

دانشگاه سقز

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

بررسی سنتزی واکنش آمین نوع دوم، آلدهید، آروماتیک کربوکسیلیک اسید در

حضور (N -ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران

نگارنده:

ربابه کلهر

استاد راهنما:

پروفسور علی رضائی

استاد مشاور:

آرام رضائی

اردیبهشت

1390

تقدیم

به

همسر و دختر

عزیزه

تقدیر و تشکر

سیاس و ستایش فداوند منان را که توفیق اجرای این تمقیق را به این مقیر عطا فرمود.

– از خانواده بزرگوارم که چون همیشه یاور و پشتیبان من بودند بی نهایت سپاسگزارم.

– از استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر علی رضانی که افتخار شاگردی ایشان را در این دوره داشتم نهایت امتنان را دارم و از اینکه همواره بنده را از رهنمودهای فویش بهره‌مند ساختند کمال تشکر را دارم.

– از زحمات جناب آقای آرام رضایی که مشاوره این پایان‌نامه را پذیرفتند کمال تشکر را دارم.

– از فواهر عزیزم سرکارخانم زهرا کریمی که در طول این دوره مرا یاری نمودند و خانم موسوی کمال امتنان را دارم.

– از تمامی دوستانم که این دوره از زندگیم را برایم فاطره انگیز ساختند بی نهایت ممنونم و توفیق روز افزونشان را از پروردگار یکتا آرزومندم.

فهرست

	فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده
1	1-1- تاریخچه ایزوسیانید
2	2-1- روش های تهیه ایزوسیانیدها
3	3-1- شیمی ایزوسیانیدها
5	4-1- واکنش های چند جزئی
6	5-1- واکنش های چند جزئی ایزوسیانیدها
6	1-5-1- واکنش پسرني
8	2-5-1- سنتز ترکیبات حلقوی از طریق واکنش پسرني
11	3-5-1- واکنش یوگی
13	4-5-1- سنتز ترکیبات حلقوی از طریق واکنش یوگی
15	6-1- (N-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران
16	1-6-1- روش تهیه (N-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران
17	2-6-1- واکنشهای (N-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران
18	1-7-1- واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با کربوکسیلیک اسیدها و یا آسیل هالیدها در حضور برخی واکنشگرها
24	2-7-1- واکنش آسیل هیدرازیدها با کربن دی سولفید در محیط قلیایی
25	3-7-1- واکنش اکسایش شیفت بازها، آسیل هیدرازیدها، سمی کاربازیدها، تیوسمی کاربازیدها و آسیل اوره
25	4-7-1- واکنش تراکمی آسیل هیدرازیدها با سیانوژن برمید و یا ایزوتیوسیانات
26	5-7-1- واکنش دو جزئی (N-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران با مشتقات بنزوئیک اسید
28	6-7-1- واکنش سه جزئی (N-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران، الدهیدها و کربوکسیلیک اسیدهای آروماتیک
31	8-1- واکنشهای 1،3،4-اکسادیازول ها
31	1-8-1- واکنشهایی که مستقیماً بر روی حلقه اکسادیازول انجام می گیرند
34	2-8-1- واکنشهایی که استخلافهای روی حلقه اکسادیازول انجام می دهند
34	9-1- کاربردهای 1،3،4-اکسادیازولها
	فصل دوم: بخش تجربی
39	1-2- مقدمه

39	2-2- کلیات مواد، دستگاه ها و روش های مورد استفاده
39	2-3- سنتز مشتقات 1,3,4-اکسادیازول ها
39	2-3-1- روش کار عمومی و مکانیزم واکنش
24	2-3-1-1- روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله ای دی بنزیل-1-5-4-برمو-فنیل- [1,3,4]اکسادیازول-2-ایل-3-فنیل-آلیل-آمین(5a)
	2-3-1-2- مکانیزم واکنش
	فصل دوم: خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی
44	3-1- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5a)
45	3-2- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5b)
46	3-3- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5c)
47	3-4- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5d)
48	3-5- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5e)
49	3-6- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5f)
50	3-7- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5g)
51	3-8- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5h)
52	3-9- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5i)
53	3-10- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5j)
54	3-11- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5k)
55	3-12- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب (5l)
56	3-1-1- طیف ^1H NMR ترکیب 5a
56	3-1-2- طیف ^{13}C NMR ترکیب 5a
57	3-1-2- طیف ^1H NMR ترکیب 5b
57	3-2-2- طیف ^{13}C NMR ترکیب 5b
58	3-1-3- طیف ^1H NMR ترکیب 5c
58	3-2-3- طیف ^{13}C NMR ترکیب 5c
59	3-1-4- طیف ^1H NMR ترکیب 5d

59	5d ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-4-3
60	5e ترکیب ^1H NMR طیف -1-5-3
60	5e ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-5-3
61	5f ترکیب ^1H NMR طیف -1-6-3
61	5f ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-6-3
62	5g ترکیب ^1H NMR طیف -1-7-3
62	5g ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-7-3
63	5h ترکیب ^1H NMR طیف -1-8-3
63	5h ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-8-3
64	5i ترکیب ^1H NMR طیف -1-9-3
64	5i ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-9-3
65	5j ترکیب ^1H NMR طیف -1-10-3
65	5j ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-10-3
66	5k ترکیب ^1H NMR طیف -1-11-3
66	5k ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-11-3
67	5l ترکیب ^1H NMR طیف -1-12-3
67	5l ترکیب ^{13}C NMR طیف -2-12-3
68	5a ترکیب IR طیف -3-1-3
68	5b ترکیب IR طیف -3-2-3
68	5c ترکیب IR طیف -3-3-3
69	5d ترکیب IR طیف -3-4-3
69	5e ترکیب IR طیف -3-5-3
69	5f ترکیب IR طیف -3-6-3
70	5g ترکیب IR طیف -3-7-3
70	5h ترکیب IR طیف -3-8-3

70	3-9-3 طيف IR تركيب 5i
71	3-10-3 طيف IR تركيب 5j
71	3-11-3 طيف IR تركيب 5k
71	3-12-3 طيف IR تركيب 5l
72	4-1-3 طيف Mass تركيب 5a
72	4-3-3 طيف Mass تركيب 5c
73	4-8-3 طيف Mass تركيب 5h
74	مراجع

چکیده

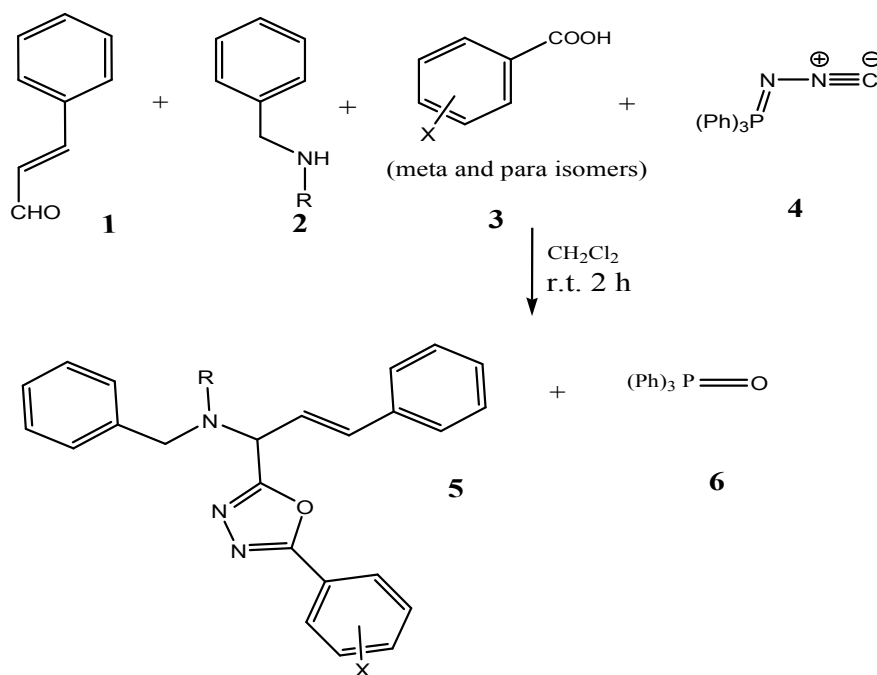
حد واسط ایمنیوم تولید شده از واکنش بین آمین نوع دوم و سینامالدهید در حضور مشتقات اسید بنزوئیک با (*N*-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران وارد واکنش می شود تا حدواسط ایمنیوفسفران مربوطه را تولید کند که واکنش آزاویتیگ درون مولکولی آن منجر به تشکیل مشتقات 1،3،4-اکسادیازولها می شود.

ساختار محصول از طریق ^{13}C NMR، ^1H NMR و IR تعیین شده است.

واژگان کلیدی:

(*N*-ایزوسیان ایمینو)تری فنیل فسفران، مشتقات بنزوئیک اسید، سینامالدهید، 1،3،4-اکسادیازولها،

واکنش آزاویتیگ، آمین نوع دوم



فصل اول

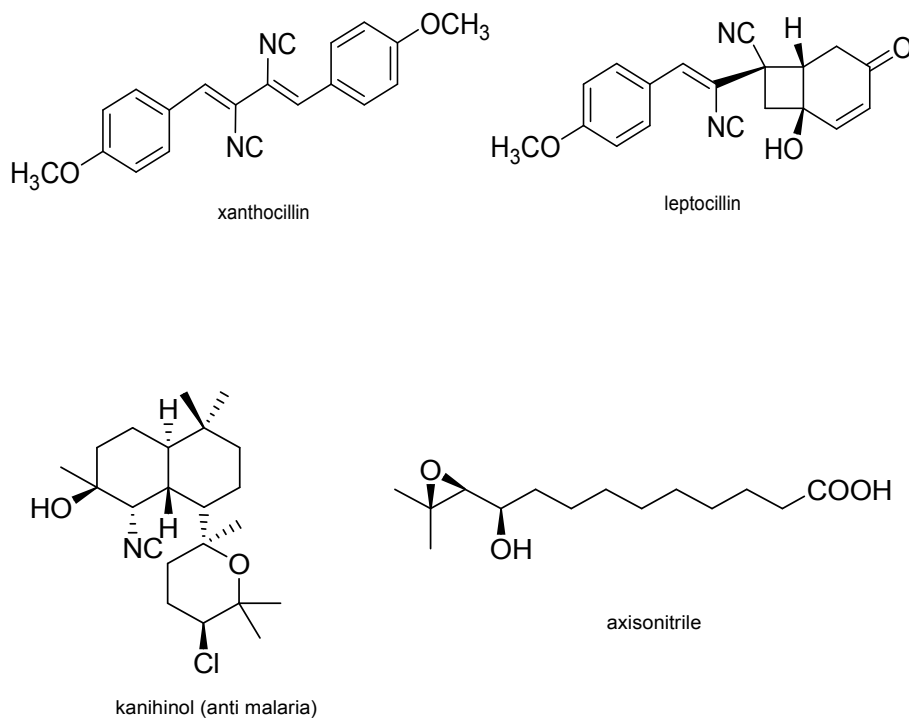
مقدمه

و مروری بر تحقیقات انجام شده

1-1- تاریخچه ایزوسیانیید

ایزوسیانییدها که در ابتدا به عنوان ایزونیتریل ها شناخته می شدند ترکیباتی با یک گروه عاملی غیر عادی¹ هستند. ظرفیت غیرمعمول و واکنش پذیری آنها بیش از نیم قرن است که مورد بررسی قرار گرفته است [1]. صدها گروه ایزوسیانیید از منابع طبیعی و عمدتاً منابع دریایی جدا شده اند. نام *scheurer* هم معنی ایزوسیانییدهای جدا شده از منابع دریایی است [2].

مثال هایی از ایزوسیانییدهای موجود در ساختارهای طبیعی و زیستی در اینجا آورده شده است:



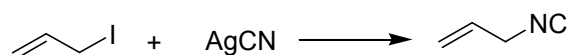
¹Extraordinary functional group

بسیاری از ایزوسیانیدهای طبیعی خواص آنتی بیوتیکی، ضد قارچ و ضد عفونی کنندگی قوی دارند [3]. اگرچه حدود یک قرن است که ایزوسیانیدها شناسایی شده اند، اما استفاده از این ترکیبات تا قبل از 1965 بسیار اندک گزارش شده است و کمتر به مکانیزم آنها پرداخته شده است.

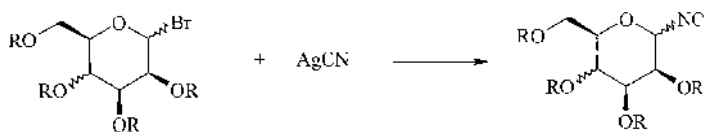
واکنش پذیری گروه ایزوسیانید از دیگر گروههای عاملی متفاوت است. ایزوسیانیدها از معدود ترکیبات آلی هستند که علیرغم داشتن کربن دو ظرفیتی در ساختار خود پایدار هستند. وجود کربن دوظرفیتی منجر به واکنش های گوناگونی از جمله واکنش های حلقه زایی و واکنش های چند جزئی می شود.

1-2- روش های تهیه ایزوسیانیدها:

اولین ایزوسیانید در سال 1859 توسط لایک² از اثر سیانید نقره بر آلایل یدید به دست آمد [4]:



چند سال بعد در سال 1866 مایر³ واکنش مشابهی را انجام داد [5]:

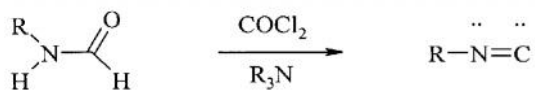


در سال 1956 هاگدورن³ روش سنتز ایزوسیانیدها را از فرمامیدهای تک استخلافی 3 منتشر کرد [6]:

¹Lieke

²Meyer

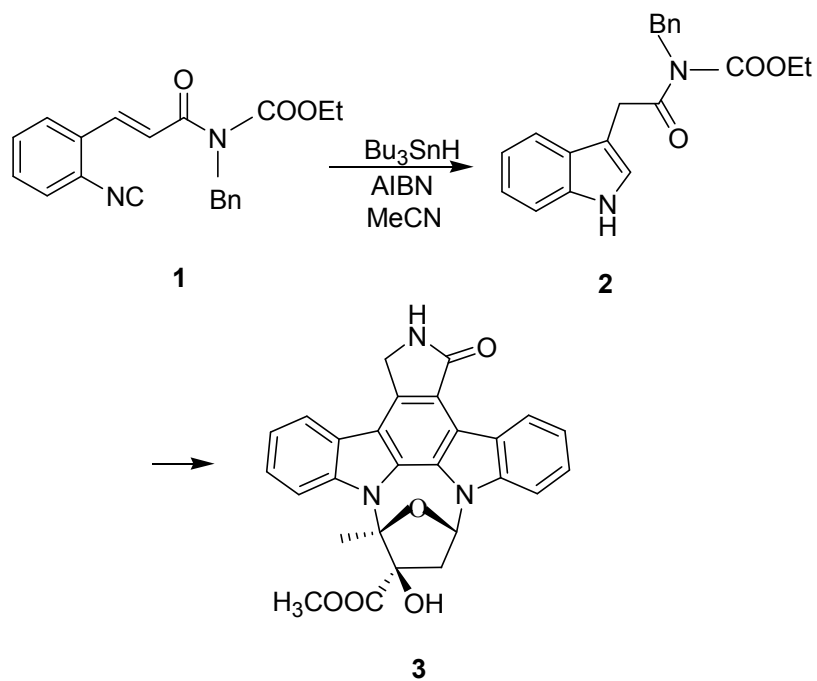
³Hagedorn



3-1- شیمی ایزوسیانیدها:

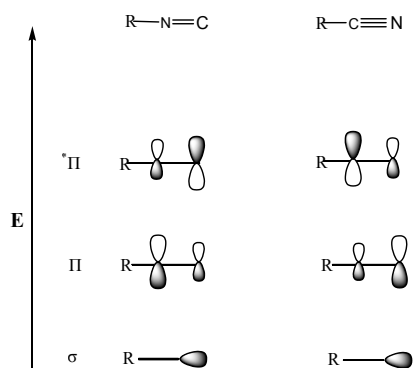
سه ویژگی مشخص ایزوسیانیدها عبارتند از: اسیدیته در موقعیت آلفا، افزایش به موقعیت آلفا و سهولت تشکیل رادیکال ها.

ایزوسیانید ها به خصوص فنیل ایزوسیانید ها ترکیبات مناسبی برای حلقه زایی رادیکالی آروماتیک هستند. مواد طبیعی با ساختار ایندولی مانند 3 از اورتو ایزوسیانو سینامیک اسید آمید 1 با حلقه زایی رادیکالی (از طریق 2) سنتز می شوند [7].



اسیدیته در موقعیت آلفا، یک ویژگی برجسته در ایزوسیانیدهاست که با استخلافات الکترون کشنده همچون استرهای استیلنی، نیتریل ها، استرهای فسفونی و گروه های سولفونیل افزایش می یابد. ایزوسیانید های فلزدار در موقعیت آلفا مواد اولیه متنوعی برای سنتز ایزوسیانیدهای α و β غیر اشباع، هتروسیکل ها و آمینو اسیدها هستند [8].

مهمترین ویژگی ایزوسیانیدها به لحاظ سنتزی واکنش با الکتروفیل ها و نوکلئوفیل ها در اتم کربن است که منجر به افزایش آلفای الکتروفیل ها و نوکلئوفیل ها می شود (شکل 1-1). فقط کاربن ها با ایزوسیانیدها در این امر مشترکند. لذا بسیاری از خواص در شیمی این دو دسته از ترکیبات مشابه است.



شکل (1-1)

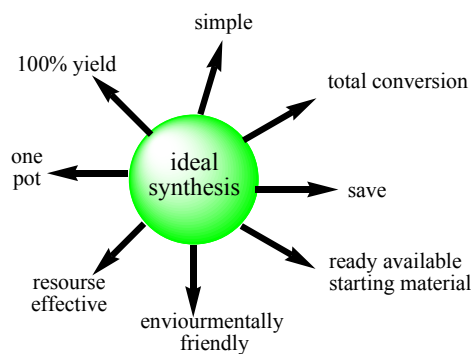
بیشتر گروه های عاملی در مراحل مختلفی با الکتروفیل ها و نوکلئوفیل ها واکنش می کنند اما ایزوسیانیدها دارای این خاصیت مهم هستند که کربن هم الکتروفیل است و هم نوکلئوفیل.

ایزوسیانیدها تحت شرایط کاتالیزوری با اسید لوئیس به پلی ایمینو متیلن ها پلیمریزه می شوند که پلیمرهای مربوطه ساختار مارپیچ استوانه ای دارند [9].

یکی از مشخصه های کلاسیکی ایزوسیانیدها سنتز ترکیبات هتروسیکل است. وان لوسن^۴ و شلف^۵ در توسعه این روش ها تلاش زیادی کردند. سنتز طیف وسیعی از ترکیبات هتروسیکل مانند ایمیدازولین ها، اکسازولین ها، تiazولین ها، پیرول ها، ایمیدازول ها، اکسازول ها و تiazول ها با ایزوسیانیدها امکان پذیر است [10].

1-4- واکنش های چند جزئی

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 [11]. در شکل (2-1) ویژگی های یک سنتز شیمیایی ایده آل آمده است:



شکل (2-1)

¹Van Leusen

²Schollkopf

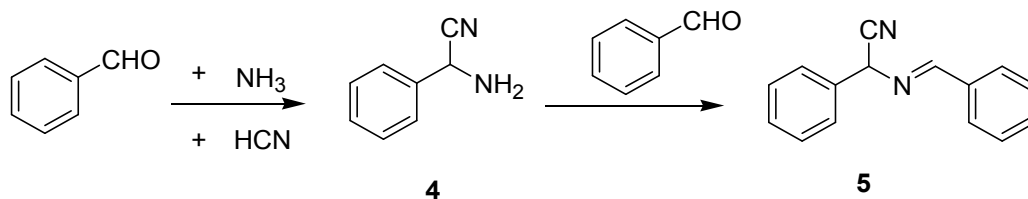
برخلاف واکنش های چند مرحله ای واکنش های چند جزئی نیاز به حداقل کار داشته و بازده بالاتری دارند. لذا دارای مفهوم کاملا نزدیکی به واکنش های ایده آل هستند. این واکنش ها از سه یا تعداد بیشتری مواد اولیه که می توانند مستقیما در یک مرحله به محصول تبدیل شوند تشکیل یافته اند. مواد اولیه همزمان در یک مرحله واکنش نمی کنند بلکه در مراحل متوالی طی واکنش های فرعی به محصول می رسند. 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 [12].

اصول این واکنش ها نخستین بار در واکنش آلفا آمینوآلکیلایسیون به دست آمد که طی آن یک ترکیب اکسو و آمین نوع اول یا دوم متحمل افزایش الکتروفیلی به موقعیت غنی از الکترون یک مولکول می شود. سنتز استریکر^۶ ترکیب بنزویل آزوتید 5 از طریق آلفا آمینو سیانیدها 4 اولین بار در سال 1850 منتشر شد و به عنوان اولین واکنش چند جزئی مورد توجه قرار گرفت [13].

¹Strecker



اولین کاربرد مهم واکنش های چند جزئی در سنتز مواد طبیعی، سنتز آلکالوئید تروپینون بود که در سال 1917 توسط رابینسون^۱ انجام شد [14-15].

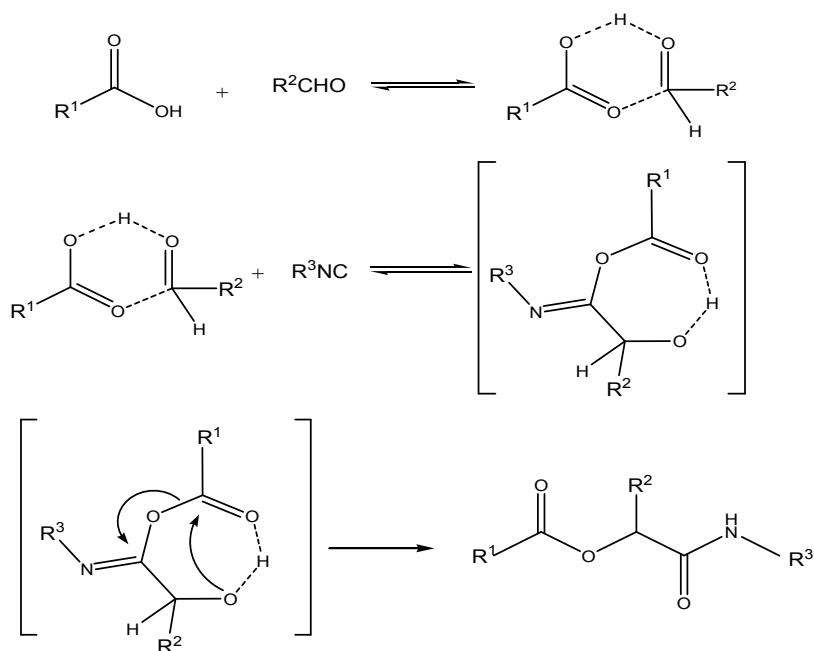
5-1- واکنش های چند جزئی ایزوسیانیدها

1-5-1- واکنش پسرنی^۲:

اولین واکنش های چند جزئی با ایزوسیانیدها توسط پسرنی (P-3CR) در سال 1921 انجام شد. این واکنش شامل واکنش بین کربوکسیلیک اسیدها، ترکیبات اکسو و ایزوسیانیدها است. پسرنی همی استال ها را به عنوان حدواسط های بین کربوکسیلیک اسیدها و ترکیبات اکسو در نظر گرفت. مطالعات سینتیکی نشان داد که درجه واکنش از مرتبه 3 است. لذا یک مکانیزم قابل قبول که در توافق با داده های آزمایشگاهی است، تشکیل یک محصول افزایشی با پیوند هیدروژنی بین ترکیب کربونیل و اسید کربوکسیل و به دنبال آن افزایش آلفای کربن کربونیل و اتم اکسیژن اسید به کربن ایزوسیانید به عنوان الکتروفیل و نوکلئوفیل است [16].

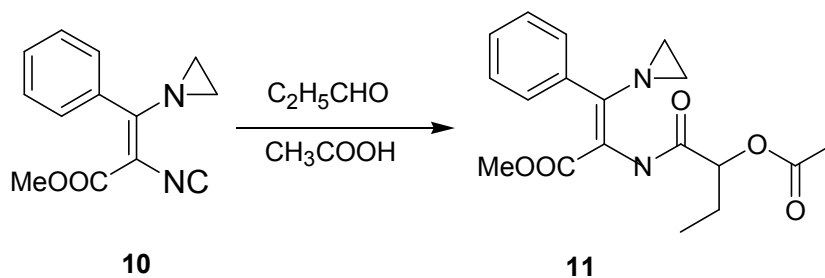
¹Rabinson

²Passreini

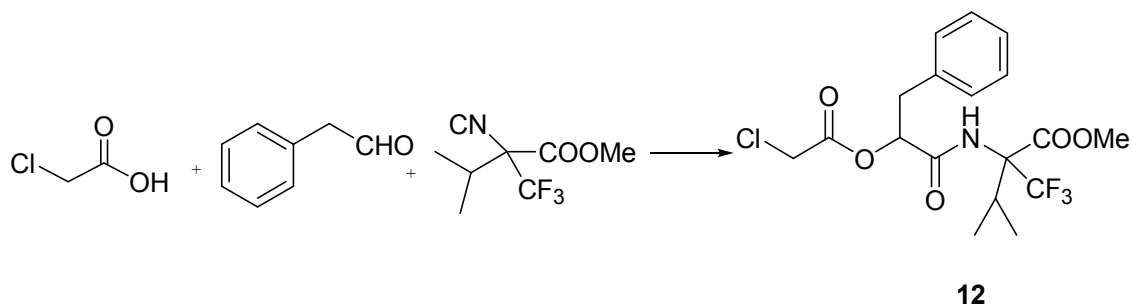


این واکنش در غلظت های بالایی از مواد اولیه و در حلال های خنثی در دمای اتاق یا زیر این دما انجام می گیرد. تنوع بسیار زیاد مواد اولیه منجر به صدها محصول مختلف می گردد.

مشتقات دهیدروآمینوآسید 11 که در ترکیبات دارویی بسیار مورد توجهند از ایزوسیانیدهای β,α -غیر اشباعی چون 10 به دست می آیند [18]:



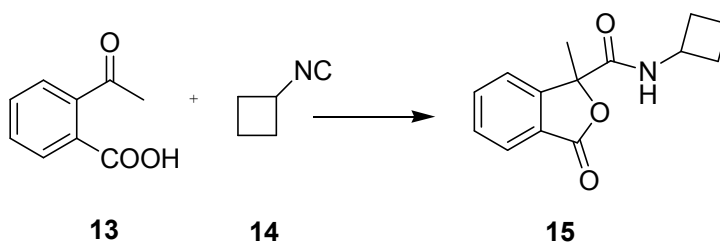
از واکنش کلرواستیک اسید با فنیل استالدئید و تری فلورواتیل ایزوسیانیید محصول 12 با بازده 47٪ به دست می آید [19]:



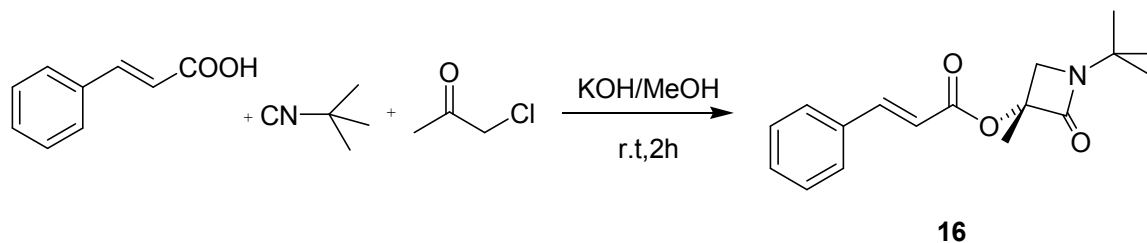
1-5-2- سنتز ترکیبات حلقوی از طریق واکنش پسرنی:

اگر مواد اولیه دو عاملی باشند لاکتون هایی در اندازه های مختلف حلقه بسته به فاصله گروه های

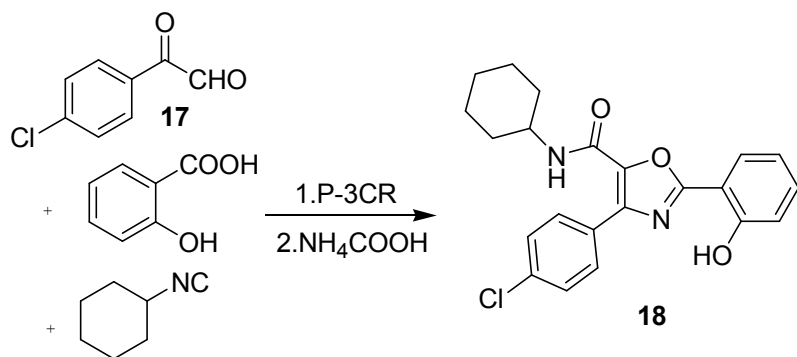
کربونیل و کربوکسیل به دست می آیند [20]:



تشکیل محصول 16 حاصل واکنش پسرنی و حلقه زایی درون مولکولی با حذف کلر است [21]:

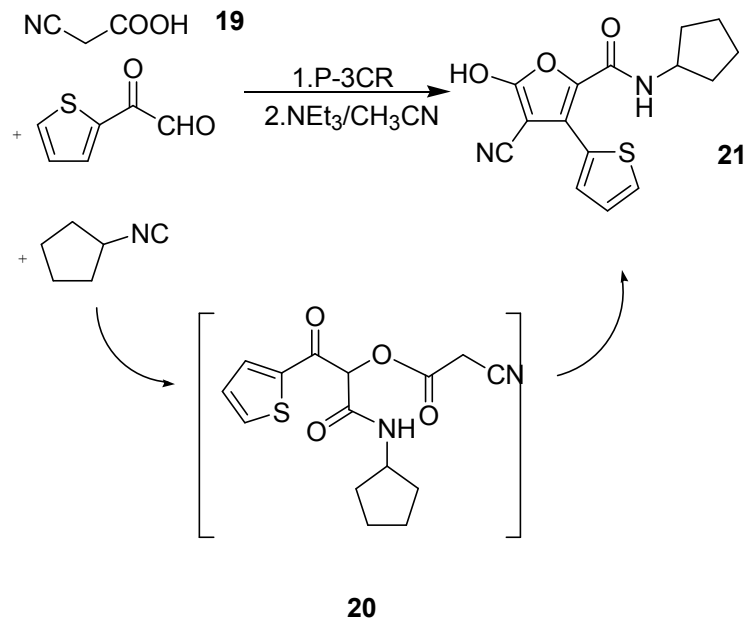


اکسازول هابی چون 18 از واکنش اکسوالدئیدهایمانند 17 و کربوکسیلیک اسیدها با ایزوسیانیدها به دست می آیند. این واکنش سه مرحله ای است که شامل واکنش پسرنی، واکنش تراکمی و نهایتاً حلقه زایی درون مولکولی با حذف آب است [22]:



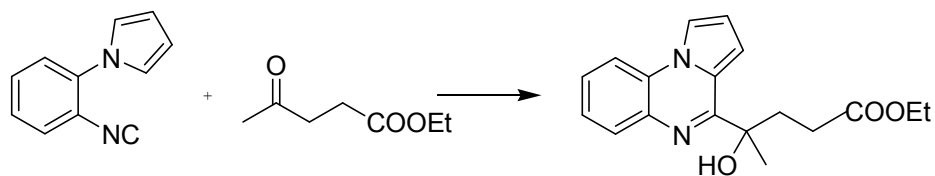
سیانواستیک اسید 19 به عنوان جزء اسیدی با آلفا اکسوالدئیدها و ایزوسیانیید منجر به محصول پسرنی 20 می شود که با تراکم نوناگل⁹ به 2-هیدروکسی فوران 21 تبدیل می شود [23]:

¹Knoevenagel



واکنش زیر در حضور $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ انجام می پذیرد. جزء اسیدی در این واکنش -CH موقعیت 2 حلقه

پیروول است [24]:



β -اکسو تیوایمید 22 به عنوان جزء اسیدی و اکسو با ایزوسیانید 23، بنزوتیوفن 24 را تولید می کنند.

در واقع زوج توتومر تیوآمید-آلفا سولفانیل ایمید به عنوان جزء اسیدی عمل می کند [25]: