



دانشگاه تربیت معلم تهران

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

سنترز مشتقات جدیدی از ملدروم اسید و بررسی واکنش سه جزیی آنها با دی‌آلکیل  
استیلن‌دی‌کربوکسیلات و تری‌فنیل فسفین

استاد راهنما:

دکتر عزیزا... مبینی

استاد مشاور:

سید مجید اقوامی

نگارش:

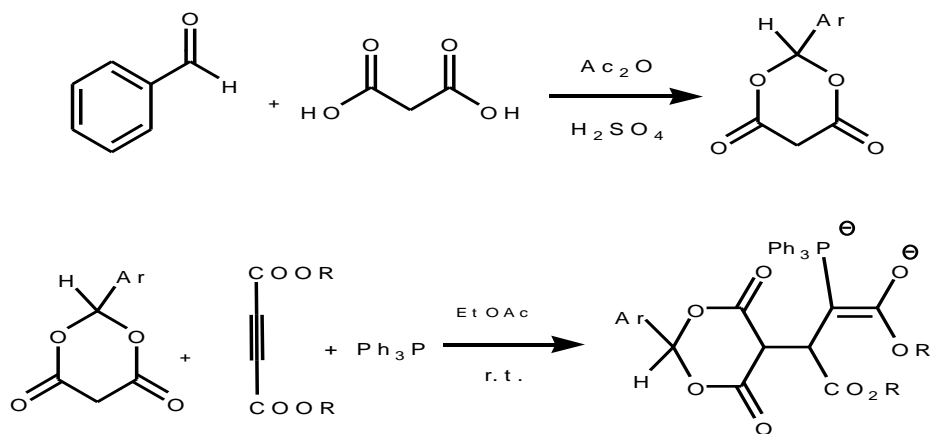
هدیه مسین زاده

بهمن ۱۳۸۹

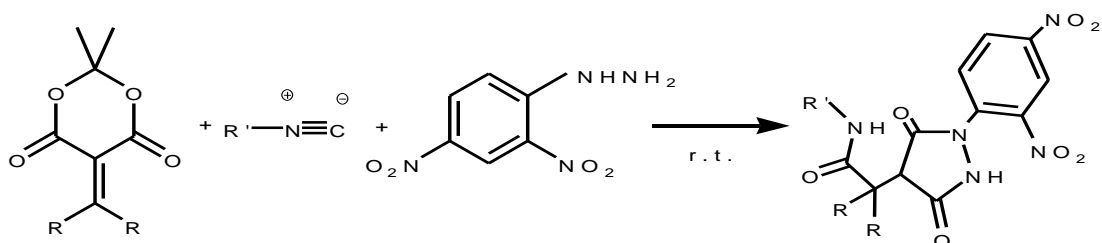
## چکیده

واکنش های چند جزئی روشی مؤثر و مفید در تهیه ترکیبات شیمیایی است که در آن سه جزء یا چند واکنشگر در یک ظرف و شرایطی ملایم وارد واکنش شده و محصول یا محصولات واکنش با بازده مناسب تشکیل می شود. یک بخش مهم از این واکنش ها، واکنش چند جزئی مشتقات دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات با هسته دوست هایی مانند تری فنیل فسفین و در مجاورت ترکیبات دارای هیدروژن اسیدی است. در سال های اخیر، تحقیقات وسیعی بر روی این واکنش ها انجام و نتایج آن ها منتشر شده است.

دربخش اول این تحقیق، ابتدا مشتقات جدیدی از ملدروم اسید ( ۲-آریل - ۳،۱-دی اکسان-۴،۶-دی اون) سنتز و سپس واکنش چند جزئی آن ها با ترکیبات دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و تری فنیل فسفین مورد بررسی قرار گرفت و ایلیدهای جدید فسفر به دست آمد و شناسایی شدند.



در بخش دوم تحقیق و در ادامه واکنش های قبلی ما مبنی بر بررسی واکنش چند جزئی ایزوسیانید، آلکیلیدن ملدروم اسید و ترکیبات  $RXH$  ( $X=N, O, S$ )، واکنش سه جزئی آلکیلیدن ملدروم اسید، ایزوسیانید و ۴،۲-دی نیتروفنیل هیدرازین مورد بررسی قرار گرفت و ترکیبات هیدرازینی جدیدی به دست آمده و مورد بررسی قرار گرفتند.



**کلمات کلیدی:** واکنش های چندجزئی، ملدروم اسید، آلکیلیدن ملدروم اسید، تری فنیل فسفین،

دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات، ایزوسیانید، ۴،۲-دی نیتروفنیل هیدرازین

## فهرست مطالب

چکیده

### فصل اول: واکنش های چند جزئی

- ۱-۱- مقدمه ..... ۲
- ۲-۱- واکنش های چند جزئی، دسته خاصی از واکنش های تاندم ..... ۳
- ۳-۱- تعریف واکنش های چند جزئی ..... ۵
- ۴-۱- دسته بندی واکنش های چند جزئی ..... ۶
- ۵-۱- تاریخچه واکنش های چند جزئی ..... ۸
- ۶-۱- واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها ..... ۱۴
- ۱-۶-۱- واکنش پاسرینی ..... ۱۵
- ۲-۶-۱- واکنش یوگی ..... ۱۸

### فصل دوم: فسفر و ایلیدهای فسفر

- ۱-۲- فسفر و خواص فیزیکی آن ..... ۲۲
- ۲-۲- آلوتروپ ها و ایزومرهای فسفر ..... ۲۲
- ۳-۲- ترکیبات آلی فسفر ..... ۲۳
- ۴-۲- تری فنیل فسفین ..... ۲۴
- ۱-۴-۲- روش های تهیه تری فنیل فسفین ..... ۲۴
- ۲-۴-۲- واکنش های تری فنیل فسفین ..... ۲۴
- ۵-۲- ایلیدهای فسفر ..... ۲۸
- ۱-۵-۲- تاریخچه ایلیدهای فسفر ..... ۲۸

- ۲-۵-۲- تهیه ایلیدهای فسفر..... ۳۰
- ۲-۵-۳- واکنش تری فنیل فسفین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و CH اسیدها ..... ۳۱
- ۲-۵-۴- واکنش تری فنیل فسفین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و NH اسیدها ..... ۳۴
- ۲-۵-۵- واکنش تری فنیل فسفین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و OH اسیدها ..... ۳۶
- ۲-۵-۶- واکنش تری فنیل فسفین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و SH اسیدها ..... ۳۷

### فصل سوم: ملدروم اسید و مشتق های آن

- ۱-۳- مقدمه..... ۳۹
- ۲-۳- روش تهیه ملدروم اسید..... ۳۹
- ۳-۳- خواص فیزیکی و شیمیایی ملدروم اسید..... ۴۰
- ۴-۳- مشتق های ملدروم اسید..... ۴۱
- ۱-۴-۳- مشتق های ۵،۵-دی آلکیل ملدروم اسید..... ۴۱
- ۲-۴-۳- مشتق های ۵-متیلن ملدروم اسید..... ۴۲
- ۳-۴-۳- مشتق های ۵-هالوژنه ملدروم اسید..... ۴۳
- ۴-۴-۳- مشتق های ۵-نیتروژنه ملدروم اسید..... ۴۴
- ۵-۴-۳- ایلیدهای ملدروم اسید..... ۴۵
- ۵-۳- استفاده از ملدروم اسید و مشتقاتش در سنتز آلی..... ۴۶

### فصل چهارم: بخش تجربی ۱

- ۱-۴- هدف تحقیق..... ۵۲
- ۲-۴- سازوکار تهیه ۲- آریل-۱،۳-دی اکسان-۴،۶-دی اون..... ۵۲
- ۳-۴- سازوکار پیشنهادی تهیه مشتقات ایلید فسفر..... ۵۲
- ۴-۴- دستگاه های به کار برده شده در شناسایی فرآورده ها..... ۵۴
- ۵-۴- تهیه مشتقات ۲- آریل-۱،۳-دی اکسان-۴،۶-دی اون..... ۵۴

- ۴-۵-۱- تهیه ۲- فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب a)..... ۵۴
- ۴-۵-۲- تهیه ۲-(۴- کلرو فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب b)..... ۵۵
- ۴-۵-۳- تهیه ۲-(۴- متیل فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب c)..... ۵۶
- ۴-۵-۴- تهیه ۲-(۴- متوکسی فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب d)..... ۵۶
- ۴-۵-۵- تهیه ۲-(۴- فلورو فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب e)..... ۵۷
- ۶-۴- واکنش ۲- آریل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون های تهیه شده با تری فنیل فسفین و دی آلکیل استیلین دی کربوکسیلات..... ۵۸
- ۴-۶-۱- تهیه دی متیل ۲- [۵- (۲- فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۱-۱)..... ۵۸
- ۴-۶-۲- تهیه دی اتیل ۲- [۵- (۲- فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۲-۱)..... ۶۰
- ۴-۶-۳- تهیه دی متیل ۲- [۵- (۲- کلرو فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۳-۱)..... ۶۲
- ۴-۶-۴- تهیه دی اتیل ۲- [۵- (۲- کلرو فنیل - ۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۴-۱)..... ۶۳
- ۴-۶-۵- تهیه دی متیل ۲- [۵- (۲- متیل فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۵-۱)..... ۶۵
- ۴-۶-۶- تهیه دی اتیل ۲- [۵- (۲- متیل فنیل - ۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۶-۱)..... ۶۶
- ۴-۶-۷- تهیه دی متیل ۲- [۵- (۲- متوکسی فنیل- ۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۷-۱)..... ۶۷
- ۴-۶-۸- تهیه دی اتیل ۲- [۵- (۲- متوکسی فنیل- ۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۸-۱)..... ۶۹
- ۴-۶-۹- تهیه دی متیل ۲- [۵- (۲- فلورو فنیل- ۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۹-۱)..... ۷۰
- ۴-۶-۱۰- تهیه دی اتیل ۲- [۵- (۲- فلورو فنیل-۱،۳- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل- $\lambda$ -فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۱۰-۱)..... ۷۲
- ۴-۷- بررسی امکان واکنش ویتینگ درون مولکولی..... ۷۶

- ۸-۴- تحلیل طیفی مشتقات ۲-آریل-۳،۱-دی اکسان-۶،۴- دی اون..... ۷۷
- ۱-۸-۴- تحلیل طیفی ۲- فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب a)..... ۷۷
- ۲-۸-۴- تحلیل طیفی ۲- (۴- کلرو فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب b)..... ۷۸
- ۳-۸-۴- تحلیل طیفی ۲- (۴- متیل فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب c)..... ۷۸
- ۴-۸-۴- تحلیل طیفی ۲- (۴- متوکسی فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب d)..... ۷۹
- ۵-۸-۴- تحلیل طیفی ۲- (۴- فلوئورو فنیل)-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون (ترکیب e)..... ۷۹
- ۹-۴- تحلیل طیفی ایلیدهای فسفر به دست آمده..... ۸۰
- ۱-۹-۴- تحلیل طیفی دی متیل ۲- [۵- (۲- فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل -<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۱-۱)..... ۸۰
- ۲-۹-۴- تحلیل طیفی دی اتیل ۲- [۵- (۲- فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۲-۱)..... ۸۲
- ۳-۹-۴- تحلیل طیفی دی متیل ۲- [۵- (۲- کلرو فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۳-۱)..... ۸۴
- ۴-۹-۴- تحلیل طیفی دی اتیل ۲- [۵- (۲- کلرو فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۴-۱)..... ۸۴
- ۵-۹-۴- تحلیل طیفی دی متیل ۲- [۵- (۲- متیل فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۵-۱)..... ۸۵
- ۶-۹-۴- تحلیل طیفی دی اتیل ۲- [۵- (۲- متیل فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۶-۱)..... ۸۶
- ۷-۹-۴- تحلیل طیفی دی متیل ۲- [۵- (۲- متوکسی فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۷-۱)..... ۸۶
- ۸-۹-۴- تحلیل طیفی دی اتیل ۲- [۵- (۲- متوکسی فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۸-۱)..... ۸۷
- ۹-۹-۴- تحلیل طیفی دی متیل ۲- [۵- (۲- فلوئورو فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۹-۱)..... ۸۸
- ۱۰-۹-۴- تحلیل طیفی دی اتیل ۲- [۵- (۲- فلوئورو فنیل-۳،۱- دی اکسان-۶،۴- دی اون)]-۳- (تری فنیل-<sup>۵</sup>λ - فسفانیلیدن) - سوکسینات: (شماره ۱۰-۱)..... ۸۹
- ۱۱-۴- مطالعه طیف پویای ایلیدهای به دست آمده..... ۸۹

## فصل پنجم: بخش تجربی ۲

- ۹۴-۱-۵- هدف تحقیق.....
- ۹۷-۲-۵- مواد و دستگاه‌های به کار برده شده در تهیه و شناسایی فرآورده‌ها.....
- ۹۷-۳-۵- روش تهیه ملروم اسید.....
- ۹۷-۴-۵- تهیه مشتق‌های آلکیلیدن ملروم اسید.....
- ۹۷-۱-۴-۵- تهیه ایزوپروپیلیدن ملروم اسید.....
- ۹۸-۲-۴-۵- تهیه سیکلوپنتیلیدن ملروم اسید.....
- ۹۸-۳-۴-۵- تهیه سیکلو هگزیلیدن ملروم اسید.....
- ۹۹-۵-۵- تهیه مشتق‌های هیدرازینی.....
- ۹۹-۱-۵-۵- تهیه  $N-t$  بوتیل-۲- (۱- (۲،۴- دی نیترو فنیل)-۳،۵- دی اکسو پیرازولیدین-۴- ایل) پروپان آمید (ترکیب ۲-۱).....
- ۱۰۰-۲-۵-۵- تهیه  $N-t$  بوتیل-۱- (۱- (۲،۴- دی نیترو فنیل)-۳،۵- دی اکسوپیرازولیدین-۴- ایل) سیکلوپنتان کربوکسامید (ترکیب ۲-۲).....
- ۱۰۱-۳-۵-۵- تهیه  $N-t$  بوتیل-۱- (۱- (۲،۴- دی نیترو فنیل)-۳،۵- دی اکسوپیرازولیدین-۴- ایل) سیکلو هگزان کربوکسامید (ترکیب ۲-۳).....
- ۱۰۲-۴-۵-۵- تهیه ۲- متیل-۱- (۱- (۲،۴- دی نیترو فنیل)-۳،۵- دی اکسو پیرازولیدین-۴- ایل)- $N$  (توسیل متیل) پروپان آمید (ترکیب ۲-۴).....
- ۱۰۳-۵-۵-۵- تهیه ۱- (۱- (۲،۴- دی نیترو فنیل)-۳،۵- دی اکسو پیرازولیدین-۴- ایل)- $N$  (توسیل متیل) سیکلو پنتان کربوکسامید (ترکیب ۲-۵).....
- ۱۰۵-۶-۵-۵- تهیه ۱- (۱- (۲،۴- دی نیترو فنیل)-۳،۵- دی اکسو پیرازولیدین-۴- ایل)- $N$  (توسیل متیل) سیکلو هگزان کربوکسامید (ترکیب ۲-۶).....
- ۱۰۸-۶-۵- سازوکار تهیه ملروم اسید.....
- ۱۰۸-۷-۵- سازوکار تهیه مشتق‌های آلکیلیدن ملروم اسید.....
- ۱۰۸-۸-۵- بررسی ساختار محصول و مکانیسم پیشنهادی.....
- ۱۱۲-۹-۵- تحلیل طیفی مشتق‌های هیدرازینی تهیه شده.....



- ۵-۹-۱- تحلیل طیفی  $t-N$  - بوتیل-۲ - (۱) - (۲،۴) - دی نیترو فنیل) - (۳،۵) - دی اکسو پیرازولیدین - (۴ - ایل) پروپان آمید (ترکیب ۱-۲)..... ۱۱۲
- ۵-۹-۲- تحلیل طیفی  $t-N$  - بوتیل - ۱ - (۱) - (۲،۴) - دی نیترو فنیل) - (۳،۵) - دی اکسو پیرازولیدین - (۴ - ایل) سیکلوپنتان کربوکسامید (ترکیب ۲-۲)..... ۱۱۳
- ۵-۹-۳- تحلیل طیفی  $t-N$  - بوتیل - ۱ - (۱) - (۲،۴) - دی نیترو فنیل) - (۳،۵) - دی اکسو پیرازولیدین - (۴ - ایل) سیکلو هگزان کربوکسامید (ترکیب ۳-۲)..... ۱۱۴
- ۵-۹-۴- تحلیل طیفی ۲ - متیل - ۱ - (۱) - (۲،۴) - دی نیترو فنیل) - (۳،۵) - دی اکسو پیرازولیدین - (۴ - ایل) -  $N$  (توسیل متیل) پروپان آمید (ترکیب ۴-۲)..... ۱۱۴
- ۵-۹-۵- تحلیل طیفی ۱ - (۱) - (۲،۴) - دی نیترو فنیل) - (۳،۵) - دی اکسو پیرازولیدین - (۴ - ایل) -  $N$  (توسیل متیل) سیکلو پنتان کربوکسامید (ترکیب ۵-۲)..... ۱۱۶
- ۵-۹-۶- تحلیل طیفی ۱ - (۱) - (۲،۴) - دی نیترو فنیل) - (۳،۵) - دی اکسو پیرازولیدین - (۴ - ایل) -  $N$  (توسیل متیل) سیکلو هگزان کربوکسامید (ترکیب ۶-۲)..... ۱۱۶

## بحث و نتیجه گیری

### پیوست

### منابع



## ۱ - مقدمه

امروزه سنتز در شیمی آلی به درجه بالایی از مهارت و تنوع رسیده است. وقتی سنتز استریکنین وودوارد<sup>۱</sup> با سنتزهای جدید مقایسه می شود، به وضوح این اختلاف قابل مشاهده است [۱]. در حالیکه وودوارد، استریکنین را در ۲۸ مرحله سنتزی با بازده  $10^{-5} \times 6\%$  به دست آورد، گروه ماگنوس<sup>۲</sup>، اورمن<sup>۳</sup> و راول<sup>۴</sup> توانستند این ترکیب پیچیده را در مراحل سنتزی کمتر و با بازده  $10^3$  تا  $10^4$  برابر بیشتر به دست آورند [۲].

در دو دهه اخیر، به دلیل توسعه علوم زیست شناختی مولکولی و ابداع روش های سنتز جدید، سرعت ساخت داروهای جدید به طور محسوسی افزایش پیدا کرده است. بسیاری از داروهای مورد استفاده هنوز مولکول های سنتزی کوچکی هستند که اغلب شامل حلقه های هتروسیکل هستند. بنابراین توسعه روش های جدید، سریع و آسان برای تمرکز بر روی این ترکیب ها برای شیمیدان های دارویی و سنتزی بسیار مهم است [۳،۴]. بدون شک یکی از مناسبترین روش ها استفاده از واکنش های چند جزئی<sup>۵</sup> (MCRs) است که به عنوان ابزاری قوی برای تهیه سریع و متنوع مولکول ها شناخته شده است. طراحی و توسعه واکنش های چند جزئی جدید برای تهیه هتروسیکل ها و ترکیب های دارویی، توجه بسیاری را به سوی خود جلب کرده است [۲].

به روش مرسوم در سنتز آلی پیوندهای خاص در روش گام به گام تشکیل می شوند. این روش اغلب شامل جداسازی و خالص سازی حدواسطها و تغییر شرایط واکنش برای مرحله سنتزی بعدی است

<sup>1</sup> Woodward's strychnine synthesis

<sup>2</sup> Magnus

<sup>3</sup> Overman

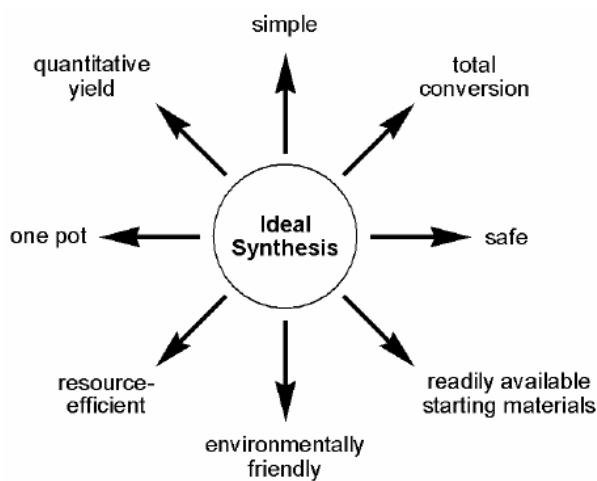
<sup>4</sup> Rawal

<sup>5</sup> Multicomponent reactions

[۵]. در سنتزهای چند مرحله ای پیچیدگی روش ساخت به نسبت تعداد مراحل افزایش پیدا می کند و این مسئله روی عملیات خالص سازی و جداسازی اثر می گذارد.

## ۱ ۴- واکنش های چند جزئی، دسته خاصی از واکنش های تاندم<sup>۱</sup>

سنتز مطلوب<sup>۲</sup> (شکل ۱) باید در مراحل کمتر، ساده، ایمن، با بازده خوب و با استفاده از مواد سازگار با محیط به محصول مورد انتظار برسد [۵،۲]. در سال های اخیر بسیاری از گروه های تحقیقاتی برای تحقق سنتز مطلوب با توسعه روش های جدید برای ساخت مولکول های پیچیده که در آن ها چندین پیوند در زنجیره ای از مراحل بدون نیاز به جداسازی حدواسط ها شکل می گیرند تلاش کردند. واکنش هایی که با این عقیده تطابق دارند واکنش های تاندم هستند [۶] که اجازه سنتز مساعد محیطی و اقتصادی را برای دسته بزرگی از مولکول های آلی فراهم می سازد.



شکل ۱- ویژگی های عمومی سنتز مطلوب

<sup>1</sup> Tandem

<sup>2</sup> Ideal synthesis

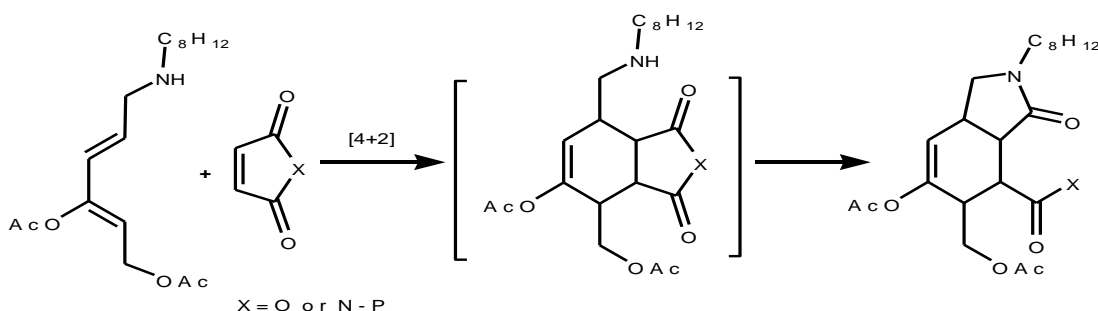
۳ نوع واکنش تاندم پیشنهاد شده است [۷] :

(۱) واکنش های آبشاری<sup>۱</sup>

(۲) واکنش های پیاپی یا نتیجه ای<sup>۲</sup>

(۳) واکنش های متوالی<sup>۳</sup>

در واکنش های آبشاری، هر مرحله ی واکنش سبب تغییر ساختاری مورد نیاز برای مرحله بعدی واکنش می شود. واکنش کلی بدون تغییر شرایط واکنش یا افزودن واکنشگر خارجی انجام می شود. حدواسط ها در این نوع از واکنش قابل جداسازی نیستند [۸،۵] (شکل ۲).



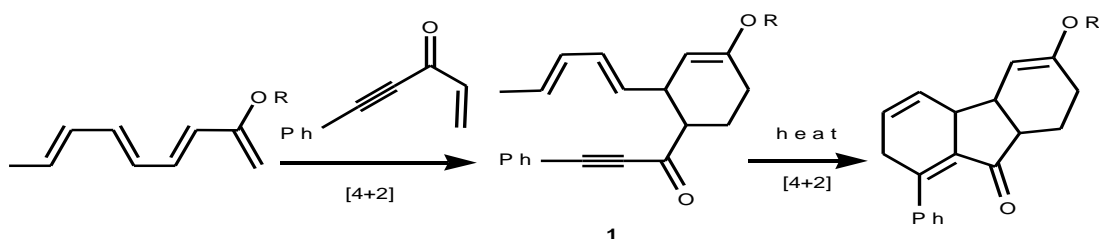
شکل ۲- نمونه ای از واکنش آبشاری

واکنش پیاپی با واکنش آبشاری متفاوت است، به این صورت که حدواسط ها قابل جداسازی هستند. حدواسط شامل گروه عاملی موردنیاز، مرحله دوم واکنش را سپری می کند، البته نور و گرما برای غلبه بر سد انرژی فعالسازی و پیشرفت واکنش موردنیاز است. به عنوان مثال در واکنش نشان داده شده در شکل ۳ حدواسط (۱) می تواند جدا شود، اما به کار بردن گرما سبب انجام حلقه زایی دیلز-آلدر دوم می شود [۹،۵].

<sup>1</sup> Cascade or Domino reaction

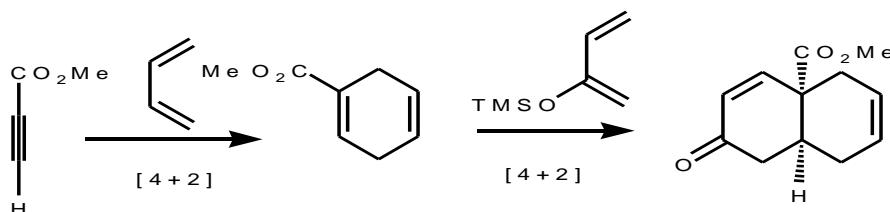
<sup>2</sup> Consecutive reaction

<sup>3</sup> Sequential reaction



شکل ۳- نمونه ای از واکنش پیاپی

در واکنش‌های نوع سوم تاندم، گروه‌های عاملی که در مرحله اول واکنش ایجاد می‌شوند حدواسط برای مرحله بعدی واکنش را فراهم می‌کنند. هر چند این نوع واکنش‌ها نیاز به افزایش جزء خارجی برای پیشرفت فرایند تاندم را دارند [۵، ۱۰]. در این نوع واکنش حدواسط می‌تواند جدا شود اما این کار ضروری نیست (شکل ۴). یک دسته خاص از واکنش‌های متوالی واکنش‌های چند جزئی هستند.



شکل ۴- نمونه ای از واکنش متوالی

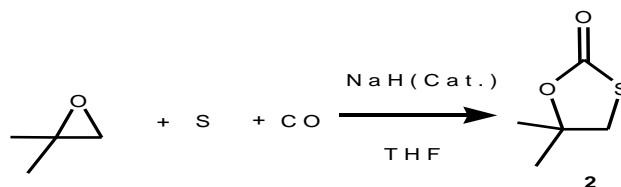
## ۱ ۴- تعریف واکنش‌های چند جزئی

واکنش‌های چند جزئی به عنوان واکنش‌های تک مرحله ای تعریف می‌شوند که در آن سه جزء یا بیشتر برای تشکیل محصول واکنش می‌دهند، به طوری که از تمامی واکنشگرها قطعه‌هایی در حدواسط و فراورده موجود بوده یا اثر کاتالیزوری آن‌ها نمایان می‌باشد [۲، ۵، ۱۱].

واکنش چند جزئی به دلیل سرعت عمل و بازده بالا، کم بودن زمان واکنش، ارزان بودن، تنوع عمل، گزینش پذیری، کمی اثرهای جانبی زیست محیطی و اقتصاد اتمی<sup>۱</sup> (تعداد اتم‌های به کار رفته در واکنش و تعداد اتم‌های موجود در محصول اصلی را اقتصاد اتمی گویند) بالا بسیار مورد توجه هستند [۱۲،۹]. این واکنش‌ها به دلیل تک مرحله ای بودن و کاربرد آسان‌تر شباهت زیادی به سنتز مطلوب دارند [۱۴،۱۳،۲].

#### ۱-۴ دسته بندی واکنش‌های چند جزئی

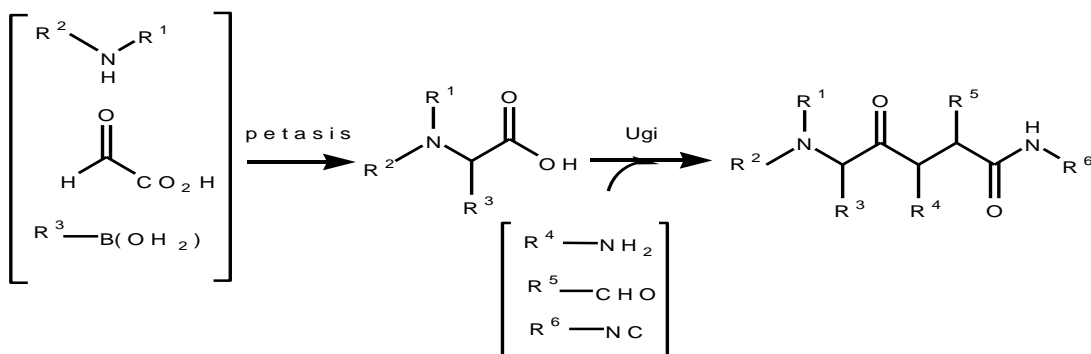
دسته بندی‌های مختلفی برای واکنش‌های چند جزئی ممکن است، برای مثال دسته بندی برطبق تغییرپذیری، مکانیسم یا اجزای درگیر در واکنش. به عنوان مثال اگر چه سنتز سه جزئی نشان داده شده در شکل ۵، ۱-۳-گزامتیولان-۲-اون (۲) را با بازده خوب و در یک مرحله و در شرایط ملایم می دهد [۱۵]، این مثالی از واکنش چند جزئی با تغییرپذیری پایین است، زیرا فقط استخلاف‌های روی اپوکسید می توانند تغییر کنند، در حالی که اجزای دیگر ثابت هستند (شکل ۵).



شکل ۵- واکنش چند جزئی با تغییر پذیری کم

<sup>1</sup> Atom Economy

به عبارت دیگر، واکنش های چند جزئی با تغییرپذیری بالا، مانند واکنش پتاسیس-یوگی<sup>۱</sup> که در شکل ۶ نشان داده شده است [۱۶]، تغییرپذیری بالایی دارند، زیرا در این روش هم پیچیدگی و هم تنوع بالایی در محصول وجود دارد.



شکل ۶- واکنش Petasis-Ugi

براساس مکانیسم، واکنش های چند جزئی به ۳ دسته تقسیم می شوند [۱۲،۵،۲] (جدول ۱):  
**MCR نوع I:** مواد اولیه، حدواسط و محصولات در تعادل با یکدیگر هستند. اگر تغییر حالتی در یکی از آن ها به وجود آید، بازده از ۰ تا ۱۰۰٪ تغییر می کند. محصول اغلب به صورت مخلوط با مواد اولیه و حدواسط ها به دست می آید. یک نوع معروف MCR نوع I واکنش استرکر<sup>۲</sup> است.

MCR type	General reaction equation
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \longrightarrow P$
III	$A + B \longrightarrow C \longrightarrow D \dots O \longrightarrow P$

جدول ۱- دسته بندی واکنش های چند جزئی بر اساس مکانیسم واکنش

<sup>1</sup> Petasis-Ugi

<sup>2</sup> Sttrecer



**MCR نوع II :** مجموعه متوالی از واکنش‌های برگشت پذیر است که با یک مرحله واکنش برگشت ناپذیر به پایان می‌رسد. در این واکنش‌ها تعادل کلی واکنش به سمت محصول نهایی که برگشت ناپذیر است، هدایت می‌شود. مرحله آخر اغلب شامل یک واکنش با گرمادهی بالا مانند آروماتیسیته شدن، بسته شدن حلقه یا اکسید شدن  $C^{II}$  به  $C^{IV}$  در ایزوسیانیدهاست.

**MCR نوع III :** که در آن همه مراحل واکنش برگشت ناپذیرند. برخی از آن‌ها گاهی واکنش‌های شیمیایی و بیوشیمیایی هستند که در محیط‌های زنده پیرامون ما اتفاق می‌افتند.

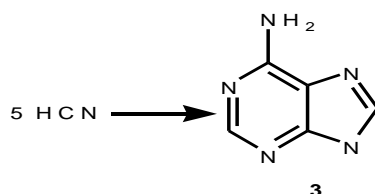
اغلب واکنش‌های چند جزئی از نوع II هستند مانند واکنش بیگینلی. این برگشت ناپذیری مرحله آخر سبب جلوگیری از تشکیل محصول جانبی نمی‌شود. هرچند اغلب واکنش‌های جانبی ممکن برگشت پذیرند، بنابراین محصول تشکیل شده برگشت ناپذیر، غالب است.

همچنین واکنش‌های چند جزئی می‌توانند براساس گروه‌های عاملی درگیر در واکنش دسته بندی شوند، به عنوان مثال واکنش‌های چند جزئی برپایه ایمین‌ها، واکنش‌های چند جزئی برپایه ایزوسیانیدها (IMCR) و واکنش‌های چند جزئی برپایه کاربن‌ها را می‌توان نام برد. بسیاری از واکنش‌های چند جزئی شناخته شده جزء دسته اول هستند، زیرا مرحله اول شامل تراکم آمین باآلدئید یا کتون و تشکیل ایمین می‌باشد. یکی از واکنش‌های چند جزئی معروف، واکنش چهار جزئی یوگی است که هم به دسته واکنش‌های چند جزئی برپایه ایمین‌ها و هم به دسته واکنش‌های چند جزئی برپایه ایزوسیانیدها تعلق دارد.

## ۱ ۵ - تاریخچه واکنش‌های چند جزئی

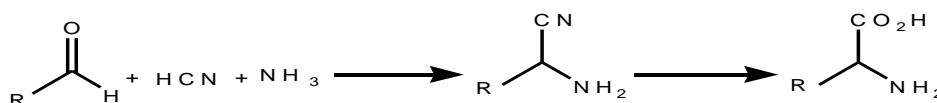
مفهوم MCR در طبیعت ناشناخته نیست. به عنوان مثال به نظر می‌رسد که آدنین (۳)، بزرگترین

جزء DNA و RNA به وسیله تراکم ۵ مولکول HCN تشکیل شده است (شکل ۷).



شکل ۷- سنتز آدنین

سنتز استرکر  $\alpha$ -آمینو اسیدها به وسیله  $\alpha$ -آمینوسیانیدها برای اولین بار در سال ۱۸۵۰ انتشار یافت و عموماً به عنوان اولین واکنش چندجزئی مطرح می‌شود. سنتز شناخته شده استرکر، شامل تشکیل  $\alpha$ -آمینونیتریل‌ها از آلدئیدها، HCN و  $\text{NH}_3$  در یک مرحله است. به دنبال آن هیدرولیز این حدواسط با ارزش، آمینواسیدها را نتیجه می‌دهد [۱۸، ۱۷، ۲] (شکل ۸).



شکل ۸- سنتز استرکر

هرچند، ۱۲ سال قبل از استرکر، لورنت<sup>۱</sup> و گرهارد<sup>۲</sup> در واکنش روغن بادام تلخ و آمونیاک محصولی با حلالیت ناچیز را جدا کردند که به عنوان یک واکنش چندجزئی نمود داشت [۱۹].

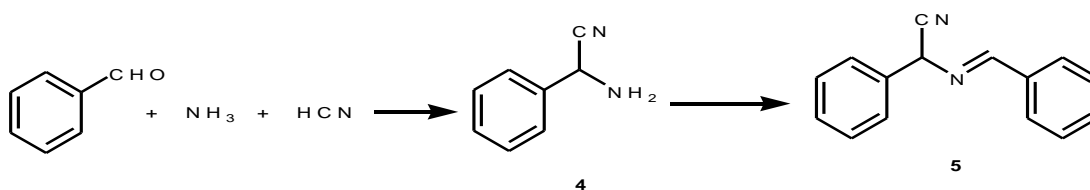
در این واکنش محصول واکنش هیدروسیانیک اسید و بنزالدئید با آمونیاک واکنش داده و آمینو بنزیل سیانید (۴) را می‌دهد که با بنزالدئید باز شیفی را می‌دهد که بنزوئیل ازوتاید (۵) نامیده

<sup>1</sup> Laurent

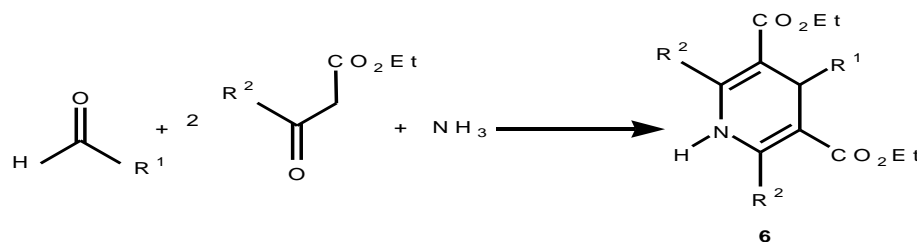
<sup>2</sup> Gerhardt

<sup>3</sup> Hantzsch

می شود (شکل ۹)



واکنش چند جزئی بعدی کار هانش<sup>۳</sup> در سال ۱۸۸۲ بود. او دی هیدروپیریدین های با استخلاف متقارن (۶) را از آمونیاک، آلدئیدها و دو اکی والان از  $\beta$ -کتواسترها سنتز کرد [۱۹] (شکل ۱۰).

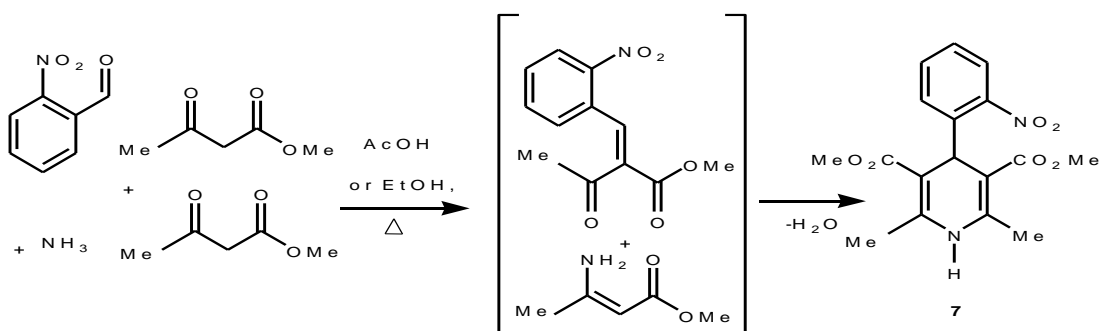


دو مولکول استواستیک استر در این تبدیل شرکت دارند، یکی از آن ها در یک تراکم نووناگل<sup>۱</sup> با آلدئید واکنش می دهد و دیگری با آمونیاک حدواسطی از نوع انامین می دهد که به دنبال آن با حلقه زایی و حذف آب هتروسیکل موردنظر را می دهد [۲۰]. با توجه به سادگی روش و در دسترس بودن مواد اولیه این روش به طور گسترده ای در سنتز مشتقات جدید هتروسیکل با خواص دارویی به کار می رود. برای مثال نیفیدیپین<sup>۲</sup> (۷) در سال ۱۹۷۷ با این روش سنتز شد [۲۲،۲۱] (شکل ۱۱).

<sup>1</sup> Knovenaegel

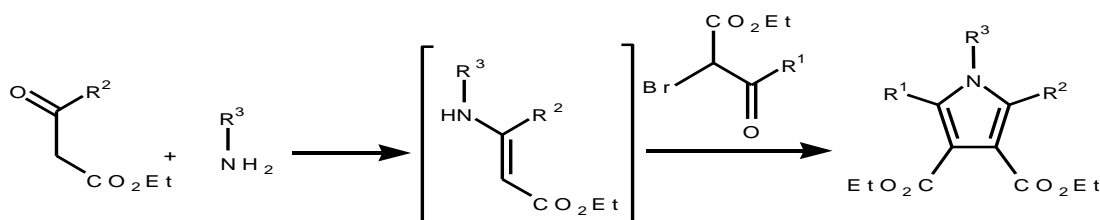
<sup>2</sup> Nifedipine

جانشینی آمونیاک با آمونیوم استات اجازه سنتز مناسب ترکیبات هانش تحت شرایط ملایم و بدون حلال را می دهد [۲۳].



شکل ۱۱- سنتز نیفدیپین

سنتز بعدی به وسیله هانش در واکنش های چند جزئی، سنتز پیرول ها به وسیله آمین های نوع اول،  $\beta$ -کتو استرها و  $\beta$ -کتواسترهای هالوژنه شده بود [۲۰] (شکل ۱۲).



شکل ۱۲- سنتز پیرول ها توسط هانش

واکنش بیگینلی<sup>۱</sup> واکنش سه جزئی کاتالیست شده با اسید است بین آلدئیدها،  $\beta$ -کتواسترها و اوره که تتراهیدروپیپریمیدونها (۸) را تولید می کند که خواص دارویی دارند (شکل ۱۳). این واکنش برای اولین بار در سال ۱۸۹۳ گزارش شد و توجه زیادی را به خود جلب کرد، زیرا محصول نهایی

<sup>1</sup> Biginelli