





پایان نامه دوره کارشناسی ارشد در رشته شیمی آلی

موضوع:

استاله شدن آلدهیدها و کتون‌ها با استفاده از کاتالیزگرهای اسیدی مانند فنیل فسفونیک اسید، فنیل فسفینیک اسید، تنگستو سیلیسیک اسید و سریم(IV) تری فلوئورومتان سولفونات

استاد راهنما:

دکتر محمود تاجبخش

استاد مشاور:

دکتر حشمت الله علینژاد

نگارش:

سیده مریم سجادیان مرزبالی

بهمن ماه سال ۱۳۹۰

چکیده

محافظت از ترکیبات کربونیل دار نقش مهمی را در سنتزهای چند مرحله‌ای در شیمی آلی، شیمی دارویی، شیمی کربوهیدرات‌ها و طراحی دارو ایفا می‌کند. استال‌ها یکی از مهمترین گروه‌های محافظت کننده آلدهیدها و کتون‌ها در برابر حمله هسته دوست‌ها، اکسیدکننده‌ها، معرف‌های آلی فلزی و معرف‌های بنیادی برای مثال در سنتز کربوهیدرات‌ها و استروئیدها هستند.

تیو استال‌ها یکی دیگر از گروه‌های محافظت کننده مهم کربونیل هستند و پایداری ذاتی بالایی در شرایط اسیدی و بازی دارند.

در این پروژه واکنش بین آلدهیدها و کتون‌های مختلف با تری متیل‌اورتو فرمات تحت شرایط ملایم در حلال متانول و کاتالیزگر تنگستوسیلیسیک اسید مورد بررسی قرار گرفته است و بازده عالی برای استال و کتال مربوطه در مدت زمان کوتاهی حاصل شده است.

همچنین واکنش بین آلدهیدها و کتون‌ها و 3،1-پروپان دی تیول در حلال دی کلرومتان و با استفاده از کاتالیزگر تنگستوسیلیسیک اسید برای محافظت از گروه کربونیل به صورت تیواستال را نیز مورد امتحان قرار دادیم.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول	
مقدمه و تئوری	
1-1- گروه‌های محافظت کننده	2
1-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در شرایط اسیدی	5
2-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در مقابل فلزات سنگین	7
3-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در مقابل یون فلئورید	8
4-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در شرایط بازی	8
5-1-1- گروه‌های محافظت کننده خارج شونده با حذف کاهشی	9
6-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در مقابل هیدروژنه کردن	10
7-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در شرایط اکسایش	10
8-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در برابر آنزیم	11
2-1- روش‌های مختلف محافظت از گروه کربونیل	12
1-2-1- محافظت از گروه کربونیل به صورت استال و کتال	12
2-2-1- محافظت از گروه کربونیل به صورت دی تیولان	17
3-2-1- محافظت از گروه کربونیل به صورت آسیلال	21
4-2-1- محافظت ترکیبات کربونیل به صورت اکساتیولان	22
3-1- کاتالیزگر	25
1-3-1- انواع کاتالیزگر	26
1-1-3-1- کاتالیزگرهای ناهمگن	27
2-1-3-1- کاتالیزگرهای همگن	27
3-1-3-1- کاتالیزگرهای زیستی	27
4-1- هتروپلی اسیدها	28
1-4-1- تاریخچه	28
2-4-1- ساختار ترکیبات هتروپلی کگین	29

- 31-3-4-1- پایداری حرارتی.....
- 31-4-4-1- هتروپلی اسیدهای نشانده شده.....
- 32-5-4-1- خصوصیات اسیدی هتروپلی اسیدها.....
- 32-1-5-4-1- خصوصیات اسیدی هتروپلی اسیدها در حالت جامد.....
- 33-2-5-4-1- خصوصیات اسیدی هتروپلی اسیدها در محلول.....
- 33-1-2-5-4-1- مطالعه بر اساس ثابت تفکیک هتروپلی اسیدها.....
- 34-2-2-5-4-1- مطالعه بر اساس رابطه اسیدی هامت H_0
- 36-5-1- هدف از تحقیق.....

فصل دوم

بخش تجربی

- 38-1-2- دستگاه‌های مورد استفاده.....
- 38-1-1-2- دستگاه NMR.....
- 38-2-1-2- دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب.....
- 38-3-1-2- دستگاه تبخیر در خلاء.....
- 38-4-1-2- شناساگر فلئورسانس و کروماتوگرافی لایه نازک (TLC).....
- 39-2-2- مواد مورد استفاده.....
- 39-3-2- تهیه استال‌ها و کتال‌ها با استفاده از آلدهیدها و کتون‌ها و تری‌متیل‌اورتو فرمات در حلال متانول.....
- 39-1-3-2- بدست آوردن شرایط بهینه جهت تهیه استال‌ها و کتال‌ها با استفاده از آلدهیدها و کتون‌ها و تری‌متیل‌اورتو فرمات در حلال متانول.....
- 40-1-1-3-2- انتخاب کاتالیزگر مناسب برای انجام واکنش.....
- 41-2-1-3-2- انتخاب حلال مناسب برای انجام واکنش.....
- 42-3-1-3-2- انتخاب نسبت مولی مناسب برای کاتالیزگر.....
- 42-4-1-3-2- انتخاب نسبت مولی مناسب واکنش دهنده‌ها.....
- 43-5-1-3-2- انتخاب دمای مناسب برای انجام واکنش.....
- 43-2-3-2- روش عمومی برای تهیه استال‌ها با استفاده از آلدهیدها و کتون‌ها و تری‌آکیل‌اورتو فرمات.....
- 44-3-3-2- تهیه 1-کلرو-4-(دی‌متوکسی‌متیل) بنزن.....
- 44-4-3-2- تهیه 1-(دی‌متوکسی‌متیل)-2-نیتروبنزن.....

- 45..... 2-3-5-تهیه 1-(E)-3و3-دی متوکسی پروپ-1-انیل) بنزن
- 45..... 2-3-6-تهیه 2-(دی متوکسی متیل) نفتالن
- 46..... 2-3-7-تهیه 4-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید
- 47..... 2-3-8-تهیه 2-(دی متوکسی متیل) تیوفن
- 47..... 2-3-9-تهیه 1-(تری فلوئورومتیل)-4-(دی متوکسی متیل) بنزن
- 48..... 2-3-10-تهیه 2و2-دی متوکسی-1-فنیل اتانول
- 48..... 2-3-11-تهیه 2-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید
- 49..... 2-3-12-تهیه 1-(1و1-دی متوکسی اتیل)-4-نیترو بنزن
- 50..... 2-3-13-تهیه 4-(1و1-دی متوکسی اتیل) فنول
- 50..... 2-3-14-تهیه دی متوکسی دی فنیل متان
- 51..... 2-3-15-تهیه بیس (4-کلرو فنیل) دی متوکسی متان
- 51..... 2-3-16-امتحان واکنش در مقیاس بالا
- 2-4-سنتر تیو استالها با استفاده از آلدئیدها و کتونها و 1،3-پروپان دی تیول در حلال دی کلرو متان در
 52..... 2-4-1-دمای اتاق و در مجاورت $H_4SiW_{12}O_{40}$ به عنوان کاتالیزگر
- 2-4-1-بدست آوردن شرایط بهینه برای تهیه تیواستالها با استفاده از آلدئیدها و کتونها و 1،3-پروپان دی
 52..... 2-4-1-تیول در حلال دی کلرومتان
- 2-4-1-1-انتخاب حلال مناسب برای انجام واکنش
- 2-4-1-2-انتخاب نسبت مولی مناسب آلدئیدها به 1،3-پروپان دی تیول
- 2-4-1-3-انتخاب دمای مناسب
- 2-4-2-روش عمومی برای تهیه تیواستالها با استفاده از آلدئیدها و 1،3-پروپان دی تیول
- 2-4-3-تهیه 2-(4-فلوئوروفنیل)-1و3-دی تیان
- 2-4-4-تهیه 2-متیل-2-(4-نیترو فنیل)-1و3-دی تیان
- 2-5-سنتر دی اکسولان و دی اکسان با استفاده از آلدئیدها و کتونها و دی ال بدون حلال در دمای $65^\circ C$ و
 56..... 2-5-1-در مجاورت $H_4SiW_{12}O_{40}$ به عنوان کاتالیزگر
- 2-5-1-بدست آوردن شرایط بهینه برای تهیه دی اکسولان و دی اکسان با استفاده از آلدئیدها و کتونها و دی
 56..... 2-5-1-الها در شرایط بدون حلال
- 2-5-1-1-انتخاب حلال مناسب

- 2-5-2- روش عمومی برای تهیه دی اکسولانها با استفاده از آلدهیدها و دی الها تحت شرایط بدون حلال .. 57
- 2-5-3- تهیه 2-(4-نیتروفنیل)-1و3-دی اکسولان 57
- 2-5-4- تهیه 2-متیل-2-(4-نیتروفنیل)-1و3-دی اکسولان 58
- 2-5-5- تهیه 2-(4-نیتروفنیل)-1و3-دی اکسان 59
- 2-5-6- تهیه 2-متیل-2-(4-نیتروفنیل)-1و3-دی اکسان 59

فصل سوم

بحث و نتیجه گیری

- 3-1- تهیه استالها و کتالها با استفاده از آلدهیدها و کتونها و تری متیل اورتوفرمت 62
- 3-2- بدست آوردن شرایط بهینه جهت تهیه استالها و کتالها در حضور آلدهیدها و کتونها و تری متیل اورتو فرمت در حلال متانول 62
- 3-2-1- انتخاب کاتالیزگر مناسب برای انجام واکنش 63
- 3-2-2- انتخاب حلال مناسب برای انجام واکنش 64
- 3-2-3- انتخاب نسبت مولی مناسب برای کاتالیزگر 65
- 3-2-4- انتخاب نسبت مولی مناسب واکنش دهندهها 66
- 3-2-5- انتخاب دمای مناسب برای انجام واکنش 67
- 3-2-6- روش عمومی برای تهیه استالها با استفاده از ترکیبات کربونیل دار و تری آلکیل اورتوفرمت 68
- 3-2-7- بررسی نتایج جدول 3-6 71
- 3-2-7-1- شناسایی 1-کلرو-4-(دی متوکسی متیل)بنزن 72
- 3-2-7-2- شناسایی 1-(دی متوکسی متیل)-2-نیتروبنزن 73
- 3-2-7-3- شناسایی 1-(E)-3 و 3-دی متوکسی پروپ-1-انیل بنزن 74
- 3-2-7-4- شناسایی 2-(دی متوکسی متیل)نفتالن 75
- 3-2-7-5- شناسایی 4-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید 76
- 3-2-7-6- شناسایی 2-(دی متوکسی متیل) تیوفن 77
- 3-2-7-7- شناسایی 1-(تری فلورو متیل)-4-(دی متوکسی متیل) بنزن 78
- 3-2-7-8- شناسایی 2و2-دی متوکسی-1-فنیل اتانول 79
- 3-2-7-9- شناسایی 2-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید 79
- 3-2-7-10- شناسایی 1-(1و1-دی متوکسی اتیل)-4-نیترو بنزن 80

- 81.....3-2-7-11-شناسایی 4-(1و1-دی متوکسی اتیل) فنول
- 82.....3-2-7-12-شناسایی دی متوکسی دی فنیل متان
- 83.....3-2-7-13-شناسایی بیس (4-کلرو فنیل) دی متوکسی متان
- 3-3-سنتز تیو استال‌ها با استفاده از آلدئیدها و کتون‌ها و 1،3-پروپان دی تیول در حلال دی کلرو متان در
 83.....دمای اتاق و در مجاورت $H_4SiW_{12}O_{40}$ به عنوان کاتالیزگر.
- 3-3-1-بدست آوردن شرایط بهینه جهت تهیه تیواستال‌ها با استفاده از آلدئیدها و کتون‌ها و 1،3-پروپان دی
 84.....تیول در حلال دی کلرو متان
- 3-3-1-1-انتخاب حلال مناسب برای انجام واکنش
- 3-3-1-2-انتخاب نسبت مولی مناسب آلدئیدها به 1،3-پروپان دی تیول
- 3-3-1-3-انتخاب دمای مناسب
- 3-3-2-روش عمومی برای تهیه تیواستال‌ها با استفاده از آلدئیدها و 1،3-پروپان دی تیول
- 3-3-3-بررسی نتایج جدول 3-9
- 3-3-3-1-شناسایی 2-(4-فلوئوروفنیل)-1،3-دی تیان
- 3-3-3-2-شناسایی 2-متیل-2-(4-نیتروفنیل)-1و3-دی تیان
- 3-4-3-سنتز دی اکسولان و دی اکسان با استفاده از آلدئیدها و کتون‌ها و دی ال بدون وجود حلال در دمای $^{\circ}C$
 65 و در مجاورت $H_4SiW_{12}O_{40}$ به عنوان کاتالیزگر.
- 3-4-1-انتخاب حلال مناسب برای انجام واکنش
- 3-4-2-روش عمومی برای تهیه دی اکسولان‌ها با استفاده از آلدئیدها و دی ال‌ها تحت شرایط بدون حلال
- 3-4-2-1-شناسایی 2-(4-نیتروفنیل)-1،3-دی اکسولان
- 3-4-2-2-شناسایی 2-متیل-2-(4-نیتروفنیل)-1،3-دی اکسولان
- 3-4-2-3-شناسایی 2-(4-نیتروفنیل)-1و3-دی اکسان
- 3-4-2-4-شناسایی 2-متیل-2-(4-نیتروفنیل)-1،3-دی اکسان
- 3-5-نتیجه گیری
- طیف
- منابع

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول 1-1: مطالعه اسیدیتته هتروپلی اسیدها در حلال‌های آلی	33
جدول 2-1: اسیدیتته هتروپلی اسیدها بر اساس رابطه اسیدی هامت	34
جدول 3-1: بهینه سازی کاتالیزگر	63
جدول 3-2: بهینه سازی حلال	65
جدول 3-3: بهینه سازی مقدار کاتالیزگر	66
جدول 3-4: بهینه سازی نسبت مولی واکنش دهنده‌ها	67
جدول 3-5: انتخاب دمای مناسب	68
جدول 3-6: نتایج استاله کردن آلدهیدها وکتون‌ها با تری متیل اورتوفرمات درحلال متانول	69
جدول 3-7: بهینه سازی حلال	85
جدول 3-8: بهینه سازی نسبت مولی واکنش دهنده‌ها	86
جدول 3-9: نتایج تهیه تیواستال‌ها در حلال دی کلرومتان	87
جدول 3-10: بهینه سازی حلال	91
جدول 3-11: نتایج تهیه دی اکسان و دی اکسولان تحت شرایط بدون حلال	93

فهرست طیف‌ها

عنوان	صفحه
(طیف شماره 1 ^1H NMR 400 MHz) 1-کلرو-4-(دی متوکسی متیل)بنزن	99
(طیف شماره 1الف ^{13}C NMR 100 MHz) 1-کلرو-4-(دی متوکسی متیل)بنزن	99
(طیف شماره 2 ^1H NMR 400 MHz) 1-(دی متوکسی متیل)-2-نیتروبنزن	100
(طیف شماره 2الف پهن شده) 1-(دی متوکسی متیل)-2-نیتروبنزن	100
(طیف شماره 2ب ^{13}C NMR 100 MHz) 1-(دی متوکسی متیل)-2-نیتروبنزن	101
(طیف شماره 3 ^1H NMR 400 MHz) 1-(E)-3و3-دی متوکسی پروپ-1-انیل)بنزن	101
(طیف شماره 3الف پهن شده) 1-(E)-3و3-دی متوکسی پروپ-1-انیل)بنزن	102
(طیف شماره 3ب ^{13}C NMR 100 MHz) 1-(E)-3و3-دی متوکسی پروپ-1-انیل)بنزن	102
(طیف شماره 4 ^1H NMR 400 MHz) 2-(دی متوکسی متیل)نفتالن	103
(طیف شماره 4الف پهن شده) 2-(دی متوکسی متیل)نفتالن	103
(طیف شماره 4ب ^{13}C NMR 100 MHz) 2-(دی متوکسی متیل)نفتالن	104
(طیف شماره 4ج پهن شده) 2-(دی متوکسی متیل)نفتالن	104
(طیف شماره 5 ^1H NMR 400 MHz) 4-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید	105
(طیف شماره 5الف پهن شده) 4-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید	105
(طیف شماره 5ب ^{13}C NMR 100 MHz) 4-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید	106
(طیف شماره 6 ^1H NMR 400 MHz) 2-(دی متوکسی متیل) تیوفن	106
(طیف شماره 6الف پهن شده) 2-(دی متوکسی متیل) تیوفن	107
(طیف شماره 7 ^1H NMR 400 MHz) 1-(تری فلئورومتیل)-4-(دی متوکسی متیل)بنزن	107

- 108.....(طیف شماره 7الف پهن شده) 1- (تری فلوئورومتیل)-4-(دی متوکسی متیل)بنزن
- 108.....(طیف شماره 7ب ^{13}C NMR 100 MHz) 1- (تری فلوئورومتیل)-4-(دی متوکسی متیل)بنزن
- 109.....(طیف شماره 7ج پهن شده) 1- (تری فلوئورومتیل)-4-(دی متوکسی متیل)بنزن
- 109.....(طیف شماره 8 ^1H NMR 400 MHz) 2و2-دی متوکسی-1-فنیل اتانول
- 110.....(طیف شماره 8الف پهن شده) 2و2-دی متوکسی-1-فنیل اتانول
- 110.....(طیف شماره 9 ^1H NMR 400 MHz) 2-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید
- 111.....(طیف شماره 9الف پهن شده) 2-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید
- 111.....(طیف شماره 9ب ^{13}C NMR 100 MHz) 2-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید
- 112.....(طیف شماره 9ج پهن شده) 2-(دی متوکسی متیل) بنزالدهید
- 112.....(طیف شماره 10 ^1H NMR 400 MHz) 1-(1و1-دی متوکسی اتیل)-4-نیترو بنزن
- 113.....(طیف شماره 10الف پهن شده) 1-(1و1-دی متوکسی اتیل)-4-نیترو بنزن
- 113.....(طیف شماره 10ب ^{13}C NMR 100 MHz) 1-(1و1-دی متوکسی اتیل)-4-نیترو بنزن
- 114.....(طیف شماره 11 ^1H NMR 400 MHz) 4-(1و1-دی متوکسی اتیل) فنول
- 114.....(طیف شماره 11الف پهن شده) 4-(1و1-دی متوکسی اتیل) فنول
- 115.....(طیف شماره 11ب ^{13}C NMR 100 MHz) 4-(1و1-دی متوکسی اتیل) فنول
- 115.....(طیف شماره 12 ^1H NMR 400 MHz) بیس (4-کلرو فنیل) دی متوکسی متان
- 116.....(طیف شماره 12الف پهن شده) بیس (4-کلرو فنیل) دی متوکسی متان
- 116.....(طیف شماره 12ب ^{13}C NMR 100 MHz) بیس (4-کلرو فنیل) دی متوکسی متان
- 117.....(طیف شماره 13 ^1H NMR 400 MHz) 2-(4-فلوئوروفنیل)-1 و3-دی تیان
- 117.....(طیف شماره 13الف پهن شده) 2-(4-فلوئوروفنیل)-1 و3-دی تیان
- 118.....(طیف شماره 13ب ^{13}C NMR 100 MHz) 2-(4-فلوئوروفنیل)-1 و3-دی تیان

- 118.....(طيف شماره 13 ج پهن شده) 2-(4-فلوئوروفنيل)-1 و 3-دی تيان
- 119.....(طيف شماره 14 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی تيان
- 119.....(طيف شماره 14 الف پهن شده) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی تيان
- 120.....(طيف شماره 14 ب $^{13}\text{C NMR}$ 100 MHz) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی تيان
- 120.....(طيف شماره 15 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی اکسولان
- 121.....(طيف شماره 15 الف پهن شده) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی اکسولان
- 121.....(طيف شماره 15 ب $^{13}\text{C NMR}$ 100 MHz) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی اکسولان
- 122.....(طيف شماره 16 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی اکسان
- 122.....(طيف شماره 16 الف پهن شده) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی اکسان
- 123.....(طيف شماره 16 ب $^{13}\text{C NMR}$ 100 MHz) 2-متيل-2-(4-نيترو فنيل)-1 و 3-دی اکسان

مقدمه و تئوری

1-1- گروه‌های محافظت کننده

استفاده از گروه‌های محافظت کننده¹ که تاریخچه آن به 100 سال پیش برمی‌گردد خصوصاً در سنتز مواد آلی که شامل بیش از دو مرحله هستند حائز اهمیت می‌باشند، به طوری که مشکل ناسازگاری گروه‌های عاملی در سنتز ساختارهای آلی پیچیده در زمان تحقیقات اولیه فیشر² بر روی تهیه کربوهیدرات‌ها نیز وجود داشته و تاکنون باقی مانده است. یکی از تأثیرات مهم فیشر در پیشرفت شیمی آلی این عقیده بود که با الحاق یک گروه محافظت کننده مناسب که بعدها بتوان به آسانی آن را جدا کرد، می‌توان یک گروه عاملی فعال را به صورت موقتی غیر فعال کرد.

انتخاب گروه‌های محافظت کننده مناسب، یکی از عوامل تعیین کننده در سنتز موفقیت آمیز ترکیبات پیچیده آلی می‌باشد. گستره وسیعی از گروه‌های محافظت کننده برای گروه‌های عاملی مختلف در دسترس بوده و آن‌ها را بر طبق شرایط پایداری و ناپایداری طبقه بندی می‌کنند.

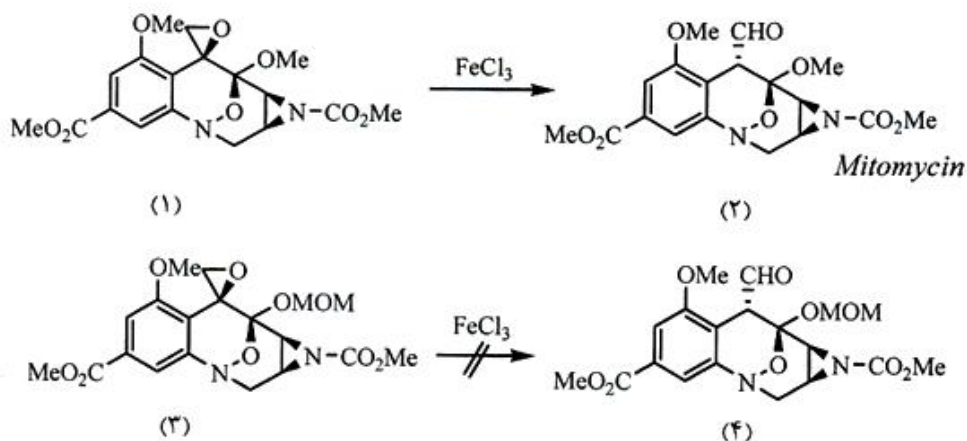
انتخاب درست گروه‌های محافظت کننده برای تحقق عملکردهای سنتزی تعیین کننده است. به عنوان مثال در مدلی که توسط دانشففسکی³ بررسی شد، معلوم شد که اسکلت اصلی میتومايسين⁴ **2** که یکی از داروهای ضد سرطان است و در درمان تومورهای کیسه صفرا به کار می‌رود می‌تواند با نوآرایی حلقه اپوکسید در مولکول **1** به آلدهید مربوطه، به وسیله‌ی کاتالیزگر آهن(III) کلرید تهیه شود [1]. در حالیکه محافظت الکل مجاور با گروه متوکسی متیل در مولکول **3** منجر به تولید محصول مورد نظر **4** نشده و باعث شکسته شدن حلقه آزیریدین می‌شود (شمای 1-1).

¹Protecting group

²Fisher

³Danishfessky

⁴Mitomycin

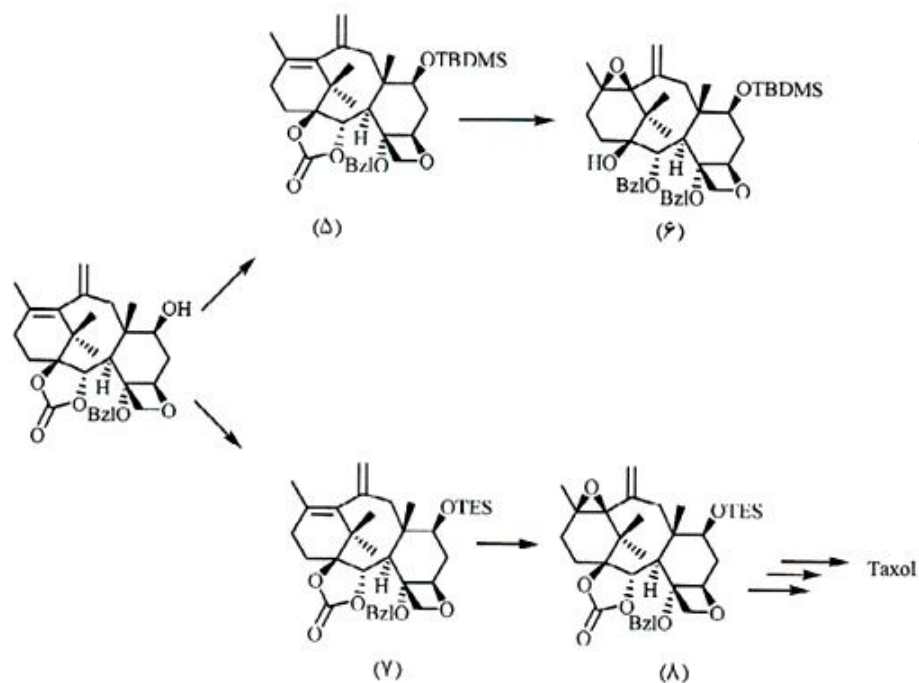


شمای 1-1: تاثیر گروه‌های محافظت کننده الکل در نوآرایی اپوکسید به کربونیل مربوطه

شمای 1-2: تاثیر گروه محافظ در سنتز تاکسول را به روشنی نمایان می‌سازد. حدواسط **5** به اپوکسید **6**

تبدیل می‌شود ولی گروه محافظت کننده ترشری بوتیل دی متیل سیلیل (TBDMS) در مرحله بعد به راحتی نمی‌تواند خارج شود بنابراین گروه محافظت کننده TBDMS در ترکیب **5** با گروه محافظت کننده تری اتیل سیلیل اتر (TES) ناپایدار جایگزین می‌شود و به ترکیب **7** و سپس به اپوکسید **8** تبدیل می‌شود. گروه محافظت کننده TES خیلی ساده تر در مراحل بعد می‌تواند خارج و در نهایت تاکسول سنتز شود [2].

این مثال‌ها نشان می‌دهند یک سنتز موفق نیازمند طراحی استراتژی مولکول‌های محافظت کننده می‌باشد که با توجه به شرایط مختلف مانند ناپایداری حدواسط‌ها و معرف‌هایی که استفاده شدند انتخاب می‌شود. برای رسیدن به کارایی بالا در سنتز ترکیبات آلی چند مورد درباره مولکول محافظت کننده باید رعایت شود [3].



شماي 1-2: تاثير گروه محافظ در سنتز تاکسول

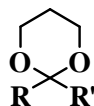
1. ارزان و قابل دسترس باشد.
2. مولکول‌های محافظت کننده باید تحت شرایط ملایم ، بطور گزینش پذیر در بازده بالا وارد واکنش شده و گروه‌های عاملی دیگر غیر از آنچه که باید محافظت شود مورد حمله قرار نگیرند.
3. مولکول محافظت کننده تا جایی که امکان داشته باشد باید در طول واکنش و همچنین در مقابل روش-های جداسازی پایدار باشد.
4. گسستن مولکول محافظت کننده باید تحت شرایط ملایم و با بازده بالا امکان پذیر باشد و گروه‌های عاملی محافظت نشده در مولکول نباید در شرایط گسستن تحت تاثیر قرار گیرند.

1-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در شرایط اسیدی

واحدهای اورتوگونال حساس به اسید را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد:

استال‌ها، برای محافظت الکل‌ها، دی‌ال‌ها و ترکیبات کربونیل مناسبند و نسبت به هسته دوست‌ها و بازها پایدارند و تحت کاتالیزگر اسیدی شکسته می‌شوند [3]. گروه‌های کربونیل معمولاً از طریق تراکم با اتیلن گلیکول یا پروپیلن گلیکول و بطور مشابه ۲،۱- و ۳،۱- دیول‌ها در واکنش با استن، بنزآلدئید استخلاف شده و کتون‌های سیکلو پنتانون، سیکلو هگزانون و سیکلو هپتانون به صورت استال‌های حلقوی محافظت می‌شوند (شما 1-3). استال‌های O,O- غیر حلقوی معمولاً برای محافظت الکل‌ها استفاده می‌شوند. عمومی‌ترین گروه‌های محافظت کننده شامل تتراهیدروپیرانیل، متوکسی متیل، بنزیلوکسی متیل و متوکسی اتوکسی متیل می‌باشند (شما 1-4).

protected carbonyls

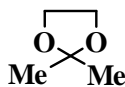


1,3- Dioxane

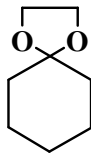


1,3- Dioxalane

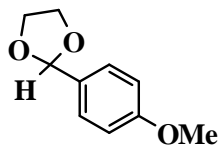
protected Dioles



Isopropylidene



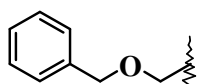
Cyclohexylidene



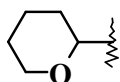
p-Methoxybenzylidene

شما 1-3: محافظت ترکیبات کربونیل‌ها و دی‌ال‌ها به صورت استال‌های حلقوی

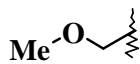
protecting groups for alcohols



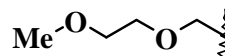
Benzyloxymethyl



Tetrahydropyranyl



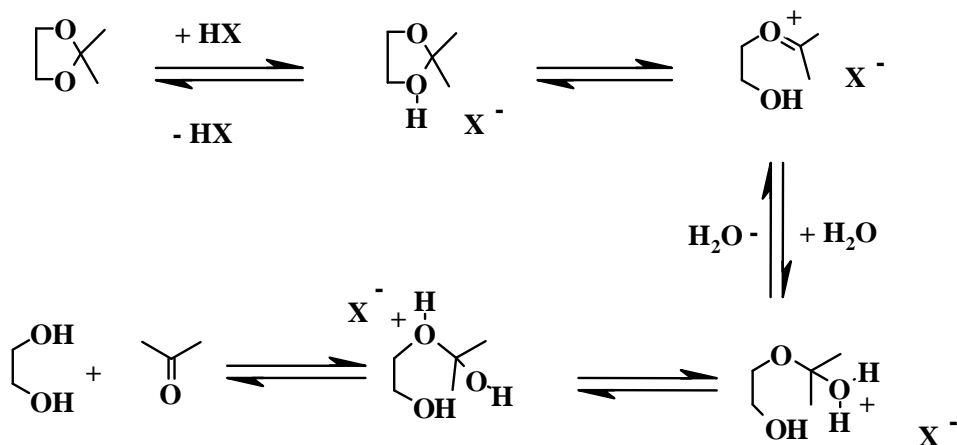
Methoxymethyl



Methoxyethoxymethyl

شمای 1-4: گروه‌های محافظت کننده الکل‌ها به صورت استال‌های غیر حلقوی

هترولیز استال O,O با اسیدهای پروتونی و لوئیس انجام می‌گیرد که منجر به تشکیل حدواسط پایدار یون اکسونیوم می‌شود. در مجاورت هسته دوست‌ها (مثل آب) یون اکسونیوم که خاصیت الکترون دوستی بالایی دارد با آن‌ها واکنش می‌دهد تا یک حدواسط همی‌استال پروتونه شده را بوجود آورد. این حدواسط به دی ال و مشتقات کربونیل تبدیل می‌شود (شمای 1-5).



شمای 1-5: محافظت زدائی استال‌های حلقوی

دومین طبقه بزرگ از گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در مقابل اسید، از طریق تشکیل کاتیون‌های حاصل از گسستن مشخص می‌شوند و اسیدهای لوئیس هم می‌توانند محافظت زدائی آن‌ها را انجام دهند. ترشری- بوتیل یا بنزبلیک اترها، استرها و اورتان‌ها (گروه محافظت کننده BOC) نمونه‌هایی از این طبقه هستند که در محافظت الکل‌ها، تیول‌ها، آمین‌ها و اسیدهای کربوکسیلیک استفاده می‌شوند. در نتیجه گسستن،

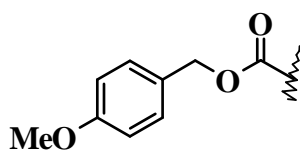
کربوکاتیون آزاد می‌شود بطوریکه با وارد کردن استخلاف اضافی، پایداری کاتیون می‌تواند افزایش یا کاهش یابد و از این راه حساسیت اسیدی گروه‌های محافظت کننده کنترل می‌شود. بنابراین گروه پارا- متوکسی بنزیلوکسی کربونیل (MOZ) پایدارتر از گروه‌های بنزیلوکسی کربونیل و Boc می‌باشند (شمای 1-6).



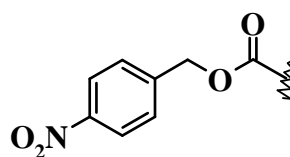
tert-Butyl

tert-Butyloxycarbonyl

Benzyloxycarbonyl



p-Methoxybenzyloxycarbonyl

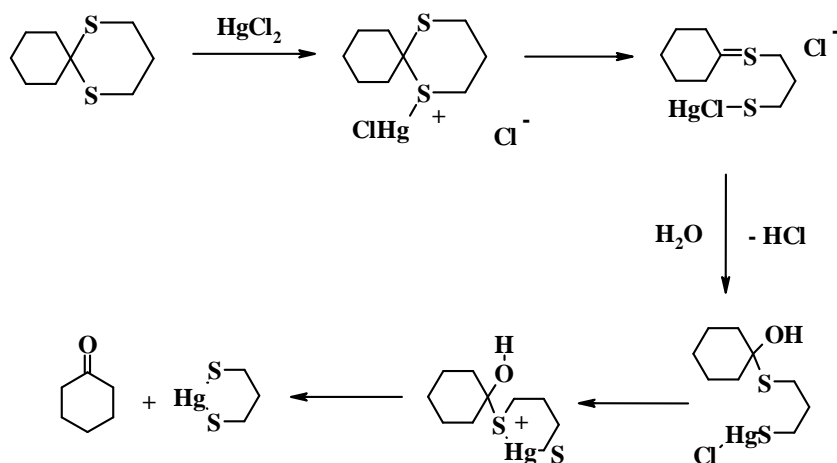


p-Nitrobenzyloxycarbonyl

شمای 1-6: گروه‌های محافظت کننده ای که می‌توانند کاتیون تولید کنند

1-1-2- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در مقابل فلزات سنگین

علیرغم مشابهت S,S و O,S استال‌ها با O,O استال‌ها، آنها به واحد اورتوگونال جداگانه ای تقسیم می‌شوند، زیرا در مقابل اسیدهای پروتونی مقاوم هستند ولی به آسانی به کمک مقادیر استوکیومتری کاتالیزگرهای فلزات سنگین مثل نقره (I)، مس (II)، تیتانیوم (III) و جیوه (II) هیدرولیز می‌شوند. همچنین در واکنش با الکترون دوست‌های دیگر یا از طریق اکسایش سولفور نیز، S,S استال‌ها به آسانی حفاظت زدائی می‌شوند. مثالی از حفاظت زدائی استال‌های S,S با نمک جیوه در شمای 1-7 دیده می‌شود:



شمای 1-7: محافظت زدائی S,S استالها با نمک جیوه

3-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در مقابل یون فلئورید

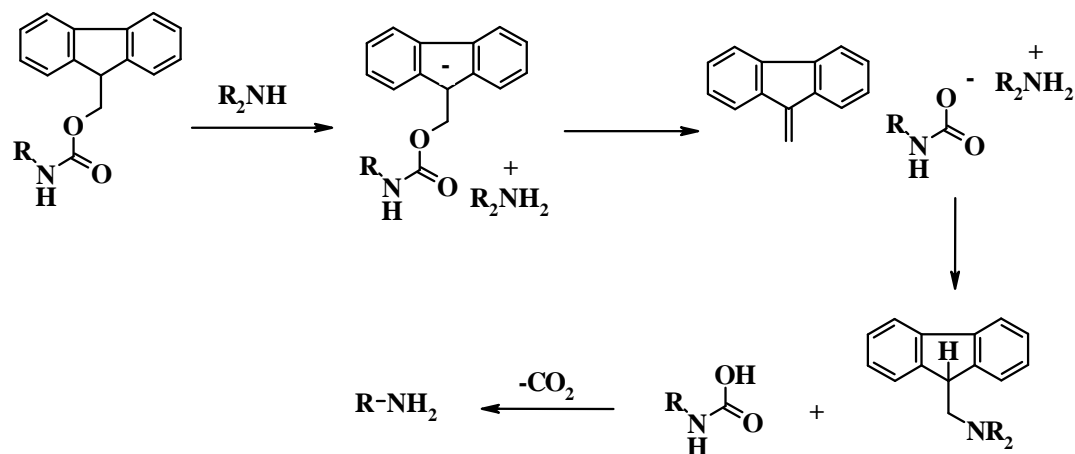
گروه‌های محافظت کننده سیلیل با استفاده از یون فلورید تحت شرایطی که تقریباً هیچ تاثیری روی گروه‌های عاملی دیگر ندارد گسسته می‌شوند. الکل‌ها نوعاً به صورت تری آلکیل سیلیل محافظت می‌شوند. تری آلکیل سیلیل اترها به هیدرولیز اسیدی یا بازی حساس هستند و پایداری و محافظت زدائی آن‌ها را می‌توان با تغییر استخلاف سیلیس تغییر داد. مهمترین تری آلکیل سیلیل اترها که برای محافظت الکل‌ها به کار می‌روند، گروه‌های تری اتیل سیلیل، ترشری بوتیل دی متیل سیلیل و ترشری بوتیل دی فنیل سیلیل می‌باشند. گروه‌های سیلیل به علت ناپایداری زیاد مشتقات حاصل شده به ندرت برای محافظت کردن، کربوکسیلیک اسیدها و آمین‌ها استفاده می‌شود.

4-1-1- گروه‌های محافظت کننده ناپایدار در شرایط بازی

گروه‌های محافظت کننده در این واحد اورتوگونال از طریق مکانیزم حذفی $\text{E}_{1\text{cB}}$ محافظت زدائی می‌شوند. یک مثال مهم، محافظت زدائی در شرایط بازی 9- فلئوریل متوکسی کربونیل (Fmoc) است که برای محافظت

گروه‌های آمینی در سنتز پپتیدها در فاز مایع و فاز جامد به کار می‌رود (شماى 1-8). محافظت زدائی سریع گروه فلوئورن که با طبیعت آروماتیک آنیون بوجود آمده تسریع می‌شود، به وسیله پای پیریدین یا مورفولین در دی متیل فرمامید انجام می‌شود. با جدا شدن پروتون اسیدی و سپس حذف بتا با تشکیل سیستم وینیل گروه محافظت کننده شکسته و بدین ترتیب از حمله مستقیم باز روی عامل کربونیل جلوگیری می‌شود.

گروه Fmoc نقش مهمی را در سنتز پپتیدها و گلائیکو پپتیدها ایفا می‌کند، ولی به طور کلی گروه‌های محافظت کننده که وابسته به حذف در شرایط کاتالیزگری بازی هستند کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.



شماى 1-8: محافظت زدائی 9- فلوئورنیل آمین‌ها در شرایط بازی

5-1-1- گروه‌های محافظت کننده خارج شونده با حذف کاهشی

گروه‌های محافظت کننده از نوع 2- هالو اتیل می‌توانند از طریق مکانیسمی که شامل دادن الکترون به پیوند کربن- هالوژن می‌باشد شکسته شوند (شماى 1-9). مکانیسم محافظت زدائی در این واکنش که شبیه حذف بتا می‌باشد شامل حذف کاهشی با فلز روی در اسید استیک یا ترکیب دوتائی روی- مس در دی متیل فرمامید می‌باشد [4-6].