



دانشگاه سنجان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات ۱،۳،۴-اکسادیازول از آمینهای نوع اول، α -دی
کتون ها و کربوکسیلیک اسیدها در حضور N -ایزوسیان
ایمینوتری فنیل فسفران

بهناز عبدیان

استاد راهنما:

پروفسور علی رضانی

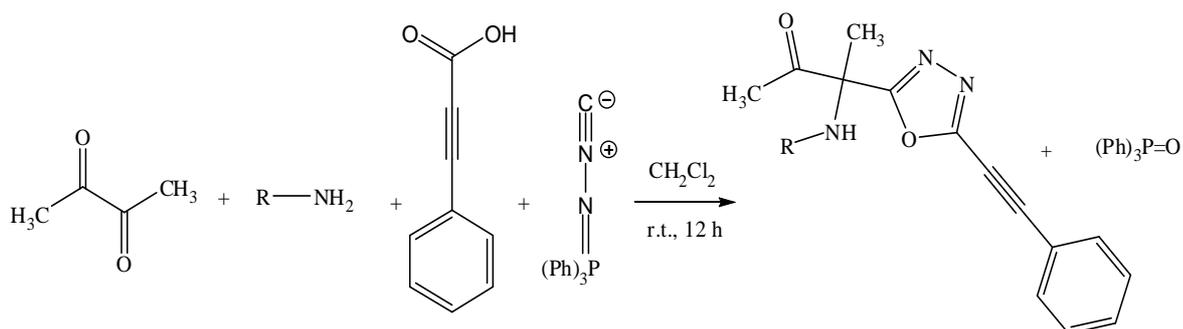
استاد مشاور:

فاطمه زینلی نصرآبادی

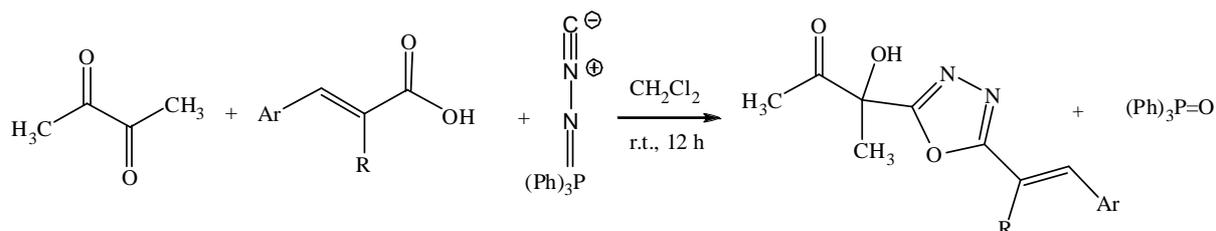
خرداد ماه ۱۳۹۱

چکیده

واکنش چهار جزئی بین *N*-ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران، دی استیل، آمین نوع اول و فنیل استیلن کربوکسیلیک اسید در دمای اتاق و تحت شرایط ملایم منجر به تشکیل مشتقات ۱،۳،۴-اکسادیازول با بهره بالا می گردد.



واکنش سه جزئی بین *N*-ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران، دی استیل و سینامیک اسید ها در دمای اتاق و تحت شرایط ملایم منجر به تشکیل مشتقات ۱،۳،۴-اکسادیازول با بهره بالا می گردد.



ساختار محصولات از طریق IR, $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ و Mass تعیین شدند.

واژگان کلیدی: *N*-ایزوسیان ایمینو تری فنیل فسفران، فنیل استیلن کربوکسیلیک اسید، سینامیک اسید ها، دی استیل، ۱،۳،۴-اکسادیازول، آمین نوع اول.

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

۱	۱-۱- مقدمه
۴	۲-۱- واکنش های چند جزئی مهم
۴	۱-۲-۱- واکنش استرکر
۴	۲-۲-۱- واکنش سنتز هانتش دی هیدروپیریدین ها
۵	۳-۲-۱- واکنش رادزیسزوسکی
۵	۴-۲-۱- واکنش بیجینلی
۶	۵-۲-۱- واکنش بتی
۶	۶-۲-۱- واکنش مانیخ
۷	۷-۲-۱- سنتز رابینسون تروپینون
۷	۸-۲-۱- واکنش بوچرر- برگس
۸	۳-۱- تاریخچه ایزوسیانیید
۹	۴-۱- شیمی ایزوسیانیید ها
۱۲	۱-۴-۱- روش های سنتزی ایزوسیانیید ها
۱۴	۵-۱- واکنش های چند جزئی ایزوسیانیید ها
۱۴	۱-۵-۱- واکنش پاسرینی
۱۸	۲-۵-۱- سنتز ترکیبات حلقوی از طریق واکنش پاسرینی
۲۲	۳-۵-۱- واکنش یوگی
۲۵	۴-۵-۱- سنتز ترکیبات حلقوی از طریق واکنش یوگی
۲۷	۶-۱- ایمینو فسفران ها
۲۸	۱-۶-۱- روش های سنتز ایمینو فسفران ها
۲۸	۱-۱-۶-۱- واکنش استادینگر
۲۹	۲-۱-۶-۱- روش هورنر
۳۰	۳-۱-۶-۱- واکنش هالو آمین ها با فسفین های نوع سوم
۳۱	۴-۱-۶-۱- واکنش تراکمی میتسونوبو
۳۱	۲-۶-۱- واکنش های ایمینو فسفران ها

- ۳۱ ۱-۲-۶-۱- واکنش ایمینو فسفران ها با ایزوسیانات ها و ایزوتیوسیانات ها
- ۳۲ ۲-۲-۶-۱- واکنش ایمینو فسفران ها با هالوژن ها
- ۳۲ ۳-۲-۶-۱- واکنش ایمینو فسفران ها با نیتروزیل کلرید
- ۳۳ ۳-۶-۱- واکنش های آزاویتیک بین مولکولی
- ۳۳ ۱-۳-۶-۱- واکنش ایمینو فسفران ها با آلدهید ها و کتون ها
- ۳۴ ۲-۳-۶-۱- واکنش ایمینو فسفران ها با آسیل کلرید ها
- ۳۵ ۳-۳-۶-۱- واکنش ایمینو فسفران ها با انیدرید ها
- ۳۵ ۴-۶-۱- واکنش های آزاویتیک درون مولکولی
- ۳۵ ۱-۴-۶-۱- واکنش های درون مولکولی ایمینو فسفران ها با کتون ها
- ۳۶ ۲-۴-۶-۱- واکنش های درون مولکولی ایمینو فسفران ها با استر ها
- ۳۸ ۷-۱-*N*-ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران
- ۳۸ ۱-۷-۱- روش تهیه *N*-ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران
- ۳۹ ۲-۷-۱- واکنش های *N*-ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران
- ۴۰ ۱-۸-۱- α -دی کتون ها
- ۴۰ ۱-۸-۱- روش های سنتز α -دی کتون ها
- ۴۰ ۱-۱-۸-۱- اکسیداسیون ۱،۲ دی ال ها
- ۴۱ ۲-۱-۸-۱- اکسیداسیون هوازی داکسی بنزوين
- ۴۱ ۳-۱-۸-۱- اکسایش α -آریل کربونیل ها در دمای اتاق از طریق ترکیب فوتو کاتالیست ها و کاتالیست های آلی
- ۴۱ ۴-۱-۸-۱- اکسایش آلکن ها
- ۴۲ ۵-۱-۸-۱- اکسایش آلکین ها
- ۴۲ ۶-۱-۸-۱- اکسایش ۱،۳ دی ال ها
- ۴۳ ۷-۱-۸-۱- اکسایش α -متیلن کتون
- ۴۳ ۸-۱-۸-۱- تبدیل آسیل یدید به α -دی کتون در حضور YbI_2
- ۴۳ ۹-۱-۸-۱- سنتز ۲،۱ دی کتون های آروماتیک از اکسینو کتون ها تحت امواج التراسوند
- ۴۴ ۹-۱- واکنش های دی استیل
- ۴۵ ۱۰-۱- اکسادیازول ها
- ۴۵ ۱-۱۰-۱- روش های سنتزی ۴،۳،۱-اکسادیازول ها

- ۴۶ ۱-۱۰-۱-۱- واکنش آسیل هیدرازیدها با کربن دی سولفید در محیط قلیایی
- ۴۸ ۱-۱۰-۱-۲- واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با سیانوژن برمید و یا ایزوتیو سیاناتها
- ۴۹ ۱-۱۰-۱-۳- واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با کربوکسیلیک اسیدها و یا آسیل هالیدها در حضور برخی واکنشگرها
- ۵۱ ۱-۱۰-۱-۴- واکنش اکسایش شیف بازها، آسیل هیدرازیدها، سمی کاربازیدها، تیوسمی کاربازیدها و آسیل اوره
- ۵۳ ۱-۱۰-۱-۵- واکنش دو جزئی N -ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران با مشتقات بنزویک اسید
- ۵۵ ۱-۱۰-۱-۶- واکنش سه جزئی N -ایزوسیان ایمینوتری فنیل فسفران، آلدهیدها و کربوکسیلیک اسیدهای آروماتیک
- ۵۷ ۱-۱۰-۲- واکنش های ۱،۳،۴-اکسادیازولها
- ۵۷ ۱-۱۰-۲-۱- واکنش هایی که مستقیماً بر روی حلقه اکسادیازول انجام می گیرند
- ۵۹ ۱-۱۰-۲-۲- واکنش هایی که استخلاف های روی حلقه اکسادیازول انجام می دهند
- ۶۱ ۱-۱۰-۳- کاربردهای ۱،۳،۴-اکسادیازولها

فصل دوم: بخش تجربی

- ۶۵ ۱-۲- مقدمه
- ۶۵ ۲-۲- کلیات مواد، دستگاه ها و روش های مورد استفاده
- ۶۶ ۲-۳- روش تهیه مشتقات ۱،۳،۴-اکسادیازولهای استخلاف شده در موقعیت های ۲ و ۵ از طریق واکنش چهار جزئی
- ۶۷ ۲-۳-۱- مکانیسم واکنش
- ۷۱ ۲-۴- روش تهیه مشتقات ۱،۳،۴-اکسادیازولهای استخلاف شده در موقعیت های ۲ و ۵ از طریق واکنش سه جزئی
- ۷۲ ۲-۴-۱- مکانیسم واکنش

فصل سوم: خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی

- ۷۵ ۳-۱- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-[(۲-کلروبنزیل)آمینو]-۳-۵-فنیل-۱-اتینیل- (۵a)
- ۷۵ ۳-۱- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-[(۲-کلروبنزیل)آمینو]-۳-۵-فنیل-۱-اتینیل- (۵a)

- ۷۹ ۲-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-(بنزیل آمینو)-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱،۳،۴- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵b)
- ۸۳ ۳-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۴-(متوکسی بنزیل) آمینو-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵c)
- ۸۶ ۴-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۴-(فلوئوروبنزیل) آمینو-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵d)
- ۸۹ ۵-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲-۴-(تری فلوئورومتیل) بنزیل [آمینو]-۲- بوتانون (۵e)
- ۹۲ ۶-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۲-(متوکسی بنزیل) آمینو-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵f)
- ۹۵ ۷-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۴،۳-دی کلروبنزیل) آمینو-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵g)
- ۹۸ ۸-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۲-(فوریل متیل) آمینو-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵h)
- ۱۰۱ ۹-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-(آلیل آمینو)-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵i)
- ۱۰۴ ۱۰-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۴-(متیل بنزیل) آمینو-۳-۵-(۲-فنیل-۱-تینیل)-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۵j)
- ۱۰۸ ۱۱-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-هیدروکسی-۳-۵- $\{E\}$ -۲-(۴-متیل فنیل)-۱- اتنیل-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۴a)
- ۱۱۱ ۱۲-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۵- $\{E\}$ -۲-(۴-فلوئوروفنیل)-۱- اتنیل-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۴b)
- ۱۱۴ ۱۳-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-۵- $\{E\}$ -۲-(۴-کلروفنیل)-۱- اتنیل-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۴c)
- ۱۱۷ ۱۴-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-هیدروکسی-۳-۵- $\{E\}$ -۲- فنیل-۱- اتنیل-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۴d)
- ۱۲۰ ۱۵-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳-هیدروکسی-۳-۵- $\{E\}$ -۱-متیل-۲- فنیل-۱- اتنیل-۱-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲-ایل-۲- بوتانون (۴e)

- ۱۲۳ ۱۶-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳- {۵- (E)-۲- (۳- کلروفنیل)-۱- اتنیل]-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲- ایل- {۳- هیدروکسی-۲- بوتانون (۴f)
- ۱۲۶ ۱۷-۳- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ۳- هیدروکسی-۳- {۵- (E)-۲- (۳- متوکسی فنیل)-۱- اتنیل]-۴،۳،۱- اکسادیازول-۲- ایل- {۲- بوتانون (۴g)

فهرست جدول‌ها

فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

- ۶۲ جدول (۱-۱) کاربردهای ۴،۳،۱- اکسادیازول‌ها

فصل دوم: بخش تجربی

- ۶۸ جدول (۱-۲) سنتز یک مرحله‌ای مشتقات ۴،۳،۱- اکسادیازول‌های استخلاف شده در موقعیت های ۲ و ۵ از طریق واکنش چهار جزئی
- ۷۳ جدول (۲-۲) سنتز یک مرحله‌ای مشتقات ۴،۳،۱- اکسادیازول‌های استخلاف شده در موقعیت های ۲ و ۵ از طریق واکنش سه جزئی

فهرست شماها

فصل سوم: خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی

- ۷۶ شماي (۱-۳) طيف IR تركيب ۵a
- ۷۶ شماي (۲-۳) طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ۵a در حلال CDCl_3
- ۷۷ شماي (۳-۳) طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ۵a در حلال CDCl_3
- ۷۷ شماي (۴-۳) طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ۵a در حلال CDCl_3
- ۷۸ شماي (۵-۳) طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ۵a در حلال CDCl_3
- ۷۸ شماي (۶-۳) طيف Mass تركيب ۵a
- ۸۰ شماي (۷-۳) طيف IR تركيب ۵b
- ۸۰ شماي (۸-۳) طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ۵b در حلال CDCl_3
- ۸۱ شماي (۹-۳) طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب ۵b در حلال CDCl_3
- ۸۱ شماي (۱۰-۳) طيف $^{13}\text{C NMR}$ تركيب ۵b در حلال CDCl_3

۸۲	شمای (۱۱-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δb در حلال CDCl_3
۸۲	شمای (۱۲-۳) طیف Mass ترکیب δb
۸۴	شمای (۱۳-۳) طیف IR ترکیب δc
۸۴	شمای (۱۴-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δc در حلال CDCl_3
۸۴	شمای (۱۵-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δc در حلال CDCl_3
۸۴	شمای (۱۶-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δc در حلال CDCl_3
۸۷	شمای (۱۷-۳) طیف IR ترکیب δd
۸۷	شمای (۱۸-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δd در حلال CDCl_3
۸۸	شمای (۱۹-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δd در حلال CDCl_3
۸۸	شمای (۲۰-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δd در حلال CDCl_3
۹۰	شمای (۲۱-۳) طیف IR ترکیب δe
۹۰	شمای (۲۲-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δe در حلال CDCl_3
۹۱	شمای (۲۳-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δe در حلال CDCl_3
۹۱	شمای (۲۴-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δe در حلال CDCl_3
۹۳	شمای (۲۵-۳) طیف IR ترکیب δf
۹۳	شمای (۲۶-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δf در حلال CDCl_3
۹۴	شمای (۲۷-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δf در حلال CDCl_3
۹۶	شمای (۲۸-۳) طیف IR ترکیب δg
۹۶	شمای (۲۹-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δg در حلال CDCl_3
۹۷	شمای (۳۰-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δg در حلال CDCl_3
۹۷	شمای (۳۱-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δg در حلال CDCl_3
۹۹	شمای (۳۲-۳) طیف IR ترکیب δh
۹۹	شمای (۳۳-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δh در حلال CDCl_3
۱۰۰	شمای (۳۴-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δh در حلال CDCl_3
۱۰۰	شمای (۳۵-۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب δh در حلال CDCl_3
۱۰۲	شمای (۳۶-۳) طیف IR ترکیب δi
۱۰۲	شمای (۳۷-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δi در حلال CDCl_3
۱۰۳	شمای (۳۸-۳) طیف ^1H NMR ترکیب δi در حلال CDCl_3

۱۰۳	شمای (۳-۳۹) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵i در حلال CDCl_3
۱۰۵	شمای (۳-۴۰) طیف IR ترکیب ۵j
۱۰۵	شمای (۳-۴۱) طیف ^1H NMR ترکیب ۵j در حلال CDCl_3
۱۰۶	شمای (۳-۴۲) طیف ^1H NMR ترکیب ۵j در حلال CDCl_3
۱۰۶	شمای (۳-۴۳) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵j در حلال CDCl_3
۱۰۷	شمای (۳-۴۴) طیف Mass ترکیب ۵j
۱۰۹	شمای (۳-۴۵) طیف IR ترکیب ۴a
۱۰۹	شمای (۳-۴۶) طیف ^1H NMR ترکیب ۴a در حلال CDCl_3
۱۱۰	شمای (۳-۴۷) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴a در حلال CDCl_3
۱۱۰	شمای (۳-۴۸) طیف Mass ترکیب ۴a
۱۱۲	شمای (۳-۴۹) طیف IR ترکیب ۴b
۱۱۲	شمای (۳-۵۰) طیف ^1H NMR ترکیب ۴b در حلال CDCl_3
۱۱۳	شمای (۳-۵۱) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴b در حلال CDCl_3
۱۱۳	شمای (۳-۵۲) طیف Mass ترکیب ۴b
۱۱۵	شمای (۳-۵۳) طیف IR ترکیب ۴c
۱۱۵	شمای (۳-۵۴) طیف ^1H NMR ترکیب ۴c در حلال CDCl_3
۱۱۶	شمای (۳-۵۵) طیف ^1H NMR ترکیب ۴c در حلال CDCl_3
۱۱۶	شمای (۳-۵۶) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴c در حلال CDCl_3
۱۱۸	شمای (۳-۵۷) طیف IR ترکیب ۴d
۱۱۸	شمای (۳-۵۸) طیف ^1H NMR ترکیب ۴d در حلال CDCl_3
۱۱۹	شمای (۳-۵۹) طیف ^1H NMR ترکیب ۴d در حلال CDCl_3
۱۱۹	شمای (۳-۶۰) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴d در حلال CDCl_3
۱۲۱	شمای (۳-۶۱) طیف IR ترکیب ۴e
۱۲۱	شمای (۳-۶۲) طیف ^1H NMR ترکیب ۴e در حلال CDCl_3
۱۲۲	شمای (۳-۶۳) طیف ^1H NMR ترکیب ۴e در حلال CDCl_3
۱۲۲	شمای (۳-۶۴) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴e در حلال CDCl_3
۱۲۴	شمای (۳-۶۵) طیف IR ترکیب ۴f
۱۲۴	شمای (۳-۶۶) طیف ^1H NMR ترکیب ۴f در حلال CDCl_3

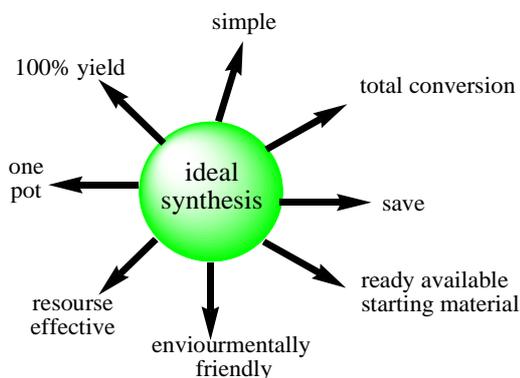
۱۲۵	شمای (۳-۶۷) طیف ^1H NMR ترکیب ۴f در حلال CDCl_3
۱۲۵	شمای (۳-۶۸) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴f در حلال CDCl_3
۱۲۷	شمای (۳-۶۹) طیف IR ترکیب ۴g
۱۲۷	شمای (۳-۷۰) طیف ^1H NMR ترکیب ۴g در حلال CDCl_3
۱۲۸	شمای (۳-۷۱) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴g در حلال CDCl_3
۱۲۸	شمای (۳-۷۲) طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴g در حلال CDCl_3

۱۲۹

مراجع

۱-۱- مقدمه

واکنش های چند جزئی^۱ به واکنش هائی گفته می شود که در آن سه جزء یا بیشتر در یک ظرف واکنش به آسانی با یکدیگر ترکیب شده و محصولی را که نشان دهنده ترکیب همه اجزا باشد، تولید نمایند. این واکنش ها دسترسی آسان به مجموعه بزرگی از ترکیبات آلی را با تنوع الگوهای استخلاف امکان پذیر می سازند. از آنجائی که واکنش های چند جزئی، تک ظرفی^۲ می باشند، انجام این واکنش ها آسانتر از سنتز های چند مرحله ای بوده و بازده بالاتری دارد. لذا دارای مفهوم کاملا نزدیکی به واکنش های ایده آل هستند. سنتز ایده آل باید منجر به محصول دلخواه در حداقل مراحل ممکن و بازده کلی بالا شده و نیز با استفاده از مواد سازگار با محیط زیست انجام شود [۱]. در شمای (۱-۱) ویژگی های یک سنتز شیمیایی ایده آل آمده است:



شمای (۱-۱)

^۱ Multicomponent reactions

^۲ one-pot

این واکنش ها می توانند به سه نوع مختلف طبقه بندی شوند:

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

نوع اول مجموعه ای از تعادل بین همه واکنش های فرعی شرکت کننده است که مرحله نهایی تشکیل تعادلی محصول است. در نوع دوم مواد اولیه و محصولات حد واسط در تعادل هستند اما محصول نهایی نتیجه واکنش برگشت ناپذیر آخرین مرحله است. نوع سوم شامل توالی برگشت ناپذیر همه واکنش ها به سمت محصول است [۲].

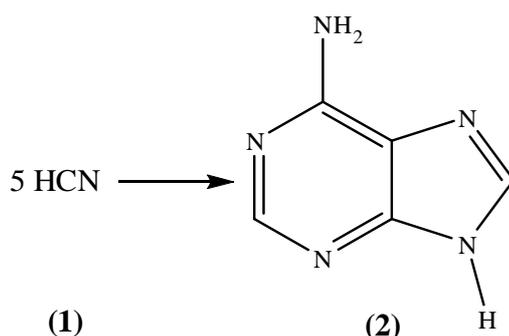
واکنش های چند جزئی کاربردهای زیادی در سنتز و کشف داروهای جدید، بیوتکنولوژی و علوم مواد دارند. علیرغم کاربرد گسترده آن ها در شیمی آلی مدرن و ساخت مولکول های بزرگ ، علاقه به این قبیل واکنش ها در نیم قرن گذشته محدود بوده است. در دهه اخیر با ورود غربالگری بیولوژیکی با بازده بالا^۱ ، واکنش های چند جزئی برای کشف داروهای اهمیت ویژه ای پیدا کرده اند و تلاش های قابل ملاحظه ای توسط محققین دانشگاهی و صنعتی بر روی طراحی و توسعه فرایندهای چند جزئی برای ایجاد مجموعه ای از ترکیبات هتروسیکل صورت پذیرفته است. توانایی درمانی قابل ملاحظه ترکیبات هتروسیکل، علاقه فزاینده ای برای توسعه این واکنش ها ایجاد نموده است [۳].

استفاده از واکنش های چند جزئی جهت سنتز مواد دارای سه مزیت می باشد. اولین مزیت امکان سنتز اتوماتیک و خودکار ترکیبات آلی می باشد. در واکنش های چند جزئی نیازی به جداسازی حدواسط ها نمی باشد و به جای استفاده از تجهیزات پیچیده، واکنش در یک ظرف انجام می گردد. مزیت دوم واکنش های چند جزئی این است که این واکنشها همگرا تر از مسیرهای سنتزی با استفاده از توالی واکنشهای تک مولکولی یا دو مولکولی می باشد. مزیت سوم این است که واکنش های چند جزئی حالت خاصی از شبکه های واکنش است که می تواند به عنوان مدلی از فرایندهای طبیعی

^۱ High-throughput biological screening

شامل تکامل پیش از حیات^۱ در نظر گرفته شود. واکنش های چند جزئی ایزوسیانییدی^۲ به دلیل توانایی سنتزی، کارایی اتمی ذاتی^۳، همگرایی^۴، آسانی انجام و تولید تنوع مولکولی دارای اهمیت سنتزی گسترده ای می باشند [۴-۱۸].

مفهوم واکنش های چند جزئی در طبیعت ناشناخته نمی باشد. این واکنش ها خصوصا در فرضیه تکامل اهمیت زیادی دارند. به نظر می رسد که آدنین (۲) یکی از اجزاء مهم تشکیل دهنده DNA و RNA در مرحله قبل از حیات در یک واکنش کاتالیز شده با آمونیاک از ۵ مولکول HCN (۱) که یکی از فراوانترین اجزاء اتمسفر قبل از حیات بوده تشکیل شده است (شمای ۱-۲) [۱۹]. بازهای آلی نوکلئیک دیگر از واکنش های مشابهی شامل H₂O و HCN ایجاد گردیده اند.



شمای (۲-۱)

^۱ prebiotic evolution

^۲ Isocyanide-based multicomponent reaction

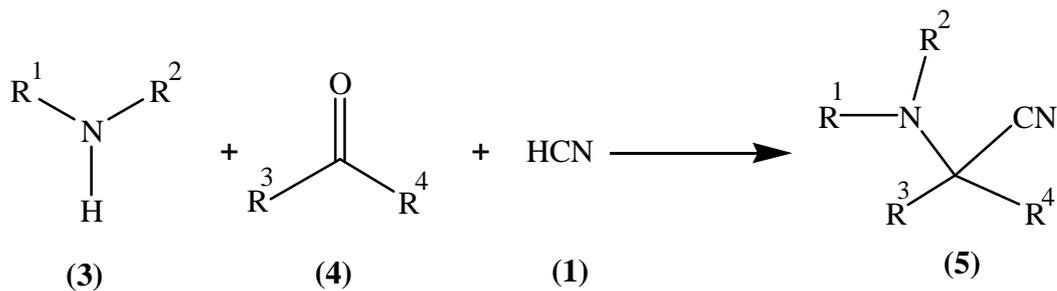
^۳ inherent atom efficiency

^۴ convergent

۲-۱- واکنش های چند جزئی مهم

۱-۲-۱- واکنش استرکر^۱

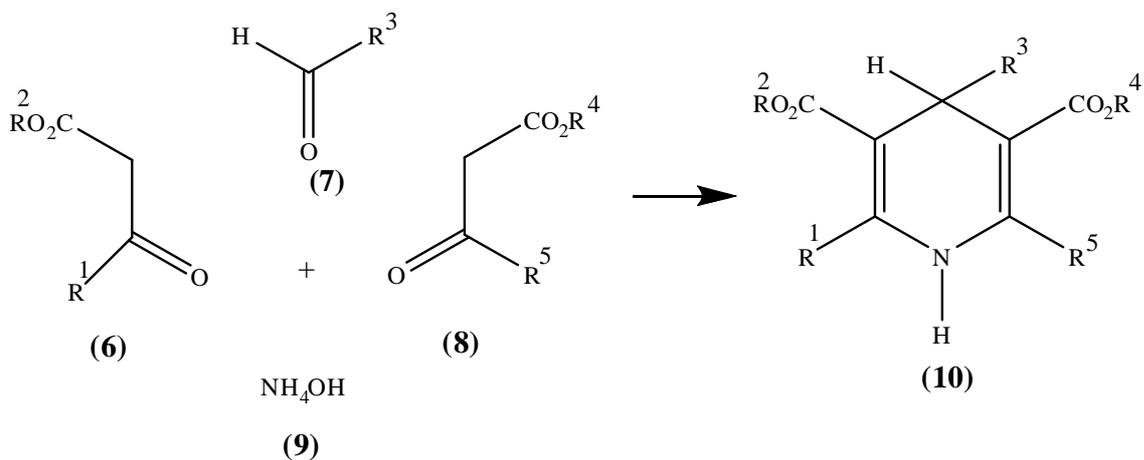
واکنش سه جزئی آمین (۳)، آلدئید یا کتون (۴) و هیدروژن سیانید (۱) که به سنتز α -آمینو نیتریل ها (۵) منجر می گردد واکنش استرکر نامیده می شود که اولین بار توسط استرکر^۲ در سال ۱۸۵۰ ارائه گردید (شمای ۳-۱) [۲۰ و ۲۱].



شمای (۳-۱)

۲-۲-۱- واکنش سنتز هانتس دی هیدروپیریدین ها^۳

این واکنش توسط آرتور هانتس^۴ در سال ۱۸۸۲ ارائه شد (شمای ۴-۱) [۲۲].



شمای (۴-۱)

^۱ Strecker reaction

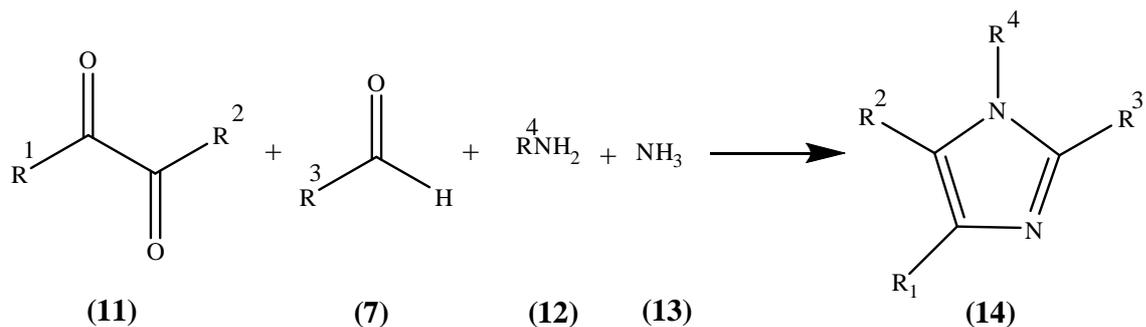
^۲ Strecker

^۳ Hantzsch 1,4-dihydropyridines synthesis

^۴ Arthur Hantzsch

۱-۲-۳-واکنش رادزیسزوسکی^۱

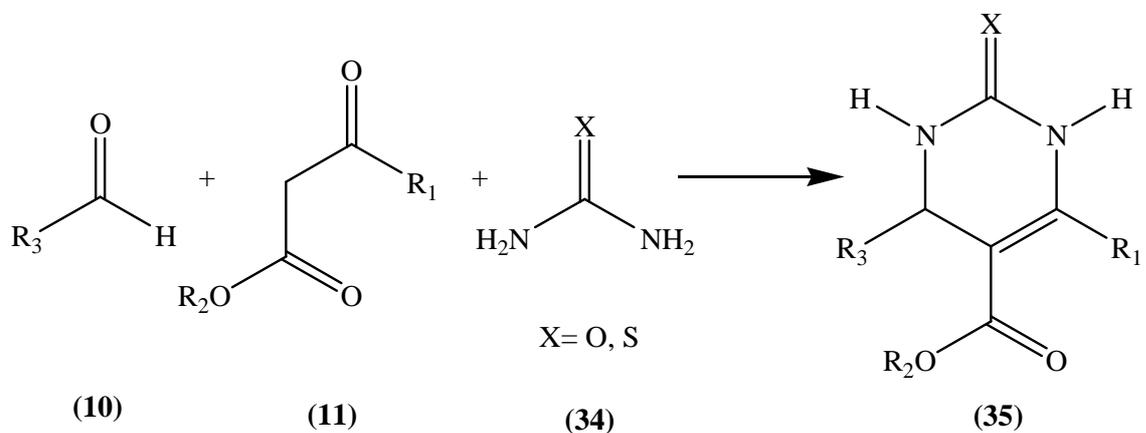
واکنش رادزیسزوسکی در سال ۱۸۸۲ توسط رادزیسزوسکی^۲ ارائه گردید [۲۳]. این واکنش یک واکنش چهار جزئی بین α -دی کتون (۱۱)، آلدئید (۷)، آمین (۱۲) و آمونیاک (۱۳) است که می توان با استفاده از آن ایمیدازول های چهار استخلافی (۱۴) را تهیه کرد (شمای ۱-۵) [۲۴ و ۲۵].



شمای (۱-۵)

۱-۲-۴-واکنش بیجینلی^۳

واکنش بیجینلی در سال ۱۸۹۳ توسط پیتر بیجینلی^۴ ارائه گردید (شمای ۱-۶) [۲۶].



شمای (۱-۶)

^۱Radziszewski reaction

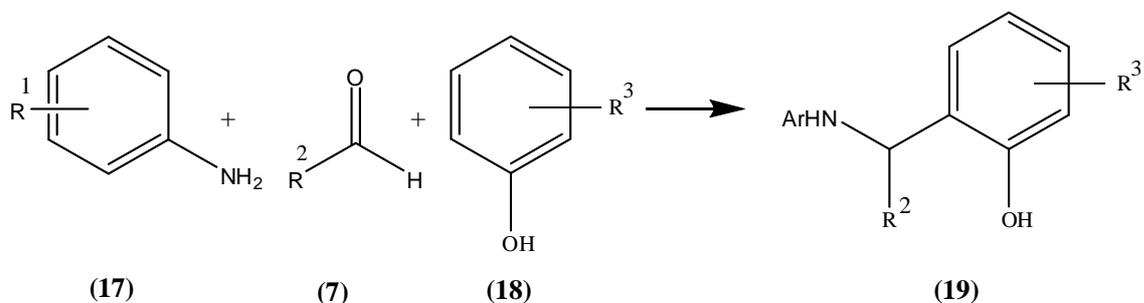
^۲Radziszewski

^۳Biginelli reaction

^۴Pietro Biginelli

۱-۲-۵- واکنش بتی^۱

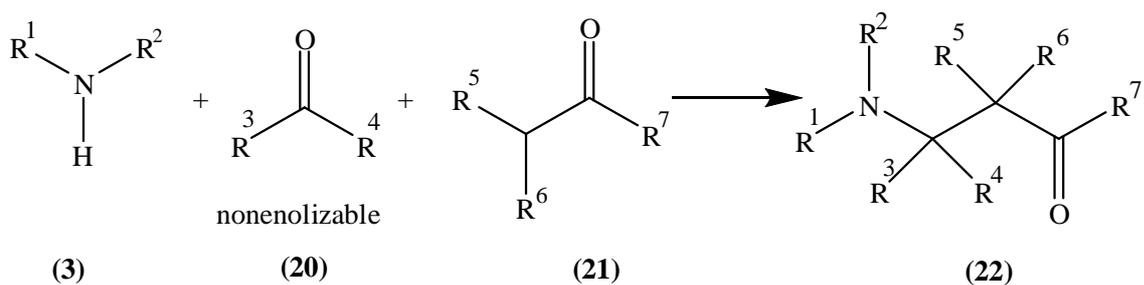
واکنش بتی در سال ۱۹۰۰ توسط بتی^۲ ارائه شد [۲۷]. واکنش بتی حالت خاصی از واکنش مانیک است (شمای ۷-۱).



شمای (۷-۱)

۱-۲-۶- واکنش مانیک^۳

واکنش مانیک در سال ۱۹۱۲ توسط مانیک^۴ ارائه شد [۲۸]. این واکنش یکی از مهم ترین واکنش های تشکیل پیوند کربن-کربن برای تهیه مشتقات β -آمینو کربونیل ها (۲۲) در سنتز شیمی آلی می باشد (شمای ۸-۱).



شمای (۸-۱)

۱) Betti reaction

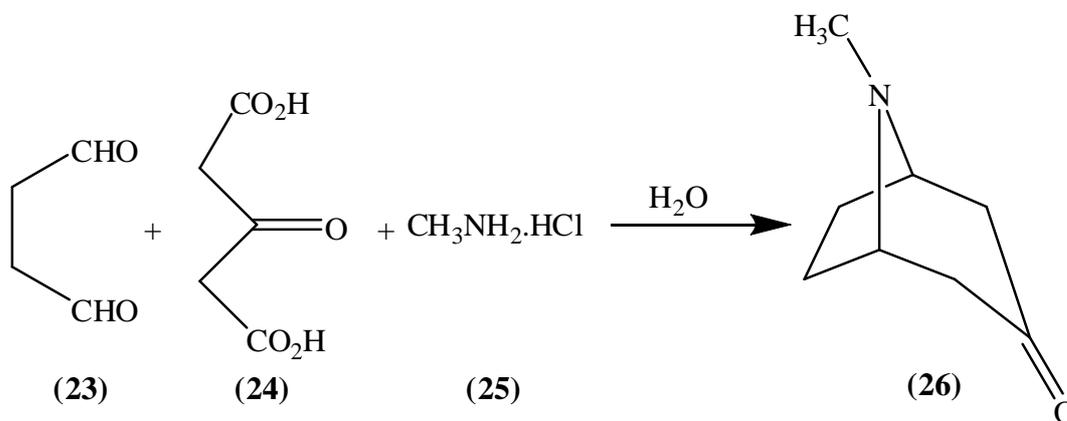
۲) Betti

۳) Mannich reaction

۴) Mannich

۱-۲-۷- سنتز رابینسون تروپینون^۱

در سال ۱۹۱۷ رابرت رابینسون^۲، سنتز تروپینون (۲۶) را از انجام دوبار واکنش مانیک بین ترکیبات سوکسین دی آلدئید (۲۳)، متیل آمین (۲۵) و استون گزارش نمود [۲۹]. در سال ۱۹۳۷ شوف^۳ این واکنش را با جایگزین کردن استون با استون دی کربوکسیلیک اسید (۲۴) یا دی استرهای آن اصلاح نمود (واکنش رابینسون- شوف)^۴ (شمای ۹-۱) [۳۰ و ۳۱].



شمای (۹-۱)

۱-۲-۸- واکنش بوچرر- برگس^۵

واکنش بوچرر- برگس در سال ۱۹۲۹ ارائه گردید [۳۲-۳۵]. این واکنش مشابه واکنش استرکر بوده با این تفاوت که در آن واکنشگر CO₂ نیز شرکت می کند (شمای ۱۰-۱).

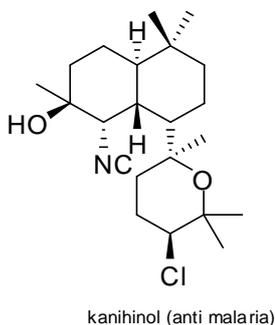
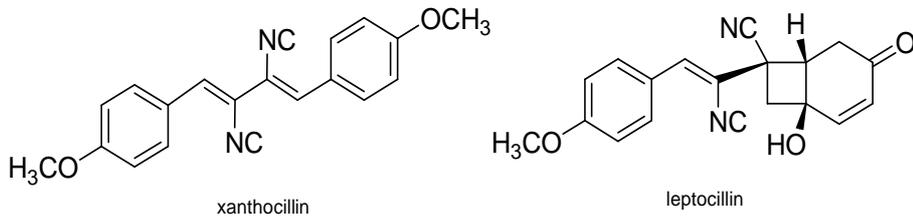
^۱Robinson's synthesis of tropinone

^۲Robert Robinson

^۳Schöpf

^۴Robinson-Schöpf Reaction

^۵Bucherer-Bergs reaction

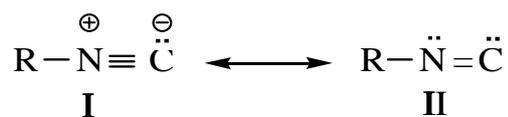


بسیاری از ایزوسیانیدهای طبیعی خواص آنتی بیوتیکی، ضد قارچ و ضد عفونی کنندگی قوی دارند [۳۸].

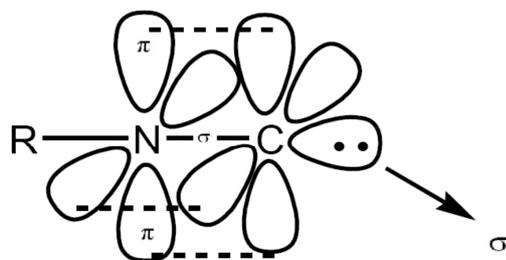
واکنش پذیری گروه ایزوسیانید از دیگر گروههای عاملی متفاوت است. ایزوسیانیدها از معدود ترکیبات آلی هستند که علیرغم داشتن کربن دو ظرفیتی در ساختار خود پایدار هستند. وجود کربن دو ظرفیتی منجر به واکنش های گوناگونی از جمله واکنش های حلقه زایی و واکنش های چند جزئی می شود.

۴-۱- شیمی ایزوسیانیدها

ساختار مولکولی ایزوسیانیدها به صورت هیبریدی شامل دو فرم رزونانسی (I) و (II) می باشد.



اتم کربن ایزوسیانیدها با داشتن جفت الکترون غیرپیوندی در لایه ظرفیتی خود (اوربیتال sp) به عنوان یک نوکلئوفیل عمل می‌کند (I) و بدلیل کوچکی ضریب اوربیتال $2p_x$ و $2p_y$ همانند یک الکتروفیل مورد حمله نوکلئوفیل قرار می‌گیرد (II) (شماي ۱-۱۱) [۳۹].



شماي (۱-۱۱)

بیشتر گروه های عاملی در مراحل مختلفی با الکتروفیل ها و نوکلئوفیل ها واکنش می کنند اما ایزوسیانیدها دارای این خاصیت مهم هستند که کربن هم الکتروفیل است و هم نوکلئوفیل.

ایزوسیانید ها تحت شرایط کاتالیزوری با اسید لوئیس به پلی ایمینو متیلن ها پلیمریزه می شوند که پلیمرهای مربوطه ساختار مارپیچ استوانه ای دارند [۴۰].

سه ویژگی مشخص ایزوسیانیدها عبارتند از: اسیدیته در موقعیت آلفا، افزایش به موقعیت آلفا و سهولت تشکیل رادیکال ها.

ایزوسیانید ها به خصوص فنیل ایزوسیانید ها ترکیبات مناسبی برای حلقه زایی رادیکالی آروماتیک هستند. مواد طبیعی با ساختار ایندولی مانند (۳۳) از اورتو ایزوسیانو سینامیک اسید آمید (۳۱) با حلقه زایی رادیکالی (از طریق ۳۲) سنتز می شوند (شماي ۱-۱۲) [۴۱].