



شیمی هتروسیکل

(رشته شیمی)

دکتر مهدی کلهر

امروزه کتاب‌خوانی و علم‌آموزی، نه تنها یک وظیفه‌ی ملی، که یک واجب دینی است.

مقام معظم رهبری

در عصر حاضر یکی از شاخصه‌های ارزیابی رشد، توسعه و پیشرفت فرهنگی هر کشوری میزان تولید کتاب، مطالعه و کتاب‌خوانی مردم آن مرز و بوم است. ایران اسلامی نیز از دیرباز تاکنون با داشتن تمدنی چندهزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر، علما و دانشمندان بزرگ با آثار ارزشمند تاریخی، سرآمد دولت‌ها و ملت‌های دیگر بوده و در عرصه‌ی فرهنگ و تمدن جهانی به‌سان خورشیدی تابناک همچنان می‌درخشد و با فرزندان نیک‌نهاد خویش هنرنمایی می‌کند. چه کسی است که در دنیا با دانشمندان فرزانه و نام‌آور ایرانی همچون ابوعلی سینا، ابوریحان بیرونی، فارابی، خوارزمی و ... همچنین شاعران برجسته‌ای نظیر فردوسی، سعدی، مولوی، حافظ و ... آشنا نباشد و در مقابل عظمت آنها سر تعظیم فرود نیاورد. تمامی این افتخارات ارزشمند، برگرفته از میزان عشق و علاقه فراوان ملت ما به فراگیری علم و دانش از طریق خواندن و مطالعه منابع و کتاب‌های گوناگون است. به شکرانه‌ی الهی، تاریخ و گذشته ما، همیشه درخشان و پربار است. ولی اکنون در این زمینه در چه جایگاهی قرار داریم؟ آمار و ارقام ارائه‌شده از سوی مجامع و سازمان‌های فرهنگی در مورد سرانه‌ی مطالعه‌ی هر ایرانی، برایمان چندان امیدوارکننده نمی‌باشد و رهبر معظم انقلاب اسلامی نیز از این وضعیت بارها اظهار گله و ناخشنودی نموده‌اند.

کتاب، دروازه‌ای به سوی گستره‌ی دانش و معرفت است و کتاب خوب، یکی از بهترین ابزارهای کمال بشری است. همه‌ی دستاوردهای بشر در سراسر عمر جهان تا آنجا که قابل کتابت بوده است، در میان دست‌نوشته‌هایی است که انسان‌ها پدید آورده و می‌آورند. در این مجموعه‌ی بی‌نظیر، تعالیم الهی، درس‌های پیامبران به بشر، و همچنین علوم مختلفی است که سعادت بشر بدون آگاهی از آنها امکان‌پذیر نیست. کسی که با دنیای زیبا و زندگی‌بخش کتاب ارتباط ندارد بی‌شک از مهم‌ترین دستاوردهای انسانی و نیز از بیشترین معارف الهی و بشری محروم است. با این دیدگاه، به‌روشنی می‌توان ارزش و مفهوم رمزی عمیق در این حقیقت تاریخی را دریافت که اولین خطاب خداوند متعال به پیامبر گرامی اسلام (ص) این است که «بخوان!» و در اولین

سوره‌ای که بر آن فرستاده‌ی عظیم‌الشأن خداوند، فرود آمده، نام «قلم» به تجلیل یاد شده‌است: «اقْرَأْ وَ رَبُّكَ الْأَكْرَمُ. الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ» در اهمیت عنصر کتاب برای تکامل جامعه‌ی انسانی، همین بس که تمامی ادیان آسمانی و رجال بزرگ تاریخ بشری، از طریق کتاب جاودانه مانده‌اند.

دانشگاه پیام‌نور با گستره‌ی جغرافیایی ایران‌شمول خود با هدف آموزش برای همه، همه‌جا و همه‌وقت، به‌عنوان دانشگاهی کتاب‌محور در نظام آموزش عالی کشورمان، افتخار دارد جایگاه اندیشه‌سازی و خردورزی بخش عظیمی از جوانان جویای علم این مرز و بوم باشد. تلاش فراوانی در ایام طولانی فعالیت این دانشگاه انجام پذیرفته تا با بهره‌گیری از تجربه‌های گرانقدر استادان و صاحب‌نظران برجسته کشورمان، کتاب‌ها و منابع آموزشی درسی شاخص و خودآموز تولید شود. در آینده هم، این مهم با هدف ارتقای سطح علمی، روزآمدی و توجه بیشتر به نیازهای مخاطبان دانشگاه پیام‌نور با جدیت ادامه خواهد داشت. به‌طور قطع استفاده از نظرات استادان، صاحب‌نظران و دانشجویان محترم، ما را در انجام این وظیفه‌ی مهم و خطیر یاری‌رسان خواهد بود. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نقد، تصحیح و پیشنهادهای خود ما را در انجام این وظیفه‌ی خطیر یاری می‌رسانند، سپاسگزاری می‌نماییم. لازم است از تمامی اندیشمندانی که تاکنون دانشگاه پیام‌نور را منزلگاه اندیشه‌سازی خود دانسته و ما را در تولید کتاب و محتوای آموزشی درسی یاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی گردد. موفقیت و بهروزی تمامی دانشجویان و دانش‌پژوهان عزیز آرزوی همیشگی ما است.

دانشگاه پیام‌نور

فهرست

پیش‌گفتار	سیزده
علائم اختصاری	پانزده
فصل ۱- مبانی شیمی هتروسیکل	۱
هدف‌های یادگیری	۱
۱-۱- مقدمه	۱
۲-۱- ترکیبات هتروسیکل و اهمیت آنها	۲
۱-۲-۱- کارهای تحقیقاتی معمول روی ترکیبات هتروسیکل	۵
۳-۱- انواع ساختارهای عمومی هتروسیکل‌های آروماتیک	۵
۱-۳-۱- هتروسیکل‌های آروماتیک پنج‌عضوی	۵
۲-۳-۱- هتروسیکل‌های آروماتیک شش‌عضوی	۷
۳-۳-۱- سایر هترو بنزن‌ها	۸
۴-۳-۱- سیستم‌های هتروسیکل جوش‌خورده به حلقه بنزن	۸
۴-۱- نامگذاری	۱۰
۱-۴-۱- مقدمه	۱۰
۲-۴-۱- نام‌های سنتی	۱۰
۳-۴-۱- نام‌گذاری نظام‌مند (هانش و ویدمن) برای ترکیبات تک حلقه‌ای	۱۱
۴-۴-۱- نام‌گذاری سیستم‌های حلقه‌ای جوش‌خورده	۱۵
۵-۴-۱- نام‌گذاری جایگزین	۱۸
۵-۱- معیارهایی برای تعیین آروماتیسیته در هتروسیکل‌ها	۲۰
۱-۵-۱- روش‌های عملی برای تعیین آروماتیسیته در هتروسیکل‌ها	۲۲
۶-۱- سنتز حلقه	۲۸
۱-۶-۱- واکنش‌های حلقوی شدن	۲۹
۲-۶-۱- واکنش‌های الکترو حلقوی	۳۳

۳۵	۱-۶-۳- واکنش‌های حلقه‌زایی
۴۴	۱-۷-۷- برهمکنش فلزات با حلقه‌های هتروسیکل
۴۵	۱-۷-۱- فلز لیتیم
۴۷	۱-۷-۲- تهیه واکنش‌گرهای لیتیم‌دارکننده
۴۸	۱-۷-۳- واکنش‌گرهای تعویض هالوژن
۴۸	۱-۷-۴- سایر ترکیبات آلی فلزی
۵۲	۱-۸- تمرین‌ها
۵۴	۱-۹- منابع

۵۷	فصل ۲: ترکیبات حلقوی آروماتیک شش‌عضوی با یک هترو اتم
۵۷	هدف‌های یادگیری
۵۸	۱-۲- مقدمه
۵۸	۲-۲- اهمیت پیریدین و مشتقات آن
۶۰	۲-۳- جنبه‌های کلی شیمی و واکنش‌پذیری پیریدین‌ها
۶۲	۲-۳-۱- واکنش‌های جانشینی الکتروندوستی حلقه‌های آروماتیک
۶۷	۲-۳-۲- واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی
۷۱	۲-۳-۳- جانشینی هسته‌دوستی با انتقال یون هیدرید روی حلقه پیریدین
۷۲	۲-۳-۴- واکنش‌های اکسی و آمینوپیریدین‌ها
۷۴	۲-۳-۵- واکنش‌های N -اکسید پیریدین
۷۶	۲-۳-۶- واکنش آلکیل و آلکیل پیریدین‌ها با بازها
۷۸	۲-۳-۷- واکنش‌های رادیکالی حلقه پیریدین
۷۹	۲-۳-۸- لیتیم‌دار کردن حلقه پیریدین
۸۱	۲-۴- سنتز حلقه پیریدین
۸۴	۲-۴-۱- سنتز بعضی از مشتقات دارویی پیریدین
۸۶	۲-۵- هتروسیکل‌های حاوی اتم اکسیژن، نمک‌های پیریلیوم و پیرون‌ها
۸۷	۲-۵-۱- واکنش‌پذیری کاتیون پیریلیوم و پیرون‌ها
۸۸	۲-۵-۲- واکنش‌های کاتیون پیریلیوم
۹۲	۲-۵-۳- سنتز پیریلیوم‌ها و پیرون‌ها
۹۴	۲-۵-۴- سنتز پیریلیوم‌ها
۹۶	۲-۵-۵- سنتز پیرون‌ها
۹۸	۲-۶- مثال‌های حل شده
۱۰۸	۲-۷- تمرین‌ها
۱۱۳	۲-۸- منابع

۱۱۷	فصل ۳- هتروسیکل‌های شش‌عضوی آروماتیک یک هترو اتم‌دار جوش خورده به حلقه بنزن
۱۱۷	هدف‌های یادگیری
۱۱۸	۳-۱- کینولین‌ها و ایزو کینولین‌ها
۱۱۸	۳-۱-۱- اهمیت حلقه‌های کینولین و ایزو کینولین
۱۱۹	۳-۲- جنبه‌های کلی شیمی و واکنش‌پذیری کینولین و ایزو کینولین‌ها

۱۲۰	۳-۲-۱- واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی
۱۲۲	۳-۲-۲- واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی
۱۲۴	۳-۲-۳- سایر واکنش‌های مهم حلقه‌های کینولین و ایزوکینولین
۱۲۹	۳-۳- سنتز کینولین‌ها و ایزوکینولین‌ها
۱۳۰	۳-۳-۱- سنتز کینولین‌ها
۱۳۵	۳-۳-۲- سنتز ایزوکینولین‌ها
۱۳۹	۳-۳-۳- سنتز دو نمونه دارویی جالب‌توجه از ترکیبات کینولین و ایزوکینولین
۱۴۰	۳-۴- بنزوپیریلیوم و ایزوبنزوپیریلیوم‌ها
۱۴۱	۳-۴-۱- واکنش‌پذیری نمک بنزوپیریلیوم و بنزوپیرون‌ها
۱۴۲	۳-۴-۲- واکنش‌های بنزوپیریلیوم و ایزوبنزوپیریلیوم
۱۴۴	۳-۴-۳- سنتز نمک‌های بنزوپیریلیوم
۱۴۵	۳-۵- مثال‌های حل شده
۱۵۲	۳-۶- تمرین‌ها
۱۵۵	۳-۷- منابع

۱۵۷	فصل ۴: هتروسیکل‌های پنج‌عضوی آروماتیک با یک اتم هترو (اکسیژن، گوگرد، نیتروژن)
۱۵۷	هدف‌های یادگیری
۱۵۷	۴-۱- مقدمه
۱۵۹	۴-۲- اهمیت حلقه‌های پنج‌عضوی یک هترواتم‌دار
۱۵۹	۴-۲-۱- پیرول‌ها
۱۶۰	۴-۲-۲- فوران‌ها
۱۶۰	۴-۲-۳- تیوفن‌ها
۱۶۱	۴-۳- واکنش‌های عمومی حلقه‌های پنج‌عضوی آروماتیک با یک اتم هترو
۱۶۲	۴-۳-۱- واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی
۱۶۴	۴-۴- واکنش‌های حلقه پیرول
۱۶۵	۴-۴-۱- واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی روی کربن حلقه
۱۶۷	۴-۴-۲- واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی
۱۶۷	۴-۴-۳- واکنش با بازهای آلی فلزی
۱۶۹	۴-۴-۴- واکنش با رایکال‌ها
۱۶۹	۴-۴-۵- کاهش حلقه پیرول
۱۷۰	۴-۴-۶- واکنش‌های افزایشی وحلقه‌زایی
۱۷۰	۴-۵- واکنش‌های حلقه تیوفن
۱۷۱	۴-۵-۱- واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی
۱۷۲	۴-۵-۲- جانشینی هسته‌دوستی
۱۷۳	۴-۵-۳- واکنش با واکنش‌گرهای آلی فلزی
۱۷۴	۴-۵-۴- واکنش با رادیکال‌ها
۱۷۵	۴-۵-۵- واکنش با کاتالیزورهای کاهنده فلزی
۱۷۵	۴-۶- واکنش‌پذیری حلقه فوران
۱۷۶	۴-۶-۱- واکنش با الکترون دوست‌ها

۱۷۸	۴-۶-۲- واکنش با هسته دوست‌ها
۱۷۹	۴-۶-۳- واکنش با فلزها
۱۸۰	۴-۶-۴- واکنش با رادیکال‌ها
۱۸۰	۴-۶-۵- واکنش با واکنش‌گرهای کاهنده
۱۸۱	۴-۶-۶- واکنش‌های حلقه‌زایی فوران‌ها
۱۸۳	۴-۶-۷- واکنش‌های باز شدن حلقه
۱۸۴	۴-۷- سنتز حلقه‌های پنج عضوی با یک اتم هترو
۱۸۶	۴-۷-۱- روش‌های سنتز حلقه
۱۹۰	۴-۷-۲- سنتز ترکیبات طبیعی یا فعال بیولوژیکی دارای حلقه پیرو
۱۹۱	۴-۷-۳- روش‌های سنتزی حلقه تیوفن
۱۹۴	۴-۷-۴- سنتز بعضی از ترکیبات طبیعی یا فعال بیولوژیکی دارای حلقه تیوفن
۱۹۵	۴-۸- روش‌های سنتز حلقه فوران
۱۹۹	۴-۸-۴- مثال‌هایی از سنتز ترکیبات طبیعی یا فعال بیولوژیکی دارای حلقه فوران
۱۹۹	۴-۹- مثال‌های حل شده
۲۰۵	۴-۱۰- تمرین‌ها
۲۰۵	۴-۱۰-۱- تمرین‌هایی برای مرور سنتز و واکنش‌پذیری حلقه پیرو
۲۰۸	۴-۱۰-۲- تمرین‌هایی برای مرور سنتز و واکنش‌پذیری حلقه تیوفن
۲۰۹	۴-۱۰-۳- تمرین‌هایی برای مرور سنتز و واکنش‌پذیری حلقه فوران
۲۱۲	۴-۱۱- منابع

فصل ۵: حلقه‌های پنج عضوی آروماتیک یک هترواتم‌دار جوش‌خورده به حلقه بنزن (ایندول و

۲۱۷	ساختارهای وابسته)
۲۱۷	هدف‌های یادگیری
۲۱۸	۵-۱- مقدمه
۲۱۸	۵-۲- ایندول‌ها
۲۱۹	۵-۳- اهمیت حلقه‌های ایندول
۲۲۰	۵-۴- واکنش‌پذیری حلقه ایندول
۲۲۰	۵-۴-۱- واکنش با واکنش‌گرهای الکترون‌دوست
۲۲۵	۵-۴-۲- واکنش با واکنش‌گرهای هسته دوست
۲۲۶	۵-۴-۳- واکنش با فلزات
۲۲۸	۵-۴-۴- جانشینی رادیکالی
۲۲۸	۵-۴-۵- اکسایش و کاهش
۲۳۰	۵-۵- سنتز ایندول‌ها
۲۳۱	۵-۵-۱- سنتز فیشر
۲۳۳	۵-۵-۲- از اورتو-(۲-اکسوآلکیل)-آنیلین‌ها
۲۳۵	۵-۵-۳- سنتز بارتولی
۲۳۵	۵-۵-۴- سنتز بیشلر
۲۳۶	۵-۵-۵- از آریل آمین‌ها
۲۳۷	۵-۵-۶- از انامین‌ها و بنزوکینون

۲۳۸	۵-۵-۷- از اورتو تولوئیدیدها
۲۳۹	۵-۵-۸- به وسیله حلقوی شدن نیترن‌ها
۲۳۹	۵-۵-۹- سنتز اکس ایندول
۲۳۹	۵-۵-۱۰- سنتز ایندوکسیل
۲۴۰	۵-۵-۱۱- سنتز ترکیبات دارویی و طبیعی دارای حلقه ایندول
۲۴۲	۵-۶- آزایندول‌ها
۲۴۴	۵-۶-۱- واکنش پذیری حلقه‌های آزایندول
۲۴۵	۵-۶-۲- سنتز آزایندول‌ها
۲۴۷	۵-۷- ترکیبات هتروسیکل پل‌دار (اتم نیتروژن)
۲۴۷	۵-۷-۱- ایندولیزین
۲۵۱	۵-۷-۲- آزایندولیزین‌ها
۲۵۳	۵-۸- مثال‌های حل شده
۲۶۲	۵-۹- تمرین‌ها
۲۶۶	۵-۱۰- منابع

۲۷۱	فصل ۶: سایر حلقه‌های هتروسیکل پنج عضوی یک هترواتم‌دار جوش خورده به حلقه بنزن
۲۷۱	هدف‌های یادگیری
۲۷۲	۶-۱- حلقه‌های هتروسیکل بنزو[<i>b</i>] فوران و بنزو[<i>b</i>] تیوفن
۲۷۲	۶-۱-۱- مقدمه
۲۷۲	۶-۱-۲- بنزوفوران‌ها، بنزو[<i>b</i>] تیوفن‌ها و اهمیت بیولوژیکی [۲۰۱]
۲۷۳	۶-۱-۳- واکنش پذیری بنزو[<i>b</i>] فوران و تیوفن‌ها
۲۷۹	۶-۱-۴- سنتز حلقه‌های بنزوتیوفن و بنزوفوران
۲۸۳	۶-۲- ایزوایندول‌ها، بنزو[<i>c</i>] تیوفن و ایزوبنزوفوران‌ها
۲۸۳	۶-۲-۱- مقدمه
۲۸۵	۶-۲-۲- واکنش پذیری سه حلقه هتروسیکل جوش خورده بنزو[<i>c</i>]
۲۸۸	۶-۲-۳- سنتز ایزوایندول، بنزو[<i>c</i>] تیوفن و ایزوبنزوفوران‌ها
۲۹۱	۶-۳- مثال‌های حل شده
۲۹۵	۶-۴- تمرین‌ها
۲۹۷	۶-۶- منابع

۳۰۱	فصل ۷: هتروسیکل‌های آروماتیک شش عضوی با دو هترواتم
۳۰۱	هدف‌های یادگیری
۳۰۲	۷-۱- مقدمه
۳۰۳	۷-۲- اهمیت بیولوژیکی دی‌آزین‌ها
۳۰۴	۷-۳- جنبه‌های عمومی شیمی دی‌آزین‌ها
۳۰۶	۷-۴- واکنش پذیری دی‌آزین‌ها
۳۰۶	۷-۴-۱- واکنش با واکنش‌گرهای الکترون‌دوست
۳۰۸	۷-۴-۲- واکنش با واکنش‌گرهای اکسیدکننده
۳۰۸	۷-۴-۳- واکنش با واکنش‌گرهای هسته‌دوست

۳۱۲	۴-۴-۷- فلزدار شدن و واکنش‌های دی آزین‌های C- فلزدار
۳۱۴	۵-۴-۷- واکنش با عوامل کاهنده
۳۱۴	۶-۴-۷- واکنش با رادیکال‌ها
۳۱۵	۷-۴-۷- واکنش‌های الکتروسیکلی
۳۱۵	۸-۴-۷- دی آزین N- اکسیدها
۳۱۶	۹-۴-۷- اکسی دی آزین‌ها
۳۲۱	۱۰-۴-۷- آلکیل دی آزین
۳۲۱	۱۱-۴-۷- آمینو دی آزین‌ها
۳۲۱	۵-۷- سنتز دی آزین‌ها
۳۲۲	۱-۵-۷- پیریدازین‌ها
۳۲۳	۲-۵-۷- پیریمیدین‌ها
۳۲۶	۳-۵-۷- پیرازین‌ها
۳۲۸	۶-۷- نمونه‌هایی از سنتز ترکیبات طبیعی یا فعال بیولوژیکی دارای حلقه دی آزین
۳۳۰	۷-۷- مثال‌های حل شده
۳۳۶	۸-۷- تمرین‌ها
۳۳۹	۹-۷- منابع

۳۴۳	فصل ۸: حلقه‌های هتروسیکل پنج عضوی با بیش از یک هترواتم
۳۴۳	هدف‌های یادگیری
۳۴۴	۱-۸- مقدمه
۳۴۵	۲-۸- اهمیت بیولوژیکی حلقه‌های ۳،۱- و ۲،۱-آزول‌ها
۳۴۵	۱-۲-۸- حلقه‌های ۳،۱-آزول
۳۴۸	۲-۲-۸- حلقه‌های ۲،۱-آزول‌ها
۳۵۰	۳-۸- واکنش‌پذیری ۳،۱-آزول‌ها
۳۵۰	۱-۳-۸- مقدمه
۳۵۲	۲-۳-۸- واکنش با الکترون دوست‌ها
۳۵۶	۳-۳-۸- جایگزینی در کربن
۳۵۸	۴-۳-۸- واکنش با واکنش‌گرهای هسته دوست
۳۵۹	۵-۳-۸- واکنش با فلزات
۳۶۰	۶-۳-۸- واکنش با رادیکال‌ها
۳۶۱	۷-۳-۸- واکنش‌های حلقه‌زایی
۳۶۲	۸-۳-۸- آلکیل ۳،۱-آزول‌ها
۳۶۳	۹-۳-۸- نمک‌های چهارتایی ۳،۱-آزولیوم
۳۶۴	۱۰-۳-۸- اکسی و آمینو ۳،۱-آزول‌ها
۳۶۵	۴-۸- سنتز ۳،۱-آزول‌ها
۳۶۸	۵-۸- مثال‌هایی از سنتز داروها شامل حلقه ۳،۱-آزول‌ها
۳۶۹	۶-۸- پیرازول‌ها، ایزواکسازول‌ها و ایزوتیازول‌ها
۳۶۹	۱-۶-۸- خواص شیمیایی و واکنش‌پذیری
۳۷۱	۲-۶-۸- واکنش‌های جانشینی الکتروندوستی

۳۷۴	۸-۶-۳- واکنش با هسته‌دوست‌ها
۳۷۴	۸-۶-۴- واکنش با بازها
۳۷۵	۸-۶-۵- واکنش ۱،۲- آزول‌ها با فلزات
۳۷۷	۸-۶-۶- نمک‌های چهارتایی ۱،۲- آزولیوم
۳۷۷	۸-۷-۷- سنتز ۱،۲- آزول‌ها
۳۷۷	۸-۷-۱- مقدمه
۳۸۰	۸-۷-۲- حلقه‌زایی دوقطبی نیتریل اکسیدها
۳۸۱	۸-۷-۳- تهیه ایزوتیازول بر پایه حلقوی‌شدن و از ایزوکسازول‌های مربوطه
۳۸۱	۸-۸-۸- مثال‌های حل شده
۳۹۰	۸-۹- تمرین‌ها
۳۹۴	۸-۱۰- منابع

پیشگفتار

دهه‌های اخیر شاهد تحولات عظیم و چشمگیر در زمینه شیمی آلی نظری، شیمی فیزیک آلی و درک و تبیین مکانیسمی بسیاری از واکنش‌های آلی می‌باشد. علیرغم وجود کتب متعدد ترجمه یا تألیف‌شده در این زمینه‌ها، تاکنون کتاب جامعی در زمینه شیمی هتروسیکل (آموزشی و کاربردی) به زبان فارسی تألیف و انتشار نیافته است و این تعجب‌آورتر است وقتی ملاحظه می‌شود حدود ۴۰-۵۰٪ مقالات منتشر شده با شیمی هتروسیکل سروکار دارد. حلقه‌های هتروسیکل، در اکثر ترکیبات دارویی و زیست‌شیمیایی حضور دارند و داشتن اطلاعات مفید در خصوص واکنش‌پذیری، فعالیت و سنتز این ترکیبات، درواقع گامی به سوی درک و شناخت این سیستم‌ها و دانش تهیه فرآورده‌های دارویی است.

با توجه به نکات فوق کتاب حاضر با استعانت از خداوند سبحان در جهت رفع نیاز دانشجویان و پژوهش‌گران و با مدنظر قراردادن برنامه‌های مصوب شورای عالی برنامه‌ریزی در خصوص شیمی هتروسیکل، تألیف و ارائه می‌گردد. ابتدا در بخش مبانی مطالبی در خصوص اهمیت، حوزه‌های فعالیت و کاربرد، ارائه منابع عمومی مفید و سپس، روش عمومی نام‌گذاری، نکاتی در خصوص سنتز کلی و روش‌های شناسایی ترکیبات هتروسیکل گنجانده شده است. در ادامه مطالب بسیار مفیدی در زمینه ۱- روش‌های تهیه، ۲- واکنش‌پذیری و فعالیت شیمیایی، ۳- سنتز عمومی و اختصاصی و برخی از واکنش‌های مهم ترکیبات هتروسیکل آروماتیک پنج و شش‌عضوی با یک اتم هترو (اکسیژن، گوگرد، نیتروژن) و حلقه‌های پنج و شش‌عضوی یک هترواتم‌دار جوش‌خورده به حلقه بنزن آورده شده است. هم‌چنین سه نکته فوق برای چندین حلقه

پنج و شش عضوی دو هترواتم دار مهم بررسی شده و به منظور ایجاد انگیزه و علاقه بیشتر و در راستای اهمیت روزافزون این حلقه‌ها، به شرح سنتز تعدادی از داروها و ترکیبات طبیعی با حضور حلقه هتروسیکل پرداخته شده‌است. در پایان هر فصل، ابتدا تعدادی از تمرین‌ها حل گردیده و سپس سوالاتی در جهت درک بهتر مطالب فصل آورده شده است.

با توجه به تعدد سیستم‌های هتروسیکل و تنوع ساختار آنها، امکان درک همه‌ی این سیستم‌ها و پوشش دادن تمام مباحث در یک کتاب میسر نمی‌باشد. لذا سعی شده که مطالب به‌طور خلاصه و قابل فهم با ارائه منبع یا منابع در دسترس و قابل پیگیری آورده شود تا امکان مطالعه بیشتر در زمینه‌های مورد نظر فراهم باشد.

امید است دانشجویان و خوانندگان که پیش‌زمینه خوبی در مورد شیمی آلی دارند بتوانند با مطالعه این کتاب، اطلاعات مورد نظر و دانش لازم در زمینه شیمی هتروسیکل را به دست آورده و از آن به نحو احسن بهره‌برداری نمایند. در اینجا برخود لازم می‌دانم که تشکر بسیار داشته باشم از دانشجویان کارشناسی ارشد و کارشناسی خودم، سرکار خانم اکبرپور و آقای حامد صادق که در تایپ و رسم شکل‌ها تلاش بسیار نمودند. از همسر عزیزم که لطف و محبت بی‌دریغش همیشه شامل حالم بوده و هست.

همین‌طور قدردان استاد عزیز و بزرگوارم، جناب آقای دکتر سیداحمد میرشکرایی بوده و هستم که زحمت بسیار در ویرایش این کتاب متحمل شدند. دقت و همت ایشان در این خصوص ستودنی است و من همواره از گذشته تاکنون از استادم درس‌ها آموخته‌ام و از خداوند سبحان توفیق روزافزون، صحت و سلامتی و طول عمر باعزت را برایشان خواستارم.

در انتها دست محبت‌آمیز همه عزیزانی که بنده را در جهت بهتر شدن کتاب با ارائه پیشنهاد، انتقاد و راهنمایی یاری نمایند فشرده و پیشاپیش سپاس‌گذار همه بزرگوارانی هستم که حقیر را به اندازه حرفی آموخته و یا در این راستا مرا یاری کرده‌اند.

«و من الله التوفیق»

مهدی کلهر

بهار ۱۳۹۴

علائم اختصاری (Definition of Abbreviations)

Boc = tertiary-butoxycarbonyl [$\text{Me}_3\text{COC}=\text{O}$]
TMEDA = N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine [$\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$]
LiTMP = lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide [$\text{LiN}(\text{CMe}_2(\text{CH}_2)_3\text{CMe}_2)$]
PPA = polyphosphoric acid
NBS = N-bromosuccinimide [$\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNO}_2$]
THF = tetrahydrofuran (2,3,4,5-tetrahydrofuran) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$]
DMF = N,N-dimethylformamide [$\text{Me}_2\text{NCH}=\text{O}$]
DMFDMA = dimethylformamide dimethyl acetal [$\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$]
DMAP = 4-dimethylaminopyridine [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$]
LDA = lithium diisopropylamide [LiN i-Pr_2]
m-CPBA = meta-chloroperbenzoic acid [$3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$]
TosMIC = tosylmethyl isocyanide [$4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{NC}$]
DME = 1,2-dimethoxyethane [$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$]
DMA = N,N-dimethylacetamide [MeCONMe_2]
Ms = mesyl (methanesulfonyl) [MeSO_2]
Bn = benzyl [PhCH_2]
i-Bu = iso-butyl [Me_2CHCH_2]
n-Bu = normal-butyl [$\text{Me}(\text{CH}_2)_3$]
s-Bu = secondary-butyl [$\text{MeCH}_2\text{C}(\text{Me})\text{H}$]
t-Bu = tertiary-butyl [Me_3C]
c. = concentrated
Cbz = benzyloxycarbonyl ($\text{PhCH}_2\text{OC}=\text{O}$)
DCC = N,N'-dicyclohexylcarbodiimide [$\text{c-C}_6\text{H}_{11}\text{N}=\text{C}=\text{N-c-C}_6\text{H}_{11}$]
DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone [$\text{C}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$]

فصل ۱

مبانی شیمی هتروسیکل

هدف‌های یادگیری

دانشجوی عزیز پس از مطالعه این فصل با مبانی شیمی هتروسیکل، از جمله مطالب زیر آشنا شده و بایستی بتواند آنها را بخوبی فراگیرد و در صورت لزوم در سایر فصول به کار برد:

۱. شیمی هتروسیکل‌ها و اهمیت آنها.
۲. حوزه‌های تحقیقاتی و کاربردی ترکیبات هتروسیکل.
۳. انواع ساختارهای عمومی هتروسیکل‌های آروماتیک شامل حلقه‌های پنج و شش عضوی.
۴. سیستم‌های هتروسیکل جوش خورده به حلقه بنزن.
۵. نامگذاری ترکیبات هتروسیکل.
۶. معیارهایی برای تعیین آروماتیسیته در هتروسیکل‌ها.
۷. نکاتی اساسی در خصوص روش‌های عمومی و کلی سنتز حلقه‌ها.
۸. برهم‌کنش فلزات به‌خصوص ترکیبات آلی فلزی لیتیم با حلقه‌های هتروسیکل.

۱-۱- مقدمه

به تقریب، بیش از نیمی از ترکیباتی که در طبیعت ساخته می‌شوند، در ساختار خود حلقه‌های حاوی هترواتم دارند. همین‌طور الکالوئیدها و نیز تعداد قابل ملاحظه‌ای از

موادی که به عنوان دارو مصرف می‌شوند، از مولکول‌های هتروسیکل مشتق شده‌اند. با وجود اهمیت و گستردگی ترکیبات هتروسیکل در بیشتر کتاب‌های درسی شیمی آلی، تنها یک فصل به شیمی هتروسیکل اختصاص داده می‌شود. چنین پوشش ناقصی از این موضوع مهم، این ذهنیت را در دانشجویان به وجود می‌آورد که «شیمی هتروسیکل» مقوله‌ای متفاوت با «شیمی آلی» است، در حالی که چنین چیزی صحیح نمی‌باشد. حضور اتم‌های هترو باعث می‌شود تا سیستم‌های هتروسیکل دارای برخی خواص قابل پیش‌بینی باشند. یکی از هدف‌های اصلی در این کتاب آن است تا به دانشجو، این فکر را القا کند که شیمی هتروسیکل تعمیمی از شیمی ترکیبات آلفاتیک و آروماتیک و سنتز و مکانیسم‌های متداول آلی می‌باشد و عزیزی که اطلاعات حداقلی در این زمینه‌ها را داشته باشند فهم و درک کتاب برایشان بسیار آسان خواهد بود. یکی از مشکلات عمده‌ای که در نوشتن کتاب‌های هتروسیکل وجود دارد، وسعت و گستردگی موضوع و در نتیجه لزوم فشردن کردن چنین انبوهی از اطلاعات می‌باشد. در این کتاب بسیاری از واکنش‌ها تنها به صورتی بسیار کلی توضیح داده خواهد شد و امید می‌رود که خواننده علاقه‌مند و جستجوگر برای دستیابی به مشروح دانسته‌های مورد نیاز خود از مراجع عمومی [۱-۱۲] و خاص که در پایان هر فصل داده شده، بهره‌برداری کند.

۱-۲- ترکیبات هتروسیکل و اهمیت آنها

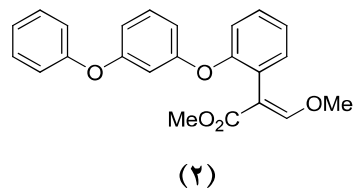
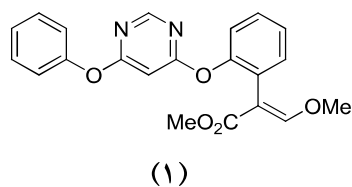
ترکیبات آلی، بسیار متنوع و گوناگون می‌باشند. علت اصلی این تنوع طرز قرار گرفتن اتم‌ها نسبت به هم می‌باشد. ممکن است این اتم‌ها به صورتی قرار گیرند که تشکیل یک حلقه را بدهند. ترکیبات حلقوی آلی نیز به دو گونه اصلی می‌باشند. اگر حلقه تشکیل شده فقط حاوی اتم‌های کربن باشد به آن جورحلقه (هوموسیکل^۱) می‌گویند اما اگر علاوه بر کربن حداقل یک عنصر دیگر (S, N, O) در آن شرکت داشته باشد به آن ناجورحلقه (هتروسیکل^۲) می‌گویند. ترکیبات هتروسیکل هم در طبیعت وجود دارند و هم در آزمایشگاه سنتز می‌شوند. با توجه به اهمیت این ترکیبات از نظر خواص بیولوژیکی و نیز کاربردهای صنعتی، کشاورزی و دارویی هرکدام از دسته ترکیبات هتروسیکل طبیعی و سنتزی به طور جداگانه مورد مطالعه قرار می‌گیرد. نکته آخر اینکه

1. Homocyclic
2. Heterocyclic

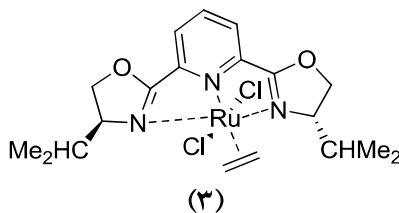
۳ مبانی شیمی هتروسیکل

یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می‌توان ساختار آن‌ها را برای دستیابی به اهداف مورد نظر ماهرانه تغییر داد.

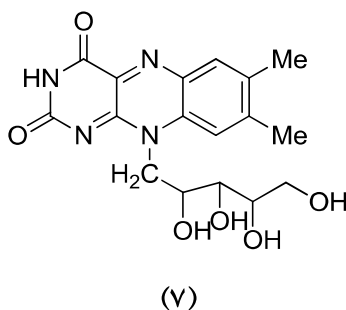
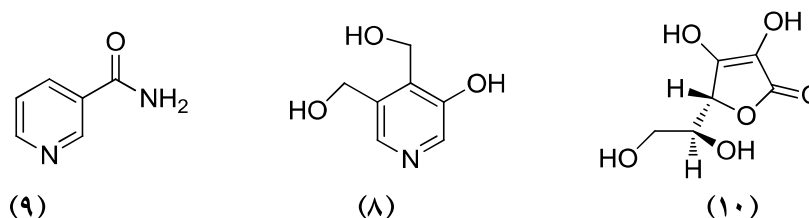
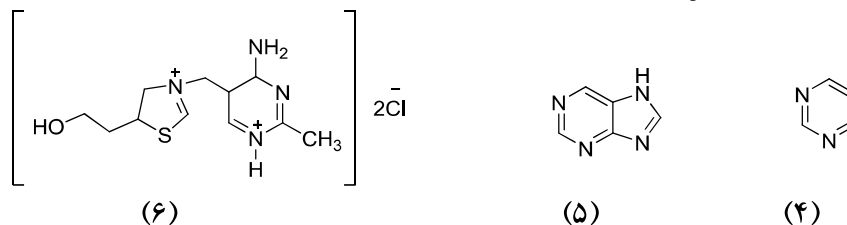
بسیاری از هتروسیکل‌ها که روی هم رفته دارای تشابهاتی هستند را می‌توان در یک گروه ساختمانی قرار داد، اما اختلافات عمده‌ای درون هر گروه وجود دارد. چنین اختلافاتی شامل اختلاف در خاصیت اسیدی یا بازی، اختلاف در قابلیت حمله توسط هسته دوست‌ها و الکترون‌دوست‌ها و قطبیت می‌باشد. همچنین تغییرات ساختاری ممکن است شامل جابجایی یک هترو اتم با هترو اتم دیگر در یک حلقه و موقعیت‌های متفاوت همان هترو اتم در داخل حلقه باشد. مثالی جالب از نحوه استفاده از هتروسیکل‌ها، بررسی روند تهیه یک قارچ‌کش فراگیر جدید (۱) می‌باشد. در تهیه این قارچ‌کش، علت وارد کردن پیریمیدین در این ساختار این است که ترکیب شماره (۲)، به‌عنوان یک ترکیب قارچ‌کش، بسیار چربی‌دوست است. انحلال‌پذیری در آب و انتقال ضد قارچ در درون گیاه توسط جایگزینی یک حلقه بنزن با یک حلقه هتروسیکل قطبی‌تر بهبود یافته است.



ترکیبات هتروسیکل امروزه اغلب به‌عنوان لیگاندهای فعال نوری و کمپلکس‌های ناشی از آنها، به‌صورت کاتالیزور در واکنش‌های سنتزی غیر متقارن عمل می‌کنند. برای مثال پیریدین دو استخلافی در کمپلکس فعال نوری روتنیوم (۳) نه تنها تجزیه دی‌آزو-استرها را کاتالیز می‌کند، بلکه سیکلوپروپان‌ها را قادر می‌سازد که با درجه بالایی از خلوص نوری جداسازی شوند.



ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده‌اند. بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم زنده می‌باشند. هر روزه یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء کلیدی در فرایندهای زیستی شناخته می‌شود. به عنوان مثال می‌توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم‌های پیریمیدین (۴) و پورین (۵) بوده و شرکت آنها در روند رونویسی (Replication) قطعیت یافته‌است. اجزای ضروری در ترکیب رژیم غذایی، یعنی تیامین، ویتامین ب ۱ (۶)، ریوفلاوین، ویتامین ب ۲ (۷)، پیریدوکسول، ویتامین ب ۶ (۸)، نیکوتینامید، ویتامین ب ۳ (۹) و اسید اسکوربیک، ویتامین ث (۱۰)، همگی ترکیبات هتروسیکل هستند.



بسیاری از داروها و عمده ترکیبات هتروسیکل دیگر که دارای کاربرد عملی

هستند، از منابع طبیعی (به علت سختی کار و مقادیر بسیار اندک آن) استخراج نشده، بلکه ساخته می‌شوند. البته می‌توان گفت اساس شیمی آلی به واقع در مطالعه ترکیبات طبیعی نهفته است، چراکه مواد پایه‌گذار طراحی بسیاری از ترکیبات مفیدی هستند که متعاقباً تکوین می‌یابند. به عنوان مثال کشف پی‌درپی عوامل ضد باکتریایی بر اساس ساختمان بتالاکتام پنی‌سیلین بوده است. بنابراین تعجب‌آور نیست که حجم عمده کارهای تحقیقاتی جاری به روش‌های سنتز و بررسی خصوصیات ترکیبات هتروسیکلی اختصاص یابد. رقابت بر سر کشف سیستم‌های جدید هتروسیکلی و شناخت خواص آن‌ها نیز انگیزه تحقیقات در این زمینه است. در فصل‌های بعد ساختار بسیاری از ترکیبات با کاربردهای مهم مورد مطالعه قرار می‌گیرد، سرعت کشف این ترکیبات شاهدهی برای تصدیق قدرت و کارایی این محدوده از شیمی آلی است.

۱-۲-۱- کارهای تحقیقاتی معمول روی ترکیبات هتروسیکل

امروزه کارهایی که روی هتروسیکل‌ها به صورت تحقیقاتی انجام می‌گیرد به طور خلاصه به شش دسته تقسیم می‌شود.

۱. استخراج از منابع طبیعی.
۲. سنتز ترکیبات هتروسیکل.
۳. بررسی خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی.
۴. بهبود روش‌های سنتزی حلقه‌ای شدن سنتی به کمک واکنش‌های تک مرحله‌ای با استفاده از کاتالیزورهای فلزی یا ترکیبات آلی فلزی.
۵. سنتز ترکیبات هتروسیکل طی واکنش‌های یک مرحله‌ای چندجزئی و سپس بازکردن حلقه حاصل، به منظور دستیابی به ترکیبات جدید که به عنوان مرجعی برای واکنش‌های دیگر قرار می‌گیرد.
۶. بررسی خواص مشتقات جدید.

۱-۳-۱- انواع ساختارهای عمومی هتروسیکل‌های آروماتیک

۱-۳-۱-۱- هتروسیکل‌های آروماتیک پنج عضوی

هتروسیکل‌های اشباع نشده مسطح که دارای پنج اتم باشند را می‌توان یک سیستم