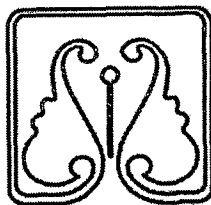


۸۷/۱/۱۰۱۶۳۵
۸۷/۱/۲۱



۱۰۷۵۶۴



دانشگاه گیلان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی

رساله دکتری

مطالعه ای در سنتز ترکیبات N -هتروسیکل جدید
مورد استفاده در سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی

از:

حشمت الله صمیمی شلمزاری

استاد راهنما:

دکتر منوچهر مامقانی

استادان مشاور:

دکتر فرهاد شیرینی

دکتر خلیل طباطباییان

گروه شیمی
دانشکده علوم پایه
دانشگاه گیلان

۱۳۸۷ / ۱۰ / ۱۰

مهر ماه ۱۳۸۷



۱۰۷۵۶۴



تقدیم به

آنان که ناتوان شدند تا من به توانایی برسم

موهایشان سپید شد تا در اجتماع رو سپید شوم

و عاشقانه سوختند تا روشنگر راهم باشند و گرما بخش وجودم

پدر و مادر عزیزم

تقدیم

به برادران و خواهران مهربانم

و برادر عزیزم داود

تشکر و قدردانی از:

استاد فرزانه، استاد راهنمای عزیز و بزرگووارم آقای دکتر منوچهر مامقانی به پاس آنچه در علم و عمل به من آموختند و شاگردی در مکتب این استاد عزیز برای بنده مایه غرور و مباهات است. اساتید گرانقدر مشاور آقایان دکتر شیرینی و دکتر طباطباییان به پاس آنچه به من آموختند.. استاد ارجمند آقای دکتر حبیبی که داور خارجی این رساله بوده و حضور گرم آنها بسی بر غنای این جلسه افزود. اساتید عزیز آقای دکتر یزدانبخش و خانم دکتر یحیی زاده که داوران داخلی این رساله بوده و با دقت رساله را مطالعه و ویرایش کردند.

مدیر محترم تحصیلات تکمیلی دانشگاه آقای دکتر شیرینی و کارشناس محترم

ریاست محترم دانشکده علوم آقای دکتر شعبانی پور

معاونت محترم آموزشی دانشکده علوم آقای دکتر رادمقدم

معاونت محترم پژوهشی دانشکده علوم آقای دکتر روضاتی

معاونت محترم اداری مالی دانشکده علوم آقای دکتر نورسته نیا

مدیر محترم تحصیلات تکمیلی دانشکده آقای دکتر سعیدی

مدیر محترم گروه شیمی آقای دکتر انصاری و کارشناس محترم آقای وظیفه

نماینده تحصیلات تکمیلی دانشگاه در جلسه دفاعیه آقای دکتر سعیدی

تشکر از برادرانم داود و حجت که در جلسه دفاعیه تشریف آوردند. و سپاس فراوان دارم از برادرم داود که همیشه یاریم کرد.

و دیگر اساتید عزیزی که در طول تحصیل مرا یاری کردند آقایان دکتر محمودی، دکتر علی اکبر، دکتر معتمدی، دکتر شارق، دکتر ملک پور، دکتر پروانک، دکتر نجفی و دکتر ادیبی.

کلیه اعضای هیئت علمی، پرسنل اداری، حسابداری دانشکده علوم، کارشناسان محترم آزمایشگاهها (خانمها پورکریم، مرادی،

از مسئولین محترم کتابخانه، سایت اطلاع رسانی آقای نظیفی و بخش نشریات که حمایت های لازم را به عمل آوردند.

از دوستان عزیز و یاران همیشه همراه آقایان کیانی، البادی، عباسی و مهربان که لحظه لحظه زندگی من در این دوران با محبت و کمک آنها رقم خورد.

از همه دوستان و همکاران بزرگووار آقایان نیک پسند، ضرابی، مرادی، خورشیدی، ابری، اسلام نژاد، طاعتی، پورحقیقی، باقری، فلاح، شرافتی، باقری نیا، موسی زاده، رحیمی، طاهری، شریف زاده، صالحی و خانمها پارسا، غلامی، میرزایی، لقمانی فر، شریفی، روحی، کوپایی، فلاح قاسمی، فلاح، رئوفی، توتچی، میرصفا، عابدینی.

ضمن تشکر از پدر و مادر عزیزم بر دست های پینه بسته آنها بوسه می زنم تا بدانند تمام عمر قدردان تلاش هایشان هستم

از برادران و خواهران مهربانم که قوت قلبم بوده اند

ج	چکیده فارسی.....	۱
خ	چکیده انگلیسی.....	۲
	بخش اول: سنتز N -آسیل کتو آزیریدین ها و تبدیل آنها به کتو اکسازولین ها در شرایط کلاسیک و امواج ریز موج در واکنشی ناحیه گزین و مطالعه ای در واکنش کتو آزیریدین ها با ترکیبات آلی لیتیم و منیزیم	
	فصل اول: مقدمه و تئوری	
	مقدمه.....	۱
	۱-۱- آزیریدین ها.....	۱
	۱-۱-۱- ترکیبات هتروسیکل سه عضوی و آزیریدین ها.....	۲
	۱-۱-۲- ویژگی ساختاری در آزیریدین های N - استخلاف شده:.....	۲
	۱-۱-۳- خواص بیولوژی آزیریدین ها.....	۳
	۱-۲- تهیه آزیریدین ها.....	۳
	۱-۳- تهیه آزیریدین های دارای گروه کربونیل در موقعیت ۲.....	۴
	۱-۴- واکنش آزیریدین ها.....	۴
	۱-۵- واکنش آزیریدین ها با ترکیبات آلی فلزی.....	۹
	۱-۵-۱- فلزدار کردن حلقه آزیریدین.....	۱۱
	۱-۵-۲- نوآرایی در واکنش با ترکیبات آلی فلزی.....	۱۲
	۱-۵-۳- باز شدن حلقه.....	۱۲
	۱-۵-۴- واکنش آزیریدین های کربونیل دار با ترکیبات آلی فلزی.....	۱۲
	۱-۵-۵- واکنش های گسترش حلقه.....	۱۳
	۱-۶- اکسازولین ها.....	۱۵
	۱-۶-۱- روشهای سنتز اکسازولین ها.....	۱۶
	۱-۶-۲- اکسازولین ها به عنوان لیگاند برای کاتالیزور در واکنش های نامتقارن:.....	۱۷
	۱-۶-۳- پلیمرهای با پایه اکسازولین:.....	۲۶
	فصل دوم: بحث و نتیجه گیری	
	۱-۷- هدف تحقیق.....	۲۶
	۱-۸- روش تحقیق.....	۲۷
	۱-۹- تهیه چالکون ها.....	۳۰
	۱-۹-۱- تهیه ترانس-۳،۱-دی فنیل پروپ-۲-ان-۱-اون (چالکون):.....	۳۰
	۱-۹-۲- تهیه ۳،۲-دی برومو-۳،۱-دی فنیل پروپان-۱-اون.....	۳۱
	۱-۹-۳- تهیه ۲-برومو-۳،۱-دی فنیل پروپ-۲-ان-۱-اون.....	۳۱
	۱-۱۰- تهیه آزیریدین ها.....	۳۲
	۱-۱۰-۱- تهیه فنیل (۳-فنیل آزیریدین-۲-ایل) متانول.....	۳۲
	۱-۱۰-۲- تهیه آزیریدین های N - استخلاف شده با آلکیل.....	۳۳
	۱-۱۰-۳- تهیه N -آسیل-ترانس-کتو آزیریدین ها در غیاب تری اتیل آمین.....	۳۴
	۱-۱۰-۴- تهیه ۱-بنزویل-۳-فنیل آزیریدین-۲-ایل (فنیل) م تانول از N - (۲-کلرو-۳-اکسو-۳،۱-دی فنیل پروپیل) بنزامید.....	۳۵
	۱-۱۰-۵- تهیه N - (۲-کلرو-۳-اکسو-۳،۱-دی فنیل پروپیل) بنزامید از ۱-بنزویل-۳-فنیل آزیریدین-۲-ایل (فنیل) متانول.....	۳۵
	۱-۱۱- تهیه N -آسیل-ترانس-کتو آزیریدین ها در حضور تری اتیل آمین.....	۳۶

- ۱۲-۱- انتخاب کاتالیزگر مناسب جهت تهیه اکسازولین ها..... ۳۷
- ۱۳-۱- تهیه ترانس-کتو اکسازولین ها در شرایط کلاسیک..... ۳۸
- ۱۴-۱- تهیه ترانس-کتو اکسازولین ها تحت اثر امواج ریز موج..... ۴۲
- ۱۵-۱- واکنش ترکیبات آلی فلزی با N -آسیل کتو آزیریدین..... ۴۳
- ۱-۱۵-۱- واکنش متیل منیزیم یدید و ۲،۱-دی بنزویل -۳-فنیل آزیریدین..... ۴۴
- ۲-۱۵-۱- مکانیسم واکنش N -آسیل کتو آزیریدین و واکنشگر گرینارد..... ۴۶
- ۳-۱۵-۱- واکنش ترکیبات آلی لیتیم و N -آسیل کتو آزیریدین ها..... ۴۶
- ۱-۱۵-۱- واکنش متیل لیتیم و فنیل لیتیم با N -آسیل کتو آزیریدین..... ۴۷
- ۲-۳-۱۵-۱- واکنش متیل یدید، لیتیم با N -آسیل کتو آزیریدین..... ۴۷
- ۳-۳-۱۵-۱- واکنش بوتیل لیتیم با N -آسیل کتو آزیریدین..... ۴۸
- ۱۶-۱- نتیجه گیری کلی..... ۴۹
- ۱۷-۱- پیشنهاد برای کارهای آینده..... ۴۹

فصل سوم : کارهای تجربی

- تکنیک های عمومی..... ۵۰
- ۱۶-۱- تهیه چالکون ها ، دی برم دار کردن و تبدیل آنها به آزیریدین..... ۵۱
- ۱-۱۶-۱- تهیه چالکون..... ۵۱
- ۲-۱۶-۱- تهیه ۳،۲-دی برومو-۳،۱-دی فنیل پروپان-۱-اون (۳،۲-دی برومچالکون)..... ۵۱
- ۳-۱۶-۱- تهیه ۳- (۳- نیترو فنیل)-۱- فنیل- پروپ-۲-ان-۱-ان (۳- نیتروچالکون)..... ۵۱
- ۴-۱۶-۱- تهیه ۳،۲-دی برومو-۳- (۳- نیترو فنیل)-۱- فنیل- پروپان-۱-ان (۳- نیتروچالکون)..... ۵۲
- ۵-۱۶-۱- تهیه ۲-برومو-۲،۱-دی فنیل پروپ-۲-ان-۱-اون (۲- برومو چالکون)..... ۵۳
- ۶-۱۶-۱- تهیه ترانس-فنیل (۳-فنیل آزیریدین-۲-ایل) متانون (ترانس-۲-بنزویل-۳-فنیل آزیریدین)..... ۵۳
- ۷-۱۶-۱- تهیه ترانس-۳- (۳-فنیل آزیریدین)-۲-ایل (فنیل) متانون (ترانس-۲-بنزویل-۳-فنیل آزیریدین)..... ۵۳
- ۸-۱۶-۱- تهیه ترانس-۱-بنزیل-۳-فنیل آزیریدین-۲-ایل فنیل متانون (ترانس-۱-بنزیل-۲-بنزویل-۳-فنیل آزیریدین)..... ۵۴
- ۱۷-۱- تهیه N - (۲-کلرو-۳-اکسو-۳،۱-دی فنیل پروپیل) استامید..... ۵۴
- ۱۸-۱- روش عمومی تهیه N -آسیل-ترانس-کتو آزیریدین ها..... ۵۵
- ۱۹-۱- روش عمومی تهیه ترانس-کتو اکسازولین ها در شرایط کلاسیک..... ۵۷
- ۲۰-۱- تهیه اکسازولین ها در حضور امواج ریز موج..... ۶۰
- ۲۱-۱- واکنش متیل منیزیم یدید و ۲،۱-دی بنزویل -۳-فنیل آزیریدین..... ۶۰
- ۲۲-۱- واکنش متیل لیتیم و فنیل لیتیم با N -آسیل کتو آزیریدین..... ۶۰
- ۲۳-۱- واکنش بوتیل لیتیم با N -آسیل کتو آزیریدین..... ۶۱
- ۲۴-۱- طیف ها..... ۶۲
- ۲۵-۱- مراجع..... ۹۲

بخش دوم : تهیه کمک کایرال اکسازولیدینون و استفاده از آن در سنتز نامتقارن

فصل اول: مقدمه و تئوری

- مقدمه..... ۹۷
- ۱-۲- تهیه اکسازولیدینون ها..... ۹۸
- ۲-۲- تشکیل N -آسیل اکسازولیدینون ها..... ۱۰۱
- ۳-۲- کاربرد اکسازولین ها در واکنش های نامتقارن..... ۱۰۲
- ۴-۲- برداشتن کمک کایرال و تهیه مولکول هدف..... ۱۰۵
- ۵-۲- تبادل دو تریم..... ۱۰۶
- ۶-۲- طیف سنجی NMR دینامیک (DNMR)..... ۱۰۷

۱۱۱	فصل دوم: بحث و نتیجه گیری
۱۱۲	۸-۲- هدف تحقیق
۱۱۳	۹-۲- تهیه کمک کارال (R) -۵، ۵- دی متیل -۴- فنیل اکسازولیدین -۲- آن
۱۱۳	۱-۹-۲- تهیه (R) - فنیل گلايسين متیل استر هیدرو کلرید
۱۱۴	۲-۹-۲- تهیه ترشری- بوتیل (R) - (متوکسی کربونیل) (فنیل) متیل کربامات
۱۱۵	۳-۹-۲- تهیه ترشری- بوتیل (R) -۲- هیدروکسی -۲- متیل -۱- فنیل پروپیل کربامات
۱۱۶	۴-۹-۲- تهیه (R) -۵، ۵- دی متیل -۴- فنیل اکسازولیدین -۲- آن
۱۱۷	۱۰-۲- تهیه (R) -۴- فنیل -۵، ۵- دی متیل -۳- (۳- فنیل آکریلوئیل) - اکسازولیدین -۲- آن
۱۱۸	۱۱-۲- تهیه (R) -۳- (۲، ۳- دی برم -۳- فنیل پروپانوئیل) -۵، ۵- دی متیل -۴- فنیل اکسازولیدین -۲- اون
۱۲۰	۱۲-۲- تهیه ۲- (بنزیدین آمینو) -N- (R) -۲- هیدروکسی -۲- متیل -۱- فنیل پروپیل استامید
۱۲۱	۱۳-۲- مکانیسم تشکیل ۲- (بنزیدین آمینو) -N- (R) -۲- هیدروکسی -۲- متیل -۱- فنیل پروپیل استامید
۱۲۱	۱۴-۲- طیف ¹ H NMR در حلال دوتریم دار
۱۲۳	۱۵-۲- بررسی NMR دینامیک در دماهای مختلف و محاسبه ثابت سرعت
	فصل سوم: کارهای تجربی
۱۲۴	۱۶-۲- فعالیت های تجربی
۱۲۴	۱-۱۶-۲- تکنیک های تجربی
۱۲۴	۲-۱۶-۲- تهیه (R) - فنیل گلايسين متیل استر هیدرو کلرید
۱۲۴	۳-۱۶-۲- تهیه ترشری- بوتیل (R) - (متوکسی کربونیل) (فنیل) متیل کربامات
۱۲۵	۴-۱۶-۲- تهیه ترشری- بوتیل (R) -۲- هیدروکسی -۲- متیل -۱- فنیل پروپیل کربامات
۱۲۵	۵-۱۶-۲- تهیه (R) -۵، ۵- دی متیل -۴- فنیل اکسازولیدین -۲- آن
۱۲۵	۱۷-۲- تهیه (R) -۴- فنیل -۵، ۵- دی متیل -۳- (۳- فنیل آکریلوئیل) - اکسازولیدین -۲- آن
۱۲۶	۱۸-۲- تهیه (R) -۳- (۲، ۳- دی برم -۳- فنیل پروپانوئیل) -۵، ۵- دی متیل -۴- فنیل اکسازولیدین -۲- اون
۱۲۷	۱۹-۲- تهیه ۲- (بنزیدین آمینو) -N- (R) -۲- هیدروکسی -۲- متیل -۱- فنیل پروپیل استامید
۱۲۸	۲۰-۲- طیف ها
۱۳۶	۲۱-۲- مراجع
	بخش سوم: سنتز ایمینو تiazولین های جدید با روش موثر تک ظرفی سه جزئی ناحیه گزین جهت بررسی اثرات بیولوژیکی آن ها
	فصل اول: مقدمه و تئوری
	مقدمه
۱۳۹	۱-۳- سنتز ایمینو تiazولین ها
۱۴۰	۱-۱-۳- سنتز ۲- آمینو تiazولین و استفاده از آنها
۱۴۲	۲-۱-۳- استفاده از اتینیل آمین
۱۴۳	۳-۱-۳- استفاده از آزیریدین ها
۱۴۴	۴-۱-۳- استفاده از دی ان ها
۱۴۵	۵-۱-۳- استفاده از تیو سمی کربازید و ترکیبات مشابه
۱۴۶	۶-۱-۳- استفاده از تیواوره دواستخلافی
۱۴۸	۲-۳- کاربرد ایمینو تiazولین ها
۱۴۸	۱-۲-۳- خواص علف کشی
۱۴۹	۲-۲-۳- ضد قارچ
۱۴۹	۳-۲-۳- خواص ضد التهابی
۱۵۰	۴-۲-۳- خواص ضد میکروبی

۳-۲-۵- خاصیت ضد HIV

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۳-۳- هدف تحقیق..... ۱۵۰

۴-۳- بحث و بررسی درباره واکنش های اولیه و تعیین ساختار در واکنش مدل..... ۱۵۲

۵-۳- مکانیسم تشکیل ایمینو تiazولین ها..... ۱۵۳

۶-۳- بحث و بررسی درباره ساختار محصولات ناحیه ای..... ۱۶۱

۷-۳- بررسی فعالیت بیولوژیکی ۲- (اتیل ایمینو)-۵-متیل-۲- (پارا-متیل فنیل)-۴-فنیل تiazول..... ۱۶۲

۸-۳- نتیجه گیری..... ۱۶۴

۹-۳- پیشنهاد برای کارهای آینده..... ۱۶۶

فصل سوم: کارهای تجربی

تکنیک های عمومی..... ۱۶۶

۱-۰-۳- تهیه α - هالوکتون از ترکیب α - هیدروکسی کتون..... ۱۶۷

۱۱-۳- روش عمومی تهیه مشتقات تیو آوره..... ۱۶۸

۱-۱۱-۳- تهیه N -اتیل، N - (پارا-تولیل) تیو آوره..... ۱۶۸

۲-۱۱-۳- تهیه N -بنزیل، N -فنیل تیو آوره..... ۱۶۸

۳-۱۱-۳- تهیه N -اتیل، N - (۲-فنیل اتیل) تیو آوره..... ۱۶۹

۴-۱۱-۳- تهیه N -متیل، N - (۲-فنیل اتیل) تیو آوره..... ۱۷۰

۱۲-۳- روش عمومی تهیه ایمیدازول تیون..... ۱۷۰

۱۳-۳- روش عمومی واکنش مشتقات تیو آوره با ترکیبات α - هالو کتون..... ۱۷۱

۱۴-۳- روش عمومی واکنش سه جزئی آلکیل یا آریل ایزوتیوسیانات و آمین های نوع اول با ترکیبات α - هالو کتون..... ۱۷۱

۱۵-۳- بررسی خواص بیولوژیکی ترکیب ۲- (اتیل ایمینو)-۵-متیل-۲- (پارا-متیل فنیل)-۴-فنیل تiazول..... ۱۷۵

۱۶-۳- طیف ها..... ۱۷۶

۱۷-۳- مراجع..... ۱۹۶

فهرست شمای های بخش اول

۲۰..... شمای ۴۵-۱	۱۲..... شمای ۲۲-۱	شمای..... صفحه
۲۰..... شمای ۴۶-۱	۱۲..... شمای ۲۳-۱	۳..... شمای ۱-۱
۲۱..... شمای ۴۷-۱	۱۲..... شمای ۲۴-۱	۴..... شمای ۲-۱
۲۱..... شمای ۴۸-۱	۱۳..... شمای ۲۵-۱	۴..... شمای ۳-۱
۲۱..... شمای ۴۹-۱	۱۳..... شمای ۲۶-۱	۵..... شمای ۴-۱
۲۲..... شمای ۵۰-۱	۱۳..... شمای ۲۷-۱	۵..... شمای ۵-۱
۲۲..... شمای ۵۱-۱	۱۴..... شمای ۲۸-۱	۵..... شمای ۶-۱
۲۲..... شمای ۵۲-۱	۱۴..... شمای ۲۹-۱	۵..... شمای ۷-۱
۲۳..... شمای ۵۳-۱	۱۴..... شمای ۳۰-۱	۶..... شمای ۸-۱
۲۳..... شمای ۵۴-۱	۱۴..... شمای ۳۱-۱	۶..... شمای ۹-۱
۲۳..... شمای ۵۵-۱	۱۵..... شمای ۳۲-۱	۷..... شمای ۱۰-۱
۲۴..... شمای ۵۶-۱	۱۵..... شمای ۳۳-۱	۷..... شمای ۱۱-۱
۲۴..... شمای ۵۷-۱	۱۶..... شمای ۳۴-۱	۷..... شمای ۱۲-۱
۲۴..... شمای ۵۸-۱	۱۶..... شمای ۳۵-۱	۸..... شمای ۱۳-۱
۲۴..... شمای ۵۹-۱	۱۶..... شمای ۳۶-۱	۸..... شمای ۱۴-۱
۲۵..... شمای ۶۰-۱	۱۷..... شمای ۳۷-۱	۸..... شمای ۱۵-۱
۲۵..... شمای ۶۱-۱	۱۸..... شمای ۳۸-۱	۹..... شمای ۱۶-۱
۲۵..... شمای ۶۲-۱	۱۸..... شمای ۳۹-۱	۱۰..... شمای ۱۷-۱
۲۶..... شمای ۶۳-۱	۱۸..... شمای ۴۰-۱	۱۰..... شمای ۱۸-۱
۲۶..... شمای ۶۴-۱	۱۹..... شمای ۴۱-۱	۱۱..... شمای ۱۹-۱
۲۶..... شمای ۶۵-۱	۱۹..... شمای ۴۲-۱	۱۱..... شمای ۲۰-۱
۲۸..... شمای ۶۶-۱	۱۹..... شمای ۴۳-۱	۱۲..... شمای ۲۱-۱
۲۹..... شمای ۶۷-۱	۲۰..... شمای ۴۴-۱	

۴۶.....	۱۰-۱
۴۶.....	۱۱-۱
شکل‌های بخش ۲	
صفحه.....	شکل
۹۷.....	۱-۲
۱۰۰.....	۲-۲
۱۰۷.....	۳-۲
۱۰۸.....	۴-۲
۱۰۹.....	۵-۲
۱۱۰.....	۶-۲
۱۱۴.....	۷-۲
۱۱۵.....	۸-۲
۱۱۶.....	۹-۲
۱۱۸.....	۱۰-۲
۱۱۹.....	۱۱-۲
۱۲۱.....	۱۲-۲
۱۲۲.....	۱۳-۲
۱۲۳.....	۱۴-۲

شکل‌های بخش ۳	
صفحه.....	شکل
۱۳۹.....	۱-۳
۱۴۸.....	۲-۳
۱۴۹.....	۳-۳
۱۵۰.....	۴-۳
۱۵۰.....	۵-۳
۱۵۱.....	۶-۳
۱۵۲.....	۷-۳
۱۵۵.....	۸-۳
۱۵۸.....	۹-۳
۱۵۸.....	۱۰-۳
۱۶۲.....	۱۱-۳
۱۶۵.....	۱۲-۳

۱۱۷.....	شمای ۴۱-۲
۱۱۹.....	شمای ۴۲-۲
۱۱۹.....	شمای ۴۳-۲
۱۲۰.....	شمای ۴۴-۲

فهرست شمای‌های بخش سوم	
صفحه.....	شمای
۱۴۰.....	شمای ۱-۳
۱۴۱.....	شمای ۲-۳
۱۴۱.....	شمای ۳-۳
۱۴۱.....	شمای ۴-۳
۱۴۲.....	شمای ۵-۳
۱۴۲.....	شمای ۶-۳
۱۴۳.....	شمای ۷-۳
۱۴۳.....	شمای ۸-۳
۱۴۴.....	شمای ۹-۳
۱۴۵.....	شمای ۱۰-۳
۱۴۶.....	شمای ۱۱-۳
۱۴۶.....	شمای ۱۲-۳
۱۴۷.....	شمای ۱۳-۳
۱۴۷.....	شمای ۱۴-۳
۱۴۸.....	شمای ۱۵-۳
۱۵۲.....	شمای ۱۶-۳
۱۵۳.....	شمای ۱۷-۳
۱۵۴.....	شمای ۱۸-۳
۱۵۴.....	شمای ۱۹-۳
۱۵۵.....	شمای ۲۰-۳
۱۵۵.....	شمای ۲۱-۳
۱۵۶.....	شمای ۲۲-۱
۱۵۷.....	شمای ۲۳-۳
۱۵۹.....	شمای ۲۴-۳
۱۶۰.....	شمای ۲۵-۳
۱۶۰.....	شمای ۲۶-۳
۱۶۱.....	شمای ۲۷-۳
۱۶۱.....	شمای ۲۸-۳
۱۶۸.....	شمای ۲۹-۳
۱۶۸.....	شمای ۳۰-۳
۱۶۹.....	شمای ۳۱-۳
۱۶۹.....	شمای ۳۲-۳
۱۷۰.....	شمای ۳۳-۳
۱۷۰.....	شمای ۳۴-۳
۱۷۱.....	شمای ۳۵-۳
۱۷۱.....	شمای ۳۶-۳
۱۷۲.....	شمای ۳۷-۳

شکل‌های بخش ۱	
صفحه.....	شکل
۲.....	۱-۱
۲.....	۲-۱
۲.....	۳-۱
۱۶.....	۴-۱
۱۸.....	۵-۱
۳۳.....	۶-۱
۳۴.....	۷-۱
۴۰.....	۸-۱
۴۰.....	۹-۱

۳۰.....	شمای ۶۸-۱
۳۰.....	شمای ۶۹-۱
۳۱.....	شمای ۷۰-۱
۳۱.....	شمای ۷۱-۱
۳۲.....	شمای ۷۲-۱
۳۳.....	شمای ۷۳-۱
۳۴.....	شمای ۷۴-۱
۳۵.....	شمای ۷۵-۱
۳۶.....	شمای ۷۶-۱
۳۶.....	شمای ۷۷-۱

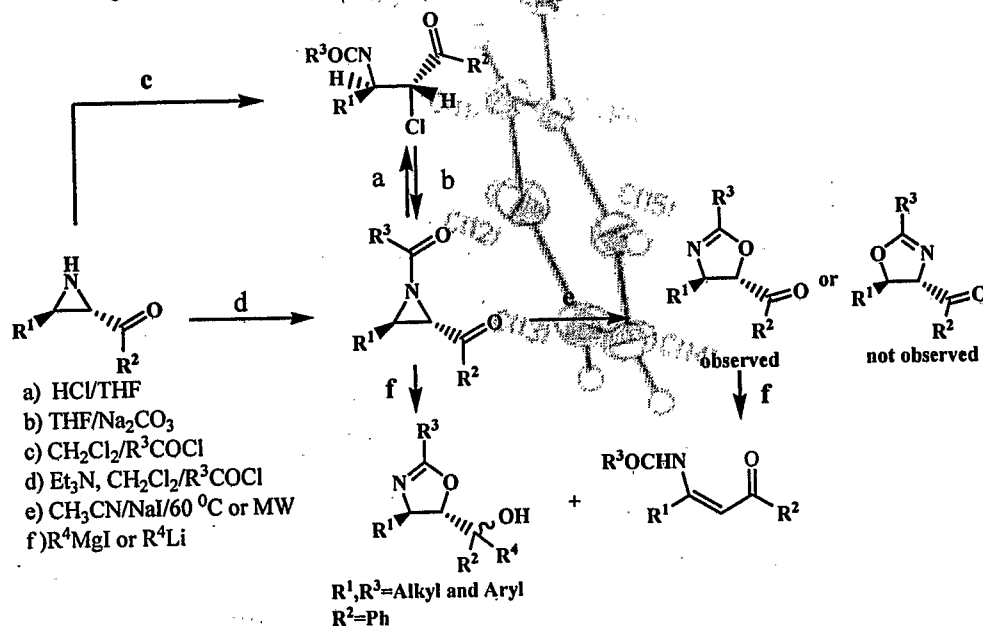
فهرست شمای‌های بخش دوم	
صفحه.....	شمای
۹۷.....	شمای ۱-۲
۹۷.....	شمای ۲-۲
۹۸.....	شمای ۳-۲
۹۸.....	شمای ۴-۲
۹۸.....	شمای ۵-۲
۹۸.....	شمای ۶-۲
۹۸.....	شمای ۷-۲
۹۹.....	شمای ۸-۲
۹۹.....	شمای ۹-۲
۱۰۰.....	شمای ۱۰-۲
۱۰۰.....	شمای ۱۱-۲
۱۰۰.....	شمای ۱۲-۲
۱۰۱.....	شمای ۱۳-۲
۱۰۱.....	شمای ۱۴-۲
۱۰۱.....	شمای ۱۵-۲
۱۰۲.....	شمای ۱۶-۲
۱۰۲.....	شمای ۱۷-۲
۱۰۲.....	شمای ۱۸-۲
۱۰۲.....	شمای ۱۹-۲
۱۰۳.....	شمای ۲۰-۲
۱۰۳.....	شمای ۲۱-۲
۱۰۳.....	شمای ۲۲-۲
۱۰۴.....	شمای ۲۳-۲
۱۰۴.....	شمای ۲۴-۲
۱۰۴.....	شمای ۲۵-۲
۱۰۵.....	شمای ۲۶-۲
۱۰۵.....	شمای ۲۷-۲
۱۰۵.....	شمای ۲۸-۲
۱۰۶.....	شمای ۲۹-۲
۱۰۶.....	شمای ۳۰-۲
۱۰۷.....	شمای ۳۱-۲
۱۰۸.....	شمای ۳۲-۲
۱۱۱.....	شمای ۳۳-۲
۱۱۱.....	شمای ۳۴-۲
۱۱۲.....	شمای ۳۵-۲
۱۱۲.....	شمای ۳۶-۲
۱۱۳.....	شمای ۳۷-۲
۱۱۴.....	شمای ۳۸-۲
۱۱۵.....	شمای ۳۹-۲
۱۱۶.....	شمای ۴۰-۲

مطالعه ای در سنتز ترکیبات *N*-هتروسیکل جدید مورد استفاده در سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی

حشمت الله صمیمی شلمزاری

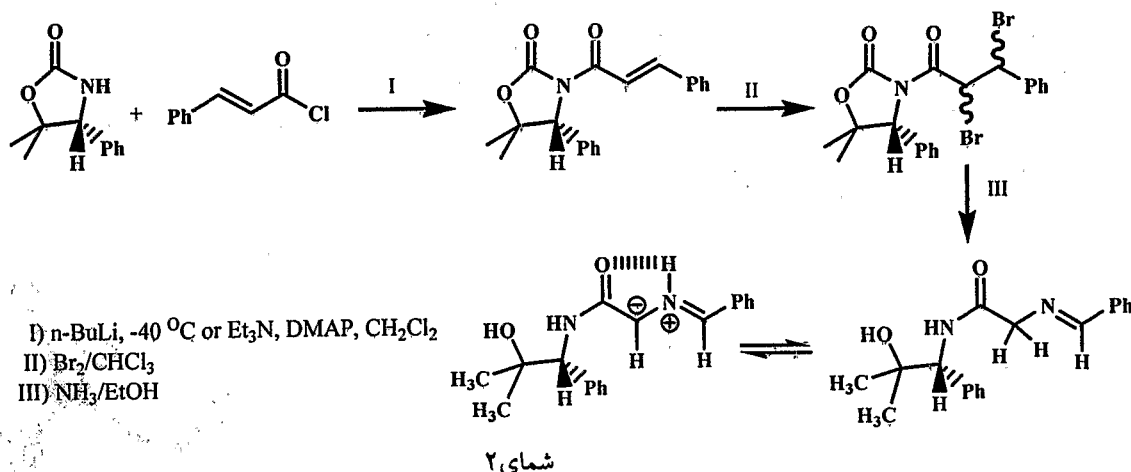
ترکیب های هتروسیکل نیتروژن دار گروه مهمی از ترکیبات را تشکیل می دهند که به دلیل خواص منحصر به فرد و اهمیت آنها به عنوان پیش ماده یا جد واسطه های سنتز در بسیاری از فرآیندهای شیمیایی توجه شیمیدان های زیادی را به خود جلب کرده اند. در میان این ترکیبات آزیریدین ها و اکسازولین های با استخلافهای مختلف به طور موثر در سنتز های بی تقارن به عنوان کمک کایرال و نیز به عنوان جد واسطه به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته اند. چندین روش سنتزی برای تهیه اکسازولین ها به دلیل اهمیت این ترکیبات در سال های اخیر گزارش شده است و نیز تعداد زیادی از آنها به خاطر فعالیت های بیولوژیکی از موجودات دریایی جدا سازی شده اند.

در بخش اول این رساله تهیه تعدادی از آزیریدین ها و تبدیل آنها به *N*-آسیل کتو آزیریدین ها به عنوان پیش ماده برای سنتز اکسازولین های جدید تشریح شده است (شمای ۱). در ادامه اثرات کاتالیزورهای مختلف از جمله: NaI , BF_3OEt_2 , TiCl_4 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ و MgBr_2 , ZnCl_2 در تبدیل ۲،۱-دی بنزویل ۳-فنیل کتو آزیریدین به کتو اکسازولین به عنوان یک واکنش مدل مورد ارزیابی قرار گرفته است. سپس یک سنتز ناحیه گرین برای تبدیل کتو آزیریدین های تهیه شده به کتو اکسازولین ها در حضور NaI در تحت شرایط کلاسیک و ریز موج (MW) ارائه شده است. ناحیه گرینی این تبدیل توسط بلور نگاری پرتو X- و NMR مورد تأیید قرار گرفته است. با توجه به اینکه پژوهش های انجام شده روی آزیریدین ها با ترکیبات آلی فلزی کمتر توسعه یافته است در ادامه این قسمت واکنش *N*-آسیل کتو آزیریدین ها با چند ترکیب آلی لیتیم و منیزیم نیز مورد مطالعه قرار گرفته است.



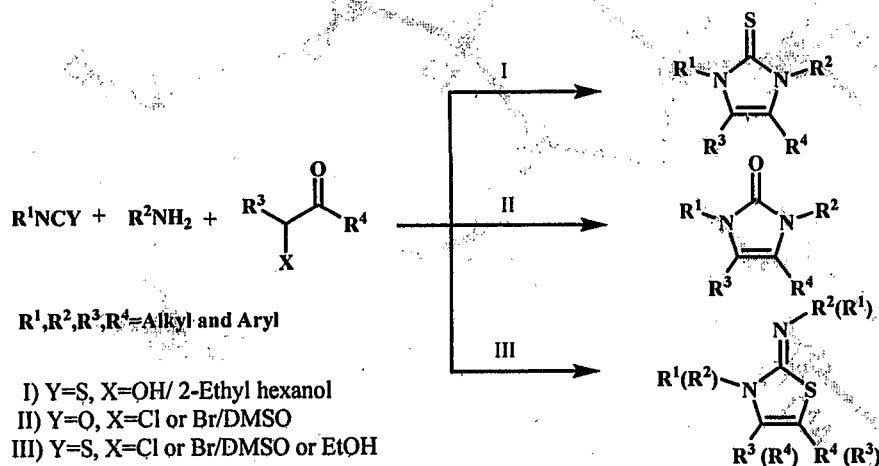
شمای ۱

در بخش دوم این کار تحقیقاتی کمک کایرال (R)-5,5-دی متیل-4-فنیل-اکسازولیدینون طی یک فرآیند چند مرحله ای برای سنتز نامتقارن آزیرین کربوکسیلیک اسید ها تهیه شد. این مطالعه منجر به سنتز موثر ۲- (بنزیلیدین آمینو) -N-(R)- ۲- هیدروکسی-۲-متیل-۱-فنیل پروپیل) استامید به عنوان یک آزمون کایرال فعال نوری جدید شد. خواص NMR دینامیک این محصول نیز مورد مطالعه قرار گرفت (شمای ۲).



در میان خانواده ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار، ایمینوتیازولین ها گروه مهمی را به خود اختصاص داده اند که تنوع ساختاری در آنها منجر به خواص درمانی و فعالیت های بیولوژیکی مختلف شده و این امر شیمی دان ها و بیوشیمی دان ها را مجذوب خود کرده است. از جمله فعالیت های بیولوژیکی آنها می توان به خواص ضد باکتری، آفت کشی، ضد درد، خشره کشی، ضد ایدز، ضد قارچ، ضد التهاب، کاهش دهنده فشار خون، ضد تشنج، ضد مالاریا، و تنظیم کننده رشد گیاه اشاره کرد. مشتقات زیادی از آنها به صورت اختراع ثبت شده گزارش شده اند.

در بخش آخر این رساله ابتدا مطالعه ای در واکنش ایزوسیانات ها (و یا ایزو-تیوسیانات ها)، آمین ها و α -هالو کتون (و یا α -هیدروکسی کتون) صورت گرفت، سپس یک روش موثر تک ظرفی چند جزئی (MCR) ناحیه گزین برای سنتز تعدادی از ترکیبات ایمینو تیازولین های جدید ارائه شد (شمای ۳).

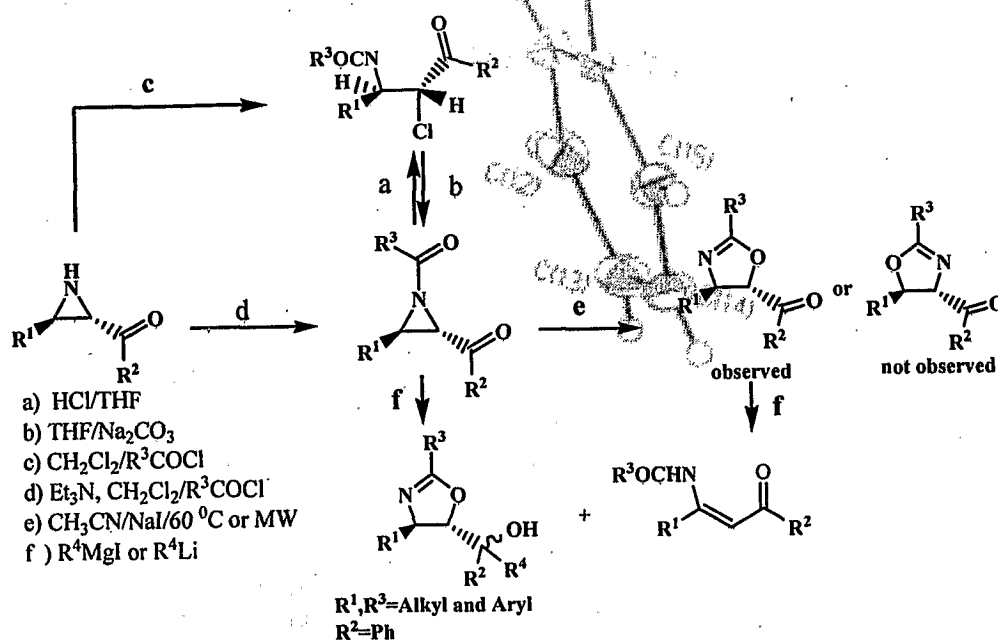


کلید واژه ها: N-آسیل کتو آزیریدین، اکسازولین، کمک کایرال، اکسازولیدینون، سنتز ناحیه گزین، ایمینو-تیازولین، ریزموج.

Stuides on the Synthesis of New *N*-Heterocyclic Compounds Used in the Preparation of Biologically Active Products

N-heterocyclic compounds constitute an important class of compounds which has attracted chemists from various areas due to their unique properties and capacities to serve as synthetic precursor or mediator in a multitude of chemical processes. Among them aziridines and oxazolines with various backbones have found widespread use in asymmetric reactions as valuable chiral auxiliaries and versatile intermediates. Several synthetic methods have been developed for the preparation of oxazolines in recent years. A great number of oxazolines with biological activities have also been isolated from marine organisms.

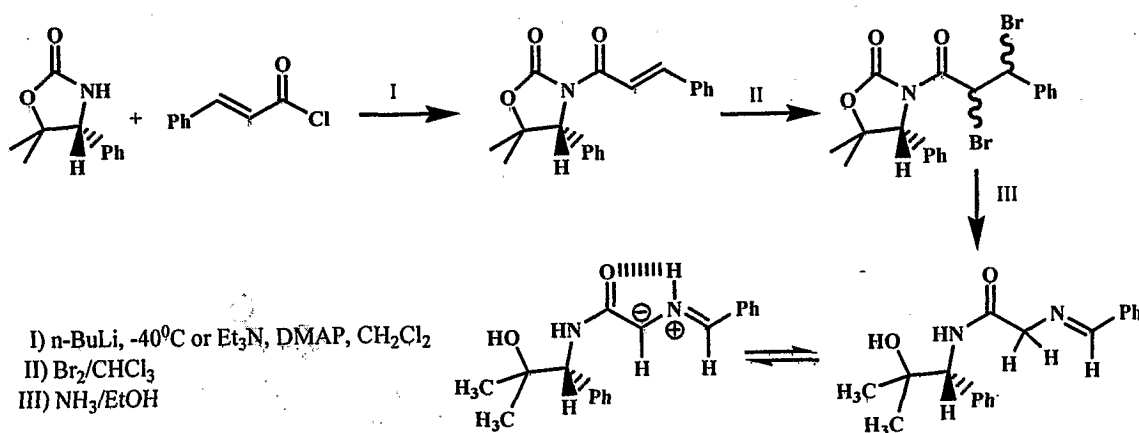
In the first part of this thesis, preparation of aziridines and their uses in the synthesis of *N*-acylaziridines as precursor for the synthesis of new oxazolines has been described (Scheme 1). In continuation the effects of some catalysts such as: $TiCl_4$, $ZnCl_2$, $MgBr_2$, NaI , $BF_3 \cdot OEt_2$ and $Cu(OTf)_2$ on the conversion of 1,2-dibenzoyl keto-aziridine to keto-oxazoline as a model reaction have been evaluated. Then a regio-selective synthesis of keto-oxazolines in the presence of NaI under classical and microwave condition was developed. The regio-chemistry of this reaction was confirmed by X-ray crystallography and NMR. The chemistry of metalated aziridines is far less developed. The reaction of *N*-acyl keto-aziridines with organometallics such as: organolithium and organo-magnesium was also developed (Scheme 1)



Scheme 1

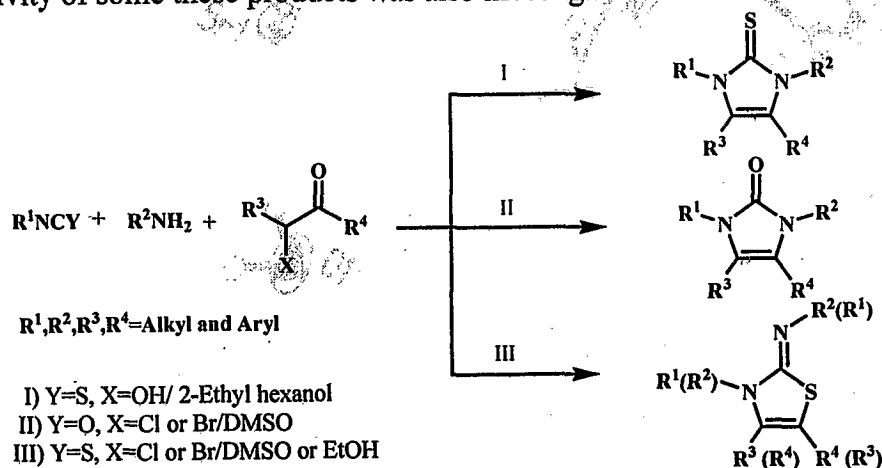
In the second part of this research, (R)-5,5-dimethyl-4-phenyl-oxazolidinone was prepared in a multi-step synthesis as chiral auxiliary for the asymmetric synthesis of chiral aziridines carboxylic acids.

This study led to the efficient synthesis of 2-(benzylideneamino)-N-((R)-2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl)acetamide as a new chiral azomethine product. Dynamic NMR properties of this product was also studied (Scheme 2).



Scheme 2

Among *N*-heterocyclic compounds, iminothiazolines are significant group of organic compounds which have attracted a great deal of attention in organic synthesis due to their biological activities such as bactericidal, analgesicidal, fungicidal, insecticidal, anti HIV, anti-inflammatory, vasodilator and antihypertensive, anticonvulsant, anthelmintic, plant growth regulatory and antifungal activities. Several derivatives of iminothiazolines have been reported as patents. In the last part of this thesis the reaction of isocyanates (and isothiocyanates), amines and α -halo (or hydroxyl) ketones was studied. In continuation, an efficient one-pot three component regioselective synthesis of some new iminothiazolines was developed (Scheme 3). The biological activity of some these products was also investigated.



Scheme 3

Keywords: *N*-acylaziridines, Oxazolines, Auxiliary, Oxazolidinone, Regio-synthesis, Iminothiazolines, Microwave

بخش اول

سنتز N -آسیل کتو آزیریدین ها و تبدیل آنها به کتو اکسازولین ها
در شرایط کلاسیک و امواج ریز موج
در واکنشی ناحیه گزین و مطالعه ای در واکنش کتو اکسازولین ها
با ترکیبات آلی لیتیم و منیزیم

مقدمه 40:

ترکیب های هتروسیکل نیتروژن دار از نقطه نظر سنتزی و مکانیسمی جایگاه مهمی در شیمی آلی به خود اختصاص داده اند. ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار، آزیردین ها و اکسازولین ها، نه تنها به عنوان ترکیبات فعال بیولوژیکی، بلکه به عنوان حد واسط در سنتزهای شیمی اهمیت قابل توجهی دارند. آزیردین ها به عنوان آلکیل دار کننده و ضد سرطان شناخته شده اند، و به علاوه به طور تجارتي تولید شده و در صنعت پلاستیک سازی، پوشش ها و نساجی به کار گرفته شده اند [۱-۸].

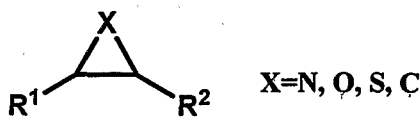
حلقه اکسازولین، یک ایمینواستر، علاوه بر تنوع استفاده و کاربرد، خود حد واسط مهمی در سنتز سرین ها است که در سنتز آنتی بیوتیک های مختلف به کار می روند [۱]. اکسازولین ها با استخلافهای مختلف علاوه بر اینکه به عنوان کاتالیزور در سنتزهای نامتقارن به کار می روند همچنین حد واسط های مهمی در سنتز آمینو الکلها و آمینواسیدها به شمار می روند [۲]. گروه اکسازولین یک عامل مهم در سنتزهای آلی محسوب می شود و به عنوان محافظت کننده کربوکسیلیک های فعال دارویی و اصلاح خواص سینتیکی-دارویی بعضی ترکیبات به شمار می رود که تحت شرایط فیزیولوژیکی یا دیگر شرایط مناسب به آرامی هیدولیز شده و محصول موثر را آزاد می کند [۳].

در دهه های اخیر شیمیدانها مقالات متعددی در مورد اکسازولین هایی با استخلاف ها و ساختارهای متفاوت که با یک لیگاند تشکیل کی لیت داده و به عنوان کاتالیزور های کایرال در واکنش های نامتقارن مورد استفاده قرار گرفته اند، به چاپ رسانده اند [۳۷-۴۰]. ما در این رساله علاقه مند به سنتز دسته جدیدی از اکسازولین ها با عنوان کتواکسازولین ها شدیم. در این بررسی ترانس کتوازیردین های استخلاف شده در شرایط کلاسیک و تحت امواج ریز موج طی یک واکنش گسترش حلقه و به طور کاملا ناحیه گزین و فضا گزین به ترانس کتواکسازولین های مربوطه تبدیل شدند. ابتدا به عنوان مقدمه به تحقیقات گزارش شده در منابع علمی در مورد سنتز و شیمی آزیردین ها و اکسازولین ها می پردازیم.

۱-۱- آزیریدین ها

۱-۱-۱- ترکیبات هتروسیکل سه عضوی و آزیریدین ها^۱

ترکیبات هتروسیکل سه عضوی با یک هترواتم (شکل ۱-۱) از نقطه نظر سنتزی و مکانیسمی جایگاه مهمی در شیمی آلی به خود اختصاص داده است. قراردادن یک هترواتم به جای یکی از کربن های حلقه سیکلوپروپان تغییرات وسیعی در خواص



شکل ۱-۱

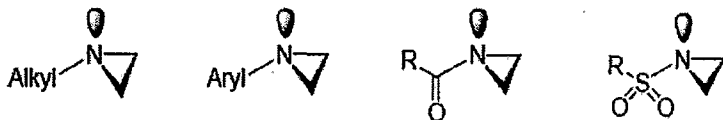
فیزیکی و شیمیایی ترکیب می گذارد که این تغییرات به علت تفاوت در مقدار زاویه موجود و مقدار مورد انتظار براساس هیبریداسیون است و نتیجه این عوامل به فشار حلقه منجر شده و خواص ویژه ای را برای هتروسیکل به ارمغان می آورد.

۱-۱-۲- ویژگی ساختاری در آزیریدین های N- استخلاف شده:

شیمی آزیریدین ها در مقایسه با اپوکسید ها با حضور یک ظرفیت بیشتر روی هترواتم از پیچیدگی بیشتری برخوردار است. در واکنش های باز شدن حلقه اغلب به ویژه در مورد بازهای قوی، پیوند N-H باید برای جلوگیری از پروتون زدائی و واکنش های جانبی محافظت شود (شکل ۲-۱).



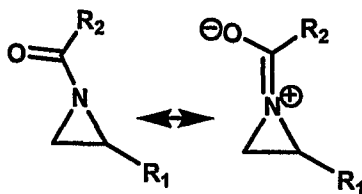
نیترोजن بدون توجه به استخلاف به صورت هرمی است



شکل ۲-۱

به علاوه اگر استخلاف بتواند بار منفی روی نیترोजن را پایدار کند

ایده آل خواهد بود [۲]. از سال ۱۹۶۰ با توجه به طبیعت استخلاف روی نیترोजن، آزیریدین ها به دو دسته تقسیم شده اند. اولین گروه آزیریدین های فعال شده هستند که در آنها نیترोजن خاصیت بازی دارد و اغلب



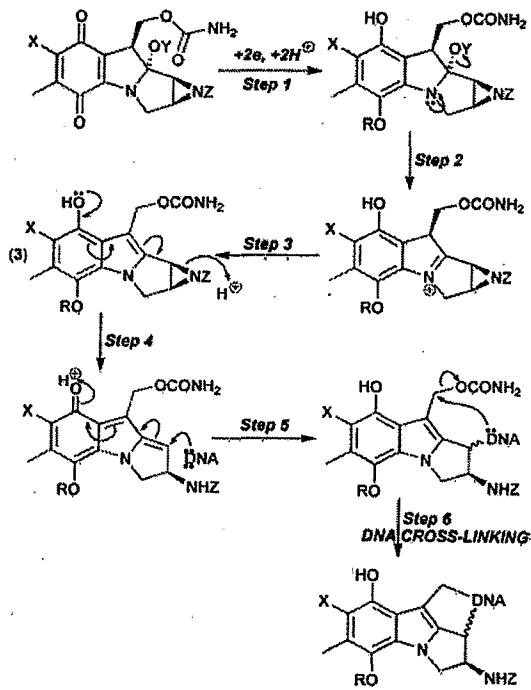
شکل ۳-۱

واکنش های باز شدن حلقه بعد از پروتون دار شدن، تبدیل به نمک نوع چهارم یا در حضور اسید لوئیس اتفاق می افتد.

دومین گروه آزیریدین های غیر فعال شده هستند که هنگام حمله هسته دوست در باز شدن حلقه، استخلاف (سولفونیل، سولفینیل، فسفوریل، فسفینیل، کاربامویل یا آسیل) روی نیترोजن بواسطه مزدوج شدن باعث پایداری حالت گذار می شود (شکل

۳-۱). در آزیریدین ها، رزونانس ضعیفی بین جفت الکترون نیترोजن و پیوند $X=O$ استخلاف روی نیترोजن وجود دارد که علت

آن را می توان افزایش فشار، که در ارتباط با ایزومر رزونانسی شبه آمیدی است مطرح کرد.



۱-۱-۳- خواص بیولوژی آزیریدین ها

دسته ای از این هتروسیکل های سه عضوی^۱، به عنوان الکیل دار کننده [۳] و ضد سرطان^۲ [۴] شناخته شده اند. به علاوه آزیریدین ها به طور تجارتي تولید شده و در صنعت پلاستیک سازی، پوشش ها و نساجی به کار گرفته شده اند. آزیریدین ها و مشتقات آنها فعال بوده و اثر سمی آنها به خاطر تحریک چشم، پوست و التهاب درونی آنها است. خصوصیت ویژه الکیل دار کنندگی آزیریدین ها [۵] در صنعت و مطالعات بیولوژیکی^۳ شایان توجه بوده و اثرات آنتی بیوتیک^۴ [۶]، غیر فعال کنندگی آنزیم و ضد سرطانی آزیریدین ها به خاصیت الکیل دار کنندگی مربوط

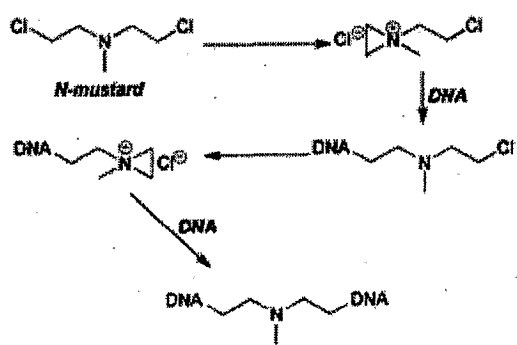
شمای ۱-۱

می باشد. آزیریدین ها به عنوان عامل الکیل دار کننده قوی در موجودات زنده

به شمار می روند (شمای ۱-۱). به هر حال چندین دسته از آزیریدین ها وجود دارند که در ترکیبات طبیعی یافت می شوند، که شاید بهترین نوع شناخته شده آنها میتوزان ها هستند که در ابتدا از خاک دارای استرپتومایسس ورتیسيلاتوس^۵ استخراج شدند و فعالیت ضد تومور^۶ و آنتی بیوتیکی از خود نشان دادند. بررسی ارتباط ساختاری و واکنش پذیری نشان داده که حلقه آزیریدین عامل اصلی برای فعالیت ضدتوموری می باشد (شمای ۱-۲). میتوزان یکی از چندین دسته از ترکیبات طبیعی آنتی بیوتیک می باشند که با چنین شیوه ای فعالیت می کنند. مشتقاتی از آزیریدین ها از نظر متابولیسمی و خواص ضد توموری بر روی موش ها مورد بررسی قرار گرفته اند [۷].

آزیریدین هایی که اشاره شد خواص فارموکولوژی مناسبی بر پایه مشاهدات سال ۱۹۶۰ از خود نشان می دادند. در این مشاهده نیتروژن خردل هایی مانند دی (۲- کلرواتیل) متیل آمین قادر به کاهش سرعت و رشد تومور در موشها شد. نیتروژن خردل (به علت ساختار مشابه با گاز خردل^۷ دی (۲- کراتیل) سولفید مورد استفاده در جنگ جهانی اول چنین نامی به آنها داده اند) عامل

- 1- Three membered
- 2- Anti cancer
- 3- Biological
- 4- Antibiotics
- 5- Streptomyces verticillatus
- 6- Anti-tumor
- 7- Mustards

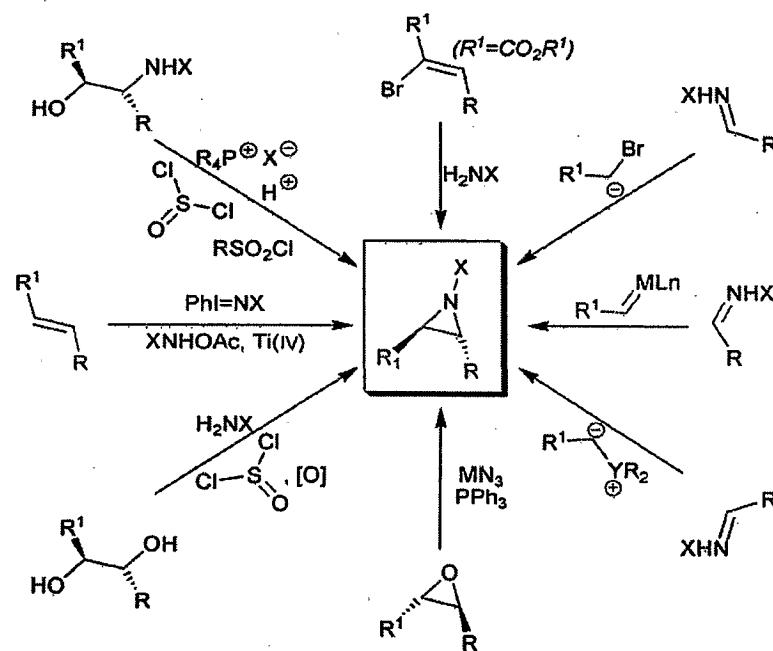


شمای ۲-۱

الکیل دار کننده خیلی فعال است که علت آن تشکیل یون آزیریدین است که سریع توسط DNA الکیل دار می شود. در سالهای اخیر استراتژی های خاصی برای سنتز داروهای ضدسرطان بر پایه -N- موستارد ایجاد شده است (شمای ۲-۱) [۸].

۲-۱- تهیه آزیریدین ها

روش های متفاوت و مناسبی برای سنتز آزیریدین ها ارائه شده که به صورت طرح کلی زیر آورده شده است (شمای ۳-۱)



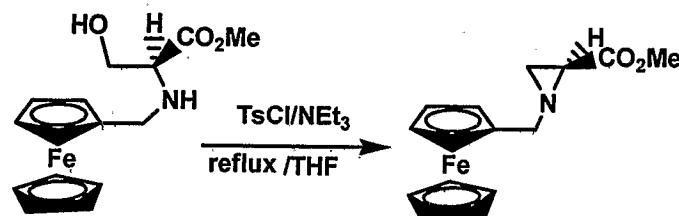
شمای ۳-۱

اما با توجه به این که در پژوهش حاضر تهیه و استفاده از آزیریدین های کربونیل دار در موقعیت α (در موقعیت ۲) مد نظر بوده، در این قسمت به روشهای سنتزی از آزیریدین های کربونیل دار در موقعیت α می پردازیم.

۳-۱- تهیه آزیریدین های کربونیل دار در موقعیت ۲

روشهای متفاوت و متنوعی برای سنتز آزیریدین های کربونیل دار در موقعیت ۲ توسعه یافته است که بر پایه مواد اولیه مورد استفاده در تشکیل حلقه به چند دسته تقسیم می شوند [۹]: ۱- حلقوی شدن هیدروکسی آمینوسترها، ۲- حلقوی شدن هیدروکسی آزیدوسترها، ۳- حلقوی شدن α -هالو و α -سولفونیل اکسی- β -آمینوسترها، ۴- آزیریدین دار شدن استرهای α ، β ، γ -آزیدوسترها، ۵- آزیریدین دار شدن ایمین ها و ۶- نایترن ها

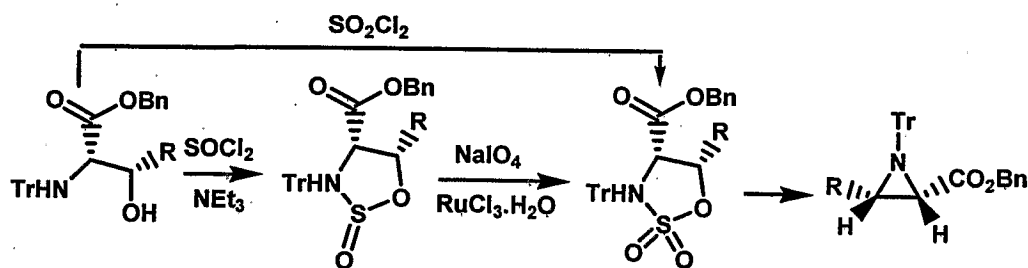
۱- حلقوی شدن هیدروکسی آمینواسترها: علاوه بر روش ونکر^۱ که در حضور سولفوریک اسید گروه هیدروکسی را به ترک کننده مناسب جهت تهیه آزیردین هابه کار برد گروه β - هیدروکسی نیز به طور طبیعی برای توسیل دار شدن و مسیل دار شدن فعال است و در نتیجه آماده یک واکنش درون مولکول S_N^2 می باشد (شمای ۴-۱). به عنوان مثال استرسرین زیر با توسیل کلرید در حضور تری اتیل آمین ترکیبات آزیردین مربوطه را به دست می دهد [۱۰].



شمای ۴-۱

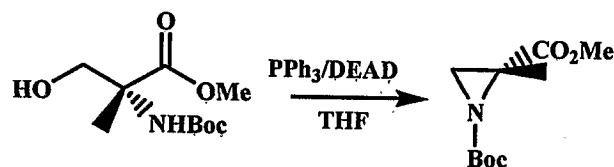
آزیردین دار کردن β - هیدروکسی- α -آمینواسترها در حضور تیونیل کلرید و تری اتیل آمین و بدنال آن اکسید کردن با سدیم

پریدات در حضور مقدار کاتالیتیکی از روتنیم (III) کلرید نیز گزارش شده است (شمای ۵-۱) [۱۱].



شمای ۵-۱

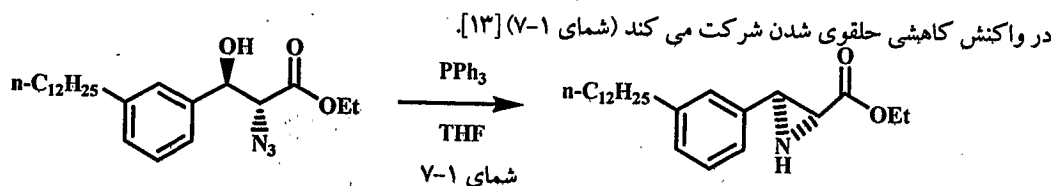
واکنش میتسنبو^۲ روش دیگری است که برای حلقوی شدن β - هیدروکسی- α -آمینواسترها به کار رفته است (شمای ۶-۱) [۱۲].



شمای ۶-۱

۲- حلقوی شدن هیدروکسی آزیدواسترها: یک روش کلی برای سنتز آزیردین N - استخلاف نشده شامل استفاده از

اکسیران است که در واکنش باز شدن حلقه با آزید، هیدروکسی آزید تولید می کند و سپس هیدروکسی آزید با تری فیتیل فسفین

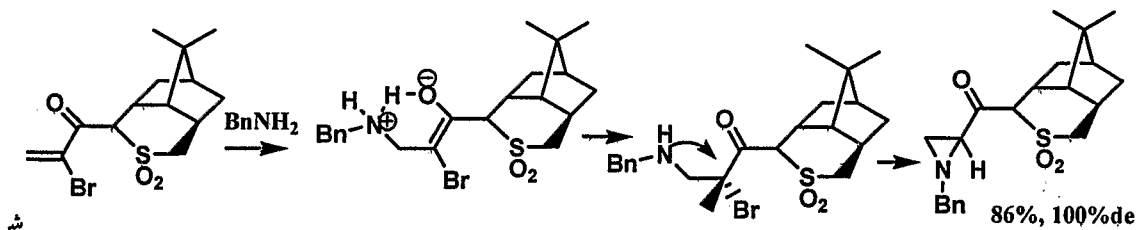


شمای ۷-۱

1- Vanker

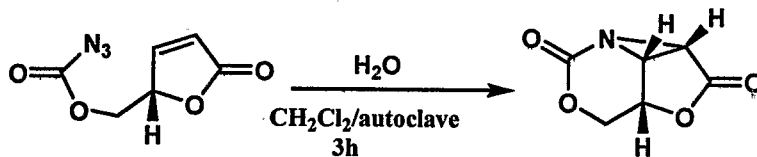
2- Mitsunobu reaction

۳- حلقوی شدن α -هالو و α -سولفونیل اکسی- β -آمینو استرها: افزایش مایکل به استر- α -هالو و β , α غیر اشباع و مشتقات آن یک استر α -هالو و β -آمینو استرمی دهد که تحت واکنش حلقوی شدن درون ملکولی آزیریدین تولید می کند. در این واکنش دیاسترگزینی مطلوب نیست مگر اینکه از کمک کایرال استفاده شود. ترکیبات ۲،۱-دی برومواسترها و مشتقات مربوطه در واکنش کرامول^۱ در حضور آمین نوع اول یا آمونیاک یک جد واسط α -هالو- β -آمینو را به دست داده که سپس طی واکنش حلقوی شدن به آزیریدین تبدیل می شود (شمای ۸-۱) [۱۴].



شمای ۸-۱

۴- آزیریدین شدن استرهای α ، β غیر اشباع: آزیریدین شدن نامتقارن این دسته از ترکیبات با N -نایترن ها توسط اتکینسون^۲ و همکارانش به طور کامل مطالعه شده است [۱۵]. سرب تترا استات با اکسید کردن افزایشی N -آمینو کینوزولون به α -متیلن- γ -بوتیرولاکتون با القاء کامل تقارنی در حضور تری فلئورواستیک اسید واکنش را پیش برده و فقط یک استریوایزومر به کمک کریستالوگرافی اشعه X تشخیص داده شده است (شمای ۹-۱).



شمای ۹-۱

ترمولیز آسیل اسید در اتوکلاو و سپس حلقوی شدن و تشکیل آزیریدین توسط ایگلی^۳ گزارش شده است [۱۶]. یک روش مفید دیگر برای سنتز آزیریدین های نامتقارن شامل واکنش با ترکیبات کربونیلی β , α - غیر اشباع و N - (پارا- تولوئن سولفونیل) ایمینو[فنیل ایودینان (PhI=NTS) در حضور مقدار کاتالیتیکی نمک های مس (I) مانند $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ یا CuClO_4 و اغلب در حضور مشتقاتی از لیگاندهای بیس اکسازولین کایرال می باشد (شمای ۱۰-۱) [۱۷].

1- Cromwell
2- Atkinson
3- Egli