

فصل اول

مقدمه و تئوری

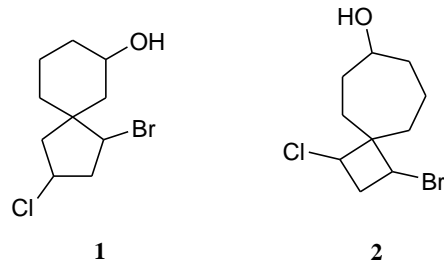
فصل اول

۱-۱- تعاریف

یک ترکیب اسپيرو^۱ ترکیب آلی دو حلقه‌ای با حلقه‌های متصل شده از طریق فقط یک اتم می‌باشد. این حلقه‌ها می‌توانند یکسان یا متفاوت باشند. همچنین این اتم که به عنوان اسپيرواتم نامگذاری می‌شود، اغلب یک کربن نوع چهارم (اسپیرو کربن) است.

تمامی این ترکیبات دارای یک پیشوند اسپيرو هستند که بعد از آن یک گروه شامل تعداد اتم‌های حلقه‌ی کوچکتر و حلقه بزرگتر منجمله اتم اسپيرو می‌باشد. یک نقطه بین تعداد اتم‌های دو حلقه قرار می‌گیرد، برای مثال ترکیب (۱) که در زیر (شکل ۱-۱) آمده است ۱-برمو-۳-کلرو اسپيرو [۴. ۵] دکان-۷-ال و ترکیب (۲) ۱-برمو-۳-کلرو اسپيرو [۳. ۶] دکان نامیده می‌شود. ترکیب اسپيرو شامل یک حلقه سیکلو هگزان و یک حلقه سیکلو پنتان اسپيرو [۴. ۵] نامیده می‌شود (شکل ۱-۱).

1- Spiro



شکل ۱-۱: دو مثال از ترکیبات اسپيرو

۱-۲- استالها^۱

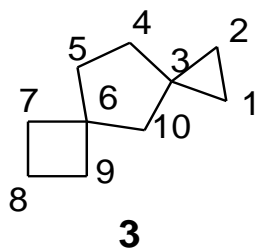
استال‌های کتون‌های حلقوی، که دارای دیول یا دی‌تیول می‌باشند جزء ترکیبات اسپيرو هستند. برای مثال اسپيرا پریل با یک حلقه پنج عضوی تشکیل شده از ۲،۱-اتان دی تیول می‌باشد.

۱-۳- ترکیبات پلی اسپيرو^۲

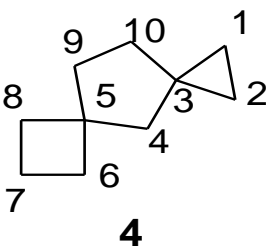
یک ترکیب پلی اسپيرو بوسیله‌ی ۲ یا چند اتم اسپيرو به یکدیگر متصل می‌شود که از ۳ یا چند حلقه تشکیل شده است. در هنگام نامگذاری ترکیبات پلی اسپيرو پیشوند دی، تری، تترا و غیره که در ابتدای نام ترکیب آورده می‌شود، نشان دهنده تعداد اتم‌های اسپيرو است. ترکیب پلی اسپيرو از طرف حلقه‌ای که شامل یک اتم اسپيرو متصل به حلقه‌ی دیگر است یعنی یک حلقه ترمینال شماره‌گذاری می‌شود (شکل ۱-۲، ۱-۳).

1- Acetals

2- Polispiro Compounds

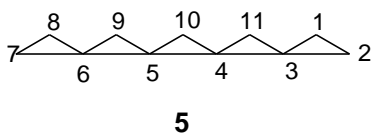


شکل ۱-۲: شماره گذاری نادرست دی اسپيرو [۲.۱.۳^۵.۲^۳] دکان



شکل ۱-۳: شماره گذاری صحیح

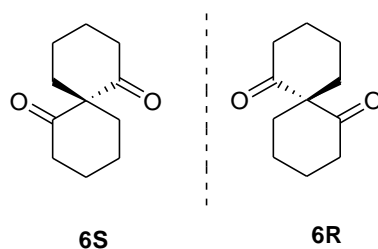
از آنجائیکه دو یا چند حلقه‌ی ترمینال می‌تواند وجود داشته باشد به‌ازای هر یک از این حلقه‌ها فقط یک اتم اسپيرو متصل کننده در هر حلقه‌ی ترمینال که برای شروع شماره‌گذاری انتخاب شده است، وجود دارد. یک اتم حلقه بعدی که به اتم اسپيرو متصل شده با عدد ۱ شماره‌گذاری می‌شود و بقیه اتم‌های بعدی به ترتیب شماره‌گذاری می‌شوند. برای مثال این ترکیب بصورت تترا اسپيرو [۱^۴.۱^۵.۲^۶.۰,۰,۰,۲] آن دکان نامگذاری می‌شود (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴: مثالی از ترکیب پلی اسپيرو

۴-۱- کایرالیته^۱

برخی از ترکیبات اسپيرو، کایرالیته محوری از خود نشان می‌دهند. اتم‌های اسپيرو می‌توانند به عنوان مرکز کایرال باشند، وقتیکه چهار استخلاف مختلف بر روی آنها قرار گیرد. هنگامیکه دو حلقه یکسان هستند اولویت بوسیله‌ی اصلاح جزئی در سیستم CIP تعیین می‌شود که تقدم بالاتر به اولین حلقه دست یافته و تقدم پایین‌تر به یک گسترش در حلقه‌ی بعدی داده می‌شود. وقتی حلقه‌ها نا همسان هستند قواعد معمولی کاربرد دارند (شکل ۱-۵).



شکل ۱-۵: مثالی از ترکیب اسپيروکایرال

اشکال اسپيرولاکتون‌ها و اکسازین‌ها به عنوان رنگدانه‌های لوکو^۲ به کار می‌روند، اغلب بصورت کرومیسیم نشان داده می‌شوند و دارای خاصیت برگشت پذیری بین رنگی شدن و بی‌رنگی می‌باشد [۱].

ترکیبات حلقوی اسپيرو باعث جذب و جلب توجه بسیاری از شیمیدانان به‌خاطر الگوهای ساختاری و واکنش‌پذیری آنها، شده‌است. بسیاری از ترکیبات طبیعی نظیر فردریکامایسین^۳ [۷]-۵- [۲]، اسپيرو تیوان‌ها [۶،۷]، آکروان‌ها، کامیگرین‌ها و اسپيروکاراکولیتون^۴ A (۸) دارای اتصال اسپيروبی می‌باشند. از بین ترکیبات مصنوعی نظیر [۵،۵،۵،۵] فنستران^۵ (۹) [۸،۹]، اسپیران‌ها [۱۰]، و کرونان

1- Chirality

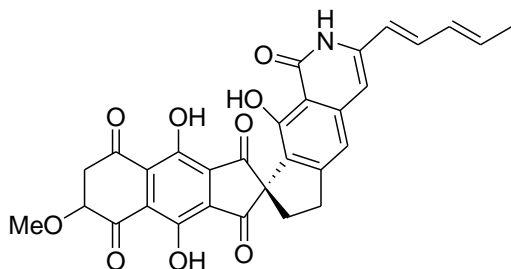
2- Leuco Dyes

3- Fredericamycin

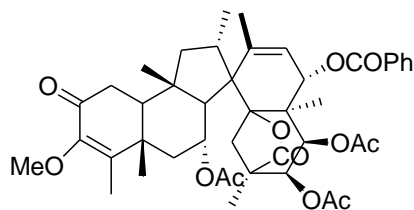
4- Spirocaracolitone

5 -[5.5.5.5]Fenestrane

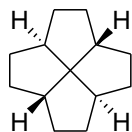
(۱۰) دارای اتصال اسپیریوی به عنوان یک واحد اساسی می باشند [۱۱-۱۵] (شکل ۶-۱).



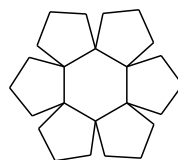
7



8



9



10

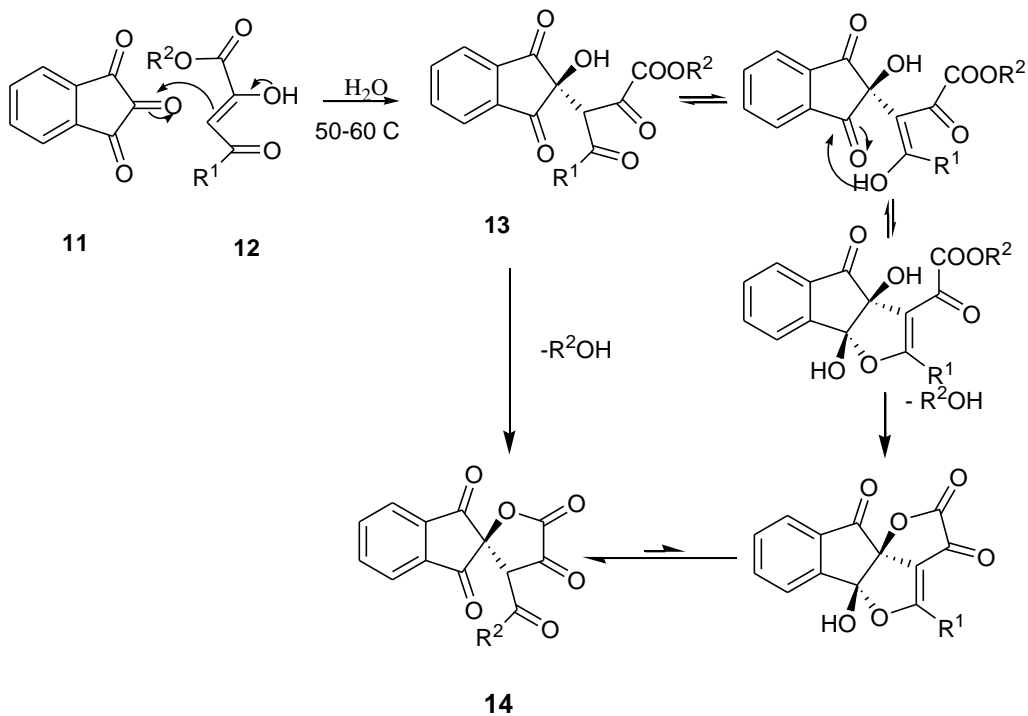
شکل ۶-۱: مثالی از ترکیبات حلقوی اسپيرو

۵-۱- بررسی مطالعات انجام شده

۱-۵-۱- واکنش ناین هیدرین با آسیل پیروواتها: تشکیل ترکیبات اسپيرو جدید

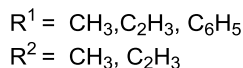
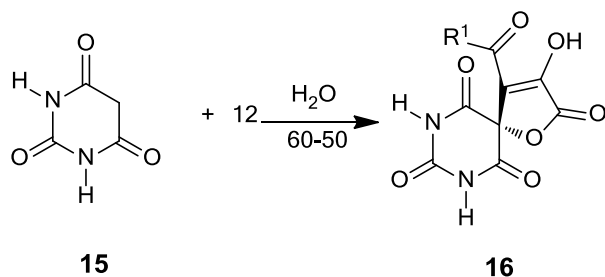
واکنش β -آسیل پیرووات ۱۲ با ناین هیدرین (۱۱) و آلوکسان (۱۵) مشتقات اسپيرو جدید تتراهیدروفوران دیان ۱۴ و ۱۶ با راندمان بسیار خوب تولید می کند. محصول، ترکیب جدید اسپيرو ۱۴ می باشد. مکانیسم محتمل در تشکیل ترکیبات مورد نظر در شکل (۷-۱) آورده شده است. واکنش ناین هیدرین و متیل استوپيرووات (۱۲) در آب گرم بدون هیچ گونه کاتالیزوری قابل انجام است. همانطور که در شکل ۷ آورده شده است، فرم انولی β -آسیل پیروواتها به اتم کربن کربونیل ناین هیدرین که خاصیت الکتروفیلی بیشتری دارد حمله می کند (موقعیت ۱۲) و حدواسط ۱۳ تشکیل می شود، به دنبال آن با واکنش استری شدن درون مولکولی ترکیب اسپيرو ۱۴ تشکیل می شود. مسیر محتمل دیگر برای تشکیل ترکیب ۱۴ که

شامل سیستم سه حلقه‌ای ایندنو [۱,۲-b] فوران می‌باشد در این شکل نشان داده شده است. استخلاف‌های β -اسیل‌پیرووات‌ها در شکل (۸-۱) تغییر داده شد (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱: مکانیسم پیشنهادی و مراحل تشکیل ترکیب سه حلقه‌ای ایندنو [۱,۲-b] فوران

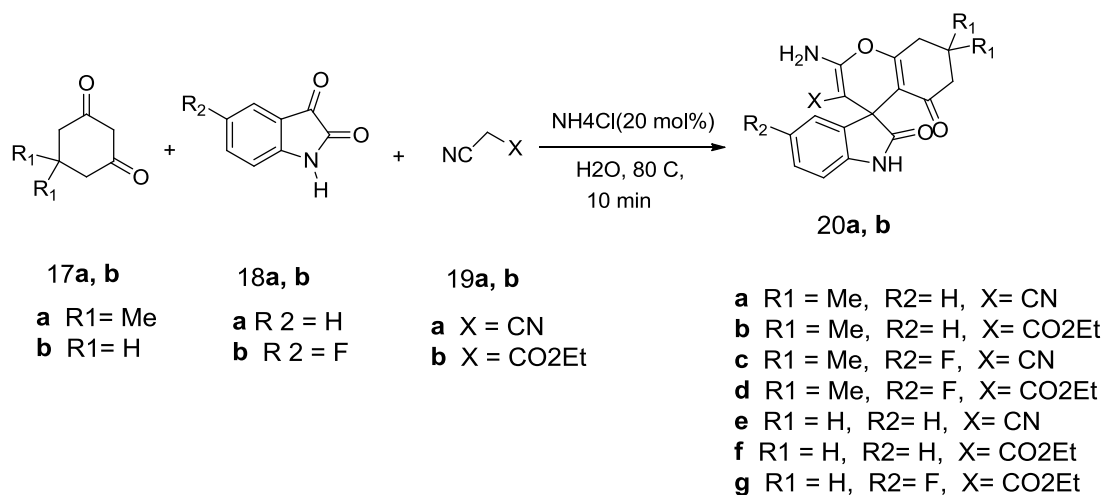
همچنین واکنش ترکیب شماره ۱۵ (مانوهیدرات) با β -اسیل‌پیرووات‌ها انجام شد و نشان داد شباهت‌های جالبی با واکنش‌های ناین‌هیدرین دارد، که در شکل (۸-۱) آورده شده است [۱۶].



شکل ۱-۸: شرایط واکنش و نحوه تشکیل ترکیب استیل-۳-هیدروکسی-۱-اکسو-۹،۷-دیازااسپرو[۵،۴]دک-
 ۳-۲،۶،۸،۱۰-تتران-۴ (۱۶)

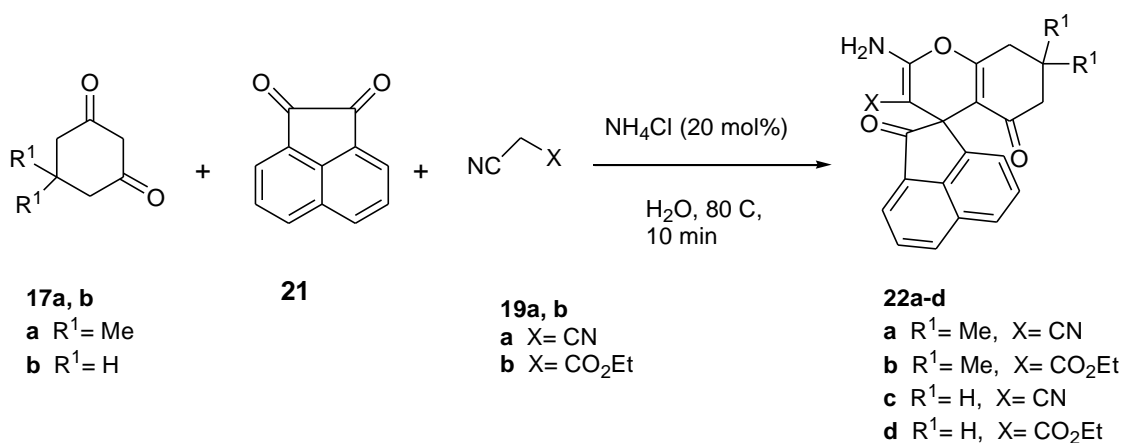
۱-۵-۲- یک روش ساده برای تشکیل ترکیبات اسپروکرومنها و اسپروآکریدینها توسط
 واکنش‌های چند جزئی کاتالیز شده با نمک آمونیوم

مینو دبیری و همکارانش در سال ۲۰۰۹ از مخلوط ایزاتین یا اسنافتوکوینون (یک شناساگر
 متیلن فعال شده) و ترکیبات ۱،۳-دی‌کربونیل در حضور آمونیوم کلراید یک روش با بازده بالا و
 مناسب برای سنتز اسپرواگزانی‌دول‌های مهم بیولوژیکی ارائه دادند. دو نوع از ایزاتین‌های استخلافی و
 ۱،۳-سیکلوهگزان‌دی‌ان‌ها در این واکنش استفاده شد [۱۷] (شکل ۱-۹).



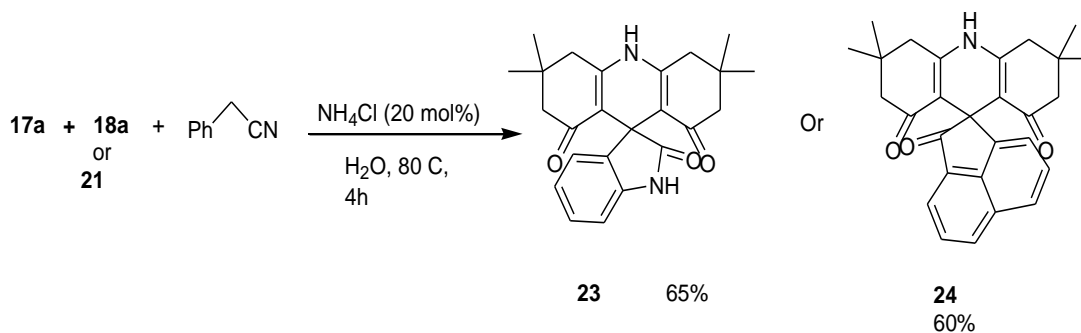
شکل ۱-۹- تهیه اسپرواگزانی‌دول ۲۰ از طریق واکنش سه جزئی

همچنین این واکنش با مالونونیتریل یا اتیل سیانوآستات به خوبی انجام شده است. مکانیسم محتمل این واکنش شامل یک تراکم سریع نووناگل بین ایزاتین و مشتقات C-H اسیدی سیانوآستیک استر در حضور آمونیوم کلرید در آب در مرحله اول و به دنبال آن افزایش مایکل دی کتون‌ها به نیتریل غیر اشباع (محصول تراکم نووناگل) در مرحله دوم و سپس افزایش حلقوی گروه هیدروکسیل به جزء سیانو برای تشکیل محصول مورد نظر می‌باشد [۱۸]. برای توضیح بیشتر این روش، در اینجا یک واکنش یک مرحله‌ای شامل اسنافتوکویینون (۲۱)، به جای ایزاتین استفاده شده است (شکل ۱-۱۰).



شکل ۱-۱۰: نحوه‌ی تشکیل ۲-آمینو-۷،۷-دی متیل-۲،۵-دی اگزو-۵'،۶'،۷'،۸-تترا هیدرو-۲H-اسپیرو[اسنافتیلن-۴،۱-کرومن]-۳-کربونیتریل

از طرفی دیگر وقتی بنزیل سیانید به عنوان یک شناساگر به جای مالونونیتریل یا اتیل سیانوآستات در این واکنش و تحت شرایط مشابه استفاده می‌شود نه فقط واکنش طولانی می‌شود، بلکه محصول متفاوت خواهد بود. داده‌های طیف‌سنجی محصول تأیید می‌کند که این ساختارها متعلق به مشتقات اسپيرو آکریدین می‌باشد (شکل ۱-۱۱).



شکل ۱-۱۱: شرایط واکنش و نحوه‌ی تشکیل اسپرواگزیندول‌های ۲۳ و ۲۴ از طریق واکنش سه جزیی

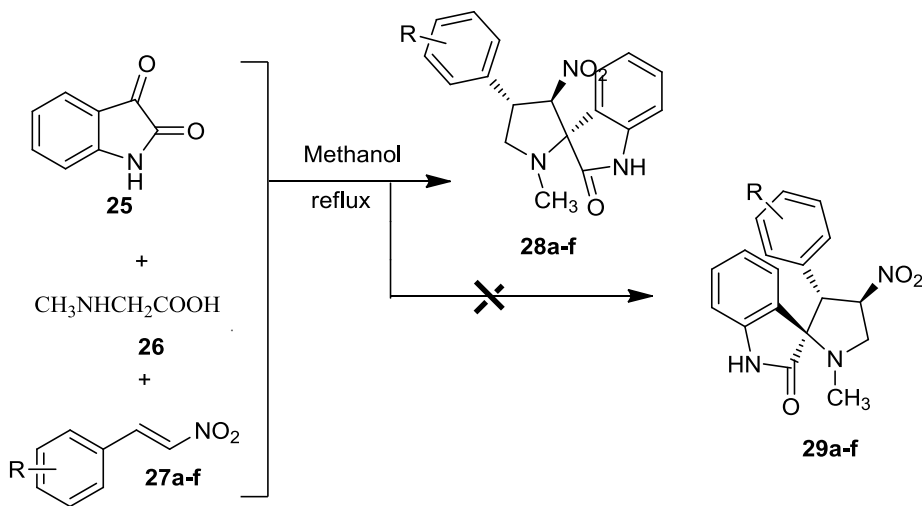
۱-۵-۳- تشکیل مکان‌گزین اسپرواگزیندولو و اسپروایندانو نیتروپیرولیدین‌های جدید از

طریق حلقه‌زایی ۲+۳

در سال ۲۰۰۶ ماهالینگام پورناچاندران^۱ و همکارانش دریافتند که واکنش β -نیترواستیرین با ایلیدهای آزومتین ناپایدار تولید شده از ایزاتین/ ناین‌هیدرین با سارکوزین به ترتیب منجر به تشکیل یک سری از اسپرواگزیندولو نیترو پیرولیدین‌ها و اسپروایندانو نیترو پیرولیدین‌ها با بازده خوب می‌شود. در این گزارش طبق یک واکنش تک مرحله‌ای حلقه‌زایی ۲+۳، ایلیدهای آزومتین از ایزاتین و ناین‌هیدرین در واکنش با β -نیترو استایرن‌ها با روش‌های متفاوت به دست آمده است.

در یک واکنش حلقه‌زایی تک مرحله‌ای، برای تولید ایلید آزومتین از ایزاتین و سارکوزین با آریل نیترو اولفین‌ها ۲۷a-f در متانول تحت شرایط رفلاکس محصولات حلقوی ۲۸a-f که مکان‌گزین هستند با درصد بالایی به دست می‌آید. محصول حلقوی ۲۸a-f به وسیله‌ی روش‌های طیف‌سنجی و تجزیه‌عنصری شناسایی شده است (شکل ۱-۱۲).

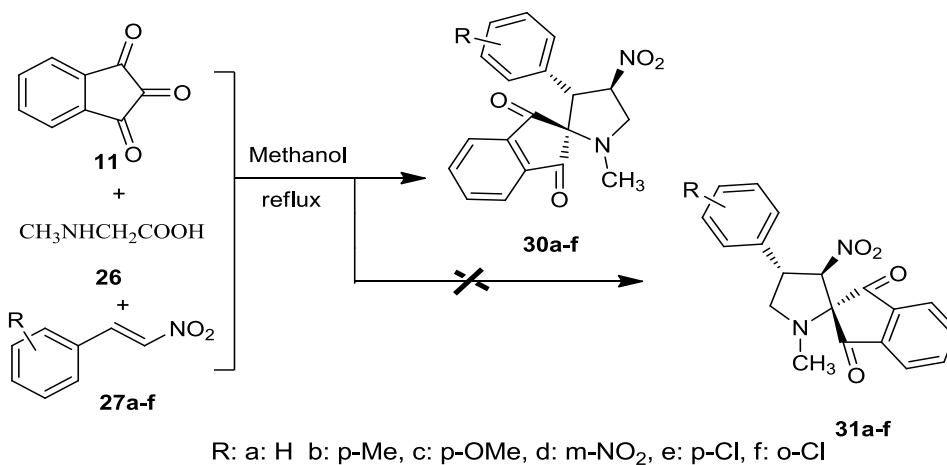
1- Mahalingam poornachandran



R = a: H, b: p-Me, c: p-OMe, d: m-NO₂, e: p-Cl, f: o-Cl

شکل ۱-۱۲: فرآیند سنتز اسپروواگزیندولو نیترو پیرولیدین‌ها

واکنش حلقه‌زایی آریل نیترو اولفین‌ها ۲۷a-f با آزومتین تشکیل شده از ناین‌هیدرین ۱۱ و سارکوزین ۲۶ تحت شرایط واکنش مشابه در یک سری از ترکیبات افزایش‌های حلقوی، ۱-N'-متیل (۲،۲) اسپروواپندان ۳،۱'-دی‌ان-۳-آریل-۴-نیترو پیرولیدین‌های ۲۷a-f، با بازده خوب تولید می‌کنند [۱۹] (شکل ۱-۱۳).



R: a: H b: p-Me, c: p-OMe, d: m-NO₂, e: p-Cl, f: o-Cl

شکل ۱-۱۳: نحوه‌ی سنتز ۱-N'-متیل (۲،۲) اسپروواپندان ۳،۱'-دی‌ان-۳-آریل-۴-نیترو پیرولیدین‌های

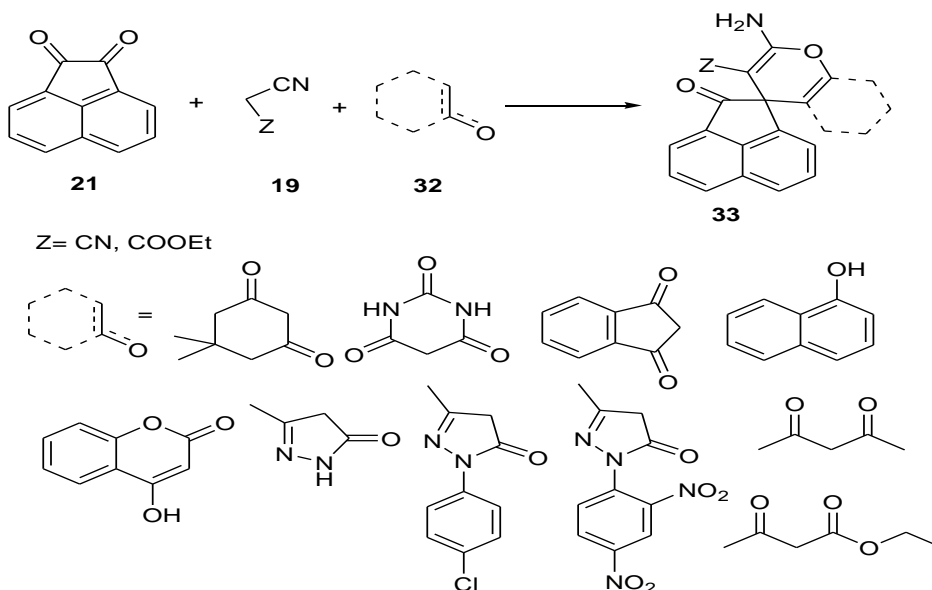
پیرولیدین

۱-۵-۴- سنتز سه جزیی تک مرحله‌ای مشتقات اسپيرواستافتیلین

مجید هروی و همکارانش روش‌های مختلفی از طریق واکنش‌های سه جزیی، یک مرحله‌ای برای سنتز هتروسیکل‌ها ارائه داده‌اند [۲۰-۲۳]، همچنین آنها در سال ۲۰۱۰ یک راه آسان و با راندمان بالا برای سنتز ترکیبات اسپيرواستافتیلین به صورت سه جزیی تک مرحله‌ای از طریق واکنش اسنافتوکوینون، مالونونیتریل/اتیل سیانواستات و شناساگرهای مختلف شامل ترکیبات α -متیلن کربونیل/انول‌ها پیشنهاد کردند.

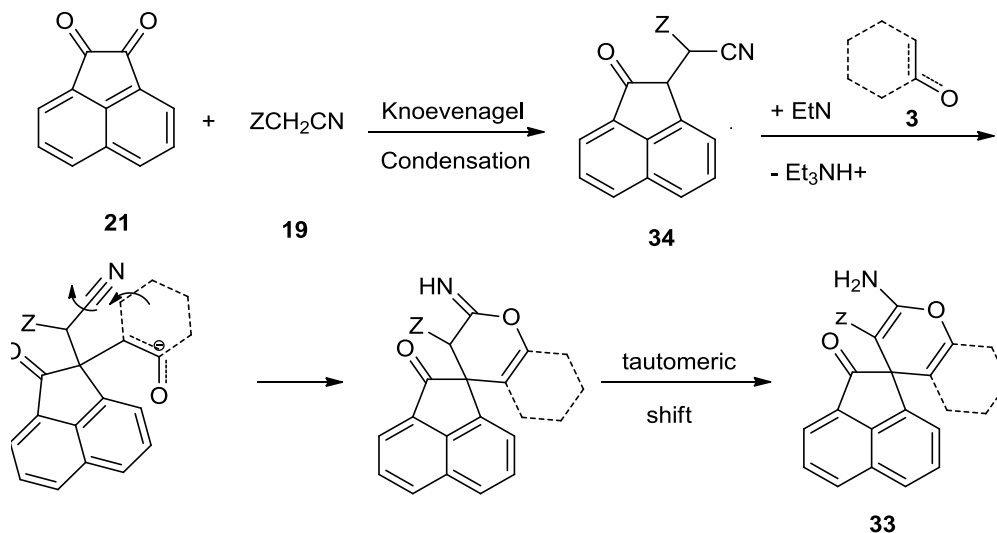
آن‌ها یک روش جامع و کارا برای تهیه‌ی فاز محلول از مشتقات اسپيرواستافتیلین جدید، از طریق تراکم سه جزیی اسنافتوکوینون، مالونونیتریل/اتیل سیانواستات و شناساگرهای مختلف نظیر ترکیبات α -متیلن کربونیل/انول‌ها پیشنهاد دادند.

بطور مثال سنتز ترکیب ۳۳ شامل یک واکنش دو مرحله‌ای می‌باشد که در مرحله اول طی یک واکنش تراکمی نووناگل بین نیتریل غیراشباع ۳۴ از اسنافتوکوینون ۲۱ و مالونونیتریل/اتیل سیانواستات ۱۹ بدست می‌آید، سپس از برهمکنش مولکول ۳۴ با ترکیبات فعال α -متیلن کربونیل/انول‌ها ۳۲ در حضور تری‌اتیل‌آمین به عنوان کاتالیزور ترکیب ۳۳ حاصل می‌شود (شکل ۱-۱۴).



شکل ۱-۱۴: سنتز سه-جزیی مشتقات اسپيرواستافتیلین.

یک مکانیسم قابل قبول برای این واکنش در شکل (۱-۱۵) ارائه شده است. در این مکانیسم ترکیب ۲۱ تحت تراکم نووناگل با مالونونیتریل/اتیل سیانو استات قرار می‌گیرد و نیتریل‌های غیراشباع ۳۴ تولید می‌کند سپس واکنشگر ۳۲ از طریق افزایش مایکل با معرف ۳۴ واکنش داده، و به دنبال آن گروه نیتریل تحت واکنش حلقه‌زایی قرار می‌گیرد، این ترکیب سپس در اثر توتومری شدن محصول ۳۳ را تولید می‌کند [۲۴] (شکل ۱-۱۵).



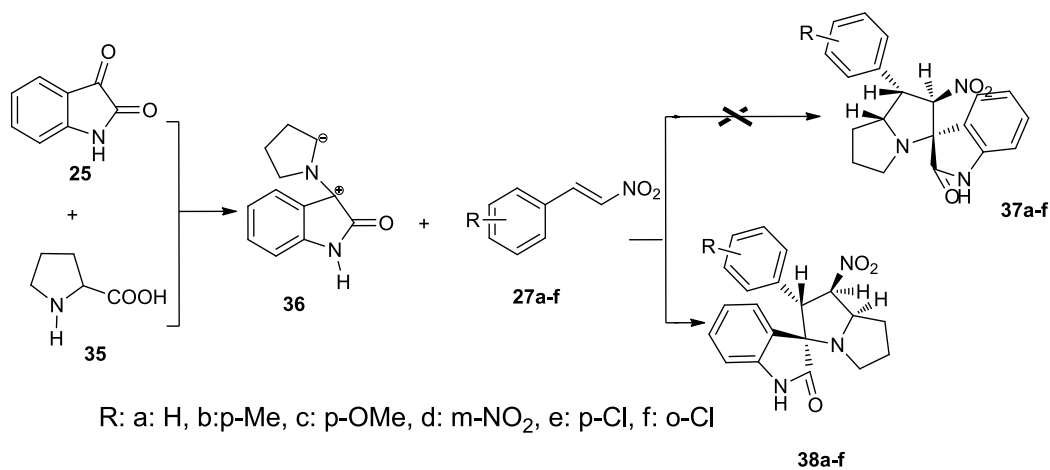
شکل ۱-۱۵: مکانیسم قابل قبول برای سنتز ترکیب ۳۳

۵-۵-۱: سنتز اسپيرواگزیندولو/اسپیروایندانو نیترو پیرولیزیدین‌ها از طریق حلقه‌زایی مکان گزین ایلید آزومتین

سنتز یک سری از اسپيرواگزیندولو نیترو پیرولیزیدین‌ها و اسپيروایندانو نیترو پیرولیزیدین‌ها توسط ماهالینگام پورناچاندرا و همکارش در سال ۲۰۰۷ ارائه شد. ایلیدهای آزومتین ناپایدار تشکیل شده از ایزاتین و ناین‌هیدرین و پورولین با نیترواستایرن‌ها واکنش داده شده و محصول حلقوی مکان‌گزین اسپيرو بوجود می‌آورند.

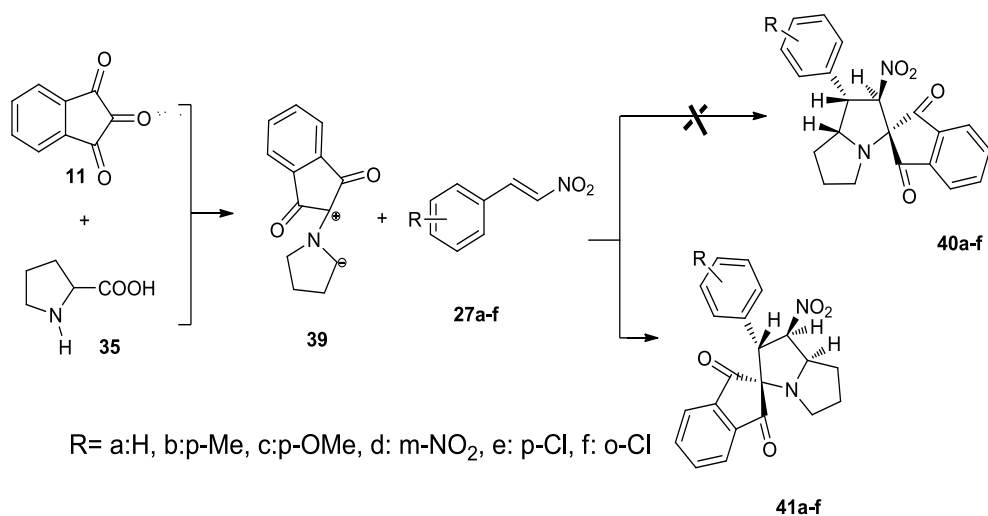
در شکل (۱-۱۶) ابتدا از واکنش ایزاتین ۲۵ و پورولین ۳۵، ایلید آزومتین ناپایدار ۳۶ تولید می‌شود که با مشتقات نیترو استایرن ۲۷a-f واکنش داده، محصولات نیترو پیرولیزیدین‌های ۳۸a-f را تولید می‌کند

کند. بنابر این اگر مخلوط مولاری از ایزاتین ۲۵، پورولین ۳۵، و نیترو استایرن ۲۷c در متانول به مدت ۴-۳ ساعت رفلکس شوند اسپيرو(۲،۳)-اگزیندول-۳-فنیل-۴-نیترو پیرولیزیدین ۳۸c به دست می‌آید (شکل ۱-۱۶).

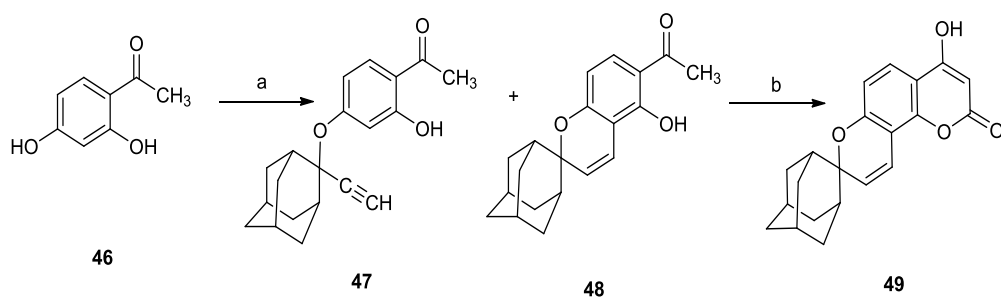


شکل ۱-۱۶: روش سنتز ترکیب اسپيرو(۲،۳)-اگزیندول-۳-فنیل-۴-نیترو پیرولیزیدین

بطور مشابه وقتی مخلوطی از ناین‌هیدرین، پورولین، و β -نیترو استایرن‌ها در متانول رفلکس شود، یک سری از نیترو پیرولیزیدین‌های اسپيروایندانو ۴۱a-f با بازده خوب به دست می‌آیند، این محصولات از طریق واکنش حلقه‌زایی ایلید آزومتین ناپایدار تولید شده، توسط تراکم و دکربوکسیلاسیون از ناین‌هیدرین و پورولین با نیترواستایرن به دست می‌آید [۲۵] (شکل ۱-۱۷، ۱-۱۸).



شکل ۱-۱۷- فرآیند کلی سنتز ترکیب افزایش حلقوی



شکل ۱-۱۸: حلقه زایی فضاگزین دوقطبی

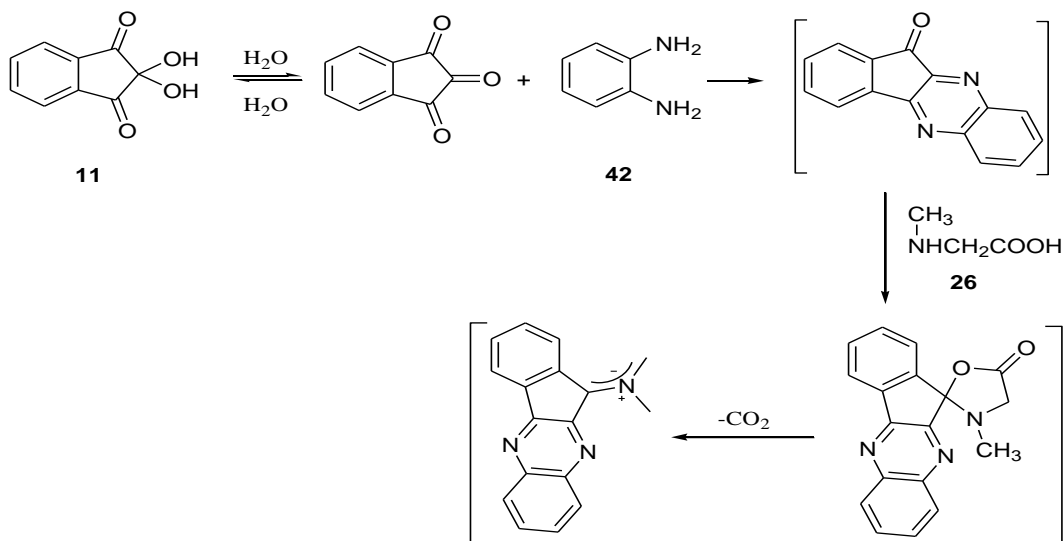
همچنین مشخص شده است که اسپيرو اگزیندولو پیرولیدین‌ها در ساختار بسیاری از آلکولوییدها نظیر هورسفیلین، و الاکومین یافت می‌شود [۲۶]. علاوه بر این، این ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی بوده و در ساختار بسیاری از ترکیبات دارویی نیز یافت می‌شوند [۲۷-۳۰].

۱-۵-۶: یک روش ساده برای سنتز سیستم‌های حلقوی دی‌اسپیرو- پیرولیدین با استفاده از

واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی چهار جزیی، تک مرحله‌ای کاتالیز شده با TiO_2

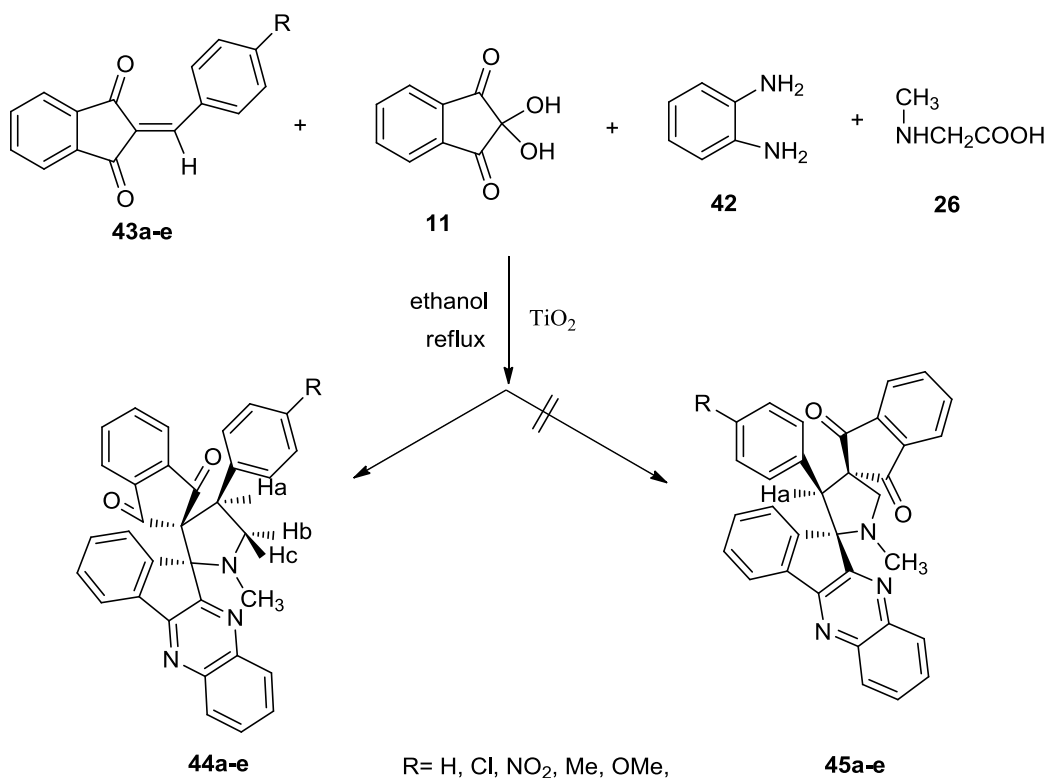
آر. سورش بابو^۷ به همراه همکارش در سال ۲۰۰۹ توانستند یک روش سودمند برای سنتز مکان‌گزین دی‌اسپیروهای حلقوی از مشتقات پیرولیدینی دی‌اسپیرو ایندنوکویینو اگزالین ارائه دادند، که از طریق یک واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی چهار جزیی، تک مرحله‌ای تشکیل می‌شود و از TiO_2 به عنوان کاتالیزور استفاده می‌شود.

یک سری از سیستم‌های حلقوی دی‌اسپیرو [اینداندیون/ ایندنو [۲،۱-b] کویین اگزالین] - پیرولیدین از طریق واکنش حلقه‌زایی مکان‌گزین ۲- آریلیدین-۱،۳- اینداندیون ۱a-e با ایلید آزومتین‌ها از ناین‌هیدرین ۱۱، ۱۲- فنیل‌دی‌آمین ۴۲، و سارکوزین ۲۶ در حضور TiO_2 به عنوان کاتالیزور و سپس دکربوکسیله شدن سنتز شدند (شکل ۱-۱۹).



شکل ۱-۱۹- مکانیسم سنتز ایلید آزومتین از ناین‌هیدرین ۱۱ و ۱۲- فنیل‌دی‌آمین ۴۲ و سارکوزین ۲۶

به طور کلی ترکیبات ۳،۱- دوقطبی تحت واکنش حلقه‌زایی مکان‌گزین با پیوند دوگانه خارج حلقه دی‌پلارفیل ۲- آریلیدین-۳،۱- اینداندیون ۴۳a-e، سری جدیدی ۱-N-متیل-اسپیرو [۲.۱۱] ایندینو- [۲،۱-b] -کوپین‌اگزالین‌اسپیرو [۳،۲"]- ایندان- [۱"،۲"] دی‌ان-۴- آریل- پیرولیدین های ۴۴a-e می‌باشد با بازده بالا تولید می‌کند [۳۱] (شکل ۱- ۲۰).



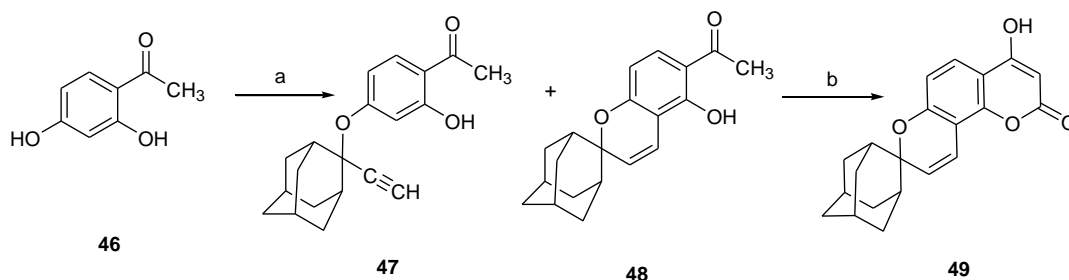
شکل ۱-۲۰: واکنش ایلید آزومتین تولید شده از ناین‌هیدرین، اورتو فنیل‌دی‌آمین و سارکوزین با آریلیدین ۱،۳-دی‌ان‌ها

لازم به ذکر است ایندین کینوکسالیین‌ها یک گروه کمیاب از ترکیبات هتروسیکل نیتروژن‌دار که کاربرد وسیعی در رنگ‌ها و داروسازی دارند و همچنین به عنوان بلوکه‌کننده برای سنتز نیمه هادی‌ها بکار می‌روند [۳۲-۳۵]. همچنین آر. سورش بابو و همراه همکارش سنتز برخی از مشتقات اسپرو پیرولیدین را که دارای خاصیت بیولوژیکی هستند، گزارش کردند [۳۶].

۷-۵-۱: سنتز یک سری جدید اسپیروپیرانو کومارین‌ها از طریق به دام انداختن رادیکال‌های آزاد

در این تحقیق یک سری از ترکیبات جدید اسپیرو استخلاف‌دار ۴- هیدروکسی پیرانو کومارین‌ها و ترکیبات وابسته به آن یعنی دی‌هیدرو پیرانو سیس-دی‌ال‌ها سنتز شدند. در میان آن‌ها اسپیرو آدامانتیل پیرانو کومارین و دی‌ال‌ها می‌توانند با رادیکال آزاد پایدار، ۱،۱- دی فنیل-۲- پیکریل هیدرازین واکنش داده و آنیون‌های سوپراکسید به دام اندازنده رادیکال از طریق سیستم زانتین/زانتین اکسید تولید کنند، این روش توسط پاناگیوتیس ماراکوس و همکارانش در سال ۲۰۰۸ ارائه شد.

به منظور سنتز اسپیرو آدامانتیل کرومین ۴۹ از استوفنون ایزومری ۴۶ استفاده شد که با ۲-کلرو-۲-اتیلن آدامانتان [۳۷] واکنش داده و مخلوطی به نسبت ۲:۳ از اتر استیلنی ۴۷، و محصول حلقه‌زایی گرمایی ۴۸ به دست می‌آید. این مخلوط واکنش بدون خالص سازی، با سدیم هیدرید در حضور دی‌اتیل کربنات، ترکیب اسپیرو کرومین ۴۹ را می‌دهد (شکل ۱-۲۱).

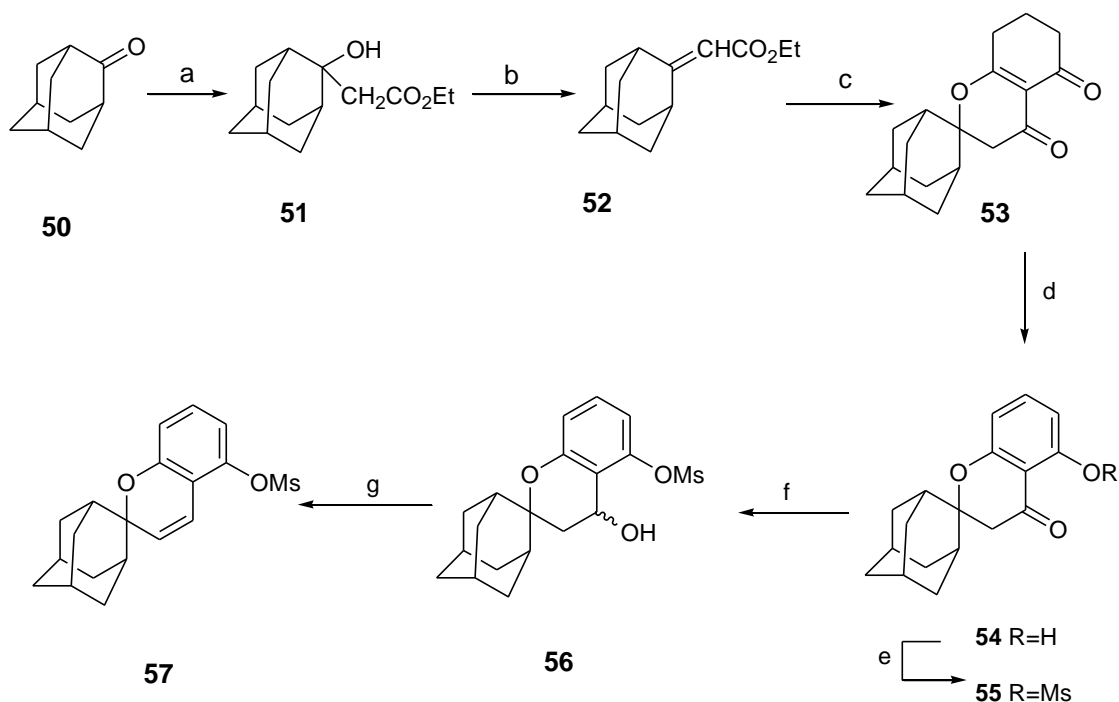


Reagents and conditions: (a) 2-chloro-2-ethynyladamantane, K_2CO_3 , KI, CuI, acetone, reflux, 12 h; (b) NaH (60% in hexanes), $(EtO)_2CO$, toluene, reflux, 24h

شکل ۱-۲۱- شرایط واکنش و روش سنتز اسپیرو کرومین ۴۹

در ابتدا ۲- آدامانتانون (۵۰) با اتیل برمواستات در حضور فلز روی (Zn) واکنش داده [۳۸-۳۹] و کربینول ۵۱ به دست می‌آید که با آب زدایی و ادامه واکنش بر روی آن اسید کربوکسیلیک ۵۲ به دست

می آید [۴۰]. از واکنش این اسید با ۳،۱-سیکلوهگزان دیان در اسید پلی فسفریک که به عنوان جاذب آب و اسید لوییس ملایم بکار می رود استر مربوطه به دست می آید [۴۱]، که در اثر نوآرایی فرایز و به دنبال آن عملیات آب زدایی منجر به تشکیل دی کتون ۵۳ می شود. این دی کتون با [۴۲]DDQ اکسید شده و منجر به تشکیل فنول ۵۴ می شود و واکنش مزیتیل دار کردن فنول باعث تشکیل ترکیب ۵۵ شده و با احیاء و آب زدایی، مشتق اسپيروآدامانتان ۵۷ به دست می آید (شکل ۱-۲۲).



Reagents and conditions: (a) Zn, BrCH₂COOEt, Et₂O, reflux, 2 h; (b) HCOOH, 1 h, 110 °C; (c) 1,3-cyclohexanedione, HHF, 150 °C, 1 h; (d) DDQ, , toluene, reflux 90 min; (e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 12 h; (f) NaBH₄, MeOH, reflux 1 h; (g) p-TsOH, 1 h

شکل ۱-۲۲- فرآیند سنتز مشتقات اسپيروآدامانتان ۵۷

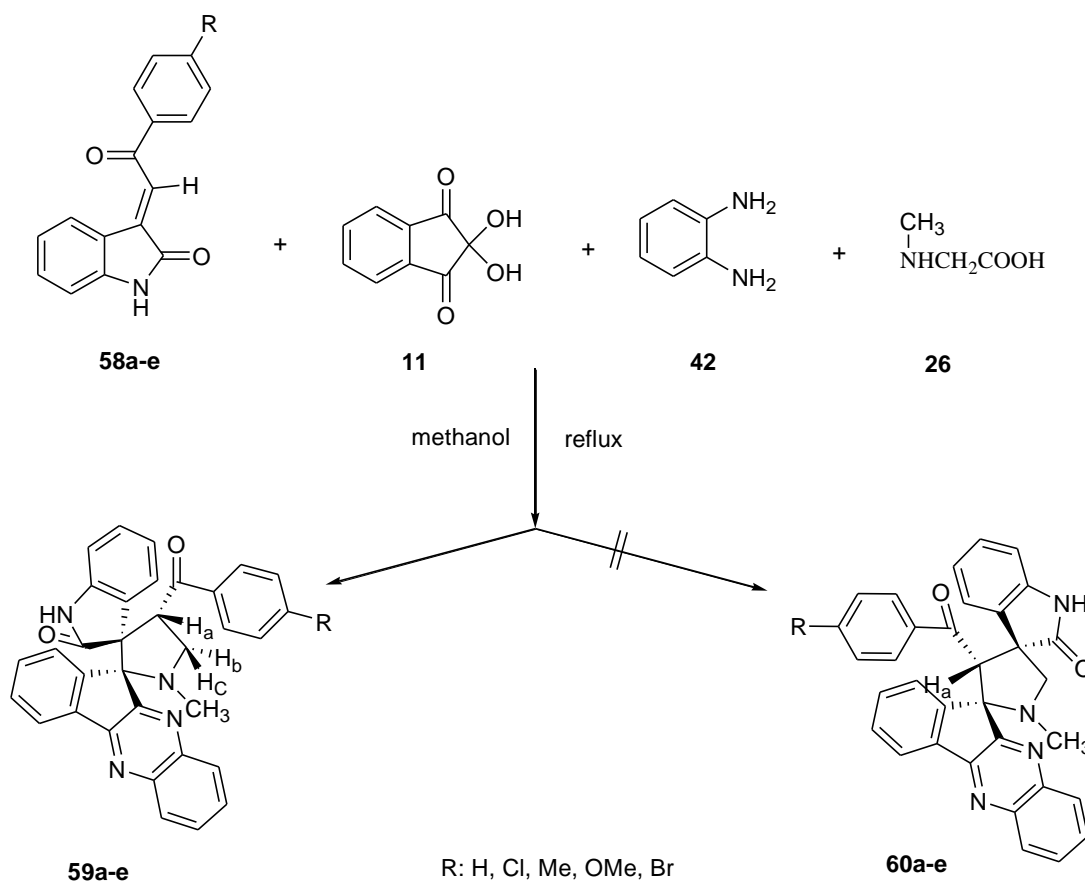
ترکیبات یاد شده به عنوان عوامل به دام اندازنده رادیکال های آزاد مورد بررسی قرار گرفته است.

۱-۵-۸- سنتز مکان‌گزین ترکیبات جدید دی‌اسپیرو-اگزاندولوایندنوکوبینواگزالین پیرولیدین‌ها

از طریق روش حلقه‌زایی ۳،۱- دو قطبی

آر. سورش بابو به همراه همکارش در سال ۲۰۰۸ یک روش مکان‌گزین آسان و کارا برای سنتز مشتقات دی‌اسپیرو-اگزاندولوایندنوکوبینواگزالین پیرولیدین‌ها از طریق واکنش حلقه‌زایی ۳،۱- دو قطبی چهار- جزئی تک مرحله‌ای ارائه دادند.

از طریق واکنش حلقه‌زایی مکان‌گزین (E)-۲- اگزو ایندلینو-۳- ایلیدین‌استافنون‌های ۵۸a-e با ایلید آزومتین تولید شده از ناین‌هیدرین ۱۱ و ۱،۲- فنیلین دی‌آمین ۴۲، و سارکوزین ۲۶ سیستم حلقوی اسپرو لییدین ۵۹a-e بدست می‌آید [۴۳].



شکل ۱-۲۳: مسیر سنتز حلقه‌زایی ۱و۳- دو قطبی دی‌اسپیرو-اگزاندولوایندنواگزالین پیرولیدین‌ها