



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

نقش اسیدلوئیس در سنتز ایندول نیتزسکو

چکیده

روش کلاسیک اسید کاتالیزوری لوئیس برای سنتز *Nenitzescu 5-hydroxyindoles* با طیف وسیعی از جایگزین در *N-1* و *C-3* و *dihydroxydiindoles-5,50* متقارن توسعه یافته است. مقدار کاتالیزور (10 تا 100 درصد مولکول) بستگی به ماهیت مولکول آنامینون دارد. نشان داده شده است که اسید لوئیس نقش مهمی در فعال سازی مولکول آنامین بوسیله یک مجتمع *enamine-ZnCl2* و پس از آن پروتئین زدایی آن دارد.

به اثبات رسیده است که واکنش نیتزسکو در کشف دارویی برای مشتقات 5-هیدروکسی ایندول - پایه ای با انجام وظایف اضافی جدید در موقعیت های مختلف از سیستم حلقه دارای اهمیت است. 5-هیدروکسی ایندول ها ، با دانسیته بالا از عوامل و گروههای فارماکوفوریک به عنوان رفتار جدید برای پروتئین های هدف مورد علاقه هستند با وجود این 3-آسیل-5-هیدروکسی ایندول ها مخصوصا آن آلکیل هاییکه با *N*- عامل دار شده دنبال می شوند ، و 5,5' - دی هیدروکسی دی ایندول های متقارن با یک پیوند دهنده بین نیتروژن های ایندول برای تشکیل از 3-آسیل بنزوفورانهای مشابه به جای ایندولهای هدف به راحتی دست یافتنی نیستند . استفاده از دی کتو دی آنامین های مشتق شده از استیل استون و اتیلن یا پوتیلن دی آمین ها در واکنش نیتزسکو در استیک اسید گزارش شده است برای تشکیل شدن نفتوفوران / 3-استیل - 5-هیدروکسی 2-متیل بنزوفوران به جای 5 و 5' - دی هیدروکسی دی ایندول های متقارن . اخیرا گرینف 3- استیل - 5-هیدروکسی 1-(2-هیدروکسی ایتل) - 2-متیل ایندول را با بازده خیلی کم به تنهایی با 3- استیل 5-هیدروکسی 2-متیل بنزوفوران بدست آورد . ما استدلال کردیم که بکار بردن اسید لوئیس در واکنش نیتزسکو باید مسیر روش ایندول کردن را تعیین کند . روش ساده، سریع و موثر است و اجازه تهیه از هیدروکسی ایندول ها از *P*- بنزوکینون (*PBQ*) و آنامین های ساده با بازده خوب تا عالی با استفاده از

حلال های با قطبیت کم در حضور کاتالیزورهای اسید لوئیس ضعیف را می دهد (از این پس به عنوان شرایط استاندارد نامیده می شود) زمان لازم برای کاهش ایندول شدن به وسیله 3 فاکتور یا بیشتر مقایسه می شود با روش کاتالیز نشده که مانع تشکیل 3-آسیل بنزوفورانها می شود . تشکیل 5-هیدروکسی ایندول ها در شرایط ملایم در طول مکانیسم غیر اکسیداسیون و احیا توضیح داده می شود این شد که 5-هیدروکسی بنزوفورانهای مشابه از تراکم PBQ با استیل استون یا اتیل استونات در حضور کاتالیزورهای اسید لوئیس حاصل می شوند

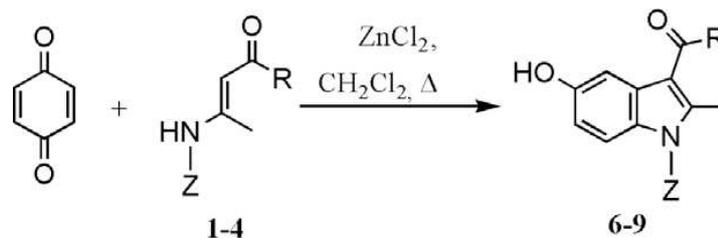
ما انتخاب می کنیم یک سری از انامینون های 1-5 با واحد ساختاری

$Z-N-C=C-COR$ ($Z = (CH_2)_3CH_3$ 1, $(CH_2)_2NHTs$, 2, $(CH_2)_2OH$ 3, $(CH_2)_nNHC(CH_3)@CHCOR$ 4 ($n = 2$), 5 ($n = 6$); $R = Me, OEt, Ph$)

(shemes 1 and 2) تحت شرایط استاندارد (10٪ مول $ZnCl_2/CH_2Cl_2$ سیستم و PBQ (1 برابر)

روش کار شده خوب بود فقط با انامین 2a از انامین های 1-3a تا ایندول های خالص 7a که با بازده 88٪ جداسازی می شود را بدهد (جدول 1-مدخل های 1 و 5 و 7) بعلاوه 2a با PBQ سریعتر از انامینون 3a و انامینون های ساده دیگر واکنش می دهد . به سادگی انامینونهای 2b به آرامی تحت شرایط یکسان برای دادن ایندول های 7b,c با بازده های بالا واکنش می دهند (جدول 2) .

بازده کمی حاصل می شود از 7a خام و 8a وقتی که $AlCl_3$ به عنوان کاتالیزور به کار گرفته می شود (جدول 1، مدخل 4 و 6)



- 1,6a** Z = (CH₂)₃CH₃, R = Me;
2,7a Z = CH₂CH₂NHTs, R = Me;
2,7b Z = CH₂CH₂NHTs, R = OEt;
2,7c Z = CH₂CH₂NHTs, R = Ph;
3,8a Z = CH₂CH₂OH, R = Me;
3,8b Z = CH₂CH₂OH, R = OEt;
3,8c Z = CH₂CH₂OH, R = Ph;
4,9a Z = (CH₂)₂NH(CH₃)C=CHCOR, R = Me;
4,9c Z = (CH₂)₂NH(CH₃)C=CHCOR, R = Ph.

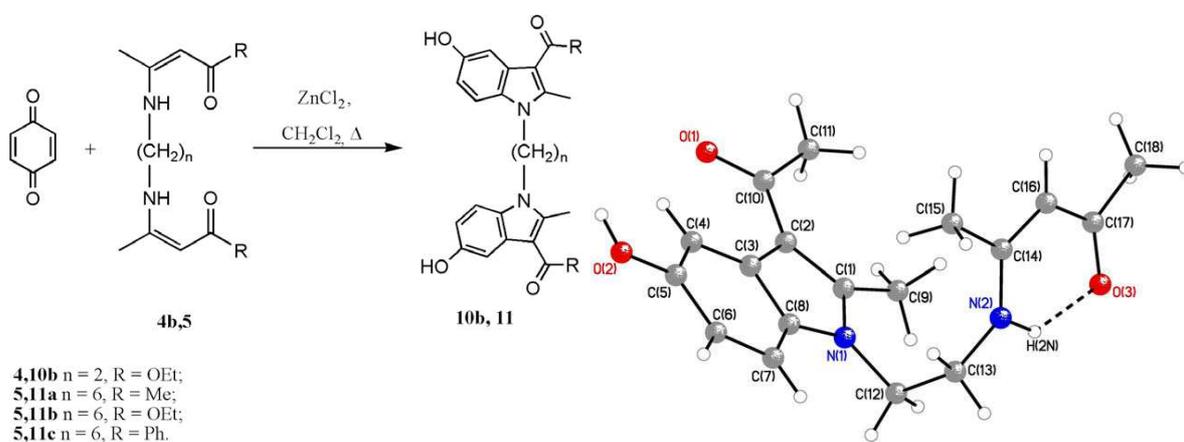


Table 1
 Yields of indoles 6–8a depending on the type and mol % of catalyst^a

Entry	Enaminone	Catalyst (mol %)	Time (min)	Product, isolated yield (%); purity (%) by ¹ H NMR ^b
1	1a	ZnCl ₂ (10)	20	6a, 79; <95
2	1a	ZnCl ₂ (100)	20	6a, 60; >95
3	2a	No catalyst	210	7a, 23; <95
4	2a	AlCl ₃ (10)	90	7a, 29; <95
5	2a	ZnCl ₂ (10)	30	7a, 88; >95
6	3a	AlCl ₃ (10)	90	8a, 22; <95
7	3a	ZnCl ₂ (10)	90	8a, 37; <95
8	3a	ZnCl ₂ (20)	60	8a, 71; <95
9	3a	ZnCl ₂ (50)	40	8a, 81; <95
10	3a	ZnCl ₂ (100)	20	8a, 56; >95
11	3a	ZnI ₂ (100)	20	8a, 65; >95

همانطور که انتظار می رفت انامین های 1-5 در حد کمی با PBQ در غیاب کاتالیزور واکنش می دهند (جدول 1-مدخل 3). ما یک کاهش در زمان واکنش و یک افزایش در بازده 8a با یک افزایش نسبی در

مقدار ZnCl_2 در شرایط استاندارد را مشاهده کردیم (جدول 1-مدخل های 8 و 10). 20٪ مول از ZnCl_2 بعد از 60 دقیقه 8a را با بازده 71٪ می دهد اگر کاتالیزور بکار رفته زیاد بود (50٪ مول) بعد از 40 دقیقه بازده تا 81٪ افزایش می یافت. استفاده از مقدار استوکیومتری از ZnCl_2 خالص ترین محصول را بعد از 20 دقیقه اما با بازده 56٪ می دهد. یک نتیجه مشابه به دست آمد وقتی که ZnI_2 به عنوان کاتالیست مورد استفاده قرار گرفت (جدول 1-مدخل 11).

بکار بردن 50٪ مول از ZnCl_2 به مقادیر کاتالیزوری در واکنش انامین های 3b,c برای تشکیل ایندول های 8b,c با بازده بالا یک تاثیر نسبی مثبت ایجاد می کند (جدول 2)

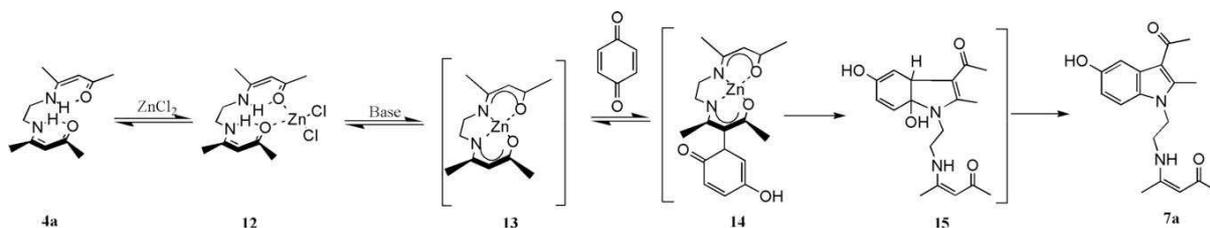
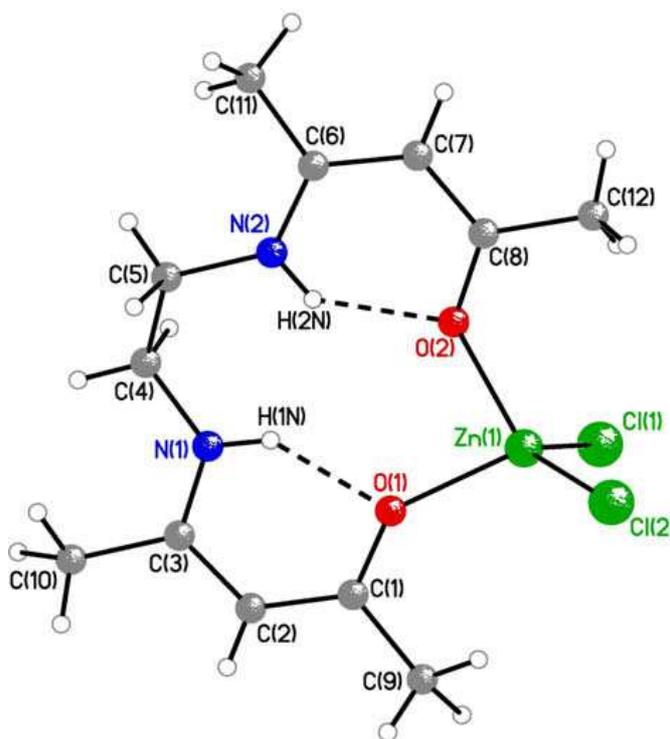
Table 2
Yields of indoles 7-11 depending on reaction conditions

Entry	Enaminone	Equiv PBQ: 2-5b,c (mmol)	ZnCl_2 , (mol %)	Time (min)	Product	Yield (%)
1	2b	1:1.1	10	25	7b	85
2	2c	1:1.1	10	30	7c	83
3	3b	1:1.1	50	60	8b	83
4	3c	1:1.1	50	60	8c	82
5	4a	1:3	100	20	9a	78
6	4b	2.2:1	50	30	10b	80
7	4c	1:1.1	100	30	9c	77
8	5a	2.2:1	50	30	11a	78
9	5b	2.2:1	50	25	11b	75
10	5c	2.2:1	50	30	11c	82

همانطور که انتظار می رفت واکنش بین دی کتو دی ان - انامین های 4-5 و PBQ از طریق مسیر ایندول شدن ادامه یافت. به هر حال مونوایندول های خام 9a,c و دی ایندول های 11a-c,10b با بازده کم در شرایط استاندارد جداسازی شده اند. مقدار 50-100٪ از کاتالیزور ظاهر شد برای سنتز موثر از ترکیبات 8-11 و تحت این شرایط 8-11 با بازده خوب تا عالی بدست آمده و جداسازی شد (جدول های 1 و 2). برای هر دو دی کتو - و دی اتوکسی کربونیل دی ان دی آمین های 5 تعدادی از مداخلات در نتیجه موثر نبود چون دی ایندول های 11 بدست آمده به عنوان تنها محصولات بودند (جدول 2). مطالعات بیشتر در مورد اثرات غلظت نشان داد که افزایش تا سه برابر از 4a مطلوب به نظر می رسد برای تهیه ایندول 9a که به عنوان یک محصول خاص با بازده 78٪ جداسازی شد (جدول 2). نهایتاً ما نشان دادیم که مقدار

استوکیومتری از $ZnCl_2$ بدست آمدن خالص (بالای 95٪) که N- بوتیل 6a با بازده خوب نیاز داشت (جدول 1-مدخل 2). همه واکنش ها به طور خود بخودی در CH_2Cl_2 بدون محرومیت از هوا یا رطوبت انجام شدند. نتایج از طریق TLC و اطلاعات 1H NMR ارزیابی شده بود ساختار ملکولی ترکیب 9a به وسیله تجزیه های X-Ray مورد تایید قرار گرفت (شکل 1). ساختار ترکیب 11-6 از تجزیه عنصری و اطلاعات 1H و ^{13}C NMR استنتاج می شود. طیف جرمی این ترکیبات، پیک های یون مولکولی در مقادیر مناسب m/z را آشکار می کند

در مقایسه با نتایج بدست آمده تحت شرایط استاندارد، همه واکنش ها با انامین های 3-5 در حضور 100-10٪ مول از $ZnCl_2$ به آرامی و فوری برای دادن ایندول های مربوطه با بازده خوب تا عالی به عنوان محصول خالص عملاً انجام می شوند



چندین مثال نشان داده شده این روش در جدول 1 و 2 خلاصه شده اند بازده بالای ایندول های 7 می تواند حاصل شود وقتی یک مقدار کاتالیزی از $zncl_2$ بکار برده شود (جدول 1 و 2)

محصولات ایندول های 7a, 8a بدست آمده در حضور اسید لوئیس آزا فیلک ($zncl_2$ یا znI_2) از آنچه که در حضور $AlCl_3$ اگزوفیلک بدست می آید بیشتر است . ما سعی کردیم آزمایش کنیم که منشا اثر کاتالیزور دلیل فعالیت انامین بود که مطابق با یک فرضیه مستلزم یک انامین واکنش مایکل که هست افزایش هسته دوستی کمپلکس انامین کئوردینه شده (تهیه شده از یک β -دی کتون و یک مشتق آمینو اسید) به متیل و پنیل کتون است . این فرضیه ها ما را مجبور می کند به بررسی اینکه ایندول 9a می تواند از کمپلکس دی کتو دی انامین $zncl_2$ حاصل شود اگر چه آن به حضور یا عدم حضور یک باز مربوط می شود . اخیراً " کلتکا و همکاران " ، با موفقیت بکار بردند سیستم های کاتالیزوری دو عاملی در مشتقات آلکالوئید گنه گنه را و وقتی مزدوج شد با اسید لوئیس بنیان آن در نمک های $zn(II)$ به طور ویژه بهتر کار کرد یک کمپلکس انامینون $zncl_2$ اخیراً گزارش شده است ما مشاهده می کنیم که رفتار دی کتودی انامین 4a با یک الی والان از $zncl_2$ بدون آب در THF یا CH_2Cl_2 کمپلکس 12 را تولید می کند (schem3) که بر اساس تفرق اشعه x لیگاند 4a کئوردینه شده $zn(II)$ از طریق دو اتم اکسیژن (شکل 2) کمپلکس به تنهایی در واکنش با PBQ ناموفق است اما در یک سطح بالای شتاب برای تشکیل ایندول 9a و در حضور تری اتیل آمین به عنوان باز بدست آمد (بیش از 4 برابر کاهش در زمان واکنش) بنابراین یک انامینون $zncl_2$ پروتون زدایی شد کمپلکس از یک حد واسط در واکنش نیتروسکو بادی کتو دی انامین 4a و احتمالاً به همان با انامین های دیگر حاصل شد . یافته های ما تاکید می کند که 4a از طریق پری کمپلکس شدن با $zncl_2$ نشان داده شده به وسیله پروتون زدایی با یک باز فعال شده بود .

بر اساس نتایج حاصله و نوشتجات قدیمی برای کاتالیزور اسید لوئیس انامین - افزایش مایکل یک مکانیسم موجه برای تغییر از طریق کاتالیزور اسید لوئیس واکنش نیتز سکو پیشنهاد شده است. در $schem^3$ مسیر پیچیده در محل تشکیل از یک کمپلکس لئوردیناسیون 12a با نو آرایی اش به کمپلکس با جفت پروتون اسیدی NH نشان می دهد وقتی که دیرتر تشکیل می شود به هر حال آن به سرعت پروتون زدایی می

شود با یک باز مثل انامین تشکیل دهنده خودش با یک باز افزایشی به یک کمپلکس بسیار هسته دوست 13 . سپس ، ابتدا پیوند کربن - کربن از طریق یک انامین - افزایش مایکل بین کمپلکس هسته دوست 13 و PBQ تشکیل می شود . تشکیل کمپلکس احتمالا مانع از بازگشت از این افزایش است و ملزم به زیاد شدن سرعت واکنش مستقیم به واسطه یک جابجایی از تعادل می باشد اینکه یک مقدار استوکیومتری زوج یا زیاد از یک اسید لوئیس برای توسعه واکنش انامین - مایکل با متیل و نیل کتون لازم است . هسته دوستی زیاد کمپلکس 13 می تواند تشکیل حد واسطه حلقوی 15 را به واسطه یک حلقه تا مرحله پایانی آسان کند . یک مکانیسم غیر اکسیداسیون و احیا به نظر می رسد که در سرعت بالا برای مرحله حلقوی شدن اتفاق می افتد یک PBQ اضافی ثابت می کند که واکنش افزایش با احتراق محصول مجاور صورت نمی گیرد و واکنش در شرایط مربوط به اکسیداسیون و احیا اتفاق می افتد توضیحات ما تاکید می کند چگونه کارهای Zn(II) را به طور موثر و مخصوصا مقایسه می کند با اسید لوئیس های دیگر AI(III) قطعا این نتایج تقریبی است با توجه به پیوند توجیهی آزافیلیک Zn(II) به نیروژنهای انامینون Zn(II) به داشتن میل ترکیبی زیاد برای نامین ها شناخته شده است . بعلاوه کاتالیزور اسید لوئیس می تواند هر دو واکنش انامین های عامل دار شده N- آلکیل و PBQ و دیگر کینون های نوع 14-12 کاتالیزور کمپلکس انامین را پیشرفت دهد .

خلاصه ما داریم یک روش موثر و گسترده و چند بعدی برای بدست آوردن 5-هیدروکسی ایندول های شامل یک محدوده از استخلاف ها در موقعیت های C-3,N-1 مانند 5و5-دی هیدروکسی ایندول های حامل یک پیوند دهنده بین نیتروژن های حلقه روش نیاز داشت به استفاده از 10-100٪ مول از یک اسید لوئیس مقداری از کاتالیزور بکار رفته به طبیعت جزء سازنده انامین مربوط بود ما نشان دادیم که اثر کاتالیزوری اتفاق می افتد برای اجزاء سازنده انامین فعال شده به واسطه یک کمپلکس دی کتو دی انامین ZnCl₂ ویژه که دنبال می شود به وسیله پروتون زدایی خودش ساختار مشابه به کمپلکس پروتون زدایی شده اتیلن دی آمین پایه ای با پیوندهای Zn-N اخیرا گزارش شده است مطالعات بیشتر در مورد این واکنش در حال پیشرفت هستند و به موقع گزارش خواهد شد .



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی