

١٤٢٩



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد (شیمی آلی)

عنوان:

سنتز تک ظرف مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول با استفاده از توالی واکنش یوگی و حلقه‌زایی هویزگن

استاد راهنما:

دکتر احمد شعبانی

نگارش:

میلاذ پدرپور واجارگاهی

شهریور ماه ۱۳۸۹



IRANDOC

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری  
پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران  
مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران

۱۴۹۳۶۲

۱۳۸۹/۱۰/۲۰

« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

ان ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین بازگشت به مجوز دفاع شماره ۱۲۹۰۳ / ۲۰۰ / ۲۰۰۳ د مورخ ۸۹ / ۶ / ۱۶ جلسه هیأت  
داوران ارزیابی پایان نامه آقای میلاد پدربور واجارگاهی به شماره شناسنامه ۱۳۹  
صادره از رودسر متولد ۱۳۶۴ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی -  
شیمی آلی

با عنوان :

سنتز تک ظرف مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱- تری آزول با استفاده از توالی  
واکنش یوگی و حلقه زایی هویزگن

به راهنمایی:

آقای دکتر احمد شعبانی

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۸۹ / ۶ / ۲۴ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت  
داوری و با عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵ / ۱۰ / ۲۵  
پایان نامه مزبور با نمره ۱۸،۲۵ درجه <sup>۱۸،۲۵</sup> کی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما : آقای دکتر احمد شعبانی

۲- استاد داور : آقای دکتر سعید بلالائی

۳- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر پیمان صالحی

۴- معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده: آقای دکتر خسرو جدیدی

به پاس محبت‌های بی‌منت که هرگز قادر به جبران آن نیستم،

تقدیم به :

پدر عزیزم و مادر مهربانم

شکر و سپاس بر درگاه ایزد منان که آغاز و انجام هیچ عملی بدون مهر تائید آن ذات پاک امکان پذیر نمی باشد. اگرچه بیان یک عبارت کوتاه برای پاس داشتن زحمات کسانی که در این مقطع تحصیلی همراهی ام کرده اند، کافی نیست اما بر خود واجب می دانم،

در ابتدا از پدر و مادر عزیزم سپاسگزاری نمایم که هر آنچه دارم نتیجه سال ها زحمات این دو بزرگوار است، سپاسگزارم از برادر و خواهر عزیزم که همواره در تمام مراحل زندگی مشوق و همراه من بوده اند.

از استاد راهنمای ارجمندم، جناب آقای دکتر احمد شعبانی به خاطر زحمات بی دریغشان سپاسگزارم و همواره قدردان زحمات ایشان هستم و برای ایشان آرزوی سلامتی و موفقیت روزافزون دارم.

از تمامی دوستان عزیزم در آزمایشگاه،

آقایان: رضائیان، سروری، مفخم، قدری، کشی پور، لعلی، مهیاری، موسوی، آقائی و

خانم ها: سیدحمزه، حاجی شعبانی ها، قاسمی و شعبانی

سپاسگزارم و برایشان آرزوی موفقیت دارم.

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول : سنتز تکظرف مشتقات جدیدی از ۳,۲,۱- تری آزول با استفاده از توالی واکنش یوگی و حلقه‌زایی هویزگن	
۱-۱- مقدمه	۱
۲-۱- تاریخچه‌ی واکنش‌های چندجزئی	۲
۳-۱- مفاهیم، تاریخچه و اهمیت واکنش‌های چندجزئی ایزوسیانیید	۱۰
۱-۳-۱- خواص فیزیکی و سمیت ایزوسیانییدها	۱۲
۲-۳-۱- ساختار ایزوسیانییدها و ویژگی‌های آن‌ها	۱۳
۳-۳-۱- روش‌های تهیه‌ی ایزوسیانییدها	۱۵
۴-۳-۱- واکنش‌های چندجزئی ایزوسیانیید محور از ۳,۳-(دی‌متیل آمینو)-ایزوسیانو اکریلات‌ها	۱۵
۵-۳-۱- واکنش ایزوسیانییدها و ایمین‌ها	۱۸
۶-۳-۱- واکنش ایزوسیانییدها، آلدهیدها و CH اسیدها	۱۸
۷-۳-۱- واکنش ایزوسیانییدها به طریق حلقه‌زایی [۴+۱]	۲۰
۸-۳-۱- واکنش ایزوسیانییدها، DMAD و کتون‌ها	۲۲
۹-۳-۱- واکنش ایزوسیانیید، آلدهید و کتون‌ها در حضور دی‌آمین‌ها	۲۲
۱۰-۳-۱- واکنش میان ایزوسیانییدها با آزیدها در حضور کاتالیست اسیدی	۲۳

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۴	۴-۱-واکنش یوگی:.....
۲۶	۱-۴-۱- ویژگی های واکنش یوگی.....
۲۷	۲-۴-۱- کنترل فضایی واکنش یوگی.....
۲۸	۳-۴-۱-واکنش سه جزئی یوگی در غیاب جزء اسیدی.....
۲۹	۴-۴-۱-واکنش یوگی در حلال آب.....
۳۰	۵-۴-۱- واکنش های چند جزئی تاندم.....
۳۱	۱-۵-۴-۱- واکنش یوگی- یوگی.....
۳۱	۲-۵-۴-۱- واکنش آسینگر-یوگی.....
۳۲	۳-۵-۴-۱- واکنش پتاسیس-یوگی.....
۳۴	۴-۵-۴-۱- واکنش تاندم یوگی- تراکم نووناگل.....
۳۴	۵-۵-۴-۱- واکنش تاندم یوگی- دیلزآلدر.....
۳۷	۶-۵-۴-۱- واکنش تاندم یوگی- حلقه زایی نیتریل اکسید.....
۳۸	۷-۵-۴-۱- واکنش تاندم یوگی- هک.....
۴۰	۸-۵-۴-۱-واکنش تیو یوگی.....

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۴۲	۱-۴-۵-۹- واکنش فنل-یوگی (کوپل یوگی - اسمایل)
۴۴	۱-۴-۵-۱۰- مرکاپتان ها در واکنش فنل-یوگی
۴۵	۱-۴-۶- کاربرد واکنش یوگی در صنایع دارویی
۴۶	۱-۴-۷- کاربرد واکنش یوگی در ساخت ترکیبات طبیعی
۴۷	۱-۵-۳،۲،۱- تری آزول ها
۴۸	۱-۵-۱- شیمی کلیک
۴۹	۱-۵-۲- سنتز ۳،۲،۱- تری آزول
۵۶	منابع

### فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۶۲	۱-۲- تعریف مساله
۶۴	۲-۲- تهیه تک ظرف مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول
	۳-۲- تهیه ترکیب $N$ - ((۱-۳) نیترو فنیل) - $1H$ - ۳،۲،۱- تری آزول (۴-ایل) متوکسی) فنیل) (سیکلو هگزیل کارباموئیل) متیل) - $N$ - فنیل - $1H$ - ایندول - ۲- کربوکسامید (6a)
۶۵	
۶۹	۴-۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش



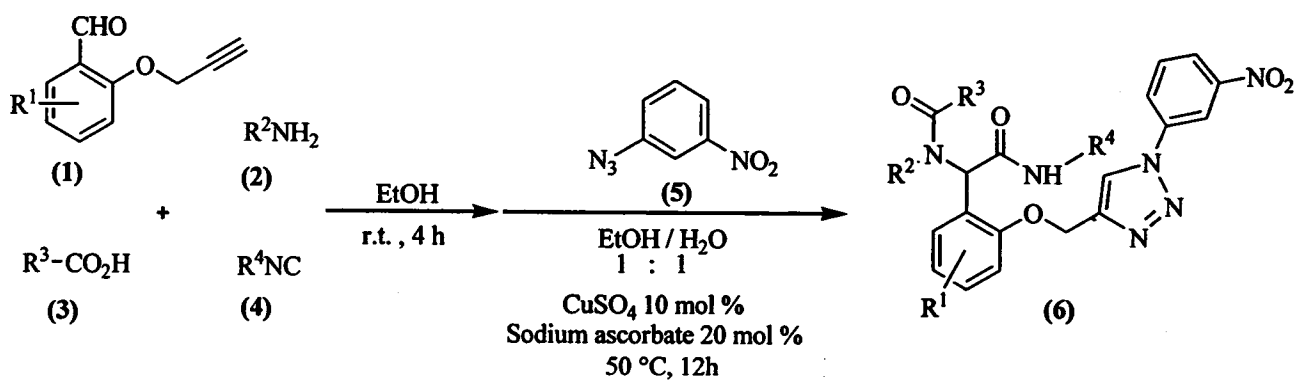
## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷۱	۲-۵- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی مورد استفاده
۷۲	۲-۶- نتیجه‌گیری
۷۳	فصل سوم: بخش تجربی و داده‌های طیفی
۸۲	فصل چهارم: طیف‌های IR، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$

⋮

## چکیده:

۳،۲،۱- تری آزولها دسته‌ی مهمی از ترکیبات هتروسیکل را تشکیل می‌دهند و دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی می‌باشند. این ترکیبات بطور گسترده در صنایع کشاورزی و دارویی بکار برده می‌شوند. چنین ویژگی‌هایی باعث می‌شود که تری آزولها اهداف سنتزی مناسبی برای دانشمندان شیمی محسوب شوند. امروزه سنتز مشتقات تری آزول بسیار مورد توجه قرار گرفته و روش‌های گوناگونی جهت سنتز آنها در مقالات مختلف ارائه گردیده است. اکثر این روش‌ها مبتنی بر استفاده از واکنش حلقه‌زایی ۳،۱- دوقطبی هویزگن میان آلکین‌ها و آزیدهای مختلف می‌باشند. در این تحقیق، طی یک واکنش پنج‌جزئی و تک‌ظرف مشتقات متنوعی از ۳،۲،۱- تری آزولها از طریق تلفیق واکنش یوگی و واکنش حلقه‌زایی ۳،۱- دوقطبی هویزگن و با رعایت اصول شیمی کلیک، با بهره‌های مطلوب حاصل شده‌اند.



# فصل اول

سنتز تک‌ظرف مشتقات جدیدی از  
۳،۲،۱-تری‌آزول با استفاده از توالی  
واکنش یوگی و حلقه‌زایی هویزگن

## ۱-۱- مقدمه

واکنش‌های چندجزئی<sup>۱</sup> از جمله زمینه‌های جذاب و مورد علاقه ی بسیاری از شیمیدانان بوده که امروزه از جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردار می‌باشند. بطور کلی یک واکنش چندجزئی فرآیندی است که در آن سه جزء یا تعداد بیشتری با یکدیگر در یک ظرف واکنش ترکیب میشوند و محصولی را ایجاد می‌نمایند که بخش‌های اصلی از تمام اجزای واکنش را دارا می‌باشد [۱].

یک واکنش چندجزئی یک توالی از برهمکنش‌های دومولکولی بوده که برطبق اصل دومینو<sup>۲</sup> در واکنش پیش می‌رود. یعنی اینکه واکنش‌هایی که در هر مرحله از یک واکنش چندجزئی انجام می‌شوند نتیجه‌ی واکنش گروه‌های عاملی هستند که در مرحله‌ی قبلی واکنش ایجاد شده‌اند. بنابراین می‌توان گفت که واکنش چندجزئی یک فرایند دومینو است [۲].

واکنش‌های چندجزئی بدلیل داشتن خصوصیات منحصر بفرد از اهمیت بسزایی برخوردارند. از جمله مزیت‌های این نوع واکنش تک ظرف بودن<sup>۳</sup> آنها می‌باشد که باعث می‌شود این واکنش‌ها در مقایسه با

---

<sup>۱</sup> Multicomponent reaction

<sup>۲</sup> Domino principle

<sup>۳</sup> One Pot

واکنش‌های چند مرحله‌ای راحت‌تر انجام شوند. بدلیل ماهیت تک مرحله‌ای این نوع واکنش‌ها، بهره‌ی واکنش در مقایسه با واکنش‌های دو یا چند مرحله‌ای بالاتر است و همچنین هزینه‌های اضافی برای جداسازی و خالص سازی فراورده‌های میانی را ندارند. واکنش‌های چندجزئی می‌توانند محصولاتی را با تنوع زیاد تولید نموده و کتابخانه‌ای از مواد شیمیایی بوجود آورند [۳]. مفهوم ایجاد کتابخانه‌ی شیمیایی<sup>۱</sup> این است که با هر واکنش چندجزئی می‌توان شمار زیادی از فراورده‌ها را ایجاد نمود. از دیگر مزایای واکنش‌های چندجزئی اقتصاد اتمی<sup>۲</sup> بالای آنها می‌باشد. برطبق تعریف، اقتصاد اتمی نسبت جرم مولکولی فرآورده به مجموع جرم مولکولی مواد اولیه است. بالا بودن پیوندهای تشکیل شده نیز نشان دهنده‌ی کارایی یا اقتصاد تشکیل پیوند<sup>۳</sup> در واکنش‌های چندجزئی می‌باشد. از سوی دیگر در بیشتر واکنش‌های چندجزئی مواد اولیه غالباً مولکول‌های کوچکی دارند و پیوستن آنها به یکدیگر مولکول‌های بزرگ و معمولاً پیچیده‌ای را بوجود می‌آورند و از این جهت می‌توان گفت که واکنش‌های چندجزئی از اقتصاد ساختاری بالایی نیز برخوردارند [۴].

## ۱-۲- تاریخچه‌ی واکنش‌های چندجزئی

مفهوم واکنش‌های چندجزئی در طبیعت امری ناشناخته نیست و همواره دارای یک سیر تکاملی است، بطوریکه ترکیب آدنین<sup>۴</sup> (۱) که یکی از اجزای اصلی تشکیل دهنده‌ی ساختار RNA و DNA در بدن موجودات زنده است، توسط پنج مولکول هیدروژن سیانید در یک واکنش تراکمی چندجزئی که با آمونیاک کاتالیز می‌شود بوجود می‌آید (شکل ۱-۱) [۵].

<sup>۱</sup> Chemical library

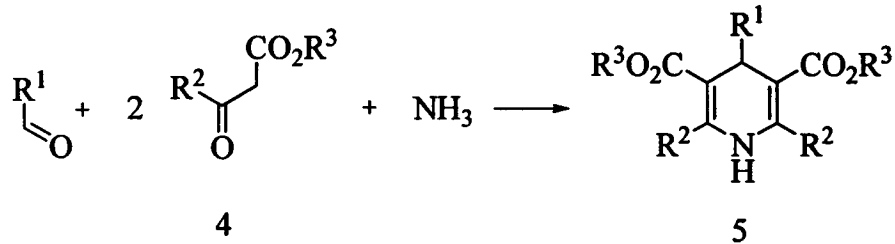
<sup>۲</sup> Atomic economy

<sup>۳</sup> Bond forming efficiency

<sup>۴</sup> Adenine

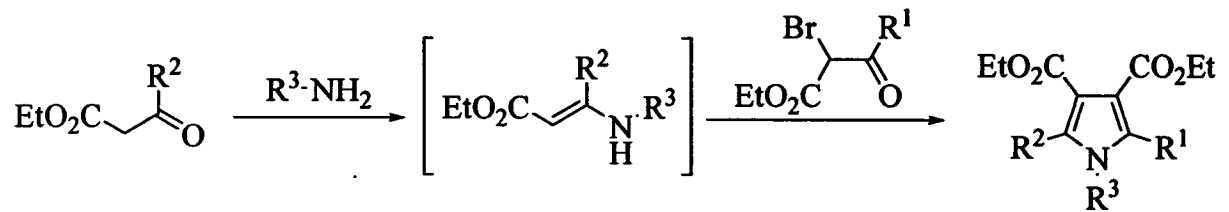


در سال ۱۸۸۲ میلادی تلاش‌های هانش<sup>۱</sup> منجر به توسعه‌ی بیشتر شیمی واکنش‌های چندجزئی گردید. وی توانست با واکنش یک مول آلدهید، یک مول آمونیاک و دو اکی والان از یک بتاکتواستر (4) مشتقی از دی‌هیدروپیریدین (5) را سنتز نماید (شکل ۱-۳) [۸].



(شکل ۱-۳)

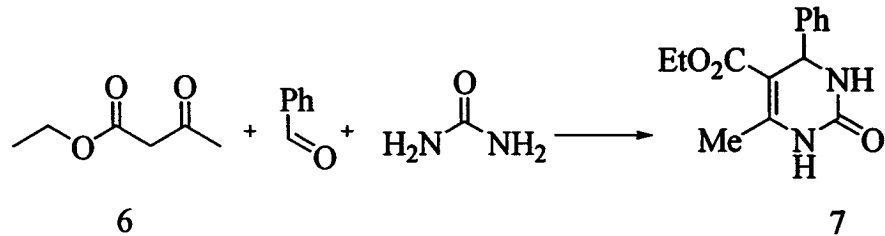
از دیگر تلاش‌های هانش در راستای توسعه‌ی واکنش‌های چندجزئی می‌توان به سنتز مشتقات پیرول با استفاده از واکنش آمین‌های نوع اول، بتاکتواسترها و بتاکتواسترهای هالوژنه شده در موقعیت آلفا اشاره کرد (شکل ۱-۴) [۹].



(شکل ۱-۴)

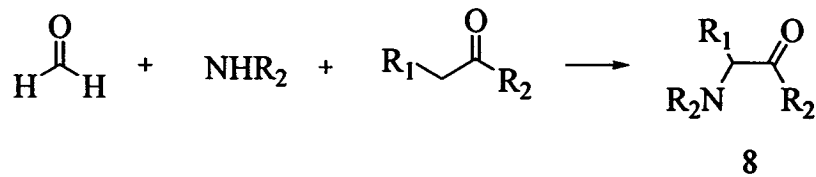
<sup>۱</sup> Hantzsch

در سال ۱۸۹۳ میلادی پیترو بیجینلی<sup>۱</sup> با استفاده از یک واکنش چندجزئی موفق به سنتز مشتقی از دی‌هیدروپیریمیدین (7) گردید. وی با واکنش بنزالدهید، اوره و اتیل-۳-اکسو بوتانوات (6) تحت شرایط اسیدی توانست به این مهم دست یابد (شکل ۵-۱) [۱۰].



(شکل ۵-۱)

در سال ۱۹۱۲ میلادی مانیخ<sup>۲</sup> با استفاده از فرمالدهید، آمین و کتون توانست، ترکیب بتاآمینوکتون (8) را با استفاده از یک واکنش چندجزئی سنتز نماید (شکل ۶-۱) [۱۱].

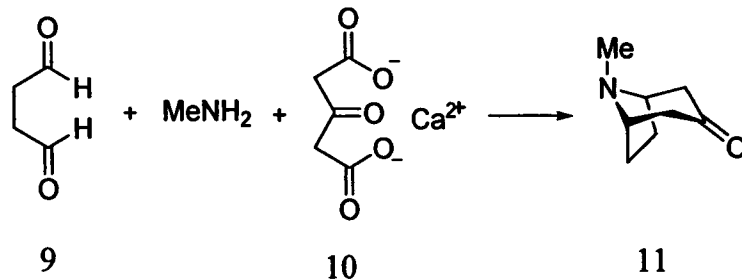


(شکل ۶-۱)

<sup>۱</sup> Biginelli<sup>۲</sup> Mannich



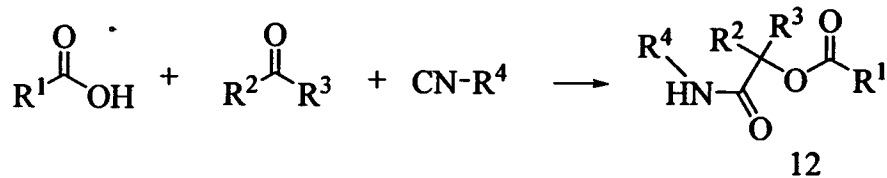
سنتز آلکالوئید تروپینون<sup>۱</sup> (11) از واکنش سوکسینیک آلدهید (9)، متیل آمین و نمک کلسیم ترکیب استن دی کربوکسیلیک اسید (10) که در سال ۱۹۱۷ میلادی بوسیله‌ی رابینسون<sup>۲</sup> انجام گرفت در واقع اولین کاربرد مهم واکنش‌های چندجزئی به منظور سنتز ترکیبات طبیعی به شمار می‌رفت (شکل ۷-۱) [۱۲].



(شکل ۷-۱)

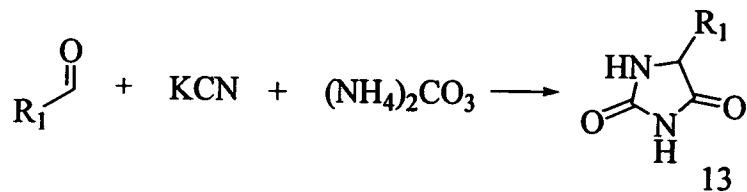
واکنش‌های چندجزئی ایزوسیانیید محور که امروزه در زمینه‌های مختلف شیمی از سنتز ترکیبات طبیعی گرفته تا کشف داروهای جدید گسترش یافته است از سال ۱۹۲۱ میلادی بوسیله‌ی پاسرینی<sup>۳</sup>، دانشمند ایتالیایی با معرفی واکنش سه جزئی پاسرینی آغاز شد. وی با استفاده از کربوکسیلیک اسید، آلدهید و ایزوسیانیید توانست مشتقات آلفا آسیلوکسی کربوکسامید (12) را سنتز نماید [۱۳]. سینتیک این واکنش مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص شد که یک واکنش از درجه ی سه می‌باشد. یوگی<sup>۴</sup> با مطالعه بر روی واکنش پاسرینی دریافت که این واکنش در حلال‌های آپروتیک دارای شتاب بیشتری است که این امر نشان دهنده‌ی این اصل بود که مکانیسم واکنش، غیر یونی می‌باشد (شکل ۸-۱) [۱۴-۱۵].

<sup>۱</sup> Tropinone<sup>۲</sup> Robinson<sup>۳</sup> Passerine<sup>۴</sup> Ugi



شکل (۸-۱)

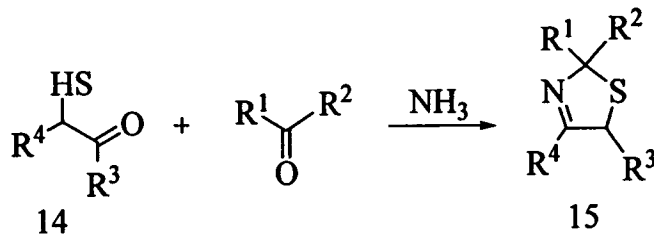
در سال ۱۹۳۴ میلادی، بوچر<sup>۱</sup> و برگز<sup>۲</sup> یک واکنش چهارجزئی تک ظرف را برای سنتز ترکیب هیدانتوئین (۱۳) ارائه کردند. این واکنش از افزودن دی‌اکسیدکربن به مخلوط سه جزئی واکنش استرکر بوجود آمده است. در حالیکه در واکنش استرکر اجزای واکنش در یک حالت تعادلی قرار دارند و اغلب اوقات محصولاتی با بازده نامطلوب تولید می‌شود. واکنش چهارجزئی بوچر و برگز تحت شرایط افزایش دی‌اکسید کربن به محیط واکنش برگشت ناپذیر است. امروزه نیز استفاده از این روش برای سنتز آلفا آمینو اسیدهای غیرمعمول متداول است (شکل ۹-۱) [۱۶].



(شکل ۹-۱)

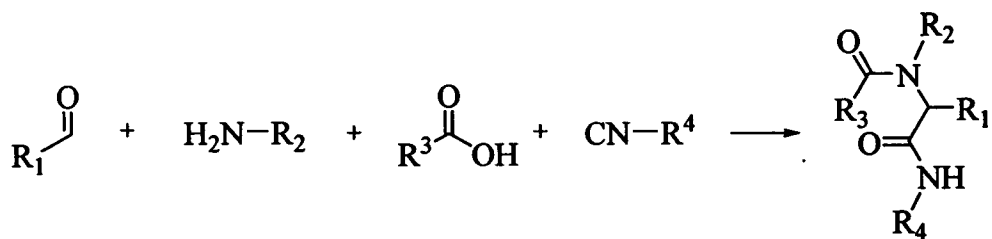
<sup>۱</sup> Bucherer<sup>۲</sup> Bergs

در سال ۱۹۵۸ واکنش چندجزئی مهم دیگری بوسیله‌ی آسینگر<sup>۱</sup> انجام شد. او ابتدا از واکنش سدیم‌هیدروژن‌سولفید و یک ترکیب کربونیل که در موقعیت آلفا هالوژن داشت یک تیول (۱۴) را تحت شرایط واکنش تولید نمود و سپس با افزودن آمونیاک و یک ترکیب کربونیل دیگر به محیط واکنش توانست مشتقی از تiazولین (۱۵) را سنتز نماید (شکل ۱-۱۰) [۱۷].



(شکل ۱-۱۰)

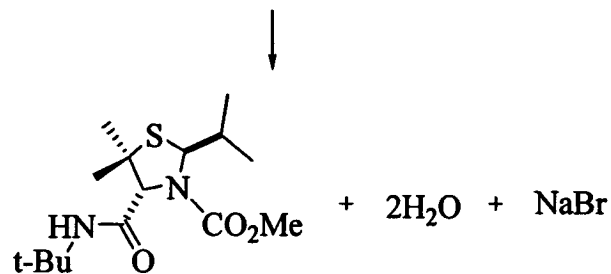
در سال ۱۹۵۹ میلادی ایوار یوگی توانست واکنش چهارجزئی مهم دیگری را برپایه‌ی ایزوسیانید ارائه نماید. این واکنش میان چهار جزء ایزوسیانید، کربوکسیلیک اسید، آلدهید و آمین انجام می‌شود. در واقع می‌توان گفت که این واکنش همان واکنش پاسرینی در حضور جزء آمینی می‌باشد (شکل ۱-۱۱) [۱۸].



(شکل ۱-۱۱)

<sup>۱</sup> Asinger

از آغاز پیدایش واکنش‌های چندجزئی که با ایجاد تحولی شگرف در زمینه‌ی سنتز مواد آلی و دارویی مختلف همراه بوده است؛ تا به امروز این زمینه از واکنش‌ها بطور روزافزون مورد توجه شیمی‌دانان مختلف بوده و همواره شیمی‌دانان سعی کرده‌اند که تعداد اجزای شرکت کننده را در واکنش‌های چندجزئی افزایش دهند. در سال ۱۹۹۳ میلادی ایوار یوگی<sup>۱</sup> توانست برای نخستین بار یک واکنش هفت‌جزئی را انجام داده و یک رکورد بی‌نظیر را در حیطه واکنش‌های چندجزئی به ثبت رساند (شکل ۱-۱۲) [۱۹].



(شکل ۱-۱۲)

مکانیسم واکنش فوق در شکل (۱-۱۳) نمایش داده شده است.

<sup>۱</sup> Ivar ugi