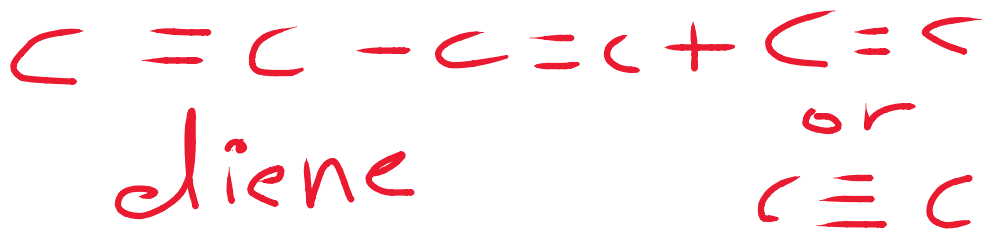


SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC SYSTEMS BY CYCLOADDITION REACTIONS

5.1. THE DIELS–ALDER REACTION

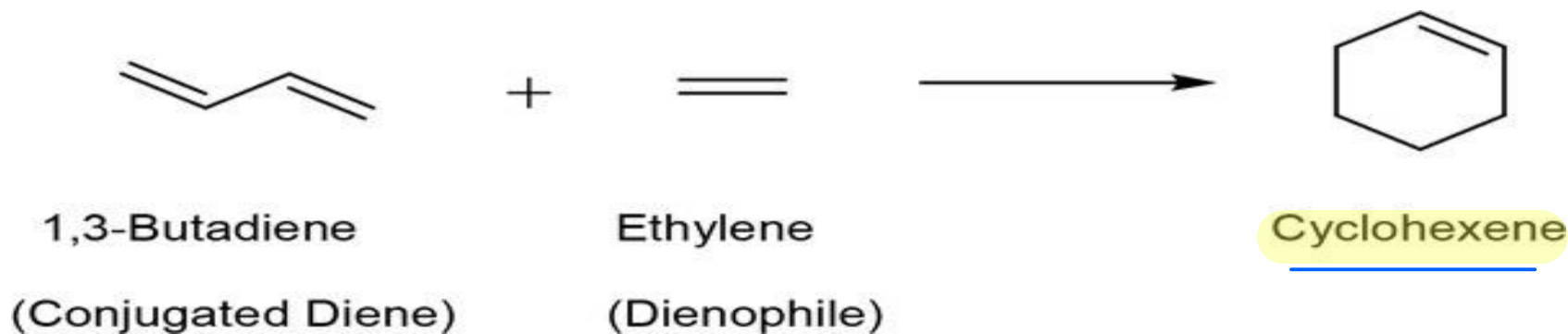
- In its simplest form, it consists of the reaction of a diene with an alkene or an alkyne, generally those that are activated by the attachment of an electron withdrawing group.

• في أبسط صورته، يتكون من تفاعل ثنائي إين مع ألكين أو ألكاين، وعادةً ما يتم تنشيطها عن طريق إضافة مجموعة ساحبة للإلكترونات.



- The **Diels–Alder reaction** is the reaction between a **conjugated diene** and an **alkene (dienophile)** to form **unsaturated six-membered rings**.
- the reaction involves the formation of a cyclic product via a cyclic transition state, it is also referred to as a "**cycloaddition**".
يتضمن التفاعل تكوين منتج حلقي عبر حالة انتقالية حلقية، ويشار إليه أيضًا باسم "الإضافة الحلقية".
- The **Diels–Alder reaction** is an **electrocyclic reaction**, which involves [4+2]-cycloaddition of 4 π -electrons of the conjugated diene and 2 π -electrons of the dienophile (an alkene or alkyne). The reaction involves the **formation of new σ -bonds**, which are **energetically more stable** than the **π -bonds**.

تفاعل ديلز-ألدز هو تفاعل إلكتروسيكلي، يتضمن إضافة حلقية (2+4) لـ 4 إلكترونات π من الداين المترافق و 2 إلكترون π من الداينوفيل (ألكين أو ألكاين). يتضمن التفاعل تكوين روابط جديدة، وهي أكثر استقرارًا من الناحية الطاقية من روابط π .

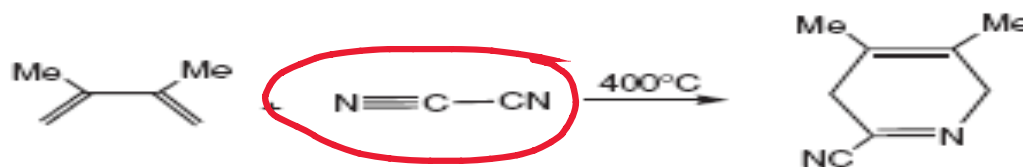


Synthesis of Pyridine Derivatives.

The use of a nitrile group as the dienophile is illustrated in Scheme 5.7, where cyanogen, CN-CN, cycloadds to a simple diene.

Normally, simple nitriles are unreactive to dienes.

يوضح المخطط 5.7 استخدام مجموعة النيتريل كمحب للديين، حيث يرتبط السيانوجين، CN-CN، سيكلوا بديين بسيط. عادةً، تكون النيتريلات البسيطة غير متفاعلة مع الديينات.



Scheme 5.7

An imine is used as the dienophile in Scheme 5.8.

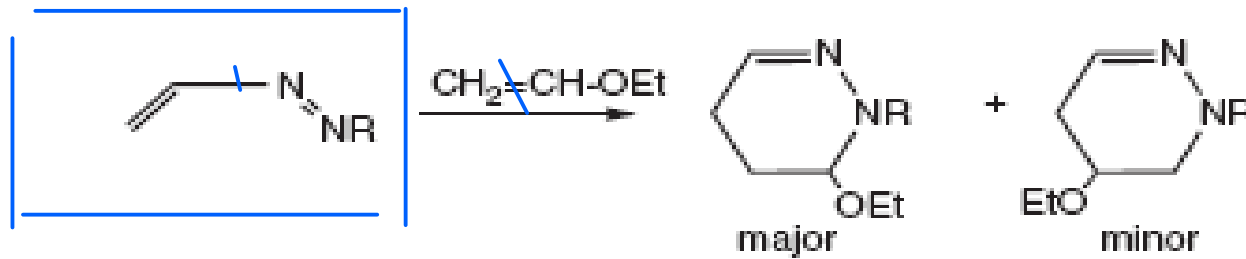
يستخدم الإيمين كديينوفيل في المخطط 5.8.



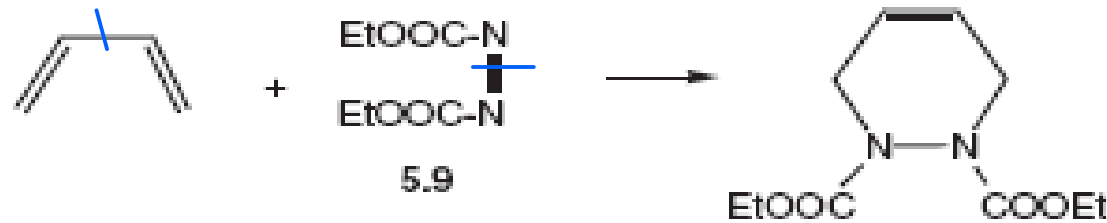
Scheme 5.8

5.1.3.3. تخليق البيريديازينات. في بعض تفاعلات ديلز-ألدز غير المتجانسة، يمكن تكوين متصاوغين من استخدام ديينوفيل غير متماثل مع ديين غير متماثل. كان هذا هو الحال في المخطط 5.6، ويظهر مرة أخرى في تركيب البيريديازين (المخطط 5.9).

5.1.3.3. Synthesis of Pyridazines. In some hetero Diels–Alder reactions, two isomers can be formed from the use of an unsymmetrical dienophile with an unsymmetrical diene. That was the case in Scheme 5.6, and it is shown again in a synthesis of a pyridazine (Scheme 5.9).



Scheme 5.9

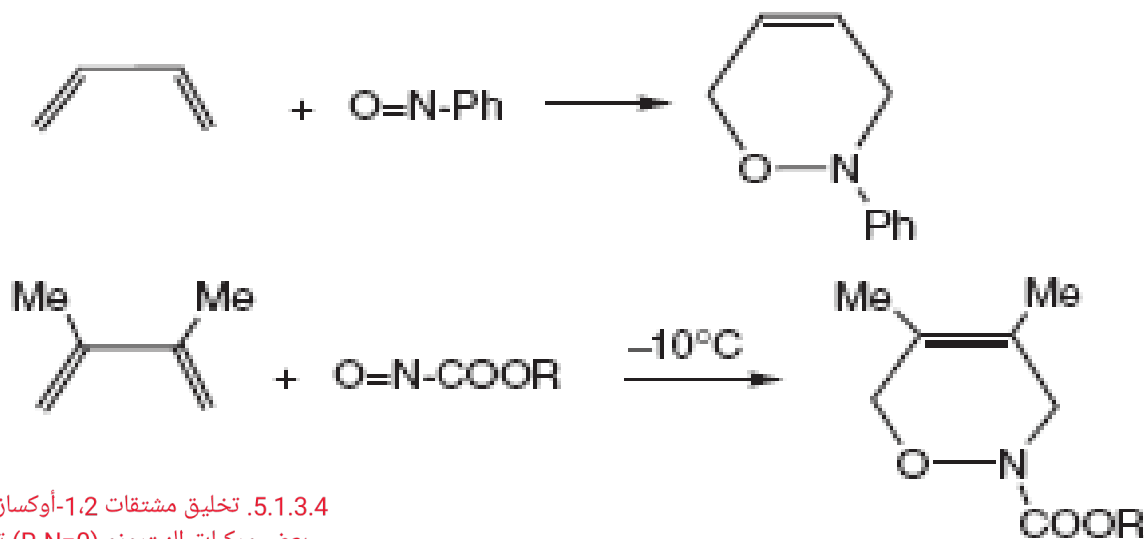


Scheme 5.10

يعني اذا كان symmetric يعطيني نتيجة واحدة فقط

اما اذا كان asymmetric رح يعطيني نتيجتين وهي نتيجتين بيختلفوا فقط في موقع ال substitute once بناء على مواقع الارتباط

5.1.3.4. Synthesis of 1,2-Oxazine Derivatives. The $\text{N}=\text{O}$ group in certain nitroso compounds ($\text{R}-\text{N}=\text{O}$) is well known to function as a dienophile, and it provides easy access to the 1,2-oxazine family. However, simple alkyl nitroso compounds are generally not stable and tend to dimerize. Aryl nitroso compounds are more stable and are useful in this process. The $\text{N}=\text{O}$ group is also more stable with a carboalkoxy substituent on nitrogen, and it too is useful as a dienophile (Scheme 5.11).



Scheme 5.11

5.1.3.4. تخليق مشتقات 1,2-أوكسازين. من المعروف أن مجموعة $\text{N}=\text{O}$ في بعض مركبات النيتروزو ($\text{R}-\text{N}=\text{O}$) تعمل كديينوفيل، وتوفر وصولاً سهلاً إلى عائلة 1,2-أوكسازين. ومع ذلك، فإن مركبات ألكيل النيتروزو البسيطة غير مستقرة بشكل عام وتميل إلى التضاعف. مركبات أريل النيتروزو أكثر استقراراً ومفيدة في هذه العملية. كما أن مجموعة $\text{N}=\text{O}$ أكثر استقراراً مع بديل كربوألوكسي على النيتروجين، وهي أيضاً مفيدة كديينوفيل (المخطط 5.11).

5.1.3.5. تخليق المركبات الحلقية غير المتجانسة الأكسجينية. يمكن للكيتونات غير المشبعة ألفا وبيتا أن تضيف حلقية إلى ثنائيات محبة للإلكترونات ذات تفاعلية كافية (وبالتالي مع طلب إلكتروني عكسي). هذا هو الحال في التفاعل في المخطط 5.13 حيث يتم تكوين مشتق بيران.

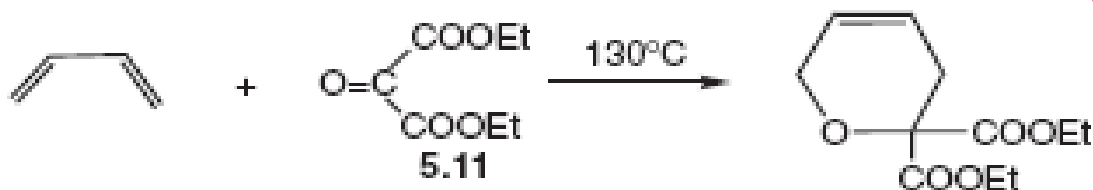
5.1.3.5. Synthesis of Oxygen Heterocycles. Alpha, beta-unsaturated ketones can cycloadd dienophiles of sufficient reactivity (thus with inverse electron demand). This is the case in the reaction in Scheme 5.13 where a pyran derivative is formed.



Scheme 5.13

Pyran derivatives can also be prepared by condensing an activated carbonyl group, as in 5.11, with dienes (Scheme 5.14).

يمكن أيضًا تحضير مشتقات البيران عن طريق تكتيف مجموعة كربونيل نشطة، كما في 5.11، مع ثنائيات (المخطط 5.14).



Scheme 5.14

لغايه هون كله كنا نضع حلقات سداسيه ، ليش سداسيه؟
لانه قلنا اقل اشئ اربعة كربونات بدنا من ال diene و كربونتين اقل شيء من ال alkene

5.2. DIPOLAR CYCLOADDITIONS

5.2.1. Definitions and Examples of 1,3-Dipoles

العديد من المركبات، على الرغم من كونها متعادلة بشكل عام، إلا أنها تحتوي على ذرة موجبة وذرة سالبة، ولا يمكن كتابة بنية رنينية لها بدون شحنات.*

- Many compounds, while neutral overall, have a positive and a negative atom and for which no resonance structure can be written that has no charges.*
- In cycloaddition chemistry, we are dealing with the case where the charged atoms are separated by a single atom and are called 1,3-dipoles.
في كيمياء الإضافة الحلقية، نتعامل مع الحالة التي تفصل فيها ذرة واحدة بين الذرات المشحونة وتسمى ثنائيات الأقطاب 1,3.
- These compounds are reactive to alkenes and alkynes, as well as to heteroatom derivatives of these, in a cycloaddition process that forms 5-membered heterocycles.
تتفاعل هذه المركبات مع الألكينات والألكاينات، بالإضافة إلى مشتقاتها من الذرات غير المتجانسة، في عملية إضافة حلقية تُشكل حلقات غير متجانسة خماسية الذرات.
- These unsaturated participants are called dipolarophiles.
- Dipolar cycloadditions are perhaps the most versatile of all syntheses of 5-membered heterocycles.

تسمى هذه المركبات غير المشبعة بالثنائيات القطبية. تُعد تفاعلات الإضافة الحلقية ثنائية القطب من أكثر طرق تخليق المركبات الحلقية غير المتجانسة خماسية الذرات تنوعاً.

طيب اذا بدنا حلقات خماسيه شو بدنا نعمل؟
بدنا نستخدم 1,3-dipoles يعني اقل شيء فيها ثلاث
كربونات مع الكين قال لي اقل شيء بدنا منه كربونتين

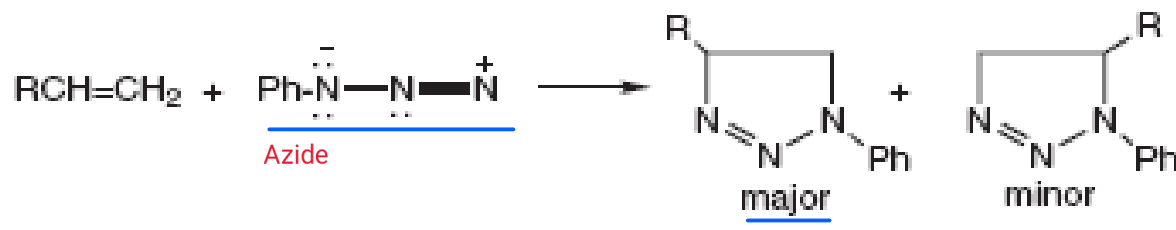
• تتميز ثنائيات الأقطاب 1,3 بخاصية مميزة أخرى:

- 1,3-Dipoles have another characteristic feature:
- The central atom must have an electron pair to stabilize the species by dispersal of the positive charge. يجب أن تحتوي الذرة المركزية على زوج من الإلكترونات لتثبيت النوع عن طريق تشتيت الشحنة الموجبة.
- The central atom therefore cannot be carbon; it is in fact usually nitrogen, although oxygen and sulfur are other possibilities.

لذلك، لا يمكن أن تكون الذرة المركزية كربونًا، بل هي في الواقع عادةً نيتروجين، على الرغم من أن الأكسجين والكبريت احتمالات أخرى.

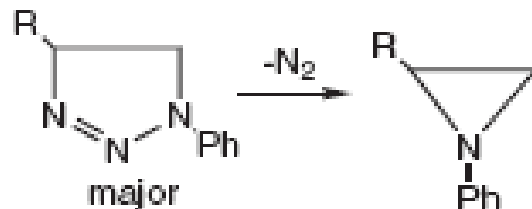
5.2.2. Cycloadditions of Alkenes and Alkynes with 1,3-Dipoles

• 5.2.2.1. 1,2,3-Triazole Derivatives from Azides.



Scheme 5.26

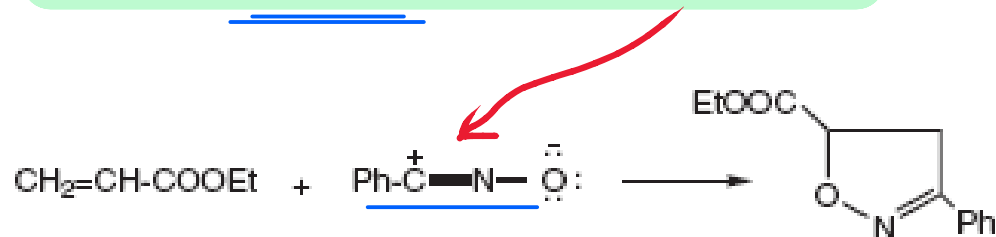
Such triazolines are unstable and smoothly eliminate N_2 , leaving an aziridine as a product. This is a useful synthetic method for making aziridines.



Scheme 5.27

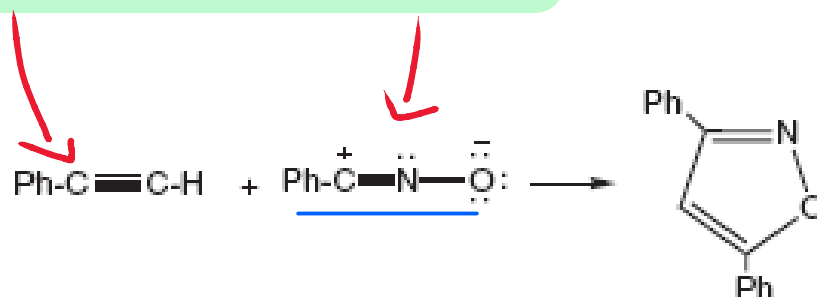
هذه التريازولينات غير مستقرة وتتخلص من N_2 بسلاسة، تاركةً أزيريدن كمنتج. هذه طريقة تركيبية مفيدة لصنع الأزيريدينات.

5.2.2.2. Isoxazole Derivatives from Nitrile Oxides.



Scheme 5.28

5.2.2.3. Isoxazoles from Nitrile Oxides.



Scheme 5.29

Note the useful feature that using an alkyne as the dipolarophile with an unsaturated dipole leads to the valuable fully unsaturated, aromatic ring system. See also Scheme 5.30 for another example of heteroaromatic synthesis.

لاحظ الميزة المفيدة المتمثلة في أن استخدام الألكاين كجزيء ثنائي القطب مع ثنائي قطب غير مشبع يؤدي إلى نظام الحلقة العطرية غير المشبعة بالكامل. انظر أيضًا المخطط 5.30 لمثال آخر على تخليق المركبات العطرية غير المتجانسة.