



دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد گرایش شیمی آلی

عنوان:

سنتز ترکیبات نوین بیس (β) - آمینو کربونیل ها)

توسط واکنش چند جزئی مانیخ

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر عشقی

جناب آقای دکتر رحیمی زاده

نگارنده:

فاطمه اشکیل

تابستان ۱۳۹۰

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

۲ (۱-۱) مقدمه
۲ (۱-۱-۱) واکنش‌های چندجزئی
۲ (۲-۱-۱) تاریخچه واکنش‌های چندجزئی
۴ (۳-۱-۱) واکنش مانیخ
۵ (۱-۳-۱-۱) متغیرهای دیاسترئوگزین
۹ (۲-۱) واکنش‌های نامتقارن مانیخ کاتالیست شده توسط فلز
۱۰ (۱-۲-۱) واکنش‌های غیر مستقیم مانیخ
۱۱ (۲-۲-۱) واکنش‌های مستقیم مانیخ
۱۶ (۳-۱) واکنش‌های نامتقارن مانیخ کاتالیست شده توسط ارگانوکاتالیست‌ها
۱۷ (۱-۳-۱) واکنش‌های غیرمستقیم مانیخ
۱۷ (۱-۱-۳-۱) کاتالیست‌های اسید برونستند
۱۸ (۲-۱-۳-۱) کاتالیست‌های تیواوره
۲۲ (۲-۳-۱) واکنش‌های مستقیم مانیخ:
۲۲ (۱-۲-۳-۱) کاتالیست‌های انامین انتخابگر سین:
۲۶ (۲-۲-۳-۱) کاتالیست‌های انامین انتخابگر آنتی
۲۹ (۳-۲-۳-۱) کاتالیزورهای اسید برونستند
۳۱ (۴-۲-۳-۱) کاتالیزورهای باز برونستند
۳۴ (۵-۲-۳-۱) کاتالیزورهای تیواوره
۳۵ (۴-۱) سایر کاتالیست‌ها
۳۵ (۱-۴-۱) کاتالیست ید

۳۵ مایعات یونی (۲-۴-۱)
۳۷ کاتالیست لیپاز (۳-۴-۱)

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۳۹ واکنش چند جزئی کاتالیتیکی مستقیم مانیک
۴۰ واکنش چند جزئی مانیک بدون حضور کاتالیست
۴۱ بررسی مکانیسم واکنش چند جزئی مانیک بدون حضور کاتالیست
۴۲ بهینه سازی شرایط کاتالیتیکی واکنش چند جزئی مانیک
۴۴ سنتز بیس (β -آمینو کربونیل ها) در حضور کاتالیست
۴۷ بررسی مکانیسم واکنش مانیک در حضور کاتالیست فریک کلرید
۴۸ بررسی استرئوشیمی ترکیبات بیس (β -آمینو کربونیل ها)
۵۱ بررسی طیف سنجی محصولات واکنش چند جزئی مانیک

فصل سوم: نتایج تجربی

۵۹ مواد و روشها ۱-۳
۵۹ روش کار عمومی برای انجام واکنش در شرایط بدون کاتالیست در حلال سیکلوهگزان ۲-۳
۶۰ روش عمومی سنتز مشتقات بیس (β -آمینو کربونیل ها) در حضور کاتالیزور فریک کلرید ۳-۳
۶۱ داده‌های طیفی مشتقات سنتز شده در شرایط بدون کاتالیست در حلال سیکلوهگزانون ۴-۳
۶۵ داده‌های طیفی مشتقات سنتز شده توسط کاتالیست ۵-۳
۷۰ منابع و مراجع
۷۵ ضمائم

فصل اول

مقدمه

۱-۱) مقدمه

۱-۱-۱) واکنش‌های چندجزئی

سنتز ایده آل، باید محصول مورد نظر را در کمترین مراحل با راندمان عالی و استفاده از واکنشگرهای سازگار با محیط زیست تامین کند. از ویژگی‌های یک سنتز موفق که باید بهینه شوند عبارت است از: زمان واکنش، هزینه‌ها، راندمان، سادگی کار، ایمنی و سازگاری با محیط زیست [۱].

در سنتزهای چندمرحله‌ای، به دلیل زیاد بودن مراحل واکنش، پیچیدگی‌هایی در مراحل جداسازی و خالص‌سازی همانند تبلور مجدد، استخراج، تقطیر و کروماتوگرافی پیش می‌آید. درکنار واکنش‌های چندمرحله‌ای، سنتزهای مطلوبی که مولکول هدف را در یک ظرف، با استفاده از سه یا تعداد بیشتری از مواد اولیه پیش می‌برند تحت عنوان واکنش‌های چندجزئی، گسترش یافتند [۲].

در مقایسه با واکنش‌های دوجزئی، واکنش‌های چندجزئی، بسیار متنوع هستند. با شروع از تعداد محدودی ماده اولیه، محصولات متنوعی می‌توان سنتز کرد.

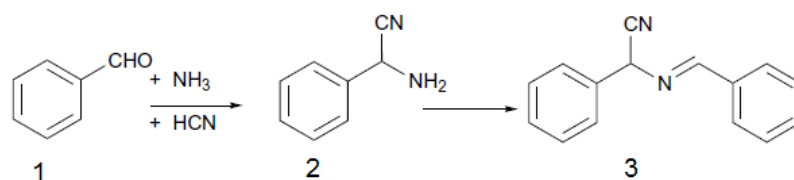
به دلیل این که واکنش‌های چندجزئی، به صورت تک ظرفی انجام می‌شوند، عملاً می‌توانیم آنها را تبدیل‌های تک مرحله‌ای بنامیم. به همین دلیل به نسبت واکنش‌های چند مرحله‌ای، بسیار آسان انجام می‌شوند. بنابراین واکنش‌های چندجزئی به سنتزهای ایده آل بسیار نزدیک هستند.

۱-۱-۲) تاریخچه واکنش‌های چندجزئی

استرکر^۱ در سال ۱۸۵۰ بری اولین بار α -آمینواسیدها را از طریق α -آمینوسیانیدها سنتز کرد، او کار خود را به عنوان اولین واکنش چندجزئی ثبت نمود [۳].

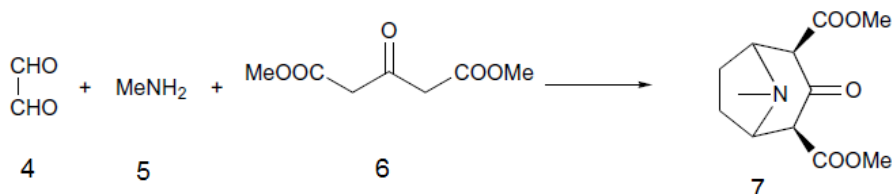
واکنش سه جزئی استرکر، شامل واکنش هیدروسیانیک اسید، بنزالدهید و آمونیاک است که در مرحله اول آمینوبنزیل سیانید تشکیل می‌شود و سرانجام در واکنش با بنزالدهید، ترکیب (۳) که بنزوئیل آزوتید نام دارد سنتز می‌شود (شما ۱-۱).

1 -Strecker



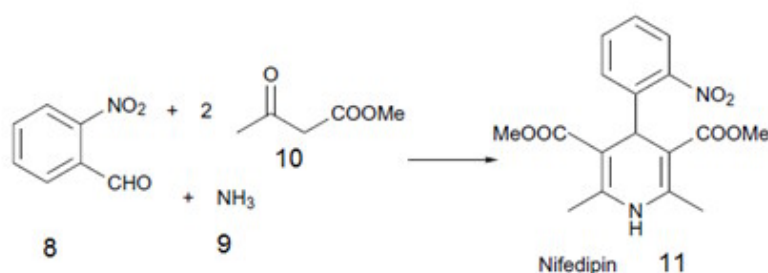
شمای ۱-۱: واکنش سه جزئی استرکر

توسط سنتز رابینسون^۱ در سال ۱۹۱۷ از واکنش دی آلدئید (۴)، متیل آمین (۵) و دی متیل استون دی کربوکسیلات (۶)، آلکالوئید تروپینون (۷) تهیه شد که به عنوان اولین و مهمترین کاربرد واکنش‌های چندجزئی در سنتز محصولات طبیعی مطرح شد [۴] (شمای ۲-۱).



شمای ۲-۱: سنتز آلکالوئید تروپینون توسط رابینسون

بسیاری از ترکیبات مهم هتروسیکل از طریق واکنش‌های چندجزئی سنتز می‌شوند. ۱، ۴-دی هیدروپیریدین‌ها مانند ترکیب (۱۱)، برای اولین بار حدود ۱۰۰ سال پیش توسط هانش^۲ طی واکنش چهارجزئی از آمونیاک (۸)، آلدئید (۹) و استواستیک استر (۱۰) سنتز شد [۵] (شمای ۳-۱).



شمای ۳-۱: سنتز نفیدپین بوسیله واکنش چهار جزئی توسط هانش

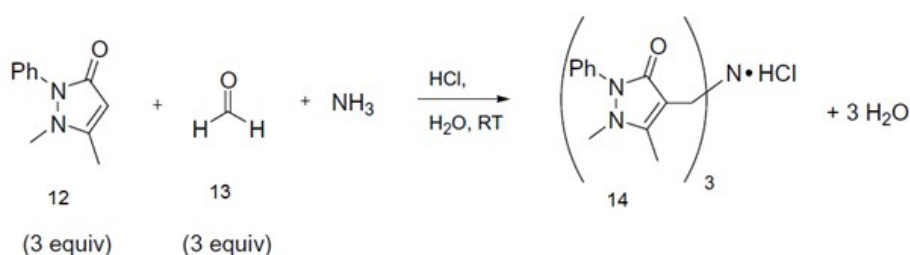
سادگی روش برای سنتز این گونه ترکیبات، باعث شد که قریب به نیم قرن، این روش در آزمایشگاهها مورد قبول واقع شود [۶].

1 -Robinson
2 -Hantzsch

سرانجام شرکت ای.جی.بایر^۱ تهیه بسیار موفقیت آمیز دی هیدروپیریدین را برای درمان بیماری‌های قلبی با عنوان "نفیدپین"^۲ که توسط سنتز هانش صورت گرفته بود، گسترش بخشید [۷].

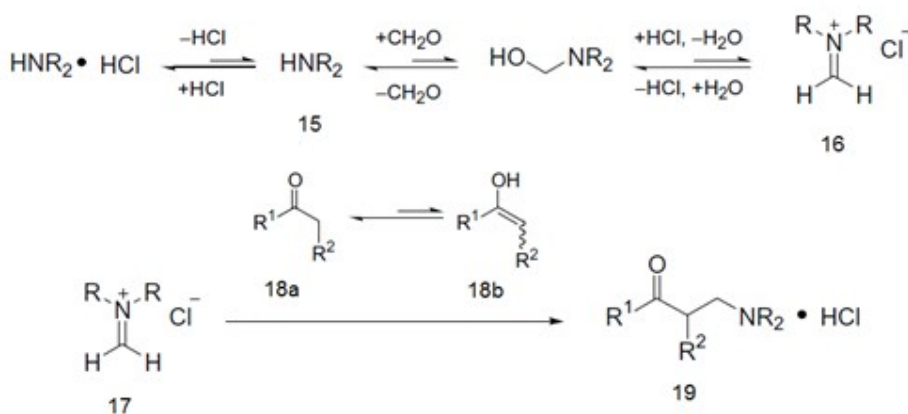
۳-۱-۱) واکنش مانیک

در سال ۱۹۱۲ مانیک^۳ و کروش^۴، واکنش آمینومتیله کردن را بین فنازون (۱۲)، فرمالدهید (۱۳) و آمونیاک تحت شرایط اسیدی که منجر به سنتز ترکیب (۱۴) شد، گزارش کردند [۸] (شما ۱-۴).



شما ۱-۴: اولین واکنش مانیک

سال‌ها بعد، این واکنش، به واکنش مانیک شهرت پیدا کرد. مکانیسم واکنش در زیر به سادگی نشان داده شده است (شما ۱-۵).

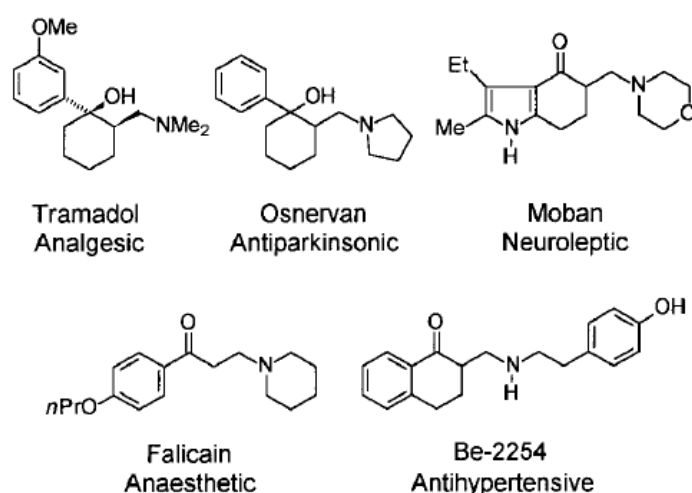


شما ۱-۵: مکانیسم واکنش مانیک

1 - A. G. Bayer
2 - Nifedipin
3 - Mannich
4 - Krosche

طبق مکانیسم، آمین (۱۵) طی یک واکنش تعادلی با فرمالدهید واکنش می‌دهد و یون ایمینیوم (۱۶) را می‌دهد. تعادل دیگری بین ترکیب کربونیل (۱۸ a) با فرم انولی آن برقرار است. از واکنش فرم انولی (۱۸b) با ترکیب (۱۷) محصول مانیک (۱۹) تشکیل می‌شود. محصولات این واکنش‌ها، معمولاً β -آمینوآلدهیدها و کتون‌ها هستند که بازهای مانیک نامیده می‌شوند. به این علت که این ترکیبات می‌توانند تغییرات بیشتری را همانند حذف گروه آمینی و یا تغییراتی در گروه کربونیل‌ها متحمل شوند، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. واکنش‌های مانیک از آن جهت که باعث سنتز ترکیباتی می‌شود که شامل نیتروژن هستند بسیار مورد توجه هستند. محصولات حاصل از واکنش مانیک در ترکیبات طبیعی و مواد دارویی به وفور یافت می‌شوند.

تعدادی از این ترکیبات دارویی در زیر نشان داده شده است (شکل ۱-۱). در حال حاضر، کاربرد بازهای مانیک در درمان سرطان یکی از چندین حوزه تحقیقات است [۹-۱۱].



شکل ۱-۱: برخی از ترکیبات طبیعی و دارویی که از واکنش مانیک برای سنتز آن‌ها استفاده شده است.

۱-۱-۳-۱) متغیرهای دیاسترئوگزمین

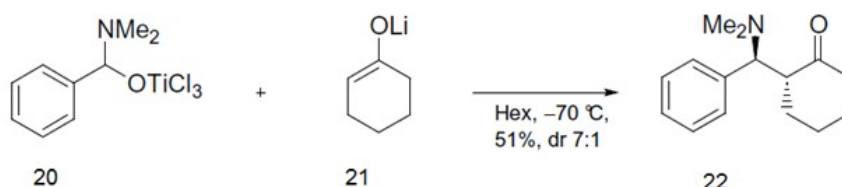
به دلیل این که بحث انتخاب گری در واکنش‌های شیمیایی، موضوع بسیار مهمی است، بهبود متغیرهای دیاسترئوگزمین واکنش مانیک، بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

دیاسترئوگزینی بوسیله دو اصل مهم کنترل می‌شود. اصل اول، دیاسترئوگزینی واکنش توسط شکل هندسی E,Z-انولات، کنترل می‌شود. دیگری به کاربردن ماده اولیه کایرال است، در این روش توزیع دیاسترئومری محصولات با توجه به کایرالیته ماده اولیه تحت تاثیر قرار می‌گیرد. این مفهوم سال‌ها در شیمی مورد بررسی قرار گرفته و همچنین می‌تواند با به کاربردن مواد اولیه غیرکایرال به همراه گروه‌های کمکی کایرال گسترش داده شود [۱۲].

۱-۱-۳-۱-۱) دیاسترئوگزینی ساده

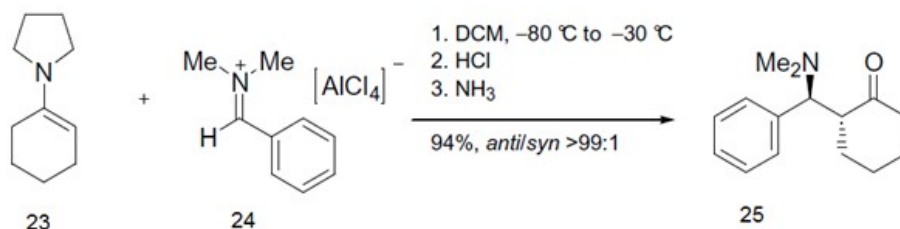
اگر یکی از دیاسترئومرهای حاصل از واکنش با ماده اولیه غیرکایرال، بیشتر باشد، دیاسترئوگزینی ساده مطرح می‌شود. در زیر چنین نمونه ذکر شده است.

سی بک^۱ از واکنش بین واکنشگرهای تیتانیوم (۲۰) با انولات‌های لیتیوم (۲۱)، طبق واکنش زیر، باز مانیک (۲۲) را با دیاسترئوگزینی ۷:۱ به نفع آنتی کشف کرد [۱۳] (شماي ۱-۶).



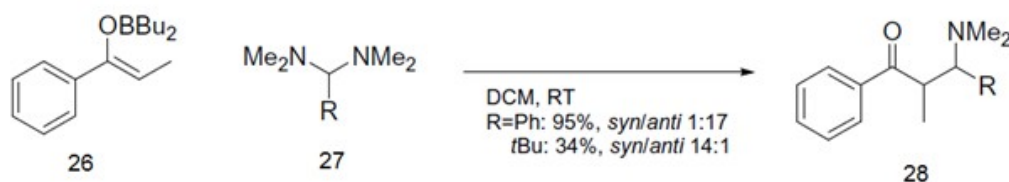
شماي ۱-۶: واکنش دیاسترئوگزین مانیک به وسیله انولات‌های لیتیوم

دیاسترئوگزینی بسیار عالی در واکنشولات E-انولات (۲۳) با نمک ایمینیوم (۲۴) و تولید باز مانیک (۲۵) گزارش شده است [۱۴] (شماي ۱-۷).



شماي ۱-۷: واکنش دیاسترئوگزین انامین ها از طریق یون‌های ایمینیوم

این واکنش همچنین برای انامین‌های غیر حلقوی با دیاسترئوگزینی و راندمان بالا کاربرد دارد. نولن^۱ انولات‌های بور (۲۶) را با آمینال‌های (۲۷) واکنش دارد [۱۵]. در این واکنش میزان سین/آنتی محصولات بستگی به آمینال به کار برده شده دارد (شمای ۸-۱).

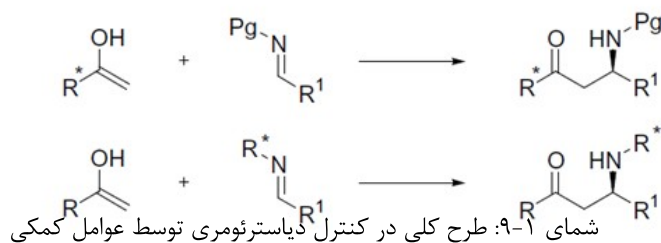


شمای ۸-۱: دیاسترئوگزینی با انولات‌های بور و آمینال‌ها

مثال‌های ذکر شده، دستیابی سریع و آسان به β -آمینوکربونیل‌ها را با دیاسترئوگزینی مطلوب و کنترل شده، با به کارگیری ماده اولیه غیرکایرال نشان دادند. نقطه ضعف این واکنش‌ها، این است که محصولات به صورت راسمیک به دست می‌آیند.

۱-۱-۳-۱-۲) دیاسترئوگزینی توسط عوامل کمکی

شروع واکنش با عوامل کمکی با خلوص انانتیومری، دیاسترئومرهای با خلوص انانتیومری می‌دهد (شمای ۹-۱). عوامل کمکی می‌توانند هم نقش نوکلئوفیل و هم الکتروفیل را ایفا کنند.

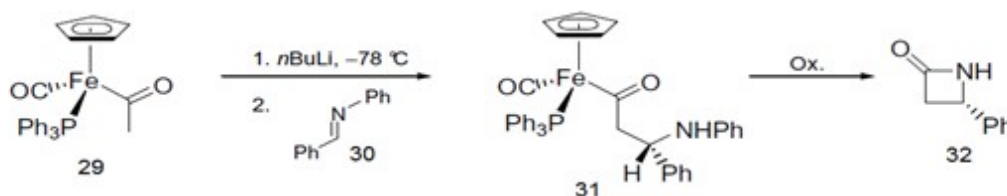


این موضوع برای اولین بار در واکنش مانیخ، توسط برودلی^۲ و داویس^۳ در سال ۱۹۸۹ مطرح شد [۱۶]. انولات ترکیب (۲۹) با ایمین (۳۰) واکنش داده و تولید کمپلکس (۳۱)، با دیاسترئوگزینی ۹۹:۱ می‌کند (شمای ۱۰-۱).

1 -Nolen

2 -Broadley

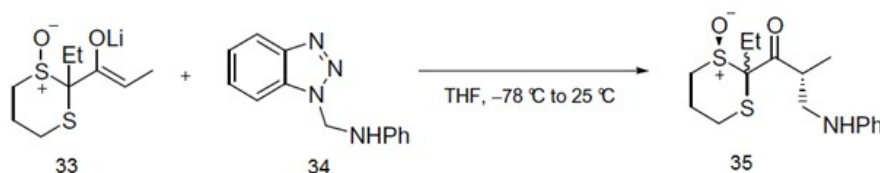
3 - Davies



شمای ۱-۱۰: واکنش دیاسترنوگزین مانیخ توسط عوامل کمکی کایرال

محصول این واکنش می‌تواند توسط اکسیداسیون به β -لاکتام (۳۲) تبدیل شود.

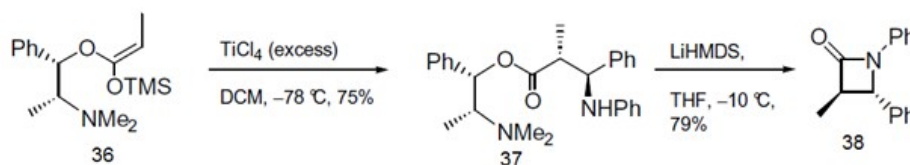
پیچ^۱ و همکارانش یکی دیگر از گروه‌های تحقیقاتی بودند که از مواد اولیه راسمیک استفاده کردند. آن‌ها β -کتوسولفوکسیدها را به عنوان عوامل کمکی گزارش دادند [۱۷] (شمای ۱-۱۱).



شمای ۱-۱۱: کاربرد سولفوکسیدها به عنوان عوامل کمکی

در واکنش بالا، انولات‌های سین و آنتی ترکیب (۳۳) با ترکیب (۳۴) واکنش می‌دهند و محصول (۳۵) را با نسبت دیاسترنومری $54:1 >$ و $48:1$ و با راندمان به ترتیب 61% و 72% می‌دهند.

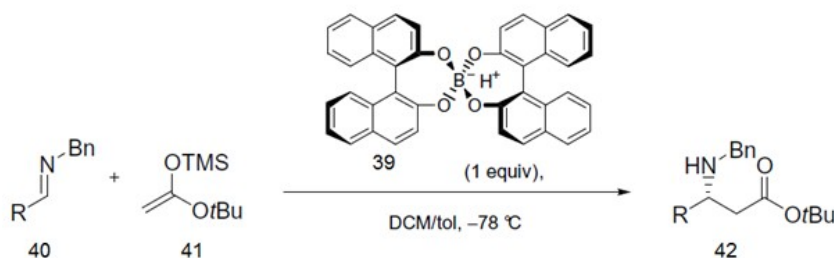
سنتز β -لاکتام‌ها با خلوص انانتیومری توسط گناری^۲ و همکارانش گزارش داده شد. با استفاده از تیتانیوم تتراکلراید به مقدار اضافی، سایلیل کیتین استال (۳۶) به محصول مانیخ (۳۷) تبدیل می‌شود [۱۸] (شمای ۱-۱۲). چهار دیاسترنومر ممکن برای ترکیب (۳۷) با نسبت‌های $38:3.7:1:0$ ذکر شده است.



شمای ۱-۱۲: سنتز β -لاکتام از طریق مواد اولیه با خلوص انانتیومری

این واکنش کاملاً دیاسترئوگزین نبوده است، بنابراین در تبدیل مستقیم ترکیب (۳۷) به ترکیب (۳۸) مخلوط دیاسترئومری با نسبت ۱:۱۰ > (۳۸:۳۷) به نفع محصول آنتی پیش رفته است، و نسبت انانتیومری ۳۸:۱ (۹۷.۵:۲.۵) می‌باشد.

روشی جدید در شیمی مانیخ، توسط یاماموتو^۱ در سال ۱۹۹۴ پایه ریزی شد [۱۹]. در این روش اسید برونستد کایرال به همراه اسید لوئیس (۳۹) بکار برده شده است (شمای ۱-۱۳). در این واکنش فرض بر این است که ایمین، توسط کئوردیناسیون نیتروژن با اتم بور، فعال شده است. ترکیب (۳۹)، به مقدار استوکیومتری به کار رفته است.



شمای ۱-۱۳: استفاده از اسید لوئیس به عنوان منبع کایرالیته

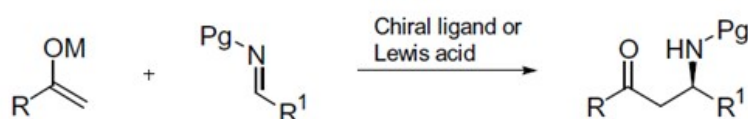
ایمین (۴۰) با سایلایل کیتین استال (۴۱) واکنش داده و تولید β -آمینواسید استر (۴۲) را با راندمان متوسط (۳۵-۵۸٪)، اما با انانتیومری عالی (۹۷.۵:۲.۵ تا ۹۹:۱) داده است.

۲-۱) واکنش‌های نامتقارن مانیخ کاتالیست شده توسط فلز

روش‌های ذکر شده در بخش قبل، با دیاسترئوگزینی بالا گسترش پیدا کردند، اما چون نیاز به جداسازی مخلوط‌های راسمیک حاصل بود، به مراحل واکنش، چندین مرحله اضافه می‌شد به همین دلیل واکنش‌های انانتیوگزین کاتالیتیکی گسترش پیدا کردند. اولین و موفق‌ترین نمونه‌های موجود در این بحث، واکنش‌های کاتالیست شده با فلز هستند.

۱-۲-۱) واکنش‌های غیر مستقیم مانیک

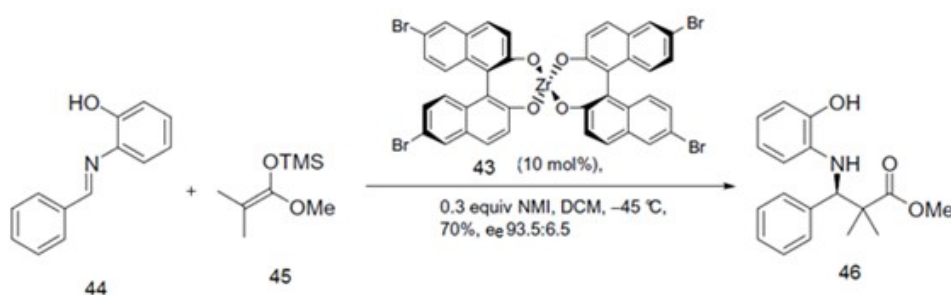
تعداد زیادی واکنش‌های غیرمستقیم انانتیوگزین و دیاسترئوگزین مانیک، تاکنون گزارش شده‌اند. در این گونه واکنش‌ها، معمولاً از سایلبل انول‌اترها و سایلبل کیتین استال‌ها به عنوان واسطه‌های بسیار واکنش پذیر استفاده می‌شود (شمای ۱-۱۴).



شمای ۱-۱۴: طرح کلی از واکنش غیر مستقیم انانتیوگزین مانیک

در بحث کایرالیت، می‌توانیم از لیگاندهای کایرال که مستقیماً انولات را کئوردینه کنند و یا از اسید لوئیس کایرال استفاده کنیم.

در سال ۱۹۹۷ کوبایاشی^۱ اولین واکنش مانیک کاتالیتیکی و انانتیوگزین بین آمین‌ها و سایلبل کیتین استال‌ها منتشر کرد [۲۰] (شمای ۱-۱۵). کاتالیست (۴۳) مشتقی از باینول^۲ است که همراه زیرکونیوم به عنوان هسته فلزی به مقدار کاتالیزوری به کاررفته است.

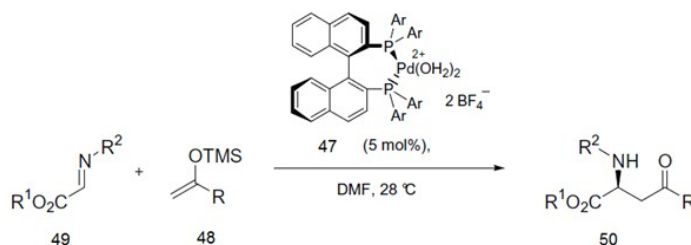


شمای ۱-۱۵: مثالی از اولین واکنش انانتیوگزین کاتالیزوری مانیک (NMI: n-متیل ایمیدازول)

در شمای بالا، ایمین (۴۴) با ترکیب (۴۵) واکنش داده و محصول (۴۶) را با راندمان ۷۰٪ و با نسبت انانتیومری ۹۳.۵:۶.۵ می‌دهد. چندین ایمین آروماتیک و آلیفاتیک مورد آزمایش قرار گرفتند و در همه موارد، واکنش با راندمان عالی و انانتیوگزینی بسیار خوب گزارش شده است.

1 -Kobayashi
2 -Binol

سودوکا^۱ و همکارانش کمپلکس‌های کایرال (۴۷) در واکنش سایلیل انول اترها (۴۸) با ایمین استرها (۴۹) استفاده کردند و محصول (۵۰) را با انانتیوگزینی بالا سنتز کردند [۲۱] (شمای ۱-۱۶).

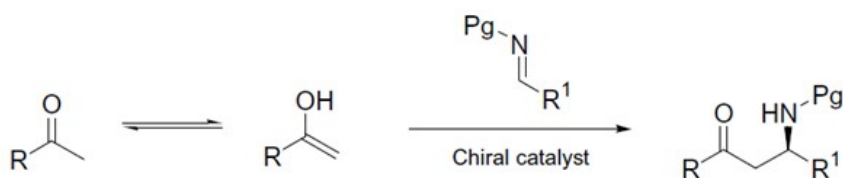


شمای ۱-۱۶: سنتز آمینواسیداسترهاى محافظت شده بوسیله کمپلکس پالادیوم (Ar: فنیل، پارا-متیل)

راندمان واکنش بالا، ۸۰٪ و نسبت انانتیومرها ۸۰:۲۰ و ۹۵:۵ می‌باشد. این واکنش روشی مناسب برای سنتز ۷-کتو آمینواسیدها می‌باشد.

۱-۲-۲) واکنش‌های مستقیم مانیخ

در واکنش‌های مستقیم مانیخ، از آلدهیدها، کتون‌ها و کربوکسیلیک اسید استرها به عنوان نوکلئوفیل استفاده می‌شود. این واکنش‌ها تک مرحله‌ای هستند و نیازی به مرحله‌ای بیشتر برای تولید انولات ندارند (شمای ۱-۱۷).



شمای ۱-۱۷: طرح کلی برای واکنش مستقیم و انانتیوگزین مانیخ کاتالیست شده توسط کاتاپزورهای فلزی

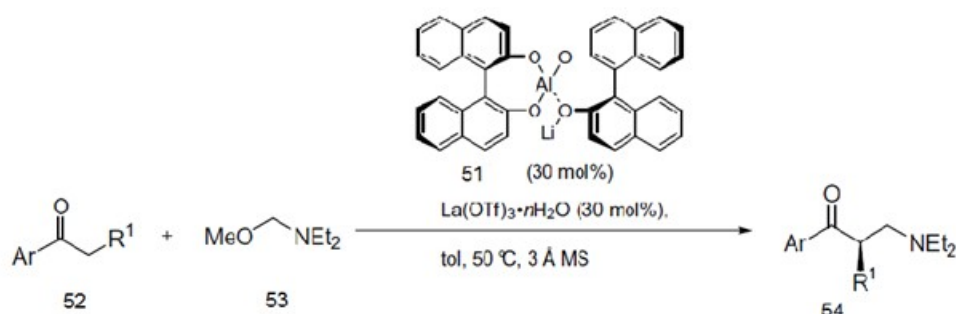
اما در مقایسه با واکنش‌های غیرمستقیم مانیخ، به دلیل این که مواد اولیه واکنش پذیری کمتری دارند، نیاز به دماهای بالاتری دارند.

اولین مثال از واکنش‌های نامتقارن مانیخ که در آن از کتون به عنوان نوکلئوفیل استفاده شده است، توسط شیباساکی^۲ در سال ۱۹۹۹ گزارش داده شد [۲۲]. کمپلکس آلومینیوم بیس-باینول (۵۱) به همراه اسید لوئیس

1 -Sodeoka

2 -Shibasaki

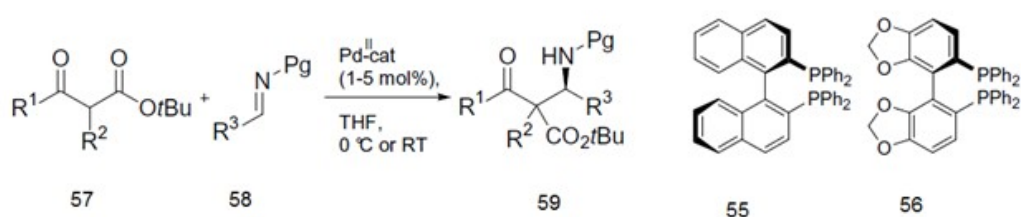
لانثانوم تری فلات، به عنوان کاتالیست در واکنش بین آریل کتون‌های (۵۲) با ترکیب (۵۳) به کار رفته است (شمای ۱-۱۸).



شمای ۱-۱۸: اولین مثال از واکنش مستقیم و انانتیوگزین مانیک کتون‌ها توسط کاتالیزور فلزی

راندمان این واکنش نسبتاً خوب است (۶۱٪-۷۶٪)، اما انانتیوگزینی متوسطی دارد. نسبت انانتیومرها بین ۶۵.۵:۳۴.۵ و ۷۲:۲۸ گزارش شده است.

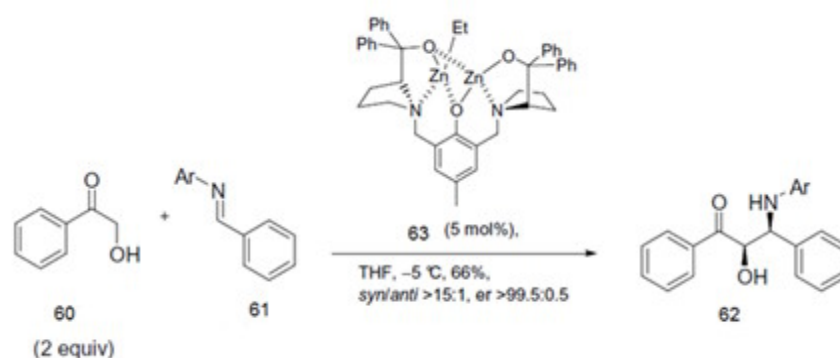
بتا کتو استرها به عنوان نوکلئوفیل توسط سودوکو وهمکارانش در واکنش‌های مستقیم مانیک مورد بررسی قرار گرفتند. در این واکنش از کمپلکس‌های پالادیوم به همراه لیگاندهای (۵۵) و (۵۶) به عنوان کاتالیست و واکنش استفاده شده است [۲۳]. واکنش چندین بتا کتواستر (۵۷) با ایمین‌های متفاوت (۵۸)، مورد مطالعه قرار گرفته است (شمای ۱-۱۹).



شمای ۱-۱۹: مطالعه β -کتواسترها به عنوان نوکلئوفیل برای واکنش مستقیم مانیک

محصول (۵۹) با راندمان و خلوص انانتیومری بسیار عالی سنتز شدند اما دیاسترئوگزینی بین ۵۰:۵۰ و ۹۵:۵ > متغیر بود.

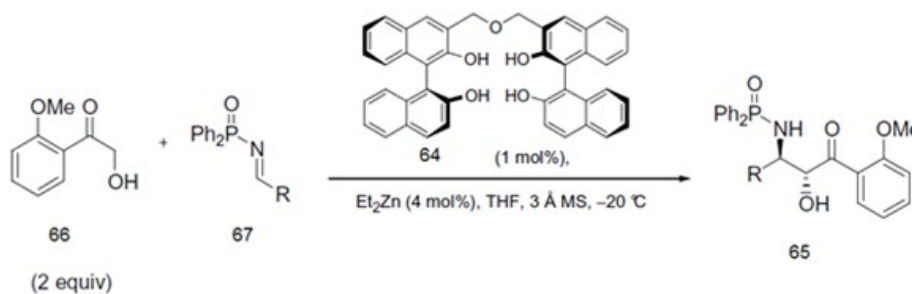
تروست^۱ از کاتالیست‌های دوهسته ای روی استفاده کرد و محصولاتی با نسبت انانتیومری بسیار خوب به دست آورد [۲۴]. او α -هیدروکسی کتون (۶۰) را با ایمین (۶۱) واکنش داد و محصول (۶۲) را با راندمان و استرئوگزینی عالی سنتز کرد (شمای ۱-۲۰).



شمای ۱-۲۰: واکنش مانیخ با کاتالیزور دوهسته ای روی (Ar: ۲-متوکسی بنزن)

فقط ۵٪ مولی از کاتالیست (۶۳) مورد نیاز است که واکنش را با انتخابگری بالا پیش ببرد.

شیب‌سازگی در واکنش بین α -هیدروکسی کتون (۶۶) با ایمین‌های محافظت شده متفاوت (۶۷)، از ترکیبی از دی اتیل روی با لیگاند (۶۴)، به عنوان کاتالیست برای سنتز محصولات آنتی مانیخ (۶۵) استفاده کرد [۲۵] (شمای ۱-۲۱).

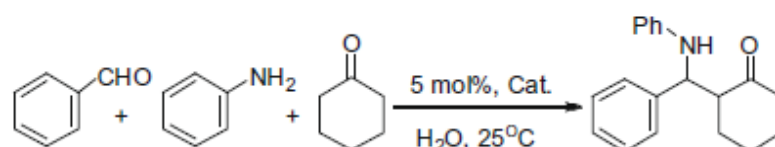


شمای ۱-۲۱: واکنش مستقیم انتخابگر آنتی مانیخ

این واکنش برای محصولات آنتی زمانی که R، استخلاف آروماتیک باشد بسیار انتخاب گزین است (۹۴:۶)، در حالی که اگر R، استخلاف سیکلوپروپیل باشد انتخابگری کاهش می‌یابد. اما در تمامی این موارد، انانتیوگزینی بسیار عالی (۹۹:۱) مشاهده شده است.

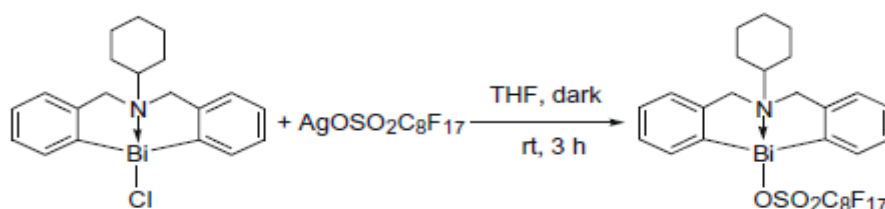
گروه تحقیقاتی شیباساکی به تاثیر گروه محافظ ایمین در میزان محصول سین و آنتی پی بردند [۲۶]، آنجایی که با تغییر گروه محافظ از N-Dpp به N-Boc، در ایمین ها دیاسترئوگزینی به نفع محصول سین از ۵۸:۴۲ تا ۹۵:۵ تغییر کرد.

چاک^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۹ با استفاده از کمپلکس بیسموت، به عنوان کاتالیزور، واکنش سه جزئی مستقیم مانیک را بین کتون ها، آمین های آروماتیک و آلدهیدهای آروماتیک کاتالیزت کردند. از مزایای خوب این واکنش استفاده از حلال آب می باشد [۲۷-۲۹] (شماي ۱-۲۲).

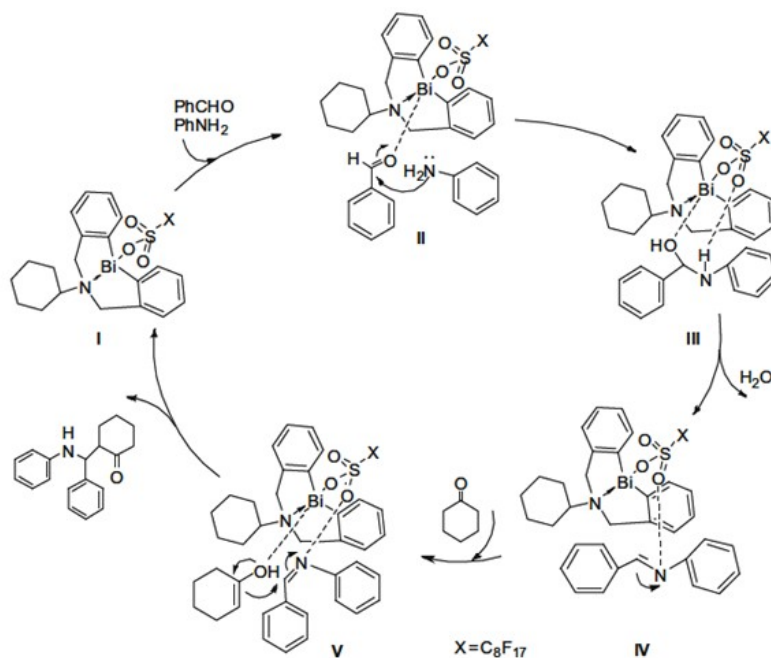


شماي ۱-۲۲: واکنش مستقیم مانیک توسط کاتالیزور بیسموت

روش سنتز (شماي ۱-۲۳) و چرخه کاتالیزوری این کاتالیزت در شکل (۱-۲) نشان داده شده است.

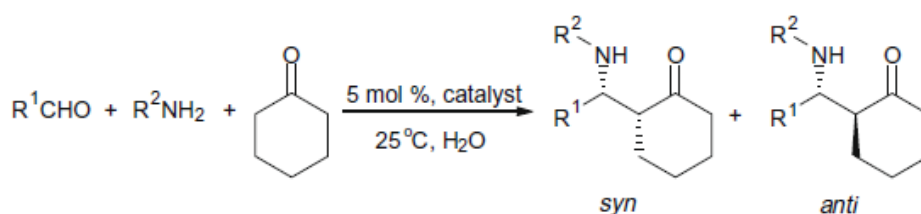


شماي ۱-۲۳: روش سنتز کاتالیزور بیسموت



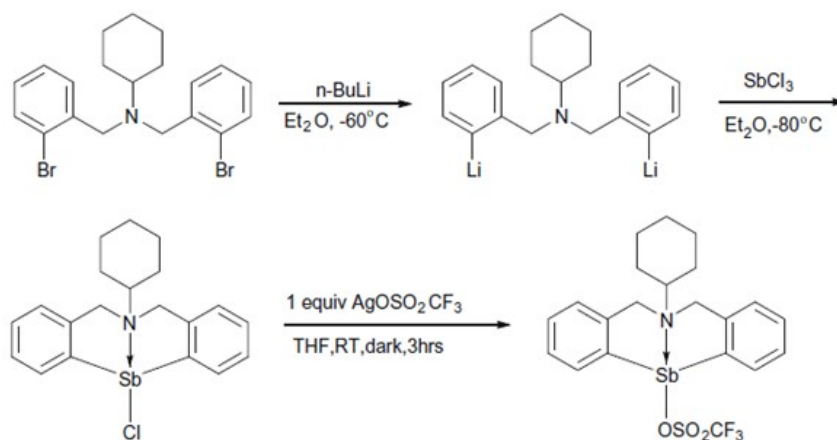
شکل ۱-۲: چرخه کاتالیزوری واکنش کاتالیست شده با کاتالیزور بیسموت

شانگ فنگ این^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۰ توسط کمپلکسی از آنتیموان، واکنش سه جزئی مستقیم مانیک را در حلال آب با دیاسترئوگزینی بالا، گزارش دادند [۳۰-۳۲] (شما ۱-۲۴).



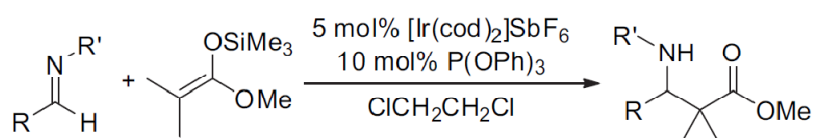
شما ۱-۲۴: واکنش مستقیم مانیک کاتالیست شده توسط کمپلکس آنتیموان

راندمان واکنش ۹۸-۹۰٪ و نسبت دیاسترئومرها، از ۹۵:۵ تا ۹۹:۱ به نفع آنتی مشاهده شده است. کاتالیست این واکنش به صورت زیر سنتز شده است (شما ۱-۲۵).



شمای ۱-۲۵: روش سنتز کاتالیزور بیسموت

تاچی^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۰، از کمپلکس کاتیونی ایریدیوم به عنوان یک کاتالیزور اسید لوئیسی موثر و جدید در واکنش مانیک استفاده کردند. آلدییدها به راحتی با سایلیل انول اترها، واکنش داده و تولید β -سایلوکسی کتون در حضور فقط ۵٪ مولی کاتالیزور می‌کنند [۳۶-۳۶] (شمای ۱-۲۶).



شمای ۱-۲۶: سنتز β -سایلوکسی کتون‌ها به وسیله کمپلکس کاتیونی ایریدیوم

۳-۱) واکنش‌های نامتقارن مانیک کاتالیست شده توسط ارگانوکاتالیست‌ها

انتخابگری در واکنش‌های مانیک که توسط ارگانوکاتالیست‌ها، کاتالیست می‌شوند با سایر روش‌های ذکر شده در بخش‌های قبل متفاوت است. اولین واکنش مانیک که توسط ارگانوکاتالیست‌ها، کاتالیز شد توسط لیست^۱ فقط سه سال بعد از اولین کشف کوبایاشی در اولین واکنش مانیک با انانیتو گزینی بالا منتشر شد.

در این بخش، واکنش‌های مانیک را نه از جهت تقدم زمانی، بلکه از جهت فعالیت کاتالیست‌های به کار رفته در واکنش، دسته‌بندی می‌کنیم.