



دانشگاه الزهرا (س)

دانشکده علوم پایه

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری

رشته شیمی آلی

عنوان:

استفاده از واکنش‌های چندجزئی در سنتز ترکیبات حلقوی دارای هترواتم نیتروژن

نگارش: ستاره مقیمی

استاد راهنما: دکتر مجید ممهد هروی

استادان مشاور: دکتر حسین عبدی اسکویی

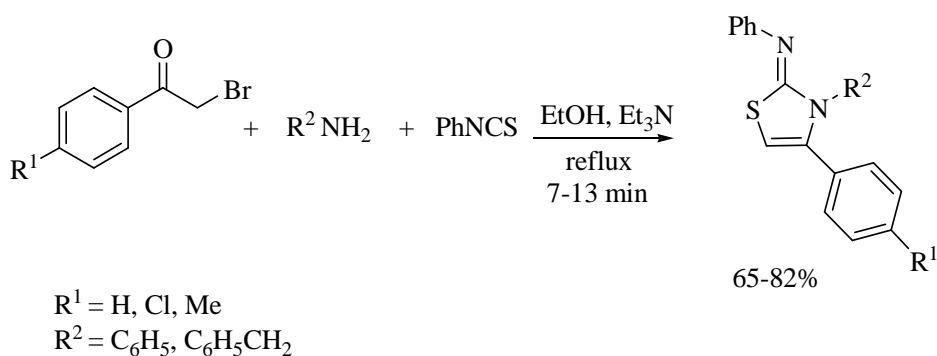
دکتر یحیی شیرازی بهشتیها

شهریور ۱۳۹۲

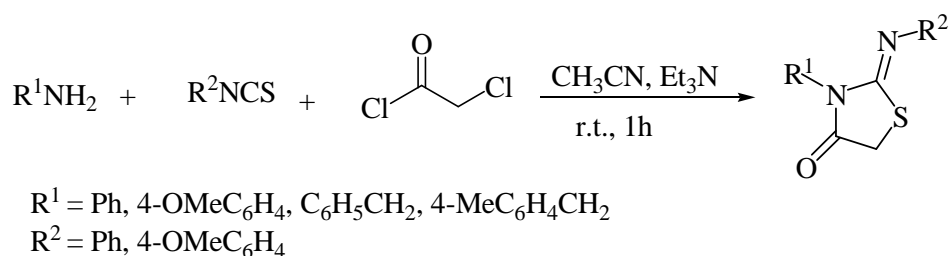
چکیده:

واکنش‌های چندجزئی روش مفید و کوتاه برای سنتز ترکیبات طبیعی و مولکول‌های پیچیده ارائه می‌دهند. این روش به دلیل دارا بودن قابلیت‌های متنوع در بین شیمی‌دانان محبوبیت زیادی پیدا کرده، به طوری که تعداد واکنش‌های گزارش شده در این زمینه رشد قابل ملاحظه‌ای داشته است. این واکنش‌ها با کاهش دادن تعداد مراحل و با افزایش بازده در مقایسه با سنتز چندمرحله‌ای، روش مطلوبی را در اختیار قرار می‌دهد. در این کار پژوهشی از قابلیت این واکنش‌ها برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی جدید و با خواص مهم دارویی استفاده خواهیم کرد. ارائه واکنش‌های چندجزئی جدید، استفاده از مواد اولیه متنوع و افزایش بازده از مهم‌ترین اهداف این پایان‌نامه خواهند بود.

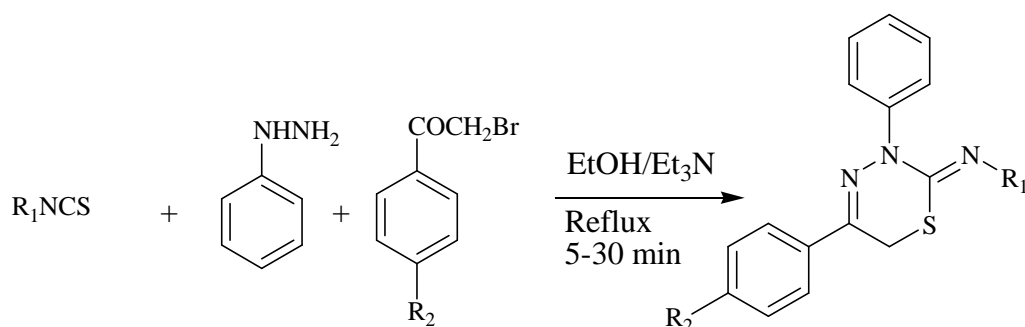
الف) در بخش اول واکنش سه‌جزئی ساده و بسیار موثر برای سنتز تiazول-۲-ایمین ارائه می‌شود. دستیابی به این محصول از طریق واکنش بین α -برموکتون‌های آروماتیک، آمین‌های نوع اول و فنیل ایزوتیوسیانات در حضور مقدار کاتالیتیکی تری‌اتیل آمین انجام می‌پذیرد.



ب) واکنش سه جزئی ساده و مکان‌گزین برای سنتز مشتقات جدیدی از تiazولیدین‌ها ارائه شده است. واکنش آمین‌ها، فنیل ایزوتیوسیانات و کلرواستیل کلرید در حضور تری‌اتیل آمین محصول موردنظر را با بازده عالی و فقط از طریق صاف کردن به دست می‌دهد.

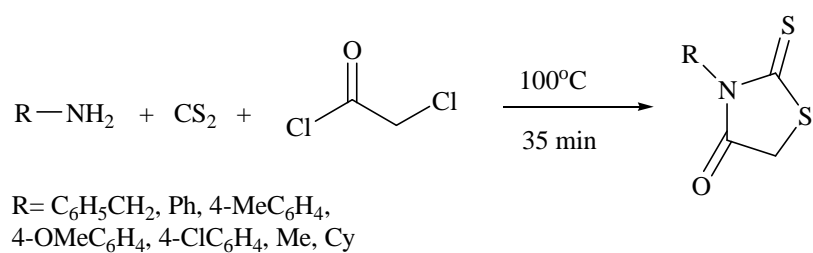


ج) با جانشین کردن فنیل هیدرازین به جای آمین در واکنش سه جزئی با فنیل ایزوتیوسیانات و α -برموکتون‌های آروماتیک، ۱،۳،۴-تیادiazین‌ها حاصل می‌شوند. این محصولات فقط با صاف کردن و شستشو خالص‌سازی شده و ظرف مدت زمان کوتاهی محصول مطلوب را با بازده مناسب تولید می‌کنند. این محصولات برای اولین بار توسط واکنش سه جزئی و با استفاده از مواد اولیه در دسترس سنتز می‌شوند.



$R_1 = Ph, 4-OMeC_6H_4$
 $R_2 = H, Me, Cl, Br, Ph$

د) روشی آسان و بسیار موثر برای سنتز رودانین‌ها توسط واکنش سه‌جزئی زیر ارائه می‌شود. در اثر واکنش بین آمین‌های نوع اول، کربن دی‌سولفید و کلرواستیل کلرید در شرایط بدون حلال و بدون نیاز به کاتالیزور، ۲-تیوکسوتیازولیدین-۴-اون‌ها با بازده مناسب تولید می‌شوند.



فصل اول: مقدمه

۱-۱-مقدمه.....	۸
۱-۱-۱-واکنش‌های چندجزئی.....	۸
۱-۱-۲-طبقه‌بندی واکنش‌های چندجزئی.....	۹
۱-۱-۳-تاریخچه واکنش‌های چندجزئی.....	۱۰
۲-۱-بررسی مطالعات انجام شده روی رفتار نوکلئوفیلی نیتروژن.....	۱۳
۱-۲-۱-افزایش نیتروژن به باند دوگانه فعال شده.....	۱۳
۲-۲-۱-افزایش نیتروژن به گروه کربونیل.....	۱۴
۳-۲-۱-افزایش نیتروژن به گروه تیوکربونیل.....	۱۶
۴-۲-۱-افزایش نیتروژن به گروه نیتریل.....	۱۶
۵-۲-۱-افزایش نیتروژن به گروه سیانات و ایزوتیوسیانات.....	۱۷
۶-۲-۱-حلقه‌های پنج‌عضوی و شش‌عضوی با دو هترو اتم یا بیشتر.....	۱۹
۳-۱-واکنش آمین و ایزوتیوسیانات‌ها.....	۲۰
۱-۳-۱-تیواوره.....	۲۰
۱-۳-۱-۱-روش‌های ارائه شده برای سنتز تیواوره و مشتقات آن.....	۲۱
۱-۳-۱-۲-کاربرد تیواوره در سنتز ترکیبات آلی.....	۲۵
۲-۳-۱-خواص بیولوژیکی تiazولین‌ها.....	۳۱
۳-۳-۱-سنتز تiazولین‌ها.....	۳۳
۴-۳-۱-خواص بیولوژیکی تiazولیدین-۴-اون‌ها.....	۴۱
۵-۳-۱-مطالعات کنفورماسیونی.....	۴۲
۶-۳-۱-سنتز تiazولیدین-۴-اون‌ها.....	۴۳
۴-۱-واکنش فنیل هیدرازین و فنیل ایزوتیوسیانات‌ها.....	۴۶
۱-۴-۱-خواص بیولوژیکی تیادیازین‌ها.....	۴۷
۲-۴-۱-سنتز ۴،۳،۱-تیادیازین‌ها.....	۴۸
۵-۱-واکنش آمین و کربن دی‌سولفید.....	۵۲
۱-۵-۱-خواص بیولوژیکی رودانین‌ها.....	۵۳
۲-۵-۱-سنتز رودانین‌ها.....	۵۵

فصل دوم: بخش تجربی

۱-۲-اطلاعات عمومی.....	۶۰
۲-۲-روش کار عمومی (۱): سنتز ۳-N-آریل-۴-آریل (تiazول-۲-۳H)-ایلیدن فنیل آمین‌ها.....	۶۱
۳-۲-روش کار عمومی (۲): سنتز تiazولیدین-۴-اون‌ها.....	۶۲
۴-۲-روش کار عمومی (۳): سنتز ۱،۳،۴-تیادیازین‌ها.....	۶۳
۵-۲-روش کار عمومی (۴): سنتز ۳-آریل-۲-تیوکسو تiazولیدین-۴-اون‌ها.....	۶۴

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۶۶	۱-۳-واکنش سه جزئی آمین، ایزوتیوسیانات و α -برموکتون.....
۶۷	۱-۳-۱-مکانیسم پیشنهادی.....
۷۱	۱-۳-۲-اطلاعات طیفی و مشخصات فیزیکی ترکیبات سنتز شده.....
۷۷	۲-۳-سنتز تیازولیدین-۴-اوناها.....
۷۸	۱-۳-۲-مکانیسم پیشنهادی.....
۸۳	۱-۳-۲-اطلاعات طیفی و مشخصات فیزیکی ترکیبات سنتز شده.....
۸۷	۳-۳-سنتز ۱،۳،۴-تیا دیازینها.....
۹۰	۱-۳-۳-مکانیسم پیشنهادی.....
۹۵	۱-۳-۲-اطلاعات طیفی و مشخصات فیزیکی ترکیبات سنتز شده.....
۱۰۱	۴-۳-سنتز ۲-تیوکسوتیازولیدین-۴-اوناها.....
۱۰۲	۱-۴-۳-مکانیسم پیشنهادی.....
۱۰۵	۱-۴-۲-اطلاعات طیفی و مشخصات فیزیکی ترکیبات سنتز شده.....
۱۱۰	ضمائم.....
۱۷۰	مراجع.....

فصل اول

مقدمه

۱-۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل محدوده استفاده وسیعی در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی دارند. آن‌ها به عنوان عوامل شفاف‌کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی‌ها و بسیاری عوامل دیگر به کار می‌روند. به همین دلیل استفاده از روش‌های سنتزی مناسب برای تهیه ترکیبات هتروسیکل اهمیت ویژه‌ای دارد.

سنتز ایده‌آل، سنتزی است که در آن در کمترین مراحل ممکن، با بازده کلی خوب و با واکنشگرهای دوستدار محیط زیست، فرآورده‌های مورد نظر تولید شوند. متغیرهای سنتزی که باید بهینه شوند عبارتند از: زمان، هزینه، بازده کلی، سادگی اجرا و ایمنی [۱]. از آنجائی که واکنش‌های چندجزئی^۱، واکنش‌هایی تک طرفی^۲ هستند و به دلیل انجام تبدیل‌های تک‌مرحله‌ای، به ایده سنتز ایده‌آل بسیار نزدیکند.

با توجه به کارایی استثنائی سنتزی و تنوع ساختار محصول با تغییرسیستماتیک ماده اولیه، واکنش‌های چندجزئی در مقایسه با سایر روش‌های سنتزی اهمیت بیشتری پیدا کرده‌اند [۲].

۱-۱-۱- واکنش‌های چندجزئی

واکنش‌هایی که در آن بیش از دو ماده اولیه واکنش داده و محصول تشکیل شده حاوی اکثر اتم‌های ماده اولیه باشد، واکنش چندجزئی نامیده می‌شود.

در واکنش چندجزئی توالی از واکنش‌ها به صورت پی‌درپی پیش می‌روند تا وقتی که در مرحله برگشت ناپذیر نهایی محصول به دام بیفتد [۳]. در واکنش‌های چندمرحله‌ای^۳ مواد اولیه به صورت همزمان و در یک مرحله واکنش نمی‌دهند، بلکه واکنش طی چند مرحله و مطابق برنامه انجام می‌شود. در سنتز چندمرحله‌ای پیچیدگی انجام کار با توجه به تعداد مراحل افزایش می‌یابد. به تناسب افزایش مراحل، در فرآیندهای جداسازی و خالص‌سازی مانند متبلور کردن، تقطیر، استخراج و کروماتوگرافی با مشکل مواجه می‌شویم. در حالی که محصول مورد نظر

^۱ - Multicomponent Reactions

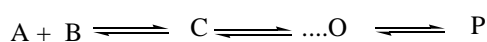
^۲ - One-pot

^۳ - Multistep Reactions

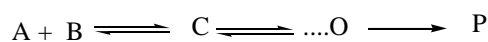
را می‌توان با استفاده از واکنش تک ظرفی و از ترکیب سه یا چند ماده اولیه به دست آورد. به همین دلیل واکنش‌های چندجزئی امروزه توجه بسیاری از شیمی‌دانان را به خود جلب کرده است.

۱-۱-۲- طبقه بندی واکنش‌های چندجزئی

عموماً طرح‌های طبقه‌بندی متفاوتی مطابق با مکانیسم واکنش، اجزای درگیر و تنوع محصولات وجود دارد. این دسته‌بندی‌ها ایده‌آل‌سازی است و بسیاری از واکنش‌ها را نمی‌توان در یک دسته طبقه‌بندی کرد. یکی از این طرح‌های طبقه‌بندی به شرح زیر است [۲]:
دسته اول: مواد اولیه و محصولات در حال تعادل هستند و در اغلب موارد محصول به صورت مخلوط با حدواسط یا ماده اولیه تولید می‌شود و جداسازی آن مشکل است. در حالت‌های مختلف تعادل، بازده از صفر تا ۱۰۰ امکان‌پذیر است. در این دسته احتمال واکنش‌های جانبی منجر به تولید ناخالصی‌های بیشتر می‌شود.



دسته دوم: واکنش‌های اولیه در حال تعادل هستند و واکنش آخری برگشت ناپذیر است. مزیت این دسته آن است که به دلیل برگشت ناپذیر بودن مرحله آخر، تعادل نهایی به طرف محصول جابه‌جا می‌شود. این مرحله برگشت ناپذیر، نتیجه واکنش‌های به شدت گرمازا مانند بسته شدن حلقه یا آروماتیک شدن است.



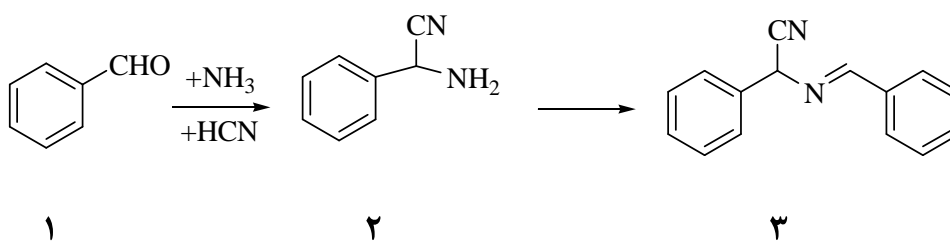
دسته سوم: این دسته شامل توالی واکنش‌های برگشت ناپذیر است که اغلب در شیمی رخ نمی‌دهند. واکنش‌های جانبی در این دسته حذف شده‌اند.



۱-۱-۳-تاریخچه واکنش‌های چندجزئی

اولین بار در سال ۱۸۳۸، لارنت^۱ و گرهارد^۲ واکنش روغن بادام تلخ و آمونیاک را انجام دادند و موفق به جداسازی محصول با انحلال پذیری کم شدند [۴]. این محصول در اثر واکنش چندجزئی تشکیل شده بود.

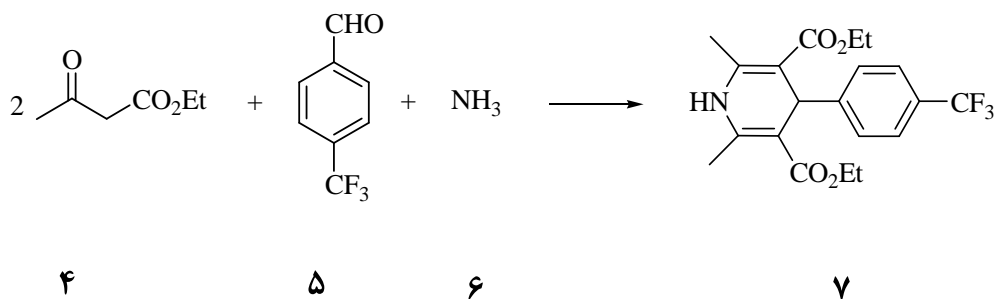
در سال ۱۸۵۰، سنتز α -آمینواسید از طریق α -آمینوسیانید توسط استرکر^۳ (شمای ۱-۱) گزارش شد [۵]. در این واکنش هیدروسینامیک اسید و بنزالدئید با آمونیاک واکنش داده و آمینوبنزیل سیانید^۲ را تولید می‌کند که باز شیف آن بنزوئیل آزوتید^۳ نام دارد.



شمای (۱-۱)

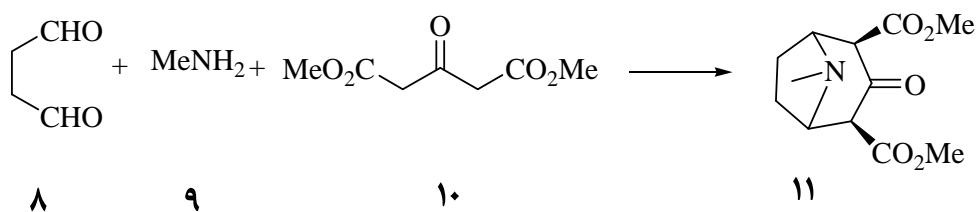
۴،۱-دی‌هیدرو پیریدین‌ها در سال ۱۸۸۲ توسط هانش^۴ (شمای ۲-۱) و از طریق واکنش چهارجزئی سنتز شدند [۶]. اجزای این واکنش عبارتند از: آمونیاک، آلدئید و استواستیک استر.

^۱ - Laurent
^۲ - Gerhardt
^۳ - Strecker
^۴ - Hantzsch



شمای (۲-۱)

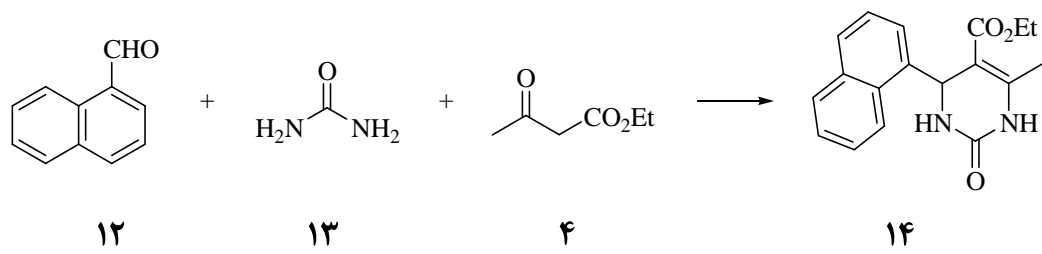
سنتز رابینسون^۱ (شمای ۳-۱)، اولین کاربرد مهم واکنش چندجزئی در سنتز ترکیبات طبیعی است. رابینسون در سال ۱۹۱۷ با استفاده از سوکسینیک دی‌آلدئید، متیل‌آمین و دی‌متیل استون دی‌کربوکسیلات، آلكالوئید تروپینون^۲ ۱۱ را سنتز کرد [۷].



شمای (۳-۱)

در سال ۱۸۹۱ واکنش چندجزئی بیجینلی^۳ (شمای ۴-۱)، با استفاده از اوره، استواستیک استر و ۱-نفتالددئید گزارش شد [۸].

^۱ - Robinson
^۲ - Tropinone
^۳ - Biginelli



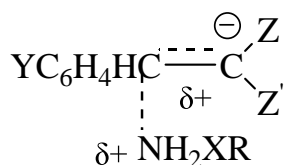
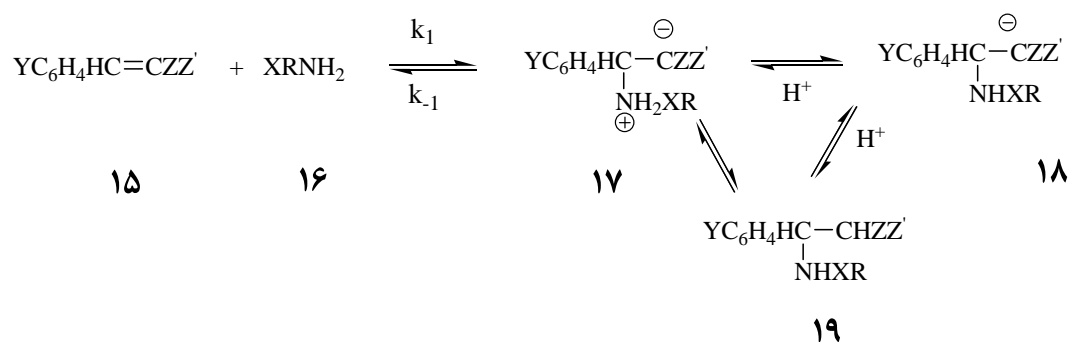
شماى (۴-۱)

۲-۱- بررسی مطالعات انجام شده روی رفتار نوکلئوفیلی نیتروژن

نیتروژن به عنوان اتم نوکلئوفیل توانایی حمله به کربن غیراشباع و اشباع را داراست. این اتم به دلیل دارا بودن این خصالت، نقش مهمی در سنتز ترکیبات آلی و تشکیل ترکیبات هتروسیکلی ایفا می‌کند. در این قسمت به طور خلاصه، قسمتی از مقاله‌های ارائه شده در زمینه بررسی رفتار نوکلئوفیلی اتم نیتروژن را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۱-۲-۱- افزایش نیتروژن به باند دوگانه فعال شده

افزایش نوکلئوفیلی آمین‌ها (XRNH_2) به اولفین‌های فعال شده توسط گروه‌های الکترون کشنده (Z, Z')، در محیط آبی از طریق حدواسط زوج‌یون ۱۷ رخ می‌دهد. وجود عدم تعادل بار در حالت گذرا به دلیل رزونانس ضعیف در گروه‌های Z, Z' ایجاد و این موضوع منجر به تمرکز بار منفی روی کربن بتا می‌شود. این وضعیت به صورت اغراق آمیز در ترکیب ۲۰ قابل تشخیص است (شمای ۱-۵) [۹-۱۱].



شمای (۱-۵)

در اغلب موارد تعادل اسید و باز گونه‌های ۱۷ و ۱۸ به سرعت برقرار می‌شود، بنابراین مرحله افزایش نوکلئوفیلی تعیین کننده سرعت خواهد بود. هر چند مواردی گزارش شده است که در آن تجزیه حدواسط زوج‌یونی در مرحله تعیین کننده سرعت نقش کلیدی دارد. ثابت سرعت واکنش برگشت k_{-1} در مقایسه با واکنش رفت k_1 بسیار بزرگ است. برناسکونی^۱ و همکاران [۱۲]، افزایش آنیلین به بتا نیترواستایرن ($YC_6H_4CH=CHNO_2$) را در محلول ۵۰ درصد دی‌متیل سولفوکسید و آب مورد بررسی قرار دادند. مقدار $k_{-1} = 3/8 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ در مقایسه با $k_1 = 5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ بسیار بزرگ است و منجر به مقدار خیلی کوچک برای $k_1/k_{-1} = 1/3 \times 10^{-6}$ می‌شود. در مورد افزایش آمین‌های بازی مانند پی‌پیریدین و بوتیل آمین k_1 بزرگتر از k_{-1} خواهد بود. موارد افزایش آنیلین به اولفین خیلی نادر است و علت آن پایین بودن سرعت کلی و مشکلات پیگیری این واکنش عنوان شده است.

افزایش نوکلئوفیلی آمین‌ها به اولفین‌های فعال شده در حلال استونیتریل، در یک مرحله و از طریق تشکیل همزمان پیوندهای $C_{\alpha}-N$, $C_{\beta}-H$ انجام می‌پذیرد [۱۳-۱۴]. در صورتی که اولفین فعال شده چهاراستخلافی و بدون گروه ترک کننده باشد، افزایش با تشکیل پای کمپلکس همراه است.

در صورت حضور گروه ترک کننده، پس از تشکیل حدواسط زوج‌یونی رقابت بین شکستن پیوند N-H تشکیل شده و پیوند کربن-گروه ترک کننده خواهد بود [۱۵-۱۶].

۱-۲-۲- افزایش نیتروژن به گروه کربونیل

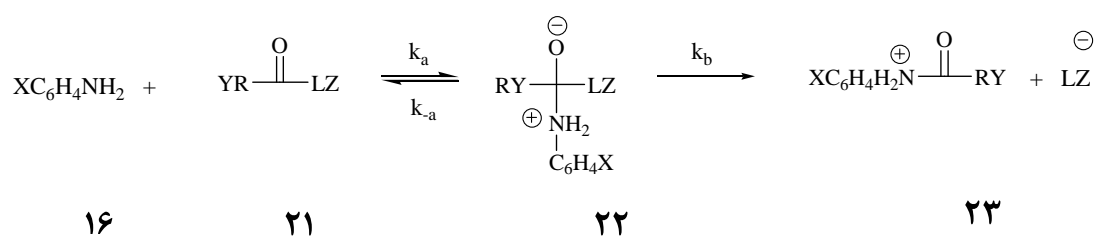
حمله به کربن گروه کربونیل یکی از موضوعات مهم در شیمی است. این موضوع به دلیل ارتباط آن با واکنش‌های انتقال گروه کربونیل که با کمک آنزیم کاتالیز شده می‌باشد. یکی از راه‌های مهم برای تشخیص مکانیسم این واکنش، بزرگی و علامت ثابت برونستد ($\beta_X = \beta_{Nuc}$) و

^۱ - Bernasconi

$\beta_Z (= \beta_{I_g})$ است. هرچه مقدار β_X بزرگتر باشد، بیانگر این است که میزان تشکیل پیوند در حالت گذرا زیاد بوده است.

اگر تشکیل حدواسط مرحله محدودکننده سرعت باشد $k_b > k_{-a}$ ، ثابت تعادل واکنش برابر k_a خواهد بود. اگر مرحله محدودکننده شکسته شدن حدواسط باشد، ثابت تعادل برابر با k_b خواهد بود (شمای ۱-۶).

وقتی $k_{-a} = k_b$ باشد، سرعت خروج گروه آمین و گروه ترک کننده برابر و مرحله تعیین کننده سرعت از شکستن حدواسط ۲۲ به تشکیل آن تغییر می‌یابد. هرچه قدرت بازی نوکلئوفیل افزایش یابد، این وضعیت محتمل‌تر به نظر می‌رسد. در واکنش همزمان، زوج‌یون تتراهدرال حالت گذرا بوده و حدواسط واکنش نخواهد بود. وقتی شکستن حدواسط مرحله محدودکننده سرعت باشد، مقدار β_X بزرگتر از ۰/۸ و مقدار منفی β_Z نیز از ۰/۸ بیشتر خواهد بود. در مقابل، تشکیل محدودکننده سرعت حدواسط، منجر به کاهش مقادیر به کمتر از ۰/۳ و ۰/۴ می‌شود. انجام این واکنش به صورت همزمان نیز مقادیر حدواسط را ارائه می‌دهد. شایان توجه است که این مقادیر جنبه عمومی داشته و مقادیر نقض آن گزارش شده است [۱۷].



شمای (۱-۶)

به عنوان مثال واکنش استیل کلرید با آنیلین در محلول ۵۰ درصد دی‌اکسان-آب [۱۸]، از طریق مکانیسم مرحله‌ای انجام و تشکیل حدواسط محدودکننده سرعت می‌باشد ($\beta_X = ۰/۲۵$). واکنش از مکانیسم بالا پیروی می‌کند و با افزایش قدرت ترک کنندگی از حدواسط ۲۲، از آنیلین به آمین‌های خطی نوع دوم، مکانیسم واکنش از مرحله‌ای به کانسرتد تغییر می‌کند

[۱۹]. آنیلین به لحاظ سینتیکی ۲۲ را ناپایدار و بنابراین سرعت واکنش برگشت یعنی خروج گروه آمین به ترتیب زیر کاهش می‌یابد: بنزیل‌آمین، آمین خطی نوع دوم، آنیلین و پیریدین. این ترتیب به عدم استقرار بار مثبت کاتیونی روی نیتروژن آمینی در حدواسط زوج‌یونی ۲۲ در مقابل تمرکز بار مثبت روی نیتروژن آمینی نوع اول نسبت داده می‌شود.

واکنش آنیلین با بنزوئیل هالیدها یک فرایند S_N2 تجمعی و کانسرتد است، اگرچه مقدار β_X آن بزرگ است و این مقدار به تشکیل پیوند بیشتر در حالت گذرای آن نسبت داده می‌شود. همچنین مشخص شده که واکنش فنیل استیل کلرید با آنیلین در حلال استونیتریل دارای مقدار $\beta_X=0.99$ است و این موضوع بر کانسرتد بودن واکنش دلالت دارد [۲۰].

۱-۲-۳- افزایش نیتروژن به گروه تیوکربونیل

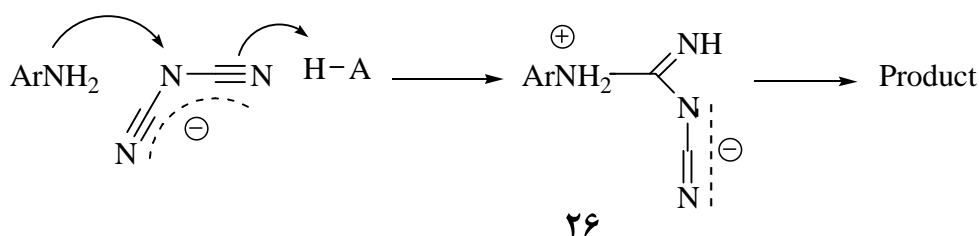
در اکثر موارد واکنش آنیلین با مشتقات تیوکربونیل در حلال استونیتریل به صورت مکانیسم مرحله‌ای پیش می‌رود. مرحله تعیین کننده سرعت، خروج گروه ترک کننده تیوفنوکسید از حدواسط زوج‌یون بوده و واکنش به صورت مرحله‌ای انجام می‌شود. شایان توجه است که جانشین کردن O^- با S^- در حالت گذرای زوج‌یون، باعث پایداری آن می‌شود [۲۱-۲۲]. این موضوع به دلیل تشکیل راحت‌تر پیوند $C=O$ در حدواسط تیول نسبت به پیوند $C=S$ در حدواسط دی‌تیو است و به پایین بودن انرژی پیوندی پای گروه $C=S$ نسبت به $C=O$ ارتباط داده می‌شود. این پایین بودن انرژی به دلیل پایین بودن سطح انرژی اوربیتال $C=S \Pi^*$ ، نسبت به $C=O \Pi^*$ ایجاد می‌شود [۲۳].

۱-۲-۴- افزایش نیتروژن به گروه نیتریل

حمله نوکلئوفیلی آنیلین به کربن نیتریل توسط ویلیامس^۱ و همکاران [۲۴] مورد بررسی قرار گرفته است. این واکنش توسط اسید کاتالیست می‌شود و مقدار ثابت برونستد آن در مورد

^۱ - Williams

اسیدهای مختلف متفاوت است. حمله نوکلئوفیلی به وسیله آنیلین به کربن آنیون دی‌سیانانمید رخ می‌دهد و انتقال پروتون به صورت همزمان از اسید به نیتروژن اتفاق می‌افتد. این واکنش در نبود کاتالیست به هیچ عنوان انجام نمی‌شود (شمای ۷-۱).



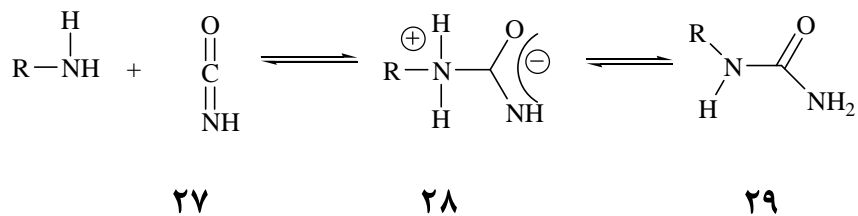
شمای (۷-۱)

۱-۲-۵- افزایش نیتروژن به گروه سیانات و تیوسیانات

ویلیامس^۱ و جنکس^۲ واکنش آنیلین با سیانیک اسید ۲۷ و اتیل ایزوتیوسیانات را در محیط آبی بررسی کردند [۲۵]. در نتیجه این مطالعات مشخص شده است که سرعت مرحله تعیین‌کننده سرعت، با تغییر قدرت بازی آمین تغییر می‌کند. با توجه به اثر آلفا در آمین‌ها، مشتقات هیدرازین بسیار سریعتر از آمین‌های ساده واکنش می‌دهند. همه مراحل این واکنش از حمله آمین، تشکیل حدواسط زوج‌یون و تشکیل محصول بدون بار، به شدت به خصلت بازی آمین وابسته است (شمای ۸-۱).

^۱ - Williams

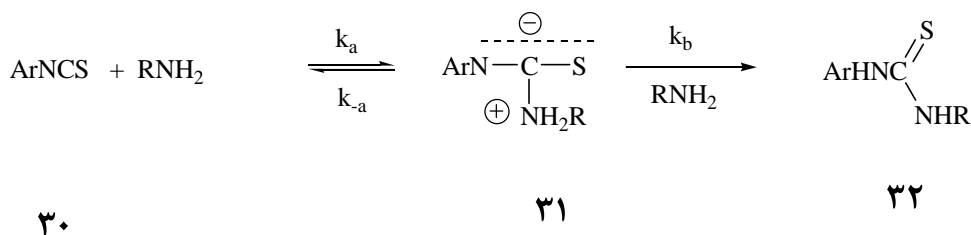
^۲ - Jencks



شمای (۸-۱)

واکنش آمین‌های ضعیف بازی مانند آنیلین، که در آن مرحله انتقال پروتون محدود کننده سرعت است، توسط یون آمونیوم و یا بافر کاتالیز می‌شود. نیروی محرکه کوچکی در نتیجه تبدیل آنیون تیول به فرم C=S در حالت گذرا زوج‌یون ایجاد می‌شود.

مطالعات سینتیکی روی واکنش آمین‌های نوع اول و یا آنیلین‌ها با پارانیتر و فنیل ایزوتیوسیانات در دی‌اتیل اتر به عنوان حلال انجام گرفته است [۲۶]. این واکنش از طریق حدواسط زوج‌یون ۳۱ انجام شده و مرحله انتقال پروتون توسط مولکول دوم آمین کاتالیز می‌شود. اضافه کردن اسید منجر به تشکیل کمپلکس غیرفعال ۱:۲ اسید-آمین شده و واکنش به خوبی پیش نخواهد رفت. تشکیل این کمپلکس فقط در مورد آمین‌های با خصلت بازی زیاد انجام شده و آمین‌های با خصلت بازی کمتر تنها غلظت‌های بسیار کمی از کمپلکس را تشکیل داده و در نتیجه کاتالیز شدن واکنش امکان‌پذیر است.



شمای (۹-۱)

۱-۲-۶- حلقه‌های پنج عضوی و شش عضوی با دو هترو اتم یا بیشتر

در طی دهه اخیر، واکنش‌های چندجزئی کمک زیادی به سنتز ترکیبات متنوع هتروسیکلی کرده است. به دلیل اهمیت دارویی و بیولوژیکی ترکیبات هتروسیکلی، استفاده از روش‌های سنتزی مناسب برای تهیه این ترکیبات و بهبود شرایط آن اهمیت زیادی دارد. در این میان حلقه‌های پنج عضوی با دو هترو اتم از بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین گروه‌های ترکیبات هتروسیکلی هستند. اغلب این حلقه‌ها با تعویض یک گروه CH با یک نیتروژن از فوران، پیرول و تیوفن مشتق می‌شوند. اوكسازول و تيازول از جمله این ترکیبات هستند. حلقه اوكسازول در طبیعت یافت نمی‌شود، ولی در مقابل سیستم حلقه تيازول در ترکیبات طبیعی بسیار متداول است. علت هم به حلقوی شدن دنباله‌های سیستمین در پپتیدها و ایجاد این سیستم حلقوی نسبت داده می‌شود.

هتروسیکل‌های شش عضوی مختلفی وجود دارند که محتوی ترکیبی از اتم‌های اکسیژن، نیتروژن و گوگرد هستند. این سیستم‌های حلقوی دارای ماهیت آروماتیک نیستند و به همین دلیل خواص آن‌ها به ترکیبات زنجیره باز گروه‌های عامل مشابه شباهت دارد. با توجه به اهمیت این ترکیبات، ارائه روش‌های جدید بر مبنای واکنش چندجزئی برای سنتز آن‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به قابلیت اتم نیتروژن برای حمله به باند دوگانه غیراشباع، در این پایان‌نامه واکنش آمین‌ها با فنیل ایزوتیوسیانات و کربن دی‌سولفید را با جزء سوم مناسب، به منظور سنتز حلقه پنج عضوی با دو هترو اتم مورد بررسی قرار می‌دهیم. هم‌چنین واکنش فنیل هیدرازین با ایزوتیوسیانات‌ها نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۱-۳-واکنش آمین و ایزوتیوسیاناتها

از واکنش آمین و ایزوتیوسیاناتها، مشتقات تیواوره به وجود می‌آید. در این قسمت به معرفی تیواوره، روش‌های سنتز ارائه شده و کاربرد آن در سنتز ترکیبات آلی خواهیم پرداخت. سپس به بیان روش پیشنهادی در این پایان‌نامه برای سنتز حلقه‌های پنج عضوی دارای هترو اتم نیتروژن و گوگرد، با استفاده از واکنش چندجزئی و ایجاد مشتقات تیواوره در ظرف واکنش می‌پردازیم.

۱-۳-۱-تیواوره

تیواوره یک ترکیب آلی کاربردی مشابه اوره است که در آن اتم اکسیژن با اتم گوگرد جایگزین شده است. خواص اوره و تیواوره تفاوت زیادی دارد و این به دلیل تفاوت الکترونگاتیوی اکسیژن و گوگرد ایجاد می‌شود. این ترکیب سالیانه در جهان صدها هزار تن تولید و مصرف می‌شود. صنعت نساجی یکی از موارد استفاده از تیواوره در مقادیر صنعتی است [۲۷].

تیواوره به عنوان یکی از گونه‌های سازنده مهم مطرح و دارای خواص شیمیایی و بیولوژیکی گوناگونی است. مشتقات تیواوره به عنوان عوامل گوانیله کننده^۱ در محلول [۲۸] و در بستر جامد [۲۹] مطرح هستند. از جمله کاربردهای سنتزی تیواوره می‌توان به این موارد اشاره کرد: تخریب گرمایی N -آریل تیواوره و تولید آریل ایزوتیوسیاناتها [۳۰]، اکسیداسیون آریل تیواوره با تتراستات سرب و تولید آریل سیانامیدها [۳۱]، کاهش پراکسید به دیولها [۳۲]، فرآوری کاهش ازنولیز و تولید کربونیل [۳۳] و تبدیل آلکیل هالیدها به تیول [۳۴]. اخیراً گزارشی مبنی بر استفاده از این ترکیب به همراه پرولین به عنوان کاتالیست برای انجام تراکم انانتیوگزین آلدول ارائه شده است [۳۵-۳۶]. این ترکیب هم‌چنین کاربرد متنوعی در سنتز ترکیبات هتروسیکل دارد که در ادامه بخشی از آن مورد بررسی قرار می‌گیرد.

^۱ - Guanylyating agent