

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه ولی عصر رفسنجان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

عنوان پایان نامه:

سنتز و شناسایی مشتقات جدیدی از کومارین‌ها

استاد راهنما:

دکتر حسین مهربابی نژاد

استاد مشاور:

دکتر علی دره کردی

از مراجعات مدرک علمی بزرگ
تمنیه دارم

پژوهشگر:

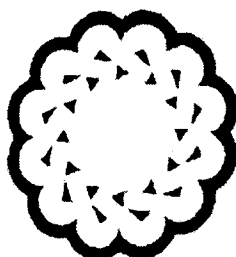
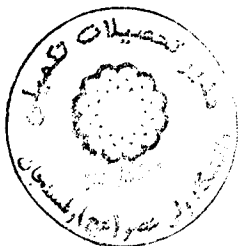
الهام کنعانی

۱۳۸۹/۹/۱۴

مهرماه ۸۹

۱۴۷۳۲۱

کلیه‌ی حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان است.



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی خانم الهام کنعانی

تحت عنوان:

سنتز و شناسایی مشتقات جدیدی از کومارین‌ها

در تاریخ ۱۳۸۹/۷/۱۸ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه **خوب** به تصویب نهایی رسید.

امضاء

۱- استاد راهنمای پایان نامه آقای دکتر حسین مهرابی‌نژاد با مرتبه‌ی علمی استادیار

امضاء

۲- استاد مشاور پایان نامه آقای دکتر علی دره‌کردی با مرتبه‌ی علمی استادیار

امضاء

۳- استاد داور خارج از گروه آقای دکتر محمد عبدالهی با مرتبه‌ی علمی استادیار

امضاء

۴- استاد داور داخلی آقای دکتر رضا رنجبر کریمی با مرتبه علمی استادیار

امضاء

۵- نماینده‌ی تحصیلات تکمیلی آقای دکتر مهدی ضیاءالدینی با مرتبه‌ی علمی استادیار

در آغاز لازم می دانم از زحمات پدر و مادر گرامی ام و کلیه کسانی که در دوران تحصیل همواره مشوق و پشتیبان من بوده اند کمال تشکر را بنمایم. هم چنین از زحمات استاد ارجمندم دکتر حسین مهربانی نژاد که با راهنمایی های خود راهگشای من بوده اند کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم.

تقدیم به آنها که به من یاد دادند چگونه زندگی کنم و چگونه زندگی نکنم.

آنها که عشق و تشویق و اعتمادشان مرا با مهربانی نگر داشت و وجودشان به من گرمی بخشید.

دوستاره زندگی ام:

پدر عزیزم و مادر مهربانم

چکیده

کومارین‌ها و مشتقات آن‌ها دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی هستند. این ترکیبات به‌عنوان ضد HIV، ضد باکتری، ضد سرطان و ضد اشتعال عمل می‌کنند.

کومارین‌ها می‌توانند توسط روش‌های متفاوت شامل واکنش‌های پرکین، بکمن، نوناگل، ریفورماتسکی و ویتینگ تهیه گردند. در این تحقیق سنتز بیس کومارین‌ها و مشتقات جدیدی از کومارین‌ها شامل ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک، استامید، ۴- هیدروکسی کومارین و ۷- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست‌های استیل کلرید و آلومینیوم هیدروژن سولفات در شرایط مختلف مورد بررسی قرار گرفت. ذکر این نکته مهم است که در این تحقیق هرگاه واکنش به‌صورت همزمانی انجام پذیرفت، استامید بدلیل کمتر بودن قدرت نوکلئوفیلی آن نسبت به ۴- هیدروکسی کومارین وارد واکنش نشده و بیس کومارین‌ها سنتز شدند، اما هرگاه واکنش به‌صورت دو مرحله‌ای انجام پذیرفت، در مرحله اول استامید در غیاب ۴- هیدروکسی کومارین با بنزآلدهید وارد واکنش شده و حدواسط ایمین تشکیل گردید، سپس با افزایش ۴- هیدروکسی کومارین در مرحله بعد، مشتقات ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها سنتز شدند. ۷- هیدروکسی کومارین نیز بدلیل قدرت نوکلئوفیلی پایین آن نسبت به استامید در واکنش‌ها شرکت نکرده و به‌جای آن دو مول استامید وارد واکنش شده و بیس آمیدهای متقارن تهیه شدند. خالص‌سازی همه محصولات با استفاده از تبلور مجدد در حلال اتانول انجام پذیرفت. محصولات با استفاده از روش‌های اسپکتروسکوپی $^{13}\text{C NMR}$ ، $^1\text{H NMR}$ و IR شناسایی شده‌اند.

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	۱
۱-۱- واکنش های چند جزئی (MCRs) همزمانی	۱
۲-۱- تاریخچه واکنش های چند جزئی همزمانی	۲
۱-۲-۱- واکنش بیجینی	۲
۲-۲-۱- واکنش مانینگ	۳
۳-۲-۱- واکنش یوگی	۳
۴-۲-۱- واکنش پاسرینی	۳
۵-۲-۱- واکنش کاباچنیک-فیلدس	۴
۶-۱-۱-۱- واکنش بوچرر-برگر	۴
۳-۱- نوکلئوفیل یا هسته دوست	۵
۱-۳-۱- دسته بندی نوکلئوفیل ها	۵
۲-۳-۱- عوامل موثر بر قدرت هسته دوستی	۶
۳-۳-۱- مقایسه قدرت نوکلئوفیلی کربن، نیتروژن و اکسیژن	۷
۴-۱- کاتالیست ها	۸
۱-۴-۱- دسته بندی سیستم های کاتالیستی	۸
۱-۱-۴-۱- کاتالیست های همگن	۸
۲-۱-۴-۱- کاتالیست های ناهمگن	۹
۲-۴-۱- آلومینیوم هیدروژن سولفات $[Al(HSO_4)_3]$	۹
۳-۴-۱- برخی واکنش های انجام شده در حضور $[Al(HSO_4)_3]$	۱۰
۱-۳-۴-۱- سنتز تترا(ایندولیل)متان	۱۰
۲-۳-۴-۱- سنتز مشتقات آریل آمینو ترازول	۱۰
۳-۳-۴-۱- سنتز تیو سیانو هیدرین	۱۱

- ۱-۴-۳-۴- استیله کردن و فرمیله کردن الکلها ۱۲
- ۱-۴-۴- استیل کلرید ۱۲
- ۱-۴-۴- سنتز مشتقات β - استامیدو کتونها و β - استامیدو کتواسترها ۱۳
- ۵-۱- واکنشهای بدون حلال ۱۴
- ۱-۵-۱- واکنش ریفورماتسکی ۱۴
- ۲-۵-۱- تراکم دیکمن ۱۵
- ۳-۵-۱- واکنش کانیزارو ۱۵
- ۴-۵-۱- تراکم آلدولی ۱۶
- ۶-۱- کومارینها ۱۶
- ۱-۶-۱- نامگذاری کومارینها ۱۷
- ۲-۶-۱- کاربردهای کومارینها ۱۸
- ۳-۶-۱- سنتز کومارینها و مشتقات آنها ۱۹
- ۱-۳-۶-۱- تراکم بکمن ۱۹
- ۲-۳-۶-۱- سنتز مشتقات ۷- هیدروکسی کومارین استخلاف شده در موقعیت ۳ و ۴ ۲۰
- ۳-۳-۶-۱- سنتز یک مرحله‌ای مشتقات کومارین ۲۲
- ۴-۳-۶-۱- سنتز مشتقات کومارین با استفاده از اگزالیک اسید ۲۳
- ۵-۳-۶-۱- سنتز مشتقات چند استخلافی کومارین ۲۴
- ۶-۳-۶-۱- سنتز مشتقات ۳- بنزوکسازول - ۲- ایل - کومارینها ۲۴
- ۷-۳-۶-۱- سنتز ۳- آریلوکسی کومارینها ۲۶
- ۸-۳-۶-۱- سنتز مشتقات کومارین با استفاده از تیتانیوم کلرید در شرایط بدون حلال ۲۸
- ۹-۳-۶-۱- سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ترکیبات آزو و پیرازولین ۲۸
- ۴-۶-۱- واکنشهای کومارینها و مشتقات آنها ۲۹

- ۱-۴-۶-۱- سنتز مشتقات سیر نشده‌ی α و β از کومارین‌ها ۲۹
- ۱-۴-۶-۲- سنتز مشتقات ایمینو و آمینو ۴- هیدروکسی کومارین ۳۰
- ۱-۴-۶-۴- واکنش ۴- هیدروکسی کومارین با ترکیبات بی‌نوکلئوفیل آروماتیک در حضور تولوئن ۳۱
- ۱-۴-۶-۵- سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ماده اولیه ۳- آمینو کومارین ۳۴
- ۱-۴-۶-۶- سنتز مشتقات کومارین با استفاده از N- آمینو ایمیدها ۳۶
- ۱-۷-۷- مشتقات آمیدو آلکیل نفتول‌ها ۳۷
- ۱-۷-۱- سنتز آمیدو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از کاتالیزور هتروژن $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ ۳۷
- ۲-۷-۱- سنتز آمینو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از تیامین هیدروکلرید (VB_1) ۴۰
- ۳-۷-۱- سنتز مشتقات ۱- کرباماتو- آلکیل-۲- نفتول با استفاده از کاتالیست ناهمگن $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ ۴۰
- ۴-۷-۱- سنتز مشتقات پیرولیدینیل آمینو نفتول ۴۱
- ۵-۷-۱- سنتز ۱ و ۳- اکسازین-۴- تیون‌ها در شرایط بدون حلال ۴۲

۴۴

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- دستگاه‌های مورد استفاده ۴۴
- ۱-۱-۲- طیف سنج رزونانس مغناطیس هسته (NMR) ۴۴
- ۲-۱-۲- طیف سنج تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۴۴
- ۳-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب ۴۵
- ۲-۲- واکنشگرها و مواد استفاده شده ۴۵
- ۳-۲- جداسازی محصولات واکنش ۴۵
- ۴-۲- روش عملی تهیه آلومینیوم هیدروژن سولفات $[\text{Al}(\text{HSO}_4)_3]$ ۴۵
- ۵-۲- سنتز عمومی ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید ۴۶
- ۶-۲- سنتز عمومی کومارین‌های دimer شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست آلومینیوم هیدروژن سولفات $[\text{Al}(\text{HSO}_4)_3]$ ۵۳

- ۷-۲- سنتز عمومی کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید محیط بدون حلال ۵۸
- ۸-۲- سنتز عمومی بیس- آمیدهای متقارن در حضور کاتالیست استیل کلرید ۵۹

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۶۳

- ۱-۳- پیش‌گفتار ۶۳
- ۲-۳- بررسی سنتز کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست آلومینیوم‌هیدروژن سولفات ۶۴
- ۳-۳- مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه کومارین‌های دیمر شده در حلال استونیتریل ۶۸
- ۴-۳- بررسی سنتز کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در محیط بدون حلال در حضور کاتالیست استیل کلرید ۷۰
- ۵-۳- مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه کومارین‌های دیمر شده در محیط بدون حلال ۷۱
- ۶-۳- بررسی سنتز ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید ۷۳
- ۷-۳- مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه مشتقات ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها ۷۹
- ۸-۳- بررسی سنتز آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از ۷- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید ۸۱
- ۹-۳- مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه بیس- آمیدهای متقارن ۸۳

۱۰-۳- طیف‌ها

۸۵

- ۱-۱۰-۳- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب **۱۷۹ d** در حلال DMSO-d_6 ۸۵
- ۲-۱۰-۳- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب **۱۷۹ d** در حلال DMSO-d_6 ۸۶
- ۳-۱۰-۳- طیف IR ترکیب **۱۷۹ d** ۸۷
- ۴-۱۰-۳- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب **۱۷۹ h** در حلال DMSO-d_6 ۸۸
- ۵-۱۰-۳- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب **۱۷۹ h** در حلال DMSO-d_6 ۸۹

۹۰.....	طیف IR ترکیب ۱۷۹ h	۳-۱۰-۶-
۹۱.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۱۷۹ i در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۷-
۹۲.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۱۷۹ i در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۸-
۹۳.....	طیف IR ترکیب ۱۷۹ i	۳-۱۰-۹-
۹۴.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۱۸۰ i در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۱۰-
۹۵.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۱۸۰ i در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۱۱-
۹۶.....	طیف IR ترکیب ۱۸۰ i	۳-۱۰-۱۲-
۹۷.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۱۸۰ j در حلال DMSO-d	۳-۱۰-۱۳-
۹۸.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۱۸۰ j در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۱۴-
۹۹.....	طیف IR ترکیب ۱۸۰ j	۳-۱۰-۱۵-
۱۰۰.....	طیف ^1H NMR ترکیب ۱۸۱ i در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۱۶-
۱۰۱.....	طیف ^{13}C NMR ترکیب ۱۸۱ i در حلال DMSO-d ₆	۳-۱۰-۱۷-

عنوان شکل	صفحه
شکل (۱-۱) واکنش بیجینلی	۲
شکل (۲-۱) واکنش مانیخ	۳
شکل (۳-۱) واکنش یوگی	۳
شکل (۴-۱) واکنش پاسرینی	۴
شکل (۵-۱) واکنش کاباچنیک-فیلدس	۴
شکل (۶-۱) واکنش بوچرر-برگز	۵
شکل (۷-۱) مقایسه قدرت نوکلئوفیلی کربن، نیتروژن و اکسیژن	۷
شکل (۸-۱) کاتالیست‌های همگن	۸
شکل (۹-۱) کاتالیست‌های ناهمگن	۹
شکل (۱۰-۱) سنتز تترا(ایندولیل)متان	۱۰
شکل (۱۱-۱) سنتز مشتقات آریل آمینو تترازول	۱۱
شکل (۱۲-۱) مکانیسم سنتز مشتقات آریل آمینو تترازول	۱۱
شکل (۱۳-۱) سنتز تیو سیانو هیدرین	۱۱
شکل (۱۴-۱) استیله کردن و فرمیله کردن الکل‌ها	۱۲
شکل (۱۵-۱) مکانیسم استیله کردن و فرمیله کردن الکل‌ها	۱۲
شکل (۱۶-۱) سنتز استیل کلرید	۱۲
شکل (۱۷-۱) سنتز مشتقات β -استامیدو کتون‌ها	۱۳
شکل (۱۸-۱) سنتز مشتقات β -استامیدو کتواسترها	۱۴
شکل (۱۹-۱) واکنش ریفورماتسکی	۱۵
شکل (۲۰-۱) تراکم دیکمن	۱۵
شکل (۲۱-۱) واکنش کانیزارو	۱۶
شکل (۲۲-۱) تراکم آلدولی	۱۶
شکل (۲۳-۱) ساختار وارفارین و دی‌کومارول	۱۷
شکل (۲۴-۱) نامگذاری کومارین‌ها	۱۸
شکل (۲۵-۱) تراکم بکمن در حضور فنول و مشتق β -کتواستر	۱۹
شکل (۲۶-۱) تراکم بکمن در حضور رزورسینول و مشتق β -کتواستر	۲۰
شکل (۲۷-۱) تراکم بکمن در حضور رزورسینول و فرمیل استیک‌اسید	۲۰
شکل (۲۸-۱) سنتز مشتقات ۷-هیدروکسی کومارین استخلاف شده در موقعیت ۳ و ۴	۲۱
شکل (۲۹-۱) مکانیسم سنتز ۲و۳-دی متیل کرومن‌ها	۲۲

عنوان شکل

صفحه	عنوان شکل
۲۳	شکل (۳۰-۱) سنتز یک مرحله‌ای مشتقات کومارین.....
۲۳	شکل (۳۱-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از اگزالیک اسید.....
۲۴	شکل (۳۲-۱) سنتز مشتقات چند استخلافی کومارین.....
۲۵	شکل (۳۳-۱) سنتز مشتقات ۳- کربوکسیلیک اسید کومارین‌ها.....
۲۵	شکل (۳۴-۱) سنتز مشتقات ۳- بنزوکسازول- ۲- ایل- کومارین‌ها.....
۲۶	شکل (۳۵-۱) سنتز مشتق N,N - دی متیل از ترکیبات ۳- بنزوکسازول- ۲- ایل- کومارین‌ها.....
۲۷	شکل (۳۶-۱) سنتز ۳- آریلوکسی کومارین‌ها.....
۲۷	شکل (۳۷-۱) سنتز ۳- (۴- کلرو فنوکسی)- کومارین.....
۲۸	شکل (۳۸-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از تیتانیوم کلرید در شرایط بدون حلال.....
۲۹	شکل (۳۹-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ترکیبات آزو و پیرازولین.....
۳۰	شکل (۴۰-۱) سنتز مشتقات سیر نشده ی α و β از کومارین‌ها.....
۳۱	شکل (۴۱-۱) سنتز مشتقات ایمینو و آمینو ۴- هیدروکسی کومارین.....
۳۲	شکل (۴۲-۱) واکنش ۴- هیدروکسی کومارین با اور تو فنیل دی آمین در حضور تولوئن.....
۳۳	شکل (۴۳-۱) واکنش ۴- هیدروکسی کومارین با آمینو تیو فنول و آمینو فنول در حضور تولوئن.....
	شکل (۴۴-۱) سنتز ترکیب ۳ و ۳' (۴- فنیل بیس (آزان دی ایل)) بیس (متان- ۱- ایل- ۱- ایلیدن) دی کرومن
۳۳	۴ و ۲- دی ان.....
۳۴	شکل (۴۵-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ماده اولیه ۳- آمینو کومارین.....
۳۵	شکل (۴۶-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ماده اولیه E-۳- (آرجیو متیلن آمینو)- H_2 - کرومن- ۲- ان.....
۳۶	شکل (۴۷-۱) - سنتز مشتقات کومارین با استفاده از N- آمینو امیدها.....
۳۷	شکل (۴۸-۱) سنتز آمیدو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از کاتالیزور هتروژن $HClO_4-SiO_2$
	شکل (۴۹-۱) مکانیسم سنتز آمیدو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از کاتالیزور هتروژن $HClO_4-SiO_2$ در حضور
۳۸	حلال استونیتریل.....
	شکل (۵۰-۱) مکانیسم سنتز آمیدو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از کاتالیزور هتروژن $HClO_4-SiO_2$ در حضور استامید
۳۸	در شرایط بدون حلال و در حضور امواج میکروویو.....
۳۹	شکل (۵۱-۱) سنتز آمیدو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از کاتالیزور هتروژن $HClO_4-SiO_2$ در حضور آنیلین.....
۴۰	شکل (۵۲-۱) سنتز آمیدو آلکیل نفتول‌ها با استفاده از تیامین هیدروکلرید (VB_1).....
۴۱	شکل (۵۳-۱) سنتز مشتقات ۱- کرباماتو- آلکیل- ۲- نفتول با استفاده از کاتالیست ناهمگن $NaHSO_4-SiO_2$
۴۱	شکل (۵۴-۱) سنتز مشتقات پیرولیدینیل آمینو نفتول.....
۴۲	شکل (۵۵-۱) جداسازی مشتقات پیرولیدینیل آمینو نفتول با استفاده از تارتاریک اسید.....
۴۲	شکل (۵۶-۱) سنتز ۳- اکسازین- ۴- تیون‌ها در شرایط بدون حلال با استفاده از مشتقات نفتول.....

عنوان شکل	صفحه
شکل (۱-۵۷) سنتز ۱ و ۳-اکسازین-۴-تیون‌ها در شرایط بدون حلال با استفاده از فنول	۴۳
شکل (۲-۱) روش عملی تهیه آلومینیوم هیدروژن سولفات $[Al(HSO_4)_3]$	۴۶
شکل (۲-۲) سنتز عمومی ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید	۴۶
شکل (۲-۳) روش سنتز N-((۴- هیدروکسی-۲-اکسو-۲H-۳-ایل)-(۴- نیترو فنیل)متیل) استامید در حضور کاتالیست استیل کلرید	۴۷
شکل (۲-۴) سنتز عمومی کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست آلومینیوم هیدروژن سولفات $[Al(HSO_4)_3]$	۵۳
شکل (۲-۵) سنتز ۳ و ۳'-((۴- نیترو فنیل) متیلن) بیس (۴- هیدروکسی-۲H-۳-ایل)-(۴- نیترو فنیل)متیل) استامید در حضور کاتالیست آلومینیوم هیدروژن سولفات $[Al(HSO_4)_3]$	۵۴
شکل (۲-۶) سنتز عمومی کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید در محیط بدون حلال	۵۸
شکل (۲-۷) سنتز ۳ و ۳'-((۴- نیترو فنیل) متیلن) بیس (۴- هیدروکسی-۲H-۳-ایل)-(۴- نیترو فنیل)متیل) استامید در حضور کاتالیست استیل کلرید در محیط بدون حلال	۵۹
شکل (۲-۸) سنتز عمومی بیس- آمیدهای متقارن در حضور کاتالیست استیل کلرید	۶۰
شکل (۲-۹) سنتز N', N-((۲و۴- دی کلرو فنیل) متیلن) دی استامید در حضور کاتالیست استیل کلرید	۶۱
شکل (۳-۱) بررسی سنتز کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست آلومینیوم هیدروژن سولفات	۶۵
شکل (۳-۲) مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه کومارین‌های دیمر شده در حلال استونیتریل	۶۹
شکل (۳-۳) بررسی سنتز کومارین‌های دیمر شده با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در محیط بدون حلال در حضور کاتالیست استیل کلرید	۷۰
شکل (۳-۴) مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه کومارین‌های دیمر شده در محیط بدون حلال	۷۲
شکل (۳-۵) بررسی سنتز ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از ۴- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید	۷۴
شکل (۳-۶) شکافتگی کربن توسط اتم فلورور	۷۸
شکل (۳-۷) مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه مشتقات ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها	۸۰
شکل (۳-۸) بررسی سنتز آمیدو آلکیل کومارین‌ها با استفاده از ۷- هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست استیل کلرید	۸۱
شکل (۳-۹) مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیه بیس- آمیدهای متقارن	۸۴

جدول ۱-۳: تهیه کومارین‌های دimer شده از واکنش ۴- هیدروکسی کومارین و آریل‌آلدهیدها در حلال استونیتریل و در شرایط رفلکس	۶۵
جدول ۲-۳: داده‌های انتخابی $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ برخی از کومارین‌های دimer شده	۶۶
جدول ۳-۳: داده‌های انتخابی ($\text{IR (KBr, cm}^{-1}\text{)}$) برخی از کومارین‌های دimer شده	۶۸
جدول ۴-۳: تهیه کومارین‌های دimer شده از واکنش ۴- هیدروکسی کومارین و آریل‌آلدهیدها در محیط بدون حلال و دمای 78°C	۷۱
جدول ۵-۳: تهیه ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها از واکنش ۴- هیدروکسی کومارین، استامید و آریل‌آلدهیدها در حلال استونیتریل و در شرایط رفلکس	۷۵
جدول ۶-۳: داده‌های انتخابی $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ برخی از ترکیبات ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها	۷۶
جدول ۷-۳: داده‌های انتخابی ($\text{IR (KBr cm}^{-1}\text{)}$) برخی ترکیبات ۳- آمیدو آلکیل کومارین‌ها	۷۸
جدول ۸-۳: تهیه بیس- آمیدهای متقارن از واکنش استامید و آریل‌آلدهیدها در حلال استونیتریل و در شرایط رفلکس	۸۲
جدول ۹-۳: داده‌های انتخابی $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ مشتق ۲و۴- دی کلرو از بیس آمیدهای متقارن	۸۲

فصل اول

مقدمه

۱-۱- واکنش‌های چندجزئی^۱ (MCRs)

واکنش‌های چند جزئی واکنش‌هایی هستند که در آن‌ها ۳ یا بیش از ۳ ماده‌ی اولیه در یک فرآیند یک مرحله‌ای با یکدیگر وارد واکنش شده و یک محصول جدید را که شامل همه‌ی قسمت‌های اصلی و ضروری مواد اولیه هست ایجاد می‌کنند، بدون آن‌که نیازی به جداسازی یک حدواسط باشد [۴-۱]. این واکنش‌ها از طریق کاهش در تعداد مراحل سینتیکی، انرژی مصرفی، هزینه، زمان واکنش و محصولات اضافی به فرآیندهای محیطی کمک می‌کنند. واکنش‌های چند جزئی به علت روش‌های آزمایشگاهی ساده و یک طرفه بودن برای سنتزهای خود به خودی مناسب شده‌اند [۷-۵]. اینگونه واکنش‌ها به دلیل اثربخشی و تنوع محصولات به‌عنوان یک ابزار بسیار مهم در کشف داروهای جدید مورد استفاده قرار می‌گیرند، به‌علاوه از این واکنش‌ها به‌صورت موثری در سنتز کمپلکس‌ها توسط شکل‌گیری همزمان ۲ یا بیش از ۲ پیوند استفاده می‌شود [۱۰-۸].

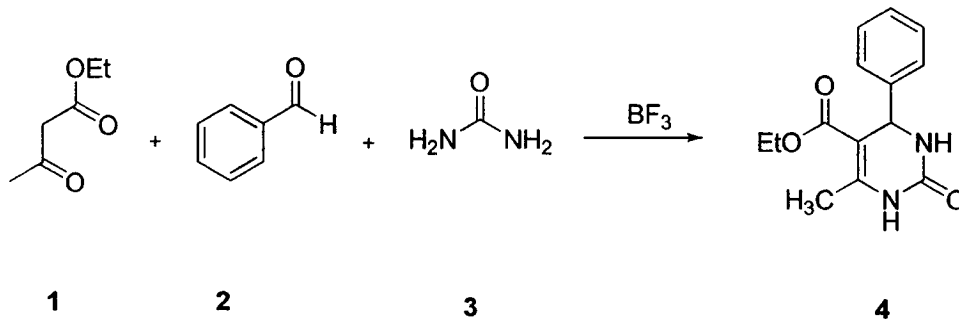
^۱ Multi Component Reaction

۲-۱- تاریخچه واکنش‌های چند جزئی

واکنش‌های چند جزئی اولین بار در سال ۱۸۵۰ توسط آدولف استرچر^۱ جهت سنتز α -آمینوسیانیدها از α -آمینو اسیدها کشف شد [۱۱]. گروه بسیار بزرگ از واکنش‌های چند جزئی که امروزه وجود دارد بر پایه ایزوسیانید مستقرند. دیگر واکنش‌های چند جزئی شامل رادیکال‌های آزاد واسطه، ترکیبات آلی بور و واکنش‌های چند جزئی کاتالیز شده با فلز هستند. از جمله واکنش‌های انجام شده بر اساس ایزوسیانید واکنش سه جزئی پاسرینی^۲ برای تولید α -آسیلوکسی کربوکسامیدها و واکنش چهار جزئی یوگی^۳ جهت تولید α -آسیل آمینو کربوکسامیدها را می‌توان نام برد [۴]. از دیگر واکنش‌های چند جزئی انجام شده واکنش مانیخ^۴ [۱۲] و واکنش بیجینلی^۵ را می‌توان نام برد که مثال‌هایی از این واکنش‌ها در ادامه آمده است.

۱-۲-۱- واکنش بیجینلی

این واکنش در سال ۱۸۹۱ توسط پیتر بیجینلی برای سنتز دی‌هیدروپیریمیدینون‌های ۴ از اتیل استو استات ۱، آریل آلدهیدهای ۲ و اوره ۳ کشف شد. این واکنش می‌تواند توسط اسیدهای برونستد یا اسیدهای لوویس مثل بور تری‌فلورید کاتالیز شود. این ترکیبات می‌توانند در زمینه‌ی دارویی مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۱-۱) [۱۳].



شکل (۱-۱) واکنش بیجینلی

¹ Adolf Strecker

² Passerini

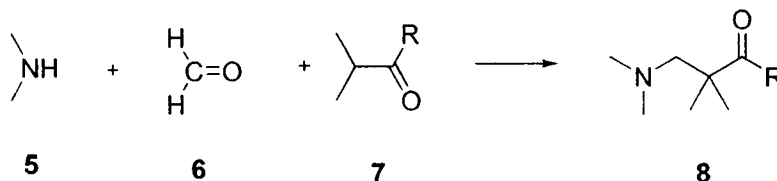
³ Ugi

⁴ Mannich Reaction

⁵ Biginelli Reaction

۱-۲-۲- واکنش مانیخ

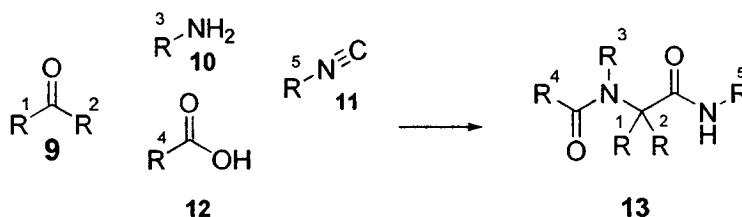
این واکنش در سال ۱۹۱۲ توسط کارل مانیخ برای سنتز یک مرحله‌ای ترکیبات β -آمینو کربونیل پیشنهاد شد، که این ترکیبات می‌توانند به‌عنوان باز مانیخ عمل کنند (شکل ۱-۲) [۱۴].



شکل (۲-۱) واکنش مانیخ

۱-۲-۳- واکنش یوگی

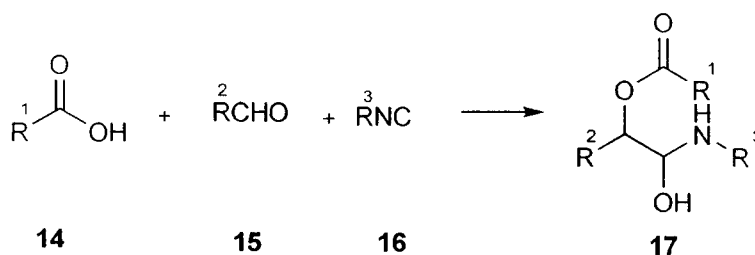
این واکنش برای اولین بار در سال ۱۹۶۲ توسط ایوار کارل یوگی برای سنتز ترکیبات بیس-آمید ۱۳ مورد استفاده قرار گرفت. در این واکنش چند جزئی آلدهید یا کتون ۹، آمین ۱۰، ایزوسیانید ۱۱ و کربوکسیلیک اسید ۱۲ برای سنتز ترکیب ۱۳ به صورت یک مرحله‌ای با یکدیگر واکنش می‌دهند (شکل ۳-۱) [۱۵].^۳



شکل (۳-۱) واکنش یوگی

۱-۲-۴- واکنش پاسرینی

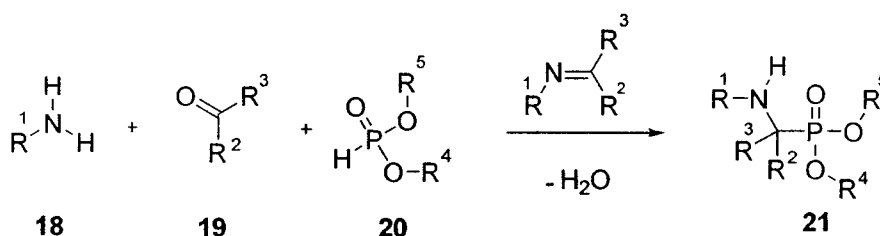
این واکنش در سال ۱۹۲۱ توسط مارینو پاسرینی جهت سنتز α -آسیل کربوکسامیدهای ۱۷ از ایزوسیانید ۱۶، آلدهید ۱۵ و کربوکسیلیک اسید ۱۴ پیشنهاد شد (شکل ۴-۱) [۱۶].



شکل (۴-۱) واکنش پاسرینی

۱-۲-۵- واکنش کاباچنیک-فیلدس^۱

این واکنش در سال ۱۹۵۲ توسط مارتین ایزریلوویچ کاباچنیک و ایس فیلدس جهت سنتز α -آمینو فسفونات ۲۱ پیشنهاد شد. در این واکنش آمین ۱۸، ترکیب کربونیل دار ۱۹ و دی آلکیل فسفیت ۲۰ جهت سنتز ترکیب مورد نظر به صورت یک مرحله‌ای با یکدیگر واکنش می‌دهند (شکل ۵-۱) [۱۸ و ۱۷].



شکل (۵-۱) واکنش کاباچنیک-فیلدس

۱-۲-۶- واکنش بوچرر-برگز^۲

در این واکنش ترکیبات کربونیل دار (آلدهیدها و کتون‌ها ۲۲) با آمونیوم کربنات و پتاسیم سیانید وارد واکنش شده و ترکیب ۲۳ سنتز می‌شود (شکل ۶-۱) [۱۹-۲۱].

^۱ Kabachnik-Fields Reaction^۲ Bucherer-Bergs Reaction