



دانشگاه مازندران

دانشکده شیمی

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در گرایش آلی

موضوع:

واکنش سه جزئی داکسی بنزوئین، تری فنیل فسفین و استرهای استیلنی

استاد راهنما:

دکتر سکینه اصغری

استاد مشاور:

دکتر ربابه بهارفر

اساتید داور:

دکتر حشمت ا... علی نژاد

دکتر محمود تاجبخش

دانشجو:

فهیمة مولایی قرا

تیر 1388

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

که مهر بی کرانشان در تمامی لحظه‌های زندگی‌ام جاریست

همسر بزرگوار و پسر عزیزم، علی

به پاس حمایت و همراهی‌شان

حمد و سپاس فراوان بر پروردگاری که خالق بی مدد و واحد بی عدد است. اکنون که در سایه لطف و عنایت حضرت حق موفق به انجام این مهم شده‌ام، بر خود لازم می‌دانم از کسانی که مرا در این راه یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی نمایم.

ابتدا از استاد راهنمای عزیز و بزرگوارم سرکار خانم دکتر اصغری که همواره مرا از راهنمایی‌ها و تجربیات ارزنده‌شان بهره‌مند ساختند، کمال تشکر و قدردانی را دارم و موفقیت روز افزون ایشان را آرزمندم.

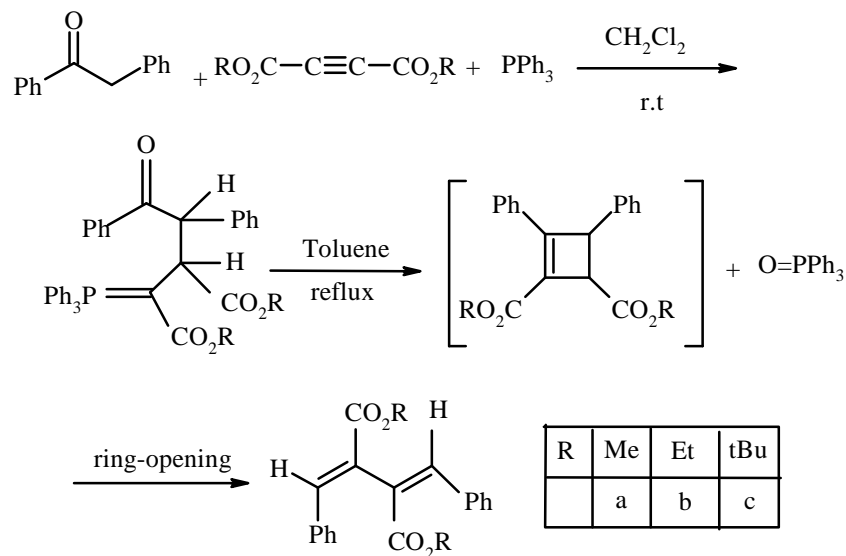
از استاد مشاور عزیزم سرکار خانم دکتر بهار فر که از مساعدت ایشان در انجام این پروژه بهره‌مند شدم، سپاسگزارم.

از اساتید محترم جناب آقای دکتر تاجبخش و جناب آقای دکتر علینژاد که زحمت مطالعه پایان نامه و شرکت در جلسه دفاع را پذیرفتند و همچنین از جناب آقای دکتر عمرانی نماینده محترم تحصیلات تکمیلی، سپاسگزارم.

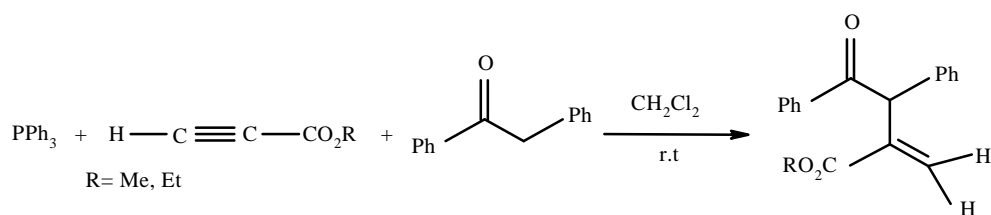
از تمامی دوستان و همکاران خوبم که در تمام مراحل یاری رسان من بودند، کمال تشکر را دارم.

چکیده:

ما در این پایان‌نامه سنتز ایلیدهای فسفر پایدار را با استفاده از داکسی بنزوئین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و تری فنیل فسفین گزارش می‌دهیم. این ایلیدها در شرایط بازروانی در حلال تولوئن واکنش ویتینگ درون مولکولی انجام می‌دهند و سیکلوبوتن‌های پر استخلاف ناپایدار را تولید می‌کنند که بلافاصله با انجام واکنش حلقه‌گشایی به 1، 3-دی‌ان‌های پر استخلاف تبدیل می‌شوند.



همچنین واکنش داکسی بنزوئین با آلکیل پروپیولات‌ها در مجاورت تری فنیل فسفین گزارش می‌شود که منجر به فراورده الفینی پر استخلاف می‌شود.



ساختار فراورده‌های بدست آمده بر اساس نتایج تجزیه عنصری و طیف‌های ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR

نیز طیف‌سنجی جرمی و IR تعیین شده است.

واژه‌های کلیدی:

تری فنیل فسفین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات، آلکیل پروپیولات‌ها و داکسی بنزوئین

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول: مقدمه و تئوری

2	1-1- واکنش‌های چند جزئی
3	1-1-1- تاریخچه واکنش‌های چند جزئی
5	2-1-1- فناوری واکنش‌های چند جزئی و سنتز داروها
9	3-1-1- سنتز مواد طبیعی به کمک واکنش‌های چند جزئی
10	2-1- واکنش‌های سه جزئی ترکیبات هسته دوست فسفر با آلکین‌های کم الکترون در مجاورت ZH اسیدها
12	1-2-1- پایداری ایلیدهای فسفر
13	2-2-1- واکنش ایلیدها
13	1-2-2-1- واکنش ایلیدها با آب
14	2-2-2-1- واکنش ایلیدها با اکسیژن
14	3-2-2-1- واکنش ایلیدها با فسفر تری کلرید، فسفریل کلرید و تیو فسفریل کلرید
14	4-2-2-1- واکنش آلکیل دار شدن ایلیدها
15	3-1- واکنش ویتینگ
15	4-1- سنتز ایلیدهای فسفر کربونیل دار و واکنش‌های آنها
17	1-4-1- سنتز ترکیبات 1،4- و 1،6- دی یونی
18	2-4-1- سنتز الفین‌های پر استخلاف کم الکترون از ایلیدهای پایدار فسفر
20	3-4-1- سنتز فراورده‌های حلقوی کربوسیکل و هتروسیکل

فصل دوم: بخش تجربی

24	1-2- بخش تجربی
24	1-1-2- مواد و حلال‌های مورد استفاده
24	2-1-2- دستگاه‌ها و لوازم مورد استفاده
25	3-1-2- روش خشک کردن حلال دی کلرو متان
25	4-1-2- روش خشک کردن حلال دی اتیل اتر
26	2-2- واکنش سه جزئی داکسی بنزوئین با دی استرهای استیلنی و تری فنیل فسفین
27	1-2-2- خواص و مشخصات داکسی بنزوئین
28	2-2-2- روش کار عمومی سنتز دی آلکیل 2-(2-اکسو-1،2-دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42a-c)
28	3-2-2- روش کار عمومی سنتز دی ترشری بوتیل 2-[E]-1-فنیل متیلیدین] -3- [Z]-1-فنیل متیلیدین] سوکسینات (44c)
29	4-2-2- خواص و مشخصات طیفی دی متیل 2-(2-اکسو-1،2-دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42a)
30	5-2-2- خواص و مشخصات طیفی دی اتیل 2-(2-اکسو-1،2-دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42b)
32	6-2-2- خواص و مشخصات طیفی دی ترشری 2-(2-اکسو-1،2-دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42c)

35 سوکسینات (44c)
36 3-2- واکنش سه جزئی داکسی بنزوئین با منو استر استیلنی و تری فنیل فسفین
37 1-3-2- روش کار عمومی سنتز آلکیل-2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) آکریلات (50a-b)
37 2-3-2- خواص و مشخصات طیفی متیل-2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) آکریلات (50a)
37 3-3-2- خواص و مشخصات طیفی اتیل-2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) آکریلات (50b)

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

40 1-3- مکانیسم پیشنهادی واکنش
41 2-3- بررسی طیف‌های دی آلکیل 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42a-c)
43 1-2-3- بررسی طیف‌های دی متیل 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42a)
46 2-2-3- بررسی طیف‌های دی اتیل 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42b)
50 3-2-3- بررسی طیف‌های دی ترشری 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) -3- (تری فنیل فسفوران ایلیدن) سوکسینات (42c)
55 1-3-2-3- بررسی DNMR ترکیب 42c و محاسبه سد انرژی $\Delta G^\#$
57 3-3- بررسی طیفی دی ترشری ترشری بوتیل 2- (E)-1- فنیل متیلیدین []-3- (Z)-1- فنیل متیلیدین [] سوکسینات (44c)
59 4-3- بررسی واکنش داکسی بنزوئین با آلکیل پروپیولات‌ها در مجاورت تری فنیل فسفین
59 1-4-3- مکانیسم پیشنهادی واکنش
60 5-3- بررسی طیف‌های آلکیل 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) آکریلات (50a-b)
61 1-5-3- بررسی طیف‌های متیل 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) آکریلات (50a)
62 2-5-3- بررسی طیفی‌های اتیل 2- (2-اکسو-1، 2- دی فنیل اتیل) آکریلات (50b)
63 6-3- بحث و بررسی
66 7-3- نتیجه گیری
67 8-3- طیف ها

فهرست شماها

صفحه

عنوان

فصل اول

7	شمای 1-1: سنتز اسکلت پی پیرازینی
11	شمای 2-1: مکانیسم واکنش سه جزیی منو استر استیلنی، تری فنیل فسفین و ZH اسید
11	شمای 3-1: واکنش آنیون ZH -اسید با نمک وینیل فسفونیوم
12	شمای 4-1: برخی از واکنش های فسفین ها با دی استر استیلنی در مجاورت ZH اسیدها.
13	شمای 5-1: واکنش ایلیدها با آب
14	شمای 6-1: واکنش ایلیدها با اکسیژن
14	شمای 7-1: واکنش ایلیدها با فسفر تری کلرید، فسفریل کلرید و تیو فسفریل کلرید
15	شمای 8-1: واکنش آلکیل دار شدن ایلیدها
16	شمای 9-1: سنتز و واکنش های ایلید های فسفر
17	شمای 10-1: تهیه ترکیبات دی یونی فسفر دار
18	شمای 11-1: نقش کاتالیزوری تری فنیل فسفین در واکنش بین منو استر استیلنی و 2-استیل بوتیرولاکتون
19	شمای 12-1: نقش کاتالیزوری تری فنیل فسفین در واکنش بین دی استر استیلنی وهیدروکینون
19	شمای 13-1: نقش کاتالیزوری تری فنیل فسفین در واکنش بین دی استر استیلنی و α -هالو کتون
20	شمای 14-1: سنتز سیکلو بوتن
21	شمای 15-1: سنتز مشتقات پیرازول
21	شمای 16-1: سنتز کینولین
22	شمای 17-1: تشکیل حلقه هتروسیکل پنج تایی
22	شمای 18-1: واکنش ویتینگ بین مولکولی

فصل دوم

27	شمای 1-2: واکنش سه جزیی داکسی بنزوئین، دی استرهای استیلنی و تری فنیل فسفین
37	شمای 2-2: واکنش سه جزیی داکسی بنزوئین، منو استر استیلنی و تری فنیل فسفین

فصل سوم

41	شمای 1-3: مکانیسم واکنش داکسی بنزوئین با دی استر استیلنی و تری فنیل فسفین
42	شمای 2-3: دیاستریومرهای I و II ترکیبات (42a-c)
42	شمای 3-3: ایزومرهای چرخشی ترکیبات (42a-c)
46	شمای 4-3: گسست های مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب 42a
50	شمای 5-3: گسست های مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب 42b
54	شمای 6-3: گسست های مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب 42c
59	شمای 7-3: گسست های مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب 44c
60	شمای 8-3: مکانیسم واکنش داکسی بنزوئین با آلکیل پروپیولاتها و تری فنیل فسفین
62	شمای 9-3: گسست های مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب 50a
63	شمای 10-3: گسست های مشاهده شده در طیف جرمی ترکیب 50b

- شماي 3-11: سنتز 2H-اکست‌ها با استفاده از واکنش سه جزيي تري فنيل فسفين، استرهای استيلني و α -هالوکتونها 64
- شماي 3-12: مکانيسم پيشنهادي ديگر براي واکنش سه جزيي داکسي بنزوئين، استر استيلني و تري فنيل فسفين..... 64
- شماي 3-13: واکنش حلقه سازي 1، 3-ديان های سنتزي با واکنشگر مناسب..... 66

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان	فصل سوم
56	شکل 3-1: طیف دینامیک ترکیب 42c	
68	شکل 3-2: طیف $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
69	شکل 3-3: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
70	شکل 3-4: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
71	شکل 3-5: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
72	شکل 3-6: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
73	شکل 3-7: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
74	شکل 3-8: طیف $^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) ترکیب 42a	
75	شکل 3-9: طیف IR ترکیب 42a	
76	شکل 3-10: طیف Mass ترکیب 42a	
77	شکل 3-11: طیف $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 42b	
78	شکل 3-12: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 42b	
79	شکل 3-13: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42b	
80	شکل 3-14: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42b	
81	شکل 3-15: طیف $^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) ترکیب 42b	
82	شکل 3-16: طیف IR ترکیب 42b	
83	شکل 3-17: طیف Mass ترکیب 42b	
84	شکل 3-18: طیف $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 4c-I	
85	شکل 3-19: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-I	
86	شکل 3-20: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-I	
87	شکل 3-21: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-I	
88	شکل 3-22: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-I	
89	شکل 3-23: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-I	
90	شکل 3-24: طیف $^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-I	
91	شکل 3-25: طیف IR ترکیب 42c-I	
92	شکل 3-26: طیف $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	
93	شکل 3-27: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	
94	شکل 3-28: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	
95	شکل 3-29: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	
96	شکل 3-30: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	
97	شکل 3-31: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	
98	شکل 3-32: طیف باز شده $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) ترکیب 42c-II	

99	شکل 33-3: طيف ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) تركيب 42c-II
100	شکل 34-3: طيف IR تركيب 42c-II
101	شکل 35-3: طيف Mass تركيب 42c-II
102	شکل 36-3: طيف ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) تركيب 44c
103	شکل 37-3: طيف ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) تركيب 44c
104	شکل 38-3: طيف IR تركيب 44c
105	شکل 39-3: طيف Mass تركيب 44c
106	شکل 40-3: طيف ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) تركيب 50a
107	شکل 41-3: طيف ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) تركيب 50a
108	شکل 42-3: طيف IR تركيب 50a
109	شکل 43-3: طيف Mass تركيب 50a
110	شکل 44-3: طيف ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) تركيب 50b
111	شکل 45-3: طيف ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) تركيب 50b
112	شکل 46-3: طيف IR تركيب 50b
113	شکل 47-3: طيف Mass تركيب 50b

فصل اول

مقدمه و تئوری

1-1- واکنش های چند جزئی

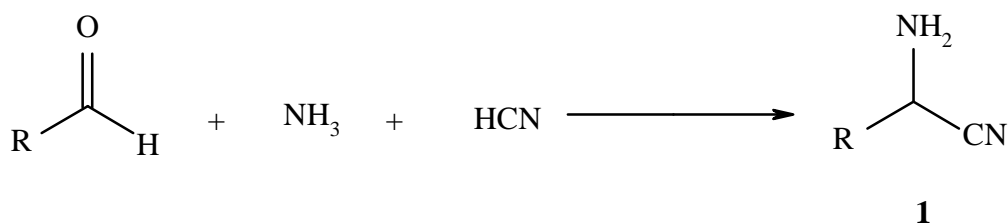
شیمی آلی علم بررسی قوانین مربوط به چگونگی بر هم کنش گونه های شیمیایی و سنتز مواد جدید می باشد. کشف واکنش های جدید یا سنتزهای جدید متوالی را می توان قلب شیمی آلی دانست. از روی توانایی یک واکنش در تولید محصولات مهم با بازده بالا، به صورت فضا گزین، جهت گزین و یا عمومیت آن در به کار بردن طیف وسیعی از مواد اولیه، می توان به اهمیت آن پی برد [۱].

واکنشهای چند جزئی واکنش هایی هستند که بیش از دو جزء ماده اولیه با هم واکنش می دهند که بیشتر اتمها در ترکیب محصول نهایی وجود دارند [۲]. این واکنشها روشی برای سنتز ترکیبات در مراحل کمتر می باشد و معمولا در یک مرحله اتفاق می افتد. شیمی واکنش های چند جزئی ابزار قدرتمندی را در اختیار شیمیدان های آلی قرار می دهد تا تحقیقات خود را روی مولکول هایی با فعالیت زیستی در صنایع داروسازی، کشاورزی و یا پلیمر و کاتالیزورها تسریع بخشند [3].

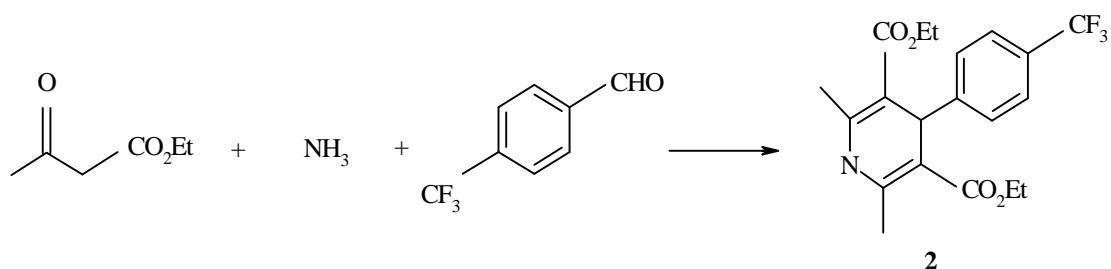
1-1-1- تاریخچه واکنش های چند جزئی

اولین گزارش رسمی واکنش های چند جزئی، سنتز استرکر¹ برای تهیه *a* - آمینو نیتریل ها بود که در سال 1850 منتشر شد.

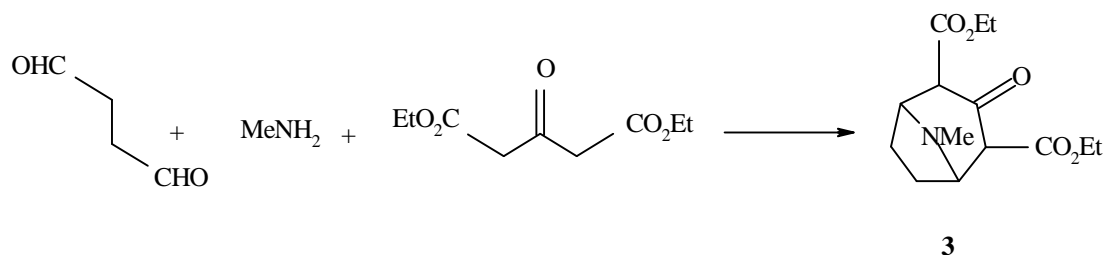
استرکر در سال 1850 واکنش سه جزئی آلدهید، آمونیاک و هیدروژن سیانید که منجر به تشکیل *a* - آمینو نیتریل های 1 می شود را گزارش داد [4].



واکنش سه جزئی دیگر سنتز دی هیدرو پیریدین 2 به روش هانش² با استفاده از آلدهید، آمونیاک و یک *b* - کتو استر می باشد که در سال 1882 گزارش شده است [5].



رابینسون³ در سال 1917 طی یک واکنش سه جزئی تروپین 3 را سنتز کرد [6].



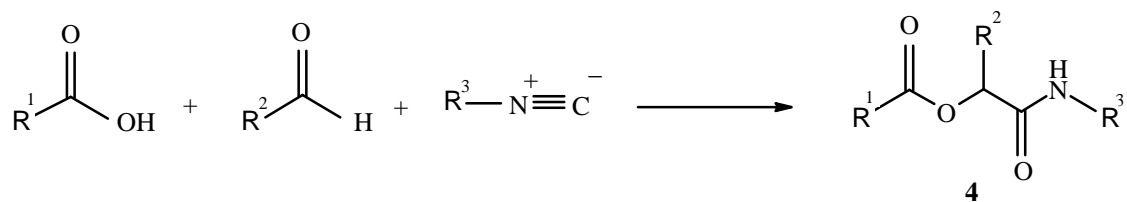
پاسرینی¹ در سال 1921 از واکنش بین ایزو سیانیدها، آلدهیدها و کربوکسیلیک اسیدها، *a* -

هیدروکسی آسیل آمید 4 را تهیه کرد [7].

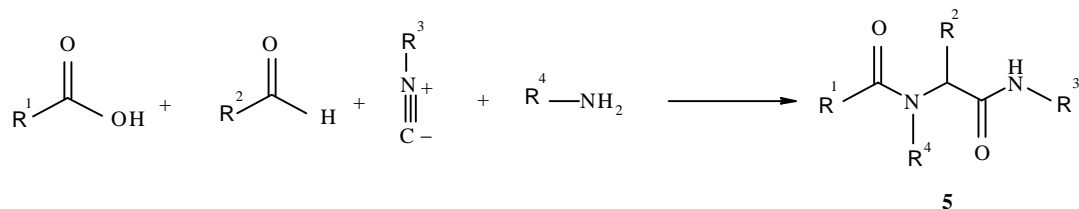
¹ Sterker

² Hantzsch

³ Robinson



واکنش یوگی² در واقع همان واکنش پاسرینی است (که در مجاورت آمین ها انجام می شود آمین ها نقش جزء چهارم را ایفا می کنند). [8].



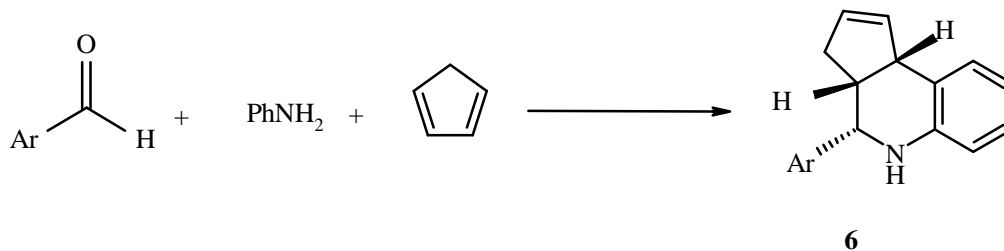
واکنش چهار جزیی یوگی از کارایی بسیار بالا در سنتز ترکیبات جدید برخوردار است و روش جدیدی برای تهیه پپتیدها با ویژگی خاص از قبیل فضا گزینی بالا و ایجاد همزمان پیوندهای پپتیدی جدید می باشد [9].

گریگو³ در سال 1985 از واکنش آلدئید، آنیلین و الفین ها توانست مشتقات اشباع شده پیریدین 6 را سنتز کند [10].

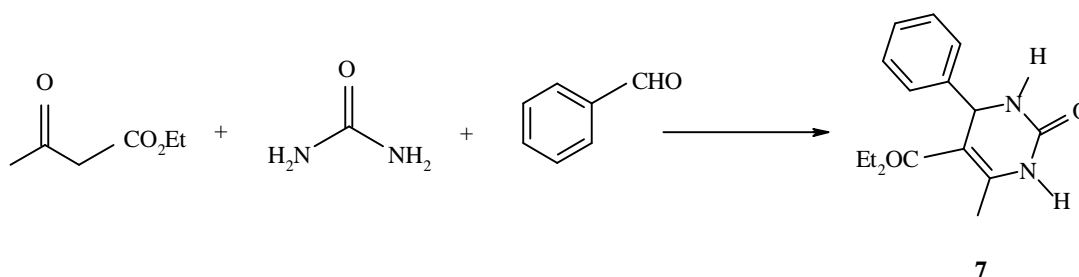
¹ Passerini

² Ugi

³ Grieco



بیجینیلی¹ در سال 1893 واکنش سه جزئی *b*-کتواستر، اوره و آلدئید را گزارش داد که طی آن دی هیدروپیریمیدین 7 حاصل می شود [11].

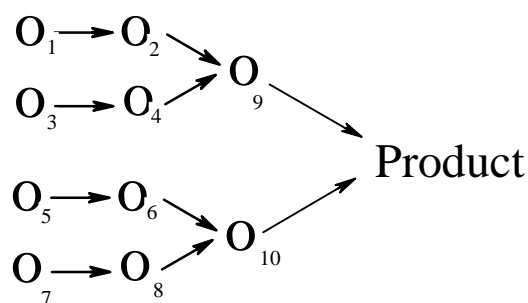


1-1-2- فناوری واکنش های چند جزئی و سنتز داروها

شیمیدان‌ها نشان دادند با داشتن اطلاعات پایه‌ای در شیمی و با استفاده از واکنش های دو جزئی اغلب می توان مولکولهای پیچیده را سنتز کرد. این امر در صورتی امکان پذیر است که وقت لازم وجود داشته باشد [12]. اما زمانی که اقتصاد و وقت عوامل اساسی هستند استراتژی واکنش های چند جزئی برای سنتز بسیاری از ترکیبات مقرون به صرفه تر از واکنش های کلاسیک می باشد [13].

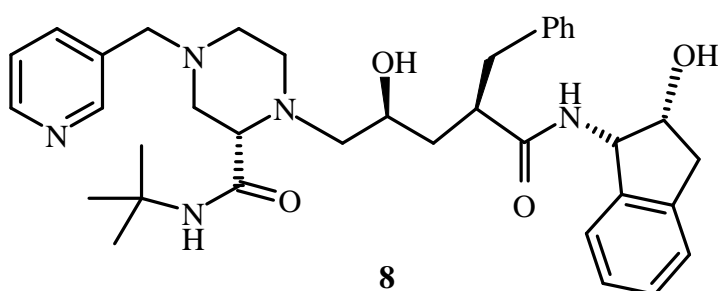
در واکنش های همگرا، واکنش ها بطور موازی هم انجام می شوند، بنابراین در وقت صرفه جویی می شود و این دقیقا همان چیزی است که در واکنش چند جزئی یک مرحله ای اتفاق می افتد. به طوری که واکنش های چند جزئی که در یک مرحله بطور همگرا محصول را تشکیل می دهند زمان فرایند واکنش در آنها به ویژه کاهش و بازده آن نیز افزایش می یابد [14].

¹ Biginelli



واکنش های چند جزئی گامی بزرگ در سنتز های ایده ال هستند، به عقیده وندر¹ ارزش واکنش های چند جزئی به تعداد مراحل، بازده کل، مقیاس²، گزینش پذیری، هزینه، مدت زمان اجرا و پرسنل مورد نیاز بستگی می یابد [1].

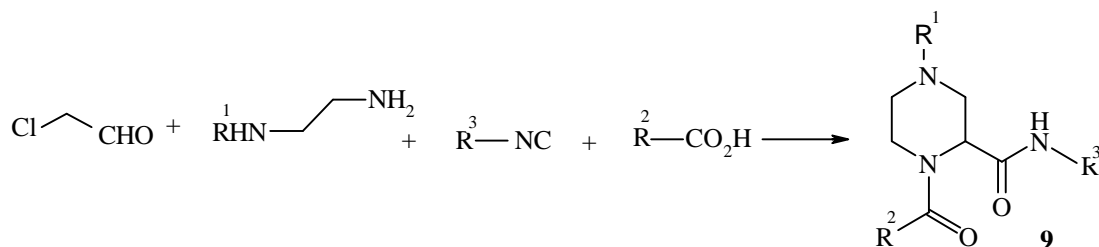
فرایند استفاده از واکنش های چند جزئی اغلب در سنتز داروها توسعه یافتند. به عنوان مثال در سنتز داروی کریکسیوان³ که در درمان بیماری ایدز به کار می رود از این واکنش ها استفاده شده است [15].



این اسکلت پی -

پیرازینی⁴ 9 طی یک

واکنش چهار جزئی سنتز شده است که در شمای 1-1 آمده است [16].



¹Wender

²Scale

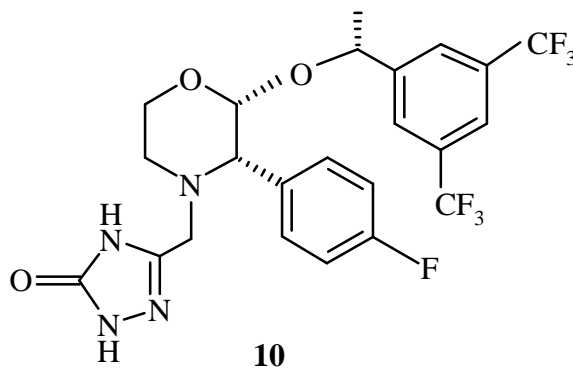
³Crixivan

⁴Piperazine

شماي 1-1: سنتز اسکلت پی پیرازینی

مولکول های شامل پی پیرازین های استخلاف شده فارماکوفورهای مهمی هستند و در سنتز چندین دارو استفاده می شوند [17].

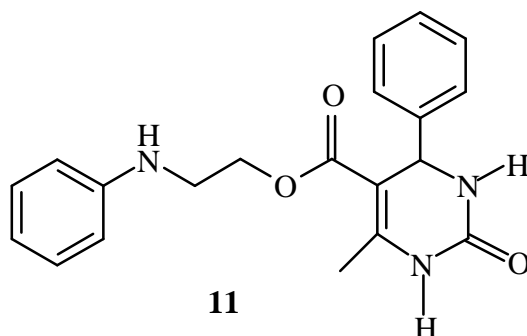
فواید واکنش های چند جزئی اغلب توسط گروه های مشابه در ساختار حدواسط های کلیدی مورد استفاده در تهیه ترکیب 10 که یک بازدارنده ¹p است، نشان داده شده است [18]. این ترکیبات برای معالجه عوارض شیمی درمانی مثل تهوع، یا در آزمایشات کلینیکی به عنوان داروی ضد اضطراب مورد استفاده قرار می گیرند. علاوه بر این، این دارو در درمان افسردگی نیز به کار برده می شود [19].



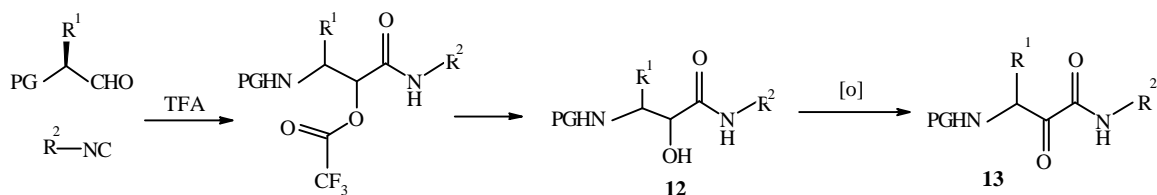
ترکیبات دارویی دیگر ترکیباتی با اسکلت دی هیدروپیریمیدین (DHPM) 7 هستند که طی یک واکنش سه جزئی به روش بیجنیلی سنتز شده اند (واکنش تهیه آن در صفحه 5 ذکر شده است) [20]. این ترکیبات به عنوان ترکیباتی ضد ویروس، ضد تومور و ضد باکتری استفاده می شوند [21].

¹ P inhibitor

اولین بار توسط خانینا¹ و همکارانش با استفاده از این روش مشتق *b* - آمینو اتیل استر 11 از مشتقات DHPM، سنتز شد. این ترکیب به عنوان دارویی در درمان فشار خون پایین استفاده می شود [22].



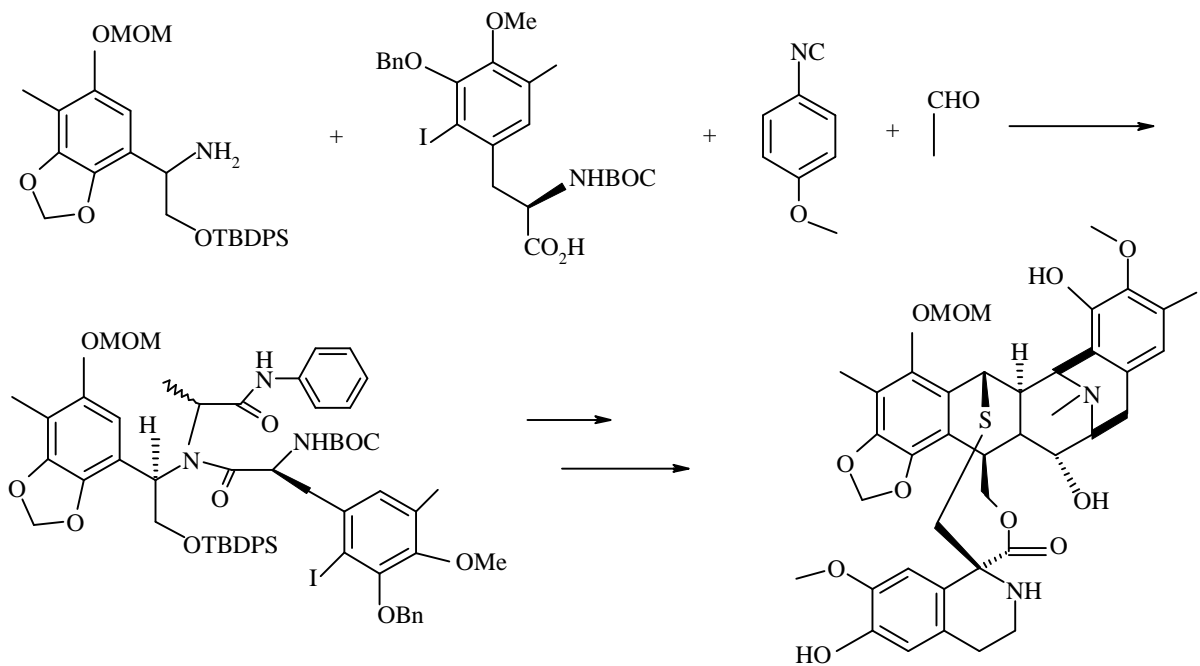
کاربرد دیگر واکنش های چند جزئی در سنتز بازدارنده های پروتئازهای سرین² [23] و سیستئین³ [24] می باشد. این ترکیبات در سال 2000 توسط سمپل⁴ [25] به کمک واکنش پاسرینی سنتز شدند. او از واکنش آمینو آلدئید، ایزوسیانید و تیو فلورو استیل در حضور باز پیریدین توانست *a* - هیدروکسی - *b* آمینو آمید 12 را سنتز کند. با اکسیداسیون این ترکیب *a* -کتو آمید 13 تشکیل شد که به عنوان حد واسط بازدارنده برای پروتئازهای سرین و سیستئین به کار می رود.



¹ Khanina
² Serine
³ Cysteine
⁴ Semple

3-1-1 - سنتز مواد طبیعی به کمک واکنش های چند جزئی

یکی از کاربردهای واکنش های چند جزئی سنتز اکتئینا سیدین¹ است که یک ترکیب طبیعی دریایی می باشد و برای درمان سرطان استفاده می شود [26]. برای سنتز این دارو از واکنش چهار جزئی یوگی در مرحله کلیدی سنتز آن استفاده شده است [27].



¹ Ecteinascidin