



دانشگاه علم و تکنولوژی ایلام

تحصیلات تكمیلی

پایان نامه دکتری در رشته شیمی گرایش آلی

عنوان :

کاربرد واکنشهای چند جزئی در سنتز ترکیبات هتروسیکل جدید

اساتید راهنما :

دکتر نورالله حاضری

دکتر ملک طاهر مقصودلو

استاد مشاور :

دکتر علی ابراهیمی

تحقیق و نگارش :

مرتضی ضیاءالدینی آورانی

(این پایان نامه از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه سیستان و بلوچستان بهره مند شده است)

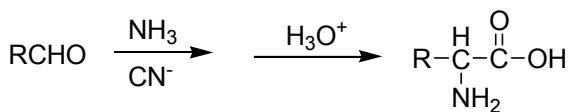
شهریور ۱۳۹۰

فصل اول

واکنشهای چند جزئی

۱-۱- مقدمه

واکنشهای چند جزئی^۱ واکنشهایی هستند که در آنها بیش از یک ماده اولیه در واکنش شرکت می‌کنند، بطوریکه همه اتمهای مربوط به مواد اولیه‌ی شرکت کننده در واکنش، در محصول واکنش نیز موجود باشند. عبارت دیگر در یک واکنش چند جزئی چندین ماده اولیه با هم متراکم می‌شوند تا یک ترکیب پیچیده را تولید نمایند [۱]. مسلمًاً مهمترین معیار برای کارایی و قابلیت اجرای یک فرآیند این است که تا حد امکان تعداد مراحل سنتز و مراحل خالص سازی واکنش‌ها به حداقل برسد. کشف واکنش‌های چند جزئی یک زمینه نوید بخش، اساسی و موفقیت بزرگ در شیمی محسوب می‌شود. جرقه واکنشهای چند جزئی اولین بار در سال ۱۸۵۰ میلادی توسط استرکر^۲ زده شد که در آن یک آلدهید از طریق واکنش با یون سیانید و آمونیاک به یک آلفا آمینو اسید تبدیل گشت (شکل ۱-۱) [۲].



شکل ۱-۱. واکنش استرکر

۲-۱- مزایای واکنشهای چند جزئی

واکنشهای چند جزئی با کاهش دادن تعداد مراحل سنتزی نسبت به روش‌های سنتی، خطی و پشت سرهم دارای سرعت و بازده بیشتری هستند. دستیابی به واکنشهای چند جزئی این امکان را به ما می‌دهد که از جداسازی حدواته، تغییر شرایط، یا افزودن هر واکنشگری به طور اضافی و زاید پرهیز نماییم، میزان ضایعات و هدررفت فرآورده‌ها و تولیدات را به حداقل رسانیم و در مصرف انرژی، زمان و ماده اولیه برای دستیابی به حداکثر بازده فرآورده‌های سنتزی (فرآورده‌ای که شامل خصوصیات همه واکنشگرهای به کار رفته می‌باشد) صرفه جویی نمائیم. در نتیجه با کاهش دادن بار آلودگی، در راستای فرآیند‌های دوستدار

¹ Multi Component Reactions

² Strecker

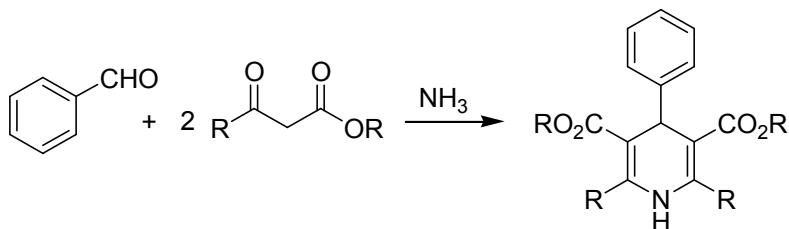
محیط زیست عمل کرده ایم که نقطه عطفی در تحقیقات دهه های اخیر در مراکز علمی و صنعتی به طور فزاینده ای از شیمی سبز به حساب می آید [۳].

۳-۱- توسعه واکنشهای چند جزئی

با اینکه بیش از یک قرن از کشف واکنشهای چند جزئی می گذرد، هنوز هم این واکنشها موضوع بسیاری از تحقیقات روز می باشند. مطالب زیر به تکوین و توسعه برخی از این واکنشها می پردازد.

۱-۳-۱- واکنش هانتش^۱

این واکنش اولین بار در سال ۱۸۸۲ میلادی بوسیله هانتش کشف و گزارش شد [۴]. طبق این واکنش از تراکم دو مول از یک ترکیب بتا دی کربونیل با یک مول از یک آلدهید در مجاورت آمونیاک، آکلیل پیریدین ها سنتز می شوند (شکل ۱-۲).



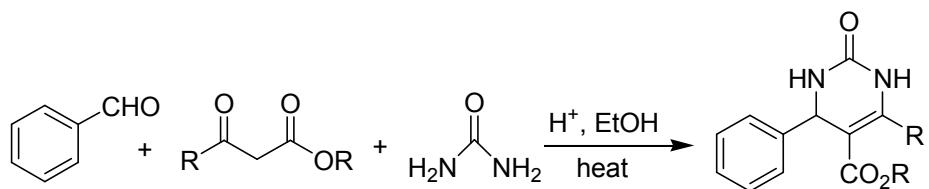
شکل ۱-۲. واکنش هانتش

۱-۳-۲- واکنش بیگینلی^۲

واکنش بیگینلی اولین بار در سال ۱۸۹۱ میلادی بوسیله بیگینلی کشف و گزارش شده است. این واکنش شبیه واکنش هانتش می باشد، با این تفاوت که بجای آمونیاک از اوره استفاده شده است [۵]. بر طبق این واکنش، از تراکم یک مول ترکیب بتا دی کربونیل با یک مول از یک آلدهید در مجاورت اوره، دی هیدرو پیریمیدین ها سنتز می شوند (شکل ۱-۳).

¹ Hantzsch

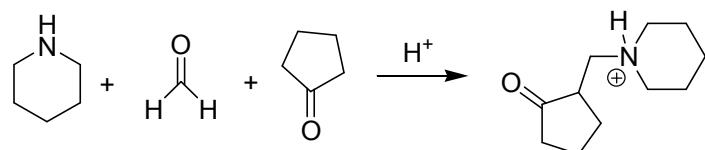
² Biginelli



شکل ۱-۳. واکنش بیگینلی

۱-۳-۳- واکنش مانیخ^۱

واکنش مانیخ اولین بار در سال ۱۹۱۲ میلادی توسط مانیخ کشف و گزارش شده است [۶]. بر طبق این واکنش، تراکم یک مول آمین نوع دوم با یک آلدهید در مجاورت کتون قابل انوله شدن منجر به تهیه محصول تراکمی مربوطه می‌گردد (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴. واکنش مانیخ

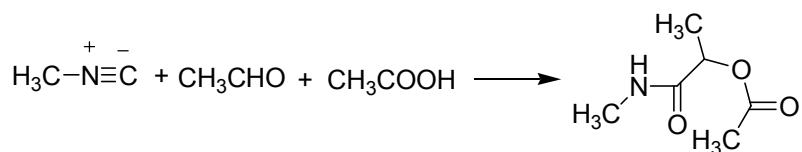
۱-۴-۳- واکنش پاسرینی^۲

وقتی که ایزوسیانید با کربوکسیلیک اسید و یک آلدئید یا کتون وارد واکنش شود یک آلفا آسیلوکسی آمید حاصل می‌شود که به آن واکنش پاسرینی می‌گویند (شکل ۱-۵). این واکنش برای سنتر آمینو اسیدها و پپتیدها مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در سال ۱۹۲۱ پاسرینی واکنش کلاسیک بین کربوکسیلیک اسیدها، ترکیبات اکسو و کربن ایزوسیانیدها را برای تهیه α -آسیلوکسی کربوکسامید در یک مرحله ارائه داد [۷].

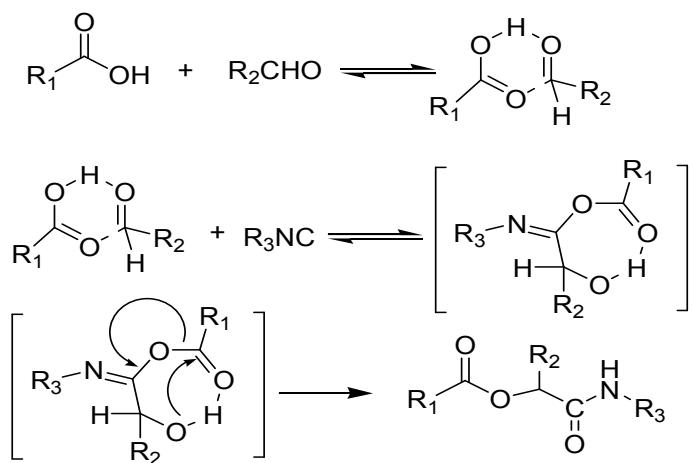
^۱ Mannich

^۲ Passerini



شکل ۱-۵. واکنش پاسرینی (سنتر α -آسیلوکسی کربوکسامید)

از سال ۱۹۲۲ مکانیسم این واکنش مورد بحث قرار گرفت [۸]. تحقیقات سینتیکی منجر به پیشنهاد مکانیسمهای متفاوتی شد [۹]. برخلاف واکنشهای اوگی، این واکنشها در حللاهای بدون پروتون تسریع می‌شوند که این نشان دهنده یک مکانیسم غیر یونی می‌باشد [۱۰]. یک مکانیسم محتمل که با داده‌های تجربی موافق می‌باشد، این است که در ابتدا یک پیوند تیدروژنی ضعیف بین آلدهید و اسید کربوکسیلیک ایجاد می‌شود و در ادامه با افزایش آلفای کربن الکتروفیل آلدهید و همچنین اتم اکسیژن نوکلوفیل از کربوکسیلیک اسید به کربن ایزوسیانید، یک حد واسط حلقوی تشکیل می‌شود که قابل جدا سازی نیست بلکه از طریق یک نوآرائی به α -آسیلوکسی کربوکسامید که پایدارتر است تبدیل می‌شود (شکل ۱-۶).

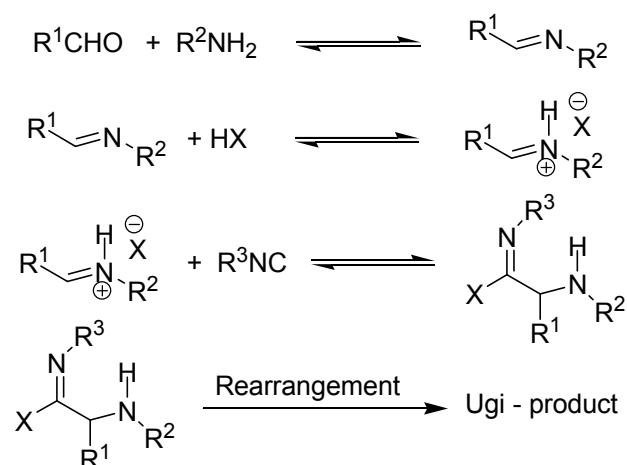


شکل ۱-۶. مکانیسم پیشنهادی واکنش پاسرینی

۱-۳-۵- واکنش اوگی^۱

اگر به مخلوط واکنش پاسرینی (آلدئید، کربوکسیلیک اسید و ایزوسیانید) آمونیاک یا آمین اضافه شود، بیس آمید مربوطه بدست خواهد آمد که به آن واکنش اوگی گفته می شود. این یک واکنش چهار جزئی است. در سال ۱۹۵۹ اوگی و همکارانش مهمترین انواع واکنشهای چهار جزئی را معرفی کردند، (U-4CRs) [۱۱]. کربوکسیلیک اسیدها، هیدرازوئیک اسیدها، سیاناتها، تیوسیاناتها [۱۲]، مونو استرهای کربونیک اسید، نمک آمینهای نوع دوم، آب و هیدروژن سولفیدها بعنوان ترکیب اسیدی در U-4CRs با کتونها، آلدئیدها، آمینهای نوع اول و دوم، هیدرازینها و هیدروکسی آمینها بعنوان ترکیب آمینی و ایزوسیانیدها واکنش می دهند [۱۳]. مکانیسم پیشنهاد شده برای این سری از واکنش ها در زیر نشان داده شده است (شکل ۱-۷). [۱۴]

در مرحله اول ترکیبات اکسو و آمین از طریق یک هیدروکسی آمینال به ایمین (باز شیف) تبدیل می شوند. ایمینها می توانند بعنوان کربونیل در نظر گرفته شوند. بیشتر واکنشهای ایمین، U-4CR با فعال شدن باز شیف بهتر پیش می رود. برای این کار ترکیب اسیدی، نیتروژن باز شیف را پروتونه می کند در نتیجه خاصیت الکتروفیلی پیوند C=N افزایش می یابد.



شکل ۱-۷. مکانیسم پیشنهادی واکنش اوگی

^۱ Ugi

۱-۴-۱- ایندولیزین^۱

یکی از روش‌های مهم سنتز مشتقات ایندولیزین، بهره گیری از واکنش‌های چند جزئی می‌باشد. ایندولیزین یک ترکیب هتروسیکل آروماتیک با فرمول مولکولی C_8H_7N و جرم مولکولی $117/115$ گرم بر مول، بسیار کمیاب در طبیعت و ایزومر ساختاری ایندول می‌باشد. آنها حدواتهای کلیدی جهت سنتز برخی ترکیبات از جمله ایندولیزیدین^۲ ها، با ایندولین^۳ ها، سیکلوفان^۴ ها و سیکلازین^۵ ها می‌باشند و همچنین هسته ساختاری بسیاری از آلکالوئیدهای بیولوژیکی مهم از جمله ساینزوئین^۶ را تشکیل می‌دهند[۱۵]. نام آیوپاک آن ایندولیزین و نامهای دیگر آن پیروکولین^۷ و پیرولو [۱,2-a] پیریدین^۸ می‌باشد.

۱-۴-۱- خواص ایندولیزین

ایندولیزین‌ها فعالیتهای فیزیولوژیکی بالقوه ای دارند امروزه تحقیقات زیادی در این زمینه ارائه شده است. برخی از خواص بیولوژی ایندولیزین‌ها به شرح ذیل است:

- الف- خاصیت ضد التهاب [۱۶].
- ب- پایین آورنده قند خون [۱۷ و ۱۸].
- ج- ضد هورمون استیل کولین [۱۹].
- د- باعث کاهش فعالیت سیستم عصبی مرکزی می‌گردد [۲۰].
- ل- قابلیت باند شدن با گیرنده‌های هورمون استروژن [۲۱].
- م- خواص آنتی اکسیدانی دارند [۲۲ و ۲۳].
- ن- خواص ضد میکروبی دارند [۲۴].
- و- خواص بی حس کنندگی دارند [۲۵].
- ه- بسیاری از آمینو اسیدها به همراه یک ایندولیزین فعال برای درمان سراتاطان بکار می‌روند [۲۶].

¹ Indolizine

² Indolizidine

³ Biindoline

⁴ Cyclophane

⁵ Cyclazine

⁶ Swainsonine

⁷ Pyrrocoline

⁸ Pyrrolo[1,2-a]pyridine

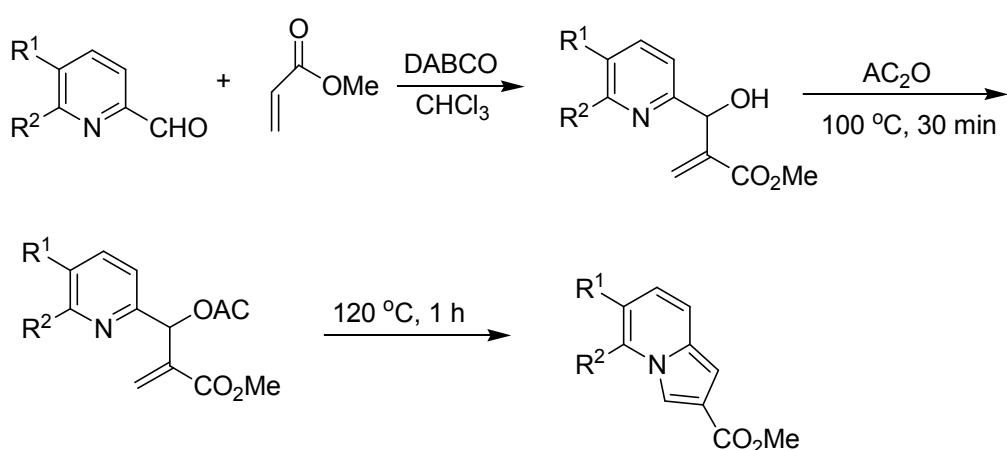
ی- برخی از مشتقات ایندولیزین که در موقعیت ۱ دارای استخلاف هستند بعنوان داروهای ضد سل استفاده می شود [۲۷].

۲-۴-۱- واکنش های شامل سنتز ایندولیزین ها:

بدلیل اهمیت ویژه این دسته از ترکیبات، در سالهای اخیر روش‌های متعددی در سنتز ایندولیزین ها ارائه شده که در زیر به پاره ای از آنها اشاره می کنیم و علاوه بر این در پایانه ارائه شده، در تهیه مشتقات این ترکیبات تحقیقاتی صورت گرفته است.

۱-۲-۴-۱- سنتز مشتقات ایندولیزین در واکنش حلقه زایی حرارتی مشتقات پیریدین ۲-

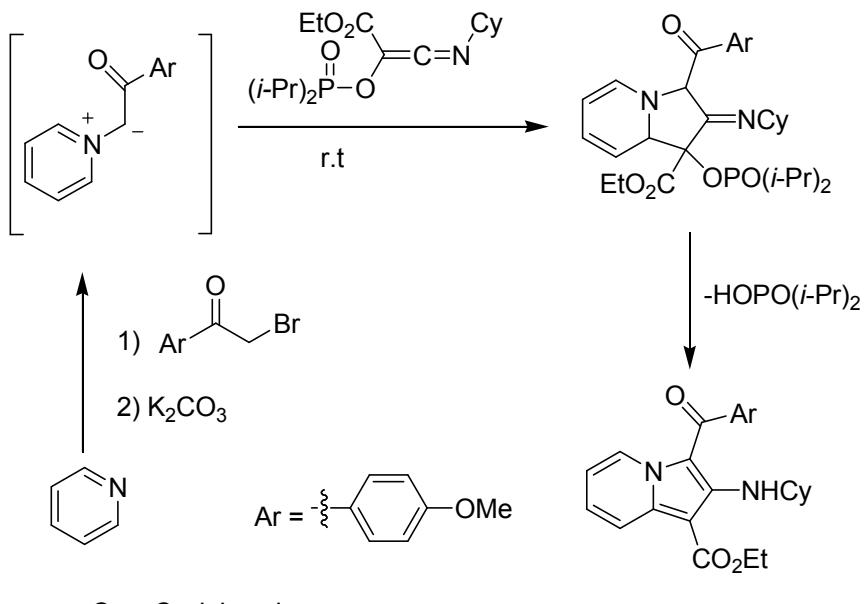
کربالدهید (شکل ۸-۱) [۲۸]



$R^1, R^2 = H, H$ or H, Me or $-(CH_2)_4-$
DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

شکل ۸-۱. واکنش حلقه زایی حرارتی مشتقات پیریدین ۲-کربالدهید

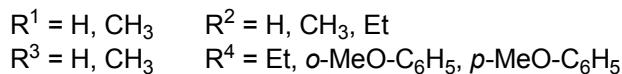
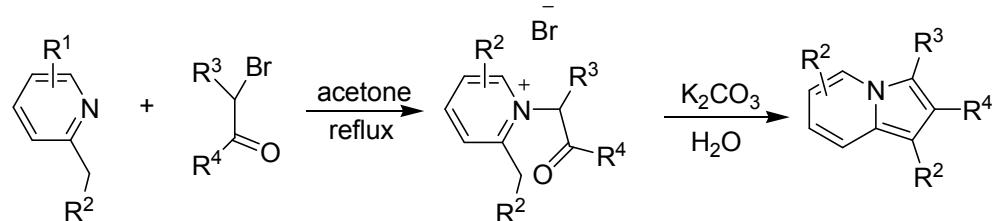
۱-۲-۴-۱- سنتز ایندولیزین ها از واکنش حلقه زایی ۳,۱-دوقطبی پیریدینیوم ایلید با هیدروکسی کیتین ایمین های فسفریل شده (شکل ۹-۱) [۲۹]



شکل ۱-۹. روشی جدید در سنتز ۲-آمینو ایندولیزین ها پر استخلاف

۱-۴-۳-۲-۳- سنتز ایندولیزین ها به روش چی چی با بین^۱ (شکل ۱۰-۱)

در این روش ابتدا پیریدینی که در موقعیت ۲ دارای استخلاف است با یک آلفا هالو کتون واکنش تراکمی داده و نمک پیریدینیوم تشکیل می دهد که در نهایت به ایندولیزین مربوطه تبدیل می گردد.

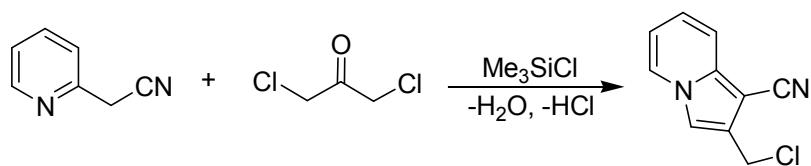


شکل ۱-۱۰. سنتز ایندولیزین ها به روش چی چی با بین

^۱ Tschitschibabin

۴-۲-۴-۱- سنتز ایندولیزین ها از واکنش بین ۲-پیریدین استونیتریل و ۱و۳-دی کلرو استون در

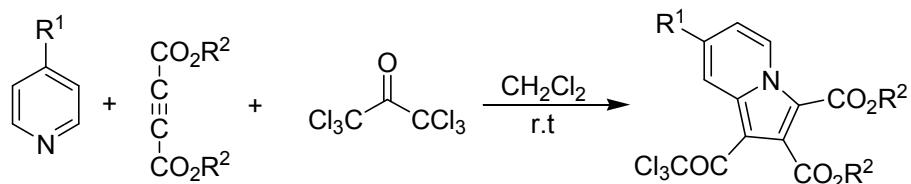
حضور تری متیل سایلیل کلرايد (شکل ۱-۱) [۳۱]



شکل ۱-۱. سنتز ۲-(کلرو متیل)ایندولیزین ۱-کربونیتریل

۴-۲-۵-۱- سنتز ایندولیزین های پر استخلاف از واکنش مشتقات پیریدین با هگزا کلرو استون در

حضور دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (شکل ۱-۲) [۳۲]

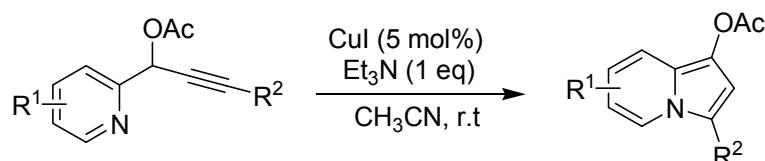


$R^1 = H, Me, Et$
 $R^2 = Me, Et$

شکل ۱-۲. روشی نو در سنتز ایندولیزین های پر استخلاف

۴-۲-۶-۱- سنتز مشتقات ایندولیزین از واکنش حلقه زایی ۲-پیریدیل های استخلاف شده با

پروپارژیل استات در حضور کاتالیست Cu (I) (شکل ۱-۳) [۳۳]



شکل ۱-۳. سنتز مشتقات ایندولیزین در واکنش های حلقه زایی درون مولکولی

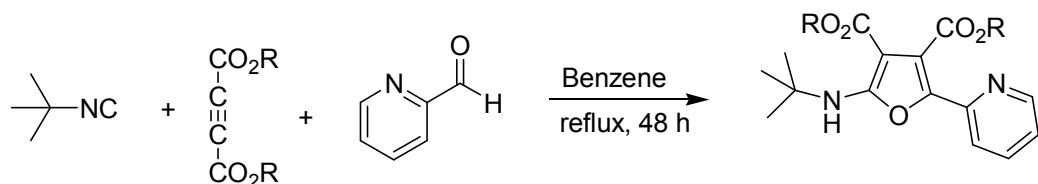
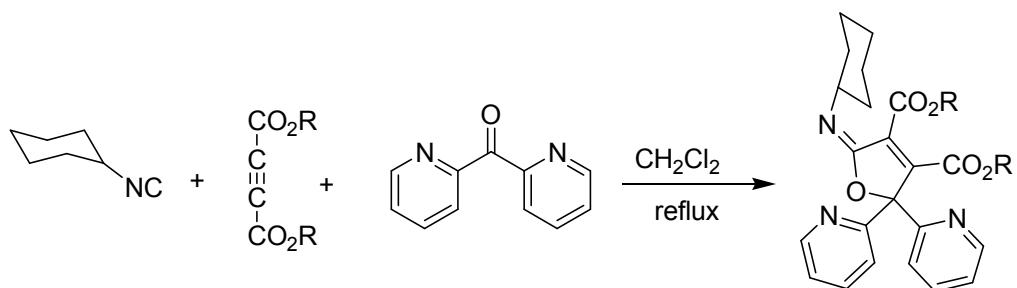
۱-۵- واکنش های جدید سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از ایزوسیانیدها

شیمی ترکیبات هتروسیکل بدلیل افزایش چشمگیر اهمیتشان در زمینه صنایع شیمیایی و دارویی، بیش از پیش مورد توجه شیمیدانان قرار گرفته اند. در واقع توسعه روش‌های سنتزی ساده، ظریف و آسان این دسته از ترکیبات یکی از بارزترین جنبه های سنتز ترکیبات آلی می باشد لذا واکنشهای چند جزئی بدلیل ویژگی های خاصی که دارند موثرترین روش سنتز ترکیبات هتروسیکل می باشند [۳۴].

در زیر به مثالهایی از پیشرفت‌های اخیر در سنتز ترکیبات هتروسیکل بر مبنای ایزوسیانیدها می پردازیم:

۱-۵-۱- واکنش بین الکیل ایزو سیانیدها با استرهای استیلنی در حضور دی-۲-پیریدیل(کتون یا

۲-پیریدین کربوکسالدهید (شکل ۱۴-۱) [۳۵]

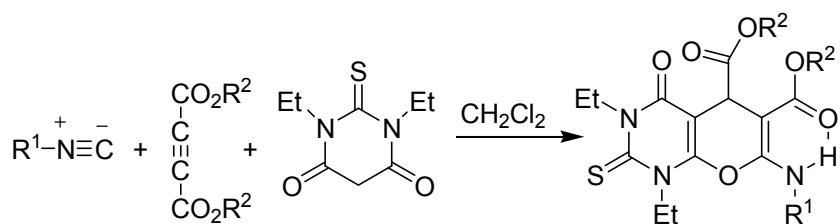


R = Me, Et, ^tBu

شکل ۱۴-۱. سنتز مشتقات ایمینو لاکتون یا فوران چند استخلافی

۲-۵-۱- واکنش ایزوسیانیدها با N,N-دی اتیل-۲-تیو باربیتیوریک اسید در حضور استرهای

استیلنی (شکل ۱۵-۱) [۳۶]



$R^1 = \text{Cyclohexyl, 2,6-dimethyl Phenyl, } t\text{Bu}$

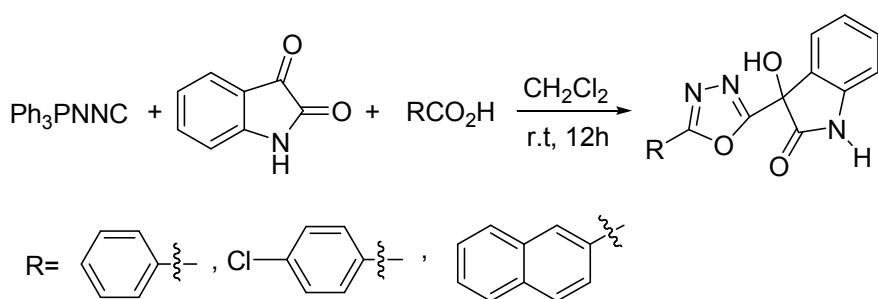
$R^2 = \text{Me, Et, } t\text{Bu}$

شکل ۱۵-۱. واکنش چند جزئی ایزوسیانیدها با $CH_2=$ -اسید در حضور استر استیلنی

۳-۵-۱- سنتز ۳-(۵-آلکیل/آریل-۱،۳،۴-اکسادیازول-۲-ایل)-۳-هیدروکسی دی هیدرو- $2H$ -

ایندول-۲-اون در واکنش بین N-ایزوسیانیمینو تری فسفوران و ایزاتین در حضور مشتقات

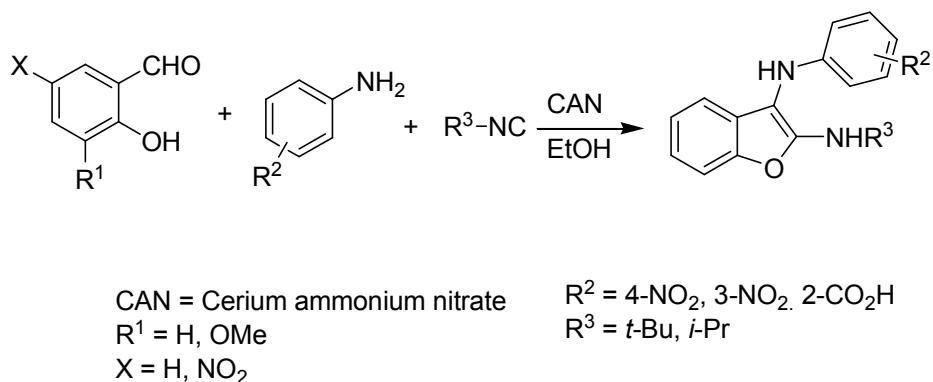
کربوکسیلیک اسید (شکل ۱۶-۱) [۳۷]



شکل ۱۶-۱. سنتز ۳-(۵-آلکیل/آریل-۱،۳،۴-اکسادیازول-۲-ایل)-۳-هیدروکسی دی هیدرو- $2H$ -ایندول-۲-اون

۴-۵-۱- سنتز مشتقات آمینو بنزو فوران از واکنش بین ایزوسیانید، آنیلین و سالیسیل آلدهید

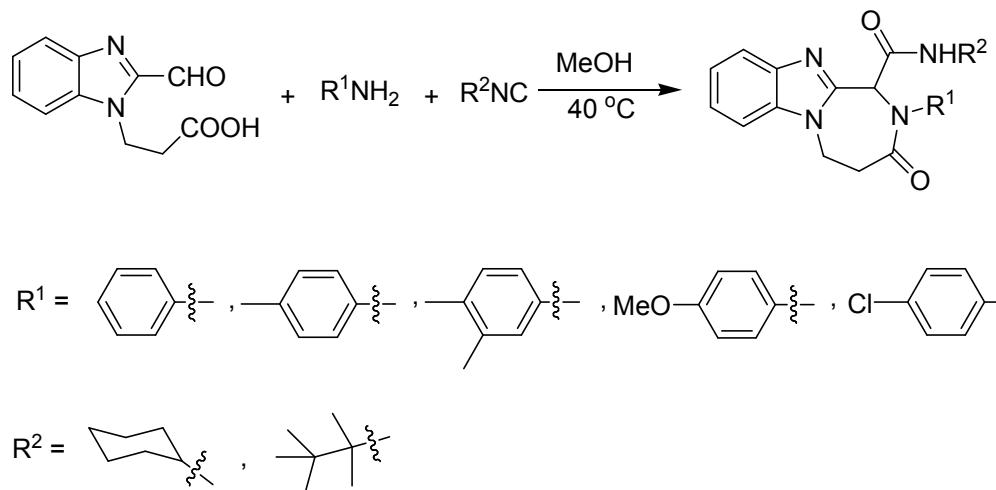
[۳۸] در حضور اسید لوویس سربوم آمونیوم نیترات (شکل ۱۷-۱) (۱۷-۱)



شکل ۱۷-۱. سنتز مشتقات آمینو بنزو فوران

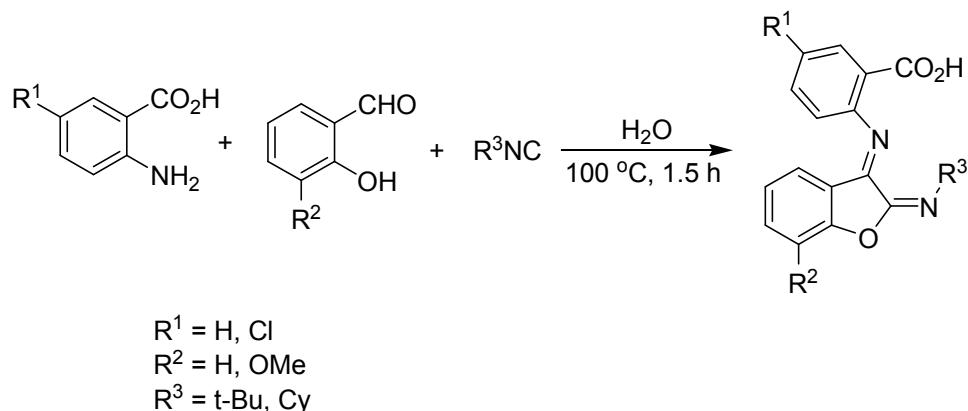
۵-۵-۱- سنتز بنزایمیدازولهای جوش خورده با حلقه های ۱،۴-دی آزپین-۵-اون از واکنش بین ایزوسیانید، آمین و ۳-(۲-فرمیل-۱-بنزایمیدازول-۱-ایل) پروپانوئیک اسید (شکل ۱۸-۱)

[۳۹] (۱۸-۱) شکل ۱۸-۱



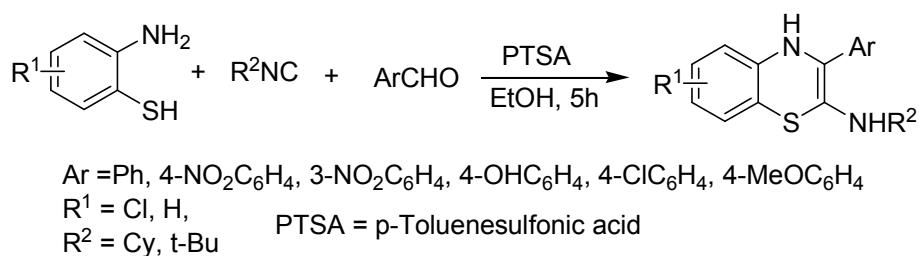
شکل ۱۸-۱. سنتز بنزایمیدازولهای جوش خورده با حلقه های ۱،۴-دی آزپین-۵-اون

-۶-۵-۱ سنتز ۲-[(آلكيل ايمينو)-۱-بنزوفوران-۳-ايليدن] آمينو] بنزوئيك اسيد (شكل ۱)
[۴۰] (۱۹



شكل ۱۹-۱. سنتز ۲-[(آلكيل ايمينو)-۱-بنزوفوران-۳-ايليدن] آمينو] بنزوئيك اسيد

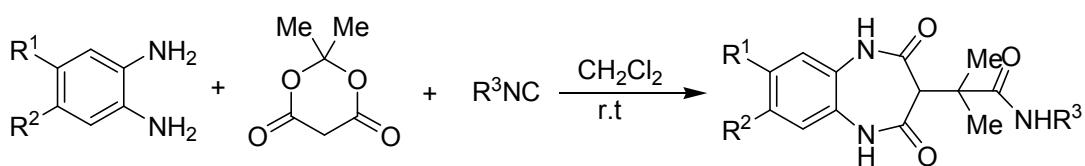
[۴۱] (۲۰-۱) سنتز ۳-آريل-۴H-بنزو [۱،۴] تيازين-۲-ايلامين (شكل ۱)



شكل ۱۰-۱. سنتز ۳-آريل-۴H-بنزو [۱،۴] تيازين-۲-ايلامين

-۸-۵-۱ سنتز مشتقات تترا هيدرو-۲،۴-دي اكسو-1H-بنزو-3-ايل-2-متيل

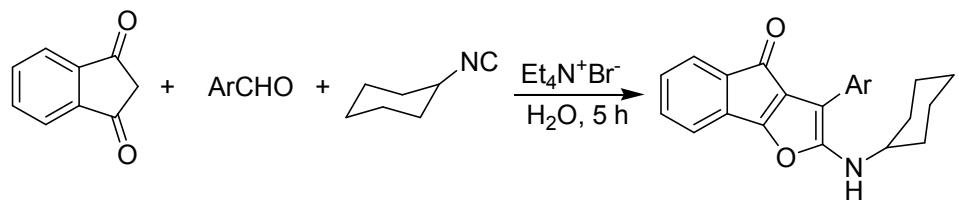
پروپان آميد (شكل ۱-۲) [۴۲]



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me, H}$
 $\text{R}^3 = \text{Ar, Alk}$

شكل ۱۱-۱. سنتز مشتقات تتراهيدرو-۲،۴-دي اكسو بنزو ديازپين

(۲۲-۱) سنتز ۲-(سیکلوهگزیل آمینو-۳-آریل-ایندنو [۲و۱-ب] فوران-۴-اون (شکل ۲۲-۱)
[۴۲]



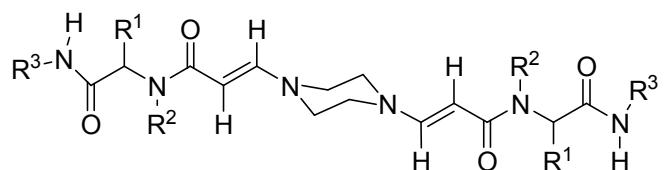
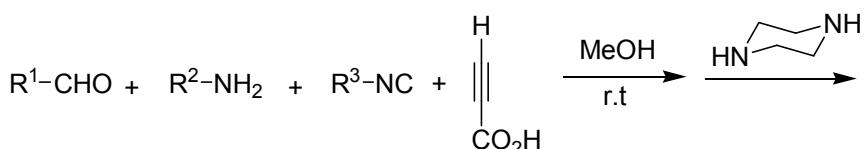
$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

شکل ۲۲-۱. سنتز ۲-(سیکلوهگزیل آمینو-۳-آریل-ایندنو [۲و۱-ب] فوران-۴-اون

(۲۳-۱) سنتز پای پیرازین های استخلاف دار در موقعیت ۱و۴ در واکنش پنج جزئی ترتیبی بین

ایزوسیانید، آلدهید، آمین، پروپارژیلیک اسید و پای پیرازین (شکل ۲۳-۱) [۴۴].

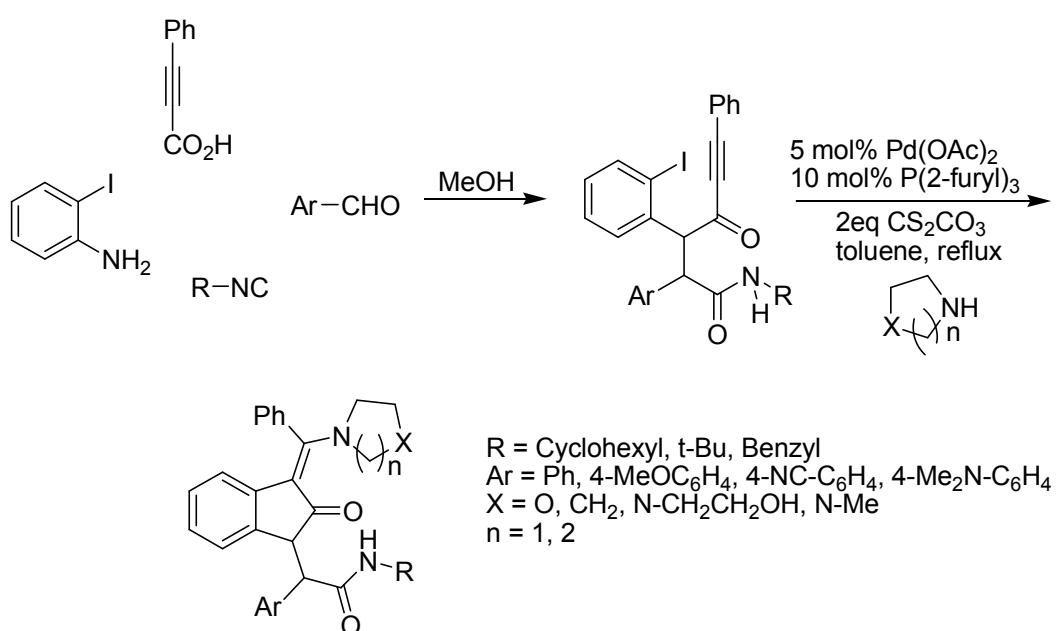
در این واکنش پس از تشکیل شدن محصول اگری، پای پیرازین حمله نوکلئوفیلی انجام داده و محصول نهایی را ایجاد می کند.



شکل ۲۳-۱. سنتز پای پیرازین های استخلاف دار در موقعیت ۱و۴

۱۱-۵-۱- سنتز فضایل ۳-(آمینو متیلن)-اکسیندول توسط واکنش ارتقاء یافته اوگی با حضور

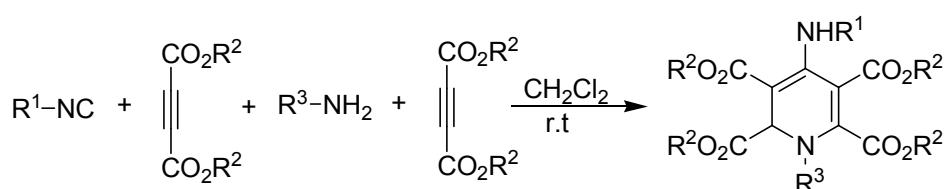
کاتالیست پالادیم (شکل ۱) [۴۵]



شکل ۱. ۲۴-۳-(آمینو متیلن)-اکسیندول

۱۲-۵-۱- سنتز ۱،۲-دی هیدروپیریدین های پر استخلاف از واکنش بین آلکیل ایزوسیانید، آلکیل

آمین و استرهای استیلینی (شکل ۱) [۴۶]



$R^1 = Cy, t\text{-Bu}$

$R^2 = Me, Et$

$R^3 = Bn-, n\text{-Bu-}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4-, 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, \dots$

شکل ۱. ۲۵-۱،۲-دی هیدروپیریدین های پر استخلاف

فصل دوم

ترکیبات ارگانو فسفر

مقدمه

۱-۲- فسفر

فسفر^۱ (واژه یونانی آن فسپروس به معنای حامل روشنایی) و از نامهای باستانی سیاره زهره می باشد، یک عنصر جامد به رنگ سفید واکسی می باشد که در سال ۱۶۶۹ توسط هنینگ براند^۲ از کشور آلمان کشف شد. این عنصر با عدد اتمی $Z=15$ و آرایش الکترونی ($1S^2, 2S^2, 2p^3, 3S^2, 3p^3$) در تناوب سوم، گروه پنجم زیر نیتروژن در جدول تناوبی قرار گرفته است در آخرین مدار فسفر، ۵ الکترون وجود دارد و شیمی مشتقات آلی آن به شیمی ترکیبات نیتروژن شباهت دارد. شیمی ارگانوفسفرها بر پایه وجود پیوند C-P با کربن مشتقات آلی حاوی گروه های عاملی است. فسفر دارای چهار آلوتروپی^۳ می باشد. این آلوتروپی ها به فرمهای سفید، زرد، قرمز، سیاه یا بنفش می باشد. این عنصر بسیار سمی است و در آب حل نمی شود ولی در دی سولفید کربن حل می شود و به خودی خود در هوا آتش می گیرد این عنصر به حالت آزاد در طبیعت یافت نمی شود [۴۷].

۲-۲- ترکیبات آلی فسفر (ارگانو فسفرها) [۴۸]

شیمی ترکیبات آلی فسفر از قرن ۱۹ آغاز شده است. شیمی ارگانو فسفرها بر پایه وجود پیوند C-P با کربن مشتقات آلی حاوی گروههای عاملی می باشد. ترکیبات فسفر فعالیت شیمیایی بالای دارند و به خوبی می توانند با مواد گوناگون وارد واکنش شوند. این ترکیبات با ورود به بدن وارد فرایندهای متابولیکی می شوند و بدلیل تنوع ساختاری می توانند تغییرات متابولیکی زیادی را در بدن ایجاد کنند. تقریبا همه ترکیبات فسفر دار در محیط قلیایی هیدرولیز می شوند و محصولات غیر سمی تولید می کنند. امروزه کاربردهای معمول زیادی از ترکیبات ارگانو فسفر ارائه شده و از این ترکیبات بعنوان واکنشگرهای ارزشمند در سنتز ترکیبات آلی گوناگون استفاده می شود.

^۱ Phosphorus

^۲ Henning Brand

^۳ Allotrope

۳-۲- ایلید های فسفر

ایلید های فسفر، دسته ای از ترکیبات ارگانو فسفر می باشند که برای اولین بار در سال ۱۹۴۴ توسط ویتیگ مطرح شدند، پیشوند ایل در ایلید نشانگر ظرفیت عمل نکرده فسفر است. همانطوریکه در متیل پسوند ایل نشان دهنده این است که کربن یک ظرفیت دیگر برای برقراری پیوند دارد. ید، نشانگر آنیون بودن ایلید است. ایلید سیستمی است که در آن یک کربانیون مستقیماً به یک هترو اتم (فسفر) دارای بار مثبت متصل شده است (شکل ۲) [۴۹].



شکل ۲. ساختار ایلیدهای فسفر

سنتر اولین ایلید در سال ۱۸۹۴ توسط میکائیلیس^۱ و گیمبرن^۲ گزارش شد. بیشترین پیشرفتها در این زمینه به بعد از کشف واکنش ویتیگ مربوط می شود. کشف این واکنش، مطا لعه گستردگی ایلید های فسفر و ترکیبات آلی فسفدار را سبب شد. ویتیگ بخاطر انجام این واکنش جایزه نوبل شیمی را در سال ۱۹۷۹ به خود اختصاص داد.

در سال های اخیر ایلیدهای زیادی از واکنش تری فنیل فسفین یا تری فنیل فسفیت با استرهای استیلنی در حضور ۱,۳-دی کربونیلها، آمینها، فنلهای، تیولها و اکسیمها سنتر و گزارش شده اند [۵۰-۶۱]. به عنوان مثال ایلیدهای حاصل از واکنش تری فنیل فسفیت با استرهای استیلنی در حضور ترکیبات هتروسیکل (شکل ۲-۲) [۶۲] و همچنین ایلیدهای حاصل از واکنش تری فنیل فسفین با استرهای استیلنی در حضور اکسیمها (شکل ۳-۲).

. [۶۳] (۳-۲)

¹ Michaelis

² Gimborn