

به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال: روشی کارآمد برای سنتز ترکیبات آلی نوین

محمدباقر تیموری*

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده پتروشیمی، صندوق پستی ۱۱۵-۱۴۹۶۵

ریحانه باژرننگ

ابهر، دانشگاه پیام نور ابهر، گروه شیمی

چکیده: حدواسط‌های دو یونی (دو قطبی) گونه‌هایی ناپایدار و بسیار واکنش پذیرند که در بسیاری از واکنش‌های آلی به صورت درجا ایجاد شده و در جریان واکنش با واکنش‌گرهایی دیگر به دام می‌افتند و فرآورده واکنش را تولید می‌کنند. روش‌های بسیاری برای ایجاد انواع گوناگون حدواسط‌های دو یونی معرفی شده است. یکی از متداول‌ترین روش‌ها، افزایش نوکلئوفیل‌های غیر پروتیک به آلکین‌های فعال است و حدواسطی که به این روش ایجاد می‌شود به حدواسط هویزگن شهرت دارد. از جمله نوکلئوفیل‌هایی که با حمله به آلکین‌های فعال، منجر به ایجاد حدواسط‌های هویزگن می‌شوند، ایزوسیانیدها هستند. در دو دهه اخیر مقاله‌های بسیاری با موضوع به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال توسط ترکیب‌های آلی مختلف منتشر شده است. در این مقاله‌ی مروری، جنبه‌های مختلف این مقاله‌ها به ویژه در ارتباط با نقش واکنش‌گرهای به دام اندازنده و مکانیسم عمل آنها با جزئیات بیشتر مورد بحث واقع می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آلکین فعال، ایزوسیانید، حدواسط دو یونی، حدواسط هویزگن، واکنش چندجزیی.

KEY WORDS: Activated alkyne, Isocyanide, Zwitterionic intermediate, Huisgen intermediate, Multicomponent reaction.

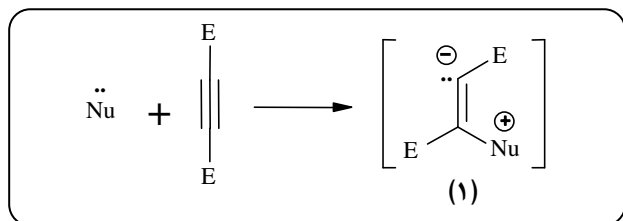
مقدمه

نیاز روز افزون جوامع بشری به فرآورده‌های جدید و با کارایی‌های نوین و مؤثرتر و نیز پیچیده‌تر شدن لحظه به لحظه این نیازها، هم شیمیست‌ها و هم صنایع شیمیایی را به یافتن و ساخت فرآورده‌های متنوع‌تر و کارآمدتر وامی‌دارد. حال در این مسیر رو به تکامل،

در عصر حاضر، ارتقای چشمگیر کیفیت زندگی بشر مرهون پیشرفت حیرت انگیز همه زمینه‌های شناخته شده دانش است. در این بین شیمی آلی به‌عنوان بخش مهمی از دانش شیمی، سهم به‌سزایی در بهبود کیفی زندگی انسان امروزی داشته و دارد.

+E-mail: m.teimouri@ippi.ac.ir

*عهده دار مکاتبات



شکل ۱- تشکیل حدواسط هویزگن.

از این رو برای به دام اندازی آنها به طور عمده از ترکیب‌ها دچار فقر الکترون (به طور معمول ترکیب‌های اسیدی و الکتروفیل‌ها) استفاده می‌شود. در ادامه به بررسی مفصل‌تر فرآیند به دام اندازی حدواسط‌های هویزگن ایجاد شده از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال توسط ترکیبات اسیدی و الکتروفیل‌ها پرداخته می‌شود.

حد واسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال

مختصری درباره ایزوسیانیدها

به حسب سر و کار داشتن مداوم با گروه‌های عاملی متداول در شیمی آلی، در نگاه نخست منطقی به نظر می‌رسد که ترکیبی دارای کربن دو ظرفیتی را ناپایدار به حساب آورد. با این وجود، ایزوسیانیدها (ایزونیتریل‌ها) از معدود ترکیب‌های آلی هستند که علی‌رغم داشتن کربن دو ظرفیتی در ساختمان خود، بسیار پایدارند. از این رو رفتار شیمیایی گروه عاملی ایزوسیانو به طرز جالبی با گروه‌های عاملی متداول در شیمی آلی متفاوت است [۹]. به عنوان مهم‌ترین شاهد این ادعا به ذکر یکی از این تفاوت‌های شگفت‌انگیز اکتفا می‌شود.

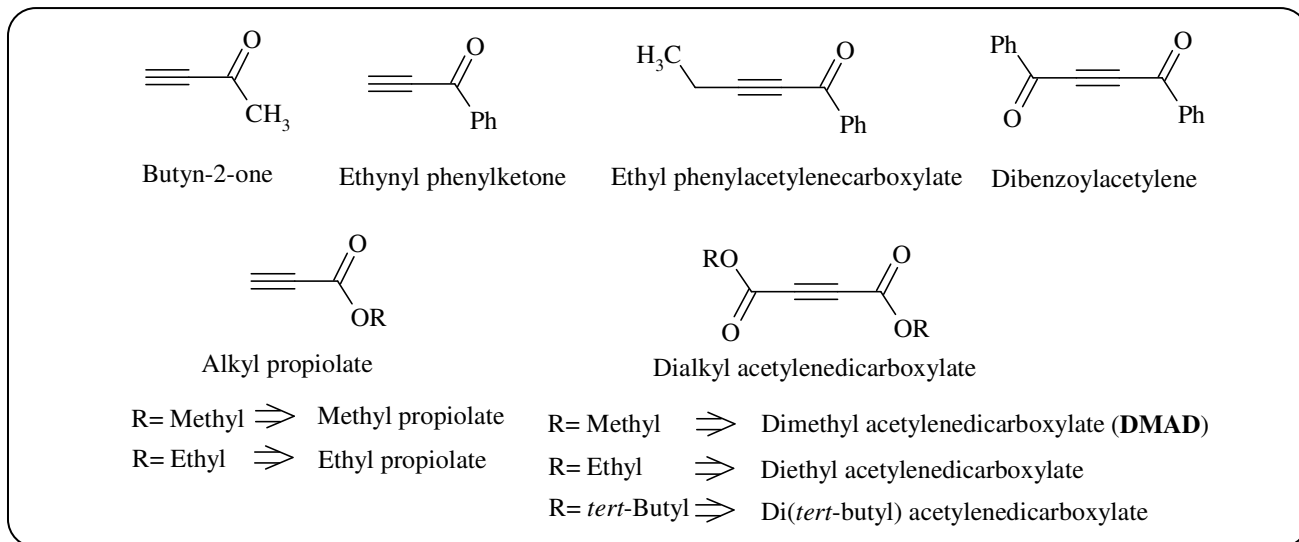
با توجه به شواهد تجربی و مطالعات اسپکتروسکوپی ساختار مولکولی ایزوسیانیدها به صورت هیبریدی از دو شکل رزونانسی (۲a) و (۲b) معرفی می‌شود [۱۰].

بر اساس نظریه پیوند ظرفیتی، کربن دو ظرفیتی گروه ایزوسیانو موجب بروز ماهیت دوگانه این گروه عاملی است. به عبارت دیگر کربن گروه ایزوسیانو با داشتن جفت الکترون ناپیوندی در اوربیتال هیبریدی sp خود می‌تواند همانند یک نوکلئوفیل عمل نماید و از سوی دیگر این کربن به علت داشتن دو اوربیتال p (و یا دو پیوند π ی قطبیده)، در نقش یک موضع الکتروفیل مستعد حمله نوکلئوفیل‌هاست [۱۰]. شاید بتوان گفت که از دیدگاه سنتزی مهم‌ترین ویژگی گروه عاملی ایزوسیانو، واکنش هم با نوکلئوفیل‌ها و هم الکتروفیل‌ها در کربن ایزوسیانو است.

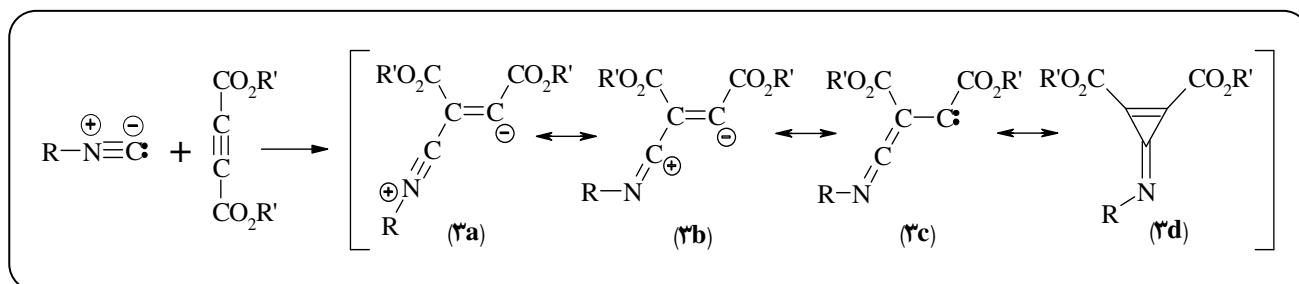
شیمیست‌های آلی با چالش‌های اساسی مواجه‌اند. یکی از مهمترین این چالش‌ها یافتن و ساخت ترکیب‌هایی است که ویژگی خاصی از آنها قابل انتظار است. از سویی دیگر یافتن روش‌های مؤثرتر برای دستیابی به یک ترکیب معین نیز از عمده‌ترین دغدغه‌های پژوهش‌گران در این زمینه است. برای نیل به این هدف، پژوهش‌گران از ابزارهای زیادی بهره می‌برند و یکی از این ابزارهای مهم - که به ویژه به تازگی بسیار مورد اقبال واقع شده است - به کارگیری استراتژی‌های چند جزیی در سنتزهای آلی است. این مقوله و شاخه‌های وابسته به آن در دهه اخیر رشد حیرت‌انگیزی داشته و در حل بسیاری از مسائل کارگشا بوده است و همچنان به سرعت رو به پیشرفت است.

حدواسط‌های دو قطبی

ظهور واکنش هویزگن با در اختیار قرار دادن روشی بی‌نظیر و قدرتمند برای سنتز هتروسیکل‌های پنج عضوی، نویدبخش عصر جدیدی در شیمی ترکیبات هتروسیکل شد [۱]. شاید بتوان اهمیت این واکنش در سنتز هتروسیکل‌های پنج عضوی را هم پایه‌ی واکنش دیلز - آلدِر در سنتز ترکیبات حلقوی شش عضوی دانست [۲]. امروزه ایجاد گونه‌های متنوع حدواسط‌های ۳،۱- دو قطبی و انجام واکنش‌های حلقه‌زایی آنها با سیستم‌های π مناسب (دو قطبی دوست‌ها) به صورت روشی بسیار متداول برای سنتز گسترده وسیعی از ترکیب‌های هتروسیکل درآمده است. این واکنش‌ها تحت عنوان "واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱- دو قطبی" معرفی می‌شوند. در پی موفقیت واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱- دو قطبی در سنتز ترکیب‌های متنوع، مفهوم‌های ایجاد و به دام اندازی حدواسط‌های دو یونی نیز مطرح شدند و به شکل چشمگیری مورد توجه واقع شدند. حدواسط‌های دو یونی به طور عمده از افزایش نوکلئوفیل‌ها به آلکین‌های فعال (آلکین‌های کم‌الکترون) به دست می‌آیند [۳]. نوکلئوفیل‌های گوناگون نظیر تری‌فنیل‌فسفین [۴]، هتروسیکل‌های نیتروژن دار مثل پیریدین، بنزوپیریدین‌ها، ایمیدازول‌ها، تiazول‌ها، بنزوتiazول‌ها و ... [۵]، آمین‌های نوع سوم [۶]، دی‌متیل‌سولفوکسید [۷] و ایزوسیانیدها [۸] برای تولید این حدواسط‌های دو یونی به کار گرفته شده‌اند. این حدواسط‌های دو یونی (حدواسط‌های هویزگن) (۱) گونه‌هایی ناپایدار و بسیار واکنش‌پذیر به شمار می‌آیند که همواره در جریان واکنش به صورت درجا ایجاد می‌شوند و قابلیت جداسازی و نگهداری را ندارند از این رو توسط ترکیب‌های مختلف به دام اندازی می‌شوند و با این روش به تولید ساختارهای بسیار متنوعی منجر می‌شوند. از آنجا که حدواسط‌های هویزگن در شمار گونه‌های غنی از الکترون قرار می‌گیرند



شکل ۴- ساختار مولکولی برخی از آلکین‌های فعال.



شکل ۵- ایجاد حدواسط هویزگن از حمله ایزوسیانیدها به استرهای استیلنی و ساختارهای رزونانسی مربوطه.

می‌توان رسید که مرحله مشترک در تمامی واکنش‌های به دام‌اندازی حدواسط ۴،۱- دوقطبی وینیل ایزونیتریلیوم با ترکیبات اسیدی این است که این حدواسط به محض تشکیل به دلیل این که یک مرکز کربانیونی دارد یک باز بسیار قوی محسوب می‌شود از این رو در حضور ترکیبات اسیدی در مرحله نخست طی یک واکنش اسید- باز یک یون پروتون (H^+) از ترکیب اسیدی موجود در ظرف واکنش جدا می‌کند با این کار خود به کاتیون وینیل ایزونیتریلیوم (۴) تبدیل می‌شود و ترکیب اسیدی را به باز مزدوجش تبدیل می‌کند. حال کاتیون وینیل ایزونیتریلیوم (۴) که یک گونه الکتروفیل است از مواضع متفاوتی از خود می‌تواند مورد حمله باز مزدوج ترکیب اسیدی (۵) قرار گیرد. از این مرحله به بعد برای ترکیبات اسیدی مختلف مسیرهای متفاوتی طی می‌شود که بررسی موردی برخی از آنها نکته‌های جالبی را در بر خواهد داشت.

در یکی از اولین گزارش‌ها در این زمینه، حدواسط دوقطبی هویزگن حاصل از واکنش آلکیل ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی

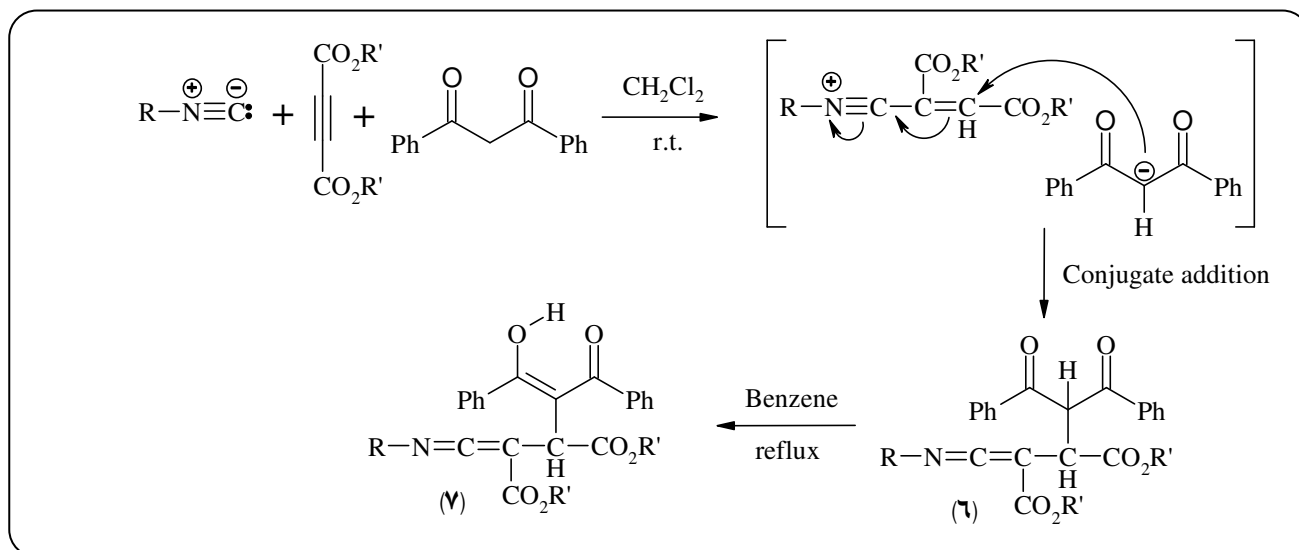
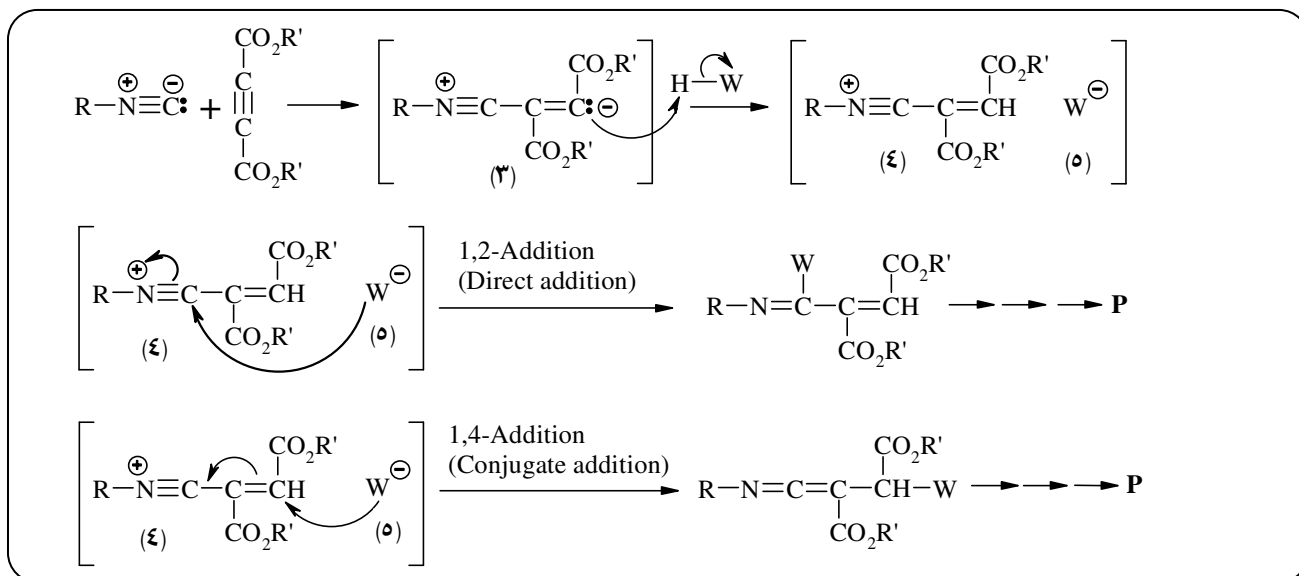
به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال

ویژگی نوکلئوفیلی ایزوسیانیدها موجب می‌شود که آنها به آسانی به آلکین‌های فعال طی یک افزایش مایکل (افزایش مزدوج یا افزایش ۴،۱-) اضافه شوند و حدواسط‌های فعال دوقطبی (۳) را تولید نمایند که نوعی از حدواسط‌های هویزگن هستند. این حدواسط‌ها به دلیل داشتن فرم‌های رزونانسی متعدد تا حدودی پایدارند (شکل ۵). در سال‌های اخیر مقاله‌های بسیاری در زمینه‌ی تولید و به دام‌اندازی این حدواسط‌های ۴،۱- دوقطبی منتشر شده است که در ادامه به بررسی تکمیلی اغلب آنها پرداخته می‌شود.

به دام اندازی حد واسط ۴،۱- دوقطبی وینیل ایزونیتریلیوم توسط ترکیبات اسیدی

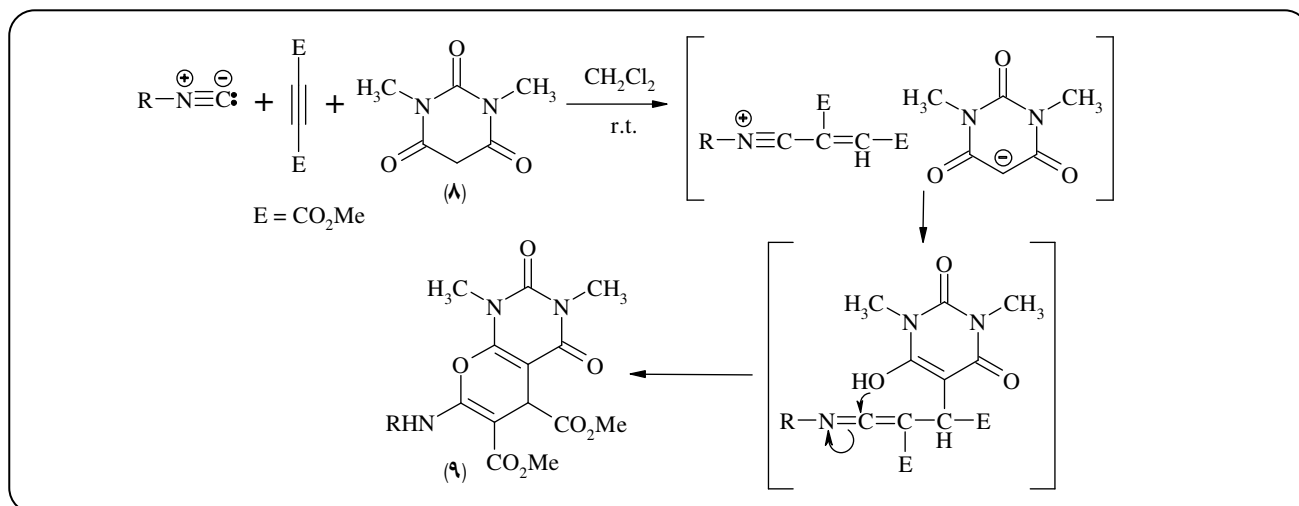
به دام اندازی توسط CH-اسیدها

با بررسی مقاله‌های منتشر شده در این زمینه به این نتیجه

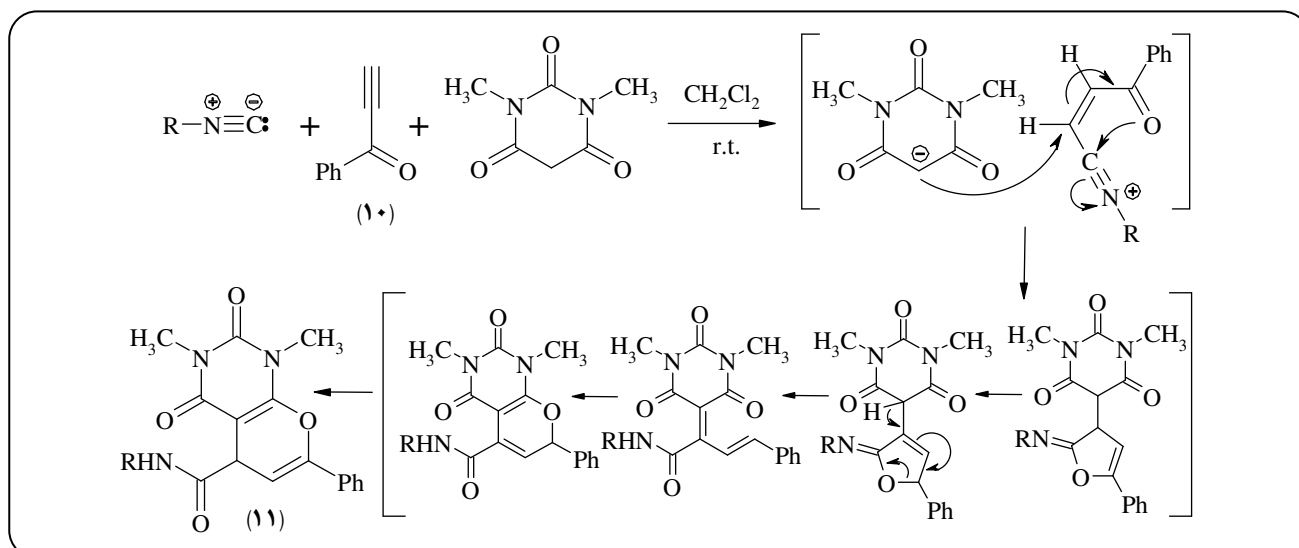


در مطالعه‌ای تکمیلی با استفاده از ۶،۲- دی‌متیل فنیل ایزوسیانید در این واکنش، هم محصول حاصل از افزایش مزدوج و هم محصول حاصل از افزایش مستقیم باز مزدوج CH- اسید با نسبت ۱:۱ به دست آمد [۱۹]. گروه مطالعه کننده در این کار با استفاده از تکنیک‌های NMR دینامیک (پویا) به اندازه‌گیری سد انرژی چرخشی حول پیوندهای C=C و C-N پرداختند. با به کارگیری ترکیب اتینیل فنیل کتون (۱۰) به جای DMAD در واکنش قبل، این بار از مسیری متفاوت با واکنش پیشین باز هم هتروسیکل‌های دوحلقه‌ای شامل ۴H- پیران جوش خورده (۱۱) به دست آمد [۲۰].

توسط ۳،۱- دی فنیل پروپان-۳،۱- دی اون به دام اندازی شد و کیتین ایمین‌های پراستخلاف (۶) را حاصل نمود. تلاش برای ایجاد حلقه پیرانی با بازروانی فرآورده‌های کیتین ایمینی در حلال بنزن تنها به ایجاد مشتق انولی (۷) کیتین ایمین اولیه منجر شد [۱۷]. در سال ۱۹۹۸ میلادی گزارش دیگری از به دام‌اندازی حدواسط حاصل از حمله ایزوسیانید به DMAD توسط CH- اسیدها منتشر شد. در آن کار واکنش میان این حدواسط ۴،۱- دوقطبی با ترکیب ۳،۱- دی‌متیل باربیتوریک اسید (۸) به عنوان CH- اسید به فرآورده‌های ۴H- پیران جوش خورده (۹) منجر شد [۱۸].



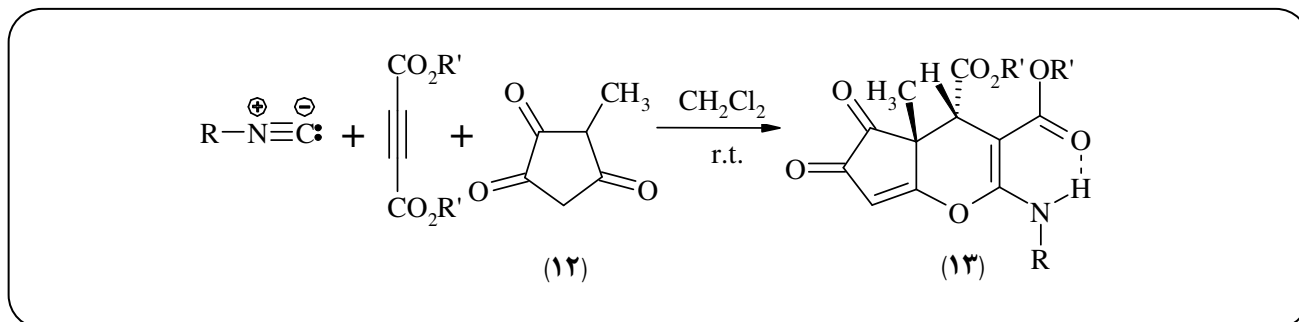
شکل ۸ - واکنش ایزوسیانیدها با DMAD در حضور ۱،۳-دی‌متیل باربیتوریک اسید.



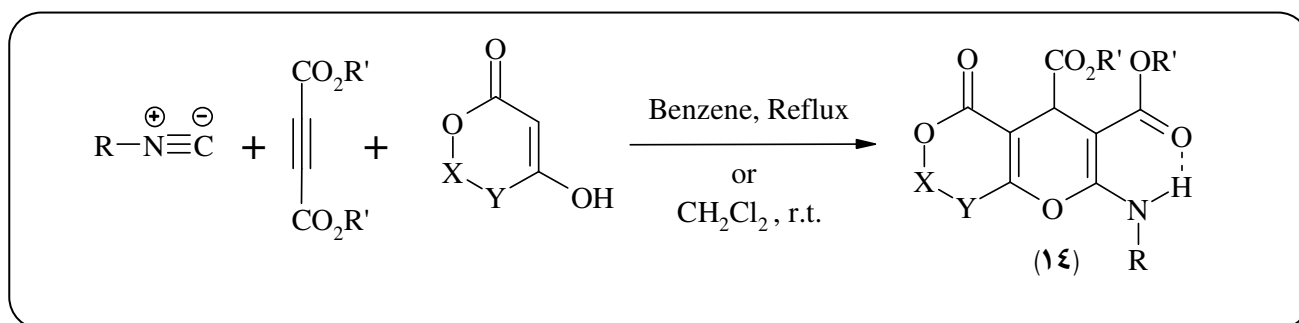
شکل ۹ - واکنش ایزوسیانیدها با اتینیل فنیل کتون در حضور ۱،۳-دی‌متیل باربیتوریک اسید.

به کارگیری دی‌آلکیل ۲- برمومالونات (۱۵) در نقش $-CH$ اسید در واکنش‌هایی مشابه، از مسیری تقریباً متفاوت با این واکنش‌ها، به ایجاد فراورده‌های ۲H-پیران-۲-اون (۱۶) منجر شده است [۲۴]. از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور (اتوکسی‌کربونیل‌متیل)تری‌متیل‌فسفونیوم برمید (۱۷) در حلال دی‌کلرومتان طی مدت ۲۴ ساعت فراورده‌های N-آلکیل-۲-تری‌فنیل فسفورانیلیدن گلوٹاراتریمید (۱۸) با بهره متوسط به دست آمده است [۲۵]. طی یک واکنش شبه چهار جزئی تک-ظرف میان ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی در حضور α -نیتررو استرهای (۱۹) در حلال دی‌کلرومتان

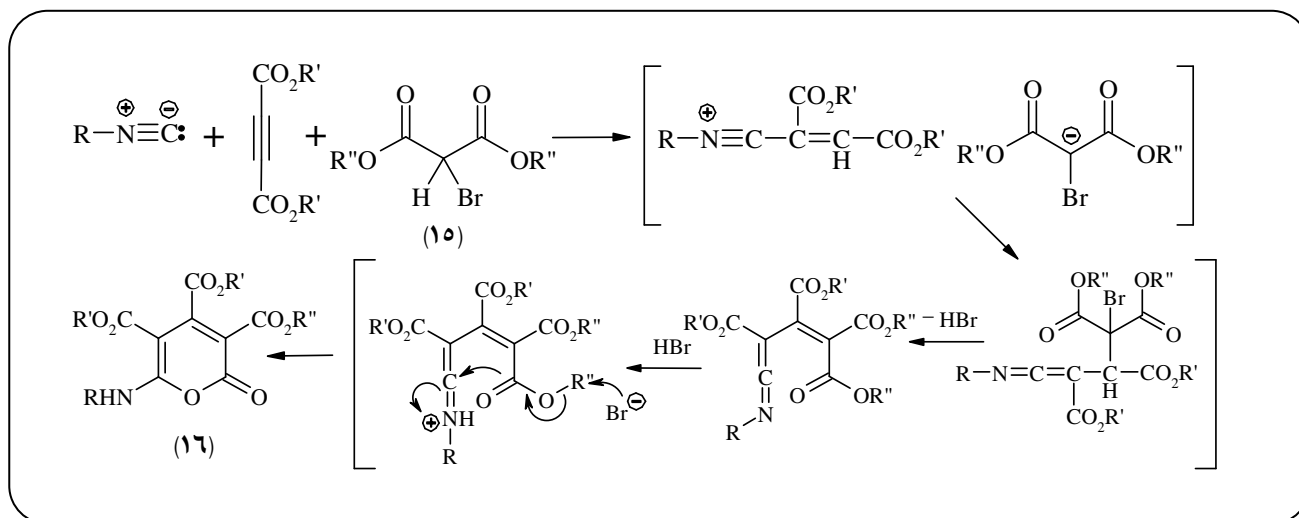
در ادامه کار، با استفاده از ترکیب ۳-متیل-سیکلوپنتان-۴،۲،۱-تری‌اون (۱۲) به عنوان $-CH$ اسید، سیستم‌های هتروسیکل جدیدی شامل حلقه‌های پیران جوش خورده (۱۳) به صورت فضا‌گزين سنتز شدند [۲۱]. زمانی که که در واکنش به دام اندازی این حواسط هویزگن از دیگر ترکیب‌های دارای متیلن فعال ($-CH$ - اسیدها) نظیر ۴-هیدروکسی کومارین، ۴-هیدروکسی-۶-متیل-پیرون [۲۲]، ۲-هیدروکسی-۱،۴-نفتوکینون، ۴-هیدروکسی-۱-متیل کینولینون و یا ۱-نفتول به کار گرفته شد فراورده‌های متنوعی دارای حلقه ۴H-پیران جوش خورده (۱۴) به دست آمدند [۲۳].



شکل ۱۰- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۳-متیل-سیکلوپنتان-۱،۲،۴-تری‌اون.



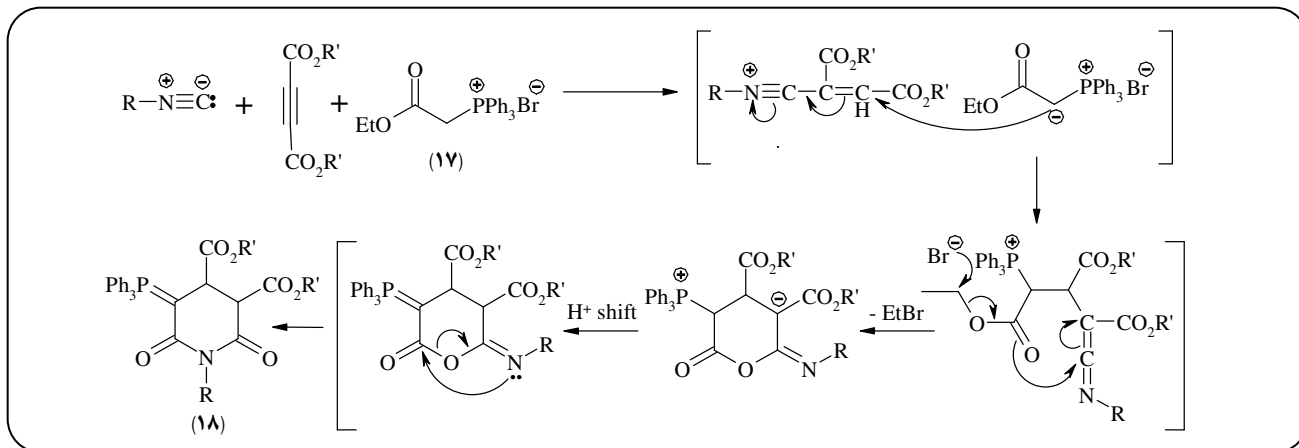
شکل ۱۱- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۴-هیدروکسی کومارین.



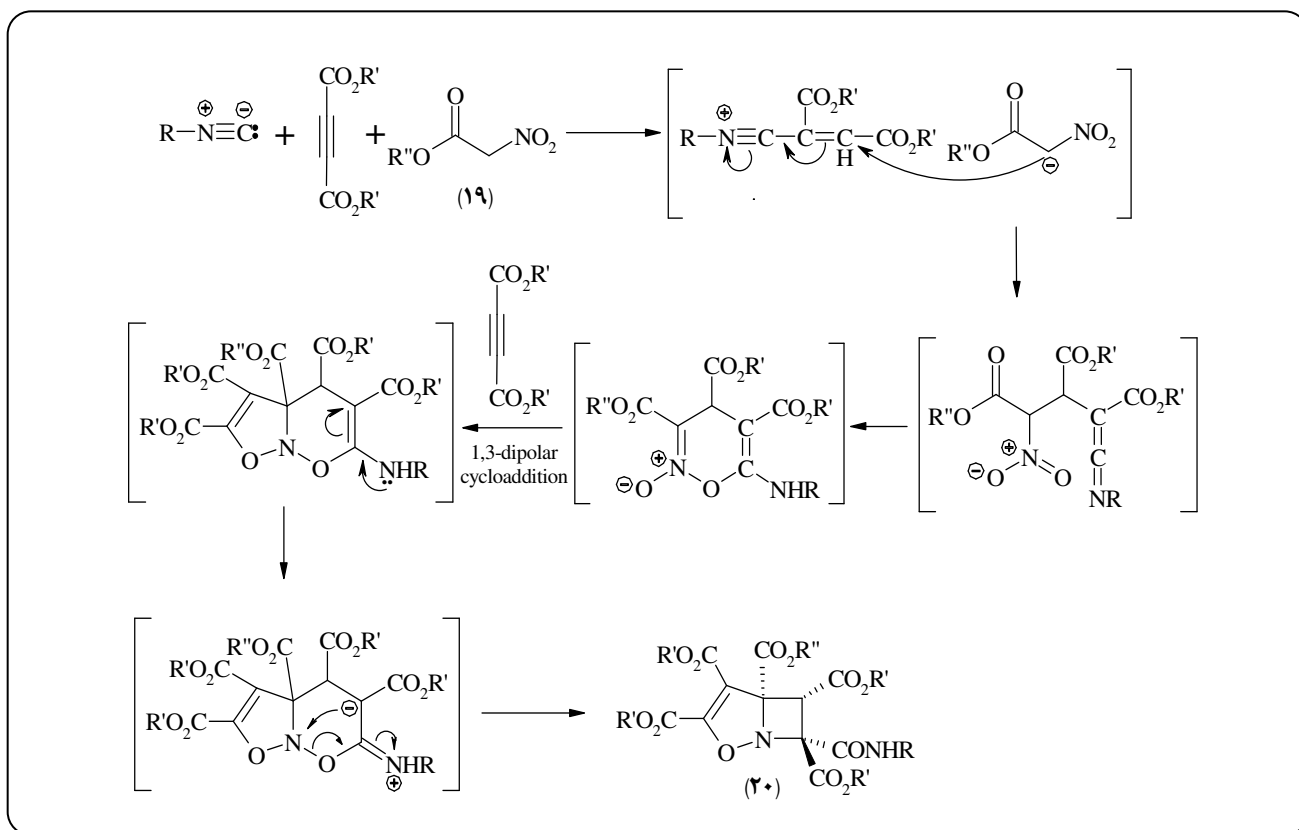
شکل ۱۲- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور دی‌آکیل ۲-برومالونات.

۵،۵ - دی‌متیل سیکلوهگزان - ۳،۱ - دی‌اون (دیمیدون) منجر به تولید فراورده‌های دو حلقه‌ای جوش خورده شامل سیستم ۴H-پیران (۲۱) با بهره‌های به نسبت بالا می‌شود. همچنین در همین مقاله گزارش شده که از واکنش بین برخی از ایزوسیانیدها مانند سیکلوهگزیل ایزوسیانید و یا بنزیل ایزوسیانید با DMDA و دیمیدون فراورده‌های (۲۲) به‌دست آمده از افزایش مستقیم (۲،۱- افزایش) ایجاد می‌شوند.

و در دمای اتاق فراورده‌های جالبی که دارای سیستم حلقوی جوش خورده‌ی ۲-اکسا - ۱- آزایی سیکلو [۰،۲،۳] هیت - ۳-ان (۲۰) بودند، به صورت کاملاً فضاگزين و با بهره‌های بالا سنتز شدند [۲۶]. در سال ۲۰۰۳ میلادی گزارش شده است [۲۷] که واکنش آلکیل ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور CH- اسیدهای نظیر سیکلوپنتان - ۳،۱- دی‌اون یا سیکلوهگزان - ۳،۱- دی‌اون و یا



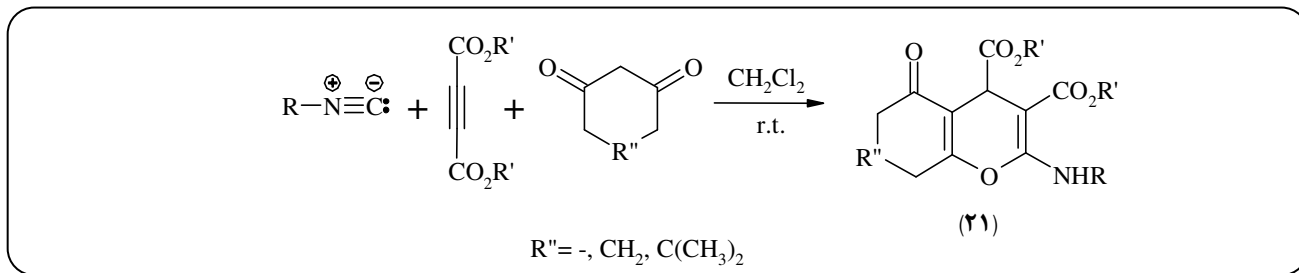
شکل ۱۳- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور (اتوکسی کربونیل متیل) تری متیل فسفونیوم برمید.



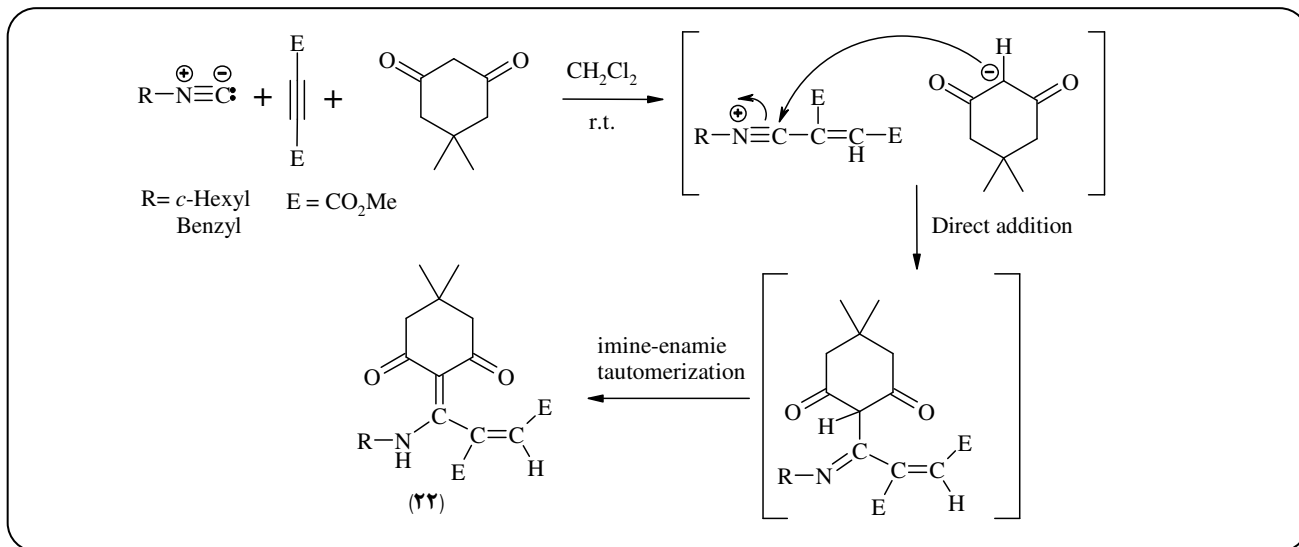
شکل ۱۴- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور α - نیترو استرها.

محیط می‌تواند به کاتیون وینیل ایزونیتریلیوم هم به صورت افزایش ۴،۱- حمله کند و هم افزایش ۲،۱- برخی واکنش‌ها تنها شامل افزایش مستقیم هستند و برخی دیگر نیز تنها از مسیر افزایش مزدوج عبور می‌کنند و گاهی نیز هر دو مسیر افزایشی طی می‌شود و محصولات هر دو نوع افزایش تولید می‌شود.

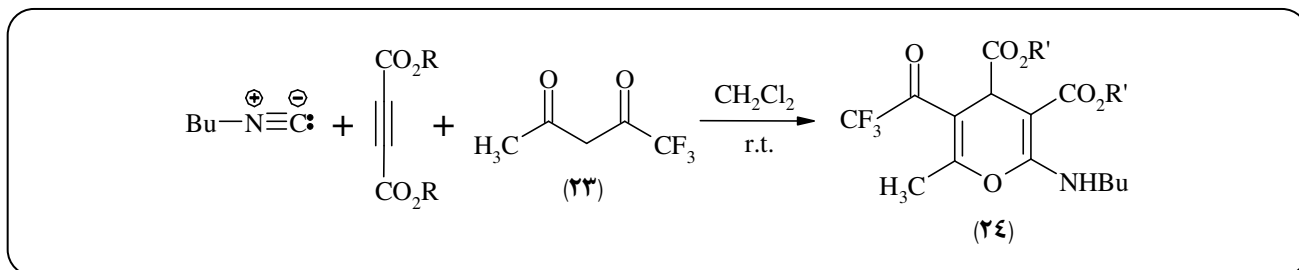
از واکنش ترشری - بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور ۱،۱،۱- تری‌فلوئوروپنتان ۲،۴- دی‌اون (۲۳) حلقه‌های پیرانی پراستخلاف و دارای استخلاف تری‌فلوئورومتیل (۲۴) به دست آمده است [۲۸]. همانطور که تا به اینجا اشاره شد آنیون حاصل از CH - اسید



شکل ۱۵- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور سیکلوآلکان-۱،۳- دی اون ها.



شکل ۱۶- مکانیسم واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور سیکلوآلکان-۱،۳- دی اون ها.



شکل ۱۷- واکنش ترشری- بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور ۱،۱،۱- تری فلوروپنتان-۲،۴- دی اون.

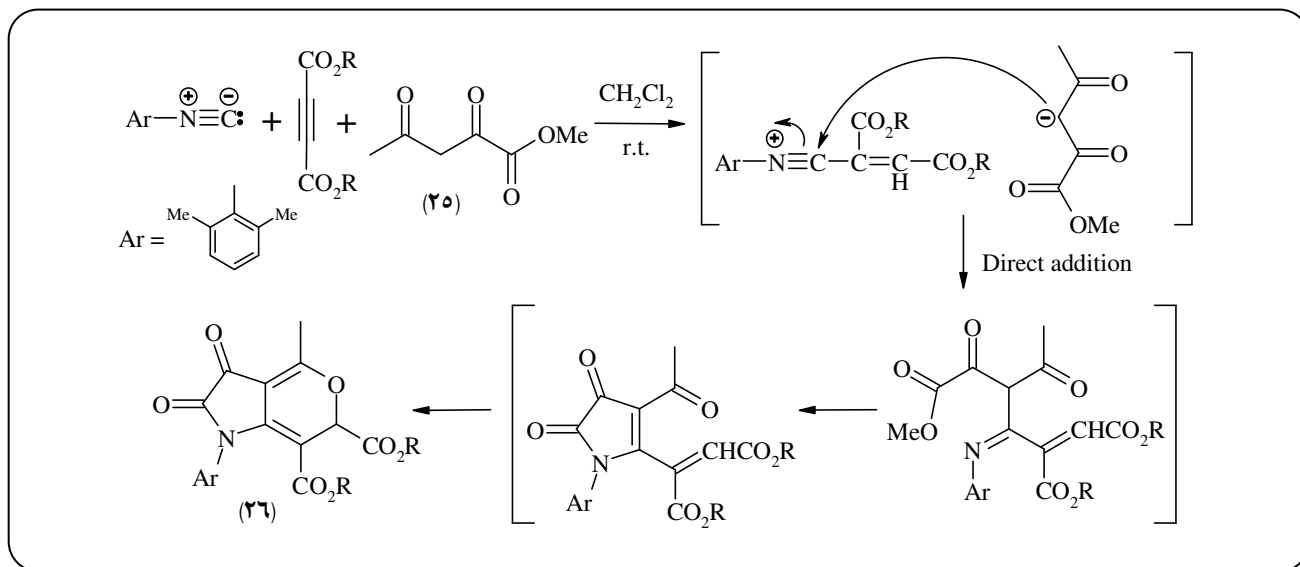
به دام اندازنده کاتیون وینیل ایزونیتریلیوم حاصل از حمله ترشری - بوتیل ایزوسیانید به استرهای استیلنی فرآورده‌های بوتن دی اوت پر استخلاف (۲۸) به صورت فضاگزين حاصل شده‌اند [۳۰].

گرچه تاکنون از به دام اندازی کاتیون وینیل ایزونیتریلیوم توسط CH - اسید ملدروم اسید گزارشی منتشر نشده است اما مشتق آلکیله شده آن یعنی ۵ - متیل ملدروم اسید (۲۹) در این کار موفق بوده و کیتین ایمین‌های استخلاف‌دار (۳۰) را تولید کرده است [۳۱].

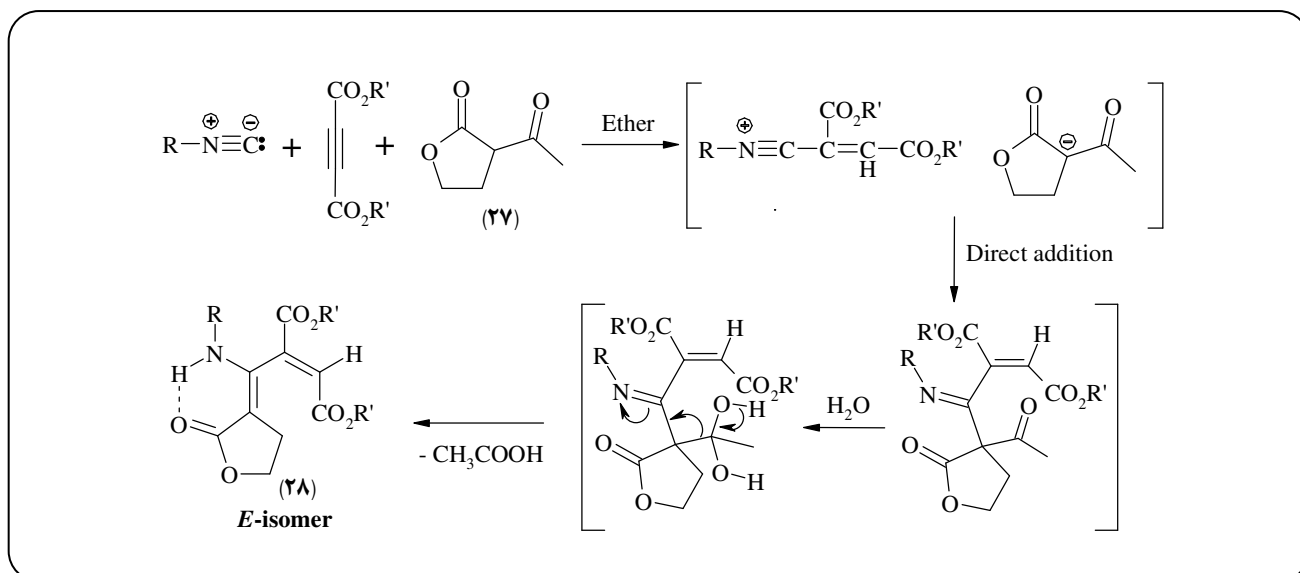
به عنوان مثالی از واکنشی که تنها از مسیر افزایش مستقیم به ایجاد محصول منجر شده می‌توان به واکنش بین ۶،۲ - دی‌متیل‌فیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور ترکیب CH - اسید متیل ۴،۲ - دی‌اکسوپنتانوات (۲۵) اشاره کرد [۲۹].

مکانیسم انجام این واکنش تا حدودی از واکنش‌های پیشین متفاوت است و در نهایت به ایجاد محصول دو حلقه‌ای دی‌اکسوپیرانوپیرول (۲۶) می‌انجامد.

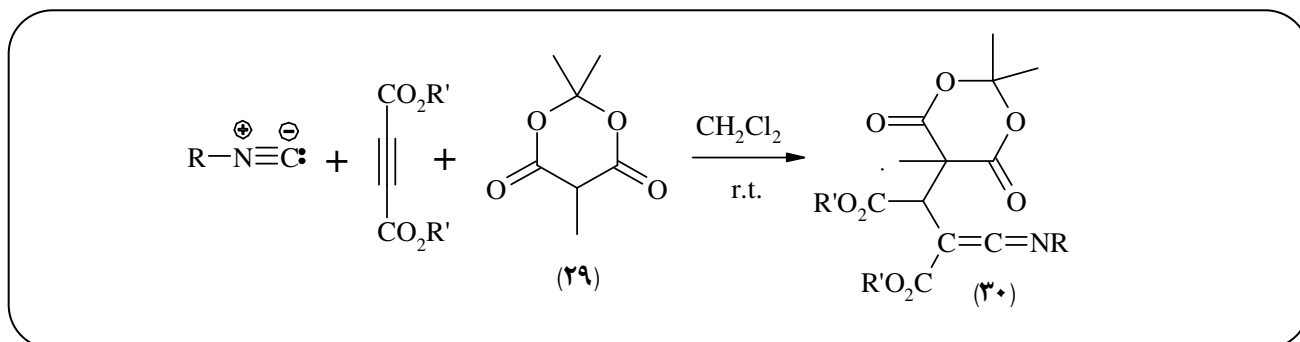
با استفاده از ۲- استیل بوتیرولاکتون (۲۷) به عنوان ترکیب



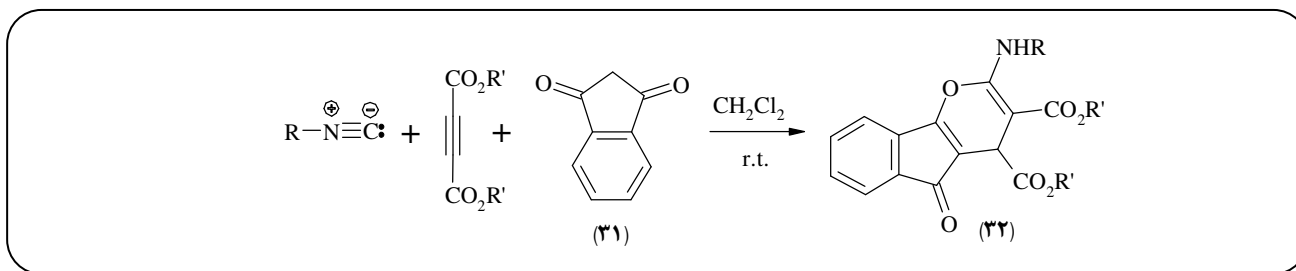
شکل ۱۸- واکنش آریل ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور متیل ۲،۴-دی اکسوپنتانوات.



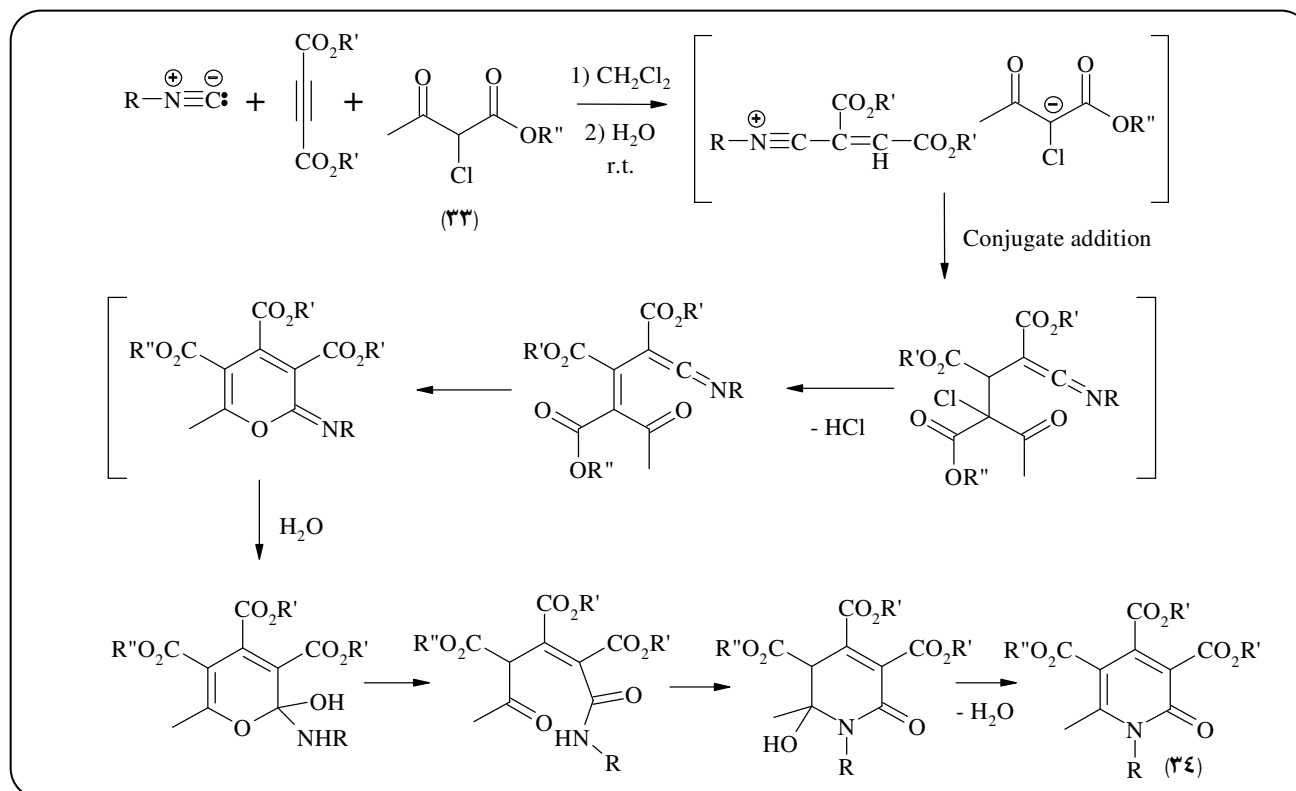
شکل ۱۹- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۲- استیل بوتیرولاکتون.



شکل ۲۰- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۵- متیل ملدروم اسید.



شکل ۲۱- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ایندان-۳،۱-دی‌اون.



شکل ۲۲- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور آلکیل ۲-کلرواستواتات ها.

به جای محصولات پیریدونی تنها محصولات ۱- آزادی ان (۳۵) با بهره‌های خوبی ایجاد شدند [۳۴].

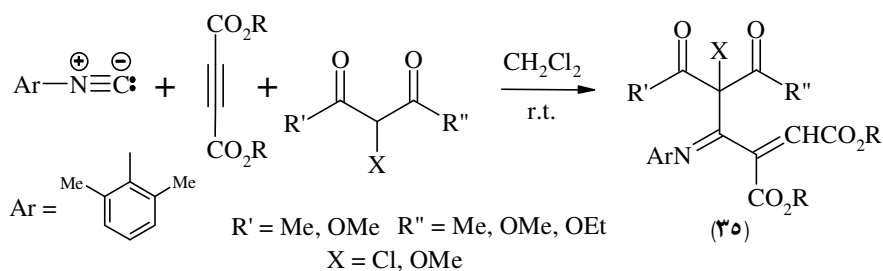
ترکیب دی‌متیل ۳،۱- استن‌دی‌کربوکسیلات (۳۶) نیز با حدواسط هویزگن وارد واکنش می‌شود [۳۵]. در این واکنش هم محصول افزایش مستقیم (۳۷) و هم محصول افزایش مزدوج (۳۸) به دست می‌آید.

خواص زیستی مشتقات فوروپیران جوش خورده (۴۰) [۳۶] اخیراً گروهی را بر آن داشت که ساختارهای مشابهی را با به دام‌اندازی حدواسط هویزگن با تترونیک اسید (۳۹) سنتز نمایند [۳۷]. مشتقات نوین پیرانوپیرازول دو حلقه‌ای (۴۲) نیز با تکیه بر

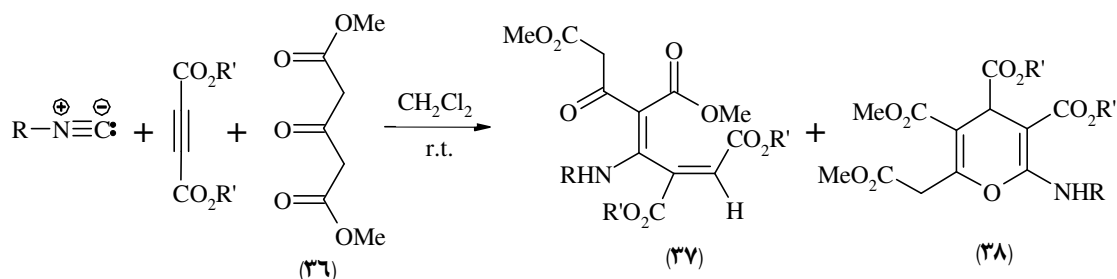
ترکیب ایندان - ۳،۱- دی‌اون (۳۱) نیز به عنوان یک - CH اسید فعال در به دام اندازی حدواسط هویزگن یاد شده موفق بوده و فراروده‌های ایندونیوپیران جوش خورده (۳۲) را با بهره‌های خوبی حاصل می‌کند [۳۲].

همچنین مشتقات آلکیل ۲- کلرواستواتات (۳۳) نیز برای به دام اندازی حدواسط دو یونی هویزگن حاصل از واکنش آلکیل ایزوسیانیدها با استرهای به کار گرفته شدند که به تولید هتروسیکل‌های پیریدونی (۳۴) منجر شده‌اند [۳۳].

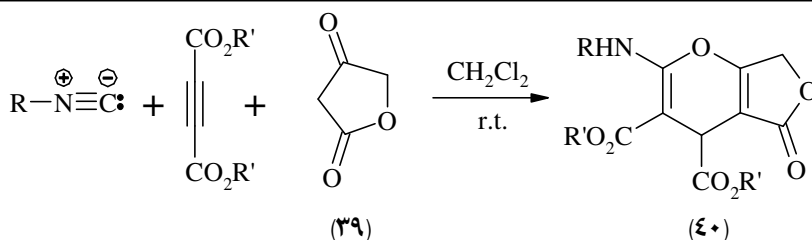
نکته جالب توجه در واکنش فوق‌الذکر اینست که با جایگزینی ۶،۲- دی‌متیل‌فیل ایزوسیانیید به جای آلکیل ایزوسیانیدها،



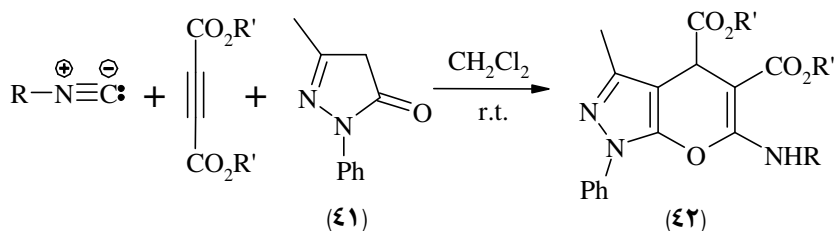
شکل ۲۳- واکنش ۲،۶-دی-متیل فنیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور آلکیل ۲-کلرواستواتات ها.



شکل ۲۴- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور دی-متیل ۳،۱-استن دی-کربوکسیلات.



شکل ۲۵- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور تترونیک اسید.

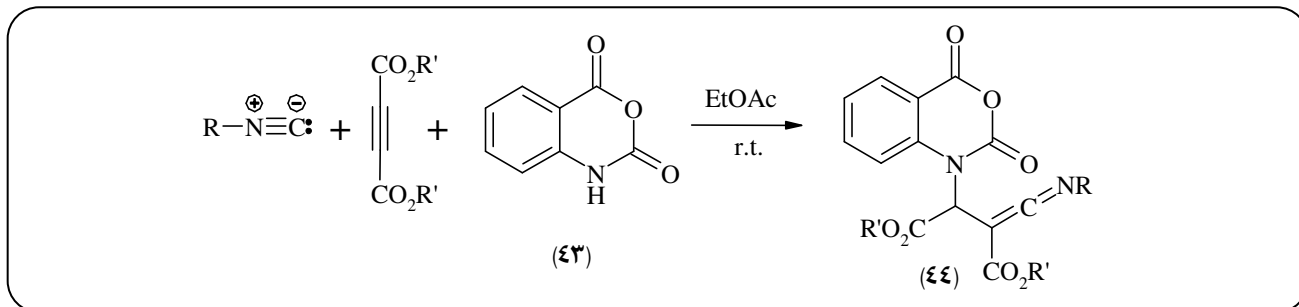


شکل ۲۶- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور متیل فنیل پیرازولون.

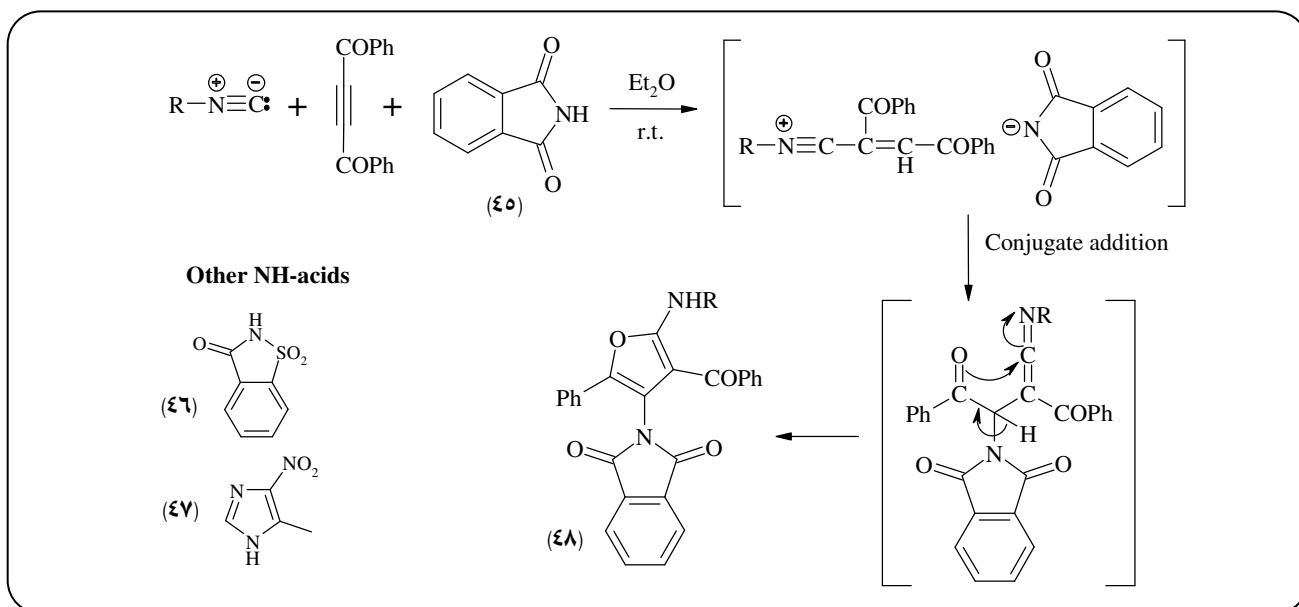
به دام اندازی توسط NH-اسیدها

نخستین گزارش از به دام اندازی حدواسط ۴،۱- دوقطبی وینیل ایزونیتربلیوم توسط NH-اسیدها در سال ۲۰۰۳ میلادی منتشر شد [۳۹].

همین استراتژی با استفاده از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور CH-اسید متیل فنیل پیرازولون (۴۱) در دمای محیط و در حلال دی کلرومتان اخیراً سنتز شدند [۳۸].



شکل ۲۷- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ایزاتوییک انیدرید.



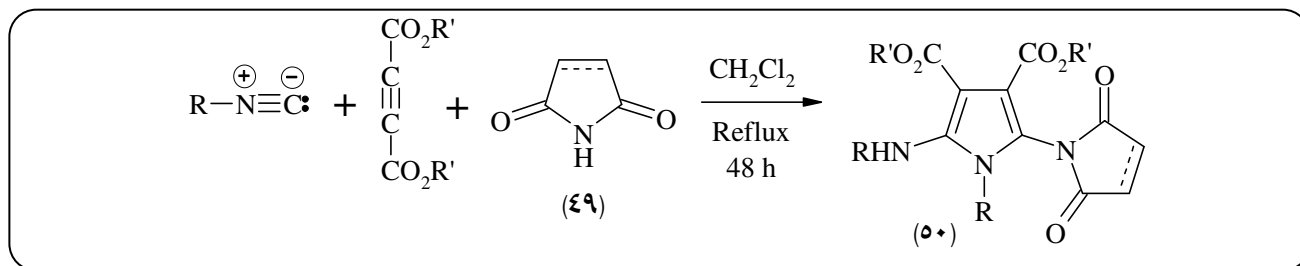
شکل ۲۸- واکنش ایزوسیانیدها با دی بنزوئیل استیلن در حضور فتالیمید.

بسیار جزئی به طور حتمی رفتارهایی مشابهی را در پی نخواهند داشت مثال‌های بسیاری در این مورد می‌توان ارائه نمود که در بسیاری موارد تغییرهای جزئی در ساختار یکی از واکنش‌دهنده‌ها مسیر کلی واکنش اولیه را تغییر داده است. برای نمونه می‌توان به موارد بسیاری که پیش‌تر از جایگزینی CH - اسیدها که به فراورده‌های گوناگونی منجر شده‌اند و یا حتی جایگزینی آلکیل ایزوسیانیدها با آریل ایزوسیانیدها که هر یک فراورده‌هایی متفاوت از دیگری را حاصل نموده‌اند را ارایه کرد. یک مثال بسیار بارز از این مورد را می‌توان جایگزینی سوکسین‌ایمید و یا مالیمید (۴۹) به جای فتالیمید و استرهای استیلنی به جای دی‌بنزوئیل استیلن در واکنش بالا ذکر کرد. با اعمال این تغییر به ظاهر جزئی در واکنش مسیر انجام واکنش به کلی متحول شده است و فراورده‌های ۲- آمینوپیرول پرستخلاف (۵۰) طی یک واکنش شبه چهار جزئی به جای آمینوفوران‌های پرستخلاف به دست آمدند [۴۱].

در این کار از ایزاتوییک انیدرید (۴۳) در حلال اتیل استات برای به دام اندازی استفاده شد و کیتین ایمینهای پرستخلاف نوین (۴۴) سنتز شدند.

در واکنشی دیگر حدواسط هویزگن حاصل از واکنش آلکیل ایزوسیانیدها با ترکیب دی‌بنزوئیل استیلن به وسیله NH - اسیدهایی مانند فتالیمید (۴۵)، ساخارین (۴۶) و ۴- متیل - ۵ - نیتروایمیدازول (۴۷) منجر به تولید فوران‌های پرستخلاف (۴۸) شد [۴۰]. به کارگیری استرهای استیلنی به جای دی بنزوئیل استیلن ناموفق بود و فراورده قابل شناسایی به دست نیامد.

عمده‌ترین ایرادی که به شمیست‌های آلی گرفته می‌شود این است که چرا در کارهایشان تغییرهای بسیار جزئی اعمال می‌کنند و نتیجه حاصل را که گاهی نیز مشابه کار اولیه است در گزارش جدیدی منتشر می‌کنند؟ شاید مناسب‌ترین پاسخ به این ایراد این باشد که همین تغییرهای



شکل ۲۹- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور سوکسین‌ایمید یا مالیمید.

حدواسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی بهره می‌گیرد و طی مکانیسمی جالب به ایجاد فراورده‌های ایمیدازولواکسازین (۶۶) منجر می‌شود [۴۷].

فتال‌هیدرازید (۶۷) یک ترکیب جالب با دو هیدروژن به نسبت اسیدی است. از این ترکیب نیز برای به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی استفاده شد [۴۸]. از این واکنش فراورده‌های پیرازولوفتالازین (۶۸) با بهره‌های مناسبی حاصل شده است.

مشابه واکنش فوق با مشتقات N - آریل یورازول (۶۹) رخ می‌دهد. این ترکیبات حدواسط هویزگن را به دام می‌اندازند و فراورده‌های پیرازولوتری‌آزول (۷۰) را با بهره‌های خوبی در دمای اتاق حاصل می‌کنند [۴۹].

همچنین گزارش شده است که واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور مشتقات هیدانتوئین (۷۱) به ایجاد فراورده‌های کیتین‌ایمینی (۷۲) ختم می‌شود [۵۰].

آیزاتین (۷۳) با داشتن یک هیدروژن اسیدی در به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از افزایش ایزوسیانیدها به دی‌بنزوئیل‌استیلین موفق بوده و فوران‌های پرستخلاف (۷۴) را تولید می‌کند [۵۱]. مکانیسم این واکنش همانند به دام اندازی حدواسط هویزگن توسط فتالیامید است که پیش‌تر گفته شده است. این واکنش با استرهای استیلنی منجر به ایجاد محصول قابل شناسایی نمی‌شود.

ترکیب‌های ۶،۲- دی‌اکسوهگزا‌هیدروپیریمیدین (۷۶) از به دام‌اندازی حدواسط هویزگن حاصل از حمله ایزوسیانیدها به استرهای استیلنی توسط N',N - دی‌متیل‌اوره (۷۵) در محلول آبی گلوکز ۱ مولار حاصل شده‌اند [۵۲].

اخیراً از مشتقات N - (۲- پیریدیل)‌آمید (۷۷) در به دام‌اندازی حدواسط حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی استفاده شده است و از طریق مکانیسمی جالب فراورده‌های پیریدوپیریمیدین (۷۸) با بهره‌های بالایی در دمای محیط تهیه شدند [۵۳].

نکته قابل توجه در مورد این واکنش این است که حتی رفتار ایزوسیانیدها نیز در این واکنش یکسان نیست. یعنی سیکلوهگزیل ایزوسیانید و ۶،۲- دی‌متیل‌فیل ایزوسیانید که ازدحام فضایی کمی دارند طی یک واکنش شبه چهار جزیی فراورده‌های ۲- آمینوپیرول را حاصل می‌کنند در صورتی که ترشری - بوتیل ایزوسیانید که شامل گروه پرازدهام ترشری - بوتیل است طی یک واکنش سه جزیی کیتین‌ایمین پرستخلاف (۵۱) را تولید می‌کند. مکانیسم پیشنهادی برای تولید این محصولات در شکل ۳۰ ارائه شده است.

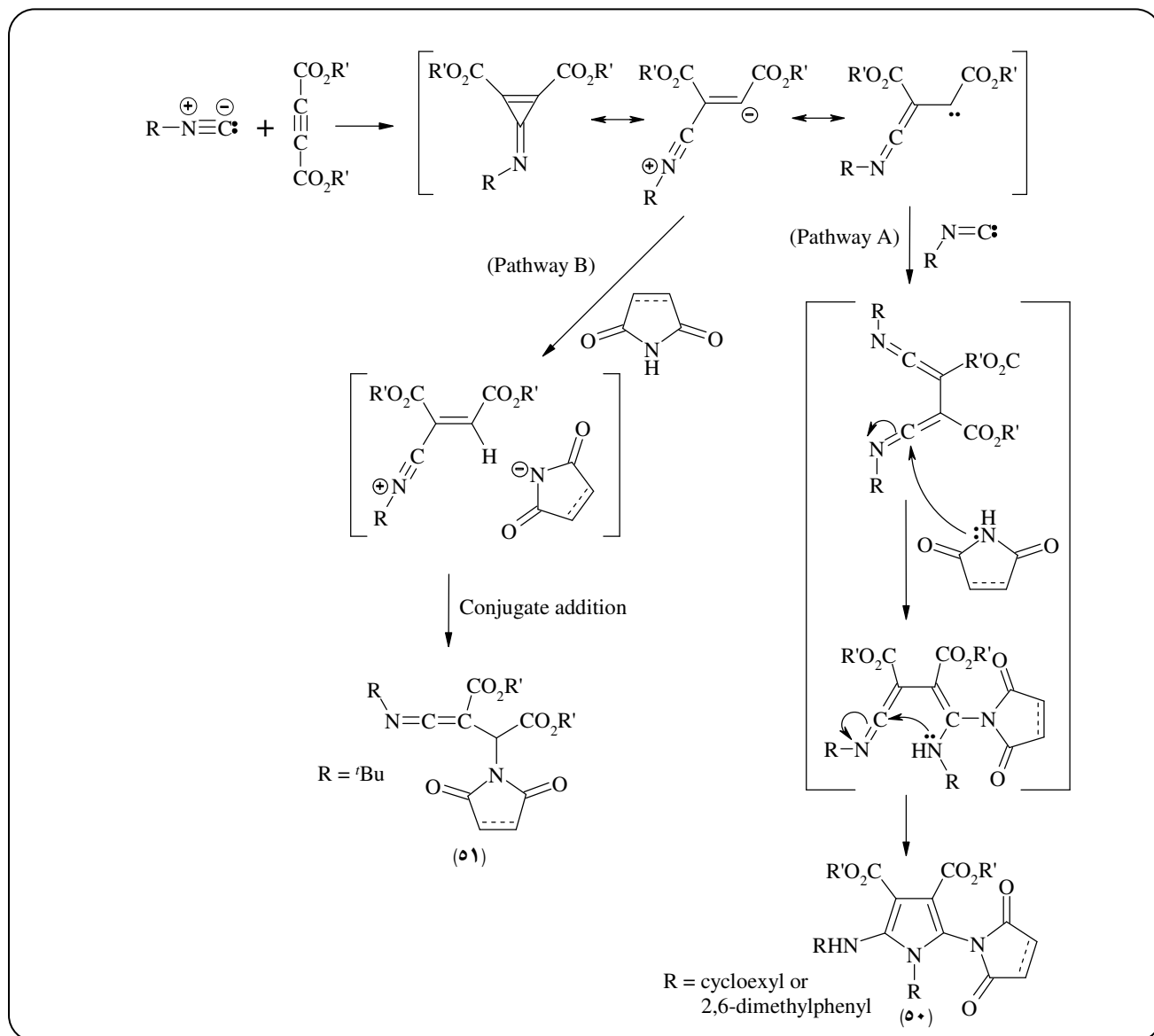
با به کارگیری N - آریل ۲،۲- تری‌کلرواستامید (۵۲) به عنوان NH - اسید برای به دام اندازی حدواسط هویزگن ترکیبات کیتین‌ایمینی (۵۳) حاصل شده است [۴۲].

کاربازول (۵۴)، ایندول (۵۵) و پیرول (۵۶) - NH اسیدهای دیگری هستند که در به دام اندازی حدواسط هویزگن به کار گرفته شده‌اند [۴۳]. در این واکنش مخلوطی از فراورده‌های به‌دست آمده از افزایش مستقیم (۵۷) و همچنین افزایش مزدوج (۵۸) تولید شده است.

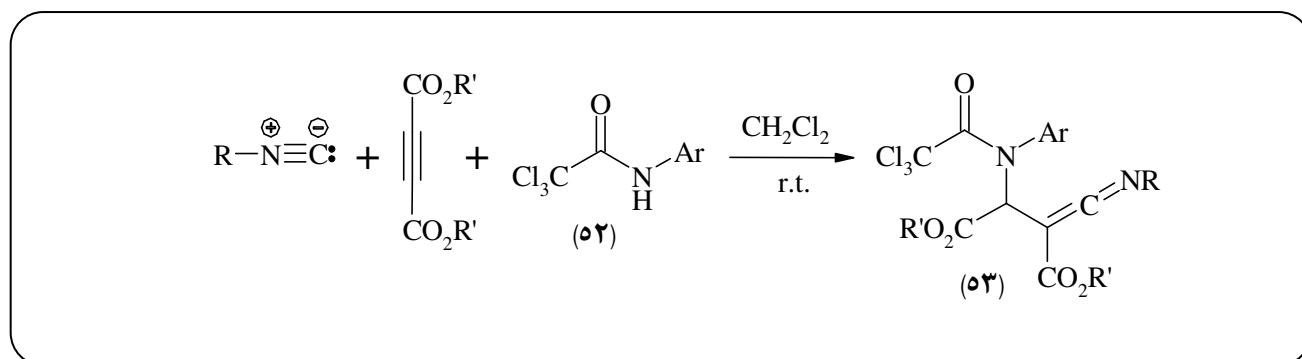
واکنش ترشری - بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور ترکیب‌های آلکیل ۲- آریل‌آمینو - ۲- اکسو - استات (۵۹) در حلال دی‌کلرومتان منجر به تولید مشتقات کیتین‌ایمینی (۶۰) شده است [۴۴]. ترکیب ۴،۲- دی‌هیدرو - ۳H - پیرازول - ۳ - اون (۶۱) ترکیبی است که هم NH - اسید و هم CH - اسید به شمار می‌آید. این ترکیب در واکنش با ایزوسیانیدها در حضور استرهای استیلنی از هر دو ویژگی اسیدی خود بهره می‌گیرد و طی مکانیسمی جالب فراورده‌های پیرازولوپیرازول (۶۲) حاصل می‌کند [۴۵].

از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور دی‌آسیل‌هیدرازین‌های (۶۳) در حلال استن مشتقات پیرازولی پرستخلاف (۶۴) با بهره‌های بالایی به دست آمد [۴۶].

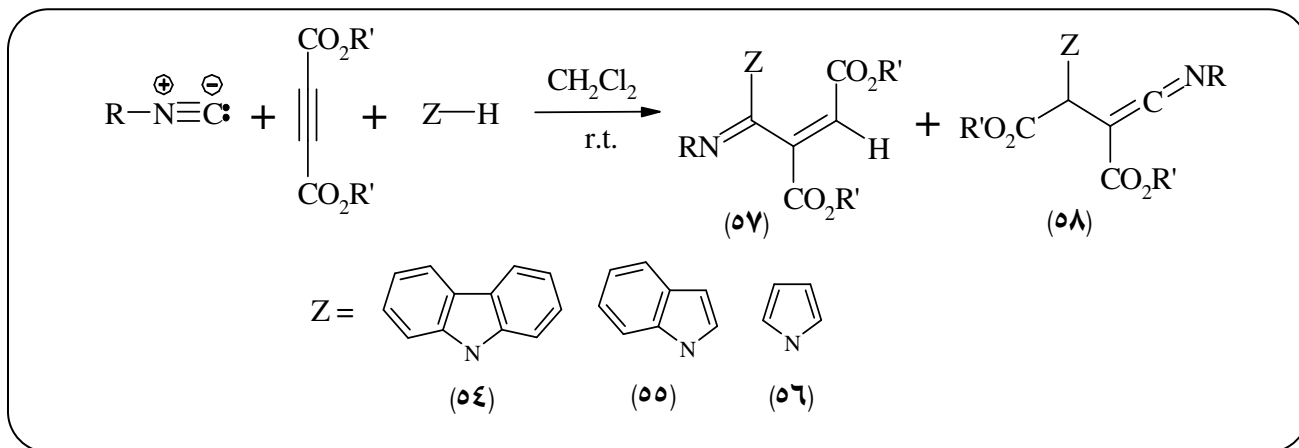
ترکیب ۵،۴- دی‌فیل - ۳،۱- دی‌هیدرو - ۲H - ایمیدازول - ۲ - اون (۶۵) دارای دو NH - اسیدی است که از هر دوی آنها در به‌دام‌اندازی



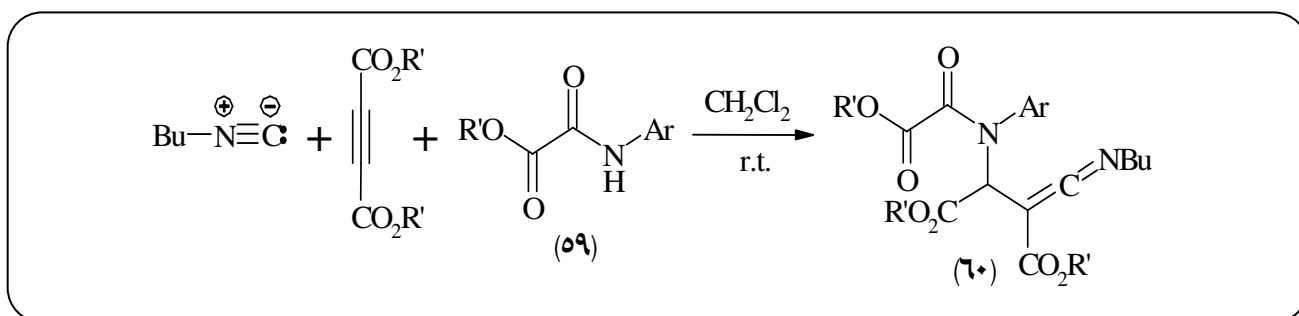
شکل ۳۰- مکانیسم واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور سوکسین‌ایمید یا مالیمید.



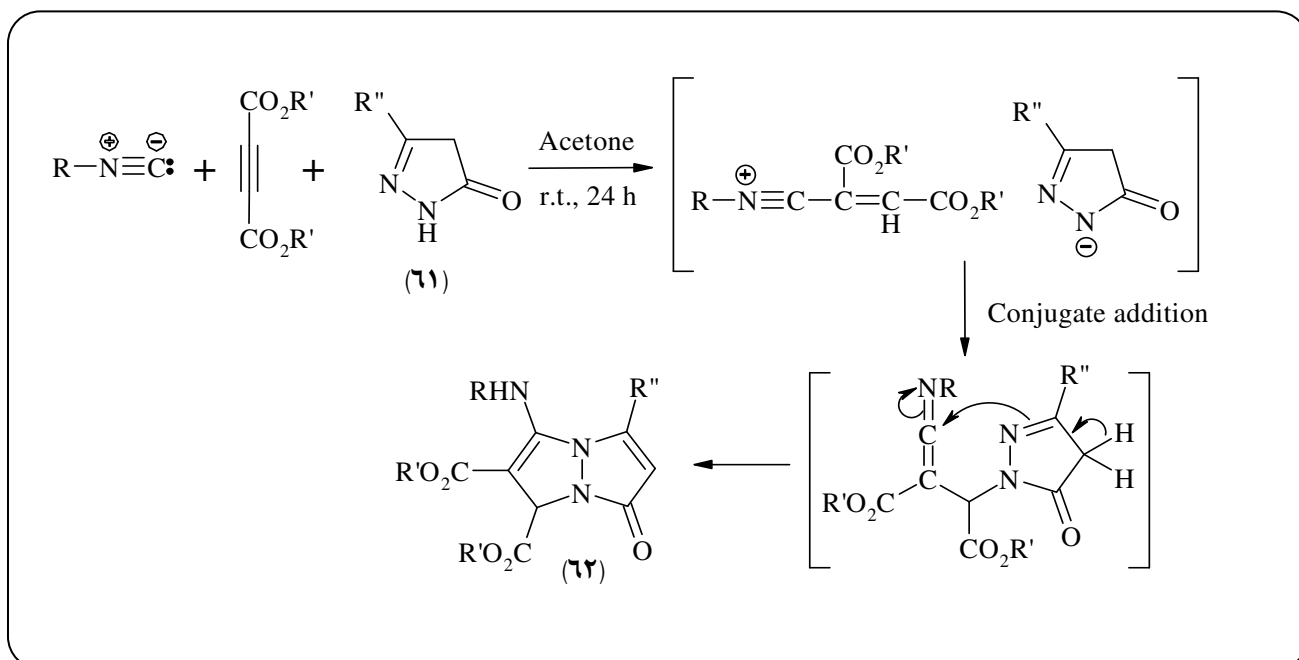
شکل ۳۱- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور N -آریل-۲،۲،۲-تری‌کلرواستامید.



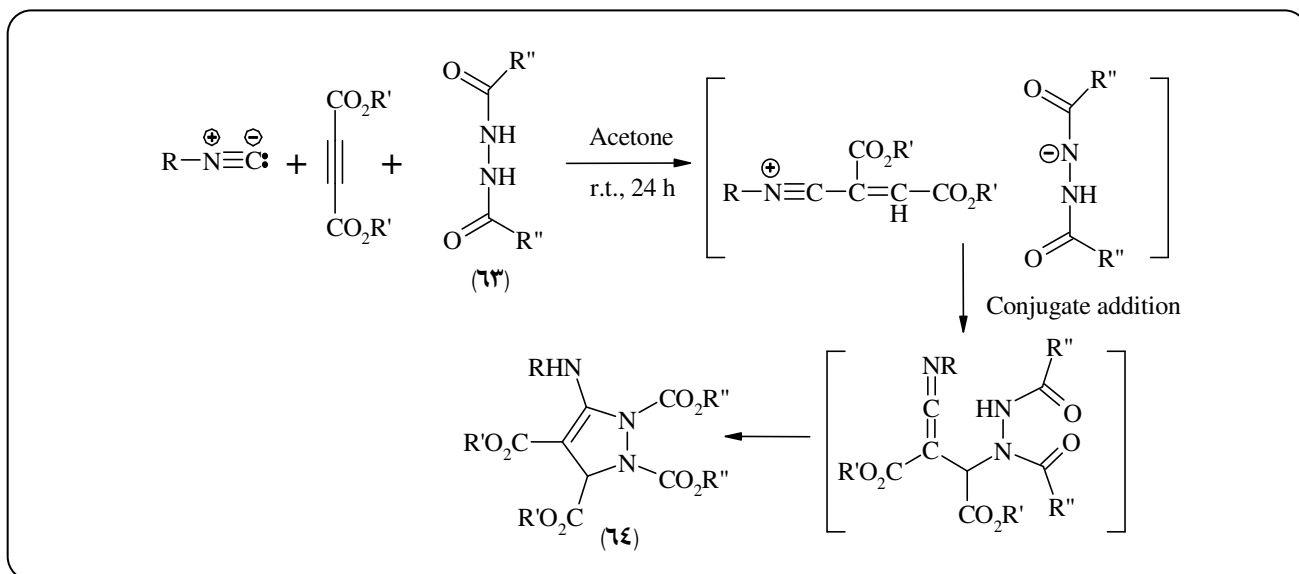
شکل ۳۲- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور کاربازول، ایندول یا پیرول.



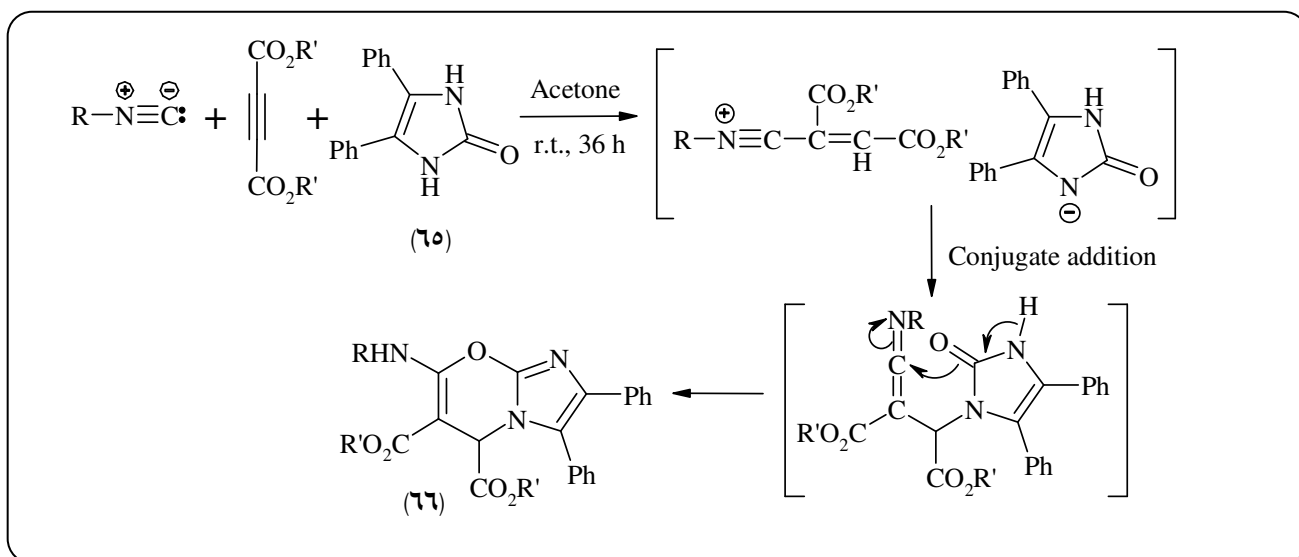
شکل ۳۳- واکنش ترشری-بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور آلکیل ۲-آریل آمینو-۲-اکسو-استات ها.



شکل ۳۴- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۲،۴-دی هیدرو-۳H-پیرازول-۳-اون.



شکل ۳۵- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور دی‌آسیل‌هیدرازین‌ها.

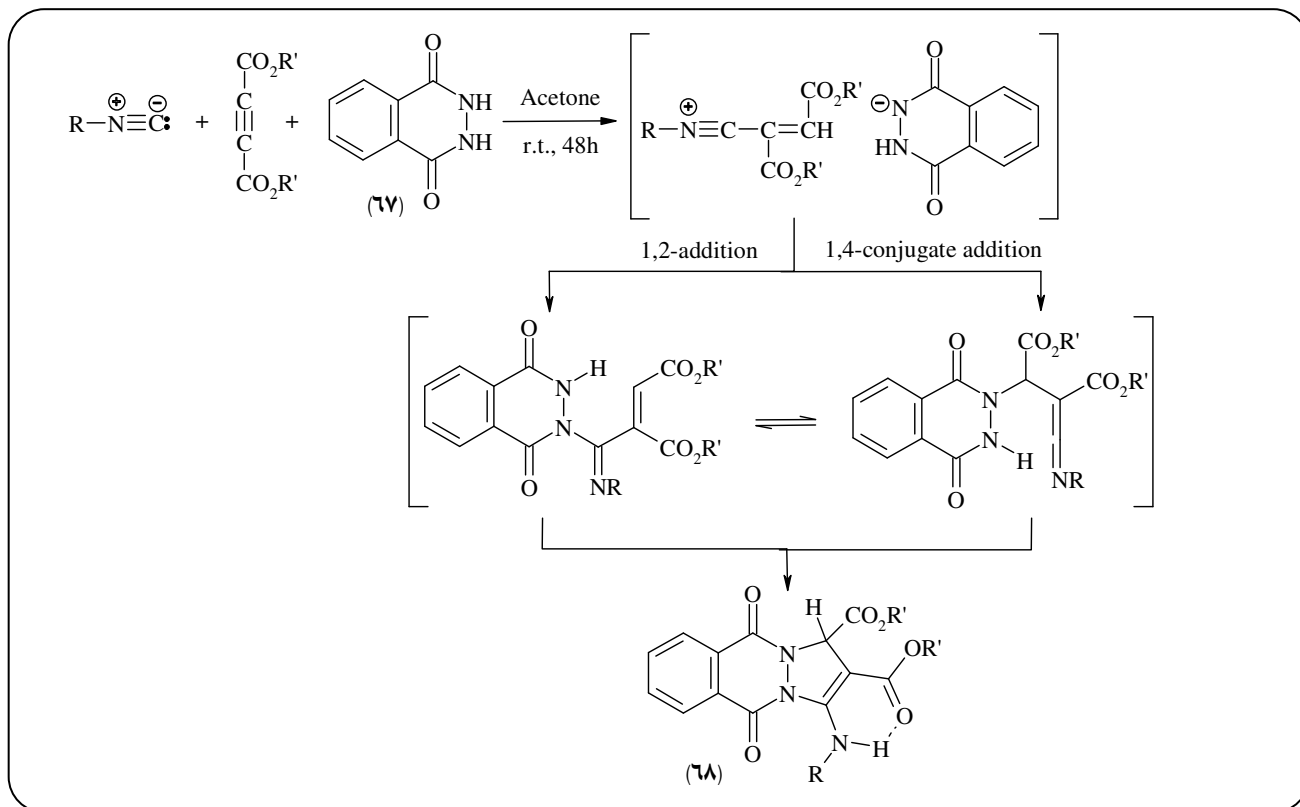


شکل ۳۶- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۵،۴- دی‌فنیل - ۳،۱- دی‌هیدرو - ۲H - ایمیدازول - ۲ - اون.

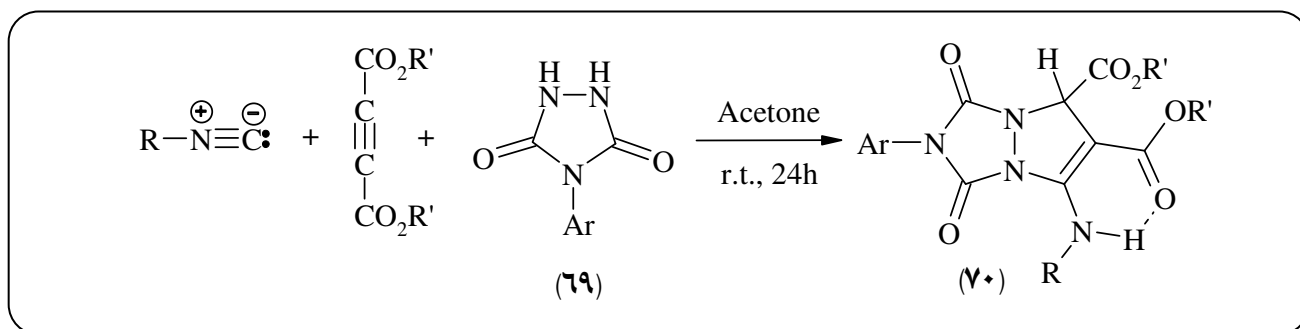
به دام اندازی توسط OH- اسیدها

شاید بتوان نخستین گزارش در مورد به دام اندازی حدواسط دوقطبی وینیل ایزونیتریلیوم توسط OH- اسیدها را واکنش ایزوسیانیدها با آلکین کم الکترون هگزافلوروبوت - ۲ - این (۷۹) در حضور الکل‌ها دانست [۵۴]. طی این واکنش هم محصول افزایش مستقیم (۸۰) و هم افزایش مزدوج یون آلكوكسید به کاتیون وینیل ایزونیتریلیوم (۸۱) تولید شده است. به یقین پس از الکل‌ها نوبت فنل‌ها، نفتول‌ها و پلی‌هیدروکسی‌بنزن‌ها

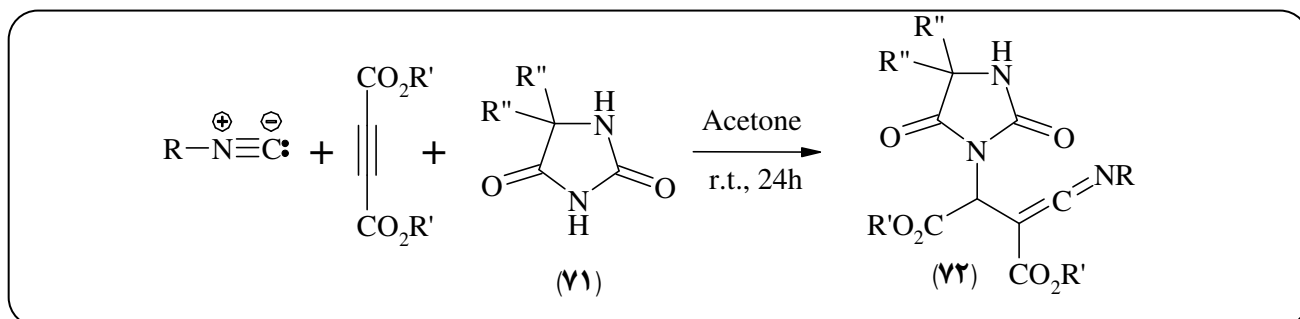
خواهد بود که بخت خود را در به دام اندازی حدواسط وینیل ایزونیتریلیوم بیازمایند. در سالهای ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴ چهار گزارش پی در پی در خصوص این واکنش منتشر شد. در نخستین گزارش از این مجموعه از نفتول‌ها (۸۲) (۱- نفتول و ۲- نفتول و دیگر مشتقات آنها) برای به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از افزایش آلکیل ایزوسیانیدها به استیلنی‌های کم الکترون (استرهای استیلنی و دی‌بنزویل استیلنی) بهره برده شد و فراورده‌های بنزوکرومنی با الگوی استخلافی متنوع (۸۳) تهیه شدند [۵۵].



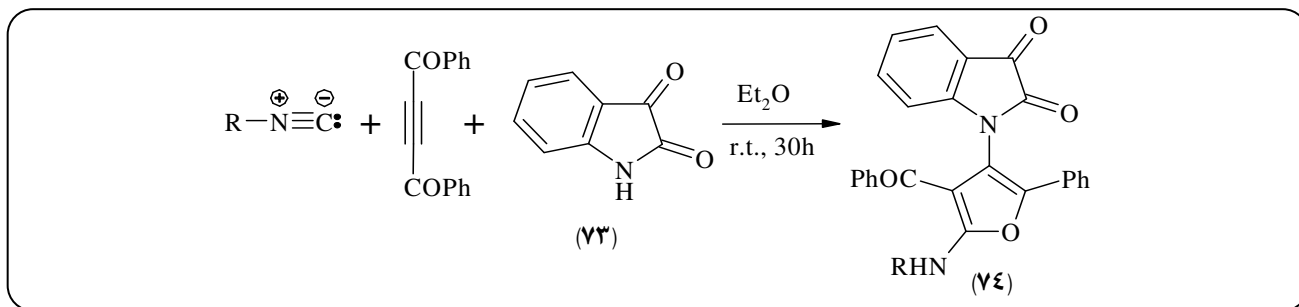
شکل ۳۷- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور فتال هیدرازید.



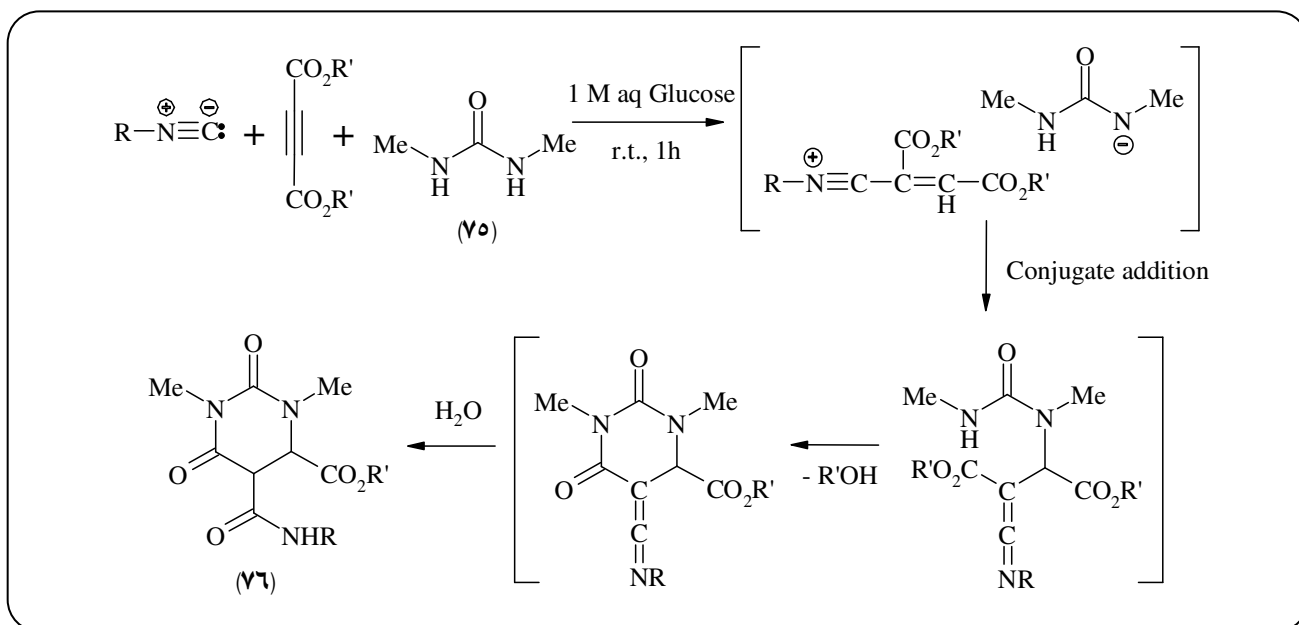
شکل ۳۸- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور N-آریل یورازول ها.



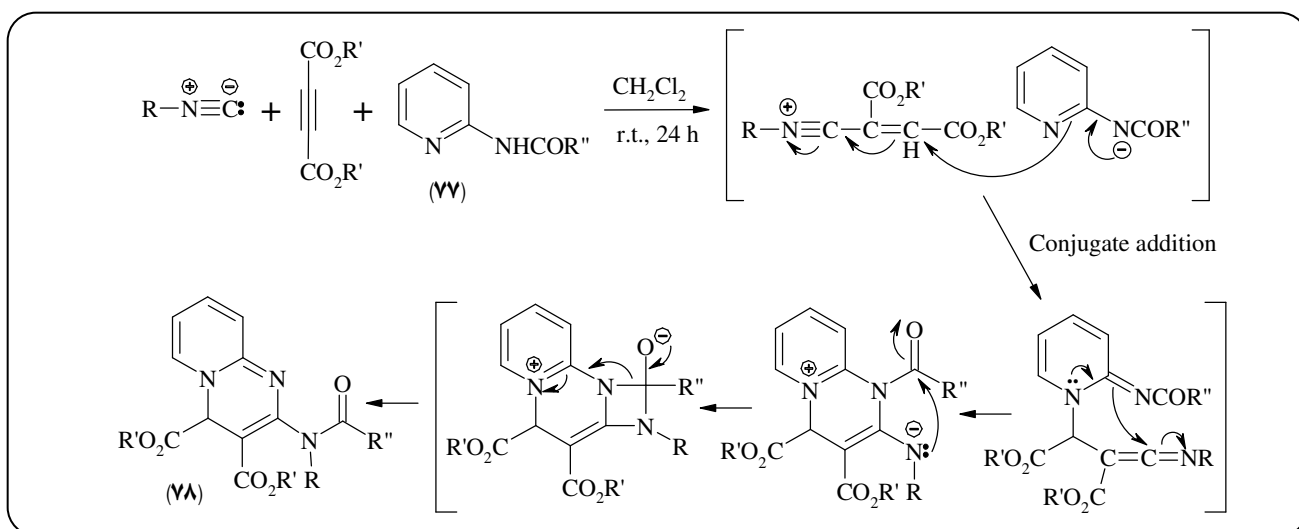
شکل ۳۹- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور N-آریل یورازول ها.



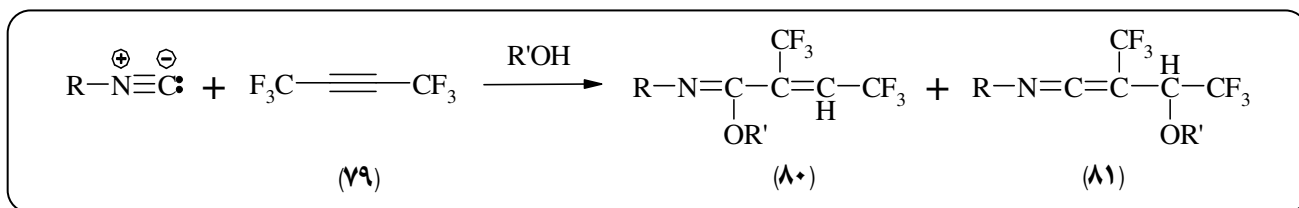
شکل ۴۰- واکنش ایزوسیانیدها با دی‌بنزویل‌استیلین در حضور آیزاتین.



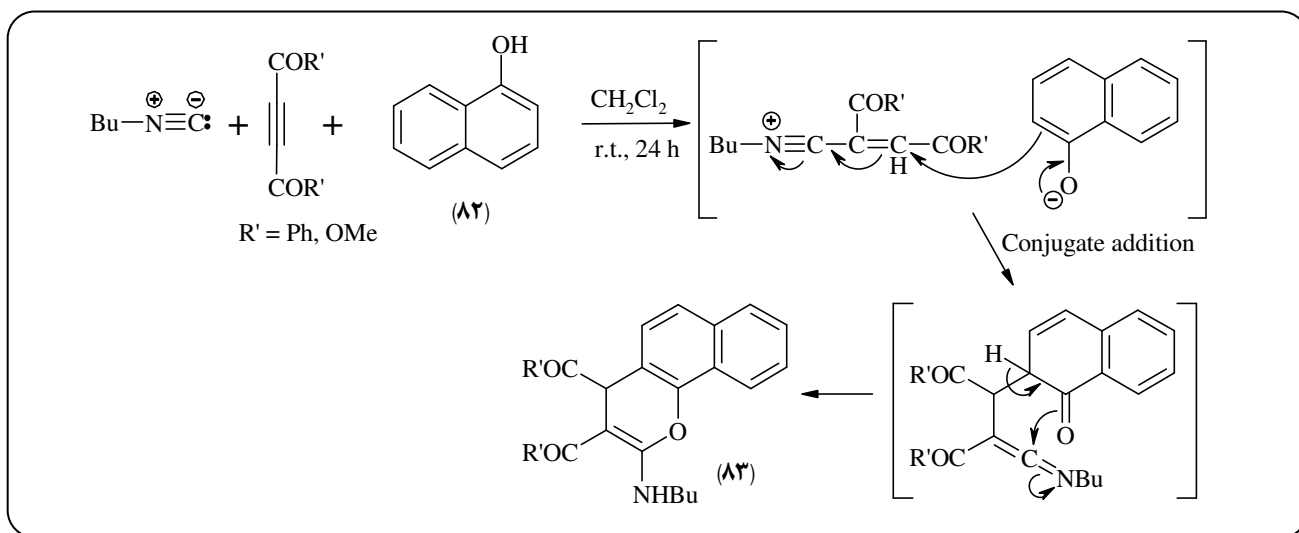
شکل ۴۱- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور N',N-دی‌متیل‌اوره.



شکل ۴۲- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور N-پیریدیل‌آمیدها.



شکل ۴۳- واکنش ایزوسیانیدها با هگزافلئوروبوت-۲-این در حضور الکل‌ها.



شکل ۴۴- واکنش ترشری- بوتیل ایزوسیانیید با استیلنی‌های کم الکترون در حضور نفتول‌ها.

ترکیب ۶،۳ - دی‌هیدروکسی‌پیریدازین (۹۲) یک ترکیب جالب دارای دو هیدروژن اسیدی است که در به دام اندازی حدواسط هویزگن موفق عمل کرده و از مکانیسمی جالب فرآورده‌های پیرازولوپیریدازین‌دی‌اون جوش خورده (۹۳) را با بهره‌های بالا تولید کرده است [۶۰].

وقتی صحبت از -OH اسیدها به میان می‌آید در واقع نباید از کربوکسیلیک اسیدها که مشهورترین ترکیب‌های آلی دارای این گروه عاملی هستند غفلت ورزید. اخیراً حد واسط هویزگن حاصل از افزایش ترشری - بوتیل ایزوسیانیید به استرهای استیلنی توسط مشتقات بنزویک اسید (۹۴) به دام اندازی شد و از این راه مشتقات وینیل ایمیدی (۹۵) به صورت فضاگزين سنتز شدند [۶۱].

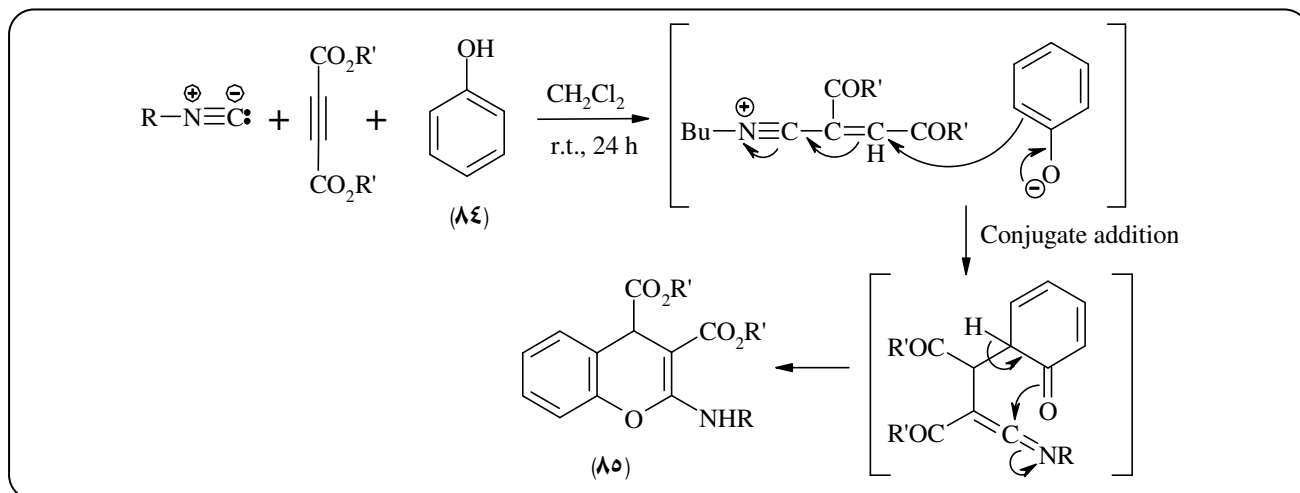
نکته جالب توجه در مورد واکنش بالا اینست که با جایگزینی مشتقات بنزویک اسید در واکنش بالا با ۳- پیریدین کربوکسیلیک اسید (۹۶) به جای انجام واکنش سه جزئی قبلی یک واکنش شبه چهار جزئی رخ می‌دهد و فرآورده‌های ۵،۲ - دی‌آمینوفوران پرستخلاف (۹۷) حاصل می‌شود [۶۲].

در مقاله دوم این گروه، از فنل (۸۴) و پلی‌هیدروکسی بنزن‌ها برای به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از افزایش آلکیل ایزوسیانیدها به استرهای استیلنی استفاده شد که طی این واکنش محصولات ۴H- کرومن (۸۵) با بهره‌های بالایی در دمای محیط به دست آمدند [۵۶].

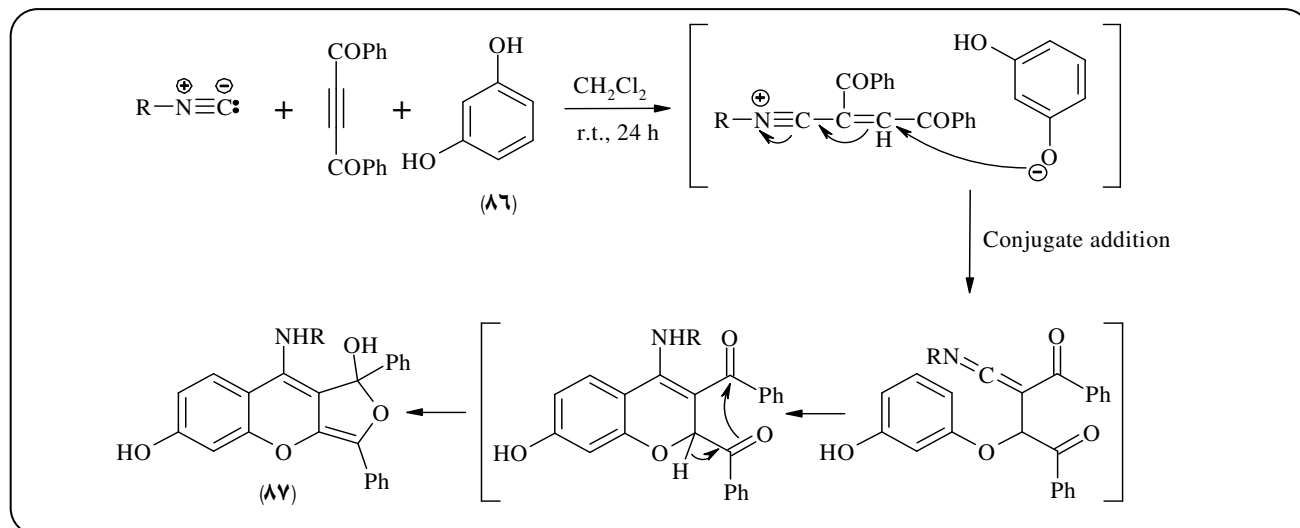
در کار بعدی از این مجموعه از مشتقات رزوسینول (۸۶) به عنوان -OH اسید برای واکنش با حدواسط هویزگن تولید شده از افزایش آلکیل ایزوسیانیدها به دی‌بنزوئیل استیلن استفاده شد و فوروکرومن‌های پرستخلاف (۸۷) تولید شدند [۵۷].

زمانی که از مشتقات سالسیل آلدهید (۲- هیدروکسی بنزآلدهید) (۸۸) به عنوان عامل درگیر کننده حدواسط هویزگن استفاده شد به جای محصولات پیشین فرآورده‌های کومارینی (۸۹) طی مکانیسمی جالب به دست آمدند [۵۸].

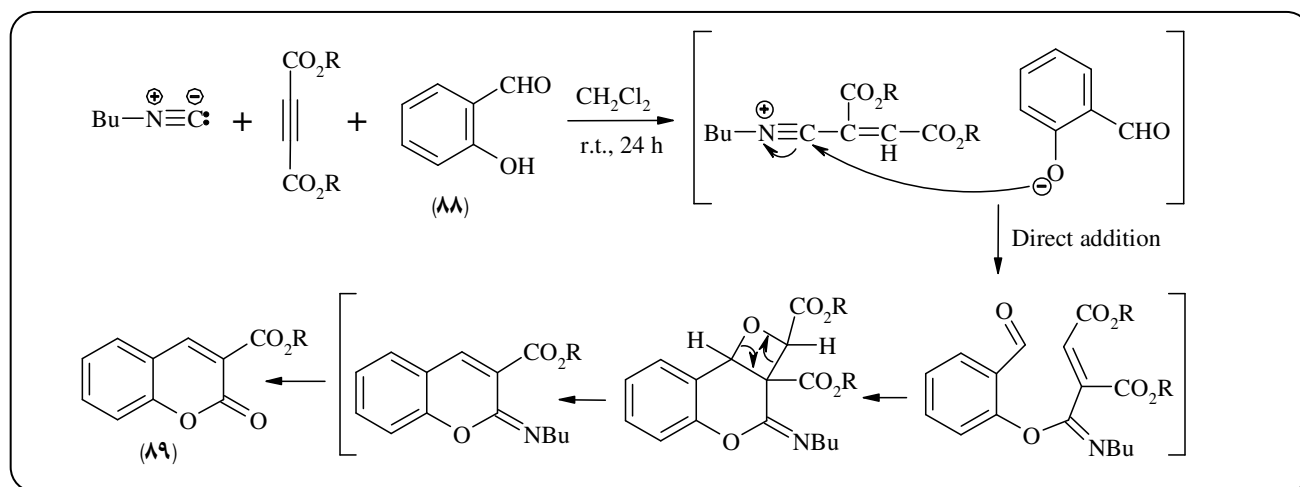
اخیراً از ترکیب ۳- هیدروکسی - ۱H - فنالن - ۱ - اون (۹۰) در به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از واکنش آلکیل یا آریل ایزوسیانیدها استفاده گردید و فرآورده‌های نوین پیرانوفنالتونی (۹۱) با بهره‌های مناسبی تهیه شدند [۵۹].



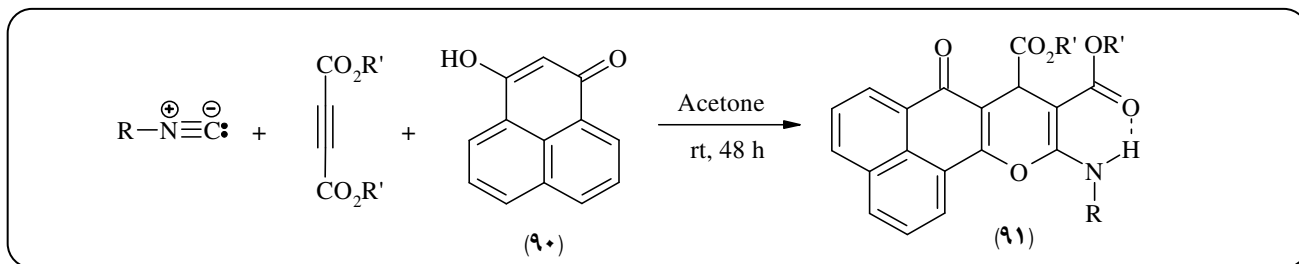
شکل ۴۵- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور فنل‌ها.



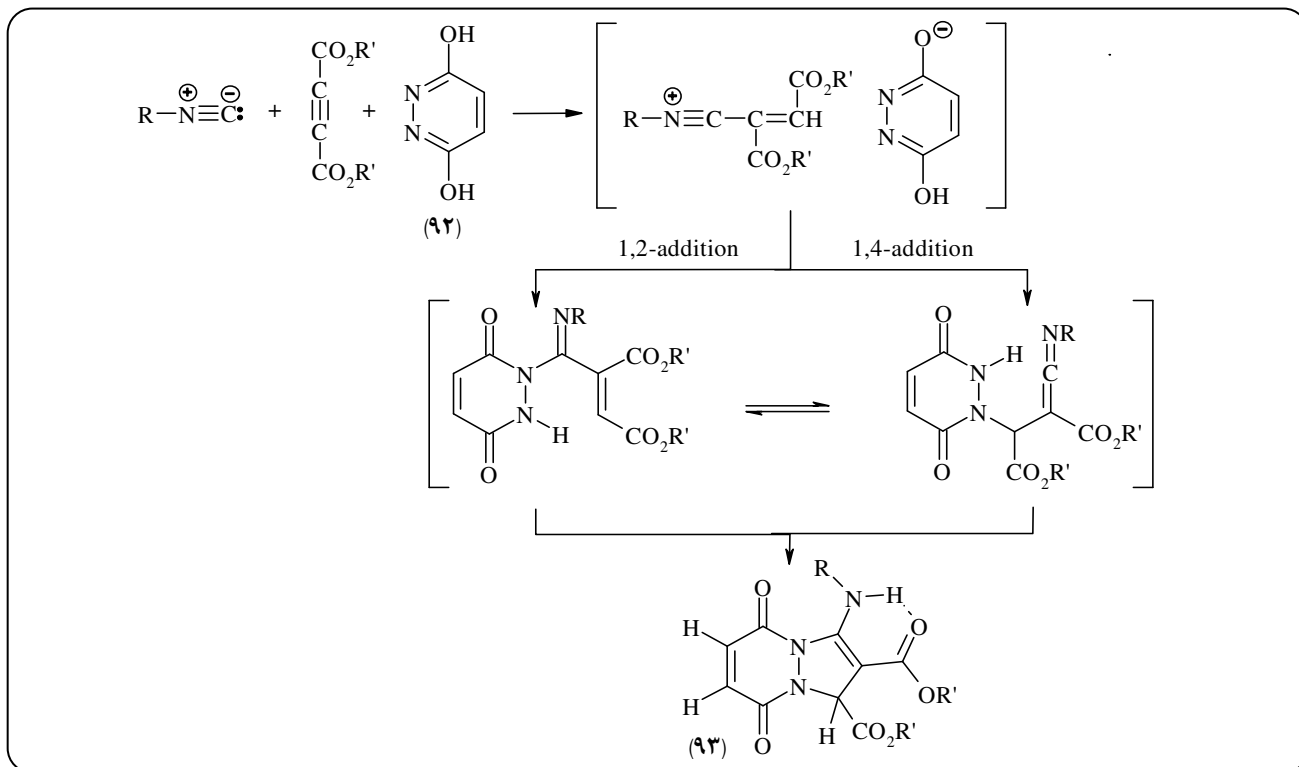
شکل ۴۶- واکنش ایزوسیانیدها با دی‌بنزویل‌استیلن در حضور مشتقات رزوسینول.



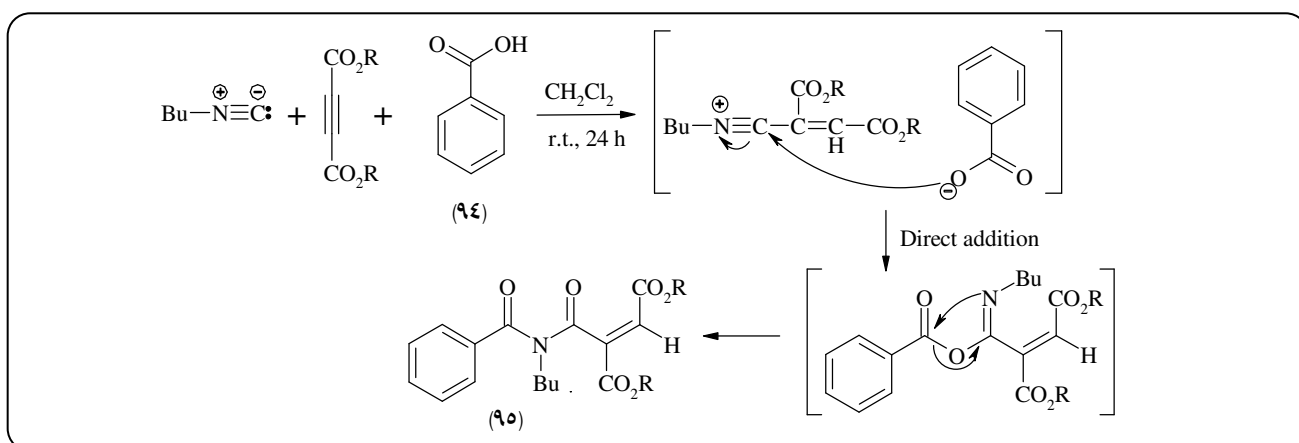
شکل ۴۷- واکنش ترشری-بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور مشتقات سالیسیل آلدهید.



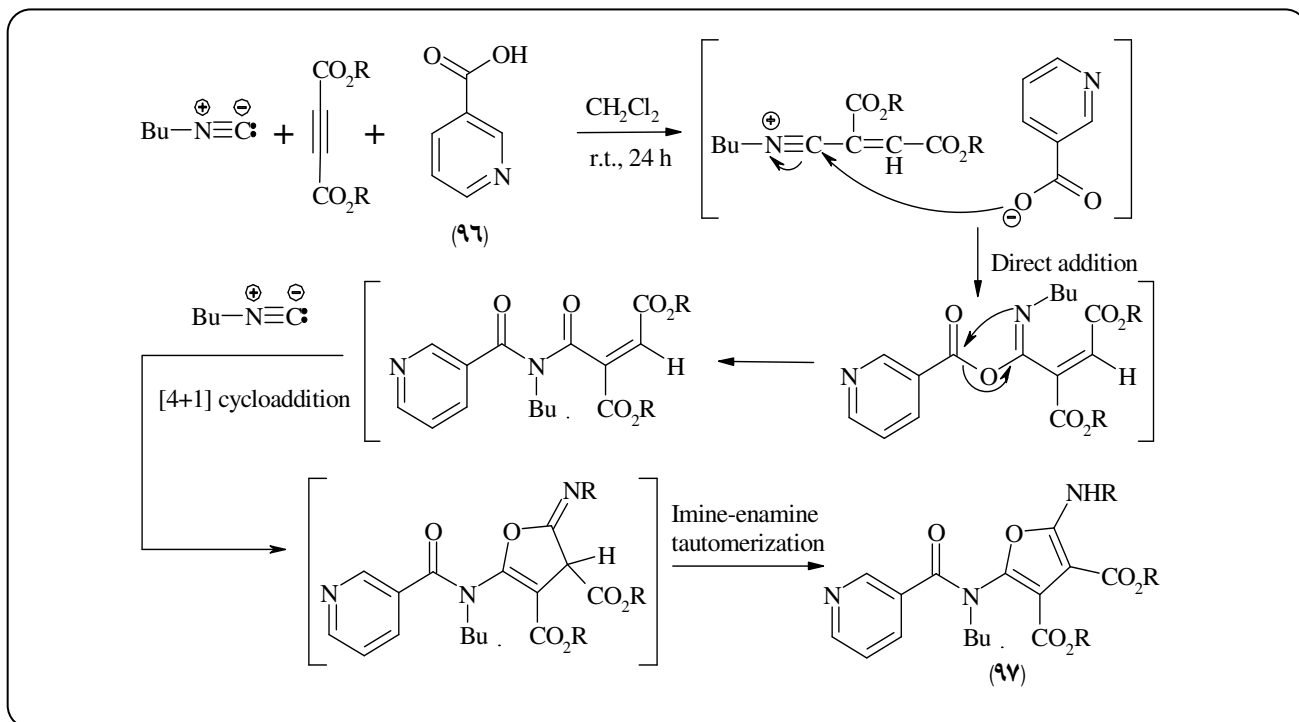
شکل ۴۸- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۳- هیدروکسی-۱-فنالن-۱- اون.



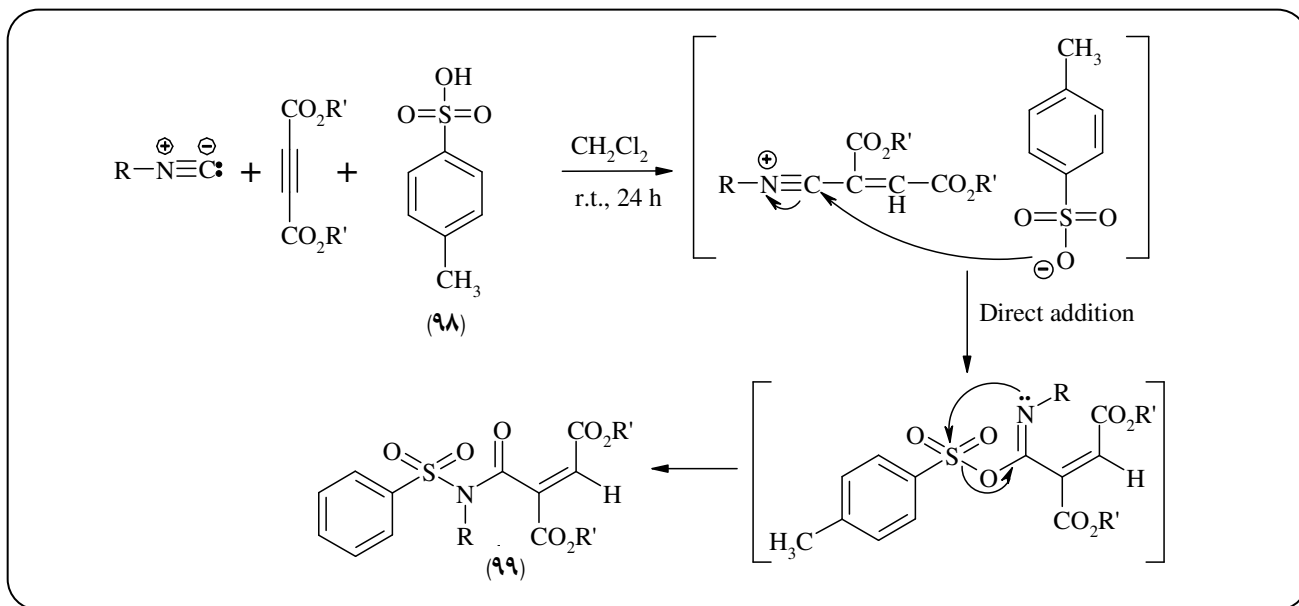
شکل ۴۹- واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ۳،۶- دی هیدروکسی پیریدازین.



شکل ۵۰- واکنش ترشیری - بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور مشتقات بنزویک اسید.



شکل ۵۱ - واکنش ترشری - بوتیل ایزوسیانید با استرهای استیلنی در حضور ۳- پیریدین کربوکسیلیک اسید.

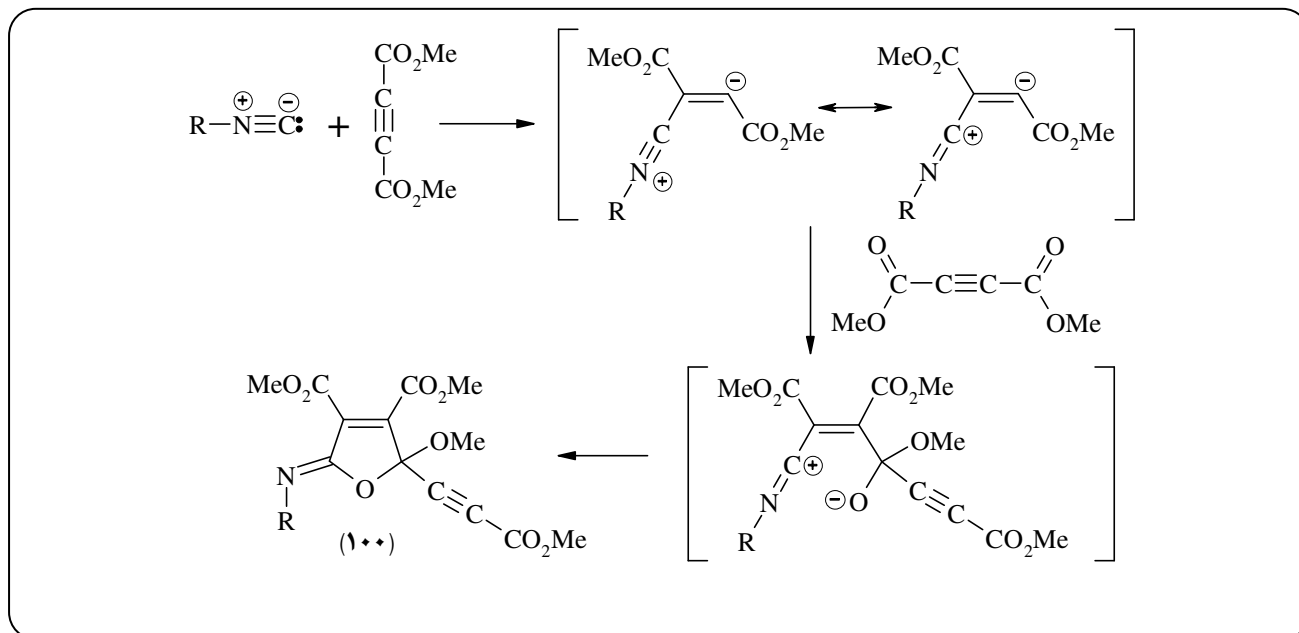


شکل ۵۲ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور پارا- تولوئن سولفونیک اسید.

به دام اندازی حد واسط ۴،۱-دوقطبی وینیل ایزونتریلیوم توسط الکتروفیلها

پیشتر گفته شد که حدواسط هویزگن با داشتن یک مرکز کربانیونی یک ترکیب غنی از الکترون به شمار می آید از این رو

پارا-تولوئن سولفونیک اسید (۹۸) نیز در نقش یک -OH اسید در به دام اندازی حدواسط هویزگن موفق بوده و فرآورده‌های وینیل سولفونیل امید (۹۹) مربوطه را با عبور از یک نوآرایی دیمروث گونه حاصل می کند [۶۳].



شکل ۵۳ - واکنش ایزوسیانیدها با DMAD.

تا این که در سال ۲۰۰۰ میلادی، گروهی موضوع را به طور جدی دوباره مطرح کردند. این پژوهش گران طی یک واکنش سه جزیی حدواسط حاصل از حمله سیکلوهگزیل ایزوسیانید به DMAD را توسط گروه کربونیل کینون‌ها (۱۰۱) به دام انداختند و ۷- اسپایرو ایمینولاکتون‌های (۱۰۲) را با بهره‌های مناسب سنتز نمودند [۶۵].

در پی این گزارش، مقالات بسیار دیگری با موضوع به دام‌اندازی حدواسط ۴،۱- دوقطبی توسط گروه‌های کربونیل در ترکیب‌های مختلف از جمله β - دی‌کربونیل‌ها نظیر آیزاتین [۶۷، ۶۷]، تربیتانترین [۶۷]، β - دی‌کتون‌ها [۶۸]، انیدریدها [۶۹]، امیدها [۷۰]، بنزوئیل سیانیدها [۷۱]، کتون‌های کم الکترون [۷۲] منتشر شدند. با توجه به اینکه در همه این مقاله‌ها از مکانیسمی مشابه با واکنش ارائه شده‌ی نخست حلقه‌های ۷- اسپایروایمینولاکتونی به دست آمدند، از توضیح بیشتر آنها خودداری می‌شود. اما این طور نیست که هر وقت از گروه کربونیل در به دام‌اندازی حدواسط هویزگن استفاده شده باشد، فرآورده ۷- اسپایروایمینولاکتونی تهیه شده باشد. برای مثال از واکنش سیکلوهگزیل ایزوسیانید با DMAD در حضور آلدئیدها (۱۰۳) ترکیب‌های ۲- آمینوفوران پراستخلاف (۱۰۴) تولید می‌شوند [۷۳]. تفاوت مکانیسمی تشکیل این محصول با واکنش‌های ذکر شده پیشین در مرحله انتقال هیدروژن پایانی و تبدیل ایمینولاکتون به آمینوفوران است.

علاوه بر ترکیب‌های اسیدی می‌تواند به الکتروفیل‌ها نیز حمله کند. در سال‌های اخیر مقاله‌های زیادی از واکنش حدواسط ۴،۱- دوقطبی وینیل ایزونیتربلیوم توسط الکتروفیل‌ها منتشر شده است اما در یک نگاه کلی با توجه به نوع الکتروفیل‌ها می‌توان همگی آنها را در چهار دسته اساسی طبقه‌بندی کرد:

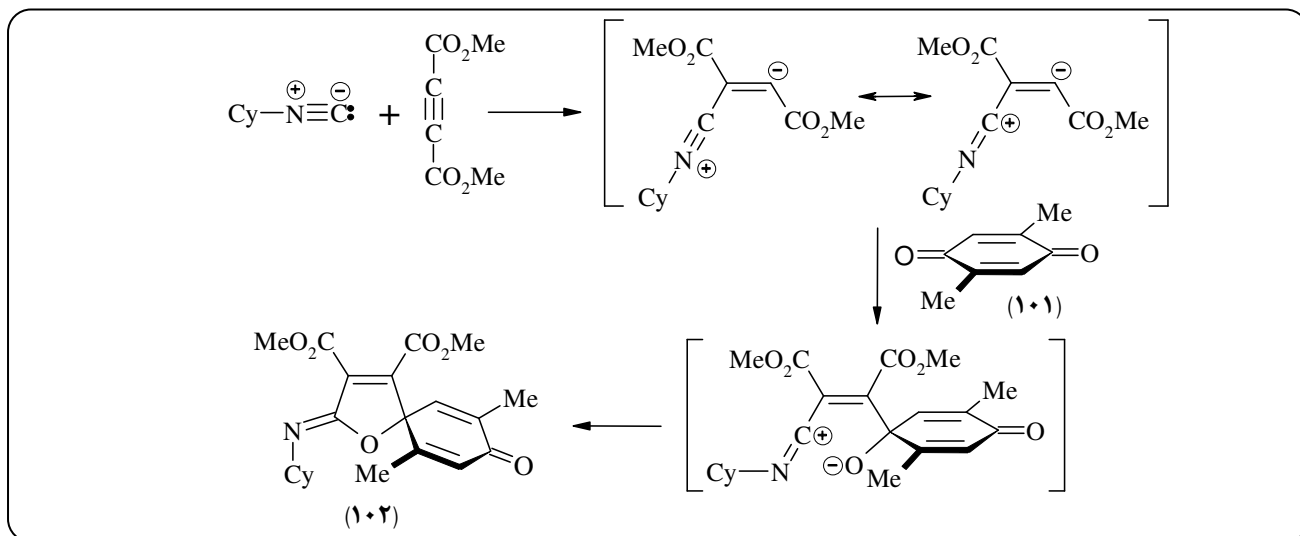
- به دام‌اندازی توسط پیوند C=O
- به دام‌اندازی توسط پیوند C=S
- به دام‌اندازی توسط پیوند C=N
- به دام‌اندازی توسط پیوند C=C

به دلیل وجود مثال‌های متعدد در هر بخش در ادامه تنها به شرح اجمالی موارد گزارش شده و ارائه نمونه‌هایی محدود در این زمینه بسنده می‌شود.

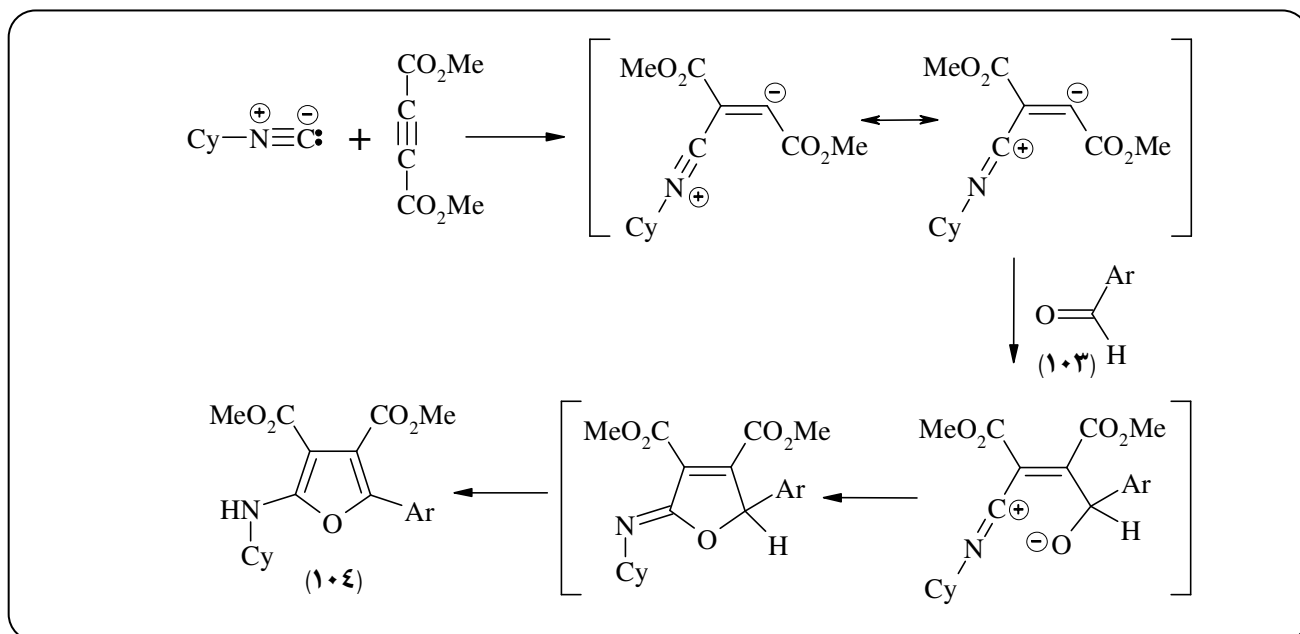
به دام‌اندازی توسط پیوند C=O

شاید نخستین گزارش در این زمینه، به دام‌اندازی حدواسط ۴،۱- دوقطبی حاصل از واکنش ایزوسیانید با DMAD توسط گروه کربونیل استری مولکول دیگری از DMAD باشد که در سال ۱۹۶۹ میلادی منتشر شده است [۶۴]. طی این واکنش ایمینولاکتون (۱۰۰) در کنار محصول‌های متنوع بسیاری حاصل شده است.

پس از این گزارش، در طی سال‌ها جسته و گریخته گزارش‌های دیگری نزدیک به این موضوع نیز منتشر شد.



شکل ۵۴ - واکنش سیکلوهگزیل ایزوسیانید با DMAD در حضور کینون‌ها.

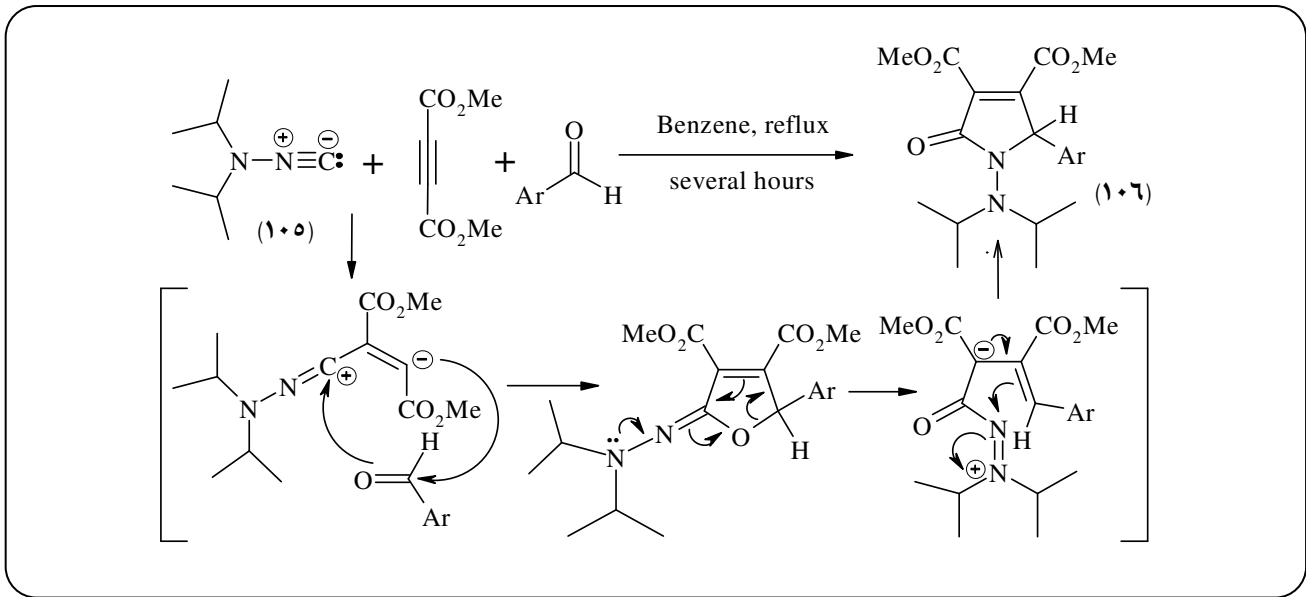


شکل ۵۵ - واکنش سیکلوهگزیل ایزوسیانید با DMAD در حضور آلدهیدها.

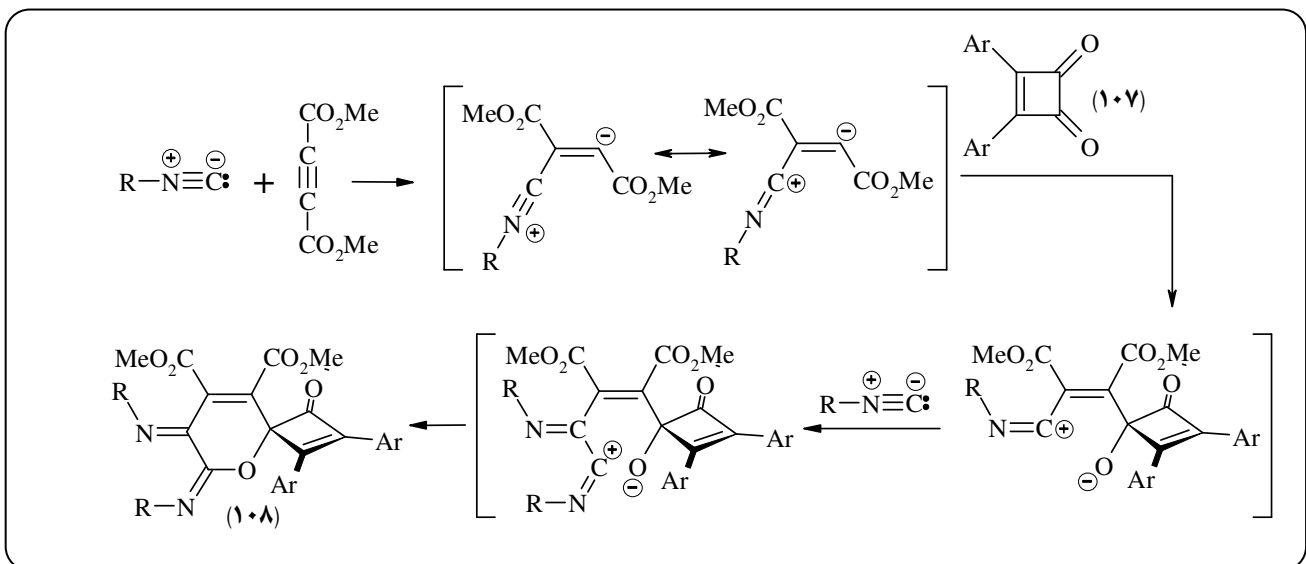
در مواد اولیه یا شرایط واکنش کاملاً منطقی است. یک مثال دیگر در این زمینه واکنش ایزوسیانیدها با DMAD در حضور سیکلوبوتن - ۲،۱- دی اونها (۱۰۷) است. در این واکنش برخلاف دی‌کربونیل‌های مجاوری که پیشتر گفته شد واکنش به ایجاد فراورده‌های ایمینولاکتونی ختم نمی‌شود بلکه در حقیقت واکنش از یک مسیر شبه چهار - جزیی با مشارکت دو اکی‌والان ایزوسیانید به ایجاد اسپایرودی‌ایمینویران‌های استخلاف دار (۱۰۸) منجر می‌شود [۷۵].

با تغییر نوع ایزوسیانید به دی‌ایزوپروپیل‌آمینوایزوسیانید (۱۰۵) در حضور DMAD و آلدهیدها در بنزن جوشان به‌جای فراورده‌های آمینوفوران پس از انجام یک نوآرایی دیمروت - گونه فراورده‌های پیرولین - ۲ - اون (۱۰۶) تولید شده‌اند [۷۴].

حال به خوبی می‌دانیم که در شیمی آلی پیش‌بینی نوع فراورده به ویژه در مورد واکنش‌های جدید چندان کار آسانی نیست. به عبارت دیگر همیشه انتظار دستیابی به یک محصول جدید با تغییر به ظاهر جزیی



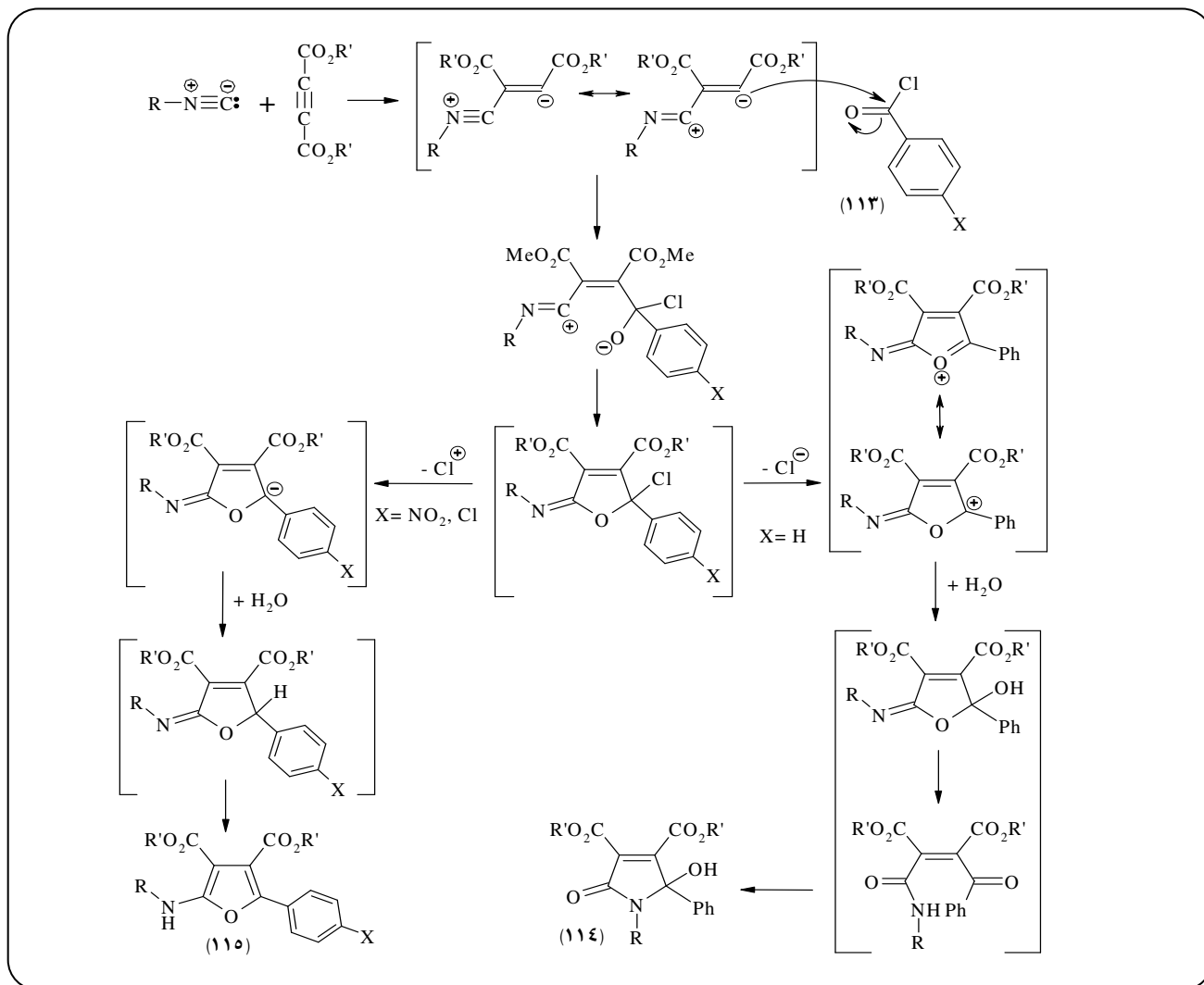
شکل ۵۶ - واکنش دی ایزوپروپیل آمینوایزوسیانید با DMAD در حضور آلدهیدها.



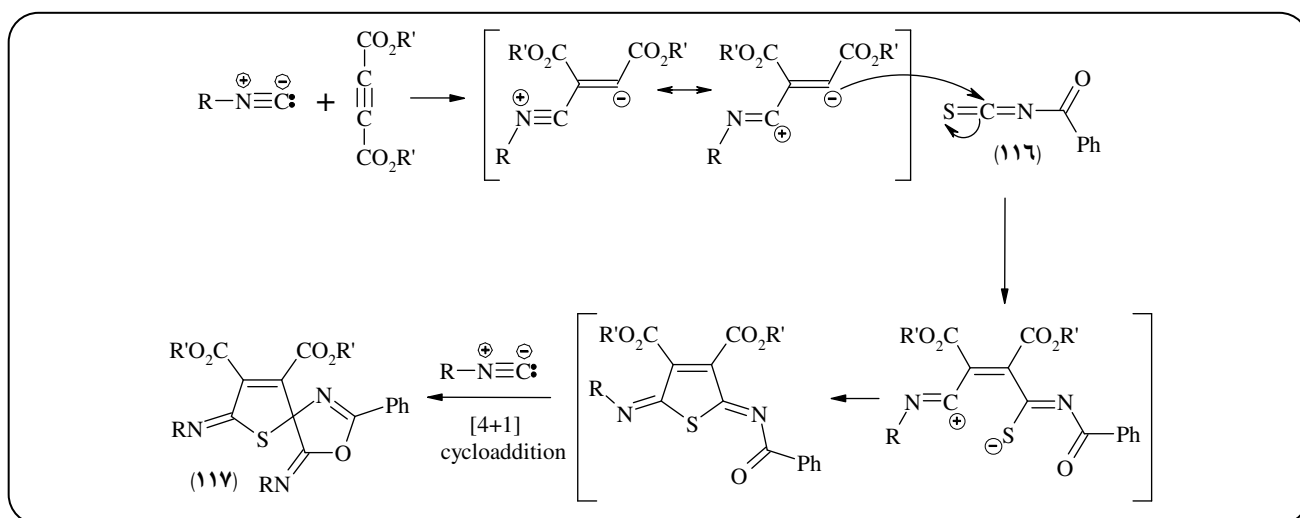
شکل ۵۷ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور سیکلوبوتن-۱،۲-دی اونها.

می‌توان به عنوان مثال بارز دیگری از حصول فراورده‌های متفاوت با تغییر جزیی در مواد اولیه نام برد. در این واکنش تنها با تغییر گروه‌های استخلافی موجود در موقعیت پارای ترکیب بنزوئیل کلرید فراورده‌های متفاوتی پدید می‌آید. به این ترتیب که در حضور بنزوئیل کلرید بدون استخلاف فراورده‌های ۱H-پیرول (۱۱۴) و با بنزوئیل کلریدهای دارای استخلاف الکترون کشنده در موقعیت پارا، فراورده‌های آمینوفورانی (۱۱۵) می‌آیند [۷۷].

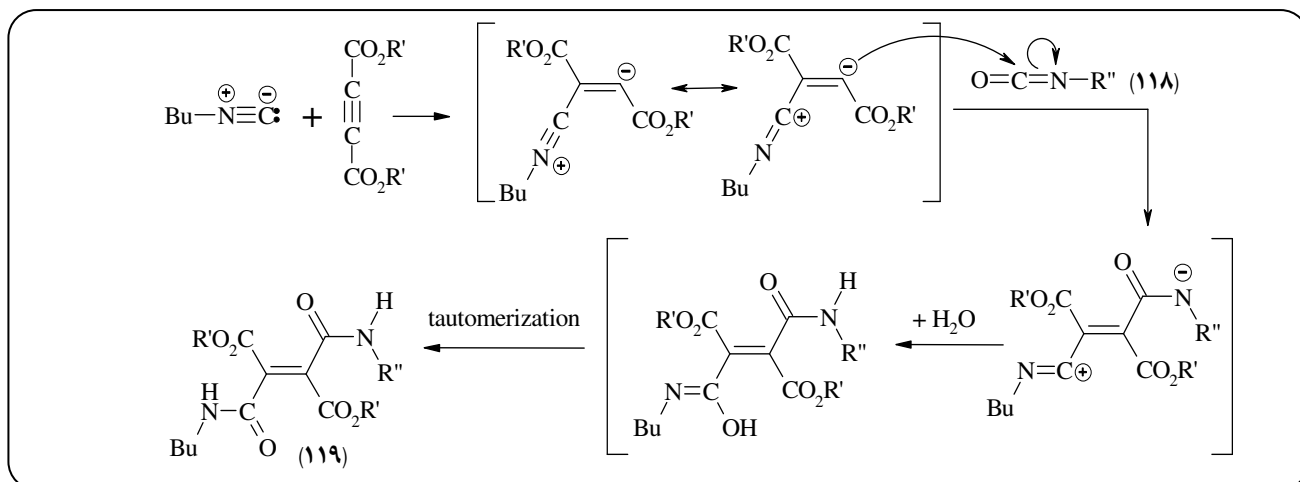
با به کارگیری ویسینال تری کربونیل‌های (۱۰۹) و (۱۱۰) به جای ویسینال دی کربونیل‌ها در واکنش بالا به جای محصولات قبلی، فراورده‌های ۲-آمینوفوران (۱۱۱) و آمینو ایمینو پیران (۱۱۲) از مسیرهایی متفاوت تولید می‌شوند [۷۶]. در این مورد هم، همان‌طور که دیده می‌شود تغییر جزیی در یکی از مواد اولیه به ایجاد فراورده‌های متفاوتی ختم می‌شود. مسیرهای مکانیسمی رسیدن به هر یک از این فراورده‌ها تا بخشی مشترک است. از به دام اندازی حدواسط هویزگن توسط بنزوئیل کلریدها (۱۱۳)



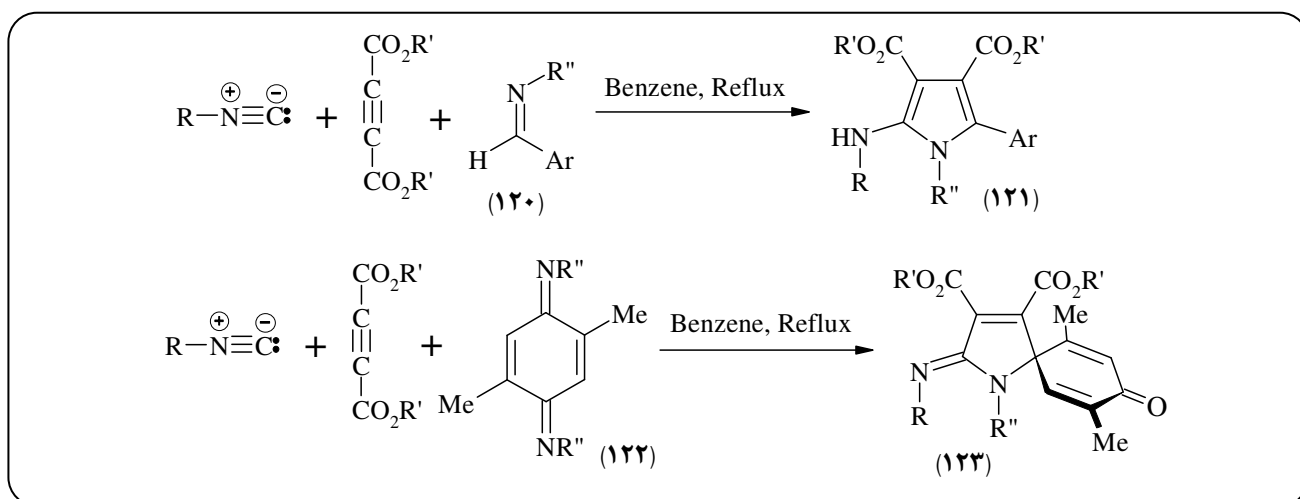
شکل ۶۰ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور بنزوئیل کلریدها.



شکل ۶۱ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور بنزوئیل ایزوتیوسیانات.



شکل ۶۲ - واکنش ترشری-بوتیل ایزوسیانیید با استرهای استیلنی در حضور ایزوسیانات ها.



شکل ۶۳ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور ایمین ها.

به دام اندازی توسط پیوند C=N

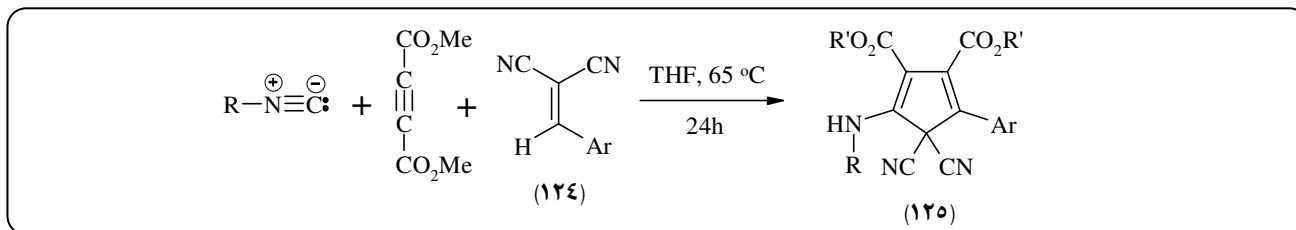
آنچه در مورد به دام اندازی حدواسط هویزگن توسط گروه عاملی ایزوتیوسیانات گفته شد برای گروه عاملی ایزوسیانات به همان صورت رخ نمی دهد. درحقیقت همانطور که دیده شد گروه ایزوتیوسیانات از پیوند C=S خود در این به دام اندازی بهره گرفت اما گروه ایزوسیانات (۱۱۸) از به جای پیوند C=O خود از پیوند C=N برای این کار استفاده می کند و فراورده های اتیلنی دارای دو استخلاف آمیدی و دو استخلاف استری (۱۱۹) را تولید می کند [۷۹].

پیش تر نیز گروه عاملی ایمینی در به دام اندازی حدواسط هویزگن موفق عمل کرد. برای نمونه از واکنش ایزوسیانیدها با DMADA در حضور توسیل ایمین ها (۱۲۰) ترکیبات ۲- آمینوپیرولی

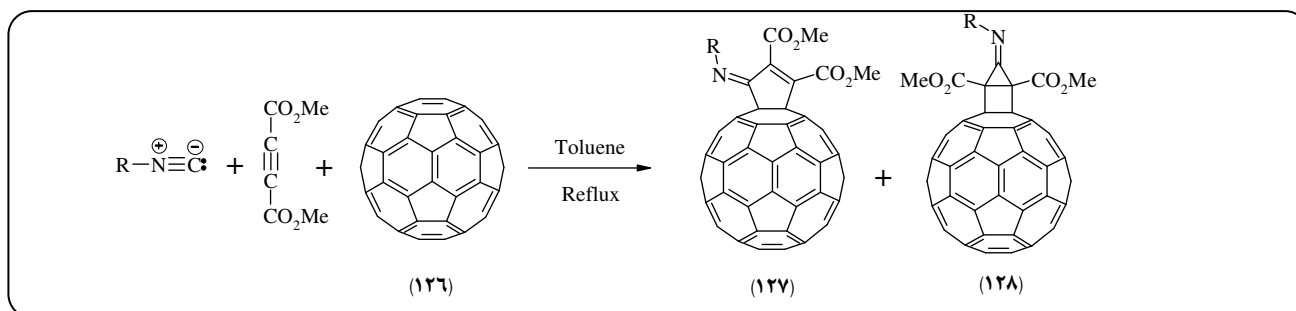
پراستخلاف (۱۲۱) حاصل می شود [۸۰]. مکانیسم این واکنش مشابه واکنش ایزوسیانیدها با DMAD در حضور آلدهیدها است که قبلاً بیان شد. از سویی دیگر زمانی که در این واکنش از کینون ایمیدها (۱۲۲) بهره گرفته شد مشابه های نیتروژن دار اسپایروایمینولاکتون ها (۱۲۳) تهیه شدند [۸۱]. مکانیسم این واکنش نیز مشابه مکانیسم تشکیل اسپایروایمینولاکتون ها است که پیش از این مورد بررسی قرار گرفت.

به دام اندازی توسط پیوند C=C

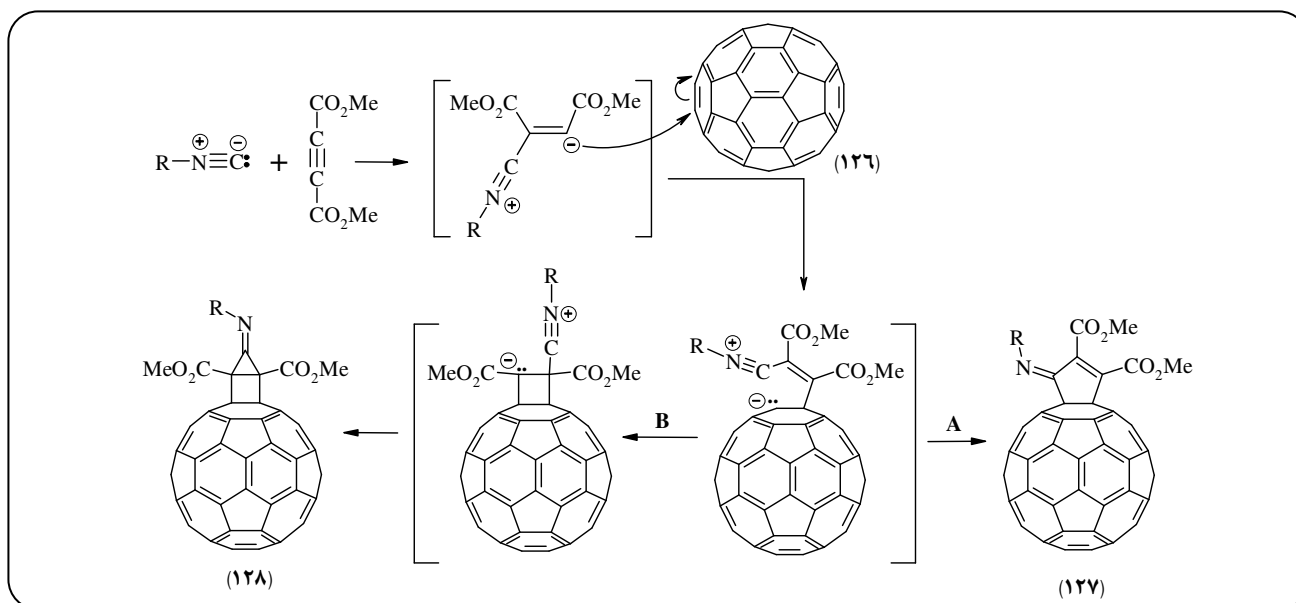
پیوندهای دوگانه ای که از دو سمت (از دو کرین خود) به گروه هایی با الکترون دهنده گی متفاوت متصل باشند از قطبیت بالایی برخوردارند



شکل ۶۴ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور استایرن‌های فعال.



شکل ۶۵ - واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور باکمینسترفولرن.



شکل ۶۶ - مکانیسم واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور باکمینسترفولرن.

شاید در نگاه نخست با بررسی گزارش‌های ارائه شده پیشین چنین به نظر برسد که برای به دام اندازی حدواسط وینیل ایزونتریلیوم همیشه یک گروه عاملی به شدت قطبی و فعال نیاز باشد اما گزارشی در سال ۲۰۰۵ میلادی منتشر شد، به نوعی بر این تفکر خط بطلان کشیده است. در این گزارش آمده است که از باکمینسترفولرن (C₆₀) (۱۲۶) برای به دام اندازی حدواسط هویزگن استفاده شد و مخلوطی از فرآورده‌های (۱۲۷) و (۱۲۸) به دست آمد [۸۳].

و با عنوان پیوندهای دوگانه قطبیده معرفی می‌شوند. از این پیوندها نیز در به دام اندازی حدواسط وینیل ایزونتریلیوم استفاده شده است. از واکنش آلکیل ایزوسیانیدها با DMAD در حضور استایرن‌های فعال (۱۲۰) که دارای پیوندهای دوگانه قطبیده‌اند، سیکلوپنتادی‌ان‌های پرستخلاف (۱۲۱) سنتز شده‌اند [۸۲]. مکانیسم انجام این واکنش مشابه واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در حضور آلدهیدها است.

In situ	درجا
Isocyanides	ایزوسیانیدها
Isonitriles	ایزونیتریلها
Multicomponent reactions	واکنش‌های چندجزیی
One-pot	تک واکنشگاهی
Atom economy	کارایی اتمی
Bond forming efficiency	کارایی پیوندی
Chemical libraries	کتابخانه‌های شیمیایی
Activated alkynes	آلکین‌های فعال
Acetylenic ketones	کتون‌های استیلنی
Acetylenic esters	استرهای استیلنی
Electron-deficient alkynes	آلکین‌های کم الکترون
Building blocks	بلوک‌های ساختمانی
Dienophile	دی‌ان دوست
Michael acceptor	پذیرنده‌های مایکل
Stabilized ylides	ایلیدهای پایدار
Reflux	بازروانی
Stereoselective	فضا گزین
Pseudo four-component	شبه چهار جزیی
Dimedone	دیمیدون
Meldrum's acid	ملدروم اسید
Dimroth-like	دیمروث گونه
Polarized double bond	پیوندهای دوگانه قطبیده
Buckminsterfullerene	باکمینستر فولرن

در این گزارش مکانیسم قابل قبولی برای تولید این فراورده‌ها با عبور از حدواسط وینیل ایزونیتریلیوم ارائه شده است. همان گونه که می‌دانیم ترکیب C_6 متشکل از حلقه‌های بنزن آروماتیک است و در واقع پیوند دوگانه $C=C$ مستقر در ساختار آن وجود ندارد. از سویی دیگر همه پیوندهای آن غیر قطبی و به تقریب غیر واکنش پذیرند اما با این حال در این واکنش سه جزیی به خوبی مشارکت نموده‌اند.

جمع بندی

با توجه به آنچه بررسی شد، حتی زمینه خاص و محدودی نظیر واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال در حضور یک جزء واکنشگر سوم با طراحی درست و منطقی همراه با خوش اقبالی ویژه‌ی واکنش‌های چند جزیی، می‌تواند منجر به ایجاد کتابخانه شیمیایی بزرگ و متنوعی از ترکیبات جدید با ویژگی‌هایی نو شود و هنوز هم مجال کارهای بیشتر و عمیق‌تر در آن وجود دارد. از این رو با بهره‌گیری از مزایای واکنش‌های چند جزیی و نیز واکنش پذیری منحصر به فرد ایزوسیانیدها و ایده‌هایی خلاق، همچنان امیدوارانه می‌توان به پیشرفت این زمینه چشم داشت.

واژگان

Huisgen reaction	واکنش هویزگن
Diels-Alder reaction	واکنش دیلز - آلدِر
1,3-Dipolar intermediate	حدواسط‌های ۳،۱ - دو قطبی
Dipolarophiles	دو قطبی دوست‌ها
1,3-Dipolar cycloaddition	حلقه‌زایی ۳،۱ - دو قطبی
Huisgen intermediates	حدواسط‌های هویزگن

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۱۰/۳۰ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۲/۱۳

مراجع

- [1] (a) Huisgen R., Centenary Lecture 1,3-Dipolar Cycloadditions, *Proc. Chem. Soc.*, p.357 (1961);
(b) Huisgen R., "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", **1**, Padwa, A. (Ed.); Wiley-Interscience: New York, pp. 1-40 (1984).
- [2] Huisgen,R., "The Adventure Playground of Mechanisms and Novel Reactions", American Chemical Society: Washington DC, pp. 91-115 (1994).
- [3] (a) Winterfeldt, E., Additions to the Activated CC Triple Bond, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, p. 423 (1967);

- (b) Nair V., Bindu S., Sreekumar V., Balagopal L., Novel Dipolar Cycloaddition Reactions of Zwitterionic Species Generated from Dimethoxycarbene and Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Carbonyl Compounds: Facile Synthesis of Dihydrofuran Derivatives, *Synthesis*, p. 1446 (2003).
- [4] (a) Johnson A.W., Tebby J.C., The Adducts from Triphenylphosphine and Dimethyl Acetylenedicarboxylate, *J. Chem. Soc.*, p. 2126 (1961);
- (b) Tebby J.C., Wilson I.F., Griffiths D.V., Reactions of Phosphines with Acetylenes. Part 18. The Mechanism of Formation of 1,2-Alkylidenediphosphoranes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, p. 2133 (1979).
- [5] (a) Diels O., Alder K., Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe, *Liebigs Ann. Chem.*, **498**, p. 16 (1932);
- (b) Acheson R.M., Reactions of Acetylene Carboxylic Acids and Their Esters with Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1**, p. 125 (1963).
- [6] Winterfeldt E., Additionen an die Dreifachbindung, I. Reaktionen des Propiolsäureesters mit tertiären Aminen, *Chem. Ber.*, **97**, p. 1952 (1964).
- [7] Winterfeldt, E., Additionen an die Dreifachbindung, III: Die Reaktion von Acetylendicarbonsäure-dimethylester mit Dimethylsulfoxyd, *Chem. Ber.*, **98**, p. 1581 (1965).
- [8] (a) Nair V., Vinod A.U., Abhilash N., Menon R.S., Santhi V., Varma R.L., Viji S., Mathewa S., Srinivas R., Multicomponent Reactions Involving Zwitterionic Intermediates for the Construction of Heterocyclic Systems: One Pot Synthesis of Aminofurans and Iminolactones, *Tetrahedron*, **59**, p. 10279 (2003);
- (b) Dömling A., Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry, *Chem. Rev.*, **106**, p.17 (2006) and references cited therein.
- [9] Ugi I., Recent Progress in the Chemistry of Multicomponent Reactions, *Pure Appl. Chem.*, **73**, p. 187 (2001).
- [10] Walborsky H.M., Periasamy M.P., in Patai S., Rappoport, Z. (Eds.); "The Chemistry of Functional Groups, Supplement C", Wiley, New York, Chap. 20, pp. 835-840 (1983).
- [11] Dömling A., Ugi I., Multicomponent Reactions with Isocyanides, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **39**, p. 3168, (2000).
- [12] Ugi I., Werner B., Dömling A., The Chemistry of Isocyanides, their Multicomponent Reactions and Their Libraries, *Molecules*, **8**, p. 53, (2003).
- [13] Dömling, A., Recent Advances in Isocyanide-Based Multicomponent Chemistry, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **6**, p. 306, (2002).
- [14] Zhu J., Bienaymé H., "Multicomponent Reactions", Wiley-VCH, Weinheim, (2005).
- [15] George M.V., Khetan S.K., Gupta R.K., "Advances in Heterocyclic Chemistry", **19**; Katritzky A.R., Boulton A.J. (Eds.); Academic Press: New York, pp. 279-369 (1976).
- [16] Ramazani I., Kazemizadeh A.R., Ahmadi E., Noshiranzadeh N., Souldozi A., Synthesis and Reactions of Stabilized Phosphorus Ylides, *Curr. Org. Chem.*, **12**, p. 59, (2008).

- [17] Yavari I., Davar-Panah M., Heydari M., Najafian K., Zonouzi A., A Facile Route to Highly Functionalized Ketenimines, *Monatsh. Chem.*, **127**, p. 963 (1996).
- [18] Yavari I., Maghsoodlou M.T., Reaction between Alkyl Isocyanides and Dimethyl Acetylenedicarboxylate in Presence of N,N'-Dimethylbarbituric Acid. A Convenient Route to Highly Functionalized 4H-Pyrano[3,2-d]pyrimidine Derivatives, *J. Chem. Res.(S)*, p. 386 (1998).
- [19] Yavari I., Hazeri N., Maghsoodlou M.T., Zabarjad-Shiraz N., Dynamic ¹H NMR Study of Aryl-Nitrogen Single Bond and Carbon-Carbon Double Bond Rotational Energy Barriers in Two Highly Functionalized Pyranopyrimidines, *Monatsh. Chem.*, **132**, p. 683 (2001).
- [20] Yavari I., Anary-Abbasinejad M., Alizadeh A., On the Reaction between Alkyl Isocyanides and Ethynyl Phenyl Ketone in the Presence of N,N'-Dimethylbarbituric Acid, *Monatsh. Chem.*, **133**, p. 1221 (2002).
- [21] Yavari I., Adib M. and Sayahi, M. H., Reaction between Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of 3-Methylcyclopentane-1,2,4-trione. One-Pot Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrocyclopenta[b]pyran Derivatives, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, p. 2343 (2002).
- [22] Teimouri M.B., Bazhrang R., Eslamimanesh V., Nouri A., Reaction between Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of Strong CH-Acids: One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Annulated 4H-Pyrans, *Tetrahedron*, **62**, p. 3016 (2006).
- [23] Nair V., Vinod A.U., Ramesh R., Menon R.S., Varma L., Mathew S., Chiaroni A., An Efficient Multicomponent Reaction Involving the Interception of the Zwitterionic Intermediate between DMAD and Isocyanides with Some Active Methylene compounds, *Heterocycles*, **58**, p. 147 (2002).
- [24] Yavari I., Esmaili A.A., Asghari S., Bijanzadeh H.R., A New and Efficient One-pot Synthesis of Trialkyl 6-tert-Butylamino-2H-pyran-2-one-3,4,5-tricarboxylates, *J. Chem. Res.(S)*, p. 368 (1999).
- [25] Shaabani A., Soleimani E., Khavasi H.R., Hoffmann R.-D., Rodewald U.C., Pöttgen R., An Isocyanide-Based Three-Component Reaction: Synthesis of Fully Substituted N-Alkyl-2-triphenylphosphoranylidene Glutarimides, *Tetrahedron Lett.*, **47**, p. 5493 (2006).
- [26] Yavari I., Moradi L., One-Pot Synthesis of Pentaalkyl 7-[(Alkylamino)carbonyl]-2-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-ene-3,4,5,6,7-pentacarboxylate, *Helv. Chem. Acta*, **89**, p. 1942 (2006).
- [27] Maghsoodlou M.T., Yavari I., Nasiri F., Djahaniani H., Razmjoo Z., Reaction between Alkyl Isocyanides and Cyclic 1,3-Diketones: A Convenient Synthesis of Functionalized 4H-Pyrans, *Monatsh. Chem.*, **134**, p. 1585 (2002).
- [28] Asghari, S., Zaty, M. and Safiri, Chemoselective Synthesis of Dialkyl 2-(tert-butylamino)- 6-methyl-5-trifluoroacetyl-4H-pyran-3,4-dicarboxylates, S., *Russ. Chem. Bull.*, **53**, p. 1763 (2004).

- [29] Yavari I., Esnaashari M., Three-Component One-Pot Synthesis of Functionalized 1,2,3,6-Tetrahydropyrano[4,3-b]pyrroles, *Synthesis*, p. 1049 (2005).
- [30] Asghari S., Mohammadi L., Reaction of Tert-Butyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of 2-Acetylbutyrolactone. Synthesis of Functionalized α -Methylene- γ -butyrolactones, *Tetrahedron Lett.*, **47**, p. 4297 (2006).
- [31] Yavari I., Zare H., Mohtat B., Three-Component Synthesis of Dialkyl 2-(alkylimino-methylene)-3-(2,2,5-trimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-succinates, *Mol. Div.*, **10**, p. 247 (2006).
- [32] Yavari I., Sirouspour M., Souri, S., Three-Component Synthesis of Functionalized 5-oxo-4,5-dihydroindeno[1,2-b]pyrans, *Mol. Div.*, **10**, p. 265 (2006).
- [33] Yavari I., Zare H., An Efficient Synthesis of Trialkyl N-Alkyl-6-methyl-2-pyridone-3,4,5-tricarboxylates, *Monatsh. Chem.*, **138**, p. 787, (2007).
- [34] Yavari I., Karimi E., Synthesis of Functionalized 1-Azadienes by Reaction of 2,6-Dimethylphenyl Isocyanide and Acetylenic Esters in the Presence of CH Acids, *Synth. Commun.*, **37**, p. 1189, (2007).
- [35] Nasiri F., Nazem F., Pourdavaie, K., Chemo- and Stereoselective Reaction between Alkyl Isocyanides and Dimethyl 1,3-Acetonedicarboxylate in the Presence of Acetylenic Esters, *Mol. Div.*, **11**, p. 101 (2007).
- [36] (a) Nozawa O., Okazaki T., Sakai N., Komurasaki T., Hanada K., Morimoto S., Chen Z.-X., He B.-M., Mizoue, K., A Novel Bioactive δ lactone FD-211, *J. Antibiot.*, **48**, p. 113 (1995);
(b) Oh H., Swenson D.C., Gloer J.B., Shearer C.A., Massarilactones A and B: Novel Secondary Metabolites from the Freshwater Aquatic Fungus *Massarina tunicata*, *Tetrahedron Lett.*, **42**, p. 975 (2001);
(c) Krohn K., Biele C., Drogies K.-H., Steingrover K., Aust H.-J., Draeger S., Schulz B., Fusidilactones, a New Group of Polycyclic Lactones from an Endophyte, *Fusidium* sp., *Eur. J. Org. Chem.*, p. 2331 (2002).
- [37] Shaabani A., Soleimani E., Sarvari A., Rezayan A.H., A Simple and Efficient Approach to the Synthesis of 4H-furo[3,4-b]pyrans via a Three-Component Reaction of Isocyanides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, p. 3968 (2008).
- [38] Shaabani A., Sarvary A., Rezayan A.H., Kesjhipour S., Synthesis of Fully Substituted Pyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives via a Multicomponent Reaction of Isocyanides, *Tetrahedron*, **65**, p. 3492 (2009).
- [39] Shaabani A., Teimouri M.B., Mirzaei P., Bijanzadeh H.R., The Reaction of Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates with Isatoic Anhydride: One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Ketenimines, *J. Chem. Res.(S)*, p. 82 (2003).
- [40] Yavari I., Alizadeh A., Anary-Abbasinejad M., Bijanzadeh H.R., Reaction between Alkyl Isocyanides and Dibenzoylacetylene in the Presence of Strong NH-Acids: Synthesis of Highly Functionalized Aminofurans, *Tetrahedron*, **59**, p. 6083 (2003).

- [41] Shaabani A., Teimouri M.B., Arab-Ameri S., A Novel Pseudo Four-Component Reaction: Unexpected Formation of Densely Functionalized Pyrroles, *Tetrahedron Lett.*, **45**, p. 8409 (2004).
- [42] Yavari I., Djahaniani H., Nasiri F., A Simple Synthesis of Highly Functionalized Ketenimines Derived from N-Aryl-2,2,2-Trichloroacetamides, Alkyl Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **69**, p. 1499 (2004).
- [43] Yavari I., Djahaniani H., Nasiri F., Synthesis of Highly Functionalized 1-Azadienes and Ketenimines, *Monatsh. Chem.*, **135**, p. 543 (2004).
- [44] Yavari I., Nasiri F., Djahaniani H., Synthesis and Dynamic NMR Study of Ketenimines Derived From Tert-Butyl Isocyanide, Alkyl 2-arylamino-2-oxo-acetates, and Dialkyl Acetylenedicarboxylates, *Mol. Div.*, **8**, p. 431 (2004).
- [45] Adib M., Sayahi M.H., Aghaaliakbari B., Bijanzadeh H.R., Reaction between Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of 2,4-Dihydro-3H-pyrazol-3-ones. One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 7-Oxo-1H,7H-pyrazolo[1,2-a]pyrazoles, *Tetrahedron*, **61**, p. 3963 (2005).
- [46] Adib M., Sayahi M.H., Rahbari S., Reactions between Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of 1,2-Diacylhydrazines. One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Pyrazoles, *Tetrahedron Lett.*, **46**, p. 6545 (2005).
- [47] Adib M., Ghanbary K., Mostofi M., Bijanzadeh H.R., Reaction between Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of 4,5-Diphenyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one. One-pot Synthesis of 5H-Imidazo[2,1-b][1,3]oxazine Derivatives, *Tetrahedron*, **61**, p. 2645 (2005).
- [48] Teimouri M.B., One-Pot Three-Component Reaction of Isocyanides, Dialkyl Acetylenedicarboxylates and Phthalhydrazide: Synthesis of Highly Functionalized 1H-Pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-diones, *Tetrahedron*, **62**, p. 10849 (2006).
- [49] Adib M., Sayahi M.H., Mahmoodi N., Bijanzadeh H.R., One-Pot Three-Component Synthesis of Highly Functionalized 2,3-Dihydro-1,3-dioxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazoles, *Helv. Chem. Acta*, **89**, p. 1176 (2006).
- [50] Adib M., Sayahi M.H., Behnam B., Sheibani E., Reaction between Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of Hydantoins - A One-pot Synthesis of Stable Ketenimines, *Monatsh. Chem.*, **137**, p. 191 (2006).
- [51] Yavari I., Hossaini Z., Sabbaghan M., Synthesis and Dynamic NMR Study of Functionalized 1-(3-Furyl)-1H-indole-2,3-diones, *Monatsh. Chem.*, **138**, p. 107 (2007).
- [52] Yavari I., Karimi E., Djahaniani H., Isocyanide-Based Multicomponent Synthesis of Functionalized 2,6-Dioxohexahydropyrimidines in 1 M Aqueous Glucose, *Synth. Commun.*, **37**, p. 2593 (2007).
- [53] Adib M., Sayahi M.H., Meisam N., Zhu L.-G., A Novel, One-Pot, Three-Component Synthesis of 4H-Pyrido[1,2-a]pyrimidines, *Tetrahedron Lett.*, **48**, p. 4195 (2007).

- [54] Oakes T.R., Donovan D.J., Reactions of Isocyanides with Activated Acetylenes in Protic Solvents, *J. Org. Chem.*, **38**, p. 1319 (1973).
- [55] Yavari I., Anary-Abbasnejad M., Alizadeh A., Hossaini Z., A Simple and Efficient Approach to the Synthesis of Highly Functionalized Fused Benzochromenes, *Tetrahedron*, **59**, p. 1289 (2003).
- [56] Yavari I., Djahaniani H., Nasiri F., Reaction between Alkyl Isocyanides and Dimethyl Acetylenedicarboxylate in the Presence of Polyhydroxybenzenes. Synthesis of 4H-Chromene Derivatives, *Tetrahedron*, **59**, p. 9409 (2003).
- [57] Yavari I., Djahaniani H., Nasiri F., Synthesis of Highly Functionalised 1H-Furo[3,4-b]chromenes, *Mendeleev Commun.*, p. 214 (2004).
- [58] (a) Yavari I., Djahaniani H., Nasiri F., Synthesis of Coumarines and 4H-Chromenes through the Reaction of Tert-Butyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in Presence of 2-Hydroxybenzaldehydes, *Synthesis*, p. 679 (2004);
(b) Yavari I., Djahaniani H., Nasiri F., The Crystal Structure of tert-Butyl Coumarin-3-Carboxylate, *J. Iranian Chem. Soc.*, **3**, p. 46 (2006).
- [59] Teimouri M.B., Bazhrang R., The Synthesis of Functionalized Pyranophenalenones, *Monatsh. Chem.*, **140**, p. 513 (2009).
- [60] Teimouri M.B., Mansouri F., Bazhrang R., Facile Synthesis of 1H-Pyrazolo[1,2-a]pyridazine-5,8-dione Derivatives by a One-Pot, Three-Component Reactions, *Tetrahedron*, **66**, p. 259 (2010).
- [61] Alizadeh A., Rostamnia S., Zhu L.-G., Reaction between Tert-butyl Isocyanide, Dialkyl Acetylenedicarboxylates, and Aromatic Carboxylic Acids: An Efficient Method for the Synthesis of Dialkyl (E)-2-[[benzoyl(tert-butyl)amino]carbonyl]-2-butenedioate Derivatives, *Tetrahedron*, **62**, p. 5641 (2006).
- [62] Alizadeh A., Oskueyan Q., Rostamnia S., Ghanbari-Niaki A., Mohebbi A.R., Synthesis of Bis(aminofuryl)bicinchoninic Amides by a One-Pot Three-Component Reaction of Isocyanides, Acetylenic Esters, and Bicinchoninic Acid, *Synthesis*, p. 2929 (2008).
- [63] Alizadeh A., Rostamnia S., Esmaili A.A., Synthesis of Functionalized Sulfonamides via Multicomponent Reaction of Alkyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylate with 4-Methylbenzenesulfonic Acid Monohydrate, *Synthesis*, p. 709 (2007).
- [64] (a) Winterfeldt E., Schumann D., Dillinger H.J., Additionen an die Dreifachbindung, XI. Struktur und Reaktionen des 2:1-Adduktes aus Acetylendicarbonester und Isonitrilen, *Chem. Ber.*, **102**, p. 1656 (1969);
(b) Dillinger H.J., Fengler G., Schumann D., Winterfeldt E., Additionen an Die Dreifachbindung-XXI: Das Kinetisch Kontrollierte Adduckt aus Tert-Butyl Isocyanide und Acetylendicarbonester, *Tetrahedron*, **30**, p. 2553 (1974);
(c) Dillinger H.J., Fengler G., Schumann D., Winterfeldt E., Additionen an Die Dreifachbindung-XXII: Das Thermodynamisch Kontrollierte Adduckt aus Tert-Butyl Isocyanide und Acetylendicarbonester, *Tetrahedron*, **30**, p. 2561 (1974).

- [65] Nair V., Vinod A.U., Nair J.S., Sreekanth A.R., Rath N.P., The Reaction of Cyclohexyl Isocyanide and Dimethyl Acetylenedicarboxylate with o- and p-Quinones: A Novel Synthesis of Iminolactones, *Tetrahedron Lett.*, **41**, p. 6675 (2000).
- [66] Esmaili A.A., Darbanian M., Reaction between Alkyl Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of N-Alkyl Isatins: Convenient Synthesis of γ -Spiro-Iminolactones, *Tetrahedron*, **59**, p. 5545 (2003).
- [67] (a) Azizian J., Karimi A.R., Mohammadi A.A., Synthesis of Some Novel γ -Spiroiminolactones from Reaction of Cyclohexyl Isocyanide and Dialkyl Acetylene Dicarboxylates with 1-Benzylisatin and Tryptantrin, *Synth. Commun.*, **33**, p. 383 (2003);
(b) Azizian J., Karimi A.R., Mohammadi A.A., Mohammadizadeh M.R., Three Component Synthesis of some γ -Spiroiminolactones Under Microwave-Assisted Solvent-Free Conditions, *Heterocycles*, **63**, p. 2225 (2004).
- [68] Esmaili A.A., Zendegani H., Three-Component Reactions Involving Zwitterionic Intermediates for the Construction of Heterocyclic Systems: One Pot Synthesis of Highly Functionalized γ -Iminolactones, *Tetrahedron*, **61**, p. 4031 (2005).
- [69] (a) Shaabani A., Teimouri M.B., The Reaction of Alkyl Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates with Phthalic Anhydride Derivatives: A Novel Synthesis of γ -Spiroiminolactones, *J. Chem. Res.(S)*, p. 381 (2002);
(b) Shaabani A., Rezayan A.H., Ghasemi S., Sarvari A., A Mild and Efficient Method for the Synthesis of 2,5-Dihydro-5-imino-2-methylfuran-3,4-dicarboxylates via an Isocyanide-Based Multicomponent Reaction, *Tetrahedron Lett.*, **50**, p. 1456 (2009).
- [70] Adib M., Moghimi S., Sayahi M.H., Bijanzadeh H.R., One-Pot Three-Component Synthesis of 2-(Alkylimino)-7-oxo-1-oxa-6-azaspiro[4.4]nona-3,8-diene-3,4-dicarboxylates, *Helv. Chem. Acta*, **92**, p. 944 (2009).
- [71] Teimouri M.B., Shaabani A., Bazhrang R., Reaction between Alkyl Isocyanides and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in the Presence of Benzoyl Cyanides: One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Iminolactones, *Tetrahedron*, **62**, 1845 (2006).
- [72] Yavari I., Sabbaghan M., Hossaini Z., Efficient Synthesis of Functionalized 2,5-Dihydrofurans and 1,5-Dihydro-2H-pyrrol-2-ones by Reaction of Isocyanides with Activated Acetylenes in the Presence of Hexachloroacetone, *Monatsh. Chem.*, **139**, p. 625 (2008).
- [73] Nair V., Vinod A.U., The Reaction of Cyclohexyl Isocyanide and Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Aldehydes: A Novel Synthesis of 2-Aminofuran Derivatives, *Chem. Commun.*, p. 1019 (2000).
- [74] Nair V., Mathen J.S., Vinod A.U., Varma R.L., Aminoisocyanides in Multicomponent Reactions (MCRs): A Facile Synthesis of Substituted 3(5H)-Pyrrolin-2-ones via a Dimroth-type Rearrangement, *Chem. Lett.*, p. 738 (2001).

- [75] Nair V., Menon R.S., Deepthi A., Devi B.R., Biju A.T., One-Pot, Four-component Reaction of Isocyanides, Dimethyl Acetylenedicarboxylate, and Cyclobutene-1,2-diones: A Synthesis of Novel Spiroheterocycles, *Tetrahedron Lett.*, **46**, p. 1337 (2005).
- [76] Nair V., Deepthi A., A Novel Reaction of Vicinal Tricarbonyl Compounds with the Isocyanide-DMAD Zwitterion: Formation of Highly Substituted Furan Derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **47**, p. 2037 (2006).
- [77] Yavari I., Mokhtarporiani-Sanandaj A., Moradi L., Mirzaei A., Reaction of Benzoyl Chlorides with Huisgen's Zwitterion: Synthesis of Functionalized 2,5-Dihydro-1H-Pyrroles and Tetrasubstituted Furans, *Tetrahedron*, **64**, p. 5221 (2008).
- [78] Yavari I., Djahaniani H., One-Step Synthesis of Substituted 4,7-Bis[alkyl(aryl)imino]-3-oxa-6-thia-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dienes, *Tetrahedron Lett.*, **46**, p. 7491 (2005).
- [79] Alizadeh A., Rostammia S., Zohreh N., Bijanzadeh H.R., Synthesis of Ethylenetetracarboxylic Acid Derivatives, *Monatsh. Chem.*, **139**, p. 49 (2008).
- [80] Nair V., Vinod A.U., Rajesh C., A Novel Synthesis of 2-Aminopyrroles Using a Three-Component Reaction, *J. Org. Chem.*, **66**, p. 4427 (2001).
- [81] Nair V., Dhanya R., Viji S., The Three Component Reaction Involving Isocyanides, Dimethyl Acetylenedicarboxylate and Quinoneimides: A Facile Synthesis of Spirofused γ -Iminolactams, *Tetrahedron*, **61**, p. 5843 (2005).
- [82] Nair V., Menon R.S., Beneesh P.B., Sreekumar V., Bindu S., A Novel Multicomponent Reaction Involving Isocyanide, Dimethyl Acetylenedicarboxylate (DMAD), and Electrophilic Styrenes: Facile Synthesis of Highly Substituted Cyclopentadienes, *Org. Lett.*, **6**, p. 767 (2004).
- [83] Zhou Z., Magriotis P.A., A New Method for the Functionalization of [60] Fullerene: An Unusual 1,3-Dipolar Cycloaddition Pathway Leading to a C₆₀ Housane Derivative *Org. Lett.*, **7**, p. 5849 (2005).