جامعة الفيوم

كلية العلوم – قسم الكيمياء

دراسات على تخليق وتفاعلات بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة

رسالة مقدمة من

محمد جمعة على بدرى

ماجستير في العلوم (كيمياء) 2004

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الفيوم

للحصول على درجة الدكتوراة

فى الكيمياء (كيمياء عضوية)

2009

الجزء الاول

تم تحضير مركب الكرومين **273** من خلال تفاعل اورسينول مونوهيدرات و بنزيليدين مالونونيتريل فى ايثانول مطلق يحتوى على كربونات بوتاسيوم لامائيه عند درجه حراره الغرفة.تم اثبات التركيب عن طريق التحاليل الطيفيه.

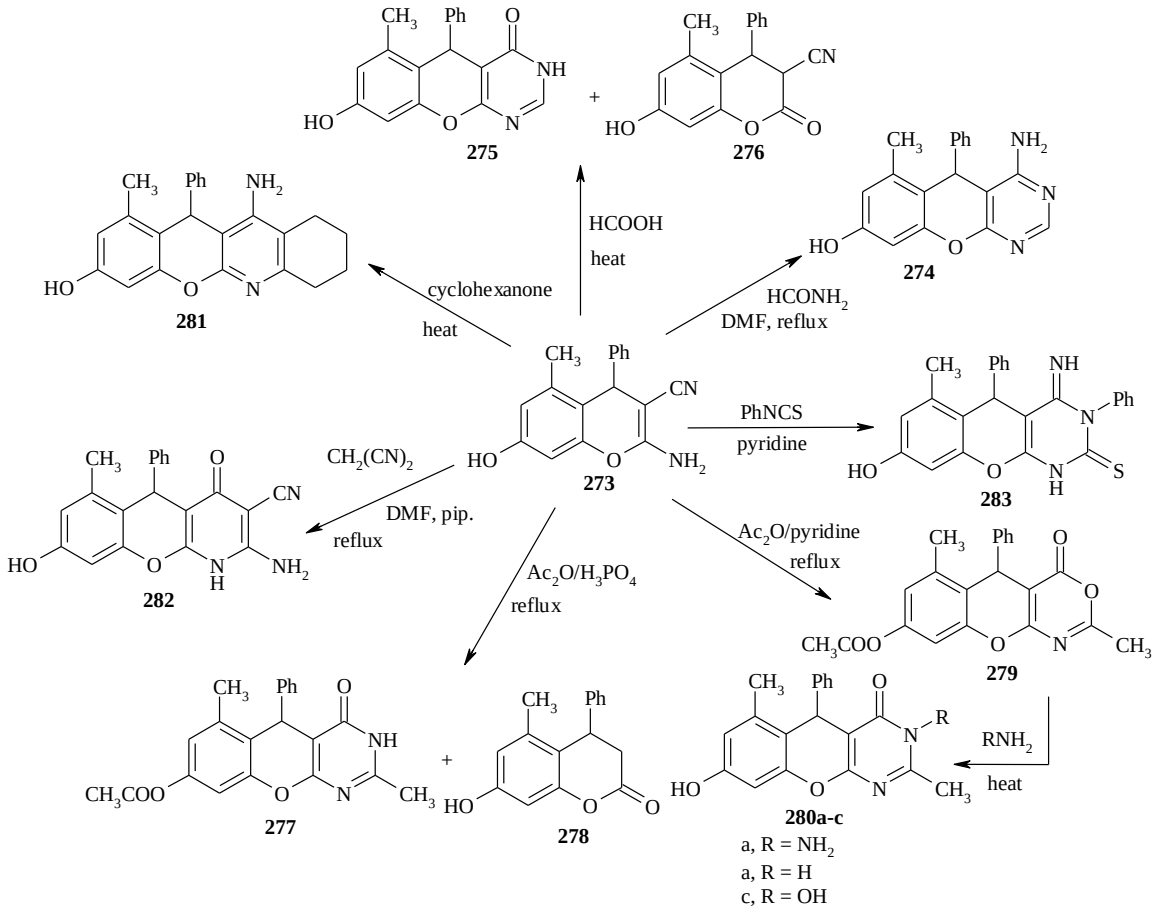
وجود مجموعتى الامينو و النيتريل مجتمعتين مع الرابطه الثنائيه اعطى فرصة كبيرة لبناء العديد من الحلقات عير المتجانسة. فى البداية, التفاعل بين مركب الكرومين **273** و فورماميد فى DMF تحت التسخين اعطى البيريميدين **274** (Scheme 2).

على الوجه الاخر, التكاثف الحلقى لمركب الكرومين **273** مع حمض الفورميك على الساخن انتج خليط مفصول من البيريميدينون **275** و ثنائى هيدروكومارين **276** (Scheme 2) .

التفاعل بين مركب الكرومين **273** و انهيدريد حمض الخليك اجرى فى وسط حامضى و قاعدى, عند تفاعله فى وجود حمض الفوسفوريك على الساخن اعطى خليط مفصول من البيريميدين **277** و ثنائى هيدروكومارين **278** (Scheme 2). على النقيض, عند غليانه مع

انهيدريد حمض الخليك فى بيريدين لمدة يوم انتج مركب الاوكزازينون **279** (Scheme 2). تم اثبات التراكيب عن طريق التحاليل الطيفيه.

تم تحويل مركب الاوكزازينون **279** الى مشتقات البيريميدين **280a-c** عن طريق التفاعل مع هيدرازين هيدلرات, فورماميد و هيدروكسيل امين على التوالى (Scheme 2).



Scheme 2

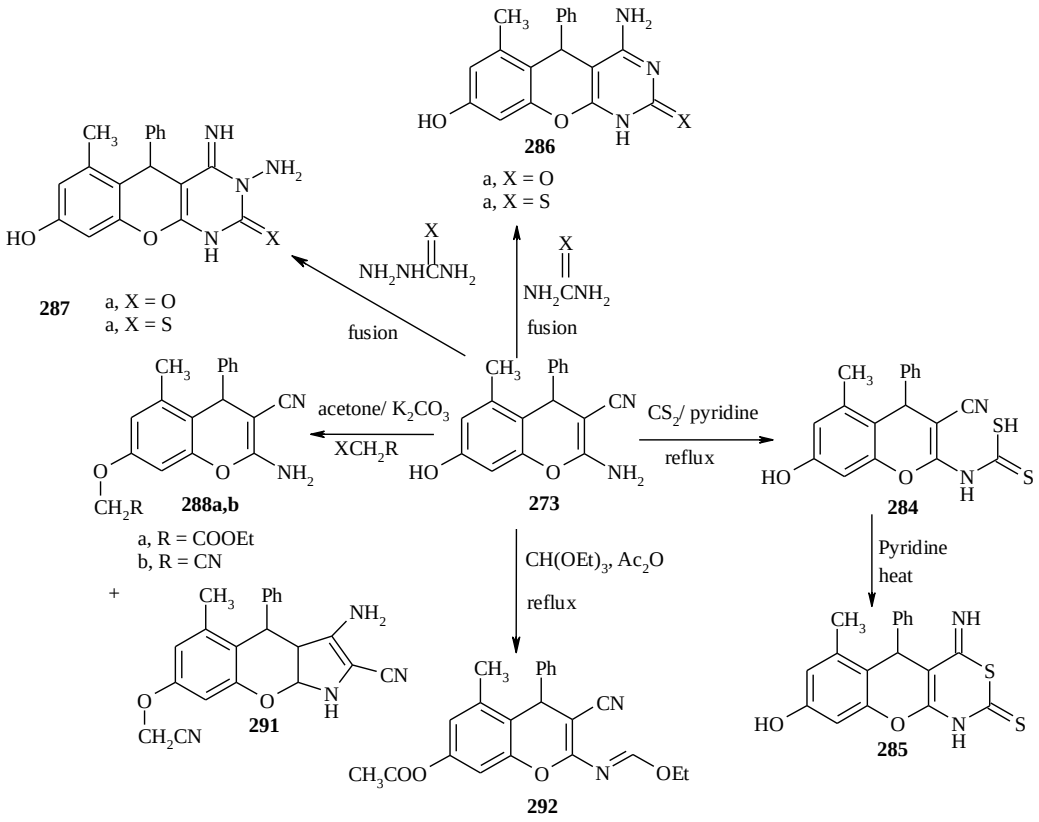
التكاثف بين مركب الكرومين **273** و سايكلوهكسانون فى وجود كلوريد زنك على الساخن اعطى مشتق البيريدين **281**, من ناحيه اخرى, تسخين مركب الكرومين **273** مع مالونونيتريل فى DMF وقطرات بيبريدين تحت تاثير الحرارة كون البيريدينون **282** (Scheme 2) .

من ثم, تفاعل مركب الكرومين **273** مع كواشف تحتوى على كبريت مثل فينيل ايزوثيوسيانات و ثانى كبريتيد الكربون ليعطى مركبات **283** و **284** على التوالى, عند تسخين مركب **284** فى بيريدين انتج الثيازين **285** (Scheme 3) .

طريق اخر لتخليق مركبات البيريميدين هو من خلال التكاثف الحلقى لمركب الكرومين **273** مع يوريا, ثيويوريا, سيميكاربازايد و ثيوسيميكاربازايد عند الانصهار لينتج مركبات **286a,b** و **287a,b** على التوالى (Scheme 3) .

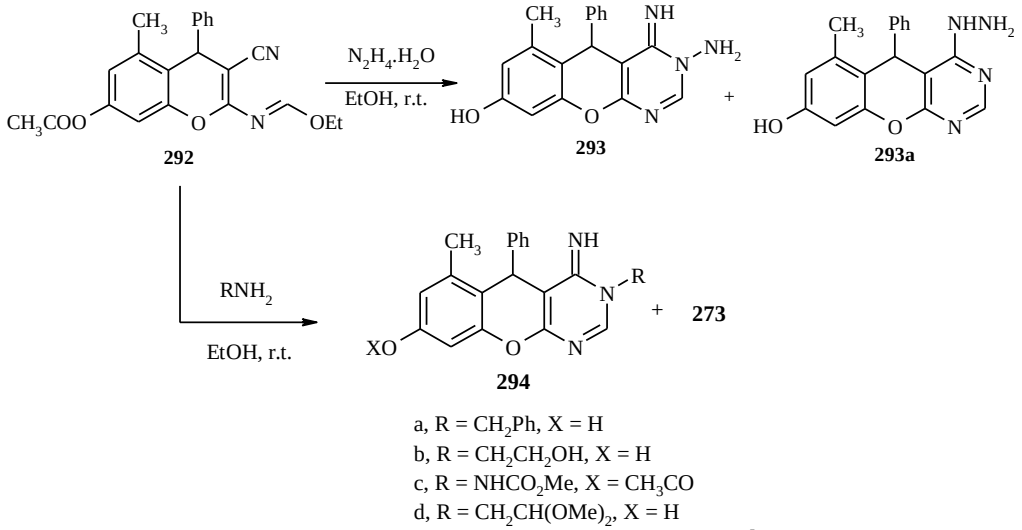
تم دراسة الكلة مركب الكرومين **273** بهالومشتقات حمض الخليك فى اسيتون يحتوى على كربونات بوتاسيوم لامائيه على الساخن لتكوين البيرول . فى حالة استخدام بروموايثيل اسيتات, تمت الالكلة على مجموعة الهيدروكسيل ليعطى مركب **288a**, على الوجه الاخر, فى حالة استخدام كلورواسيتونيتريل, تمت الالكلة على مجموعة الهيدروكسيل و مجموعة الامينو ليعطى مركب **288b** و مركب البيرول **291** (Scheme 3).

تكاثف مركب الكرومين **273** مع ثلاثى ايثيل اورثوفورمات فى وجود انهيدريد حمض الخليك على الساخن انتج مركب الايمين **292** (Scheme 3) .



Scheme 3

لتخليق المزيد من الحلقات غير المتجاتسة, تكاثف مركب الايمين **292** مع الامينات متضمنا هيدرازين هيدلرات, بنزيل امين, ايثانول امين, كربازات الميثيل و امينواسيتالدهايد ثنائى ميثيل اسيتال فى ايثانول مطلق عند درجه حراره الغرفة ليعطى مركب **293** و **294a-d** (Scheme 4).



Scheme 4

تباعا, مركب الامينوبيريميدين **293** و الذى حضر كمتشابهين, تم مفاعلته مع العديد من الكواشف مثل حمض البروبيونيك, حمض الخليك و ثيوفوسوجين لينتج مركبات **296, 298** و**299** على التوالى(Scheme 5).

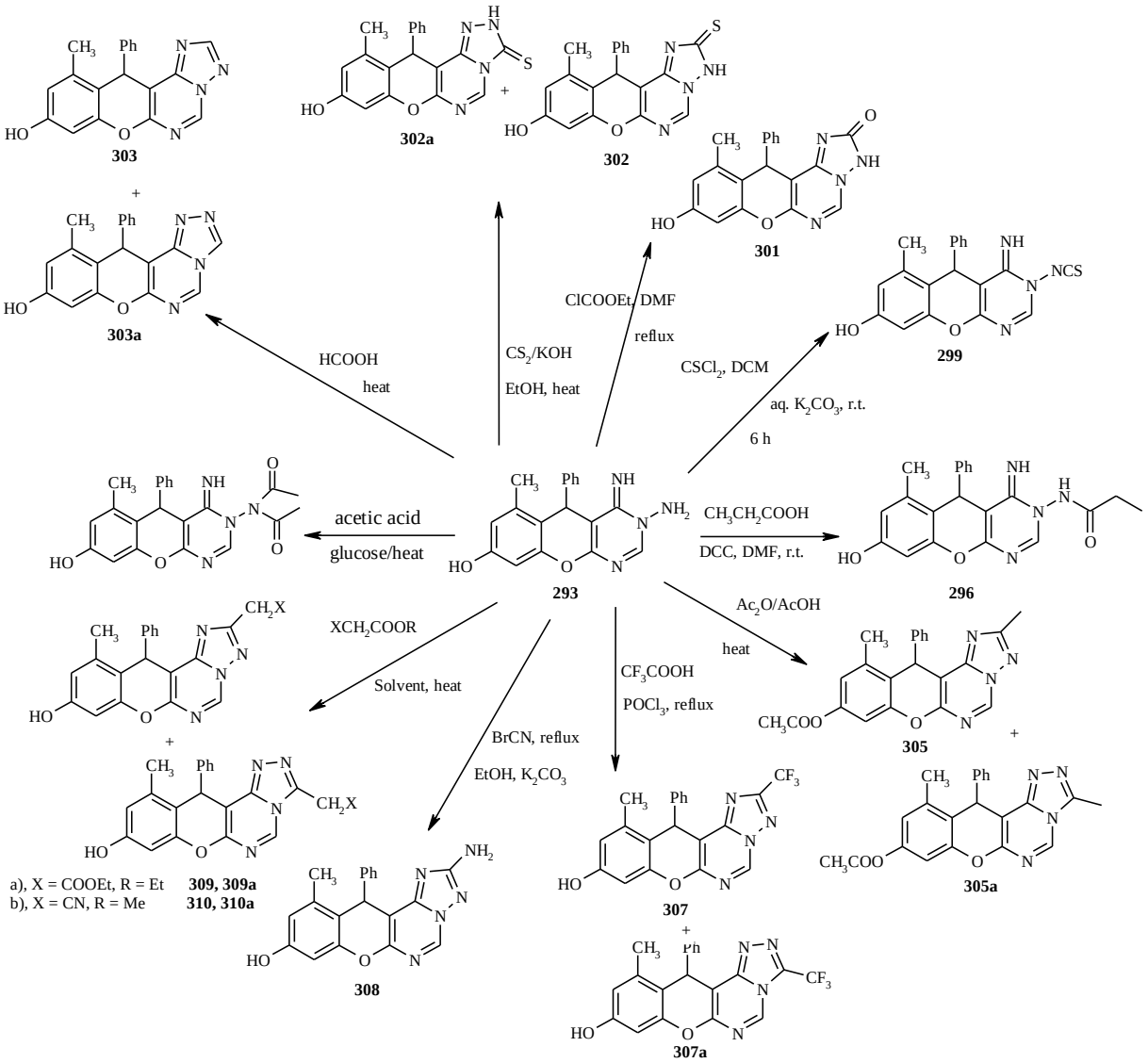
تم تحضير العديد من مركبات تراي ازولوبيريميدين متنوعة الاستبدال بدءا من الخليط المتشابهى **293** و**293a,** الغالبية منها انتج كمتشابهان نتيجة تعديل Dimroth. من ثم, تسخين الخليط **293** و**293a** مع ايثيل اورثوفورمات فى DMF لمدة ساعه اعطى مركب **301** بينما تفاعله مع ثانى كبريتيد الكربون فى هيدروكسيد بوتاسيوم كحوليه اعطى المتشابهان **302** و **302a** (Scheme 5).

تكاثف الخليط **293** و**293a** مع خمض الفورميك الساخن انتج المتسابهان **303** و **303a** و الذى من ثم تمت استلته بخليط من انهيدريد حمض الخليك و حمض الخليك ليعطى الاسيتات **304** و **304a** (Scheme 5).

بالتشابه, غليان الخليط **293** و **293a** مع انهيدريد حمض الخليك اعطى المتشابهان **305** و **305a** **,** من ناحية اخرى, التكاثف مع ثلاثى ايثيل اورثواسيتات و ثلاثى فلورو حمض الخليك انتج مركب **306** و المتسابهان **307** و **307a** على التوالى. تسخين الخليط **293** و **293a** مع بروميد السيانوجين فى ايثانول مطلق يحتوى على كربونات بوتاسيوم لامائيه اعطى مركب الامينوترای ازولوبيريميدين **308**

(Scheme 5) , تم اثبات التراكيب عن طريق التحاليل الطيفيه.

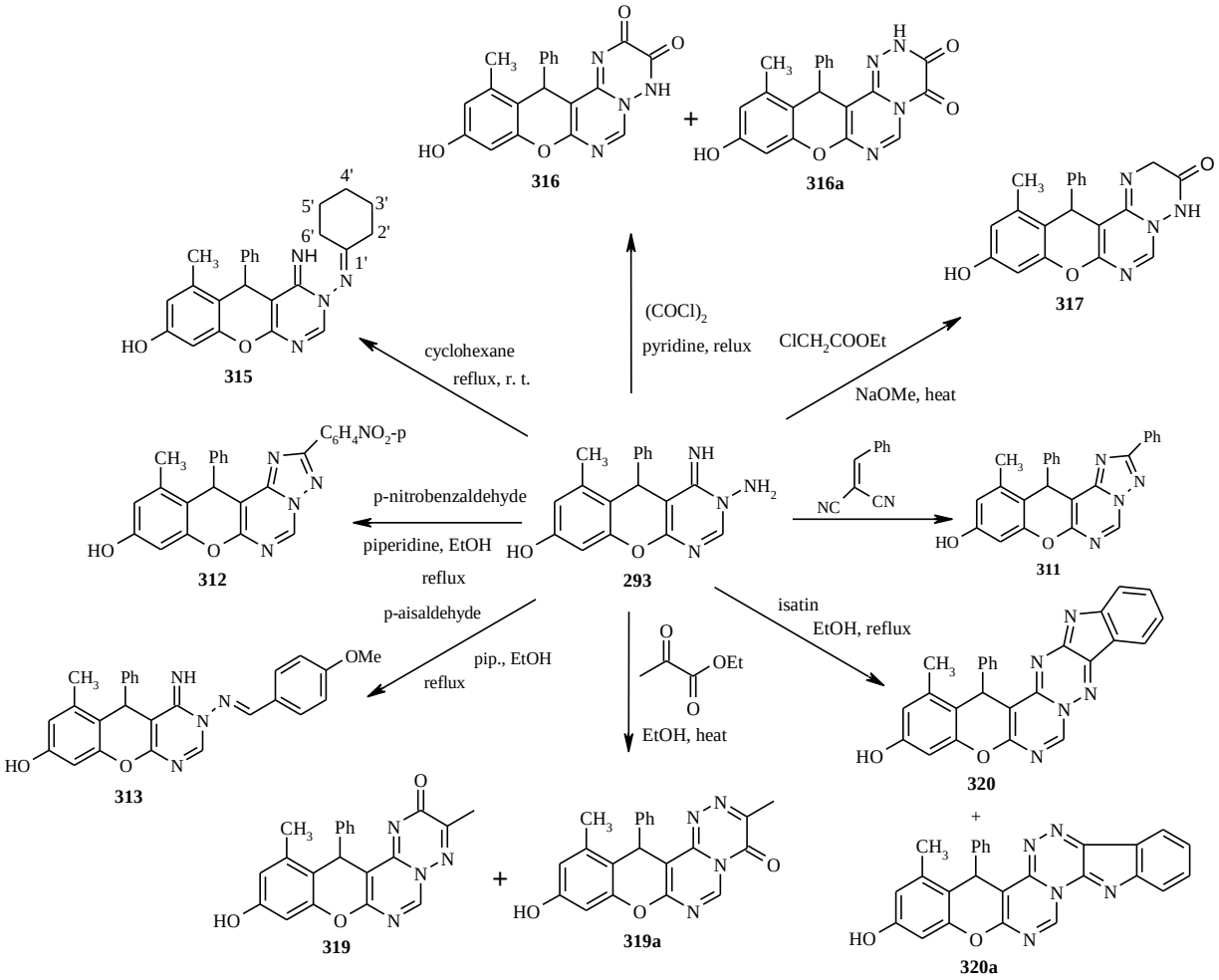
مركبات الميثيلين النشطة مثل ثنائى ايثيل مالونات و ميثيل سيانواسيتات تكاثفت مع الخليط **293** و **293a** و انتجت المركبات المتوقعة كمتشابهان **309, 309a** و **310, 310a** على التوالى. عند تقليب مخلوط من الخليط **293** و **293a** و بنزيليدين مالونونيتريل عند درجه حراره الغرفة اعطى مركب تراى ازولوبيريميدين **312** غير المتوقع (Scheme 6) , تم اثبات التركيب عن طريق التحاليل الطيفيه و اشعة اكس.



Scheme 5

التكاثف المحفز بقاعدة للخليط **293** و **293a** مع الالدهيدات الاروماتيه اعطى مركب **313** فى حالة بارا-نيتروبنزالدهايد و قاعدة Schiff فى حالة بارا-ميثوكسى بنزالدهايد. بالمثل, التكاثف مع سايكلوهكسانون اعطى مركب **315**. عدد من مركبات التراى ازين الملتحمة تم تحضيره عن طريق تفاعل الخليط **293** و **293a** مع عدد من الكواشف مثل كلوريد الاوكزالويل, ايثيل كلورواسيتات, ايثيل بيروفات و ايزاتين تحت الغليان ليعطى المركبات المتوقعة كمتشابهين (الا فى

حالة ايثيل كلورواسيتات) **316, 316a, 317, 319, 319a** و**320, 320a** على التوالى (Scheme 6) . جميع التراكيب البنائية للمركبات تم اثباتها بالتحاليل الطيفية و كانت كلها مطابقة.

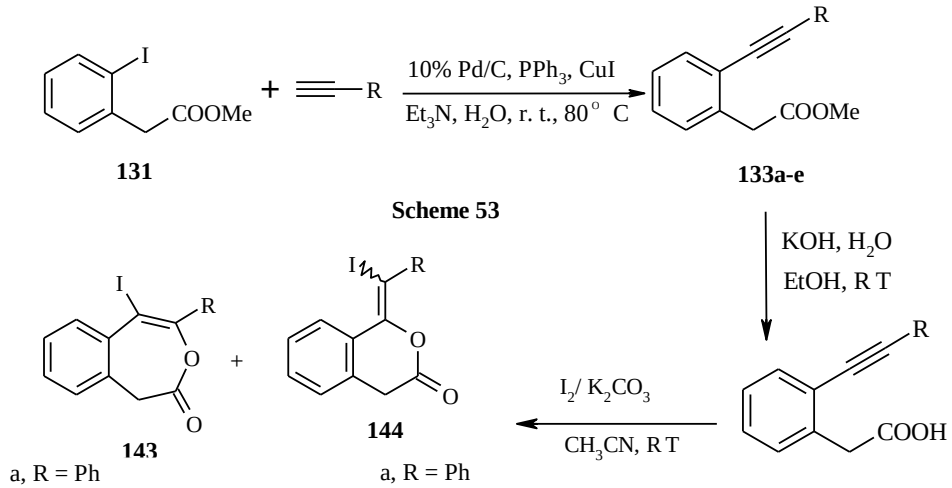


Scheme 6

الجزء الثانى

بدءا من 2-يودوفينيل حمض الخليك بتحويله الى الاستر **131** من خلال تفاعله مع الكحول الميثيلى فى وجود كلوريد الاسيتيل. االاستر المحضرة تم ازدواجها مع العديد من الاسيتيلينات من خلال تفاعل Sonogashira و الذى اعطى ميثيل الكاينيل فينيل اسيتات **133a-e** و التى من ثم تم تحليلها مائيا فى وجود هيدروكسيد البوتاسيوم لتعطى الاحماض المقابلة **141a-i**.

قام الباحث بدراسة سلوك الاحماض تجاه تكوين حلقات غير متجانسة باستخدام الايودين و كربونات البوتاسيوم فى اسيتونيتريل عند درجه حراره الغرفة و الذى تبين انه يعتمد على تركيب المستبدل على طرف رابطة الالكاين. لذلك, عندما يكون المستبدل مجموعة الكيل فان طريقة 6-اكسوديج تكون هى السائدة لتنتج مركبات الكايليدين لاكتونز **144** بينما عندما يتغير المستبدل الى الاروماتى و الاكثر غنا بالالكترونات, ينتج عنه سيادة طريقة 7-اندو ديج لتعطى مركبات البنزاوكزيبين **143**.



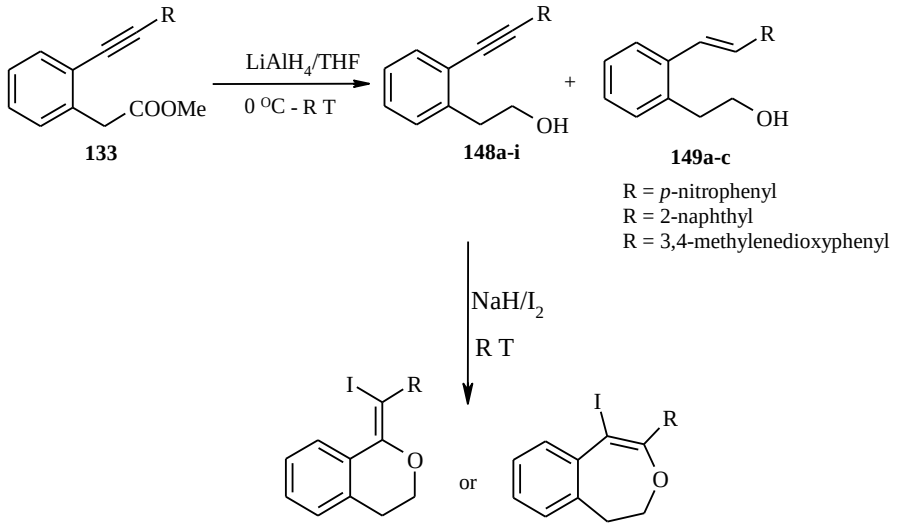
Scheme 53

a, R = Ph
b, R = Bu
c, R = CH_2OH
d, R = *p*-C_6H_4-NO_2
e, R = *p*-$C_6H_4OCH_3$
f, R = 3,4-methylenedioxophenyl
g, R = 2,3,4-trimethoxyphenyl

a, R = Ph
b, R = n-Bu
c, R = CH_2OH

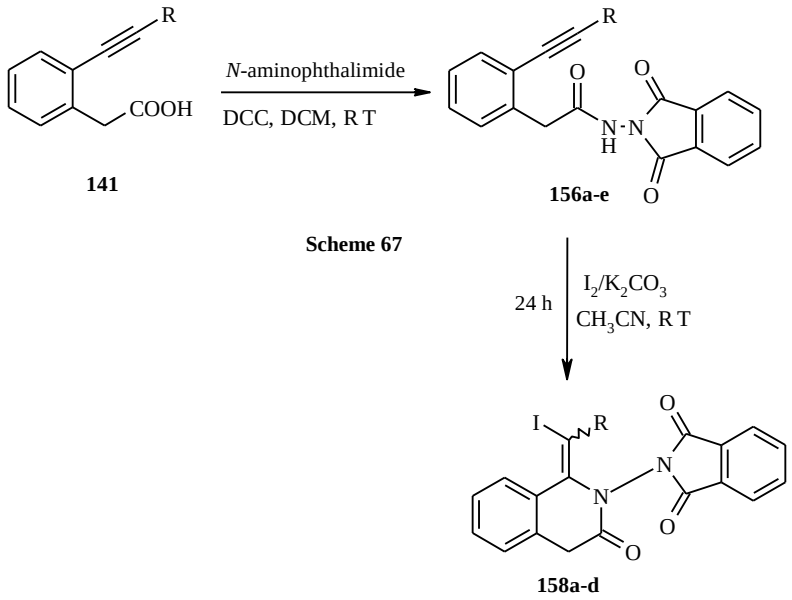
Scheme 1

قام الباحث باختزال استرات الالكاين الى الكحولات المناظرة **148** باستخدام ليثيوم الومينيوم هيدريد فى تتراهيدروفيوران. هذه الكحولات تم مفاعلتها مع الايودين و هيدريد الصوديوم لتكوين حلقة سواء فى تتراهيدروفيوران او بدون, النواتج **151** التى تم الحصول عليها فى تتراهيدروفيوران تحتوى على ايودين و تكونت خلال طريقة 7-اندو ديج, على الوجه الاخر, النواتج **152** او **153** التى لا تحتوى على ايودين تم الحصول عليها بدون تتراهيدروفيوران.



Scheme 2

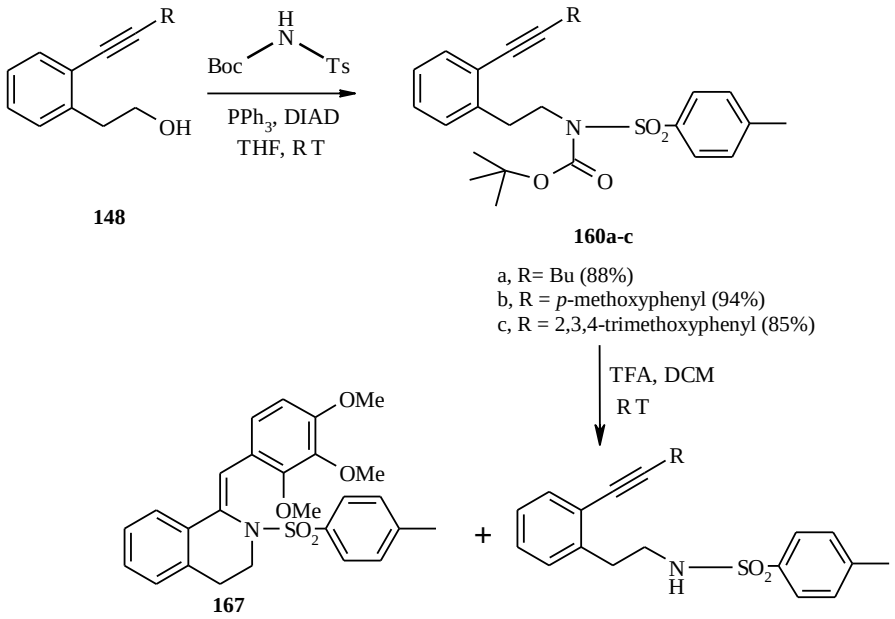
لدراسات اخرى من اجل تخليق حلقات اكثر, تم مفاعلة الاحماض مع الامينات مثل ان امينوفثاليميد لتعطى مشتقات الفثاليميد **156** . تمت دراسة سلوك مشتقات الفثاليميد تجاه الايودين و كربونات البوتاسيوم فى ثنائى كلوروميثان عند درجه حراره الغرفة و قد اثبتت التحاليل ان النواتج كانت ايزوكينولين **158** و الذى تكون خلال طريقة 6-اكسوديج.



Scheme 67

Scheme 3

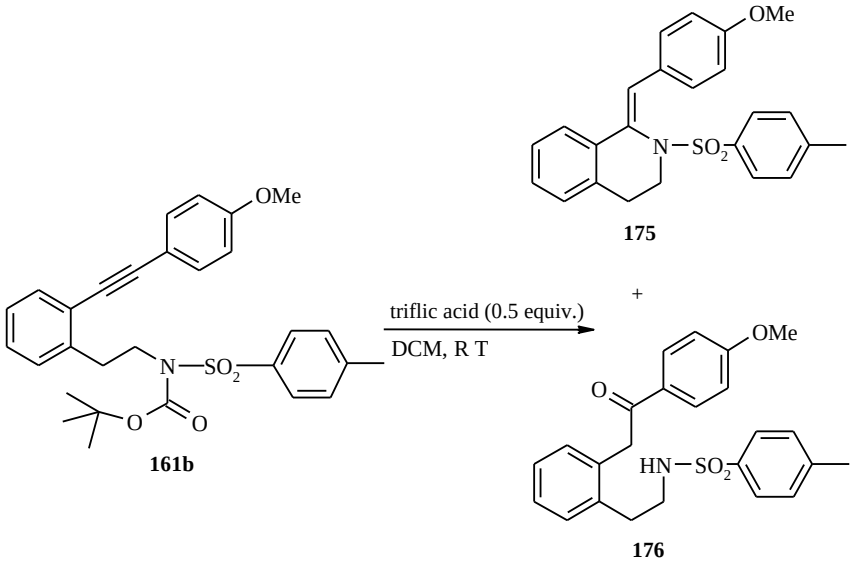
تفاعل Mitsunobu هو طريق اخر للحصول على نيوكليوفيلات نيتروجينيه و التى يمكن استخدامها فى تكوين حلقات غير متجانسة, تم اجراء التفاعل بين الكحولات و مشتق السلفوناميد تحت الظروف المعروفة لتعطى مشتقات الكاربامات **160**. تباعا,تم تعريض الكاربامات لنزع مجموعة البوك باستخدام ثلاثى فلورو حمض الخليك فى ثنائى كلوروميثان لتنتج مشتقات السلفوناميد مصطحبة فى بعض الحالات بنواتج اخرى مثل الكيتونات او مركبات حلقية **167**.



Scheme 4

قام الباحث بدراسة تحويل مشتقات السلفوناميد الى مركبات حلقيه عن طريق التفاعل المحفز بحمض مثل ثلاثى فلوروحمض ميثان سلفونيك و التى تمت بنجاح فى حالة الالكاينات الاروماتية و الغنية بالالكترونات لتعطى الايزوكينولين **175**.

من الجدير بالذكر ان المحاولات التى تمت لتحويل مشتقات السلفوناميد الى مركبات حلقيه باستخدام الايودين فى وجود قاعدة لم تنجح و ادت فى بعض الحالات الى ناتج اضافة الايودين على الرابطة الثلاثية.



Scheme 5