

شماره	عنوان
صفحه	
۱	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- واکنش افزایشی مایکل
۲	۱-۱-۱- پذیرنده‌های مایکل
۳	۱-۱-۲- انواع هسته دوست‌ها در واکنش مایکل
۳	۱-۱-۲-۱- کربن به عنوان دهنده مایکل
۳	۱-۱-۲-۲- آلکوکسیدها به عنوان دهنده‌ی مایکل
۴	۱-۱-۲-۳- تیول‌ها به عنوان دهنده مایکل
۵	۱-۱-۲-۴- آمین‌ها به عنوان دهنده مایکل
۶	۱-۱-۲-۵- آزیدها به عنوان دهنده مایکل
۶	۱-۱-۳- کاتالیزورهای به کار رفته در واکنش مایکل
۷	۱-۱-۴- مطالعات مروری
۷	۱-۱-۴-۱- افزایش مایکل آمین‌ها به کتون‌های β,α - سیر نشده در حضور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$
۸	۱-۱-۴-۲- واکنش آمین‌ها با الکن مزدوج با گروه الکترون کشنده در حضور ساماریوم تریفلات (III)
۸	۱-۱-۴-۳- واکنش آزا- مایکل آمین‌ها به مشتقات سولفون و سولفوکسید β,α - غیر اشباع
۹	۱-۱-۴-۴- واکنش افزایش آزا مایکل درون مولکولی
۱۱	۱-۱-۴-۵- سنتز مشتقات تترا هیدرو- ۲- پیریدون از طریق واکنش آزا مایکل

- ۱۱ ۱-۱-۴-۶- واکنش آزا- مایکل آمین ها با دیان‌های غیر مزدوج
- ۱۲ ۱-۱-۴-۷- واکنش آزا - مایکل همراه با حلقوی شدن
- ۱۲ ۱-۱-۴-۸- واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده توسط $[\text{HP}(\text{HNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}]\text{NO}_3$
- ۱۳ ۱-۱-۴-۹- واکنش آزا- مایکل افزایش هیدرازون‌های کایرال به مشتقات آلکیلیدین مالونات
- ۱۴ ۱-۱-۴-۱۰- واکنش آزا مایکل کاتالیز شده با DBU در محیط مایعات یونی
- ۱۴ ۱-۱-۴-۱۱- واکنش آزا- مایکل آمین‌های آروماتیک در مایع یونی (IL)
- ۱۵ ۱-۱-۴-۱۲- واکنش افزایشی آزا- مایکل کربامات‌ها با انون‌ها در حضور $\text{InCl}_3/\text{TMSCl}$
- ۱۵ ۱-۱-۴-۱۳- افزایش آزا- مایکل آمین‌های آروماتیکی و هتروآروماتیک در شرایط بدون حلال
در حضور $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
- ۱۶ ۱-۱-۴-۱۴- واکنش آزا- مایکل بنزیل کربامات‌ها با ZrCl_4
- ۱۶ ۱-۱-۴-۱۵- افزایش آمین با استفاده از سریم آمونیوم نترات (CAN)
- ۱۷ ۱-۱-۴-۱۶- واکنش آزا- مایکل انون‌ها با کربامات‌ها به وسیله ترکیب نمک‌های چهارتایی آمونیوم و $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$
- ۱۸ ۱-۱-۴-۱۷- واکنش مایکل آمین‌ها با Ferrocenylenone با امواج فراصوت تحت شرایط بدون حلال و بدون کاتالیزور
- ۱۹ ۱-۱-۴-۱۸- واکنش آزا- مایکل هیدرازون‌ها توسط کاتالیزور DABCO
- ۱۹ ۱-۱-۴-۱۹- واکنش آزا- مایکل افزایش آمین‌ها به مشتقات آمیدی غیراشباع
- ۱۹ ۱-۱-۴-۲۰- واکنش آزا- مایکل انجام شده در آب
- ۲۰ ۱-۱-۴-۲۱- واکنش مایکل پیروول با آلکن مزدوج توسط کاتالیزور ZnCl_2 و Cr^{3+} - Catsan

- ۲۰ ۱-۱-۴-۲۲- افزایش مایکل ترکیب‌های β,α - غیر اشباع با کربامات‌ها در حضور فسفین و
TMSCI
- ۲۱ ۱-۱-۴-۲۳- واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده رزین در شرایط بدون حلال
- ۲۱ ۱-۱-۴-۲۴- واکنش آزا- مایکل آمین‌ها با مشتقات نیتروپروپین
- ۲۲ ۱-۱-۴-۲۵- واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده توسط LiClO_4
- ۲۲ ۱-۱-۴-۲۶- افزایش آزا- مایکل با استفاده از کاتالیزور DBU
- ۲۳ ۱-۱-۴-۲۷- سنتز اترهای تاجی از طریق واکنش آزا- مایکل
- ۲۴ ۱-۱-۴-۲۸- واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده توسط بوریک اسید
- ۲۴ ۱-۱-۴-۲۹- واکنش افزایش مایکل آمین‌ها به صورت متوالی در آب در حضور پلی -
استایرن
- سولفونیک اسید (PSSA)
- ۲۵ ۱-۲-۱- بررسی واکنش مانیخ
- ۲۷ ۱-۲-۱- واکنشگرهای مانیخ
- ۲۷ ۱-۲-۱- گونه‌های الکترون دوست در واکنش مانیخ
- ۲۹ ۱-۲-۱- انواع هسته دوست‌ها در واکنش مانیخ
- ۳۸ ۱-۲-۲- مطالعات مروری
- ۳۸ ۱-۲-۲-۱- واکنش مانیخ با کتون‌های آروماتیک
- ۳۸ ۱-۲-۲-۲- آمینو متیل دار کردن استرها
- ۳۹ ۱-۲-۲-۳- سنتز ترکیبات β - آمینو کربونیل در حضور کاتالیزور CAN
- ۴۰ ۱-۲-۲-۴- استفاده از β - دی کربونیل به عنوان هسته دوست در واکنش مانیخ
- ۴۰ ۱-۲-۲-۵- واکنش مانیخ کاتالیز شده با TiCl_4 با فضاگزینی سین

- ۴۱ ۶-۲-۲-۱- واکنش مانیک با کتون حلقوی در حضور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$
- ۴۲ ۷-۲-۲-۱- واکنش مانیک در حضور DBSA
- ۴۲ ۸-۲-۲-۱- واکنش سه جزئی مانیک با هسته دوست فنولی
- ۴۳ ۹-۲-۲-۱- مایع یونی به عنوان کاتالیزور در واکنش مانیک
- ۴۴ ۱۰-۲-۲-۱- استفاده از اورگانوکاتالیزورها در واکنش مانیک
- ۴۵ ۱۱-۲-۲-۱- واکنش سه جزئی مانیک در حضور سولفانیک اسید و تحت امواج فراصوت
- ۴۵ ۱۲-۲-۲-۱- واکنش مانیک کاتالیز شده با بوریک اسید و گلیسرول با فضاگزینی سین
- ۴۷ ۱۳-۲-۲-۱- واکنش مانیک غیر معمول با آمین‌های آروماتیک نوع سوم
- ۴۸ ۱۴-۲-۲-۱- واکنش مانیک اکسیندول با استفاده از اورگانوکاتالیزورها
- ۴۹ ۱۵-۲-۲-۱- واکنش مانیک با نانو ذره‌ی مس
- ۵۰ ۱۶-۲-۲-۱- واکنش مانیک کاتالیز شده با پی‌پکولیک اسید
- ۵۰ ۱۷-۲-۲-۱- سنتز β -آمینو کتون‌ها با استفاده از هتروپلی استرها
- ۵۱ ۱۸-۲-۲-۱- آلکین‌های انتهایی به عنوان هسته دوست در واکنش مانیک
- ۵۲ ۳-۱- ترکیبات بنزوتیازول
- ۵۲ ۱-۳-۱- مقدمه
- ۵۶ **فصل دوم: بخش تجربی و بحث و نتیجه‌گیری**
- ۵۷ ۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
- ۵۷ ۲-۲- واکنش مایکل کاتالیز شده با $SiCl_4$

۵۷	۲-۲-۱- مقدمه
۵۷	۲-۲-۲- بهینه سازی شرایط واکنش
۵۸	۲-۲-۱- اثر حلال
۵۹	۲-۲-۲- اثر دما
۵۹	۲-۲-۳- بهینه سازی کاتالیزور
۶۰	۲-۲-۳- روش کار برای واکنش آزا- مایکل با کاتالیزگر SiCl_4
۶۶	۲-۳- واکنش سه جزئی تک مرحله‌ای مانیک در شرایط بدون حلال
۶۶	۲-۳-۱- مقدمه
۶۷	۲-۳-۲- بهینه سازی شرایط واکنش
۶۷	۲-۳-۱- اثر حلال در واکنش
۶۷	۲-۳-۲- بهینه سازی کاتالیزور و واکنشگرها
۶۸	۲-۳-۳- روش کار عمومی برای واکنش مانیک کاتالیز شده با SiCl_4
۷۱	۲-۳-۱- تعیین نسبت ایزومری آنتی به سین محصولات
۷۳	۲-۴- سنتز بنزوتیازول
۷۳	۲-۴-۱- مقدمه
۷۳	۲-۴-۲- بهینه سازی شرایط واکنش
۷۵	۲-۴-۳- روش عمومی کار
۷۹	۲-۵- بحث و نتیجه گیری
۷۹	۲-۵-۱- واکنش مایکل کاتالیز شده با SiCl_4

۸۰ ۲-۵-۲- واکنش مانیخ کاتالیز شده با SiCl_4

۸۱ ۲-۵-۳- سنتز مشتقات بنزوتیازول

۸۳ فصل سوم: ضمائم

۹۳ مراجع

چکیده

β -آمینو کربونیل‌ها با استفاده از سیلیسیوم تتراکلرید (SiCl_4) از طریق واکنش مایکل و مانیخ تحت شرایط بدون حلال با راندمان بالا و در زمان کوتاه سنتز شدند. از مزیت‌های این روش، انجام واکنش با آمین‌های آروماتیک با توجه به فعالیت کم آنها نسبت به آمین‌های آلیفاتیک و زمان کوتاه واکنش می‌باشد. علاوه بر این، واکنش سه جزئی مانیخ با کاتالیزگر SiCl_4 در شرایط بدون حلال، با کتون‌های حلقوی مانند سیکلو هگزانون و سیکلو هپتانون راندمان و فضاگرینی خوبی را نشان می‌دهد. در ادامه پروژه، سنتز مشتقات بنزوتیازول با استفاده از آلدهید و ۲-آمینو تیوفنول به وسیله کاتالیزگر پارا-تولوئن سولفونیک‌اسید در حلال آب بررسی گردید. زمان کوتاه، راندمان بالا، سادگی روش و استفاده از حلال آب از مزایای این روش است.

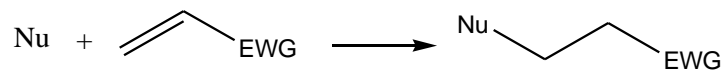
کلمات کلیدی: واکنش افزایشی مایکل، واکنش مانیخ، ترکیب‌های β -آمینو کربونیل، آمینو تیوفنول، بنزوتیازول



مقدمه

۱-۱-۱ واکنش افزایشی مایکل^۱:

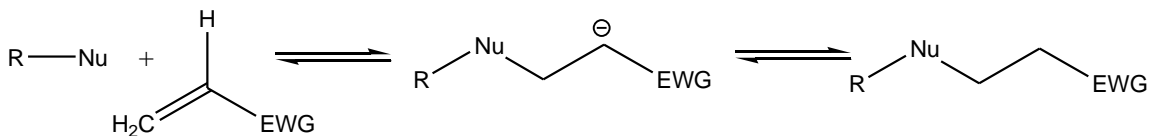
واکنش مایکل در سال ۱۸۸۷ برای اولین بار توسط شخصی به همین نام گزارش شد^[۱]. این واکنش افزایش هسته‌دوستی گروه‌های مختلف به پیوند دوگانه و سه‌گانه مزدوج با گروه الکترون کشنده^۲ است (شمای ۱-۱).



EWG : Electron Withdrawing Group

(شمای ۱-۱) کلی واکنش افزایشی مایکل

در واقع واکنش به صورت زیر انجام می‌گیرد:



Nu : NH⁻, S⁻, O⁻

EWG : CN, CO₂Et, CO₂Me

(شمای ۲-۱) مکانیسم کلی واکنش مایکل

۱-۱-۱-۱ پذیرنده‌های مایکل^۳:

به ترکیب‌های غیراشباعی که در واکنش مایکل مورد حمله‌ی هسته‌دوست واقع می‌شوند، پذیرنده مایکل می‌گویند. پذیرنده‌های مایکل علاوه بر سیستم‌های غیراشباع، حاوی گروه‌های عاملی هستند که توانایی پایدار کردن حدواسط کربانیونی را دارند. این ترکیبات معمولاً آلکن یا آلکین‌های مزدوج با یک گروه

¹ Michael addition reaction

² Electron withdrawing groups

³ Michael acceptor

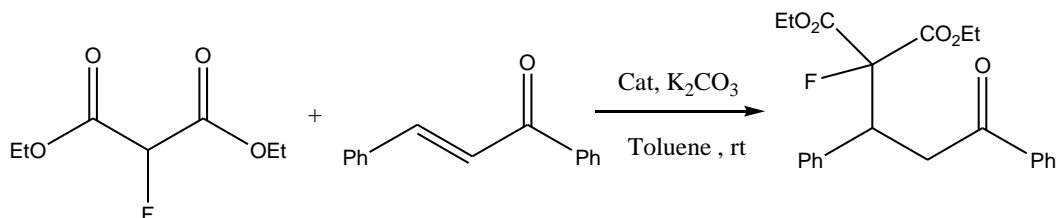
الکترون‌کشنده است که مورد حمله نوکلئوفیل قرار می‌گیرد. این گروه به پایدار کردن کربانیون کمک می‌کند.

این پذیرنده‌ها می‌توانند سیستم‌های α ، β -غیراشباع آلدهیدها، نیتریل‌ها، آمیدها، سولفون‌ها، فسفونات‌ها اسیدها و ترکیبات نیترو و غیره باشند [۶-۲].

۱-۱-۲- انواع هسته دوست‌ها در واکنش مایکل:

۱-۱-۲-۱- کربن به عنوان دهنده مایکل^۱:

کربانیون مزدوج با گروه الکترون‌کشنده است که می‌توان سینتون‌های^۲ کربانیون همچون انامین، ایندول و وینیل سیلیل اتر هم به کار برد (شمای ۱-۳) [۷].

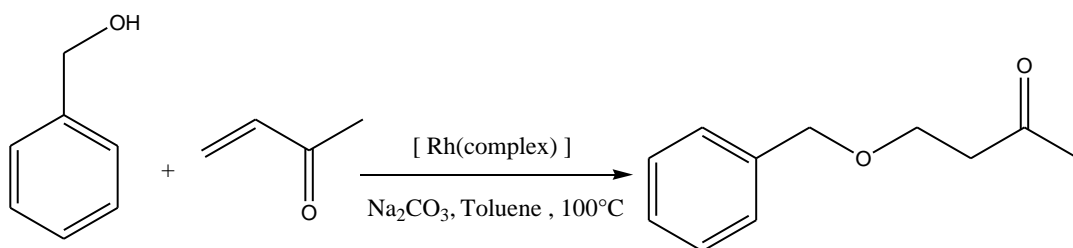


(شمای ۱-۳) افزایش مایکل β -دی کربونیل

۱-۱-۲-۱- آلکوکسیدها به عنوان دهنده مایکل:

محصول به دست آمده معمولاً کتون یا استر با یک گروه اتری در موقعیت β است (شمای ۱-۴) [۸].

¹ Michael donor
² synthone

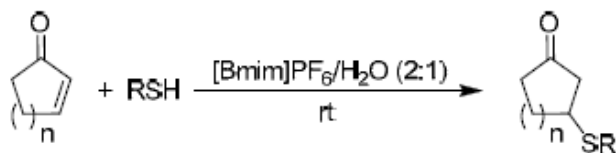
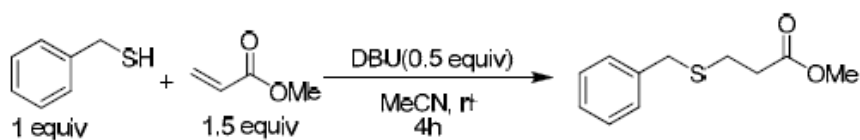
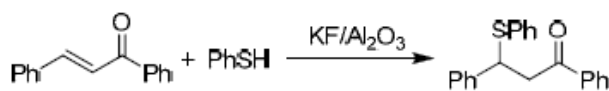
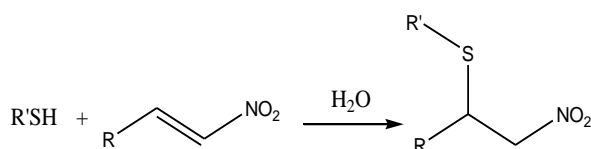


(شماى ۱-۴) واکنش افزایش اکسا مایکل

۱-۱-۲-۳- تیول‌ها به عنوان دهنده مایکل:

یکی دیگر از هسته دوست‌های شرکت کننده در واکنش‌های مایکل تیولات می‌باشند. در زیر مثالی از

افزایش تیول‌ها به نیترو الفین‌ها در آب در دمای محیط آورده شده است (شماى ۱-۵) [۹-۱۲].



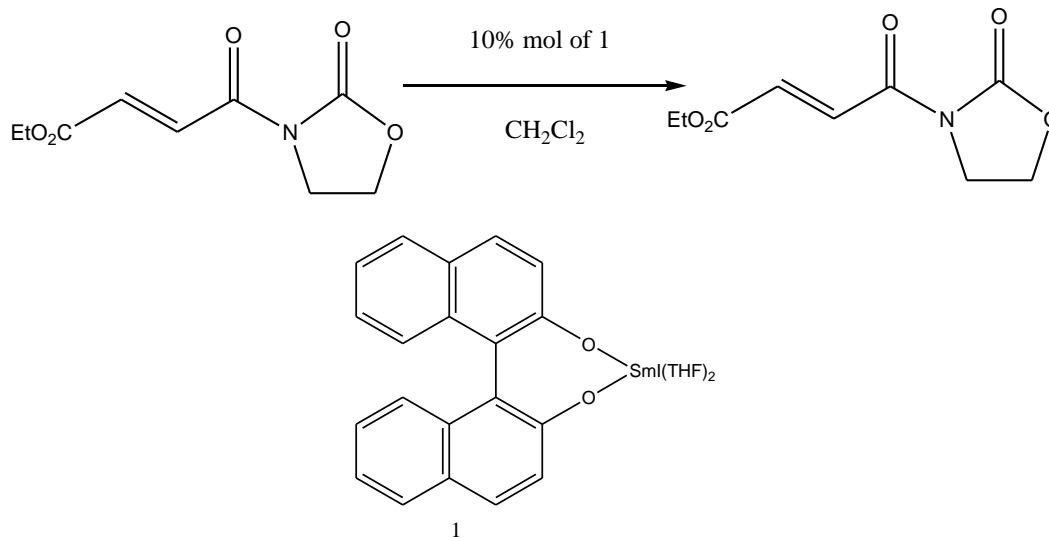
n = 1, 2 R = aryl, naphthyl, benzyl



(شماى ۱-۵) واکنش افزایش تیا مایکل

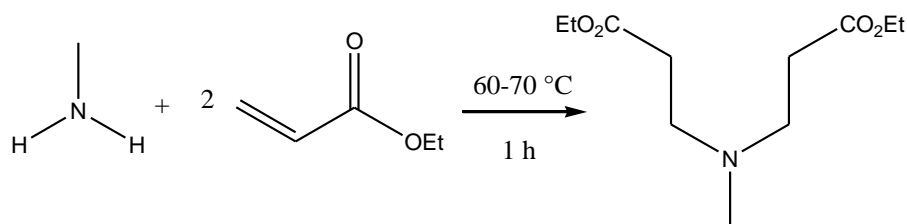
۱-۱-۲-۴- آمین‌ها به عنوان دهنده مایکل:

افزایش آمین‌ها به آلکن‌های β,α - سیر نشده را آزا-مایکل^۱ می‌نامند (شمای ۶-۱) [۱۳].



(شمای ۶-۱) واکنش افزایش آزا-مایکل

آمین‌های نوع اول و دوم می‌توانند در واکنش مایکل شرکت کنند. آمین نوع اول قادر است با ۲ اکسی‌والان از ترکیب غیراشباع واکنش داده و آمین نوع سوم ایجاد کند (شمای ۷-۱).



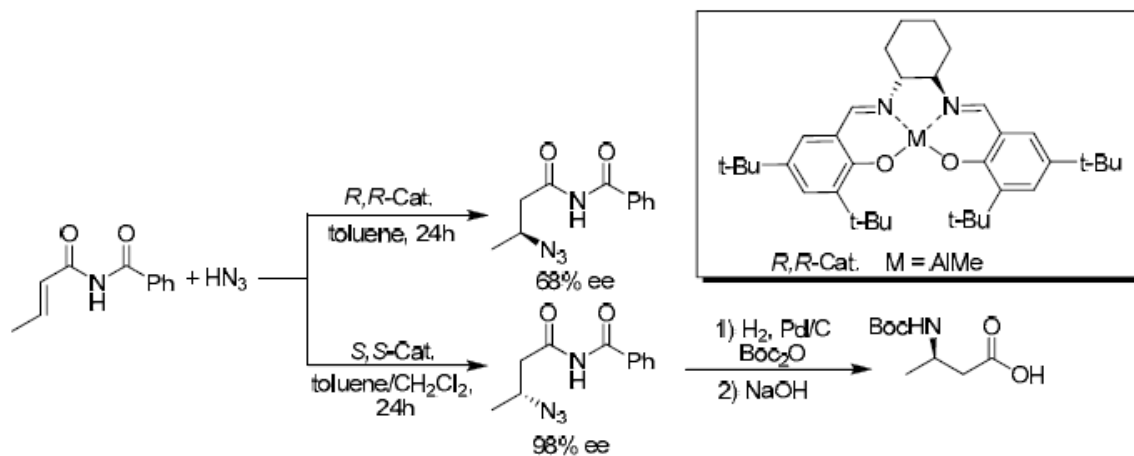
(شمای ۷-۱) واکنش مایکل آمین نوع اول

آمین‌های نوع دوم نسبت به نوع اول خصلت نوکلئوفیلی بیشتر داشته و واکنش پذیرترند.

۱-۱-۲-۵- آزیدها به عنوان دهنده مایکل:

¹ Aza- Michael

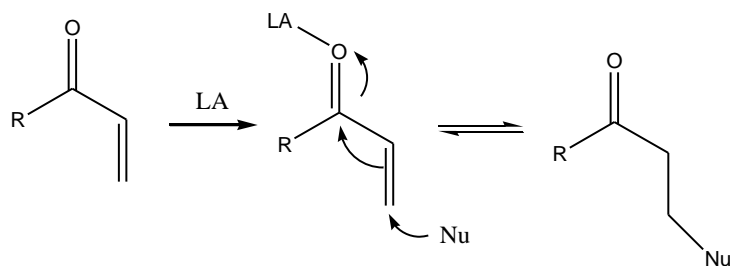
در این واکنش ابتدا HN_3 در حضور کمپلکس کایرال Al(III) به صورت غیر متقارن به ایمید β,α - غیر اشباع افزوده شده و به دنبال آن واکنش کاهش آزید و سپس آبکافت گروه آمیدی منجر به تهیه β -آمینو اسیدهای نامتقارن می‌گردد (شمای ۸-۱) [۱۴].



(شمای ۸-۱) واکنش افزایش مایکل آزید

۸-۱-۱- کاتالیزگرهای به کار رفته در واکنش مایکل:

واکنش مایکل در شرایط اسیدی و بازی انجام می‌شود. برای جلوگیری از واکنش‌های جانبی که در حضور اسید یا باز قوی صورت می‌گیرند، روش‌های گسترده‌ای از جمله استفاده از اسیدهای لوئیس پدید آمده است. این اسیدها از نظر بازده، سادگی و صرفه اقتصادی مناسب هستند. اسیدهای لوئیس از طریق کئوردینه شدن به گروه کربونیل، اولفین را فعال می‌کنند. کمپلکس کئوردینه شده سپس با نوکلئوفیل برهم‌کنش کرده و محصول نهایی به دست می‌آید (شمای ۹-۱).



(شمای ۱-۹) واکنش مایکل کاتالیز شده با اسید لوئیس

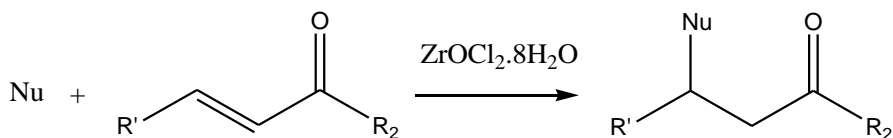
در گذشته اسیدهای لوئیزی از جمله InBr_3 [۱۵]، نمک‌های چهارتایی آمونیوم [۱۶]، ترکیبات Pd [۱۷]، $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [۱۸]، $\text{Yb}(\text{oTf})_3$ [۱۹]، $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ [۲۰]، $\text{Bi}(\text{oTf})_3$ [۲۱] و سیلیکاژل گزارش شده‌اند. برخی از این کاتالیزورها گران قیمت بودند و از نظر اقتصادی به صرفه نیستند و یا زمان واکنش با آنها طولانی می‌باشد. بنابراین معرفی یک کاتالیزگر ارزان قیمت که واکنش را در شرایط ملایم و با بازده بالا انجام دهد، مهم است. در ادامه به بررسی واکنش‌های آزا-مایکل انجام شده توسط کاتالیزگرهای مختلف و تحت شرایط گوناگون می‌پردازیم.

۱-۱-۴ مطالعات مروری :

۱-۱-۴-۱- افزایش مایکل آمین‌ها به کتون‌های α,β -سیر نشده در حضور $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$:

این کاتالیزگر در مقابل رطوبت مقاوم بوده و ارزان قیمت است و می‌توان از آن استفاده مجدد کرد. واکنش در شرایط بدون حلال انجام شده و کاتالیزگر با یک استخراج آسان مورد استفاده قرار می‌گیرد (شمای

(۱۰-۱) [۲۲].

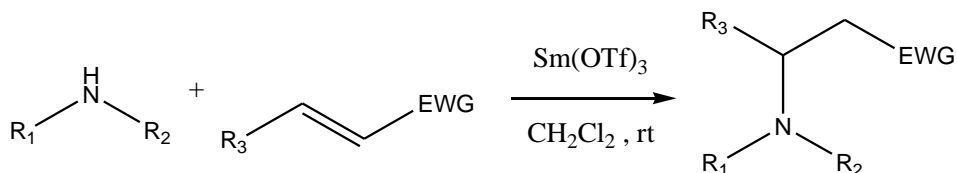


(شمای ۱-۱) واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

۱-۱-۴-۲- واکنش آمین‌ها با الکن مزدوج با گروه الکترون کشنده در حضور ساماریوم تریفلات

(III):

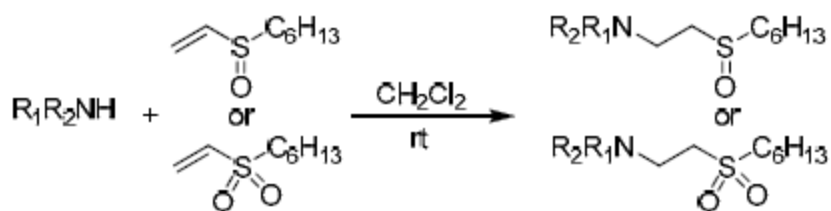
این واکنش با آمین‌های آلیفاتیک انجام شده و به آروماتیک‌ها جواب نمی‌دهد. آمین‌های نوع دوم حلقوی از غیرحلقوی سریعتر واکنش می‌دهند. جداسازی راحت محصول این روش را به یک روش مناسب و عمومی برای واکنش آزا-مایکل تبدیل کرده است (شمای ۱-۱) [۲۳].



(شمای ۱-۱) واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر Sm(OTf)_3

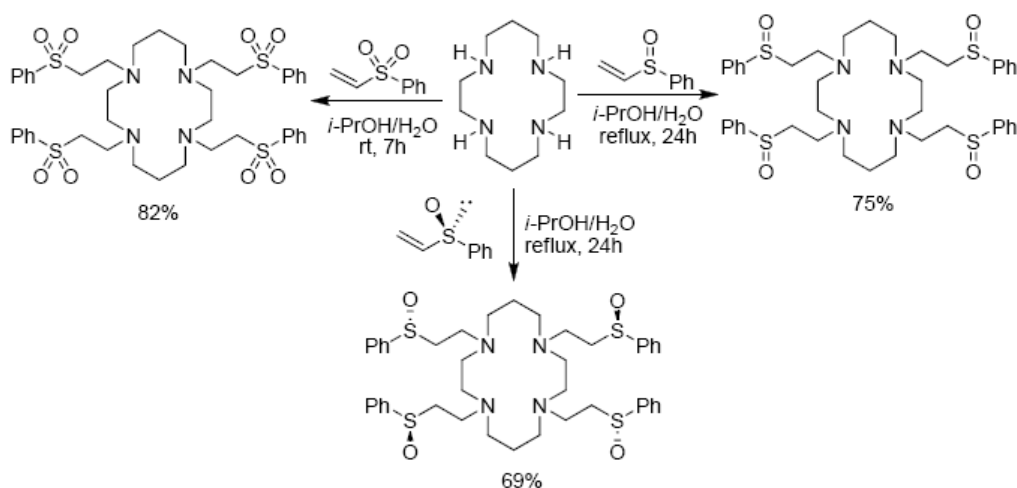
۱-۱-۴-۳- واکنش آزا-مایکل آمین‌ها به مشتقات سولفون و سولفوکسید β,α - غیر اشباع:

در این تحقیق وینیل تری دکا فلئورو هگزیل سولفوکسید و سولفون با آمین‌های نوع اول و دوم وارد واکنش شده‌اند و محصولات افزایشی مایکل را بوجود آورده‌اند (شمای ۱-۱) [۲۴].



(شمای ۱-۱۲) واکنش افزایش آزا- مایکل با سولفوکسید و سولفون‌های β,α - غیر اشباع

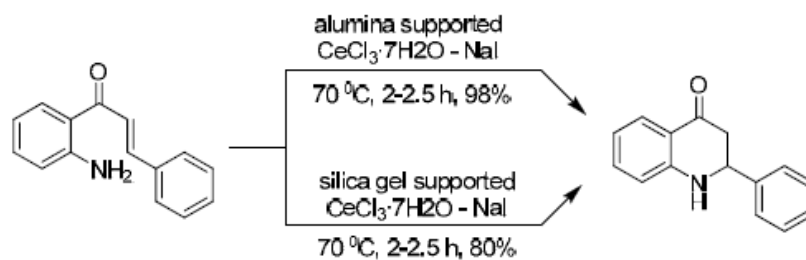
همانطور که در شمای ۱-۱۳ مشاهده می‌شود از این واکنش برای سنتز مشتقات چهار استخلافی ساکلام استفاده شده است [۲۵].



(شمای ۱-۱۳) سنتز ساکلام‌ها با استفاده از واکنش افزایش آزا- مایکل

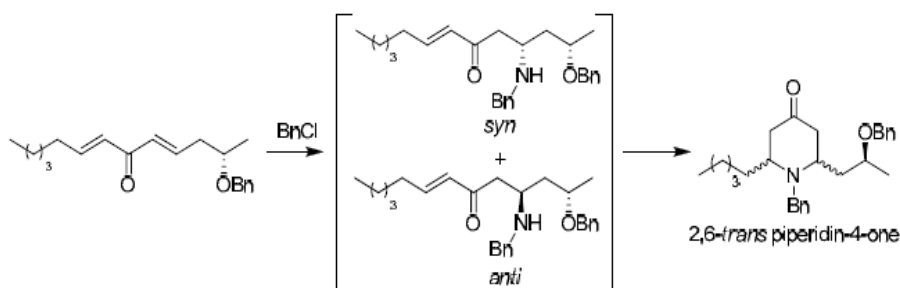
۱-۱-۴-۴- واکنش افزایش آزا- مایکل درون مولکولی:

همانطور که در شمای ۱-۱۴ مشاهده می‌شود مشتقات ۲- آمینو چالکون در حضور کاتالیزگر سریم (III) کلرید تثبیت شده روی بسترهای آلومینا و سیلیکاژل واکنش مایکل درون مولکولی انجام داده‌اند [۲۶].

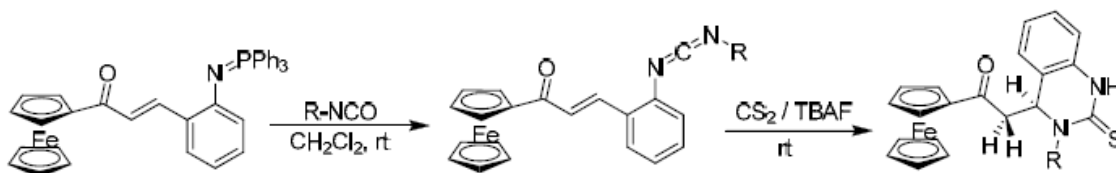


(شمای ۱-۱۴) واکنش افزایش آزا- مایکل درون مولکولی با کاتالیزگر $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} - \text{NaI}$

البته واکنش آزا- مایکل درون مولکولی برای سنتز ترکیب‌های کایرال (شمای ۱-۱۵) [۲۷] و مشتق فروسنی (شمای ۱-۱۶) [۲۸] نیز استفاده شده است.



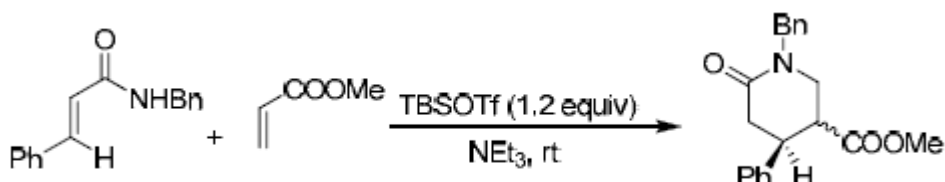
(شمای ۱-۱۵) سنتز پی پیریدین- ۴- اون از طریق واکنش افزایش آزا- مایکل درون مولکولی



(شمای ۱-۱۶) سنتز مشتق فروسنی دی هیدرو پیریمیدینول از طریق واکنش افزایش آزا- مایکل درون مولکولی

۱-۱-۴-۵- سنتز مشتق تترا هیدرو- ۲- پیریدون از طریق واکنش آزا- مایکل:

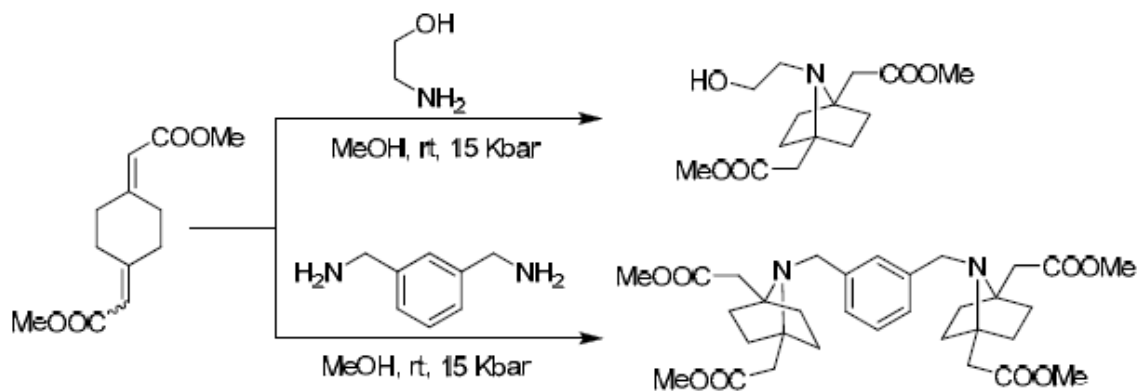
سنتز مشتق تتراهیدرو - ۲- پیریدون‌ها که توسط ترسیو بوتیل سولفونیل تریفلات کاتالیز شده است، شامل یک مرحله واکنش آزا- مایکل بین مولکولی و سپس واکنش مایکل درون مولکولی می‌باشد (شمای ۱-۱۷) [۲۹].



(شمای ۱-۱۷) واکنش افزایش آزا- مایکل و به دنبال آن افزایش مایکل درون مولکولی

۱-۱-۴-۶- واکنش آزا- مایکل آمین‌ها با دی‌ان‌های غیر مزدوج:

این واکنش در فشار ۱۵ کیلو بار در دمای محیط و در حلال اتانول انجام شده است (شمای ۱-۱۸) [۳۰].

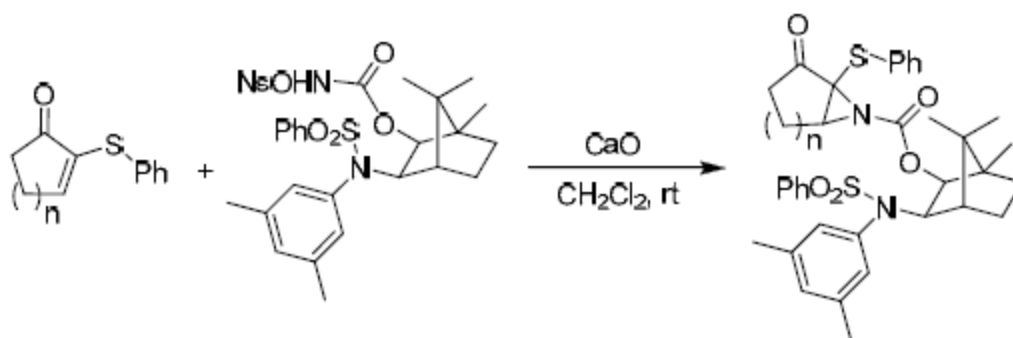


(شمای ۱-۱۸) واکنش افزایش آزا- مایکل با دی‌ان‌های غیر مزدوج

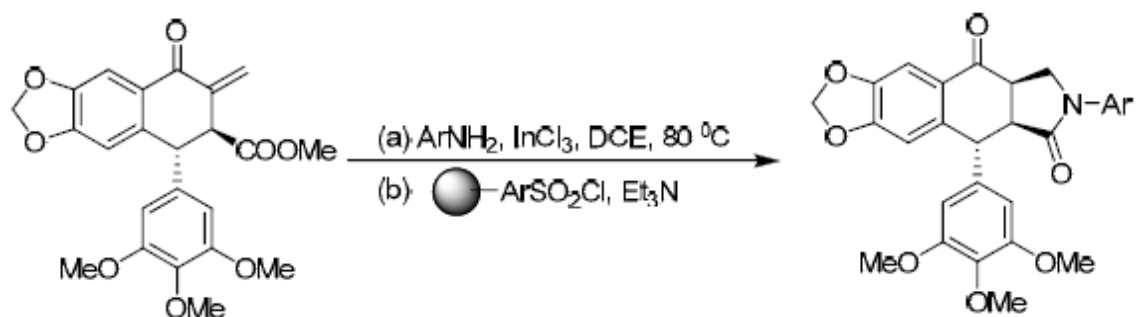
۱-۱-۴-۷- واکنش آزا- مایکل همراه با حلقوی شدن:

همانطور که در شمای (۱-۱۹) [۳۱] و شمای (۱-۲۰) [۳۲] دیده می‌شود، در مرحله اول واکنش

آزا- مایکل و سپس واکنش حلقوی شدن انجام می‌گیرد.



(شماى ۱-۱۹) سنتز حلقه آزیردینی از طریق واکنش افزایش آزا- مایکل

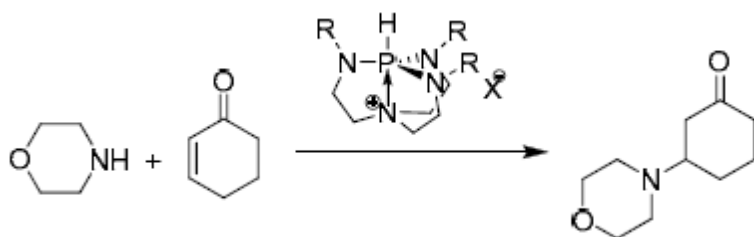


(شماى ۱-۲۰) سنتز لاکتام از طریق واکنش افزایش آزا- مایکل

۱-۱-۴-۸- واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده توسط $[\text{HP}(\text{HNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}]\text{NO}_3$:

در حضور مقادیر کاتالیزگری از نمک نیترات آزاسفاتران، آمین‌ها با گیرنده‌های مایکل به خوبی وارد

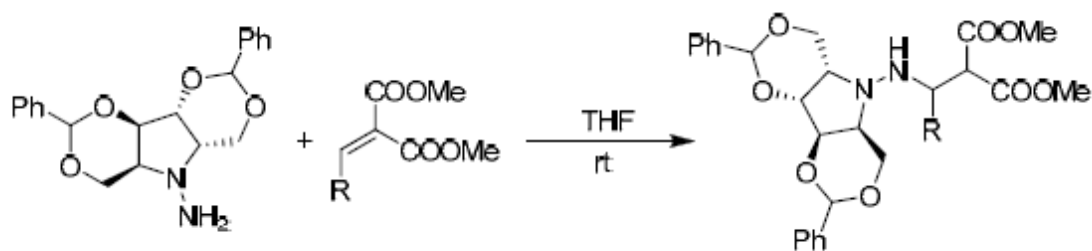
واکنش می‌گردند (شماى ۱-۲۱)[۳۳].



(شمای ۱-۲۱) واکنش افزایش آزا-مایکل با کاتالیزگر نمک نیترا آزا فسفاتران

۱-۱-۴-۹- واکنش آزا- مایکل افزایش هیدرازون‌های کایرال به مشتقات آلکیلیدین مالونات:

این واکنش عبارت است از افزایش آزا- مایکل N,N -دی آلکیل هیدرازون‌های کایرال به آلکیلیدین مالونات و یا آریلیدین مالونات که در حلال THF در دمای محیط انجام شده است (شمای ۱-۲۲) [۳۴].



(شمای ۱-۲۲) واکنش افزایش آزا- مایکل هیدرازین‌های کایرال به آلکیلیدین مالونات

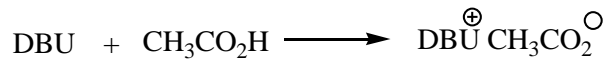
۱-۱-۴-۱۰- واکنش آزا مایکل کاتالیز شده با DBU^۱ در محیط مایعات یونی^۲:

مایع یونی به عنوان کاتالیزگر یا محیط واکنش می‌تواند استفاده شود. قابلیت حلالیت زیاد، فشار بخار کم، پلاریته متغیر و سهولت work-up کاربرد آن را افزایش داده است. DBU برای واکنش‌های آزا- مایکل

^۱ 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene^۱

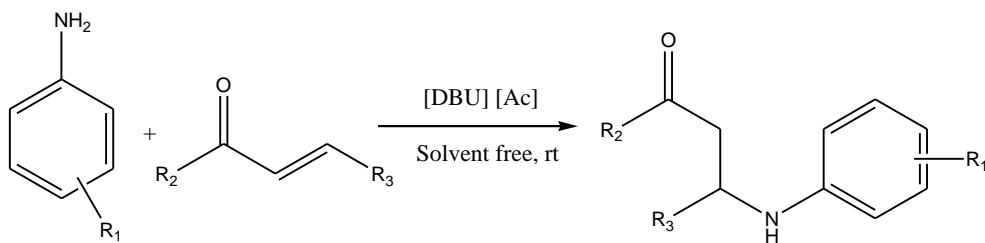
^۲ Ionic liquid

مناسب است، اما بازیافت آن به سختی انجام می‌شود. اگر آن را به صورت مایع یونی در آوریم در دمای اتاق یک خصلت بازی ضعیف‌تر از DBU پیدا کرده و می‌تواند به عنوان کاتالیزگر استفاده شود.



آمین‌ها در مایع یونی نسبت به حلال‌های آلی خصلت نوکلئوفیلی بهتر پیدا می‌کنند و این سبب می‌شود که آمین‌های آروماتیک که نوکلئوفیل ضعیف‌تری هستند هم به واکنش جواب دهند.

این مایع یونی می‌تواند برای ۶ بار بدون از دست دادن فعالیت کاتالیزگری در واکنش استفاده شود (شمای ۱-۲۳) [۳۵].

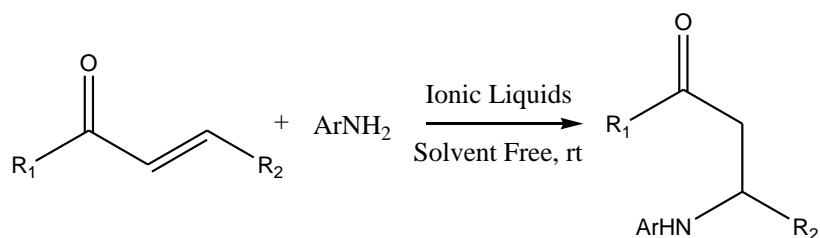


(شمای ۱-۲۳) واکنش آزا-مایکل آزمایش با کاتالیزگر [DBU][Ac]

۱-۱-۴-۱۱- واکنش آزا-مایکل آمین‌های آروماتیک در مایع یونی (II):

واکنش را در مایع‌های یونی مختلف انجام دادند که بهترین نتیجه با [Emim][OH] بوده است (شمای

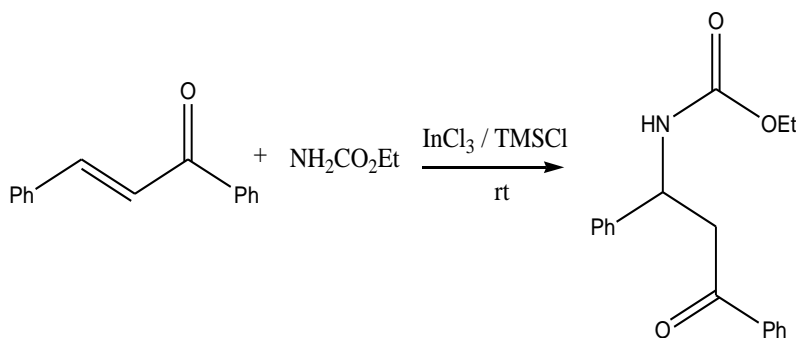
۱-۲۴) [۳۶].



(شمای ۱-۲۴) واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر Ionic Liquid

۱-۱-۴-۱۲- واکنش افزایشی آزا- مایکل کربامات‌ها با انون‌ها در حضور $\text{InCl}_3/\text{TMSCl}$:

کربامات‌ها نوکلئوفیل‌های ضعیف‌تری نسبت به آلکیل و آریل آمین‌ها هستند. بنابراین واکنش مایکل را سخت‌تر انجام می‌دهند. واکنش کاتالیزگری مایکل چالکون و کربامات‌ها توسط نمک‌های فلزی FeCl_3 ، PdCl_2 ، RuCl_3 و InCl_3 بررسی و InCl_3 به عنوان بهترین کاتالیزگر انتخاب گردید. بدون TMSCl افزایش ۱ و ۲ صورت نمی‌گیرد (شماي ۱-۲۵) [۳۷].



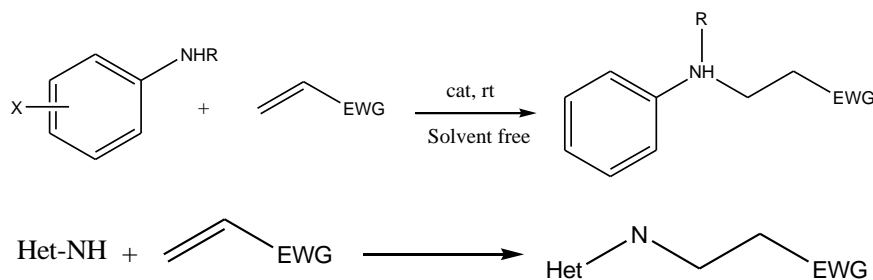
(شماي ۱-۲۵) واکنش آزا- مایکل با کاتالیزگر $\text{InCl}_3/\text{TMSCl}$

۱-۱-۴-۱۳- افزایش آزا- مایکل آمین‌های آروماتیکی و هتروآروماتیک در شرایط بدون حلال در

حضور $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:

آمین‌های آروماتیک و هتروآروماتیک خصلت نوکلئوفیلی ضعیف‌تری نسبت به آلیفاتیک‌ها دارند و به سادگی وارد واکنش نمی‌شوند. از بین کاتالیزگرهای به کار رفته برای این واکنش قیمت بالا و نیاز به استفاده از حلال‌های خطرناک کاربرد آنها را محدود کرده است. اثر نیترات‌های مختلف فلزی بررسی شده که از بین $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ، $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ، $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ، $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ و $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ بهترین نتیجه با $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ بود. پذیرنده‌های مایکل مختلف هم به کار رفته که همه توانستند با یون فلزی کمپلکس داده و باعث افزایش اسیدیته شوند و با آمین‌های ضعیف‌تر بهتر واکنش دهند. بقیه‌ی فلزات به

خوبی کی لیت تشکیل نداده و اسیدیته را تغییر چندانی نمی دهند (شمای ۱-۲۶)[۳۸].

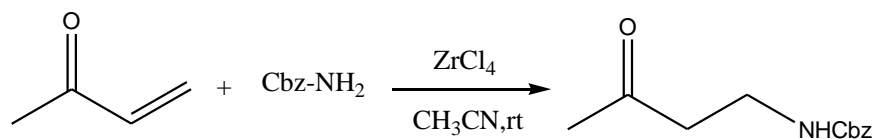


(شمای ۱-۲۶) واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

۱-۱-۴-۱- واکنش آزا-مایکل بنزیل کاربامات‌ها با $ZrCl_4$:

این واکنش افزایش بنزیل کاربامات‌ها به متیل وینیل کتون با استفاده از $ZrCl_4$ می‌باشد. واکنش در دمای

اتاق انجام شده و راندمان بالایی دارد (شمای ۱-۲۷)[۳۹].



(شمای ۱-۲۷) واکنش مایکل با کاتالیزگر $ZrCl_4$

۱-۱-۴-۱- افزایش آمین با استفاده از سریم آمونیوم نترات (CAN):

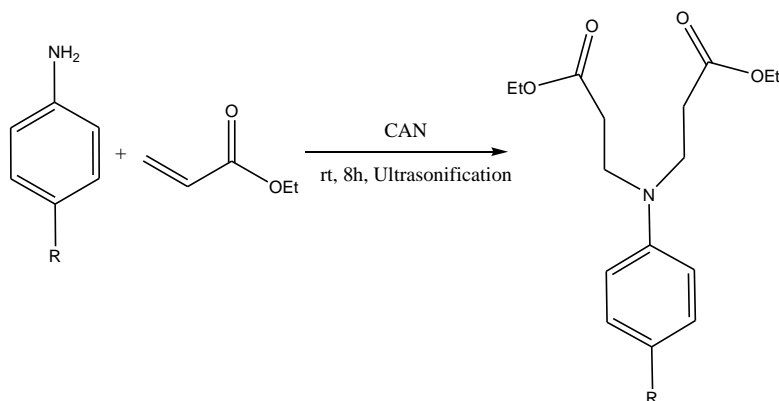
این واکنش به آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک نوع اول جواب می‌دهد. آمین‌های آروماتیک نوع دوم

افزایش را انجام نمی‌دهند. وقتی مخلوط اتیل آکریلات، N-متیل آنیلین و CAN در دمای اتاق تحت

امواج فراصوت^۱ قرار گرفت واکنش سریعتر انجام شد و در واقع به آمین نوع دوم جواب داد. با امواج

فراصوت آریل آمین‌های نوع اول می‌توانند به صورت گزینش‌پذیر با ۱ یا ۲ اتیل آکریلات واکنش دهند

(شمای ۱-۲۸)[۴۰].



(شمای ۱-۲۸) واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر CAN

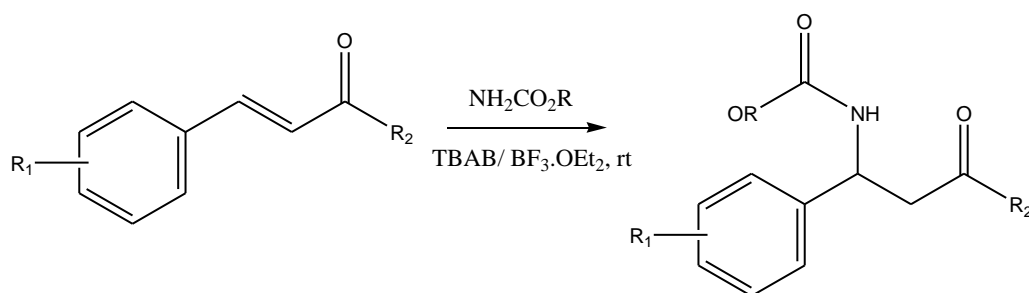
آمین‌های آلیفاتیک نوع اول محصول ۲ استخلافی می‌دهند.

۱-۱-۴-۱۶- واکنش آزا-مایکل انون‌ها با کربامات‌ها به وسیله ترکیب نمک‌های چهارتایی آمونیوم^۱

و $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$:

برای واکنش مایکل کربامات‌ها کاتالیزگرهای زیادی از نمک‌های فلزات واسطه مثل پلاتین، ایریدیوم و طلا گزارش شده که هیچ یک برای واکنش چالکون با کربامات مناسب نیست. بنابراین $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ به همراه نمک‌های چهارتایی آمونیوم پیشنهاد شد. انون‌های حلقوی دیگر هم به این سیستم جواب می‌دهند.

این واکنش در حلال CH_2Cl_2 و در دمای اتاق صورت گرفت (شمای ۱-۲۹) [۴۱].



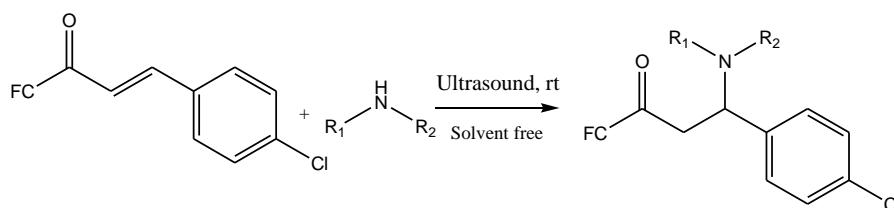
(شمای ۱-۲۹) واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده با $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

^۱ Quaternary ammonium salt

۱-۱-۴-۱۷- واکنش مایکل آمین‌ها با Ferrocenylene با امواج فراصوت تحت شرایط بدون

حلال و بدون کاتالیزگر:

امواج فراصوت برای سنتزهای آلی یک محیط جدید به حساب می‌آیند. در مقایسه با روش‌های گرمایی بازده بیشتری داشته و قابل کنترل می‌باشند و مدت زمان واکنش هم کاهش می‌یابد (شمای ۱-۳۰).

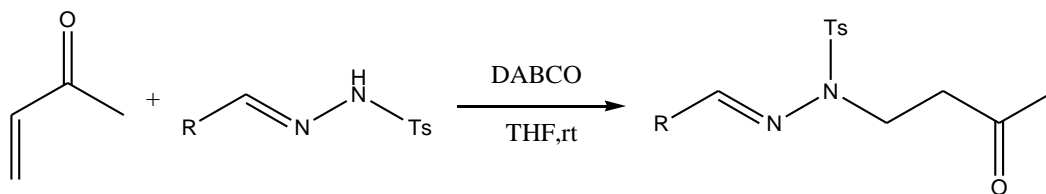


(شمای ۱-۳۰) واکنش آزا-مایکل تحت امواج فراصوت

تحت این شرایط تنها آمین‌های آلیفاتیک در واکنش شرکت کرده و آمین‌های آروماتیک جواب نمی‌دهند. در ضمن گزینش‌پذیری واکنش خوب است و با آمین‌های نوع اول تنها محصول مونو به دست می‌آید. از آنجا که این واکنش بدون حلال صورت می‌گیرد در شیمی سبز^۱ اهمیت دارد [۴۲].

۱-۱-۴-۱۸- واکنش آزا-مایکل هیدرازون‌ها توسط کاتالیزگر DABCO:

این واکنش افزایش مایکل هیدرازون‌ها به اولفین‌های فعال شده در حضور کاتالیزگر DABCO است (شمای ۱-۳۱) [۴۳].

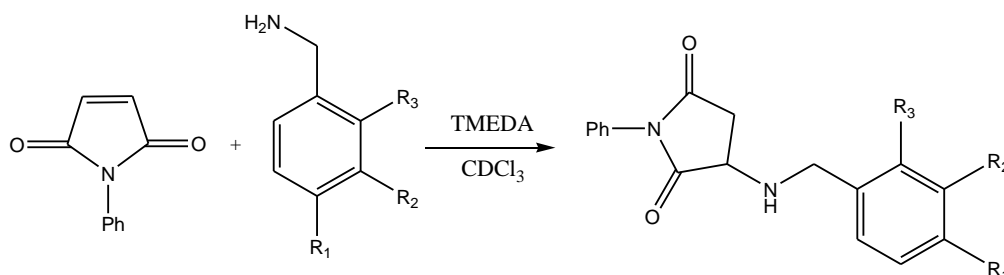


(شمای ۱-۳۱) واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر DABCO

¹¹ Green chemistry
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

۱-۱-۴-۱۹- واکنش آزا- مایکل افزایش آمین ها به مشتق آمیدی غیراشباع:

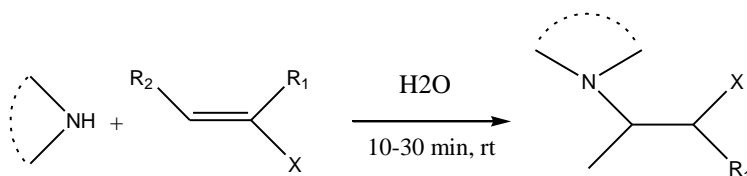
این واکنش با کاتالیزگر ترا متیل اتیلن دی آمین (TMEDA) و یا ترانس ترا متیل سیکلو هگزیل دی آمین (Trans- TMEDA) انجام شده است (شمای ۱-۳۲) [۴۴].



(شمای ۱-۳۲) واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده با TMEDA

۱-۱-۴-۲۰- واکنش آزا- مایکل انجام شده در آب:

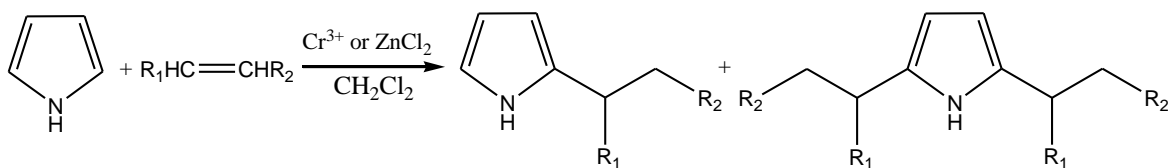
واکنش افزایش آمین ها به آلکن های مزدوج در حلال آب و در دمای محیط بدون حضور کاتالیزگر و تحت تابش دهی با امواج ریز موج گزارش شده است (شمای ۱-۳۳) [۴۵].



(شمای ۱-۳۳) واکنش آزا- مایکل انجام شده در آب

۱-۱-۴-۲۱- واکنش مایکل پیرویل با آلکن مزدوج توسط کاتالیزگر Cr³⁺- Catsan و ZnCl₂:

واکنش مایکل پیرویل را یک بار در حضور Cr³⁺- Catsan و یک بار با ZnCl₂ انجام داده اند و با هر یک مشتق مونوآلکیل و یا دی آلکیل پیرویل به دست آمده است. واکنش در دمای اتاق انجام شده و بازده واکنش بالا است (شمای ۱-۳۴) [۴۶].

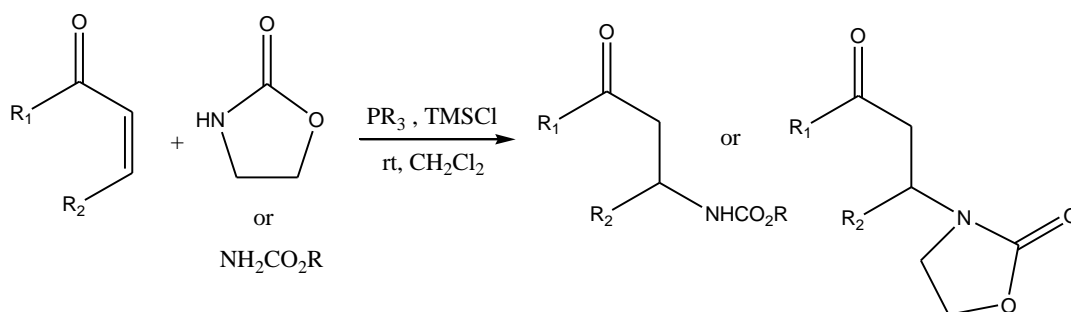


(شماى ۱-۳۴) واکنش مایکل پیروول با آلکن مزدوج توسط کاتالیزگر Cr³⁺-Catsan و ZnCl₂

در شرایط یکسان دو کاتالیزگر گزینش پذیری متفاوتی نشان دادند، اساساً پیروول مونو آلکیله می دهد و ZnCl₂ محصول دی آلکیله تولید می کند.

۱-۱-۴-۲۲- افزایش مایکل ترکیب β,α - غیر اشباع با کربامات ها در حضور فسفین و TMSCl:

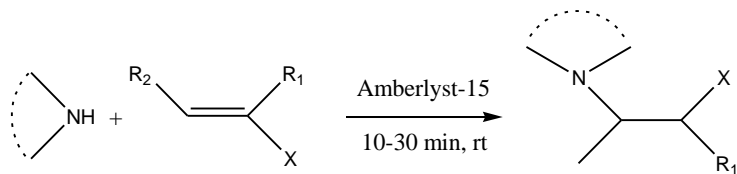
فسفین در حضور TMSCl کاتالیزگر خوبی برای این واکنش است. فسفین های مختلف بررسی شده که P(n-Bu)₃ بهتر از بقیه است. در غیاب TMSCl واکنش صورت نمی گیرد. این واکنش در حلال CH₂Cl₂ و در دمای اتاق انجام می شود (شماى ۱-۳۵)[۴۷].



(شماى ۱-۳۵) افزایش مایکل ترکیبات β,α - غیر اشباع با کربامات ها در حضور فسفین و TMSCl

۱-۱-۴-۲۳- واکنش آزا- مایکل کاتالیز شده رزین در شرایط بدون حلال:

افزایش مایکل آمین ها به ترکیب های کربونیل و نیتریل های غیر اشباع توسط کاتالیزگر ناهمگن آمبرلیست- ۱۵ در دمای محیط و در غیاب حلال با کارایی بالا گزارش شده است (شماى ۱-۳۶)[۴۸].

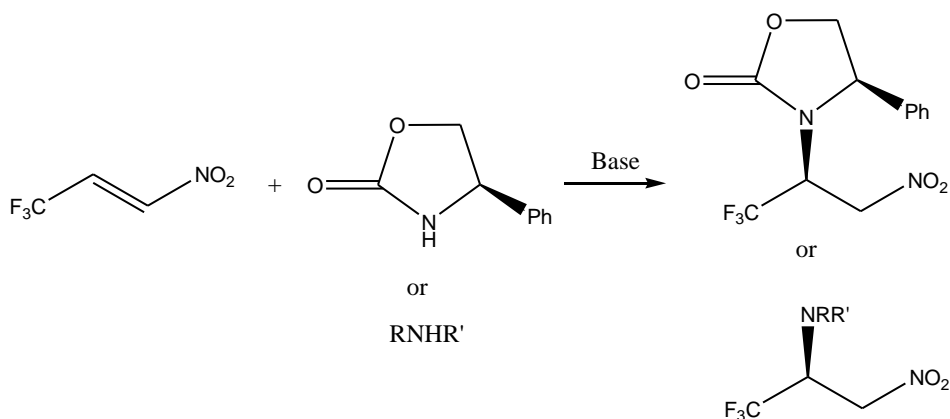


(شمای ۱-۳۶) واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده رزین در شرایط بدون حلال

۱-۱-۴-۲۴- واکنش آزا-مایکل آمین‌ها با مشتقات نیتروپروپین:

واکنش افزایش آزا-مایکل ترکیب خاص فعال نوری ۴-فنیل-۲-اکسازولیدینون و آمین‌ها به ۳،۳،۳-تری فلوئورو-۱-نیتروپروپین منجر به تشکیل محصولات مربوطه با راندمان بالا می‌گردد (شمای

۱-۳۷) [۴۹].

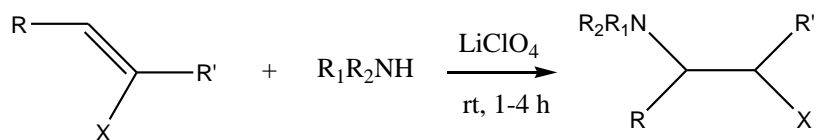


(شمای ۱-۳۷) واکنش آزا-مایکل آمین‌ها با مشتقات نیتروپروپین

۱-۱-۴-۲۵- واکنش آزا-مایکل با کاتالیزگر LiClO_4 :

واکنش آزا-مایکل آمین‌های نوع اول و دوم با آلکن‌های مزدوج با گروه‌های الکترون کشنده توسط

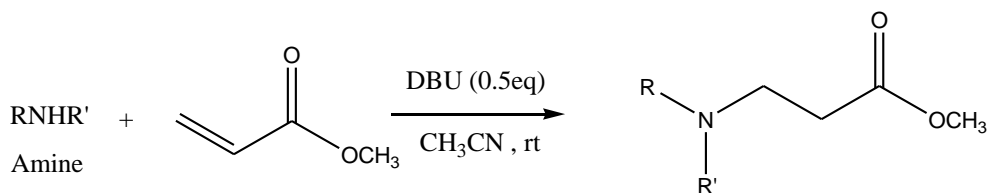
کاتالیزگر لیتیم پرکلرات و در شرایط بدون حلال انجام شده است (شمای ۱-۳۸) [۵۰].



(شمای ۱-۳۸) واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده توسط LiClO_4

۱-۱-۴-۲۶- افزایش آزا-مایکل با استفاده از کاتالیزگر DBU:

در این گزارش از آمین‌های نوع سوم به عنوان کاتالیزگر برای واکنش مایکل استفاده شده است. این آمین‌ها عبارتند از: DBU، DABCO، DMAP،^۱TMG،^۲ که آمین DBU راندمان بهتر از سایر آمین‌ها نشان می‌دهد. از این طریق می‌توان آمین‌های نوع اول و نوع دوم حلقوی و غیرحلقوی و آمین‌های هتروآروماتیک را در دمای اتاق و در حلال استونیتریل به آلکن‌های مزدوج با گروه الکترون کشنده افزود. آمین‌های نوع اول محصول دی‌آلکیله را بیشتر از مونوآلکیله می‌دهند. چنانچه مقدار آلکن را در واکنش کمتر کنیم محصول مونوآلکیله بیشتر می‌شود (شمای ۱-۳۹) [۵۱].



(شمای ۱-۳۹) افزایش آزا-مایکل با استفاده از کاتالیزگر DBU

با استفاده از این کاتالیزگر می‌توان نوکلئوفیل‌های ضعیف‌تر مانند کاربامات‌ها، سولفونامیدها، فتالیمیدها هم وارد واکنش کرد، اما آنیلین به خوبی جواب نمی‌دهد.

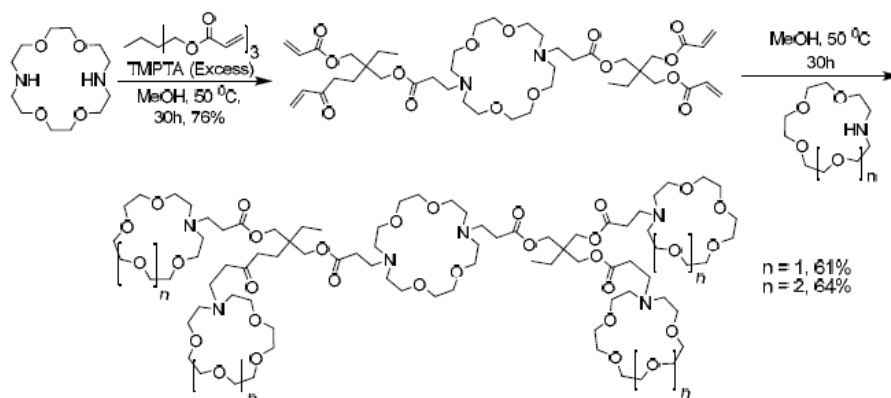
۱-۱-۴-۲۷- سنتز اترهای تاجی^۳ از طریق واکنش آزا-مایکل:

^۱ 4-Dimethylaminopyridine

^۲ Trimethylglycine

^۳ Crown ethers

از طریق واکنش مایکل می‌توان اترهای تاجی استخلاف‌دار را سنتز کرد (شمای ۱-۴۰) [۵۲].

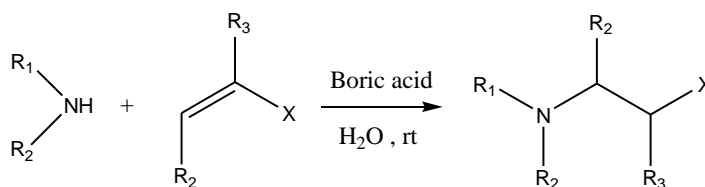


(شمای ۱-۴۰) سنتز اترهای تاجی از طریق واکنش آزا-مایکل

۱-۱-۴-۲۸- واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده توسط بوریک اسید:

این کاتالیزگر برای واکنش آمین‌های آلیفاتیک به کار رفته و واکنش در دمای اتاق و در آب انجام می‌شود

(شمای ۱-۴۱) [۵۳].



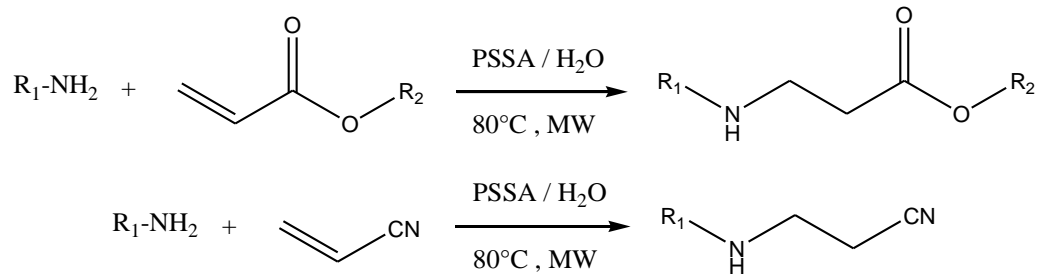
(شمای ۱-۴۱) واکنش آزا-مایکل کاتالیز شده توسط بوریک اسید

۱-۱-۴-۲۹- واکنش افزایش مایکل آمین‌ها به صورت متوالی در آب در حضور پلی‌استایرن

سولفونیک اسید^۱ (PSSA):

^۱ Polystyrenesulfonic acid

این واکنش با آمین‌های نوع اول، در حضور PSSA در آب و تحت امواج مایکروویو در دمای ۸۰ درجه انجام شده است (شمای ۱-۴۲) [۵۴].

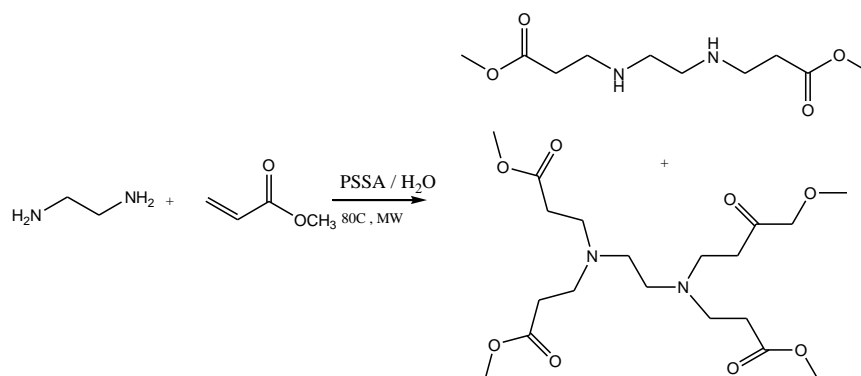


R₁: Ph, 4-Cl-Ph, PhCH₂, Bu, Et

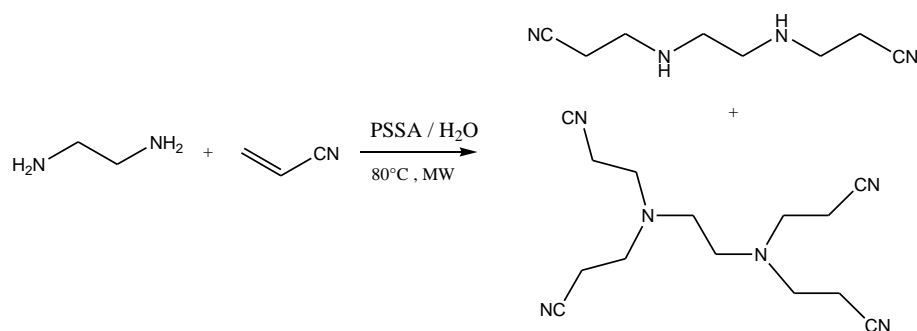
R₂: Me, n-But

(شمای ۱-۴۲) افزایش آمین در حضور PSSA

دی آمین‌ها هم می‌توانند تحت همین شرایط واکنش دهند (شمای ۱-۴۳) و (شمای ۱-۴۴).



(شمای ۱-۴۳) افزایش مایکل دی آمین‌ها در حضور PSSA

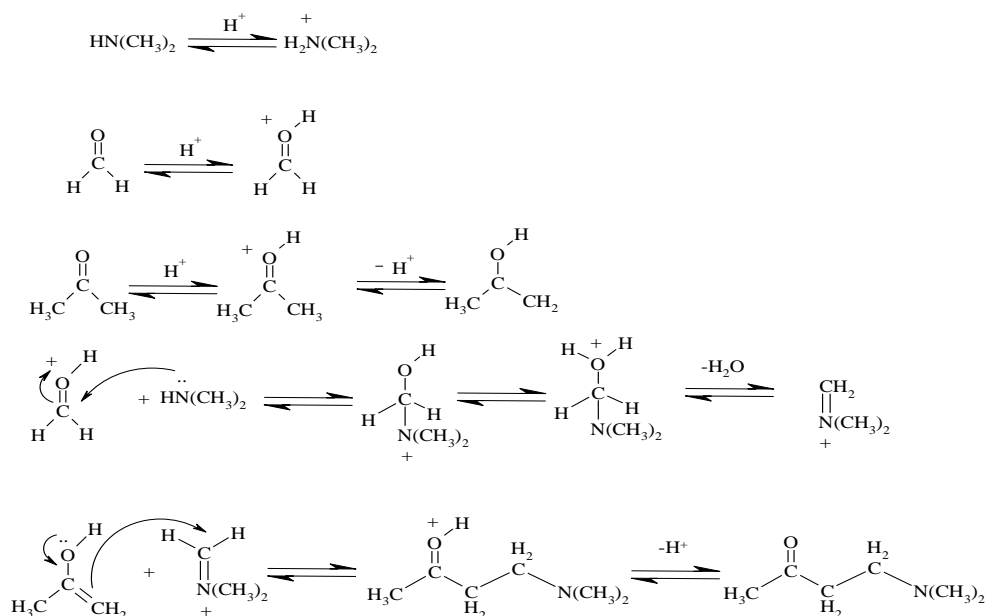


(شماى ۱-۴۴) افزایش مایکل دی آمین ها به آکریلو نیتریل در حضور PSSA

۱-۲- بررسی واکنش مانیخ^۱:

واکنش مانیخ به عنوان روش مؤثر برای سنتز ترکیبات β - آمینو کربونیل [۵۵]، آمینو الکلها، حدواسطهای سنتزی برای تعداد زیادی از محصولهای طبیعی و دارویی [۵۶] و آمینو اسیدهای فعال نوری گزارش شده است.

این واکنش زیر گروهی از واکنشهای سه جزئی شامل آمینها، آلدهیدهای غیرانولی شونده و ترکیبات متیلنی فعال، کتونها است که تحت شرایط اسیدی سخت صورت می گیرد. این واکنش با افزایش هسته دوست به نمک ایمین، ایمینم انجام می شود. هیدروژن فعال گروه متیلن با یک گروه آمینو متیل جایگزین شده است. در شماى ۱-۴۵ واکنش بین دی متیل آمین، فرمالدهید و استون نشان داده شده است :

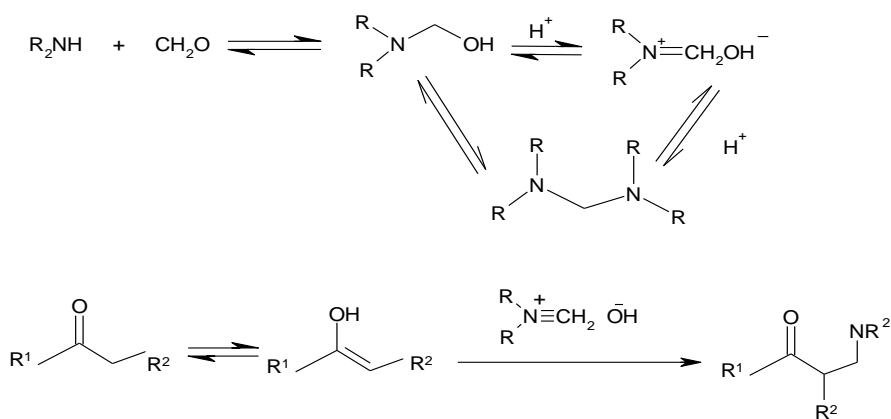


¹ Mannich

(شمای ۱-۴۵) واکنش مانیک بین دی متیل آمین، فرمالدهید و استون

یکی از دلایلی که واکنش مانیک به عنوان یکی از مفیدترین فرآیندهای سنتزی شناخته شده تشکیل همزمان پیوند C-C و C-N است. واکنش مانیک در محیط اسیدی صورت می گیرد. کاتالیزگر اسیدی نه تنها تهیهی نمک ایمینیم را تسریع می کند بلکه موجب انولی شدن سریعتر جزء حاوی متیلن فعال نیز می شود.

مکانیسم کلی برای واکنش مانیک در شرایط اسیدی به صورت زیر است (شمای ۱-۴۶) [۵۷]:



(شمای ۱-۴۶) مکانیسم واکنش مانیک

۱-۲-۱- واکنشگرهای مانیک:

۱-۱-۲-۱- گونه های الکترون دوست در واکنش مانیک:

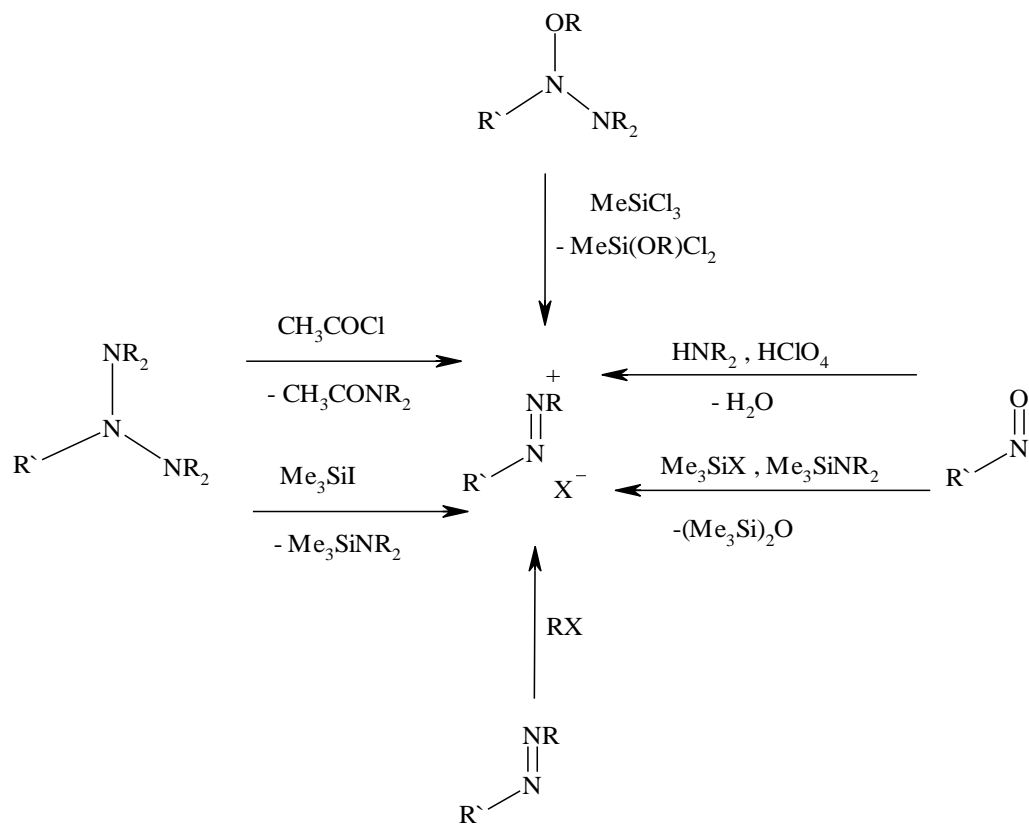
گونه الکترون دوست می تواند ترکیبات زیر باشند:

۱- ایمین ها:

یک گونه ی الکترون دوست است که برای فعال کردن آن معمولاً از اسید لوئیس استفاده می شود. قدرت الکتروفیلی ایمین ها از آلدهید مربوطه کمتر است. به جز ایمین های فرمالدهید که فقط در دمای پایین پایدارند سایر ایمین ها از پایداری نسبتاً خوبی برخوردارند [۵۸].

۲- نمک‌های ایمینیم:

برای تهیه این نمک‌ها روش‌های مختلفی وجود دارد. برای مثال آلکیل‌دار کردن ایمین‌ها، تجزیه آمینال‌ها^۱ و یا تبدیل انامین‌ها به نمک‌های ایمینیم در حضور اسیدها استفاده شده است [۵۹]. به علت قدرت الکتروفیلی زیاد نمک‌های ایمینیم نسبت به ایمین‌ها، رایج‌ترین واکنش‌های مانیح در سنتز β -آمینو کتون‌ها و آلدهیدها هستند [۶۰، ۶۱]. روش‌های تهیه نمک‌های ایمینیم در شمای (۱-۴۷) نشان داده شده است.



(شمای ۱-۴۷) روش‌های مختلف سنتز نمک‌های ایمینیم

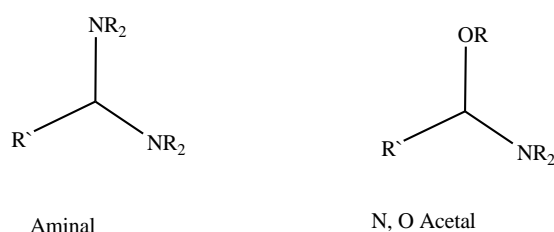
این نمک‌ها در غیاب رطوبت برای مدت نسبتاً طولانی نگه‌داری می‌شوند ولی شدیداً جاذب آب بوده و به هیدرولیز حساسند.

^۱ Aminal

برای کسب بالاترین حلالیت نمک‌های ایمینیم و واکنش سریعتر، توصیه شده است که از حلال‌های بدون پروتون و قطبی مانند MeCN و DMF و CH_2Cl_2 استفاده شود. در مورد تأثیر آنیون نمک ایمینیم طی فرآیند شیمی فضایی افزایش هسته دوست‌ها اثر قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشده است. اما آنیون‌هایی مانند یدید می‌توانند موجب انجام واکنش‌های جانبی ناخواسته شوند [۶۲].

۳- آمینال‌ها و O,N-استال‌ها:

این گروه برای فعال شدن به اسید لوئیس نیاز دارند و به صورت زیر هستند:



آمینال‌ها و O,N-استال‌ها می‌باید از آلدئیدهای غیرانولی شونده تولید شود در غیر این صورت در اثر حرارت یا در حضور کاتالیزگر اسیدی آمین یا الکل حذف می‌شود [۶۳].

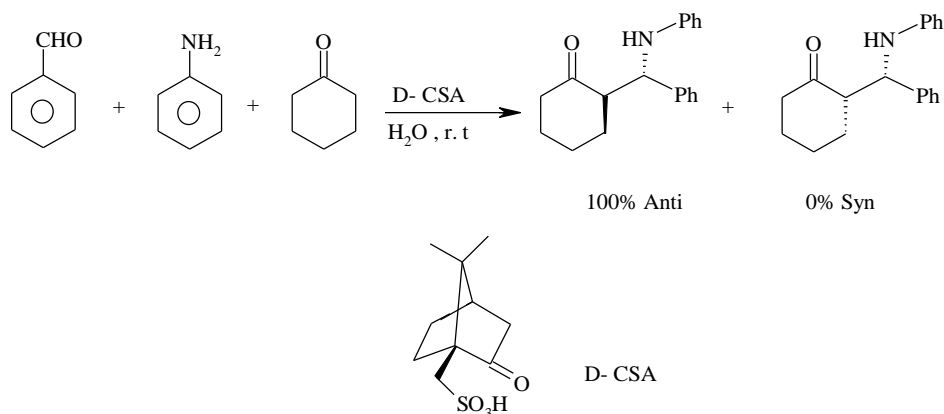
۱-۲-۱-۲- انواع هسته دوست‌ها در واکنش مانیک:

۱- ترکیب‌های کربونیل دار:

این ترکیبات می‌توانند مستقیماً در واکنش مانیک شرکت کنند و گزارش‌هایی در این زمینه با استفاده از سیستم‌های کاتالیزگری مختلف وجود دارد.

برای مثال کامفور سولفونیک اسید^۱ (D-CSA) به عنوان کاتالیزگر در واکنش مانیک بین بنزالدهید، آنیلین و کتون‌های مختلف در آب به کار رفته است (شمای ۱-۴۸) [۶۴].

^۱ Camphor sulfonic acid



(شمای ۱-۴۸) واکنش مانیک با کاتالیزگر D-CSA

۲- انولات‌ها:

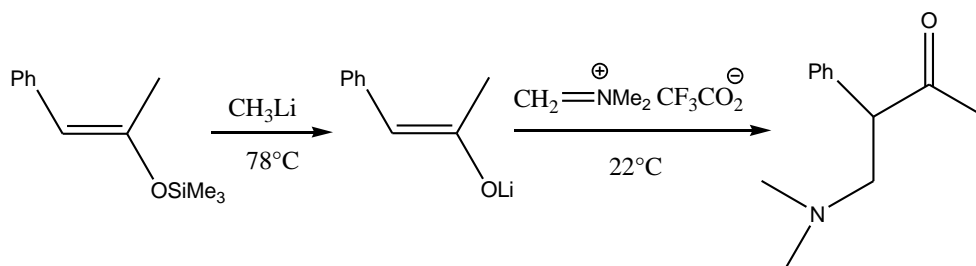
انولات‌ها از واکنش تری متیل سیلیل انول اترها^۱ یا انول کربنات‌ها با MeLi و یا از طریق حذف پروتون

از ترکیب کربونیل‌دار با هیدرید پتاسیم یا [LiN(SiMe₃)₂] در محیط حاصل می‌شود [۶۵].

یکی از گزارش‌هایی که در این زمینه شده است، واکنش لیتیم انولات با نمک ایمینیم در حضور

CF₃COO⁻ است که در دمای ۲۲ درجه صورت گرفته و راندمان ۸۵٪ به دست آمده است (شمای ۱-۱)

[۶۶](۴۹).



(شمای ۱-۴۹) واکنش مانیک با استفاده از انولات

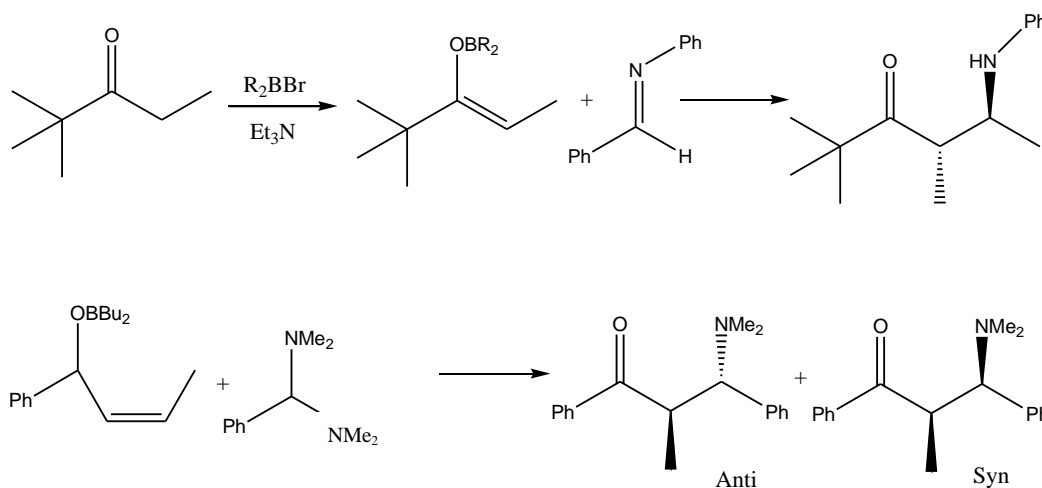
۳- بورانول اترها:

¹ Silyl enol ether

با استفاده از بورانول اترها بعنوان هسته دوست سنتز فضا گزین بازهای مانیک ممکن می‌شود. خصلت لوئیس اسیدی بورانول اترها سبب می‌شود که بتوانند با آمینال‌ها که از نظر الکترون دوستی ضعیف‌تر از نمک‌های ایمینیم هستند، واکنش دهند در حالی که لیتیم انولات‌ها چنین خاصیتی ندارند.

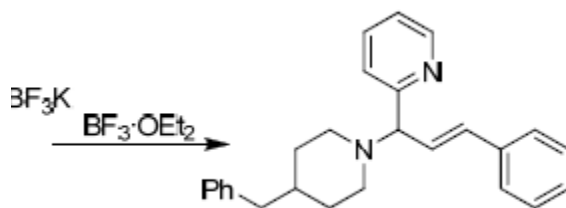
در زیر مثالی از واکنش مانیک با استفاده از بورانولات‌ها آورده شده است:

اولین مثال از سنتز انانتیوگزین β -آمینو اسیدها با استفاده از بورانولات‌های کایرال در سال ۱۹۹۱ گزارش شده است (شمای ۱-۵۰) [۶۷].



(شمای ۱-۵۰) سنتز β -آمینو کتون با استفاده از بور انولات

واکنش سه جزئی مانیک با استفاده از پتاسیم اورگانو تری فلوئورو بورات‌ها (آریل، وینیل و آلیل) با کاتالیزگراسید لوئیس گزارش شده است. این واکنش به نوع حلال، اسید لوئیس استفاده شده و دمای واکنش وابسته است (شمای ۱-۵۱) [۶۸].

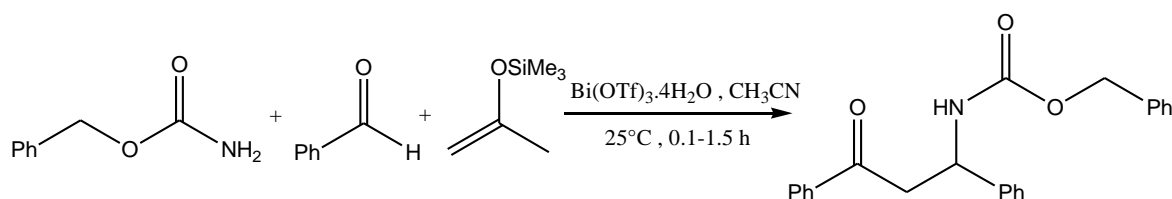


(شمای ۱-۵۱) پتاسیم ارگانو تری فلئوئورو بورات به عنوان هسته دوست در واکنش مانیک

۴- سیلیل انول اترها:

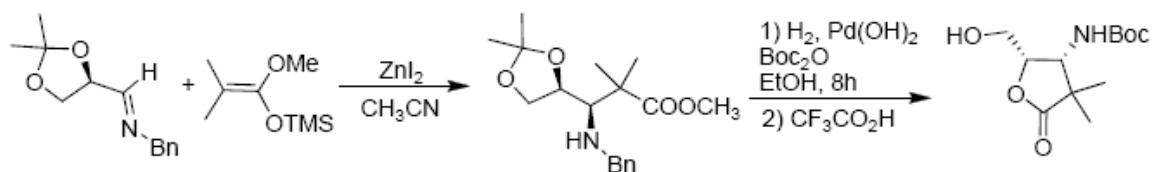
خاصیت هسته دوستی سیلیل انول اترها باعث شده است که از آنها برای به دست آوردن بازهای مانیک که به روش کلاسیک قابل تهیه نیست استفاده کرد. این روش از فضاگزینی و ناحیه‌گزینی خوبی برخوردار است. در ادامه چند مثال از واکنش مانیک با سیلیل انول اترها با کاتالیزگرهای مختلف آورده شده است.

برای افزایش سیلیل انول اترها به آریل ایمین‌ها طی یک واکنش سه جزئی می‌توان از کاتالیزگر $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ استفاده کرد. از مزایای این روش شرایط ملایم واکنش و تشکیل نشدن محصول جانبی است. در واکنش مانیک به علت شرایط سخت و زمان طولانی امکان واکنش جانبی ناخواسته وجود دارد که در اینجا اتفاق نمی‌افتد (شمای ۱-۵۲) [۶۹].



(شمای ۱-۵۲) واکنش مانیک سیلیل انول اتر با کاتالیزگر $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

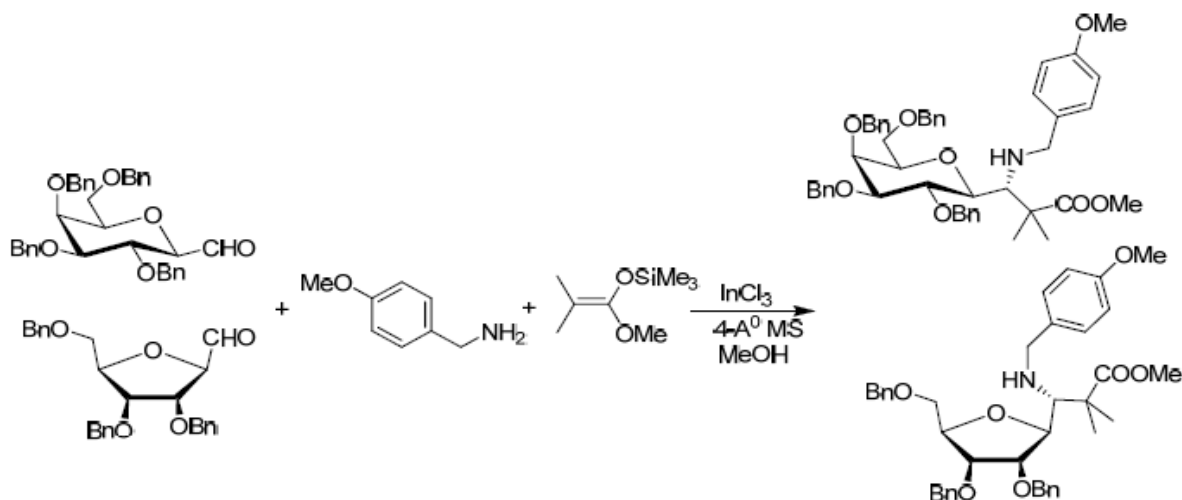
واکنش مانیک نامتقارن ایمین کایرال با -O- متیل -O- تری متیل سیلیل دی متیل کتون استال در حضور اسید لوئیس ZnI_2 در حلال استونیتریل در دمای ۲۰ درجه گزارش شده است. که محصول واکنش مانیک طی مراحل طی به لاکتون شناخته شده تبدیل شده است (شمای ۱-۵۳) [۷۰].



(شمای ۱-۵۳) واکنش مانیکس -O- متیل -O- تری متیل سیلیل دی متیل کتون استال با کاتالیزگر ZnI_2

واکنش مانیکس سه جزئی مشابه با استفاده از $InCl_3$ به عنوان کاتالیزگر بین فرمیل C- گلیکوزید، پارا متوکسی بنزیل آمین و کتون سیلیل استال انجام شده و β - آمینو اسیدهای C- گالاکتوزیل و C- ریوزیل تهیه شده است. واکنش خیلی فضاگزين بوده و فقط یک محصول با راندمان بالا به دست می آید (شمای

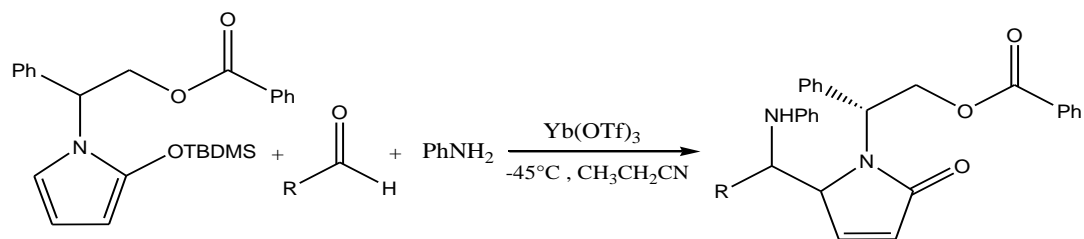
۱-۵۴) [۷۱].



(شمای ۱-۵۴) سنتز β - آمینو اسیدهای C- گالاکتوزیل و C- ریوزیل

واکنش مانیکس سیلوکسی پیروول کایرال با کاتالیزگر $Yb(OTf)_3$ گزارش شده است. این واکنش به

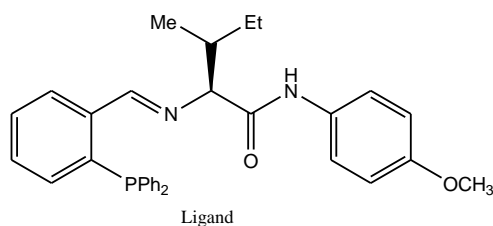
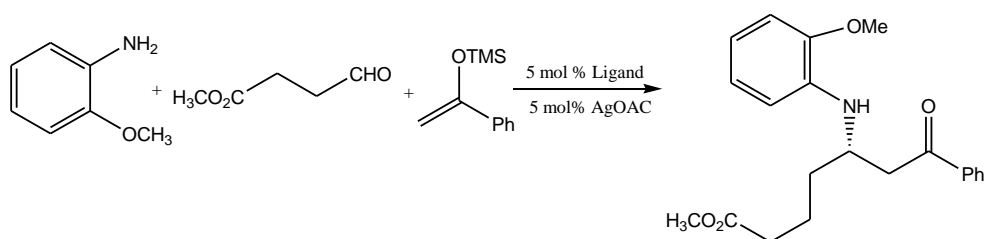
آلدهیدهای آروماتیک و آلیفاتیک جواب می دهد (شمای ۱-۵۵) [۷۲].



(شمای ۱-۵۵) واکنش مانیخ سیلیل انول اتر با کاتالیزگر $\text{Yb}(\text{Otf})_3$

واکنش مانیخ سیلیل انول اترها با آریل، آلکیل و آلکیلها در حضور یون نقره (I) گزارش شده است

(شمای ۱-۵۶)[۷۳].



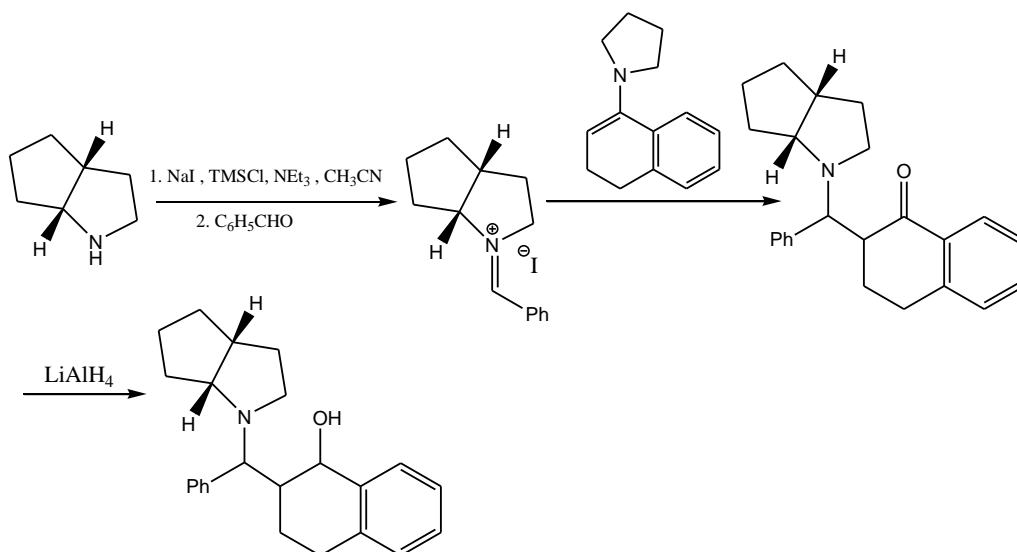
(شمای ۱-۵۶) واکنش مانیخ سیلیل انول اتر با کاتالیزگر کمپلکس نقره (I)

۵- انامینها:

انامینها را می توان در محیط تهیه و استفاده کرد. β -آمینو کتونها از طریق واکنش مانیخ انامین بدون

استفاده از کاتالیزگر به طور دیاستریوگزین سنتز شده و با استفاده از واکنش های بعدی به انانتیومر خالص

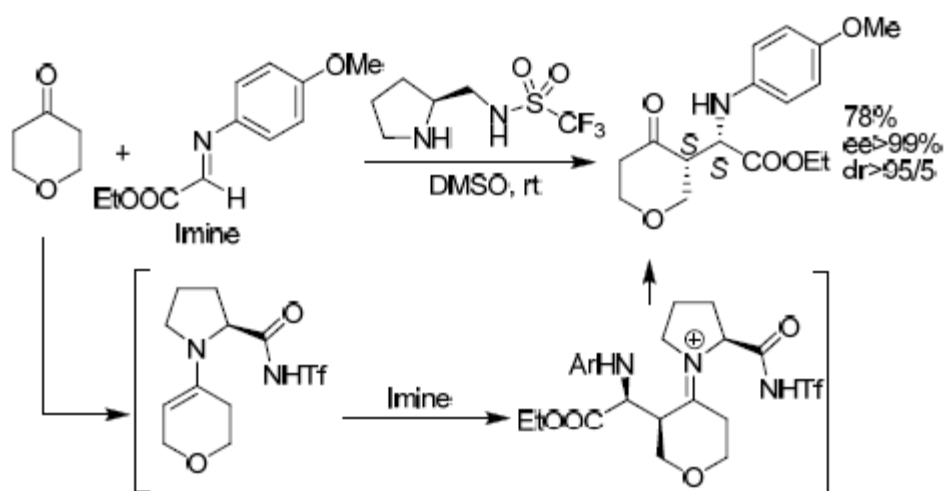
۳،۱-آمینو الکلها با دیاستریوگزینی بالا تبدیل شده است (شمای ۱-۵۷)[۷۴].



(شمای ۱-۵۷) واکنش مانیخ انامین تترالون با نمک ایمینیم کایرال تهیه شده در محیط

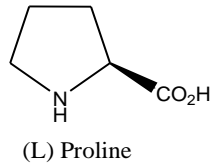
واکنش مانیخ بین کتون‌ها و α -آمینو استرها با استفاده از کاتالیزگر پیرولیدین سولفونامید کایرال گزارش شده است که منجر به تهیه α -آمینو اسیدها با ناحیه گزینی، انانتیوگزینی و دیاستریوگزینی بالا می‌گردد (شمای ۱-۵۸). همان‌طور که نشان داده شده است حدواسط این واکنش انامین کایرال می‌باشد

[۷۵].

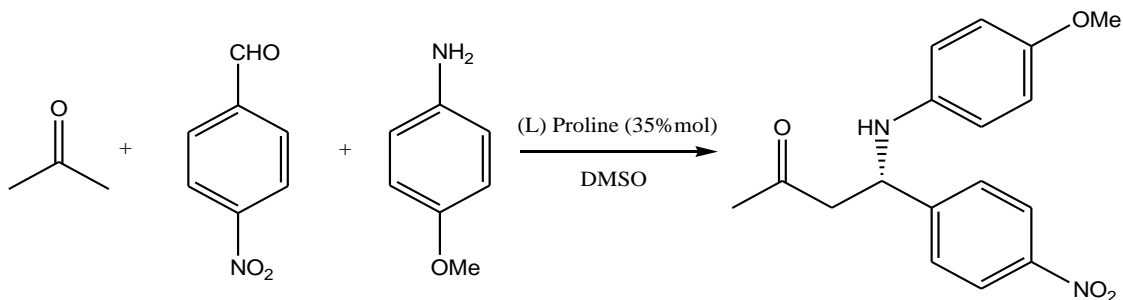


(شمای ۱-۵۸) واکنش مانیخ انامین با استفاده از پیرولیدین سولفونامید کایرال

آمینواسیدهای کایرال هم می‌توانند به عنوان کاتالیزگر واکنش‌های مانیک مورد استفاده قرار گیرند. L-Proline یکی از این آمینو اسیدها است که با کتون انامین تشکیل می‌دهد.



مخلوط واکنش ۳۵٪ پرولین، پارانیتر و بنز آلدهید و پارا متوکسی آنیلین در استون/دی متیل سولفوکسید به مدت ۱۲ ساعت، محصول مانیک مورد نظر را با راندمان ۵۰٪ و انانتیوگزینی ۹۴٪ ایجاد می‌کند (شمای ۱-۵۹) [۷۶].



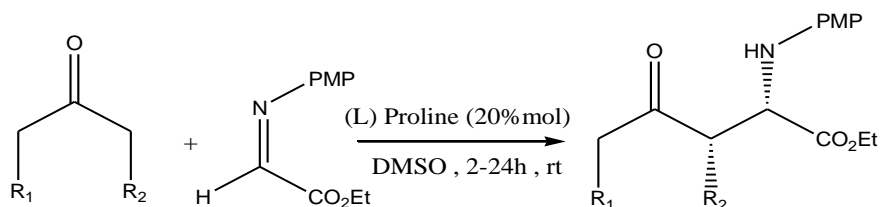
(شمای ۱-۵۹) واکنش مانیک در حضور پرولین

این واکنش مزایای زیادی دارد:

- ۱- انانتیوگزینی و راندمان بالا است.
- ۲- نیاز به انولات یا ایمین از پیش ساخته شده نیست.
- ۳- از آلدهیدهای آلیفاتیک می‌توان در واکنش استفاده کرد.
- ۴- پرولین یک کاتالیزگر کایرال، ارزان و در هر دو شکل انانتیومری در دسترس است و می‌توان آن را از مخلوط واکنش جدا کرد.

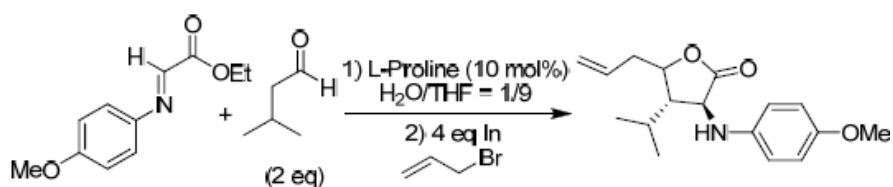
واکنش‌های مانیک با کاتالیزگر پرولین، یک استراتژی مناسب برای تهیه α -آمینو اسیدهای استخلاف‌دار می‌باشد. به طور مثال، α -ایمینو اتیل گلی اکسیلات محافظت شده به صورت N-PMP، با

کتون‌های مختلف واکنش داده و محصولات با راندمان ۷۵-۸۵ درصد و انانتیوگزینی ۹۹-۹۵ درصد تهیه شده‌اند (شمای ۱-۶۰) [۷۷].



(شمای ۱-۶۰) سنتز α -آمینواسیدهای استخلاف‌دار از طریق واکنش مانیک در حضور کاتالیزگر پرولین

واکنش مانیک با کاتالیزگرهای آلی در آب توسط باراباس و همکارانش گزارش شده است، که L-پرولین با دیاستریوگزینی و انانتیوگزینی بالا تهیه مشتقات α -آمینو اسیدهای دارای استخلاف فرمیل در موقعیت β را با آب کاتالیز کرده است. همچنین با استفاده از این روش مشتق‌های α -آمینواسیدهای حلقوی جدید دارای استخلاف آلیل در موقعیت γ با انانتیوگزینی بالا بصورت تک‌ظرفی سنتز شده است (شمای ۱-۶۱) [۷۸].



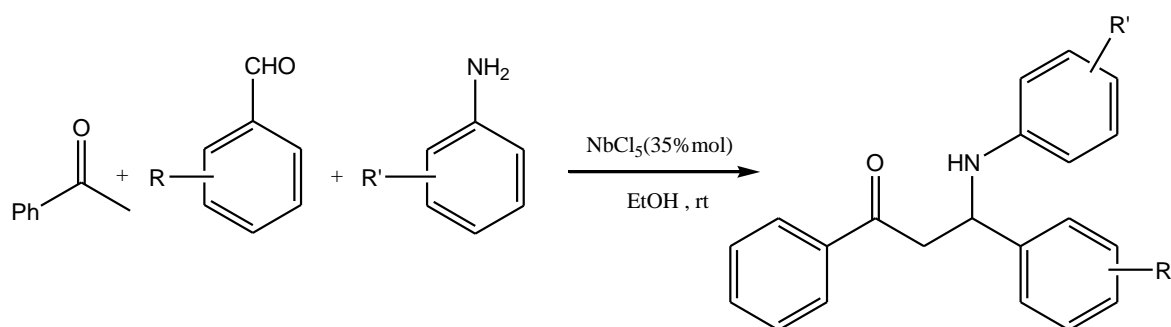
(شمای ۱-۶۱) سنتز α -آمینولاکتون از طریق واکنش مانیک با کاتالیزگر پرولین

به طور کلی زمان طولانی واکنش مانیک، شرایط سخت آن و جداسازی مشکل محصولات، کاربرد آن را برای سنتز مولکول‌های پیچیده محدود می‌کند. یافتن روشی که آسان، مؤثر و دوستدار طبیعت باشد، اهمیت زیادی دارد و تحقیقات گسترده در این زمینه شده است. در ادامه مثال‌هایی از واکنش‌های مانیک آورده شده است.

۱-۲-۲- مطالعات مروری :

۱-۲-۲-۱ واکنش مانیک با کتون‌های آروماتیک:

واکنش بین بنزالدهید، آنیلین و استوفنون در حضور کاتالیزگر $NbCl_5$ در دمای اتاق و در حلال اتانول با بازدهی بسیار مناسب انجام شده است (شمای ۱-۶۲) [۷۹].



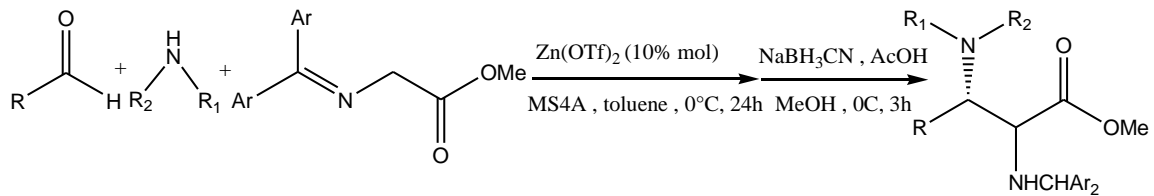
(شمای ۱-۶۲) واکنش مانیک در حضور $NbCl_5$

۱-۲-۲-۲- آمینو متیل دار کردن استرها:

استرها را نمی‌توان به راحتی آمینو متیل دار کرد، چون نسبت به کتون‌ها غیرفعال‌تر هستند. برای حل این مشکل راه‌حلی پیشنهاد شده است. اغلب آنها بر به کاربردن ایمین‌های پیش آماده یا نمک‌های ایمین و انولات‌های پیش آماده نظیر سیلیل انول‌اترها و سیلیل کتون‌استال‌ها، که نسبت به ترکیبات کربونیلی اولیه واکنش‌پذیرتر هستند تکیه کرده‌اند. اگرچه این روش مناسب است اما معایبی چون جداسازی و خالص‌سازی ایمین و انولات دارد. روش دیگر استفاده از کاتالیزگر فلزی و آلی مانند اسیدهای لوئیس است.

هم‌چنین واکنش مانیک مشتق استر گلیسین را در حضور روی تریفلات و غربال‌های مولکولی به صورت

مطلوبی انجام دادند (شمای ۱-۶۳) [۸۰]:



(شمای ۱-۶۳) واکنش مانیک استرها

۱-۲-۲-۳- سنتز ترکیب‌های β -آمینو کربونیل در حضور کاتالیزگر CAN:

حلال‌های آلی یک محیط همگن را برای برهم‌کنش‌های مولکولی پدیده می‌آورند و واکنش را تا کامل شدن پیش می‌برند اما اغلب خطرناک هستند. استفاده از آب به عنوان حلال مناسب‌تر است اما به خاطر خصلت آبگریزی واکنشگرها استفاده از آن محدودیت دارد.

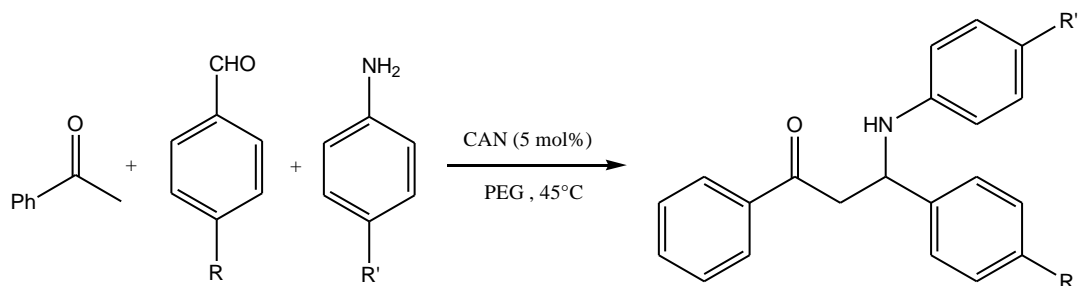
در این پژوهش از PEG^۱ به عنوان محیط واکنش استفاده شده است. واکنش سه جزئی بین استوفنون،

آلدهیدها و آمین‌های مختلف آروماتیک در حضور CAN انجام شد (شمای ۱-۶۴) [۸۱].

اثر دما در این واکنش بررسی شده است. با افزایش دما واکنش سریعتر رخ می‌دهد اما راندمان واکنش در

دمای بالا کاهش می‌یابد، زیرا بازهای مانیک در دمای زیاد ناپایدار هستند. همچنین آلدهید به عنوان یکی

از واکنشگرها در دمای زیاد در حضور CAN اکسید می‌شود.



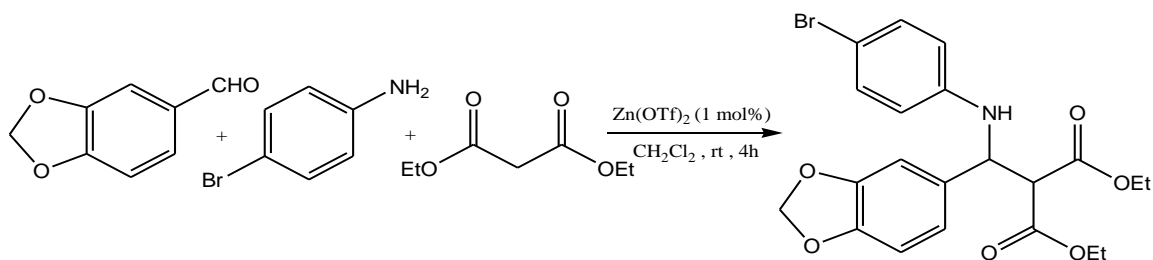
^۱ Poly ethylene glycol

(شماى ۱-۶۴) واکنش مانیخ در حضور کاتالیزگر CAN

۱-۲-۲-۴- استفاده از β -دی کربونیل به عنوان هسته دوست در واکنش مانیخ:

واکنش سه جزئی مانیخ بین آلدهیدهای آروماتیک و آمین‌های آروماتیک با دی اتیل مالونات در حضور

کاتالیزگر $Zn(OTf)_2$ انجام شده و β -آمینو استر با راندمان خوبی تهیه شده است (شماى ۱-۶۵)[۸۲].



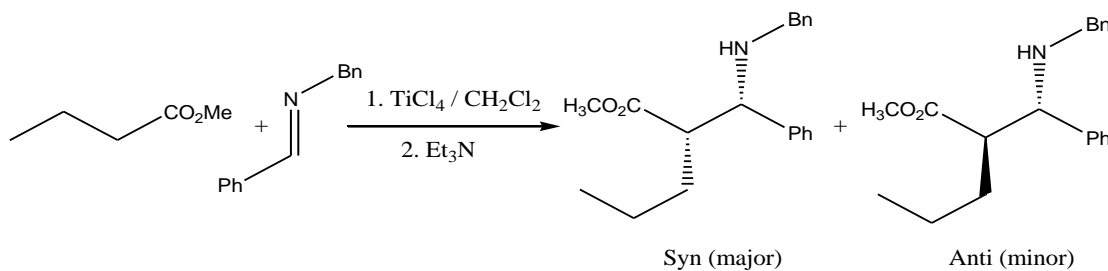
(شماى ۱-۶۵) واکنش مانیخ با دی اتیل مالونات

۱-۲-۲-۵- واکنش مانیخ کاتالیز شده با $TiCl_4$ با فضاگزینی سین:

محصول واکنش بنزآلدهید، ایمین و استر در حضور $TiCl_4/Et_3N$ سین- β -آمینو استر با راندمان زیاد

است. این واکنش ارزش زیادی دارد چون محصول آنتی در اغلب واکنش‌های مانیخ، محصول غالب

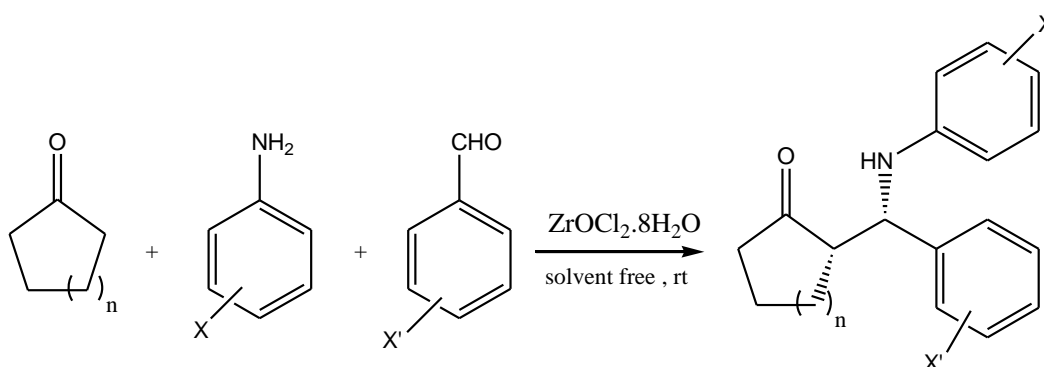
است (شماى ۱-۶۶)[۸۳].



(شماى ۱-۶۶) واکنش مانیخ با فضاگزینی سین

۱-۲-۲-۶- واکنش مانیخ با کتون حلقوی در حضور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$:

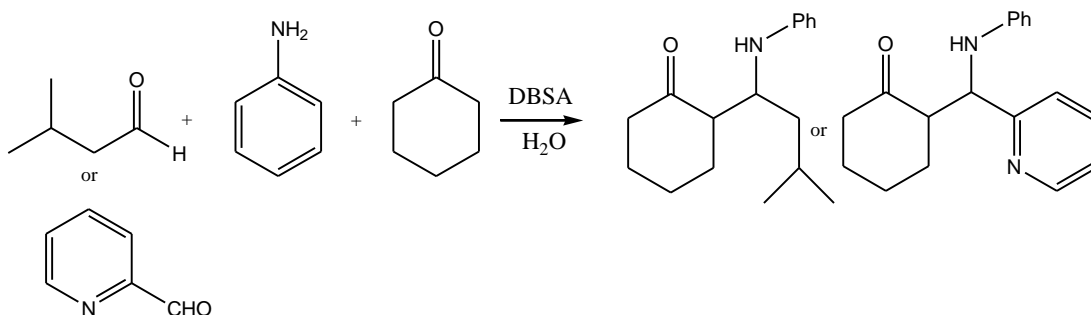
این واکنش در شرایط بدون حلال و با استفاده از کاتالیزگر $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ انجام شده است. در این پژوهش از مشتق‌های آنیلین، بنزالدهیدهای خطی و کتون‌های خطی و حلقوی استفاده گردید. بر طبق گزارش منتشر شده، واکنش مانیک در زمان کوتاه و دمای اتاق با راندمان بالا انجام شده است. مزیت مهم این کار نسبت به کارهای مشابه استفاده از کاتالیزگر غیرکایرال برای سنتز فضا گزین β -آمینو کتون‌ها است (شمای ۱-۶۷) [۸۴].



(شمای ۱-۶۷) واکنش مانیک با کتون حلقوی در حضور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$

۱-۲-۲-۷- واکنش مانیک در حضور DBSA^۱:

در این گزارش واکنش بین آلدهیدها، آمین‌ها و کتون‌ها با استفاده از DBSA به عنوان کاتالیزگر در حلال آب بررسی شده است. آلدهیدهای آلیفاتیک، آروماتیک و هتروآروماتیک قابل استفاده در این واکنش می‌باشند (شمای ۱-۶۸) [۸۵].

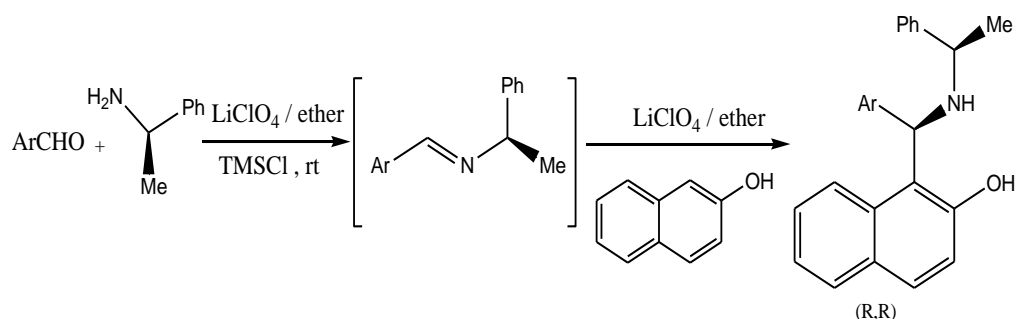


^۱Dodecylbenzenesulfonic acid

(شمای ۱-۶۸) واکنش مانیخ در حضور DBSA

۱-۲-۲-۸- واکنش سه جزئی مانیخ با هسته دوست فنولی:

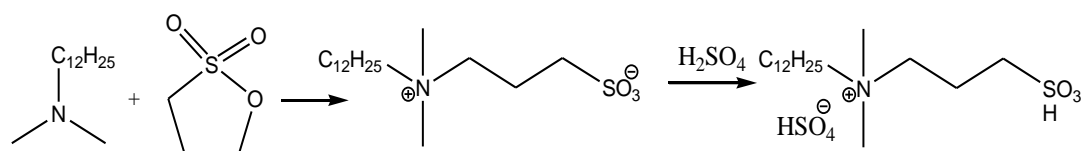
هسته دوست در واکنش مانیخ می‌تواند حلقه فنولی باشد. تشکیل پیوند جدید ناحیه گزین بوده و از سمت کربن با اسیدیته زیاد تشکیل می‌شود. در این گزارش واکنش بین نفتول و ایمین‌های تهیه شده در محیط با استفاده از $\text{LiClO}_4/\text{Et}_2\text{O}$ در دمای محیط گزارش شده که منجر به تهیه نفتول‌های آمینو آلکیل شده با راندمان و دیاستریوگزینی بالا شده است (شمای ۱-۶۹) [۸۶].



(شمای ۱-۶۹) واکنش مانیخ β -نفتول با کاتالیزگر $\text{LiClO}_4/\text{Et}_2\text{O}$

۱-۲-۲-۹- مایع یونی به عنوان کاتالیزگر در واکنش مانیخ:

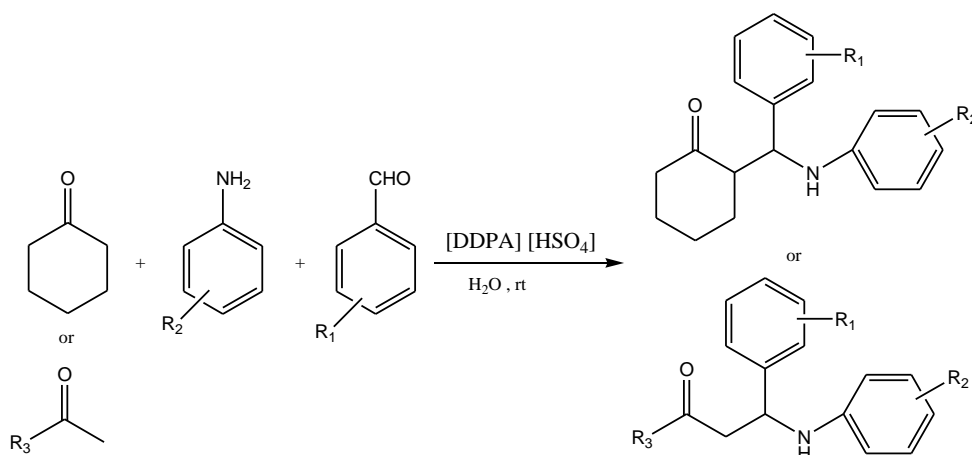
مایعات یونی که خصلت اسیدی دارند می‌توانند در واکنش مانیخ به عنوان کاتالیزگر مورد استفاده قرار گیرند. مایع یونی که در اینجا استفاده شده، دارای کاتیون دی متیل دودسیل آمونیوم پروپان سولفونیک اسید [DDPA]^۱ است که به دلیل داشتن گروه $-\text{SO}_3\text{H}$ اسیدی بوده و به روش زیر تهیه می‌شود (شمای ۱-۷۰):



^۱ N,N-Dimethyl-N-dodecylammonium propane sulfonic Acid

(شماى ۱-۷۰) تهیه مایع یونی [DDPA][H₂SO₄]

یک کاتالیزگر هتروژن است که در آب و حلال‌های قطبی مانند متانول، اتانول و استون حلالیت خوبی دارد ولی در حلال‌های غیرقطبی مانند آلکان‌ها و هیدروکربن‌های آروماتیک محلول نیست. واکنش در دمای اتاق و در آب انجام می‌شود (شماى ۱-۷۱) [۸۷].



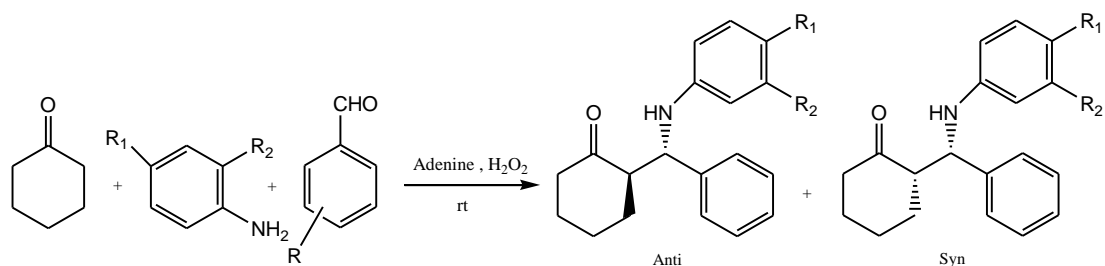
(شماى ۱-۷۱) مایع یونی به عنوان کاتالیزگر در واکنش مانیخ

آلدهیدها و آمین‌های آروماتیک با استخلاف‌های کشنده به خوبی در این واکنش شرکت می‌کنند در مورد سیکلوهگزانون نسبت آنتی به سین ۱:۱ است. بعد از واکنش محصول را از طریق فیلتر کردن می‌توان از کاتالیزگر جدا کرده و کاتالیزگر را بدون کاهش راندمان و سرعت واکنش تا ۶ بار مورد استفاده قرار داد.

۱-۲-۲-۱- استفاده از اورگانوکاتالیزگرها در واکنش مانیخ:

اورگانوکاتالیزگرها می‌توانند واکنش‌های مانیخ را به خوبی انجام دهند. آدنین با داشتن یک آمین نوع اول در ساختار خود می‌تواند در واکنش سه جزئی مانیخ به عنوان کاتالیزگر عمل کند. این آمین با سیکلوهگزانون یک انامین تشکیل می‌دهد که می‌تواند به راحتی به پذیرنده مانیخ (ایمین حاصل از

واکنش آلدهید و آمین) حمله کند. واکنش در مخلوط اتانول/آب به نسبت ۱:۴ و با افزایش $40 \mu\text{l}$ از هیدروژن پراکسید ۳۰٪ انجام می‌شود. در واقع H_2O_2 نسبت‌های دیاستریومری را بهبود می‌بخشد (شمای ۱-۷۲) [۸۸].



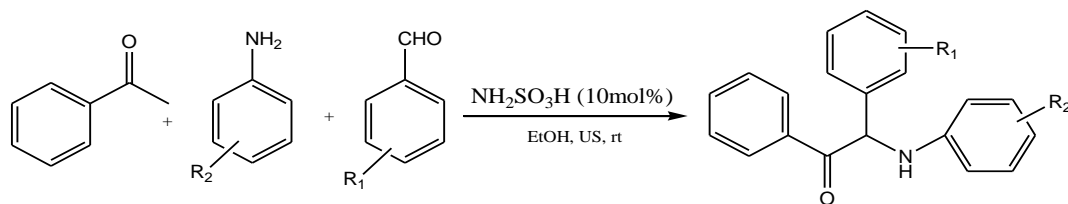
(شمای ۱-۷۲) واکنش مانیخ با آدنین

در صورتی که استخلاف‌های الکترون کشنده در آمین داشته باشیم، محصول غالب سین است و استخلاف الکترون دهنده بیشتر محصول آنتی می‌دهد. برای آلدهید در هر دو حالت استخلاف دهنده یا کشنده راندمان بالا است. واکنش شیمی‌گزینی خوبی دارد و محصول حاصل از تراکم آلدولی دیده نمی‌شود.

۱-۲-۲-۱۱- واکنش سه جزئی مانیخ در حضور سولفامیک اسید و تحت امواج فراصوت:

در این پروژه از سولفامیک اسید (SA) ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) استفاده شده که یک کریستال خشک، غیرفرار، غیرخورنده با پایداری فیزیکی بالا است. واکنش با حلال اتانول و تحت امواج فرا صوت در دمای اتاق صورت می‌گیرد. آلدهیدها و آمین‌های مختلف با استوفنون آزمایش شد، در حضور $10 \text{ mol} \%$ از SA محصولات با راندمان بالا تولید گردید.

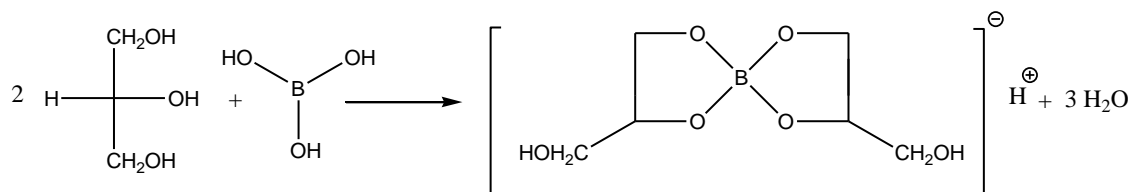
البته آمین‌های با استخلاف اورتو به دلیل ممانعت فضایی بازده کمی دارند (شمای ۱-۷۳) [۸۹].



(شماى ۱-۷۳) واکنش مانیخ در حضور سولفانیک اسید

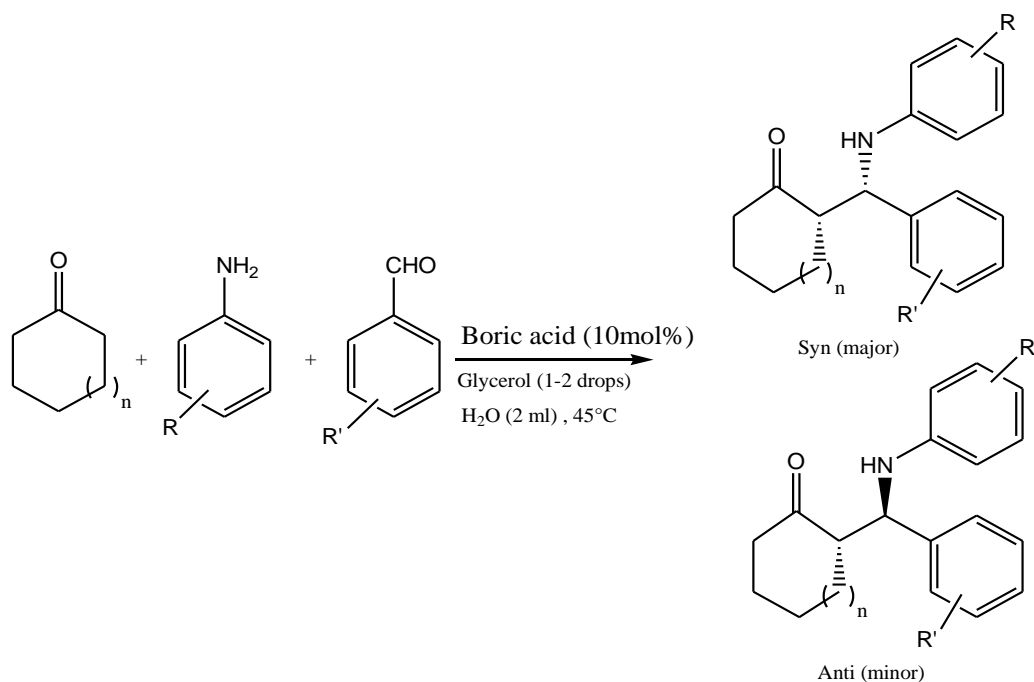
۱-۲-۲-۱۲- واکنش مانیخ در حضور بوریک اسید و گلیسرول با فضاگزینی سین:

در سال‌های اخیر استفاده از آب به عنوان محیط واکنش‌های آلی به یک مسئله مهم تبدیل شده است. این موضوع هم از نظر سنتزی و هم آلودگی‌های محیطی اهمیت دارد. همچنین آب دارای خواص منحصر به فرد، غیر سمی و ارزان است. قابل اشتعال و خطرناک نیست، لذا آن را به یک محیط خوب برای واکنش‌های شیمیایی تبدیل کرده است. در این پژوهش روشی مؤثر برای انجام واکنش مانیخ آلدهیدها، آمین‌های آروماتیک و سیکلوکتون‌ها تحت شرایط ملایم با استفاده از بوریک اسید و گلیسرول با فضاگزینی سین گزارش شده است. معمولاً در واکنش مانیخ با دیاستریوگزینی بالا محصول آنتی ارجح است، بنابراین یافتن روشی برای سنتز محصول سین به عنوان محصول اصلی می‌تواند بسیار مفید باشد. اگرچه بوریک اسید یک اسید ضعیف است اما کمپلکس آن با ترکیبات پلی هیدروکسی مانند گلیسرول به خاطر تشکیل کی‌لیت و آزاد سازی H^+ در محیط آبی اسیدیته آن را بیشتر می‌کند و راندمان و دیاستریوگزینی را افزایش می‌دهد (شماى ۱-۷۴) [۹۰].



(شماى ۱-۷۴) تشکیل کمپلکس بور در آب

این واکنش بین آمین‌ها، آلدهیدهای آروماتیک و کتون‌های حلقوی انجام شده است (شماى ۱-۷۵).



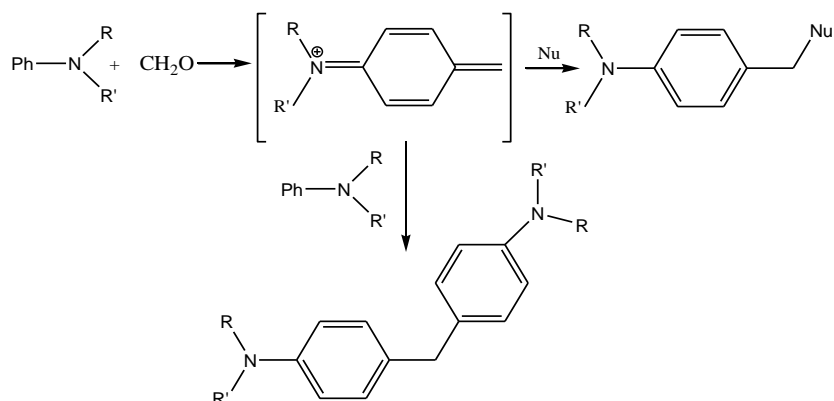
(شمای ۱-۷۵) واکنش مانیک با کاتالیزگر بوریک اسید و گلیسرول

راندمان با سیکلو هگزانون از سیکلوپنتانون بیشتر بود چون سیکلوپنتانون خیلی واکنش پذیر است و محصول آلدول می دهد. با توجه به واکنش پذیری کم استوفنون، واکنش با این کتون به خوبی انجام نمی شود. محصول سین و آنتی را می توان با ستون کروماتوگرافی از هم جدا نمود.

۱-۲-۲-۱۳- واکنش مانیک غیر معمول با آمین های آروماتیک نوع سوم:

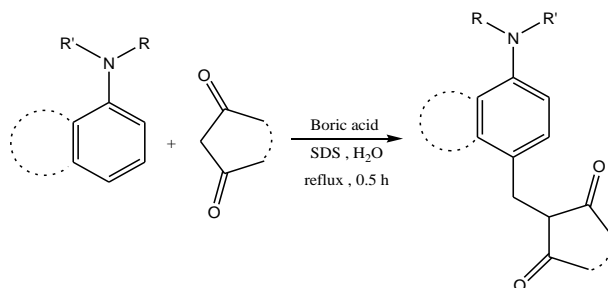
در واکنش های مانیک معمولاً از آمین های نوع سوم استفاده نمی شود، زیرا نمک ایمینیوم تشکیل نمی دهند. ولی در اینجا یک واکنش مانیک غیر معمول با آمین های آروماتیک نوع سوم و فرمالدهید با بوریک اسید

گزارش شده است (شمای ۱-۷۶) [۹۱].



(شمای ۱-۷۶) واکنش مانیخ غیر معمول با آمین‌های آروماتیک نوع سوم

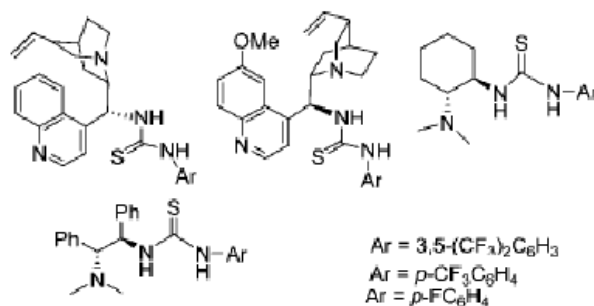
واکنش در محیط آبی و در حضور ۲۰ mol% بوریک اسید و سدیم دودسیل سولفات (SDS) به عنوان مایسل انجام می‌شود. این واکنش را با ۳،۱-دی کربونیل‌های حلقوی و غیر حلقوی نیز انجام شده است. با دی کربونیل غیر حلقوی مقدار کمی از دایمر تولید شد اما با کتون حلقوی فقط محصول اصلی بدست می‌آید (شمای ۱-۷۷).



(شمای ۱-۷۷) واکنش مانیخ آمین نوع سوم با بوریک اسید

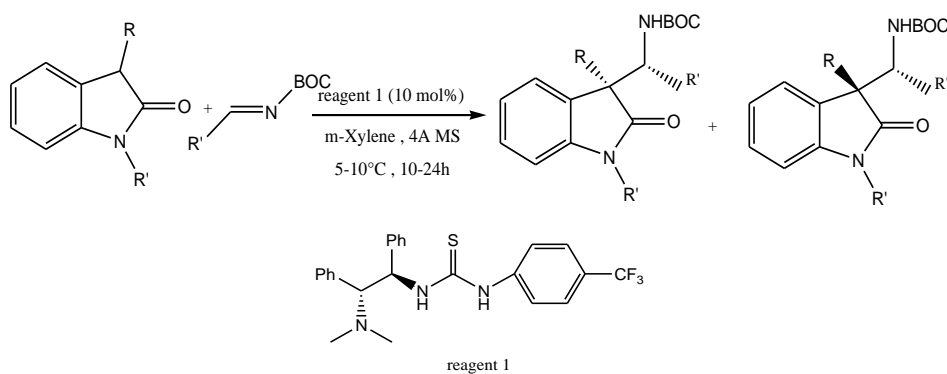
۱-۲-۲-۱- واکنش مانیخ اکسیندول با استفاده از اورگانوکاتالیزگرها:

در این گزارش از اورگانوکاتالیزگرهایی که دارای گروه‌های تیواوره و آمین نوع ۳ هستند برای واکنش مانیخ استفاده شده است. نمونه ای از این اورگانوکاتالیزگرها در شکل ۱-۱ نشان داده شده است.



شکل ۱-۱) نمونه‌ای از اورگانوکاتالیزورها

واکنش مانیک بین اکسیندول‌هایی که در موقعیت ۳ استخلاف دارند و BOC-N-ایمین‌ها نیز انجام شده است و در اکثر موارد محصول با دیاستریوگیزی بالا ایجاد می‌شود (شمای ۱-۷۸)[۹۲].



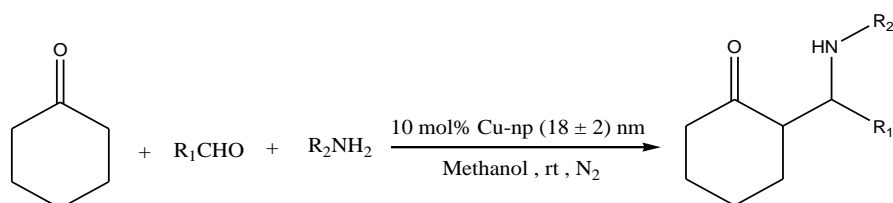
شمای ۱-۷۸) واکنش مانیک اکسیندول

۱-۲-۲-۱۵- واکنش مانیک با نانو ذره‌ی مس:

نانو ذرات فلزات نسبت سطح به حجم زیاد دارند که باعث می‌شود سایت‌های فعال در واحد سطح آنها نسبت به کاتالیزگر استاندارد زیادتر باشد. نانو ذره مس ارزان و ساخت آن آسان است شرایط واکنش آن ملایم و راندمان محصول‌ها در مقایسه با کاتالیزگرهای معمول بالا می‌باشد.

نانو ذره Cu در مقایسه با کاتالیزگر مس مزیت‌هایی از قبیل قابل بازیافت را دارد. در ابتدا اثر کاتالیزگری Ni، Au، Cu نانو در یک واکنش نمونه از آنیلین، بنزالدهید و استوفنون مقایسه شده که Cu از بقیه مؤثرتر است. واکنش برای آلدییدها و آمین‌های آروماتیک مختلف با گروه‌های الکترون کشنده و الکترون

دهنده و سیکلوهگزانون در حضور ۱۰٪ مول Cu انجام شده است. استخلاف‌های اورتو بر روی آنیلین به دلیل ممانعت فضایی سبب می‌شود که واکنش انجام نمی‌شود. گروه‌های الکترون‌دهنده باعث افزایش راندمان واکنش می‌شوند و گروه‌های الکترون‌کشنده راندمان را کاهش می‌دهند. آلدئید آلیفاتیک به دلیل تشکیل انامین، محصول مورد نظر را نمی‌دهد (شمای ۱-۷۹) [۹۳].

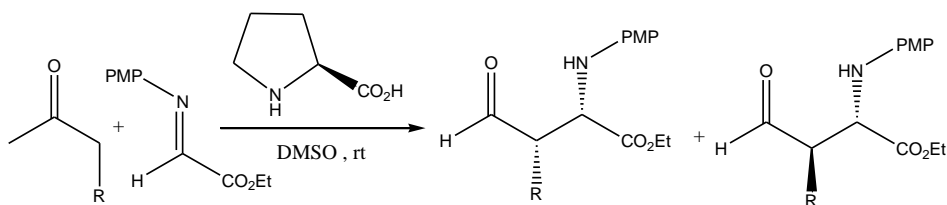


(شمای ۱-۷۹) واکنش مانیک با نانو ذره‌ی مس

در این گزارش واکنش در آب به عنوان حلال انجام گرفته و نانو ذره‌ی Cu در آب به CuO اکسید می‌شود و قابل بازیافت نیست، ولی در حلال متانول مشکلی از این نظر پیش نمی‌آید. کاتالیزگر را می‌توان ۳ بار بازیافت کرد. بعد از ۳ بار احتمالاً اندازه ذرات بزرگتر شده و فعالیت آن کاهش می‌یابد.

۱-۲-۲-۱۶- واکنش مانیک با کاتالیزگر پی‌کولیک اسید^۱:

در این گزارش واکنش مانیک را در حضور یکی از انانتیومرهای پی‌کولیک اسید انجام شده است (شمای ۱-۸۰) [۹۴].



(شمای ۱-۸۰) واکنش مانیک در حضور پی‌کولیک اسید

^۱ Pipecolic acid

نسبت syn به anti بین ۱/۴ تا ۲ برابر می‌باشد.

۱-۲-۲-۱۷- سنتز β - آمینو کتون‌ها با استفاده از هتروپلی استرها:

هتروپلی استرها به عنوان کاتالیزگر مانیخ در آب فعالیت خوبی از خود نشان می‌دهند و از نظر صنعتی نیز ایده‌آل هستند. اثر کاتالیزگری HPAs در حلال‌های آلی دیگر بررسی شده است که واکنش‌پذیری آنها نسبت به آب کمتر می‌باشد. افزایش سورفکتانت‌هایی مانند SDS^۱ و CTAB^۲ مؤثر نبوده و دیاستریوگزینی را تغییر نمی‌دهد. واکنش مدل سیکلوهگزانون، آنیلین و پارا- کلروبنزآلدهید در حضور دو هتروپلی اسید H₃PMO₁₂O₄₀ و H₃PW₁₂O₄₀ نتیجه مشابهی را نشان می‌دهند. همچنین آلدئیدها و آمین‌های مختلف در حضور هر دو کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفته است و راندمان‌های قابل قبولی دارند. با توجه به راندمان بالا، واکنش برای کتون‌های غیرحلقوی مانند استوفنون و ۲- بوتانول نیز انجام شده است. این کتون‌ها در مقایسه با کتون‌های حلقوی واکنش‌پذیری کمتر دارند و به مقدار بیشتری کاتالیزگر برای انجام واکنش نیاز دارند.

به طور کلی محصول آنتی ارجح است. شیمی‌گزینی واکنش خوب است و محصول آلدولی تولید نمی‌گردد، ولی کاتالیزگر قابل بازیافت نمی‌باشد [۹۵].

۱-۲-۲-۱۸- آلکین‌های انتهایی به عنوان هسته دوست در واکنش مانیخ:

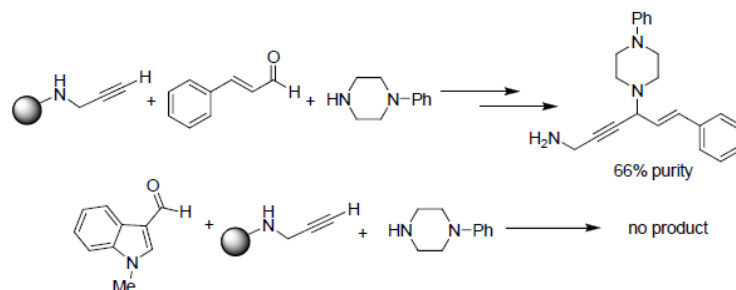
واکنش مانیخ بین آمین‌های نوع دوم، آلدئیدها و آلکین‌های انتهایی در فاز جامد بررسی شده است که آلدئیدهای آلیفاتیک آروماتیک و هترو آروماتیک در این واکنش‌ها به خوبی شرکت می‌کنند. از مزایای این روش به دست آمدن محصولات با خلوص بسیار بالا است. یکی از معایب این واکنش این است که

¹ Sodium dodecyl sulfate

² Cetyltrimethylammonium bromide

بنزآلدهید و هتروآروماتیک‌هایی که دارای گروه‌های الکترون دهنده هستند، در این واکنش بازده مناسبی

ندارند (شمای ۱-۸۱) [۹۶].



شمای (۱-۸۱) واکنش مانیک آلکین‌های انتهایی در فاز جامد

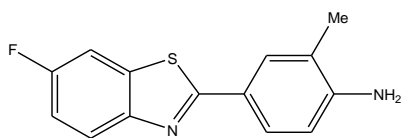
۳-۱- ترکیبات بنزوتیازول:

۳-۱-۱- مقدمه:

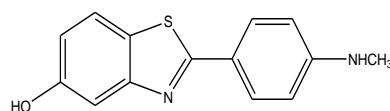
بنزوتیازول ماده‌ای بیرنگ با دمای ذوب ۲ درجه سانتی‌گراد و دمای جوش ۲۲۷-۲۲۸ درجه سانتی‌گراد است. دانسیته آن در دمای ۲۵ درجه $1/238 \text{ g/ml}$ است و در دسته ترکیبات آلی هتروسیکل قرار می‌گیرد. از بنزوتیازول به عنوان ماده اولیه برای سنتز ترکیب‌های فعال زیستی استفاده می‌شود و کاربردهای بیولوژیکی و پزشکی این ماده و مشتقاتش تلاش‌های زیادی را برای یافتن روش‌های نوین سنتز این دسته از مواد سبب شده است [۹۷].

به طور کلی ترکیب‌های ۲- آریل بنزوتیازول به عنوان آنتی‌تومور جدید شناخته شده است. برای مثال در شکل (۳-۱) ترکیب ۱ خاصیت دارویی داشته و به عنوان ضدسرطان شناخته شده است. همچنین مشتق‌های متیله شده با گروه‌های هیدروکسیل بنزوتیازول مانند ترکیب ۲ و مشتق‌های دارای فلئور بنزوتیازول خاصیت ضد آلزایمر دارند [۹۸].

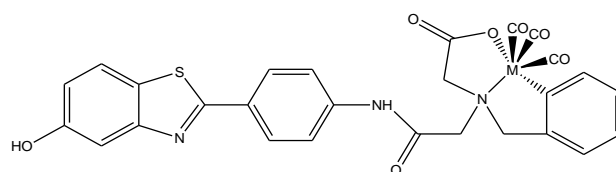
اخیراً ترکیب ۳ به عنوان یک آنتی‌باکتریال و ضد انگل شناسایی شده است [۹۹].



۱



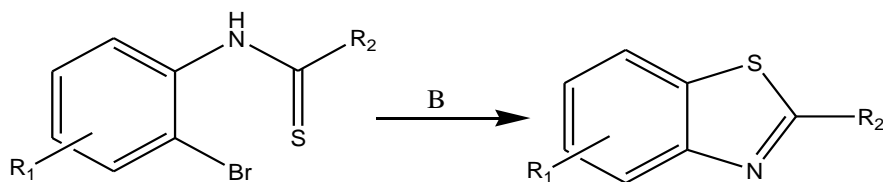
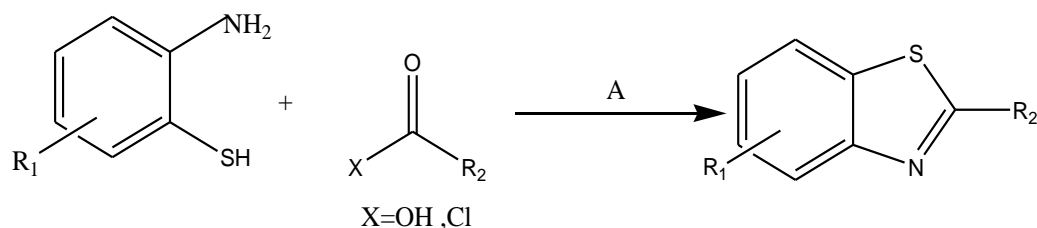
۲



۳

(شکل ۱-۲) برخی مشتقات بنزوتیازول با خواص دارویی ویژه

دو روش اصلی برای سنتز بنزوتیازول وجود دارد که در شمای ۱-۸۲ نشان داده شده است. روش اول شامل واکنش مستقیم ۲-آمینوتیوفنول با آلدهیدها، کربوکسیلیک اسیدها، نیتریل‌ها و آسیل کلریدها است (مسیر A). روش دوم از تراکم تیوآنیلیدها به وسیله کاتالیزور مس و یا پالادیوم حاصل می‌شود (مسیر B) [۱۰۰].



(شمای ۱-۸۲) روش‌های کلی سنتز بنزوتیازول

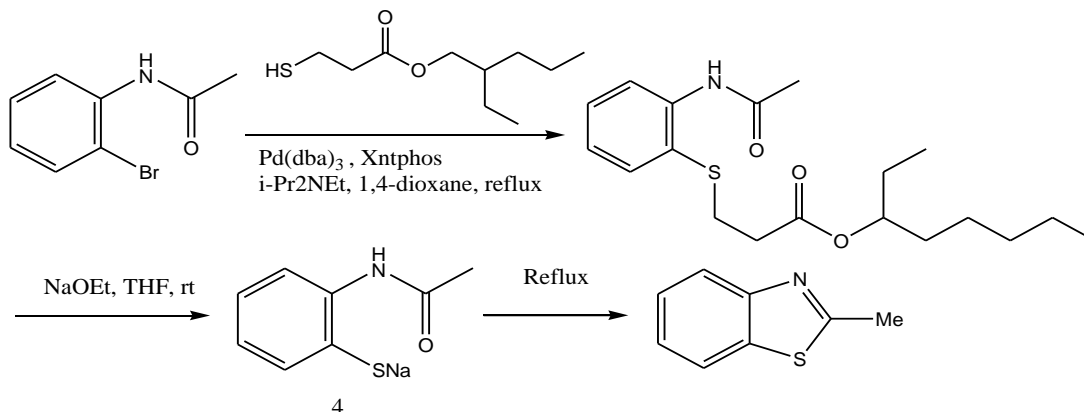
کاربرد روش اول به دلیل مشکل تهیه ۲-آمینوتیوفنول قابل اکسایش محدودیت دارد. روش دوم نیز از نظر تهیه مواد اولیه دچار مشکل است. با توجه به اهمیت این ترکیب‌ها، یافتن روش‌های تازه می‌تواند به سنتز آنها کمک کند.

در زیر چند مورد از تحقیقات صورت گرفته اخیر برای تهیه این ترکیب‌ها ذکر شده است.

اولین مورد سنتز بنزوتیازول به وسیله کاتالیزور Pd می‌باشد (شمای ۱-۸۳) [۱۰۰].

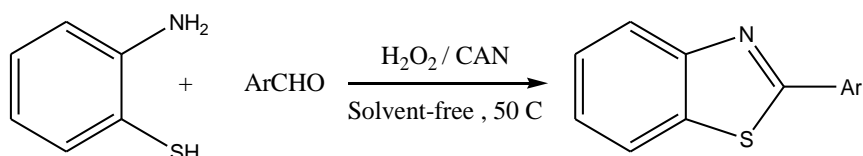
ابتدا ۲- برمواستانیلید با ۲- اتیل‌هگزیل ۳- مرکاپتوپروپیونات و کاتالیزور Pd(dba)/Xantphos واکنش

داده و ماده ۳ به دست می‌آید سپس سولفید ۳ را در دمای اتاق با NaOEt واکنش داده و ماده ۴ را می‌دهد. در نهایت ۲-متیل بنزوتیازول با رفلکس با راندمان ۸۲٪ به دست می‌آید.



(شمای ۱-۸۳) سنتز بنزوتیازول با کاتالیزگر پالادیوم

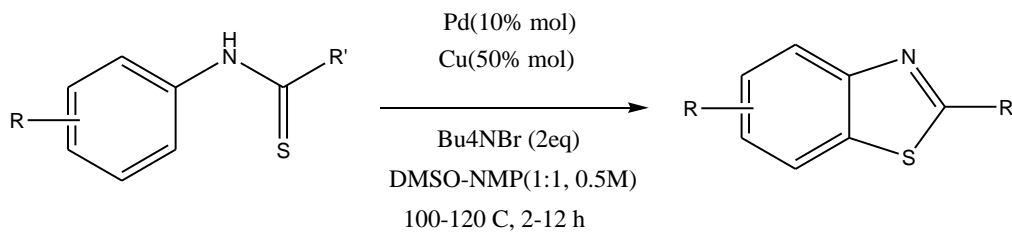
در یک گزارش از CAN/H₂O₂ به عنوان یک واکنشگر اکسنده در سنتز بنزوتیازول استفاده شده است (شمای ۱-۸۴). واکنش با مقادیر مختلف CAN و H₂O₂ و در دماهای گوناگون انجام شده است که بهترین نتیجه با مقدار ۴ mmol از ۳۰٪ H₂O₂ و ۰/۲۵ mmol از CAN در دمای ۵۰ درجه به دست آمده است. بدون حضور CAN حتی بعد از گذشت ۱۰ ساعت محصول تشکیل نشده و تنها ایمین به دست آمده است. آلدهیدهای آلیفاتیک و فورفورال به این واکنش پاسخ نمی‌دهند [۱۰۱].



(شمای ۱-۸۴) سنتز بنزوتیازول به کمک CAN/H₂O₂

می‌توان از طریق تشکیل پیوند درون ملکولی کربن- گوگرد مشتق‌های بنزوتیازول را به دست آورد. گروه تحقیقاتی آقای ایناموتو در سال ۲۰۰۸ این کار را با استفاده از کاتالیزور PdCl₂/CuI انجام دادند (شمای ۸۵-۱).

[۱۰۲].

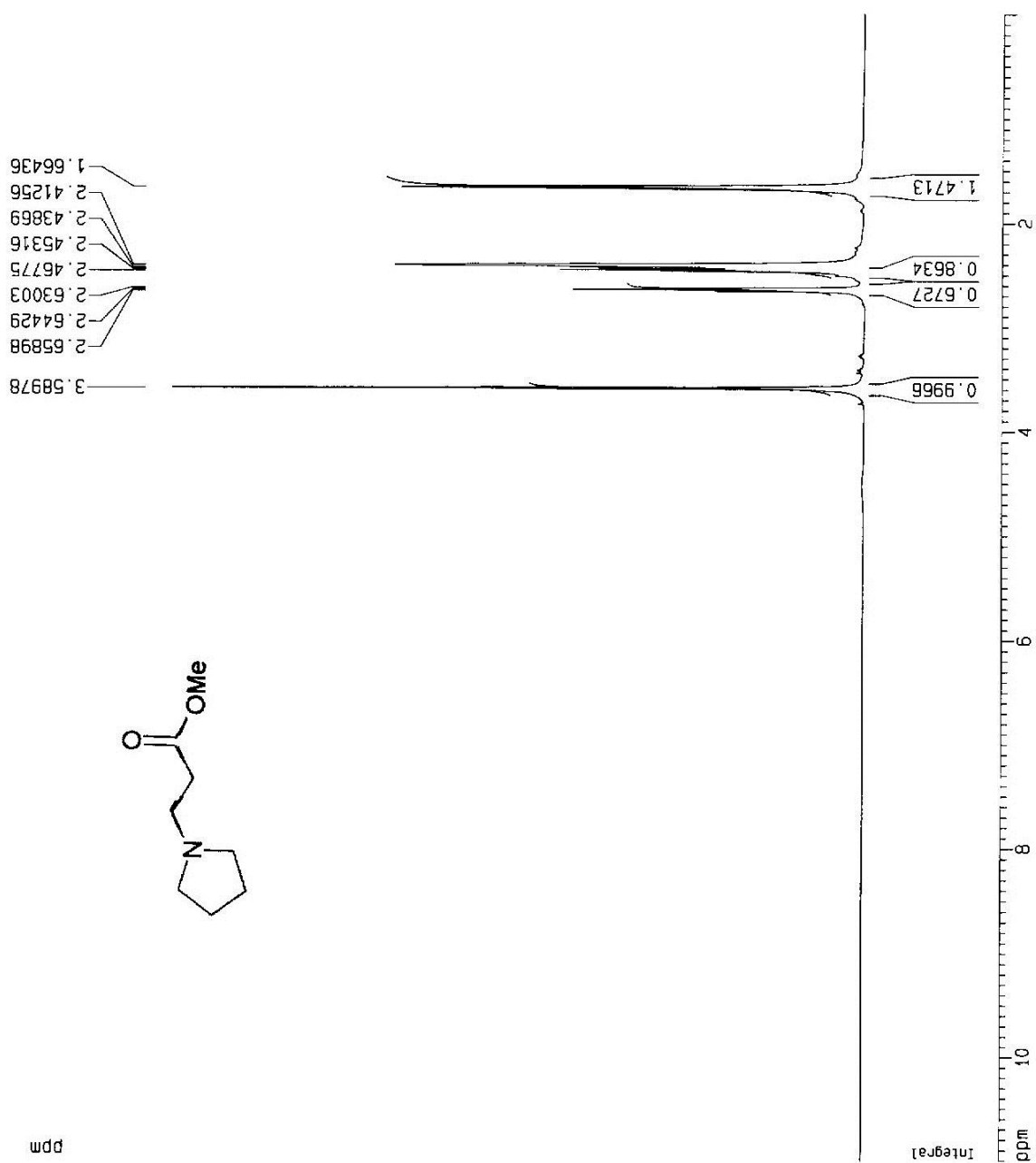


(شمای ۸۵-۱) سنتز بنزوتیازول با کاتالیزگر Cu/Pd

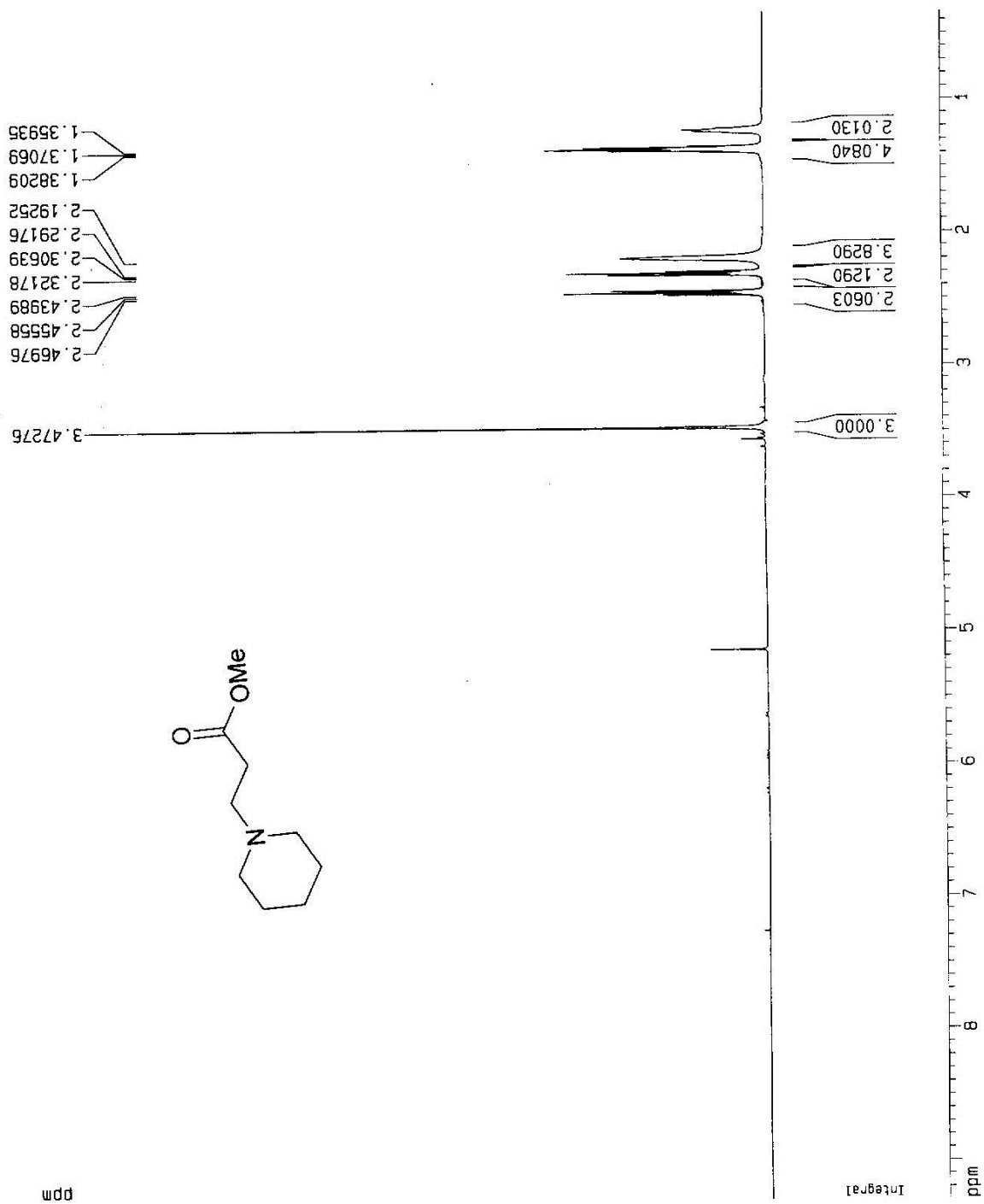
این واکنش در دمای ۱۰۰ تا ۱۲۰ درجه و در حلال DMSO صورت گرفته است. افزایش مقداری Bu₄NBr سبب افزایش سرعت واکنش شده و در غیاب آن پالادیوم و مس خاصیت کاتالیزگری نشان نمی‌دهند، لذا درموردی که از Pd و یا Cu به تنهایی به عنوان کاتالیزگر استفاده شده، نتایج قابل قبولی به دست نیامده است.



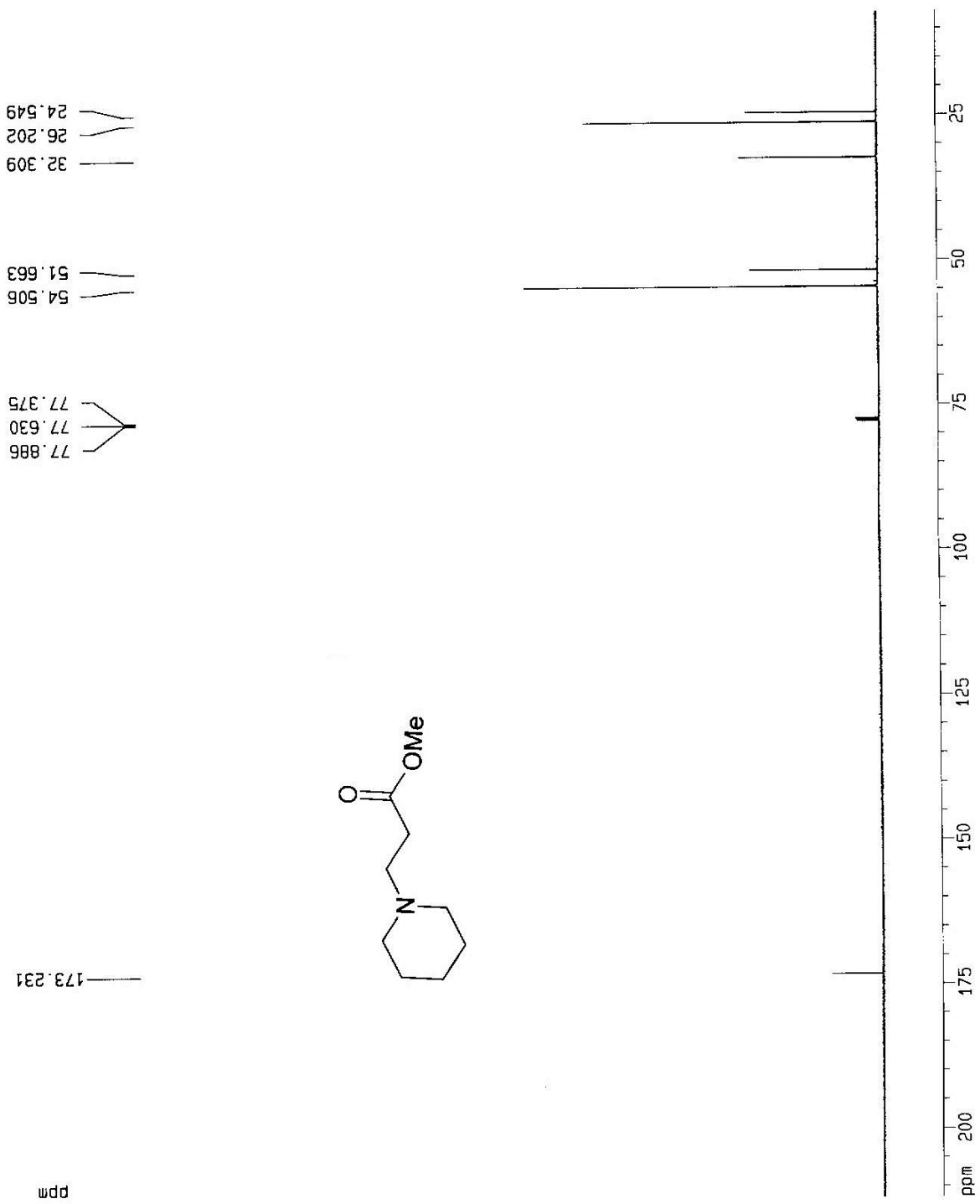
¹H-NMR of Methyl 3-(Pyrolidino)propanoate



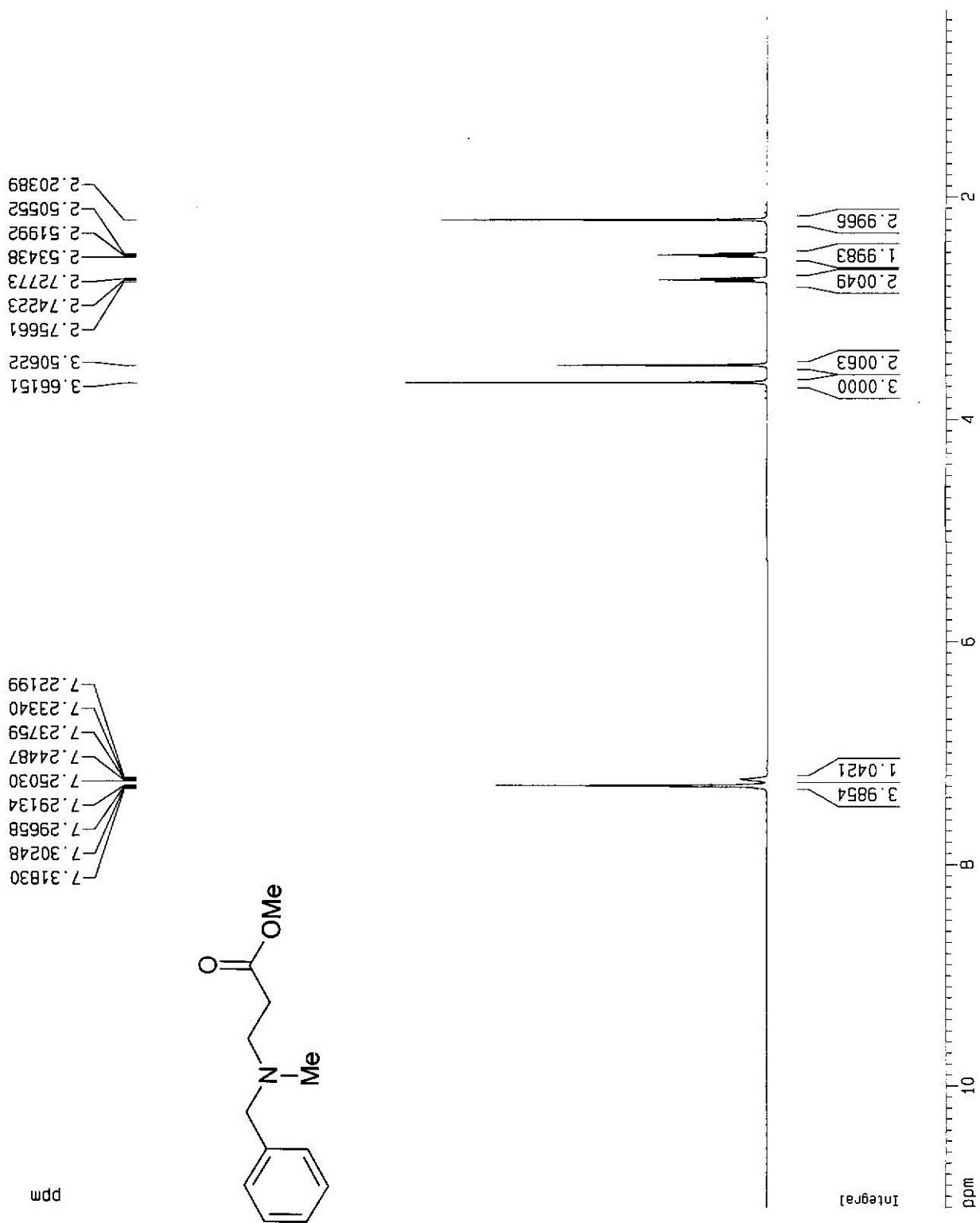
¹H-NMR of Methyl 3-(Piperidino)propanoate



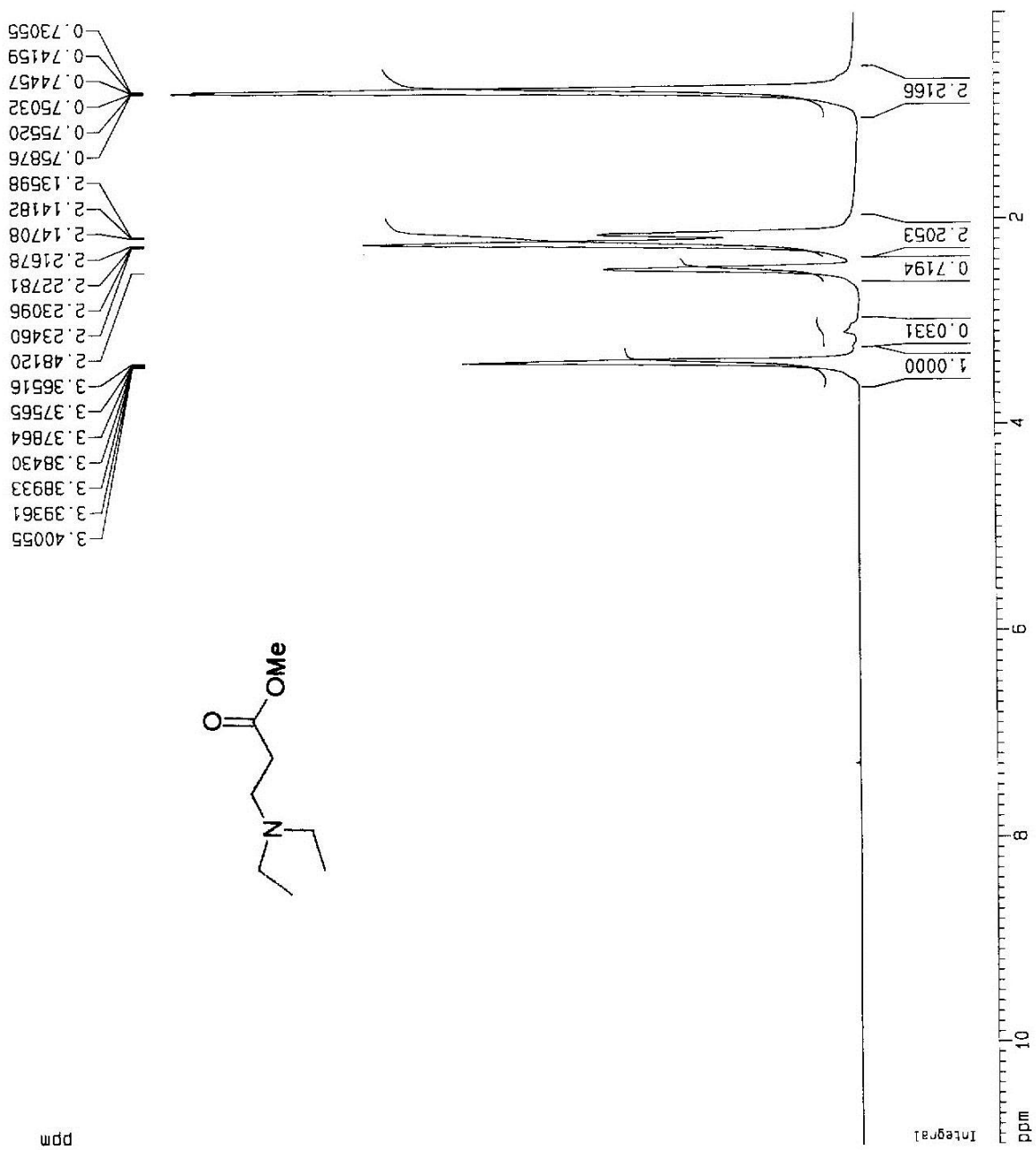
^{13}C -NMR of Methyl 3-(Piperidin)propanoate



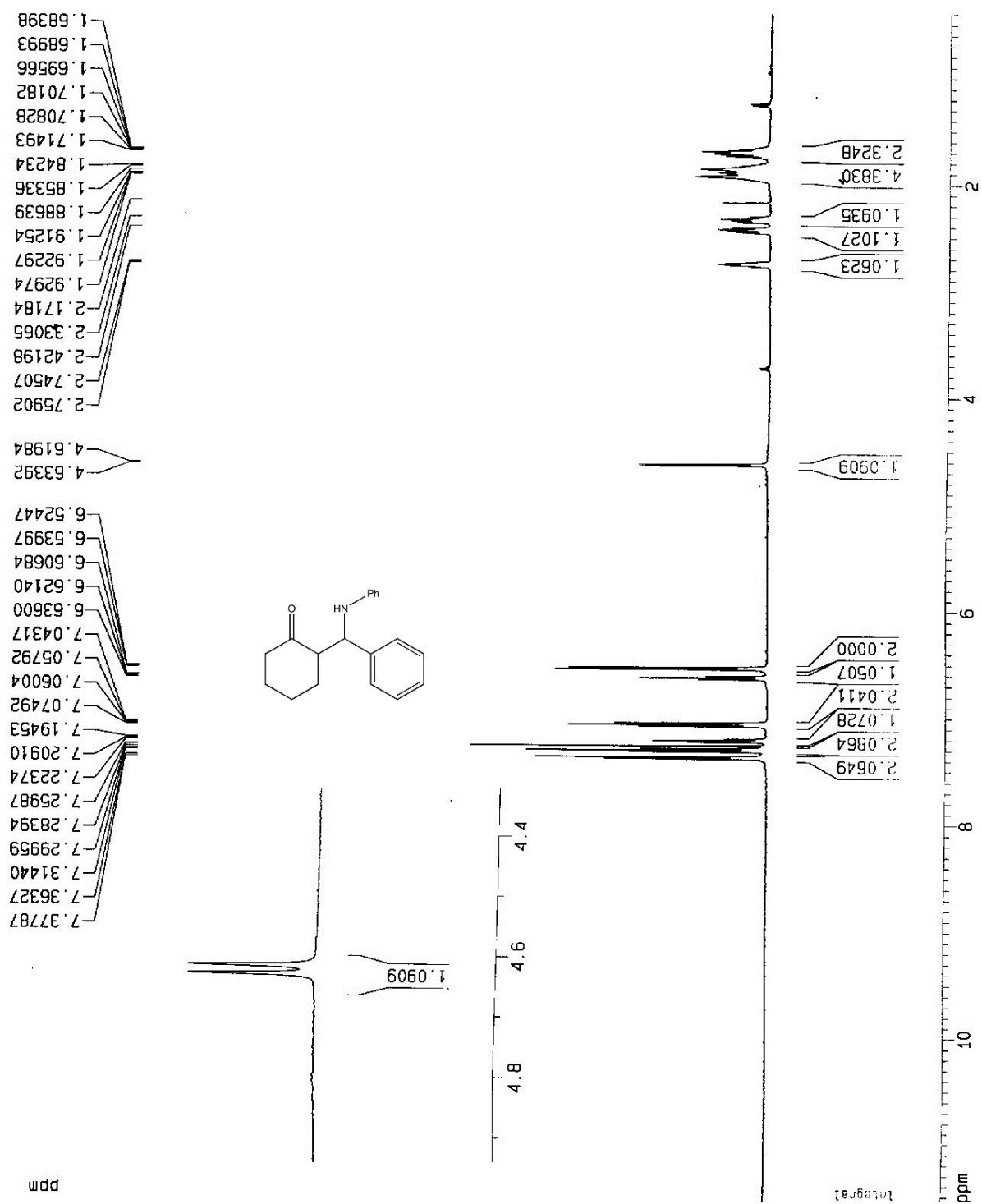
¹³C-NMR of Methyl 3-(N-Benzyl, N-Methyl amino) propanoate



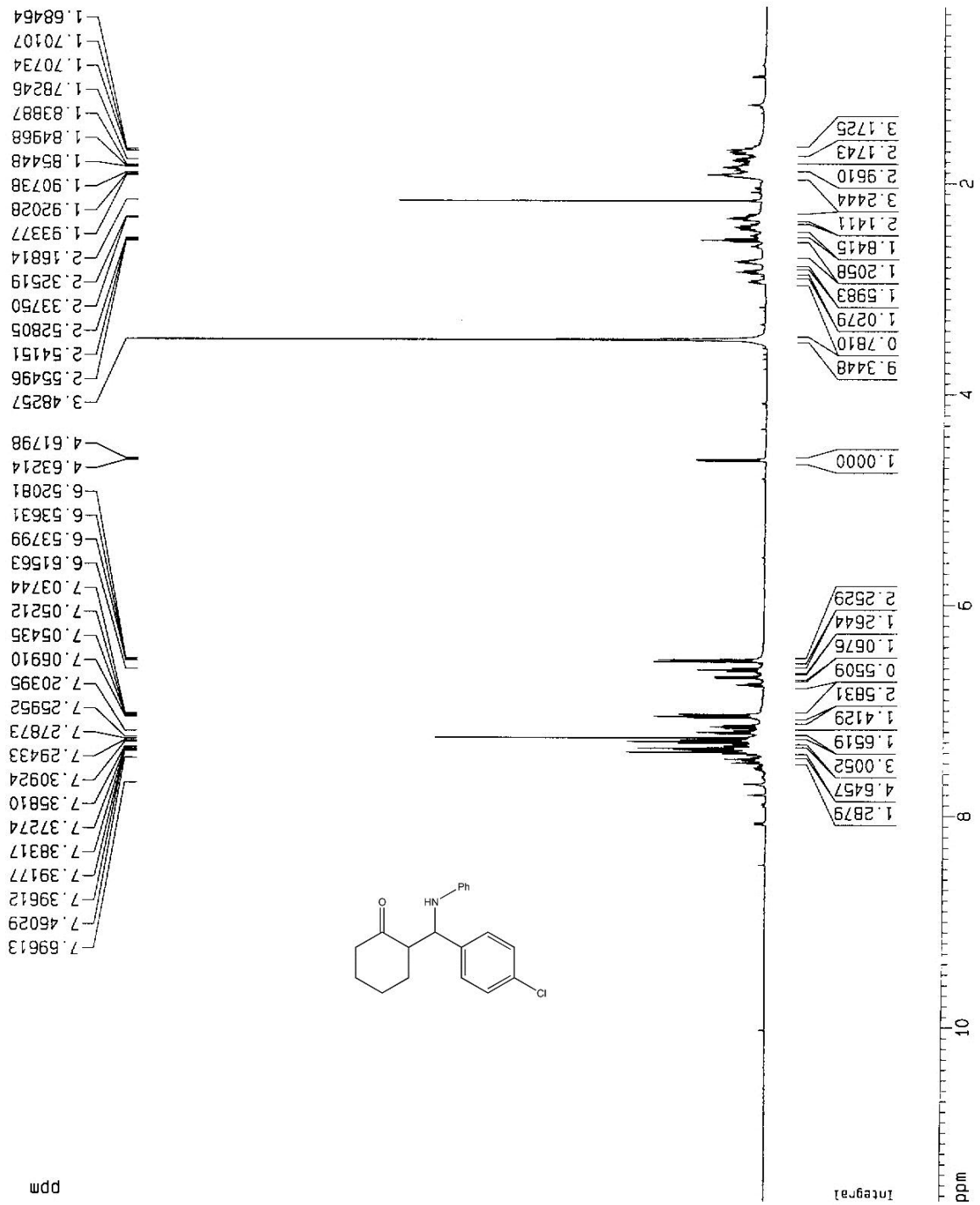
¹H-NMR of Methyl 3-(Di ethyl amino) propanoate



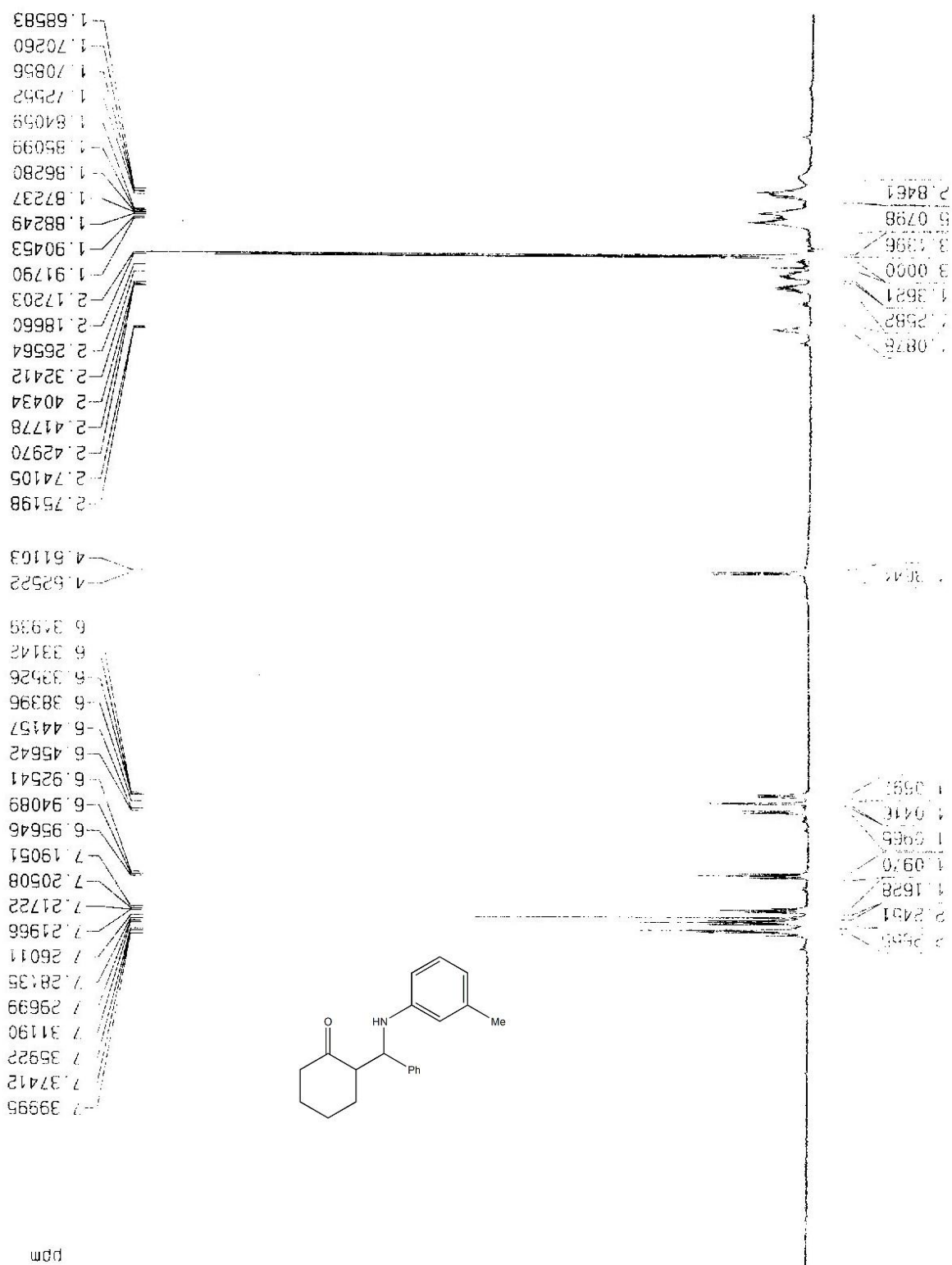
¹H-NMR of 2-[1'- Phenyl-1'- N-phenylamino] methylcyclohexanone



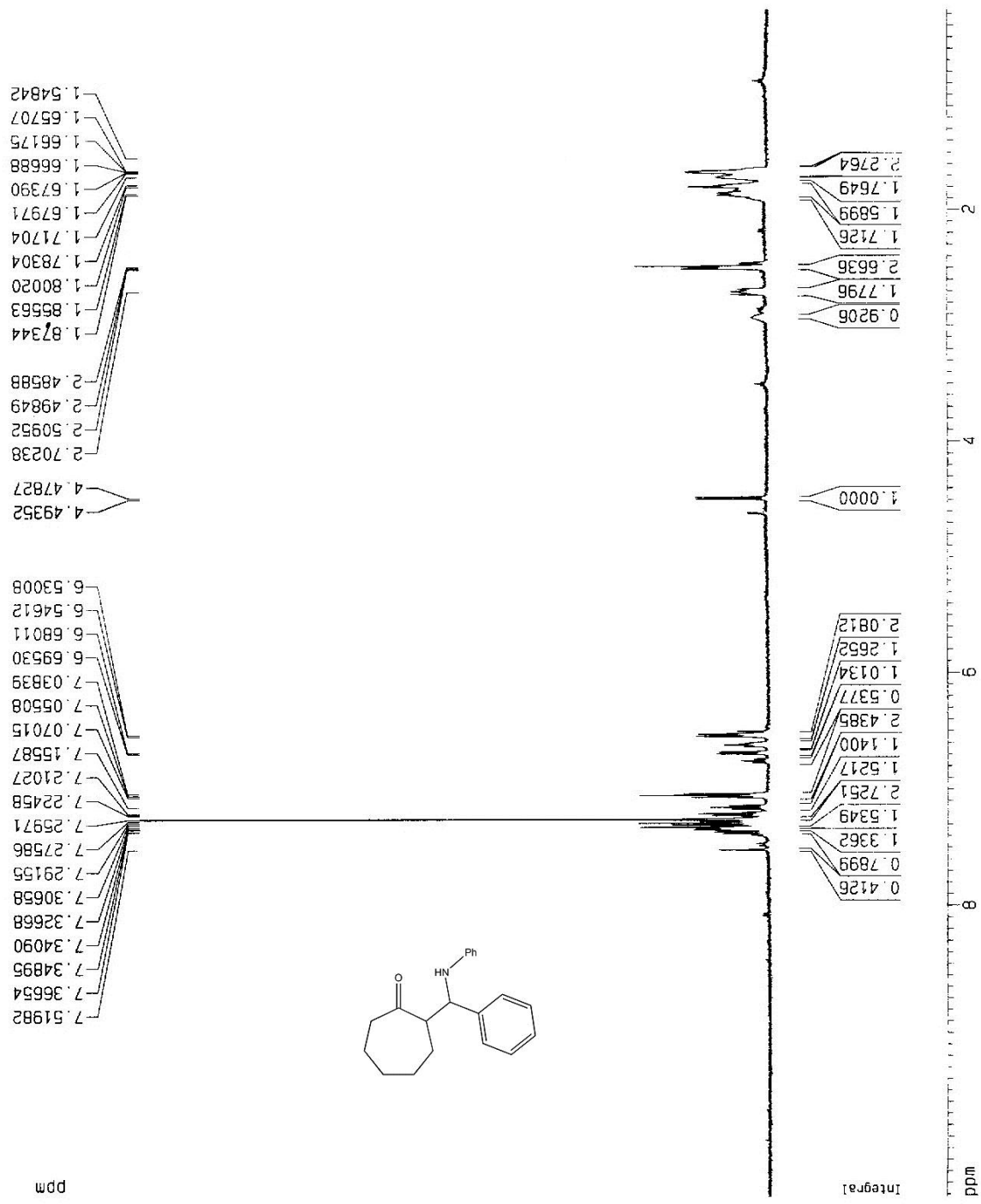
¹H-NMR of 2-[1'-(p-Chlorophenyl)-1'-(N-phenylamino)]methylcyclohexanone



$^1\text{H-NMR}$ of 2-[(m-toluidino)(phenyl)methyl]cyclohexanone



¹H-NMR of 2-[1'-Phenyl-1'-N-phenylamino]methylcycloheptanone



Reference

- [1]. Michael. A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalon säureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren . *J. Prakt. Chem.***1887**, 35, 349-356.
- [2]. Mukaiyama, T. Titanium Tetrachloride in Organic Synthesis [New synthetic methods (21)]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 817-826.
- [3]. Barlett, P.D.; Wood, G.F. Some Reaction of Δ^2 – Cyclohexenone Including the Synthesis of Bicyclo(2,2,2)-octanedione-2,6. *J.Am.Chem.Soc.* **1940**,62,2933-2938.
- [4]. Bergbreiter, D.E.; Lanlond, J.J. Michael Addition of Nitroalkanes to Unsaturated Carbonyl Compound Using KF/Basic Alumina. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1601-1603.
- [5]. Boggs, N.T.; Gawley, R.E.; Koehler, K.A.; Hiskey, R.G. Synthesis of DL-Gamma.-Carboxyglutamic Acid Derivatives. *J.Org.Chem.***1975**, 40, 2850-2851.
- [6]. Xin, Z.; Pei, Z.; Geldem, T.; Jirousek, M. [A Practical and Efficient Intramolecular Michael Addition of Ureas to \$\alpha,\beta\$ -unsaturated Esters](#). *Tetrahedron Letters.* **2000**, 41, 1147-1150.
- [7]. Lippert, A.R.; Koeobamrung, J.; Bode, J.W. Synthesis of Oligasubstituted Bullvalones: Shapeshifting Molecules Under Basic Conditions. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**,128, 14738-14739.
- [8]. Farnworth, M.V. Rodium-Catalyzed Addition of Alcohls to Termal Enones. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7441-7443.
- [9]. Ziyaei-Halimejani, A.; Saidi,M.R.Synthesis of Aza-Henry Products and Enamines in Water by Michael Addition of Amines or Thiols to Activated Unsaturated Compoud. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 16, 1244-1248.
- [10]. Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Veranlou, R. O. C. [KF/Al₂O₃-Mediated Michael Addition of Thiols to Electron-Deficient Olefins](#). *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2427-2433.
- [11]. Ranu, B. C.; Dey, S. S. [Catalysis by Ionic Liquid: a Simple, Green and Efficient Procedure for the Michael Addition of Thiols and Thiophosphate to Conjugated Alkenes in ionic liquid, \[pmIm\]Br](#). *Tetrahedron.* **2004**, 60, 4183-4188.

- [12]. Yadav, G. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G. Green Protocol for Conjugate Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Ketones Using a [Bmim]PF₆/H₂O System. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*,7098-7100.
- [13]. Reboule, I.; Gil,R.; Collin, J. Enantioselective Aza-Michael Reaction Catalyzed by Samarium Iodobinaphtholate. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2005**, *16*,3881-3886.
- [14]. Myers, J. K.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Synthesis of β -Amino Acid Derivatives via Catalytic Conjugate Addition of Hydrazoic Acid to Unsaturated Imides. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959-8960.
- [15]. Bandini, M.; Cozzi, P.G.; Giacomini, M.G.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umami-Ronchi, A.; Sequential One-Pot InBr₃-Catalyzed 1,4- then 1,2-Nucleophilic Addition of Enones. *J.Org.Chem.* **2002**, *67*, 3700-3704.
- [16]. Xu, L.W.; Li, J.W.; Xia, C.G.; Zhou, S.L.; Hu, X.X. A Green, Ionic Liquid and Quaternary Ammonium Salt-Catalyzedaza-Michael Reaction of α,β -ethylenic Compounds with Amines in Water. *New . J. Chem .* **2004** , *28*, 183-184.
- [17]. Kawatsura, M.; Hartwig, J.F. Transition Metal-Catalyzed Addition of Amines to Acrylic Acid Derivatives a High-Throughput Method for Evaluating Hydroamination of Primary and Secondary Alkylamines. *Organometallics.* **2001**, *20*, 1960-1964.
- [18]. Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massimo, M.; Torregiani, E. Improved Hetero Nucleophilic Addition to Electron-Poor Alkenes Promoted by CeCl₃.7H₂O/NaI System Supported on Alumina in Solvent-Free Conditions. *J.Org.Chem.* **2005**, *70*, 169-174.
- [19]. Jenner, G. Catalytic High Pressure Synthesis of Hindered β -amino esters. *Tetrahedron Lett.* **1995**,*36*,233-236.
- [20]. Srivastava, N.; Banik, B.K. Bismuth Nitrate_Catalyzed Versatile Michael Reactions. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.
- [21]. Alam, M.M.; Varala, R.; Adapa, S.R. Conjugate Addition of Indoles and Thiols with Electron-Deficient Olfins Catalyzed by Bi(OTf)₃. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5115-5119.

- [22]. Hashemi, M.M.; Eftekhari-Sis, B.; Abdollahifar, A.; Khalili, B. ZrOCl₂·8H₂O on Montmorillonite K10 Accelerated Conjugate Addition of Amines to α,β -unsaturated Alkenes under Solvent-free and Catalyst-free Condition. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 672-677.
- [23]. Yadav, J.S.; Rameshr Reddy, A.; Gopalrao, Y.; Narsaiah, A.V.; Subba Reddy, B.V. Samarium(III) Triflate Catalyzed Conjugate Addition of Amines to Electron-Deficient Alkenes. *Synthesis*. **2007**, *22*, 3447-3450.
- [24]. Magnier-Bouvier, C.; Blazejewski, J. C.; Larpent, C.; Magnier, E. [Selective Michael Additions of Primary and Secondary Amines to Perfluoroalkylated Sulfoxides and Sulfones as a Tool for Fluorous Tagging](#). *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9121-9124.
- [25]. Castries, A.; Escande, A.; Fensterbank, H.; Magnier, E.; Marrot, J.; Larpent, C. [Synthesis of N-tetrasubstituted Cyclam Derivatives Appended with Sulfonyl or Sulfinyl Groups via Aza-Michael Addition](#). *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 10330-10336.
- [26]. Ahmed, N.; van Lier, J. E. [Alumina Supported-CeCl₃·7H₂O-NaI: an efficient catalyst for the cyclization of 2'-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4\(1H\)-ones under Solvent free Conditions](#). *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 13-15.
- [27]. Krishna, P. R.; Sreeshailam, A. [A Stereoselective Formal Total Synthesis of \(+\)-Hyperaspine via a Tandem Aza-Michael Reaction](#). *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6924-6927.
- [28]. Ta[^]Arraga, A.; Molina, P.; Luis Lo[^]Apez, J. [Intramolecular heteroconjugate Addition of Heterocumulenes to \$\alpha,\beta\$ -unsaturated Carbonyl Compounds Promoted by the CS₂/TBAF System](#). *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4895-4899.
- [29]. Takasu, K.; Nishida, N.; Ihara, M. [A Direct Entry to Substituted Piperidinones from \$\alpha,\beta\$ -unsaturated Amides by Means of Aza Double Michael Reaction](#). *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7429-7432.
- [30]. Rulev, A. Y.; Yenil, N.; Pesquet, A.; Oulyadi, H.; Maddaluno, J. [Stereoselective Synthesis of Pachastrissamine \(jaspine B\)](#). *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 5421-5425.
- [31]. Fioravanti, S.; Mascia, M. G.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. [Cinchona Alkaloids](#)

[in the Asymmetric Synthesis of 2-\(phenylsulfanyl\)aziridines](#). *Tetrahedron*. **2004**, *60*,8073-8077.

- [32]. Dorbec, M.; Florent, J. C.; Monneret, C.; Ragerb, M. N.; Bertounesquea, E. L. [1-Aryltetralin Privileged Structure-based Libraries: Parallel Synthesis of N-aryl and N-biaryl \$\gamma\$ -lactam Lignads](#). *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 11766-11781.
- [33]. Fetterly, B. M.; Jana, N. K.; Verkade, J. G. [\[HP\(HNCH₂CH₂\)₃N\]NO₃: an Efficient Homogeneous and Solid-Supported Promoter for Aza and Thia-Michael reactions and for Strecker Reactions](#). *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 440-456.
- [34]. Prieto, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Alvarezb, E. [Aza-Michael Addition of Chiral Hydrazines to Alkylidene Malonates](#). *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 4609-4613.
- [35]. Ying, A.G.; Liu, L.; Wu, G.H.; Chen, G.; Chen, X.Z.; Ye, W.D.; Aza-Michael Addition of Aliphatic or Aromatic Amines to α,β -unsaturated Compounds Catalyzed by a DBU-derived Ionic Liquid under Solvent-free Conditions. *Tetrahedron Lett*. **2009**. *50*, 1653-1657.
- [36]. Yang, A.G.; Xu, L.W.; Zhou, L.L.; Xia, C.G.; Highly Efficient Aza-Michael Reaction of Aromatic Amines and N-Heterocycles Catalyzed by a Basic Ionic Liquid under Solvent-free Condition. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 7723-7726.
- [37]. Yang, L.; Xua, L.W.; Xia, C.G. [Efficient Catalytic Aza-Michael Additions of Carbamates to Enones: Revisited Dual Activation of Hard Nucleophiles and Soft Electrophiles by InCl₃/TMSCl Catalyst System](#). *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 1599-1603.
- [38]. Bhanushali, M.J.; Nandurkar, N.S.; Jagtap, S.R.; Bhanage, B.M. Y(NO)₃.6H₂O Catalyzed Aza-Michael Addition of Aromatic/hetero-aromatic Amines under Solvent-free Conditions. *Catalysis. Commun*. **2008**, *9*, 1189-1195.
- [39]. Smitha, G.; Reddy, C.G. ZrCl₄-Catalyzed aza-Michael Addition of Carbamates to Enones :Synthesis of Cbz-protected β -amino Ketones. *Catalysis. Commun*. **2007**, *8*, 434-436.
- [40]. Duan, Z.; Xuan, X.; Li, T.; Yang, C., Wu, Y. Cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) Catalyzed aza-Michael Addition of Amines to α,β -unsaturated Electrophiles. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 5433-5436.

- [41]. Xu, L.W.; Li, L.; XiA, C.G.; Zhou, S. L.; Li, J.W.; Hu, X.X. Highly Efficient Aza-Michael Reaction of Enones with Carbamates Using a Combination of Quaternary Ammonium Salts and $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ as a Catalyst. *Synlett*. **2003**, *15*, 2337-2340.
- [42]. Yang, J.M.; Ji, S.J.; Gu, D.G.; Shen, Z.L.; Wang, S.Y. Ultrasound-irradiated Michael Addition of Amines to Ferrocenylenones under Solvent-free and Catalyst-Free Condition at Room Temperature. *J.Organometalic.Chem.* **2005**, *690*, 2989-2995.
- [43]. Zhao, G.L.; Shi,M. [DABCO-catalyzed Reactions of Hydrazones with Activated Olefins](#).*Tetrahedron*. **2005**, *61*, 7277-7288.
- [44]. Bi, Y.; Bailly, L.; Marsais, F.; Levacher, V.; Papamicael, C.; Dupas, G. Chemoselective, Accelerated and Stereoselective aza-Michael Addition of Amines to N-phenylaldehyde by using TMEDA based Receptors. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 3703-3706.
- [45]. Ranu, B.C.; Banerjee, S. Significant Acceleration of the Aza-Michael Reaction in Water. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141-143.
- [46]. Zhang, C.X.; Wang, Y.Q.; Duan, Y.S.; Ge, Z.M.; Cheng, T.M.; Li, R.T. Selective Michael Addition of Pyrrole to Conjugated Alkenes Catalyzed by Cr^{3+} -Catsan and ZnCl_2 . *Catalysis.Communic.* **2006**, *7*, 534-537.
- [47]. Xu, L.W.; Xia, C.G. Highly Efficient Phosphine-Catalyzed aza- Michael Reaction of α,β -unsaturated Compounds with Carbamates in the Presence of TMSCl . *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4507-4510.
- [48]. Das, B.; Chawdhury, N. Amberlyst-15: An Efficient Reusable Heterogeneous Catalyst for Aza-Michael Reaction under Solvent-free Condition. *J.Mol.Catal.A: Chem.* **2007**, *263*, 212-215.
- [49]. Turconi, J.; Lebeau, L.; Parisb, J.M.; Mioskowskia, C. [Stereoselective Conjugate Addition of Nitrogen Nucleophiles to 3,3,3-trifluoro-1-nitropropene](#). *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 121-123.
- [50]. Azizi, N.; Saidi, M.R. LiClO_4 Accelerated Michael Addition of Amines to α,β -unsaturated Olefins under Solvent-free Conditions. *Tetrahedron* . **2004**, *60*, 383-387.

- [51]. Yeom, C.E.; Kim, M.J.; Kim, B.M.; 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene(DBU)-Promoted Efficient and Versatile Aza-Michael Addition. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 904-909.
- [52]. Huang, Z.B.; Chng, S.H. Synthesis and Characterization of Novel Ionophores of Double-armed Pent-Crown Ethers. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5351-5355.
- [53]. Chaudhuri, M.K.; Hussain, S.; Kantamb, M.L.; Neelimab, B.; Boric acid: A novel and safe catalyst for Aza-Michael reaction in water. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8329-8331.
- [54]. Polshettiwar, V.; Varma, R.S. Tandem bis-aza-Michael addition reaction of amines in aqueous medium promoted by polystyrenesulfonic acid. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8735-8738.
- [55]. Cordova, A. The direct catalytic asymmetric Mannich reaction. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112.
- [56]. Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. Chemo- and diastereoselective reduction of β -enamino esters: a convenient synthesis of both *cis*- and *trans*- γ -amino alcohols and β -amino esters. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5328-5335.
- [57]. Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- [58]. Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Hichings, G.J.; Benzotriazole: a novel synthetic auxiliary. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 2683-2732.
- [59]. Hsueh, P.; Lindsay, H.A.; Milletti, M.C.; [Factors Affecting the Relative Stability of a Series of Iminium Cation Stereoisomers](#). *J. Mol. Structure: Theochem.* **2007**, *806*, 223-230.
- [60]. Heaney, H.; Pageorgiou, R.F.; Wilkins, D.; [Mannich reactions of furan and 2-methylfuran using pre-formed imonium salts](#). *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2377-2380.
- [61]. John, U.; Schroth, W. [A novel and simple method for the preparation of iminium salts](#). *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5863-5866.

- [62]. Grieco, P.A.; Beck, J. [Diels-alder Reactions Enhanced Diastereofacial Selectivity in 5.0 M LiClO₄-Et₂O Approach to the Construction of the Isoindolone Nucleus of Cytochalasans](#). *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7367-7370.
- [63]. Katritzky, A.R.; Fan, W.Q.; Long, Q.H. [Synthesis of \$\alpha\$ -Amino Isocyanides and \$\alpha\$ -Alkylthio Isocyanides](#). *Synthesis.* **1993**, *17*, 229-232.
- [64]. Wu, Y.S.; Cai, J.; Hu, Z.Y.; Lin, G.X. [A New Class of Metal-free Catalysts for Direct Dstereo- and Regioselective Mannich Reactions in Aqueous Media](#). *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8949-8952.
- [65]. Hunt, K.W.; Grieco, P.A.; Oxabicyclo[3.2.1]octenes in Organic Synthesis – Direct Ring Opening of Oxabicyclo[3.2.1] Systems Employing Silyl Ketene Acetals in Concentrated Solutions of Lithium Perchlorate–Diethyl Ether: Application to the Synthesis of the C(19)–C(27) Fragment of Rifamycin. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 481-484.
- [66]. Trost, B.M.; Terrell, L.R.; A Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction to *syn*-Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338-339.
- [67]. Correy, E.J.; Decicco, C.P.; Newbold, R.C. [Highly Enantioselective and Diastereoselective Synthesis of \$\beta\$ -amino Acid Esters and \$\beta\$ -lactams from Achiral Esters and Imines](#). *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287-5290.
- [68]. Tremblay-Morin, J. P.; Raepfel, S.; Gaudette, F. [Lewis Acid-Catalyzed Mannich Type Reactions with Potassium Organotrifluoroborates](#). *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3471-3474.
- [69]. Ollevier, T.; Nadeou, E.J. Bismuth Triflate-Catalyzed Three-Component Mannich Type Reaction. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9292-9295.
- [70]. Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. [Study of the Lewis Acid-promoted Addition of Silylenol Ethers to Imines Derived from glyceraldehyde](#). *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9189-9192.
- [71]. Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. [Synthesis of C-glycosyl \$\beta\$ -Amino Acids by Asymmetric Mannich-type Three-component Reactions](#). *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2381-2384.

- [72]. Dudot, B.; Chiaroni, A.; Royer, J. [Yb\(OTf\)₃-catalyzed Mannich-type reaction of a Chiral Non-racemic Silyloxypyrrole](#). *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6355-6359.
- [73]. Josephson, N.S.; Snapper, M.L.; Hoveyda, A.H. Ag-Catalyzed Asymmetric Mannich Reactions of Enol Ethers with Aryl, Alkyl, Alkenyl, and Alkynyl Imines. *J.Org.Chem.* **2004**, *126*, 3734-3735.
- [74]. Kossenjaons, M.; Martens, J. [Highly Stereoselective Synthesis of 1,3-aminoalcohols via Mannich reactions](#). *Tetrahedron : Assymetry.* **1999**, *10*, 3409-3512.
- [75]. Wang, W.; Wang, J.; Li, H. [Catalysis of Highly Stereoselective Mannich-type Reactions of Ketones with \$\alpha\$ -imino Esters by a Pyrrolidine-sulfonamide. Synthesis of unnatural \$\alpha\$ -amino acids](#). *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7243-7246.
- [76]. List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W.T.; Martin, H.J. The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols. *J.Org.Chem.* **2002**, *124*, 827-833.
- [77]. Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort; Barbas, C.F. A Highly Enantioselective Amino Acid-Catalyzed Route to Functionalized α -Amino Acids. *J.Org.Chem.* **2002**, *124*, 1842-1843.
- [78]. Córdoba, A.; Barbas, C. F. [Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich-type Reactions in Aqueous Media: one-pot Mannich-allylation Reactions](#). *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923-1926.
- [79]. Wang, R.; Kun Hang, T.; Shi, L.; Lu, X. [NbCl₅-Catalyzed One-pot Mannich-type Reaction: Three Component Synthesis of \$\beta\$ -amino Carbonyl Compounds](#). *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2071-2073.
- [80]. Satter, M.M.; Shimizu, y.; Kobayashi, S. Direct-Type Catalytic Three-Component Mannich Reactions Leading to an Efficient Synthesis of α,β -Diamino Acid Derivatives. *Org Lett.* **2006**, *8*, 3533-3536.
- [81]. Kidwai, M.; Bhatnagar, D.; Mishra, N.K.; Bansal, V. CAN Catalyzed Synthesis of Carbonyl Compounds via Mannich Reaction in PEG. *Cathalysis Commun.* **2008**, *9*, 2547-2549.

- [82]. Shou, W.G.; Yang, Y.Y.; Wang, Y.G. [An Efficient Synthesis of \$\beta\$ -amino Esters via \$\text{Zn}\(\text{OTf}\)_2\$ -Catalyzed Mannich-type Reaction](#). *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1845-1847.
- [83]. Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S.S. [Stereoselective Synthesis of *syn*- \$\beta\$ -Amino Esters Using the \$\text{TiCl}_4/\text{R}_3\text{N}\$ Reagent System](#). *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5521-5524.
- [84]. Eftekhari-Sis, B., Hashemi, M.M.; Zirak, M. Stereoselective Synthesis of β -Amino Ketones via Direct Mannich-Type Reactions, Catalyzed with $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ under Solvent-Free Conditions. *Eur.J.Org.Chem.* **2006**, 5152-5157.
- [85]. Manabe, K. Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Ketones in a Colloidal Dispersion System Created by a Brønsted Acid–Surfactant-Combined Catalyst in Water. *Org Lett.* **1999**, *1*, 1965-1967.
- [86]. (a) Saidi, M. R.; Azizi, N. [Highly Diastereoselective Aminoalkylation of Naphthols with Chiral Amines Mediated by Lithium Perchlorate Solution in Diethyl ether](#) *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 389-392. (b) Saidi, M. R.; Azizi, N.; Naimi-Jamal, M. R. [Lithium Perchlorate Assisted One-pot Three-Component Aminoalkylation of Electron-rich Aromatic Compounds](#). *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8111-8113.
- [87]. Dong, F.; Zhenghao, F.; Zuliang, L. Functionalized Ionic as the Recycle Catalyst for Mannich-type Reaction in Aqueous Media. *Catalysis.Commun.* **2009**, *10*, 1267-1270.
- [88]. Goswami, P.; Das, B. Adenine as Aminocatalyst for Green Synthesis of Diastereoselective Mannich Products in Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2384-2388.
- [89]. Zeng, H.; Li, H.; Shao, H. One-pot Three-Component Mannich-type Reaction using Sulfamic Acid Catalyst under Ultrasound Irradiation. *Ultrasonics.Sonochem.* **2009**, *16*, 758-762.
- [90]. Mukhopadhyay, C.; Datta, A.; Butcher, R. Highle Efficient One-Pot, Three-Component Mannich Reaction Catalysed by Boric Acid and Glycerol in Water with Major Syn Diastereoselectivity. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4246-4250.
- [91]. Kumar, A.; Awator Maurya, R.; [An Unusual Mannich-type Reaction of Tertiary](#)

[Aromatic Amines in Aqueous Micelles](#). *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5471-5474.

- [92]. Tian, X.; Jiang, K.; Peng, J.; Du, W.; Chen, Y. Organocatalytic Stereoselective Mannich Reaction of 3-Substituted Oxindoles. *Org Lett.* **2008**, 10, 3583-3586.
- [93]. Kidwai, M.; Kumar Mirsha, N.; Bansal, V.; Mozumdar, S. [Novel one-pot Cu-nanoparticles-catalyzed Mannich Reaction](#). *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1355-1358.
- [94]. Cheon, P.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanakas, F.; Houk, K.N. Pipecolic Acid-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich Reactions. *Org Lett.* **2006**, 8, 811-814.
- [95]. Azizi, N.; Torkiyan, L.; Saidi, M.R. Highly Efficient One-Pot Three-Component Mannich Reaction in Water Catalyzed by Heteropoly Acids. *Org Lett.* **2006**, 8, 2079-2082.
- [96]. Youngman, M. A.; Dax, S. L. Solid-Phase Mannich Condensation of Amines, Aldehydes, and Alkynes: Investigation of Diverse Aldehyde Inputs. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 469-472.
- [97]. Tzanopoulou, S.; Pirmettis, I.; Patsis, G.; Paravatou-Petsotas, M.; Livaniou, E.; Papadopoulos, M.; Pelecanou, M. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of M(I)(CO)₃(NNO) Complexes (M)Re, ^{99m}Tc) Conjugated to 2-(4-Aminophenyl)benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5408- 5410.
- [98]. Aiello, S.; Wells, G.; Stone, E.L.; Kadri, H.; Bazzi, R.; Bell, D.R.; Stevens, M.F.G.; Matthews, C.S.; Bradshaw, T.D.; Westwell, A.D. Synthesis and Biological Properties of Benzothiazole, Benzoxazole, and Chromen-4-one Analogues of the Potent Antitumor Agent 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (PMX 610, NSC 721648). *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5135-5139.
- [99]. Takasu, K.; Inoue, H.; Kim, H.S.; Suzuki, M.; Shishido, T.; Wataya, Y.; Ihara, M. Rhodacyanine Dyes as Antimalarials. 1. Preliminary Evaluation of Their Activity and Toxicity. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 995-998.
- [100]. Itoh, T.; Mase, T. A Novel Practical Synthesis of Benzothiazoles via Pd-Catalyzed Thiol Cross-Coupling. *Org Lett.* **2007**, 9, 3687-3689.

- [101]. Bahrami, K.; Khodaei, M.M.; Naali, F. Mild and Highly Efficient Method for the Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzothiazoles. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6835–6837.
- [102]. Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via a C-H Functionalization/Intramolecular C-S Bond Formation Process. *Org Lett.* **2008**, *10*, 5147-5150.