

محمد بن عبد الله



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد
رشته‌ی شیمی گرایش آلی

سنتز برخی از مشتقات بنزوپیروانوپیرویمیدین‌ها توسط واکنش ۴-
هیدروکسی کومارین، آلدهیدها و اوره یا تیواروه

استاد راهنما
دکتر حسین مهربانی نژاد

نگارنده
محمد بنی اسد دشتابی

مهر ۱۳۹۳



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده علوم پایه





گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته شیمی گرایش آلی

محمد بنی اسد دشتابی

سنتز برخی از مشتقات بنزو پیرانو پیریمیدین ها توسط واکنش ۴- هیدروکسی کومارین،
آلدهید ها و اوره یا تیواوره
در تاریخ ۹۳/۷/۳۰ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

امضاء	مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی	
	دانشیار	دکتر حسین مهربانی نژاد	۱- استاد راهنما
	دانشیار	دکتر رضا رنجبر کریمی	۲- داور داخل گروه
	دانشیار	دکتر علی دره کردی	۳- داور داخل گروه
	استادیار	دکتر فاطمه ناظوری	۴- نماینده تحصیلات تکمیلی

چکیده

دی‌هیدروپیرانوکرومن‌ها و کومارین‌ها دارای مزایای قابل ملاحظه‌ای می‌باشند، به طوری که محدوده‌ی گسترده‌ای از خواص بیولوژیکی را دارند. در سال‌های اخیر سورفاکتانت‌های زیادی از کاتالیست‌های انتقال فاز در برخی از واکنش‌های آلی مورد استفاده قرار گرفته است، تا محلول‌های آلی و آبی را جهت افزایش سرعت واکنش در یکدیگر حل کنند. بنابراین واکنش مورد نظر با استفاده از سدیم‌دودسیل‌سولفات به عنوان سورفاکتانت مورد مطالعه قرار گرفت. به طوری که این سورفاکتانت در آب تشکیل میسل می‌دهد و می‌تواند ترکیبات آلی را در خود حل کند. بر این اساس، در این تحقیق سنتز ترکیبات دی‌هیدروپیرانوکرومن و کومارین با استفاده از واکنش آلدئید-های آروماتیک، اوره، تیواوره و ۴-هیدروکسی‌کومارین در حضور سدیم‌دودسیل‌سولفات در محیط آبی گزارش شده است. محصولات جدید با استفاده از روش‌های اسپکتروسکوپی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و IR شناسایی شدند و بقیه محصولات که همگی شناخته شده بودند با بقیه داده‌های فیزیکی‌شان با داده‌های گزارش شده در منابع، مورد تایید قرار گرفتند.

واژگان کلیدی: دی‌هیدروپیرانوکرومن‌ها، کومارین‌ها، آلدئیدهای آروماتیک، اوره، تیواوره

فهرست مطالبها

صفحه	عنوان
۱	فصل اول
۱	مقدمه
۱-۱	واکنشهای چند جزئی (MCRs)
۱-۲	تاریخچه واکنشهای چند جزئی
۱-۲-۱	واکنش بیجینلی
۱-۲-۲	واکنش مانیخ
۱-۲-۳	واکنش یوگی
۱-۲-۴	واکنش پاسرینی
۱-۲-۵	واکنش کاباچینک - فیلدس
۱-۲-۶	واکنش بوچرز - برگز
۱-۳	نوکلئوفیل یا هسته دوست
۱-۳-۱	دسته بندی نوکلئوفیل ها
۱-۳-۲	عوامل موثر بر قدرت هسته دوستی
۱-۳-۳	مقایسه قدرت نوکلئوفیلی کربن، نیتروژن و اکسیژن
۱-۴	کومارینها
۱-۴-۱	نام گذاری کومارین ها
۱-۴-۲	کاربرد های کومارینها
۱-۴-۳	سنتز کومارینها و مشتقات آنها
۱-۳-۴-۱	تراکم بکمن
۱-۲-۳-۴-۱	سنتز مشتقات ۷- هیدروکسی کومارین استخلاف شده در موقعیت ۳ و ۴
۱-۲-۳-۴-۱	سنتز یک مرحله ای مشتقات کومارین
۱-۳-۳-۴-۱	سنتز مشتقات کومارین با استفاده از اگزالیک اسید
۱-۴-۴-۱	واکنشهای کومارینها و مشتقات آنها
۱-۴-۴-۱	سنتز مشتقات سیرنشدهی α و β از کومارینها
۱-۲-۴-۴-۱	سنتز مشتقات ایمینو و آمینو ۴- هیدروکسی کومارین
۱-۳-۴-۴-۱	واکنش ۴- هیدروکسی کومارین با ترکیبات بی نوکلئوفیل آروماتیک در حضور تولوئن
۱۵	

عنوان	صفحه
۱-۴-۴-سنتر مشتقات کومارین با استفاده از ماده اولیه ۳- آمینو کومارین.....	۱۷
۱-۴-۵- سنتر اختصاصی از کمپلکس جدید پالادیوم با لیگاند کومارین.....	۱۹
۱-۵-۵- واکنشهای نفتولها با مشتقات آلدهید و اوره و تیوراوره در شرایط گوناگون.....	۲۰
۱-۵-۱- سنتر کاتالیستی کارآمد از مشتقات ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل-۳H- نفت [۱،۲e]	
[۱،۳] اکسازین-۳-اون با استفاده از پلیسیر پوشیده شده با سیلیکا بر روی هترو پلی اسید)	
۲۰-۵-۱- سنتر یک مرحله‌ای مشتقات ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل نفتو [۱،۲ e] [۱،۳].....	۲۰
۲۲-۵-۱- اکسازین-۳-اون تحت امواج مایکروویو و در شرایط حرارتی بدون حلال.....	۲۲
۱-۵-۳- سنتر یک مرحله‌ای ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-فنیل نفتو [۱،۲e] [۱،۳] اکسازین-۳-اون.....	۲۳
۲۳.....	
فصل دوم.....	۲۵
روش‌های تجربی.....	۲۵
۱-۲- اهداف و موضوعات مورد بحث.....	۲۵
۲-۲- مواد، وسایل و دستگاه‌های مورد نیاز.....	۲۵
۱-۲-۲- مواد و حلال‌های استفاده شده.....	۲۵
۲-۲-۲- دستگاه‌های لازم.....	۲۵
۳-۲- جداسازی و شناسایی ترکیبات.....	۲۶
۴-۲- واکنش‌های مشتقات آریل آلدهید، اوره و تیوراوره با ۴-هیدروکسی کومارین.....	۲۶
۱-۴-۲- روش عمومی سنتر برخی از مشتقات بنزوپیرانوپیروپیرومیدینها توسط واکنش ۴-	
هیدروکسی کومارین، آلدهیدها و تیوراوره.....	۲۶
۲-۴-۲- سنتر ۴- (۴-متوکسی فنیل)-۴،۳- دی هیدرو-۱H- کرومنو [d-۴،۳] پیریدین-۲،۵-	
دی اون.....	۲۷
۲-۴-۳- سنتر ۴- (۳- هیدروکسی فنیل)-۲- تیو اکسو-۴،۳- دی هیدرو-۱H- کرومنو [۴،۳]-	
[d-پیریمیدین-۵(۲H)- اوندرا این سنتر همانند روش قبل کار میکنیم فقط این بار از ۳-	
هیدروکسی بنز آلدهید استفاده میکنیم.....	۲۸
۲-۴-۴- سنتر ۴- (فنیل)- ۲- تیو اکسو-۴،۳- دی هیدرو-۱H- کرومنو [d-۴،۳] پیریمیدین-	
۵(۲H)- اون.....	۲۸

۲-۴-۵- روش عمومی سنتز برخی از مشتقات بنزوپیرانوپیریمیدینها توسط واکنش ۴-	
هیدروکسی کومارین، آلدهیدها و اوره	۲۹
۲-۴-۶- سنتز ۴-(۴،۳-دی متوکسی فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳]	
پیریمیدین-۵،۲-دی اون	۳۰
۲-۴-۷- سنتز ۴-(پارا تولیل)-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳]پیریمیدین-۵،۲-دی اون	
.....	۳۱
۲-۴-۸- سنتز ۴-فنیل ۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریدین-۵،۲-دی اون	۳۲
۲-۴-۹- سنتز ۴-(۴-متوکسی فنیل) ۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-	
دی اون	۳۳
۲-۴-۱۰- سنتز ۴-(۴-نیترو فنیل) ۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-	
دی اون	۳۴
۲-۴-۱۱- سنتز ۴-(۳-نیترو فنیل) ۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-	
دی اون	۳۵
۲-۴-۱۲- سنتز ۴-(۴-کلرو فنیل) ۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-	
دی اون	۳۶
فصل سوم	۳۷
بحث و نتیجه گیری	۳۷
۳-۱- مقدمه	۳۷
۳-۲- بهینه‌سازی شرایط واکنش از جمله حلال، دما و نسبت‌های مولی مواد اولیه	۳۷
۳-۳- بررسی سنتز مشتقات پیریمیدین ها	۳۹
۳-۳-۱- سنتز ۴-(۴-متوکسی فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریمیدین -	
۵،۲-دی اون	۳۹
۳-۳-۲- سنتز ۴-(۳-هیدروکسی فنیل)-۲-تیو اکسو-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳]-	
[d-۴،۳]پیریمیدین-۵(۲H)- اون	۴۰
۳-۳-۳- سنتز ۴-فنیل-۲-تیو اکسو-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳] پیریمیدین -	
۵(۲H)- اون	۴۲
۳-۳-۴- سنتز ۴-(۴،۳-دی متوکسی فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو[d-۴،۳]پیریدین -	
۵،۲-دی اون	۴۳

صفحه	عنوان
۴۴	۳-۳-۵- سنتز ۴-(پارا تولیل)-۴،۳-دی هیدرو-۱H-کرومنو [d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-دی اون
۴۶	۳-۳-۶- سنتز ۴- فنیل ۴،۳-دی هیدرو-H1-کرومنو [d-۴،۳] پیریدین-۵،۲-دی اون
۴۷	۳-۳-۷- سنتز ۴-(۴-متوکسی فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-H1-کرومنو [d-۴،۳] پیریدین-۵،۲-دی اون
۴۸	۳-۳-۸- سنتز ۴-(۴-نیترو فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-H1-کرومنو [d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-دی اون
۴۹	۳-۳-۹- سنتز ۴-(۴-نیترو فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-H1-کرومنو [d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-دی اون
۵۱	۳-۳-۱۰- سنتز ۴-(۴-کلرو فنیل)-۴،۳-دی هیدرو-H1-کرومنو [d-۴،۳] پیریمیدین-۵،۲-دی اون
۵۲	۳-۴- مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش در شکل ۳-۱۴ نشان داده شده است.
۵۲	۳-۵- نتیجه گیری
۸۹	منابع

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۳	شکل (۲-۱) سنتز یک مرحله‌ای ترکیبات β -آمینو
۳	شکل (۳-۱) واکنش یوگی
۳	شکل (۴-۱) واکنش پاسرینی
۴	شکل (۵-۱) واکنش کاباچنیک - فیلدس
۴	شکل (۶-۱) واکنش بوچرز - برگز
۷	شکل (۷-۱) مقایسه قدرت نوکلئوفیلی کربن، نیتروژن و اکسیژن
۸	شکل (۸-۱) داروهای ضد انعقاد خون
۱۰	شکل (۹-۱) تراکم بکمن در حضور فنول و مشتق β -کتواستر
۱۰	شکل (۱۰-۱) تراکم بکمن در حضور رزورسینول و مشتق β -کتواستر
۱۱	شکل (۱۱-۱) تراکم بکمن در حضور رزورسینول و فرمیل استیک اسید
۱۱	شکل (۱۲-۱) سنتز مشتقات ۷-هیدروکسی کومارین استخلاف شده در موقعیت ۳ و ۴
۱۲	شکل (۱۳-۱) مکانیسم سنتز ۲ و ۳-دی متیل کرومها
۱۳	شکل (۱۴-۱) سنتز یک مرحله ای مشتقات کومارین
۱۳	شکل (۱۵-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از اگزالیک اسید
۱۴	شکل (۱۶-۱) سنتز مشتقات سیرنشدهی α و β از کومارینها
۱۵	شکل (۱۷-۱) سنتز مشتقات ایمینو و آمینو ۴-هیدروکسی کومارین
۱۶	شکل (۱۸-۱) واکنش ۴-هیدروکسی کومارین با ارتو فنیل دی آمین در حضور تولوئن
۱۷	شکل (۱۸-۱) واکنش ۴-هیدروکسی کومارین با آمینو تیوفنول و آمینو فنول در حضور تولوئن
	شکل (۲۰-۱) سنتز ترکیب ۳ و ۳" (۱ و ۴- فنیل بیس (آزان دی ایل)) بیس (متان ۱- ایل-)
۱۷	ایلدین دی کروم-۲ و ۴-دی ان
۱۸	شکل (۲۱-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ماده اولیه ۳-آمینو کومارین
	شکل (۲۲-۱) سنتز مشتقات کومارین با استفاده از ماده اولیه E-۳- (آرجیو متیلن آمینو)-H ₂
۱۹	کروم-۲-ان
۲۰	شکل (۲۲-۱) سنتز ۴-هیدروکسی-۳- (۱- پارا تولیل ایمینو اتیل)-۲H-کروم-۲-اون
	شکل (۲۲-۱) سنتز ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل ۳H- نفت [e, ۱,۲] [۱,۳] اکسازین ۳-اون با
۲۱	استفاده از کاتالیست

عنوان	صفحه
شکل (۲۳-۱) مکانیسم سنتز ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل ۳H- نفت [e ۱,۲] [۱,۳] اکسازین-۳-اون	۲۱
شکل (۲۴-۱) سنتز ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل نفتو [e ۱,۲] [۱,۳] اکسازین-۳-اون	۲۲
شکل (۲۵-۱) سنتز ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل نفتو [e ۱,۲] [۱,۳] اکسازین-۳-اون با استفاده از حد واسط ۵ در شرایط مایکروویو	۲۲
شکل (۲۶-۱) مکانیسم تشکیل ۱ و ۲ دی هیدرو-۱-آریل نفتو [e ۱,۲] [۱,۳] اکسازین-۳-اون	۲۳
شکل (۲۷-۱) واکنش β - نفتول با بنزالدهید و متیل اوره و N, N دی متیل اوره	۲۳
شکل (۲۸-۱) سنتز یک مرحله ای ۱ و ۲ دی هیدرو-۱- فنیل نفتو [e ۱,۲] [۱,۳] اکسازین-۳-اون	۲۴
شکل (۱-۳) واکنش مدل (واکنش بهینه)	۳۸
(شکل ۲-۳) واکنش کلی تهیه ترکیبات پیریمیدینی	۳۹
شکل ۳-۳: سنتز ترکیب ۱	۳۹
شکل ۳-۵: ترکیب شماره ۲	۴۱
شکل ۳-۶: ترکیب شماره ۳	۴۲
شکل ۳-۷: سنتز ترکیب شماره ۴	۴۳
شکل ۳-۸: ترکیب شماره ۵	۴۵
شکل ۳-۹: ترکیب شماره ۶	۴۶
شکل ۳-۱۰: ترکیب شماره ۷	۴۷
شکل ۳-۱۱: ترکیب شماره ۸	۴۹
شکل ۳-۱۲: ترکیب شماره ۹	۵۰
شکل ۳-۱۳: ترکیب شماره ۱۰	۵۱
شکل ۳-۱۴ مکانیسم پیشنهادی برای واکنش سه جزیی سنتز پیریمیدین ها	۵۲

ز

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۳۸.....	جدول ۱-۳ انتخاب شرایط بهینه برای واکنش مدل
۵۴.....	جدول ۲-۳ مشتقات پیریمیدین سنتز شده

فهرست پیوست‌ها

صفحه	عنوان
۵۸	طیف IR ترکیب شماره ۱
۵۹	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۱
۶۰	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۱
۶۱	طیف IR ترکیب شماره ۲
۶۲	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۲
۶۳	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۲
۶۴	طیف IR ترکیب شماره ۳
۶۵	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۳
۶۶	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۳
۶۷	طیف IR ترکیب شماره ۴
۶۸	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۴
۶۹	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۴
۷۰	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۵
۷۱	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۵
۷۲	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۵
۷۳	طیف IR ترکیب شماره ۶
۷۴	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۶
۷۵	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۶
۷۶	طیف IR ترکیب شماره ۷
۷۷	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۷
۷۸	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۷
۷۹	طیف IR ترکیب شماره ۸
۸۰	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۸
۸۱	طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۸
۸۲	طیف IR ترکیب شماره ۹
۸۳	طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۹

ط

صفحه	عنوان
۸۴.....	طیف ^{13}C - NMR ترکیب شماره ۹
۸۵.....	طیف IR ترکیب شماره ۱۰
۸۶.....	طیف ^1H - NMR ترکیب شماره ۱۰
۸۷.....	طیف ^{13}C - NMR ترکیب شماره ۱۰

فصل اول

مقدمه

۱-۱- واکنش‌های چند جزئی (MCRs)^۱

واکنش‌های چند جزئی واکنش‌هایی هستند که در آن‌ها ۳ یا بیش از ۳ ماده اولیه در یک فرآیند یک مرحله ای با یکدیگر وارد واکنش شده و یک محصول جدید را که شامل همه‌ی قسمت‌های اصلی و ضروری مواد اولیه است ایجاد می‌کنند، بدون اینکه نیازی به جداسازی یک حد واسط باشد [۱-۴]. این واکنش‌ها از طریق کاهش در تعداد مراحل سینتیکی، انرژی مصرفی، هزینه، زمان واکنش و محصولات اضافی به فرآیند های سازگار با محیط زیست کمک می‌کند. واکنش‌های چند جزئی به علت روش‌های آزمایشگاهی ساده و یک طرفه بودن برای سنتزهای خود به خودی مناسب شده‌اند [۵-۷]. این گونه واکنش‌ها به دلیل اثر بخشی و تنوع محصولات به عنوان یک ابزار بسیار مهم در کشف داروهای جدید مورد استفاده قرار می‌گیرند، بعلاوه از این واکنش‌ها به صورت موثری در سنتز کمپلکس‌ها توسط شکل گیری همزمان دو یا بیش از دو پیوند استفاده می‌شود [۸-۱۰].

۱-۲- تاریخچه واکنش‌های چند جزئی

واکنش‌های چند جزئی اولین بار در سال ۱۸۵۰ توسط آدولف استرچر^۲ جهت سنتز α -آمینو سیانیدها از α -آمینو اسیدها کشف شد [۱۱]. گروه بسیار بزرگ از واکنش‌های چند جزئی که امروزه وجود دارد در پایه ایزو سیانید مستقرند. دیگر واکنش‌های چند جزئی شامل رادیکال‌های آزاد واسطه، ترکیبات آلی بور و واکنش‌های چند جزئی کاتالیست شده با فلز هستند. از جمله واکنش‌های

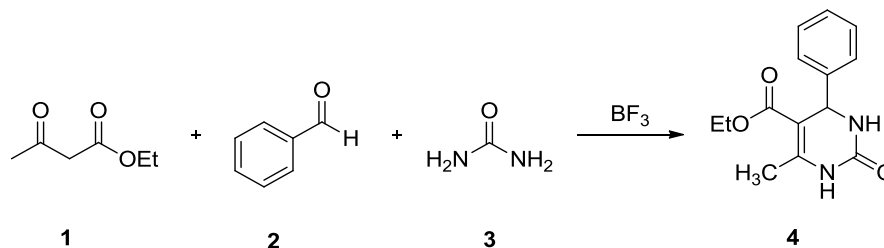
^۱ Multic Component Reactions

^۲ Adolf Stercher

انجام شده بر اساس ایزوسیانیید واکنش سه جزئی پاسرینی^۱ برای تولید α - آسیلوکسی کربوکسامیدها و واکنش چهار جزئی یوگی جهت تولید α - آسیل آمینو کربوکسامیدها را می توان نام برد [۴]. از دیگر واکنش های چند جزئی انجام شده واکنش مانیک با واکنش بیجینلی را می توان نام برد که مثال هایی از این واکنش ها در ادامه آمده است [۱۲].

۱-۲-۱- واکنش بیجینلی^۲

این واکنش در سال ۱۸۹۱ پیترو بیجینلی برای سنتز دی هیدرو پیریمیدینون های ۴ از اتیل استو استات ۱، آریل آلدهید های ۲ و اوره ۳ کشف شد. این واکنش می تواند توسط اسیدهای برونستد یا اسیدهای لويس مثل بور تری فلوریت کاتالیست شود. این ترکیبات می توانند در زمینه دارویی مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۱-۱) [۱۳].



شکل (۱-۱) واکنش بیجینلی

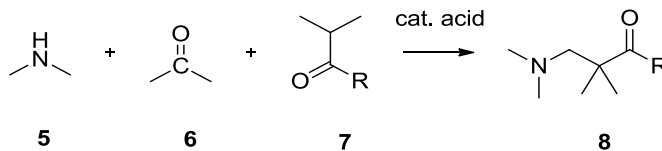
۱-۲-۲- واکنش مانیک^۳

این واکنش در سال ۱۹۱۲ توسط کارل مانیک برای سنتز یک مرحله ای ترکیبات β - آمینو کربونیل ۸ پیشنهاد شد، که این ترکیبات می توانند به عنوان باز مانیک عمل کنند (شکل ۲-۱) [۱۴].

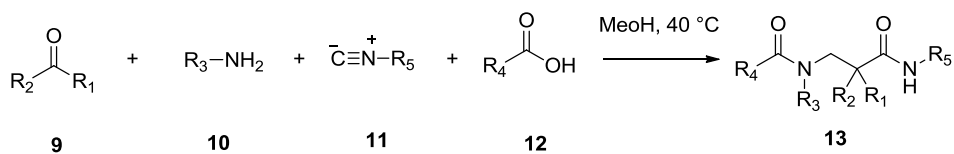
¹ Paserni

² Biginelli Reaction

³ Manich Reaction

شکل (۲-۱) سنتز یک مرحله‌ای ترکیبات β -آمینو۳-۲-۱- واکنش یوگی^۱

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



شکل (۳-۱) واکنش یوگی

۴-۲-۱- واکنش پاسرینی^۲

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

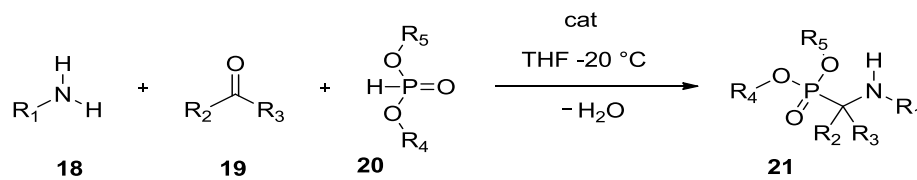


شکل (۴-۱) واکنش پاسرینی

¹ Ugi reaction² Pasrini reaction

۱-۲-۵- واکنش کاباچینک - فیلدس^۱

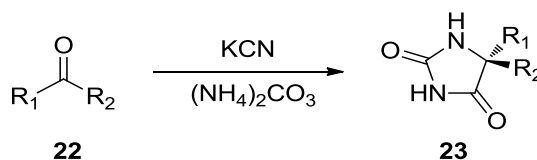
این واکنش در سال ۱۹۵۲ توسط کاباچینک - فیلدس جهت سنتز α - آمینو فسفونات ۲۱ پیشنهاد شد. در این واکنش آمین ۱۸، ترکیب کربونیل دار ۱۹ و آلکیل فسفیت ۲۰ جهت سنتز ترکیب مورد نظر به صورت یک مرحله ای با یکدیگر واکنش می‌دهند، شکل (۵-۱) [۱۷، ۱۸].



شکل (۵-۱) واکنش کاباچینک - فیلدس

۱-۲-۶- واکنش بوچرز - برگز^۲

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



شکل (۶-۱) واکنش بوچرز - برگز

به دلیل تفاوت در قدرت هسته دوستی کربن انولی با نیتروژن که در ساختار ترکیبات این پایان نامه با آن مواجه شدیم در ادامه این فصل خلاصه ای از مفهوم هسته دوستی و عوامل موثر بر قدرت هسته دوستی عنوان می‌گردد.

¹ Cabaching Filds reaction

² Bucherz Bergez reaction

۱-۳- نوکلئوفیل یا هسته دوست

در شیمی به مولکول‌هایی مانند آمونیاک (NH_3) که در آن‌ها اتم مرکزی دارای جفت الکترون غیر پیوندی بوده و در صورت لزوم می‌تواند جفت الکترون خود را در اختیار اتم دیگر قرار داده و پیوند داتیو برقرار نماید و در واکنش‌ها به سوی نقاطی که دارای بار مثبت هستند متمایل شود، هسته دوست یا نوکلئوفیل گفته می‌شود. نوکلئوفیل‌ها بازهای لویسی هستند که می‌توانند با دادن جفت الکترون یک پیوند شیمیایی را تشکیل دهند در واقع هسته دوستی تأثیر یک باز لوئیس را روی سرعت یک واکنش جانشینی نوکلئوفیلی نشان می‌دهد که این اثر ممکن است با قدرت بازی در یک جهت عمل کند. اگر اتمی که به عنوان نوکلئوفیل عمل می‌کند را یکسان در نظر بگیریم، قدرت نوکلئوفیلی با قدرت بازی در یک جهت عمل می‌کنند. نوکلئوفیل‌ها یا می‌توانند به صورت آنیون مانند CN^- ، OH^- یا مولکول‌های خنثی مانند NH_3 و H_2O وجود داشته باشند. قدرت نوکلئوفیلی آنیون‌ها از ترکیبات خنثی بیشتر بوده و در جدول تناوبی از چپ به راست قدرت نوکلئوفیلی کاهش و از بالا به پایین افزایش می‌یابد.

۱-۳-۱- دسته بندی نوکلئوفیل‌ها

بر اساس تئوری اسید و باز سخت و نرم (HSAB)^۱ نوکلئوفیل‌ها به دو دسته طبقه بندی می‌شوند:

۱ - نوکلئوفیل‌های سخت: دانسیته بار و الکترو نگاتیویته این گونه نوکلئوفیل‌ها زیاد است. نوکلئوفیل‌های سخت الکتروفیل‌های سخت را برای حمله ارجح می‌دانند بنابراین آنیون‌های سخت در واکنش با آلکیل هالیدها بیشتر تمایل دارند تا H^+ را که یک الکتروفیل سخت می‌باشد را جدا کرده و در واکنش‌های حذفی شرکت کند. در واکنش‌های الکتروفیل سخت - نوکلئوفیل سخت حالت گذار زود رس است، زیرا در این گونه واکنش‌ها جاذبه الکتروستاتیک از ساختار پیوند مهم‌تر می‌باشد. نوکلئوفیل‌های سخت در حلال‌های پروتیک بیشتر از نوکلئوفیل‌های نرم حلال پوشی و بنابراین قدرت نوکلئوفیلی آن‌ها در این گونه حلال‌ها کمتر است، در مقابل قدرت نوکلئوفیلی نوکلئوفیل‌های سخت در حلال‌های آپروتیک بیشتر است.

^۱Hard and Soft Acide and Base

۲- نوکلئوفیل‌های نرم: قطبش پذیری این گونه نوکلئوفیل‌ها زیاد بوده و الکترونگاتیوی آن‌ها کم است. نوکلئوفیل‌های نرم الکتروفیل‌های نرم را برای حمله ارجح می‌دانند بنابراین آنیون‌های نرم در واکنش با آلکیل هالیدها به عنوان یک نوکلئوفیل به کربن SP^3 که یک الکتروفیل نرم می‌باشد حمله کرده و در واکنش جانشینی شرکت می‌کند. در واکنش‌های الکتروفیل نرم - نوکلئوفیل نرم حالت گذار دیر رس است، زیرا در این گونه واکنش‌ها استحکام پیوند‌های در حال تشکیل در پایداری حالت گذار موثر است. نوکلئوفیل‌های نرم در حلال‌های پروتیک کمتر از نوکلئوفیل‌های سخت حلال پوش شده و بنابراین قدرت نوکلئوفیلی آن‌ها در این گونه حلال‌ها بیشتر است.

۱-۳-۲- عوامل موثر بر قدرت هسته دوستی

فاکتورهای موثر بر هسته دوستی بیشتر در زمینه مکانیسم S_N2 سنجیده می‌شوند، بنابراین در این گونه واکنش‌ها خواص نوکلئوفیل بسیار مهم می‌باشد:

۱- انرژی سولواته شدن نوکلئوفیل: با افزایش انرژی سولواته شدن، انرژی حالت پایه نسبت به حالت گذار کاهش یافته، بنابراین پخش بار زیاد شده و در نتیجه انرژی فعال سازی نیز افزایش می‌یابد.

۲- قدرت پیوند تشکیل شده با کربن: هنگامی که یک پیوند قوی بین اتم نوکلئوفیل و کربن تشکیل شود، پایداری حالت گذار بیشتر شده، بنابراین انرژی فعال سازی کاهش می‌یابد.

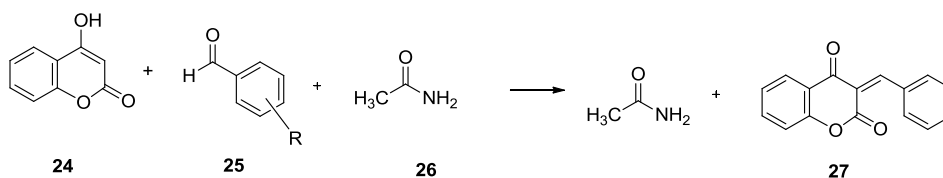
۳- اندازه نوکلئوفیل: با کاهش اندازه نوکلئوفیل قدرت نوکلئوفیل افزایش می‌یابد.

۴- الکترونگاتیوی اتم حمله کننده: هرچه الکترونگاتیوی اتم حمله کننده بیشتر باشد، الکترون‌ها را محکم‌تر روی خود نگه می‌دارد، بنابراین قدرت نوکلئوفیلی آن کاهش می‌یابد.

۵- قطبش پذیری اتم حمله کننده: قطبش پذیری در واقع تغییر شکل آسان و راحت الکترون‌ها روی اتم حمله کننده نوکلئوفیل می‌باشد. هرچه میزان قطبش پذیری بیشتر باشد، قدرت نوکلئوفیلی نیز بیشتر است.

۳-۳-۱- مقایسه قدرت نوکلئوفیلی کربن، نیتروژن و اکسیژن

نیتروژن الکترونگاتیو تر از کربن بوده و اکسیژن نیز از هردو آنها الکترونگاتیو تر است. هرچه الکترونگاتیوی یک اتم بیشتر باشد، الکترون را روی خود محکم تر نگه داشته، الکترون‌ها برای حمله آزاد نبوده و قدرت نوکلئوفیلی کاهش می‌یابد. به عنوان مثال در واکنش مدل زیر که از مواد اولیه ۴- هیدروکسی کومارین ۲۴، استامید ۲۶ و مشتقات آلدهید ۲۵ استفاده شده است، ترکیب ۲۴ دو محل اکسیژن و کربن انول را به عنوان نوکلئوفیل و ترکیب ۲۶ نیز دو محل نیتروژن و اکسیژن آمیدی به عنوان نوکلئوفیل دارد اما به دلیل زیاد بودن انرژی پیوندی $C-C + O=O$ نسبت به $C=C + C-O$ ، آلکیل دار کردن محصولات در این واکنش نسبت به O -آلکیل دار کردن ارجحیت دارد. همچنین قدرت نوکلئوفیلی نیتروژن در آمیدها به دلیل رزونانس نیتروژن با گروه کربونیل، پایین است. از طرفی به دلیل بیشتر بودن الکترونگاتیوی اکسیژن نسبت به نیتروژن، در آمیدها نیتروژن برای حمله نوکلئوفیلی نسبت به اکسیژن ارجح است. بنابراین در این واکنش از بین چهار محلی که برای حمله نوکلئوفیلی وجود دارد، با توجه به توضیحات داده شده کربن انولی در ترکیب ۴ - هیدروکسی کومارین مناسب‌ترین محل برای حمله هسته دوستی به گروه کربونیل ترکیب ۲۵ می‌باشد و استامید دست نخورده باقی می‌ماند. (شکل ۱-۷).



شکل (۱-۷) مقایسه قدرت نوکلئوفیلی کربن، نیتروژن و اکسیژن

۴-۱- کومارین‌ها

کومارین‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که در ساختمان بسیاری از گیاهان یافت می‌شوند. این ماده به طور قابل ملاحظه‌ای در تنکابین (نوعی درخت گل دار) و گیاهان وودروف، وانیل و نوعی گیاه خوشبو به نام هیرو کلوا دریتا در غلظت‌های بسیار بالا وجود دارد. کومارین و