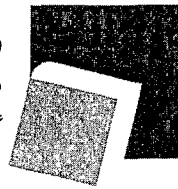


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

11. ۷۹۷

شماره ۹۰۱۱۱۱۱۱  
۱۳۸۷

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری  
دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه  
گاوزنگ - زنجان



# نوآرایی فریز آمیدها و دمتیلاسیون-مزیلاسیون تک مرحله‌ای متیل آریل اترها با استفاده از مخلوط متان سولفونیک اسید و فسفر پنتا اکسید

پایان‌نامه کارشناسی ارشد

یعقوب عابدی

استاد راهنما: دکتر بابک کبودین

۱۳۸۷

شهریورماه ۱۳۸۷

اداره اطلاعات و آرکایو علمی بروجرد  
تسبی بروجرد

۱۱۰۷۹۸

## چکیده

نوآرایی فریز روش مناسبی برای تبدیل آمیدها به آمینو آریل کتون‌ها می‌باشد. با توجه به اینکه آمینو آریل کتون‌ها از روش‌های دیگر به سختی تهیه می‌شوند، نوآرایی فریز آمیدها در سنتز این دسته از ترکیبات اهمیت زیادی دارد. آمینو آریل کتون‌ها کاربردهای فراوانی در زمینه‌های بیولوژیکی و دارویی دارند. مخلوط متان‌سولفونیک اسید و فسفریتا‌اکسید، که نسبت ده به یک وزنی آن به عنوان معرف ایتون شناخته شده است، به عنوان کاتالیزور موثری در واکنش‌های شیمیایی مختلفی از جمله نوآرایی فریز مورد استفاده قرار گرفته است.

در این پایان‌نامه، مخلوط فوق به دلیل قیمت پایین، سمیت کم و کاتالیز کردن نوآرایی فریز استرها در نوآرایی فریز آمیدها مورد استفاده قرار گرفت. نوآرایی فریز آمیدها در مخلوط متان‌سولفونیک اسید و فسفریتا‌اکسید از طریق تشکیل اولیه پارا‌آسیل آمید و سپس شکستن آن به پارا‌آمینو بنزوفنون انجام می‌شد. برخی آمیدها تمایلی برای واکنش فریز نداشتند و در سایر واکنش‌ها مانند سولفوناسیون یا حلقه‌زایی شرکت می‌کردند.

ترکیب ۳-متوکسی بنزآنیلید در مخلوط متان‌سولفونیک اسید و فسفریتا‌اکسید به جای محصولات نوآرایی فریز، محصولی تولید می‌کرد که نشان دهنده دمتیلاسیون و مزیلاسیون گروه متوکسی بود. برای بررسی بیشتر، در بخش دوم پروژه دمتیلاسیون-مزیلاسیون متیل آریل‌اترها در مخلوط متان‌سولفونیک اسید و فسفریتا‌اکسید مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که متان‌سولفونیک اسید به عنوان یک عامل دمتیلاسیون عمل می‌کند و متیل آریل‌اترها در مخلوط متان‌سولفونیک اسید و فسفریتا‌اکسید با بازده بالایی به مزیلات‌های مربوطه تبدیل می‌شوند.

بر خود لازم می‌دانم در ابتدا از پدر و مادر و خانواده‌ام عزیزم به خاطر تمامی زحماتی که برای کشیده‌اند قدردانی کنم. از استاد راهنمای بزرگووارم آقای دکتر کبودین به خاطر تمامی الطافشان بی نهایت متشکرم. از اساتید محترم گروه آلی دانشکده شیمی، آقای دکتر کاظمی، آقای دکتر کریمی و آقای دکتر عمادی به خاطر تمامی زحماتشان تشکر می‌کنم. از دوستان بسیار خوبم به خصوص همکلاسیهای عزیزم مینا سربیون، طاهره قاسمی، بهرام توانا، ابراهیم بدره، علی محمدی، یونس آقارضایی، مجید وفایی‌زاده، نورالدین حسین‌زاده و مهدی دلگشا به خاطر محبت‌های بی‌دریغشان متشکرم.

## فهرست

صفحه	عنوان
	فصل اول
	تاریخچه و مقدمه
۱	۱.۱ مقدمه
۲	۲.۱ شرایط انجام واکنش نوآرایی فریز
۲	۳.۱ مکانسیم واکنش نوآرایی
۲	۲.۳.۱ مکانسیم درون مولکولی
۲	۲.۳.۱ مکانسیم دو مولکولی
۲	۳.۳.۱ مکانسیم بین مولکولی
۴	۴.۱ روش های جدید نوآرایی فریز
۵	۱.۴.۱ واکنش نوری نوآرایی فریز
۶	۲.۴.۱ واکنش آنیونی نوآرایی فریز
۷	۵.۱ نوآرایی فریز آمیدها
۸	۱.۵.۱ نوآرایی فریز آمیدها در حضور لوئیس اسید
۱۰	۲.۵.۱ نوآرایی نوری آمیدها
۱۲	۳.۵.۱ نوآرایی آنیونی فریز آمیدها
۱۳	۶.۱ دمتیلاسیون متیل آریل اترها
۱۳	۱.۶.۱ مقدمه
۱۴	۲.۶.۱ مروری بر روش های استفاده شده برای دمتیلاسیون متیل آریل اترها
۲۱	۷.۱ آریل مزیلات
۲۱	۱.۷.۱ مقدمه
۲۲	۲.۷.۱ واکنش جفت شدن همگون آریل مزیلاتها
۲۳	۳.۷.۱ واکنش سوزوکی

- ۲۴ ۴.۷.۱ واکنش استایل
- ۲۵ ۵.۷.۱ واکنش جفت شدن ناهمگون ترکیبات اورگانومیزیم
- ۲۵ ۶.۷.۱ واکنش جفت شدن ناهمگون گروههای سیانید و سدیم بنزن تیولات
- ۲۶ ۷.۷.۱ توسعه واکنش های جفت شدن ناهمگون آریل مزولاتها
- ۲۷ ۸.۷.۱ واکنش کربونیلاسیون آریل مزولات
- ۲۹ ۸.۱ متان سولفونیک اسید
- ۳۰ ۹.۱ معرف ایتون

## فصل دوم

### روش کار

- ۳۲ ۱.۲ کلیات مواد، دستگاهها و روشهای مورد استفاده
- ۳۳ ۲.۲ دستور کار عمومی برای تهیه آمیدها از آنیلین و مشتقات بنزوئیل کلراید
- ۳۳ ۱.۲.۲ روش کار برای تهیه بنزآنیلید از آنیلین و بنزوئیل کلراید
- ۳۴ ۳.۲ دستور کار عمومی برای تهیه آمیدها از آنیلین و مشتقات کربوکسیلیک انیدرید
- ۳۴ ۱.۳.۲ روش تهیه ۳- متوکسی بنزآنیلید از آنیلین و ۳- متوکسی بنزوئیک انیدرید
- ۳۵ ۴.۲ دستور کار عمومی برای نوآرایی فریز آمیدها و جداسازی محصولات نوآرایی فریز
- ۳۵ ۱.۴.۲ روش کار جداسازی محصولات نوآرایی فریز بنزآنیلید و جداسازی محصولات آن
- ۳۶ ۲.۴.۲ روش کار جداسازی پارابنزوئیل بنزآنیلید
- ۳۶ ۵.۲ روش کار عمومی تهیه مشتقات آنیزول از متیل یداید و مشتقات فنول
- ۳۶ ۱.۵.۲ روش کار جهت تهیه ۴- فلوئوروآنیزول از متیل یداید و ۴- فلوئوروفنول
- ۳۷ ۶.۲ روش کار عمومی جهت دمتیلاسیون - مزیلاسیون متیل آریل اترها
- ۳۷ ۱.۶.۲ افزایش متیل آریل اتر به مخلوط متان سولفونیک اسید و فسفر پنتاکسید
- ۳۷ ۱.۱.۶.۲ روش کار جهت دمتیلاسیون - مزیلاسیون ۴- کلروآنیزول
- ۳۸ ۲.۶.۲ افزایش فسفر پنتاکسید به مخلوط متیل آریل اتر و متان سولفونیک اسید
- ۳۸ ۱.۲.۶.۲ روش کار دمتیلاسیون - مزیلاسیون ۴- بروموآنیزول

فصل سوم  
بحث و نتیجه گیری

۴۵	۱.۳ مقدمه
۴۶	۲.۳ مروری بر نو آرای فریز در محیط متان سولفونیک اسید و فسفر پنتا اکسید
۴۸	۳.۳ ارائه روش جدید برای نو آرای فریز آمیدها
۵۱	۱.۳.۳ بهینه کردن شرایط واکنش
۵۳	۲.۳.۳ واکنش نو آرای فریز استانیلید
۵۳	۳.۳.۳ مکانسیم پیشنهادی
۵۸	۴.۳.۳ واکنش نو آرای فریز ۳- متوکسی بنزانیلید
۶۰	۴.۳ دمتیلاسیون - مزیلاسیون متیل آریل اترها
۶۰	۱.۴.۳ دمتیلاسیون - مزیلاسیون ۴- متیل آنیزول
۶۱	۲.۴.۳ دمتیلاسیون - مزیلاسیون آنیزول
۶۲	۳.۴.۳ دمتیلاسیون - مزیلاسیون IV- سیکلو هگزیل -۴- متوکسی بنزآمید
۶۳	۴.۴.۳ دمتیلاسیون - مزیلاسیون ۳- متوکسی بنزونتیریل
۶۶	۵.۳ نتیجه گیری
۱۲۴	مراجع

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۵۱	جدول (۱-۳) بهینه سازی نسبت $MSA:P_2O_5$ برای واکنش نو آرای فریز بنزانیلید
۵۲	جدول (۲-۳) بهینه سازی دما و زمان واکنش برای نو آرای فریز بنزانیلید
۵۵	جدول (۳-۳) واکنش نو آرای فریز آمیدها در شرایط بهینه شده برای بنزانیلید
۵۵	جدول (۴-۳) واکنش نو آرای فریز آمیدها در شرایط بهینه شده برای بنزانیلید
۶۴	جدول (۵-۳) دمتیلاسیون- مزیلاسیون متیل آریل اترها با استفاده از مخلوط متان سولفونیک اسید و فسفر پنتا اکسید.

## فهرست طیف‌ها

۶۸	طیف $^1\text{H NMR}$ ۴- آمینو بنزوفنون در حلال $\text{CDCl}_3$
۶۹	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ۴- آمینو بنزوفنون در حلال $\text{CDCl}_3$
۷۰	طیف $^1\text{H NMR}$ ۲- متیل سولفونیل فنیل آمین در حلال $\text{CDCl}_3$
۷۱	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ۲- متیل سولفونیل فنیل آمین در حلال $\text{CDCl}_3$
۷۲	طیف $^1\text{H NMR}$ ۴- استیل استانیلید در حلال $\text{CDCl}_3$
۷۳	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ۴- استیل استانیلید در حلال $\text{DMSO}$
۷۴	طیف $^1\text{H NMR}$ $N$ - (۴-متیل سولفونیل-فنیل)- استامید در حلال $\text{DMSO}$
۷۵	طیف $^{13}\text{C NMR}$ $N$ - (۴-متیل سولفونیل-فنیل)- استامید در حلال $\text{DMSO}$
۷۶	طیف $^1\text{H NMR}$ ۳- کلرو- $N$ - [۴- (۳- کلرو- بنزوئیل)- فنیل] - بنزآمید در حلال $\text{DMSO}$
۷۷	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ۳- کلرو- $N$ - [۴- (۳- کلرو- بنزوئیل)- فنیل] - بنزآمید در حلال $\text{DMSO}$
۷۸	طیف $^1\text{H NMR}$ (۴- آمینو- فنیل) - (۳- کلرو- فنیل)- متانول در حلال $\text{DMSO}$
۷۹	طیف $^{13}\text{C NMR}$ (۴- آمینو- فنیل) - (۳- کلرو- فنیل)- متانول در حلال $\text{DMSO}$
۸۰	طیف $^1\text{H NMR}$ $N$ - (۴- متیل سولفونیل- فنیل)- ۴- نیتروبنزآمید در حلال $\text{DMSO}$
۸۱	طیف $^{13}\text{C NMR}$ $N$ - (۴- متیل سولفونیل- فنیل)- ۴- نیتروبنزآمید در حلال $\text{DMSO}$
۸۲	طیف $^1\text{H NMR}$ متان سولفونیک اسید ۳- فنیل کارباموئیل- فنیل استر در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۳	طیف $^{13}\text{C NMR}$ متان سولفونیک اسید ۳- فنیل کارباموئیل- فنیل استر در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۴	طیف $^1\text{H NMR}$ ۳- متیل- $N$ - [۴- (۳- متیل- بنزوئیل)- فنیل] - بنزآمید در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۵	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ۳- متیل- $N$ - [۴- (۳- متیل- بنزوئیل)- فنیل] - بنزآمید در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۶	طیف $^1\text{H NMR}$ (۴- آمینو- فنیل) - (۳- متیل- فنیل)- متانول در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۷	طیف $^{13}\text{C NMR}$ (۴- آمینو- فنیل) - (۳- متیل- فنیل)- متانول در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۸	طیف $^1\text{H NMR}$ ۴- متیل- $N$ - [۴- (۳- متیل- بنزوئیل)- فنیل] - بنزآمید در حلال $\text{CDCl}_3$
۸۹	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ۴- متیل- $N$ - [۴- (۳- متیل- بنزوئیل)- فنیل] - بنزآمید در حلال $\text{CDCl}_3$
۹۰	طیف $^1\text{H NMR}$ (۴- آمینو- فنیل) - (۴- متیل- فنیل)- متانول در حلال $\text{CDCl}_3$
۹۱	طیف $^{13}\text{C NMR}$ (۴- آمینو- فنیل) - (۴- متیل- فنیل)- متانول در حلال $\text{CDCl}_3$
۹۲	طیف $^1\text{H NMR}$ ۴- فنیل-۳-دی هیدرو- ۱- $\text{H}$ - کوئینولین-۲-اون در حلال $\text{CDCl}_3$



- ۹۳ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ۴- فنیل-۳و۴-دی هیدرو- $^1\text{H}$ - کوئینولین-۲-اون در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۹۴ طیف  $^1\text{H}$  NMR ۲- (۴-متان سولفونیل فنیل)-۳و۴-دی هیدرو- $^1\text{H}$ - کوئینولین-۲-اون در حلال  
DMSO
- ۹۵ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ۴- (۴-متان سولفونیل فنیل)-۳و۴-دی هیدرو- $^1\text{H}$ - کوئینولین-۲-اون در  
حلال DMSO
- ۹۶ طیف  $^1\text{H}$  NMR (۴-آمینو- فنیل) - (۲-کلرو- فنیل)- متانون در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۹۷ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR (۴-آمینو- فنیل) - (۲-کلرو- فنیل)- متانون در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۹۸ طیف  $^1\text{H}$  NMR  $N$ - (۴- بنزوئیل - نفتالن-۱- ایل)- بنزآمید در حلال DMSO
- ۹۹ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR  $N$ - (۴- بنزوئیل - نفتالن-۱- ایل)- بنزآمید در حلال DMSO
- ۱۰۰ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۱ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۲ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید پاراتولیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۳ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید پاراتولیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۴ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-کلرو فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۵ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-کلرو فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۶ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-فلو فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۷ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-فلورو فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۸ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۲-کلرو فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۰۹ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۲-کلرو فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۰ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۲-نیتروفنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۱ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۲-نیتروفنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۲ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۳-متیل فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۳ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۳-متیل فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۴ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-بنزوئیل فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۵ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-بنزوئیل فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۶ طیف  $^1\text{H}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-بنزوئیل آمینو- فنیل استر در حلال DMSO
- ۱۱۷ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-بنزوئیل آمینو- فنیل استر در حلال DMSO
- ۱۱۸ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-سیکلو هگزیل کارباموئیل- فنیل است در حلال  
 $\text{CDCl}_3$
- ۱۱۹ طیف  $^{13}\text{C}$  NMR متان سولفونیک اسید ۴-سیکلو هگزیل کارباموئیل- فنیل استر در حلال  
 $\text{CDCl}_3$

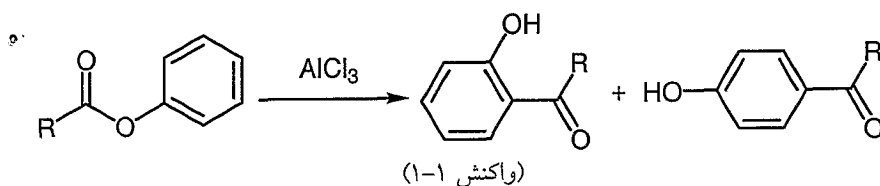
- طیف  $^1\text{H NMR}$  متان سولفونیک اسید کئینولین-۶- ایل فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$  ۱۲۰
- طیف  $^{13}\text{C NMR}$  متان سولفونیک اسید کئینولین-۶- ایل فنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$  ۱۲۱
- طیف  $^1\text{H NMR}$  متان سولفونیک اسید ۴- بروموفنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$  ۱۲۲
- طیف  $^{13}\text{C NMR}$  متان سولفونیک اسید ۴- بروموفنیل استر در حلال  $\text{CDCl}_3$  ۱۲۳

## فصل اول

### مقدمه و تاریخچه

#### ۱.۱ مقدمه

واکنش نوآرایی استرهای فنولی به اورتو و پارا هیدرکسی آریل کتون ها در حضور لوئیس اسید و حرارت نوآرایی فریز<sup>۱</sup> نام دارد که برای اولین بار در سال ۱۹۰۸ توسط فریز<sup>۲</sup> و فینک<sup>۳</sup> گزارش شد [۱] (واکنش ۱-۱).



واکنش نوآرایی فریز یک واکنش مفید و شناخته شده در شیمی آلی است و به دلیل کاربردهای گسترده هیدرکسی آریل کتون ها از اهمیت زیادی برخوردار است.

برخی هیدرکسی آریل کتون ها دارای خواصی هستند که در صنایع داروسازی و عطر سازی مورد استفاده قرار می گیرند. هیدرکسی بنزوفنون ها کاربردهای مهمی در صنایع رنگ، پلاستیک، جلادهنده ها و بهبود پایداری لاستیک ها دارند. بسیاری از هیدرکسی بنزوفنون ها در صنایع متالوژی، هم در استخراج و هم در جداسازی فلزات مورد استفاده قرار می گیرند. همچنین این ترکیبات به عنوان مواد اولیه مهمی در شیمی آلی مطرح هستند. بعضی از آنها نیز به عنوان مواد طبیعی نیز شناخته شده اند [۲]. اخیراً برای ترکیبات هیدروکسی بنزوفنون خاصیت ضد حساسیت نیز گزارش شده است [۳].

<sup>1</sup> Fries rearrangement

<sup>2</sup> K. T. Fries

<sup>3</sup> G. Fink

چندین روش برای برای تهیه هیدروکسی آریل کتون ها وجود دارد: آسیلاسیون فریدل-کرافتس<sup>۱</sup>، نوآرایی فریز، واکنش Hoesch و واکنش Nencki که از این بین واکنش نوآرایی فریز به دلیل شرایط آسان انجام واکنش، بهره بالا و جداسازی آسان ایزومرها نسبت به سایر روش ها مناسبتر است.

### ۱. ۲ شرایط انجام واکنش نوآرایی فریز

واکنش نوآرایی فریز هم در حضور حلال و هم در شرایط بدون حلال انجام پذیر است. حلال هایی مانند بنزن [۴]، تتراکلرو اتان [۵]، کلروبنزن [۶]، استونیتریل [۷]، نیتروبنزن [۸] و نیترومتان [۹] در واکنش نوآرایی فریز مورد استفاده قرار گرفته اند. علاوه بر  $AlCl_3$  که بیشترین استفاده را در واکنش نوآرایی فریز دارد، استفاده از لوئیس اسیدهای دیگر مانند  $TiCl_4$  [۹]،  $FeCl_3$  [۱۰]،  $AlI_3$  [۱۱]،  $LaBr_3$  [۱۲]،  $BF_3$  [۱۳]،  $SnCl_4$  [۱۴]،  $Sc(OTf)_3$  [۱۵]، اسیدهای پروتیک مانند هیدروفلوریک [۱۶]، سولفوریک و متان سولفونیک اسید [۱۷]، زئولیت ها [۱۸] و هتروپلی اسید [۱۹] نیز گزارش شده است.

### ۱. ۳ مکانسیم واکنش نوآرایی فریز

واکنش نوآرایی فریز ممکن است از طریق سه مکانسیم درون مولکولی<sup>۲</sup> [۲۰]، دو مولکولی<sup>۳</sup> [۲۱] و بین مولکولی<sup>۴</sup> [۲۲ و ۱۴] انجام شود.

#### ۱. ۳. ۱ مکانسیم درون مولکولی

در واکنش فریز ضمن این مکانسیم، گروه آسیل مستقیماً از اتم اکسیژن روی همان حلقه انجام می شود.

#### ۱. ۳. ۲ مکانسیم دو مولکولی

در این مکانسیم گروه آسیل تولید شده از یک مولکول به مولکول دیگر منتقل می شود.

#### ۱. ۳. ۳ مکانسیم بین مولکولی

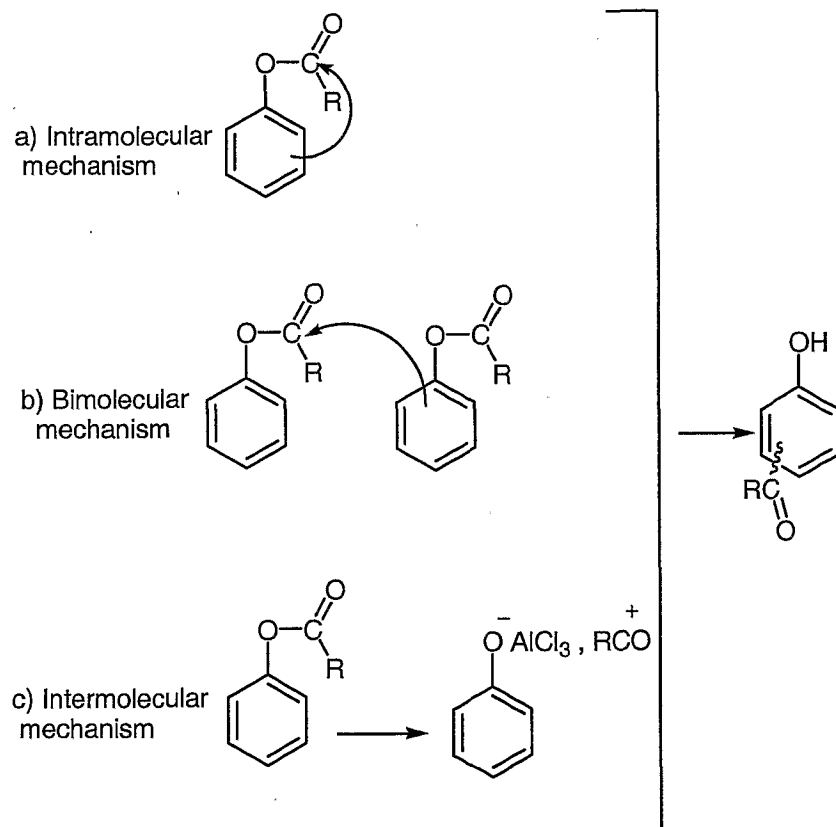
در این مکانسیم استر با اسید لوئیس مانند آلومینیوم کلراید واکنش کرده و یون آسیلیوم و فنوکسی آلومینیوم کلراید تولید می کند که از واکنش این دو و بعد از هیدرولیز، هیدروکسی آریل کتون تولید می شود. این مکانسیم ها در شمای ۱-۱ نشان داده شده است.

<sup>1</sup> Friedel-Crafts

<sup>2</sup> Intramolecular mechanism

<sup>3</sup> Bimolecular mechanism

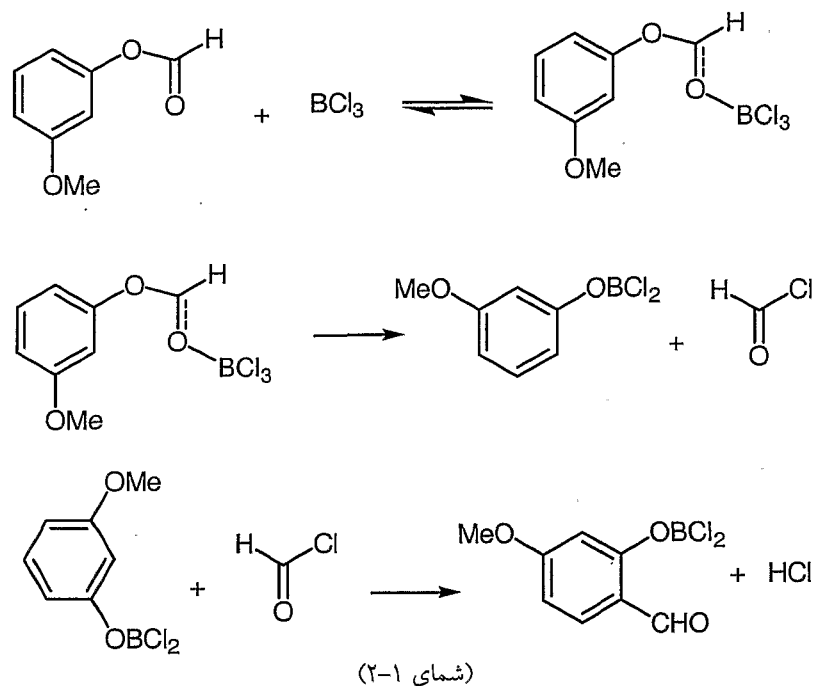
<sup>4</sup> Intermolecular mechanism



(شماى ۱-۱)

در سال ۲۰۰۶ باگونو<sup>۱</sup> و همکارانش با استفاده از مطالعات تئوری و  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$  NMR مکانسیم متفاوتی را برای نوآرایی فریز ۳-متوکسی فنیل فرمات در حضور  $\text{BCl}_3$  به عنوان لوئیس اسید ارائه دادند [۲۳] (شکل ۱-۱). این واکنش بدلیل عدم امکان تشکیل کاتیون فرمیوم از طریق مکانسیم های قبلی قابل انجام نیست.

<sup>1</sup> Bagano. A.



## ۱. ۴ روش های جدید نوآرایی فریز

نوآرایی فریز بدلیل اهمیت بالای خود همواره مورد توجه بوده است و محققان در پی رفع نقاط ضعف و ارائه روش های جدید برای این واکنش بوده اند. مهمترین مسئله در نوآرایی فریز، اسیدهای لوئیس است که به عنوان کاتالیزور در این واکنش مورد استفاده قرار می گیرند. این لوئیس اسیدها بایستی چند برابر مقدار استوکیومتری مصرف شوند و بر خلاف اصول شیمی سبز<sup>۱</sup> هستند. به طور مثال HF که علاوه بر کاتالیست به عنوان حلال نیز استفاده می شود سمی، خورنده و فرار است.  $AlCl_3$  که هم خورنده است و هم به شدت با آب واکنش می دهد.  $BF_3$  نیز سمی است و با آب واکنش می دهد. در حد صنعتی این کاتالیزورها لجن های اسیدی تولید می کنند که دفع آنها هزینه زیادی دارد [۱۷]. کاتالیزورهای اسیدی که اخیراً مورد استفاده قرار گرفته اند مانند زئولیت ها<sup>۲</sup>، هتروپولی اسیدها<sup>۳</sup> و SBA 15 [۲۴] آلودگی کمتری ایجاد کرده و در مواردی قابل بازیافت هستند. علاوه بر استرها نوآرایی فریز بر روی دسته وسیعی از مولکولهای آلی مانند آمیدها، سولفون آمیدها، سولفوناتها، آریل تیواسترها [۲۵ و ۲۶ و ۲۷ و ۲۸] و نیز انجام شده است. بدلیل اهمیت بیولوژیکی و صنعتی محصولات حاصل از نوآرایی فریز ترکیبات فوق، نوآرایی این دسته از ترکیبات مورد توجه زیادی قرار گرفته است. واکنش نوآرایی

<sup>1</sup> Green chemistry

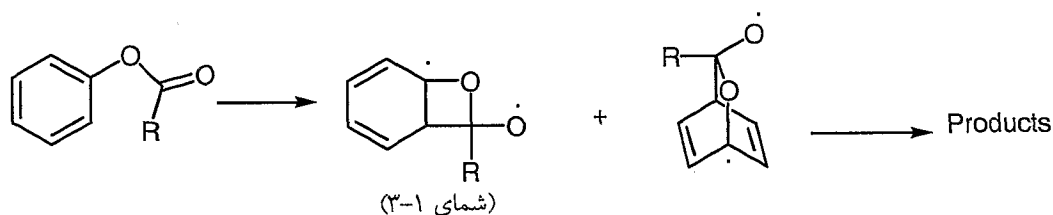
<sup>2</sup> Zeolites

<sup>3</sup> Heteropoly acids

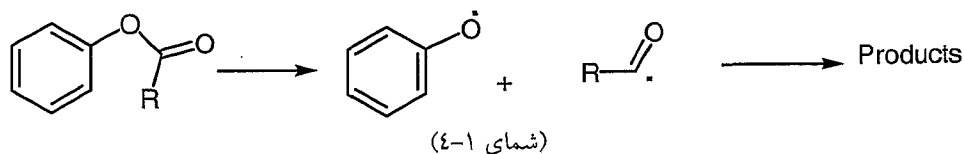
فریز علاوه بر کاتالیزورهای اسیدی در حضور نور و بازهای قوی مانند  $t\text{-BuLi}$  نیز انجام شده است.

### ۱.۴.۱ واکنش نوری نوآرایی فریز<sup>۱</sup>

این واکنش برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ توسط آندرسون<sup>۲</sup> گزارش شد [۲۹]. واکنش نوآرایی فریز اکثر ترکیبات آلی که توسط اسید کاتالیز می شوند، در حضور نور نیز قابل انجام است [۲]. بررسی های بعدی نشان داد که واکنش از طریق مکانیسم رادیکالی انجام می شود. دو مکانسیم رادیکالی برای واکنش نوری فریز پیشنهاد شده است: آندرسون<sup>۳</sup> و رسه<sup>۴</sup> پیشنهاد کردند که واکنش از طریق تشکیل حدواسط دی رادیکال دو حلقوی انجام می شود [۳۰] (واکنش ۱-۲).



مکانسیم دوم توسط کوباس<sup>۵</sup> به این صورت ارائه شد که ابتدا یک جفت رادیکال از شکستن نوری استر تشکیل شده و سپس واکنش این دو رادیکال منجر به تولید محصولات مربوطه می شود [۳۱] (واکنش ۱-۳).



شواهدی مبنی بر صحت هر دو مکانسیم وجود دارد. در سال ۱۹۶۶ نقش فاکتورهای فضایی و الکترونی در واکنش نوری نوآرایی فریز با جزئیات بیشتری توسط کوپینگر<sup>۵</sup> بررسی شده است [۳۲]. واکنش نوری نوآرایی فریز در حضور حلال یا بستر جامد انجام پذیر است. حلالهایی که در این واکنش مورد استفاده قرار می گیرند به طور عمده هیدروکربن ها و الکل ها هستند.

<sup>1</sup> Photo Fries Rearrangement

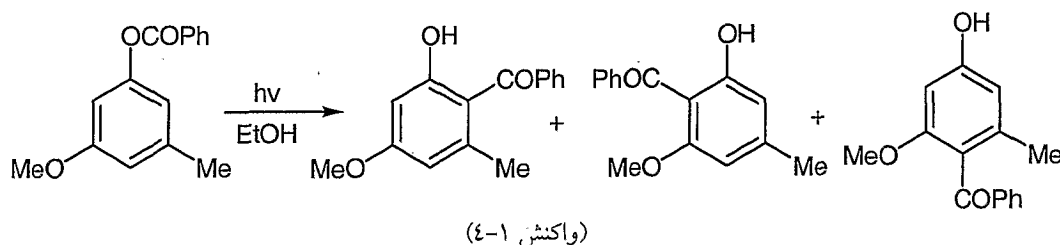
<sup>2</sup> Anderson, J. C.

<sup>3</sup> Reese, C.

<sup>4</sup> Kobas, H.

<sup>5</sup> Coppinger, G

واکنش در حلالهای قطبی منجر به نوآرایی و در حلالهای غیر قطبی منجر به تولید فنول می‌شوند (در مورد نوآرایی فریز استرها). برای مثال نوآرایی نوری فریز ۳- متوکسی-۵- متیل بنزوات در حلال اتانول مخلوطی از محصولات را تولید می‌کند [۳۳] (واکنش ۴-۱).



محصولات واکنش نوری نوآرایی فریز اغلب مشابه محصولات کاتالیز شده توسط اسید هستند اما در بعضی مواقع، دکربوکسیلاسیون و محصولات غیر معمول ناشی از حلقوی شدن نیز مشاهده می‌شود.

#### ۱. ۲. ۴. واکنش آنیونی نوآرایی فریز<sup>۱</sup>

این واکنش برای اولین بار در سال ۱۹۸۱ توسط ملوین<sup>۲</sup> [۳۴] گزارش شد. در این روش با استفاده از بازهای قوی یک پروتون از موقعیت اورتو در حلقه فنوکسی جدا شده و سپس انتقال گروه آسیل انجام می‌شود. آزمایش کراس اوور<sup>۳</sup> مکانسیم درون مولکولی این واکنش را ثابت کرده است [۳۵]. سرعت واکنش نوآرایی آنیونی فریز به شدت به نوع گروه منتقل شونده و دما وابسته است [۳۵]. مزیت این روش نسبت به روشهای قبل این است که در این روش به صورت جهت‌گزینه فقط محصول اورتو ایجاد می‌شود. استر [۳۵]، کاربامات [۳۶]، فسفریک دی‌آلکیل فیل استر [۳۷]، سولفونات استر [۳۸] و آمید [۳۹] ترکیباتی هستند که واکنش نوآرایی آنیونی فریز آنها گزارش شده است. جزئیات مکانسیم نوآرایی آنیونی فریز آریل کاربامات‌ها توسط کالوم<sup>۴</sup> در سال ۲۰۰۶ بررسی شده است [۴۰]. برای مثال، در سال ۲۰۰۶، بوتنشون<sup>۵</sup> با استفاده از واکنش نوآرایی آنیونی فریز استروئید زیر را سنتز کرد [۳۸] (واکنش ۵-۱).

<sup>1</sup> Anionic Fries Rearrangement

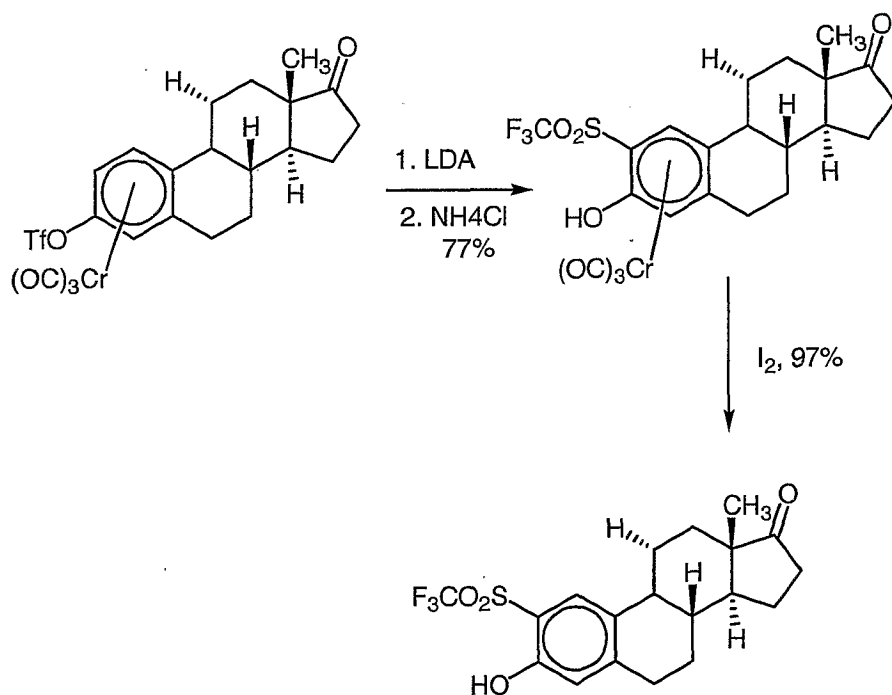
<sup>2</sup> Melvin, A

<sup>3</sup> Crossover experiment

<sup>4</sup> Collum, D

<sup>5</sup> Butenschon, H





(واکنش ۵-۱)

## ۱. ۵ نوآرایی فریز آمیدها

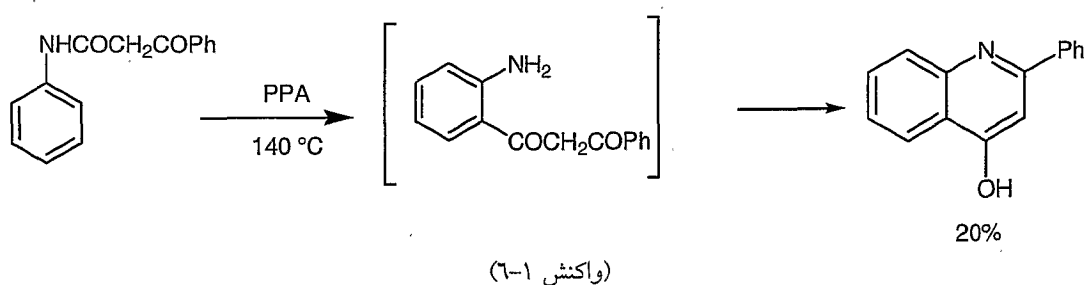
در بین ترکیباتی که قابلیت انجام نوآرایی فریز دارند، آمیدها کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند زیرا این ترکیبات شرایط سخت تری از قبیل دمای بالا و محیط شدیداً اسیدی برای واکنش نیاز دارند. مثلاً با اینکه نوآرایی فریز استانیلید سالهاست که شناخته شده است، اما کاتالیزور مناسبی که بتواند بهره بالایی از محصولات واکنش نوآرایی فریز را تولید کند تاکنون ارائه نشده است. اما بدلیل اهمیت بیولوژیکی و صنعتی بالای ترکیبات آمینوآریل کتون نوآرایی فریز آمیدها بسیار حائز اهمیت است. به عنوان مثال نوآرایی فریز ساده ترین آمید آنیلینی "استانیلید" ترکیبات اورتو، متا و پارا آمینو استوفنون را تولید می‌کند که به عنوان پیش ماده در تهیه داروهای مسکن، ضد حساسیت و داروهای قلبی عروقی کاربرد گسترده‌ای دارند [۴۱].

آمینو بنزوفنون‌ها همچنین به عنوان پیش ماده اصلی سنتز مشتقات او۴-بنزودیازوفین-۲-اون محسوب می‌شوند. او۴-بنزودیازوفین-۲-اون‌ها ترکیبات فعال در سیستم اعصاب مرکزی هستند [۴۲]. ترکیبات آمینو بنزوفنون برای سنتز لیگندهای استخراج نیکل نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۴۳]. همچنین برای مشتقات هتروآریل آمینو بنزوفنون‌ها خاصیت ضد تومور و ضد التهاب نیز گزارش شده است [۴۴]. در مصارف آرایشی و بهداشتی، آمینو بنزوفنون‌ها همراه با

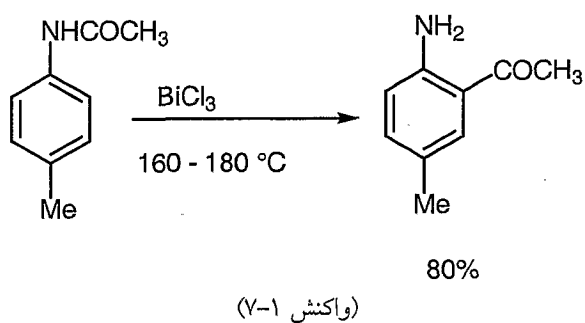
ترکیبات ارگانوسیلکون به خاطر جذب اشعه‌های مضر منتشر شده از خورشید در تهیه کره‌های ضد آفتاب بکار می‌روند [۴۵].

### ۱.۵. ۱ نوآرایی فریز آمیدها در حضور لوئیس اسید

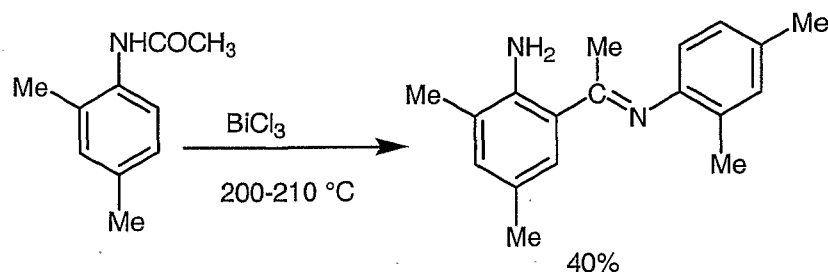
در سال ۱۹۶۱ استاسکون<sup>۱</sup> و همکارانش نوآرایی فریز بنزوئیل استانیلید را در حضور پلی فسفریک اسید انجام دادند. این واکنش بعد از نوآرایی در اورتو آمینو ۲- بنزوئیل متوقف نمی‌شد و در نهایت به ۴- هیدروکسی کینولین تبدیل می‌شد [۴۶] (واکنش ۶-۱).



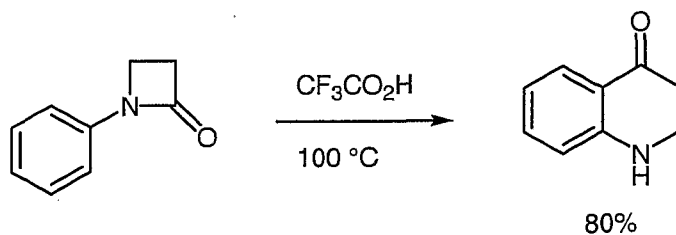
در سال ۱۹۷۶ احمد<sup>۲</sup> و باشا<sup>۳</sup> با استفاده از  $\text{BiCl}_3$  به عنوان کاتالیزور، نوآرایی فریز مشتقات استانیلید را انجام دادند. در دمای بالای  $200^\circ\text{C}$  آمینو استوفنون در اثر تراکم به ایمین‌های مربوطه تبدیل می‌شد [۴۷] (واکنش ۷-۱) و (واکنش ۸-۱).



<sup>1</sup> Staskun, B.  
<sup>2</sup> Ahmed, S  
<sup>3</sup> Basha, A



کانو<sup>۱</sup> و همکارانش در سال ۱۹۸۰ نوآرایی فریز ۱- آریل آزاتدین ۲- اون‌ها<sup>۲</sup> را در با استفاده از تری فلئورو متان سولفونیک گزارش کردند. بدلیل وجود حلقه چهارتایی و فشار زاویه‌ای ناشی از آن، نوآرایی این دسته از ترکیبات نسبت به آمیدهای معمولی با سهولت بیشتری انجام می‌گیرد [۴۸] (واکنش ۹-۱).

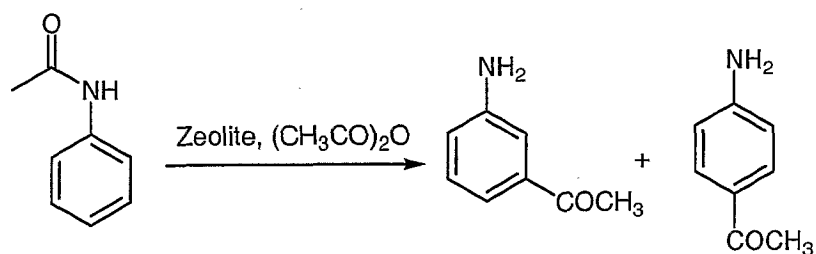


در سال ۱۹۹۸ بالکوس<sup>۳</sup> و همکارانش نوآرایی استانیلید را در حضور  $TiCl_4$  و ژئولیت بتا بررسی کردند. با استفاده از  $TiCl_4$  و ۱۰٪ مولی اضافی از استیک انیدرید و دمای  $260^\circ C$ ، ۲۱٪ درصد از محصول متا آمینو استوفنون تولید می‌شد. در حضور ژئولیت بتا و ۷٪ وزنی اضافی از استیک انیدرید و محدوده دمایی  $175-360^\circ C$  با ۵۵-۶۶٪ تبدیل، دو محصول متا و پارا تولید می‌شد که نسبت ایزومر متا به پارا با افزایش دما کاهش پیدا می‌کرد. محصول غیر معمول متا به این دلیل تشکیل می‌شود که آنیلین تولید شده بعد از شکسته شدن آمید، بدلیل اسیدی بودن محیط واکنش، تبدیل به نمک آمونیوم می‌شود و بدلیل هدایت کنندگی متا در نمک آمونیوم ایجاد شده، در اثر حمله یون آسیلیوم به آن، محصول متا تولید می‌شود [۴۹] (واکنش ۱۰-۱).

<sup>1</sup> Kano, S

<sup>2</sup> 1-Arylazetidins

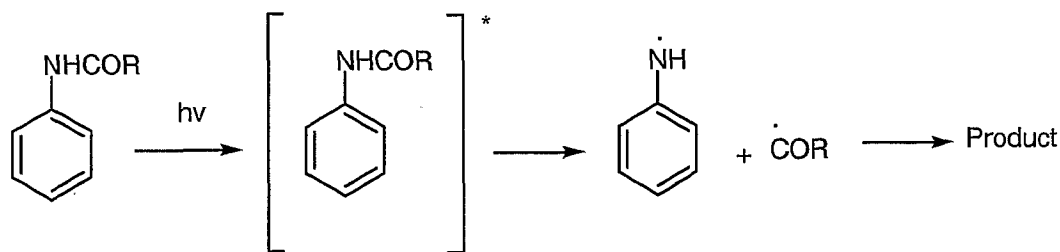
<sup>3</sup> Balkus Jr, K. J.



(واکنش ۱-۱۰)

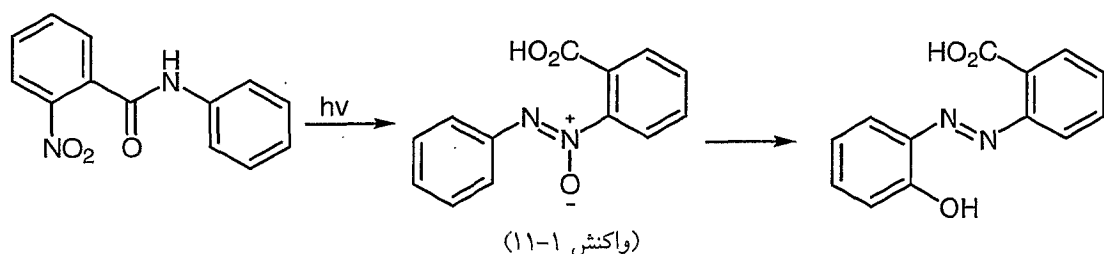
### ۱. ۲ نوآرایی نوری آمیدها

نوآرایی نوری آمیدها نسبت به کاتالیزورهای اسیدی با سهولت بیشتری انجام می‌گیرند. در سال ۱۹۶۵ الاد<sup>۱</sup> و روا<sup>۲</sup> با بررسی نوآرایی فریز استانیلید در حضور نور مکانسیم رادیکالی مشابه واکنش استرها پیشنهاد دادند [۵۰] (شمای ۱-۵).



(شمای ۱-۵)

بعضی مواقع محصولات ناشی از واکنش‌های جانبی رادیکال‌ها نیز در نوآرایی نوری فریز آمیدها مشاهده می‌شود. به عنوان مثال ترکیب اورتو نیترو بنزانیلید در مجاورت نور از طریق واسطه آزوکسی بنزن به ترکیب ۲- (۲- هیدروکسی فنیل آزو) بنزوئیک اسید تبدیل می‌شود [۵۱] (واکنش ۱-۱۱).



(واکنش ۱-۱۱)

<sup>1</sup> Elad, D

<sup>2</sup> Roa, D