



سنتر پیشرفته

مجموعه شیمی آلی

مؤلفان:

مهدی سهیلی زاد

رحمان کریمی نامی

آمادگی آزمون دکتری

سهیلی زاد - مهدی

سنتز پیشرفته رشته شیمی آلی / مهدی سهیلی زاد - رحمان کریمی نامی

مشاوران صعود ماهان: ۱۴۰۱

۲۱۳ص: جدول، نمودار (آمادگی آزمون دکتری مجموعه شیمی آلی)

ISBN/N: 978-600-458-660 -3

فهرست نویسی بر اساس اطلاعات فیبا.

فارسی - چاپ اول

سنتز پیشرفته

مهدی سهیلی زاد - رحمان کریمی نامی

ج - عنوان

رده بندی کنگره: ۱۳۹۲ س ۹ / ۲۳۵۳ LB

ده بندی دیویی: ۳۷۸/۱۶۶۴

کتابخانه ملی ایران: ۳۳۶۶۴۸۳



انتشارات مشاوران صعود ماهان



- نام کتاب: سنتز پیشرفته
- مولفان: مهدی سهیلی زاد - رحمان کریمی نامی
- مدیران مسئول: هادی و مجید سیاری
- مدیر تولید محتوا: سمیه بیگی
- ناشر: مشاوران صعود ماهان
- نوبت و تاریخ چاپ: اول ۱۴۰۱
- تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه
- قیمت: ۲/۳۹۰/۰۰۰ ریال
- شابک: ISBN 978-600-458-660 -3

انتشارات مشاوران صعود ماهان: تهران - خیابان ولیعصر، بالاتر از تقاطع ولیعصر مطهری، پلاک ۲۰۵۰

تلفن: ۸۸۱۰۰۱۱۳ و ۸۴۰۱۳۱۳

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به موسسه آموزش عالی آزاد ماهان می باشد. و هر گونه اقتباس و

کپی برداری از این اثر بدون اخذ مجوز پیگرد قانونی دارد.

خداوندا!

به نیروی شگرف تو دست تا شمان، که از آن تو باشد، به روشنای روزی پیوندد، که هم از آن تو باشد.

شکوه لطفان را با کد امین عمر صد ساله، پانچ می توانم داد؟!

تقدیم حضور همیشه سبزه، پدر!

پیشکش شب های بیداریت، مادر!

و تقدیم به، همسرم!

که در سایه همیاری و همدلی او به این منظور نائل شدم.

بنام خدا

ایمان داریم که هر تغییر و تحول بزرگی در مسیر زندگی بدون تحول معرفت و نگرش میسر نخواهد بود. پس بیایید با اندیشه توکل، تفکر، تلاش و تحمل در توسعه دنیای فکریمان برای نیل به آرامش و آسایش توأمان اولین گام را برداریم. چون همگی یقین داریم دانایی، توانایی می آورد.

شاد باشید و دلی را شاد کنید

برادران سیاری

زمستان ۹۲

بنام خداوند جان و خرد

کتابی که اکنون پیش روی شماست دربرگیرنده‌ی مطالب و سر فصل‌های اصلی درس سنتز پیشرفته جهت شرکت در آزمون دوره دکتری دانشگاه‌های سراسری و آزاد و نیز آزمون دوره کارشناسی ارشد و دکتری دانشگاه پیام نور است. در این کتاب سعی شده است این مطالب به صورت ساده و کامل با زبانی ساده و قابل فهم در قالب درس، نکته و تست ارائه گردند. این کتاب مشتمل بر چهار بخش است. بخش اول براساس سنتز ترکیبات آلی به روش گسستن و براساس کتاب سنتز وارن تدوین شده است. بخش‌های دوم تا چهارم نیز براساس کتاب سنتز پیشرفته کری (پارت B) تدوین شده است. در پایان هر بخش نیز سوالات آزمون سراسری و تعدادی از سوالات تالیفی به همراه حل تشریحی سوالات ارائه شده است.

تلاش‌های فراوانی صورت گرفت تا ایرادها و کاستی‌ها برطرف گردد و کتاب به نحوی مطلوب در اختیار خوانندگان عزیز قرار گیرد اما با این وجود امکان دارد که در بیان درس‌ها و نکات اشتباهی وجود داشته باشد، از این رو هرگونه انتقاد و پیشنهاد شما عزیزان را می‌پذیرم و از آن سپاس‌گذار خواهم بود.

در پایان از زحمات دوست خوبم آقای رحمان کریمی‌نامی که در تالیف این کتاب با بنده همکاری داشتند کمال تشکر را دارم.

مهدی سهیلی زاد^۱

دی ماه ۱۳۹۲

^۱ Soheili.mehdi64@yahoo.com

۹	بخش اول: سنتز ترکیبات آلی به روش گسستن
۹	۱. اصول اولیه در سنتز ترکیبات آلی
۱۵	۱-۱ استراتژی سنتزی روی حلقه‌های آروماتیک
۲۳	۲.۱ فرمیلاسیون حلقه‌های آروماتیک
۲۵	۳-۱ گسستن‌های تک‌گروهی، کربن-هترواتم
۲۵	۱.۳،۱ مشتقات کربوکسیلیک اسیدها
۲۷	۲.۳،۱ کربوکسیلیک اسیدها
۲۹	۳.۳،۱ اترها
۳۰	۴.۳،۱ تیواترها
۳۱	۵.۳،۱ تیول‌ها
۳۲	۴.۱ گسستن پیوند کربن-هترواتم در سیستم‌های دو عاملی
۳۳	۱.۴،۱ گسست پیوند کربن-هترواتم در ترکیبات ۱،۱-دو عاملی شده
۳۵	۲.۴،۱ گسست پیوند کربن-هترواتم در ترکیبات ۲،۱-دو عاملی شده
۳۷	۵-۱ کنترل شیمی‌گزینی در طراحی سنتز
۴۰	۶-۱ گسست پیوند کربن-هترواتم در ترکیبات کربونیل‌دار
۴۰	۱-۶-۱ ترکیبات کربونیل‌دار ۲،۱-دو عاملی شده
۴۲	۲.۶،۱ ترکیبات کربونیل‌دار ۳،۱-دو عاملی شده
۴۴	۷.۱ سنتز آمین‌ها
۴۷	۱.۷،۱ سنتز آمین‌های نوع اول
۵۱	۸-۱ گسست‌های کربن-کربن
۵۱	۱.۸،۱ گسست پیوند کربن-کربن در سیستم‌های ۱،۱
۵۵	۲.۸،۱ گسست پیوند کربن-کربن در سیستم‌های ۲،۱
۵۸	۹.۱ گروه‌های محافظت‌کننده
۶۱	۱۰.۱ گسست کربن-کربن در ترکیبات کربونیل‌دار
۶۱	۱،۱۰،۱ گسست کربن-کربن ۱،۱ در ترکیبات کربونیل‌دار
۶۲	۲.۱۰،۱ گسست کربن-کربن ۲،۱ در ترکیبات کربونیل‌دار
۶۵	۳.۱۰،۱ گسست کربن-کربن ۳،۱ در ترکیبات کربونیل‌دار
۶۷	۱۱.۱ سنتز آلکن‌ها
۷۰	۱۲.۱ سنتز آلکین‌ها
۷۳	۱۳.۱ گزینش یک گسستن
۷۵	۱۴.۱ واکنش دیلز-آلدر
۷۸	۱-۵-۱ واکنش‌های تراکمی ترکیبات کربونیل‌دار
۷۸	۱۶.۱ مشتقات ۳،۱-دو عاملی
۷۸	۱.۱۶،۱ β -دی‌کربونیل‌ها
۸۳	۲.۱۶،۱ مشتقات β,α -غیراشباع و مشتقات β -هیدروکسی کربونیل
۸۶	۱۷.۱ گزینش‌پذیری واکنش‌های تراکمی
۹۰	۱۸-۱ نامین‌ها
۹۲	۱۹.۱ واکنش مانیخ
۹۳	۲۰.۱ مشتقات ۵،۱-دو عاملی
۹۵	۲۱.۱ حلقه‌بندی رابینسون
۹۷	۲۲.۱ استفاده از ترکیبات نیترو در سنتز
۱۰۰	۲۳.۱ مشتقات ۲،۱-دو عاملی

۱۰۱ ۱،۲۳،۱ تراکم آسیلوتین
۱۰۱ ۲،۲۳،۱ تراکم بنزوتین
۱۰۵ ۳،۲۳،۱ نوآرایی بنزبلیک اسید
۱۰۶ ۲۴،۱ واکنش‌های رادیکالی
۱۰۷ ۱،۲۴،۱ سنتز دی ال‌های مجاور از طریق واکنش‌های رادیکالی
۱۰۸ ۲۵،۱ روش‌های تهیه دی‌ال‌های مجاور
۱۰۹ ۲۶،۱ نوآرایی پیناکول
۱۱۰ ۲۷،۱ افزایش گروه عاملی
۱۱۲ ۲۸،۱ مشتقات ۴،۱-دو عاملی
۱۱۵ ۲۹،۱ روش‌های تهیه اپوکسید
۱۱۸ ۳۰،۱ تهیه ترکیبات کربونیل‌دار از طریق گسست پیوند دوگانه کربن-کربن
۱۲۰ ۳۱،۱ مشتقات ۶،۱-دو عاملی
۱۲۲ ۳۲،۱ اکسیداسیون بایر-ویلیگر
۱۲۳ سوالات بخش اول
۱۲۹ پاسخ سوالات بخش اول

بخش دوم: آلکیل‌دار کردن کربانیون‌ها ۱۳۳

۱۳۳ ۲ آلکیلاسیون حدواسط‌های کربن هسته‌دوست
۱۳۳ ۱،۲ تولید کربانیون‌ها از طریق پروتون‌زدایی
۱۳۵ ۲،۲ ناحیه‌گزینی و فضاگزینی در تشکیل انولات
۱۳۸ ۳،۲ سایر روش‌های تولید انولات‌ها
۱۴۰ ۴،۲ آلکیلاسیون انولات‌ها
۱۴۳ ۵،۲ فضاگزینی واکنش‌های آلکیلاسیون
۱۴۳ ۶،۲ تولید و آلکیل‌دار شدن دی‌انیون‌ها
۱۴۴ ۷،۲ اکسیژن یا کربن آلکیل‌دار کردن انولات‌ها
۱۴۵ ۸،۲ آلکلاسیون درون مولکولی انولات‌ها
۱۴۶ ۹،۲ آلکیل‌دار کردن ترکیبات β,α -غیر اشباع
۱۴۷ ۱۰،۲ آلکیل‌دار کردن آلدهیدها
۱۴۸ ۱۱،۲ آلکیل‌دار کردن استرها
۱۴۸ ۱۲،۲ آلکیل‌دار کردن کربوکسیلیک‌اسیدها
۱۴۹ ۱۳،۲ آلکیل‌دار کردن آمیدها و نیتریل‌ها
۱۵۰ ۱۴،۲ ایمین‌ها و انامین‌ها
۱۵۴ ۱۵،۲ آلکیل‌دار کردن کربن هسته‌دوست از طریق افزایش مزدوج
۱۶۰ سوالات بخش دوم
۱۶۳ پاسخ سوالات بخش دوم

بخش سوم: تبدیل گروه‌های عاملی از طریق جانشینی هسته دوستی ۱۶۵

۱۶۵ ۳ تبدیل الکل‌ها به عوامل آلکیل‌کننده
۱۶۵ ۱،۳ تبدیل الکل‌ها به استرسولفونات‌ها
۱۶۶ ۲،۳ تبدیل الکل‌ها به آلکیل‌هالیدها
۱۷۱ ۳،۳ وارد کردن گروه‌های عاملی از طریق جانشینی هسته‌دوستی در کربن‌های اشباع
۱۷۸ ۴،۳ گسستن هسته دوستی پیوند کربن-اکسیژن در اترها و استرها

۱۸۱ ۵,۳ تبدیل مشتقات کربوکسیلیک اسیدها به یکدیگر
۱۸۱ ۱,۵,۳ تهیه معرف‌های مناسب برای آسید دار کردن
۱۸۳ ۲,۵,۳ امیدارزولیدها
۱۸۴ ۳,۵,۳ دی‌سیکلو هگزیل کربودی‌ایمید
۱۸۴ ۴,۵,۳ کاتیون ۲-کلروپیریدینیوم
۱۸۵ ۵,۵,۳ استرهای کربوکسیلیک اسید تیول‌ها
۱۸۶ ۶,۵,۳ آسید آزیدها
۱۸۷ سوالات بخش سوم
۱۸۸ پاسخ سوالات بخش سوم

۱۸۹ بخش چهارم: افزایش الکترون دوستی به پیوندهای چندگانه کربن-کربن
۱۸۹ ۴ افزایش الکترون دوستی به آلکن‌ها
۱۸۹ ۱,۴ افزایش هیدروژن‌هالیدها
۱۹۱ ۲,۴ افزایش آب و سایر هسته‌دوست‌های اکسیژن
۱۹۲ ۳,۴ اکسی‌جیوه‌دار کردن
۱۹۵ ۴,۴ افزایش هالوژن‌ها به آلکن‌ها
۱۹۸ ۵,۴ واکنشگرهای الکترون دوست گوگرد و سلنیم
۲۰۰ ۶,۴ افزایش سایر واکنش‌گرهای الکترون دوست
۲۰۱ ۷,۴ جانیشینی الکترون دوستی در موقعیت α گروه‌های کربونیل
۲۰۳ ۸,۴ افزایش به آلن‌ها و آلکین‌ها
۲۰۵ ۹,۴ افزایش به پیوندهای دوگانه از طریق حد واسط‌های بوران
۲۰۵ ۱,۹,۴ هیدروبووردار شدن
۲۰۶ ۲,۹,۴ واکنش‌های اورگانوبوران‌ها
۲۰۹ سوالات بخش چهارم
۲۱۱ پاسخ سوالات بخش چهارم
۲۱۳ منابع

بخش اول

سنتز ترکیبات آلی به روش گسستن

۱. اصول اولیه در سنتز ترکیبات آلی

سنتز یعنی ساخت مولکول‌های جدید. هدف از سنتز ساخت ترکیبات آلی بزرگ و پیچیده از مواد ساده‌تر، کوچکتر و ارزان‌قیمت است. برای طراحی یک سنتز مناسب اطلاعات اساسی زیر مورد نیاز است.

۱- آگاهی از واکنش‌های آلی و شرایط حاکم بر آنها

۲- آگاهی از مکانیسم واکنش‌ها

۳- اطلاعات تجربی از واکنش‌های شناخته شده و مطمئن

۴- آگاهی از سهولت دسترسی به برخی از ترکیبات

۵- درکی از شیمی فضایی

طراحی یک سنتز شامل دو مرحله اساسی زیر است:

۱- آنالیز

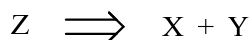
ابتدا بایستی گروه‌های عاملی موجود در ساختار ترکیب مورد نظر را شناسایی کرده و سپس از طریق روش‌های مربوط به واکنش‌های شناخته شده و مطمئن، پیوندها را قطع نمود.

۲- سنتز

طرح را براساس آنالیز صورت گرفته و با افزایش معرف‌ها و شرایط بنویسید.



برای آنالیز سنتز از روش آنالیز معکوس^۱ استفاده می‌کنیم. در این روش، آنالیز از محصول آغاز شده و آن را به اجزای سازنده‌اش تبدیل می‌کنیم. آنالیز معکوس در واقع عکس مسیر سنتز است.



همچنین از علامت \Rightarrow برای مشخص کردن عکس مراحل سنتز استفاده می‌شود.

در سنتز با یک سری اصطلاحات مواجه‌ایم که لازم است قبل از ورود به بحث با آنها و کاربردشان در سنتز آشنا شویم.

۱- مولکول هدف^۲

مولکول هدف همان مولکول مورد نظر است که می‌خواهیم سنتز کنیم و آن را با نماد T.M نمایش می‌دهیم.

۲- سینتن^۳

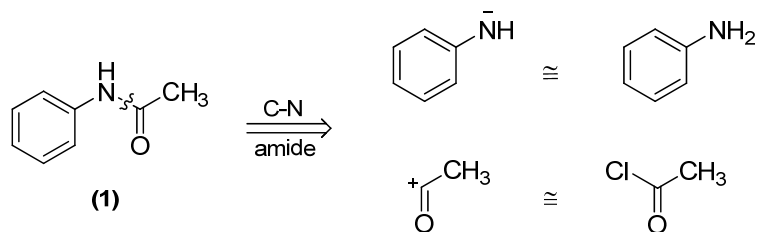
اجزای یونی حاصل از گسست پیوندهای مولکول هدف را سینتن گویند. سینتن‌ها در واقع همان حدواسط‌های واکنش هستند و مزیت آنها این است که می‌توانیم قطبیت واکنش‌ها را تشخیص دهیم.

۳- معرف^۴

اجزای حاصل از سینتن را معرف گویند که خودشان همان ماده اولیه‌های تهیه مولکول هدف‌اند.

استانلید (۱) یک ترکیب باارزش در صنایع داروئی است که به‌عنوان پیش‌ماده بمنظور سنتز ترکیبات داروئی نظیر پنی-سیلین مورد استفاده است. برای آنالیز سنتز آن بهترین انتخاب، گسست پیوند کربن-نیترژن آمید و تبدیل آن به اجزای سازنده آن است. همانگونه که در زیر نشان داده شده است در اثر این گسست، دو جزء یونی که آنها را سینتن می‌نامند حاصل می‌گردد. بهترین معرف برای سینتن آنیونی اغلب فرم پروتون‌دار شده آن و برای سینتن کاتیونی اغلب هالید مربوطه است.

Analysis:



مرحله دوم، نوشتن سنتز بر اساس آنالیز صورت گرفته شده است.

¹ Retrosynthetic analysis

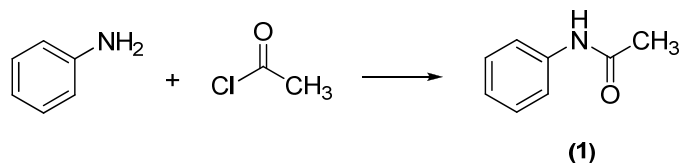
² Target Molecule

³ Synthon

⁴ Reagent



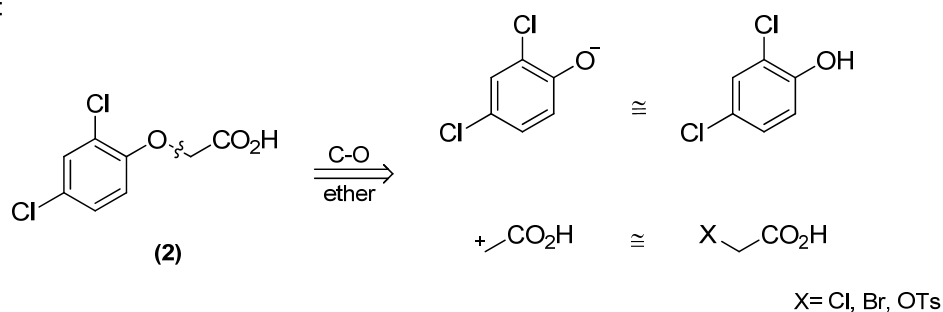
Synthesis:



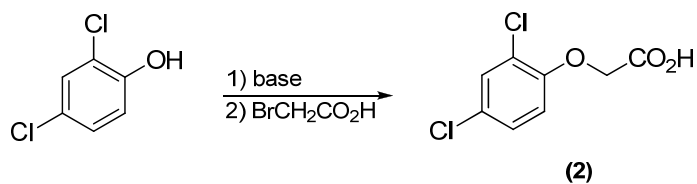
در مثال فوق از آنجاییکه در سنتز با مشکلی برای تهیه مولکول هدف مواجه نیستیم بنابراین آنالیز صورت گرفته شده صحیح است.

یک مثال دیگر آنالیز سنتز اتر (۲) است. برای آنالیز سنتز آن بهترین انتخاب گسست پیوند کربن-اکسیژن اتر است.

Analysis:



Synthesis:



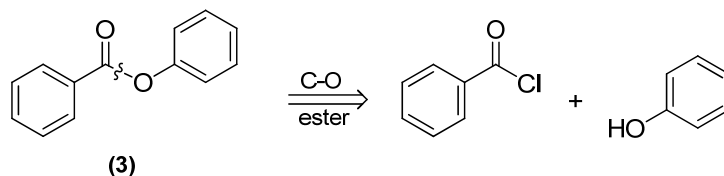
برای آنالیز مولکول هدف از دو روش زیر استفاده می‌شود.

۱- استراتژی گسستن^۱

عمل عکس یک واکنش یا سنتز است یا به عبارتی دیگر شکست ذهنی مولکول به اجزای سازنده اش را گویند.

استر (۳) یک مثال ساده است که با استفاده از روش گسستن می‌توان آنالیز سنتز آن را انجام داد. بهترین گسست برای آن قطع کردن پیوند کربن-اکسیژن استر است.

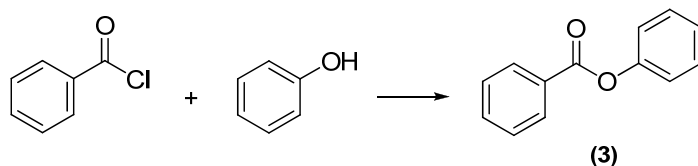
Analysis:



¹ Disconnection



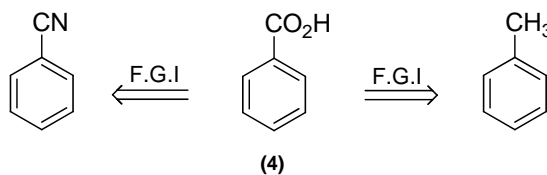
Synthesis:

۲- تبدیل درونی گروه‌های عاملی^۱

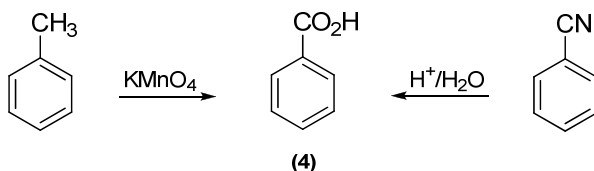
فرآیند تبدیل یک گروه عاملی به گروه عاملی دیگر از طریق واکنش‌هایی نظیر واکنش‌های استخلافی، حذفی، افزایشی و اکسیداسیون یا احیاء را تبدیل درونی گروه‌های عاملی گویند و آن را با نماد F.G.I نمایش می‌دهند. با استفاده از این روش براحتی می‌توان ماهیت یک گروه عاملی را تغییر داد و آن را به یک گروه عاملی دیگر تبدیل نمود.

➡ اضافه کردن گروه عاملی کربوکسیلیک اسید به حلقه‌های آروماتیک دشوار است. با استفاده از اکسیداسیون زنجیره‌های آلکیل دارای حداقل یک هیدروژن بنزیلی و یا هیدرولیز نیتریل‌ها می‌توان این گروه عاملی را تهیه نمود. بنابراین در آنالیز کربوکسیلیک اسید (۴) می‌توان آن را با یک F.G.I به گروه‌های عاملی آلکیل یا نیتریل تبدیل نمود.

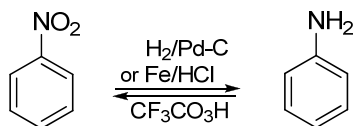
Analysis:



Synthesis:

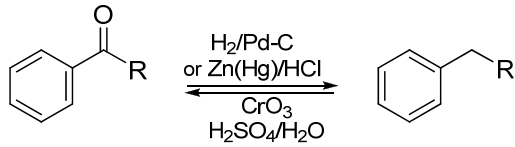


➡ گروه‌های نیترو و آمینو را براحتی می‌توان با استفاده از F.G.I به هم تبدیل نمود.



➡ گروه‌های آسیل و آلکیل متصل به حلقه‌های آروماتیک را نیز می‌توان براحتی با استفاده از F.G.I به هم تبدیل نمود.

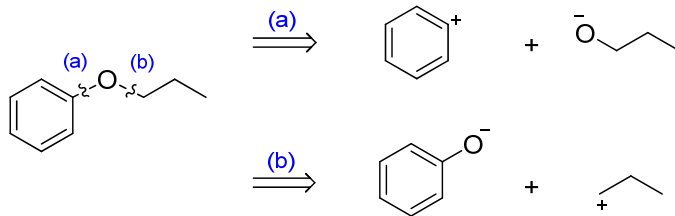
¹ Functional Group Interconversion (F.G.I)



در انتخاب مراکز شکست بایستی نکات زیر را مورد توجه قرار داد.

۱- باید بتوان واکنش معقولی برای معرفها نوشت.

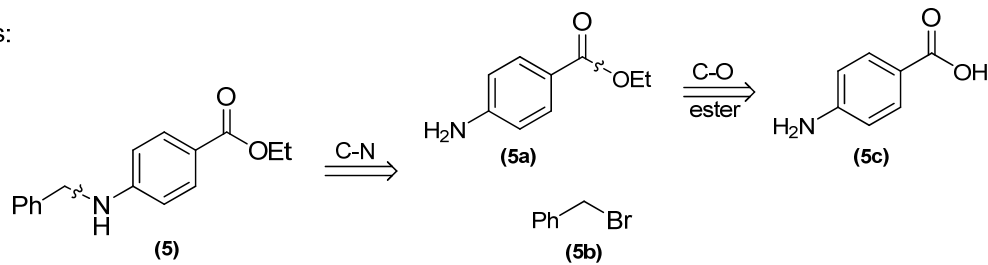
اثر زیر را می‌توان از دو مسیر (a) و (b) گسست. مسیر (a) نامناسب است زیرا نمی‌توان بر اساس سینتن‌های حاصل واکنش معقولی را برای معرفها نوشت. اما مسیر (b) مناسب است زیرا می‌توان بر اساس سینتن‌های حاصل واکنش معقولی را برای معرفها طراحی کرد.



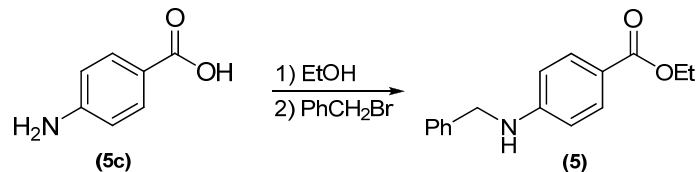
۲- اگر در مولکول هدف هترواتم حضور داشت، بهتر است مجاور هترواتم شکسته شود.

در آنالیز مولکول هدف (۵) اولین و ساده‌ترین گسست پیوند نیتروژن-کربن است. گسست دوم می‌تواند گسست بین اکسیژن-کربن گروه استری باشد.

Analysis:



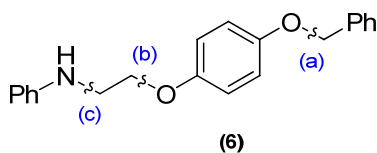
Synthesis:



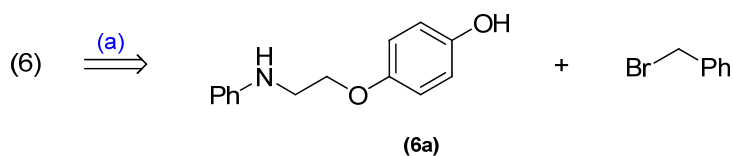
۳- گسست از محل گروه فعال‌تر صورت گیرد تا گروه فعال از ترکیب خارج شده و سپس ادامه مراحل سنتز بدون مشکل انجام گیرد.



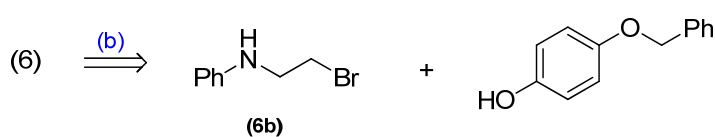
➔ آنالیز گسست مولکول هدف (۶) را می‌توان از سه مسیر انجام داد.



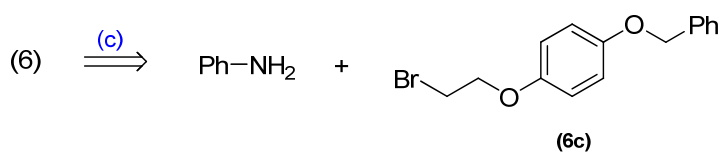
گسست از مسیر (a) نامناسب است زیرا معرف حاصل (۶a) دارای دو هترو اتم فعال است که در مرحله طراحی سنتز دو محصول تشکیل خواهد شد.



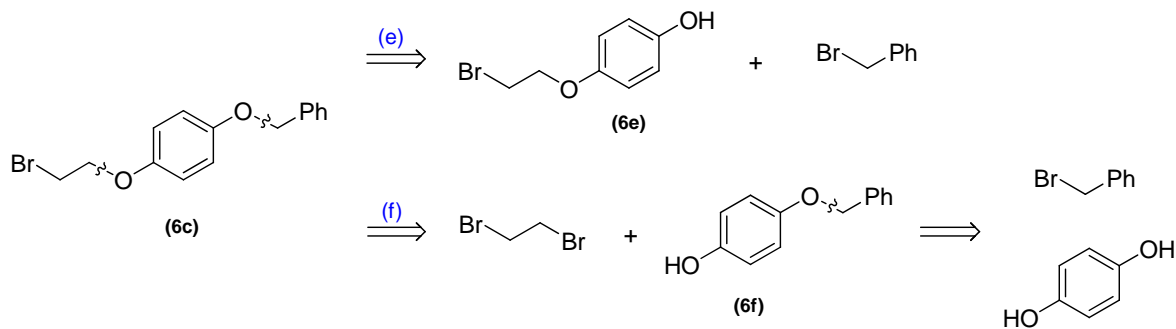
گسست از مسیر (b) نامناسب است زیرا معرف حاصل (۶b) می‌تواند درگیر یک واکنش درون مولکولی شود.



گسست از مسیر (c) مناسب است زیرا معرف حاصل (۶c) با مشکلی برای سنتز مولکول هدف روبرو نیست.



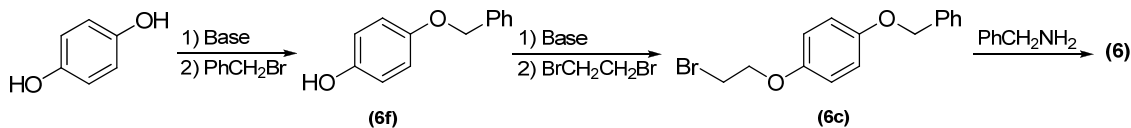
معرف (۶c) را می‌توان از دو مسیر (e) و (f) گسست. مسیر (e) بدلیل احتمال حمله معرف (۶e) به خودش و تشکیل اتر مسیری نامناسب است اما مسیر (f) قطعاتی را میدهد که با هیچ مشکلی برای سنتز مولکول هدف روبرو نیست.





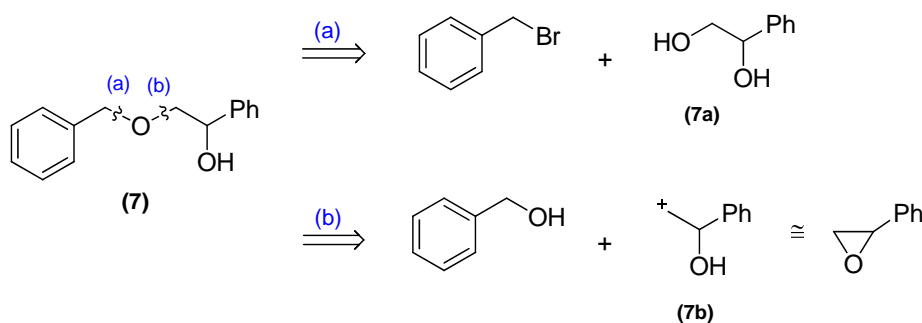
بنابراین براساس آنالیز صورت گرفته، مسیر مناسب سنتز مولکول هدف (۶) بصورت زیر خواهد شد.

Synthesis:



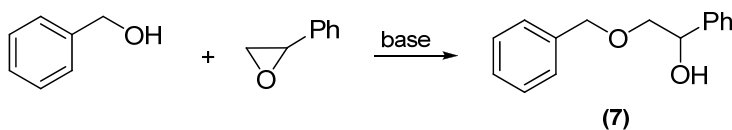
آنالیز گسست اتر (۷) را می‌توان از دومسیر انجام داد. مسیر (a) نامناسب است زیرا این مسیر معرف (۷a) را پدید می‌آورد که دارای دو گروه هیدروکسیل نامتقارن است که مرحله سنتز را با مشکل مواجه خواهد ساخت. اما مسیر (b) مناسب است زیرا قطعات حاصل می‌توانند براحتی مولکول هدف موردنظر را تشکیل دهند.

Analysis:



سینتن (۷b) یک β -هیدروکسی کاتیون است. بهترین معرف برای آن یک حلقه اپوکسید است. حلقه‌های اپوکسید نامتقارن در محیط اسیدی بدلیل تمایل به تشکیل کربوکاتیون پایدارتر از سمت شلوغ تر و در محیط قلیایی از سمت خلوت تر گسسته می‌شوند. بنابراین در نوشتن سنتز مولکول هدف (۷) از شرایط قلیایی برای گسست حلقه اپوکسید موردنظر بایستی استفاده شود.

Synthesis:



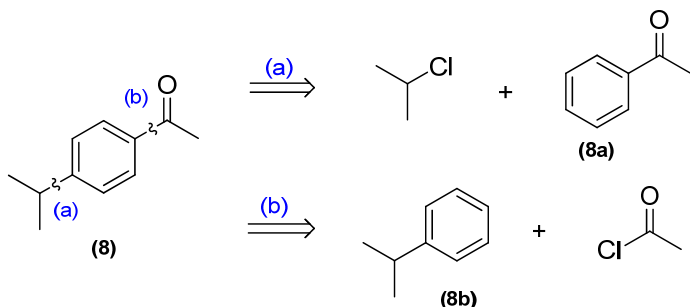
۱.۱. استراتژی سنتزی روی حلقه‌های آروماتیک

ترکیبات آروماتیک بخش بسیار وسیعی از ترکیبات سنتزی را تشکیل می‌دهند. حلقه‌های آروماتیک منبع غنی از الکترون‌اند و در برابر عوامل الکترون‌دوست در واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی شرکت می‌کنند. گروه‌های استخلافی روی حلقه‌ها تعیین کننده جهت‌گیری واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی هستند. گروه‌های الکترون دهنده، الکترون‌دوست‌ها را به موقعیت‌های اورتو و پارا هدایت می‌کنند درحالی‌که گروه‌های الکترون کشنده، هدایت کننده موقعیت متا هستند. در آنالیز سنتز ترکیبات آروماتیک می‌بایستی نکات زیر را مورد توجه قرار داد.

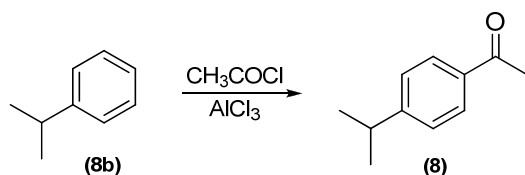
۱- ارتباط بین گروه‌ها را بررسی کرده و گروه‌هایی را جستجو کنید که هدایت کننده موقعیت‌های صحیح‌اند. برای این کار، گروه‌ها را به نوبت قطع کنید و بررسی کنید که واکنش معکوس جهت‌گیری درستی را می‌دهد یا خیر.

➔ مولکول هدف (۸) دارای دو استخلاف دهنده و کشنده روی حلقه است. آنالیز از مسیر (a) نامناسب است زیرا معرف (۸a) دارای یک گروه الکترون کشنده روی حلقه است که هدایت کننده متا است. اما آنالیز از مسیر (b) مناسب است زیرا معرف (۸b) دارای یک گروه الکترون دهنده روی حلقه است که هدایت کننده اورتو-پارا است و می‌تواند مولکول هدف (۸) را تشکیل دهد.

Analysis:



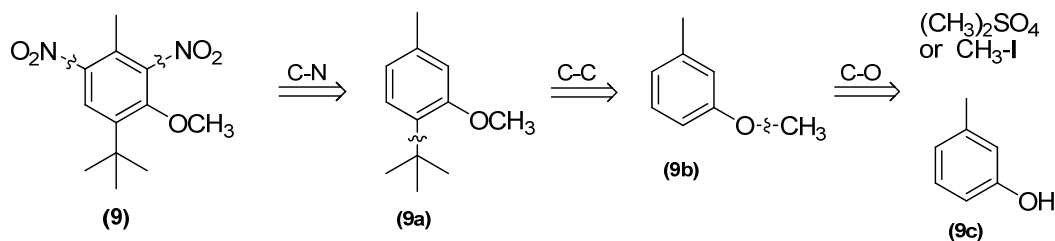
Synthesis:



۲- اگر برای گسستن انتخابی در بین باشد، ابتدا الکترون کشنده‌ترین استخلاف را قطع کنید زیرا استخلاف‌های الکترون کشنده غیرفعال کننده‌اند و در سنتز در آخر اضافه می‌شوند بنابراین در گسستن ابتدا باید آنها را قطع نمود.

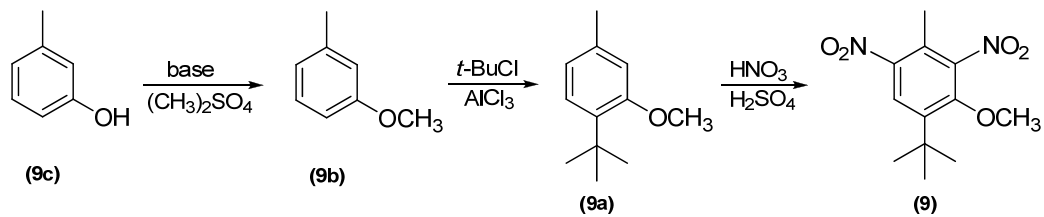
➔ مولکول هدف (۹) دارای گروه‌های استخلافی متعددی است. پس از بررسی ارتباط بین گروه‌ها ابتدا بایستی گروه‌های نیترو را که الکترون کشنده‌ترین گروه‌ها هستند را قطع نمود. معرف (۹a) حاصل را براساس قاعده جهت‌گیری گروه‌ها می‌توان آنالیز نمود. بین گروه‌های متیل و ترشیو بوتیل براساس قاعده جهت‌گیری تنها مجازیم گروه ترشیو بوتیل را قطع نماییم. معرف (۹b) حاصل دارای دو گروه متوکسی و متیل روی حلقه است که جدا کردن آنها از حلقه دشوار است. تنها می‌توان از طریق گسست پیوند کربن-اکسیژن اتری به معرف (۹c) رسید و آنالیز را در همین مرحله متوقف نمود.

Analysis:





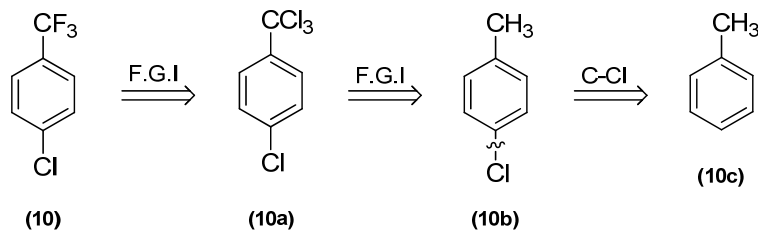
Synthesis:



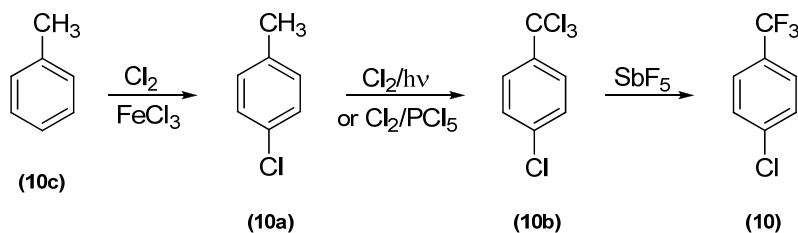
۳- می‌توان با استفاده از FGI‌های مناسب، اثر جهت‌دهندگی گروه‌ها را به نحوه مطلوب تغییر داد. با استفاده از این تکنیک می‌توان گروه‌های الکترون دهنده که هدایت کننده اورتو-پارا هستند و گروه‌های الکترون کشنده که هدایت کننده متا هستند را به هم تبدیل نمود.

➔ مولکول هدف (۱۰) یک مثال مناسب از این دسته است که می‌تواند از طریق تبدیل به گروه‌های عاملی دیگر آنالیز شود.

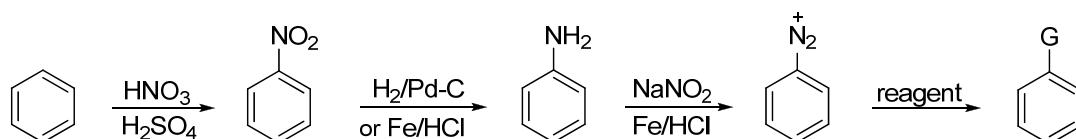
Analysis:



Synthesis:



۴- با استفاده از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی بر روی یک نمک دی آرزونیوم می‌توان بسیاری از گروه‌های عاملی را روی حلقه‌های آروماتیک قرار داد.





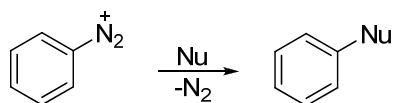
این فرآیند شامل نیتراسیون حلقه‌های آروماتیک و سپس احیاء گروه نیترو به آمینو است. گروه عاملی نیترو در مجاورت نمک نیتريت به یک نمک دی آزونیوم تبدیل می‌شود. نمک‌های دی آزونیوم در مجاورت یک معرف مناسب به یک گروه عاملی جدید تبدیل می‌شوند. مهمترین معرف‌های مورد استفاده برای این تبدیل در جدول ۱ نشان داده شده است.

reagent	G
HBF_4 or NaBF_4	F
CuCN	CN
CuCl	Cl
CuBr	Br
KI	I
$\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ or $\text{H}_2\text{O}/\text{Cu}_2\text{O}$	OH
ROH/H^+	OR
H_3PO_2	H

جدول ۱- معرف‌های مورد استفاده در واکنش جانشینی هسته دوستی نمک‌های دی آزونیوم

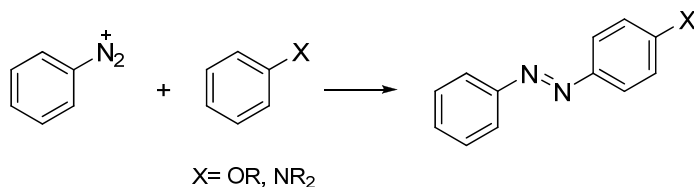
نمک‌های دی آزونیوم دارای دو ویژگی بسیار مهم سنتزی هستند:

۱- بدلیل داشتن یک گروه ترک شونده بسیار خوب (گروه N_2^+) در واکنش‌های جانشینی هسته دوستی شرکت می‌کنند.



$\text{Nu} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CN}, \dots$

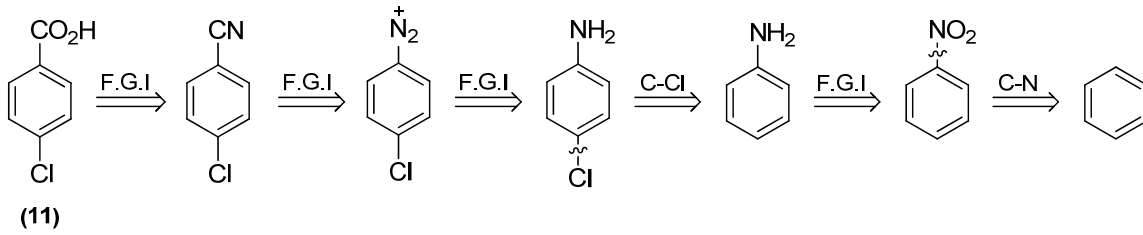
۲- زمانی که در مجاورت یک حلقه آروماتیک غنی از الکترون قرار گیرند بعنوان یک الکتروفیل عمل کرده، به موقعیت پارا حلقه اضافه شده و رنگ‌های آزو را پدید می‌آورند.



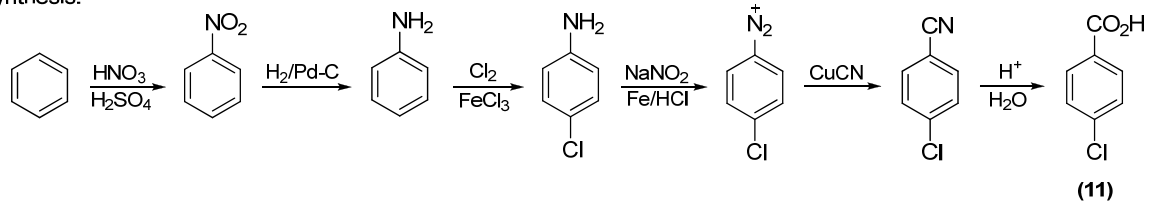
با استفاده از روش نمک دی آزونیوم طرحی برای سنتز مولکول‌های هدف (۱۱)، (۱۲) و (۱۳) ارائه دهید. ➡



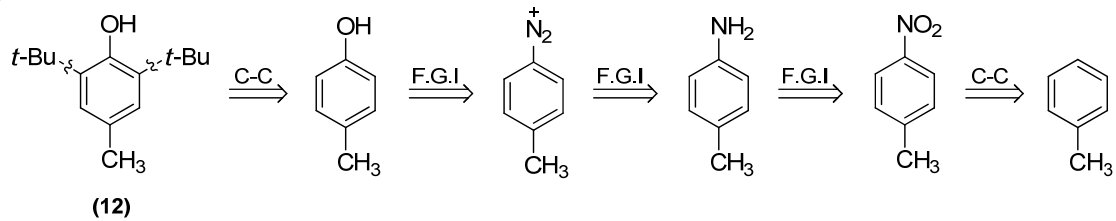
Analysis:



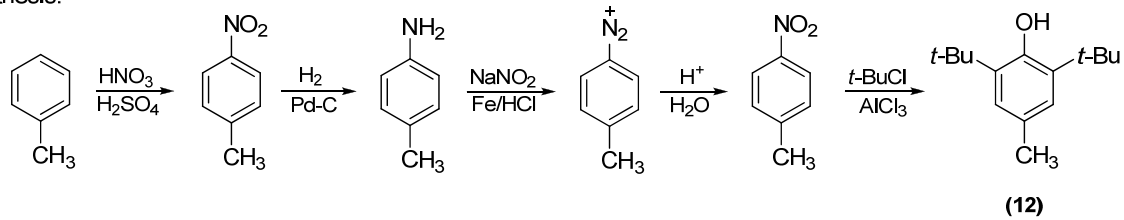
Synthesis:



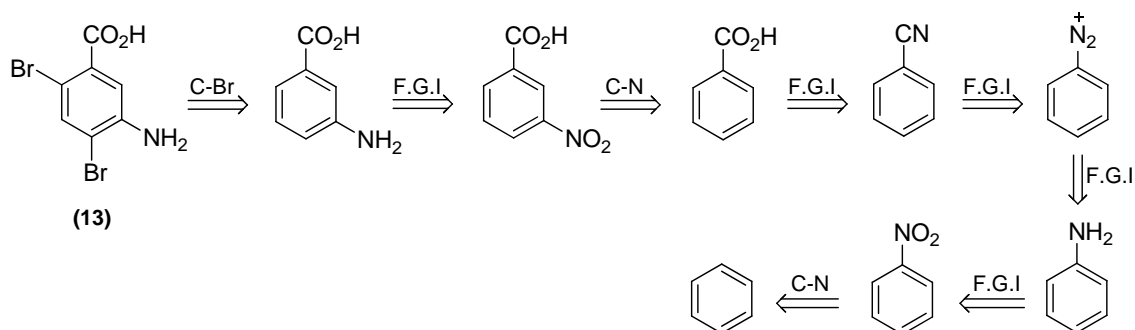
Analysis:



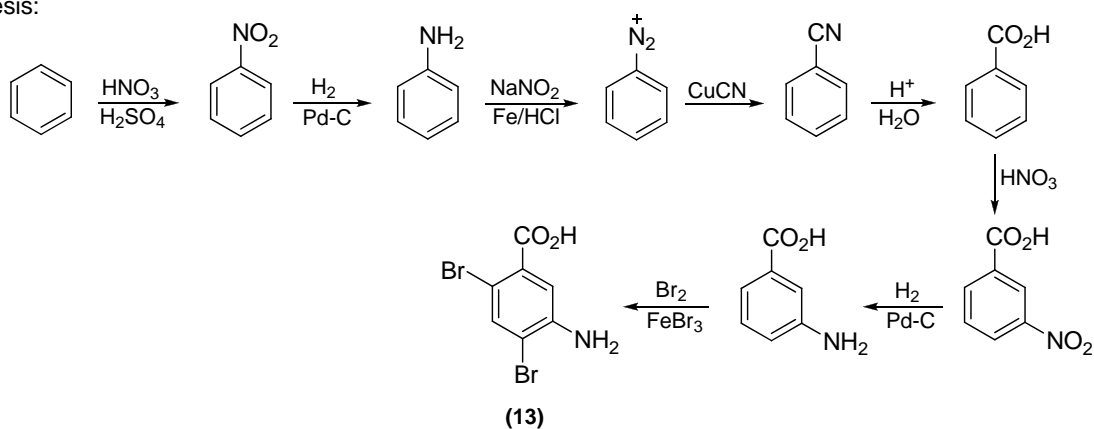
Synthesis:



Analysis:

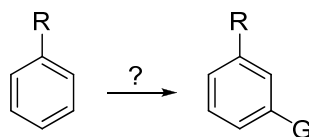


Synthesis:

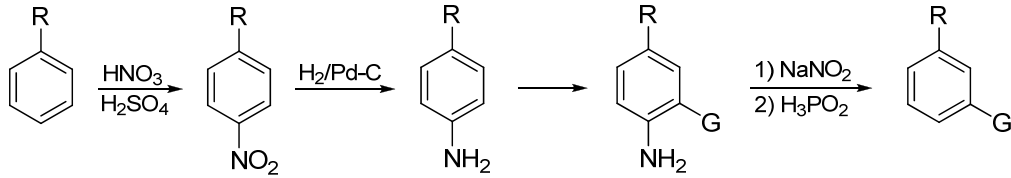


۵- استفاده از گروه آمینوی ساختگی

این روش یک راه حل ویژه برای حل بعضی از مسائل دشوار است. با استفاده از این روش می توان جهت گیری استخلاف ها را هدایت کرده و سپس از طریق تشکیل نمک دیازونیوم و احیاء این گروه را برداشت. کاربرد این روش زمانی است که بر روی حلقه های آروماتیک یک گروه الکترون دهنده ضعیف که هدایت کننده اورتو-پارا است وجود داشته باشد و بخواهیم یک گروه عاملی را به موقعیت متا هدایت کنیم.

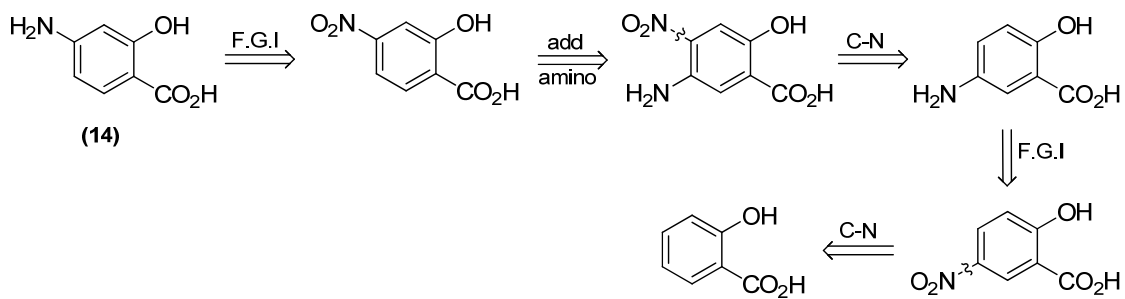


بهترین راه حل برای انجام این کار استفاده از یک گروه آمینو ساختگی است. با استفاده از نیتراسیون و سپس احیاء حلقه های آروماتیک، یک گروه آمینو در موقعیت پارا استخلاف الکترون دهنده قرار می گیرد. از آنجائیکه این گروه آمینو دهنده ی قویتری است، بنابراین جهت گیری توسط این گروه کنترل خواهد شد. پس از اضافه شده استخلاف مورد نظر می توان با استفاده از تبدیل گروه آمینو به یک نمک دی آزونیموم و سپس احیاء، این گروه آمینو را از روی حلقه برداشت.

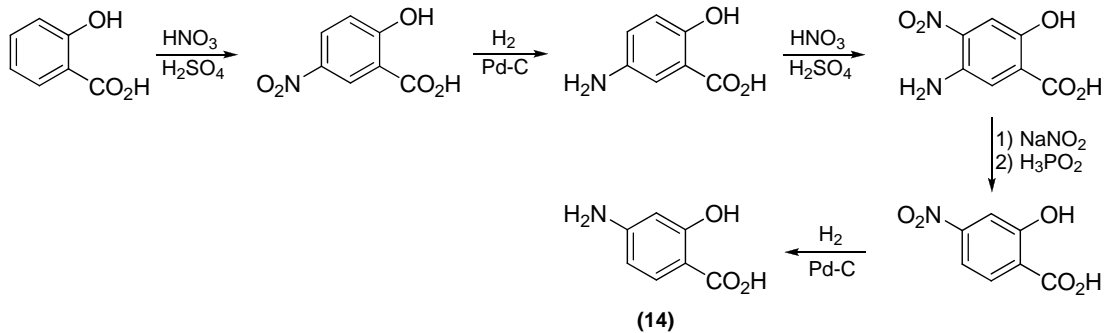


مولکول هدف (۱۴) یک مثال از این دسته است که در آنالیز سنتز آن از یک گروه آمینوی ساختگی برای کنترل جهت گیری گروه‌های استخلافی استفاده شده است.

Analysis:

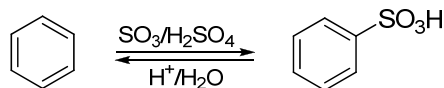


Synthesis:

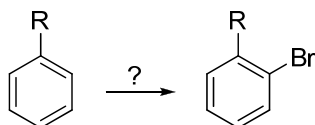


۶- استفاده از فرآیند سولفوناسیون برای کنترل جهت‌گیری استخلاف‌ها

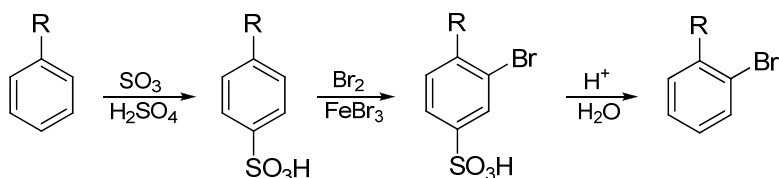
از آنجائیکه فرآیند سولفوناسیون حلقه‌های آروماتیک برگشت‌پذیر است، می‌توان با استفاده از این تکنیک موقعیت‌هایی را که در معرض جانمایی است را اشغال کرد و استخلاف‌ها را به موقعیت‌های دیگر هدایت نمود.



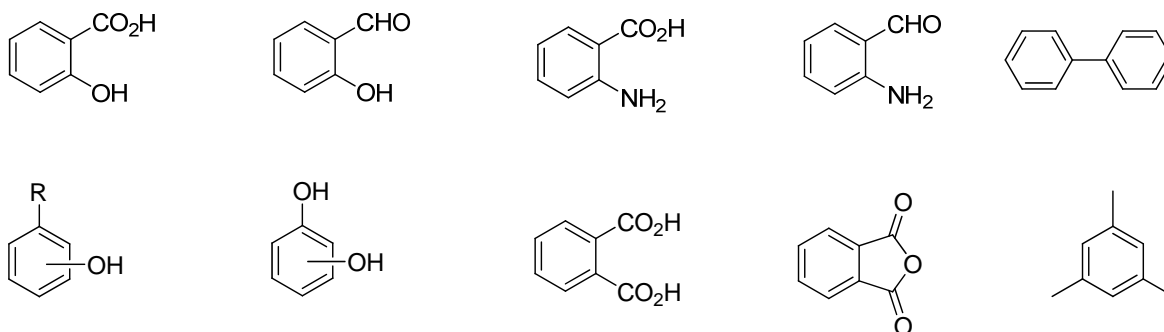
گروه‌های آلکیل روی حلقه‌های آروماتیک هدایت‌کننده اورتو-پارا هستند. یک روش بسیار ساده برای آنه تنها محصول اورتو تشکیل شود استفاده از فرآیند سولفوناسیون حلقه است.



با استفاده از سولفوناسیون میتوان ابتدا موقعیت پارا را اشغال نموده، سپس استخلاف را به موقعیت اورتو هدایت کرده و در نهایت با استفاده از هیدرولیز اسیدی، گروه سولفون را از روی حلقه برداشت.

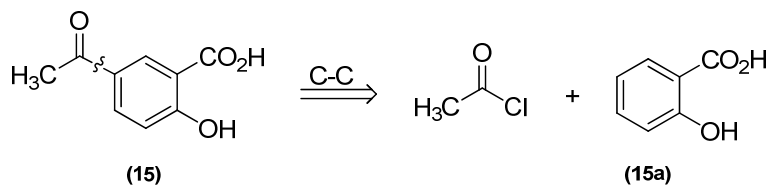


۷- استخلاف‌هایی را که اضافه کردن آنها به حلقه‌های آروماتیک دشوار است را یافته و سعی شود از قطع کردن آنها پرهیز شود. بهتر است سنتز را طوری جهت‌گیری کنیم که از مواد اولیه‌ای که شامل این استخلاف‌ها هستند و ترکیباتی که در دسترس‌اند استفاده کنیم نظیر ترکیبات زیر:



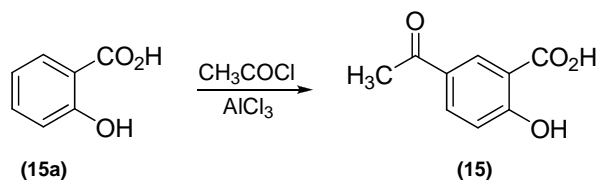
➡ در آنالیز سنتز مولکول هدف (۱۵) به معرف (۱۵a) خواهیم رسید که از آنجائیکه جزء مواد اولیه ارزان قیمت و در دسترس است می‌توان سنتز را در همین مرحله متوقف نمود.

Analysis:

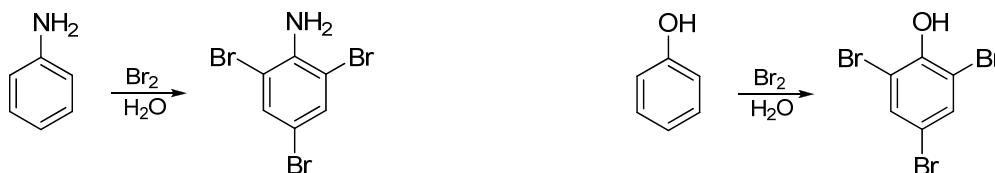




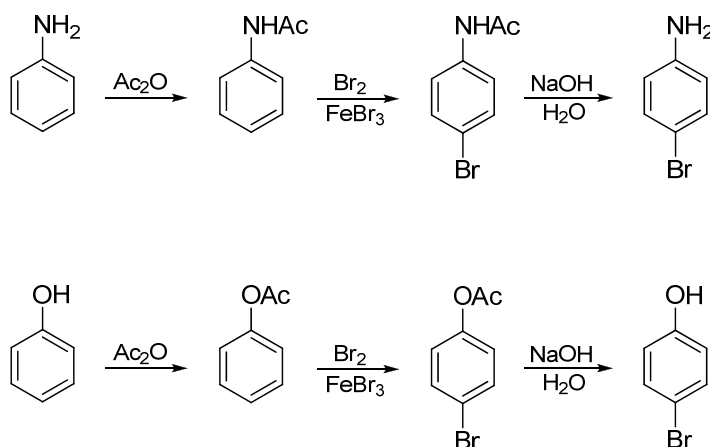
Synthesis:



استخلاف‌های آمینو و هیدروکسی روی حلقه‌های آروماتیک بشدت فعالیت حلقه‌ها را افزایش داده و واکنش‌های پلی استخلافی را منجر می‌شوند.



یکی از راه‌های کنترل این واکنش‌ها بمنظور ممانعت از پلی استخلاف شدن استفاده از حلال‌های غیر قطبی نظیر کربن دی سولفید و نیز دماهای پائین است. اما یکی از راه‌های سنتزی بسیار مفید کاهش فعالیت این گروه هاست. این کار را با استفاده از آسیلاسیون برگشت پذیر این گروه انجام می‌دهند.



۲.۱. فرمیلاسیون حلقه‌های آروماتیک

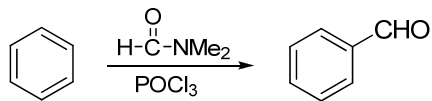
بنظر می‌رسد آسیلاسیون فریدل-کرافتس حلقه‌های آروماتیک با استفاده از فرمیل کلرید روش مناسبی برای فرمیلاسیون و سنتز آلدهیدهای آروماتیک باشد اما از آنجائیکه فرمیل کلرید وجود خارجی ندارد از روش‌های زیر استفاده می‌شود.

۱- فرمیلاسیون ویلزمایر-هاک^۱

^۱ Vilsmeier- Haack formylation

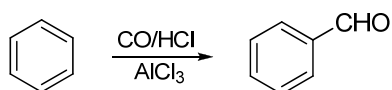


در این روش با استفاده از دی متیل فرمامید و فسفراکسی کلرید برای سنتز آلدهیدهای آروماتیک استفاده می‌شود.



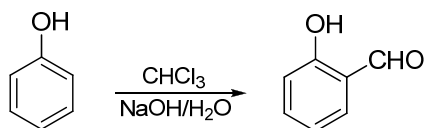
۲- فرمیلاسیون گاترمن-کوخ^۱

در این روش از مونوکسیدکربن-هیدروژن کلرید استفاده می‌شود که بصورت درجا^۲ تشکیل فرمیل کلرید می‌دهند که در حضور یک اسید لویس نظیر آلومینیوم تری کلرید فرمیلاسیون صورت گرفته و آلدهید آروماتیک تهیه می‌گردد.



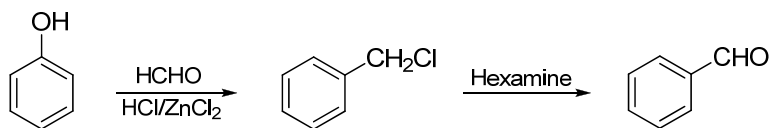
۳- واکنش رایمر-تایمن^۳

این واکنش روشی برای اورتو-فرمیلاسیون فنول ها است. معرف این واکنش کلروفورم در حضور یک باز قوی نظیر سود یا پتاسیم ترشیو بوتوکسید است. واکنش از طریق تشکیل دی کلرو کاربن پیش می‌رود.



۴- کلرومتیلاسیون و سپس اکسیداسیون

در این روش ابتدا کلرومتیلاسیون حلقه‌های آروماتیک با استفاده از فرمالدهید، هیدروژن کلرید و دی کلروزینک صورت گرفته و سپس با استفاده از یک اکسنده نظیر هگزامین آلدهید آروماتیک سنتز می‌گردد.



¹ Gattermann-Koch formylation

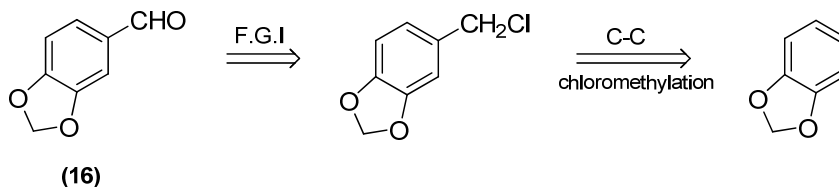
² In-situ

³ Reimer-Tiemann reaction

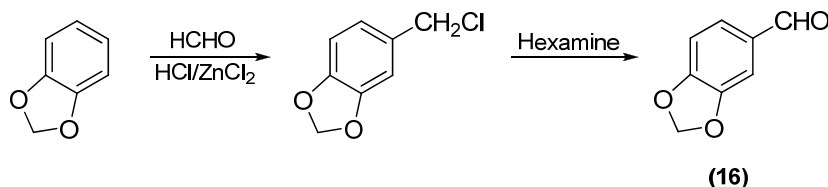


آلدهید (۱۶) را می‌توان با استفاده از یک F.G.I به یک استخلاف کلرومتیل تبدیل و سپس از طریق گسست کربن-کربن آنالیز نمود.

Analysis:

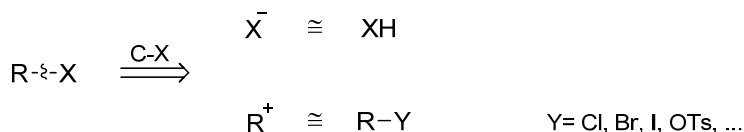


Synthesis:



۳,۱. گسستن‌های تک‌گروهی، کربن-هترواتم

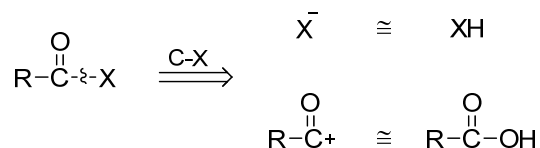
گسست تک‌گروهی روش اساسی در طراحی سنتز به شمار می‌آید. این نوع گسستن‌ها از نوع C-X اند که در آن کربن به یک هترواتم X متصل است. واکنش‌های مربوطه غالباً یونی بوده و در آنها هترواتم‌های نوکلئوفیلی نظیر الکل‌ها، آمین‌ها و تیول‌ها نقش دارند بنابراین عمل گسستن یک سینتن کاتیونی R^+ و یک سینتن آنیونی X^- را خواهد داد:



از جمله مهمترین ترکیباتی که دارای پیوند کربن-هترواتم هستند و از گسست تک‌گروهی برای طراحی سنتز آنها می‌توان استفاده نمود می‌توان به مشتقات کربوکسیلیک‌اسیدها، آلکیل‌هالیدها، اترها، تیواترها و سولفیدها اشاره کرد.

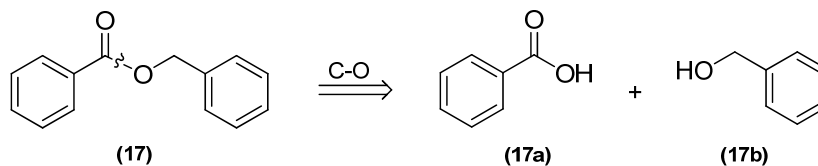
۱,۳,۱. مشتقات کربوکسیلیک‌اسیدها

در گسستن این دسته از ترکیبات همواره پیوند بین کربن گروه کربونیل و هترواتم را بعنوان نخستین گسست انتخاب می‌کنیم. معرف مناسب برای سینتن آنیونی فرم پروتونه شده آن است. سینتن کاتیونی یک کاتیون آسیلینیوم است که بهترین معرف برای آن کربوکسیلیک‌اسید مربوطه است.



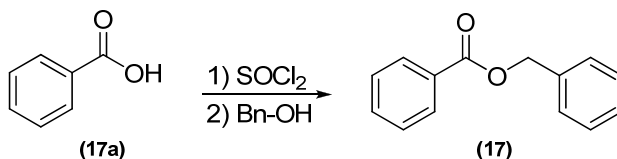
استر (۱۷) یکی از مشتقات کربوکسیلیک اسیدهاست که می‌توان از آنالیز گسست پیوند کربن-هترواتم تک گروهی برای آنالیز سنتز آن استفاده نمود. قطعات حاصل بنزوئیک اسید (۱۷a) و بنزیل الکل (۱۷b) است که از طریق فرآیند استری شدن^۱ مولکول هدف را پدید می‌آورند.

Analysis:

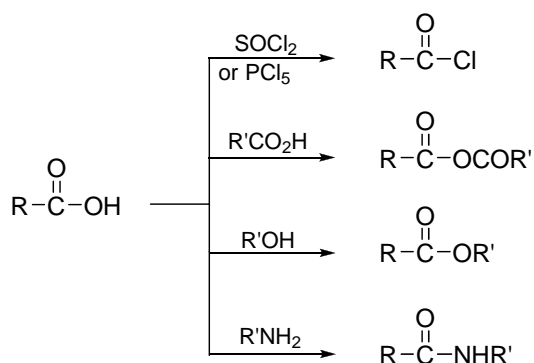


از آنجائیکه کربوکسیلیک اسیدها دارای یک گروه ترک شونده نامناسباند در نوشتن سنتز بایستی ابتدا آنها را به یک گروه ترک شونده مناسب تبدیل نمود.

Synthesis:



مشتقات کربوکسیلیک اسیدها را می‌توان از کربوکسیلیک اسیدهای مربوطه تحت شرایط زیر تهیه نمود.



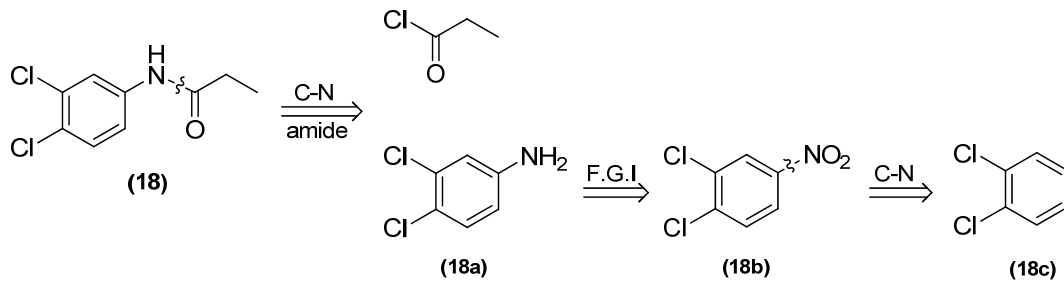
در بین مشتقات کربوکسیلیک اسیدها، آسیل هالیدها فعال‌ترین و آمیدها پایدارترین ترکیبات هستند.

از آنالیز گسست پیوند کربن-هترواتم تک گروهی برای آنالیز سنتز آمید (۱۸) می‌توان استفاده نمود. آمین (۱۸a) حاصل را براساس استراتژی سنتز ترکیبات آروماتیک به ترکیبات ساده‌تر آنالیز نمود.

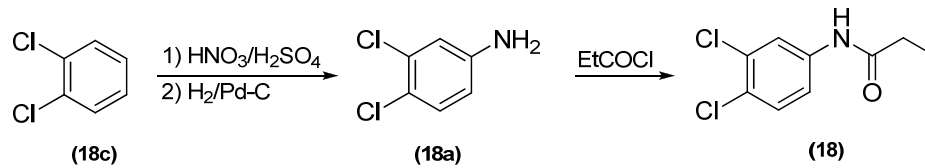
¹ Esterification



Analysis:

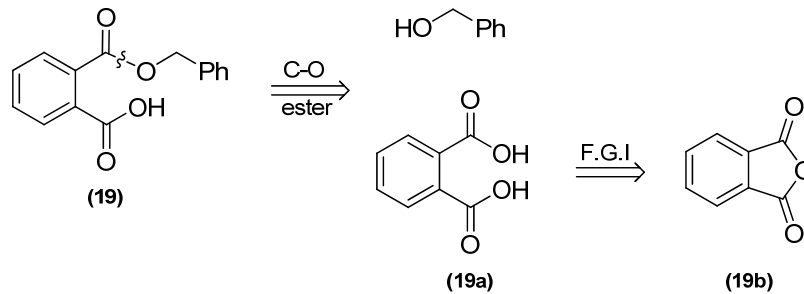


Synthesis:

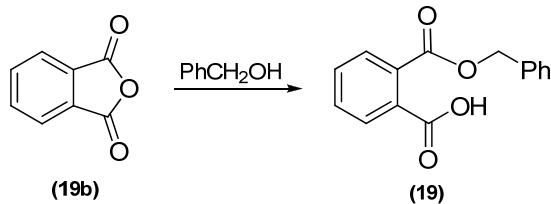


مولکول هدف (19) را براساس آنالیز گسست پیوند کربن-هترواتم می‌توان آنالیز نمود. فتالیک اسید (19a) را می‌توان به فتالیک انیدرید (19b) تبدیل نمود.

Analysis:



Synthesis:

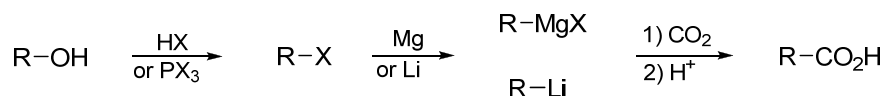


۲.۳.۱. کربوکسیلیک اسیدها

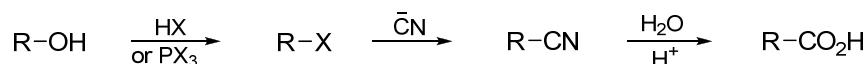
یکی از عمومی‌ترین روش‌های تهیه کربوکسیلیک اسیدها هیدرولیز مشتقات کربوکسیلیک اسیدهاست. علاوه بر این روش بطور کلی کربوکسیلیک اسیدها را می‌توان به یکی از سه طریق زیر تهیه نمود.



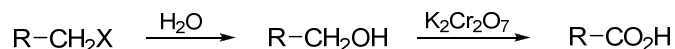
۱- واکنش ترکیبات آلی فلزی با کربن دی اکسید



۲- هیدرولیز نیتریلها

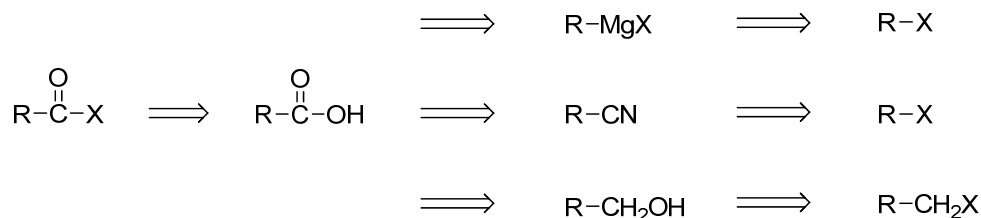


۳- اکسیداسیون الکل‌های نوع اول

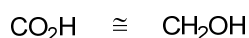


نکته قابل توجه در همگی این روش‌ها این است که از الکل‌ها و آلکیل‌هالیدها برای سنتز کربوکسیلیک اسیدها می‌توان استفاده نمود. از آنجائیکه این ترکیبات به سهولت در دسترس‌اند بنابراین این روش‌ها، روش‌های سنتزی مناسبی برای تهیه کربوکسیلیک اسیدها بشمار می‌آیند.

باتوجه به مطالب فوق، آنالیز سنتز کربوکسیلیک اسیدها را برطبق زیر می‌توان به سمت تهیه ترکیبات فوق‌الذکر هدایت نمود.



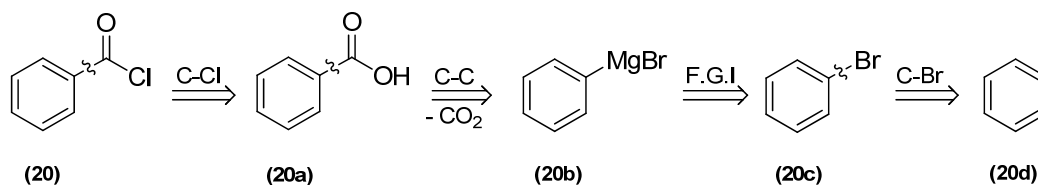
نکته: یک گروه عاملی کربوکسیلیک اسید معادل یک گروه هیدروکسی متیل است.



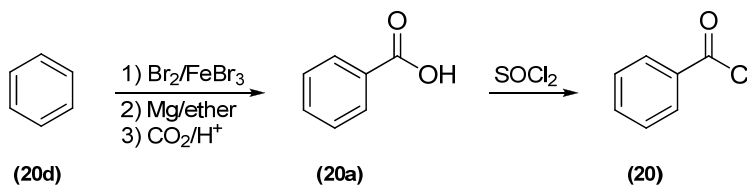
بنزوئیل کلرید (۲۰) یک ترکیب بارزش در شیمی سنتزی است که در تولید رنگ‌ها، عطرها، مواد دارویی و رزین‌ها کاربرد دارد. در آنالیز آن می‌توان در ابتدا با استفاده از گسست پیوند کربن-کلر آن را به بنزوئیک اسید (۲۰a) تبدیل نمود. حال بنزوئیک اسید را می‌توان به یکی از سه طریق ذکر شده برای تهیه کربوکسیلیک اسیدها آنالیز نمود.



Analysis:



Synthesis:



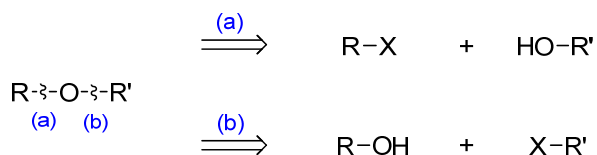
۱،۳،۳،۱ اترها

ساده‌ترین روش تهیه اترها واکنش یک الکل با یک آلکیل هالید است. این واکنش به سنتز اتر ویلیامسون معروف است.



هرچه آلکیل هالید دارای ممانعت فضایی کمتر و گروه ترک‌شونده‌ی بهتری باشد این واکنش راحت‌تر اتفاق می‌افتد. بهترین آلکیل هالیدها برای این واکنش سیستم‌های آلیلی و بنزیلی‌اند. بنابراین در آنالیز سنتز اترها بایستی گسست را طوری انتخاب کرد که سینتن کاتیونی یک آلکیل هالید با ممانعت فضایی کم باشد.

اترهای آلیفاتیک را می‌توان از هر سمتی گسست. هر سمتی که آلکیل هالید مربوطه دارای ممانعت فضایی کمتری باشد مطلوب‌تر است.



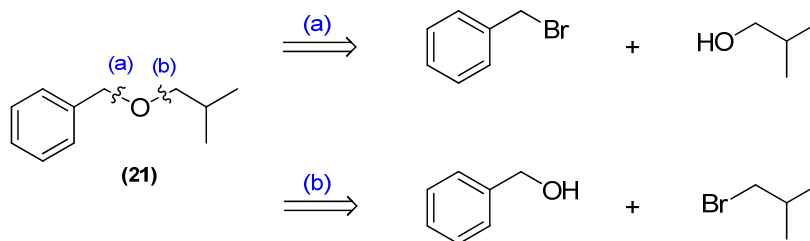
اترهای آروماتیک که به یک گروه آلکوکسی متصل‌اند را تنها می‌توان از هر سمت گروه آلکیل گسست.



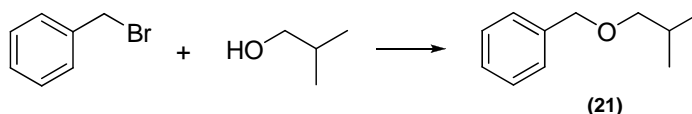
⚡ اتر (۲۱) را می‌توان از دو مسیر (a) و (b) گسست. مسیر (a) مناسب‌تر است زیرا به بنزیل برمی‌رسد که برای سنتز اتر ویلیامسون مناسب‌تر است.



Analysis:

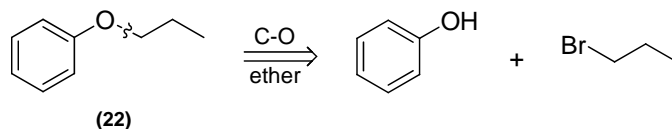


Synthesis:

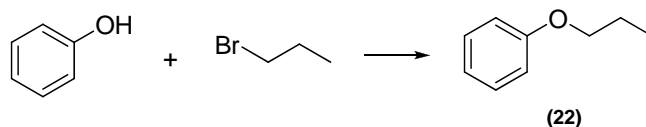


اتر (۲۲) را تنها می‌توان از سمت استخلاف آلیفاتیک گسست. حاصل این گسست یک فنول و پروپیل برمید است.

Analysis:



Synthesis:



۴،۳،۱. تیواترها

تیواترها یا سولفیدها آنالوگ‌های گوگردی اترها هستند که از طریق یک فرآیند مشابه به سنتز اترها از طریق واکنش آلکیل هالیدها و تیول‌ها تهیه می‌گردند.



بنابراین در آنالیز سنتز آنها دقیقاً همچون اترها از سمتی با ممانعت فضایی کمتر گسست انجام می‌گیرد.

