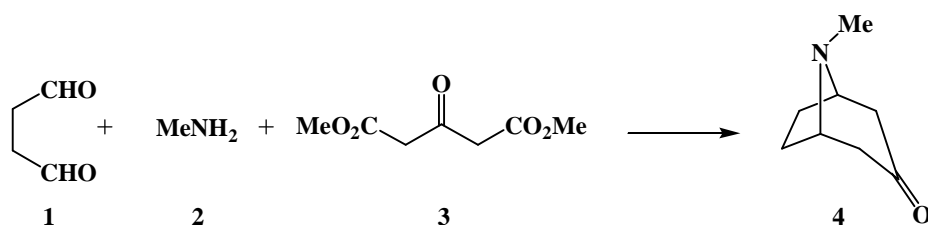


فصل اول

سنتز و واکنش‌های ایزوسیانیدها

1-1 مقدمه

واکنش‌های چندجزئی نوع خاصی از واکنش‌های شیمی آلی هستند که از نظر سنتیکی بسیار مهم و مفید اند. در این واکنش‌ها سه نوع ماده اولیه یا بیشتر در واکنش شرکت کرده و حداقل دو پیوند شیمیایی جدید در محصولات ایجاد می‌شود. سرعت، راندمان بالا، سهولت انجام واکنش و سازگاری با محیط از ویژگی‌های این نوع واکنش‌ها می‌باشد [1]. کارهای اولیه در زمینه واکنش‌های چندجزئی در سال 1838 توسط لورنت^a و گرهارد^b انجام شد. آنها توانستند بنزوئیل آزوتید را از روغن بادام تلخ و آمونیاک سنتز کنند [2]. سنتز تروپینون (4) توسط رایبنسون^c با استفاده از سوکسینیک دی‌آلدهید (1)، متیل‌آمین (2) و دی‌متیل‌استن‌دی‌کربوکسیلات (3) نمونه‌ای از کاربرد واکنش‌های چندجزئی در سنتز ترکیبات طبیعی می‌باشد [3].



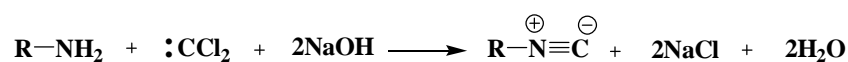
شمای (1-1)

یک دسته از واکنش‌های چندجزئی مهم واکنش‌های چندجزئی برپایه ایزوسیانیید می‌باشد. از جمله این واکنش‌ها، واکنش سه جزئی پاسرینی^d [4] و واکنش چهار جزئی یوگی^e می‌باشد [5].

a Laurent
b Gerhardt
c Robinson
d Passerini
e Ugi

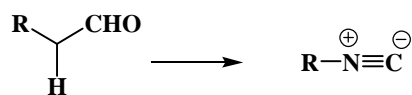
2-1- مروری بر ایزوسیانیدها و واکنش های چند جزئی در حضور ایزوسیانیدها

ایزوسیانیدها (ایزونیتریل) دارای یکسری خواص منحصر به فرد هستند که باعث کاربرد وسیع آنها در واکنش های آلی می شود. فعالیت آنها اغلب بوسیله جفت الکترون تنها در اتم کربن انتهایی پیوند غیر اشباع و خواص گروه R تعیین می شود. این ترکیبات دارای کنفیگوراسیون خطی، پیوند سه گانه کربن-نیتروژن، ممانعت فضایی کم و ممان دو قطبی بالا هستند. بوی نامطبوع این ترکیبات مشهور است. استنشاق طولانی مدت ایزوسیانیید باعث افزایش خواب آلودگی می شود. ایزوسیانیید در ابتدا در سال 1859 توسط لاییک^a [6]، از واکنش آلایل یدید و سیانید نقره تهیه شد. او ابتدا معتقد بود که این ترکیبات نیتریل هستند. در سال 1867 گوتیر^b متوجه طبیعت ایزومری و رابطه بین ایزوسیانیید و نیتریل شد. روش جدید برای سنتز ایزوسیانیید توسط واکنش آمین نوع اول با پتاس و کلروفرم توسط هافمن^c ارائه شد [7].



(شماي 2-1)

آب زدایی از یک N-آلکیل فرمامید تک استخلافی روشی آسان برای سنتز ایزوسیانیدها است. بهترین معرف های مورد استفاده در این واکنش، فسژن ها و فسفریل کلراید به همراه یک باز (معمولا از آمین نوع سوم استفاده می شود) می باشد. [8-11]. با وجود این که فسژن ها و دی فسژن ها معمولا محصولات با راندمان بالا می دهد ولی چون بسیار سمی هستند و حمل و نقل آنها خطرناک است، در مقیاس آزمایشگاهی استفاده نمی شود.

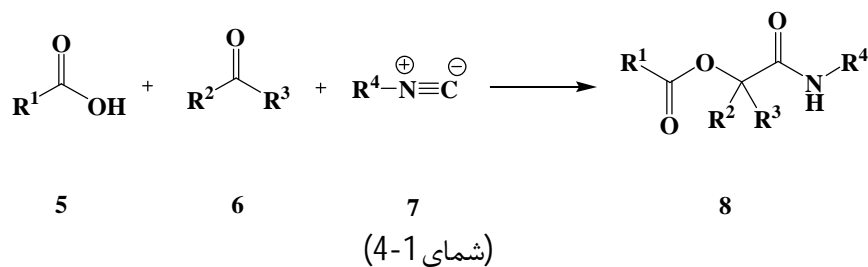


(شماي 3-1)

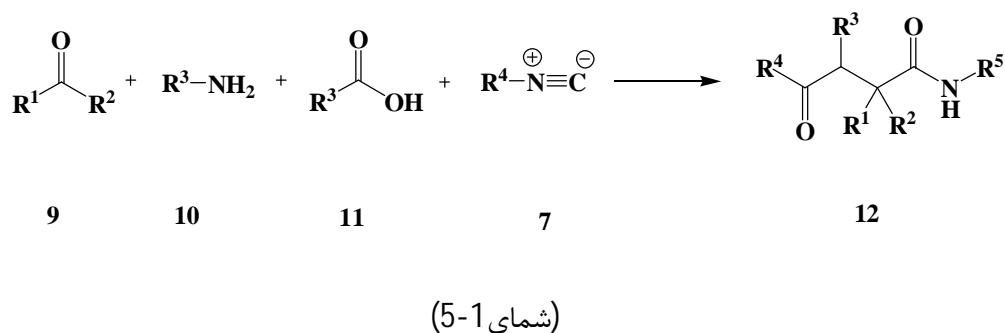
a Lieke
b Gautier
c Hoffman

تبدیل مستقیم الکل های نوع سوم به ایزوسیانید و تهیه ایزوسیانیدها از نمک های سیانید فلزات از روش های دیگر سنتز ایزوسیانیدها می باشد.

یکی از مزایای مهم واکنش چندجزئی ایزوسیانید، مشارکت تعداد زیادی از گروه های عاملی در این واکنش است. اولین واکنش چندجزئی با ایزوسیانید در سال 1921 توسط پاسرینی ارائه شد که در آن از واکنش کربوکسیلیک اسید (5)، ترکیب کربونیلی (6) و ایزوسیانید (7) - α آسیلوکسی کربوکسامید (8) تولید می شود.

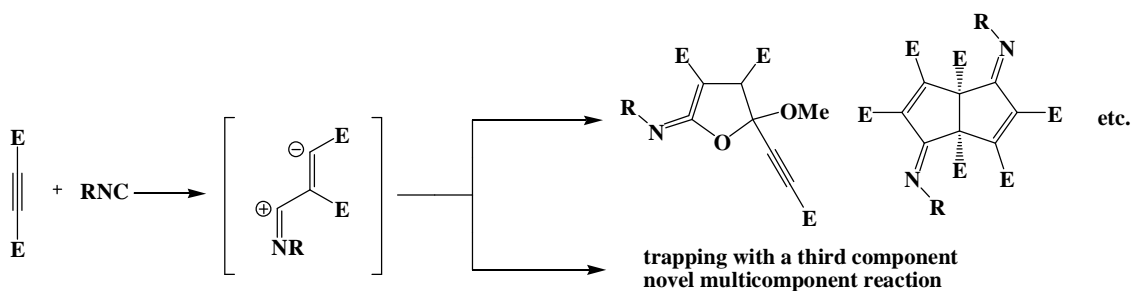


در سال 1959 یوگی و همکارانش یکی دیگر از واکنش های چندجزئی ایزوسیانید که شامل سنتز - α آسیل آمینو آمید (12) از واکنش آلدهید (9)، آمین نوع اول (10)، کربوکسیلیک اسید (11) و ایزوسیانید (7) می باشد را ارائه دادند.



ترکیبات پپتیدی حاصل از واکنش یوگی و پاسرینی دارای فعالیت بیولوژیکی مهمی می باشند.

یکی از واکنش‌های ایزوسیانیدها تولید گونه‌های 3و1 دوقطبی است که در اثر بدام انداختن آنها توسط واکنش دهنده‌های دیگر ترکیبات هتروسیکل با راندمان بالا سنتز می‌شود. زوج یون‌ها اغلب از واکنش نوکلئوفیل‌های مختلف مانند تری‌فنیل‌فسفین (PPh₃) [12]، پیریدین، دی‌متیل‌سولفوکسید [13] و ایزوسیانیید با آلکین‌های فعال مانند دی‌متیل‌استیلن دی‌کربوکسیلات (DMAD) [14] و دی‌بنزوئیل‌استیلن تهیه می‌شود. اولین کارها در این زمینه توسط وینترفلد^a [15] انجام شد. وی مشاهده کرد که ایزوسیانیید به آسانی به دی‌متیل‌استیلن دی‌کربوکسیلات اضافه می‌شود و محصولات مختلفی با نسبت‌های متفاوت از ایزوسیانیید و دی‌متیل‌استیلن دی‌کربوکسیلات به دست می‌آید. جورج^b و همکارانش ساختار این محصولات را با استفاده از X-ray شناسایی کردند [16].



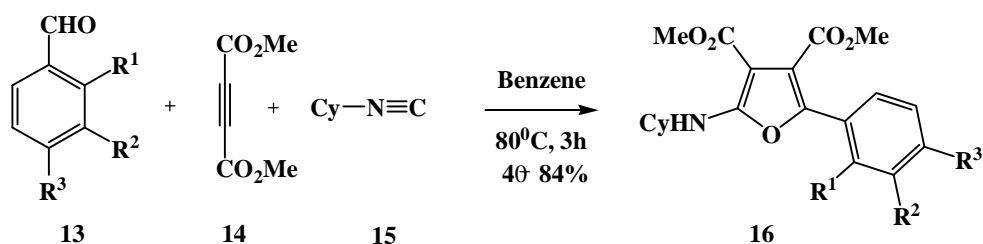
شمای (6-1)

a Winterfeldt
b George

1-2-1 واکنش‌های حدواسط‌های زوج یون حاصل از افزایش ایزوسیانیید به استرهای استیلنی

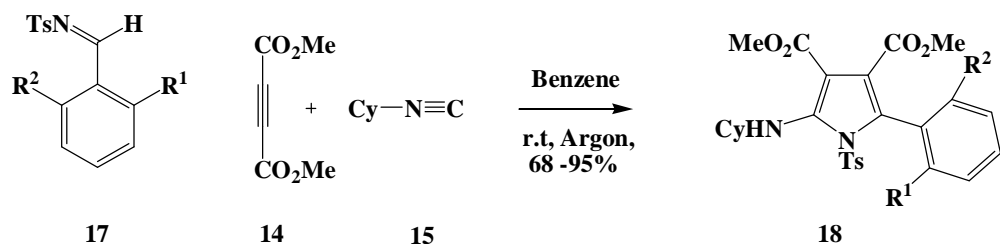
تلاش‌های زیادی برای بدام انداختن حدواسط ناشی از اضافه شدن ایزوسیانیید به دی‌آلکیل استیلنی دی‌کربوکسیلات توسط ترکیب سوم انجام شده که اغلب بی‌نتیجه بوده است. انتخاب صحیح جزء سوم بسیار مهم است زیرا این جزء می‌بایست نسبت به ایزوسیانیید و دی‌آلکیل استیلنی دی‌کربوکسیلات بی‌اثر بوده و همچنین نسبت به زوج یون، از دی‌آلکیل استیلنی دی‌کربوکسیلات واکنش پذیرتر باشد.

از واکنش دی‌آلکیل استیلنی دی‌کربوکسیلات (14) و ایزوسیانیید (15) و آلدهید (16) در حلال بنزن و در شرایط رفلاکس 2- آمینوفوران (16) با راندمان بالا سنتز می‌شود. آمینوفوران‌ها یکی از سیستم‌های 4π الکترونی مهم در واکنش‌های حلقه‌زایی [4+2] می‌باشد و می‌توان از آن به عنوان ماده اولیه در سنتز بسیاری از ترکیبات طبیعی استفاده نمود [17].



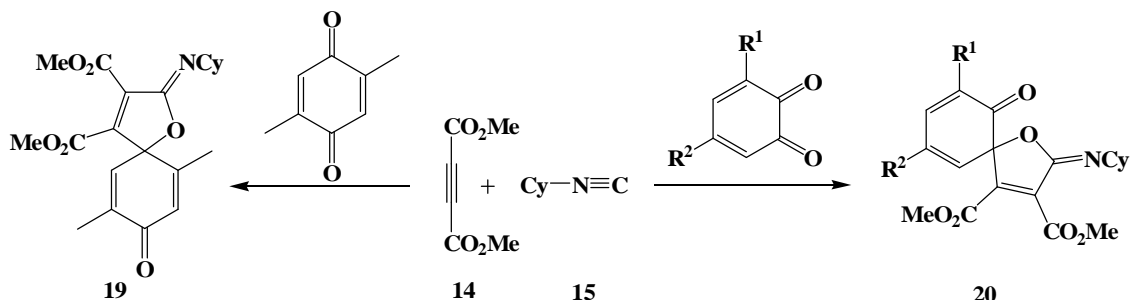
شمای (7-1)

واکنش دیگر، افزایش ایزوسیانیید (15) به دی‌آلکیل استیلنی دی‌کربوکسیلات (15) و واکنش با ایمین (17) است که منجر به تولید آمینو پیرول (18) با راندمان بالا می‌شود [17].



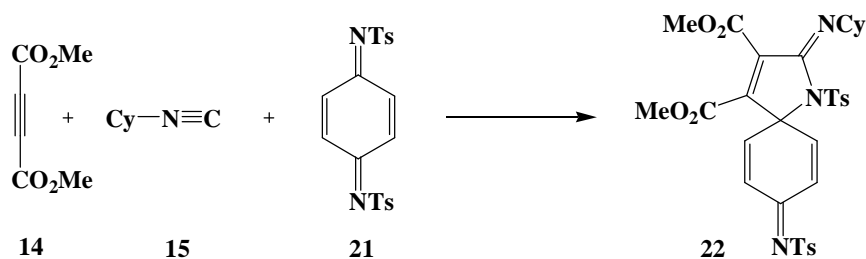
شمای (8-1)

نایر^a و همکارانش از واکنش ایزوسیانیید (15) با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) در حضور پارا و اورتو کینون ها، محصولات اسپرو (19) و (20) را سنتز کردند [19].



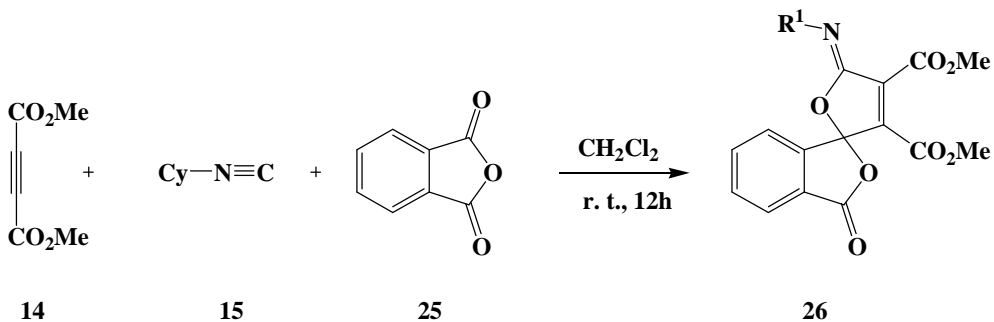
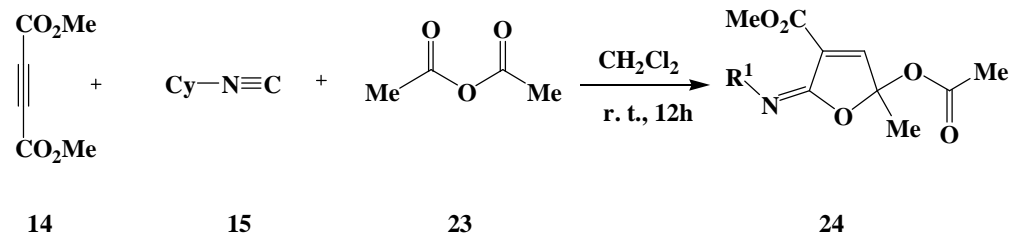
شمای (9-1)

پارا کینون ایمین ها نیز رفتار مشابهی دارند و در واکنش ایزوسیانیید (15) با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) مشتقات اسپرو دی هیدرو پیرو (22) را تولید می کند [20].



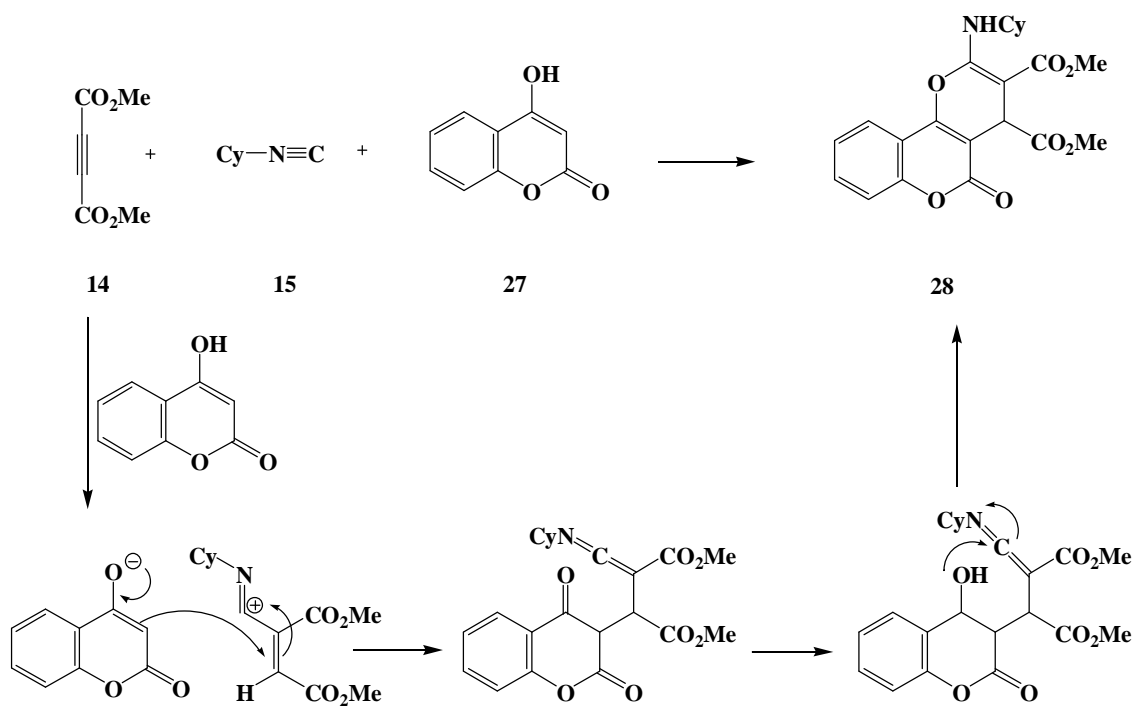
شمای (10-1)

واکنش بعدی، واکنش ایزوسیانیید (15) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) با انیدرید ها است. این واکنش هم با انیدرید حلقوی و هم با انیدرید غیر حلقوی انجام پذیر است. از واکنش ایزوسیانیید (15) با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) و استیک انیدرید (23) محصول γ -ایمینو لاکتون (24) ایجاد می شود. همچنین از واکنش ایزوسیانیید و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) با فتالیک انیدرید (25)، اسپیرولاکتون (26) سنتز می شود [21].



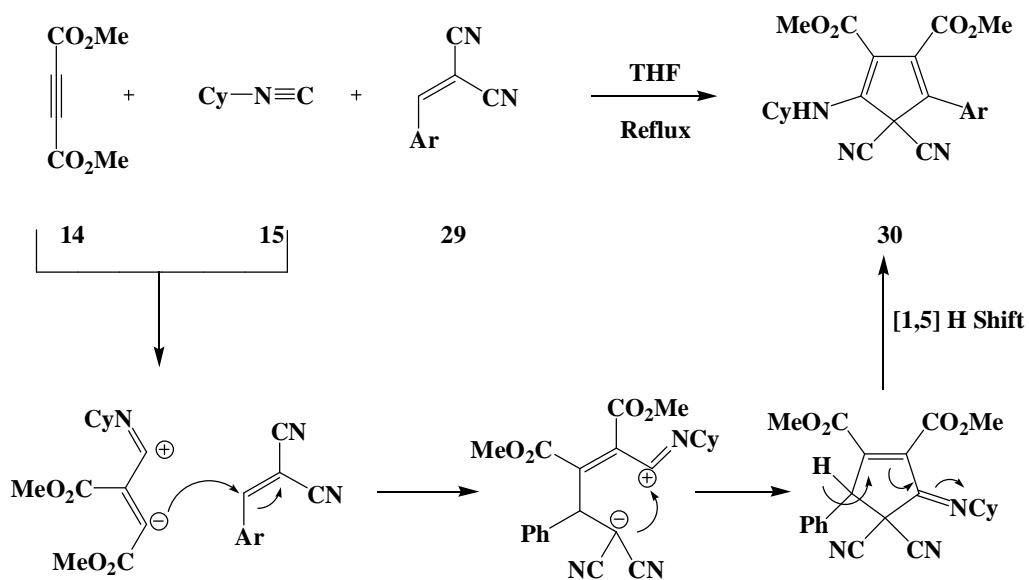
شمای (11-1)

واکنش ایزوسیانیید و استر استیلنی با هتروسیکل های دارای C-H اسیدی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. از بدام انداختن زوج یون حاصل از ایزوسیانیید و استر استیلنی، توسط 4-هیدروکسی کومارین (27)، مشتقات پیرانو کومارین (28) سنتز می شود. اسیدهای مشابه دیگر نیز همین رفتار را از خود نشان می دهند [22].



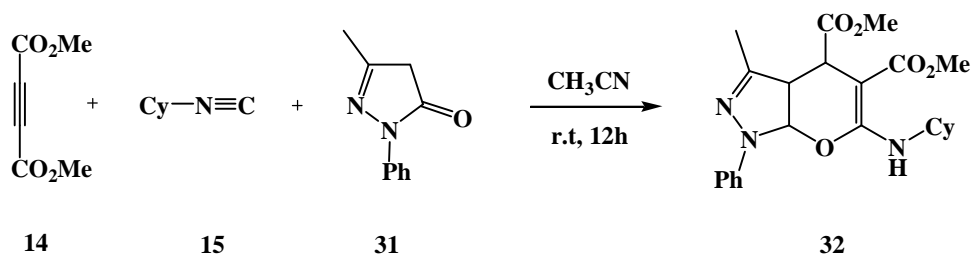
شمای (12-1)

واکنش بنزلییدن مالونونیتریل (29) با ایزوسیانیید (15) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) منجر به تولید مشتقات سیکلوپنتادی ان (30) می شود. این واکنش در حلال تتراهیدروفوران و در شرایط رفلکس انجام می شود [23].



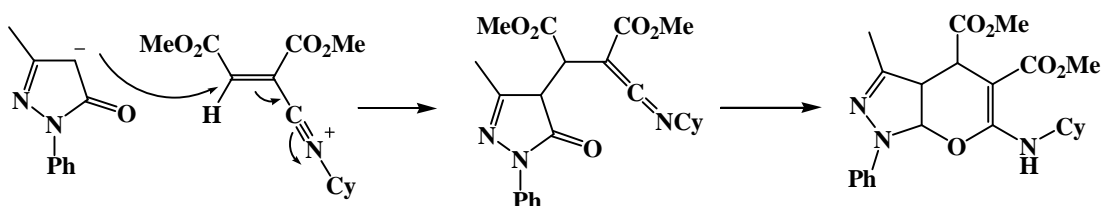
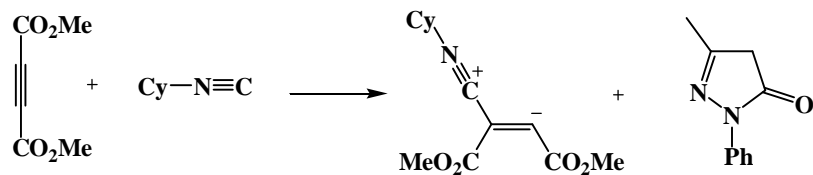
شمای (13-1)

دکتر شعبانی و همکارانش مشتقات پیرانو [3 و 2-a] پیرازول (32) را با استفاده از واکنش ایزوسیانید (15) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) و 3-متیل-1-فنیل-1-پیرازول-5(4H)-ان (31) سنتز کردند. پیرانوپیرازولها از نظر بیولوژیکی ترکیباتی فعال هستند به همین دلیل سنتز این ترکیبات بسیار مورد توجه قرار گرفته است [24].



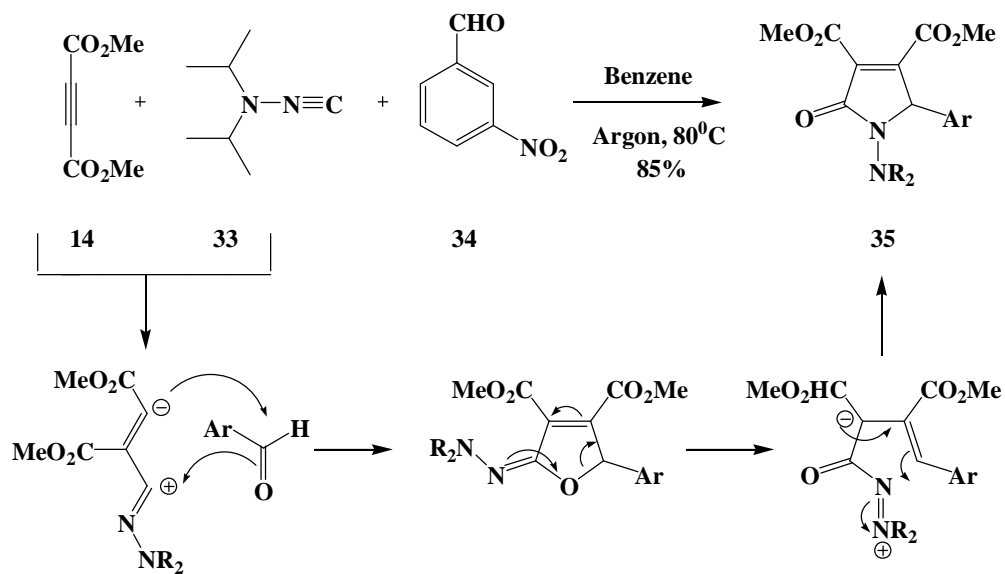
شمای (14-1)

مکانیسم این واکنش در شمای (15-1) آورده شده است.



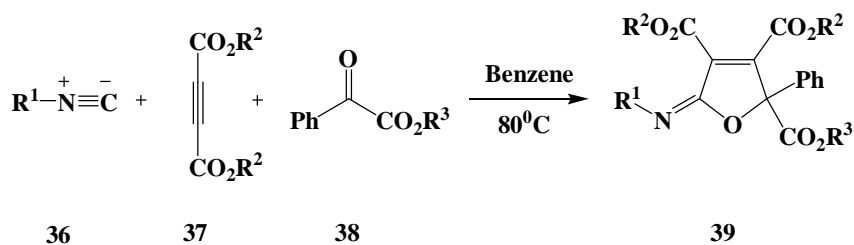
شمای (15-1)

از واکنش N-ایزوسیانیید (33) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14) در حضور آلدهید (34) محصول پیرولینون (35) سنتز می شود. این واکنش یک واکنش حلقه زایی همراه با نوآرایی می باشد [25].



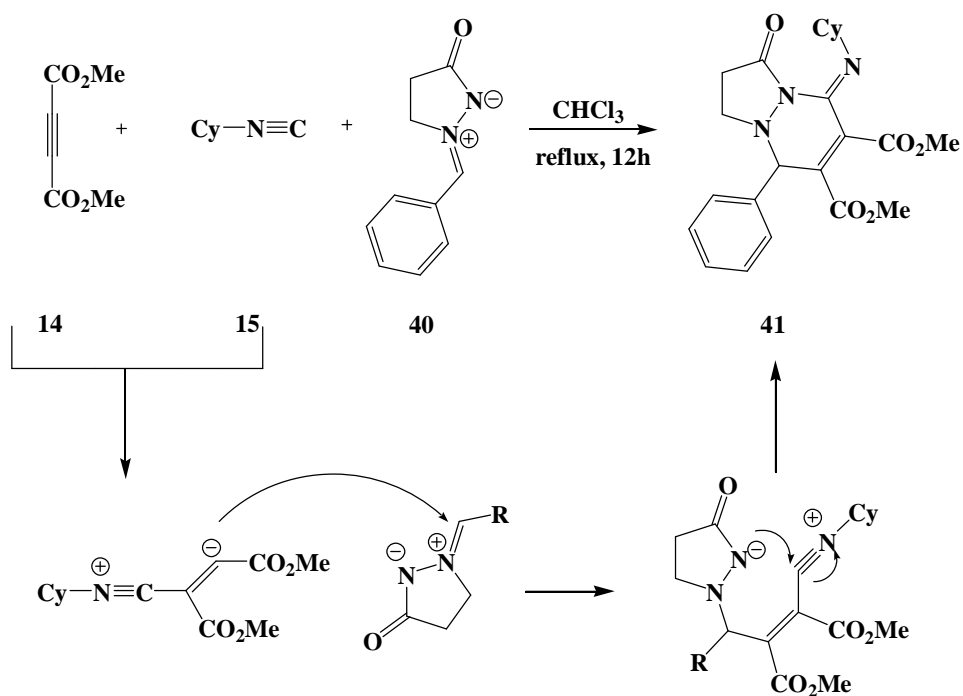
شمای (16-1)

واکنش آلکیل ایزوسیانیید (36) و استر استیلنی (37) با آلکیل فنیل گلی اکسیم (38) در حلال بنزن در دمای 80°C منجر به تولید γ -ایمینو لاکتون (39) می شود [26].



شمای (17-1)

از واکنش ایزوسیانیید (15) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (14)، با ترکیبات 1 و 3 دو قطبی مانند 2-بنزیلیدن-5-اکسوپیرازولین (40)، مشتقات 5-ایمینو-2 و 3 و 5 و 8-تتراهیدرو-پیرازولو [a-2 و 1] پیریمیدین-1-آن (41) سنتز می شود. مکانیسم واکنش در شمای (18-1) آورده شده است [27].



شمای (18-1)

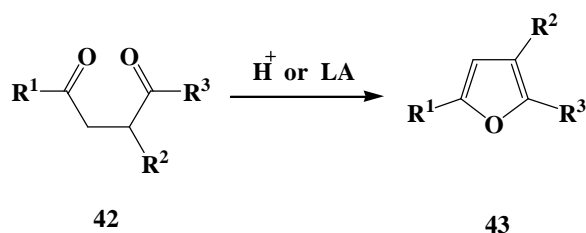
3-1 مروری بر سنتز فوران های استخلاف دار

ترکیبات آروماتیک و مشتقات آنها از نظر شیمی و بیولوژی بسیار مهم هستند. به عنوان مثال هتروآروماتیک های پنج عضوی مانند فوران، پیرول و تیوفن یکی از اجزای مهم و اساسی در بسیاری از سیستم های بیولوژیکی و شیمیایی مانند ویتامین B₁₂، هموگلوبین، کلروفیل، بازهای نوکلئوتید و پلیمرها هستند [28].

یک دسته مهم از ترکیبات آروماتیک فوران ها هستند. فوران ها به دلیل حضورشان در ترکیبات دارویی، حشره کش ها و طعم دهنده ها دارای اهمیت ویژه ای هستند. فوران ها همچنین به عنوان حواسط در سنتز ترکیبات طبیعی و در پلیمرها نیز کاربرد دارند. بنابراین سنتز این ترکیبات با روش هایی آسان و با مواد اولیه در دسترس بسیار مورد توجه قرار گرفته اند [29-31]. تاکنون روش های زیادی برای سنتز فوران ارائه شده است که یکی از مهمترین آنها روش پال-نور^a [32] می باشد. در زیر به چند روش از سنتز فوران ها اشاره شده است [33-40].

1-3-1 سنتز پال - نور در تهیه فوران ها

روش پال - نور در سنتز فوران ها شامل تبدیل ترکیب 1 و 4-دی کربونیل (42) در محیط اسیدی به فوران (43) می باشد.

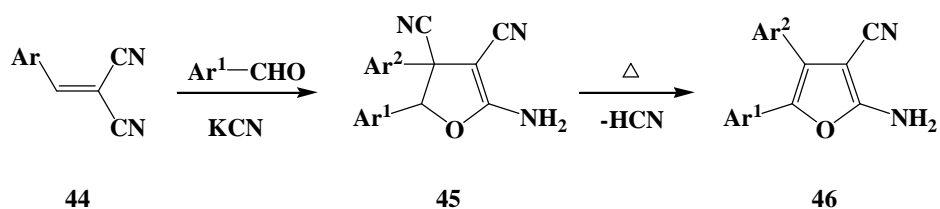


شمای (1-19)

a Paal-Knorr

1-3-2 سنتز 2-آمینوفوران ها با استفاده از آریلیدن مالونونیتریل

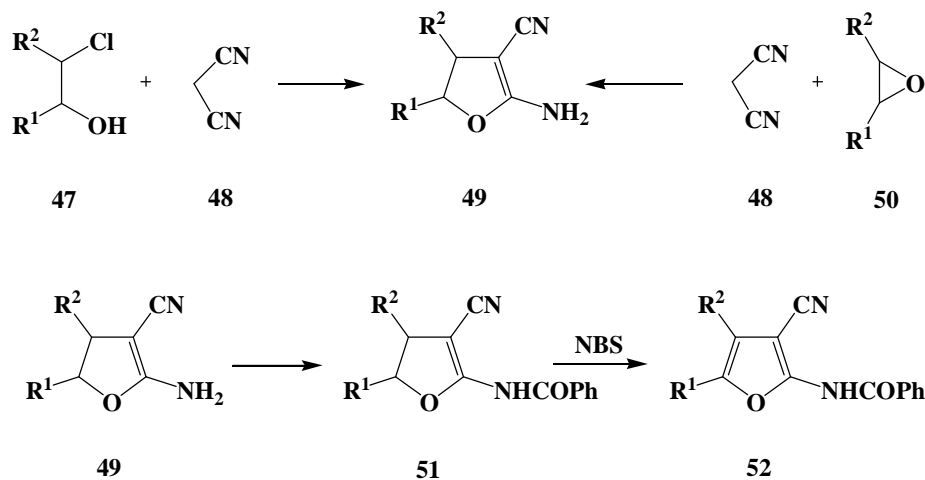
از واکنش آریلیدن مالونونیتریل (44) با پتاسیم سیانید و آلدهید آروماتیک در حلال دی متیل فرمامید و 2-3-دی‌هیدروفوران (45) سنتز می شود. سپس در اثر حذف HCN با استفاده از اتیلن گلیکول داغ محصول 2-آمینو-4 و 5 دی‌آریل-2-سیانو فوران (46) بدست می آید [41].



شمای (20-1)

1-3-3 سنتز 2-آمینو فوران با استفاده از مالونونیتریل

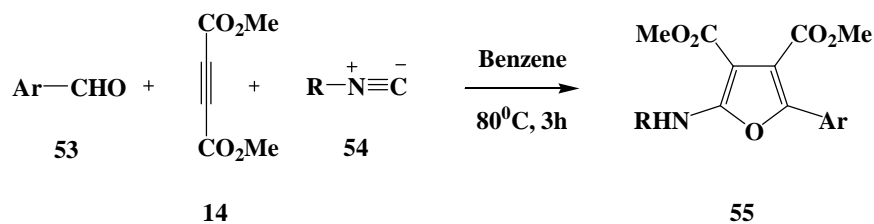
دی‌هیدرو فوران (49) از واکنش مالونونیتریل (48) با 2-کلرواتانول (47) یا اپوکسید (50) سنتز می شود. با تبدیل این محصول به بنزامید (49) و سپس اکسیداسیون توسط N-برومو سوکسینیمید، 2-آمینوفوران (52) سنتز می شود [42].



شمای (21-1)

1-3-4 سنتز 2-آمینو فوران ها با استفاده از آلدهید

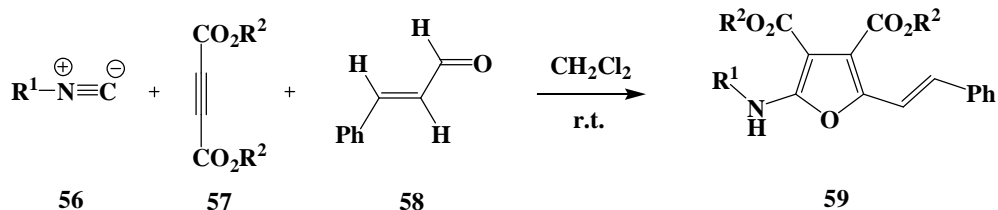
واکنش دیگر، واکنش آلکیل ایزوسیانیید (54) با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (14) در حضور آلدهید (53) می باشد که طی آن 2-آمینوفوران (55) با راندمان بالا سنتز می شود. این واکنش در حلال بنزن و در دمای 80°C انجام می شود [43].



شمای (22-1)

1-3-5 سنتز آمینو فوران با استفاده از ترانس سینامالدهید

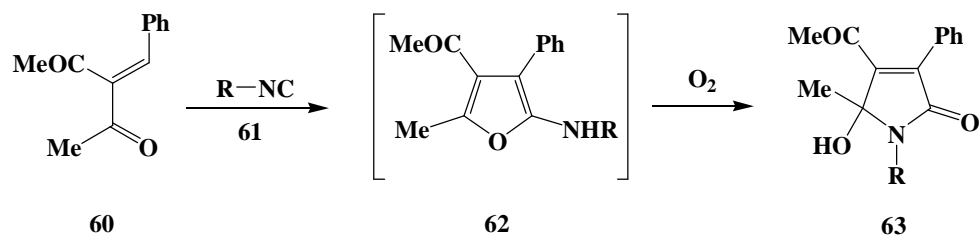
سنتز این نوع فوران با استفاده از واکنش سه جزئی تک مرحله انجام می شود. از واکنش آلکیل ایزوسیانیید (56) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (57) در حضور ترانس سینامالدهید (58)، آمینو فوران (59) سنتز می شود [44].



شمای (23-1)

1-3-6 سنتز 2-آمینو فوران با استفاده از واکنش حلقه زایی [1+4]

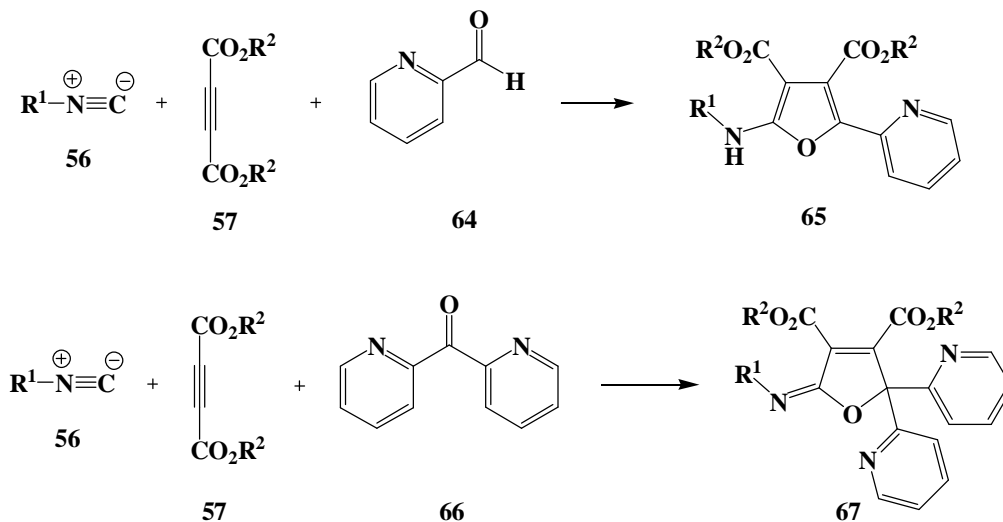
از واکنش حلقه زایی [1+4] بین آلکیل ایزوسیانیید (61) و 3-بنزیلیدن-2-و4-پنتادی آل (60)، N-آلکیل-2-آمینو فوران (61) سنتز می شود. سپس این ترکیب اکسید شده و به پیرول-2-اون (63) تبدیل می شود [45].



شمای (24-1)

1-3-7 سنتز 2-آمینو فوران با استفاده از 2-پیریدین کربوکسالدئید

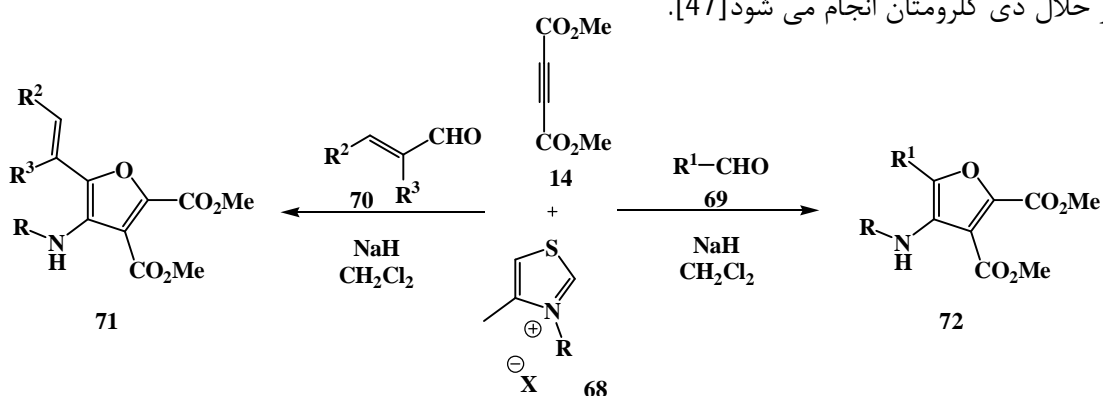
از واکنش آلکیل ایزوسیانیید (56) با استر استیلنی (57) و دی (2-پیریدیل) کتون (64) یا 2-پیریدین کربوکسالدئید (66) به ترتیب محصول ایمینولاکتون (67) یا 2-آمینو فوران (65) سنتز می شود [46].



شمای (25-1)

8-3-1 سنتز 3-آمینو فوران با استفاده از نمک تiazولیوم

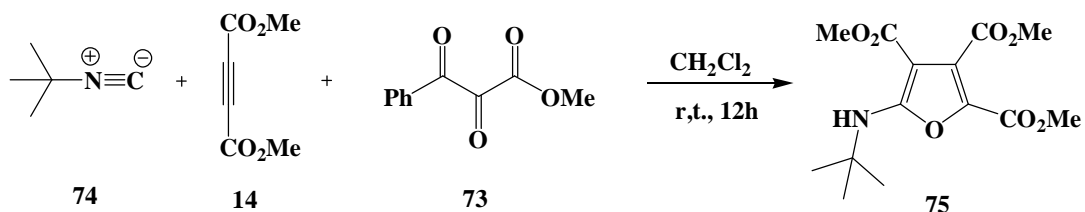
از واکنش کاربن تiazول (68)، آلدهید (70 و 69) و دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (14)، طی یک واکنش سه جزئی 3-آمینو فوران (71 و 72) با راندمان بالا سنتز می شود. این واکنش در دمای -78°C و در حلال دی کلرومتان انجام می شود [47].



شماي (26-1)

9-3-1 سنتز فوران چند استخلافی با استفاده از دی کتو استر

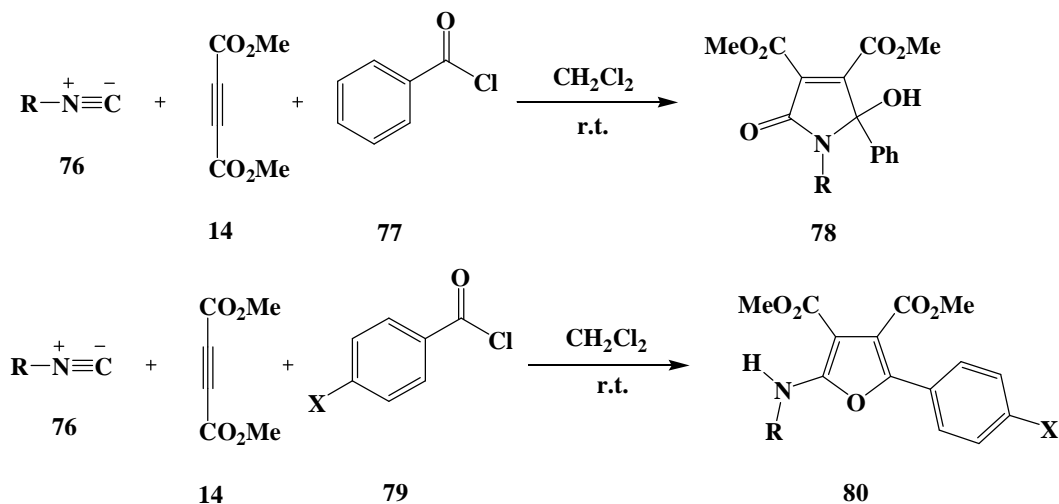
این نوع فوران، از واکنش دی کتو استر (73) با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (14) و ایزوسیانیید (74) بدست می آید. این واکنش در حلال دی کلرومتان و در دمای محیط و به مدت 12 ساعت انجام می شود و 2-آمینو فوران (75) با راندمان 56% بدست می آید [48].



شماي (27-1)

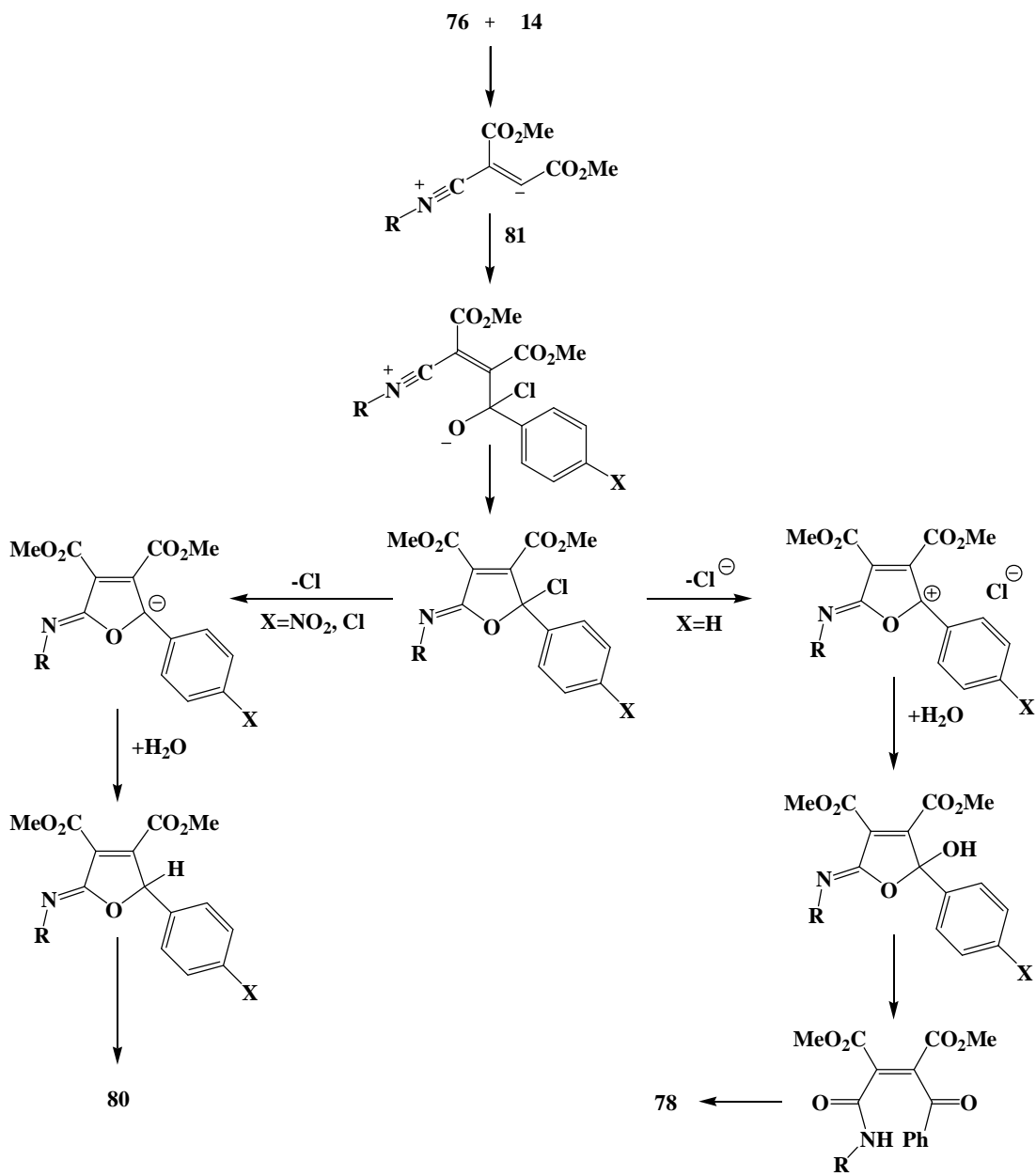
1-3-10 سنتز فوران 4-استخلافی با استفاده از بنزوئیل کلراید

از واکنش آلکیل ایزوسیانیید (76) و دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (14) در حضور بنزوئیل کلراید (77) و (79)، 2-5 دی هیدرو-1H-پیرول ها و فوران های 4-استخلافی سنتز می شوند. در این واکنش استخلاف در موقعیت پارای بنزوئیل کلراید تعیین کننده است به این ترتیب که اگر X=H باشد محصول مورد نظر دی متیل 2-آلکیل آمینو-5-آریل-3-و4-فوران دی کربوکسیلات (80) سنتز می شود. در حالی که اگر X=NO₂, Cl باشد، دی متیل 1-آلکیل-2-هیدروکسی-5-اکسو-2-فنیل-2-و5-دی هیدرو-1H-پیرول-3-و4-دی کربوکسیلات (78) سنتز می شود [49].



شمای (28-1)

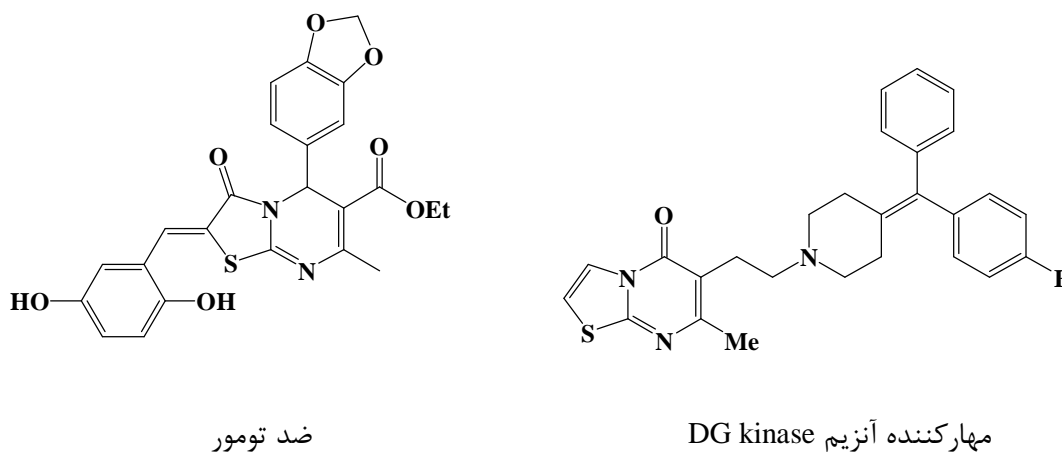
این واکنش در حلال دی کلرومتان و در دمای محیط انجام می شود. مکانیسم این واکنش در شمای (1-28) آورده شده است.



شمای (29-1)

4-1 مروری بر سنتز تiazولو [a-2و3] پیریمیدین ها

در سال های اخیر ترکیبات هتروسیکل دو حلقه ای به دلیل کاربرد زیادشان در صنایع داروسازی و کشاورزی بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. یکی از این ترکیبات هتروسیکل دو حلقه ای تiazولو[a-2و3] پیریمیدین ها هستند. این ترکیبات، کاربرد های دارویی مختلفی از قبیل ضد میکروب، ضد باکتری، ضد تبخال و ضد التهاب دارند[53-50]. شمای (1-29) برخی از ترکیبات دارویی که دارای ساختار تiazولو [a-2و3] پیریمیدین هستند را نشان می دهد[54-55].



شمای (1-30)

تاکنون روش های متعددی برای سنتز این ترکیبات ارائه شده است که شامل واکنش حلقه زایی [3+2] پیریمیدین-2-تیون با ترکیبات 1و2-دی الکتروفیل مانند 1-آسیل-2-برومو استیلن، برومو مالونونیتریل، کلرواستیک اسید، کلرواستیل کلراید یا برومو فناسیل بروماید و واکنش حلقه زایی [3+3] آمینوتiazولو با ترکیبات 1و3-دی الکتروفیل مانند 1-بنزوتری آزول-1-ایل-3-فنیل پروپینون و یا مشتقات ملدروم اسید می باشد. در ادامه تعدادی از روش های سنتز تiazولو [a-2و3] پیریمیدین گزارش شده است [56-58].