

سورة الاحقاف



دانشکده علوم پایه

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد شیمی (آلی)

با عنوان:

واکنش های چند جزئی جدید بر پایه کاربرد ملدروم اسید، فنیل ایزوسیانات و کربن دی

سولفید

نگارش:

میترا عبدی مقدم

استاد راهنما:

دکتر عزیزالله حبیبی

تیر ۱۳۹۲

تقدیم به:

پدر دلسوز

و

مادر فداکارم

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خود گذشتگی
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان است
به پاس قلب های بزرگشان که فریادرس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید
و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند.

و تقدیم به:

برادر عزیز و مهربانم که همیشه در کنارم بوده است.

تقدیر و تشکر

سپاس و ستایش یکتای بی همتایی را که نامش آرامش بخش دل و یادش صفا بخش روح است.

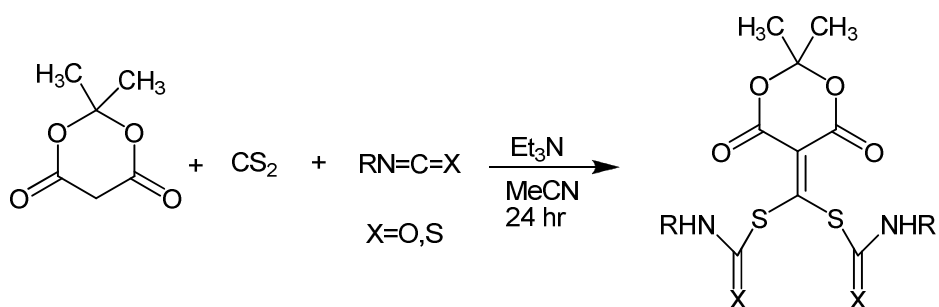
برخود لازم می دانم تا به رسم ادب و حق شناسی کمال امتنان و نهایت ارادت قلبی ام را نسبت به استاد بزرگوار و ارجمندم جناب آقای دکتر حبیبی ابراز نمایم که راهنماییهای ارزنده و حکیمانه ایشان همواره راهگشای و نقطه امیدی بود در لحظات دشوار تلاشم.

از اساتید محترم آقایان دکتر شکروی، دکتر ضیایی و آقای دکتر تیموری که زحمت مطالعه و داوری پایان نامه حاضر را متقبل شدند، نهایت سپاس و تشکر را دارم.

از همه دوستان عزیزم در آزمایشگاه تحقیقاتی دکتر حبیبی، بویژه آقای ولی زاده به خاطر همفکری و کمک های بی دریغشان کمال تشکر را دارم.

چکیده

از واکنش ملدروم اسید، کربن دی سولفید، آلکیل ایزوسیانات و ایزوتیوسیانات ها در مجاورت باز تری اتیل آمین و حلال استونیتریل در دمای اتاق، مشتقات تیو کاربامات و دی تیو کاربامات با بازده مناسب به دست می آید.



واژه های کلیدی: ملدروم اسید، کربن دی سولفید، ایزوسیانات، ایزوتیوسیانات، دی تیو کاربامات، تیو

کاربامات.

فصل اول: مقدمه ای بر واکنش های چند جزئی

- ۱-۱ مقدمه ۲
- ۲-۱ انواع واکنش های چند جزئی ۷
- ۳-۱ تاریخچه واکنش های چند جزئی ۸
- ۴-۱ واکنش های چند جزئی نا متقارن ۱۳

فصل دوم: مقدمه ای بر ترکیب های دی تیو کاربامات

- ۱-۲ مقدمه ای بر دی تیو کاربامات ها ۱۹
- ۱-۲-۲ روش های سنتز دی تیو کاربامات ها ۲۱
- ۲-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها در آب ۲۱
- ۳-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها با استفاده از گروه آزو بنزن ۲۲
- ۳-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها با استفاده از کاتالیزگر CuI طی واکنش جفت شدن اولمن ۲۳
- ۴-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها با استفاده از کاتالیزگر کلر ۲۳
- ۵-۲-۲ سنتز یک مرحله ای دی تیو کاربامات ها از الکل ها ۲۴
- ۶-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها با استفاده از ایتاکونیک انیدرید ۲۵
- ۷-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات دارای گروه کرومون و فعالیت ضد توموری آن ۲۶
- ۸-۲-۲ سنتز متیل دی تیو کاربامات ها با استفاده از ۱-متیل دی تیو کربونیل (ایمیدازول) ۲۸
- ۹-۲-۲ سنتز یک مرحله ای اتیل ۳-آلکیل ۴-هیدروکسی ۲-تیوکیوتیازولیدین ۴-کربوکسیلات ۲۹

- ۱۰-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها با استفاده از افزایش مایکل در حضور اکسید آلومینیوم بازی ۳۰
- ۱۱-۲-۲ سنتز دی تیو کاربامات ها و واکنش آن ها با آکريل آميد..... ۳۱
- ۳-۲ واکنش های دی تیو کاربامات..... ۳۱
- ۱-۳-۲ واکنش اکسایش..... ۳۱
- ۲-۳-۲ سنتز تیواوره با استفاده از دی تیو کاربامات ها به عنوان حدواسط..... ۳۲
- ۳-۳-۲ سنتز ایزوتیوسیانات ها با استفاده از دی تیو کاربامات ها..... ۳۳
- ۴-۳-۲ استفاده از دی تیو کاربامات ها در سنتز قارچ کش ها..... ۳۴
- ۵-۳-۲ کمپلکس آهن-دی تیو کاربامات، عامل به دام انداختن NO..... ۳۴

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۱-۳ مقدمه ای بر ملدروم اسید (۲،۲-دی متیل - ۳،۱-دی اکسان - 6.4- دی اون)..... ۳۷
- ۱-۳-۱ تهیه ملدروم اسید..... ۳۹
- ۲-۱-۳ مشتق های متفاوت ملدروم اسید..... ۴۰
- ۱-۳-۱-۲ آلکیل ملدروم اسید..... ۴۱
- ۲-۱-۳-۲ آريل ملدروم اسید..... ۴۲
- ۳-۱-۳-۲ آسیل ملدروم اسید..... ۴۲
- ۴-۱-۳-۲ آلکیلیدن ملدروم اسید..... ۴۳
- ۲-۳ بحث و نتیجه گیری..... ۴۴
- ۳-۳ مکانیسم واکنش..... ۴۵
- ۴-۳ تحلیل طیفی مشتق های حاصل از واکنش..... ۴۹

- ۴۹.....i تحلیل طیفی ترکیب ۱-۴-۳
- ۵۰.....b تحلیل طیفی ترکیب ۲-۴-۳
- ۵۱.....f تحلیل طیفی ترکیب ۳-۴-۳
- ۵۲.....c تحلیل طیفی ترکیب ۴-۴-۳
- ۵۳.....g تحلیل طیفی ترکیب ۵-۴-۳
- ۵۴.....d تحلیل طیفی ترکیب ۶-۴-۳
- ۵۵.....h تحلیل طیفی ترکیب ۷-۴-۳
- ۵۶.....a تحلیل طیفی ترکیب ۸-۴-۳
- ۵۷.....e تحلیل طیفی ترکیب ۹-۴-۳

فصل چهارم: بخش تجربی

- ۶۰.....۱-۴ دستگاه ها و مواد به کار برده شده
- ۶۰.....۲-۴ واکنش چند جزئی در حضور ایزوسیانات، تیو ایزوسیانات و کربن دی سولفید
- ۶۱.....۱-۲-۴ روش تهیه ترکیب i
- ۶۲.....۲-۲-۴ روش تهیه ترکیب b
- ۶۳.....۳-۲-۴ روش تهیه ترکیب c
- ۶۵.....۴-۲-۴ روش تهیه ترکیب g
- ۶۶.....۵-۲-۴ روش تهیه ترکیب d
- ۶۷.....۶-۲-۴ روش تهیه ترکیب h
- ۶۸.....۷-۲-۴ روش تهیه ترکیب a

۶۹..... ۸-۲-۴ روش تهیه ترکیب e

۷۰..... ۹-۲-۴ روش تهیه ترکیب f

۷۲..... ۳-۴ روش تهیه ملدروم اسید

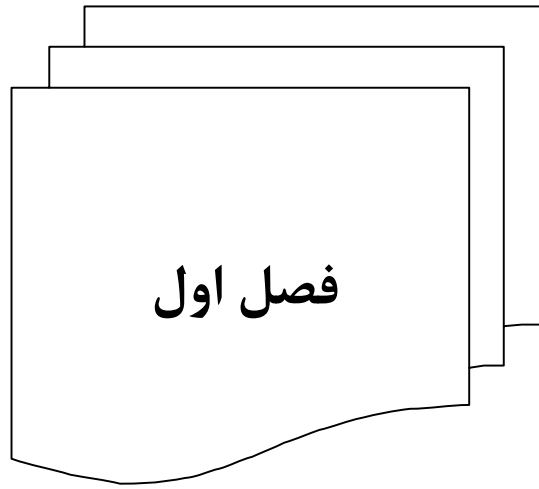
فصل پنجم: طیف مشتق های ساخته شده

۷۴..... ۱-۳ طیف های NMR

۹۲..... ۲-۵ طیف های MASS

۱۰۱..... ۳-۵ طیف های IR

..... منابع و مراجع



مقدمه ای بر واکنش های چند جزئی

۱-۱ مقدمه

زمان لازم برای یک واکنش علاوه بر پیچیدگی محصول به تعداد پیوندهای شیمیایی تولید شده نیز وابسته می باشد. تشکیل چند پیوند طی یک واکنش سنتزی یکی از موضوعات اساسی در زمینه سنتز اقتصادی است. بنابراین یک واکنش منجر به تشکیل چند پیوند^۱ علاوه بر ناحیه گزینی^۲ و فضا گزینی^۳ مورد نظر بایستی دارای معیارهای زیر نیز باشد.

الف) دسترسی آسان به مواد اولیه

ب) سادگی شرایط انجام واکنش

ج) مدت زمان کمتر و مواد اولیه ارزانتر

د) اقتصاد اتمی^۴ بالا

و) اثرات مخرب زیست محیطی کمتر

¹ Multi-bond forming

² Regio-selective

³ Stereo-selective

⁴ Atom economy

مطابق چنین شرایطی که در آن سه یا چند واکنش دهنده برای تولید یک یا چند محصول در یک فرایند تک ظرف^۱ مشارکت دارند، را می توان جز واکنش های آلی ایده آل دانست. علی رغم جدید بودن واکنشهای چند جزئی تاریخچه طولانی در پشت این واکنش ها نهفته است. سنتز استرکر آمینو اسیدها در سال (۱۸۵۰)، سنتز دی هیدرو پیریدین هانش (۱۸۸۲)، سنتز دی هیدرو پیریمیدین بیجنلی (۱۸۹۱)، واکنش مانیک (۱۹۱۲)، واکنش پاسرینی بر مبنای ایزوسیانیید (۱۹۲۱) و واکنش چهار جزئی اوگی (۱۹۵۹) از مهمترین واکنشهای چند جزئی انجام شده در دو دهه گذشته به شمار می آیند. علی رغم اهمیت واکنشهای چند جزئی در سنتز جدید شیمی آلی و استفاده در سنتز ترکیبات آلی پیچیده توجه کمی به توسعه واکنشهای چند جزئی مدرن در نیمه دوم قرن بیستم شد.

به هر حال انجام واکنش ناول^۲ تحت فرایند مونسانتو^۳ برای سنتز مشتقات فنیل آلانین در درمان بیماری پارکینسون در اواخر دهه ۷۰ رویکرد جدیدی را در واکنشهای چند جزئی مدرن زیستی آغاز کرد. همچنین واکنشهای نیکوس پتاسیس^۴ و واکنش هوسومی- ساکورائی^۵ از کارهای مهم این دوره بود. به هر حال با بیشتر شدن تقاضا به تعداد و کیفیت ترکیبات برای کشف دارو از طرف شرکتهای داروئی باز هم واکنشهای چند جزئی با بر آوردن این نیاز مهم در زمره واکنشهای اساسی شیمی آلی قرار گرفتند [۱]. انجام واکنش با بیش از دو ماده اولیه به صورت همزمان و مشارکت این مواد در ساختار محصول نهائی جزء اصول واکنشهای چند جزئی می باشد. در واکنشهای چند جزئی علاوه بر واکنش پذیری مواد اولیه بایستی واکنش پذیری حد واسط های تولید شده در طی انجام واکنش را نیز در نظر گرفت. برای مثال

¹ One-Pot

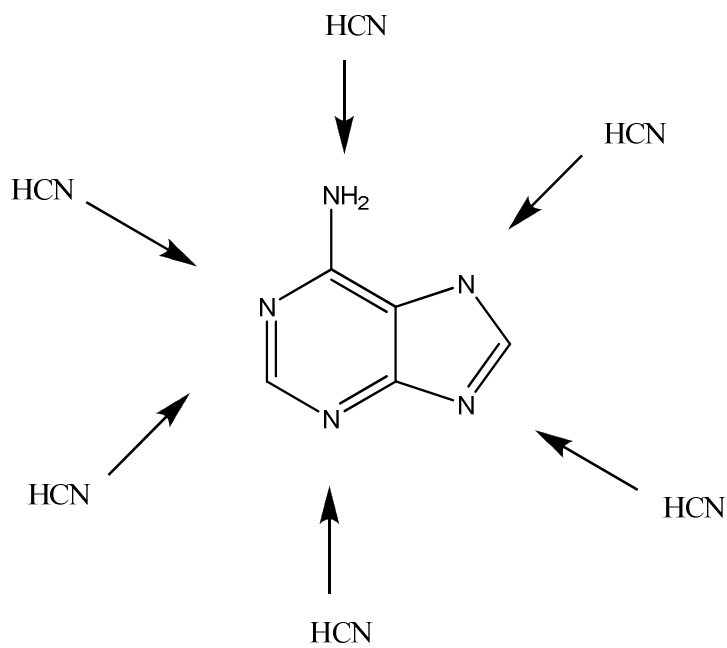
² Knowle

³ Monsanto

⁴ N. A. Petasis

⁵ Hosomi-Sakuraei

تشکیل آدنین از شش مولکول ایزوسیانیک اسید (شمای ۱-۱) جزء یک چنین واکنشهایی می تواند محسوب شود [۲].

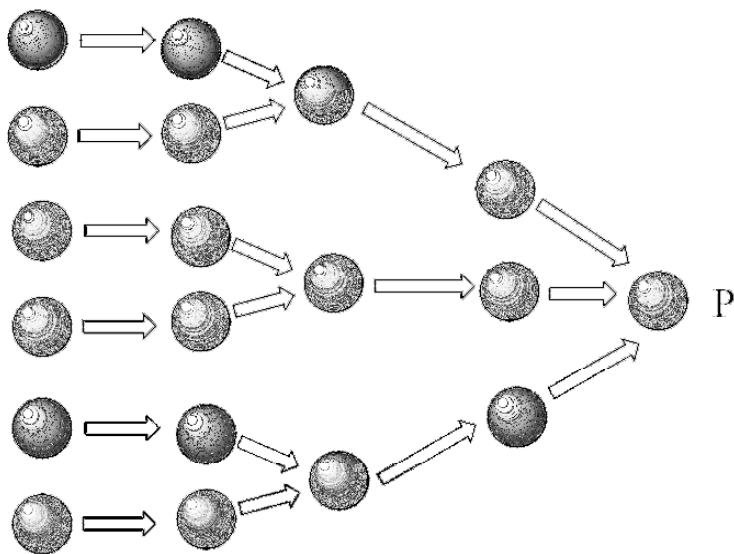


شمای (۱-۱) تشکیل آدنین از شش مولکول ایزوسیانیک اسید

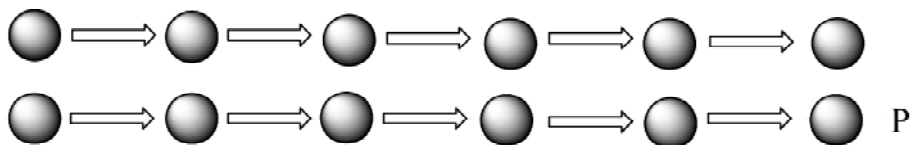
واکنشهای کلاسیک آلی به دو صورت همگرا^۱ (شمای ۲-۱) و خطی یا واگرا^۲ (شمای ۳-۱) تقسیم بندی می شوند.

^۱ Convergent

^۲ Linear or divergent



شمای (۲-۱) واکنش های همگرا



شمای (۳-۱) واکنش های واگرا

مزیت یک واکنش همگرا نسبت به واکنشهای واگرا یا خطی در تعداد مراحل کمتر و بازده بیشتر است. همچنین واکنشهای همگرا با توجه به تعداد مراحل کمتر، زمان کمتری هم نیاز دارند. انجام مراحل مختلف در واکنشهای همگرا در راستای تولید یک محصول باعث شده که این واکنشها در مکانهای مختلف انجام شده که این نیز عاملی در کاهش مدت زمان انجام چنین واکنش هایی محسوب می شود. به هر حال واکنشهای چند جزئی با دارا بودن شرایط واکنشهای همگرا جزء این دسته از واکنش ها

محسوب می شوند [۳]. اخیراً سنتز کلی^۱ ترکیبات طبیعی به صورت واکنشهای چند جزئی همگرا^۲ دنیای جدیدی را به سوی شیمی‌دانه‌های آلی باز کرده است.

پروستانوئیدها هورمونهای اصلی در فرایندهای فیزیولوژیکی بدن، ترپنوئیدها، آلكالوئیدها و پپتیدها دسته بزرگی از ترکیبات طبیعی هستند که استفاده از واکنشهای چند جزئی همگرا برای سنتز این دسته از ترکیبات توسط بزرگان علم شیمی آلی به کار گرفته شده است [۵و۴].

نویوری^۳ یکی از بنیانگذاران کاتالیستهای کایرال و از بزرگان هیدروژناسیون کاتالیستی نامتقارن در سال ۱۹۸۹، لیشاتز^۴ و وود^۵ [۶] در سال ۱۹۹۴، شیباساکی^۶ [۷] در سال ۱۹۹۶ و ۱۹۹۸ سنتز ترکیبات طبیعی را با این روش گزارش کرده اند.

تنوع تعداد محصولات تولید شده در یک واکنش چند جزئی از شاخصهای بسیار مهم واکنشهای چند جزئی به حساب می آید. با توجه به گزارشات اوگی در سال ۱۹۶۱ از هر ماده اولیه استفاده شده در واکنش چهار جزئی کربوکسیلیک اسید، آمین، آلدئید و ایزوسیانید به تعداد ۱۰۰۰ عدد، انتظار^۴ ۱۰۰۰ محصول از واکنش مورد نظر قابل پیش بینی است [۸].

واکنش سه جزئی گزارش شده ایلگن که واکنش ما بین آمین، آلدئید و ایزوسیانید برای تولید محصولات پیرازین می باشد با گروههای عاملی زیادی از هر یک از مواد اولیه گزارش شده است [۹] (شمای ۱-۴).

¹ Total synthesis

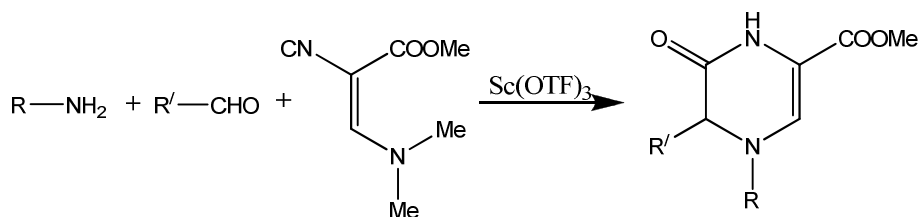
² Convergent-MCRs

³ Noyori

⁴ B. H. Lipshutz

⁵ Wood

⁶ Shibasaki



شمای (۴-۱) واکنش سه جزئی ایلگن

این واکنش سه جزئی را میتوان اوگی دانست (U-3CR). با آمینهای نوع اول مختلف، آمینو اسیدها، آلدئیدهای آلیفاتیک و آروماتیک تحت شرایط معمولی و شرایط بهبود یافته برای واکنش انجام شد. حدود ۱۰۰۱۴ محصول مختلف برای این واکنش پیش بینی شد. به هر حال واکنشهای چند جزئی جدید نقش مهمی در حوزه شیمی کاربردی همچون کشف دارو و سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی جدید ایفا نموده و افق تازه ای را برای هر شیمیدان آلی گشوده است. واکنشهای چند جزئی را میتوان به سه دسته تقسیم کرد.

۲-۱ انواع واکنشهای چند جزئی

واکنشهای چند جزئی- ترکیباتی^۱: در این واکنش ها میان مواد واکنش دهنده، حد واسط و محصول یک حالت تعادلی وجود داشته که از نظر سنتزی جالب نبوده و از نظر اقتصادی به صرفه نیست. این گونه واکنشها به دلیل عدم توانایی در جداسازی محصول صرفاً کاربرد تحقیقاتی دارند.

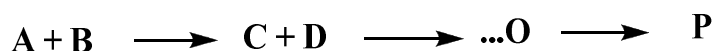


¹ Combinatorial MCRs

واکنشهای چند جزئی-متوالی^۱: حالت تعادلی بین مواد اولیه درگیر در واکنش و حد واسط وجود داشته ولی محصول نهائی به صورت برگشت ناپذیر تولید می شود. این دسته از واکنشها جزء مهمترین دسته از واکنشهای چند جزئی محسوب می شوند.



واکنشهای چند جزئی با حداقل اتصال اتم^۲: مراحل متوالی واکنش به صورت برگشت ناپذیر بوده و هیچ حالت تعادلی بین مواد اولیه، حد واسط و محصول دیده نمی شود. از جمله واکنشهای مهم در این حوزه واکنشهای کاسکیت^۳، تاندم^۴ و واکنش دومینو^۵ می باشد [۱۰].



۳-۱ تاریخچه واکنشهای چند جزئی

به گفته نیکوس پتاسیس کلیدی ترین حد واسط درگیر در واکنشهای چند جزئی را می توان ترکیب دو جزئی به وجود آمده از آمین و ترکیبات کربونیل آلدئید یا کتون دانست (شمای ۱-۵).

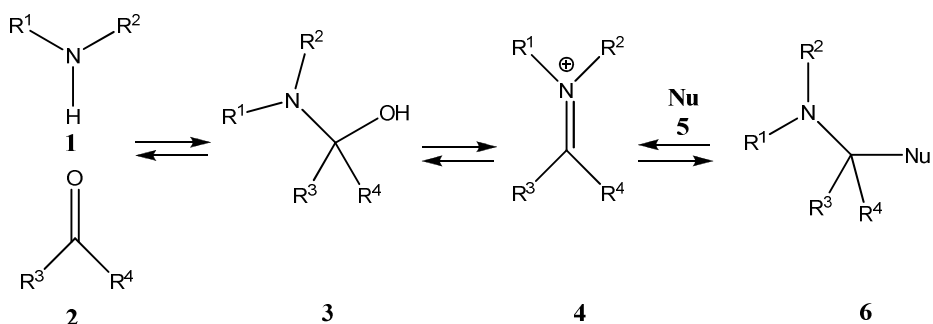
¹ Sequence MCRs

² Smallest-Atom Connectivity MCRs

³ Cascade

⁴ Tandem

⁵ Domino

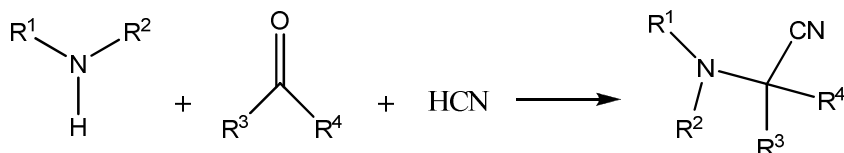


شمای (۵-۱) نمونه ای از واکنش های چند جزئی آمین و کتون

واکنش دو جز ۱ و ۲ در یک حالت برگشت پذیر آمینول ۳ را تولید کرده که بسته به شرایط واکنش و سابستریت با نمکهای ایمینیوم ۴ خود در حالت تعادل است. واکنش نمکهای ایمینیوم ۴ با ترکیب ۵ به عنوان نوکلئوفیل میتواند به تولید ترکیبات ۶ منجر شود. اگر واکنش بین ترکیب ۴ و ۵ برگشت پذیر باشد، چنین واکنشی از نوع اول واکنشهای مربوط به چند جزئی خواهد بود، درحالی که برگشت ناپذیر بودن واکنش چند جزئی نوع دوم را در بر خواهد داشت. پتاسیس چنین حد واسطی را بنیان اصلی واکنشهای چند جزئی می داند. با نگرشی واقع بینانه به این گفته پتاسیس، بیشتر واکنشهای چند جزئی یک چنین اسکلتی را در بنیان اصلی واکنش جا داده اند.

واکنش استرکر برای سنتز α -آمینو نیتریل در سال ۱۸۵۰ از چنین بنیانی برخوردار است

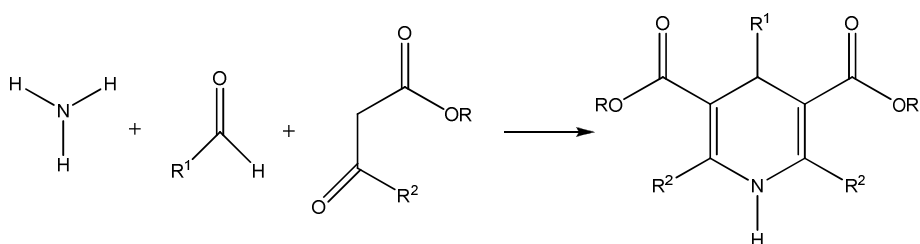
[۱۱و۱۲] (شمای ۱-۶).



شمای (۶-۱) واکنش استرکر

سنتز هانش با استفاده از یون انولات به عنوان نوکلئوفیل اضافه شونده به چنین اسکلتی باعث

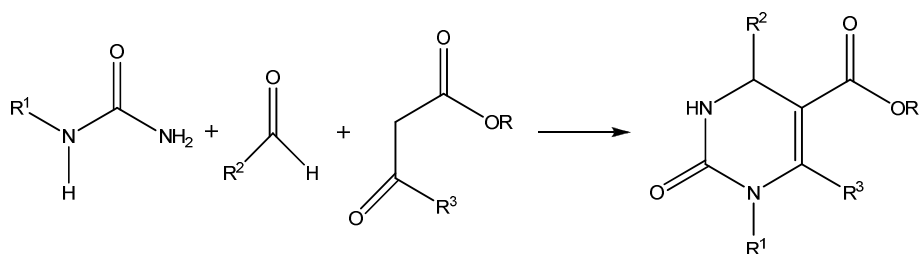
تولید دی هیدروپیریدین می شود [۱۳] (شمای ۷-۱).



شمای (۷-۱) واکنش هانش

واکنش بیجنلی در سال ۱۸۹۱ که باز هم استفاده از یون انولات همچون واکنش هانش و در

نهایت دسته دیگری از واکنشهای این حد واسط کلیدی است [۱۴ و ۱۵] (شمای ۸-۱).

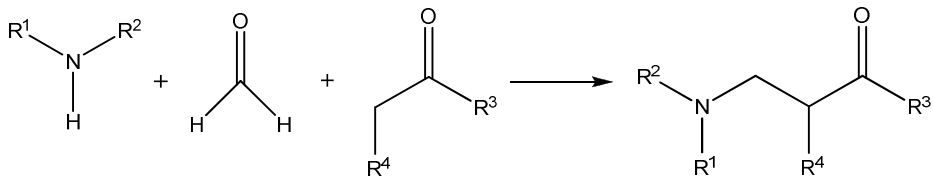


شمای (۸-۱) واکنش بیجنلی

واکنش مانیخ در سال ۱۹۱۲ با استفاده از فرمالدئید (آلدئیدهای غیر انولیزه شونده یا بدون

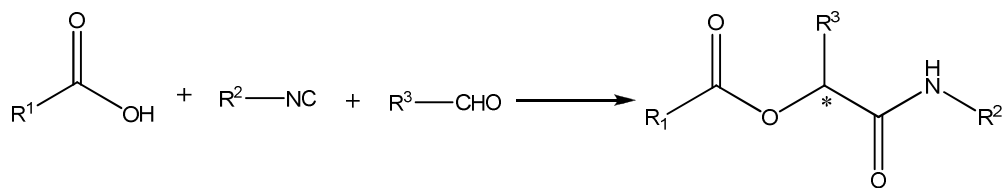
پروتون اسیدی در کربن α) با آمینها و هسته دوست های انولات اضافه شونده روی این سیستم باعث

تولید β -آمینو کربونیل می شود [۱۶-۱۸] (شمای ۹-۱).

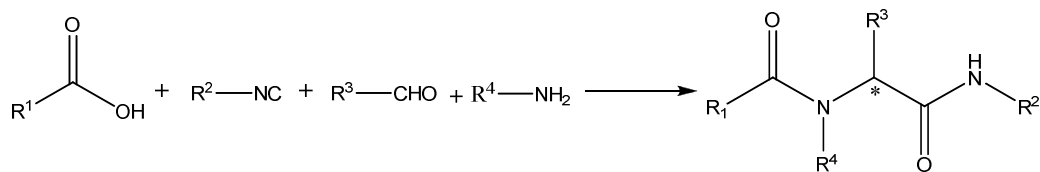


شمای (۹-۱) واکنش مانیک

استفاده از این حد واسط کلیدی در زمینه واکنشهای چند جزئی بر مبنای ایزوسیانید نیز واکنش بهبود یافته پاسرینی بوده که واکنش اوگی نامیده می شود. استفاده از ایمین به جای آلدهید یا کتون باعث تبدیل واکنش سه جزئی پاسرینی به واکنش چهار جزئی اوگی (شمای ۱۰-۱) و رسیدن به دامنه وسیعی از ترکیبات آلی هنر جدید شیمی آلی توسط ایوار اوگی (شمای ۱۱-۱) در سال ۱۹۵۹ بود [۲۰۱۹].



شمای (۱۰-۱) واکنش سه جزئی پاسرینی



شمای (۱۱-۱) واکنش چهار جزئی اوگی