



۱۳ / ۲ / ۱۳۸۸

۱۲۵۷۹۹



دانشگاه تربیت معلم تهران
دانشکده شیمی

پایان نامه
برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
رشته شیمی (گرایش آلی)

عنوان:
سنتز ۳ و ۴ بیس (۴-برمو فنیل) - ۴- هیدروکسی - ۲-سیکلوپنتن-
۱-ان و مشتقات آن

استاد راهنما:
دکتر محمود شریفی مقدم

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۳

استاد مشاور:
دکتر کتایون مرجانی

مهر اطلاعات مرکز اسناد
تهیه در کتابخانه

نگارنده:
مهدی جنگلی مقدم

شهریور ۸۷

۱۲۵۷۹۶

پروردگارا!

قلبم تشنه نور و عشق توست!

هر روز به افکار و آرزوهایم بیا؛

از سر رمتت در فراموشی‌هایم پدیدار شو؛

به عبادت، به کار، به زندگی و مرگم بیا!

از سر لطف و عشق، هر روز و هر لحظه با من باش.

به نام خدا



آری زندگی زیباست، زندگی آتشکده ای دیرین و پابرجاست ،
گر بیافروزی اش رقص شعله اش از هر کران پیدااست ،
ورنه خاموش است خاموشی گناه ماست.

بر خود واجب می دانم که از تمام همراهی ها و تلاشهای بردبارانه استاد محترم خود،
دکتر شریفی مقدم از صمیم قلب تشکر نمایم، همچنین از زحمات سایر اساتید گروه شیمی
در طول این دوره قدردانی می کنم. دوستانم را به پاس تعبیر عظیم از کلمه دوستی ارج می نهم،
واز خانواده ام به پاس محبت بی دریغ که فروکش نمی کند سپاسگذاری می نمایم.



فهرست :

صفحه	عنوان
	چکیده
۱	فصل اوّل : سیکلوپنتنولها
۲	۱-۱- مقدمه
۲	۱-۲- سیکلوپنتنولها
۳	۱-۲-۱- مکانیسم فعالیت سیکلوپنتنولها
۵	۱-۲-۲- انواع پروستا گلندین ها
	فصل دوّم : تراکم آلدولی
۷	۲-۱- مقدمه
۹	۲-۲- مکانیسم تراکم آلدولی
۱۰	۲-۲-۱- مکانیسم انول (واکنش آلدولی با کاتالیزور اسیدی)
۱۱	۲-۲-۲- مکانیسم انولات (واکنش آلدولی با کاتالیزور بازی)
۱۲	۲-۳- کنترل کردن در واکنش آلدولی
۱۳	۲-۳-۱- مسئله
۱۴	۲-۳-۲- اسیدیته
۱۶	۲-۳-۳- مرتبه افزایش
۱۶	۲-۴- انولات ها
۱۸	۲-۴-۱- تشکیل انولات ها
۱۹	۲-۵- واکنش های آلدولی درون مولکولی (تشکیل حلقه)
۲۰	۲-۶- آبدگیری از محصولات آلدولی
۲۱	۲-۷- نمونه هایی از واکنش های آلدولی جدید
۲۲	۲-۸- تحولات ایجاد شده در واکنش های آلدولی
۲۲	۲-۸-۱- شیمی اکسازولیدون ایوانز
۲۷	۲-۸-۲- واکنش های آلدولی با استفاده از انولات های لیتیم ، منیزیوم ، سدیم

۲۸	۲-۸-۳- سنتز در فاز جامد
۲۸	۲-۹- واکنش های جانبی
	فصل سوّم: احیاء
۳۲	۳-۱- مقدمه
۳۶	۳-۲- بررسی برخی از هیدرید دهنده ها
۳۶	لیتیم آلومینیم هیدرید
۳۸	سدیم بوروهیدرید
۴۰	هیدروژن یدید
۴۲	۳-۳- جداسازی دی اولها
۴۲	۳-۴- زدودن احیایی
	فصل چهارم: اکسایش
۴۶	۴-۱- مقدمه
۴۶	۴-۲- انواعی از واکنشهای هیدروژن پراکسید با کتون ها
۴۶	۴-۲-۱- واکنش با کتول ها
۴۷	۴-۲-۲- واکنش با کتون های α و β غیر اشباع
۴۷	۴-۳- اکسایش الکلهای نوع اوّل و دوّم به الدهید و کتون
۵۲	فصل پنجم: بخش تجربی
۵۹	فصل ششم: بحث و نتیجه گیری
	منابع و مأخذ
	فصل ششم: داده های طیفی

شیمی تراکم آلدولی یکی از شاخه های مهم این رشته می باشد که در سنتز ترکیبات مختلفی کاربرد داشته و تا کنون تحقیق های فراوانی برای گسترش آن در سنتز مواد صورت گرفته است. همچنین تحقیقات درباره واکنش های اکسایش و احیاء و استفاده از شرایط واکنش متعدد در این تحقیقات مد نظر محققان بوده و یکی از محصولات سنتزی مهم که به عنوان پیش ماده از تهیه ترکیبات با ارزش بدست آمده حلقه های پنج تایی می باشد.

در این پروژه، واکنش تراکم آلدولی ۴ و ۴-دی برموفیل و استون در حضور کاتالیزور سود متانولی به تشکیل کتول انجامید.

در ادامه با احیاء این محصول توسط سدیم بوروهیدرید محصول جدیدی به نام دی اول بدست آمد که به علت دیاسترومری بودن ترکیب دی اول، امکان جداسازی با حلال های مختلف میسر نشد. محصول سنتز شده بعدی ترکیبی موسوم به کتون بود که از اثر هیدروکلریک اسید اتانولی ۱۰٪ حاصل شد. این ترکیب با موفقیت جداسازی شد.

همچنین احیا کتون با سدیم بوروهیدرید به محصول سنتزی الکل منجر شد. در مسیر دیگری از واکنش های این پروژه اکسیداسیون کتول به وسیله پراکسید هیدروژن به شکسته شدن ترکیب و تشکیل پارابرمو بنزوئیک اسید منتهی شد.

همچنین کلراسیون کتول توسط CH_3COCl نیز بررسی شد که منجر به تولید مخلوط پیچیده ای شد که قابل جداسازی نبوده و فاقد ارزش سنتزی بود.

فصل اول

سیکلو پنتنولہا

۲-۱- مقدمه

حدود نیم قرن پیش یک دسته از آنتی بیوتیکها قادر بودند بدن را در برابر اثرات باکتریایی حمایت کنند ولی هنوز داروئی مؤثر در برابر بیماریهای ویروسی کشف نشده بود. بنابراین به یک سری واکنشهای ویروسی برای کاهش حساسیت متمرکز شدند و سعی کردند برای مبارزه با بیماریهایی مانند هیپاتیت و ایدز داروهایی تهیه کنند. اکنون تحقیقات انجام شده در دانشگاه لیورپول و رم یک دسته از داروهای جدید پیشنهاد کرده است که توانایی حمایت سلولها در برابر حمله بیماریهای ویروسی را دارد.

پروستاگلندین ها خانواده ای از هورمون های پستانداران هستند که از اسید های چرب مشتق می شوند. در دهه های ۶۰ تا ۷۵ بازار پروستاگلندین ها گرم بود و هویت آنها به عنوان تنظیم کننده بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژی و پاتولوژی پیشنهاد شده بود. آنها در درمان بسیاری از بیماریها مورد استفاده قرار می گیرند از جمله موارد استفاده آنها در پزشکی، درمان زخم معده و کاهش تحریک پذیری است که همین امر باعث شده در روانپزشکی هم مورد استفاده قرار گیرند.

۲-۲- سیکلوپنتونها:

در پروستاگلندین ها حلقه ۲- سیکلوپنتن - ۱ ان ۵ اتم از ۲۰ اتم کربن موجود را تشکیل می دهد. در سال ۱۹۸۰ گابریلا سانترو^۱ پروفیسور دانشگاه رم به طور اتفاقی کشف کرد که گروهی از پروستاگلندین ها حتی در غلظت کم از سلولها حمایت می کنند در سال ۱۹۹۷ تحقیقات نشان داد که این اثر حمایتی با قسمت کوچکی از مولکول انجام می شود.

او با همکاری پروفیسور استان رابرت^۲ آزمایشهایی در زمینه سنتز مولکولهای شبیه پروستاگلندین ها انجام داد. بعد از تشخیص ساختمان سیکلوپنتن ان به عنوان جزء مؤثر در حمایت از سلول، سنتز نمونه هایی از آن توسط گابریلا سانترو انجام شد. او مشاهده کرد که در هر دو مولکول طبیعی و مصنوعی سیکلوپنتن ان ها

^۱ - Gabriella santro

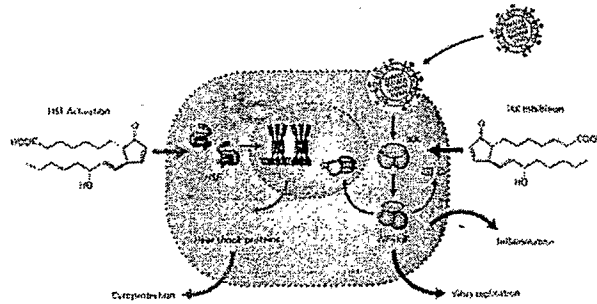
^۲ - Robert stone

فعالیت های سریع ضد ویروسی در انواع مول ها دارند و بر روی ویروس های DNR, RNE مؤثر هستند .
 دکتر شریفی و دانشجویانش سیکلوپنتن های گوناگونی را از تراکم آلدولی دی کتونهای بنزیل و استونفتو
 کینون باکتونهای مختلف بدست آوردند .

۲ - ۱ - مکانیسم فعالیت سیکلوپنتونها :

مکانیسم فعالیت آنتی ویروس های سیکلوپنتن - ان با سایر عوامل آنتی ویروس متفاوت است به نظر
 می رسد که گروه کربونیل α و β غیر اشباع در حلقه های سیکلوپنتون به آنها خاصیت ضد ویروسی می دهد .
 در حقیقت آنها بیشتر مکانیسم های طبیعی حفاظت را که سلولهای انسان در زمان استرس بکار می برند ، فعال
 می نمایند . این مکانیسم نظیر پاسخ به شوک حرارتی می باشد ، زیرا در ابتدا به وسیله سلولها بکار گرفته می
 شود تا باعث افزایش حرارت شود . سلولهای انسانی این پاسخ را به دلایل مختلف در شرایط استرس از جمله
 حرارت ، مسموم شدن و عفونت بکار می برند . مکانیسم دفاعی مستلزم تولید مقادیر زیادی از پروتئینهای باسیتو
 می باشد . این عمل در حقیقت به وسیله فاکتور شوک حرارتی (HSF) انجام می شود ، یعنی پروتئینی که تولید
 این پروتئین ها را با القا نسخه برداری ژن های مربوط به آنها تحریک می کند . PG_s سیکلوپنتونها ، فعال کننده
 های قوی HSF می باشند .

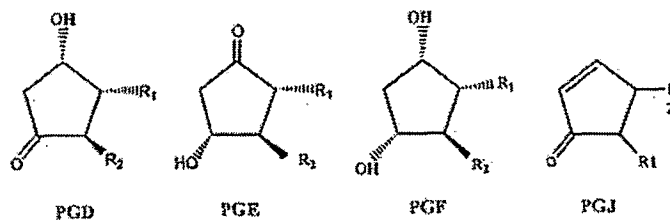
عملکرد دوم PG_s سیکلوپنتن ان را یک تیم ایتالیایی پیشنهاد کرد شامل نسخه برداری از فاکتور
 NF-KB (فاکتور هسته ای β) می باشد و نقش حیاتی در تنظیم التهاب بدن و پاسخ های ایمنی دارد .
 NF-KB بدلائل مختلف مثلاً عفونت با چندین ویروس که یک حالت استرس زا است فعال می شود
 بعضی از ویروس ها با استفاده از NF-KB بیان ژن ویروسی را افزایش می دهند در این مورد PG_s سیکلوپنتون
 تولید NF-KB را با محدود کردن آنزیم IKK کنیاز که برای فعال سازی لازم است ، متوقف می کند . در
 حقیقت ممانعت از تولید NF-KB سنتز پروتئین های ویروسی را متوقف می سازد و ممکن است پاسخ التهابی
 متناوب را خاموش سازد .



شکل بالا دو روش که سیکلوپنتنونها مانع همانندسازی ویروسی می شوند را نشان می دهد.

عمل PG_s سیکلوپنتنونها در کنترل ویروسها و التهاب تا اندازه ای منجر به رفتاری نظیر افزایش مایکل در ترکیب با گروه های تیول موقعیت های سیستین ، در پروتئینهای کلیدی می شود . (هر ترکیبی که قادر به افزایش به هم پیوستگی باشد یک پذیره مایکل نامیده می شود) . تیول PG ممکن است پیش داروی مؤثری باشد زیرا واکنش افزایشی می تواند برگشت پذیر باشد .

۲-۲-۲- انواع پروستاگلندین ها :



PGJ از آبیگری PGD حاصل می شود . PGE مانع از اثرات لیپوتیتیکی هورمونهای گلوکاکون

شده که این هورمونها باعث شکستن و تحریک پذیری بافتهای چربی می شود . PGF بر روی هورمون

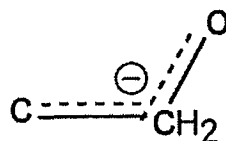
پرواستروژن تأثیر گذاشته و از بارداری جلوگیری می کند .

فصل دوم

تراکم الدولی

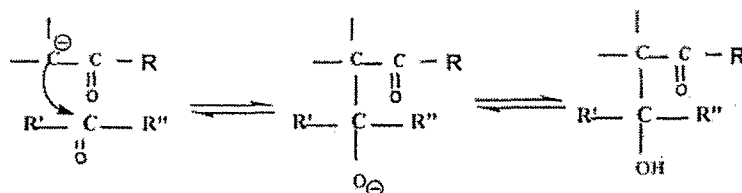
۲-۱ - مقدمه

یکی از واکنش های مهم یون های انولات و ترکیبات کربونیل دار، تراکم آلدولی است که یکی از روش های سنتز آزمایشگاهی پیوند C-C بوده و در طبیعت نیز به فراوانی رخ می دهد [۱۱-۱۳]. در این واکنش تحت تاثیر کاتالیزوراسیدی یا بازی رقیق دو مولکول از یک آلدهید و یا یک کتون، با یکدیگر ترکیب شده، β - هیدروکسی آلدهید یا β - هیدروکسی کتون را تشکیل می دهند. در هر حالت ایجاد محصول از افزایش یک مولکول آلدهید یا کتون به مولکول دوم به طریقی است که کربن α از مولکول اولی به کربن کربونیل دومین مولکول متصل میشود. اگر آلدهید یا کتون هیدروژن α نداشته باشند تراکم آلدولی ساده نمی تواند صورت بگیرد اما این ترکیبات ممکن است در باز غلیظ واکنش کانیزارو را انجام دهند. در این واکنش که به طور کلی تراکم آلدولی می گویند، در صورت آبدگیری محصولات α و β - غیر اشباع^۱ بدست می آید. مقدار PK_a هیدروژن α آلدهید و کتونها بین ۱۹ تا ۲۱ بوده و به مراتب کمتر از مقادیر PK_a اتیلن و بیشتر از PK_a الکلها می باشد و با توجه به مقادیر PK_a این هیدروژن دارای خصلت اسیدی بوده، در حضور بازهای قوی می تواند به صورت پروتون جدا شود. آنیون حاصل یون انولات بوده که دارای فرم رزونانسی است که در آن بار منفی هم روی کربن و هم روی اکسیژن است و در نتیجه از هر دو محل می تواند مورد حمله الکتروفیل ها قرار بگیرد (انولات یک آنیون دو دندانه است) ولی در اکثر موارد از سمت کربن مورد حمله قرار می گیرد.



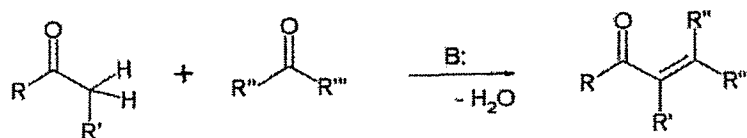
^۱ α, β - unsaturated product

از آنجایی که واکنش آلدولی برگشت پذیر است، بنابراین برای بدست آوردن محصول دلخواه، شرایط تعادل باید بوسیله ایجاد شرایط مناسب حاصل گردد. اگر انولات کافی برای پیشرفت واکنش وجود داشته باشد واکنش آلدولی شدن به صورت زیر انجام می شود:



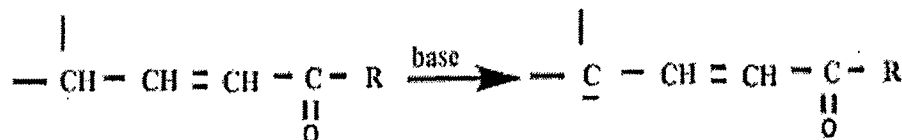
آبگیری از آلدول واکنش بسیار ساده ای است که در حضور باز و گاهی خود به خود

انجام می شود:



در محصول آب گیری که یک آلدئید یا کتون α و β - غیر اشباع می باشد، هیدروژن

λ نیز می تواند هیدروژن فعال باشد [۱۴].

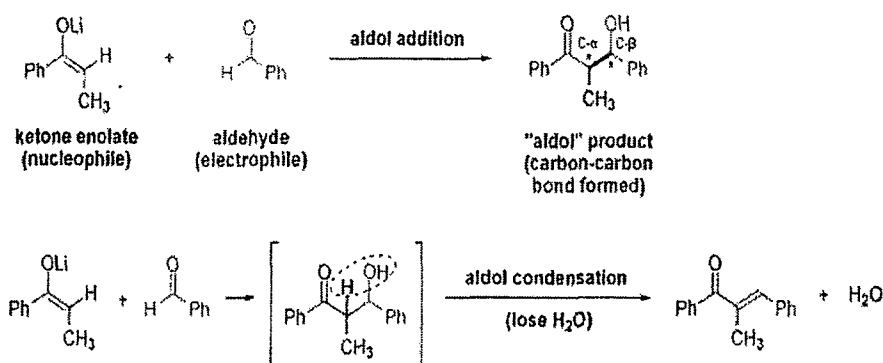


۲-۲- مکانیسم تراکم آلدولی

واکنش تراکم آلدولی از دو مسیر با مکانیسم های متفاوت می تواند رخ دهد : مسیر انول و مسیر انولات ؛ اگر یک آلدهید یا کتون به یک انول یا انولات تبدیل شود ، با توجه به خصیلت نوکلئوفیلی کربن α خود می تواند به یک ترکیب الکتروفیل مانند کربونیل و یا یک کربونیل پروتونه شده حمله کرده و محصول آلدول را تولید کند . مسیر مکانیسمی انول زمانی رخ می دهد که از یک اسید بعنوان کاتالیزور استفاده شود که در این صورت واکنش بین یک نوکلئوفیل ضعیف (انول) و یک الکتروفیل قوی (کربونیل پروتونه شده) اتفاق می افتد .

مسیر مکانیسمی انولات زمانی صورت می پذیرد که از یک کاتالیزور بازی استفاده شود که در این صورت واکنش بین نوکلئوفیل انولات و الکتروفیل گروه کربونیل پروتونه نشده ، انجام می شود . به طور خلاصه واکنش تراکم آلدولی نتیجه قدرت اسیدی هیدروژنهای α و تمایل گروههای کربونیل برای انجام افزایش نوکلئوفیلی است .

a typical aldol reaction



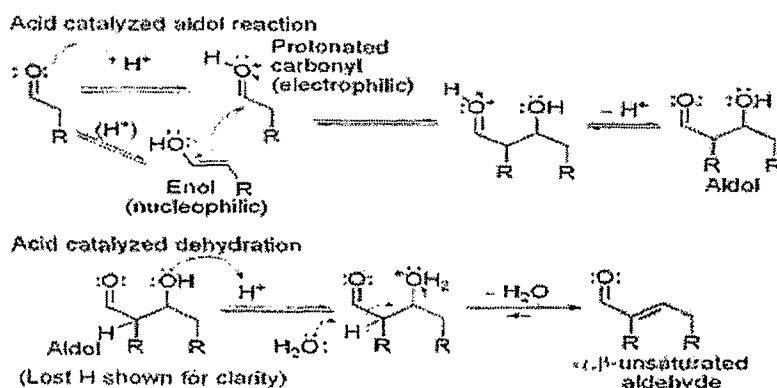
گروه کربونیل دو نقش در تراکم آلدولی ایفا می کند. نه تنها اتصال اشباع نشده را برای انجام افزایش مهیا می سازد بلکه هیدروژنهای α را برای تشکیل کربانیون نیز به اندازه کافی اسیدی می سازد.

هنگامی که استالدهید در غلظت بالا در آب سنگین متحمل تراکم آلدولی کاتالیز شده بازی می شود، محصول، حاوی پیوند کربن-دوتریوم نمی باشد. این یافته به عنوان مدرکی تلقی می شود که در تراکم آلدولی، مرحله آهسته تشکیل کربانیون است.

۲-۱- مکانیسم انول (واکنش آلدولی با کاتالیزور اسیدی)

در حضور کاتالیزور اسیدی، ترکیب کربونیل دار تحت توتومریزاسیون قرار گرفته و به انول تبدیل می شود که نقش نوکلئوفیلی داشته و از طرفی دیگر اسید موجود، ترکیب کربونیل دار مجاور را با فرآیند پروتونه کردن به یک الکتروفیل قوی و فعال تبدیل می کند.

شکل زیر مکانیسم این واکنش را نشان می دهد:

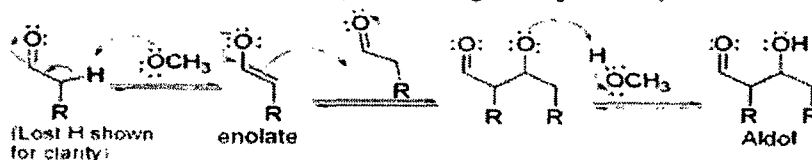


همانطور که مشاهده می شود واکنش شامل دو مرحله است: مرحله اول شامل انجام تراکم و تشکیل آلدول و مرحله دوم شامل آبگیری و تشکیل محصول α و β - غیر اشباع.

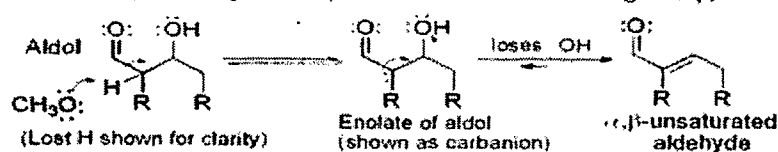
۲-۲-۲- مکانیسم انولات (واکنش آلدولی با کاتالیزور بازی)

در این مکانیسم به علت حضور کاتالیزور بازی ترکیب کربونیل دار به فرم توتومری انولات درآمده و ترکیب کربونیل دار مجاور بدون پروتونه شدن و به عنوان الکتروفیل با کربن α انولات که خصلت نوکثوفیلی دارد وارد واکنش شده و محصول آلدول بدست می آید. شکل زیر مکانیسم این واکنش را به خوبی نشان می دهد.

Base catalyzed aldol reaction (shown using OCH_3 as base)



Base catalyzed dehydration (sometimes written as a single step)



۲-۳ - کنترل کردن در واکنش آلدولی

تراکم آلدولی بین دو ترکیب کربونیل دار مختلف که تراکم آلدولی متقاطع نامیده می شود همیشه در آزمایشگاه قابل استفاده نمی باشد، زیرا ممکن است مخلوطی از چهار محصول محتمل را ایجاد نماید. به هر حال، چنین سنتزی در مقیاس صنعتی می تواند با ارزش باشد به شرطی که بتوان مخلوط را جدا و هر یک از اجزاء سازنده آن را در بازار عرضه نمود. بنابراین لازم است کنترلی بر روی تراکم آلدولی صورت پذیرد.

با استفاده از کتون های نامتقارن، که دارای هیدروژن های α بر روی هر دو کربن هستند، مخلوطی از محصولات می توانند تشکیل شوند. عموماً چنین کتون هایی سمتی را که استخلاف کمتری دارد برای واکنش دادن ترجیح می دهند تا محصولی با مزاحمت فضایی کمتر ایجاد شود.

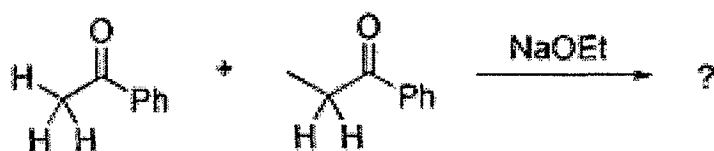
همانطور که اشاره شد در واکنش های آلدولی متقاطع که واکنش های کلایزن-اشمیت^۲ نامیده می شوند وضعیت متفاوتی ایجاد می شود. در واکنش های اخیر، مشکلی که پیش می آید این است که عموماً مخلوطی از محصولات به دست می آید.

² Claisen – Schmidt

در مخلوطی از آلدئید های مختلف ، که دارای هیدروژن α می باشند- بدون در نظر گرفتن ایزومر های فضایی - امکان تشکیل چهار آلدول متفاوت وجود دارد. با در نظر گرفتن ترکیب های کربونیل دار غیر اشباع به دست آمده از آگیری از آلدول ها، هشت محصول ایجاد خواهد شد. به این ترتیب واکنش آلدولی با یک محدودیت جدی روبه رو می باشد.

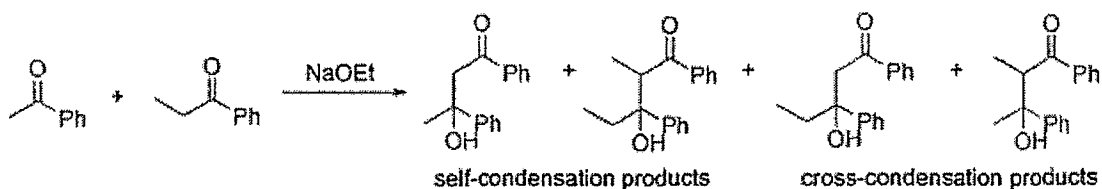
مسئله ۲-۳-۱)

برای درک بهتر، مشکل واکنش آلدولی را با یک مثال شرح می دهیم:



many enolizable protons of similar pK_a

در این واکنش، دو کتون مختلف به وسیله ی اتوکسید سدیم متراکم می شوند. قدرت بازی اتوکسید سدیم در حدی است که نمی تواند هر دو کتون را به طور کامل پروتون زدایی کند و تنها می تواند مقدار کمی از انولات سدیم مربوط به هر کتون را تولید کند. به این معنی که در برابر الکتروفیل های موجود در محلول هر دو کتون می توانند از طریق انولات های سدیم خود به عنوان نوکلئوفیل عمل کنند. در نهایت، از دو گروه الکتروفیل و دو گروه نوکلئوفیل چهار محصول ایجاد می شود.



بنابراین اگر بخواهیم تنها یکی از محصولات تقاطعی را به دست بیاوریم باید واکنش را کنترل کنیم. تحت شرایط معین میتوان از تراکم آلدولی متقاطع بهره خوبی از یک محصول واحد بدست آورد که در ذیل به آن اشاره شده است:

۲-۳-۲) اسیدیته

اگر یکی از مواد اولیه قدرت اسیدی بیشتری نسبت به دیگری داشته باشد، کنترل واکنش به خودی خود انجام می گیرد. برای این امر لازم است که یکی از واکنش دهنده ها هیدروژن α نداشته باشد و در نتیجه نتواند با خودش متراکم گردد (آلدهیدهای آروماتیک یا فرمالدهید). این واکنش دهنده با کاتالیزور مخلوط شده و سپس ترکیب کربونیلی که هیدروژن α دارد به آهستگی به این مخلوط اضافه می شود. به این ترتیب در هر لحظه فقط غلظت خیلی کمی از ترکیب کربونیل دار قابل یونیزه شدن وجود دارد و کربانیونی که تشکیل می گردد فقط با ترکیب کربونیل دیگر که در محیط به مقدار زیاد حضور دارد ترکیب می شود. برای مثال در افزایش دی اتیل مالونات به بنزالدهید مشکل تولید چند محصول را نخواهیم داشت:

