

بسم الله الرحمن الرحيم

سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از واکنش‌های چند جزئی و کاتالیست‌های

جدید شناخته شده در شرایط سبز

توسط:

محمد علی بدائی فرد

پایان نامه

ارائه شده به مدیریت تحصیلات تکمیلی به عنوان بخشی از فعالیت‌های

تحصیلی لازم برای اخذ درجه دکتری

در رشته شیمی (گرایش آلی)

از

دانشگاه اراک

اراک-ایران

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با نمره ^{۲۰} ~~بسیار~~ ^{عالی} درجه ~~عالی~~...

دکتر اکبر مبینی خالدي (استاد راهنما)..... دانشیار

دکتر ناصر فروغی فر (استاد راهنما)..... استاد

دکتر خلیل فقیهی (استاد مشاور)..... دانشیار

دکتر محمد علی زلفی گل (دانشگاه بوعلی سینا)..... استاد

دکتر پیمان صالحی (دانشگاه شهید بهشتی)..... استاد

دکتر علیرضا کریمی (دانشگاه اراک)..... استادیار

دکتر وحید مهدوی (دانشگاه اراک)..... استادیار

بهمن ۱۳۸۸

چکیده

سنتز ترکیبات هتروسیکل در آب به عنوان محیط واکنش و همچنین در محیط عاری از حلال از اهمیت روز افزونی در شیمی و علوم محیطی برخوردار شده است.

بر این اساس سنتز مشتقات پلی هیدروکینولین در حضور مقدار کاتالیتیک از معرف سیلیکا سولفوریک اسید (SSA) با استفاده از آلدهیدهای مختلف آروماتیک، آلیفاتیک و هتروسیکلیک تحت دو شرایط متفاوت انجام شد. واکنش تحت شرایط گرمایی و در دمای 60°C به خوبی پیش رفته و محصولات با بازده بالایی جداسازی گردیدند. همچنین با استفاده از امواج ریز موج روشی به صرفه از لحاظ انرژی برای سنتز این ترکیبات استفاده شد که زمان انجام واکنش را به مقدار قابل ملاحظه‌ای کاهش داد (طرح ۱).

تهیه ۳،۲-دی هیدرو کینازولین- $(1H)4$ -اون‌های تک استخلافی و دو استخلافی از واکنش ایزاتوئیک انیدرید، آلدهیدهای مختلف، آمونیوم استات یا آمین‌های نوع اول در حلال آب و در حضور مقدار کاتالیتیک از تترا بوتیل آمونیوم برمید (TBAB) انجام گردید. در این واکنش محصولات با راندمان خوب و در مدت زمان کم سنتز شدند.

این واکنش در محیط عاری از حلال و در دمای 105°C نیز انجام شد و نتایج خوبی به دست آمد (طرح ۲).

واکنش تک ظرف و سه جزئی در محیط آبی برای سنتز مشتقات تترا هیدرو بنزو[b] پیران و پیرانو[2,3-d] پیریمیدین به کار رفته است. در این فرایند از آلوم که کاتالیستی ملایم و کارآمد می‌باشد، استفاده گردید. واکنش‌ها در دمای 80°C انجام گرفته و همزدن شدید برای پیشرفت واکنش لازم می‌باشد (طرح ۳).

مشتقات اکسیندول و اسپیرواکسیندول به دلیل اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی از اهمیت فراوانی برخوردارند. برخی مشتقات اسپیرو اکسیندول از واکنش اسیدهای

کربنی (دیمدون، باربیتوریک اسید، ۴-هیدروکسی کومارین، ۲-هیدروکسی-۱،۴-نفتوکینون) مالونیتریل یا مالونیک اسید استر و مشتقات آیزاتین در حلال آب و در حضور تترا بوتیل آمونیوم برمید با موفقیت سنتز شدند. راندمان این واکنش‌ها مطلوب بوده و تعدادی از محصولات سنتز شده جدید می‌باشند (طرح ۴ و ۵).

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	فهرست.....
VIII.....	چکیده.....
X.....	طرح کار.....
XI.....	جدول نمادها.....

فصل اول: مقدمه

۱.....	۱-۱- واکنش‌های چند جزئی.....
۲.....	۱-۱-۱- تاریخچه واکنش‌های چند جزئی.....
۶.....	۱-۲- واکنش‌های چند جزئی کاتالیز شده با اسید، باز یا کاتالیزور.....
۸.....	۲-۱- شیمی سبز.....
۸.....	۱-۲-۱- تعریف و اصول شیمی سبز.....
۱۰.....	۲-۲-۱- واکنش‌های سنتز شیمیایی در محیط آب.....
۱۰.....	۱-۲-۲-۱- آب: حلال سبز و زیست سازگار.....
۱۲.....	۲-۲-۲-۱- انواع سنتزهای شیمیایی در آب.....
۱۶.....	۳-۱- پلی هیدروکینولین‌ها.....
۱۶.....	۱-۳-۱- خواص و کاربرد.....
۱۷.....	۲-۳-۱- روشهای سنتز پلی هیدروکینولین.....
۲۲.....	۴-۱- کینازولین و کینازولینون.....
۲۲.....	۱-۴-۱- خواص و کاربرد.....
۲۳.....	۲-۴-۱- روشهای سنتز کینازولینون‌ها.....
۲۸.....	۵-۱- تترا هیدرو بنزوپیران.....
۲۸.....	۱-۵-۱- خواص و کاربدها.....
۲۸.....	۲-۵-۱- روشهای سنتز تترا هیدرو بنزوپیران.....

۳۱	۶-۱- پیرانو پیریمیدینون‌ها.....
۳۱	۱-۶-۱- خواص و کاربرد.....
۳۲	۲-۶-۱- روشهای سنتز پیرانوپیریمیدینون‌ها.....
۳۵	۷-۱- اسپيرو اکسیندول‌ها.....
۳۵	۱-۷-۱- خواص و کاربرد.....
۳۶	۲-۷-۱- روشهای سنتز اسپيرو اکسیندول.....

فصل دوّم: بخش تجربی

۴۳	۱-۲- مواد مصرفی و تجهیزات.....
۴۴	۲-۲- تهیه پلی هیدرو کینولین‌ها.....
	۲-۲-۲- روش عمومی تهیه پلی هیدرو کینولین‌ها تحت شرایط بدون حلال و گرمایی (روش A).....
۴۵	۳-۲- تهیه ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها.....
۵۰	۱-۳-۲- روش عمومی تهیه ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها تحت شرایط گرمایی و بدون حلال (روش A).....
	۲-۳-۲- روش عمومی تهیه ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها تحت شرایط گرمایی و حلال آب (روش B).....
۵۱	۴-۲- تهیه تتراهیدرو بنزو [b]پیران‌ها و پیرانو [2,3-d]پیریمیدینون‌ها.....
	۱-۴-۲- روش عمومی تهیه تتراهیدرو بنزو [b]پیران‌ها تحت شرایط گرمایی و حلال آب.....
۵۴	۲-۴-۲- روش عمومی تهیه پیرانو [2,3-d]پیریمیدینون‌ها تحت شرایط گرمایی و حلال آب.....
۵۸	۵-۲- تهیه مشتقات اسپيرو اکسیندول‌ها.....
۶۰	۱-۵-۲- روش عمومی تهیه مشتقات اسپيرو اکسیندول‌ها تحت شرایط گرمایی و حلال آب.....
۶۱	۲-۵-۲- روش عمومی تهیه مشتقات اسپيرو اکسیندول‌ها تحت شرایط گرمایی و حلال آب.....

بدون حلال..... ۶۲

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۳- اهداف تحقیق..... ۶۸

۲-۳- پلی هیدروکینولین ها..... ۶۸

۳-۳- ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-(۱H)-اون ها..... ۷۶

۴-۳- تتراهیدرو بنزو [b] پیران ها و پیرانو [2,3-d] پیریمیدینون ها..... ۸۲

۵-۳- اسپرو اکسیندول ها..... ۹۰

فصل چهارم: طیف ها

شکل ۱-۴: طیف FT-IR قرص KBr..... ۱۰۱

شکل ۲-۴: طیف ¹H-NMR دی متیل سولفو کساید دو تره (DMSO-d₆)..... ۱۰۲

شکل ۳-۴: طیف IR ترکیب **1a**..... ۱۰۳

شکل ۴-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1a** در حلال DMSO-d₆..... ۱۰۴

شکل ۵-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1a** (باز شده)..... ۱۰۵

شکل ۶-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1a** (باز شده)..... ۱۰۶

شکل ۷-۴: طیف IR ترکیب **1g**..... ۱۰۷

شکل ۸-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1g** در حلال DMSO-d₆..... ۱۰۸

شکل ۹-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1g** (باز شده)..... ۱۰۹

شکل ۱۰-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1g** (باز شده)..... ۱۱۰

شکل ۱۱-۴: طیف IR ترکیب **1h**..... ۱۱۱

شکل ۱۲-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1h** در حلال DMSO-d₆..... ۱۱۲

شکل ۱۳-۴: طیف ¹H-NMR ترکیب **1h** (باز شده)..... ۱۱۳

شکل ۱۴-۴: طیف ¹³C-NMR ترکیب **1h** در حلال DMSO-d₆..... ۱۱۴

شکل ۱۵-۴: طیف ¹³C-NMR ترکیب **1h** (باز شده)..... ۱۱۵

۱۱۶.....	شکل ۴-۱۶: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1h (باز شده)
۱۱۷.....	شکل ۴-۱۷: طیف IR ترکیب 1n
۱۱۸.....	شکل ۴-۱۸: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1n در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۱۹.....	شکل ۴-۱۹: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1n (باز شده)
۱۲۰.....	شکل ۴-۲۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1n (باز شده)
۱۲۱.....	شکل ۴-۲۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1n (باز شده)
۱۲۲.....	شکل ۴-۲۲: طیف IR ترکیب 3b
۱۲۳.....	شکل ۴-۲۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3b در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۲۴.....	شکل ۴-۲۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3b (باز شده)
۱۲۵.....	شکل ۴-۲۵: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 3b در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۲۶.....	شکل ۴-۲۶: طیف IR ترکیب 3k
۱۲۷.....	شکل ۴-۲۷: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3k در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۲۸.....	شکل ۴-۲۸: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3k (باز شده)
۱۲۹.....	شکل ۴-۲۹: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب در حلال $\text{DMSO-}d_6$ 3k
۱۳۰.....	شکل ۴-۳۰: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 3k (باز شده قسمت حلال)
۱۳۱.....	شکل ۴-۳۱: طیف IR ترکیب 3o
۱۳۲.....	شکل ۴-۳۲: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3o در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۳۳.....	شکل ۴-۳۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3o (باز شده)
۱۳۴.....	شکل ۴-۳۴: طیف IR ترکیب 3s
۱۳۵.....	شکل ۴-۳۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3s در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۳۶.....	شکل ۴-۳۶: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3s (باز شده)
۱۳۷.....	شکل ۴-۳۷: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 3s (باز شده)
۱۳۸.....	شکل ۴-۳۸: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 3s در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۳۹.....	شکل ۴-۳۹: طیف IR ترکیب 4b
۱۴۰.....	شکل ۴-۴۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4b در حلال $\text{DMSO-}d_6$

۱۴۱	شکل ۴-۴۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4b (باز شده).....
۱۴۲	شکل ۴-۴۲: طیف IR ترکیب 4f
۱۴۳	شکل ۴-۴۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4f در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۴۴	شکل ۴-۴۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4f (باز شده).....
۱۴۵	شکل ۴-۴۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4f (باز شده).....
۱۴۶	شکل ۴-۴۶: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 4f در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۴۷	شکل ۴-۴۷: طیف IR ترکیب 5a
۱۴۸	شکل ۴-۴۸: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 5a در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۴۹	شکل ۴-۴۹: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 5a (باز شده).....
۱۵۰	شکل ۴-۵۰: طیف IR ترکیب 5d
۱۵۱	شکل ۴-۵۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 5d در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۵۲	شکل ۴-۵۲: طیف IR ترکیب 6a
۱۵۳	شکل ۴-۵۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6a در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۵۴	شکل ۴-۵۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6a (باز شده).....
۱۵۵	شکل ۴-۵۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6a (باز شده).....
۱۵۶	شکل ۴-۵۶: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 6a در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۵۷	شکل ۴-۵۷: طیف IR ترکیب 6c
۱۵۸	شکل ۴-۵۸: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6c در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۵۹	شکل ۴-۵۹: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6c (باز شده).....
۱۶۰	شکل ۴-۶۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6c (باز شده).....
۱۶۱	شکل ۴-۶۱: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 6c در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۶۲	شکل ۴-۶۲: طیف IR ترکیب 6d
۱۶۳	شکل ۴-۶۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6d در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۶۴	شکل ۴-۶۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6d (باز شده).....
۱۶۵	شکل ۴-۶۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6d (باز شده).....

۱۶۶	شکل ۴-۶۶: طیف IR ترکیب 7b
۱۶۷	شکل ۴-۶۷: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 7b در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۶۸	شکل ۴-۶۸: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 7b در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۶۹	شکل ۴-۶۹: طیف IR ترکیب 8a
۱۷۰	شکل ۴-۷۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8a در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۷۱	شکل ۴-۷۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8a (باز شده).....
۱۷۲	شکل ۴-۷۲: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8a (آب دوتره).....
۱۷۳	شکل ۴-۷۳: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 8a در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۷۴	شکل ۴-۷۴: طیف IR ترکیب 8c
۱۷۵	شکل ۴-۷۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8c در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۷۶	شکل ۴-۷۶: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8c (باز شده).....
۱۷۷	شکل ۴-۷۷: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 8c در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۷۸	شکل ۴-۷۸: طیف IR ترکیب 8e
۱۷۹	شکل ۴-۷۹: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8e در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۸۰	شکل ۴-۸۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8e (باز شده).....
۱۸۱	شکل ۴-۸۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 8e (باز شده).....
۱۸۲	شکل ۴-۸۲: طیف IR ترکیب 9b
۱۸۳	شکل ۴-۸۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 9b در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۸۴	شکل ۴-۸۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 9b (باز شده).....
۱۸۵	شکل ۴-۸۵: طیف IR ترکیب 9c
۱۸۶	شکل ۴-۸۶: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 9c در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۸۷	شکل ۴-۸۷: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 9c (باز شده).....
۱۸۸	شکل ۴-۸۸: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 9c در حلال $\text{DMSO-}d_6$
۱۸۹	شکل ۴-۸۹: طیف IR ترکیب 9e
۱۹۰	شکل ۴-۹۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 9e در حلال $\text{DMSO-}d_6$

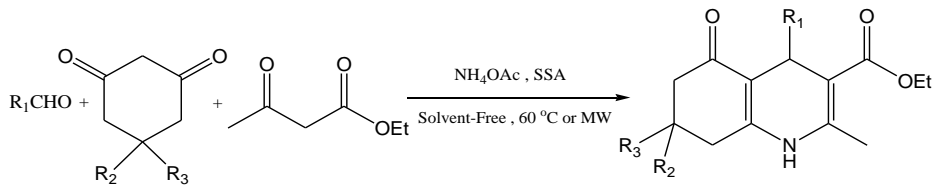
شکل ۴-۹۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب **9e** (باز شده)..... ۱۹۱

منابع و مأخذ..... ۱۹۲

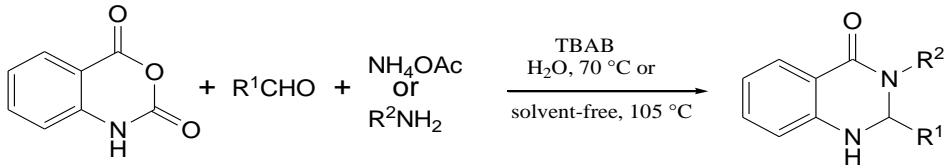
فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول نمادها.....	XI
جدول (۱-۲): مشتقات پلی هیدروکینولین سنتز شده تحت شرایط گرمایی.....	۴۶
جدول (۲-۲): مشتقات پلی هیدروکینولین سنتز شده تحت تابش ریز موج.....	۴۸
جدول (۳-۲): مشتقات ۲،۳-دی هیدرو کینازولین-۴-(۱H)-اونها.....	۵۱
جدول (۴-۲): مشتقات تتراهیدرو بنزو [b]پیرانها.....	۵۵
جدول (۵-۲): مشتقات پیرانو [2,3-d]پیریمیدینونها.....	۵۹
جدول (۶-۲): مشتقات اسپيرو اکسیندولها.....	۶۲

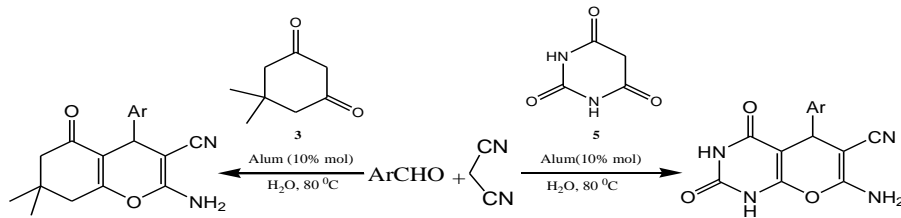
طرح کار



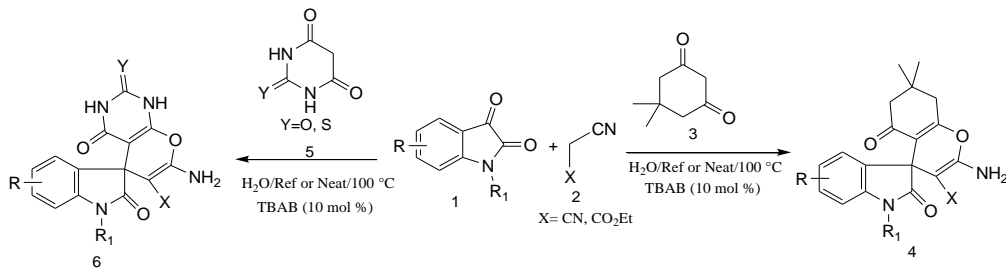
طرح ۱



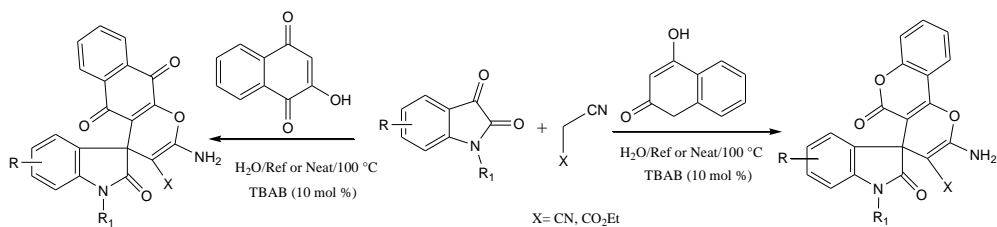
طرح ۲



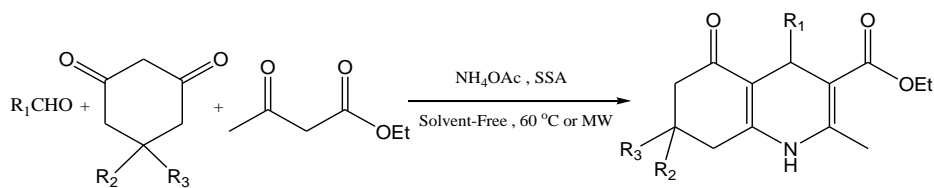
طرح ۳



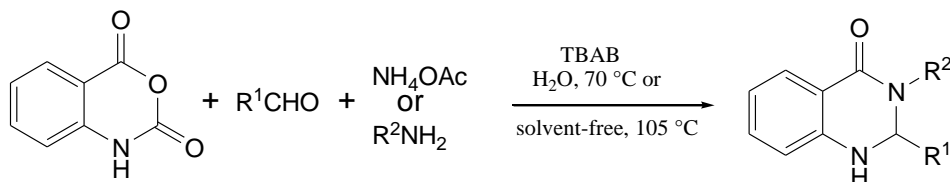
طرح ۴



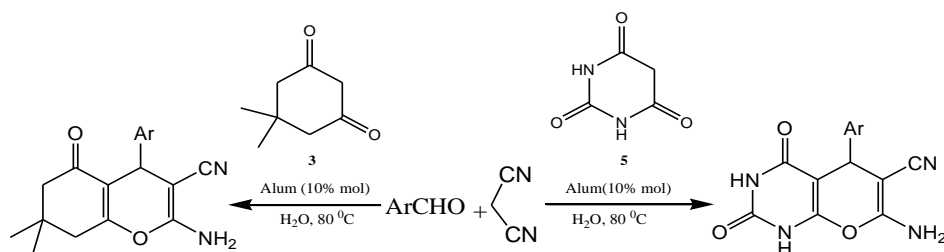
طرح ۵



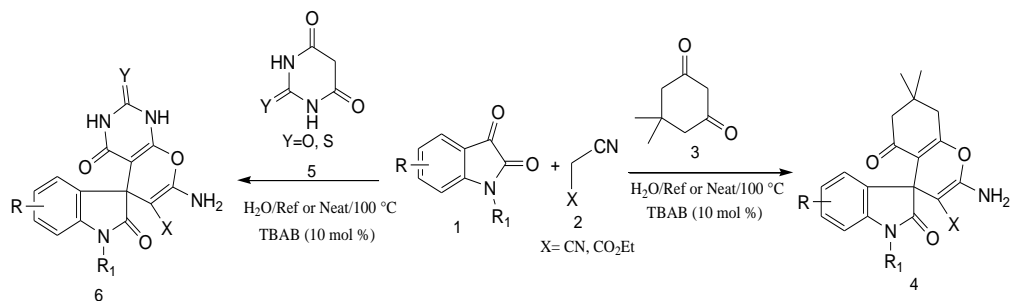
Scheme 1



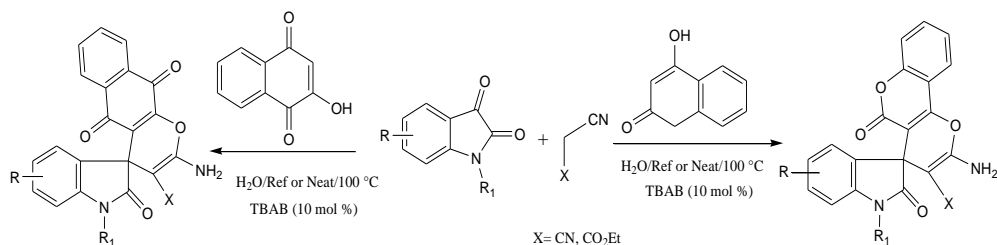
Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

جدول نمادها

ردیف	نماد	نام
۱	TLC	کروماتوگرافی لایه نازک
۲	IR	طیف مادون قرمز (ارتعاشی)
۳	¹ H-NMR	طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن
۴	¹³ C-NMR	طیف رزونانس مغناطیسی کربن
۵	CHN	آنالیز عنصری (درصد کربن، هیدروژن، ...)
۶	M.P.	نقطه ذوب
۷	Lit.	منابع
۸	v_{max}	عدد موجی ماکزیمم
۹	eq.	اکی والان
۱۰	Ar	اتم سفر آرگون
۱۱	h	ساعت
۱۲	min.	دقیقه
۱۳	d	روز
۱۴	ref.	رفلاکس
۱۵	r.t.	دمای اتاق
۱۶	Cat.	کاتالیست
۱۷	US	التراسونیک (امواج مافوق صوت)
۱۸	MW	امواج ریز موج
۱۹	-OAc	استات
۲۰	DMF	دی متیل فرمامید
۲۱	DMAP	دی متیل آمینو پیریدین

ادامه جدول در صفحه بعد...

ادامه جدول نمادها

ردیف	نماد	نام
۲۲	CAN	سریک آمونیوم نیترات
۲۳	TMSCl	تری متیل سیلان کلرید
۲۴	TEA	تری اتیل آمین
۲۵	THF	تترا هیدرو فوران
۲۶	DBU	۸،۱-دی آزا بای سیکلوان دک-۷-ان
۲۷	TEBA	تری اتیل بنزیل آمونیوم کلرید
۲۸	HTMAB	هگزا دسیل تری متیل آمونیوم برمید
۲۹	NaOEt	سدیم اتوکسید
۳۰	H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂	هترو پلی اسید
۳۱	SmCl ₂	ساماریوم کلرید
۳۲	SmI ₂	ساماریوم یدید
۳۳	Cu(OTf) ₂	مس تری فلات
۳۴	Sc(OTf) ₃	اسکاندیم تری فلات
۳۵	Yb(OTf) ₃	ایتربیم تری فلات
۳۶	Ga(OTf) ₃	گالیم تری فلات
۳۷	[Bmim]BF ₄	۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیم تترا فلوروبورات
۳۸	[Bmim]OH	۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیم هیدروکسید
۳۹	TBAB	تترابوتیل آمونیم برمید
۴۰	SSA	سیلیکا سولفوریک اسید
۴۱	SiO ₂ -OSO ₃ H	سیلیکا سولفوریک اسید
۴۲	KAl(SO ₄) ₂ .12H ₂ O	آلوم
۴۳	P ₂ O ₅	فسفر پنتا اکسید

۱- مقدمه

۱-۱- واکنش‌های چند جزئی

یک واکنش چند جزئی^۱، فرایندی است که در آن چند ترکیب قابل دسترس (سه یا بیشتر)، به طور همزمان و در یک ظرف برای تولید یک محصول با هم واکنش دهند. در این واکنشها معمولاً تمامی اتمهای کربن موجود در واکنشگرهای اولیه در محصول ظاهر می‌شوند. این نوع واکنشها مزایای فراوانی از جمله سرعت عمل، بازده بالا، کم بودن زمان واکنش، ارزان بودن، تنوع واکنش و وسعت آن، گزینش پذیری بالا، کم بودن محصول جانبی، تمیز بودن کار، کمی اثرات جانبی زیست محیطی و اقتصاد اتمی^۲ بالا نسبت به استراتژی‌های مختلف شیمی کلاسیک دارند [۱-۴].

واکنش‌های چند جزئی یک روش سنتزی بسیار جالب را تشکیل می‌دهند، زیرا آنها دسترسی آسان و سریع به طیف وسیعی از ترکیبات آلی آزمایشگاهی با استخلاف‌های گوناگون را امکان پذیر می‌کنند.

اگرچه واکنش‌های چند جزئی تک ظرف^۳ هستند و نسبت به سنتزهای چند مرحله‌ای برای سنتز مولکول‌های پیچیده آسانتر هستند، اما در نیمه دوم قرن بیستم نسبت به توسعه واکنش‌های چند جزئی جدید توجه کمتری شده بود. ولی با معرفی بیولوژی مولکولی^۴ و روش آزمایش بیولوژیکی با توان عملیاتی بالا^۵، تقاضا چه از نظر تعداد و چه از نظر کیفیت ترکیبات برای کشف دارو به طور شگفت آوری در حال افزایش می‌باشد. واکنش‌های چند جزئی به علت خاصیت همگرایی ذاتی^۶ و بازدهی بالا، به اضافه توان اکتشافی و تولید پیچیدگی^۷، به طور

¹ Multi-Component Reaction

² Atom Economy

³ One-Pot

⁴ Molecular Biology

⁵ High-Throughput Biological Screening

⁶ Inherent Convergence

⁷ Complexity-Generating

طبیعی به یک زمینه تحقیق در حال رشد سریع تبدیل شده است، و از این رو مورد توجه دانشمندان در دانشگاه‌ها و صنایع واقع شده‌اند.

توسعه واکنش‌های چند جزئی یک ماموریت خردمندانه و چالش‌انگیز است، چون شخص مجبور است نه تنها فعالیت مواد اولیه بلکه فعالیت مولکول‌های حد واسط تولید شده در حین واکنش، سازگاری آنها و بخش‌بخش شدن آنها را نیز بررسی کند.

با پیشرفت‌های صورت گرفته از نظر تئوری و مکانیسمی، و افزایش آگاهی‌ها نسبت به واکنش‌های دو مولکولی^۱ گوناگون که امکان پیشگویی و آنالیز مراحل مختلف واکنش را فراهم می‌کنند و همچنین توسعه و کنترل مواد شیمیایی فعال و قابل دسترس بودن تکنولوژی‌های جدید، این تصور خوشبینانه خواهد بود که تعداد زیادی واکنش چند جزئی جدید در آینده توسعه پیدا کنند.

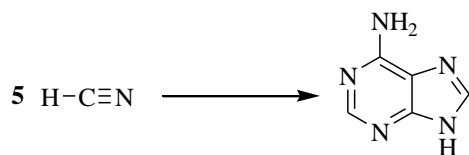
۱-۱-۱ تاریخچه واکنش‌های چند جزئی

مفهوم واکنش‌های چند جزئی برای تهیه ساختارهای پیچیده، نکته جدیدی در شیمی یا طبیعت نیست. این امر ممکن است به خوبی یک نقش قاطع در سیر تکامل تدریجی^۲ ایفا کرده باشد. به نظر می‌رسد که آدنین، یکی از اجزای اصلی تشکیل دهنده DNA و RNA، از واکنش تراکمی پنج مولکول هیدروژن سیانید، که در اوایل پیدایش زمین به طور فراوان در اتمسفر زمین وجود داشت، تشکیل شده باشد [۵].

این فرآیند به طور واضح خصوصیات اساسی یک واکنش چند جزئی را نمایش می‌دهد (طرح ۱-۱): پنج ماده اولیه ساده با یک روش کاملاً مشخص برای تولید یک محصول پیچیده با هم واکنش می‌دهند به گونه‌ای که همه اتمهای موجود در مواد اولیه در محصول حضور دارند [۶].

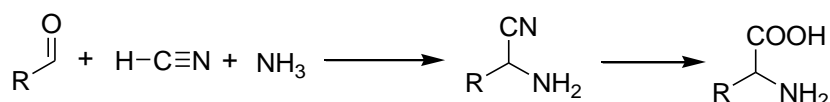
^۱ *Bimolecular Reactions*

^۲ *Evolution*



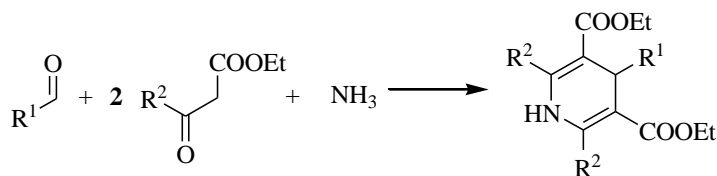
طرح ۱-۱

پیشرفت‌های اولیه برای توسعه شیمی واکنش‌های چند جزئی در سال ۱۸۵۰ میلادی توسط استریکر^۱ انجام شد. او سنتز چند جزئی α -آمینونیتریل‌ها^۲ را با واکنش ساده هیدروژن سیانید، آلدهیدها و آمونیاک در یک واکنش تک ظرف به انجام رسانید [۷]. α -آمینونیتریل‌ها حدواسط‌های ارزشمندی هستند که با یک هیدرولیز ساده به α -آمینواسیدها تبدیل می‌شوند (طرح ۱-۲).



طرح ۲-۱

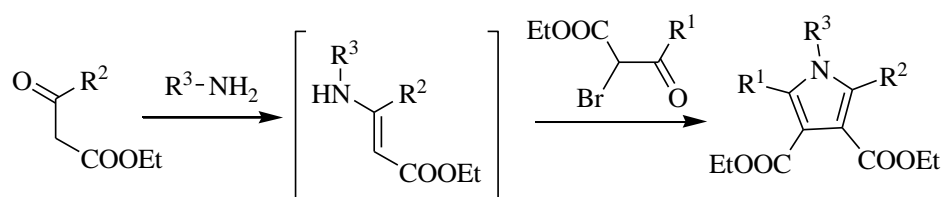
قسمتی از پیشرفت شیمی واکنش‌های چند جزئی به توسعه روش‌های سنتز ترکیبات هتروسیکل مربوط می‌شود. در سال ۱۸۸۲ میلادی، هانز^۳ با واکنش دادن آمونیاک، آلدهیدها و دو اکی‌والان^۴ β -کتواستر^۵، موفق به سنتز دی‌هیدرو پیریدین‌های استخلاف شده متقارن^۶ شد (طرح ۳-۱) [۸]. این واکنش هنوز یک ابزار رایج برای سنتز تعداد وسیعی از ترکیبات هتروسیکل از این خانواده و با ساختارهای متنوع می‌باشد [۹].



طرح ۳-۱

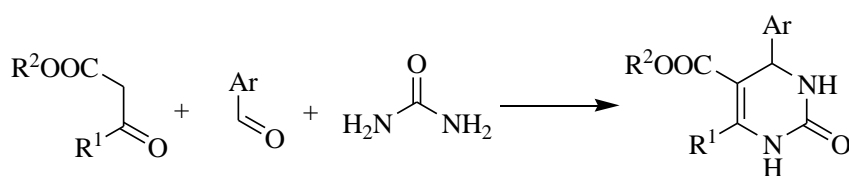
¹ Strecker² α -Amino Nitriles³ Hantzsch⁴ Equivalent⁵ β -Ketoester⁶ Symmetrically Substituted Dihydropyridines

کمک دیگری که هانش به پیشرفت شیمی واکنش‌های چند جزئی کرد، سنتز پیرول‌ها از طریق واکنش آمین‌های نوع اول، β -کتواسترها و α -هالوژن‌دار^۱ شده بود [۱۰]. بعد از تراکم اولیه آمین‌های نوع اول و β -کتواسترها، حدواسط‌های تولید شده می‌توانند با β -کتواسترهای α -هالوژن‌دار واکنش دهند، سپس با یک تراکم حلقوی^۲ پیرول‌ها تولید می‌شوند (طرح ۴-۱).



طرح ۴-۱

دی‌هیدروپیریمیدین‌های استخلاف شده^۳ عموماً از تراکم حلقوی β -کتواسترها، آلدهیدهای آروماتیک و اوره در حضور کاتالیزورهای اسیدی تهیه می‌شوند (طرح ۵-۱). این واکنش که واکنش بیجینلی^۴ نامیده می‌شود، نخستین بار در سال ۱۸۹۳ میلادی گزارش شده است [۱۱]. بر روی این واکنش اصلاحات زیادی صورت گرفته و هنوز هم یک روش رایج برای تهیه هتروسیکل‌ها می‌باشد [۱۲-۱۴].



طرح ۵-۱

در سال ۱۹۳۴ میلادی، بوچرر و برگز^۵ نخستین بار یک واکنش چهار جزئی برای سنتز هایدانثوئین‌ها ارائه کردند [۱۵]. آنها با واکنش دادن هیدروژن سیانید، آلدهیدها، آمونیاک و

^۱ α -Halogenated β -Ketoesters

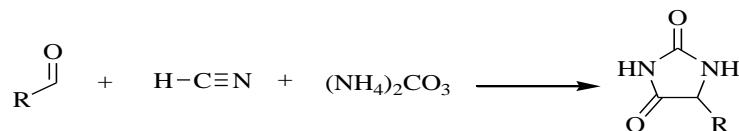
^۲Cyclocondensation

^۳Substituted Dihydropyrimidines

^۴Biginelli

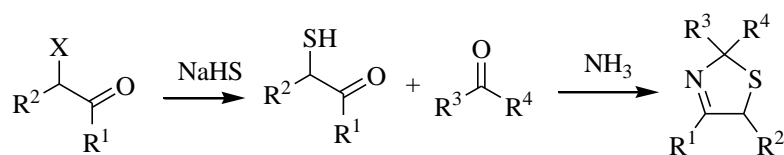
^۵Bucherer and Bergs

دی‌اکسیدکربن در یک واکنش تک ظرف در واقع سنتز استریکر را توسعه دادند (طرح ۱-۶). هایدانتوئین‌ها ترکیبات ارزشمندی هستند که می‌توانند با یک هیدرولیز ساده به α -آمینوآسیدها تبدیل شوند [۱۶].



طرح ۱-۶

نمونه مهم بعدی واکنش اسینجر^۱ است که در سال ۱۹۵۶ میلادی گزارش شده است [۱۷]. در این واکنش برهمکنش ترکیبات کربونیل α -هالوژن‌دار^۲ و سدیم هیدروژن سولفید درجا^۳ تولید مشتقات تایول کرده، سپس این حدواسط با ترکیبات کربونیل‌دار و آمونیاک وارد واکنش شده، که نهایتاً منجر به تشکیل مشتقات تiazولین^۴ می‌شود (طرح ۱-۷).



طرح ۱-۷

یکی از واکنش‌های چند جزئی بسیار قابل استفاده شامل ایزوسیانیدها در سال ۱۹۵۹ میلادی توسط یوگی^۵ و همکارانش کشف شد [۱۸]. آنها موفق شدند α -آسیل آمینوآمیدها^۶ را از واکنش آلدهیدها، آمین‌های نوع اول، کربوکسیلیک اسیدها و ایزوسیانیدها در یک واکنش تک ظرف ساده سنتز نمایند (طرح ۱-۸). سنتز یوگی امکان انجام واکنش را برای طیف وسیعی از آمین‌ها و ترکیبات کربونیل‌دار با کربوکسیلیک اسیدها هموار می‌کند. همچنین استفاده از مواد اولیه دوامی در واکنش یوگی امکان تشکیل محصولات هتروسیکلی را فراهم می‌کند [۱۹].

¹ Asinger Reaction

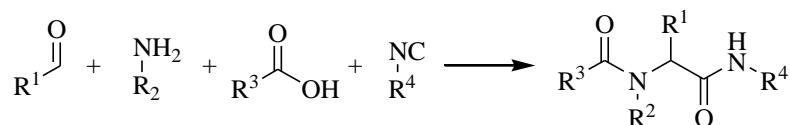
² α -Halogenated Carbonyl Compounds

³ In situ

⁴ Thiazoline

⁵ Ugi

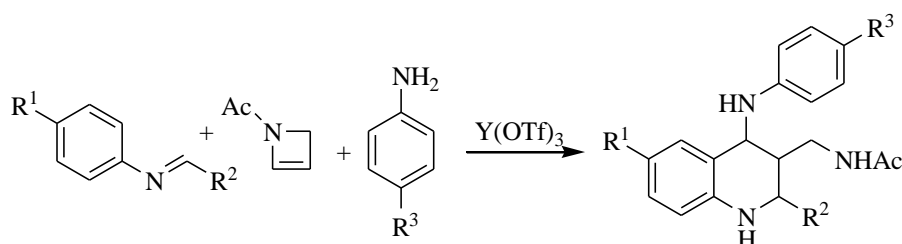
⁶ α -Acylamino Amides



طرح ۸-۱

۲-۱-۱- واکنش‌های چند جزئی کاتالیز شده با اسید، باز یا بدون کاتالیز

فرآیندهای کاتالیز شده با برونستد اسیدها^۱ و لوئیس اسیدها^۲ نقش بسیار مهمی را در واکنش‌های چند جزئی برای سنتز ترکیبات آلی ایفا می‌کنند. در روش‌های کلاسیک اغلب از برونستد اسیدهای قوی یا مقدار هم مولار از لوئیس اسیدهای واکنش پذیر استفاده می‌کنند، ولی اکنون کاتالیست‌های ملایم و قابل کنترل توسعه داده شده است. نمک تری فلزات کمیاب، لوئیس اسیدهای بسیار موثر هستند [۲۰]، که با موفقیت در واکنش‌های چند جزئی برای تولید طیف وسیعی از ترکیبات آلی در شرایط ملایم استفاده شده‌اند (طرح ۹-۱).



طرح ۹-۱

برای برخی از واکنش‌های چند جزئی، استفاده از کاتالیست‌های کلاسیک از قبیل سولفوریک اسید، هیدروکلریک اسید، کلرید تیتانیوم یا بوران تری فلورید اتری، بدلیل سادگی جداسازی محصولات ممکن است مناسب‌تر باشد. به عنوان مثال واکنش چند جزئی برای تهیه دی‌هیدروفنیل تری آزین‌ها [۲۱]، که در سال ۱۹۵۶ توسط مودست^۳ توسعه داده شده است [۲۲]. در این واکنش مخلوطی از آنیلین‌های استخلاف شده، کتون‌ها و سیانوگوانیدین به همراه یک مقدار اضافی از کلریدریک اسید رفلاکس می‌شود. بر خلاف شرایط سخت واکنش،

¹ Brønsted Acids

² Lewis Acids

³ Modest