

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### فصل اول:

مقدمه ای برواکنشهای تک ظرفی و کاربرد انامینون ها در این واکنشها

- ۱-۱ واکنشهای تک ظرفی و چند جزئی.....۲
- ۱-۲ کاربردهای انامینون در واکنشهای چند جزئی.....۵
- ۱-۳ واکنش انامینون با ترکیبات استیلنی کم الکترون.....۹
- ۱-۴ واکنش انامینون با ایزوتیوسیانات ها.....۱۰

### فصل دوم:

#### تیوپیران ایمین

- ۲-۱ مقدمه ای بر تیوپیران ایمین و سنتز مشتقات آن.....۲۰
- ۲-۲ روشهای گزارش شده تهیه ایمینوتیوپیران ها.....۲۱
- ۲-۳ نوآراییهای ایزومری ایمینوتیوپیران.....۲۶
- ۲-۴ تهیه ایمینو تیوپیران با استفاده از انامینون، آریل ایزوتیوسیانات و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات.....۳۱

۲-۵ نتایج و بحث..... ۳۳

۲-۶ بخش تجربی..... ۳۵

۳-۶-۱ دستگاهها و موادشیمیایی..... ۳۵

۳-۶-۲ روش عمومی تهیه ایمینو تیوپیران ها ..... ۳۶

۳-۶-۳ داده های طیفی و شناسایی..... ۳۶

## فصل سوم:

### بوتلونیدها

۳-۱ مقدمه..... ۵۴

۳-۲ روشهای تهیه ترکیبات بوتلونییدی..... ۵۸

۳-۳ سنتز مشتقات بوتلونییدی و ۲-آلکیل ایمینو دی هیدرو فوران ها با استفاده از ایزوسیانیدها، مشتقات

فناسیل برماید و دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات..... ۷۲

۳-۴ نتایج و بحث..... ۷۴

۳-۵ بخش تجربی..... ۷۶

۳-۵-۱ دستگاهها و موادشیمیایی..... ۷۶

۳-۵-۲ روش عمومی تهیه ایمنو دی هیدروفوران ها و بوتنلوئید ها ..... ۷۶

۳-۵-۳ داده های طیفی و شناسایی ..... ۷۷

## فصل چهارم:

### ایمنی حلالها و مواد مصرفی

۴-۱ ایمنی مواد مصرفی ..... ۱۱۱

۴-۱-۱ دی متیل استیلن دی کربوکسیلات ..... ۱۱۱

۴-۱-۲ فناسیل برماید ..... ۱۱۱

۴-۱-۳ آریل ایزوتیوسیانات ..... ۱۱۲

۴-۱-۴ ایزوسیانید ..... ۱۱۳

۴-۱-۵ استیل استون ..... ۱۱۳

۴-۱-۶ پیرولیدون ..... ۱۱۴

۴-۲ ایمنی حلال ها ..... ۱۱۴

۴-۲-۱ اتیل استات ..... ۱۱۴

۴-۲-۲ دی کلرومتان ..... ۱۱۵

۱۱۵.....۳-۲-۴-۲-هگزان

۱۱۵.....۴-۲-۴-استونیتریل

۱۱۷.....مراجع

## فصل اول

مقدمه ای برواکنشهای تک

ظرفی

***One-Pot Reactions***

و کاربرد انامینون ها در این

واکنشها

## ۱-۱ واکنشهای تک ظرفی و چند جزئی

شناخت واکنشگرهای شیمیایی نوین، واکنشهای جدید و استراتژی های سنتزی کارا و موثر در مطالعات شیمیایی و بخصوص شیمی آلی همیشه مورد توجه بوده است [۱]. تهیه مواد اولیه مختلف و انجام واکنشهای متعدد جهت رسیدن به یک ساختار مشخص در طی مراحل مختلف یکی از چالشهای اساسی سنتز مواد آلی می باشد. یکی از قویترین روشها برای برطرف کردن این چالش، ادغام دو یا بیشتر واکنشهای شیمیایی برای یک تبدیل واحد، بدون ایزوله کردن مواد پیشین جهت تولید مواد محصول بعدی می باشد که در اصطلاح واکنشهای تک ظرفی<sup>۱</sup> نامیده می شوند. واکنشهای تک ظرفی که شامل مراحل متوالی و پیاپی می باشند مستقل از مکانیسم واکنش، به دو دسته کلی تقسیم می شوند: واکنشهای دومینو<sup>۲</sup> و واکنشهای متوالی<sup>۳</sup> [۲]. در واکنش دومینو (که برخی آنها را واکنشهای تاندم<sup>۴</sup> یا کاسکد<sup>۵</sup> می خوانند) واکنش دهنده ها و واکنشگرها همراه با کاتالیست مخلوط می شوند و شرایط واکنش بگونه ای

---

<sup>۱</sup>One-Pot

<sup>۲</sup>Domino reaction

<sup>۳</sup>Consecutive reaction

<sup>۴</sup>Tandem

<sup>۵</sup>Cascade

اعمال می گردد تا مراحل را پیاپی پیش ببرد: هر مرحله تشکیل پیوند، نتیجه مرحله قبل و واکنش قبلی خواهد بود.

از دیدگاهی دیگر واکنش دومینو فرایندی است که در آن حداقل ۲ پیوند (معمولا C-C) تحت شرایط واکنش، بدون اضافه کردن واکنشگر دیگر یا کاتالیزور، به وجود می آیند و واکنشهای متوالی در نتیجه گروههای عاملی که در هر مرحله به وجود آمده اند، پیش می روند. لذا سوبسترای که چندین گروه عاملی دارد و هر کدام همزمان و مستقل، تبدیل یا واکنشی را انجام می دهند، یک واکنش دومینو نیست. همچنین، تشکیل اولیه حد واسطهای فعال، نظیر یک کربوکاتیون یا یک کربانیون به عنوان یک مرحله از این واکنشها، محسوب نمی شوند. اهمیت یک واکنش دومینو در تعداد پیوندهایی است که در هر مرحله تولید می شوند و ساختارهای پیچیده ای که می توان توسط آنها به دست آورد [۲].

در واکنشهای متوالی، مرحله اول باعث القای مرحله بعد از خود نمی شود و واکنشگر خارجی یا تغییر شرایط باعث پیش رفتن واکنش می شود. هر دو فرایند این امکان را فراهم می نمایند تا مولکولهای پیچیده در کمترین تعداد مرحله از مولکولهای ساده بدست آید.

همچنین واکنشهای تک ظرفی که شامل مراحل متوالی اند، از دیدگاهی دیگر به دو دسته تقسیم می شوند: تک جزئی<sup>۶</sup>، که در آن یک مولکول بعنوان ماده اولیه، واکنشهای متوالی درون مولکولی را انجام می دهد، و دسته دیگر فرایندهای چندجزئی<sup>۷</sup> می باشد [۳].

---

<sup>6</sup> unicomponent

<sup>7</sup> Multicomponent MC

حدود نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده، هتروسیکل هستند. ترکیبات هتروسیکل کاربردهای فراوانی دارند، در میان ترکیبات دارویی و کشاورزی، سهم عمده ای را به خود اختصاص داده اند. علاوه بر این، بسیاری از آنها بعنوان مواد درخشان کننده نوری، آنتی اکسیدان، ضد خوردگی و ... مورد استفاده قرار می گیرند. بسیاری از مواد رنگی و پیگمنت ها نیز ساختار هتروسیکلی دارند. ساختارهای هتروسیکلی در ترکیبات طبیعی به وفور یافت می شوند. بسیاری از ترکیبات اساسی و مهم برای حیات موجودات زنده، هسته مرکزی هتروسیکل دارند. اغلب دیده می شود که ترکیبات هتروسیکل در فرایندهای زیستی به عنوان یک ترکیب کلیدی یافت می شوند. مثلاً بازهای نوکلئیک اسید که مشتقاتی از سیستمهای حلقوی پورین و پیریمیدین هستند، اهمیت زیادی در مکانیسم تکثیر DNA دارند. کلروفیل و هم نیز مشتقاتی از سیستم حلقوی پورفیرین هستند و برای فتوسنتز گیاهان و انتقال اکسیژن در حیوانات لازم می باشند.

ترکیباتی نظیر تیامین (ویتامین B<sub>1</sub>)، ریبوفلاوین (ویتامین B<sub>2</sub>)، پیریدوکسول (ویتامین B<sub>6</sub>)، نیکوتین آمید (ویتامین B<sub>3</sub>) و آسکوربیک اسید (ویتامین C) از آشناترین مواد طبیعی و همگی ساختار هتروسیکلی دارند. از میان ۲۰ آمینو اسید موجود در پروتئینها، ۳ تای آنها، به نامهای هیستیدین، پرولین و تریپتوفان هتروسیکل هستند. در نتیجه بسیار روشن خواهد بود اگر حجم زیادی از شیمی آلی به هتروسیکل اختصاص دارد و سهم عمده ای از کارهای پژوهشی شیمیدانان آلی بر روی متدهای سنتزی و خواص ترکیبات هتروسیکل متمرکز شده باشد.



امروزه بسیاری از ترکیبات مورد نیاز زندگی روزمره انسانها از جمله ترکیبات هتروسیکل از طریق فرایندهای شیمیایی تهیه می شوند. بدیهی است که صرفه اقتصادی عامل بسیار مهمی در طراحی این واکنشها باشد. به این منظور، همواره باید کوتاهترین راه سنتزی با بیشترین بازده را برگزید.

شیمی هتروسیکل با توجه به وسعت زیاد آن و کاربردهای مهم دارویی و صنعتی توجه شیمی دانان سنتزی و دارویی را به خود جلب کرده است [۴] و مطالعه روشهای نوین سنتز این ترکیبات برای تهیه موثرتر و با راندمان بالا، از اهمیت بالایی برخوردار است. عموماً روشهای مبتنی بر واکنشهای چند جزئی، بخوبی دسته وسیعی از ترکیبات هتروسیکل را بشکل موثری تولید نموده است [۵].

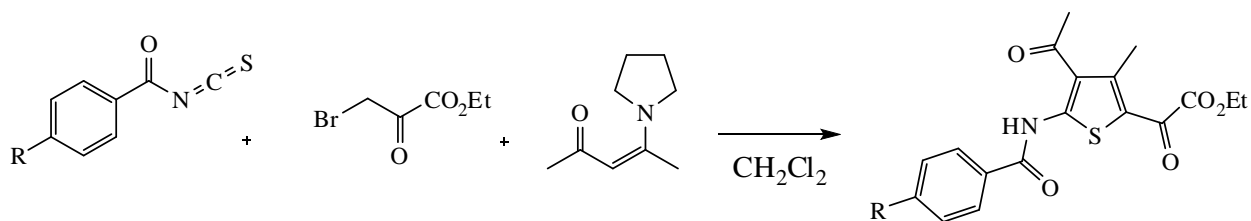
اهمیت واکنش های چندجزئی به خاطر تشکیل چندین پیوند طی یک فرایند است بدون اینکه نیازی به جدا کردن حدواسط باشد. از مزایای واکنش های چندجزئی می توان به سادگی روش انجام آزمایش، سرعت بالا، تنوع زیاد، به حداقل رسیدن محصولات زائد و کاهش هزینه اشاره کرد.

## ۱-۲ کاربردهای انامینون در واکنشهای چند جزئی

واکنش پذیری انامینونها بعنوان یک دی هسته دوست با گروه وسیعی از ترکیبات دارای سیستم دی الکترون دوست، که منجر به انواع ترکیبات هتروسیکل می گردد، بخوبی شناخته شده اند. واکنش انامین ها و انامینون ها چه بصورت واکنش دهنده و چه بصورت حدواسط در طی واکنشهای چندجزئی منجر به ترکیبات جالب توجهی شده اند.

واکنش انامینون ها با بروموپیروات و بنزویل ایزوتیوسیانات، طی یک واکنش ۳ جزیی و یک مرحله ای

مشتقات تیوفن را با راندمان بسیار خوب ایجاد می کند (شمای ۱-۱) [۶].

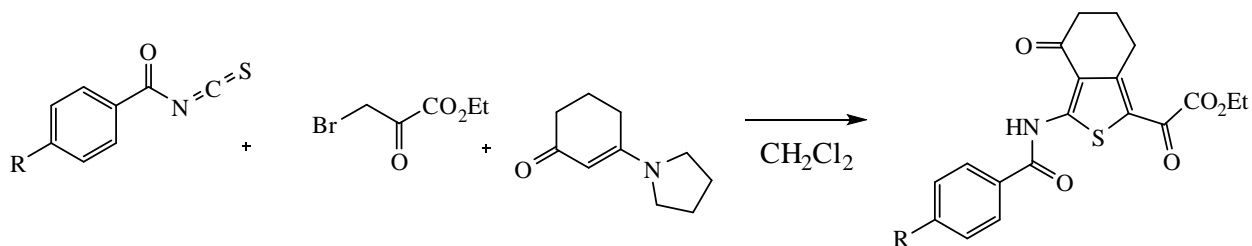


شمای ۱-۱. تهیه مشتقات تیوفن

استفاده از انامینون های حلقه ای، منجر به تولید ترکیبات بنزوتیوفن می گردد که بصورت معمول، با

دشواری فراوان تهیه می گردند، در حالی که توسط واکنش چند جزیی به راحتی تهیه می شوند (شمای

۲-۱) [۶].

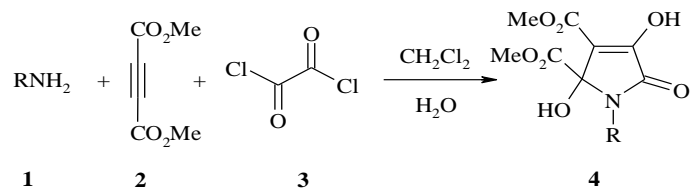


Entry	R	Yield %
a	H	80
b	Br	75

شمای ۲-۱. تهیه مشتقات بنزوتیوفن

انامین ایجاد شده از واکنش آمین ها با استیلن های کم الکترون، در واکنش با اگزالیل کلراید منجر به

مشتقات دی هیدروپیپرول طی یک واکنش چند جزیی می شود (شمای ۱-۳) [۷].



1,4	R	Yield (%) of
<b>a</b>	Bn	90
<b>b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	95
<b>c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	95
<b>d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	90
<b>e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	95
<b>f</b>	1-Naphthylmethyl	98
<b>g</b>	<i>n</i> -Bu	90

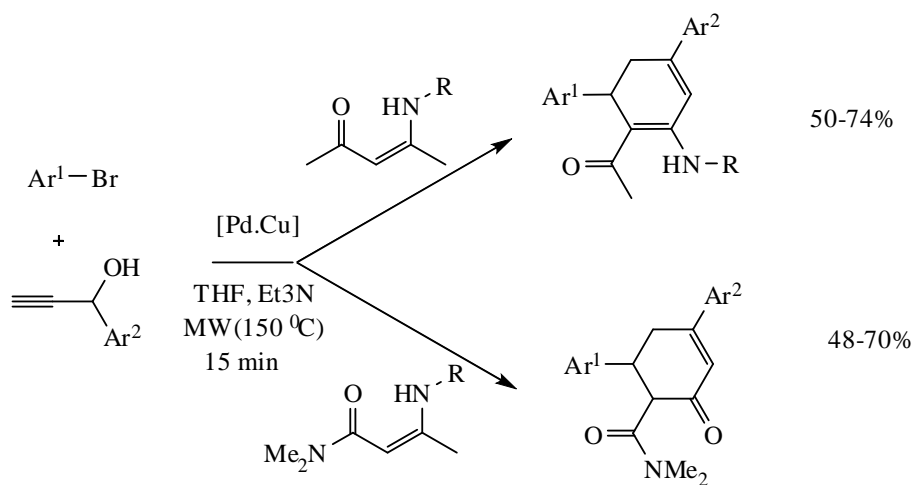
شمای ۱-۳. تهیه مشتقات دی هیدروپیپرول

در واکنشی دیگر، با کمک مایکروویو، واکنش متوالی آریل برماید ها و پروپارزایل الکلها با انامینون ها

منجر به یک واکنش تک ظرفی کوپلینگ-ایزومریزاسیون-افزایشی انامینون-تراکم آلدول<sup>۸</sup> با راندمان خوب

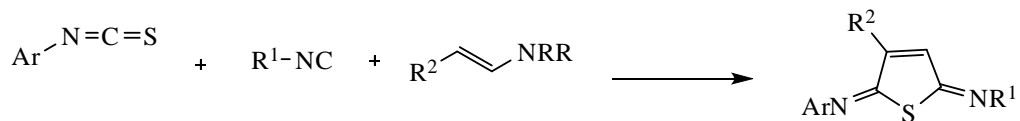
می شود (شمای ۱-۴) [۸].

<sup>8</sup> One-pot coupling-isomerization-enamine addition-aldol condensation



شمای ۱-۴.

تهیه ترکیبات منحصر به فرد مشتقات دی هیدروتیوفن-۲ و ۵-دی ایمین نیز، با استفاده از انامین ها در یک واکنش سه جزیی با ایزوسیانید ها و ایزوتیوسیانات ها گزارش شده است (شمای ۱-۵) [۱۰].

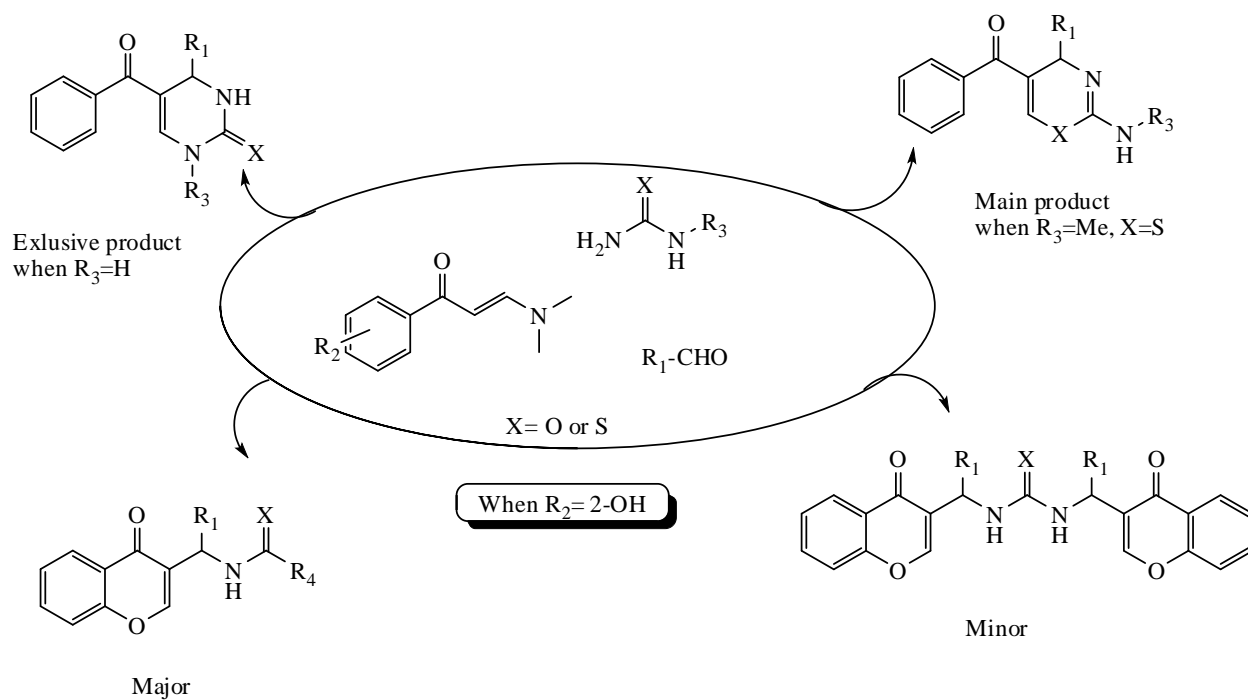


شمای ۱-۵

در واکنش شبه بیگنلی<sup>۹</sup> زیر نیز از انامینونها استفاده شده است و در این مطالعه ترکیبات جدیدی از دی هیدروپیریمیدونها، او۳-تiazین ها و کرومن ها با شیمی گزینی و منطقه گزینی<sup>۱۰</sup> بالایی تولید شده اند (شمای ۱-۶) [۹].

<sup>9</sup> Biginelli-like

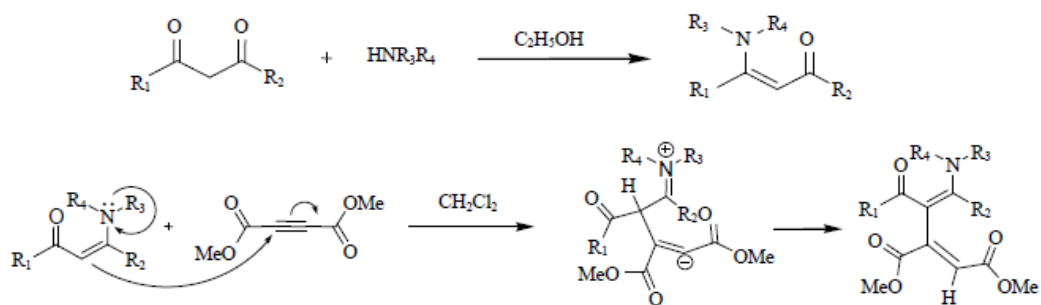
<sup>10</sup> Chemo- and regioselective



شمای ۱-۶.

### ۱-۳ واکنش انامینون با ترکیبات استیلنی کم الکترون

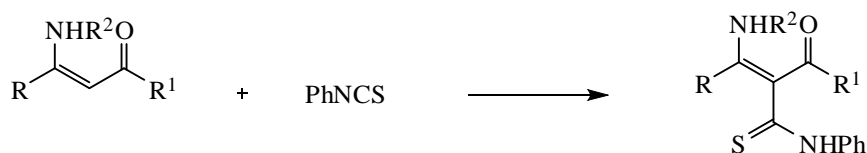
انامینون ها بعنوان یک نوکلوفیل خوب از موقعیت C-3 خود به ترکیبات استیلنی کم الکترون حمله می کند و منجر به تشکیل ترکیب افزایشی می گردد (شمای ۱-۷) [۱۱].



شمای ۱-۷.

#### ۴-۱ واکنش انامینون با ایزوتیوسیانات ها

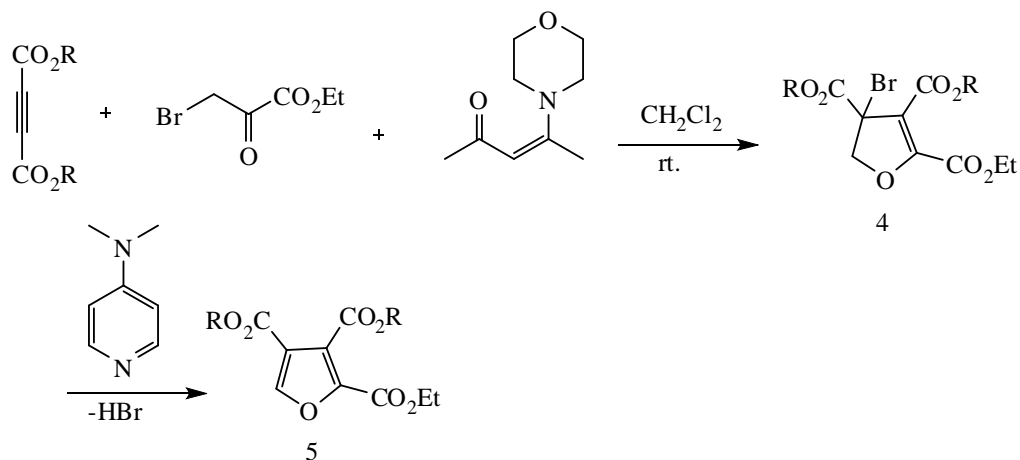
انامینون های نوع دوم با فنیل ایزوتیوسیانات واکنش داده و محصولات افزایشی را تولید می کنند (شمای ۸-۱) [۱۲].



شمای ۸-۱.

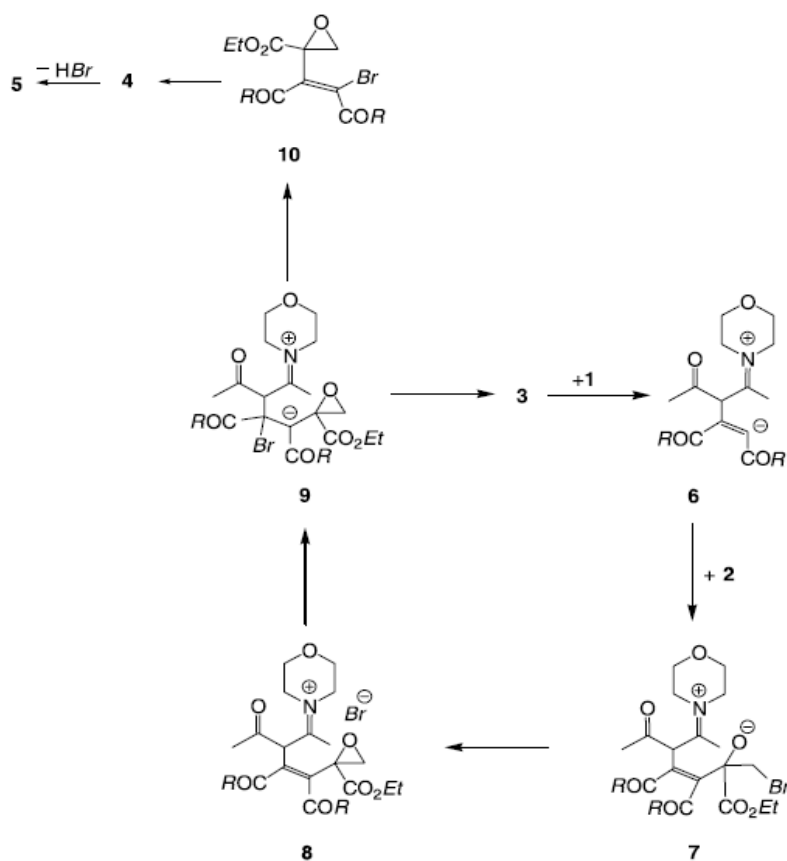
تهیه فوران های سه استخلافی با توجه به وجود آن در ساختار ترکیبات طبیعی و همچنین دارا بودن خواص بیولوژیکی خاص، از اهمیت ویژه ای برخوردار است. تهیه این ساختار از واکنش چند جزئی و یک مرحله ای، با استفاده از انامینون ها نیز کاربرد جالب دیگری از انامینون ها می باشد که نتایج بسیار

خوبی نیز از آن گزارش شده است (شمای ۹-۱) [۱۳].



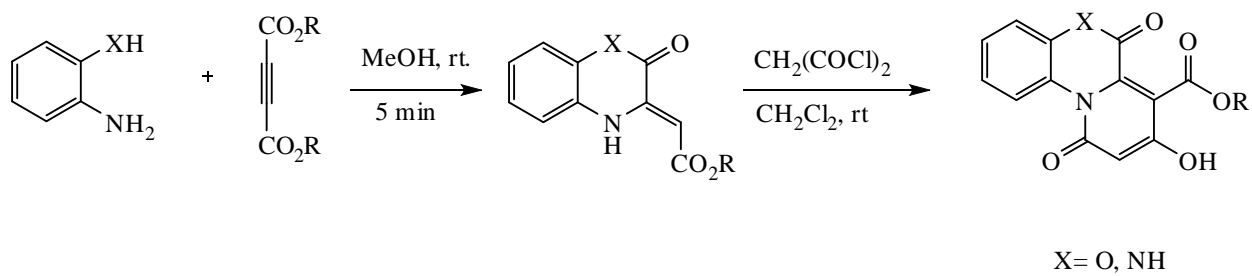
شمای ۹-۱

مکانیسم پیشنهادی برای انجام این واکنش نیز بسیار جالب توجه است (شمای ۱۰-۱).



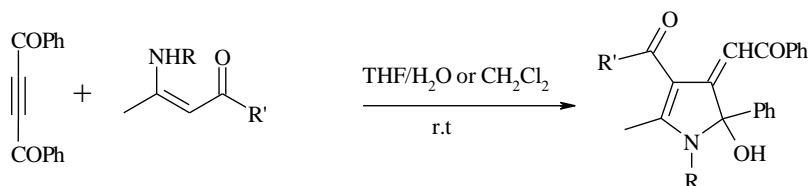
شماي ۱-۱۰.

در واکنشی دیگر حدواسط انامینون منجر به ساختارهای بنزوکسازین می گردد (شماي ۱-۱۱) [۱۴].



شماي ۱-۱۱.

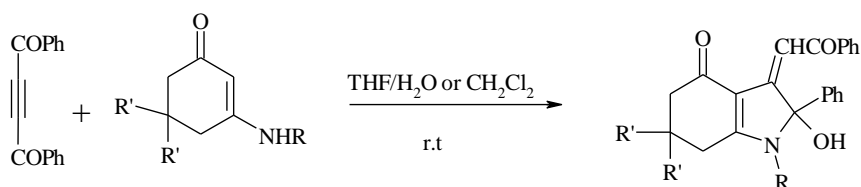
از واکنش دی بنزوییل استیلن (۵) با انامینون های حاصل از پنتا-۲،۴-دیون (۹a-c)، متیل استواتات (۹d)، سیکلو هگزان ۳،۱-دیون (۱۰a) و ۵،۵-دی متیل-۳،۱-سیکلو هگزان دیون (۱۰b-d) در حلال های THF/H<sub>2</sub>O و CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>، ۳-آلکیلیدن-۲-دی هیدرو-۱H-پیرول-۲-ال (۱۱a-d) و ۳-آلکیلیدن-۱-هگزا هیدرو-۴H-ایندول-۲-ال (۱۲a-d) های پر استخلاف با بازده بالا تهیه شدند. (شمای ۱۲-۱) [۱۵].



5

9a) R = H, R' = Me  
 9b) R = Ph, R' = Me  
 9c) R = Bn, R' = Me  
 9d) R = Bn, R' = OMe

11a) R = H, R' = Me  
 11b) R = Ph, R' = Me  
 11c) R = Bn, R' = Me  
 11d) R = Bn, R' = OMe

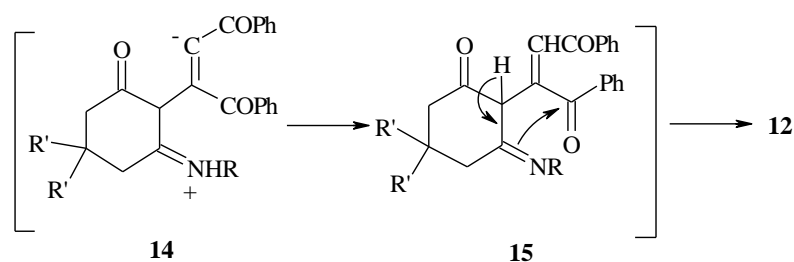


10a) R = Bn, R' = H  
 10b) R = Me, R' = Me  
 10c) R = Allyl, R' = Me  
 10d) R = Bn, R' = Me

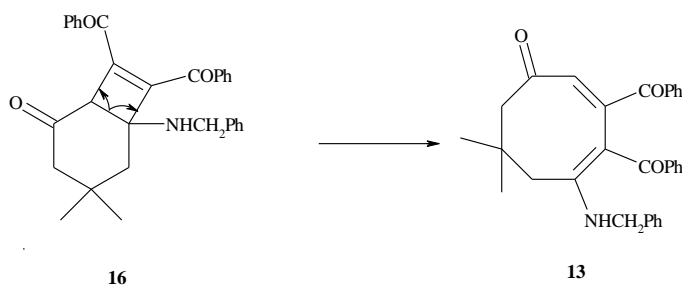
12a) R = Bn, R' = H  
 12b) R = Me, R' = Me  
 12c) R = Allyl, R' = Me  
 12d) R = Bn, R' = Me

شمای ۱۲-۱.





طبق این مکانیسم مرحله اول این واکنش شامل حمله انامینون ۱۰ (بعنوان هسته دوست) به دی بنزوییل استیلین (بعنوان الکترون دوست) است که حد واسط ۱۴ را ایجاد می کند. حدواسط ۱۴ در یک واکنش اسید و باز لوری و برونشند بین گروه ایمینیوم و آنیون وینیلی به صورت درون مولکولی حد واسط ۱۵ را ایجاد می کند. حد واسط ۱۵ با یک انتقال [۳،۱] هیدروژن و حمله بعدی گروه آمینو به گروه کربونیل به صورت درون مولکولی محصول ۱۲ را تولید می کند. برای تشکیل محصول ۱۳ نیز می توان براساس مطالعات قبلی در زمینه واکنش بین انامینون ها و استیلین های کم الکترون مکانیسمی پیشنهاد کرد (شمای ۱۳-۱) [۱۶،۱۷].

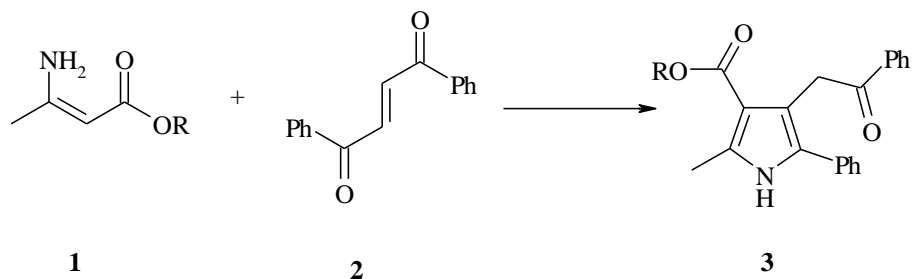


شمای ۱-۱۳.

با استفاده از انامینون ها نیز حلقه های پیرولی سنتز شده اند. بعنوان مثال با استفاده از افزایش مایکل

آکیل-۳-آمینوکروتونات (۱) به  $(E)$ -۲،۱-دی بنزوییل اتیلن (۲) حلقه پیرولی پر استخلاف ۳ سنتز شده

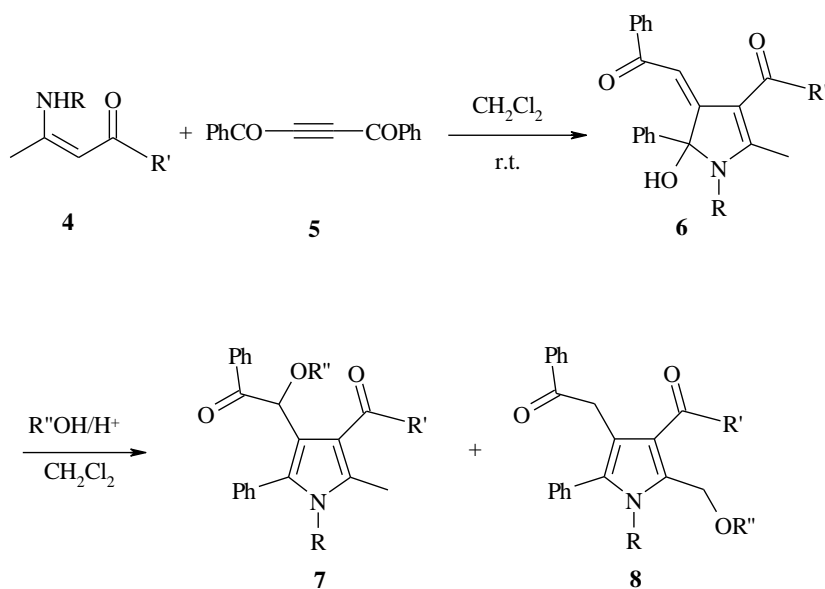
است (شمای ۱-۱۴) [۱۸].



شمای ۱-۱۴.

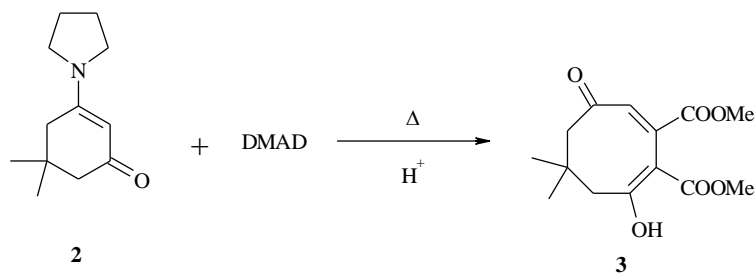
همچنین با استفاده از واکنش دی بنزوییل استیلن (۵) با انامینون هایی از دسته ۴ و از هیدرولیز محصول

تهیه شده (۶) در محیط اسیدی، پیرول های پر استخلاف ۷ و ۸ سنتز شده اند (شمای ۱-۱۵) [۱۹].



شمای ۱-۱۵.

واکنش بین انامین ها و انامینون های حلقوی با ترکیبات استیلنی کم الکترون مانند DMAD مشتقاتی از ۱ را بدست می دهند. این واکنش منجر به تولید حلقه ای جدید با دو کربن بیشتر می شود. برای مثال واکنش ۵،۵-دی متیل-پیرولیدینوسیکلو هگزان-۱-ان (۲) با DMAD و هیدرولیز بعدی، منجر به تولید ۲،۳-دی کربومتوکسی-۷،۷-دی متیل-۱-هیدروکسی-۵-اکسو-۱،۳-سیکلو اکتا دی ان (۳) شده است (شمای ۱-۱۶).



شمای ۱-۱۶.

در مطالعه ای دیگر، مشتقات هتروسیکل جوش خورده جالب و غیر معمولی شامل پیریدین و یک هسته ایمیدازول یا پیریمیدین با نیتروژن سر پل، در یک واکنش سه جزیی دومینو، با استفاده از آلدئیدها، انامینون ها و مالونونیتریل، توسط میکروویو به انجام رسیده است که در این واکنش پنج پیوند جدید شکل می گیرند (شمای ۱-۱۷) [۲۰].

