\text{C}$ حرارت می‌دهیم. سپس به مخلوط اجازه می‌دهیم تا سرد شده و به دمای اتاق برسد. محلول آبی اشباع سدیم کربنات را به آن افزوده و لایه آبی را دوبار با حلال دی کلرو متان استخراج می‌کنیم. پس از خشک کردن فاز آلی توسط سدیم سولفات و صاف کردن آن، حلال را تحت شرایط خلا تبخیر کرده و ماده نارنجی رنگ مایل به قهوه ای باقیمانده را برای خلوص بیشتر در متانول کریستالیزه می‌کنیم [۱۶].



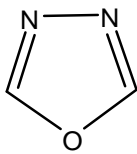
۱-۳-۲- واکنش های (*N*-ایزوسیان ایمنو) تری فنیل فسفران

از واکنش (*N*-ایزوسیان ایمنو) تری فنیل فسفران با آسیل کلریدها (۴۳) می توان مشتقات α -کتو ۱،۳،۴- اکسادیازولها (۴۴) را تهیه کرد [۱۷].

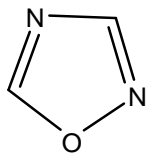


۴-۱-۴،۳،۱-اکسادیازول ها و روش های سنتز آن ها

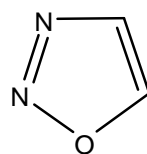
۴،۳،۱-اکسادیازولها (۴۶) هتروسیکل های پنج عضوی با یک اتم اکسیژن و دو اتم نیتروژن هستند. سه ایزومر شناخته شده برای ۴،۳،۱-اکسادیازولها وجود دارد: ۴،۲،۱-اکسادیازول (۴۷)، ۳،۲،۱-اکسادیازول (۴۸) و ۵،۲،۱-اکسادیازول (۴۹) که از بین آن ها ۴،۳،۱-اکسادیازول و ۴،۲،۱-اکسادیازول به دلیل داشتن خواص شیمیایی و بیولوژیکی بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند [۱۸].



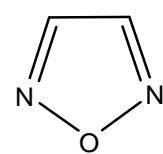
(46)



(47)



(48)

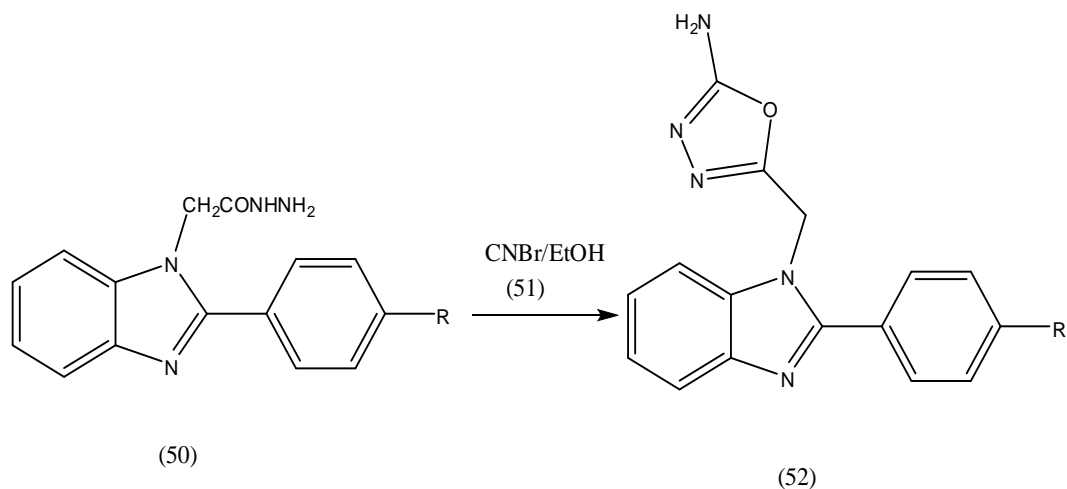


(49)

روش های متعددی برای سنتز ۴،۳،۱-اکسادیازولها در مقالات گزارش شده است که در زیر به برخی از آنها اشاره می شود.

۱-۴-۱ واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با سیانوژن برمید

می توان از واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها (۵۰) با سیانوژن برمید (۵۱)، ۲-آمینو-۴،۳،۱-اکسادیازولها (۵۲) را سنتز کرد. کریموف و همکارانش^۱ سنتز ۴،۳،۱-اکسادیازولهای استخلاف شده در موقعیت های ۲ و ۵ را از واکنش آسیل هیدرازیدها با سیانوژن برمید گزارش کردند [۱۹].

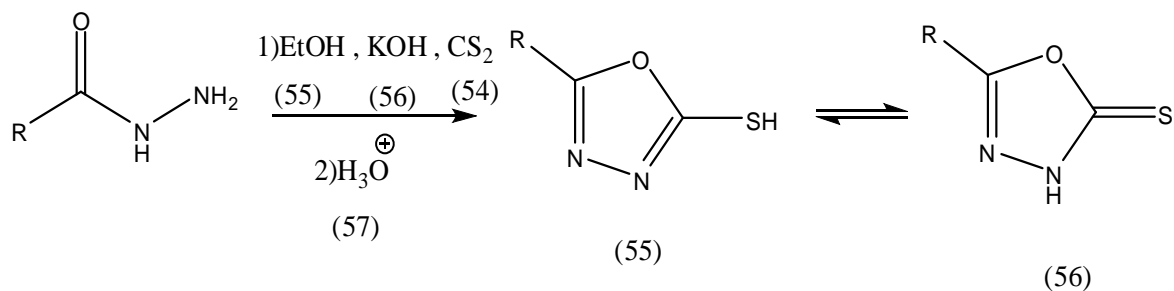


^۱ Kerimov and co-workers

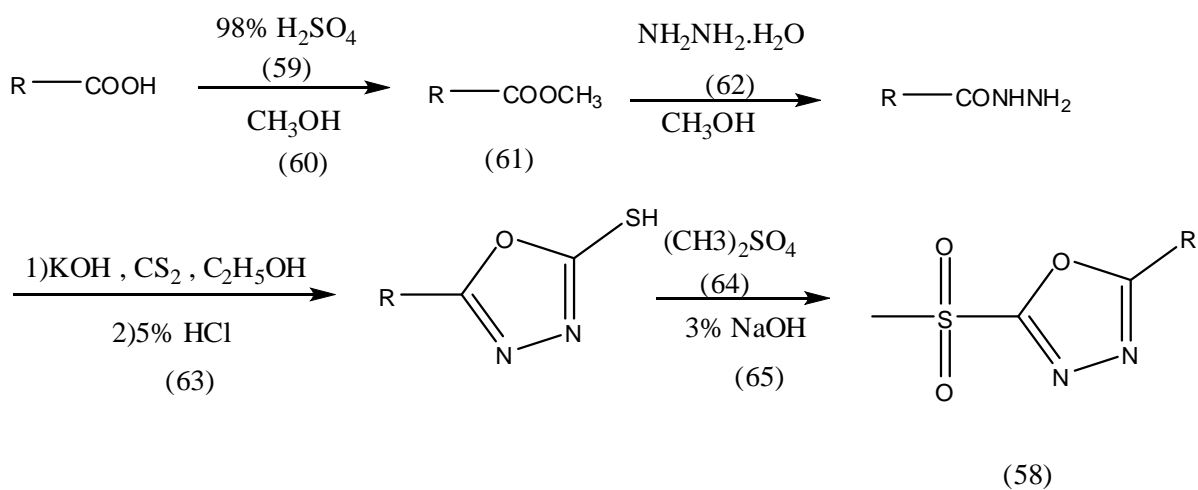
۲-۴-۱ واکنش آسیل هیدرازیدها با کربن دی سولفید در محیط قلیایی

روش کلی سنتز برای ترکیبات ۲-تیول(تیون)-۴،۳،۱-اکسادیازولها شامل واکنش بین آسیل هیدرازید و کربن دی سولفید (۵۴) در محیط قلیایی می باشد. دسته وسیعی از مشتقات ۴،۳،۱-اکسادیازولها در سالهای اخیر با استفاده از همین روش سنتز شده اند.

ملاحظه شده است که این ترکیبات به دو فرم توتومری تیول (۵۵) و تیون (۵۶) وجود دارند [۲۰].



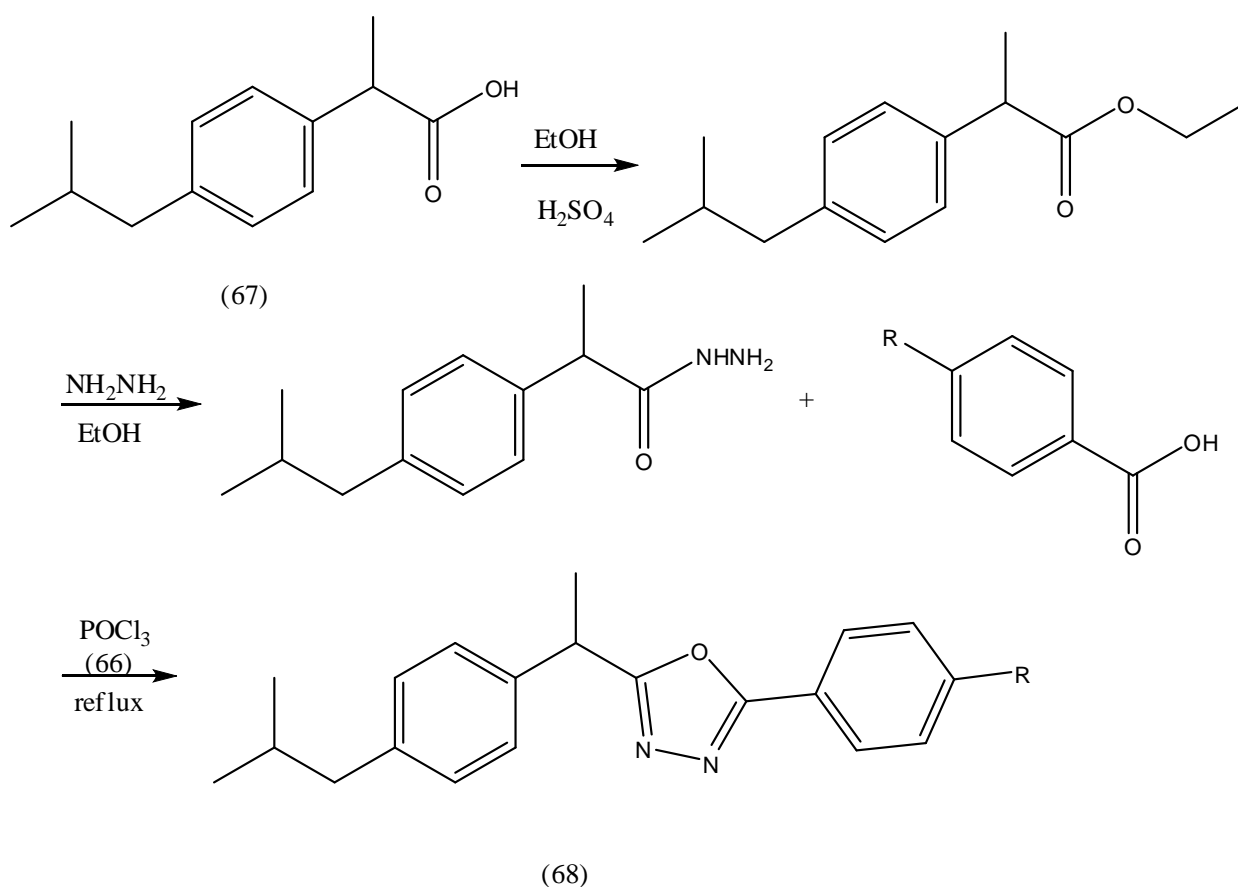
سنتز مشتق سولفون دار ۴،۳،۱-اکسادیازول (۵۸) با استفاده از روش فوق گزارش شده است [۲۱].



۱-۴-۳ واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با کربوکسیلیک اسیدها در حضور برخی

واکنشگرها

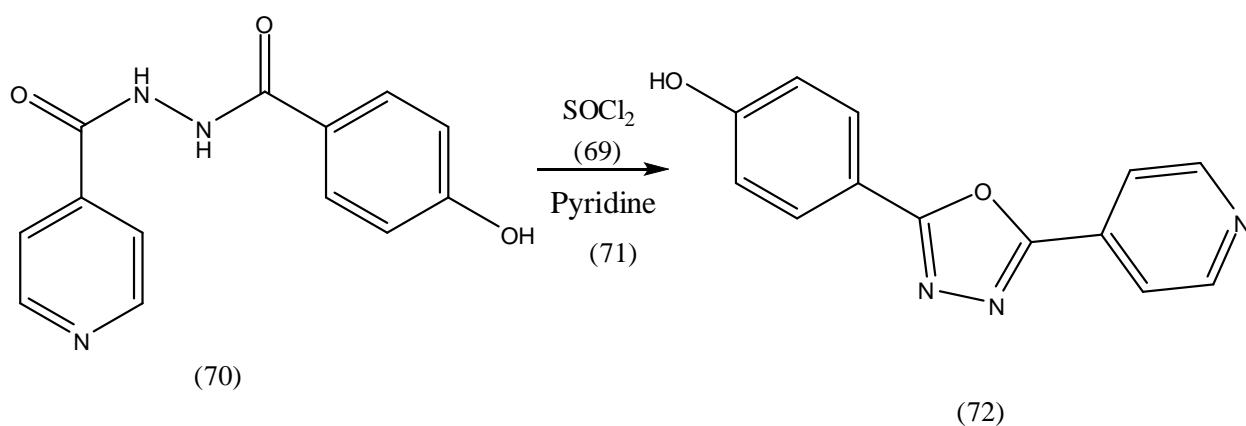
یکی از روش‌هایی که برای سنتز ۱،۳،۴-اکسادیازول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با کربوکسیلیک اسیدها در حضور واکنشگرهایی چون فسفر اکسی کلرید (۶۶) می‌باشد. امیر و کومار^۱ سنتز ۱،۳،۴-اکسادیازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۵ را با استفاده از ماده اولیه ایبوپروفن^۲ (۶۷) در حضور فسفر اکسی کلرید گزارش کردند [۲۲].



^۱ Amir and Kumar

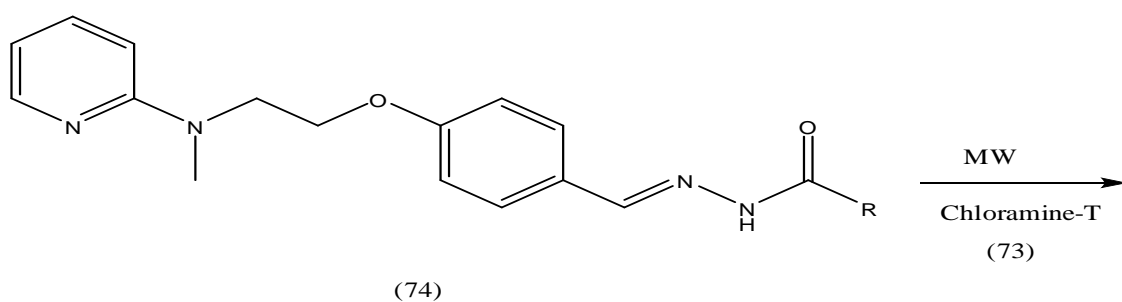
^۲ Ibuprofen

می‌توان از واکنشگرهای دیگری چون تیونیل کلرید (۶۹) نیز بهره برد [۲۳].



۴-۴-۱ واکنش اکسایشی *N*-آسیل هیدرازون ها

گاونکار و همکارانش^۱ سنتز مشتقات ۴،۳،۱-اکسادیازولها را با استفاده از کلرآمین-*T* (۷۳) و در حضور امواج میکروویو گزارش کردند [۲۴].



^۱ Gaonkar and co-workers