



دانشگاه بولوی
تحصیلات تکمیلی

پایان نامه کارشناسی ارشد در (رشته شیمی گرایش آلی)

عنوان:

مطالعه واکنش بین ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی در حضور ترکیبات کربونیل دار

اساتید راهنما:

دکتر ملک طاهر مقصود لو

دکتر نور الله حاضری

استاد مشاور:

دکتر عیسی یآوری

تحقیق و نگارش:

وحیده سلیمان رودی

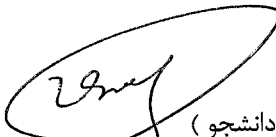
۱۳۸۷ / ۱۵ / ۲۸

خرداد ۱۳۸۷

۱۵ ۲۶۶۶

بسمه تعالی

این پایان نامه با عنوان مطالعه واکنش بین ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی در حضور ترکیبات کربونیل دار قسمتی از برنامه آموزشی دوره کارشناسی ارشد شیمی گرایش آلی توسط دانشجو وحیده سلیمانی رودی تحت راهنمایی اساتید پایان نامه دکتر ملک طاهر مقصودلو و دکتر نور الله حاضری تهیه شده است. استفاده از مطالب آن به منظور اهداف آموزشی با ذکر مرجع و اطلاع کتبی به حوزه تحصیلات تکمیلی دانشگاه سیستان و بلوچستان مجاز می باشد.


(نام و امضاء دانشجو)

این پایان نامه ۸ واحد درسی شناخته می شود و در تاریخ ۱۳۹۷/۰۳/۲۷ توسط هیئت داوران بررسی و درجه تعالی به آن تعلق گرفت.

نام و نام خانوادگی	امضاء	تاریخ
استاد راهنما:	دکتر ملک طاهر مقصودلو	
استاد راهنما:	دکتر نورالله حاضری	
استاد مشاور:	دکتر همیسی یاوری	
داور ۱:	دکتر مصطفی حبیبی	
داور ۲:	دکتر ابراهیم ملاشاهی	
نماینده تحصیلات تکمیلی:	دکتر میثم نوروزی فر	



دانشگاه سیستان و بلوچستان

تعهدنامه اصالت اثر

اینجانب وحیده سلیمانی رودی تأیید می‌کنم که مطالب مندرج در این پایان‌نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این نوشته از آن استفاده شده است مطابق مقررات ارجاع گردیده است. این پایان‌نامه پیش از این برای احراز هیچ مدرک هم سطح یا بالاتر ارائه نشده است.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشگاه سیستان و بلوچستان می‌باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو: وحیده سلیمانی رودی



امضاء

تقدیم به:

الهه مهربانی و دلسوزی مادرم و اسطوره صبر و استواری پدر بزرگووارم که در لحظه لحظه زندگی ام محبتشان را از من دریغ نداشتند و خواهران و برادران عزیزم که همواره شوق پیمودن این راه را در من زنده نگه داشتند و تقدیم به یگانه همسفر جاده زندگی ام، همسر مهربانم که صبورانه در تمام مراحل مرا یاری نمود او که قلب پاک و پرمهرش نوید بخش روزهای سبز آینده است.

سپاسگزاری

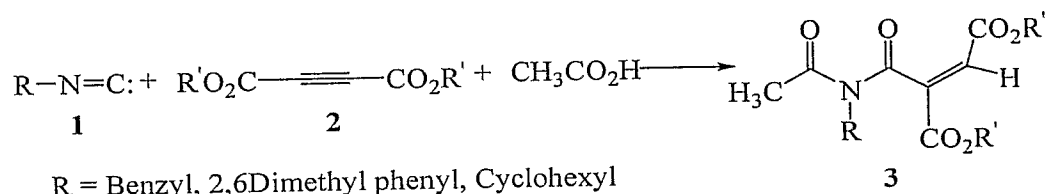
با تمام وجود از جناب آقای دکتر مقصودلو که همچون معلمی دلسوز مرا در تمامی مراحل تحصیل و تحقیق به خصوص در به اتمام رساندن این پایان نامه یاری نمودند خالصانه سپاسگزاری می نمایم همچنین از زحمات جناب آقای دکتر حاضری کمال امتنان را دارم.

از جناب آقای دکتر یآوری که در امر مشاوره این پایان نامه مرا یاری رساندند و از داوران گرام جناب آقای دکتر ملاحاهی و جناب آقای دکتر حبیبی و نماینده تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر نوروزی فر کمال تشکر و قدردانی را دارم.

در پایان از تمام دوستان عزیزم که کمک های بی دریغ و خالصانه شان مرا در پیش بردن کارهای آزمایشگاهی یاری رساندند کمال تشکر را دارم.

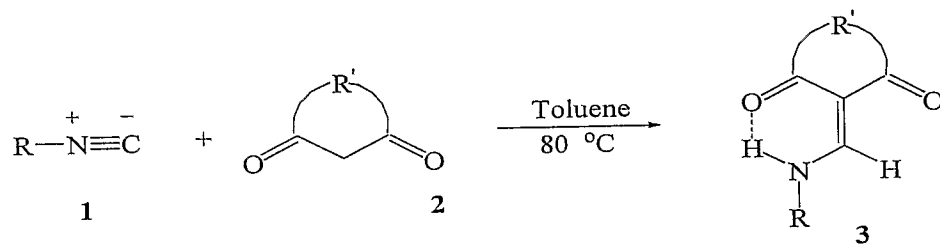
چکیده:

الف) در این تحقیق با به دام انداختن حد واسط زوج یون بدست آمده از افزایش ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی با اسیدهای کربوکسیلیک مشتقات دی آلکیل (E)-۲- [استیل (آریل یا آلکیل) آمینو] کربونیل { بوتن دیوات سنتز شده است. این ترکیبات به خوبی از طریق IR، ^1H ، ^{13}C NMR و Mass شناسایی شده اند.



R' = Me, Et, Tert-Bu

ب) درواکنش دیگر CH اسیدهایی همچون ۱ و ۳- سیکلو پنتان دی اون ، دای مدون و تیوباربیتوریک اسید با آلکیل یا آریل ایزوسیانیدها واکنش می دهند و انامینون ها را حاصل می کنند. این ترکیبات به خوبی از طریق IR، ^1H ، ^{13}C NMR و Mass شناسایی شده اند.



R = Benzyl, 2,6Dimethyl phenyl, Cyclohexyl and Tert-Bu

R = -CH₂-C(Me)₂-CH₂- , -CH₂-CH₂- , -NH-CS-NH-

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: بررسی ساختار و واکنش های شیمیایی ایزوسیانیدها.....
۲	۱-۱- ایزوسیانیدها.....
۳	۲-۱- کاربردهای ایزوسیانیدها.....
۳	۳-۱- واکنش پذیری ایزوسیانیدها.....
۴	۴-۱- واکنش های شیمیایی ایزوسیانیدها.....
۵	۱-۴-۱- واکنش با الکترون دوست ها.....
۵	۱-۱-۴-۱- هالوژنها.....
۵	۲-۱-۴-۱- هالیدهای هیدروژن.....
۶	۳-۱-۴-۱- اسیدهای کربوکسیلیک.....
۶	۴-۱-۴-۱- اسیدکلریدها.....
۶	۵-۱-۴-۱- واکنش های تراکمی چندجزئی.....
۶	۲-۴-۱- واکنش با هسته دوست ها.....
۷	۳-۴-۱- واکنش های حلقه سازی ایزوسیانیدها.....
۹	۵-۱- واکنش های چندجزئی.....
۹	۱-۵-۱- مقدمه.....
۱۱	۲-۵-۱- تاریخچه.....
۱۳	۶-۱- واکنش پاسرینی.....
۱۴	۷-۱- واکنش یوگی.....
۱۵	۸-۱- کنترل فضائی در واکنش های چند جزئی.....
۱۶	۹-۱- تغییرات جدید در واکنش های یوگی و پاسرینی.....
۱۷	۱۰-۱- گوناگونی اجزاء آمینی.....
۱۸	۱۱-۱- گوناگونی اجزاء اسیدی.....
۲۰	۱۲-۱- انواع دیگر واکنش های چند جزئی.....
۲۱	۱۳-۱- کاربرد واکنش های چند جزئی در کشف دارو.....
۲۳	۱۴-۱- واکنش های چند جزئی ایزوسیانیدها که اخیراً توسط محققان ایرانی و غیر ایرانی انجام شده است.....
۳۱	فصل دوم : واکنش بین ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی در حضور ترکیبات کربونیل دار.....

۳۲ ۱-۲- مقدمه
۳۴ ۲-۲- بخش تجربی
۳۴ ۳-۲- روش کار عمومی
۳۵ ۱-۳-۲- واکنش ۲و۶-دی متیل فنیل ایزوسیانید با اسید استیک در حضور دی متیل استیلن دی کربوکسیلات.....
۳۶ ۲-۳-۲- واکنش ۲و۶-دی متیل فنیل ایزوسیانید با اسید استیک در حضور دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات.....
۳۷ ۳-۳-۲- واکنش ۲و۶-دی متیل فنیل ایزوسیانید با اسید استیک در حضور دی ترسیو بوتیل استیلن دی کربوکسیلات.....
۳۸ ۴-۳-۲- واکنش بنزیل ایزوسیانید با اسید استیک در حضور دی متیل استیلن دی کربوکسیلات.....
۳۹ ۵-۳-۲- واکنش بنزیل ایزوسیانید با اسید استیک در حضور دی ترسیو بوتیل استیلن دی کربوکسیلات.....
۴۰ ۶-۳-۲- واکنش سیکلو هگزیل ایزوسیانید با اسید استیک در حضور دی متیل استیلن دی کربوکسیلات.....
۴۱ طیف ها.....
۸۹ فصل سوم: واکنش ایزوسیانیدها با ترکیبات ۱و۳- دی کربونیل همچون ۱و۳- سیکلوپنتان دی اون ، دای مدون و تیوباربیتوریک اسید.....
۹۰ ۱-۳- مقدمه
۹۱ ۲-۳- بخش تجربی
۹۱ ۳-۳- روش کار عمومی
۹۲ ۱-۳-۳- واکنش بنزیل ایزوسیانید با دای مدون.....
۹۳ ۲-۳-۳- واکنش ترشیو بوتیل ایزوسیانید با دای مدون.....
۹۴ ۳-۳-۳- واکنش سیکلو هگزیل ایزوسیانید با دای مدون.....
۹۵ ۴-۳-۳- واکنش سیکلو هگزیل ایزوسیانید با ۱و۳ سیکلوپنتان دی اون.....
۹۶ ۵-۳-۳- واکنش سیکلو هگزیل ایزوسیانید با تیوباربیتوریک اسید.....
۹۷ ۶-۳-۳- واکنش ترشیو بوتیل ایزوسیانید با تیوباربیتوریک اسید.....
۹۸ ۷-۳-۳- واکنش ۲و۶-دی متیل فنیل ایزوسیانید با تیوباربیتوریک اسید.....
۹۹ طیف ها.....
۱۴۷ منابع.....

فصل اول

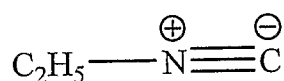
بررسی ساختار و واکنش های شیمیایی

ایزوسیانیدها

۱-۱: ایزوسیانیدها

ایزوسیانیدها که قبلاً به عنوان ایزو نیتریل‌ها شناخته می‌شدند، ترکیباتی با یک گروه عاملی غیر معمول هستند. ساختار، ظرفیت غیر معمول و واکنش پذیری آنها در بیش از یک و نیم قرن بحث شده است. ایزوسیانیدها با نوکلئوفیل‌ها و الکتروفیل‌ها از طریق یک اتم واکنش می‌کنند، لذا از این حیث مهم تلقی می‌شوند.

ایزوسیانیدها تنها طبقه‌ای از ترکیبات آلی پایدار با کربن دوظرفیتی هستند. در واکنشهای گرمازا کربن دو ظرفیتی به کربن چهار ظرفیتی تبدیل می‌شود. ایزوسیانیدها برای اولین بار در سال ۱۸۵۹ بوسیله لیکه^۱ که نتوانست آنها را شناسایی کند و آنها را به عنوان نیتریل می‌شناخت، کشف شدند [۱]. در سال ۱۹۳۰، لیندمن و ویگرب^۲ [۲] بر اساس ساختار پیشنهادی لانگمیر^۳ [۳] برای مولکول مونوکسید کربن ساختار قطبی زیر را برای ایزوسیانیدها پیشنهاد کردند.



در همان سالها همیک^۴ و همکارانش [۴] نشان دادند که جهت گشتاور دوقطبی در گروه ایزوسیانیدها، بر خلاف جهت گشتاور دوقطبی در گروه سیانید است. تقریباً بعد از گذشت دو دهه از ساختار پیشنهادی لیندمن و ویگرب، بر اساس مطالعات ریز موج (میکروویو) دلایل محکمتری در تأیید ساختار ارائه شده است [۵].

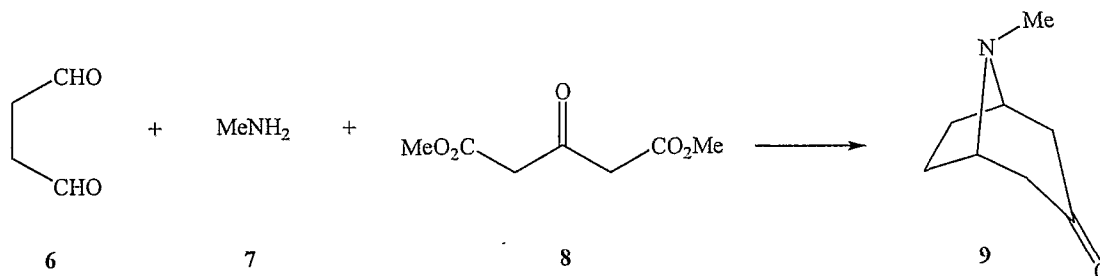
نتایج این محاسبات نشان داد سیستم پیوند C-N-C خطی است. نتایج بدست آمده از میکروویو برای متیل ایزوسیانیدها و متیل سیانید در جدول (۱-۱) ارائه شده است.

	$d_{\text{CH}} (A^\circ)$	$d_{\text{CC}} (A^\circ)$	$d_{\text{CN}} (A^\circ)$	$d_{\text{NC}} (A^\circ)$	$\angle\text{HCH} (\text{deg})$
CH_3NC	1.094	-----	1.427	1.167	109.8
CH_3CN	1.092	1.46	-----	1.158	109.8

جدول ۱-۱: مختصات مولکولی CH_3NC و CH_3CN بر اساس مطالعات میکروویو

- 1- Leike
- 2- Lindemann - Wiegrobe
- 3- Langmair
- 4- Hammick

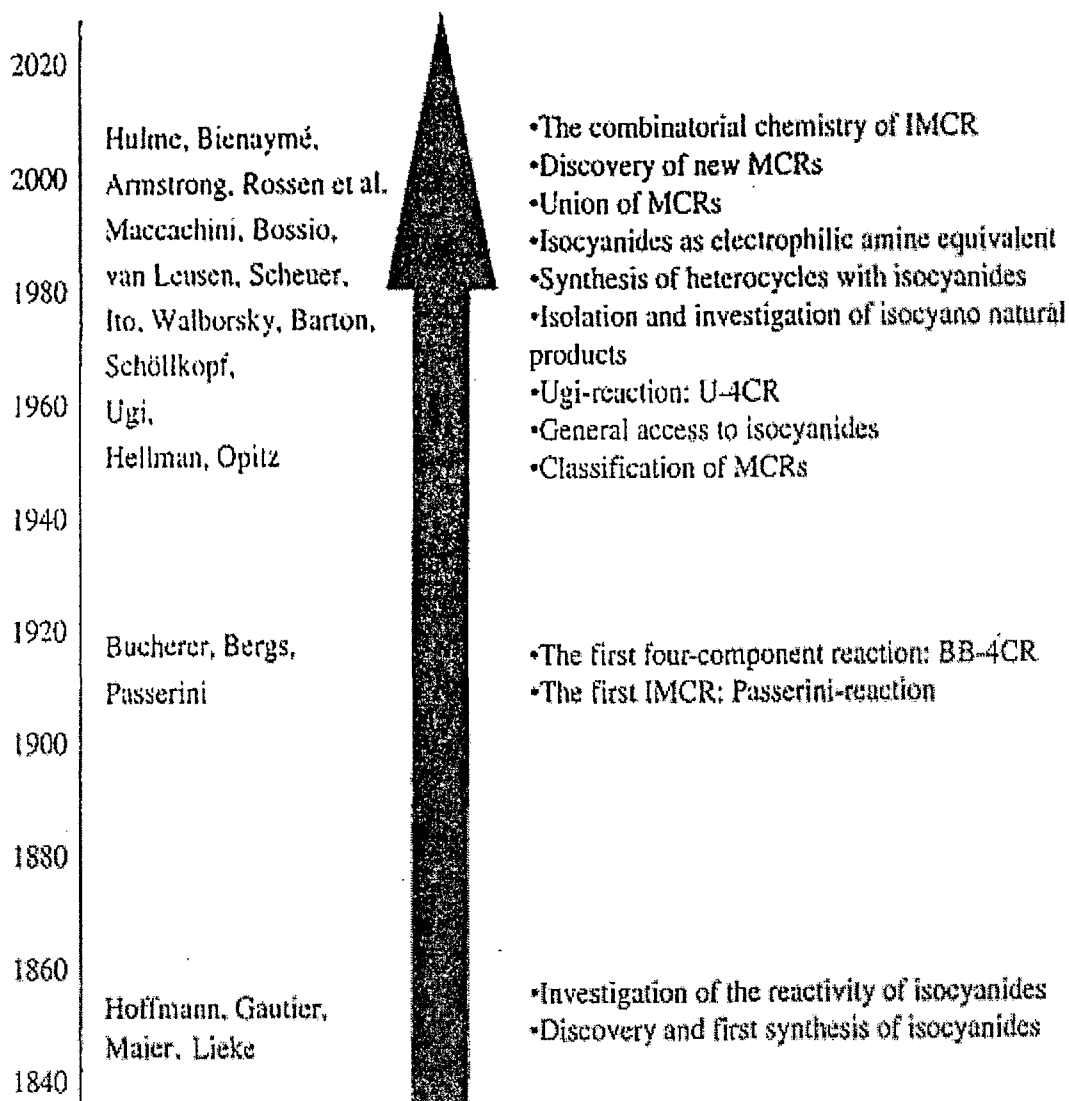
اصل دستوری کلی واکنش های چند جزئی با α -آمینوآلکیلاسیون که در آن یک ترکیب اکسو و یک آمین نوع اول یا دوم به یک مرکز غنی از الکترون یک مولکول افزایش الکتروفیلی می شود دنبال می شود [۳۱ و ۳۰ و ۲۹]. سنتز استریکر^۱ α -آمینو اسیدها از طریق α -آمینو سیانیدها که اولین بار در سال ۱۸۵۰ عمومیت یافت، به عنوان اولین واکنش چند جزئی در نظر گرفته شد [۳۲]. با این حال در ۱۲ سال پیش تر لارنت^۲ و گرهارد^۳ از واکنش روغن بادام تلخ و آمونیاک، بنزوئیل آزوتید^۴ را که از طریق MCRs بدست آمده بود جدا کردند [۳۳]. روبینسون^۵ سنتز آلکالوئید تروپینون هارا از سوکسینیک دی آلدئید، متیل آمین و دی متیل استون دی کربوکسیلات در سال ۱۹۱۷ انجام داد که اولین کاربرد مهم واکنش های چند جزئی در سنتز محصولات طبیعی است [۳۴] (واکنش ۱-۴).



واکنش ۱-۴: سنتز آلکالوئید تروپینون

شیمی ایزوسیانیدها در سال ۱۸۳۸ شروع شد. جدا از یک دوره فعال کوتاه، شیمی ایزوسیانیدها برای بیش از یک قرن به فراموشی سپرده شد. (نمودار ۱-۱)

-
- 1 - Strecker
 - 2 -Laurent
 - 3 - Gerhardt
 - 4 -Benzoylazotid
 - 5 -Robinsone



نمودار ۱-۱

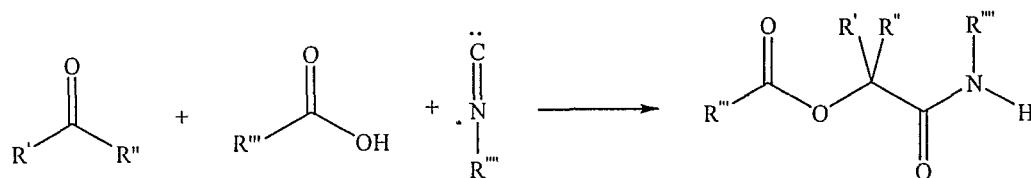
در ۱۵۰ سال پیش، طبقه بندی شیمی ایزوسیانیدها در سال ۱۹۶۰ بوسیله هلمن^۱ و اپتیز^۲ صورت گرفت [۲۹]. ماریو پاسرینی (۱۸۸۱-۱۹۶۲) و ایوار یوگی (۱۹۳۰-۲۰۰۵) از مهمترین بنیان گذاران واکنشهای چند جزئی بر مبنای ایزوسیانیدها بودند. در واقع اکثر چارچوبهای مختلفی که اکنون در دسترس هستند از این دونوع واکنش و ترکیب آنها با واکنشهای دیگر ساخته می شوند.

1 -Hellmann

2 - Opitz

۱-۶: واکنش پاسرینی

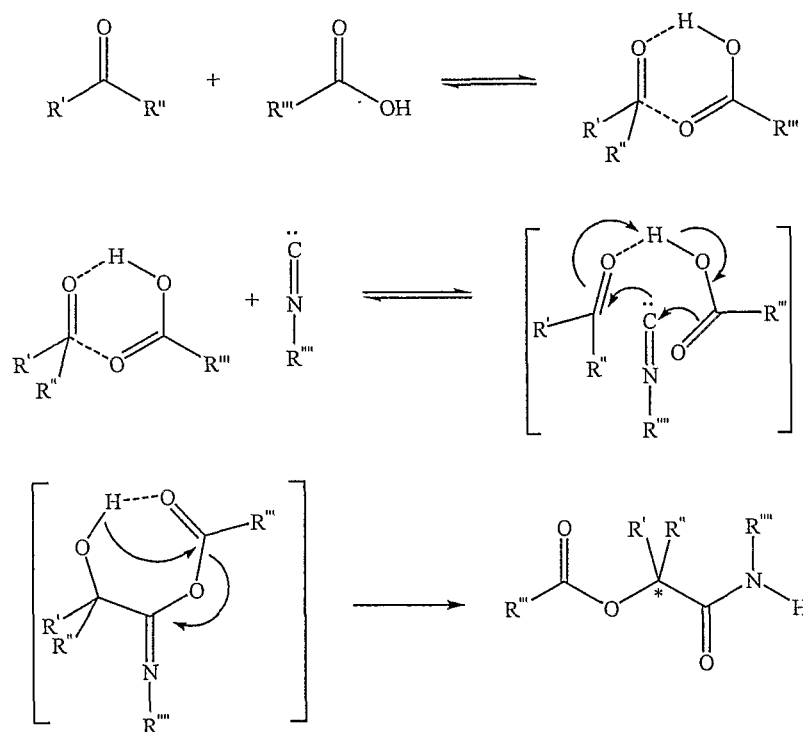
این واکنش، یک واکنش سه جزئی بین اسید کربوکسیلیک، یک ترکیب کربونیل (کتون یا آلدئید) و ایزوسیانید است که α -هیدروکسی کربوکسامیدها (α -آسیلوکسی آمیدها) را حاصل می کند [۳۵].



واکنش ۱-۲: واکنش سه جزئی پاسرینی

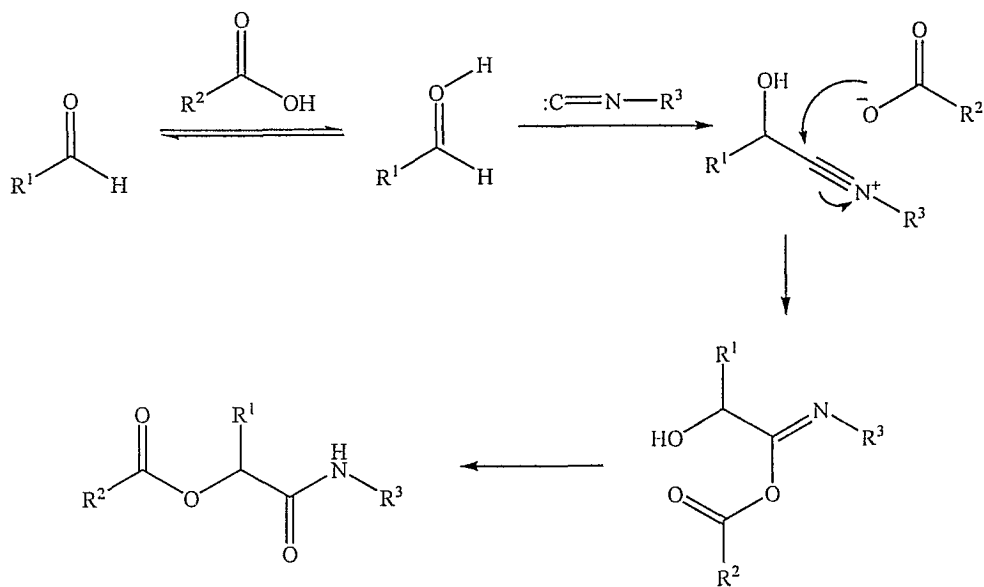
این واکنش در سال ۱۹۲۱ در دانشگاه فلورنس^۱ ایتالیا کشف شد و اولین واکنش چند جزئی شیمی آلی است. مکانیسم های همزمانی و یونی برای واکنش پاسرینی پیشنهاد شده است.

در حلال های پلار مانند متانول و آب و... مکانیسم پیشنهادی یونی است چون این حلال ها، حد واسط های یونی را پایدار می کنند ولی در حلال های غیر قطبی نظیر بنزن و تولوئن و تتراکلرید کربن مکانیسم همزمان پیشنهاد می شود.



شکل ۱-۲: مکانیسم همزمانی واکنش پاسرینی

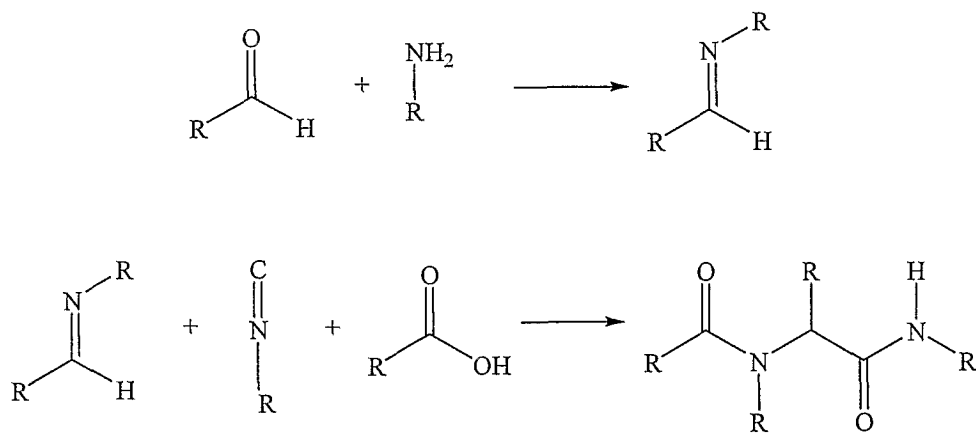
1 -Florence



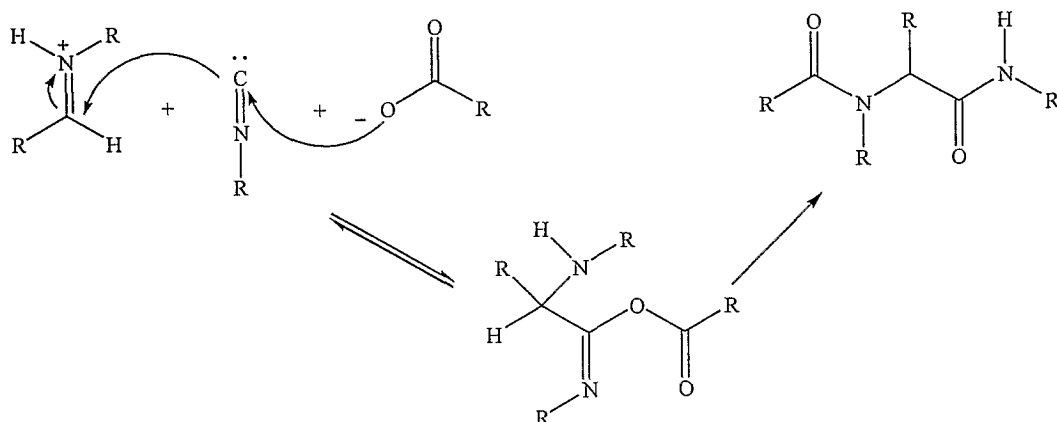
شکل ۲-۲: مکانیسم یونی واکنش پاسرینی

۷-۱: واکنش یوگی

واکنش های یوگی چهار جزئی تراکم بین یک گروه کربونیل (آلدئید یا کتون) ، یک آمین که از واکنش این دو انامین حاصل می شود و یک اسید کربوکسیلیک (نوکلئوفیل) و یک ایزوسیانیید است ، که مشتقات α-آمینو آسیلامیدها را حاصل می کند [۳۶] .



واکنش ۲-۲: واکنش چهار جزئی یوگی

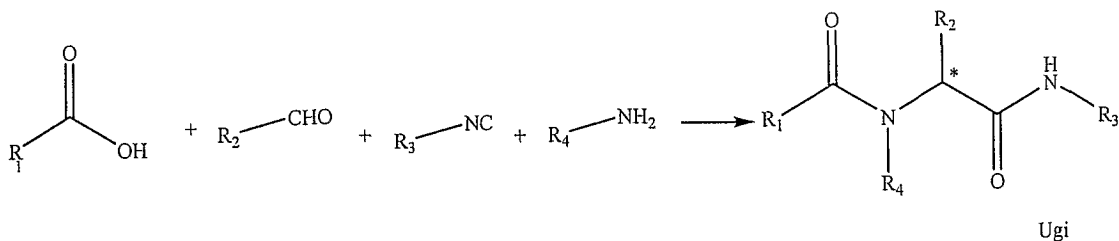
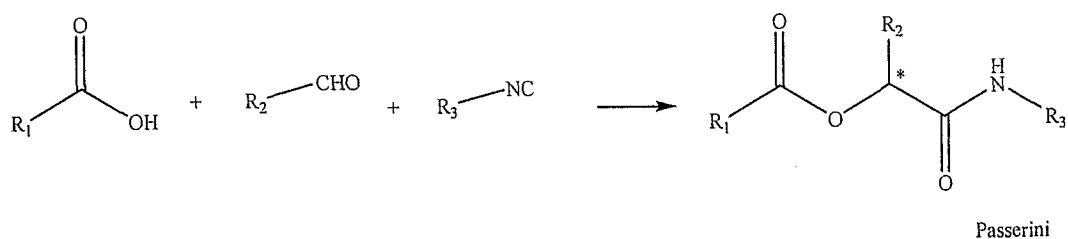


شکل ۲-۳: مکانیسم واکنش یوگی

واکنش یوگی یک واکنش گرمازا است و معمولاً در دقایق اولیه بعد از افزایش ایزوسیانید کامل می شود. در کل واکنش های یوگی در مقایسه با واکنش پاسرینی هم بر حسب مقیاس کتابخانه ای و هم از نظر چارچوب ها از نظر موضوعی متنوع تر هستند.

۸-۱: کنترل فضایی در واکنش های چندجزئی

در واکنش پاسرینی و یوگی یک مرکز فضایی جدید (مرکز کایرال) تشکیل می شود که منجر به ایجاد محصولات راسمیک می شود.

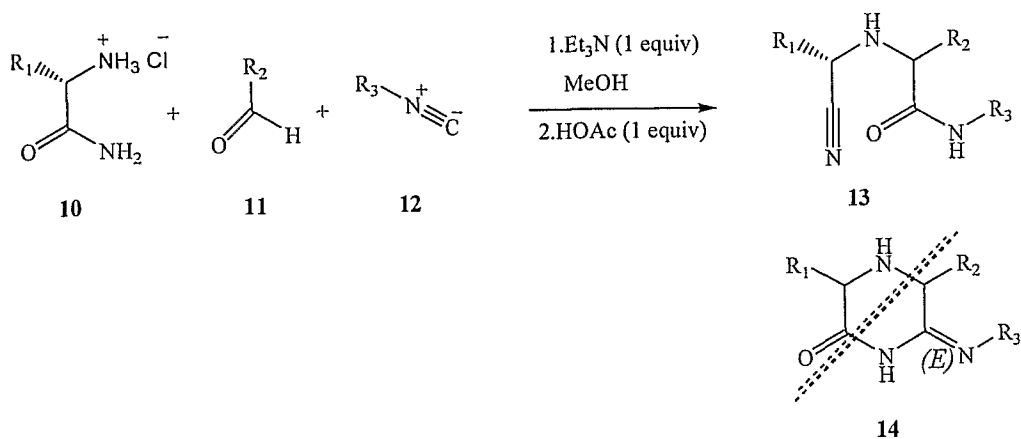


۴-۲: تشکیل مرکز کایرال در طول واکنش پاسرینی و یوگی

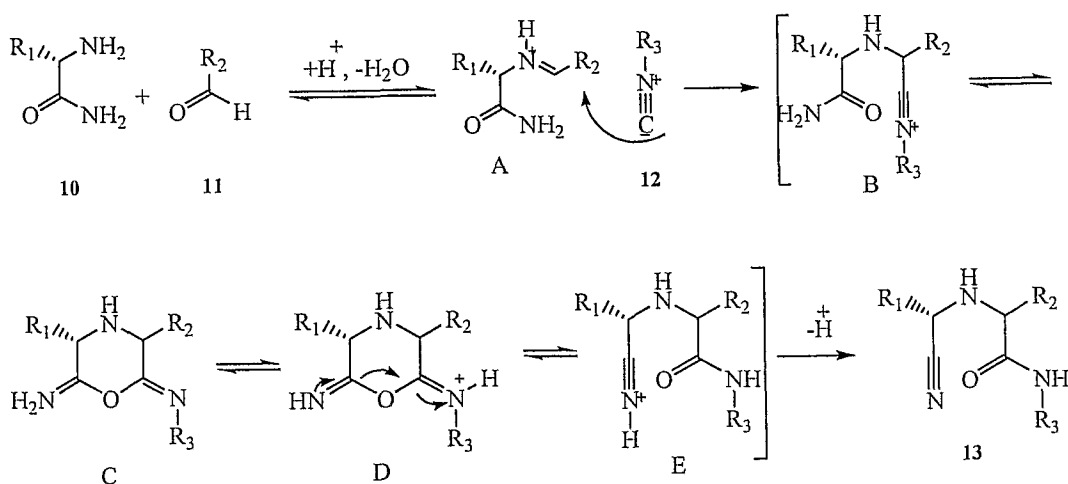
ترکیبات خالص از نظر شیمی فضایی دارای بیشترین اهمیت در توسعه و بازار فروش داروها هستند.

۹-۱: تغییرات جدید در واکنش های یوگی و پاسرینی

یک واکنش چند جزئی و جالب توسط بنک^۱ از مرکز مرفوکم^۲ کشف شده است. آنها α -آمینوآمیدها را به عنوان مجموعه دوغاملی با آلدئیدها و ایزوسیانیدها به امید تشکیل ۲-کتو-۵-ایمینو پیرازینها با هم واکنش دادند [۳۷]. (واکنش ۲-۳) باز بینی دقیق NMR و تهیه آنالیز ساختاری اشعه X، تشکیل ۴- α -سیانو- α' -کربوکسامید آمین ها را آشکار کرده است. این چارچوب از منافع دارویی بالقوه بهره مند است و قابلیت تغییر و تنوع زیادی در این سیستم وجود دارد.



واکنش ۲-۳: سنتز ۲- (سیانومتیل-آمینو)- استامید ۴



شکل ۲-۴: مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل ۲-سیانومتیل آمینو استامید.

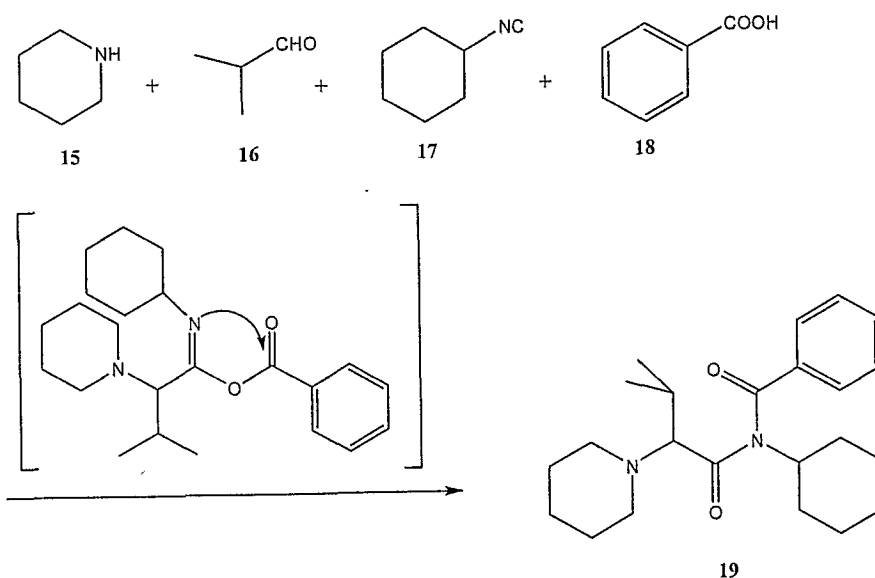
1 - Behnke
2 - Morphochem

۱-۱: گوناگونی اجزاء آمینی

گوناگونی ساختاری U-MCRs از انواع گوناگون اجزای اسیدی و همچنین از کثرت اجزاء آمین مانند ناشی می شود. آمونیاک به عنوان ساده ترین آمین در U-4CR واکنش می دهد. در یک واکنش دو مرحله ای آمونیاک، کربوکسیلیک اسید، آلدئید و ایزوسیانیده به صورت U-4CR واکنش می دهند و به هیدروکسامیک اسید تبدیل می شوند. محصول به آرامی باراندمان های خوب مجزا می شود. واکنش جانبی تشکیل متیل استراست و در اغلب موارد راندمان با آمونیاک به عنوان جزء آمینی پایین است [۳۸]. آمین های نوع اول مانند آمونیاک واکنش داده و α -آمینو آسیلامید تولید می کنند.

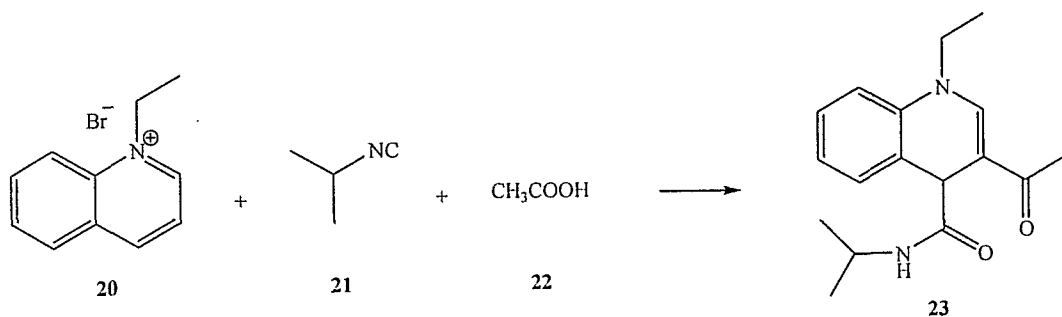
هنگامی که آمین های نوع دوم بکار برده شود، نیتروژن آمین محصول α نمی تواند بیشتر آسیله شود [۳۹]. بجای آن اتم نیتروژن ایزوسیانیده آسیله می شود و α' و α -دی آسیلامید ها حاصل می شود. (واکنش ۲-۵) این واکنش متنوع خیلی سریع پیش می رود اگر انامین ها پیش تغلیظ شود [۳۹ و ۴۰].

مشتقات آمونیاک همچون هیدرازین، هیدرازید یا هیدروکسیل آمین به روشهای مشابه واکنش می دهند [۴۱].



واکنش ۲-۵: سنتز α' و α -دی آسیلامید ها

مانند یون های آمونیوم متداول، ترکیبات N-آلکیل کوئینولینیوم ۲۰ برطبق ویژگی الکتروفیلی شان در واکنش یوگی چهار جزئی واکنش می دهند. از لحاظ تئوری، دو محصول ایزومری از طریق واکنش در موقعیت ۲ یا ۴ می تواند تولید شود. افزایش به موقعیت ۴ که منجر به تشکیل محصول ۲۳ می شود، منحصرأ اتفاق می افتد [۴۲] (واکنش ۲-۶).

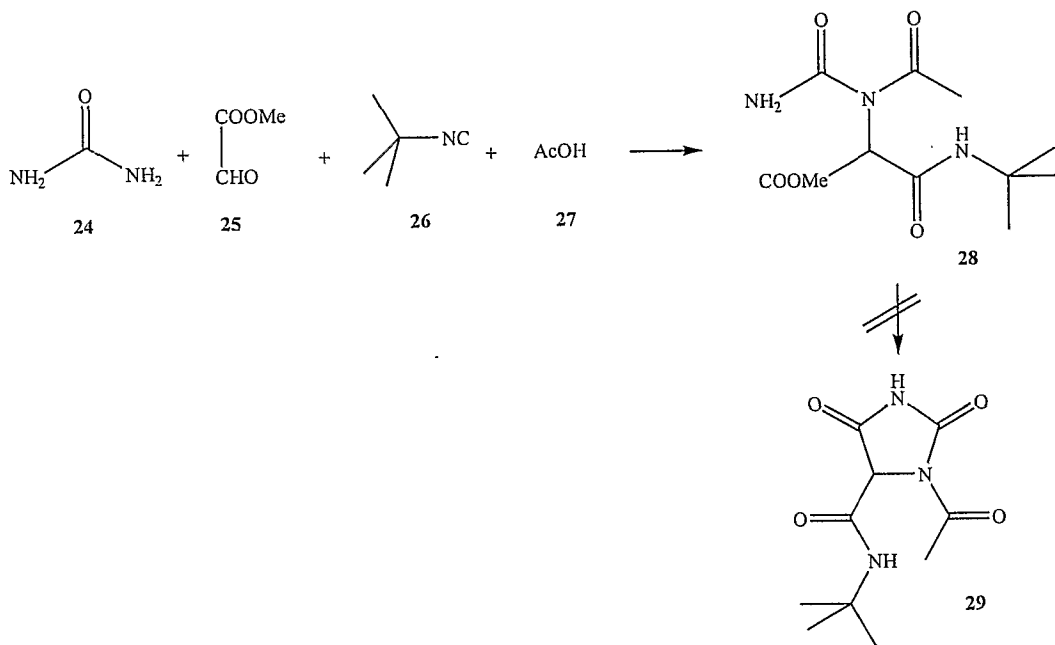


واکنش ۶-۲: سنتز ۵-استیل-۱-اتیل-۲-فنیل-۱-و ۲ و ۳-تترا هیدرو پیریدین-۴-کربوکسیلیک اسید ایزوپروپیل

آمین

اوره هم به حد کافی بازی است که به عنوان جزء آمینی در U-4CR عمل کند. با این حال، تحت شرایط

آزمایشگاهی حلقوی شدن مورد انتظار ۲۸ به ۲۹ نمی تواند اتفاق بیفتد [۴۳] (واکنش ۷-۲).



واکنش ۷-۲: سنتز ۲-(۱-استیل-اوریدو)-N-ترشیو بوتیل-مالونیک اسید متیل استر

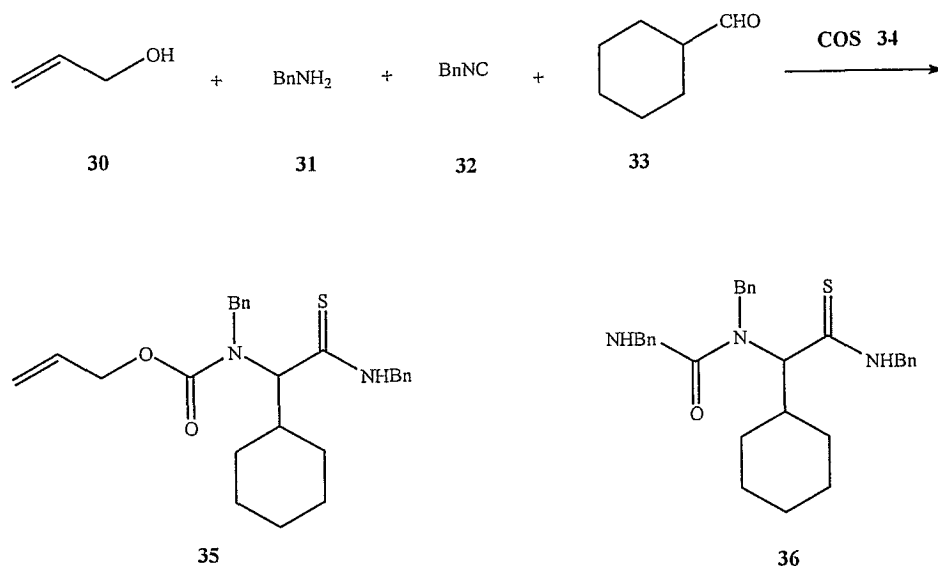
۱۱-۱: گوناگونی اجزاء اسیدی

تنوع ساختاری گسترده واکنش های چندجزئی از نوع یوگی در درجه اول از تنوع اجزاء اسیدی ناشی می شود. اسید

های معدنی آبی با آمین ها، ترکیبات OXO و ایزوسیانیدها واکنش می دهند که α -آمینو آلکیل آمین ها را تولید

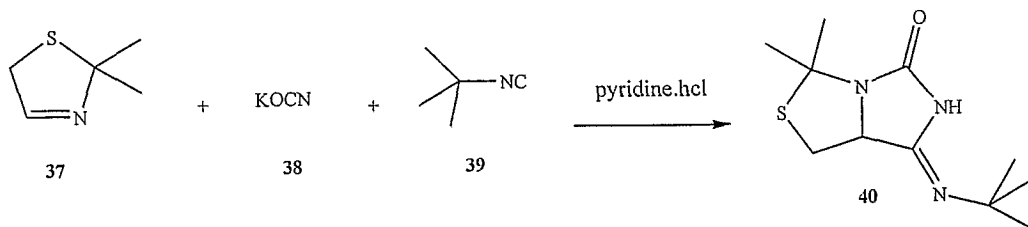
می کند [۴۵ و ۴۴ و ۴۰ و ۳۹]. در این واکنش، آب قطعاً به عنوان جزء اسیدی واکنش می دهد.

دی تیو کربنیک اسیدها و تیو کربنیک اسیدها می توانند به عنوان جزء اسیدی در U-4CR به جای اسید کربنیک استفاده شوند. مشابه با تشکیل اسید کربنیک ها از کربن دی اکسید و الکل، دی سولفید کربن و سولفو کسید کربن با الکل ها واکنش می دهند. با دی سولفید کربن، مخلوطی از α -آمینو تیو آمیدها، تیو اوره و α -تیو آسیلامید تیو اوره حاصل می شود. چند مکانیسم برای تشکیل آنها پیشنهاد شده است [۴۶]. در مورد سولفو کسید کربن ۳۴، محصول مورد نظر ۳۵، α -آمینو تیو آمید می تواند از محصول جانبی α -تیو آسیلامید اوره ۳۶، جدا شود.



واکنش ۲-۸: سنتز α -آمینو تیو آمید

سینامیک اسید و هیدروژن تیو سیانات به عنوان جزء اسیدی با آمین های نوع اول، ترکیبات اکسو و ایزوسیانیید واکنش می دهند و به ترتیب ایمینو هیدانتئون^۱ و تیوایمینو هیدانتئون ها را حاصل می کند [۴۱]. این واکنش عموماً با آمین هیدروکلریدها و نمک سیانات ها و یا نمکهای تیوسیانات انجام می گیرد. اغلب محصول خالص از محلول رسوب می دهد. با ایمین های حلقوی همچون ۱، هیدانتئون های دو حلقه ای همچون ۴۰ تشکیل می شود (واکنش ۲-۹).



واکنش ۲-۹: سنتز هیدانتئون های دو حلقه ای

1 - iminohydantions