

بہ نام خدای کہ در این مردہ است



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد (شیمی آلی)

عنوان:

سنتز ترکیبات هتروسیکل بنزودیازپینی و پیرازینی بر اساس واکنش‌های

چندجزیی ایزوسیانیید-محور دی‌آمین‌ها

استاد راهنما:

دکتر احمد شعبانی

نگارش:

فاطمه حاجی شعبانها

کتابخانه مرکزی

شماره کتاب

۱۳۸۸/۱۰/۲۷

شهریور ماه ۱۳۸۸



دانشگاه شهید بهشتی

تاریخ
شماره
پیوست

بسمه تعالی

« صور جلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۸۸/۶/۲۰ مورخ ۲۰۰۱/۹/۲۰ مورخ ۸۸/۶/۲۰ جلسه هیأت
داوران ارزیابی پایان نامه خانم فاطمه حاجی شعبانها به شماره شناسنامه ۴۸۹ صادره
از قزوین متولد ۱۳۶۳ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی -
شیمی آلی
با عنوان :

سنتز ترکیبات هتروسیکل بنزودیازپینی و پیرازینی بر اساس واکنش های
ایزو سیانید- محور

به راهنمایی:

آقای دکتر احمد شعبانی

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۸۸/۶/۲۵ تشکیل گردید و براساس رأی
هیأت داور و با عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ
۷۵/۱۰/۲۵ پایان نامه مزبور با نمره ۲۰ درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر احمد شعبانی

۲- استاد داور: آقای دکتر عیسی یاوری

۳- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر خسرو جدیدی

۴- معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی: خانم دکتر زهره حبیبی کرهرودی



دانشگاه شهید بهشتی
دفترخانه
کد (۷۳۲)

...و آن‌گاه آفتابگردانی، از گوشه‌ای طلوع کرد و به میان کارهای ما سرک کشید و ما هیچ ندانستیم آمدنش از کدامین سو بود. می‌دیدیمش که هر روز سحرگاهان یک‌جا می‌نشیند، و بالا آمدن خورشید را می‌نگرد و تا شامگاهان، همچنان روی به سویش نگاه می‌دارد و با او می‌گردد. آن‌گاه تازه دانستیم که چرا به او می‌گویند آفتابگردان. و از آن جایی که خورشید در اسطوره‌ها نماد حقیقت بود آفتابگردان را نکو داشتیم و خواستیم تا با ما بماند و نشان ما باشد نه به آن نشان که خود را حقیقت بینداریم و نه حتی به آن توهم که روی خود را به سوی حقیقت بدانیم بلکه تنها به نشان آرزویی که در سودای قلبمان رویدن گرفته بود که ای کاش می‌توانستیم آن‌گونه باشیم و اگر غیر از این بود او هرگز نمی‌پذیرفت.

به خاطر محبت‌هایی که مرا توان جبران آن نیست،

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

بزرگ معلمانی که مرا درس یکرنگی، محبت و صداقت آموختند.

اگر تنها ترین تنها شوم، باز خدا هست او جانشین همه ی نداشتن هاست.

با زبان و قلمی ناتوان، خالصانه و فروتنانه به بزرگواری های فرزندگان دانشوری که توان و دانش خود را با محبت و اخلاص در اختیارم گذاشتند و القبا ی آموختن را به من ارزانی داشتند، سر فرود می آورم.

از استاد راهنمای ارجمندم، جناب آقای دکتر احمد شعبانی که برای قدردانی از ایشان هیچ کلمه ای رسا و هیچ جمله ای کامل نیست، کمال سپاس و امتنان را دارم.

از اساتید محترم آقایان دکتر عیسی یآوری و دکتر خسرو جدیدی که زحمت داوری پایان نامه را بر عهده داشتند صمیمانه سپاسگذارم.

در ضمن از خانواده بزرگووارم که در تمامی مراحل زندگی و تحصیل یاریم دادند صمیمانه تشکر می کنم، گر چه می دانم که هرگز توان جبران محبت های بی دریغشان را ندارم و نخواهم داشت.

از آقایان دکتر علی ملکی و حمید مفخم که تجربه ی خویش را سخاوتمندانه در اختیارم نهادند، بی نهایت سپاسگزارم.

از سرکار خانم مژده سیدحمزه که همواره مرهون توجه بی دریغش هستم تشکر می کنم.

از آقایان میرزایی و اصحابی به خاطر همکاری های صمیمانه شان، سپاسگزارم.

در پایان از خانم ها: عباسی فیروزجاه، قاسمی، صدقی، نادری، حیدری، عاصم پور، یاسایی، بهرام نژاد

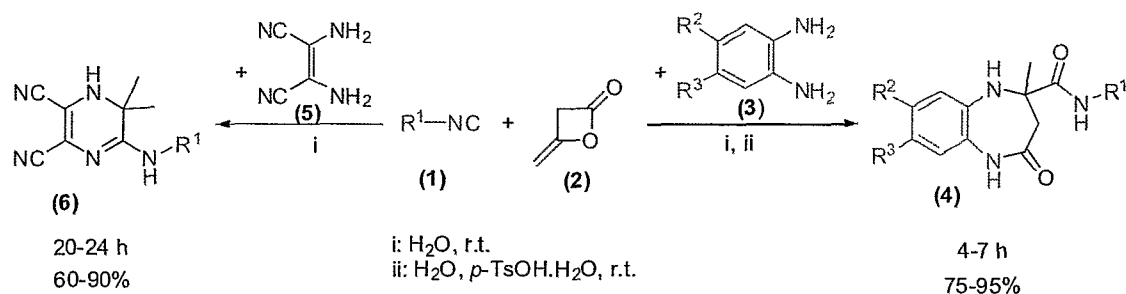
آقایان: رضاییان، سروری، قدری، کشی پور، مهیاری، لعلی سراب، پدرپور، رضایی ...

که نه تنها در پیشرفت تحصیلی ام نقش بسزایی داشتند، بلکه با حضور مهربان شان همواره مایه دلگرمی ام بودند تشکر می کنم.

در نهایت سلامتی و موفقیت همگی عزیزان را از دانای مهربان خواستارم.

چکیده:

بنزودیازپین‌ها و پیرازین‌ها از اثرات بسیار مهم بیولوژیکی و دارویی برخوردار می‌باشند که این خود زمینه‌ی تحقیقات بیشتر جهت سنتز این ترکیبات از مسیر مؤثرتر و کارآمدتر را مهیا می‌سازد. روش-های متعددی برای سنتز این ترکیبات تحت شرایط گوناگون گزارش شده که بسیاری از آنها به صورت چندمرحله‌ای می‌باشند. لذا در تحقیق حاضر، مشتقات تتراهیدروبنزودیازپین (۴) و دی‌هیدروپیرازین (۶) در یک روش ساده و مؤثر با استفاده از مواد اولیه دی‌آمین‌ها (۳ و ۵)، دی‌کیتین (۲) و ایزوسیانیدها (۱) تحت شرایط ملایم و در دمای محیط با بهره‌های بالا سنتز شده‌اند.



فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور، بنزودیازپین‌ها و پیرازین‌ها

- ۱-۱- مفاهیم، تاریخچه و اهمیت واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور ۲
- ۱-۱-۱- خواص فیزیکی و سمیت ایزوسیانیدها ۵
- ۱-۱-۲- ساختار ایزوسیانیدها و ویژگی‌های آنها ۵
- ۱-۱-۳- روش‌های تهیه ایزوسیانیدها ۸
- ۱-۱-۴- شیمی ایزوسیانیدها و واکنش‌های آنها ۹
- ۱-۱-۵- واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور از ۳،۳-(دی‌متیل‌آمینو)-ایزوسیانوآکریلات ۱۲
- ۱-۱-۶- واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانیدها در آب ۱۵
- ۱-۱-۷- سنتز پی‌پیرازین‌ها بر اساس واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور ۱۵
- ۱-۱-۸- سنتز بنزودیازپین‌ها بر اساس واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور ۱۷
- ۱-۱-۹- واکنش چندجزیی ایزوسیانیدها با ترکیبات CH اسید ۱۹
- ۱-۱-۱۰- کاربرد واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانیدها در شیمی دارویی ۲۱
- ۱-۲- شیمی و خواص بیولوژیکی-دارویی بنزودیازپین‌ها ۲۲
- ۱-۳- روش‌های تهیه مشتقات بنزودیازپین ۲۴
- ۱-۴- شیمی و خواص بیولوژیکی-دارویی پیرازین‌ها ۳۹
- ۱-۵- روش‌های تهیه مشتقات پیرازین ۴۰
- ۱-۶- مروری بر شیمی دی‌کیتین ۴۷
- ۱-۶-۱- واکنش‌های عمومی دی‌کیتین ۴۸
- ۱-۶-۲- استواستیل‌دار کردن به وسیله دی‌کیتین ۵۰

۵۲ ۱-۶-۳- دی کیتین و واکنش‌های چندجزیی
۵۴ ۱-۷- نتیجه‌گیری

فصل دوم: نتایج و بحث

۵۶ ۲-۱- تعریف مسأله
۵۷ ۲-۲- تهیهی تک‌ظرف مشتقات دی‌سیانودی‌هیدروپیرازین
۶۱ ۲-۳- تهیهی تک‌ظرف و جهت‌گزین مشتقات تتراهیدروبنزودیازپین
۷۰ ۲-۴- نتیجه‌گیری

فصل سوم: بخش تجربی و داده‌های طیفی

۷۵ ۳-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی مورد استفاده
۷۶ ۳-۲- دستور کار نمونه برای تهیهی مشتقات ۱،۶-دی‌هیدروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل
 ۳-۳- دستور کار نمونه برای تهیهی مشتقات ۲،۳،۴،۵-تتراهیدرو-۱H-بنزو[b][۱،۴]دiazپین-۲-
۷۶ کربوکسامید
۷۷ ۳-۴- داده‌های طیفی و اطلاعات ساختاری
۸۷ منابع علمی

پیوست:

۹۶	طیف‌های مشتقات دی‌سیانودی‌هیدروپیرازین
۹۷	طیف IR ترکیب ۶a
۹۸	طیف ^1H NMR ترکیب ۶a
۹۹	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶a
۱۰۰	طیف Mass ترکیب ۶a
۱۰۱	طیف IR ترکیب ۶b
۱۰۲	طیف ^1H NMR ترکیب ۶b
۱۰۳	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶b
۱۰۴	طیف Mass ترکیب ۶b
۱۰۵	طیف IR ترکیب ۶c
۱۰۶	طیف ^1H NMR ترکیب ۶c
۱۰۷	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶c
۱۰۸	طیف Mass ترکیب ۶c
۱۰۹	طیف IR ترکیب ۶d
۱۱۰	طیف ^1H NMR ترکیب ۶d
۱۱۱	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶d
۱۱۲	طیف Mass ترکیب ۶d
۱۱۳	طیف IR ترکیب ۶e
۱۱۴	طیف ^1H NMR ترکیب ۶e
۱۱۵	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۶e
۱۱۶	طیف Mass ترکیب ۶e

۱۱۷	طیف‌های مشتقات تتراهیدروبنزودیازپین
۱۱۸	طیف IR ترکیب ۴a
۱۱۹	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴a
۱۲۰	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴a
۱۲۱	طیف Mass ترکیب ۴a
۱۲۲	طیف IR ترکیب ۴b
۱۲۳	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴b
۱۲۴	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴b
۱۲۵	طیف Mass ترکیب ۴b
۱۲۶	طیف IR ترکیب ۴c
۱۲۷	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴c
۱۲۸	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴c
۱۲۹	طیف Mass ترکیب ۴c
۱۳۰	طیف IR ترکیب ۴d
۱۳۱	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴d
۱۳۲	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴d
۱۳۳	طیف Mass ترکیب ۴d
۱۳۴	طیف IR ترکیب ۴e
۱۳۵	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴e
۱۳۶	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴e
۱۳۷	طیف Mass ترکیب ۴e

١٣٨	طيف IR تركيب ٤f
١٣٩	طيف ^1H NMR تركيب ٤f
١٤٠	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤f
١٤١	طيف Mass تركيب ٤f
١٤٢	طيف IR تركيب ٤g
١٤٣	طيف ^1H NMR تركيب ٤g
١٤٤	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤g
١٤٥	طيف Mass تركيب ٤g
١٤٦	طيف IR تركيب ٤h
١٤٧	طيف ^1H NMR تركيب ٤h
١٤٨	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤h
١٤٩	طيف Mass تركيب ٤h
١٥٠	طيف IR تركيب ٤i
١٥١	طيف ^1H NMR تركيب ٤i
١٥٢	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤i
١٥٣	طيف Mass تركيب ٤i
١٥٤	طيف IR تركيب ٤z
١٥٥	طيف ^1H NMR تركيب ٤z
١٥٦	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤z
١٥٧	طيف Mass تركيب ٤z
١٥٨	طيف IR تركيب ٤k

١٥٩	طيف ^1H NMR تركيب ٤k
١٦٠	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤k
١٦١	طيف Mass تركيب ٤k
١٦٢	طيف IR تركيب ٤l
١٦٣	طيف ^1H NMR تركيب ٤l
١٦٤	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤l
١٦٥	طيف Mass تركيب ٤l
١٦٦	طيف IR تركيب ٤m
١٦٧	طيف ^1H NMR تركيب ٤m
١٦٨	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤m
١٦٩	طيف Mass تركيب ٤m
١٧٠	طيف IR تركيب ٤n
١٧١	طيف ^1H NMR تركيب ٤n
١٧٢	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤n
١٧٣	طيف Mass تركيب ٤n
١٧٤	طيف IR تركيبات ٨d-h
١٧٥	طيف ^1H NMR تركيبات ٨d-h
١٧٦	طيف ^{13}C NMR تركيبات ٨d-h
١٧٧	طيف Mass تركيبات ٨d-h

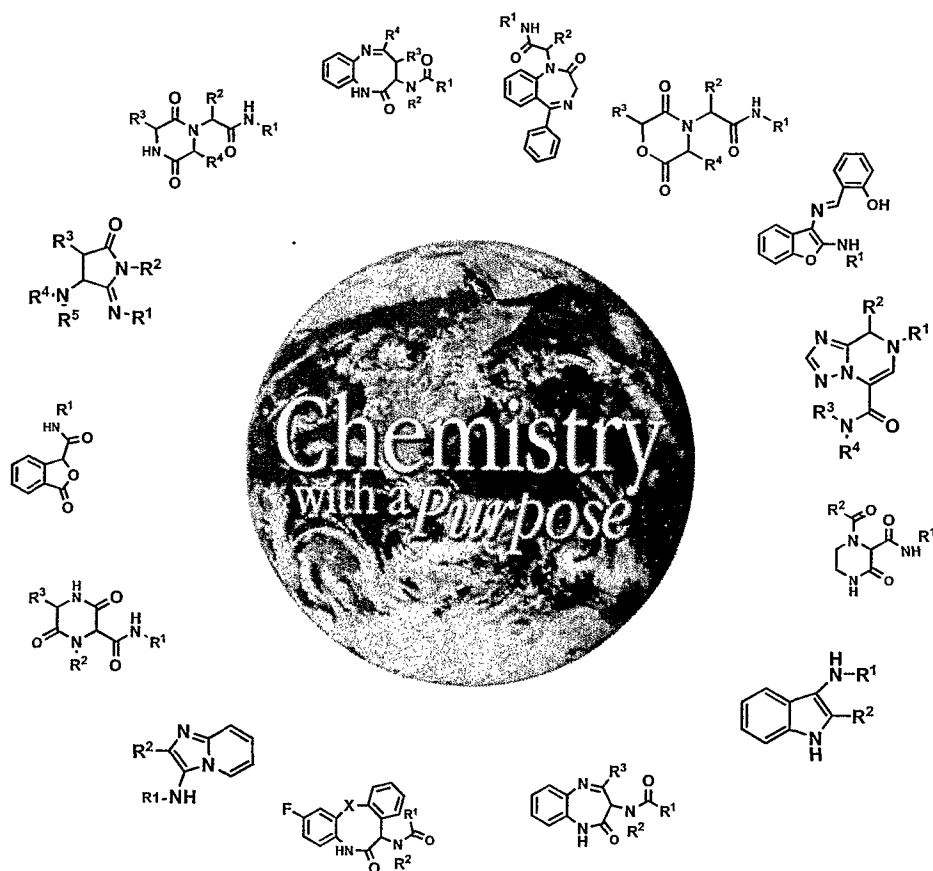
فصل اول

واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور،

بنزودیازپین‌ها و پیرازین‌ها

۱-۱- مفاهیم، تاریخچه و اهمیت واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور

امروزه در قیاس با فلسفه‌ی برهان نظم در جهان، می‌توان فضای شیمیایی را به طور وسیع با ترکیبات شیمیایی یا داربست‌های اشغال‌کننده‌ی فضا به جای ستاره‌ها یا کهکشان‌ها نظاره کرد. در شکل (۱-۱) یک زیر مجموعه‌ای از چندین واکنش چندجزیی ایزوسیانید-محور با داربست‌های وسیع و متنوع نمایش داده شده است [۱].



(شکل ۱-۱)

ایزوسیانیدها یا ایزونیتریل‌ها ترکیباتی هستند که با وجود داشتن کربن دو ظرفیتی در ساختمان خود بسیار پایدار می‌باشند [۲]. ابداع روش‌های نوین تهیه ایزوسیانیدها و در پی آن کشف واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانید-محور، به ویژه واکنش‌های چهارجزیی اوگی، افق‌های جدیدی را در مسیر سنتز سیستم‌های هتروسیکل پیچیده گشوده است. به گونه‌ای که واکنش‌های چندجزیی ایزوسیانیدها^۱ در مدت زمان کوتاهی به یکی از قدرتمندترین ابزارها در سنتز مواد آلی مبدل گردیده است [۳]. امروزه با استفاده از تلفیق واکنش‌های چندجزیی اوگی با واکنش‌های دیگر توانستند به ترکیب‌های پیچیده‌ای که سنتز آنها سال‌ها از معضلات شیمی بوده دست یابند [۳]. بر خلاف بیشتر زمینه‌های متداول شیمی، شیمی ایزوسیانیدها هنوز تکامل نیافته و پیشرفت بیش از پیش این قلمرو دانش کاملاً "منطقی و قابل انتظار می‌باشد.

از سال ۱۸۵۹ با سنتز اتفاقی آلایل ایزوسیانید توسط لایک^۲ شیمی ایزوسیانیدها آغاز شد [۴]، هشت سال بعد گاتیر^۳ آلکیل ایزوسیانیدها را سنتز کرد [۵] و در همان زمان هوفمان^۴ روش جدیدی برای تهیه ایزوسیانیدها از واکنش آمین‌های نوع اول، کلروفرم و پتاسیم‌هیدروکسید معرفی نمود [۶ و ۷]. در سال ۱۹۲۱، پاسرینی^۵ اولین واکنش چندجزیی ایزوسیانیدها را معرفی کرد [۷ و ۸]. اگر چه قرن آغازین شیمی ایزوسیانیدها شامل پیشرفت‌های مهمی بود ولی در مجموع، این دوره بخش نسبتاً تهی از شیمی ایزوسیانیدها محسوب می‌شود.

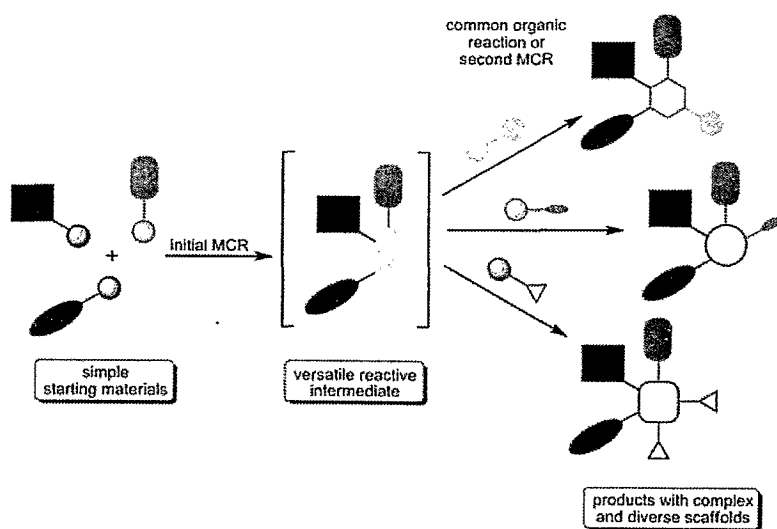
در سال ۱۹۸۵ دوره جدیدی از شیمی ایزوسیانیدها آغاز گردید [۹ و ۱۰]. زیرا از آن پس ایزوسیانیدها به طور معمول سنتز شده و کمی بعد از آن نیز واکنش چهارجزیی اوگی کشف و معرفی شد و مرجع و منشاء تحقیقات زیادی گردید [۱۱ و ۱۲]. از سال ۱۹۶۲، پژوهشگران متعددی بر روی واکنش

^۱ IMCR^۲ Lieke^۳ Gautier^۴ Hofmann^۵ Passerini

چهارجزیی "اوگی" شروع به فعالیت کرده‌اند. در سال ۱۹۷۱ اولین کتاب در مورد ایزوسیانییدها توسط "اوگی" به چاپ رسید، در این کتاب بالغ بر ۳۲۵ ایزوسیانیید معرفی شده است.

در سال ۱۹۹۱ با انتشار اولین مقاله مروری^۱ در زمینه ایزوسیانییدها، به نوعی پایان دوره دوم شیمی این ترکیبات اعلام شد [۱۲]. پس از این دوره کارهای بوسیو^۲ و همکارانش برای سنتز مولکول‌های غیرمعمول از طریق انواع جدیدی از واکنش چندجزیی ایزوسیانییدها، آغازگر عصر نوین شیمی ایزوسیانییدها شد [۱۳]. معرفی واکنش هفت‌جزیی ایزوسیانییدها [۱۴] و نیز انواع دیگری از واکنش‌های پنج تا نه‌جزیی که از تلفیق واکنش چهارجزیی اوگی با واکنش‌های دیگر حاصل شده بودند، انگیزه‌های نوینی برای تحقیق در این زمینه ایجاد کرد [۱۵].

در بیست سال اخیر یعنی سال‌های ابتدایی شیمی مدرن ایزوسیانیید، پیشرفت‌ها و گسترش این زمینه از شیمی بسیار چشمگیر و حیرت‌انگیز بود و در مقاله‌های مروری متعددی به جمع‌بندی و ارائه این پیشرفت‌ها پرداخته شده است [۴-۳، ۲۳-۱۶].



شکل (۱-۲) - نمایی از یک واکنش چندجزیی.

^۱ Review article
^۲ Bossio

۱-۱-۱- خواص فیزیکی و سمیت ایزوسیانییدها

تقریباً تمام ایزوسیانییدهای تجاری موجود فرار و دارای بوی زننده می‌باشند. بررسی بر روی ایزوسیانییدها نشان می‌دهد، افرادی که در یک دوره طولانی ایزوسیانییدها را استنشاق می‌کنند درک حسی شبیه به بوی یونجه خشک^۱ را گزارش کرده‌اند. استنشاق مقادیر زیاد ایزوسیانیید شدت خواب‌های شبانه را افزایش می‌دهد [۲۰]. برخی دیگر از ایزوسیانییدها مانند ایزومرهای پیکولیل ایزوسیانیید بی‌بو هستند و ایزومرهای مشتق شده از L-فنیل گلايسین متیل استر بویی شبیه به بوی ریواس^۲ دارند و همچنین بعضی از ایزومرهای جامد بی‌بو می‌باشند [۲۰].

آزمایش‌های سم شناسی^۳ که در مورد صدها ایزوسیانیید در دهه ۱۹۶۰ به وسیله کمپانی بایر^۴ انجام شده است نشان می‌دهد که این ترکیبات به جز چندین استثناء به میزان اندکی سمی می‌باشند [۲۰]. حد کشندگی برای اغلب ایزوسیانییدها در جانداران خون گرم مثل موش ۵-۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گزارش شده است و تفاوتی در مورد جذب زیر پوستی و بلعیده شدن مشاهده نشده است. البته برای ترکیب ۴،۱-دی ایزوسیانیو بوتان حد کشندگی کمتر از ۱۰ میلی گرم گزارش شده که نشان می‌دهد این ترکیب بسیار کشنده می‌باشد [۲۰].

۱-۱-۲- ساختار ایزوسیانییدها و ویژگی‌های آن‌ها

ایزوسیانییدها از جمله ترکیبات آلی‌اند که در آنها علیزغم اینکه کربن دو ظرفیتی و از نوع کربن کاربینی می‌باشد، بسیار پایدارند. بر اساس نظریه پیوند ظرفیتی، کربن دو ظرفیتی در ایزوسیانییدها سبب شده است این ترکیبات از خصلت و ماهیت دوگانه برخوردار باشند. از یکسو جفت الکترونیهای غیر پیوندی از نوع سیگما سبب شده است کربن کاربینی همانند کاربن‌ها به عنوان یک دی‌ان‌دوست در واکنش‌های

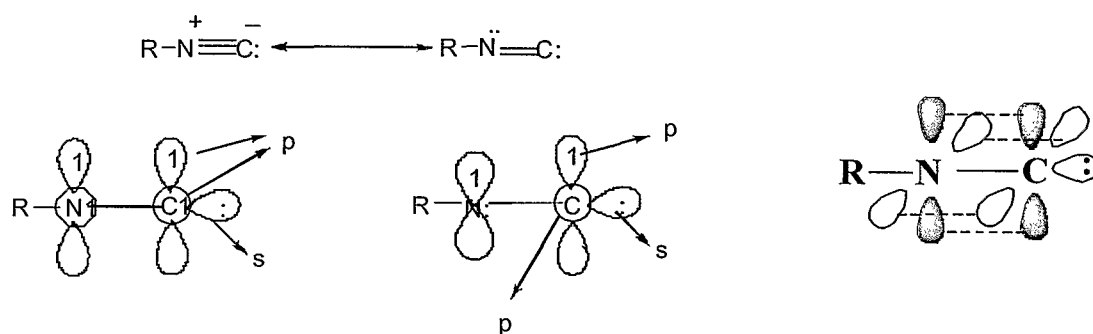
^۱ Hay

^۲ Rhubarb

^۳ Toxicological examination

^۴ Bayer

حلقه‌زایی و یا هسته‌دوست در واکنش‌های افزایشی شرکت کند، و از سوی دیگر اوربیتال خالی p استعداد حمله هسته‌دوستی بر روی اتم کربن کاربینی را فراهم می‌نماید. بعبارت دیگر کربن کاربینی در ایزوسیانییدها از این نظر که قادر است با هسته‌دوست‌ها و یا الکترون‌دوست‌ها وارد واکنش شود یک کربن منحصر بفرد به شمار می‌رود (شکل ۱-۳) [۲۴].

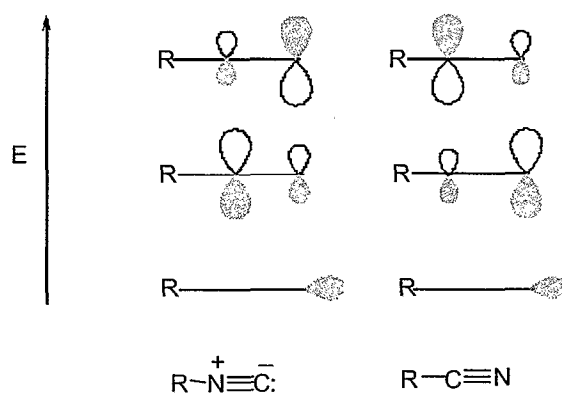


شکل (۱-۳) - ساختار رزونانسی گروه ایزوسیانیید بر اساس نظریه پیوند ظرفیتی.

گرچه گروه عاملی سیانید حتی در سطوح دوره‌های کارشناسی رشته شیمی شناخته شده است، اما از گروه ایزوسیانیید به عنوان یک گروه عاملی در شیمی آلی، در کتب متون درسی کمتر بحث می‌شود. با شناخت خوب از گروه عاملی سیانید، می‌توان مقایسه جالبی از فعالیت شیمیایی این دو گروه بر اساس نظریه اوربیتال مولکولی ارائه داد.

در شکل (۱-۴) اوربیتال‌های جبهه‌ای گروه ایزوسیانیید و سیانید بطور کیفی مقایسه شده است. ۳ اوربیتال مولکولی (MO) فعالیت شیمیایی متفاوتی برای گروه ایزوسیانیید و سیانید نشان می‌دهد. در گروه ایزوسیانیید، ضریب اوربیتال اتمی کربن در اوربیتال مولکولی (π^*) یا LUMO بزرگتر بوده، در نتیجه واکنش هسته‌دوستی بر روی اتم کربن انجام می‌شود. حمله الکترون‌دوستی بر اساس نظریه اوربیتال مولکولی بر روی (HOMO-۱ یعنی سیگما) سنجیده می‌شود، لذا حمله الکترون‌دوستی نیز بر روی اتم کربن انجام می‌شود. بعبارت دیگر هر دو واکنش هسته‌دوستی و الکترون‌دوستی در ایزوسیانییدها همانند کربن مونوکسید و کاربن‌ها بر روی کربن کاربینی انجام می‌شود.

در عوض در گروه سیانید حمله هسته‌دوستی در اتم کربن (ضریب اوربیتال اتمی بزرگتر) و حمله الکترون‌دوستی در اتم نیتروژن (بدلیل ضریب اوربیتال اتمی بزرگتر اوربیتال مولکولی π) انجام می‌پذیرد.



شکل (۴-۱) - ساختار رزونانسی گروه ایزوسیانیید بر اساس نظریه پیوند ظرفیتی.

با توجه به شناختی که بر اساس نظریه اوربیتال مولکولی و نظریه پیوند ظرفیتی از ساختار مولکولی ایزوسیانییدها آرایه شد، مشارکت آنها در واکنش‌های زیر دور از انتظار نمی‌باشد.

- واکنش با الکترون دوست‌ها
- واکنش با هسته دوست‌ها
- واکنش‌های حلقه‌زایی

می‌توان گفت کربن در ایزوسیانییدها خصلت شبه کاربونی داشته و نوکلئوفیل‌ها و الکتروفیل‌ها طی افزایش α با آن وارد واکنش می‌شوند. بعبارت دیگر گروه ایزوسیانیید همانند یک میخ چند محوری عمل کرده و دسته مهمی از واکنش‌های چندجزیی را، که در دهه اخیر به شدت مورد توجه بوده‌اند، بوجود می‌آورد.