



دانشگاه سیلان

دانشکده علوم

گروه شیمی

(گرایش آلی)

واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای تسریع شده

توسط وانادیم هیدروژن سولفات

از

دانیال ایمانی لنگرودی

استادان راهنما

دکتر فرهاد شیرینی

دکتر آسیه یحیی زاده

تفاهات مرکز علمی پایه  
کتابخانه

۱۳۸۹ / ۷ / ۳



اردیبهشت ۸۸

۱۴۱۵۷۱

## با تقدیر و تشکر از:

استاد گرانقدر، جناب آقای دکتر شیرینی که امر سرپرستی پایان نامه را بر عهده داشتند و با حسن برخورد و شکیبائی بنده را راهنمایی کرده و یک معلم خوب در زمینه علم و اخلاق بودند.

سرکار خانم دکتر یحیی زاده که نکته نظراتشان در طول دوران تحصیل و در اجرای پایان نامه همواره بسیار مفید و سود مند بوده است.

جناب آقای دکتر راد مقدم و جناب آقای دکتر طاهر پور که به عنوان داوران پایان نامه بودند.

نماینده محترم تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر آرونند و مدیر تحصیلات تکمیلی دانشکده علوم پایه جناب آقای دکتر سعیدی و مدیر محترم گروه شیمی جناب آقای دکتر انصاری و جناب آقای جهانگیر وظیفه..

مسئولین محترم بخش کتابخانه، آموزش، دبیر خانه، خدمات.

دوستان بسیار عزیزم آقایان: صمد رنجکش، مجید پورنقی، حسین ترابی، میلاد هاشمی، حامد فرزین، محمد پاک سرشت، علیرضا شرافتی، عادل فلاح، حسن پور امیر، حسام یوسفی، دکتر کیانی، دکتر محمدی، سعید رادی .

دوستان دوران تحصیل خانم زهرا مسیب زاده، خانم سیده زهرا دلیل حیرتی، آقای امین پرنهاد.

همکاران آزمایشگاهی آقایان: ، سخایی، موسی زاده ، خانمها: صادق زاده، قاسمی.

سرکار خانم دکتر عابدینی به خاطر کمک و هم فکری در اجرای کارهای تحقیقاتی پایان نامه.

آقای دکتر البادی به عنوان دوستی عزیز در آزمایشگاه.

## فهرست مطالب

عنوان

صفحه

چکیده به فارسی ..... س

چکیده به انگلیسی ..... ص

### فصل اول : مقدمه و تئوری

۱-۱. واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای (تک ظرفی) (One-pot multi – component reactions) ..... ۲

۱-۲. هیدروژن سولفاتها و اهمیت به کارگیری آنها در واکنشهای سنتزی ..... ۳

۱-۲-۱. معرفی هیدروژن سولفاتها ..... ۳

۲-۲-۱. واکنش در غیاب حلال ( فاز جامد) ..... ۳

۳-۲-۱. روش تهیه هیدروژن سولفاتها ..... ۴

۳-۱. واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای کاتالیز شده توسط هیدروژن سولفاتها ..... ۴

۱-۳-۱. تهیه دی هیدرو پیریمیدین ان ها ( واکنش بایجینلی) ..... ۴

۲-۳-۱. تهیه ۱- آمیدو آلکیل - ۲- نفتل ها ..... ۷

۳-۳-۱. تهیه بیس - ایندولیل متان ها ..... ۸

۴-۳-۱. تهیه کومارین ها ..... ۹

۵-۳-۱. تهیه آریل - ۱۴ -H دی بنزواتن ها ..... ۱۲

۶-۳-۱. سنتز ۳،۴- دی آریل - ۲- پروپن ان ها ..... ۱۴

### فصل دوم : بحث و نتیجه گیری

۱-۲. مقدمه ..... ۱۶

۱-۱-۲. تهیه وانادیم هیدروژن سولفات ..... ۱۶

۲-۲. تهیه دی هیدرو پیریمیدین ان ها (DHPMS) ..... ۱۶

۱-۲-۲. تهیه دی هیدرو پیریمیدین ان ها تسریع شده در حضور  $V(HSO_4)_3$  در غیاب حلال ..... ۱۷

۲-۲-۲. مکانیزم تهیه دی هیدرو پیریمیدین ان ها کاتالیز شده در حضور  $V(HSO_4)_3$  ..... ۲۰

۱-۳-۲. تهیه ۱- آمیدو آلکیل - ۲- نفتل ها در فاز جامد در حضور  $V(HSO_4)_3$  ..... ۲۰

۲-۳-۲. مکانیزم تهیه ۱- آمیدو آلکیل - ۲- نفتل ها توسط وانادیم هیدروژن سولفات ..... ۲۶

۴-۲. تهیه بیس ایندولیل متان ها ..... ۲۶

۱-۴-۲. تهیه بیس ایندولیل متان ها توسط  $V(HSO_4)_3$  در فاز جامد ..... ۲۷

۲-۴-۲. مکانیزم تهیه بیس ایندولیل متان ها ..... ۳۲

۵-۲. تهیه کومارین ها ..... ۳۳

۱-۵-۲. تهیه کومارین ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد ..... ۳۴

۲-۵-۲. مکانیزم تهیه کومارین ها در حضور  $V(HSO_4)_3$  ..... ۳۷

۶-۲. تهیه آریل - ۱۴ -H دی بنزواتن ..... ۳۸

- ۳۸..... ۱-۶-۲. تهیه آریل- $H_{14}$  دی بنزو زانتن ها در حضور  $V(HSO_4)_3$  در فاز جامد
- ۴۲..... ۲-۶-۲. مکانیزم تهیه آریل- $H_{14}$  دی بنزو زانتن ها در حضور  $V(HSO_4)_3$
- ۴۴..... ۷-۲. تهیه ۳،۱- دی آریل-۲- پروپن ان ها
- ۴۴..... ۱-۷-۲. تهیه ۳،۱- دی آریل-۲- پروپن ان ها در حضور  $V(HSO_4)_3$  در فاز جامد
- ۴۷..... ۲-۷-۲. مکانیزم تهیه ۳،۱- دی آریل-۲- پروپن ان ها در حضور  $V(HSO_4)_3$
- ۴۸..... نتیجه گیری
- ۴۹..... پیشنهاد برای کارهای آینده

### فصل سوم : کارهای تجربی

- ۵۱..... ۱-۳. مواد و روشهای مورد استفاده در انجام واکنشها و شناسایی فرآورده ها
- ۲-۳. روش عمومی تهیه ۴،۳- دی هیدرو پیریمیدین-۲- ( $H_1$ )- ان تیون ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $90^\circ C$
- ۵۱..... ۱-۲-۳. تهیه ۵- اتوکسی کربونیل-۶- متیل-۴،۳- دی هیدرو پیریمیدین-۲- ( $H_1$ )- ان از بنزآلدئید در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $90^\circ C$
- ۵۲..... ۲-۲-۳. تهیه ۵- اتوکسی کربونیل-۶- متیل-۴- پارا متوکسی فنیل-۴،۳- دی هیدرو پیریمیدین-۲- ( $H_1$ )- تیون
- ۵۳..... ۳-۳. روش عمومی تهیه ۱- آمیدو آلکیل-۲- نفتل ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال در دمای  $100^\circ C$
- ۱-۳-۳. روش تهیه N- ( $4$ - کلرو فنیل)- ( $2$ - هیدروکسی-نفتالین-۱- ایل)- متیل استامید] در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $100^\circ C$
- ۵۴..... ۴-۳. روش عمومی تهیه بیس ایندولیل متان ها از آلدئیدها و ایندول در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $80^\circ C$
- ۵۴..... ۱-۴-۳. روش تهیه ۱- $H$  و ۳،۳- $H'$  - ( $4$ - نیترو-فنیل متان دیل ۲- بیس- ایندول).
- ۵۵..... ۵-۳. روش عمومی تهیه کومارین ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال در دمای  $90^\circ C$
- ۱-۵-۳. تهیه ۷،۴- دی متیل کومارین از متاکروزل و اتیل استو استات در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $90^\circ C$
- ۵۶..... ۶-۳. روش عمومی تهیه ۱۴- آریل- $H_{14}$  دی بنزو زانتن ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $100^\circ C$
- ۵۶..... ۱-۶-۲. روش تهیه ۱۴- فنیل- $H_{14}$  دی بنزو [a, J] زانتن در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $100^\circ C$
- ۵۷..... ۷-۳. روش عمومی تهیه ۳،۱- دی آریل-۲- پروپن ان ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $80^\circ C$
- ۵۷..... ۱-۷-۳. روش تهیه ۱- فنیل-۳- ( $4$ - کلرو فنیل)- پروپن ان در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در غیاب حلال و در دمای  $80^\circ C$
- ۵۸..... پیوست ها
- ۵۹.....

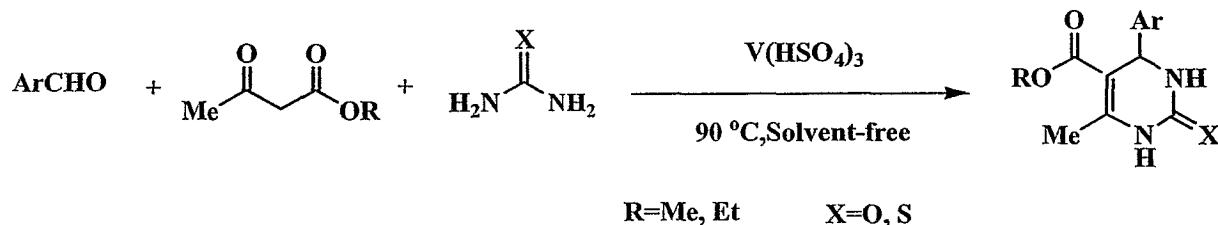
## فهرست جدولها

- جدول ۱-۲: شرایط و مقادیر مولی بهینه جهت تهیه دی هیدرو پیریمیدین آن ها
- ۱۷..... در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد.....
- جدول ۲-۲: تهیه برخی از ۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲ ( $H1$ ) - آن ها و تیون ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات
- ۱۸..... در فاز جامد در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد.....
- جدول ۲-۳: مقایسه نتایج بدست آمده از تهیه ۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲ ( $H1$ ) - آن ها و تیون ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات با نتایج مشابه بدست آمده در حضور کاتالیزگرهای دیگر.....
- ۱۹.....
- جدول ۲-۴: شرایط و مقادیر مولی بهینه جهت تهیه ۱- آمیدو-آلکیل-۲- نفتل ها
- ۲۱..... در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد.....
- جدول ۲-۵: تهیه ۱- آمیدو-آلکیل-۲- نفتل ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد.....
- ۲۲.....
- جدول ۲-۶: مقایسه نتایج بدست آمده برای تهیه ۱- آمیدو-آلکیل-۲- نفتل ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات با نتایج مشابه بدست آمده در حضور  $I_2$ ،  $Fe(HSO_4)_3$ ،  $K_5CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$ ، Montmorillonite K10 clay،  $Ce(SO_4)_2$
- ۲۵.....  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ ،  $FeCl_3 \cdot SiO_2$
- جدول ۲-۷: تهیه بیس ایندولیل متان ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد.....
- ۲۸.....
- جدول ۲-۸: مقایسه اثرات کاتالیزوری، کاتالیزگرهای مختلف بر روی سنتز بیس ایندولیل متان ها از بترا آلدهید.....
- ۳۲.....
- جدول ۲-۹: شرایط و مقادیر مولی بهینه جهت تهیه کومارین ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد.....
- ۳۴.....
- جدول ۲-۱۰: تهیه کومارین ها از فتل ها (یک میلی مول) و اتیل استو استات (۱/۲ میلی مول)
- ۳۵..... در حضور وانادیم هیدروژن سولفات (۰/۱ میلی مول) در غیاب حلال تحت دمای  $90^\circ C$ .....
- جدول ۲-۱۱: مقایسه نتایج حاصل از تهیه کومارین حاصل از رزورسینول در حضور  $V(HSO_4)_3$  و کاتالیزگرهای دیگر.....
- ۳۷.....
- جدول ۲-۱۲: تهیه آریل-۱۴- $H$  دی بنزو زانتن ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد در دمای  $100^\circ C$ .....
- ۳۹.....
- جدول ۲-۱۳: مقایسه نتایج بدست آمده برای تهیه آریل-۱۴- $H$  در بنزو زانتن ها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات با نتایج بدست آمده در حضور کاتالیزگرهای دیگر.....
- ۴۲.....
- جدول ۲-۱۴: نتایج حاصل از انجام واکنش تراکم آلدولی در حضور وانادیم هیدروژن سولفات در فاز جامد.....
- ۴۵.....
- جدول ۲-۱۵: نتایج حاصل از سنتز ۱،۳-دی آریل-۲- پروین در حضور  $V(HSO_4)_3$  با نتایج مشابه حاصل از به کارگیری برخی از کاتالیزورهای دیگر.....
- ۴۶.....

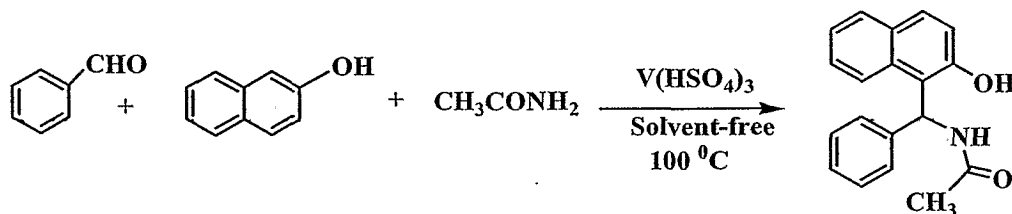
## چکیده

عنوان پایان نامه: واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای تسریع شده توسط وانادیم هیدروژن سولفات  
دانیال ایمانی لنگرودی

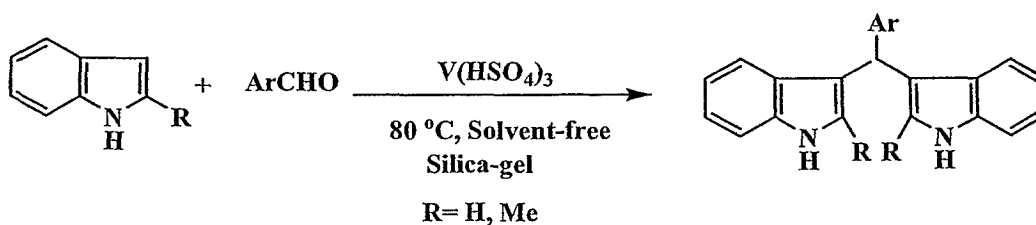
واکنش تهیه ۴،۳-دی هیدرو پیریمیدین آن ها یا تیون ها از طریق تراکم سه جزئی از آلدهیدهای آروماتیک،  $\beta$ -کتو استر و اوره یا تیو اوره در غیاب حلال و در حضور وانادیم هیدروژن سولفات با بهره های بسیار خوب در زمان های قابل قبول کاتالیز می شود.



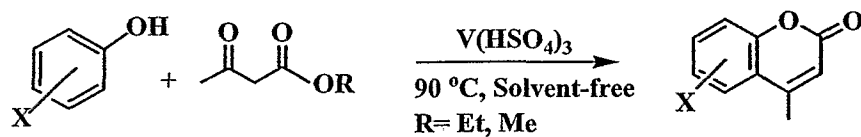
یک روش ساده و موثر برای تهیه ۱-آمیدو آلکیل-۲-نفتل ها از طریق یک واکنش تراکمی سه جزئی میان  $\beta$ -نفتل، آلدهیدهای آروماتیک و استامید است که این واکنش در حضور وانادیم هیدروژن سولفات و در غیاب حلال به خوبی تسریع می شود.



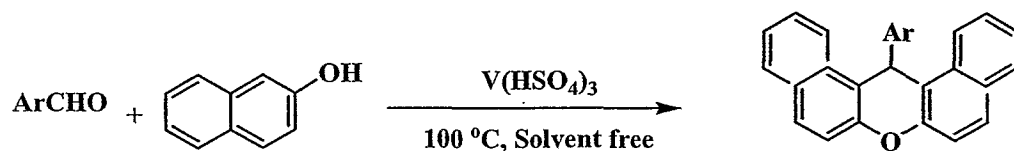
وانادیم هیدروژن سولفات همچنین تهیه بیس ایندولیل متان ها از طریق واکنش جانشینی الکتروفیلی ایندولها با ترکیبات کربونیل دار را در غیاب حلال کاتالیز مینماید.



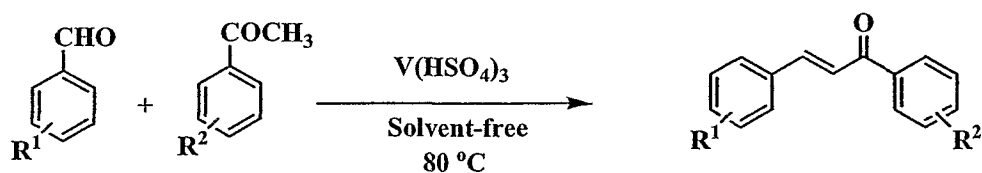
بررسی‌ها نشان داد که کومارین‌های استخلافی در اثر واکنش بکمن میان فنل‌ها و  $\beta$ -کتواسترها در حضور وانادیم هیدروژن سولفات قابل تهیه هستند. در این روش محصولات با بهره‌های بالاتری یک فرایند ساده و آسان جداسازی می‌شوند.



سستر بنزواتن‌ها از طریق تراکم آلدهیدها با  $\beta$ -نفتل در حضور وانادیم هیدروژن سولفات نیز به خوبی تسریع می‌شود.



وانادیم هیدروژن سولفات می‌تواند تراکم آلدهیدها و کتون‌ها در غیاب حلال را نیز با بهره‌های خوب تا عالی تسریع نماید.

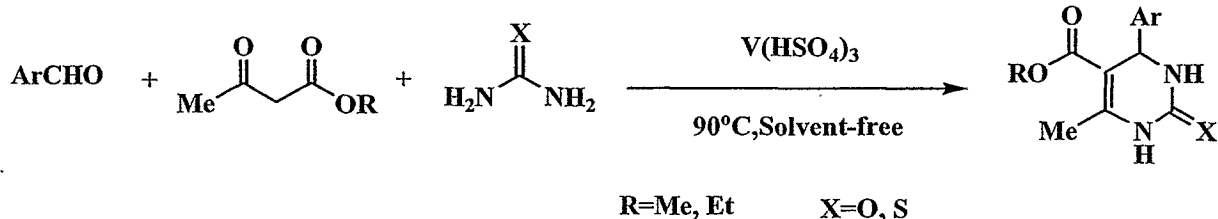




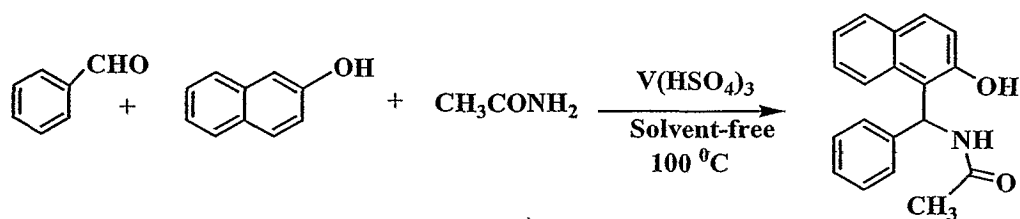
## Abstract

Title: One-pot multi-component reactions catalyzed by  $V(HSO_4)_3$   
Daniyal Eimani Langerudi

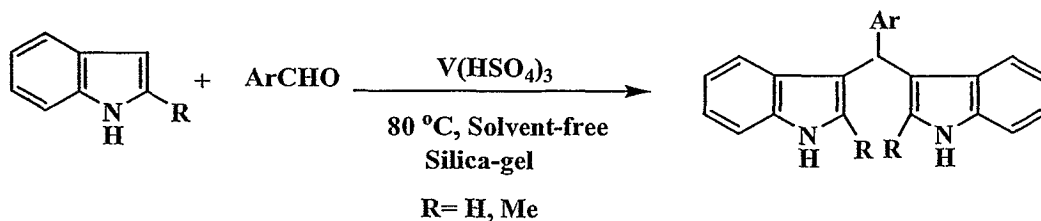
$V(HSO_4)_3$  impressively catalyzed the one-pot three component condensation of aromatic aldehydes,  $\beta$ -ketoesters and urea or thiourea (the biginelli reaction) under solvent-free conditions.



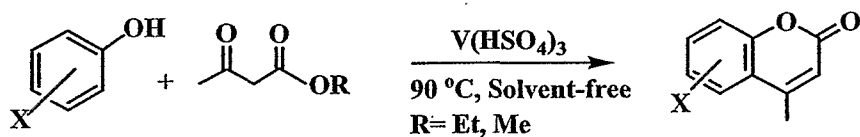
Synthesis of amido alkyl naphthols via the one-pot multi-component condensation of  $\beta$ -naphthol, aromatic aldehydes and acetamide is catalyzed by  $V(HSO_4)_3$ .



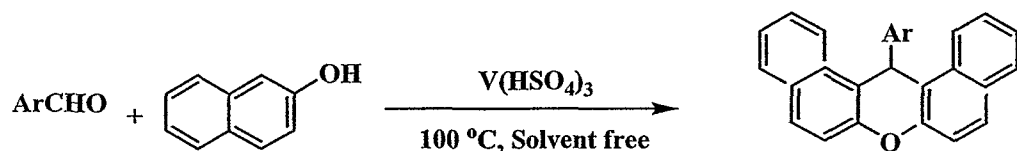
$V(HSO_4)_3$  is also used as a versatile catalyst for the preparation of bis(indolyl) methanes via electrophilic substitution reactions of indoles with aromatic aldehydes under solvent-free conditions.



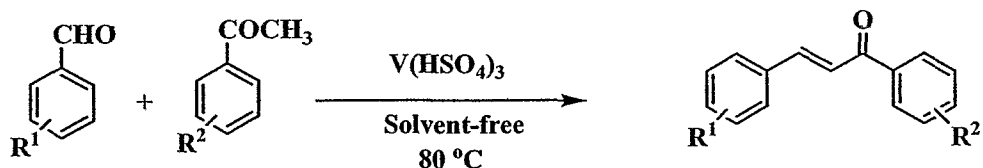
Substituted coumarins were also synthesized via a pechman reaction, catalyzed in the presence of  $V(HSO_4)_3$ . The products were isolated in good to high yields by a simple and easy procedure.



Synthesis of benzoxanthenes via the condensation of aldehydes with  $\beta$ -naphthol, is also catalyzed in the presence of  $V(HSO_4)_3$  under solvent-free conditions.



$V(HSO_4)_3$  was also used as a new and highly efficient catalyst for the aldol condensation of aldehydes and ketones, under solvent-free conditions. All reactions were performed in the absence of solvent in good to high yields.



دانشکده علوم

شیمی آلی

واکنشهای چند جزئی

## فصل اول

مقدمه

از دیهشت ۸۸

دانشگاه گیلان

پایان نامه کارشناسی ارشد

### ۱-۱) واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای (تک ظرفی) (One-pot multi – component reactions)

در سالهای اخیر توجه محققین آلی به انجام واکنشهای سنتزی میان چند جزء که در یک مرحله انجام می شود جلب شده است. واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای (MCRs)، امکان ساختن مولکولهای پیچیده با بیشترین سادگی را فراهم می کنند. در این واکنشها بیشتر از ۲ واکنشگر در یک مرحله با هم ترکیب شده و محصولی را می دهند که در ساختار خود قسمت‌های اصلی مواد اولیه را دارد. در این واکنشها محصول اولیه واکنش یک حدواسط است که عموماً با ترکیبات دیگر موجود در مخلوط واکنش یا با واکنشگرهایی که بعد از تشکیل محصول اولیه اضافه می شوند واکنش می دهد. امروزه واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای بسیار مورد توجه هستند زیرا در آنها، تعداد اعمال آزمایشگاهی مورد نیاز و تعداد و مقدار حلالهای مورد استفاده کاهش می یابد. مدت زمان کم واکنش، مراحل کمتر، بهره بالای محصولات، آلودگی کمتر و ساده بودن روش کار از دیگر ویژگیهای مهم این نوع از واکنشها است [۱].

اولین واکنش از این نوع که طی آن آلفا-آمینو نیتریلها تهیه می شوند در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر گزارش شده است.

(شکل ۱-۱) [۲].



شکل ۱-۱

بعد از استرکر، واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای دیگری با عنوان واکنشهای بایجینلی<sup>۲</sup> [۳]، هانتس<sup>۳</sup> [۴]، مانیخ<sup>۴</sup> [۵]، پاسیرینی<sup>۵</sup> [۶]، یوگی<sup>۶</sup> [۷ و ۸] و غیره گزارش شدند. در سالهای اخیر این واکنشها به عنوان ابزار ارزشمندی برای تهیه ترکیبات هتروسیکلی که در تهیه داروها کاربرد دارند تبدیل گشته اند [۹ و ۱۰]. از آنجایی که این واکنشها در حضور کاتالیزورها تسریع می شوند، مطالعه برای معرفی کاتالیزورهای جدید بخش مهمی از این تحقیقات را تشکیل می دهد.

- 1- Strecker
- 2- Biginelli
- 3- Hantzsch
- 4- Mannich
- 5- Passerini
- 6- Ugi

از آنجایی که استفاده از هیدروژن سولفاتها در واکنشهای چند جزئی مورد توجه متخصصین بسیاری قرار دارد، در ادامه به شرح مختصری درباره هیدروژن سولفاتها و چگونگی عملکرد آنها در تسریع واکنشهای چند جزئی می پردازیم .

## (۱-۲) هیدروژن سولفاتها و اهمیت بکارگیری آنها در واکنشهای سنتزی

### (۱-۲-۱) معرفی هیدروژن سولفاتها

ایجاد شرایط اسیدی برای بسیاری از واکنشهای مهم آلی ، همچون مواردی که پیش از این مورد اشاره قرار گرفت کاملاً لازم و ضروری است. برای ایجاد شرایط اسیدی می توان از اسیدهای لوئیس (  $AlCl_3$  ,  $FeCl_3$ , .... ) یا اسیدهای معدنی (  $HCl$  ,  $H_2SO_4$ , .... ) استفاده کرد . با وجود انجام بسیاری از واکنشها با استفاده از این معرفها وجود مشکلات بسیاری مانند سمی بودن ، خوردندگی بالا، دشواری جداسازی محصولات، تولید محصولات فرعی و دشواری در توزین و به کارگیری اغلب این مواد، استفاده از آنها را محدود کرده است .

در سالهای اخیر استفاده از هیدروژن سولفاتهای فلزاتی مانند  $Fe$  و  $Na$ ,  $Cs$ ,  $Mg$ ,  $Al$  به عنوان ترکیباتی که همزمان هر دو خاصیت اسیدهای لوئیس و پروتونی را نشان می دهند گسترش یافته است . از جمله خصوصیات مهم واکنشهایی که این دسته از ترکیبات در آنها مورد استفاده قرار می گیرند امکان انجام واکنش ها در غیاب حلال و در فاز جامد( با بهره بالاتر نسبت به فاز محلول) و همچنین روشهای جداسازی و خالص سازی ساده و بهره بسیار عالی محصولات است .

### (۲-۲-۱) واکنش در غیاب حلال ( فاز جامد )

امروزه حرکت به سوی تکنولوژی پاک استفاده از شرایط بدون حلال (Solvent – free) را پیشنهاد کرده و مورد تشویق قرار می دهد. با پذیرفتن اصول شیمی سبز ، استفاده از حلالهای سمی باید کاهش یابد و استفاده از هیدروژن سولفاتها در واقع اصول شیمی سبز را کاملاً رعایت می کند . مشخص شده است که انجام واکنش در غیاب حلال در اغلب موارد باعث افزایش بهره و کاهش در زمان واکنش و همچنین کاهش محصولات جانبی می گردد [۱۱] . ضمناً حذف حلال از نظر اقتصادی نیز کاملاً مقرون به صرفه است . به خاطر این ویژگی ها و همچنین نیاز کمتر به روشهای پیچیده ی جداسازی محصول ، واکنشهای فاز جامد از جایگاه ویژه ای در صنعت برخوردار هستند [۱۲] . همچنین فضاگرینی مناسب در فاز جامد باعث استفاده از آن در ساخت مولکولهای دارویی مهم گردیده است [۱۳] .

## ۱-۲-۳) روش تهیه هیدروژن سولفاتها

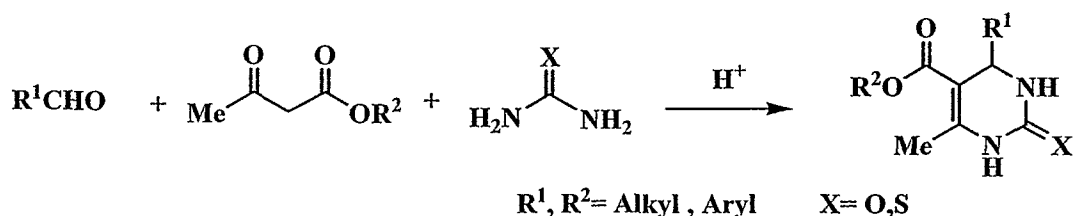
هیدروژن سولفاتها اصولاً از تاثیر اسید سولفوریک بر نمک هالوژنه فلزات بدست می آیند . تاکنون روش تهیه سدیم هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل [ NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub> ] [۱۴] ، پتاسیم هیدروژن سولفات [ KHSO<sub>4</sub> ] [۱۵] ، منیزیم هیدروژن سولفات [ Mg(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ] [۱۶] ، آلومینیوم هیدروژن سولفات [ Al(HSO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> ] [۱۷] ، زیرکونیم هیدروژن سولفات [ Zr(HSO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> ] [۱۸] و فریک هیدروژن سولفات [ Fe (HSO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> ] [۱۹] و برخی دیگر از این دسته ترکیبات گزارش شده است . در ادامه به بررسی تعدادی از واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای و تراکمی کاتالیز شده توسط هیدروژن سولفاتها می پردازیم .

## ۱-۳-۱) واکنشهای چند جزئی تک مرحله ای کاتالیز شده توسط هیدروژن سولفاتها

## ۱-۳-۱-۱) تهیه دی هیدرو پیریمیدین ان ها ( واکنش باجینلی)

دی هیدرو پیریمیدین ان ها ( DHPMS ) در تولید محصولات طبیعی بیولوژیکی با خواص دارویی نقش به سزایی دارند. این دسته از ترکیبات خواص ضد باکتریایی، ضد ویروسی از خود نشان می دهند و گروهی از آنها، در درمان فشار خون نقش دارند. همچنین این دسته از ترکیبات به عنوان مسدود کننده های کانال های کلسیم شناخته شده و به عنوان بازدارنده های HIVgp- 120-CD<sub>4</sub> نیز استفاده می گردند [۲۰].

در سال ۱۸۹۳، باجینلی<sup>۱</sup> برای اولین بار یک روش مهم بر اساس تراکم سه جزئی تک مرحله ای یک آلدهید آروماتیک ، اوره و یک بتا کتو استر برای تهیه این دسته از ترکیبات گزارش کرد ( شکل ۱-۲) [۲۱].



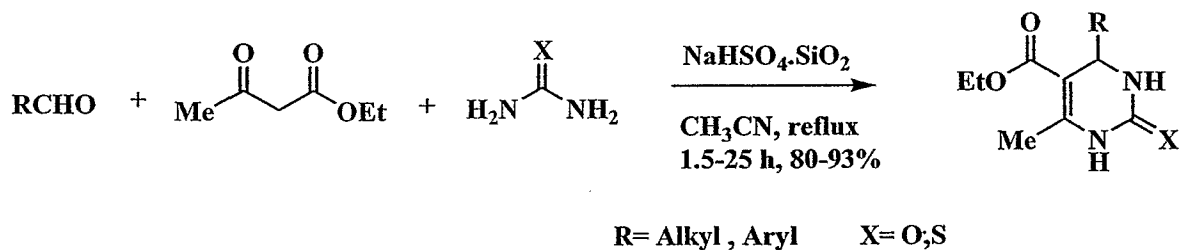
شکل ۱-۲

علیرغم نتایج قابل ملاحظه به کارگیری این روش در انجام یک مرحله ای واکنش، استفاده از شرایط اسیدی منجر به تولید محصولات با بهره کم شد. و همین دلیل منجر به انجام تحقیقات گسترده به منظور ارائه متدهای بهتر برای انجام این واکنش گردید [۲۲]. در این راستا مطالعات زیادی مبنی بر استفاده از کاتالیزورهای اسیدی مختلف در این واکنش صورت گرفت ، که در میان آنها می توان به استفاده از زیرکونیم (IV) کلرید [۲۳] ، CAN [۲۴] ، LiBr [۲۵] ،  $VCl_3$  [۲۰] ،  $H_3PW_{12}O_{40}$  [۲۶] ،  $HBF_4$  [۲۷] ،  $KAl(SO_4)_2 \cdot 12 H_2O$  [۲۸] ،  $In(OTf)_3$  [۲۹] ،  $Y(NO_3)_3 \cdot 6 H_2O$  [۳۰] اشاره کرد .

با وجود نتایج نسبتاً قابل قبول حاصل از به کارگیری بعضی از این کاتالیزورها ، مشکلاتی چون بهره پائین ، استفاده از حلالهای سمی ، مدت زمان طولانی واکنش و جداسازی سخت محصولات، استفاده از آنها را محدود نموده است . در سالهای اخیر نمکهای هیدروژن سولفات در این واکنش مورد استفاده قرار گرفته و اثرات مثبتی به ویژه در افزایش بهره محصول و کاهش زمان از خود نشان داده اند.

#### الف) سدیم هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکازل

با استفاده از معرف فوق طی یک واکنش تراکمی سه جزئی میان آلدهیدها ، اتیل استو استات و اوره یا تیواوره در حلال استو نیتریل ، ۳، ۴- دی هیدرو پیریمیدین - ۲- ان ها حاصل می شوند ( شکل ۳-۱) [۳۱].

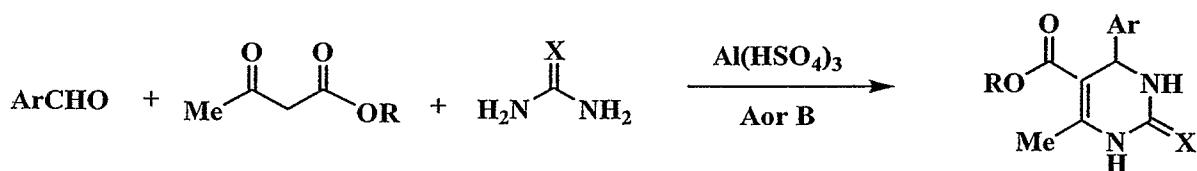


شکل ۳-۱

#### ب) آلومینیوم هیدروژن سولفات

تهیه مشتقات دی هیدرو پیریمیدین - ان ها در حضور  $Al(HSO_4)_3$  نیز در شرایط بدون حلال یا در حلال متانول به خوبی

قابل انجام است ( شکل ۴-۱) [۳۲].



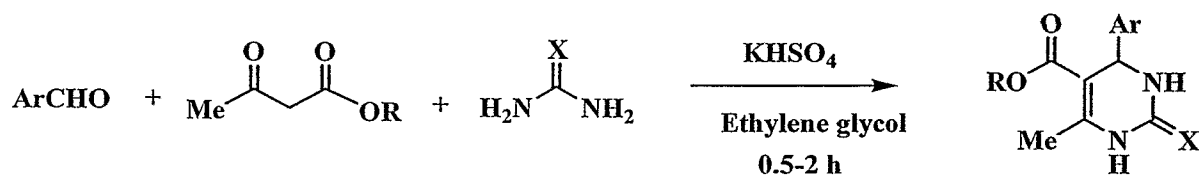
A : MeOH , reflux , 35-45 h , 75-92 %  
 B : Solvent - free , 120 °C , 2-22 h , 70-92 %  
 R: Me , Et

شکل ۴-۱

ج) پتاسیم هیدروژن سولفات

واکنش بایجینیلی در حضور پتاسیم هیدروژن سولفات در حلال اتیلن گلیکول نیز متعجباً به تولید محصولات مورد نظر با بهره‌های

خوب تا عالی در شرایطی ساده و مناسب شد (شکل ۵-۱) [۳۳].



شکل ۵-۱

۱-۳-۲) تهیه ۱- آمیدو آلکیل - ۲ - نفتل ها

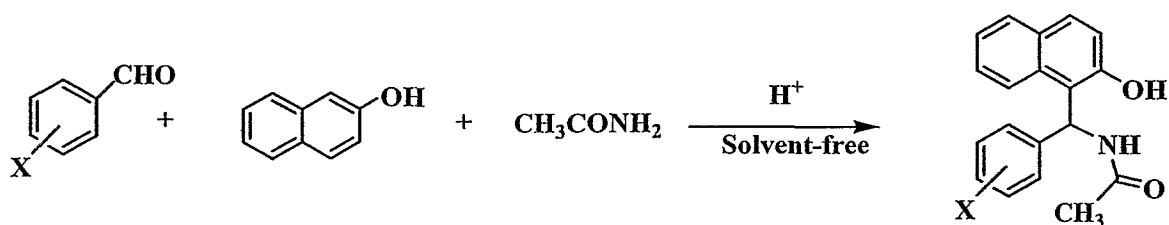
ترکیبات دارای گروه‌های عاملی ۱ و ۳- آمینو اکسیژن دار دارای خواص بیولوژیکی فراوانی بوده و در ساختار داروهای زیادی

حضور دارند [۳۴]. ۱- آمیدو آلکیل - ۲ - نفتل ها در داروهایی مانند آنتی بیوتیکها و همچنین داروهای ضد HIV نقش دارند.

یکی از راههای تهیه این ترکیبات تراکم سه جزئی میان آلدهیدهای آروماتیک، ۲- نفتل و استونیتریل یا یک آمید در حضور

اسیدهای لوئیس یا پرونشند است (شکل ۶-۱) [۳۵ و ۳۶].

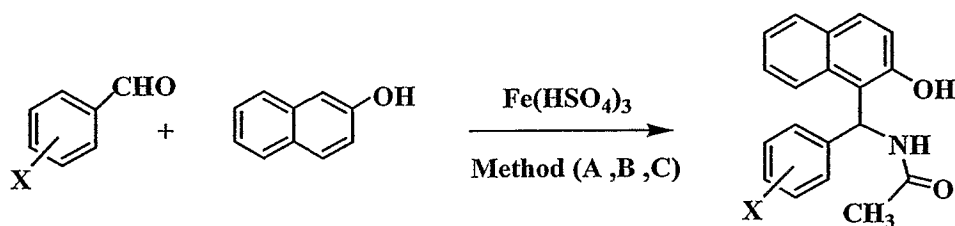




شکل ۶-۱

این واکنش در حضور کاتالیزورهایی مانند ید [۳۷]، *p*-TSA [۳۸]، سولفامیک اسید [۳۹]،  $K_5CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$  [۴۰]  $FeCl_3 \cdot SiO_2$  [۴۱] و زیرکونیل تترا کلرید [۴۲] مورد مطالعه قرار گرفته است. اگر چه نتایج استفاده از این کاتالیزورها در بعضی از موارد خوب بوده، ولی مشکلاتی مانند زمان طولانی انجام واکنش، استفاده از حلال های سمی در واکنش، سمی بودن کاتالیزور و بازده پایین همچنان باقی مانده است. بنابراین تحقیق برای معرفی کاتالیزورهای ناهمگن که فرایند مورد انتظار را در شرایطی ملایم و در مدت زمان کوتاه به انجام برسانند کاملاً ضروری است.

مطالعات نشان می دهد که از  $Fe(HSO_4)_3$  می توان برای تسریع واکنش، میان آلدهیدهای آروماتیک، ۲-نفتل و استونتریل یا استامید در دمای  $85^\circ C$  و یا تحت تابش ریز موج استفاده کرد. در این شرایط محصولات با بهره های خوب و قابل قبول حاصل می شوند (شکل ۷-۱) [۴۴].



**Method A :**  $CH_3CN$

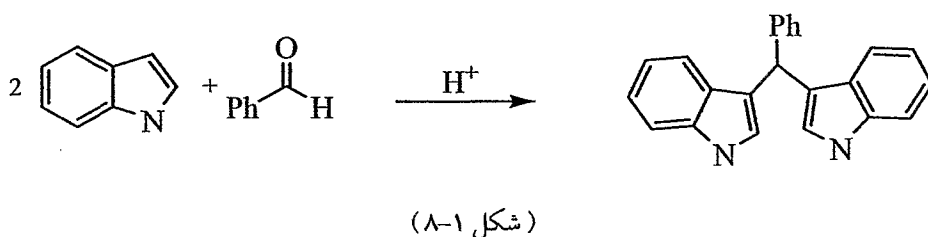
**Method B :**  $CH_3CONH_2$ , Thermal, Solvent - free

**Method C :**  $CH_3CONH_2$ , Microvawe, Solvent - free

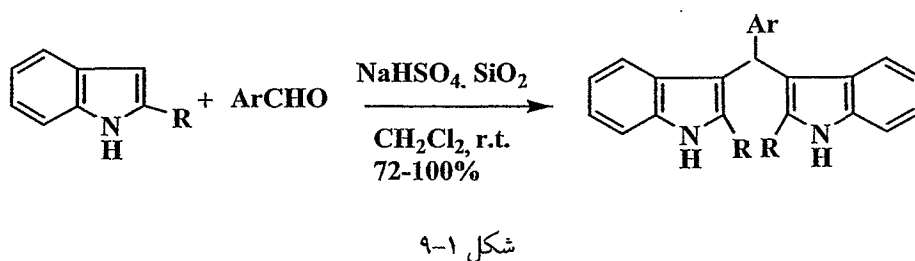
شکل ۷-۱

## ۳-۳-۱) تهیه بیس - ایندولیل متان ها

بیس ایندولیل متان ها دارای خواص بیولوژیکی فراوان شامل خواص ضد باکتری ، ضد ویروس و حشره کش هستند . بسیاری از این ترکیبات در آنتی بیوتیکها مورد استفاده قرار می گیرند [ ۴۵ و ۴۴ ] . این دسته از ترکیبات در متابولیسم استروژن در مردان و زنان نقش دارند و مشخص شده است که مشتقات این ترکیبات دارای خواص ضد سرطان هستند [ ۴۶ ] .  
یک روش ساده برای تهیه بیس ایندولیل متان ها ، تراکم میان آلدهیدها ، با ایندول در حضور اسیدهای پروتیک [ ۴۷ ] و اسیدهای لوئیس [ ۴۸ ] است ( شکل ۸-۱ ) .



در سالهای اخیر از کاتالیزورهایی مانند  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  [ ۴۹ ] ، آمینو سولفونیک اسید [ ۵۰ ] ،  $Al PW_{12}O_{40}$  [ ۴۴ ] و  $HClO_4, SiO_2$  [ ۵۱ ] برای تهیه این ترکیبات استفاده شده است. از میان هیدروژن سولفاتها،  $NaHSO_4.SiO_2$  به خوبی می تواند واکنش فوق را در حلال دی کلرو متان و با بهره های خوب تسریع نماید (شکل ۹-۱) [ ۵۲ و ۵۳ ] .



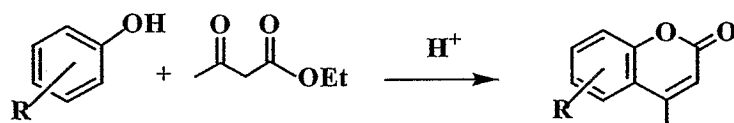
## ۴-۳-۱) تهیه کومارین ها

کومارین ها باعث تجزیه ترکیبات مختلف مانند الکل ها و کریوکسیلیک اسیدها شده و به خوبی می توانند از تجمع پلاکنهای خونی جلوگیری نمایند . همچنین این ترکیبات خواص ضد باکتریایی ، ضد ویروسی و ضد سرطان از خود نشان می دهند و

می توانند به عنوان بازدارنده HIV-1 پروتئاز نقش آفرینی کنند [۵۴]. از کومارین ها در تهیه حشره کش ها و در رنگهای لیزری - علائم فلورسنت نیز استفاده می شود [۵۵].

مشتقات هیدروکسی از ۴-متیل کومارین ها گروه مهمی از کومارین ها هستند که خواص دارویی زیادی دارند ، برای مثال ۵ و ۷-دی هیدروکسی ۴-متیل کومارین و ۷ و ۸-دی هیدروکسی ۴-متیل کومارین ها ماده آغازین برای سنتز بسیاری از داروها هستند [۵۶]. کومارین ها ی استخلاف شده در موقعیت ۷ هم از خود خواص بیولوژیکی فراوانی نشان می دهند. از این ترکیبات همچنین در صنعت استفاده می گردد، به عنوان مثال ۷-هیدروکسی ۴-متیل کومارین در لامپهای بسیار نورانی و فلورسانس مورد استفاده قرار می گیرد . از کومارین ها در تهیه عطر هم استفاده می شود . این دسته از ترکیبات همچنین به عنوان یک حدواسط سنتزی برای سنتز فلوروکومارین ها ، کرومون ها و کومارون ها و ۲-آسیل رزرسینول ها مورد استفاده قرار می گیرد [۵۷]. کومارین ها آثار فوتودینامیکی نیز از خود نشان می دهند [۵۸].

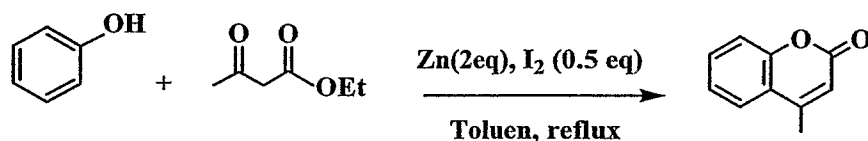
اگر چه کومارین ها به آسانی از گیاهان و با استفاده از روش های مختلف استخراج می گردند ، اما استخراج آنها وقت گیر و هزینه بر است و احتیاج به دستگاههای گران قیمت برای خالص سازی ترکیب دارد ، به همین دلیل سنتز شیمیایی این ترکیبات امروزه مورد توجه گسترده قرار گرفته است [۵۹]. کومارین ها به وسیله روشهای سنتزی که شامل تراکم بکمن<sup>۱</sup> [۶۰]، پرکین<sup>۲</sup> [۶۱]، نوناگل<sup>۳</sup> [۶۲]، ریفورماتسکی<sup>۴</sup> [۶۳]، واکنش ویتیک<sup>۵</sup> [۶۴] و تفکافت درخشی تحت خلاء<sup>۶</sup> [۶۵] سنتز می شوند . تراکم بکمن از متداولترین روشهای تهیه کومارین ها به شمار می رود . این واکنش شامل تراکم یک فنل با یک بتاکتواستر در حضور کاتالیزور اسیدی مانند اسید سولفوریک است ( شکل ۱-۱۰) [۶۶].



شکل ۱-۱۰

- 1- Peckmann
- 2- Perkin
- 3- Knoevenagel.
- 4- Reformatsky
- 5- Wittig
- 6- Flash vacuum pyrolysis

استفاده از اسید سولفوریک دارای مشکلاتی نظیر استفاده از مقادیر بسیار زیاد آن است، بعنوان مثال برای تهیه ۱ مول ۷-هیدروکسی -۴-متیل کومارین در مدت زمان ۱۲ تا ۲۴ ساعت یک لیتر اسید سولفوریک مصرف می شود. برای تسریع این واکنش از کلریدهای فلزی مانند  $ZnCl_2$ ,  $TiCl_4$ ,  $InCl_3$ ,  $GaI_3$ ,  $AlCl_3$  [۶۷-۷۱] نیز استفاده شده است. بسیاری از این روشها نیازمند استفاده از مقدار زیاد کاتالیزور می باشند و انجام آنها در حلالهایی همچون تولوئن که سمی است امکان پذیر است (شکل ۱-۱۱).

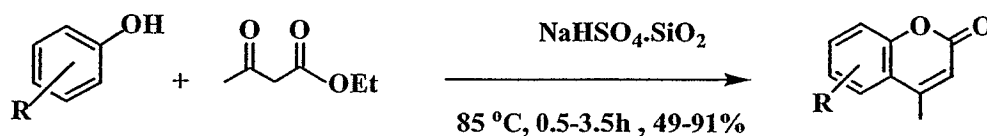


شکل ۱-۱۱

از کاتالیزورهای دیگری که در این بخش مورد استفاده قرار گرفته اند می توان به زئولیت ها [۷۲]، رزین های مبادله کاتیونی [۷۳]  $W/ZrO_2$  [۷۴] اشاره کرد. از میان هیدروژن سولفاتها از  $NaHSO_4$  و  $Fe(HSO_4)_3$  نیز برای تسریع این واکنشها استفاده شده است.

الف)  $NaHSO_4 \cdot SiO_2$ 

سدیم هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل به خوبی قادر است در دمای  $85^\circ C$  و در غیاب حلال واکنش تراکمی بکمن را تسریع کرده و کومارین مورد نظر را با بهره قابل قبول به دست دهد (شکل ۱-۱۲) [۷۵].



شکل ۱-۱۲