

الله الرحمن الرحيم

جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم، تحقیقات و فناوری



۱۳۵۰

گروه شیمی

پایان نامه:

دکتری رشته شیمی (گرایش آلی)

عنوان:

واکنش‌های چند جزئی جدید شامل حدواسط‌های اورتو-کینون متید،
سنتز و شناسایی پلی آمید ایمیدهای فعال نوری جدید شامل قطعات
چالکن یا اکسادیازول در زنجیر اصلی

اساتید راهنما:

دکتر ناصر فروغی فر

دکتر خلیل فقیهی

استاد مشاور:

دکتر اکبر مبینی خالدي

پژوهشگر:

حسن مقنیان

آبان ماه ۱۳۸۸

بسم الله الرحمن الرحيم

واکنش های چند جزئی جدید شامل حد واسط های اورتو-کینون متید،
سنتر و شناسایی پلی آمید ایمیدهای فعال نوری جدید شامل قطعات
چالکن یا اکسادی آزول در زنجیر اصلی

توسط:

حسن مقنیان

پایان نامه

ارائه شده به مدیریت تحصیلات تکمیلی به عنوان بخشی از فعالیت های
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.....۷۵..... درجه: عالی.....
دکتر ناصر فروغی فر (استاد راهنما و رئیس کمیته).....
دکتر خلیل فقیهی (استاد راهنما).....
دکتر اکبر مبینی خالدی (استاد مشاور).....
دکتر محمد مهدی خدایی (دانشگاه رازی).....
دکتر اردشیر خزائی (دانشگاه بوعلی سینا).....
دکتر علیرضا کریمی (دانشگاه اراک).....

آبان ۱۳۸۸

تقدیم:

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگان
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگار
بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرگردانی و ترس در پناهمشان به
شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند
این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم

مشکر و تقدیر:

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش را بنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مستخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت. اکنون در آستانه راهی نوبه پاس نعت بی حد پروردگار بر خود لازم می دانم سپاس گذار تمام عزیزانی باشم که مراد این مهم یاری نموده اند.

مراتب سپاس صمیمانه خود را از اساتید راهنمای عزیزم جناب آقای دکتر ناصر فروغی فر، جناب آقای دکتر فقهی و استاد مشاور عزیزم جناب آقای دکتر اکبر مینینی خالدی دارم که در تمام مراحل تحصیل همواره مشوق و پشتیبان برایم بوده و بار، بنمودهای ارزنده خود را هکشتای اینجانب بوده اند.

و سپاس فراوان

از تمامی اساتید گروه شیمی، مدیر گروه محترم شیمی، ریاست دانشکده علوم، کارمندان و کالکنان، انبار دار گروه شیمی، همکلاسی های بسیار شریف، مسئول دستگاه NMR، دوستان خوابگاهی و تمامی عزیزانی که به هر نحو در پیشبرد این پایان نامه مرایاری نموده اند.

تقدیم به آنهایی که حقیقت بردل و جانشان تجلی کرده است اگر چه از این اوراق بی بها مستغنیند.

قسمت اول

واکنش‌های چند جزئی جدید شامل

حدواسط‌های اورتو-کینون متید

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I	فهرست
VI	چکیده
VIII	طرح کار

فصل اول: مقدمه

۱	۱-۱- واکنش‌های چند جزئی
۲	۱-۱-۱- تاریخچه واکنش‌های چند جزئی
۷	۱-۱-۲- واکنش‌های چند جزئی کاتالیز شده با اسید، باز یا بدون کاتالیز
۱۲	۲-۱- کینون متیدها
۱۳	۱-۲-۱- اورتو و پارا-کینون متیدها
۱۵	۲-۲-۱- تهیه کینون متیدها و واکنش‌های مربوطه
۱۵	۱-۲-۲-۱- روش فتوشیمیایی
۱۷	۲-۲-۲-۱- روش حرارتی
۲۱	۳-۲-۲-۱- واکنش‌های چند جزئی شامل کینون متیدها

فصل دوم: بخش تجربی

۲۷	۱-۲- مواد مصرفی و تجهیزات
۲۷	۲-۲- سمی کاربازونوالکیل-۲-نفتول‌ها (1a-u)
۲۸	۱-۲-۲- روش تهیه ۶-برمو-۲-نفتول
	۲-۲-۲- روش عمومی تهیه ۴-سمی کاربازونوالکیل-۲-نفتول‌ها (1a-u) تحت شرایط
۲۹	محلول (روش A)
	۳-۲-۲- روش عمومی تهیه ۴-سمی کاربازونوالکیل-۲-نفتول‌ها (1a-u) تحت شرایط

۲۹	بدون حلال (روش B)
۳۳	۳-۲- تتراهیدروبنزو[α] زانتن ها
۳۳	۱-۳-۲- روش عمومی تهیه تتراهیدروبنزو[α] زانتن ها (2a-s)
۳۴	۲-۳-۲- روش عمومی تهیه بیس تتراهیدروبنزو[α] زانتن ها (2t-u)
۳۷	۴-۲- آسیل تایو سمی کاربازیدهای ۴-استخلاف شده
۳۸	۱-۴-۲- روش تهیه ۱-آسیل تایو سمی کاربازیدها (3a-b)
	۲-۴-۲- روش عمومی تهیه ۱-آسیل تایو سمی کاربازیدهای ۴-استخلاف شده (4a-)
۳۸	r) تحت شرایط حلال (روش A)
	۳-۴-۲- روش عمومی تهیه ۱-آسیل تایو سمی کاربازیدهای ۴-استخلاف شده (4a-)
۳۹	r) تحت شرایط بدون حلال (روش B)
۴۳	۵-۲- تهیه مشتقات ۱،۳-دی فنیل-۲-آزافنال ها
۴۳	۱-۵-۲- روش عمومی تهیه مشتقات ۱،۳-دی فنیل-۲-آزافنال (5a-m)
۴۶	۶-۲- تهیه N-آسیل-۲-آزافنال ها
۴۶	۱-۶-۲- روش عمومی تهیه مشتقات N-آسیل-۲-آزافنال ها (6a-r)

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۵۰	۱-۳- سمی کاربازونوالکیل-۲-نفتول ها
۵۷	۲-۳- تتراهیدروبنزو[α] زانتن ها
۶۷	۳-۳- آسیل تایو سمی کاربازیدهای ۴-استخلاف شده (4a-r)
۷۳	۴-۲- مشتقات ۱،۳-دی فنیل-۲-آزافنال ها (5a-m)
۷۸	۵-۲- مشتقات N-آسیل-۲-آزافنال ها (6a-r)

فصل چهارم: طیف ها

۸۶	شکل ۴-۱: طیف FT-IR قرص KBr
۸۷	شکل ۴-۲: طیف $^1\text{H-NMR}$ دی متیل سولفوکساید دوتره ($\text{DMSO-}d_6$)

۸۸ شکل ۳-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ کلروفرم دوتره (CDCl_3)
۹۹ شکل ۴-۴: طیف FT-IR ترکیب 1h
۹۰ شکل ۵-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1h
۹۲ شکل ۶-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1h
۹۴ شکل ۷-۴: طیف FT-IR ترکیب 1o
۹۵ شکل ۸-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1o
۹۶ شکل ۹-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1o
۹۸ شکل ۱۰-۴: طیف FT-IR ترکیب 1s
۹۹ شکل ۱۱-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 1s
۱۰۲ شکل ۱۲-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 1s
۱۰۴ شکل ۱۳-۴: طیف FT-IR ترکیب 2b
۱۰۵ شکل ۱۴-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2b
۱۰۷ شکل ۱۵-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2b
۱۰۹ شکل ۱۶-۴: طیف FT-IR ترکیب 2k
۱۱۰ شکل ۱۷-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2k
۱۱۱ شکل ۱۸-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2k
۱۱۳ شکل ۱۹-۴: طیف FT-IR ترکیب 2q
۱۱۴ شکل ۲۰-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2q
۱۱۷ شکل ۲۱-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2q
۱۱۸ شکل ۲۲-۴: طیف FT-IR ترکیب 2t
۱۱۹ شکل ۲۳-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2t
۱۲۰ شکل ۲۴-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 2t
۱۲۱ شکل ۲۵-۴: طیف FT-IR ترکیب 4a
۱۲۲ شکل ۲۶-۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4a
۱۲۴ شکل ۲۷-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 4a

۱۱۶ شکل ۴-۲۸: طیف FT-IR ترکیب 4i
۱۲۷ شکل ۴-۲۹: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4i
۱۲۹ شکل ۴-۳۰: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 4i
۱۳۱ شکل ۴-۳۱: طیف FT-IR ترکیب 4k
۱۳۲ شکل ۴-۳۲: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 4k
۱۳۴ شکل ۴-۳۳: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 4k
۱۳۶ شکل ۴-۳۴: طیف FT-IR ترکیب 5d
۱۳۷ شکل ۴-۳۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 5d
۱۳۸ شکل ۴-۳۶: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 5d
۱۳۹ شکل ۴-۳۷: طیف FT-IR ترکیب 5g
۱۴۰ شکل ۴-۳۸: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 5g
۱۴۲ شکل ۴-۳۹: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 5g
۱۴۴ شکل ۴-۴۰: طیف FT-IR ترکیب 6d
۱۴۵ شکل ۴-۴۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6d
۱۴۶ شکل ۴-۴۲: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 6d
۱۴۷ شکل ۴-۴۳: طیف FT-IR ترکیب 6j
۱۴۸ شکل ۴-۴۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6j
۱۴۹ شکل ۴-۴۵: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 6j
۱۵۰ شکل ۴-۴۶: طیف FT-IR ترکیب 6k
۱۵۱ شکل ۴-۴۷: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 6k
۱۵۲ شکل ۴-۴۸: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 6k
۱۵۴ منابع و مأخذ

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۰	جدول (۱-۲): مشتقات ۴-سمی کاربازونوالکیل-۲-نفتول
۳۴	جدول (۲-۲): مشتقات تتراهیدروبنزو[α] زانتن ها
۳۵	جدول (۳-۲): مشتقات بیس تتراهیدروبنزو[α] زانتن ها
۳۸	جدول (۴-۲): مشتقات ۱-آسیل تایو سمی کاربازید
۴۰	جدول (۵-۲): مشتقات ۱-آسیل تایو سمی کاربازیده‌های ۴-استخلاف شده
۳۴	جدول (۶-۲): مشتقات ۱،۳-دی فنیل-۲-آزافنانل
۴۷	جدول (۷-۲): مشتقات N-آسیل-۲-آزافنانل
۵۲	جدول (۱-۳): اثر کاتالیست سیستم برروی واکنش ۲-نفتول، بنزآلدهید و سمی کاربازید هیدروکلراید
۵۲	جدول (۲-۳): اثر حلال برروی واکنش ۲-نفتول، بنزآلدهید و سمی کاربازید هیدروکلراید در حضور کاتالیزور p -TSA/NaOAc
۵۹	جدول (۳-۳): اثر مقدار $Zr(HSO_4)_4$ برروی واکنش بنزآلدهید، ۲-نفتول و دایمدون ...
۶۱	جدول (۴-۳): استفاده مجدد کاتالیزور $Zr(HSO_4)_4$ برای واکنش بنزآلدهید، ۲-نفتول و دایمدون
۶۹	جدول (۵-۳): اثر حلال برروی واکنش بنزآلدهید، ۲-نفتول و ۱-بنزوئیل تایو سمی کاربازید
۷۵	جدول (۶-۳): بهینه کردن شرایط واکنش برای تراکم ۲،۷-نفتالن دی ال، بنزآلدهید، و آمونیاک
۸۰	جدول (۷-۳): اثر حلال برروی واکنش تراکمی ۲،۷-نفتالن دی ال، بنزآلدهید، و آمونیم استات

چکیده

واکنش‌های چند جزئی جدید شامل حدواسط‌های اورتو-کینون متید

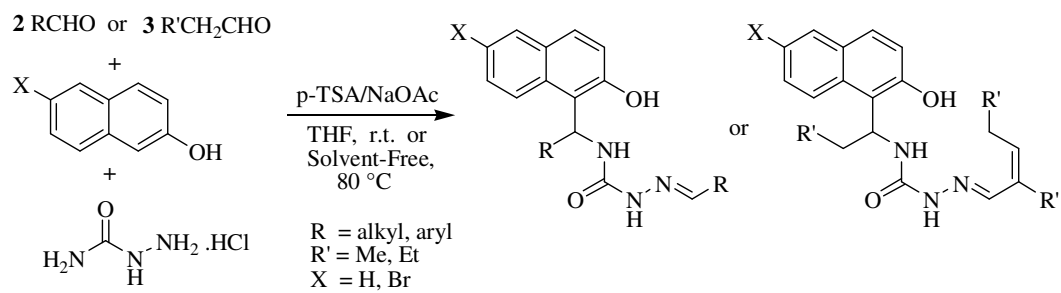
در این پایان نامه، ابتدا مشتقات جدید ۴-سمی کاربازونوآلکیل-۲-نفتول‌ها، تتراهیدروبنزو[α] زانتن‌ها، ۱-آسیل تایو سمی کاربازیدهای ۴-استخلاف شده، ۱،۳-دی فنیل-۲-آزافنالن‌ها و N-آسیل-۲-آزافنالن‌ها را سنتز نمودیم. در این واکنش‌ها احتمال می‌رود که محصولات از طریق حدواسط اورتو-کینون تولید شده باشند.

تراکم آلدهیدها با ۲-نفتول و سمی کاربازید هیدروکلراید در حضور کاتالیزور پارا-تولون سولفونیک اسید-سدیم استات (p -TSA/NaOAc) به عنوان یک واکنش چهار یا پنج جزئی برای تهیه ۴-سمی کاربازونوآلکیل-۲-نفتول‌ها به صورت تک ظرف در حضور و غیاب حلال انجام شده است. علاوه بر سادگی و کارایی روش بدون حلال، کوتاه بودن زمان واکنش، سادگی جداسازی محصولات و سازگار بودن با محیط زیست این روش را ممتاز می‌سازد.

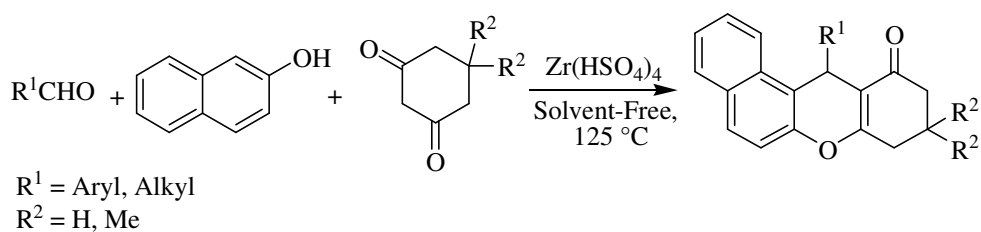
همچنین ما یک روش جدید و سازگار با محیط زیست برای تهیه مشتقات تتراهیدروبنزو[α] زانتن با استفاده از آلدهیدها، ۲-نفتول و ترکیبات ۱،۳-دی کربونیل حلقوی در یک واکنش تراکمی سه جزئی و تک ظرف و در حضور مقادیر کاتالیزوری از $Zr(HSO_4)_4$ تحت شرایط بدون حلال ارائه نمودیم. سادگی، کوتاه بودن زمان واکنش، راندمان مطلوب و حذف حلال‌های سمی از جمله مزیت‌های این روش می‌باشد.

بعلاوه، واکنش تراکمی آلدهیدها، ۲-نفتول و ۱-آسیل تایو سمی کاربازیدها به عنوان یک واکنش چندجزئی جدید و کارآمد برای سنتز مشتقات مختلف ۱-آسیل تایو سمی کاربازیدهای ۴-استخلاف شده در حضور کاتالیزور p -TSA تحت شرایط حلال و بدون حلال نیز انجام شده است.

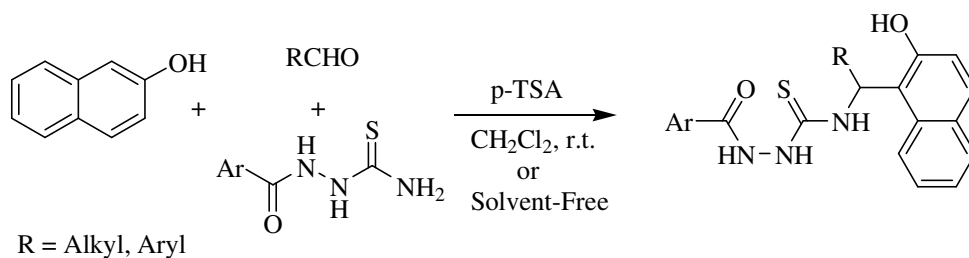
سنتر آسان ۱- α -آمینوبنزیل)-۲-نفتول (باز بتی) از تراکم ۲-نفتول، بنزآلدهید و آمونیاک توسط بتی در آغاز قرن بیستم گزارش شده است. با بررسی واکنش تراکمی ترکیبات هیدروکسی آرومات با آلدهیدها و آمین‌ها یا آمونیاک در مقالات گزارش شده، به طور جالب دریافتیم که محصولات حاصل از واکنش ۷،۲-نفتال دی‌ال در مقالات بررسی نشده است. بنابراین بجای ۲-نفتول، ۷،۲-نفتال دی‌ال را در این واکنش‌ها وارد کرده و مشتقات جدید ۳،۱-دی فنیل-۲-آزافنال را با استفاده از واکنش تراکمی ۷،۲-نفتال دی‌ال، آلدهیدها و آمونیم هیدروژن فسفات در حلال آب-اتانول و تحت شرایط رفلاکس سنتز نمودیم. در ادامه کار قبل، ما واکنش چند جزئی و تک ظرف آلدهیدها، ۷،۲-نفتال دی‌ال و آمونیم کربوکسیلات‌ها را در حلال اتانول و تحت شرایط رفلاکس به عنوان یک روش مستقیم و کارآمد برای تهیه مشتقات جدید N-آسیل-۲-آزافنال ارائه نمودیم. در این روش N-آسیل-۲-آزافنال‌ها با راندمان‌های مطلوب و در غیاب کاتالیست به دست آمدند.



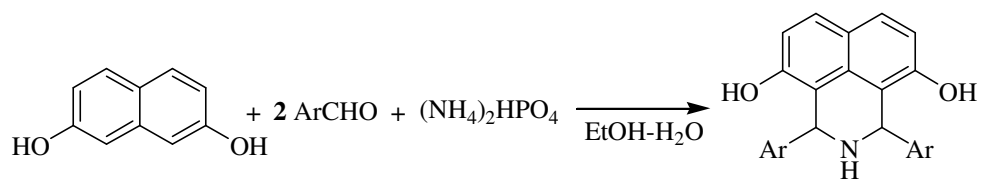
طرح ۱



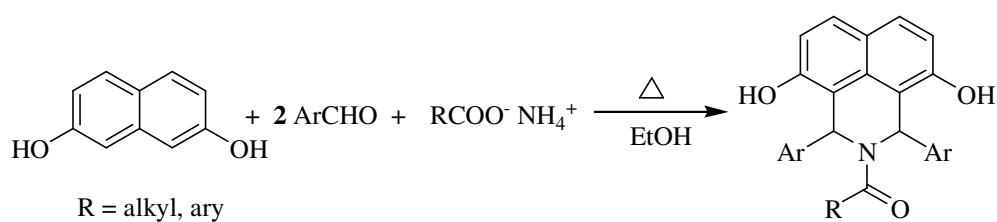
طرح ۲



طرح ۳



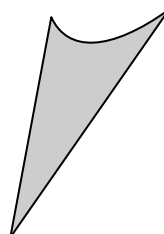
طرح ۴



طرح ۵

فصل اوّل

مقدمه



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 عمل تقریباً تمامی اتمهای کربن موجود در واکنشگرهای آغازی در محصول ظاهر می‌شوند. این نوع واکنش‌ها مزایای فراوانی از جمله سرعت عمل، بازده بالا، کم بودن زمان واکنش، ارزان بودن، تنوع عمل 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 است. 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 است. 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 Reactions

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 صنعت واقع شده‌اند.

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

با پیشرفت‌های صورت گرفته چه از نظر تئوری و یا 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 اقلام 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.

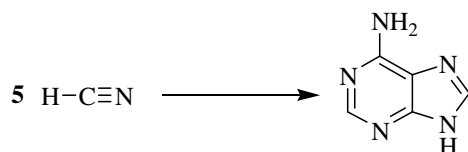
۱-۱-۱ تاریخچه واکنش‌های چند جزئی

مفهوم واکنش‌های چند جزئی برای تهیه ساختارهای پیچیده، نکته جدیدی در شیمی یا طبیعت نیست. آن 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].

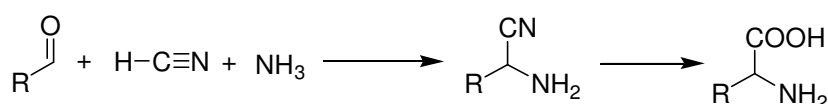
¹ *Bimolecular Reactions*

² *Evolution*



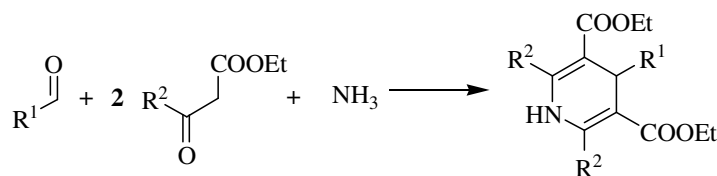
طرح ۱-۱

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



طرح ۲-۱

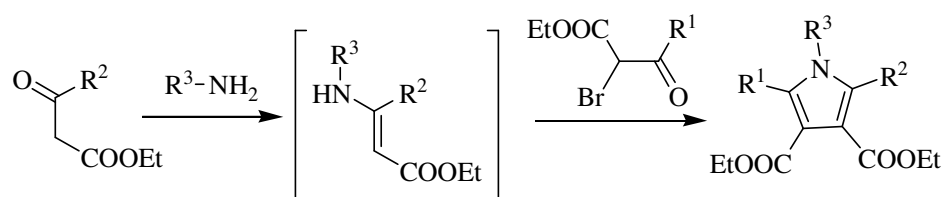
قسمتی از پیشرفت شیمی واکنش‌های چند جزئی به توسعه روش‌های سنتز ترکیبات هتروسیکل مربوط می‌شود. در سال ۱۸۸۲، هنتزش^۳ با واکنش دادن آمونیاک، آلدهیدها و دو اکی‌والان^۴ بتا-کتواستر^۵، موفق به سنتز دی‌هیدروپیریدین‌های استخلاف شده متقارن^۶ شد (طرح ۱-۳) [۸]. این واکنش هنوز یک ابزار رایج برای سنتز تعداد وسیعی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



طرح ۳-۱

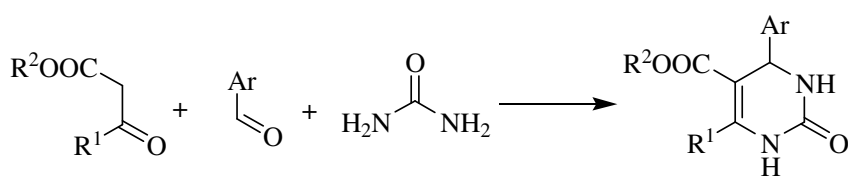
¹ Strecker² α -Amino Nitriles³ Hantzsch⁴ Equivalent⁵ β -Ketoester⁶ Symmetrically Substituted Dihydropyridines

کمک دیگری که هنتزش به پیشرفت شیمی واکنش‌های چند جزئی کرد، سنتز پیرول‌ها از طریق واکنش آمین‌های نوع اول، بتا-کتواسترها و بتا-کتواسترهای آلفا-هالوژن‌دار^۱ شده بود [۱۰]. بعد از تراکم اولیه آمین‌های نوع اول و بتا-کتواسترها، حدواسط‌های تولید شده می‌توانند با بتا-کتواسترهای آلفا-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 بتا-کتواسترها، آلدئیدهای 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 گزارش شده است [۱۱]. بر روی این واکنش اصلاحات زیادی صورت گرفته و هنوز هم یک روش رایج برای تهیه هتروسیکل‌ها می‌باشد [۱۲].



طرح ۵-۱

اولین کاربرد مهم واکنش‌های چند جزئی در سنتز ترکیبات طبیعی، سنتز آکالوئید-تروپینون^۵ از واکنش سوکسینیک دی‌آلدئید، متیل آمین و نمک کلسیم استون دی-

^۱ *α-Halogenated β-Ketoesters*

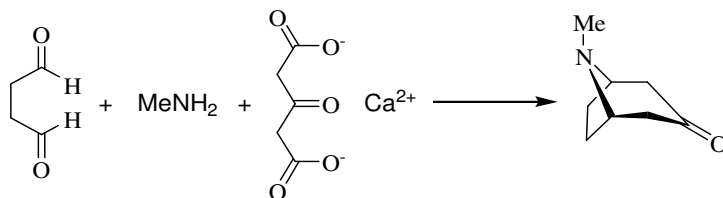
^۲ *Cyclocondensation*

^۳ *Substituted Dihydropyrimidines*

^۴ *Biginelli*

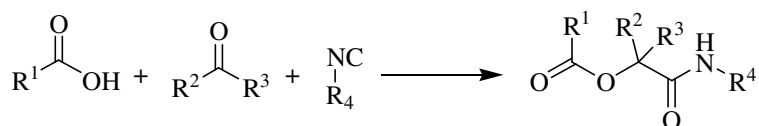
^۵ *Tropinone*

کربوکسیلیک اسید^۱ بود که در سال ۱۹۱۷ توسط رابینسون^۲ انجام شد (طرح ۶-۱) [۱۳]. این واکنش یک مثال قدیمی از واکنش مانیک^۳ است که موضوع مطالعات زیادی بوده است [۱۴].



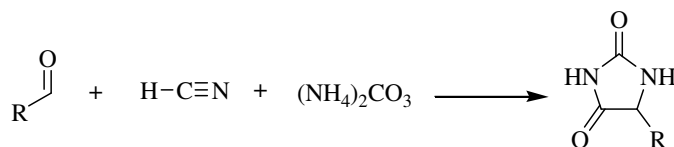
طرح ۶-۱

اولین واکنش چند جزئی شامل ایزوسیانیدها در سال ۱۹۲۱ توسط پاسرینی^۴ کشف شد [۱۵]. وی موفق شد برای اولین بار آلفا-آسیلوکسی کربوکسامیدها^۵ را از واکنش کربوکسیلیک اسیدها، ترکیبات کربونیل دار و ایزوسیانیدها سنتز کند (طرح ۷-۱).



طرح ۷-۱

در سال ۱۹۳۴، بوچرر و برگز^۶ نخستین بار یک واکنش چهار جزئی برای سنتز هایدانتوئینها^۷ ارائه کردند [۱۵]. آنها با واکنش دادن هیدروژن سیانید، آلدهیدها، آمونیاک و دی‌اکسیدکربن در یک واکنش تک ظرف در واقع سنتز استریکر را توسعه دادند (طرح ۸-۱). هایدانتوئینها ترکیبات ارزشمندی هستند که می‌توانند با یک هیدرولیز ساده به آلفا-آمینواسیدها تبدیل شوند [۱۶].



طرح ۸-۱

¹ Calcium Salt of Acetonedicarboxylic Acid

² Robinson

³ Mannich

⁴ Passerini

⁵ α-Acyloxy Carboxamides

⁶ Bucherer and Berge

⁷ Hydantoins