



پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران

پژوهشکده شیمی سیلیکون و مواد دارویی

پایان نامه کارشناسی ارشد

عنوان:

بررسی نوآرایی فرایز بر روی بستر HF/Silica

سنتز ایزوستر سیلیکونی کلوفیبرات

اساتید راهنما

دکتر محمد غفارزاده

دکتر سید محمد بلورچیان

استاد مشاور

دکتر مریم میرزاآقاییان

نگارش

مریم احمدی

تیر ماه ۱۳۸۹

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

در بی کران زندگی دو چیز افونم می کند:

آبی آسمان که می بینم و می دانم که نیست و خدایی که نمی بینم و می دانم که هست...

و چه زیباست این بی کران افونگر...

تقدیم به

روان پدرم که چون آبی بی کران آسمان، متعالی است

و تقدیم به

روشنای چشمان مادرم که درخشش زندگی من است...

در هنگام ارائه این نوشتار

بر خود لازم می‌دانم از زحمات استاد راهنمای عزیز و کرامت‌مندی جناب آقای دکتر محمد غفارزاده که به راهنمایی و
همراهی ایشان این مسیر را به‌سوی پیشرفت، تشکر و سپاسگزاری می‌نمایم.
هم‌چنین از استاد مشاور ارجمندم سرکار خانم دکتر مریم میرزا آقاییان به سبب اینکه مرا از راهنمایی‌های خویش بهره‌مند
ساختند، قدردانی می‌کنم.

از مربی محترم آزمایشگاه جناب آقای مهندس جلالی فراهانی تشکر می‌نمایم.
از جناب آقای دکتر کوروش تبار حیدر رئیس محترم آزمایشگاه GC-MASS و مسئولین محترم دستگاه
GC-MASS سرکار خانم گلرین خانعلی زاده که همواره شاهد همکاری صمیمانه ایشان بودم، قدردانی می‌نمایم.
از جناب آقای دکتر سید حمید احمدی رئیس محترم آزمایشگاه IR و مسئول محترم دستگاه IR، جناب آقای حسام
دانشیار تشکر می‌نمایم.

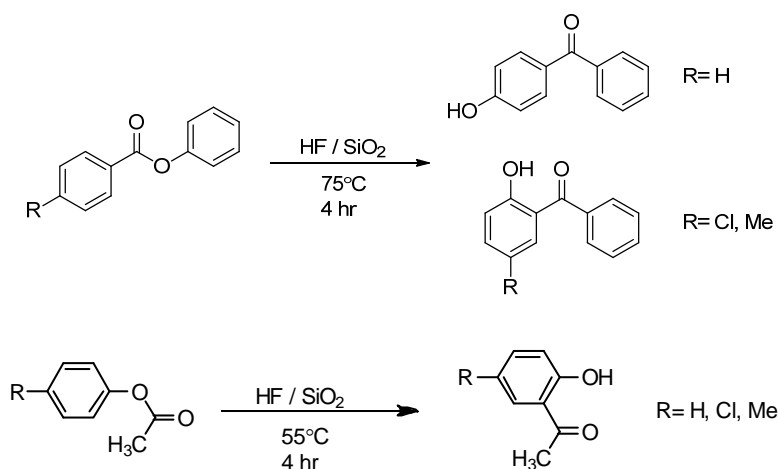
و این مجال فرصتی دوباره است تا از دوست و خواهر گرامیم، سرکار خانم زهرا پروین که همواره مرا از دوستی و
راهنمایی‌های خویش بهره‌مند ساخت، تشکر ویژه بنمایم.

در پایان، از تمامی دوستانم که از یاری و مهربانی ایشان برخوردار شدم نیز قدردانی می‌نمایم: سرکار خانم مهیذر جمی فرد، سرکار
خانم افسانه جودکی، جناب آقای حسین پاغنده، سرکار خانم مریم خلیلی، سرکار خانم زهرا سر مست، سرکار خانم سمیه شهریوری، سرکار خانم
زهرا اسدی، سرکار خانم الهام ساکی، سرکار خانم زهره دوخانی، سرکار خانم مژگان آقامدی و جناب آقای ابراهیم سعیدیان.
در تمامی این مسیر شاهد دوستی و همکاری عزیزانی بوده‌ام که بدون محبت، دوستی و همکاری ایشان طی این مسیر امکان‌پذیر نبود:
از دوستان عزیزم سرکار خانم نیره داوود و سرکار خانم آناهیتا داوود پور به سبب محبت بی‌دین و صداقت بی‌نظیرشان سپاسگزارم.

چکیده

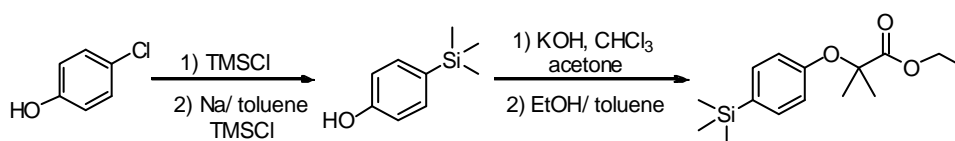
کلمات کلیدی: نوآرایی فرایز، هیدروکسی استوفنون‌ها، هیدروکسی بنزوفنون‌ها، هیدروکسی نفتون‌ها

مشتقات هیدروکسی استوفنون، هیدروکسی بنزوفنون و هیدروکسی نفتون حد واسط‌های بسیار مهمی در سنتزهای آلی، تهیه ترکیبات دارویی و پلیمرها به شمار می‌آیند. بدین ترتیب نوآرایی فرایز به عنوان بهترین روش سنتز این گروه از ترکیبات از آریل استرها‌ی مربوطه بسیار حائز اهمیت می‌باشد. در این پروژه، نوآرایی فرایز آریل استرها‌ی مختلف بر روی بستر HF/Silica در شرایط بدون حلال و در زمان ۴ ساعت و دمای بهینه شده مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر کسب بازده‌های قابل قبول، حذف مشکلات کار با HF از مزایای این روش می‌باشد.



کلمات کلیدی: آگونیست PPAR α ، کلوفیرات، آنالوگ سیلیکونی، ضد التهابی، آنتی لوکوسیتی

فیبرات‌ها گروهی از داروهای کاهش دهنده‌ی چربی خون هستند که به عنوان آگونیست‌های گیرنده‌های فعال شده‌ی تکثیر کننده‌ی پروکسیزوم قادر به کاهش پاسخ‌های التهابی می‌باشند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که حضور اتم سیلیکون در ساختار دارو سبب بهبود خواص دارویی و گزینش‌پذیری دارو برابر اهداف مشخص، تغییر سرعت متابولیسمی و افزایش خصلت چربی دوستی دارو می‌شود. آنالوگ سیلیکونی کلوفیرات برای نخستین بار از طریق جایگزین شدن اتم کلر با یک اتم سیلیکون در حلقه‌ی فنوکسی سنتز شد و ترکیب اتیل ۲-متیل-۲-(۴-تری‌متیل‌سیلیل) فنوکسی) پروپیونات تهیه گردید. اثرات ضد التهابی و تجمع آنتی لوکوسیتی آنالوگ سیلیکونی کلوفیرات (سیلافیرات) ارزیابی شد و با خواص ضد التهابی و آنتی لوکوسیتی کلوفیرات مقایسه گردید. نتایج نشان داد که ایزوستر سیلیکونی کلوفیرات دارای اثرات ضد التهابی و تجمع آنتی لوکوسیتی بهتری می‌باشد.



بخش اول : بررسی نوآرایی فرایز بر روی بستر HF/Silica

فصل اول - نگرشی بر نوآرایی فرایز

۱-۱-۱	مقدمه.....	۱
۱-۱-۱-۱	نوآرایی فرایز.....	۲
۱-۱-۱-۲	مکانیسم نوآرایی فرایز.....	۳
۱-۱-۲-۱	مکانیسم بین مولکولی.....	۳
۱-۱-۲-۲	مکانیسم دو مولکولی.....	۴
۱-۱-۲-۳	مکانیسم درون مولکولی.....	۵
۱-۲-۱	عوامل مؤثر در نوآرایی فرایز.....	۵
۱-۲-۱-۱	دما.....	۶
۱-۲-۱-۲	ساختار گروه آسیل.....	۷
۱-۲-۱-۳	ساختمان گروه فنوکسی.....	۸
۱-۲-۱-۴	حلال.....	۹
۱-۲-۱-۵	کاتالیست.....	۱۰
۱-۳-۱	کاتالیست‌های نوآرایی فرایز.....	۱۱
۱-۴-۱	نوآرایی فرایز فوتوشیمیایی.....	۱۱
۱-۵-۱	نوآرایی آنیونی فرایز.....	۱۲
۱-۶-۱	نوآرایی فرایز هترواتم‌های دیگر.....	۱۳
۱-۷-۱	نوآرایی معکوس فرایز.....	۱۵

فصل دوم- واکنش‌های آلی بر روی بستر جامد

۱-۲	مقدمه.....	۱۶
۲-۲	سطوح جامد به کار رفته در بخش سنتز.....	۱۶
۱-۲-۲	پلیمرهای آلی.....	۱۶
۱-۱-۲-۲	پلیمرهای اسیدی.....	۱۶
۲-۱-۲-۲	پلیمرهای بازی.....	۱۷
۲-۲-۲	آلومیناها و سیلیکاهاى آمورف.....	۱۸
۱-۲-۲-۲	اکسیدهای بازی.....	۱۹
۲-۲-۲-۲	اکسیدهای اسیدی.....	۱۹
۳-۲-۲-۲	عوامل احیاء کننده روی اکسیدهای فلزی.....	۲۰
۴-۲-۲-۲	نوکلئوفیل‌های جذب شده روی اکسیدها.....	۲۰
۳-۲	عوامل مهم در بررسی خواص بسترهای جامد.....	۲۰
۱-۳-۲	مرکز فعال.....	۲۰
۲-۳-۲	خواص الکترونی.....	۲۱
۳-۳-۲	عامل فضایی.....	۲۱
۴-۳-۲	نفوذ (انتقال حرارت و جرم).....	۲۲
۴-۲	مزایای بسترهای جامد.....	۲۴
۵-۲	مشکلات انجام واکنش‌ها در بسترهای جامد.....	۲۴

فصل سوم - هیدروفلوئوریک اسید

۲۵.....	۱-۳ مقدمه.....
۲۶.....	۲-۳ خاصیت اسیدی.....
۲۶.....	۳-۳ موارد ایمنی.....
۲۷.....	۴-۳ هیدروفلوئوریک اسید در واکنش های آلی.....

فصل چهارم - بخش تجربی

۳۱.....	۱-۴ مواد و وسایل مورد استفاده.....
۳۲.....	۱-۱-۴ تهیه آریل استرها.....
۳۲.....	۱-۱-۱-۴ تهیه فنیل بنزوات.....
۳۳.....	۲-۱-۱-۴ تهیه پارا- تولیل بنزوات.....
۳۳.....	۳-۱-۱-۴ تهیه ۴- کلرو فنیل بنزوات.....
۳۴.....	۴-۱-۱-۴ تهیه ۴- نیترو فنیل بنزوات.....
۳۴.....	۵-۱-۱-۴ تهیه نفتالن-۲- ایل بنزوات.....
۳۵.....	۶-۱-۱-۴ تهیه فنیل استات.....
۳۵.....	۷-۱-۱-۴ تهیه ۴- کلرو فنیل استات.....
۳۶.....	۸-۱-۱-۴ تهیه پارا- تولیل استات.....
۳۶.....	۹-۱-۱-۴ تهیه ۲،۱- دی فنیل دی استات.....
۳۷.....	۱۰-۱-۱-۴ تهیه ۳،۱- دی فنیل دی استات.....
۳۷.....	۱۱-۱-۱-۴ تهیه ۴،۱- دی فنیل دی استات.....
۳۸.....	۲-۱-۴ تهیه بستر HF/SiO_2

۳۸ ۳-۱-۴ بهینه سازی شرایط واکنش.....
۳۹ ۴-۱-۴ تعیین شرایط بهینه برای فنیل بنزوات.....
۳۹ ۱-۴-۱-۴ بهینه سازی زمان واکنش.....
۴۰ ۲-۴-۱-۴ بهینه سازی دمای واکنش.....
۴۱ ۳-۴-۱-۴ بهینه سازی مقدار بستر مورد استفاده.....
۴۲ ۵-۱-۴ تهیهی مشتقات هیدروکسی بنزوفنون.....
۴۲ ۱-۵-۱-۴ تهیهی ۴- هیدروکسی بنزوفنون.....
۴۳ ۲-۵-۱-۴ تهیهی ۲- هیدروکسی-۵- متیل بنزوفنون.....
۴۴ ۳-۵-۱-۴ تهیهی ۲- هیدروکسی-۵- کلرو بنزوفنون.....
۴۴ ۴-۵-۱-۴ تهیهی ۲- هیدروکسی-۵- نیترو بنزوفنون.....
۴۵ ۵-۵-۱-۴ تهیهی ۶- هیدروکسی-۲- بنزوفنون.....
۴۶ ۶-۱-۴ تعیین شرایط بهینه برای فنیل استات.....
۴۶ ۱-۶-۱-۴ بهینه سازی زمان واکنش.....
۴۷ ۲-۶-۱-۴ بهینه سازی دمای واکنش.....
۴۸ ۳-۶-۱-۴ بهینه سازی مقدار بستر مورد استفاده.....
۴۹ ۷-۱-۴ تهیهی مشتقات هیدروکسی استوفنون.....
۴۹ ۱-۷-۱-۴ تهیهی ۲- هیدروکسی استوفنون.....
۵۰ ۲-۷-۱-۴ تهیهی ۲- هیدروکسی-۵- کلرو استوفنون.....
۵۱ ۳-۷-۱-۴ تهیهی تهیهی ۲- هیدروکسی-۵- متیل استوفنون.....
۵۲ ۴-۷-۱-۴ تهیهی ۲،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....
۵۲ ۵-۷-۱-۴ تهیهی ۳،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....
۵۳ ۶-۷-۱-۴ تهیهی ۵،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....

۲-۴ بحث و نتیجه گیری..... ۵۵

بخش دوم- سنتز ایزوستر سیلیکونی کلوفیرات

فصل پنجم- لیوپروتئین و نارسایی های لیپیدی

۱-۵ مقدمه..... ۵۸

۲-۵ لیوپروتئین ها و طبقه بندی آنان..... ۵۹

۳-۵ متابولیسم لیپیدها..... ۶۰

۱-۳-۵ مسیر خارجی انتقال لیپیدها..... ۶۰

۲-۳-۵ مسیر داخلی انتقال لیپیدها..... ۶۲

۴-۵ نارسایی های لیوپروتئین..... ۶۳

۱-۴-۵ هیپرلیپوپروتئینمی..... ۶۳

۲-۴-۵ هیپرکلسترولمی..... ۶۴

۳-۴-۵ هیپرتری گلیسریدمی..... ۶۴

۵-۵ دارو درمانی..... ۶۵

۱-۵-۵ بازدارنده های رقابتی HMG/Co A ردوکتاز..... ۶۵

۱-۱-۵-۵ مکانیسم عملکرد..... ۶۶

۲-۵-۵ نیاسین..... ۶۸

۱-۲-۵-۵ مکانیسم عملکرد..... ۶۸

۳-۵-۵ مشتقات فیبریک اسید (فیرات ها)..... ۶۸

۱-۳-۵-۵ مکانیسم عملکرد..... ۶۹

۴-۵-۵ رزین های باند شونده به اسیدهای صفراوی..... ۷۰

۵-۵-۵ بازدارنده های جذب استرول روده..... ۷۱

۱-۵-۵-۵ مکانیسم عملکرد..... ۷۱

۶-۵ هدف از انجام تحقیق..... ۷۱

فصل ششم - بخش تجربی

۱-۶ مواد و وسایل مورد استفاده..... ۷۲

۱-۱-۶ تهیه پارا- تری متیل سیلیل فنول..... ۷۳

۱-۱-۶ تهیه پارا- کلرو فنوکسی تری متیل سیلان..... ۷۳

۱-۱-۶-۲ تهیه پارا- تری متیل سیلیل فنوکسی تری متیل سیلان..... ۷۴

۱-۱-۶-۳ تهیه پارا- تری متیل سیلیل فنول..... ۷۴

۱-۶-۲ سنتز سیلا فیریک اسید..... ۷۵

۱-۶-۳ سنتز سیلا فیرات..... ۷۶

۱-۶-۴ بررسی دارویی..... ۷۷

۱-۶-۵ نتیجه گیری..... ۷۹

مراجع مورد استفاده..... ۸۰

فهرست جداول

جدول ۱-۱ اثر دما بر نوآرایی فرایز ترکیب متا- کرزیل استات..... ۶

جدول ۱-۲ اثر نسبت کاتالیست بر نوآرایی فرایز..... ۱۰

جدول ۱-۴ بازده محصول ۴- هیدروکسی بنزوفنون تولید شده روی بستر HF/ Silica بدون حلال..... ۳۹

جدول ۲-۴ بهینه سازی دمای نوآرایی برای فنیل بنزوات..... ۴۰

جدول ۳-۴ بهینه سازی مقدار بستر استفاده شده..... ۴۱

جدول ۴-۴ بهینه سازی زمان نوآرایی فرایز فنیل استات بستر HF/ SiO₂..... ۴۶

جدول ۵-۴ بهینه سازی دمای نوآرایی فرایز فنیل استات بر روی بستر HF/ SiO₂..... ۴۷

فهرست مطالب

جدول ۴-۶ بهینه سازی مقدار بستر استفاده شده ۴۸

جدول ۴-۷ خلاصه‌ی نتایج تحقیقات ۵۵-۵۶

جدول ۱-۱ انواع لیپوپروتئین‌ها و مشخصات آن‌ها ۶۰

پیوست‌ها

- طیف ۱: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون فنیل بنزوآت..... ۸۵
- طیف ۲: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون پارا- تولیل بنزوآت..... ۸۶
- طیف ۳: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۴- کلروفنیل بنزوآت..... ۸۷
- طیف ۴: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۴- نیتروفنیل بنزوآت..... ۸۸
- طیف ۵: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲- نفتیل بنزوآت..... ۸۹
- طیف ۶: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون فنیل استات..... ۹۰
- طیف ۷: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۴- کلروفنیل استات..... ۹۱
- طیف ۸: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون پارا- تولیل استات..... ۹۲
- طیف ۹: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲،۱- دی فنیل دی استات..... ۹۳
- طیف ۱۰: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۳،۱- دی فنیل دی استات..... ۹۴
- طیف ۱۱: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۴،۱- دی فنیل دی استات..... ۹۵
- طیف ۱۲: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۴- هیدروکسی بنزوفنون..... ۹۶
- طیف ۱۳: طیف جرمی ۴- هیدروکسی بنزوفنون..... ۹۷
- طیف ۱۴: طیف FT IR ۴- هیدروکسی بنزوفنون..... ۹۷
- طیف ۱۵: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲- هیدروکسی-۵- متیل بنزوفنون..... ۹۸
- طیف ۱۶: طیف جرمی ۲- هیدروکسی-۵- متیل بنزوفنون..... ۹۹
- طیف ۱۷: طیف FT IR ۲- هیدروکسی-۵- متیل بنزوفنون..... ۹۹
- طیف ۱۸: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲- هیدروکسی-۵- کلرو بنزوفنون..... ۱۰۰
- طیف ۱۹: طیف جرمی ۲- هیدروکسی-۵- کلرو بنزوفنون..... ۱۰۱
- طیف ۲۰: طیف FT IR ۲- هیدروکسی-۵- کلرو بنزوفنون..... ۱۰۱
- طیف ۲۱: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۶- هیدروکسی-۲- بنزوفنون..... ۱۰۲

طیف ۲۲: طیف جرمی ۶- هیدروکسی-۲- بنزوفتون.....	۱۰۳
طیف ۲۳: طیف FT IR ۶- هیدروکسی-۲- بنزوفتون.....	۱۰۳
طیف ۲۴: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲- هیدروکسی استوفنون.....	۱۰۴
طیف ۲۵: طیف جرمی ۲- هیدروکسی استوفنون.....	۱۰۵
طیف ۲۶: طیف FT IR ۲- هیدروکسی استوفنون.....	۱۰۵
طیف ۲۷: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲- هیدروکسی-۵- کلرو استوفنون.....	۱۰۶
طیف ۲۸: طیف جرمی ۲- هیدروکسی-۵- کلرو استوفنون.....	۱۰۷
طیف ۲۹: طیف FT IR ۲- هیدروکسی-۵- کلرو استوفنون.....	۱۰۷
طیف ۳۰: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲- هیدروکسی-۵- متیل استوفنون.....	۱۰۸
طیف ۳۱: طیف جرمی ۲- هیدروکسی-۵- متیل استوفنون.....	۱۰۹
طیف ۳۲: طیف FT IR ۲- هیدروکسی-۵- متیل استوفنون.....	۱۰۹
طیف ۳۳: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۲،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۰
طیف ۳۴: طیف جرمی ۲،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۱
طیف ۳۵: طیف FT IR ۲،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۱
طیف ۳۶: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۳،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۲
طیف ۳۷: طیف جرمی ۳،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۳
طیف ۳۸: طیف FT IR ۳،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۳
طیف ۳۹: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون ۵،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۴
طیف ۴۰: طیف جرمی ۵،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۵
طیف ۴۱: طیف FT IR ۵،۲- دی هیدروکسی استوفنون.....	۱۱۵
طیف ۴۲: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون پارا- تری متیل سیلیل فنول.....	۱۱۶
طیف ۴۳: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون سیلافیریک اسید.....	۱۱۷

طیف ۴۴: طیف رزونانس مغناطیس هسته پروتون سیلافیرات..... ۱۱۸

۱-۱ مقدمه

کتون‌های آروماتیک و مشتقات آن‌ها از اهمیت خاصی در سنتز مواد آلی برخوردار هستند. در این میان، هیدروکسی آریل کتون‌ها همواره در کانون توجه شیمی دان آلی قرار دارند. ترکیبات هیدروکسی آریل کتون، شامل هیدروکسی استوفنون‌ها^۱، هیدروکسی بنزوفنون‌ها^۲ و هیدروکسی نفتون‌ها^۳، به عنوان حد واسط‌های مؤثر و در برخی موارد به صورت محصولات نهایی در صنایع گوناگون دارای کاربرد می‌باشند. بسیاری از هیدروکسی آریل کتون‌ها در سنتز مواد دارویی^۴، تولید چاشنی‌ها و عطرها، ساخت واحدهای ساختمانی پایدارکننده‌ی پلیمرهای خاص و جاذب‌های اشعه‌ی فرابنفش^۵ به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیدروکسی بنزوفنون و مشتقات آن به طور ویژه به عنوان پایدارکننده‌ی اشعه‌ی فرابنفش برای مواد بسیاری نظیر رنگ‌ها و پلاستیک‌ها به کار برده شده است. هم‌چنین با توجه به جذب گرینشی اشعه‌ی فرابنفش در طول موج‌های کمتر از ۳۵۰ nm، مشتقات هیدروکسی بنزوفنون‌ها در محصولات بهداشتی محافظ پوست بدن انسان در برابر این اشعه‌ی مضر دارای کاربرد می‌باشند.

استفاده از هیدروکسی آریل کتون‌ها در کائوچوها و روغن‌های جلا دهنده و نیز استخراج و جداسازی فلزات در صنعت متالورژی را می‌توان به طیف وسیع کاربردهای این ترکیبات افزود. چندین روش جهت تولید هیدروکسی آریل کتون‌ها موجود می‌باشد که در این میان واکنش فریدل-کرافتس^۶ و نوآرایی فرایز^۷ بیشتر متداول هستند. با توجه به بهره‌ی بالای نوآرایی فرایز، عموماً از این روش برای سنتز این ترکیبات استفاده می‌شود.

¹ Hydroxyacetophenones

² Hydroxybenzophenones

³ Hydroxynaphthones

⁴ Pharmaceuticals

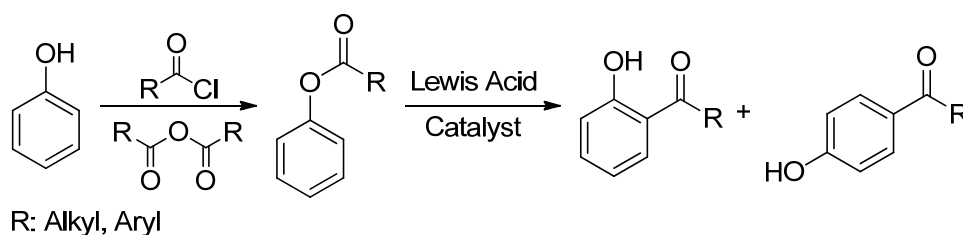
⁵ UV Absorbers

⁶ Friedel-Crafts Reaction

⁷ Fries Rearrangement

۱-۱-۱ نوآرایی فرایز

نوآرایی فرایز نخستین بار در سال ۱۹۰۸ توسط کارل ثئوفیل فرایز^۱ به انجام رسید [۱]. نوآرایی فرایز شامل تبدیل یک آریل استر به محصولات ایزومری اورتو- یا پارا- هیدروکسی کتون متناظر، به همراه نقش کاتالیستی یک اسید لوئیس است (شکل ۱-۱). فرایز در نوآرایی فوق از $AlCl_3$ به عنوان اسید لوئیس استفاده نمود.



(شکل ۱-۱) شکل کلی نوآرایی فرایز

بدون تردید، واکنش فریدل-کرافتس نیز در زمره‌ی مهم‌ترین روش‌های سنتز هیدروکسی آریل کتون‌ها قرار دارد. در واکنش فریدل-کرافتس، فنول یا مشتقات آن توسط اسید کلراید یا انیدرید اسید متناظر در حضور اسید لوئیس در موقعیت کربن خود، آسیل‌دار می‌شود. نوآرایی فرایز از سوی دیگر، واکنشی دو مرحله‌ای می‌باشد. در مرحله‌ی نخست، فنول از طریق اسید کلراید یا انیدرید اسید متناظر استری می‌گردد (O-آسیله) و در مرحله‌ی دوم، آریل استر به هیدروکسی آریل کتون مربوطه نوآرایی می‌شود. به رغم دو مرحله‌ای بودن این فرآیند، معمولاً از این روش برای تهیه‌ی کتون‌های آروماتیک استفاده می‌شود که بهره‌ی بالای آن بهترین استدلال برای این رویکرد است.

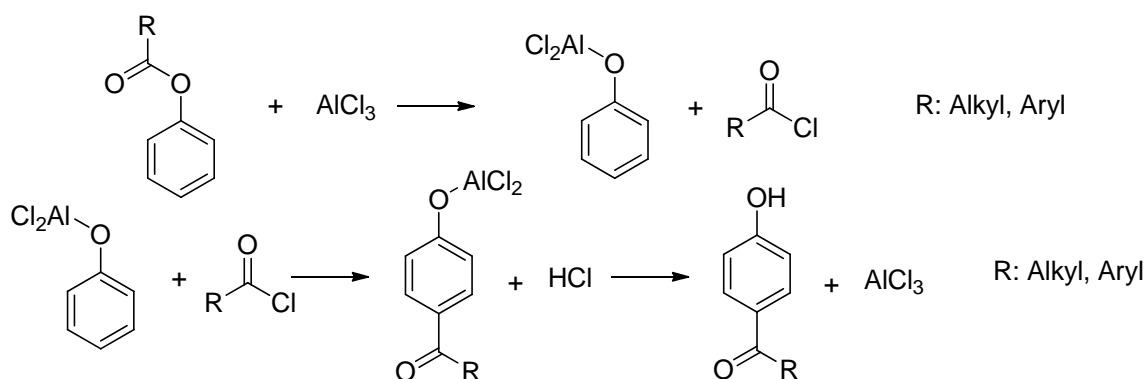
¹ Karl Theophil Fries

۱-۱-۲ مکانیسم نوآرایی فرایز

به طور کلی سه مکانیسم برای فرآیند فرایز در نظر گرفته می‌شود. این مکانیسم‌ها شامل مکانیسم بین مولکولی^۱، مکانیسم دومولکولی^۲ و مکانیسم درون مولکولی^۳ می‌باشند.

۱-۱-۲-۱ مکانیسم بین مولکولی

در این مکانیسم که توسط اسکراب^۴ [۲] و سپس کوکس^۵ [۳] پیشنهاد شده، فرض بر این است که آریل استر در مرحله‌ی نخست با $AlCl_3$ واکنش داده و فنوکسی آلومینیم کلراید و اسید کلراید به عنوان محصولات این واکنش تولید می‌شوند. در ادامه یک آسیلاسیون درونی میان اسید کلراید و فنولات رخ می‌دهد. در انتها محصول بدست آمده به فنول آسیله شده در موقعیت پارا تبدیل می‌شود.



(شکل ۱-۲) مکانیسم بین مولکولی فرایز

همان گونه که قابل ملاحظه است مرحله‌ی دوم نشانگر خروج گاز هیدروژن کلراید می‌باشد. البته اسکراب

¹ Intermolecular Mechanism

² Bimolecular Mechanism

³ Intramolecular Mechanism

⁴ Skraup

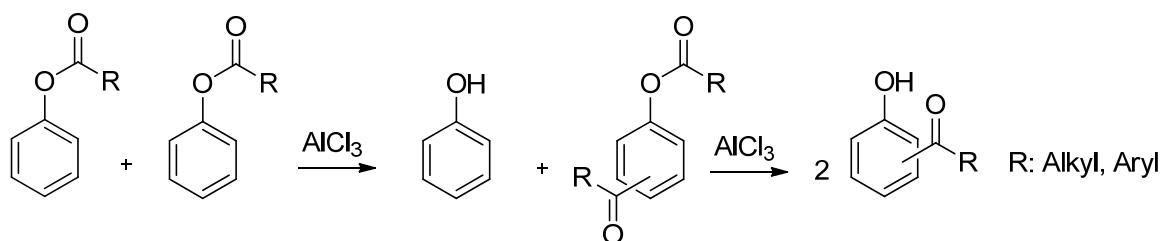
⁵ Cox

و پولر^۱ [۲] هرگز نتوانستند این مکانیسم را توجیه نمایند. بدین صورت که آن‌ها با استفاده از متا-کرزیل استات در حضور $ZnCl_2$ به عنوان کاتالیست و عبور جریانی از گاز هیدروژن در دمای $140^\circ C$ موفق به جداسازی استیل کلرایدی که طبق فرضیه‌ی آن‌ها می‌بایست در مرحله‌ی نخست تولید می‌گردید، نشدند.

۱-۱-۲-۲ مکانیسم دو مولکولی

این مکانیسم که توسط رزنموند^۲ و همکارانش پیشنهاد شد بر این فرض بنیان‌گذاری شده است که یک

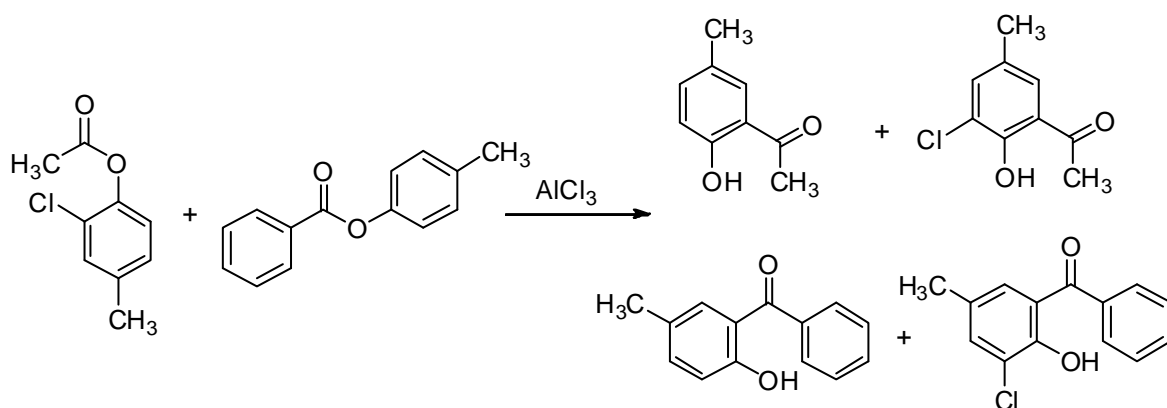
مولکول آریل استر به عنوان عامل آسیلاسیون یک مولکول استر دیگر عمل می‌کند (شکل ۱-۳) [۴].



(شکل ۱-۳) مکانیسم دو مولکولی فرایز

آن‌ها در ادامه نشان دادند که در اثر واکنش پارا-کرزیل بنزوآت و ۲-کلرو-۴-متیل‌فیل استات در

حضور کاتالیست $AlCl_3$ و حرارت، چهار محصول زیر بوجود می‌آیند (شکل ۱-۴).



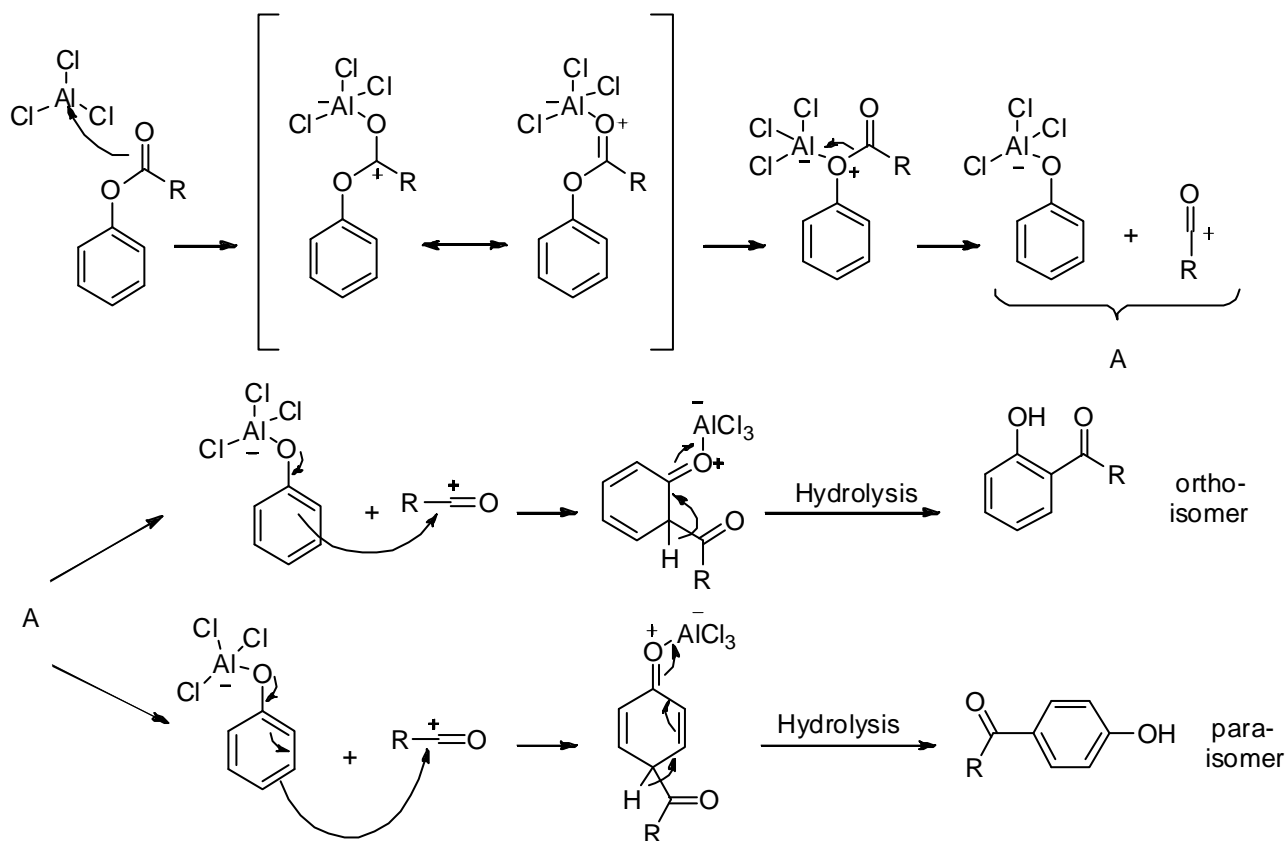
(شکل ۱-۴) فرایز دو مولکولی دو استر مختلف

¹ Poller

² Rosenmund

۱-۲-۳ مکانیسم درون مولکولی

مکانیسم درون مولکولی نخستین بار توسط آورز^۱ و ماوس^۲ پیشنهاد شد (شکل ۵-۱) [۵].



(شکل ۵-۱) مکانیسم درون مولکولی نوآرایی فرایز

همان گونه که در شکل ۵-۱ نیز مشاهده می گردد، در این مکانیسم یک گروه آسیل به صورت مستقیم به

روی حلقه‌ی فنول در موقعیت‌های اورتو- یا پارا- مهاجرت می کند.

۱-۲ عوامل مؤثر در نوآرایی فرایز

عوامل بسیاری در تعیین نوع محصول ایزومری نوآرایی فرایز تأثیر دارند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها می توان

به دما، ساختار گروه آسیل، ساختمان گروه فنوکسی، حلال و کاتالیست انتخاب شده اشاره نمود.

^۱ Auwers

^۲ Mauss