





دانشگاه تربیت معلم
(خوارزمی)

بررسی واکنش چند جزئی ایزوسیانیدها با بنزیلیدن ملدروم اسید و سنتز تعدادی از مشتقات فنیل فوروپیران

نگارش:

ناهید تقی پور

استاد راهنما:

دکتر دکتر عزیزا... حبیبی

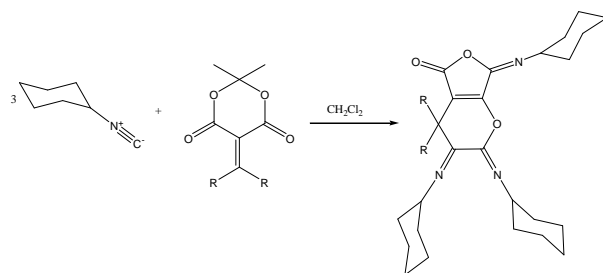
پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته شیمی آلی

مهر ۱۳۸۷

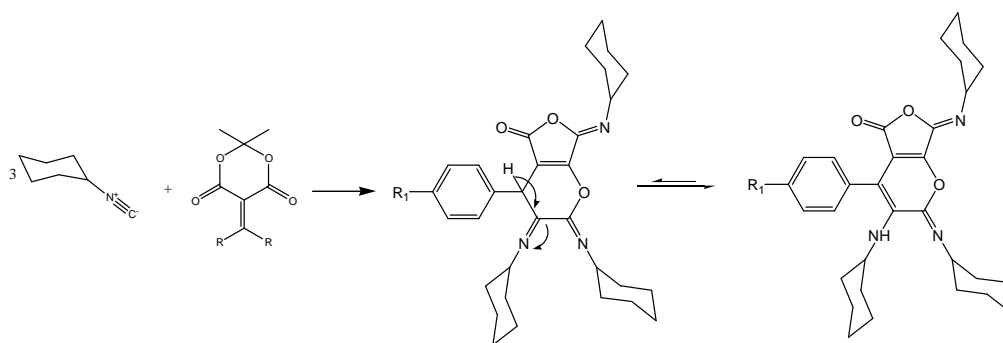
چکیده:

در سال های اخیر واکنش های چند جزئی بطور جدی مورد توجه شیمی دانان قرار گرفته و به منظور تهیه مولکول های هدف روش های متنوعی از این واکنش ها گزارش شده است. یک بخش مهم از این دسته واکنش ها ، واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانید می باشد.

واکنش های چند جزئی ایزوسیانیدها با آلکیلیدن ملدروم اسید در مجاورت گروه های RXH مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته و نتایج آنها در مجلات شیمی به چاپ رسیده است. اخیرا واکنش پذیری ایزوسیانیدها و آلکیلیدن ملدروم اسید در غیاب گروه های با هیدروژن فعال، RXH، مطالعه و مشخص شده است. آلکیلیدن ملدروم اسید با ایزوسیانید به نسبت مولی ۱:۳ واکنش داده و مشتق های جدیدی به نام فورپیران بدست آمده اند.



پروژه حاضر بررسی واکنش پذیری بنزیلیدن ملدروم اسید و ایزوسیانید را در همان شرایط مورد توجه قرار داده و مشخص شده است که مشابه واکنش قبل مشتق های جدید فورپیرانی بدست می آید. در ساختار این فراورده ها به دلیل احتمال جابجایی ۱ و ۳ اتم هیدروژن فراورده ها بدست آمده به توتومر دیگر خود که پایدارتر می باشد تبدیل می شوند.



فصل اول (مقدمه و تئوری)

۲	۱-۱- واکنشهای چند جزئی:
۲	۱-۱-۱- تعریف واکنش های چند جزئی
۵	۱-۱-۲- دسته بندی واکنشهای چند جزئی
۸	۱-۱-۳- تاریخچه MCR ها
۱۱	۲-۱- ایزوسیانید ها:
۱۱	۱-۲-۱- ایزوسیانید و ساختار آن
۱۲	۲-۲-۱- خواص فیزیکی و سمیت ایزوسیانیدها
۱۳	۲-۲-۳- سنتز ایزوسیانید ها
۱۴	۳-۱- واکنشهای چند جزئی ایزوسیانیدها (IMCR ها):
۱۵	۱-۳-۱- شیمی فضایی IMCR ها
۱۶	۲-۳-۱- ایزوسیانید های کایرال
۱۷	۳-۳-۱- آمینهای کایرال
۱۸	۴-۳-۱- ترکیبات اکسو (oxo) کایرال
۱۹	۵-۳-۱- اسیدهای کایرال
۲۰	۶-۳-۱- کاتالیست های کایرال / کمکی ها
۲۱	۴-۱- واکنش های IMCR نوین:
۲۲	۱-۴-۱- U-4CR های HOMO
۲۳	۲-۴-۱- ایزوسیانو استامیدهای U-3CR
۲۹	۳-۴-۱- IMCR های ۳،۳- (دی متیل آمینو)-۱- ایزوسیانو اکریلات ها

۳۰	۱-۴-۴-IMCR ها در آب
۳۱	۱-۴-۵- واکنش ایزو سیانیدها و C-H اسیدها
۳۲	۱-۵-۵- برخی از کاربردهای IMCR ها:
۳۲	۱-۵-۱- کاربرد IMCR ها در سنتز پپتیدها و α -آمینو اسیدهای غیرطبیعی
۳۲	۱-۵-۲- کاربرد IMCR ها در تهیه پپتید نوکلئیک اسیدها (PNA ها)
۳۳	۱-۵-۳- کاربرد IMCR ها در تولید بر چسب های اسپینی در طیف سنجی ESR
۳۳	۱-۵-۴- کاربرد IMCR در پلی مریزاسیون
۳۴	۱-۵-۵- کاربرد IMCR ها به عنوان فاز ثابت در کروماتوگرافی
۳۵	۱-۶-۶- ملدروم اسید:

فصل دوم (مواد و روشهای تجربی)

۴۴	۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاههای مورد استفاده
۴۵	۲-۲- روش خشک کردن حلال
۴۵	۲-۳- روش تهیه ملدروم اسید
۴۶	۲-۴- روش تهیه بنزیلیدن ملدروم اسید
۴۷	۲-۵- روش تهیه ۴-متیل بنزیلیدن ملدروم اسید
۴۸	۲-۶- روش تهیه ۴- متوکسی بنزیلیدن ملدروم اسید
۴۹	۲-۷- روش تهیه ۴- نیترو بنزیلیدن ملدروم اسید
۵۰	۲-۸- روش تهیه ۲- نیترو بنزیلیدن ملدروم اسید
۵۱	۲-۹- روش تهیه ۲- کلرو بنزیلیدن ملدروم اسید
۵۲	۲-۱۰- روش تهیه ۴- فلوئورو بنزیلیدن ملدروم اسید
۵۳	۲-۱۱- روش تهیه ۱-ایندول ملدروم اسید

- ۵۴ ۱۲-۲- روش عمومی تهیه مشتقات فنیل فوروپیران
۱۳-۲- مشخصات طیفی ترکیب:
- 3-(cyclohexylamino)-2,7-bis(cyclohexylimino)-4-phenyl-2H-furo[3,4-b]pyran-5(7H)-one
- ۵۴ ۱۴-۲- مشخصات طیفی ترکیب:
- (2E,7E)-3-(cyclohexylamino)-2,7-bis(cyclohexylimino)-4-p-tolyl-2H-furo[3,4-b]pyran-5(7H)-one
- ۵۵ ۱۵-۲- مشخصات طیفی ترکیب:
- 3-(cyclohexylamino)-2,7-bis(cyclohexylimino)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-furo[3,4-b]pyran-5(7H)-one
- ۵۶ ۱۶-۲- مشخصات طیفی ترکیب:
- 3-(cyclohexylamino)-2,7-bis(cyclohexylimino)-4-(4-nitrophenyl)-2H-furo[3,4-b]pyran-5(7H)-one
- ۵۷ ۱۷-۲- مشخصات طیفی ترکیب:
- 4-(2-chlorophenyl)-3-(cyclohexylamino)-2,7-bis(cyclohexylimino)-2H-furo[3,4-b]pyran-5(7H)-one
- ۵۸ فصل سوم (بحث و نتیجه گیری):
- ۶۰ ۱-۳- مقدمه
- ۶۲ ۲-۳- روش تحقیق
- ۶۳ ۳-۳- بخش اول (تهیه مشتقات بنزیلیدن ملدروم اسید):
- ۶۶ ۱-۳-۳- تحلیل طیف بنزیلیدن ملدروم اسید

۶۸	۳-۲-۳-تحلیل طیف: "5-((H-indol-3-yl)methylene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dione"
۷۱	۳-۴-بخش دوم (سنتز مشتقات فنیل فوروپیران): ۳-۴-۱-تحلیل طیفی ترکیب: "5-(2Z,3E,7Z)-2,3,7-tris(cyclohexylimino)-hexahydro-4-phenylfuro[3,4-b]pyran-1-one"
۷۴	۳-۴-۲-تحلیل طیف، "5-(2E,3Z,7Z)-2,3,7-tris(cyclohexylimino)-3,4-dihydro-4-p-tolyl-2H-furo[3,4-b]pyran-1-one"
۷۸	فصل چهارم (طیف ها):
۸۳	۴-۱-بخش اول (مواد اولیه)
۱۰۴	۴-۲-بخش دوم (محصولات)
۱۲۷	فصل پنجم (منابع):

فصل اول:

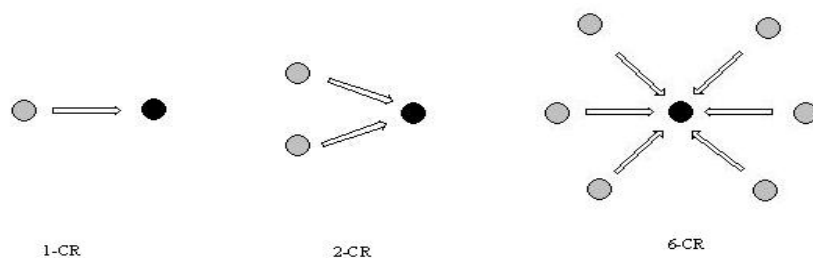
مقدمه و تئوری



۱-۱- واکنش های چند جزئی:

۱-۱-۱- تعریف واکنش های چند جزئی^۱:

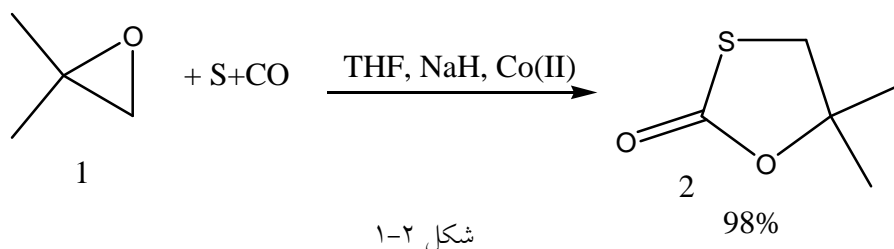
واکنش های چند جزئی (MCR ها) به واکنش هایی اطلاق می شود که برای رسیدن به هدف، بیش از دو ماده اولیه با هم واکنش می دهند و طی آن اغلب یا کلیه اتمها ساختار جدیدی به خود می گیرند [Zhu, J.; ۲۰۰۵]. بر خلاف واکنش های معمول و تشکیل گام به گام پیوندها تا رسیدن به مولکول هدف، ویژگی شاخص واکنش های چند جزئی تشکیل چندین پیوند در یک مرحله بدون وجود یک حد واسط و یا تغییر در شرایط واکنش و یا نیاز به افزایش واکنشگرهای بیشتر می باشند. در یک واکنش چند جزئی، چندین واکنشگر برای تشکیل یک فرآورده در یک مرحله با هم مخلوط می شوند. به عبارت دیگر می توان واکنش های چند جزئی را در مقایسه با واکنش های معمول که از واکنش های مجزا از هم و یا به دنبال هم تشکیل شده اند، واکنش های همگرا^۲ نامید. شکل (۱-۱). [Beck, B.; ۲۰۰۰].



شکل (۱-۱)، نمایشی از یک واکنش مجزا تک جزئی و یک واکنش دو جزئی و یک واکنش همگرای شش جزئی.

در مقایسه با واکنش های مجزا از هم زنجیره ای، همه MCR ها یک ویژگی مشابه دارند. در سنتز های چند جزئی ایده آل همه واکنشگرها، معرفها و کاتالیزگرها به صورت همزمان^۱ و در یک شرایط ثابت وارد واکنش می شوند. به عبارت دیگر، می توان گفت یک MCR یک سلسله رخدادهای تک مولکولی و یا دو مولکولی می باشند که به صورت متوالی تا رسیدن به یک مرحله برگشت ناپذیر که به فراورده ها منتهی می شود، پیشرفت می کند. یکی از ویژگی های اساسی MCR ها گستره شیمیایی آنها می باشد. بطور کلی در بعضی از این نوع واکنش ها گستره شیمیایی تا ۱۰^۶ مولکول کوچک را می پوشاند [Bohacek, R.; ۱۹۹۶].

سونادا^۲ گزارش کرده است [Nishiyama Y.; ۲۰۰۴]. در طی یک واکنش سه جزئی (3CR) اپوکسید (۱)، گوگرد و منو اکسید کربن به فراورده نهایی ۱ و ۳- اکساتیولان-۲- اون (۲) منتهی می شود (شکل ۱-۲).



1-One-spot
2-Sonada

از نظرسادگی عملکرد، شرایط آرام واکنش و بازده بالا، واکنش مذکور روش مفیدی برای سنتز ۱ و ۳- اکساتیولان -۲- اون می باشد اما به علت آنکه در این واکنش تنها اپوکسید را می توان با اپوکسیدهای دیگر جایگزین کرد و دو ماده اولیه گوگرد و منواکسیدکربن قابل تغییر نمی باشد، این واکنش برای تهیه طیف گسترده ای از ترکیب ها کاربرد ندارد و جز گروه MCR های باتنوع ذاتی پایین محسوب می شود.

اخیراً دو گروه از MCR ها با تغییر پذیری بالا معرفی شده اند که طی واکنش پتاسیس^۱ تهیه می شوند [Portlock, D. E.; ۲۰۰۳]. در هر دوی این گروه ها از مواد اولیه ای استفاده می شود که نوع تجاری آنها به وفور یافت می شود. از نظر تئوری این واکنش چند جزئی گستره شیمیای وسیعی در حدود $10^{14} = 1000 \times 1000 \times 500 \times 200 \times 1000$ مولکول را می پوشاند و جزء MCR ها با تغییرپذیری خیلی بالا به حساب می آیند.

یکی دیگر از پارامترهایی که برای سنجش کیفیت واکنش های چند جزئی استفاده می شود بازده تشکیل پیوند^۲ BFE می باشد. بازده تشکیل پیوند که همان تعداد پیوندهای تشکیل شده در یک فرایند است توسط تیتز^۳ معرفی شد [Tietze, L. F.; ۱۹۹۶].

به عنوان مثال ژو^۴ واکنش چند جزئی ایزوسیانواستامید (۳)، آمین نوع اول (۴)، آلدهید (۵)، را که

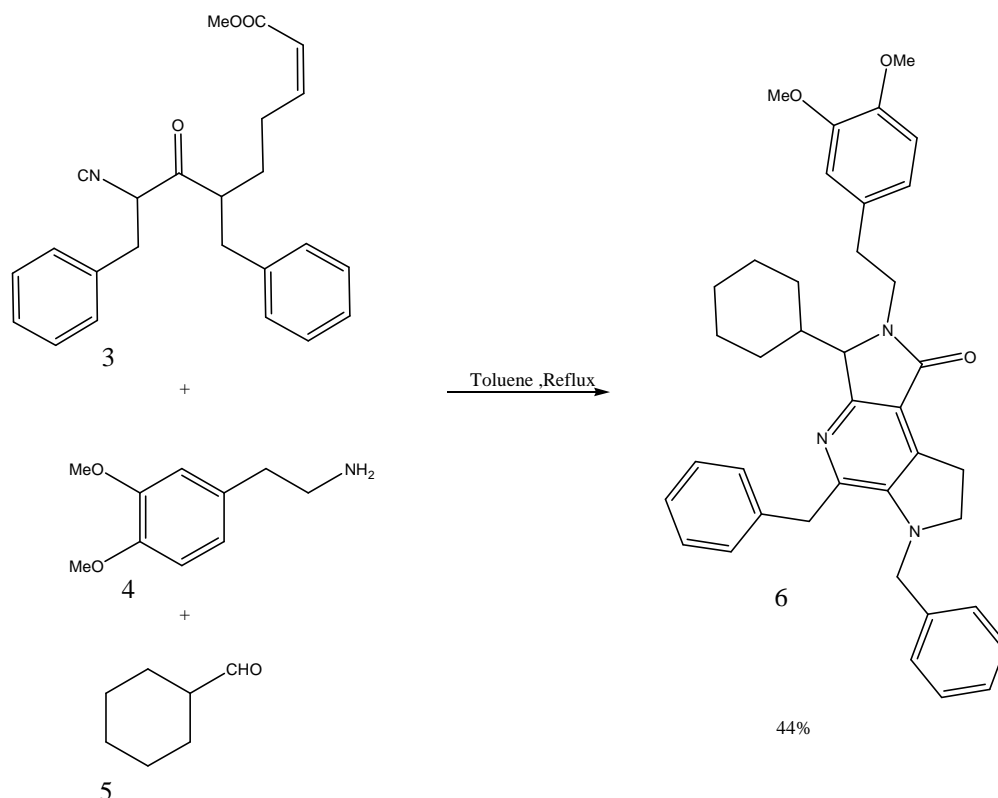
1-Petasis.

2- Bond Forming Efficiency.

3-Tietze.

4-Zhu.

به یک ترکیب بزرگ با پایه پیریدین (۶)، منجر می شود معرفی کرد که طی این واکنش سه پیوند C-C و دو پیوند C-N تشکیل می شود و به عبارت دیگر دارای بازده تشکیل پیوند نسبتاً بالایی است. (شکل ۱-۳) [Fayol, A.; ۲۰۰۵].



شکل ۱-۳

۱-۱-۲- دسته بندی واکنش های چند جزئی:

بطور کلی MCR ها به صورت های متفاوتی دسته بندی می شوند به عنوان مثال دسته بندی بر

اساس مکانیسم آنها، دسته بندی بر اساس مواد شرکت کننده در این واکنش ها و یا دسته بندی

براساس تنوع پذیری ذاتی آنها [Zhu, J.,; ۲۰۰۵].

از دیدگاه سینتیکی واکنش های چند جزئی را می توان در سه گروه طبقه بندی کرد:

(I) واکنش های چند جزئی که مواد واکنش دهنده، حد واسط و فراورده ها با هم در حالت تعادل هستند و بسته به عواملی که باعث جابجایی واکنش به یک سمت می شوند میزان بازده واکنش می تواند بین ۰ تا ۱۰۰ درصد متغیر باشد. در اکثر این MCR ها واکنش کامل نمی شود و مخلوطی از مواد اولیه، حد واسط ها و فراورده ها تشکیل می شود که جدا سازی آنها مشکل می باشد.

(II) واکنش های چند جزئی که مواد اولیه با هم در تعادل هستند ولی مرحله آخر، واکنشی برگشت ناپذیر است که منجر به تولید ن فراورده نهایی می شود، واکنش های چند جزئی حلقه زایی و آروماتیسیت شدن، نمونه هایی از این گروه هستند.

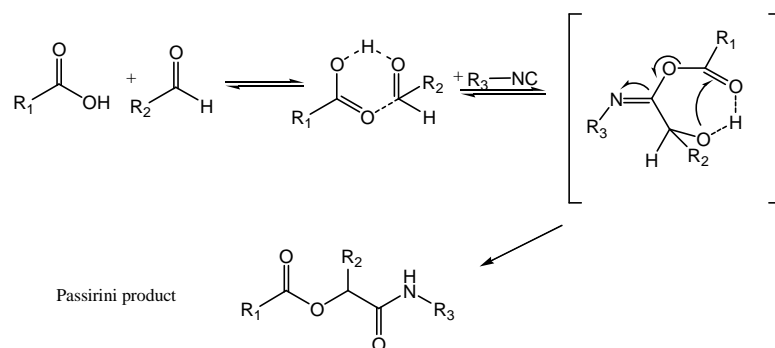
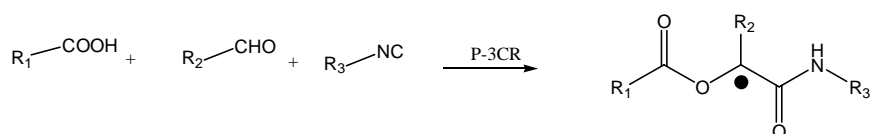
(III) واکنش های چند جزئی که تمام مواد واکنش دهنده بصورت برگشت ناپذیر با هم واکنش میدهند تا به یک فراورده نهایی تبدیل شوند، در این گروه واکنش های بیوشیمیایی که در طبیعت رخ می دهند، قرار می گیرند. (جدول ۱-۱)

انواع واکنشهای چند جزئی

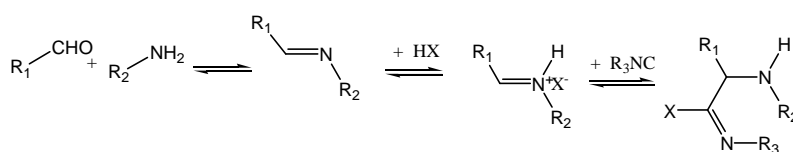
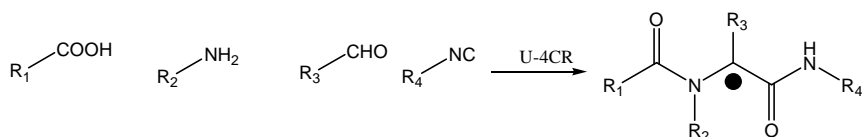
MCR type	General reaction scheme
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \rightarrow \dots O \rightarrow P$

جدول ۱-۱

امروزه اغلب واکنش های MCR بر اساس دو واکنش کلاسیک پیشنهادی پاسرینی^۱ و یوگی^۲ (شکل ۱-۴ الف، و ب)، انجام می شوند. در واقع تعداد زیادی از چهار چوب هایی که امروزه برای توجیه مختلف در دسترس می باشد بر اساس این دو واکنش بنا شده است.[A. Domling; ۲۰۰۶].



شکل ۱-۴ الف،



Ugi product *rearrangement*

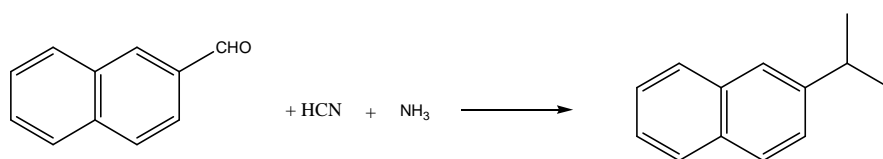
شکل ۱-۴ ب،

- 1-Mario Passerini (1881-1962).
- 2-Ivar Karl Ugi (1930-2005).

همانگونه که در شکل ۴-۱، مشخص است واکنش های پاسرینی شامل واکنش بین کربوکسیلیک اسیدها، ترکیبات کربونیل دار و ایزوسیانیدهای کایرال می باشند، که در حلال های بدون پروتون و با مکانیسم غیر یونی انجام می شوند. [M., Passerini; ۱۹۲۱]. در حالی که واکنش های یوگی از یک ترکیب کربونیل دار، یک باز شیف^۱ یا یک انامین، یک هسته دوست و یک ایزوسیانید تشکیل شده که با نوآرایی مام^۲ همراه است. [I., Ugi ۱۹۶۰، ۱۹۵۹]. در واکنش یوگی به دلیل اینکه قابلیت استفاده تعداد بیشتری از گونه های هسته دوست ها و آمین ها وجود دارد، این واکنش ها از تنوع بیشتری در مقایسه با واکنش های پاسرینی برخوردارند. مکانیسم این واکنش ها، در شکل ۴-۱ شرح داده شده است.

۳-۱-۱- تاریخچه واکنش های MCR:

هر ساله شاید صدها واکنش چند جزئی معرفی و شرح داده می شود. اما اولین واکنش چند جزئی که در سال ۱۸۵۰ معرفی شده است، واکنش استریکر^۳ می باشد، شکل ۵-۱. [۱۸۵۰]. [A. Strecker;



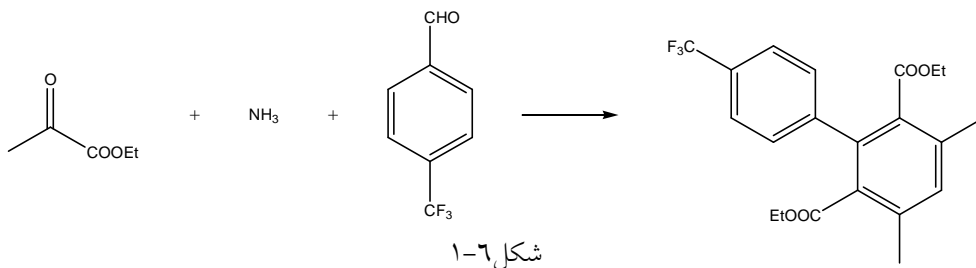
شکل ۵-۱

- 1-Shiff Base
- 2-Mumm.
- 3- Sterecker.

یکی دیگر از اولین واکنش‌های چند جزئی، واکنش سنتز دی هیدروپیریمیدین توسط هانتس^۱ است

که اولین بار حدود ۱۵۰ سال پیش طی یک واکنش چهار جزئی آمونیاک و استواسیتیک استر و آلدئید

سنتز شد، شکل ۶-۱. [A. Hantzsch; ۱۸۸۲]



در ادامه واکنش‌های چند جزئی قدیمی به صورت موردی آمده است جدول ۲-۱.

جدول ۲-۱

نام واکنش	سال	نمونه
روش استریکر [A. Strecker; ۱۸۵۰].	۱۸۵۰	
روش تهیه دی هیدرو پیریمیدین هانتس [A. Hantzsch; ۱۸۸۲]	۱۸۸۲	

روش رذیسوسکی [B.Radziszewski, ۱۸۸۲]	۱۸۸۲	
روش هانتس [B. Hantzsch, ۱۸۹۰]	۱۸۹۰	
روش بیگینلی [P. Biginelli, ۱۸۹۱]	۱۸۹۱	
روش مانیک [C. Mannich, ۱۹۱۲]	۱۹۱۲	
روش بوچر برگز [T. Bucherer ۱۹۳۴]	۱۹۴۱	

به هر حال واکنش های چند جزئی نوین، هنوز هم موضوع داغ این دهه ها، به ویژه در زمینه صنایع داروسازی هستند. لذا جای هیچ تعجبی نیست که تلاشهای زیادی در این زمینه از پژوهش ها انجام شده است. یک زیرگروه از واکنش های MCR که نسبت به سایر واکنش های MCR از تنوع بیشتری برخوردار می باشند واکنش های چند جزئی با پایه ایزوسیانید^۱ می باشد.

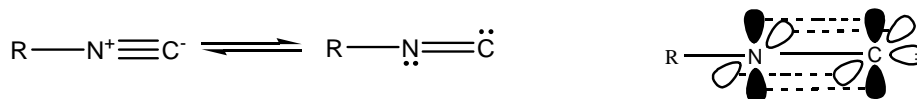
1-Isocyanide based MCRs, IMCRs.

۱-۲- ایزوسیانیدها

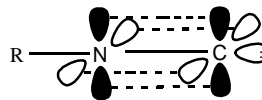
۱-۲-۱- ایزوسیانیدها و ساختار آن:

ایزوسیانیدها (که آنها را ایزونیتریل ها نیز می نامند)، ترکیب های پایدار آلی با ساختار ظرفیتی غیر معمول هستند [Tietze, L. F.; ۱۹۹۶]. که به آسانی از آمینهای اولیه مربوطه که به وفور بصورت تجاری موجود می باشند، تهیه می شوند [A. Domlind; ۲۰۰۶]. این ترکیبات طی واکنشی گرمازا از کربن (II) به کربن (IV) اکسید می شوند. این اکسایش در سال ۱۸۹۲ توسط نف^۱ گزارش شد [۱۸۹۶ J. U. Nef;

ساختار مولکولی ایزوسیانیدها به صورت هیبریدی از دو شکل رزونانسی می باشد که در شکل ۱-۷ آمده است [Walborsky, H. M.; ۱۹۸۳].



شکل ۱-۷



طبق نظریه پیوند ظرفیت^۲، کربن دو ظرفیتی ایزوسیانیدها دارای ماهیت دو گانه ای می باشد. زیرا کربن گروه ایزوسیانیدها با داشتن جفت الکترون ناپیوندی در لایه ظرفیت خود می تواند به عنوان یک هسته دوست عمل کند و از طرف دیگر با وجود اوربیتال خالی p در نقش یک الکترون دوست، محلی برای حمله هسته دوستی می باشد. لذا از دیدگاه سنتزی بارزترین ویژگی ایزوسیانیدها، واکنش

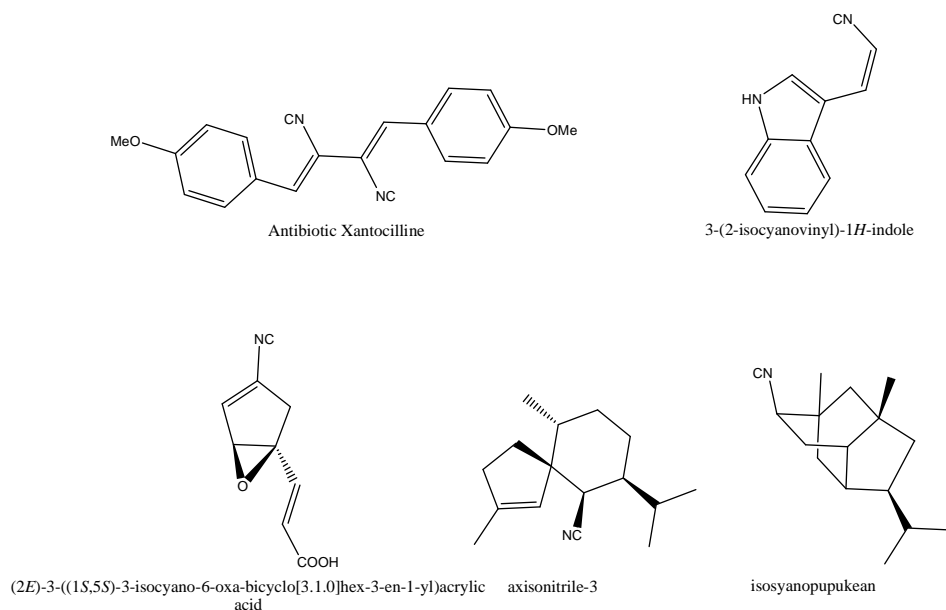
1-J. U. Nef.
2-Valance Bond Theory.

با هسته دوست ها و الکتروندوست ها در یک کربن می باشد. [A. Domling; ۲۰۰۰].

در حال حاضر صدها ایزوسیانیید در ترکیبات طبیعی یافت می شوند. بسیاری از آنها دارای

خاصیت آنتی بیوتیکی و ضد قارچی می باشند. تعدادی از آنها در شکل ۸-۱ آمده است. [۲۰۰۰].

[Domling, A;



شکل ۸-۱ ترکیبات طبیعی با گروه عاملی ایزوسیانییدی.

۱-۲-۲- ویژگیهای فیزیکی و سمیت ایزوسیانیدها:

ایزوسیانیدها ترکیب هایی بسیار خطرناک با بوی شدید می باشند. متاسفانه این ویژگی برای

اغلب ایزوسیانیدهایی که بصورت تجاری در دسترس هستند، صادق می باشد. البته ایزوسیانیدهایی با

جرم مولکولی زیاد که اغلب جامد هستند، بی بو می باشند. تقریباً حدود ۳۸۰ ایزوسیانیید به صورت

تجاری در دسترس است که این خود در مقایسه با سایر گروه های عاملی، قابل ملاحظه می باشند.

جدول ۳-۱ [A. Domling; ۲۰۰۶].

Functional group		availability
Isothiocyanate	R-NCS	854
Isocyanate	R-NCO	508
Isocyanide	R-NC	380
Sulfonyl chloride	RSO ₂ Cl	793
α -amino acid	H ₂ NCHR ₂ COOH	2480
β -amino acid	H ₂ NCHRCHR ₂ COOH	1004
Boronic acid	R-B(OH) ₂	1000
α -aldehyde	R-COCHO	43

اغلب ایزوسیانیدها مایع و فرار هستند، و استنشاق مقادیر زیاد آنها رویاهای شبانه را افزایش می دهد. دوز کشنده (LD) برای اغلب ایزوسیانیدها در جانداران خون گرم (موش) ۱ تا ۵ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن گزارش شده است. البته برای ترکیب ۱ و ۴-دی ایزوسیانبوتان مقدار کشنده کمتر از ۱۰ میلی گرم گزارش شده است که نشان میدهد این ترکیب بسیار کشنده است. [۲۰۰۰]. [U. Angew;

۱-۲-۳- سنتز ایزوسیانیدها:

ایزوسیانیدها در سال ۱۸۵۹ برای اولین بار توسط لیک^۱ تهیه شدند، [W. Lieke; ۱۸۵۹]. اما ماهیت واقعی آنها نامعلوم بود. ابتدا بر این باور بودند که ایزوسیانیدها همان نیتریل ها هستند. وی در صدد بود نیتریل ها را به کربوکسیلیک اسیدها هیدرولیز کند، اما به جای اسید، فرمامید بدست آمد. در همان زمان ها بود که ایزوسیانیدها از واکنش های جایگزینی آلکیل هالیدها با سیانید نقره بدست

1-Lieke