

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه شهید بهشتی  
دانشکده علوم  
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد  
(گرایش آلی)

عنوان :

سنتز چهار مشتق بای آریل بیس (اکسازولین) کایرال و بررسی کارایی آنها در واکنش های افزایشی نامتقارن مایکل و موکائی یاما - مایکل

نگارش:

صابر نظری

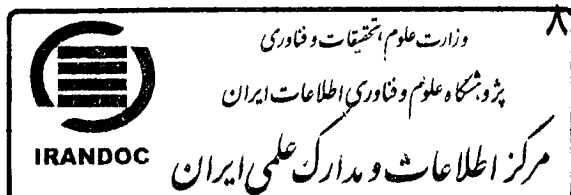
استاد راهنما:

دکتر خسرو جدیدی

استاد مشاور:

دکتر مصطفی محمد پورامینی

آبان ماه ۸۹



۱۳۸۹/۱۰/۱۹

۱۴۹۵۳۸



« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

بران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ نوین بازگشت به مجوز دفاع شماره ۱۳۹۱۳ / ۲۰۰ / ۵ مورخ ۸۹ / ۶ / ۱۶ جلسه هیأت  
داوران ارزیابی پایان نامه آقای صابر نظری به شماره شناسنامه ۷۳۷ صادره از سرپل  
دهاب متولد ۱۳۶۲ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی  
آلی

با عنوان :

سنتز مشتقات جدید بیس اکسازولین های کایرال و کاربرد آن ها در واکنش  
های افزایش نامتقارن مایکل و موکایی یاما - مایکل

به راهنمایی:

آقای دکتر خسرو جدیدی

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۸۹ / ۶ / ۲۴ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت  
داوری و با عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵ / ۱۰ / ۲۵  
پایان نامه مزبور با نمره ۲۰ درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر خسرو جدیدی

۲- استاد مشاور: آقای دکتر مصطفی محمدپورامینی

۳- استاد داور: آقای دکتر حسین رضا دارابی

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر محمدرضا نبید

## تقدیم به:

- «پدر» و «مادر»

- خواهران و برادرانم

- معلمان و استادان دوران تحصیلی

## تشکر و تقدیر:

از الطاف بی دریغ و پدرانۀ استاد گرامی ام جناب آقای دکتر جدیدی صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

از جناب آقای دکتر مصطفی محمدپور امینی که زحمت مشاوره این پایان نامه را بر عهده داشتند و همواره مورد لطف ایشان بوده ام، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از اساتید گرامی جناب آقای دکتر حسین رضا دارابی و جناب آقای دکتر محمد رضا نبید که در مقام داور، بررسی پایان نامه را تقبل زحمت فرمودند، صمیمانه سپاسگزارم.

از دوستان خوبم

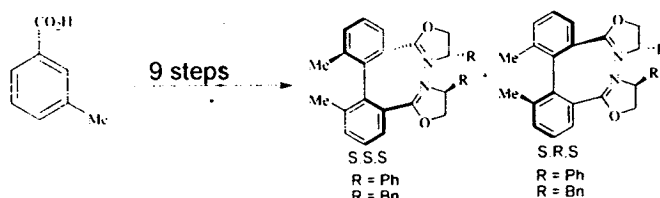
آقایان: صمدی، آروین نژاد، محمدی، رضائی، مومنی، اصحابی، دستان، قیصری و...

خانم ها: یوسفی، فرجی، قاسمی، طاهری، عاصم پور، صدقی، چراغی، گندمکار، قویدل، غنیان و...

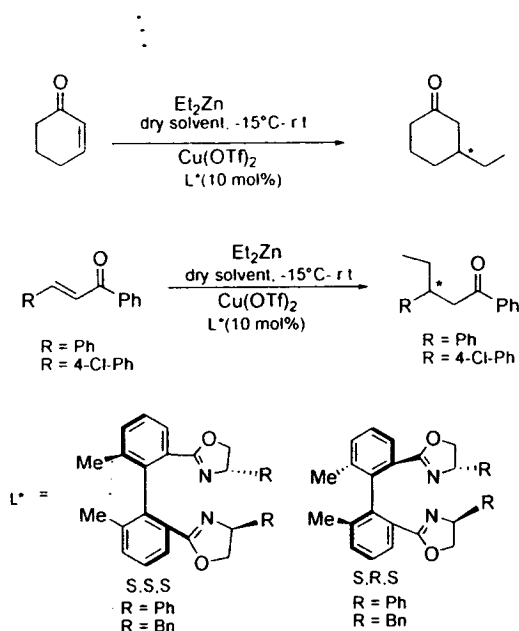
بی نهایت سپاسگزارم.

چکیده:

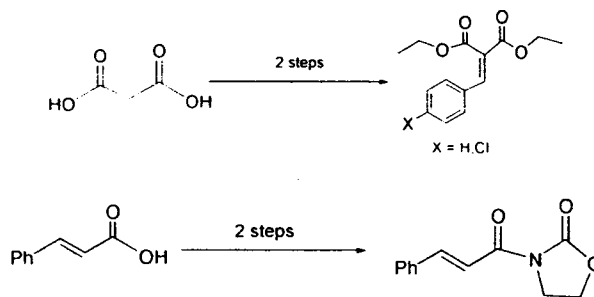
چهار لیگاند کایرال (S, S, S) - ۲, ۲ - بی اورتو تولیل-۱, ۱- دی فنیل بیس اکسازولین، (S, R, S) - ۲, ۲ - بی اورتو تولیل-۱, ۱- دی فنیل بیس اکسازولین، (S, S, S) - ۲, ۲ - بی اورتو تولیل-۱, ۱- دی فنیل بیس اکسازولین، و (S, R, S) - ۲, ۲ - بی اورتو تولیل-۱, ۱- دی فنیل بیس اکسازولین) با استفاده از روش اندروس اصلاح شده در نه مرحله سنتزی، از ماده اولیه متا تولونیک اسید تهیه شدند.



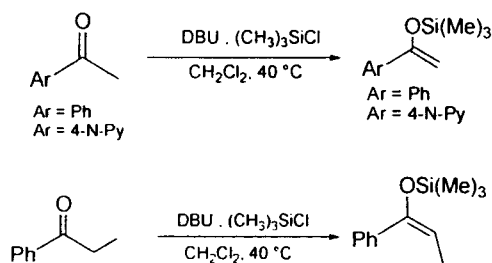
این لیگاندهای کایرال همراه با نمک مس تریفلات (II) ابتدا در واکنش افزایش مزدوج دی اتیل روی به سوبستراهای سیکلوهگزانون و دو مشتق از چالکون ها به کار برده شدند. از لحاظ بازدهی، واکنش ها با پیشرفت خوبی همراه بودند، اما محصولات واکنش به صورت راسمیک به دست آمدند.



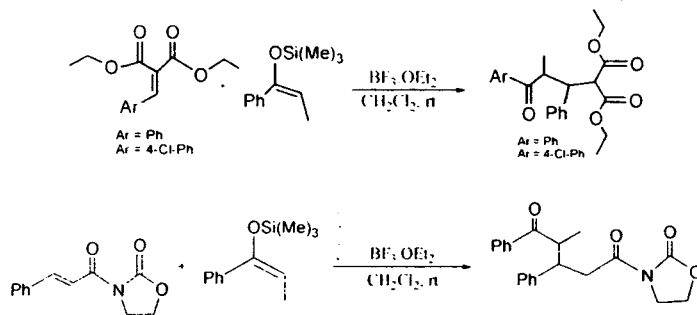
سنتز دو نوع سوبسترای مناسب به منظور استفاده با این نوع لیگاندها، بخش دیگری از این پایان نامه است. سنتز دی اتیل بنزیلیدن مالونات با دو مرحله سنتزی از مالونیک اسید صورت گرفت. سینامویل اکسازولیدینون نیز در دومرحله از سینامیک اسید تهیه گردید.



انول سیلان ها از انواعی از کتون ها و با استفاده از DBU به عنوان یک باز ملایم، در مقادیر بالای بازدهی سنتز و سپس به عنوان نوکلئوفیل آلی در واکنش موکایی یا ما-مایکل استفاده شدند.



واکنش افزایشی پروپیونون انول سیلان به دو سوبسترای بنزیلیدن مالونات و سینامویل اکسازولیدینون در حضور  $BF_3 \cdot OEt_2$  به عنوان اسید لوئیس انجام شد. محصولات افزایشی او ۵-دی کربونیل با بازدهی های بالایی تهیه شدند. این ترکیبات پیش ماده های مفیدی برای سنتز ترکیبات آلی پیچیده تر هستند.



انواع نامتقارن این واکنش ها، با استفاده از لیگاندهای پیشگفته تکرار شد. اما تاکنون نتیجه بخش نبوده است. البته تلاش روی این بخش از تحقیق با شرایط متفاوت واکنش همچنان ادامه دارد.

۱	فصل اول: شیمی سنتز نامتقارن (شامل لیگاندهای بیس (اکسازولین)، زمینه های کاربردی آن ها و واکنش های افزایش مزدوج)
۲	۱-۱- مقدمه
۱۰	۲-۱- لیگاندهای کایرال بیس (اکسازولین) C <sub>2</sub> -متقارن
۱۱	۱-۲-۱- کمپلکس های فلز- بیس (اکسازولین)
۱۴	۲-۲-۱- سنتز لیگاندهای بیس (اکسازولین)
۲۱	۳-۱- نوکلئوفیل های (واکنشگرهای) آلی فلزی
۲۴	۴-۱- نوکلئوفیل های (واکنشگرهای) آلی
۲۶	۵-۱- سوبستراها (پذیرنده های مایکل)
۲۶	۱-۵-۱- انون های حلقوی
۲۸	۲-۵-۱- انون های غیر حلقوی
۲۹	۳-۵-۱- انواع دیگری از پذیرنده های مایکل
۳۰	۶-۱- کاربردهای لیگاندهای بیس اکسازولین
۳۰	۱-۶-۱- واکنش دیلز- آلدِر
۳۲	۲-۶-۱- واکنش هترو دیلز- آلدِر
۳۵	۳-۶-۱- واکنش هنری
۳۶	۴-۶-۱- واکنش آلدول
۳۹	۷-۱- افزایش مزدوج واکنشگرهای آلی فلزی به انون ها به صورت نامتقارن (واکنش افزایش مایکل)
۳۹	۱-۷-۱- افزایش مزدوج در یک دید کلی
۴۴	۲-۷-۱- جنبه های مکانیسمی و کاربردی واکنش افزایش مزدوج
۴۸	۳-۷-۱- کاربرد در سنتزهای آلی
۵۰	۸-۱- واکنش افزایشی موکایی یاما- مایکل
۵۵	مراجع
۵۹	فصل دوم: بخش تجربی
۶۰	۱-۲- دستگاه های مورد استفاده
۶۰	۲-۲- مواد اولیه

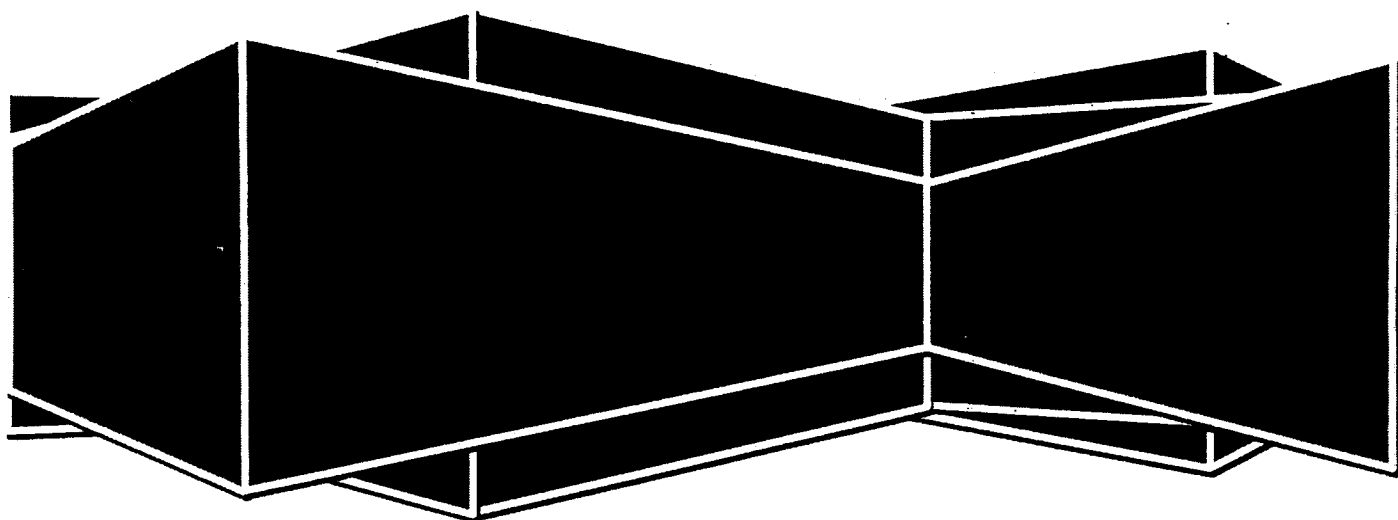


- ۶۱ ۳-۲- خشک کردن حلالها
- ۶۱ ۱-۳-۲- استو نیتریل، دی کلرومتان
- ۶۱ ۲-۳-۲- تتراهیدروفوران
- ۶۱ ۳-۳-۲- اتانول
- ۶۲ ۴-۳-۲- متانول
- ۶۲ ۵-۳-۲-  $N, N$ -دی متیل فرمامید
- ۶۲ ۴-۲- فعالسازی مس برنزدار
- ۶۲ ۵-۲- آزمایش های انجام شده
- ۶۵ ۱-۵-۲- نیترو دار کردن متا - تولوئیک اسید با نیتریک اسید دود کننده
- ۶۵ ۲-۵-۲- استری کردن ۳- متیل- ۲- نیترو بنزوئیک اسید با استفاده از  $H_2SO_4$  و متانول
- ۶۶ ۳-۵-۲- کاهش متیل ۳- متیل- ۲- نیترو بنزوات
- ۶۷ ۴-۵-۲- دی آزونوم دار کردن متیل- ۲- آمینو- ۳- متیل بنزوات
- ۶۸ ۵-۵-۲- جفت شدن اولمن، با استفاده مس برنزدار
- ۶۹ ۶-۵-۲- هیدرولیز دی متیل- ۶ و ۶' دی متیل بی فنیل- ۲ و ۲' دی کربوکسیلات
- ۷۰ ۷-۵-۲- تهیه آمینو الکل های کایرال S- ۲- آمینو- ۲- فنیل اتانول و S- ۲- آمینو- ۳- فنیل پروپانول
- ۷۱ ۸-۵-۲- امید دار کردن گروه اسیدی در ۶ و ۶' دی متیل بای فنیل- ۲ و ۲' دی کربوکسیلیک اسید
- ۷۴ ۹-۵-۲- تبدیل بیس- آمید ۱۳۷a به بیس- کلراید ۱۳۹a با استفاده از تیونیل کلرید
- ۷۶ ۱۰-۵-۲- تبدیل ۱۳۹a به لیگاند بیس اکسازولین ۱۴۱a
- ۷۸ ۶-۲- افزایش مزدوج کاتالیتیک دی اتیل روی به انون ها (سیکلوهگزون و چالکون ها)
- ۸۱ ۷-۲- واکنش استری کردن مالونیک اسید با ید به عنوان اسید لوویس در حلال اتانول
- ۸۲ ۸-۲- واکنش تراکمی دی اتیل مالونات با بنزآلدئید جهت سنتز دی اتیل ۲- بنزیلیدن مالونات
- ۸۲ ۱-۸-۲- تراکم بنزآلدئید با دی اتیل مالونات با استفاده از کاتالیزگر بنزوئیک اسید

- ۸۳ ۲-۸-۲- تراکم بنزآلدئید با دی اتیل مالونات با استفاده از کاتالیزگر پرولین
- ۸۳ ۲-۹- واکنش تشکیل سینامویل کلراید
- ۸۴ ۲-۱۰- واکنش تشکیل ۳- (E) فنیل آکریلویل) اکسازولیدینون (N- سینامویل اکسازولیدینون)
- ۸۵ ۲-۱۱- واکنش تهیهی انول سیلان
- ۲-۱۲- افزایش مزدوج (E) ۱- فنیل پروپ-۱- انیلوکسی ) تری متیل سیلان (پروپیوفنون انول سیلان) ۱۵۷ به ۳- ( )
- ۸۷ ۲-۱۳- (E) فنیل آکریلویل) اکسازولیدینون (۱۵۳) با استفاده از اسیدلوویس (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>)
- ۲-۱۳- افزایش مزدوج پروپیوفنون انول سیلان ۱۵۷ به دی اتیل ۲- بنزیلیدن مالونات (۱۴۹a) با استفاده از اسیدلوویس (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>)
- ۸۸
- ۲-۱۴- واکنش افزایش مزدوج نامتقارن انول سیلان ۱۵۷ به سوسترهای ۱۴۹ a، ۱۴۹ b و ۱۵۳
- ۸۹
- ۲-۱۴-۱- واکنش افزایش نامتقارن پروپیوفنون انول سیلان ۱۵۷ به سوسترهای ۱۴۹a در حضور کاتالیست کایرال ۱۶۰ a
- ۹۰
- ۲-۱۴-۲- واکنش افزایش نامتقارن پروپیوفنون انول سیلان ۱۵۷ به سوسترهای ۱۵۳ در حضور کاتالیست کایرال ۱۶۰ a
- ۹۱
- ۹۲ فصل سوم : بحث و نتیجه گیری
- ۹۳ ۳-۱- مقدمه
- ۹۴ ۳-۲- مراحل سنتزی لیگاند های بیس اکسازولین ۱۴۱a ، ۱۴۱b ، ۱۴۲ a و ۱۴۲ b
- ۱۰۴ ۳-۳- واکنش افزایش مزدوج دی اتیل روی به انواعی از انون ها به صورت نامتقارن
- ۱۱۳ ۳-۴- واکنش موکای یاما- مایکل
- ۱۱۴ ۳-۴-۱- سنتز سوسترها
- ۱۱۶ ۳-۴-۲- سنتز انول سیلان ها
- ۱۱۷ ۳-۴-۳- خالص سازی انول سیلان ها
- ۱۱۸ ۳-۴-۴- واکنش موکائی یاما- مایکل به صورت راسمیک
- ۱۲۰ ۳-۴-۵- واکنش موکائی یاما- مایکل به صورت نامتقارن
- ضمیمه طیف های <sup>13</sup>C-NMR و <sup>1</sup>H-NMR

# فصل اول

مروری بر شیمی سنتز نامتقارن،  
لیگاندهای بیس اکسازولین و زمینه های  
کاربردی آنها



جهان نامتقارن است و من متقاعد شده‌ام که زندگی، همانطوری که برای ما شناخته شده است نتیجه‌ی مستقیمی از نامتقارن بودن جهان است و یا اینکه ممکن است از نتایج غیرمستقیم آن بوجود آمده باشد. جهان نامتقارن است. (لوئی پاستور)

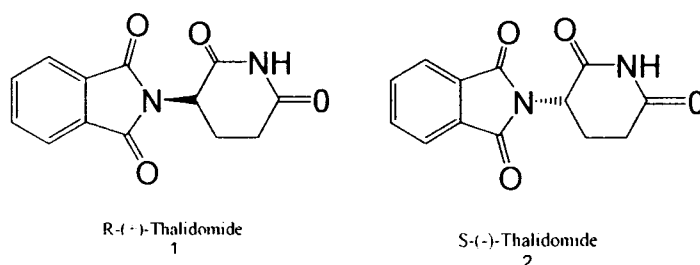
واژه‌ی کایرالیته<sup>۱</sup> شاید نخستین و پراهمیت‌ترین واژه‌ای باشد که در ارتباط با شیمی سنتز نامتقارن با آن برخورد می‌کنیم. کایرالیته از یک کلمه‌ی یونانی به معنای "دست" گرفته شده است و خود به معنای دست‌وارگی است. مفهومی که در ارتباط با کایرالیته قابل استنباط است، این است که آناتیومرها درست شبیه دست-های چپ و راست ما تصاویر آینه‌ای یکدیگر هستند. در طبیعت از ۲۲ اسیدآمینهای پروتئین ساز ۲۱ اسید آمینه دارای پیکربندی چپ گرد هستند. در حالیکه تمام قندها در DNA و RNA بصورت راست گرد وجود دارند. این پدیده هموکایرالیته<sup>۲</sup> در طبیعت نامیده می‌شود. تاکنون توضیح قانع کننده‌ای برای منشأ این یکسانی پیکربندی و همین‌طور کلاً منشأ کایرالیته یافت نشده است. صرف‌نظر از اینکه در جهان ما کایرالیته از چه چیزی ناشی می‌شود، در اینکه این گونه ترکیبات در زندگی

---

<sup>۱</sup> . Chirality

<sup>۲</sup> . Homochirality

روزانه‌ی ما اهمیت بسزایی دارند جای هیچ گونه تردیدی نیست. به عنوان مثال جزء فعال اغلب ترکیبات دارویی که ما استفاده می‌کنیم غالباً یک ترکیب کایرال است. زمانی که یک ترکیب دارویی که دارای یک مرکز کایرال تک است را در نظر می‌گیریم دو انانتیومر ممکن این ترکیب در ارتباط با سیستم‌های زیستی دارای اثرات کاملاً متفاوت دارویی هستند. مثالی که به وضوح تفاوت در نوع فعالیت انانتیومرها را نشان داده است داروی تالیدومید است که به صورت تجاری در دهه‌ی ۱۹۶۰ با نام سافتنون در دسترس بود (شکل ۱-۱). ایزومر مثبت این دارو دارای آثار ضدتهوع بسیار قوی است در حالیکه ایزومر منفی آن مسئول خواص وحشتناک ناقص الخلقه کردن نوزادان است.

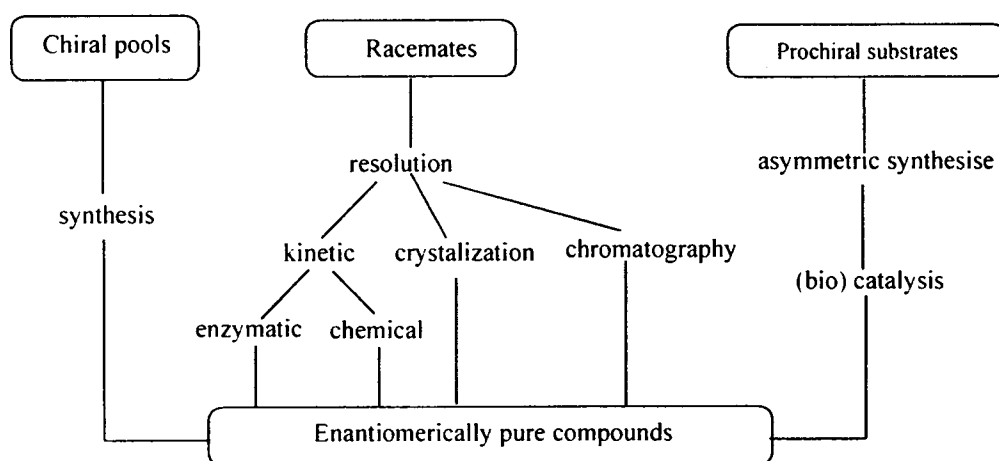


شکل (۱-۱)

در طول دو دهه‌ی گذشته میزان تقاضا برای ترکیبات کایرال خالص نوری افزایش قابل توجهی داشته است و همین موضوع ضرورت توسعه‌ی تکنیک‌ها و روش‌های گوناگون را برای تهیه‌ی ترکیبات خالص انانتیومری بوجود آورده است. نخستین جداسازی و خالص سازی انانتیومرها، در واقع توسط لوئی پاستور با استفاده از میکروسکوپ و پنس در ۱۸۴۸ روی دو کریستال انانتیومری تارتاریک اسید انجام گرفت. از الزامات این تکنیک بسیار زمان‌بر، این است که دو کریستال انانتیومری به وضوح از هم قابل تمایز باشند. پاستور خوش شانس بود، زیرا یکی از اندک موادی را

انتخاب کرده بود که دو فرم کریستالی آن‌ها از همدیگر خود به خود متمایز می‌شوند. این کار برجسته‌ی پاستور و کاره‌های که بعداً وانت هوف و لی‌بل انجام دادند، در واقع آغازی بود برای ایجاد حوزه‌های نو از دانش شیمی آلی بنام استریوشیمی که موضوع مورد علاقه شیمیدانان برای بیشتر از یک قرن است. از سه دهه‌ی گذشته سنتز و جداسازی ترکیبات خالص نوری با رشد روز افزونی همراه بوده است [۱].

امروزه تکنیک‌های زیادی در دسترس هستند و اساساً سه راهکار برای تهیه‌ی ترکیبات خالص انانتیومری وجود دارد (شکل ۱-۲). تقسیم‌بندی براساس نوع ماده اولیه مورد استفاده صورت گرفته است [۲].



شکل (۱-۲)

یکی از این روش‌ها سنتز ترکیب مورد علاقه به عنوان راسمات است. سپس انانتیومرها به وسیله یک فاز کایرال ثابت HPLC و یا روش کلاسیکی تبدیل انانتیومرها به دیاستریومرها (جداسازی نوری) و همچنین جداسازی سنیتیکی از همدیگر قابل جداسازی هستند. در استفاده از HPLC و جداسازی نوری، معمولاً مقدار زیادی حلال استفاده می‌شود. جداسازی با HPLC کایرال با وجودیکه روز به

روز معمول تر می شود، اما مشکل استفاده از آن برای مقادیر زیاد همچنان باقی مانده است.

موفقیت روش جداسازی سینتیکی بستگی به این واقعیت دارد که دو انانتیومر با سرعت های متفاوتی با یک جزء کایرال وارد واکنش شوند. جزء کایرال باستی در یک مقدار کاتالیزوری استفاده شود. ممکن است یک کاتالیزور زیستی (آنزیم یا میکروارگانیزم) یا یک کاتالیزور شیمیایی (اسید یا باز کایرال و یا حتی یک کمپلکس فلز لیگاند کایرال) به عنوان جزء کایرال به کار گرفته شوند. بطور ایده آل یکی از انانتیومرها بایستی خیلی سریعتر از انانتیومر دیگری وارد واکنش شود تا یک جداسازی مؤثر با این روش صورت گیرد.

روش دوم در واقع روشی است که «استخر کایرال»<sup>1</sup> را در سنتز به کار می گیرد. حجم عظیمی از ترکیبات کایرال در طبیعت و در مقادیر زیاد وجود دارند، بنابراین به صورت تجاری و با قیمت نسبتاً پایین در دسترس هستند. مثال هایی از این ترکیبات مشتمل بر آمینواسیدها، آلکالوئیدها، کربوهیدرات ها، ترپن ها و بعضی از هیدروکسی اسیدها می شوند. از این رو کاربرد اصطلاح «استخر کایرال» جالب به نظر می رسد، زیرا گویای این منبع عظیم ترکیبات کایرال در طبیعت است. این ترکیبات را می توان به عنوان اجزاء ساختمانی مولکول های بزرگتر استفاده کرد. اما موضوعی که در ارتباط با این ترکیبات می توان به آن اشاره کرد، وجود آن ها به صورت غالب فقط در یک شکل ایزومری است. به عنوان مثال تمام آمینو اسیدها به صورت چپ گرد در طبیعت یافت می شوند.

<sup>1</sup> . Chiral Pool

قبل از پرداختن به روش بعدی (روش سوم)، شاید بهتر است نگاهی کوتاه به اساس سنتز نامتقارن داشته باشیم. در سنتز نامتقارن یک ترکیب کایرال، از یک ماده اولیه‌ی غیر کایرال (پیش کایرال) به گونه‌ای سنتز می‌شود که تشکیل یکی از انانتیومرهایش بر انانتیومر دیگری غالب گردد. نامتقارن بودن در واکنش در خیلی از مواقع به وسیله‌ی یک کمپلکس دیاستریومری القاء می‌شود. معمولا دو نوع ممکن کمپلکس دیاستریومری امکان تشکیل شدن دارند که  $\Delta\Delta G^{++} > 0$  اختلاف انرژی بین این دو کمپلکس دیاستریومری است. با توجه به معادله (۱-۱)، نسبت ثابت‌های سرعت برای تشکیل دو انانتیومر،  $k_R$  و  $k_S$  با  $\Delta\Delta G^{++}$  مرتبط است. با در نظر گرفتن کنترل سینتیکی برای واکنش، نسبت  $k_R/k_S$  در واقع بازتابی از نسبت انانتیومرهای تشکیل شونده است.

$$\Delta\Delta G^{++} = |RT \ln(k_R/k_S)|$$

معادله (۱-۱)

بعد از این مقدمه کوتاه راجع به سنتز نامتقارن، در ادامه شیوه‌های سنتزی آن به اختصار توضیح داده می‌شود. این روش و شاید جالب‌ترین روش یعنی سنتز انانتیومرگزین که در آن یکی از انانتیومرها به صورت غالب سنتز می‌شود در واقع روشی با دو شیوه‌ی سنتزی است:

- سنتز با یک کمکی کایرال
- کاتالیست شدن انانتیومرگزین

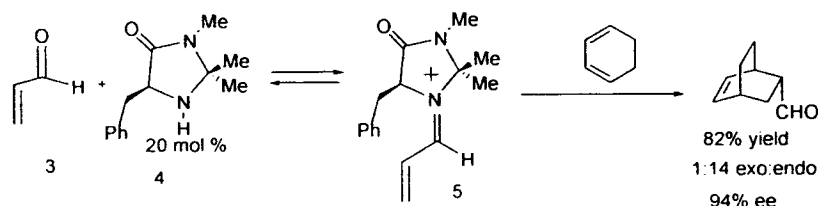


کاربرد یک کمکی کایرال یه این معنی است که یک ترکیب کایرال انتخاب شده یا بدست آمده از استخر کایرال بصورت کووالانسی درست شبیه یک گروه محافظت کننده به ماده اولیه متصل می‌شود. این گروه در واقع تشکیل محصول به صورت فضاگزين را هدایت می‌کند. کمکی کایرال، بعد از انجام واکنش از محصول تشکیل شده جدا و در صورت امکان بازیافت می‌شود. از معایب این روش می‌توان به مراحل اضافی مورد نیاز واکنش و همچنین ضرورت استفاده از مقادیر استوکیومتری از کمکی کایرال اشاره کرد. در کاتالیست شدن انانتیومرگزين، یک واکنش می‌تواند به وسیله‌ی آنزیم‌ها، کمپلکس‌های کایرال لیگاند- فلز یا مولکول‌های آلی کوچک و کایرال (کاتالیست‌های آلی نامتقارن) کاتالیز شود. از مزایای این استراتژی استفاده از مقادیر کاتالیستی القاء کننده کایرالیته و همچنین امکان بازیافت آن در انتهای واکنش است. آنزیم‌ها از یک طرف کاتالیست‌های بسیار گزینشی و کارآمدی محسوب می‌شوند و از طرف دیگر محدودیت استفاده از انواع سوبستراها با آن‌ها وجود دارد. علاوه بر این به منظور عملکرد بهتر آنزیم‌ها، بایستی کنترل خاصی روی شرایط واکنش صورت گیرد. در کاتالیست‌های آلی نامتقارن واکنش‌های آلی با مقادیر کاتالیستی از مولکول‌های آلی کوچک و بدون فلز کاتالیز می‌شوند. این کاتالیست‌ها معمولاً از استخر کایرال تهیه می‌شوند. به عنوان مثال گروه مک میلان<sup>۱</sup> کاتالیستی را در واکنش دیلز-آلدِر به کار بردند که در واقع مشتقی از فنیل آلانین است (شکل ۳-۱) [۳a].

تشکیل یون ایمینیوم<sup>۵</sup>، از یک طرف از آلدید<sup>۳</sup> دی انوفیل بهتری می‌سازد و از طرف دیگر انانتیومرگزينی بسیار خوبی در محصول واکنش ایجاد می‌نماید.

<sup>۱</sup> . MacMillan

این کاتالیست‌ها معمولاً قابلیت اتصال به بسترهای جامد را دارند به آسانی قابل بازیافت هستند از معایب این نوع کاتالیست‌ها استفاده از مقدار زیاد آنها (۲۰-۳۰ درصد مولی) برای هر واکنش و همچنین زمان‌های طولانی واکنش است.



شکل (۱-۳)

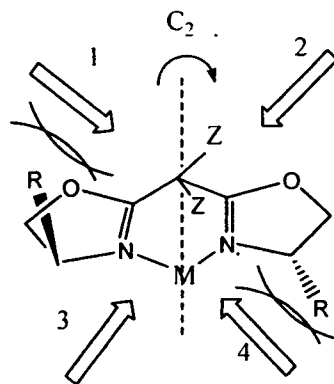
مزیت استفاده از کاتالیست‌های نامتقارن نسبت به سایر روش‌ها، استفاده از مواد اولیه‌ای است که ارزان قیمت و از لحاظ تجاری در دسترس هستند. علاوه بر این در این روش احتمال تشکیل محصولات ناخواسته یا جانبی اندک است. معمولاً با این استراتژی تبدیل یک سوبسترای پروکایرال به یک انانتیومر به عنوان محصول اصلی با استفاده از یک کمپلکس لیگاند کایرال - فلز واسطه انتظار می‌رود. در مورد کاتالیست‌های اسیدلویس کایرال، کاتالیست، عمدتاً شامل یک کاتیون کوئوردینه شده به یک لیگاند فعال نوری است که نتیجه آن تشکیل یک کمپلکس کایرال است. در این کمپلکس کایرال حداقل یک مکان لویس خالی برای کوئوردینه شدن و همچنین فعالسازی واکنشگر وجود دارد. به منظور القاء سطح خوبی از انانتیومرگزینی، واکنشگر کوئوردینه شده بایستی به صورت مناسبی جهت‌گیری کند که امکان حمله‌گزینشی به یکی از سطوح پروکایرال را فراهم سازد. افزایش مزدوج مس کاتالیست شده‌ی انانتیومرگزین که موضوع مورد بررسی این پایان‌نامه است، یکی از کارآمدترین واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن محسوب می‌شود. اهمیت این نوع واکنش‌ها سنتز انواعی از پیش‌ماده‌های غنی انانتیومری است که در سنتز ترکیبات فعال

زیستی و همچنین ترکیبات طبیعی دارای کاربرد وسیعی هستند [۳b,c]. از مزایای مهم و اصلی این گونه فرآیندها، قابلیت زیاد کاربرد آنها برای بسیاری از گروههای عاملی و همچنین ناحیه گزینی و انانتیومرگزینی بالا در اغلب این فرآیندها است. به گونه ای که نتایج حاصل شده از این روش در غالب موارد با انواع آنزیمی کاملاً قابل مقایسه است.

در دهه‌ی گذشته نتایج بسیار جالبی در نتیجه‌ی توسعه سیستم‌های بسیار کارآمدتر، کاتالیست شده با فلز مس بدست آمده است، زیرا تنوع زیادی در نوع لیگاندهای کایرال، منابع مس و همچنین شرایط واکنش به چشم می‌خورد. تلاش زیادی در جهت وارد کردن هر چه بیشتر انواع سوبستراها و نوکلئوفیل‌ها در این گونه واکنش‌ها صورت گرفته است که نتیجه‌ی آن افزایش احتمال کاربرد آنها در سنتز مولکول‌های آلی کایرال بسیار پیچیده‌تر است. لیگاندهای کایرال بیس اکسازولینی، نوکلئوفیل‌ها و سوبستراهای پروکایرال، اجزائی هستند که در واقع موضوع بحث این پایان نامه محسوب میشوند، بنابراین در بخش‌های بعدی مباحثی جهت معرفی این اجزاء مطرح می‌شود. بنا به اهمیتی که لیگاندهای بیس اکسازولین در این پایان نامه از آن برخوردارند، ابتدا مطالبی در ارتباط با این لیگاندها و شیوه‌هایی سنتزی آنها ارائه می‌شود. سپس در مورد انواع نوکلئوفیل‌هایی قابل استفاده در واکنش افزایش مزدوج و سوبستراهای پروکایرال (پذیرندهای مایکل) توضیحاتی مطرح می‌گردد. در ادامه به پیشینه‌ی کاربردی لیگاندهای بیس اکسازولین در واکنش‌های دیلز-آلدر، هترو دیلز-آلدر، هنری، موکایی یاما-آلدول و موکایی یاما-مایکل پرداخته می‌شود. مطالبی هم در مورد واکنش افزایش مزدوج مایکل با واکنشگرهای آلی روی ارائه میشود که شامل جنبه‌های مکانیسمی و کاربردی آنها نیز می‌باشد.

### ۱-۲- لیگاندهای کایرال بیس(اکسازولین) با تقارن $C_2$

از ۱۹۸۹ لیگاندهای بیس(اکسازولین) کایرال با تنوع ساختاری گسترده‌ای که دارند به عنوان لیگاندهای مؤثری در سنتز نامتقارن ظاهر شده‌اند [۴]. این لیگاندها به دلیل قابلیت کوئوردینه شدن با انواع فلزات به یکی از مفیدترین دسته از لیگاندها تبدیل شده‌اند که توانایی کاتالیست کردن بسیاری از تبدیلات نامتقارن را دارا می‌باشند. کمپلکس‌های کایرالی که از این لیگاندها نتیجه می‌شوند، معمولاً دارای یک محور  $C_2$  هستند و این خاصیتی است که در طراحی فرآیندهای نامتقارن مفید واقع می‌شود. زیرا از تعداد حالت‌های گذار ممکن به وسیله‌ی معادل شدن با یک چرخش  $180^\circ$  درجه کاسته می‌شود [۵]. به عنوان مثال در (شکل ۱-۴) مسیرهای نزدیک شدن (۱ و ۴)، (۲ و ۳) به ترتیب نتایج یکسانی را از لحاظ انانتیومرگزینی در محصول ایجاد می‌نمایند.



شکل (۱-۴)