

فصل اول

تاریخچه

## ۱-۱- مقدمه

واکنش افزایشی مایکل<sup>a</sup> به سیستم های  $\beta, \alpha$ -غیر اشباع یک روش مهم برای ایجاد پیوند کربن-کربن و کربن-هترو اتم در سنتزهای شیمی آلی است.<sup>۱</sup> این واکنش، معمولاً شامل افزایش یک دهنده ی نوکئوفیلی (از جمله: کربن، سیلیسیوم، قلع، نیتروژن، اکسیژن، فسفر، ...) به یک پذیرنده ی آلکنی یا آلکینی فعال شده توسط گروههای الکترون کشنده (از جمله: کتون، استر، آمید، نیتریل، نیترو، سولفونیت و فسفونیت) می باشد. به طور کلی واکنش افزایشی مایکل در شرایط اسیدی، بازی و یا حتی بعضی مواقع در شرایط خنثی هم انجام می شود. ترکیباتی که از این واکنش بدست می آیند کاربرد وسیعی در سنتزهای آلی، شیمی دارویی و شیمی ترکیبات زنده آلی دارند.

## ۱-۲- مروری بر تشکیل پیوند کربن-فسفر:

کارهای اولیه برای تشکیل پیوند کربن-فسفر توسط آربازو<sup>b</sup> در اوایل قرن بیستم انجام گرفت و در ادامه با نام واکنش مایکل-آربازو<sup>c</sup> تکمیل شد.<sup>۲</sup> در دو دهه ی اخیر شیمی فسفونیتها به خاطر اینکه تشکیل پیوند کربن-فسفر مشکل می باشد، پیشرفت نسبتاً کندی را داشته است. اوج کارهای انجام شده بر روی سنتز پیوند کربن-فسفر، بعد از کشف اتفاقی آمینوفسفونیک اسیدها<sup>۳</sup> و فسفونیتهای جدیدی که از نظر بیولوژیکی فعال هستند، است.<sup>۴</sup>

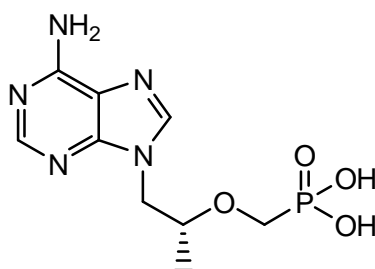
---

<sup>a</sup> Michael addition reaction

<sup>b</sup> Arbusov

<sup>c</sup> Michaels-Arbusov

برای مثال، فسفونواستیک اسید،<sup>۵</sup> در مقابل ویروس تبخال و ویروس سیتومگالو<sup>a</sup> خاصیت بازدارندگی از خود نشان می‌دهد. دسته‌ی فسفنیته‌ها،<sup>۶</sup> نیز در سل کشت میکروب در مقابل HTLV-III (که در بر گیرنده‌ی ویروس ایدز است) از خود فعالیت نشان می‌دهند. مشتق بتا-فسفونومالونیک اسید،<sup>۷</sup> به عنوان بازدارنده‌ی آنزیم راس فارنسیل<sup>b</sup> و آنتی تومور استفاده می‌شود. ۹- (۲- فسفونی متوکسی اتیل) آدنین ترکیب بیولوژیکی مهمی است که به اختصار PMEAs خوانده می‌شود (شما ی ۱-۱).<sup>۸</sup> این ترکیب به عنوان داروی ایدز، عامل ضد HIV و ضد عفونت کاربرد دارد.



(شما ی ۱-۱)

روشهای گزارش شده برای ایجاد پیوند کربن-فسفر، به طور کلاسیک شامل روش (a) مایکل-بیکر،<sup>c</sup> (b) واکنش پوداویک،<sup>d</sup> (c) واکنش آبرامو<sup>e</sup> می‌باشد که در (شما ی ۱-۲)<sup>۹</sup> خلاصه شده است.

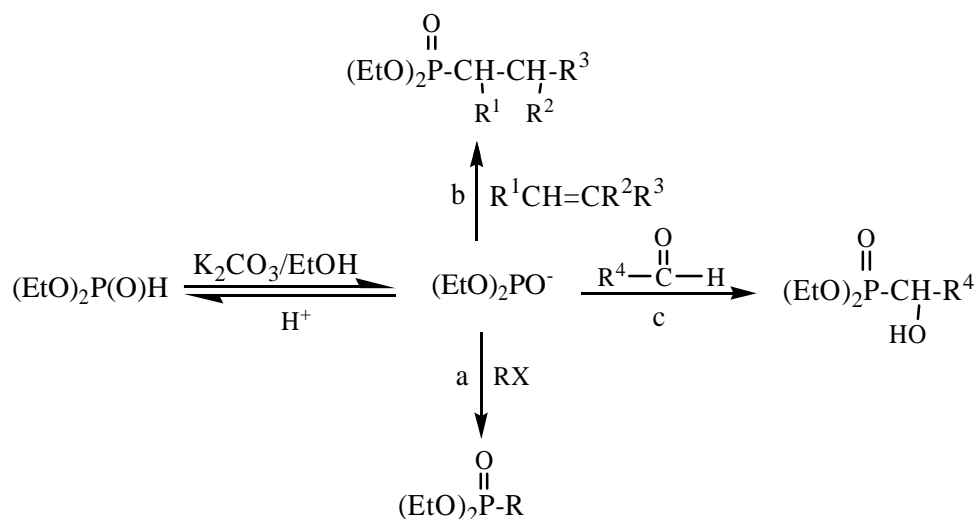
<sup>a</sup> cytomegaloviruse

<sup>b</sup> ras farnesyl protein

<sup>c</sup> Michael-Becker method

<sup>d</sup> Pudovic reaction

<sup>e</sup> Abramov reaction



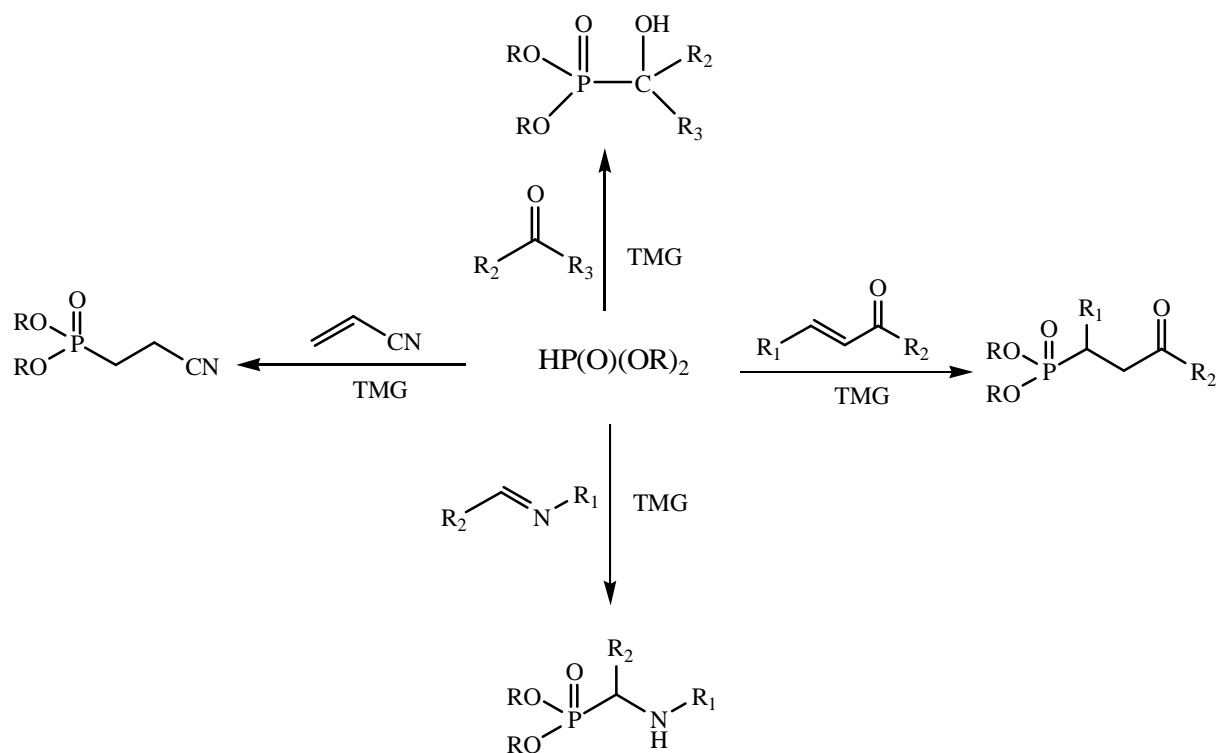
(شماى ۱-۲)

در بین روشهای گوناگونی که برای تشکیل پیوند کربن-فسفر وجود دارد، واکنش افزایش فسفر به ترکیبات غیر اشباع،<sup>۱۰</sup> بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. سه روش کلی برای افزایش مایکل وجود دارد که عبارتند از: (۱) افزایش فسفر به آلکنهای فعال شده، که معمولاً به وسیلهی آلکوکسیدهای فلزی،<sup>۱۱،۱۲</sup> تترامتیل گوانیدین (TMG)،<sup>۱۳</sup> لوئیس اسیدها،<sup>۱۴</sup> ماکروبو،<sup>۱۵</sup> و یا بازها<sup>۱۰</sup> کاتالیز می‌شوند. (۲) افزایش به الفینهای غیر فعال که توسط آغازگرهای رادیکالی<sup>۱۶</sup> مثل AIBN<sup>a</sup> کاتالیز می‌شوند. (۳) واکنش هیدرو فسفر دار کردن آلکنهای غیر فعال که توسط فلزات انتقال فاز<sup>۱۷</sup> کاتالیز می‌شوند.

از میان واکنشهای نامبرده می‌توان به واکنش دی‌آکیل فسفیت با ترکیبات غیر اشباع کربوکسیلیک اسید استرها، کتون‌ها، نیتریل‌ها و ایمین‌ها در حضور تترامتیل گوانیدین (TMG) اشاره کرد (شماى ۱-۳). این واکنش که در سال ۱۹۹۸ توسط سیمونی<sup>b</sup> و همکارانش انجام شد<sup>۱۳</sup> طیف وسیعی از ترکیبات غیر اشباعی را در بر گرفت. محصولات در فاصله زمانی ۱-۱۲ h با راندمان‌های متوسط ایجاد شدند.

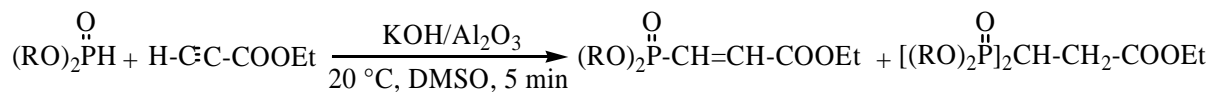
<sup>a</sup> 2,2-azobis iso butyro nitrile

<sup>b</sup> Simoni



(شمای ۱-۳)

احتمال انجام افزایش ترکیبات فسفوری به باندهای دوگانه و سه گانه با استفاده از کاتالیزور بازی جامد ، اولین بار توسط کوینگ<sup>a</sup> و همکارانش<sup>۱۸</sup> بررسی شد. آنها از سیستم  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KOH}$  در واکنش پوداویک فسفینها و فسفیت‌های متنوع نوع دوم استفاده کردند (شمای ۱-۴). استفاده از سیستم  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KOH}$  در شرایط ملایم سبب شد تا واکنش به طور کاملا فضا گزین عمل کرده و فقط محصول ناشی از دو بار افزایش فسفیت به آلکین با راندمان بیشتر از ۹۵٪ ایجاد شود.

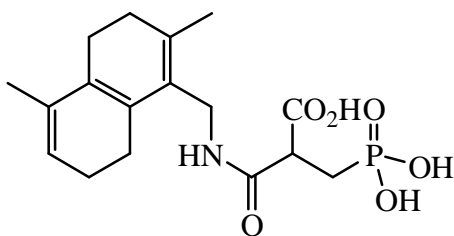


(شمای ۱-۴)

<sup>a</sup> Koenig

## ۱-۲-۱- مروری بر روشهای سنتز بتا-فسفونومالونیتها

بتا-فسفونومالونیتها دسته‌ای از فسفونیتها با خواص دارویی و بیولوژیکی می‌باشند. به همین خاطر در سنتزهای آلی مورد توجه قرار گرفته‌اند. بعنوان مثال،  $\beta$ -کربوکسیلیک فسفونیک اسید که مشابه فارنسیل دی فسفیت<sup>a</sup> (FPP) است، یکی از مشتقات بتا-فسفونومالونیک اسیدها می باشد که به عنوان بازدارنده‌ی آنزیم راس فارنسیل پروتئین تحویل گیرنده<sup>b</sup> (FPT) شناخته شده است (شمای ۱-۵).<sup>۷</sup> در واقع این ترکیب در غشای پلازما با آنزیم راس فارنسیل تغییر شکل یافته واکنش داده و با فارنسیله کردن آنزیم از رشد سلولهای سرطانی بدخیم جلوگیری می کند، بنابراین به عنوان عامل آنتی تومور در صنعت داروسازی کاربرد دارد.



(شمای ۱-۵)

دو روش برای تهیه‌ی بتا-فسفونومالونیتها وجود دارد:

۱- روش تک مرحله‌ای، که شامل واکنش همزمان سه جزء آلدئید، مالونیت و فسفر سه یا پنج ظرفیتی است.

۱۰b

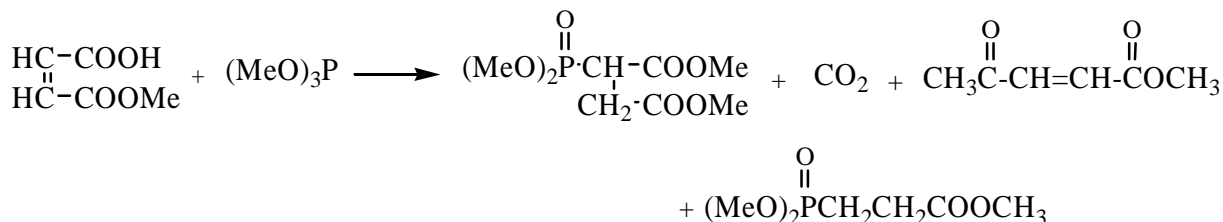
۲- روش دو مرحله‌ای، در این روش ابتدا مالونیت و آلدئید با هم ترکیب می‌شوند و ایجاد یک مالونیت غیر اشباع را می‌کنند. سپس فسفیت طی یک واکنش افزایشی به مالونیت غیر اشباع افزوده می‌شود و بتا-

فسفونومالونیت حاصل می‌گردد.<sup>۲۱-۹،۱۰،۱۹</sup>

<sup>a</sup> Farnesyl diphosphate-based

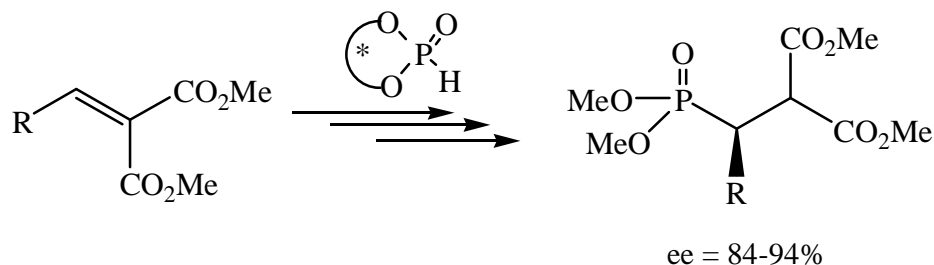
<sup>b</sup> Farnesyl protein transferase

در سال ۱۹۶۵ هیندرسین<sup>a</sup> و همکارانش واکنش افزایشی تری آلکیل فسفیت با مالونیت استرها را در حضور کاتالیزور برونشتد اسید گزارش کردند.<sup>۱۹</sup> از معایب این واکنش، می‌توان سخت بودن شرایط واکنش و استفاده از کاتالیزور به میزان اکی والانی و تولید محصولات جانبی ذکر کرد (شمای ۶-۱).



(شمای ۶-۱)

در سال ۲۰۰۱، اندرز<sup>b</sup> و تدسچی<sup>c</sup> تشکیل بتا-فسفونومالونیت‌ها را به صورت غیر متقارن در حضور اکسیدهای فلزی گوناگون به عنوان کاتالیزورهای بازی جامد مورد مطالعه قرار دادند (شمای ۷-۱).<sup>۱۰</sup>



(شمای ۷-۱)

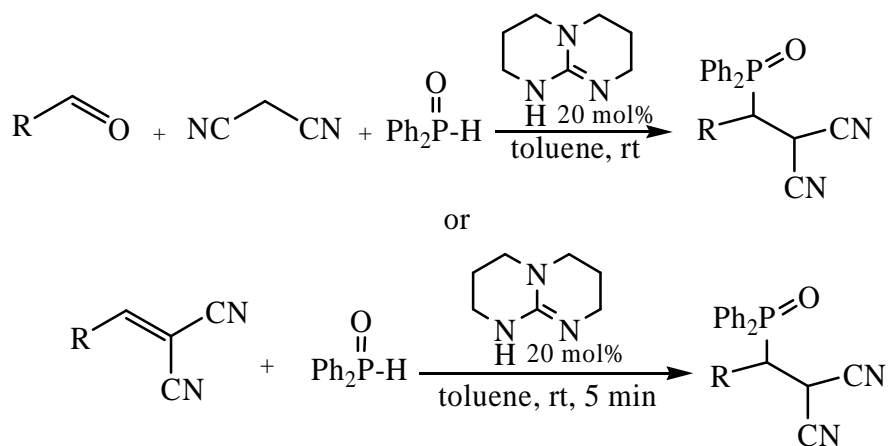
در سال ۲۰۰۷ تان<sup>d</sup> و همکارانش سنتز بتا-فسفونومالونیت‌ها را به صورت افزایش سه جزئی و دو جزئی در حضور کاتالیزور ۱،۵،۷-تری‌آزا بای سیکلو[۰.۴.۴]دس-۵-ان (TBD) گزارش کردند.<sup>۱۰</sup> در این واکنش از حلال‌های سمی مثل تولوئن، دی‌کلرومتان استفاده شده، که نقص این روش است (شمای ۸-۱).

<sup>a</sup> Hindersinn

<sup>b</sup> Enders

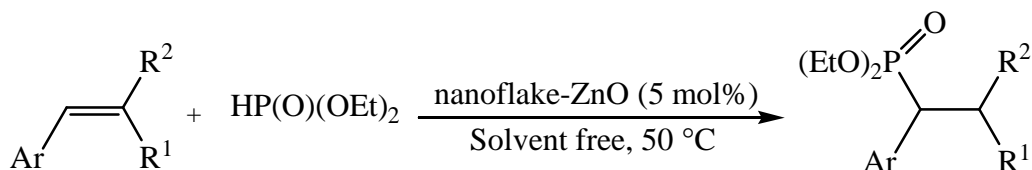
<sup>c</sup> Tedeschi

<sup>d</sup> Tan



(شمای ۸-۱)

در سال (۲۰۰۸) حسینی سروری و همکارش واکنش دی اتیل فسفیت با مالونیت‌های غیراشباع را در حضور اکسید روی نانو (شمای ۹-۱) به عنوان کاتالیزور جامد بررسی کردند.<sup>۲۱</sup> این واکنش در دمای ۵۰ °C و بدون حضور حلال انجام و در فاصله زمانی ۱۰-۵ h /۵۰٪ کامل شد.



(شمای ۹-۱)

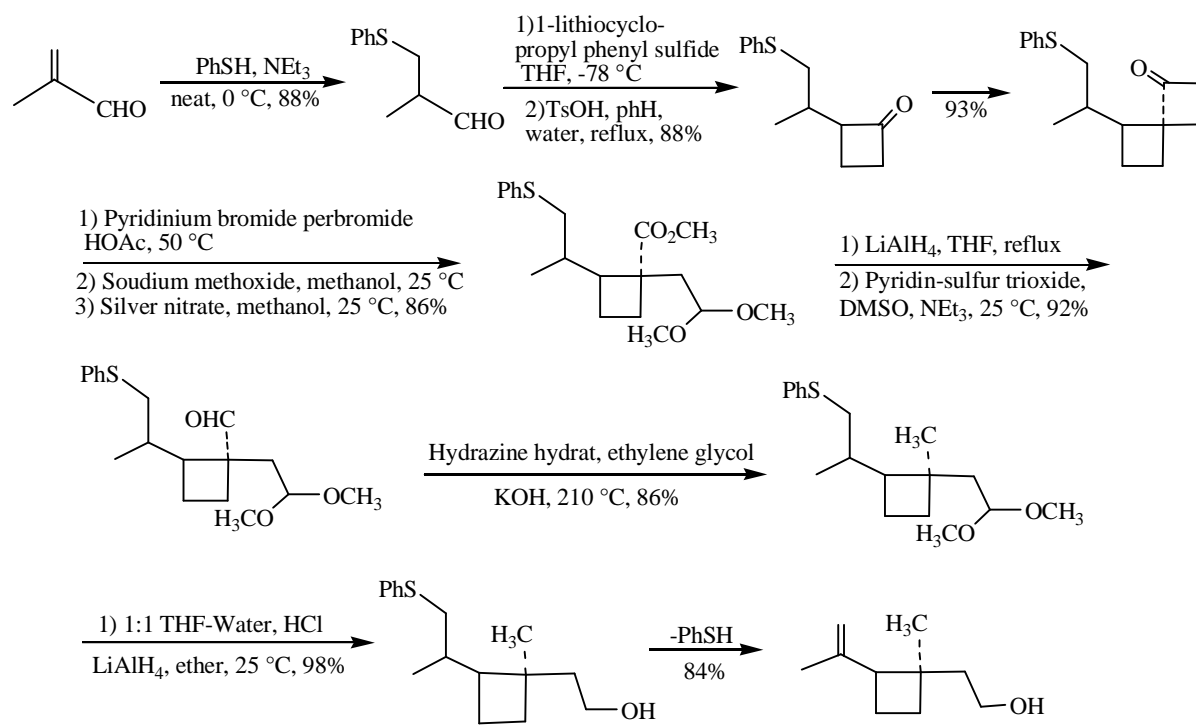
با توجه به معایب و محدودیت‌هایی که در روش‌های پیشین وجود دارد، یافتن روشی مناسب برای سنتز بتا-فسفونومالونیت‌ها ضرورت پیدا می‌کند.

### ۱-۳- مروری بر تشکیل پیوند کربن-گوگرد:

ترکیبات شامل پیوند کربن-گوگرد به عنوان ترکیبات کاملاً طبیعی یافت شده‌اند. همچنین این ترکیبات اهمیت ویژه‌ای به عنوان مواد فعال دارویی دارند. تبدیل ترکیبات کربونیل غیر اشباعی به مشتقات کربونیلی



بتا-سولفیدو یک استراتژی مناسب برای حفاظت باند دوگانه الفینی بشمار می‌رود.<sup>۲۲</sup> بعنوان مثال، تروست<sup>a</sup> و همکارش در سال ۱۹۷۵ از واکنش افزایشی مایکل تیوفنول برای حفاظت باند دوگانه در سنتز گرنديزول<sup>b</sup> استفاده کردند. در این سنتز برای حفاظت از باند دوگانه و عدم امکان واکنش بر روی باند دوگانه تیوفنول به ماده ی اولیه اضافه شد و پس از یک سری واکنش های نوکلئوفیلی، اکسیداسیون و احیاء گروه -PhSH از مولکول حذف و مجدداً باند دوگانه ایجاد گردید (شمای ۱-۱۰).<sup>۲۲</sup>



(شمای ۱-۱۰)

<sup>a</sup> Trost

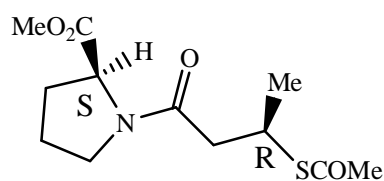
<sup>b</sup> grandisol

بعلاوه، این ترکیبات به عنوان ماده‌ی اولیه برای تولید بتا-آسیل وینیل کاتیون‌ها<sup>۲۳</sup> و آنیون‌های دو عاملی هم نوع<sup>۲۴</sup> استفاده می‌شوند. به همین دلایل واکنشهایی که منجر به ایجاد ترکیبات بتا-سولفیدو می‌شوند در سنتزهای آلی خیلی مهم هستند و نقش کلیدی، در سنتز ترکیبات فعال زیستی بازی می‌کنند.

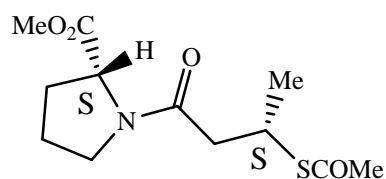
مطالعات بسیاری جهت استفاده از نوکلئوفیل‌های گوگردی قوی مثل آلکیل و آریل تیول‌ها به عنوان دهنده مایکل انجام گرفته است.<sup>۲۵،۲۶</sup> به طور کلی شرایط سختی لازم است تا پیوند کربن-گوگرد به گروه SH تبدیل شود.<sup>۲۷</sup> از سوی دیگر، استفاده از تیواستیک اسید (RCOSH) به عنوان نوکلئوفیل در واکنش افزایشی مایکل بعلت سهولت تبدیل تیواستر حاصل به گروه SH تحت شرایط ملایم بیشتر مورد توجه قرار گرفته است.<sup>۲۷</sup>

## ۲-۳-۱- مروری بر روش‌های سنتز تیواسترها:

تیواسترها به عنوان ترکیبات گوگردی فرار شناخته شده‌اند. تیواسترها به طور طبیعی در رایحه‌ی سبزیجات، میوه‌جات، نوشیدنی‌ها، عطرها یافت می‌شوند.<sup>۲۸-۳۱</sup> بعلاوه این ترکیبات به خاطر کاربردی که در صنایع داروسازی و صنایع غذایی دارند در سنتزهای آلی از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. برای مثال، کپتوپریل، (۲S)-۱-[(۲S)-۲-متیل-۳-سولفانیل پروپانیل]-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید که از خانواده‌ی تیواسترها ست، به عنوان بازدارنده آنزیم ACE<sup>a</sup> می‌باشد، و در درمان فشارخون و برخی از ناراحتی‌های قلبی استفاده می‌شود (شما ۱-۱۱).<sup>۳۲</sup>



Liquid



Solid

(شما ۱-۱۱)

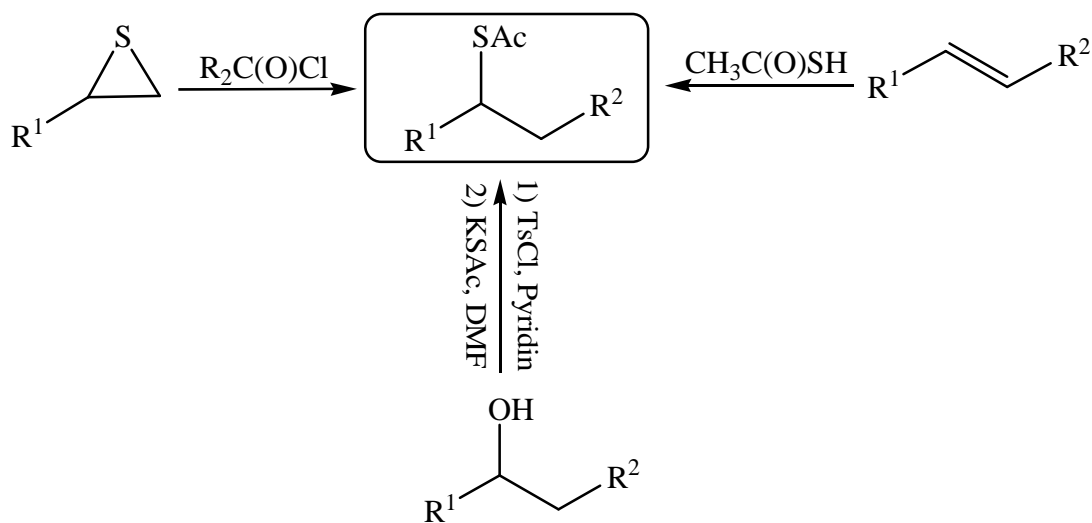
<sup>a</sup> Angiotensin-converting enzyme

مثالی دیگر در این زمینه، کوکائین بنزوئیل تیواستر است. عملکرد دارویی این ترکیب، ناشی از تحریک سیستم عصبی مرکزی است که منجر به فعال سازی پیرامون اعصاب سمپاتیک می‌گردد و ایجاد آرامش می‌کند، که این حالت با تپش قلب و افزایش فشار خون همراه است ( شمای ۱-۱۲).<sup>۳۳</sup>



(شمای ۱-۱۲)

روش‌های گزارش شده برای سنتز تیواسترها، شامل واکنش‌های جانشیننی<sup>۳۴،a</sup> و واکنش حلقه گشایی<sup>b</sup> و واکنش‌های افزایشی<sup>۳۶،۳۳-۲۸</sup> بوسیله ترکیب گوگردی به عنوان نوکلئوفیل می‌باشد که در شمای ۱-۱۳ خلاصه شده است.



(شمای ۱-۱۳)

<sup>a</sup> substituent reaction

<sup>b</sup> ring opening reaction

از میان روشهای ذکر شده، افزایش مایکل ترکیبات گوگردی یکی از متنوعترین و پرکاربردترین واکنشها برای ایجاد پیوند کربن-گوگرد در سنتزهای آلی است.<sup>۳۷</sup> بررسی مقالات، نشان داده که در مقایسه با روشهای موجود برای افزایش آلکیل و آریل تیولها به انونها، روشهای محدودی وجود دارند که در آنها از تیواستیک اسید (RCOSH) به عنوان دهنده‌ی مایکل استفاده کرده اند.<sup>۳۸-۳۶، ۳۳-۳۸، ۴۰</sup> در این روشها، از دی اتیل آمین<sup>۳۸</sup> و پیریدین<sup>۳۰، ۲۹</sup> به عنوان کاتالیزورهای بازی و کلرید قلع<sup>۳۲</sup> به عنوان لوئیس اسید برای واکنش تیواستیک اسید (RCOSH) با ترکیبات غیر اشباع استفاده شده است. موارد محدودی هم به طور پراکنده در غیاب کاتالیزور گزارش شده است.<sup>۳۶، ۳۲، ۳۱</sup> این روشها حداقل دارای یکی از این معایب می‌باشند: راندمان پایین محصولات،<sup>۳۶</sup> استفاده از حلالهای سمی<sup>۳۶، ۳۲</sup> و زمان طولانی برای انجام واکنش.<sup>۲۸-۳۸</sup> بنابراین ضرورت پیدا کردن روشی مناسب برای سنتز این دسته از ترکیبات احساس می‌شود.

## ۱-۴- مروری بر کاتالیزورهای جامد

کاتالیزورها دسته‌ای از ترکیبات هستند که قادرند در واکنشهای مختلف شرکت کنند و با به حداقل رساندن مصرف انرژی باعث تسریع واکنش گردند و در پایان بدون تغییر باقی بمانند. از میان انواع کاتالیزورها می‌توان به کاتالیزورهای جامد اشاره کرد، که در سالهای اخیر به علت فاکتورهای محیطی-اقتصادی توجه بیشتری را به خود جلب کرده اند. کاتالیزورهای جامد را می‌توان به دو دسته عمده تقسیم کرد، کاتالیزورهای اسیدی جامد و کاتالیزورهای بازی جامد.

### ۱-۴-۱- کاتالیزورهای اسیدی جامد

کاتالیزورهای اسیدی جامد، خود در دو دسته مجزا قرار می‌گیرند: دسته‌ی اول: تریفلیت‌ها، اکسیدهای فلزی، هتروپولی اسیدها و غیره که اساساً جامدند. دسته‌ی دوم: اسیدهای آلی و معدنی ساپورت شده مثل اسیدکلریدریک ساپورت شده بر روی آلومینا و یا اسید پرکلریک ساپورت شده بر روی سطح سیلیکاژل.

## ۱-۴-۲- هتروپلی اسیدها و نمک آنها

پلی‌اکسو آنیونها یا پلی‌اکسو متال‌ها (POM) ترکیبات خوشه‌ای فلز-اکسیژن می‌باشند که توسط برزیلیوس<sup>a</sup> در سال ۱۸۲۶ کشف شدند.<sup>۴۱</sup> فاکتورهای متفاوتی درجالب بودن مطالعه این دسته از ترکیبات نقش دارند که می‌توان به مهمترین آنها اشاره کرد:

(۱) تنوع ساختاری کاتالیستها، خواص شیمی-فیزیکی مطلوب مثل پایداری دمایی و هیدرولیتیکی خوب، تهیه‌ی آسان

(۲) امکان تنظیم فعالیت با استفاده از غلظت‌های متنوع یا با استفاده از هترواتم‌ها یا اتم‌های فلزی گوناگون

(۳) امکان بازیافت کاتالیزور با توجه به نامحلول بودن نمک‌های هتروپلی اسید در آب و نامحلول بودن خود هتروپلی اسیدها در حلال‌های غیر قطبی

(۴) جامد و غیر خورنده بودن و قدرت اسیدی بالا

این جنبه‌های هتروپلی اسیدها، فعالیت‌های شیمیایی را به سمت استفاده از این ترکیبات نه تنها در زمینه‌ی کاتالیزورهای همگن و ناهمگن، بلکه در زمینه‌های تجزیه‌ای، شیمی دارویی و تکنولوژی ریز الکترونیک‌ها هدایت کرده است.<sup>۴۲-۵۲</sup> بنابراین تحقیقات کاتالیستی در این زمینه در سالهای اخیر رشد سریعی داشته است و همچنان نیز ادامه دارد.

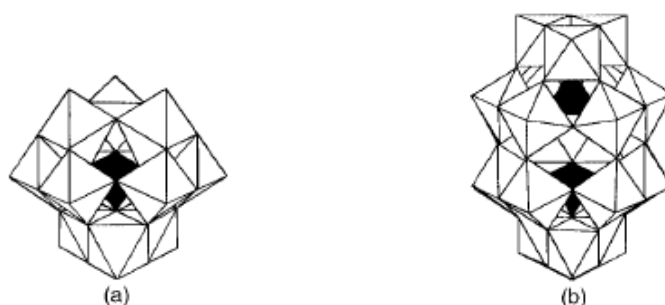
ساختار هتروپلی اسیدها، بطور کلی شامل یک فلز در مرکز  $MO_6$  هشت وجهی است که گوشه‌ها و زوایای این هشت وجهی به یک مرکز  $XO_4$  چهاروجهی ( $X = \text{هترو اتم}$ ) متصل شده است. البته انواع دیگری از مراکز هترو اتم وجود دارد. بنابراین این ترکیبات دارای ساختار قفس مانند و متخلخل می‌باشند.

هترو پلی اسیدها دارای دو نوع ساختار عمده هستند. نوع اول، ساختار کگین<sup>b</sup> می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۳۳ برای ۱۲-تنگستوفسفریک اسید گزارش شده است.<sup>۵۳</sup> در این ساختار یک مرکز  $XO_4$  چهاروجهی

<sup>a</sup> Berzelius

<sup>b</sup> Keggin structure

در گوشه ها و زوایای خود با گروههای  $MO_6$  هشت وجهی محاصره می شود. نوع دوم، ساختار ولز- داوسن<sup>a</sup> است که این ساختار برای پلی اکسو آنیون‌هایی با فرمول بسته  $[(X^{n+})_2M_{18}O_{62}]^{(16-2n)-}$  در سال ۱۹۵۳ تعیین شد.<sup>۵۴،۵۵</sup> در این فرمول  $M = Mo, W; X^{n+} = P^V, As^V, S^{IV}$  می‌باشند. در ساختار داوسن که یک ساختار کگین محصور شده است سه تا گروه  $MO_6$  هشت وجهی در سه گوشه خود توسط گروه  $M_3O_3$  هشت وجهی پوشیده می شوند.



(شمای ۱-۱۵)

شمای ۱-۱۵ (a) ساختار کگین را برای پلی آنیون  $a-PW_{12}O_{40}^{3-}$  و (b) ساختار ولز-داوسن را برای پلی آنیون  $P_2W_{18}O_{62}^{6-}$  نشان می‌دهد.

### ۱-۲-۴-۱- اسیدیتته هتروپلی اسیدها

هتروپلی اسیدها، اسیدهای برونشند بسیار قوی هستند. قدرت اسیدی این اسیدها در مقایسه با سایر برونشند اسیدها در حلال استونیتریل به ترتیب زیر می‌باشد:

هتروپلی اسید < تری فلورو متان سولفونیک اسید < پارا تولوئن سولفونیک اسید < اسید سولفوریک < تری فلورو استیک اسید < پارا کلرو بنزوئیک اسید.<sup>۴۷</sup>

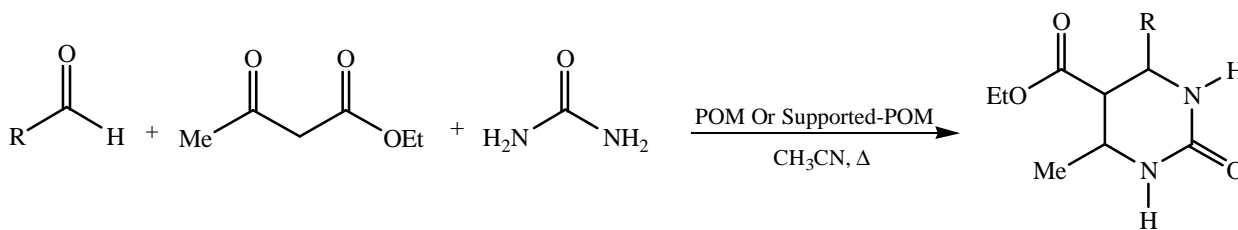
<sup>a</sup> Wells-Dawson structure

اگر چه هتروپولی اسیدها حلالیت بالایی در آب و در حلال‌های قطبی مثل الکل‌های کوچک و کربوکسیلیک اسید دارند.<sup>۵۶</sup> اما نمک‌های آنها به علت حضور کاتیون‌های بزرگ اغلب در آب نامحلولند. در آب همه‌ی پرتونهای هتروپولی اسید تفکیک می‌شوند.

### ۱-۴-۲-۲- کاربرد هتروپولی اسیدها در واکنشهای شیمیایی

هتروپولی اسیدها از جمله کاتالیزورهای اسیدی، اسیدهای برونشده بسیار قوی هستند و تعداد زیادی از واکنش‌ها را در شرایط همگن و ناهمگن کاتالیز می‌نمایند. فعالیت هتروپولی اسیدها ۱۰-۱۰۰۰ مرتبه بیشتر از  $H_2SO_4$  است. بنابراین واکنشهای کاتالیز شده توسط هتروپولی اسیدها در غلظت کمتر کاتالیزور و دمای پایین صورت می‌گیرد. تاکنون واکنشهای بسیاری از جمله آلکیلاسیون،<sup>۵۷</sup> ایزومریزاسیون،<sup>۵۸</sup> اکسیداسیون،<sup>۵۹</sup> حلقه‌گشایی اپوکسیدها،<sup>۶۰</sup> آسیلاسیون،<sup>۶۱</sup> نوآرایی فریز<sup>۶۲</sup> حلقه‌زایی<sup>۶۳</sup> توسط هتروپولی اسیدها گزارش شده است.

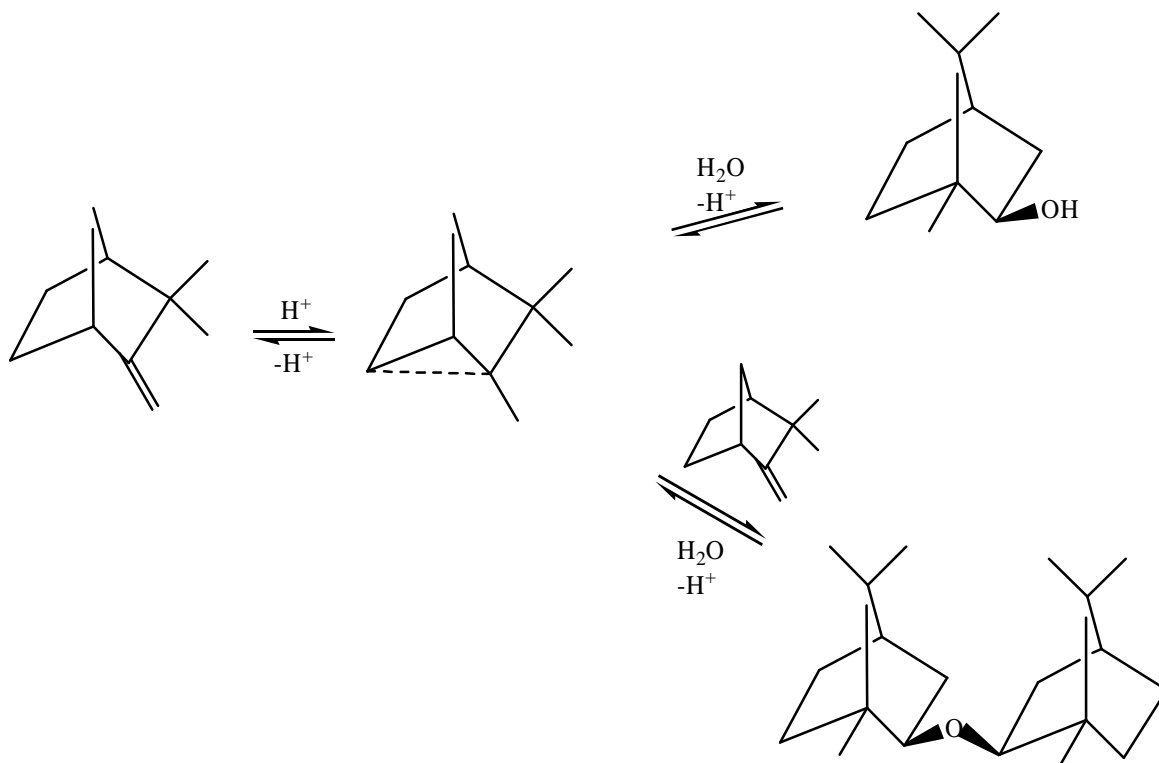
در سال ۲۰۰۶ تنگستانی‌نژاد و همکارانش از پلی اکسو متال‌ها برای سنتز تک مرحله‌ای دی هیدرو پیریمیدین که یک واکنش بیجنیلی<sup>a</sup> است استفاده کردند (شمای ۱-۱۶).<sup>۶۴</sup> واکنش در حضور این پلی اکسو متال‌ها با راندمان بالا، در مدت زمان کوتاه، شرایط ملایم، روش تجربی ساده نسبت به روشهای موجود دیگر پیش رفت.



(شمای ۱-۱۶)

<sup>a</sup> Bigineli

در سال ۲۰۰۶ گیوسیواسکایا<sup>a</sup> و همکارانش سنتز دی ایزوبورنیل اتر را برای اولین بار به طور مستقیم از کامفن در فاز مایع در شرایط ملایم گزارش کردند. این واکنش توسط تنگستو فسفریک اسید PW حل شده یا ساپورت شده کatalیز شده است (شمای ۱۷-۱).<sup>۵۶</sup>

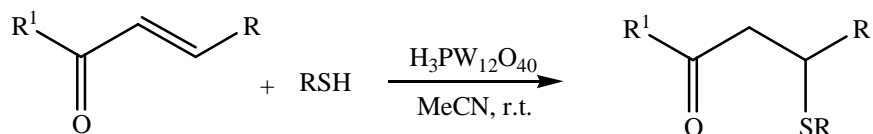


(شمای ۱۷-۱)

واکنش افزایش مایکل تیولها به کتونهای غیر اشباع در حضور هتروپلی اسید به عنوان یک کatalیزور هتروژن در سال ۲۰۰۵ توسط فیروآبادی و همکارانش انجام شد (شمای ۱۷-۱).<sup>۶۵</sup> این واکنش در زمانهای بسیار کوتاه و با راندمان بالا صورت گرفت.

<sup>a</sup> Gusevskaya





(شماى ۱-۱۸)

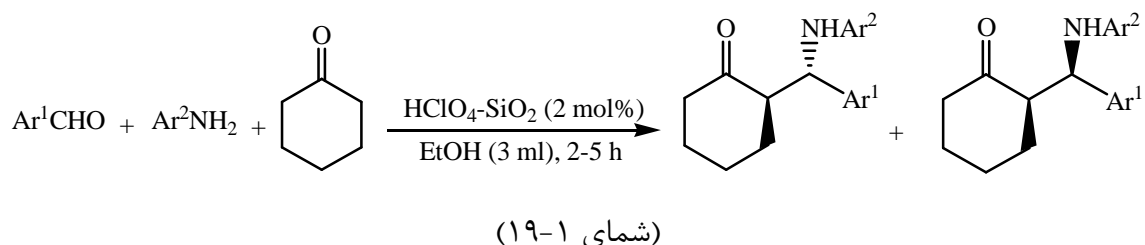
علاوه بر نمونه‌های ذکر شده، واکنش‌های متعدد دیگری هستند که توسط هتروپولی اسیدها کاتالیز شده‌اند. اما تا کنون واکنش افزایش مایکل نوکلئوفیل فسفر به ترکیبات غیر اشیاعی با استفاده از این کاتالیزور ها گزارش نشده است.

### ۱-۴-۳- اسید پرکلریک ساپورت شده

کاتالیزورهای جامد ساپورت شده ترکیبات منحصر به فردی هستند که در دو دهه‌ی اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند.<sup>۶۶-۶۸</sup> در واقع این کاتالیزورها دارای ویژگی‌هایی از قبیل فعالیت کاتالیزوری بالا، سمیت پایین، مقاومت در برابر رطوبت و هوا، قابل بازیافت بودن هستند. این ویژگیها سبب شده تا معرف‌های ساپورت شده‌ی جامد اهمیت بیشتری را نسبت به لوئیس اسیدها و تریفلیت‌ها پیدا کنند.<sup>۶۹</sup> این دستها از کاتالیزورها به طور موفقیت آمیزی توانسته‌اند در چندین واکنش آلی شرکت کنند و تولید مواد زاید را که موجب آلودگی محیط زیست می‌گردند به حداقل برسانند بنابراین، این ترکیبات به عنوان دوستدار محیط زیست محسوب می‌شوند. از میان این معرف‌ها اسیدپرکلریک ساپورت شده روی سطح سیلیکاژل -HClO<sub>4</sub> SiO<sub>2</sub> به عنوان کاتالیزور برونشستد اسید، در واکنش‌های شیمیایی نقش زیادی دارد. HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> به صورت نامحلول در واکنش شرکت می‌کند و در نهایت در مخلوط واکنش باقی می‌ماند و به راحتی صاف و از مخلوط واکنش جدا می‌گردد. این سیستم کاتالیستی، به صورت پودر غیر خورنده است که می‌تواند ماهها در دمای اتاق باقی بماند بدون اینکه فعالیت کاتالیستی خود را از دست بدهد. بنابراین HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> میتواند به عنوان یک منبع بسیار ارزان قیمت از کاتالیزورهای جامد اسیدی ساپورت شده در مقایسه با جامدهای ساپورت شده دیگر که از نظر تجاری در دسترس‌اند اما گران‌قیمت می‌باشند، مطرح شود. تاکنون واکنش‌های متفاوتی با

HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> گزارش شده است. در اینجا به چند نمونه از واکنشهایی که به طور موفقیت آمیز با HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> انجام شده‌اند اشاره می‌کنیم.

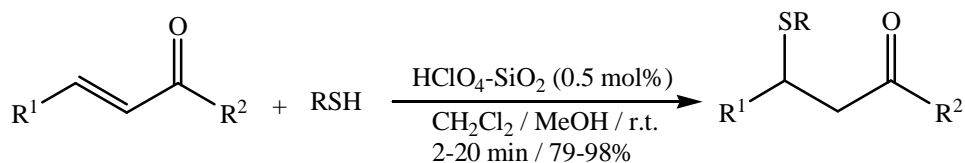
نعمتی و همکارانش در سال ۲۰۰۷ سنتز بتا-آمینو کتونها را به طور مستقیم از واکنش مانیک<sup>a</sup> در حضور اسیدپرکلریک ساپورت شده روی سطح سیلیکاژل HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> انجام دادند (شمای ۱-۱۹).<sup>۷۰</sup> در نهایت واکنش در حضور مقدار بسیار کمی از کاتالیزور و حلال غیر سمی با انتخابگری خوب و راندمان بالا و بدون ایجاد محصول جانبی پیش رفت.



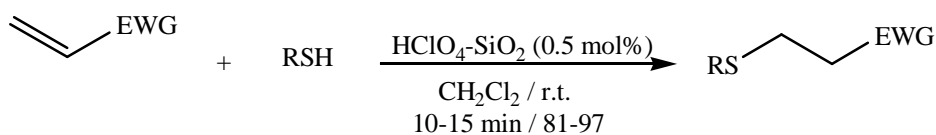
کن<sup>b</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۶ افزایش مایکل تیولها به گروهی از آلکنها که کمبود الکترون داشتند در حضور HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> به عنوان کاتالیزور در دمای محیط بررسی کردند (شمای ۱-۲۰).<sup>۷۱</sup> آنها به این نتیجه رسیدند که اسید ساپورت شده می‌تواند به صورت موثر در واکنش افزایشی برای ایجاد پیوند کربن-گوگرد نقش داشته باشد. محصولات با راندمان خیلی خوب، در زمان کوتاه و شرایط ملایم تولید شدند.

<sup>a</sup> Mannich reaction

<sup>b</sup> Khan



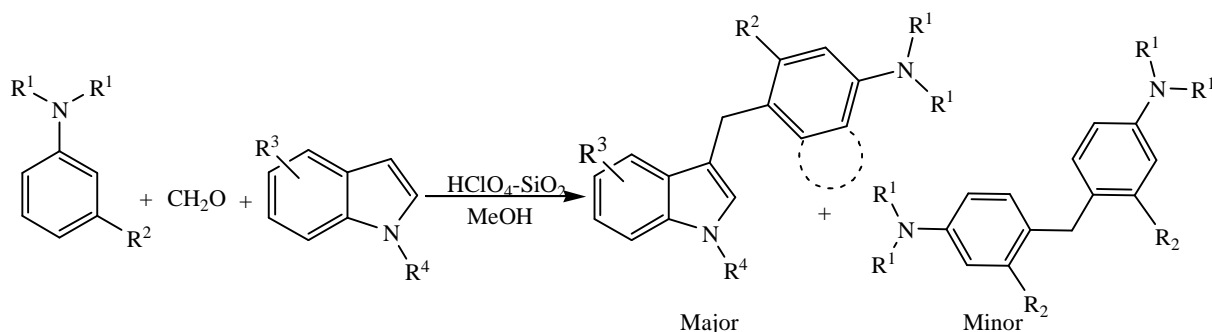
$R^1 = R^2 = \text{alkyl/ aryl/ } -(CH_2)_n-$   
 $R = \text{alkyl/ aryl/ benzyl/ HS}(CH_2)_n$



EWG = COOMe / COOEt / CN / CONH<sub>2</sub>

(شمای ۲۰-۱)

کومار<sup>a</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۹ واکنش چند جزئی ایندول، فرمالدئید، تترا آریل آمین آروماتیک را در حضور همین کاتالیزور گزارش کردند (۲۱-۱).<sup>۷۰</sup> در این فرآیند ۳-آلکیلیند ایندولها با راندمان بالا و با انتخاب گری خوب ایجاد شدند.



(شمای ۲۱-۱)

با وجود کارایی بالای اسیدپرکلریک ساپورت شده روی سطح سیلیکاژل (HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>) در واکنش‌های مختلف و مزیت‌های آن، تاکنون از این کاتالیزور برای ایجاد پیوند کربن-فسفر طی واکنش افزایشی مایکل استفاده نشده است.

<sup>a</sup> Kumar

## ۱-۵- اهداف

با توجه به نقش و اهمیت بتا-فسفونومالونیت‌ها و تیواسترها در صنایع داروسازی، کشاورزی و سیستم‌های بیولوژیکی، سنتز این ترکیبات امری مهم و ضروری به نظر می‌رسد.

با در نظر گرفتن معایب روش‌های گزارش شده برای سنتز بتا-فسفونومالونیت‌ها و تیواسترها، در این تحقیق بر آن شدیم روش‌های جدید و مؤثری را برای سنتز این ترکیبات مهم معرفی نماییم:

- سنتز بتا-فسفونومالونیت‌ها از واکنش افزایش مایکل فسفیت‌ها بعنوان نوکلئوفیل به مالونیت‌های غیر اشباع در حضور هتروپلی اسیدها و پرکلریک اسید ساپورت شده بر روی سیلیکاژل به عنوان کاتالیزورهای کارا، جدید و مؤثر
- سنتز تیواسترها از واکنش افزایش مایکل تیواستیک اسید با کتونها، استرها و مالونیت‌های غیر اشباع در غیاب کاتالیزور و در شرایط بدون حلال به عنوان روشی کارآمد و جدید