



دانشگاه تربیت معلم

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی

بررسی واکنش جزئی ملدروم اسید ، تري آلکیل ارتو فرمات و مشتق های اوره

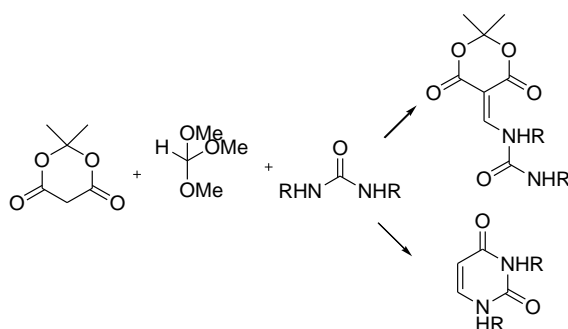
استاد راهنما : عزیز ا... حبیبی

دانشجو : هنگامه شیدای قربانی

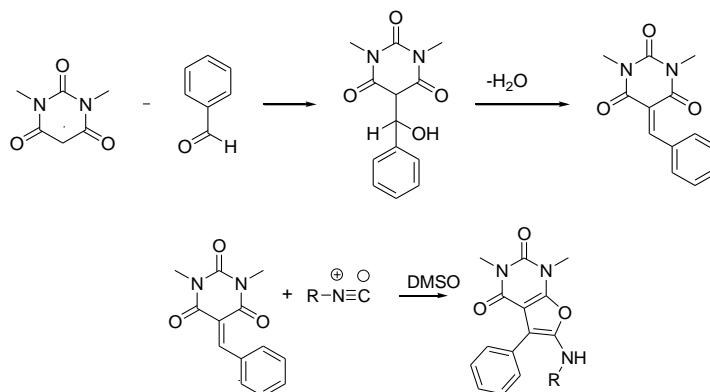
تیر ماه ۱۳۹۰

چکیده

واکنش های چند جزئی تک ظرفی از این جهت از واکنش های کلاسیک چند مرحله ای تمیز داده می شوند که در سنتز محصول نهایی سه یا بیش از سه جزء ماده اولیه شرکت دارند. در اصل، در این واکنش ها انرژی و زمان کمتری صرف می شود و محصول با راندمان بالاتری تشکیل می شود. واکنش های چند جزئی همچنین اهمیت ویژه ای در شیمی دارویی و شیمی ترکیباتی دارند. در این میان، واکنشهای چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها به علت واکنش پذیری جالب ایزوسیانیدها کاربردهای فراوانی از جمله در سنتز ترکیبهای آلی دارند. در یکی از بخش های این پایان نامه، یک واکنش چند جزئی به وسیله افزایش مشتق های اوره به ملدروم اسید و ارتواستر فرمات برای تشکیل مشتق های جدیدی از پیریمیدین انجام شده است.



در بخش دیگر این پایان نامه ، واکنش جدیدی برای سنتز مشتق های دیگری از پیریمیدین شرح داده شده است. این محصول، از واکنش بنزیلیدن باربیتوریک اسید با ایزوسیانید تحت شرایط ملایم انجام می پذیرد.



فهرست مطالب

چکیده

فصل اول: واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها

- 1.....مقدمه
- 1-1-1-تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی.....2
- 1-1-2- طبقه بندی واکنش های چند جزئی.....3
- 1-1-3- ذکر اهمیت ها و ویژگی هایی از واکنش های چند جزئی.....4
- 1-1-3-1- توانمندی در تهیه فرآورده با بازده بالاتر.....5
- 1-1-3-2- تنوع فراوان در فرآورده نهایی.....5
- 1-1-4- نمونه هایی از واکنش های چند جزئی مهم.....6
- 1-1-4-1- سنتز آمینو اسید استرکر.....6
- 1-1-4-2- سنتز دی هیدرو پیریدین هانش.....6
- 1-1-4-3- سنتز دی هیدرو پیریمیدین بیگینیلی.....6
- 1-1-4-4- واکنش مانیک.....6
- 1-1-4-5- واکنش پاسرینی.....7
- 1-1-4-6- واکنش یوگی.....7
- 1-1-4-5-1- مکانیزم واکنش پاسرینی.....7
- 1-1-4-6-1- مکانیزم واکنش یوگی.....7
- 1-1-4-6-2- واکنش چهار جزئی یوگی نامتقارن.....8
- 1-1-4-6-3- واکنش دو جزئی یوگی درون مولکولی.....8
- 1-1-5- کاربرد واکنش های چند جزئی در سنتز ترکیب های دارویی.....9
- 1-1-6- کاربرد واکنش های چندجزئی در سنتز ترکیب های طبیعی.....11
- 1-1-7- واکنش های چندجزئی در حضور کاتالیزگر.....11
- 1-1-7-1- واکنش های چندجزئی در حضور کاتالیزگر اسیدی.....12
- 1-1-7-2- واکنش های چندجزئی در حضور کاتالیزگرهای بازی.....13
- 1-1-7-3- واکنش های چندجزئی در حضور کاتالیزگرهای فلزی.....14
- 1-1-7-4- نیاز به ارائه کاتالیزگرهای جدید در واکنش های چند جزئی.....15
- 1-1-8- مفهوم اتحاد واکنش های چند جزئی.....16
- 1-1-9- بهینه سازی واکنش های چندجزئی.....17

- 17-2-1- ایزوسیانیدها..... 17
- 17-1-2-1- تاریخچه ایزوسیانیدها..... 17
- 18-2-2-1- ساختار مولکولی ایزوسیانیدها..... 18
- 19-3-2-1- ویژگی های مولکولی و سمیت ایزوسیانیدها..... 19
- 19-4-2-1- روش تهیه ایزوسیانیدها..... 19
- 20-5-2-1- نگاهی بر واکنش های چند جزئی انجام شده اخیر بر پایه ایزوسیانیدها..... 20
- 20-1-5-2-1- واکنش چهارجزئی همیوگی..... 20
- 21-2-5-2-1- واکنش چندجزئی ایزوسیانیدها در آب..... 21
- 21-3-5-2-1- واکنش های چندجزئی ایزوسیانیدها-حلقوی شدن..... 21
- 22-4-5-2-1- واکنش چندجزئی ایزوسیانیدها «واکنش هک»..... 22
- 23-5-5-2-1- واکنش چندجزئی ایزوسیانیدها «ویتیک»..... 23
- 23-6-5-2-1- واکنش چندجزئی ایزوسیانیدها «واکنش گروبه»..... 23

فصل دوم: شیمی ملدروم اسید و باربیتوریک اسید

- 26-2- شیمی ملدروم اسید..... 26
- 26-1- ملدروم اسید..... 26
- 26-2-1-2- کاربردهای ملدروم اسید در سنتزهای آلی..... 26
- 26-1-2-1-2- کاربرد ملدروم اسید در واکنش های یوگی..... 26
- 27-2-2-1-2- حلقه زایی در ایمیدازول ها با استفاده از ملدروم اسید..... 27
- 28-3-2-1-2- سنتز مشتق های بنزو تیاژین ها..... 28
- 28-4-2-1-2- کاربرد ملدروم در سنتز مشتق هایی برای درمان مالاریا..... 28
- 29-5-2-1-2- سنتز پروپانوئیک اسید در حضور ملدروم..... 29
- 29-6-2-1-2- واکنش ملدروم اسید با امواج مایکروویو..... 29
- 30-7-2-1-2- استفاده از ملدروم برای افزایش توانایی رزین های اپوکسی..... 30
- 31-8-2-1-2- واکنش هایی با دیاسترئوگزینی بالا در حضور ملدروم اسید..... 31
- 32-9-2-1-2- ملدروم در واکنش هایی با حضور کاتالیست..... 32
- 32-2- شیمی باربیتوریک اسید..... 32
- 32-1-2-2- معرفی باربیتوریک اسید..... 32
- 33-2-2-2- تاریخچه باربیتوریک اسید و روشهای سنتز آن..... 33
- 35-3-2-2- واکنش های باربیتوریک اسید..... 35

فصل سوم: بخش تجربی ۱

- 38-1-3- هدف پژوهش..... 38
- 39-2-3- مواد شیمیایی و دستگاه های بکاربرده شده در شناسایی فرآورده ها..... 39
- 39-3-3- تهیه مشتق های بنزیلیدن باربیتوریک اسید..... 39

- 40..... 1-3-3- سنتز 5- بنزیلیدن 3،1- دی متیل پیریمیدین- 6،4،2 (H5 ، H3 ، H1) - تری ان
- 40..... 2-3-3- سنتز 5- (2-کلرو بنزیلیدن) - 3،1- دی متیل پیریمیدین- 6،4،2 (H5 ، H3 ، H1) - تری ان
- 40..... 3-3-3- سنتز 5- (6،2- دی کلرو بنزیلیدن) - 3،1- دی متیل پیریمیدین- 6،4،2 (H5 ، H3 ، H1) - تری ان
- 41..... 4-3-3- سنتز 5- (3- متیل بنزیلیدن) - 3،1- دی متیل پیریمیدین- 6،4،2 (H5 ، H3 ، H1) - تری ان
- 41..... 5-3-3- سنتز 5- (3- برومو بنزیلیدن) - 3،1- دی متیل پیریمیدین- 6،4،2 (H5 ، H3 ، H1) - تری ان
- 42..... 4-3- واکنش مشتق های بنزیلیدن باربیتوریک اسید با ایزوسیانیدها
- 42..... 1-4-3- سنتز 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل - 5- فنیل فورو [3،2- دی] پیریمیدین - 4،2)
- 42..... (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 3-1).....
- 42..... 2-4-3- سنتز 5- (2- کلرو فنیل) - 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل فورو [3،2- دی]
- 43..... پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 3-2).....
- 43..... 3-4-3- سنتز 5- (4- برومو فنیل) - 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل فورو [3،2- دی]
- 44..... پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 3-3).....
- 44..... 4-4-3- سنتز 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل - 5- پارا- تولیل فورو [3،2- دی]
- 45..... پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 4-3).....
- 45..... 5-4-3- سنتز 5- (4- کلرو فنیل) - 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل فورو [3،2- دی]
- 46..... پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون.....
- 46..... 6-4-3- سنتز 6- (ترشیو- بوتیل آمینو) - 3،1- دی متیل - 5- فنیل فورو [3،2- دی] پیریمیدین - 2
- 47..... 4، (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 6-3).....
- 47..... 7-4-3- سنتز 6- (ترشیو- بوتیل آمینو) - 5- (4- برومو فنیل) - 3،1- دی متیل فورو [3،2- دی]
- 47..... پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 7-3).....
- 47..... 8-4-3- سنتز 6- (ترشیو- بوتیل آمینو) - 5- (2- کلرو فنیل) - 3،1- دی متیل فورو [3،2- دی]
- 48..... پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون (ترکیب 8-3).....
- 51..... 5-3- بررسی امکان حمله هسته دوستی به فراورده های تشکیل شده.....
- 52..... ۶-۳- سازوکار تهیه بنزیلیدن باربیتوریک اسید.....
- 52..... 7-3- سازوکار پیشنهادی تهیه مشتق های پیریمیدین ها.....
- 53..... 8-3- تحلیل طیفی مشتق های پیریمیدینی تهیه شده.....
- 53..... 1-8-3- تحلیل طیفی 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل - 5- فنیل فورو [3،2- دی] پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون.....
- 53..... 2-8-3- تحلیل طیفی 5- (2- کلرو فنیل) - 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - 3،1- دی متیل فورو [3،2- دی]
- 54..... دی [پیریمیدین - 4،2 (H3 ، H1) - دی اون].....

- 3-8-3- تحلیل طیفی 5- (4- برومو فنیل) - (سیکلو هگزیل آمینو) - (3, 1- دی متیل فورو [3,2- دی] پیریمیدین - 4,2 (H3 , H1) - دی اون 54
- 3-8-4- تحلیل طیفی سنتز 6- (سیکلو هگزیل آمینو) - (3, 1- دی متیل - 5- پارا- تولیل فورو [3,2- دی] پیریمیدین - 4,2 (H3 , H1) - دی اون 55
- 3-8-5- تحلیل طیفی سنتز 5- (4- کلرو فنیل) - (سیکلو هگزیل آمینو) - (3, 1- دی متیل فورو [3,2- دی] پیریمیدین - 4,2 (H3 , H1) - دی اون 56
- 3-8-6- تحلیل طیفی سنتز 6- (ترشیو - بوتیل آمینو) - (3, 1- دی متیل - 5- فنیل فورو [3, 2- دی] پیریمیدین - 4, 2 (H3 , H1) - دی اون 57
- 3-8-7- تحلیل طیفی - سنتز 6- (ترشیو - بوتیل آمینو) - (5- (4- برومو فنیل) - (3, 1- دی متیل فورو [3, 2- دی] پیریمیدین - 4, 2 (H3 , H1) - دی اون 58
- 3-8-8- تحلیل طیفی - 4-8- سنتز 6- (ترشیو - بوتیل آمینو) - (5- (2- کلرو فنیل) - (3, 1- دی متیل فورو [3, 2- دی] پیریمیدین - 4, 2 (H3 , H1) - دی اون 59
- 60- بحث و جمع بندی.....

فصل چهارم: بخش تجربی ۲

- 4-1- هدف پژوهش..... 62
- 4-2- دستگاه های به کار برده شده در شناسایی فرآورده ها 62
- 4-3- روش تهیه ملدروم اسید..... 62
- 4-4- سنتز 5- (متوکسی متیلن) - (2,2- دی متیل - 1,3- دی اکسان - 4,6- دی ان)..... 63
- 4-5- سنتز مشتق های اوره..... 66
- 4-5-1- سنتز پروپیل فنیل اوره..... 66
- 4-6- سنتز مشتق های پیریمیدین..... 66
- 4-6-1- سنتز 1- ([2,2- دی متیل - 4,6- دی اکسو - 1,3- دی اکسان - 5- ایلیدن) متیل] اوره (ترکیب 4-2)..... 66
- 4-6-2- سنتز 1,3- دی متیل - 1- ([2,2- دی متیل - 4,6- دی اکسو - 1,3- دی اکسان - 5- ایلیدن) متیل] اوره (ترکیب 4-3)..... 67
- 4-6-3- سنتز 1- متیل - 3- ([2,2- دی متیل - 4,6- دی اکسو - 1,3- دی اکسان - 5- ایلیدن) متیل] اوره (ترکیب 4-6)..... 68
- 4-6-3- سنتز 1- فنیل - 3- پروپیل پیریمیدین - 2,4 (H3 , H1) - دی ان (ترکیب 4-4)..... 69
- 4-6-4- سنتز 1,3- دی اتیل پیریمیدین - 2,4 (H3 , H1) - دی ان (ترکیب 4-5)..... 69
- 4-6-6- سنتز 5- ([2- آمینو فنیل آمینو] متیلن) - (2,2- دی متیل - 1,3- دی اکسان - 4,6- دی ان (ترکیب 4-7)..... 70
- 4-7- سازو کار تهیه ملدروم اسید « 2- آریل - 1,3- دی اکسان - 4و6- دی ان»..... 76
- 4-8- سازو کار تهیه 5- (متوکسی متیلن) - (2,2- دی متیل - 1,3- دی اکسان - 4و6- دی ان)..... 77

- 77.....9-4 سازوکار تهیه مشتق اوره.....
- 77.....10-4 بررسی ساختار محصول و مکانیزم پیشنهادی.....
- 80.....11-4 تحلیل طیفی مشتق های پیریمیدینی تهیه شده.....
- 80.....ان.....
- 80.....1-11-4 تحلیل طیفی 5 - (متوکسی متیلن) - 2,2- دی متیل - 1,3 - دی اکسان - 4,6 - دی اکسان.....
- 81.....اوره.....
- 81.....1-11-4 1,3-3-11-4 تحلیل طیفی 1,3 - دی متیل - 1 - ([2,2- دی متیل - 4,6 - دی اکسو - 1,3 - دی اکسان - 5 - ایلیدن] متیل) اوره.....
- 82.....اکسان - 5 - ایلیدن [متیل] اوره (ترکیب 3-4).....
- 82.....1-11-4-6- تحلیل طیفی 1 - متیل - 3 - ([2,2- دی متیل - 4,6 - دی اکسو - 1,3 - دی اکسان - 5 - ایلیدن] متیل) اوره.....
- 83.....ان.....
- 83.....4-11-4-4- تحلیل طیفی 1 - فنیل - 3 - پروپیل پیریمیدین - 2,4 (H3 ، H1) - دی ان.....
- 84.....5-11-4-5- تحلیل طیفی 1,3- دی اتیل پیریمیدین - 2,4 (H3 ، H1) - دی ان.....
- 84.....7-11-4-7- تحلیل طیفی 5 - ([2 - آمینو فنیل آمینو] متیلن) - 2,2 - دی متیل - 1,3 - دی اکسان - 4,6 - دی ان.....
- 85.....60.....بحث و جمع بندی.....

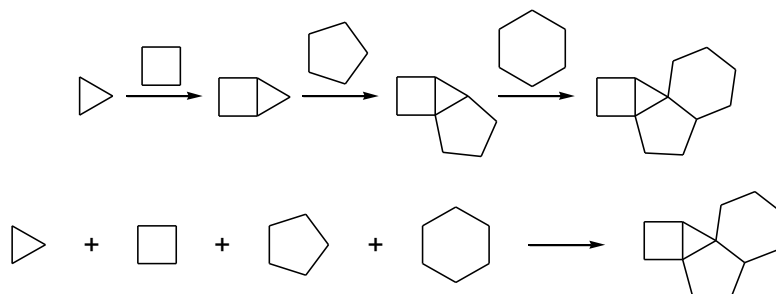
پیوست

منابع

۱- مقدمه

۱-۱- تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی:

در سال های اخیر، واکنش های چند جزئی^۱ تک ظرفی (MCRs) جایگاهی ویژه را در سنتز مواد آلی پیدا کرده اند. تاریخچه این دسته از واکنش ها به سال ۱۹۳۸ بر می گردد. زمانیکه لارنت و جرهارت^۲، از روغن بادام تلخ و آمونیاک، ترکیب های بنزوئیل آزوتید را تهیه کردند. در طول این سال ها، واکنش های چند جزئی توانسته اند جایگزین خوبی برای واکنش های چند مرحله ای باشند. طبق تعریف، واکنش های چند جزئی به دسته ای از واکنش ها اطلاق می شود که در آنها سه و یا بیش از سه جزء واکنشگر به عنوان ماده اولیه با هم واکنش می دهند و فرآورده را تولید می نمایند. طی این فرآیند بیشتر اجزای موجود در مواد اولیه به وضوح در فرآورده دیده می شوند [۱] (شکل ۱).



شکل ۱- مقایسه ای مابین واکنش های چند مرحله ای و واکنش های چند جزئی

¹.Multi component reaction

².Laurent . M / Gerhardt . B

فصل اول: تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی:

دوملینگ و یوگی^۱ در ارتباط با واکنش های چند جزئی، شاخص هایی را به عنوان مزیت های سنتز ایده آل در واکنش های چند جزئی ارائه داده اند. این شاخص ها عبارتند از [۲]:

۱. ایمن بودن
۲. تک مرحله ای بودن
۳. مواد اولیه در دسترس
۴. بازده بالا
۵. ساده بودن واکنش
۶. دوستدار محیط زیست

در ارتباط با تک مرحله ای بودن واکنش های چند جزئی ذکر نکته زیر ضروری است. آنچه که به تک مرحله ای بودن یک واکنش اطلاق می شود، برخورد تمامی اجزا A ، B و C طی یک مرحله برای تولید فراورده نمی باشد. زیرا، از نظر آماری این نوع برخوردها غیر محتمل می باشند. در اینجا، به عنوان مثال، ظرفی حاوی سه واکنشگر اولیه A ، B ، C را در نظر بگیرید. در این ظرف واکنش واکنشگر A با B منجر به تولید حدواسط P_1 می گردد. حد واسط P_1 با واکنشگر اولیه C ، P_2 را تشکیل می دهد و بدین ترتیب بدون انجام مراحل جداسازی، فراورده نهایی تولید می شود. در این میان، نه تنها هزینه های اضافی برای جداسازی و خالص سازی فراورده های میانی وجود ندارد، بلکه بازده واکنش نیز نسبت به واکنش های دو یا چند مرحله ای بیشتر می باشد. به عنوان مثال، در یک واکنش دو مرحله ای اگر بازده هر یک از مراحل ۹۰٪ باشد، بازده نهایی واکنش ۸۰٪ خواهد بود. این در صورتی است که اگر این واکنش چند جزئی طی یک مرحله انجام شود، بازده واکنش بدون کاهش همان ۹۰٪ خواهد بود.

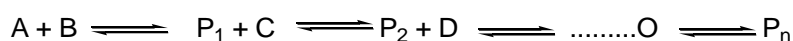
۱-۱-۲- دسته بندی واکنش های چند جزئی:

واکنش های چند جزئی به طور کلی در سه دسته قرار می گیرند.

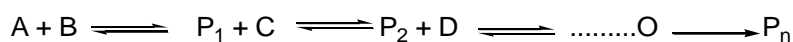
¹.Domling and Ugi

فصل اول: تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی:

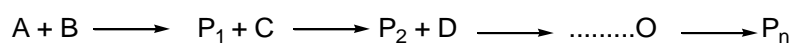
دسته اول: واکنش های چند جزئی که در آنها کلیه مراحل واکنش تعادلی و برگشت پذیر است. بازده واکنش در این دسته از واکنش های چند جزئی پایین است و فرآورده هایی با خلوص پایین بدست می آید. البته می توان این دسته از واکنش ها را با بیرون کشیدن فرآورده نهایی تبدیل به واکنش های چند جزئی دسته دوم کرد. از جمله این واکنش ها می توان به واکنش مانیک^۲ اشاره کرد.



دسته دوم: واکنش های چند جزئی که در آنها کلیه مراحل واکنش به جز مرحله آخر تعادلی و برگشت پذیر می باشد. با توجه به اینکه مرحله آخر یک طرفه است ، فرآورده ای با خلوص و بازده به نسبت خوبی نسبت به حالت اول بدست می آید. در بیشتر موارد واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها در مرحله آخر یک طرفه است و همین امر سبب می شود بازده این دسته از واکنش ها به نسبت بالا و فرآورده از خلوص خوبی برخوردار باشد. از جمله این واکنش ها، می توان به واکنش های سه جزئی پاسرینی^۳ و چهارجزئی یوگی اشاره کرد.



دسته سوم: این دسته از واکنش ها ، دسته ای از واکنش های چند جزئی هستند که تمامی مراحل آنها طی انجام واکنش یک طرفه و غیر قابل برگشتند. بازده این دسته از واکنش ها نسبت به دو حالت قبل بسیار بالا است ولیکن این دسته از واکنش ها در شیمی به ندرت رخ می دهند. اغلب واکنش های بیوشیمیایی در دنیای حیات^۴ از این دسته می باشند.



² Mannich.

³ Passerini

⁴ Living World

۱-۱-۳ اهمیت ها و ویژگی هایی از واکنش های چند جزئی:

در این دسته از واکنش ها، مولکول های کوچک بهم می پیوندند و مولکول های بزرگتر را تولید می کنند. با افزایش تعداد اتمها و گروه های عاملی، ارزش ترکیب شیمیایی از بعد اقتصادی و کاربردی افزایش می یابد.^۵

۱-۱-۳-۱-۱ توانمندی در تهیه فرآورده با بازده بالاتر:

در روش کلاسیک برای سنتز شیمیایی یک ترکیب از n واکنشگر، باید حداقل « $n-1$ » واکنش که جداسازی و تخلیص ترکیب های میانی را شامل می شود، انجام شود، تا فرآورده نهایی بدست آید.

در صورتیکه در واکنش های چند جزئی به روش تک ظرفی که سه یا تعداد بیشتری از واکنشگرها در یک ظرف مخلوط می شوند و واکنش می دهند، « $n-1$ » مرحله تبدیل به یک مرحله می شود. بنابراین، سنتز ترکیب ها به روش واکنش های چند جزئی نه تنها تمیز و ارزان است، بلکه واکنش از گزینش پذیری بهتر و بازده بالاتر در تشکیل فرآورده برخوردار می باشد. کاهش زمان و هزینه آزمایشگاهی و نبود نیاز به پوشش گروههای عاملی از دیگر مزیت های مهم واکنش های چند جزئی محسوب می شوند.

۱-۱-۳-۱-۲ تنوع فراوان در فرآورده نهایی:

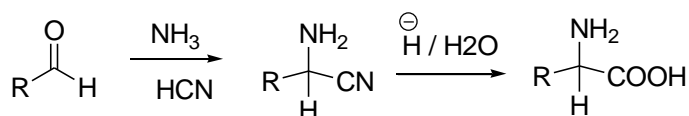
واکنش های تراکمی چند جزئی ابزار قدرتمندی، برای ایجاد شیمی ترکیباتی^۶ می باشند. یوگی که به عنوان پدر واکنش های چند جزئی و پدر بزرگ واکنش های تلفیقی محسوب می شود، شش سال قبل پیش بینی کرد اگر در واکنش های چهار جزئی که خود معرفی کرده بود، هر یک از اجزاء شامل چهار ترکیب متفاوت باشد، تعداد فرآورده هایی که بدست می آید ۲۵۶۰۰۰۰ خواهد شد. مضمون کتابخانه شیمیایی به توانمندی واکنش های چند جزئی در ایجاد فرآورده های فراوان اطلاق می شود.

۱-۱-۴- انواعی از واکنش های چند جزئی مهم:

شیمی واکنش های چند جزئی سابقه ای به نسبت طولانی دارد. از جمله این واکنش ها

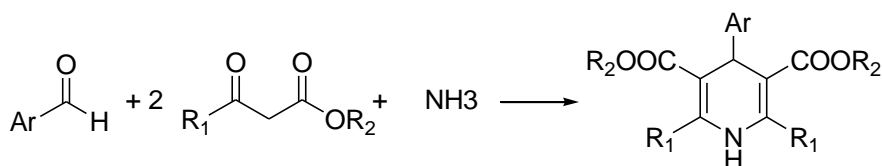
می توان به موارد زیر اشاره کرد.

۱-۱-۴-۱- سنتز آمینو اسید استرکر^۷ «۱۸۵۰» [3] (شکل ۲):



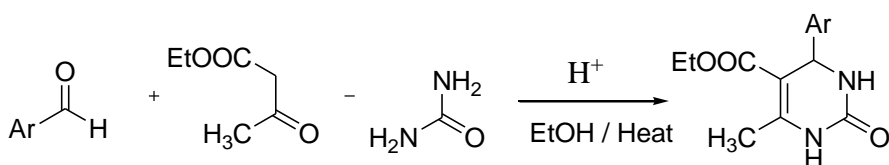
شکل ۲- واکنش استرکر

۱-۱-۴-۲- سنتز دی هیدرو پیریدین هانتس^۸ «۱۸۸۲» [4] (شکل ۳):



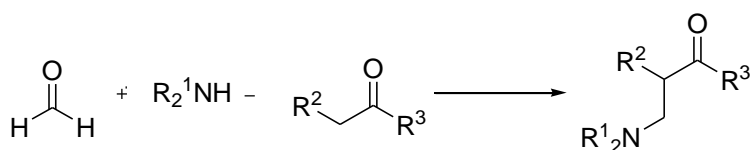
شکل ۳- واکنش هانتس

۱-۱-۴-۳- سنتز دی هیدرو پیریمیدین بیگینیلی^۹ «۱۸۹۱» [5] (شکل ۴):



شکل ۴- واکنش بیگینیلی

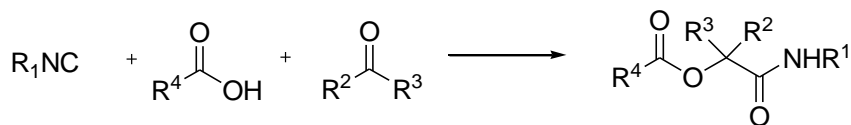
۱-۱-۴-۴- واکنش مانیک «۱۹۱۲» [6] (شکل ۵):



^۷ Sterecker.
^۸ Hantzsch.
^۹ Biginelli

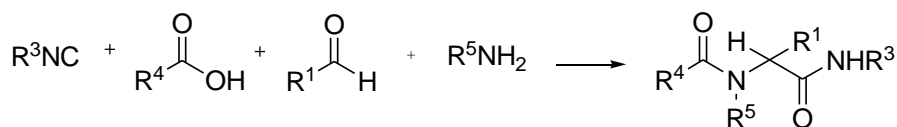
شکل ۵- واکنش مانیک

۱-۴-۵- واکنش پاسرینی «۱۹۲۱» (شکل ۶):



شکل ۶- واکنش پاسرینی

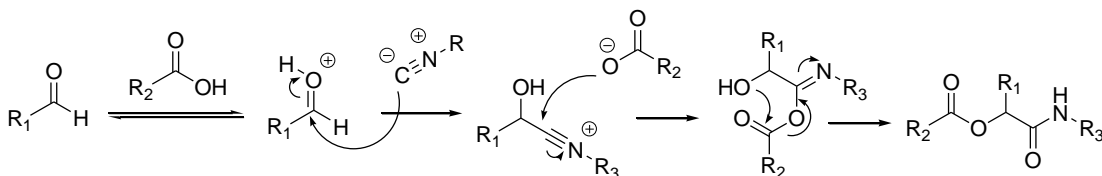
۱-۴-۶- واکنش یوگی «۱۹۵۹» (شکل ۷):



شکل ۷-واکنش یوگی

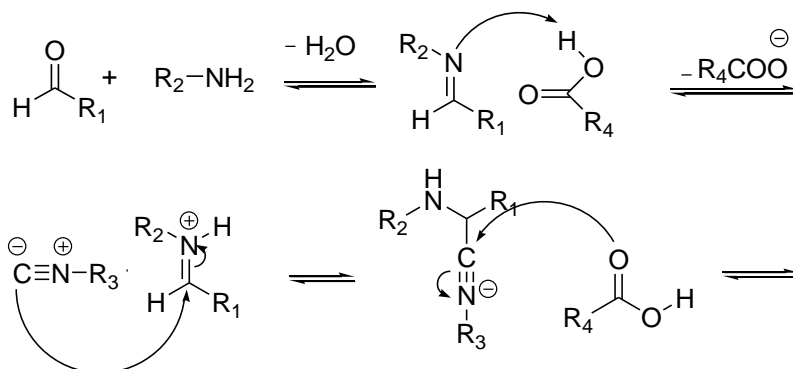
واکنش های یوگی و پاسرینی که در بالا مشاهده می شود، دسته ای از واکنش های چند جزئی می باشند که بر پایه ایزوسیانیدها انجام می شوند. به دلیل اهمیت موضوع، در ادامه به توضیح بیشتری در این مورد می پردازیم.

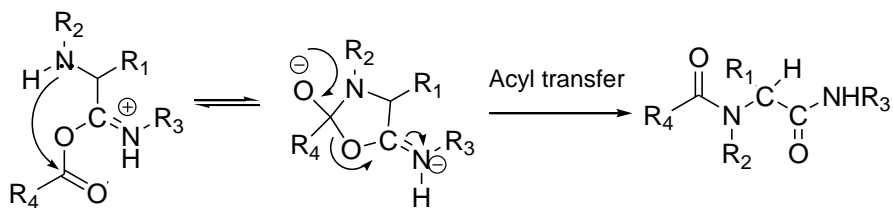
۱-۴-۵-۱- مکانیزم واکنش پاسرینی [7] (شکل ۸):



شکل ۸- مکانیزم واکنش پاسرینی

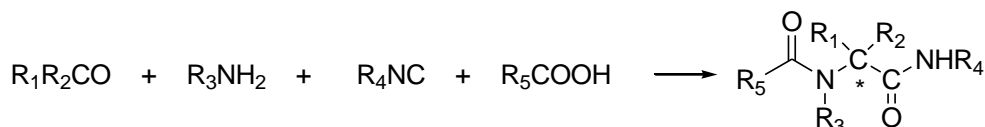
۱-۴-۶-۱- مکانیزم واکنش یوگی [8] (شکل ۹):





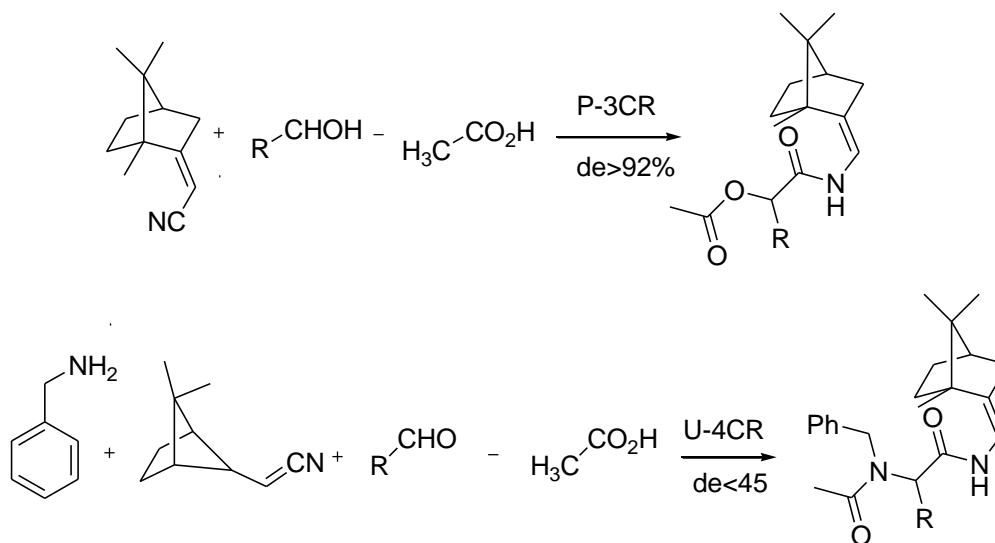
شکل ۹- مکانیزم واکنش یوگی

۱-۱-۴-۶-۲- واکنش چهار جزئی یوگی کایرال^{۱۰} (شکل ۱۰):



شکل ۱۰- واکنش چهار جزئی کایرال

این دسته از واکنشهای یوگی که یکی از چهار جزء اولیه آنها آمین ها می باشند، نسبت به واکنش های سه جزئی دیگر که فاقد آمین هستند، دیاسترئوگزینی^{۱۱} پایین تری در فرآورده ایجاد می کنند [۹] (شکل ۱۱).



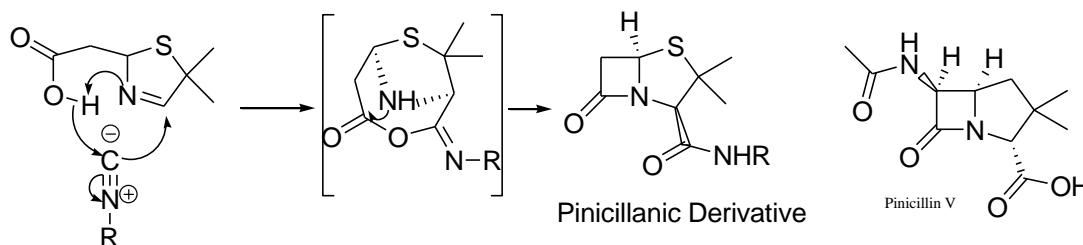
شکل 11- دیاسترئوگزینی پایین در واکنش یوگی

۱-۱-۴-۶-۳- واکنش دو جزئی یوگی درون مولکولی^{۱۲}:

Asymmetric Ugi Reaction.^{۱۰}
Diastereo Selectivity.^{۱۱}
Intra Molecular Ugi^{۱۲}

فصل اول: تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی:

نوع ویژه ای از واکنش های یوگی ، واکنش های یوگی دو جزئی درون مولکولی هستند که منجر به تشکیل فرآورده های دارویی می شوند. نمونه ای از این دسته از واکنش ها شامل واکنش زیر است که منجر به تشکیل مشتق های پنی سیلین^{۱۳} می شوند [۱۰] (شکل ۱۲).



شکل ۱۲- یوگی درون مولکولی

همانگونه که مشاهده می شود واکنش های یوگی و نیز بسیاری از واکنش های چند جزئی دیگر سبب تشکیل فرآورده هایی با کاربرد دارویی و یا فعال بیولوژیکی می شوند. در ادامه، به نمونه هایی از این واکنش ها اشاره می کنیم.

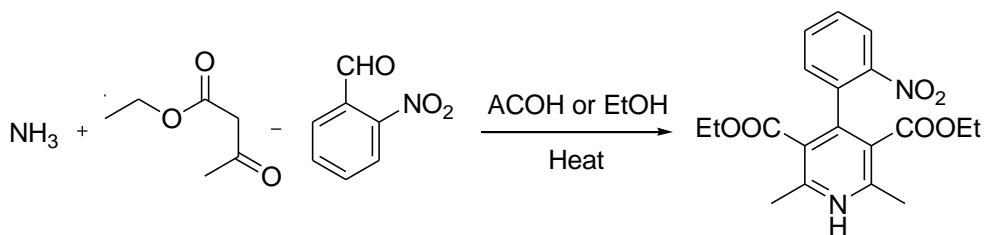
۱-۱-۵- کاربرد واکنش های چند جزئی در سنتز ترکیب های دارویی:

واکنش های چند جزئی به دلیل توانایی بالا و همچنین سایر مزیت هایی که قبلا به آنها اشاره شد ، به عنوان روشی قدرتمند در تولید مواد دارویی، مورد توجه بسیاری از شیمیدان ها قرار گرفته است [۱۱].

از انواع این واکنش ها می توان به واکنش چهار جزئی ایزوسیانیید با ایزوکیلولین ، در حضور انواع سولفونیک اسید ها و برخی از اسیدهای معدنی مانند HBr، مشتق های ۱-آمینو ایمیدازو-ایزوکیلولینیوم سولفونات با برماید اشاره کرد که فرآورده به دست آمده به عنوان پایین آورنده قند خون در بیماران دیابتی عمل می کند و بدون استفاده از هر گونه کاتالیزگری در دمای محیط بدست می آید. واکنش زیر یکی از انواع واکنش های هانش می

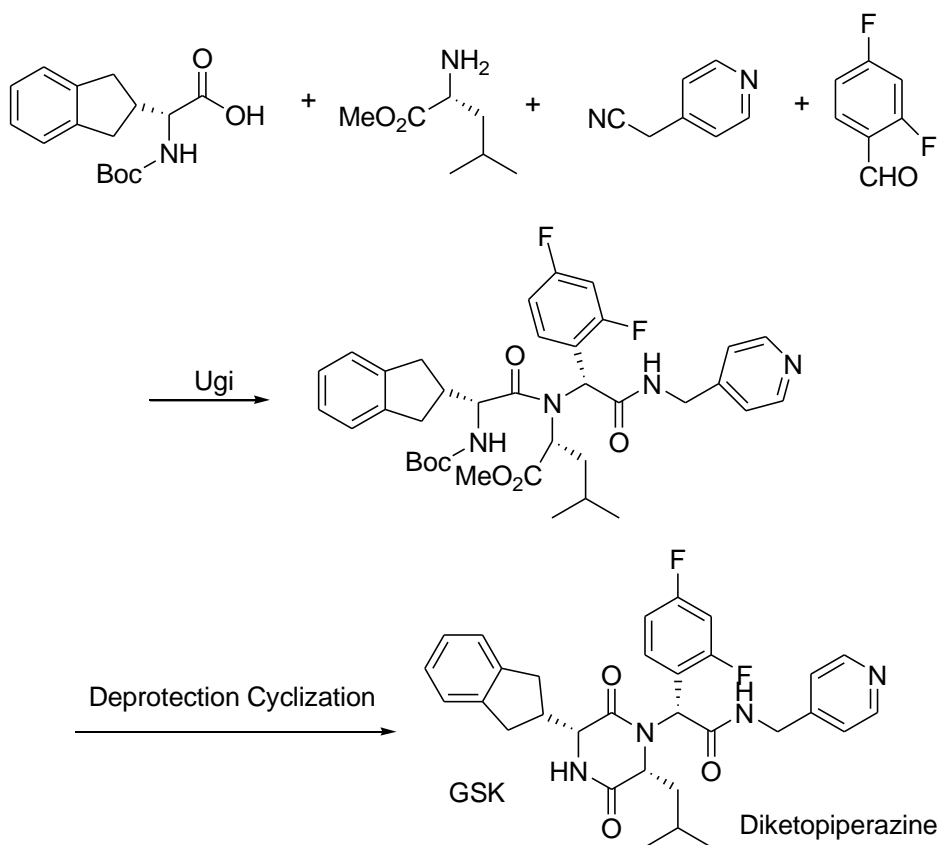
فصل اول: تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی:

باشد و فرآورده به دست آمده تحت عنوان داروی نیفیدیپین^{۱۴}، به عنوان تنظیم کننده کلسیم^{۱۵} در درمان بیماری های فشار خون استفاده می شود [۱۲ - ۱۶] (شکل ۱۳).



شکل ۱۳- سنتز نیفیدیپین

واکنش زیر نیز در گروه واکنش های یوگی قرار می گیرد که منجر به تشکیل فرآورده های دارویی می شوند (شکل ۱۴).

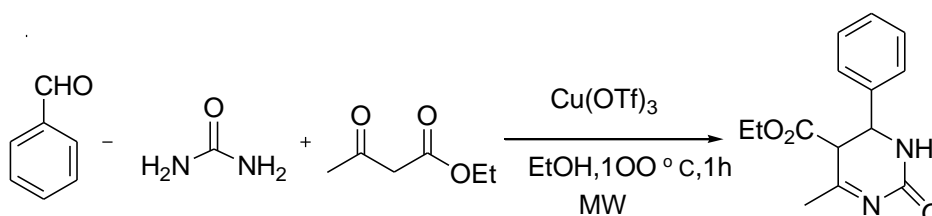


شکل ۱۴- سنتز GSK

^{۱۴} Nifedipine.
^{۱۵} Calcium Antagonist.

فصل اول: تاریخچه و تعریف کلی از واکنش های چند جزئی:

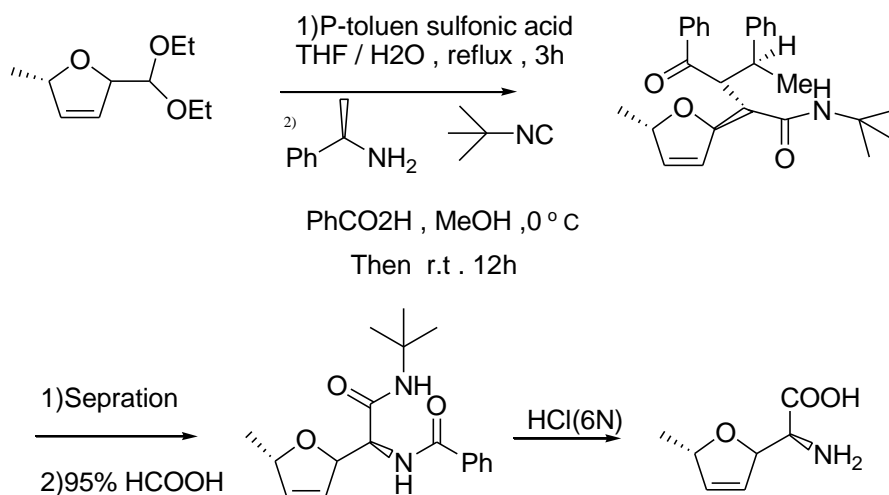
از راه واکنش چندجزئی بیگینیلی و تحت شرایط امواج میکروویو و کاتالیزگر مس فرآورده زیر بدست می آید، که از مشتق های مناسترول^{۱۶} محسوب می شود [۱۷]. مناسترولها ویژگی های بیولوژیکی فراوانی دارند [۱۸-۲۲] که از آن جمله می توان به ویژگی ضد سرطانی^{۱۷} آنها اشاره کرد [۲۳، ۲۴] (شکل ۱۵).



شکل ۱۵- سنتز مشتق های مناسترول

۱-۱-۶- کاربرد واکنش های چندجزئی در سنتز ترکیب های طبیعی:

سنتز آنتی بیوتیک فورانو میسین^{۱۸} که نوعی از آمینو اسیدهای موثر است، به وسیله واکنش چهارجزئی یوگی و از مواد اولیه قابل دسترس بدست می آید. این آمینو اسید به طور طبیعی از استرپتومیسز ترئو میکتیکوس^{۱۹} جداسازی می شود [۲۵] (شکل ۱۶).



شکل ۱۶- سنتز آنتی بیوتیک فورانو میسین

Monastrol.^{۱۶}
Anti Cancer.^{۱۷}
Furanomyci.^{۱۸}
Streptomycetes Threomyceticus.^{۱۹}

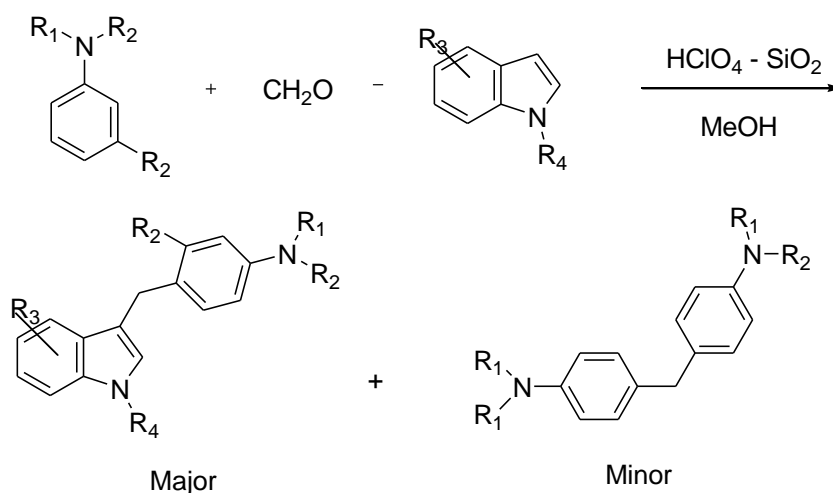
۱-۱-۷- واکنش های چندجزئی در حضور کاتالیزگر:

واکنش های چندجزئی به لحاظ تنوع در واکنشگرهای اولیه و نیز شرایطی که واکنش در آن انجام می شود، از گوناگونی بسیاری برخوردارند. برخی از این واکنش ها نیازی به کاتالیزگر ندارند و در شرایط بدون حلال انجام می شوند. در حالیکه، برخی دیگر از این واکنش ها تنها در محیط حلال و یا با استفاده از کاتالیزگرهای اسیدی، بازی و فلزی قابل انجام اند. افزایش کاتالیزگر می تواند به نوبه خود مواردی از جمله افزایش بازده، افزایش جهت گزینی، کاهش زمان و... را در انجام واکنش ها سبب شود. در زیر به معرفی برخی از این واکنش ها خواهیم پرداخت.

۱-۱-۷-۱- واکنش های چندجزئی در حضور کاتالیزگر اسیدی:

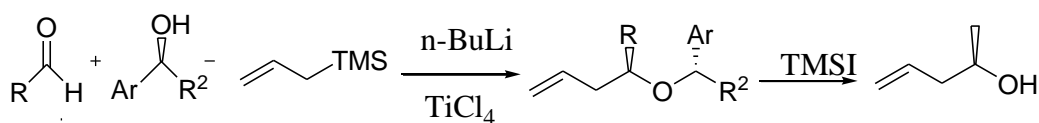
تا کنون گزارش های گوناگون در مورد استفاده از کاتالیزگر های اسیدی در واکنش های چند جزئی ارائه شده است.

واکنش زیر نوعی از واکنش های چندجزئی و بدست آمده از مواد اولیه ایندول، فرمالدهید و آمین آروماتیک نوع سوم به وسیله کاتالیزگر اسیدی پرکلریک اسید بر روی سیلکاژل می باشد که منجر به تولید ایندول های دی آلکیل آمینو آریل می شوند [۲۶]. استفاده از کاتالیست های اسیدی دیگر مانند TFA، PTSA، اسید سولفوریک، اسید هیدرو کلریک و اسید استیک بازده این واکنش را کاهش می دهند. اما استفاده از کاتالیزگر پرکلریک اسید، در حلال قطبی متانول، بازده این واکنش را تا ۸۴٪ افزایش می دهد. افزایش میزان کاتالیست در این واکنش تاثیری در بازده واکنش ندارد. ایندول بدست آمده در اینجا ویژگی های بیولوژیکی و دارویی دارد و متناسب با نوع ساختار آن در درمان میگرن، سرطان و HIV مورد استفاده قرار می گیرد (شکل ۱۷).



شکل ۱۷- واکنش یوگی در سنتز ترکیب های طبیعی

اسیدهای لوئیس نیز می توانند به عنوان کاتالیزگر در واکنش های چند جزئی مورد استفاده قرار بگیرند. از جمله این واکنش ها می توان به واکنش سه جزئی زیر که منجر به تشکیل الکل های هموآلیلی کایرال می شود، اشاره کرد. شمای کلی این واکنش به صورت زیر است (شکل ۱۸).



شکل ۱۸- استفاده از اسید لوئیس در یک واکنش سه جزئی

۱-۱-۲-۷-۲- واکنش های چند جزئی در حضور کاتالیست های بازی:

اخیرا گزارش هایی از سنتز پیرازولو [۲،۱-فتال-آزین - ۵،۱۰- دی ان به وسیله کاتالیزگر Et_3N در شرایط امواج ماوراء صوت ثبت شده است. این ترکیب با بازده خوبی از واکنش آلدهید اورازول ، مالونو نیتریل ، آلکیل سیانو استات در حضور کاتالیست Et_3N به عنوان کاتالیستی ارزان و در دسترس در THF تحت امواج ماوراء صوت^{۲۰} انجام شده است [۲۷] (شکل ۱۹).