

فصل اول

استفاده از زوج یونها در سنتز ترکیبات آلی

۱-۱ مقدمه

تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-هترو اتم در سنتز مواد آلی دارای اهمیت زیادی است. در دهه‌های گذشته واکنش‌های زیادی از قبیل واکنش‌های رادیکالی، قطبی و پری سیکلی برای تشکیل پیوند، گزارش شده است. در این میان واکنش‌های حلقه زایی دو قطبی ابزار قدرتمندی برای تشکیل پیوند و سنتز ترکیبات هتروسیکل است. ترکیبات هتروسیکل طبقه ی مهمی از مولکولهای آلیاند که معمولا در ترکیبات طبیعی یافت میشوند و از نظر فعالیت های بیولوژیکی و دارویی با اهمیت میباشند [۱].

واکنش‌های حلقه زایی واکنش‌های همزمانی هستند که از یک حالت گذار حلقوی پیش رفته و منجر به تشکیل دو پیوند سیگما میشوند.

در سالهای اخیر واکنش‌های حلقه زایی $3+1$ دو قطبی و $4+1$ دو قطبی به ترتیب برای سنتز ترکیبات هتروسیکل پنج و شش عضوی مورد بررسی قرار گرفته است. واکنش‌های حلقه زایی $3+1$ دو قطبی و $4+1$ دو قطبی از اتصال زوج یون به یک سیستم غیر اشباع که به عنوان یک دو قطبی دوست عمل میکند، ایجاد می - شود. گونه‌های دو قطبی یا زوج یونها معمولا حاصل افزایش شماری از نوکلئوفیلها مانند تری فنیل فسفین، ایزوسیانید، آمین نوع سوم و هتروسیکل های نیتروژن دار به سیستمهایی از قبیل آلکن، آلکین، و ترکیبات دی آزا میباشند (شمای ۱-۱).

زوج یونها بر اساس واکنش پذیری متفاوتشان به سه دسته تقسیم می شوند:

دسته اول شامل واکنشهای حلقه زایی ۱و۴ دو قطبی هستند که دسته وسیعی از ترکیبات حلقوی شش عضوی

را ایجاد میکنند . دسته دوم که نسبت به دسته اول واکنش های محدودی را شامل میشوند واکنشهای حلقه

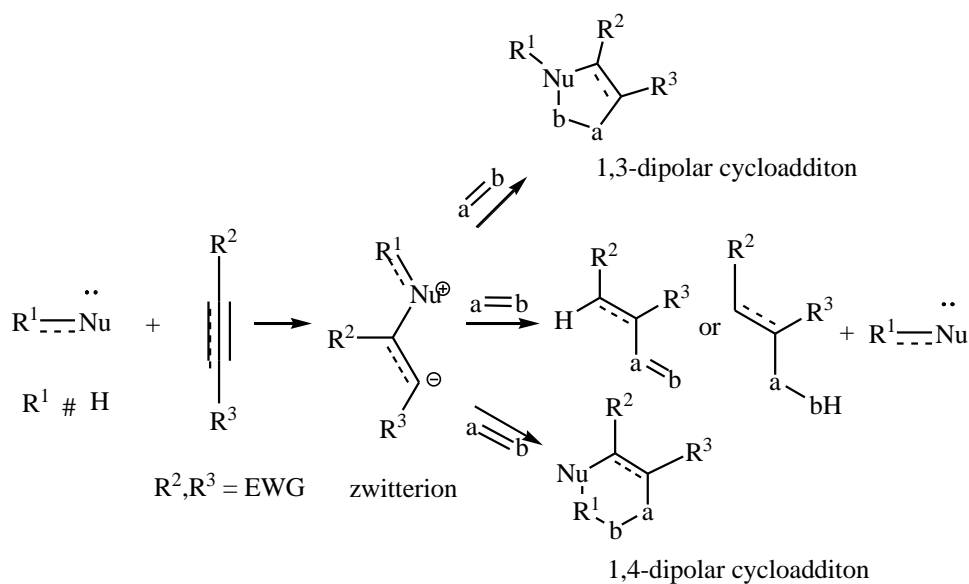
زایی ۱و۳ دو قطبی هستند که حلقه های پنج عضوی را به وجود میآورند. این دو گروه به خاطر حضور

نوکلئوفیل در محصول پایانی جزء واکنشهای چند جزئی^۱ به حساب میآیند.

دسته سوم واکنشهایی هستند که در طی مسیر، نوکلئوفیل حذف میشود و جزء واکنشهای ارگانو کاتالیست

دسته بندی میشوند و در سنتز ترکیبات دارای اهمیت فراوانی هستند (شمای ۱-۱). در ادامه این فصل مثال -

هایی در رابطه با این سه دسته مورد بررسی قرار گرفته است.



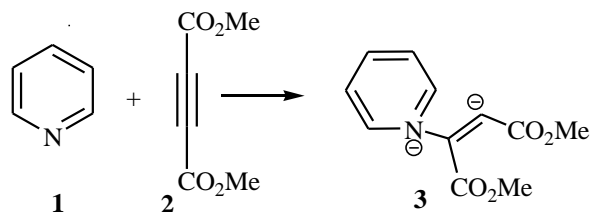
(شمای ۱-۱)

¹ Multi component reaction

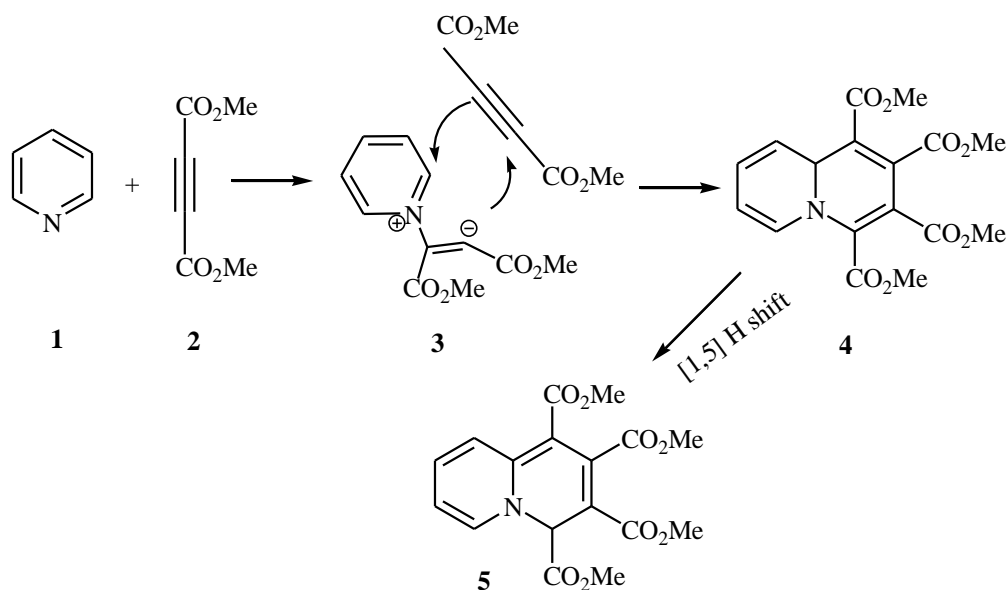
۲-۱ واکنش پذیری زوج یون حاصل از هتروسیکل های نیتروژن دار و استرهای استیلنی

۱-۲-۱ تشکیل زوج یون حاصل از پیریدین و دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (DAMD)

اولین زوج یون حاصل از پیریدین و DAMD، در سال ۱۹۳۲ توسط دیلز و آلد^۲ شناسایی شد. [۲] (شمای ۱-۲).



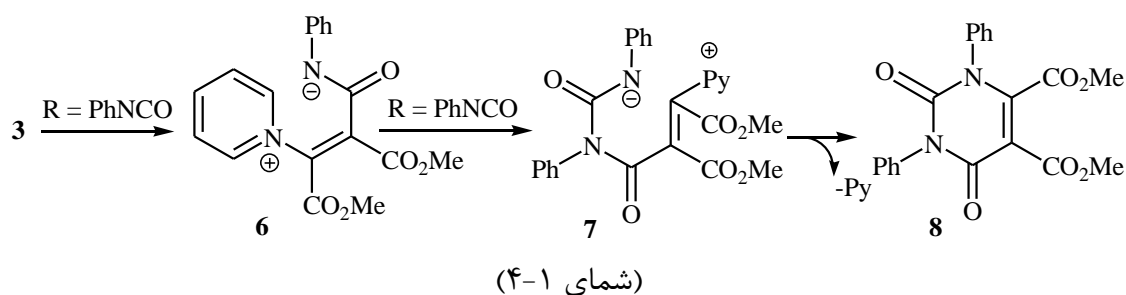
سه دهه بعد آچسون^۳ و همکارانش با استفاده از این حد واسط و افزودن آن به DAMD، ۴H-کینولایزین را سنتز کردند. این محصول دارای خواص بیولوژیکی فراوانی است [۳] (شمای ۳-۱).



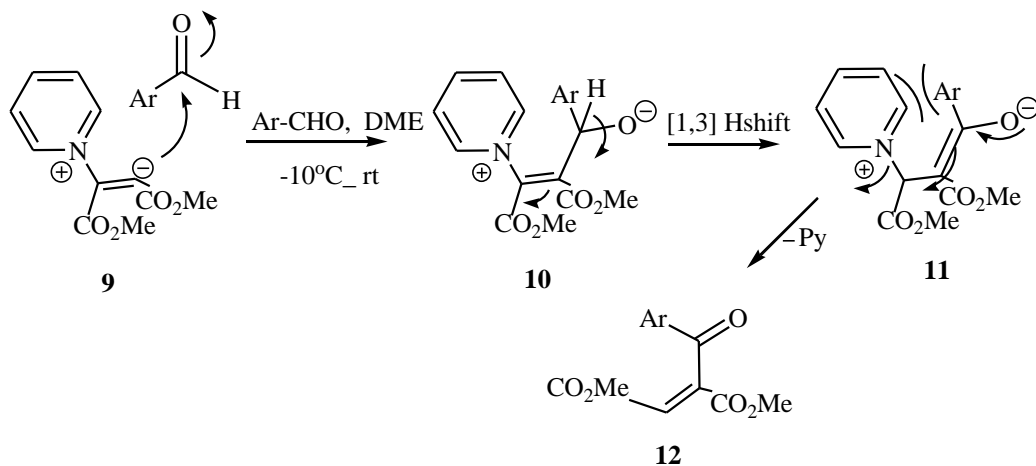
² Diels & Alder

³ Achosen

یکی از واکنشهایی که پیریدین در آن نقش کاتالیزوری دارد واکنشی است که هوسژن^۴ انجام داده است. وی با استفاده از زوج یون ۳ و واکنش آن با فنیل ایزوسیانات موفق به سنتز مشتقات پیریمیدین دی آن شده است. [۴] (شمای ۴-۱).



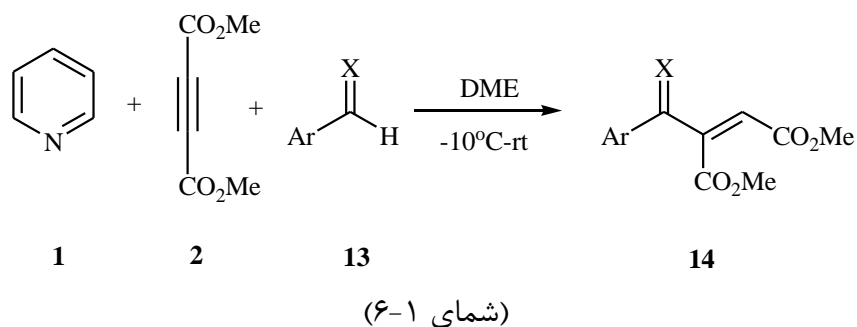
از سری واکنشهای دسته سوم میتوان به سنتز مشتقات بنزیل فومارات با استفاده از زوج یون ۳ و آلدئیدهای دارای استخلاف الکترون کشنده و الکترون دهنده اشاره کرد که توسط نایر^۵ انجام شده است. در این واکنش به خاطر ممانعت فضایی ایجاد شده بین آریل و حلقه پیریدین، پیریدین از ترکیب پایانی حذف میشود [۵] (شمای ۵-۱).



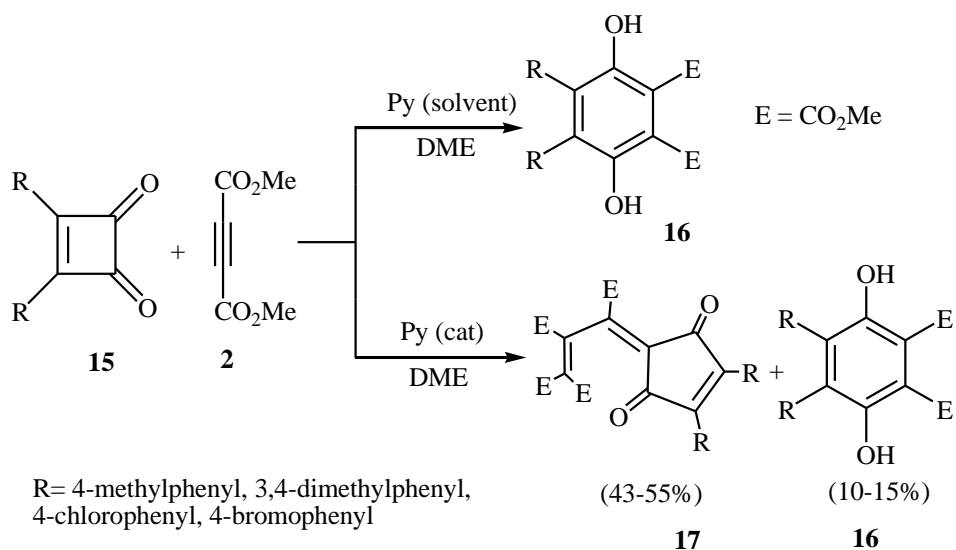
⁴Huisgen

⁵Nair

نایر و همکارانش زوج یون ۳ را توسط *N*-توسیل ایمین و الفین های فعال بدام انداختند و مشتقات بوتادیان را در شرایط ملایم تهیه کردند. لازم به ذکر است در این واکنش از پیریدین به مقدار کاتالیزوری استفاده شده است [۶] (شمای ۱-۶).

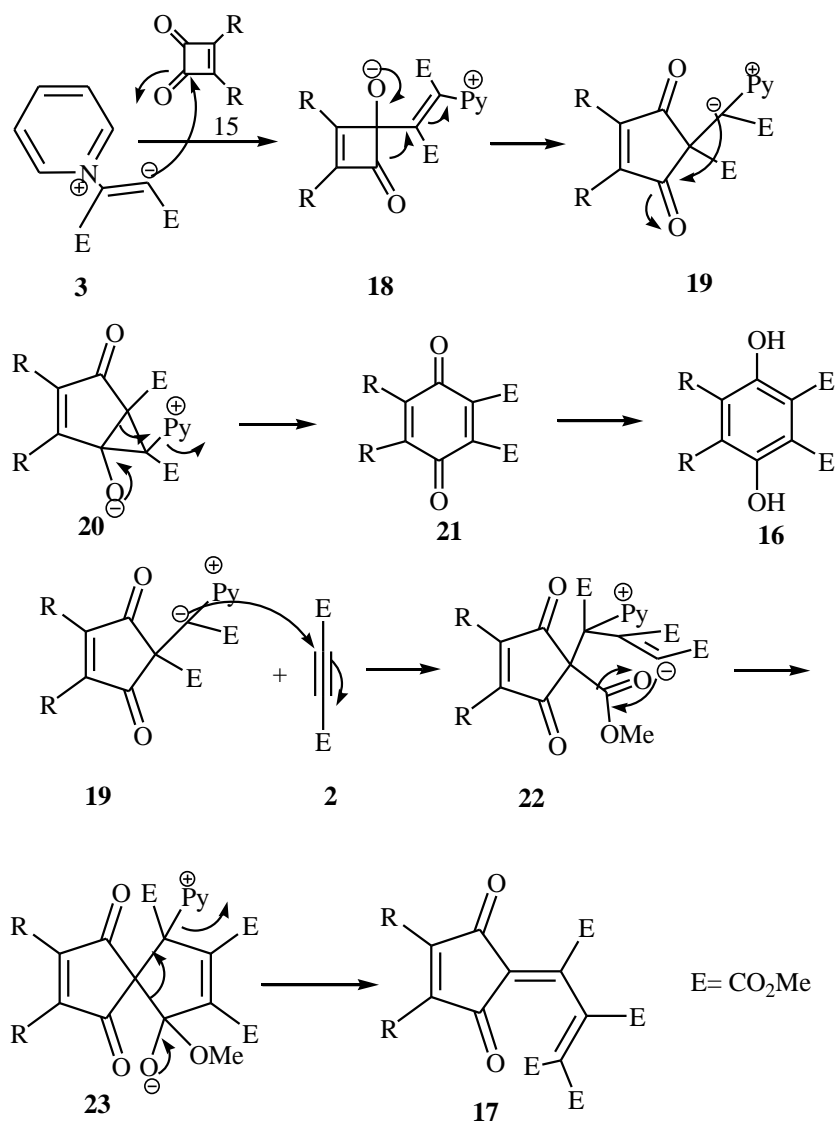


همچنین به مشاهدات جالبی در رابطه با واکنش پذیری بوتادی آن های استخلاف دار و زوج یون ۳ دست یافت. وقتی از پیریدین به عنوان حلال استفاده کرد محصول یک ترکیب پر استخلاف بنزنی بود اما هنگامی که به مقدار کاتالیزوری از آن استفاده شد محصول اصلی سیکلو پنتادی آن پر استخلاف بود، البته ترکیب پر استخلاف بنزن به مقدار جزئی ایجاد شده است [۷] (شمای ۱-۷).



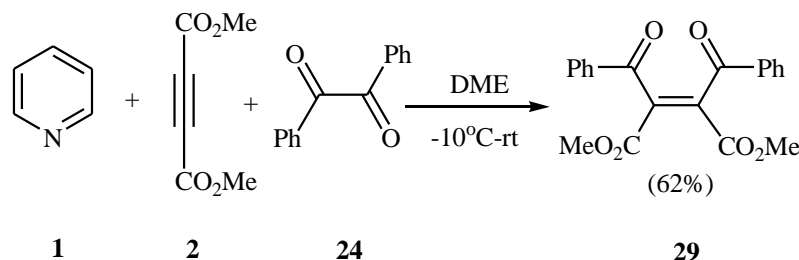
R= 4-methylphenyl, 3,4-dimethylphenyl,
4-chlorophenyl, 4-bromophenyl

مکانیسم پیشنهادی توسط نایر نشان میدهد که حد واسط ۱۹ میتواند از دو طریق واکنش را پیش ببرد، به این صورت که اگر در محیط واکنش DMAD به مقدار اضافی وجود داشته باشد محصول ۱۷ تشکیل میشود، در حالیکه در صورت نبود مقادیر اضافی از آن، واکنش با عبور از حد واسط دارای حلقه سه ضلعی (۲۰) منجر به ایجاد حلقه پر استخلاف بنزنی میشود (شمای ۸-۱).

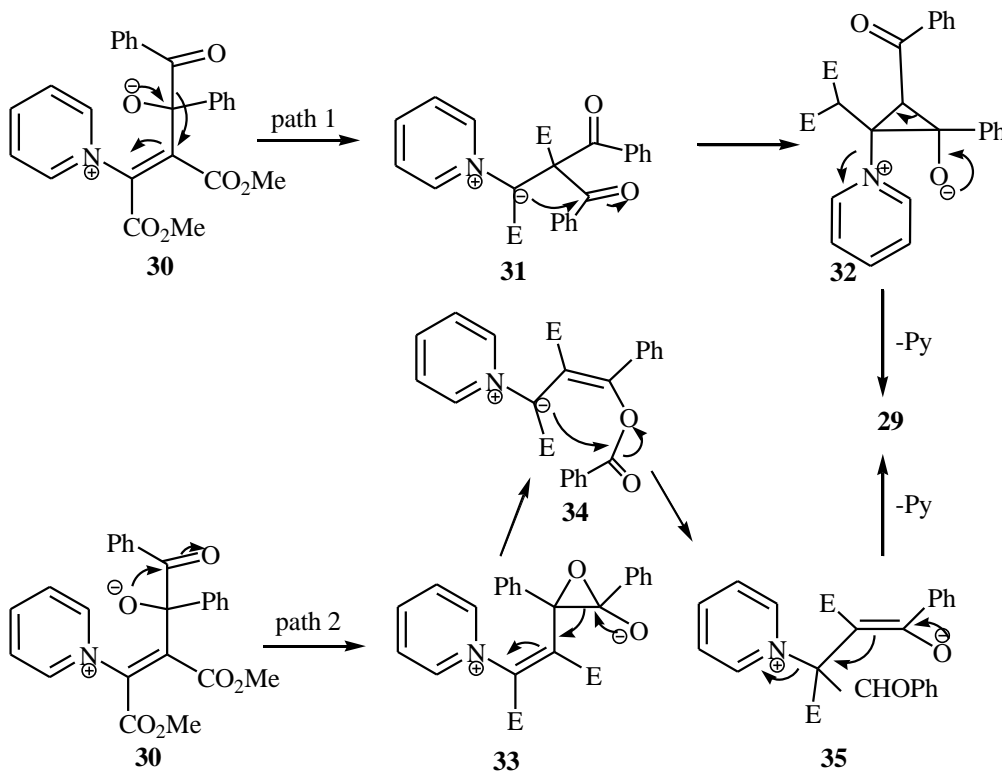


(شمای ۸-۱)

در بررسیهای بیشتری که توسط نایر انجام گرفت، نشان داده شد که محصول واکنش زوج یون ۳ با ۱،۲-دی-کربونیل‌های بنزیلی و غیر بنزیلی متفاوت است. در محصول حاصل از ۱،۲-دی کربونیل‌های بنزیلی، پیریدین حضور ندارد و به عنوان کاتالیزور عمل کرده است [۸] (شماي ۹-۱). مکانیسم پیشنهادی که شامل دو روش میباشد در شماي ۱۰-۱ نشان داده شده است. در روش اول محصول ۲۹ از یک حد واسط سیکلو پروپان عبور کرده در حالیکه در روش دوم محصول از نوآرایی یک حد واسط اپوکسید ایجاد شده است.

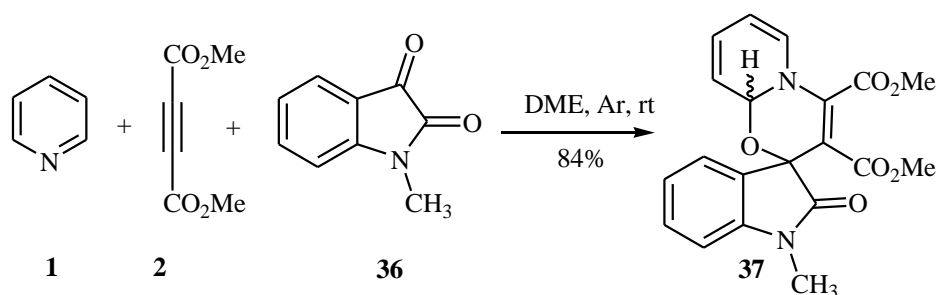


(شماي ۹-۱)



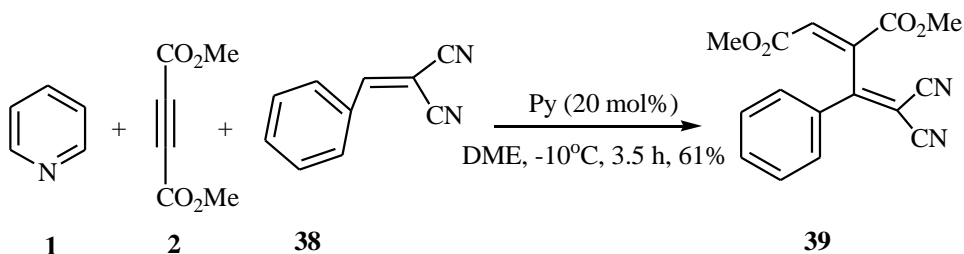
(شماي ۱۰-۱)

ترکیبات اسپایرو طبقه ی مهمی از ترکیبات آلی میباشند که در ساختار ترکیبات طبیعی یافت میشوند. سنتز این ترکیبات به خاطر فعالیت های بیولوژیکی و دارویی از قبیل ضد تشنج، ضد تومور و غیره بسیار مورد توجه قرار گرفته است. یک روش سنتزی تک مرحله ای برای تهیه ترکیبات اسپایرو، استفاده از واکنش ایزاتین با زوج یون پیریدین و DAMD میباشد که در دمای محیط و حلال دی متیل اتر ارائه شده است [۹] (شمای ۱-۱۱).



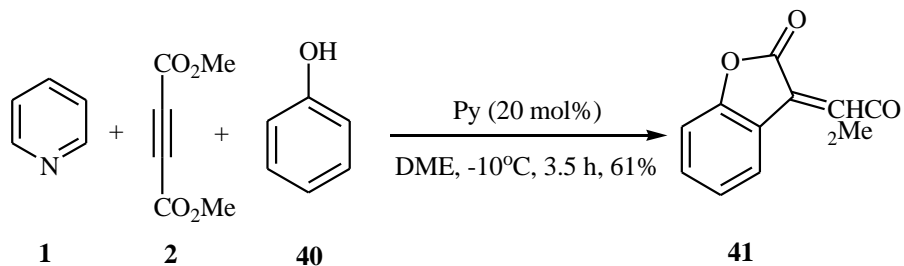
(شمای ۱-۱۱)

واکنش آریلیدن مالونونیتریل با زوج یون پیریدین و DAMD نشان میدهد که پیریدین در این واکنش به عنوان کاتالیزور عمل میکند. مکانیزم پیشنهادی برای واکنش مشابه شمای ۱-۵ میباشد. این واکنش توسط نایر و همکارانش در سال ۲۰۰۴ گزارش شده است [۱۰] (شمای ۱-۱۲).



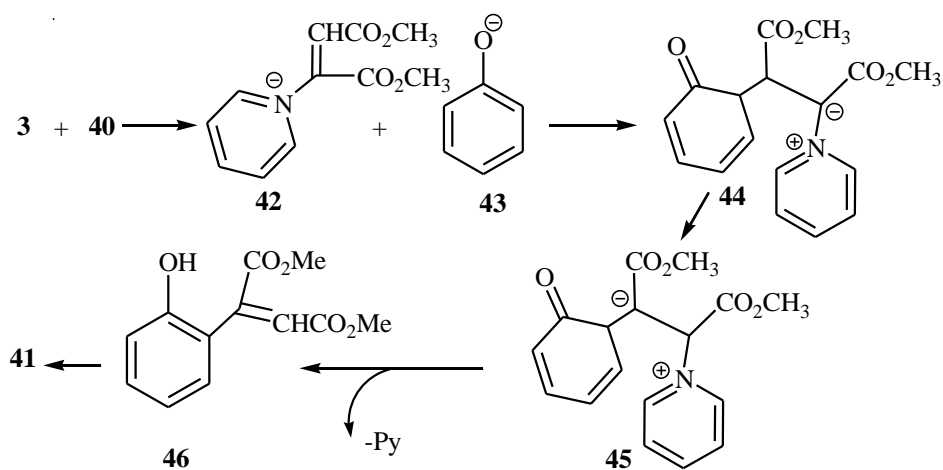
(شمای ۱-۱۲)

یآوری و همکارانش توانستند مشتقات مختلفی از α -متیلن- β - γ -بوتیرولاکتون را با استفاده از زوج یون پیریدین و DAMD سنتز کنند، در این واکنش حد واسط ۴۶ با حذف پیریدین ایجاد میشود [۱۱] (شمای ۱-۱۳).



(شماى ۱-۱۳)

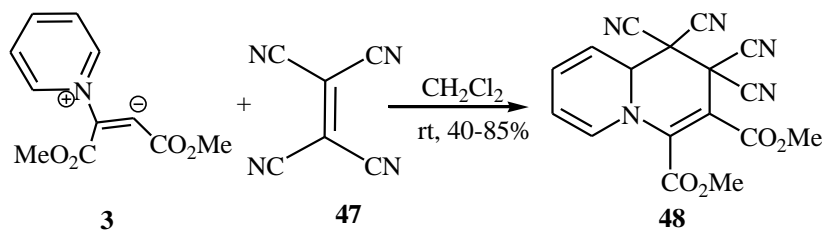
مکانیزم پیشنهادی (شماى ۱-۱۴)



(شماى ۱-۱۴)

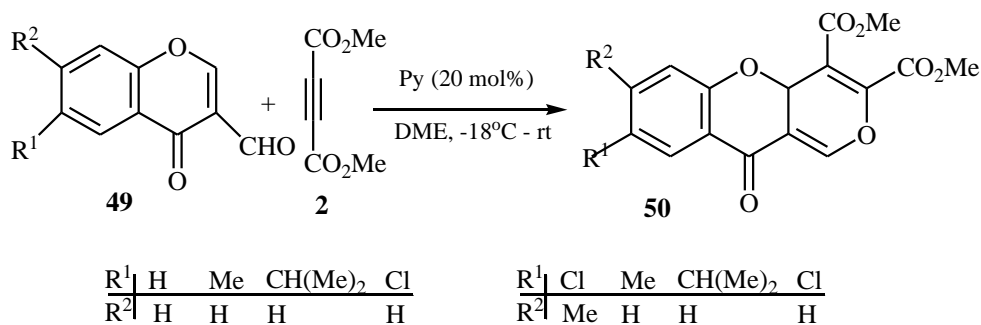
شعبانى مشتقات کینولایزین را از بدام انداختن حد واسط ۳ با تترا سیانو اتیلن در دمای محیط و حلال دی

کلرومتان سنتز کرد. در این روش پیریدین در محصول پایانی حضور دارد [۱۲] (شماى ۱-۱۵).



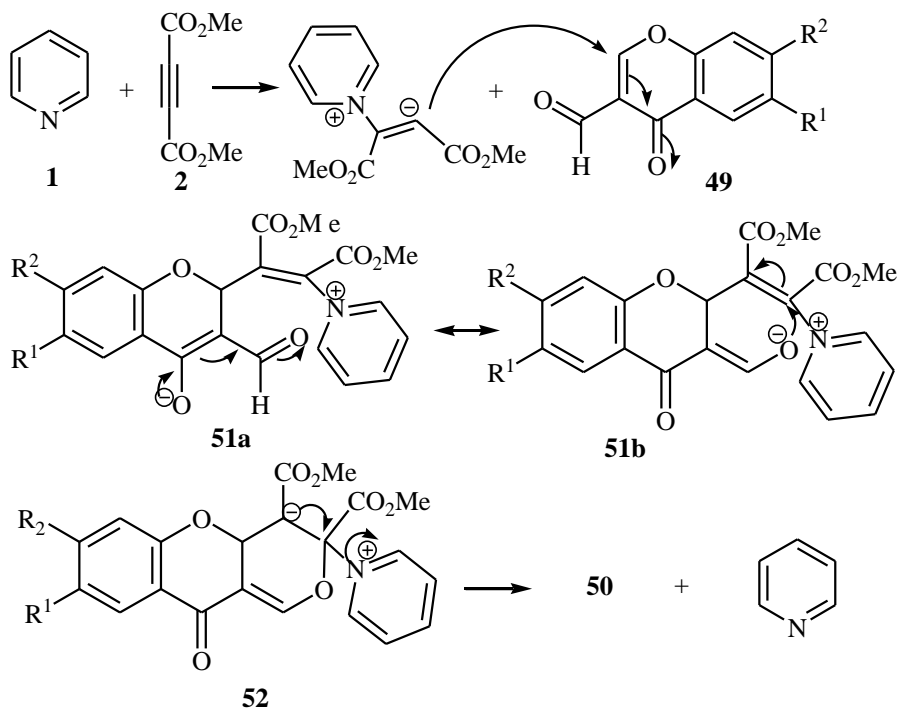
(شماى ۱-۱۵)

یک نوع از واکنش های زوج یون با ترکیبات α,β غیر اشباع، در حضور مشتقات مختلفی از کرومن -۳ کربوکسالدئید در حلال دی متیل اتر با مقدار کاتالیزوری از پیریدین (۲۰٪ مولی) توسط ترزیدیس^۶ در سال ۲۰۰۹ ارائه شد [۱۳] (شمای ۱-۱۶).



(شمای ۱-۱۶)

در این واکنش پیریدین به مقدار کاتالیزوری استفاده شده است. مکانیسم احتمالی برای واکنش در شمای (۱-۱۷) نشان داده شده است:



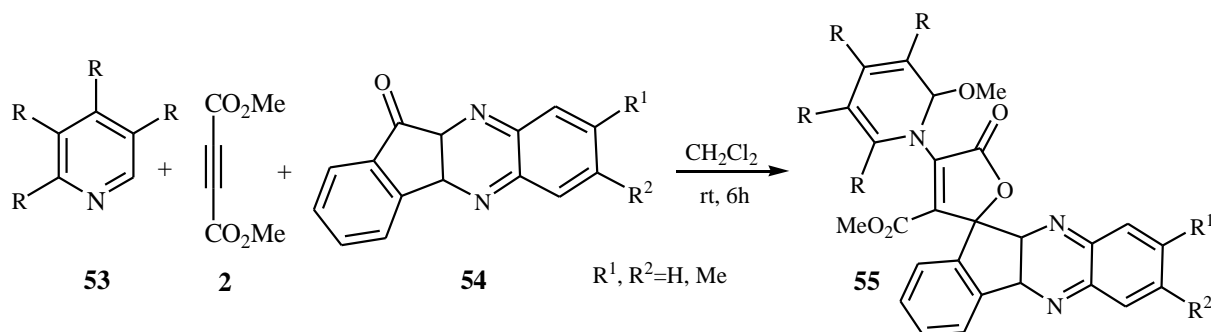
(شمای ۱-۱۷)

⁶Terzidis

مقصودلو و همکارانش در سال ۲۰۱۱ توانستند با استفاده از هتروسیکل‌های نیتروژن دار و DAMD در حضور

۱۱H-ایندولو [۲۰۱] کواینوکسالیین-۱۱-آن (۵۵) تحت شرایط ملایمی، ترکیبات اسپایرو که دارای خواص

بیولوژیکی فراوانی هستند، را سنتز کنند [۱۴] (شمای ۱۸-۱).

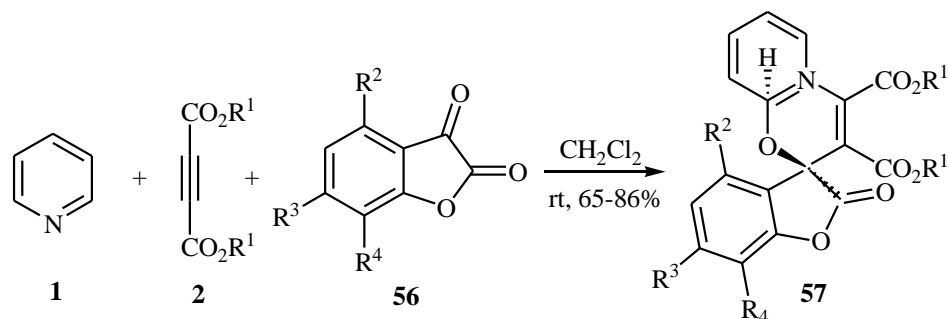


اخیراً اسماعیلی و همکارانش زوج یون حاصل از پیریدین و DMAD را با مشتقات بنزوفوران ۲ و ۳-دی آن وارد

واکنش و ترکیبات اسپایرو را در شرایط آسان با راندمان بالا تهیه کرده‌اند [۱۵] (شمای ۱۹-۱). همانطور که

گفته شد ترکیبات اسپایرو دارای خواص بیولوژیکی فراوانی هستند، لذا سنتز تک مرحله ای این ترکیبات از

اهمیت بسیاری برخوردار است.



R ¹	Me	Et	i-Pr	Me	Me	Et	i-Pr
R ²	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ³	H	H	H	Me	Me	Me	Me
R ⁴	Me	Me	Me	H	Me	Me	Me

(شمای ۱۹-۱)

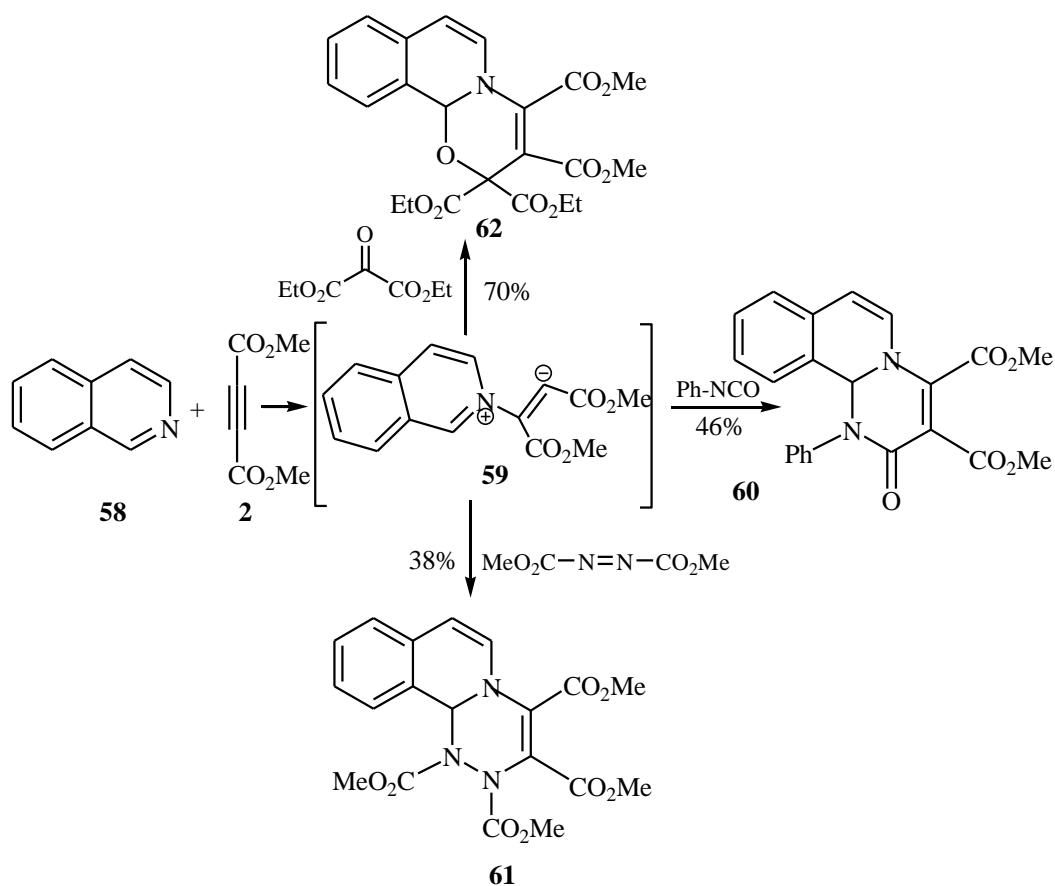
۲-۲-۱ تشکیل زوج یونهای حاصل از کینولین و ایزوکینولین با DAMD

واکنش های چند جزئی از نظر سینتیکی بسیار مهم و مفیدند و سه نوع یا بیشتر از مواد شرکت کننده در واکنش را به محصولات تبدیل میکنند، به طوریکه حداقل دو پیوند شیمیایی جدید در آن ها ایجاد شده باشد. این واکنش ها به خاطر سنتز تک مرحله ای و ایجاد محصولات با راندمان بالا بسیار مورد توجه پژوهشگران می - باشند.

همانطور که قبلاً اشاره شد، برخی از زوج یون ها میتوانند در واکنش های چند جزئی شرکت کنند. از جمله زوج یونهایی که در این واکنش ها شرکت میکند، زوج یون حاصل از کینولین و ایزوکینولین با DMAD می - باشد که بر خلاف پیریدین از تنوع کمتری در واکنش پذیری برخوردار است.

ترکیباتی که بر پایه کینولین و ایزوکینولین هستند معمولاً دارای فعالیت های دارویی فراوانی از قبیل گشاد کننده عروق، شل کننده عضلات و تسکین دهنده درد میباشند [۱۶]. در ادامه روش های سنتزی ترکیبات هتروسیکل با استفاده از این زوج یون ها مورد بررسی قرار میگیرد.

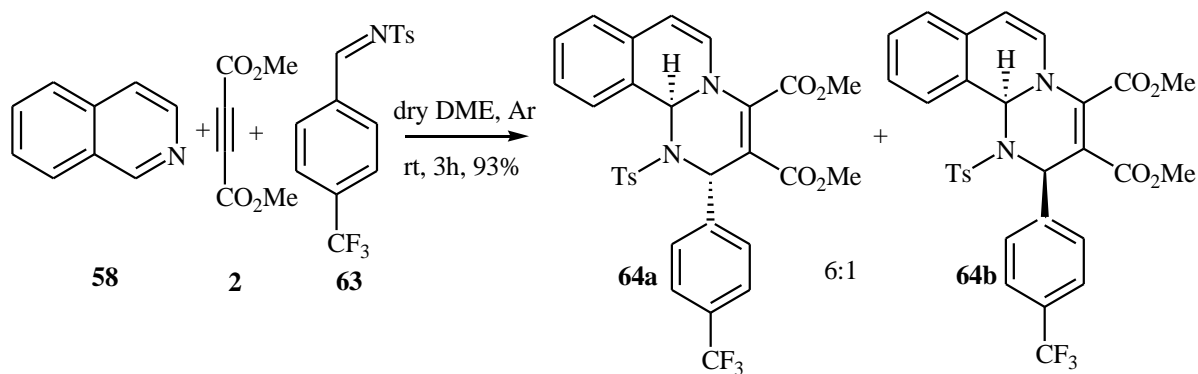
اولین بار هوسژن در سال ۱۹۶۷ توانست واکنشی سه جزئی را با استفاده از زوج یون ایزوکینولین و MDAD ارائه دهد [۱۷] (شمای ۱-۲۰). در این روش با استفاده از دو قطبی دوست های مختلف، مشتقاتی از ایزوکواپنولین سنتز شدند.



(شماى ۱-۲۰)

ناير و همكارانش توانستند با استفاده از زوج يون ۵۹ و *N*-توسيل ايمين (۶۳) در حلال دى متيل اتر در دماى محيط، مشتقات مختلفى از سيس و ترانس ۲*H*-پيريميديو [۲،۱a] ايزوكينولين (۶۴ a) و (۶۴b) را به نسبت ۱:۶

سنتز کنند [۱۸] (شماى ۱-۲۱).

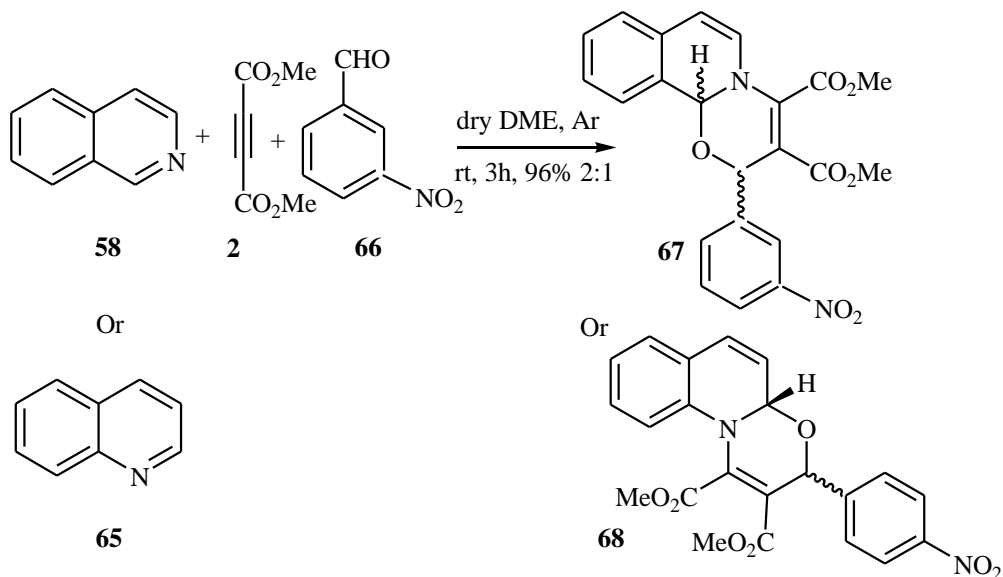


(شماى ۱-۲۱)

همچنین آن‌ها واکنش مشابهی را با زوج یون کینولین، ایزوکینولین و آلدئیدهای آروماتیک دارای گروه‌های

الکترون کشنده انجام دادند که منجر به سنتز مخلوط دیاسترئومری از مشتقات [۱،۳ اکسازینو [۲،۳a]

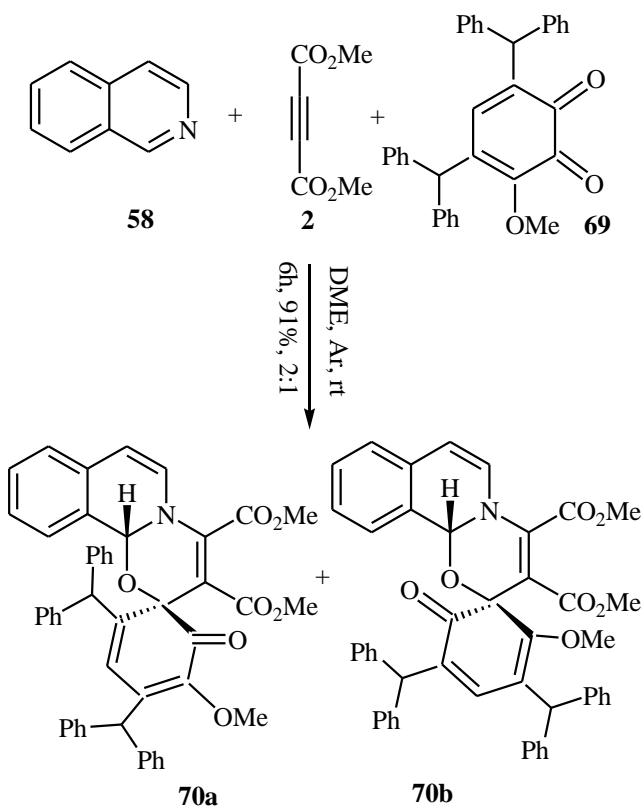
ایزوکواینولین (۶۷) و (۶۸) شد [۱۹] (شمای ۱-۲۲).



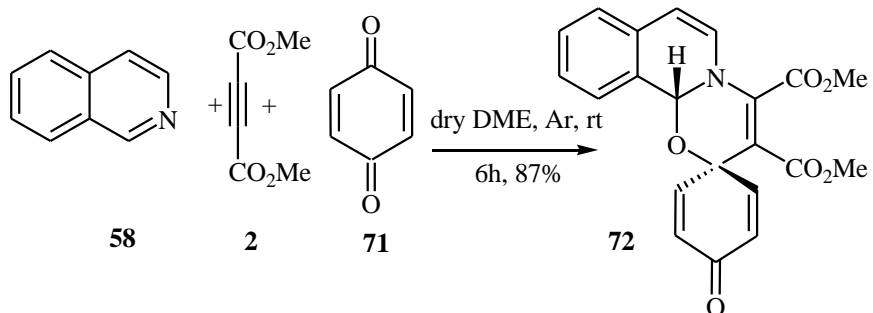
(شمای ۱-۲۲)

در ادامه کارهایی که توسط نایر گزارش شده وی مشتقات مختلفی از اسپایرو آکسازینو ایزوکینولین‌ها با استفاده

از زوج یون ۵۹ با بنزوکینون‌های (۶۹) و (۷۱) سنتز و گزارش کرده است [۲۰] (شمای ۱-۲۳، ۱-۲۴).

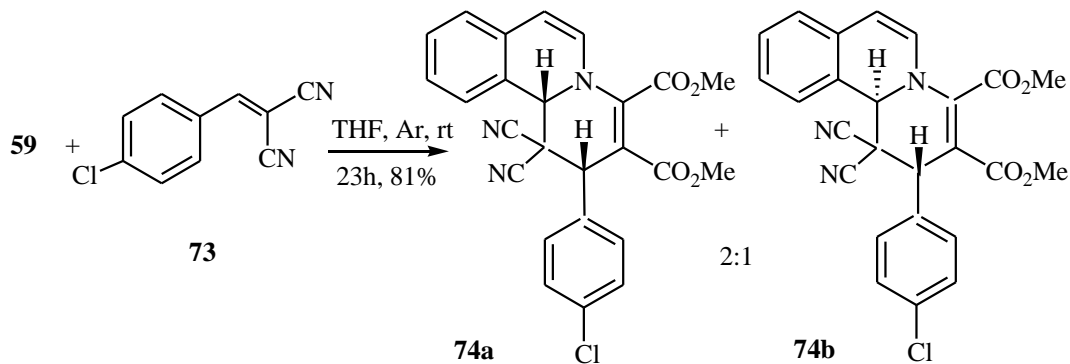


(شماى ۱-۲۳)



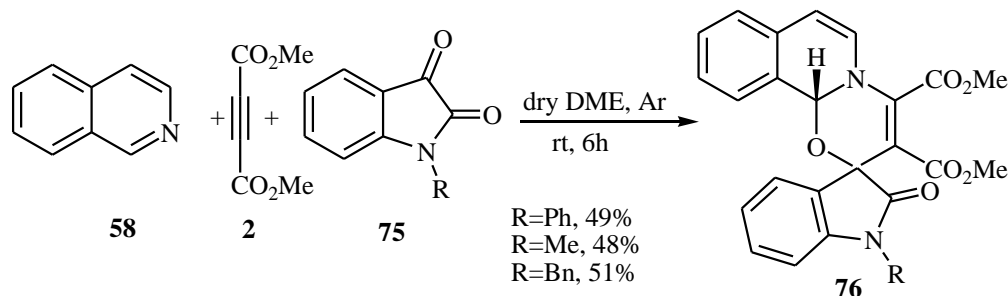
(شماى ۱-۲۴)

زوج یون حاصل از ایزوکینولین و DAMD توسط ایلیدن مالونونیتریل به دام افتاده و مشتقات تترا هیدرو بنزوکواینولایزین در دمای محیط و حلال تترا هیدروفوران سنتز شده است [۲۱] (شماى ۱-۲۵).



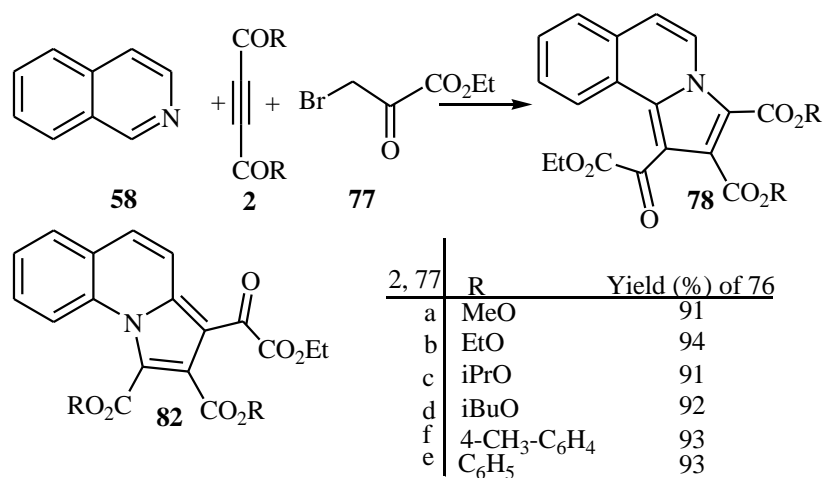
(شمای ۱-۲۵)

همچنین با استفاده از این حد واسط و مشتقات ایزاتین سنتز محصولات متنوعی از مشتقات اسپایرو اکسازینو ایزوکواینولین در دمای محیط گزارش شده است [۲۲] (شمای ۱-۲۶).



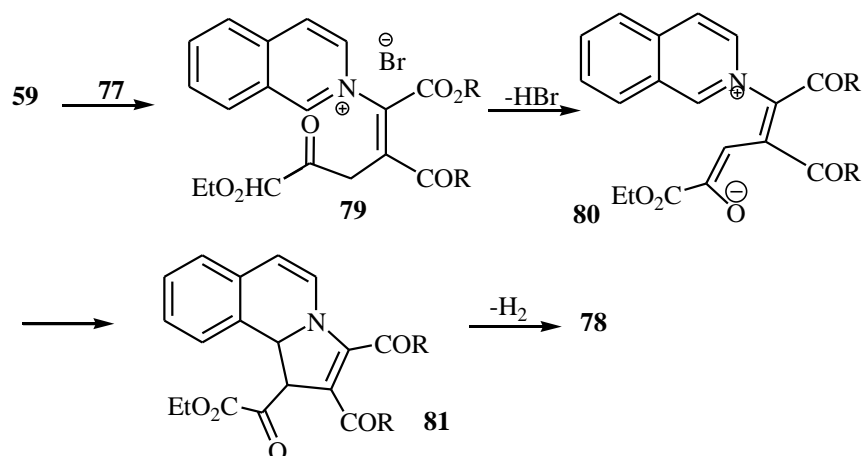
(شمای ۱-۲۶)

همانطور که در شمای ۱-۲۷ نشان داده شده یکی از روش های سنتز هتروسیکل هایی که دارای نیتروژن سر پل هستند، واکنش زوج یون حاصل از کینولین و ایزوکینولین با استیلن های فعال در حضور اتیل برمو پیرووات است که توسط یاوری و همکارانش انجام شده است [۲۳].



(شمای ۱-۲۷)

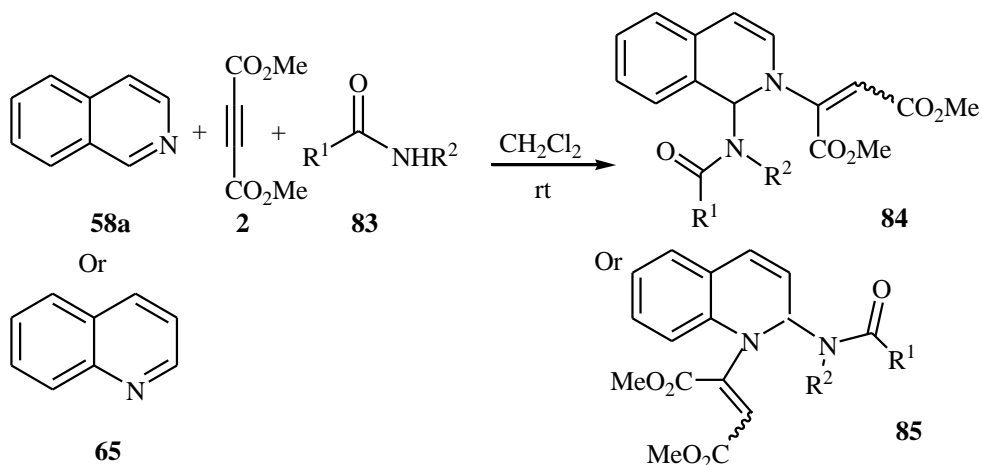
مکانیزم پیشنهادی برای این واکنش در شمای ۱-۲۸ نشان داده شده است.



(شمای ۱-۲۸)

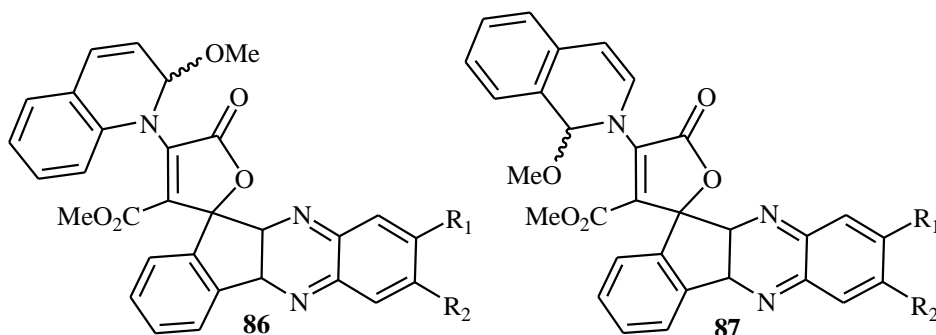
معمولا افزایش نوکلئوفیل در غیاب هیدروژن اسیدی منجر به ایجاد زوج یونهای حد واسط میشود که در اثر واکنش با دو قطبی دوستها محصولات متنوعی را ایجاد میکنند. در صورتی که هیدروژن اسیدی در محیط باشد توسط آنیون زوج یون جذب میشود و باز مزدوج آن به کربن دارای دانسیته بار مثبت کینولین و ایزوکینولین اضافه میشود.

به عنوان مثالی از این دسته واکنش ها میتوان به واکنشی که توسط یاوری و همکارانش گزارش شده اشاره کرد. در این واکنش با استفاده از زوج یونهای حاصل از کینولین و ایزوکینولین با DAMD در حضور آمید، هتروسیکلهای نیتروژن دار ۲۰۱۱ استخلافی ۸۴ و ۸۵ در دمای محیط گزارش شده است. این محصول ناشی از افزایش هیدروژن آمید به زوج یون میباشد [۲۴] (شمای ۱-۲۹).



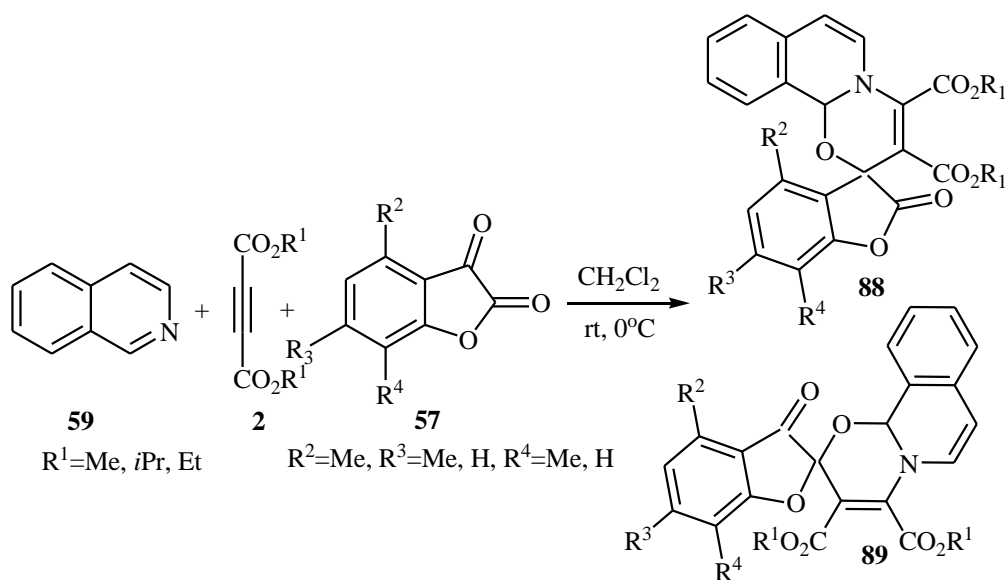
(شمای ۱-۲۹)

همانطور که قبلا گفته شد، مقصودلو و همکارانش در سال ۲۰۱۱ توانستند از واکنش مشتقات هتروسیکلهای نیتروژن دار و DAMD، در حضور $H-11$ [ایندونو [۲۰۱] کینوکسالین-۱۱-آن (۵۵)، ترکیبات اسپایرولاکتون را سنتز کنند، که در این واکنش با استفاده از زوج یون حاصل از کینولین و ایزوکینولین محصولات ۸۶ و ۸۷ بدست آمده است [۲۵] (شمای ۱-۳۰).



(شمای ۱-۳۰)

اسماعیلی و همکارانش توانستند طی یک واکنش سه جزئی تک مرحله ای، با استفاده از زوج یون حاصل از ایزوکینولین با استرهای فعال استیلنی در حضور مشتقات مختلفی از بنزوفوران ۳و۲-دی آن، حلقه های هتروسیکل شش عضوی را سنتز کنند. محصولات ایجاد شده ترکیبات مختلفی از مشتقات [۱و۳ اکسازینو ۳aو ۲] ایزوکینولین (۸۸) و (۸۹) میباشند [۲۶] (شماي ۱-۳۱).



(شماي ۱-۳۱)

محصول متفاوتی از واکنش سه جزئی کینولین یا ایزوکینولین، DAMD و β -تری فلوئورو استیل وینیل اتر مشاهده شده است [۲۷] (شماي ۱-۳۲).

زمانی که زوج یون ایزوکینولین و DMAD با ترکیبات α و β - غیر اشباع وارد واکنش میشوند باند دوگانه کربن-کربن به عنوان دو قطبی دوست عمل میکند. در این میان واکنشی که توسط زین^۷ انجام شد و در آن از ۱،۱،۱-تری فلوئوروپنتا-۳-ان-۲-آن (۹۰) استفاده کرد، محصول متفاوتی با کینولین و ایزوکینولین ایجاد شد، وقتی از ایزوکینولین استفاده میشود مخلوطی از محصولات ۹۱ و ۹۲ بدست میآید که قسمتی از محصول نتیجه شرکت گروه کربونیل به عنوان دو قطبی دوست بوده است و زمانی که از کینولین استفاده شده واکنش افزایشی حذفی انجام گرفته است.

⁷ Xin