

روش های سبز کتلیستی جدید برای سنتز ایزوکیلین ها

پوهندوی محمد انور عرفان^۱ پوهنیار عبدالستار دانشیار^۲ پوهاند عزیزالله یوسفی^۳

۱- پوهندوی، کیمیا، تعلیم و تربیه، پوهنتون غور، فیروزکوه، افغانستان (نویسنده مسئول). ایمیل:

anwarerfan94@gmail.com

۲- پوهنیار، کیمیا، تعلیم و تربیه، پوهنتون غور، فیروزکوه، افغانستان. ایمیل:

sattardanishyar92@gmail.com

۳- پوهاند، کیمیا، علوم طبیعی، پوهنتون بامیان، بامیان افغانستان. ایمیل: Yosofi88@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۲۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۹ - تاریخ نشر: ۱۴۰۴/۱۲/۲۸

چکیده

مشتقات ایزوکیلین یکی از ساختمان های مهم مالیکول های فعال بیولوژیکی و محصولات طبیعی است که سنتز مؤثر و سبز آن ها توجه فراوانی را به خود جلب کرده است. در این مقاله پیشرفت ها و استراتژی های سنتز ترکیبات موصوف با استفاده از کتلیست های فلزات، کتلیست های بدون فلز، فوتوکتلیست ها و الکتروکتلیست ها به بررسی گرفته شده است. کمپلکس های فلزات انتقالی مانند پالادیم، رادیم، روتنیم، کوبالت، مس و غیره، به عنوان کتلیست مسیرهای متنوع سنتز ایزوکیلین ها را امکان پذیر می سازند. در روش های بدون کمپلکس های فلزات، از کتلیست های عضوی و اکسیدانت های سبز برای شرایط ملایم تر و سازگار با محیط زیست استفاده می شوند. در روش های فوتو کتلیستی از کتالیزورهای فعال در موجودیت نور مرئی استفاده می شود که امکان تعاملات اکسیدیشن- ریدکشن را فراهم می کند. الکتروکتلیست ها، با ارائه شرایط الکتروکیمیای استراتژی های فعال سازی و اتصال C-H را در شرایط محیطی تسهیل می کند. استفاده از این چهار نوع کتلیست، جهت گزینی بالای کیمیای را برای تعداد وسیع سوسترا و پایداری بهبود یافته نشان می دهند که در کیمیای سبز از اهمیت ویژه ای برخوردار است. پیشرفت ها گسترده ای دهه اخیر، تکنیک های کتالیزوری را برای طراحی مسیرهای سنتزی جدید برجسته می کند. در این مقاله چشم اندازها و روزه های جدید را برای توسعه ای روش های جدید و سازگار با محیط زیست جهت سنتز مشتقات ایزوکیلین ها معرفی شده است. به صورت کلی از یافته های این تحقیق مروری نتیجه گرفته می شود که روش های سنتزی معرفی شده از اصول کیمیای سبز پیروی می کند. گزارش های تحقیقی که در دهه اخیر با استفاده از چهار نوع کتلیست سبز و پایدار ارائه شده اند نشان دهنده ای سازگاری با محیط زیست، جداسازی آسان و درجه خلوص بالا می باشند.

کلمات کلیدی: ایزوکیلین ها، کتلیست های فلزی، فوتوکتلیست ها و الکتروکتلیست ها

استناد: عرفان، محمد انور، دانشیار، عبدالستار و یوسفی، عزیز الله. (۱۴۰۴). روش های سبز کتلیستی جدید برای

سنتز ایزوکیلین ها. *مجله علمی- تحقیقی پوهنتون غور*، ۲(۲)، ۲۲۰-۲۰۳.

New Catalytic Green Methods for the Synthesis of Isoquinolines

Mohammad Anwar Erfan^{*1}, Abdul Sattar Danishyar^{*2}, Azizullah Yosufi^{*3}

1- Assistant Professor, Chemistry, Education, Ghor University, Firozkoh, Afghanistan (Corresponding author) . Email :anwarerfan94@gmail.com

2- Teaching Assistant, Chemistry, Education, Ghor University, Firozkoh, Afghanistan. Email: sattardanishyar92@gmail.com

3- Professor, Chemistry, Natural Sciences, Bamyan University, Bamyan Afghanistan. Email: Yosofi88@gmail.com

Received: 12/1/2026 | Accepted: 18/2/2026 | Published: 19/3/2026

Abstract

Isoquinoline derivatives are one of the important building blocks of biologically active molecules and natural products, and their efficient and green synthesis has attracted much attention. In this article, the advances and strategies for the synthesis of the aforementioned compounds using metal catalysts, metal-free catalysts, photocatalysts, and electrocatalysts are reviewed. Transition metal complexes such as palladium, radium, ruthenium, cobalt, copper, etc., as catalysts, enable various routes for the synthesis of isoquinolines. In metal-free methods, organic catalysts and green oxidants are used for milder and environmentally friendly conditions. In photocatalytic methods, catalysts active in the presence of visible light are used, which allows oxidation-reduction interactions. Electrocatalysts facilitate C–H coupling and activation strategies under ambient conditions by providing electrochemical conditions. The use of these four types of catalysts shows high chemical selectivity for a wide range of substrates and improved stability, which is of particular importance in green chemistry. Extensive advances in the last decade have highlighted catalytic techniques for designing new synthetic routes. In this paper, new perspectives and openings for the development of new and environmentally friendly methods for the synthesis of isoquinoline derivatives are introduced. In general, the findings of this review study conclude that the synthetic methods introduced follow the principles of green chemistry. Research reports that have been presented in the last decade using four types of green and stable catalysts demonstrate environmental compatibility, easy separation, and high purity.

Keywords: Isoquinolines, metal catalysts, photocatalysts, and electrocatalysts

Cite this article: Erfan, M. A., Danishyar, A. Sattar., & Yosufi, A. (1404). New catalytic green methods for the synthesis of isoquinolines. *Scientific Research Journal of Ghor University*, 2(2), 203-220.

مقدمه

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على خاتم الأنبياء والمرسلين، نبينا محمد وعلى آله وصحبه اجمعين. اما بعد؛

مشتقات ایزوکینولین به عنوان ساختارهای ممتاز در محصولات طبیعی و فعال دارویی یافت می شود که توجه زیادی را به خود جلب کرده اند (Pettit و همکاران، ۲۰۰۳؛ Yang و همکاران، ۲۰۲۴). این اسکلیت ها با طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی مانند اثرات ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد درد و ضد فشارخون همراه است (Mood و همکاران، ۲۰۱۷). تحقیقات نشان می دهند که این ترکیبات پوتانسیل درمان تومورهای معده و اختلالات عصبی را نیز نشان داده اند (Panwar و همکاران، ۲۰۲۵). معاوضه های کاربن چهارم در ایزوکینولین ها خواص بیولوژیکی امیدوارکننده ای را در سنتز مواد عضوی نشان می دهند. معاوضه های مذکور به عنوان واسطه های فعال برای استحصال هتروسیکل های پیچیده عمل نموده و آن ها را به اسکلیت های سازنده و ارزشمند برای سنتز و توسعه مواد دارویی تبدیل می کنند (Coelho و همکاران، ۲۰۰۳). روش های قدیمی سنتز ایزوکینولین ها معمولاً چندین مرحله ای بوده که از پیش ماده های اصلاح شده شروع می شوند. در روش های موصوف علاوه بر اینکه شرایط تعاملات کیمیای سخت می باشند از منظر اقتصادی و زیست محیطی نیز مطلوب نیستند (Xiang و همکاران، ۲۰۰۴). پیشرفت های کتلیستی اخیر در روش های سنتز ایزوکینولین ها تغییرات عمده ای را ایجاد کرده است که عملیه های ساده تر و سازگارتر با محیط زیست را ارائه می کند. این روش ها غالباً شامل رویکردهای کتالیز شده با فلزات، کتالیز شده با کتلیست های عضوی بدون فلز، فوتوکتلیستی و الکتروکیمیای می شوند. هریکی از این روش ها از نظر کنترل تعامل، فعالیت کیمیای، گزینش پذیری و معرفی مسیرهای جدید تعاملات کیمیای، مزایای منحصر به فردی را ارائه می کند. در میان روش های فوق، استراتژی های کتالیز شده با فلزات سنتز ایزوکینولین ها را به میزان قابل ملاحظه ای گسترش داده اند. با انتخاب دقیق کتالیزورها، لیگاندها و شرایط تعامل، می توان به گزینش پذیری و راندمان بالایی این ترکیبات دست یافت. علاوه بر این، توسعه روش های خنثی از نظر اکسیدیشن-ریدکشن و استفاده از اکسیدان های سازگار با محیط زیست، این تعاملات را به طور گسترده تری قابل اجرا و پایدار کرده است. روش های بدون کتلیست های

فلزات برای سنتز ایزو کینولین ها به دلیل هزینه کمتر، کاهش تأثیرات زیست محیطی و خلوص داروها از اهمیت فوق العاده برخوردار است (Fang و همکاران، ۲۰۱۹). تعاملات مانند امینیشن الکتروفیلی و حلقه افزایی با هدایت رادیکالی برای سنتز اسکلیت های ایزو کینولین ها، بدون استفاده از کتالیزورهای فلزی خیلی مهم بوده و این روش را برای استحصال ترکیبات مذکور مطلوب تر و محبوب تر می کند (Kalsi و همکاران، ۲۰۱۸). در سال های اخیر، روش های فوتوکتلیستی با استفاده از نور مرئی، نحوه سنتز ایزو کینولین ها را تغییر داده و جایگزین های کارآمدتر و سازگارتر با محیط زیست را ارائه کرده اند. در این رویکردها به جای کمپلکس های ایریدیم و روتنیم از نیمه هادی، یا رنگ های عضوی استفاده می کنند که می توانند با انتقال الکترون های طاقه توسط تابش نور، تعامل را هدایت کنند. با استفاده از تابش نوری، تعاملات متنوعی مانند حلقه های اکسیداتیف، کوپلینگ های دای کاربوکسیلاتیف و مسیرهای رادیکالی را در شرایط ملایم امکان پذیر می سازند. در این روش ها محققان قادر اند که با تنظیم منبع نور و کتالیزور، کنترل دقیق تری بر تعاملات کیمیای نسبت به روش های حرارتی داشته باشند. امروزه تکنیک های الکترو کیمیای با ارائه جایگزینی سبز و کارآمد برای تعاملات قدیمی، به ابزاری قدرتمند تبدیل شده اند (Panwar و همکاران، ۲۰۲۵). این تکنیک ها به جای معرف های کیمیای، از جریان برق برای هدایت تعاملات عضوی استفاده می کنند. روش های مانند اکسیدیشن انودی و ریدکشن کتودی، سنتز ترکیبات ایزو کینولین ها را با گزینش پذیری منحصربه فرد، مقیاس پذیری بهتر و ضایعات کمتر مطابق با اهداف کیمیای سبز، امکان پذیر می سازد. قابل تذکر است که کنترل تعاملات مالیکول های پیچیده هنوز چالش برانگیز است. بنابراین، ابزارهایی مانند برچسب گذاری ایزوتوپ، شبیه سازی ها و طیف سنجی پیشرفته توسط دانشمندان برای کشف مکانیسم ها و عملیه کتالیزوری در سنتز مالیکول های پیچیده استفاده می شوند. هدف اصلی این تحقیق معرفی میتودهای جدید سنتز ایزو کینولین ها مبتنی بر اصول کیمیای سبز می باشد. روش های قدیمی سنتز ایزو کینولین ها معایب مانند زمان طولانی تعامل، آلاینده گی محیط زیستی، مصرف زیاد و جداسازی مشکل را به همراه دارند.

اهمیت و ضرورت تحقیق

ایزوکینولین‌ها از جمله مرکبات فعال بیولوژیکی بوده که دارای فعالیت‌های گسترده حیاتی می‌باشند. این مرکبات با طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی مانند اثرات ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد درد و ضد فشارخون توجه دانشمندان علم کیمیا را به خود جلب کرده است. تا اکنون روش‌های زیادی برای سنتز مرکبات موصوف معرفی شده‌اند که اکثراً دارای معایب مانند زمان طولانی تعامل، نیاز به حرارت بلند، بازده پایین، مصرف زیاد و آلاینده‌گی محیط زیستی را به همراه دارند. بنابراین سنتز مشتقات ایزو کینولین با استفاده از کتلیست‌های فلزات انتقالی، کتلیست‌های بدون فلز، فوتوکتلیست‌ها و الکتروکتلیست‌ها مطلوب و اقتصادی می‌باشد. از آنجای که سنتز مشتقات ایزو کینولین با استفاده از روندهای مرسوم و قدیمی به مشکل صورت می‌گیرند، تعاملات کتلیستی که موضوع این تحقیق را تشکیل می‌دهد در محراق توجه قرار گرفته است. استراتژی‌ها و روش‌های که در این مقاله به آن پرداخته شده اند از جمله روش‌های سبز می‌باشد که هم از منظر اقتصادی حایز اهمیت اند و هم آلودگی محیط زیستی را به همراه ندارند. لذا تحقیق و تفحص در مورد ارایه روش‌های مطلوب جهت سنتز ایزوکینولین‌ها یک امر ضروری محسوب می‌گردد.

پیشینه تحقیق

در سال ۲۰۱۰، گیموند، ایزوکینولین‌ها را از تعامل N-میتوکسی نیوپنتایل اکسی‌بنز امایدها و الکین‌ها با استفاده از کتلیست رادیم توسط عملیه فعال‌سازی بین مالیکولی C-H سنتز نمود (Guimond و همکاران، ۲۰۱۰). چنگ و همکارانش، در سال ۲۰۱۷، تعامل حلقه افزایشی اکسیداتیف را با استفاده از ماده اولیه‌ای ۴-متایل-N(کینولین-۸-آیل)بنزاماید همراه با بیوتا-۲،۳-دای ائین-۱-آیل بنزین جهت سنتز ایزو کینولین بررسی کردند (چنگ و همکاران، ۲۰۱۷).

در سال ۲۰۱۸، شی و گروپ تحقیقاتی وی اظهار داشتند که دارچین می‌توانند به‌عنوان عوامل اتصال مستقیم برای سنتز ۴-امینو-اسکو کینولین عمل کنند. آن‌ها مطالعه خود را با استفاده از N-(pivaloyloxy)benzamide و N-methyl-N-(phenylethynyl)methanesulfonamide آغاز و به محصول ایزو کینولین با بازده متوسط تا

خوب دست یافتند (Niu و همکاران، ۲۰۱۸). به همین ترتیب در سال ۲۰۱۹، چن برای اولین بار سنتز یک مرحله‌ای مشتقات ایزوکینولین را با استفاده از بنزوئیک اسید و N-وینایل‌فرم امید گزارش کرد (Sun و همکاران، ۲۰۱۹). به تعقیب آن راویکو مار نیز در سال ۲۰۱۹، روش جدید سنتز مشتقات ایزوکینولین را توسط مرکبات نایتروجن دار آغاز نمود. آن‌ها N-امینو-۷-ازایندول را به‌عنوان یک جایگزین جدید برای ۸-امینوکینولین طراحی و سنتز کردند که ساختار ازایندول را می‌توان پس از تعامل با استفاده از هایدرازین به‌راحتی حذف کرد (Sagara و همکاران، ۲۰۱۹). ژو و همکارانش در سال ۲۰۲۰، سنتز ایزوکینولین‌ها را از تعامل N-میتوکسی بنزو امید و ۱-فینایل ایتانیل سایکلوپیوتانول با استفاده از کتلیست (Rh(III)) بررسی کردند (Bian و همکاران، ۲۰۲۰).

گروپ تحقیقاتی رامون، در سال ۲۰۲۲، بهینه‌سازی سیستم کتالیزوری برای تعامل N-میتوکسی بنزو امید و دی‌فنایل استلین را به‌عنوان یک مدل برای سنتز ایزوکینولین‌ها بررسی نمودند (González-Gallardo و همکاران، ۲۰۲۲).

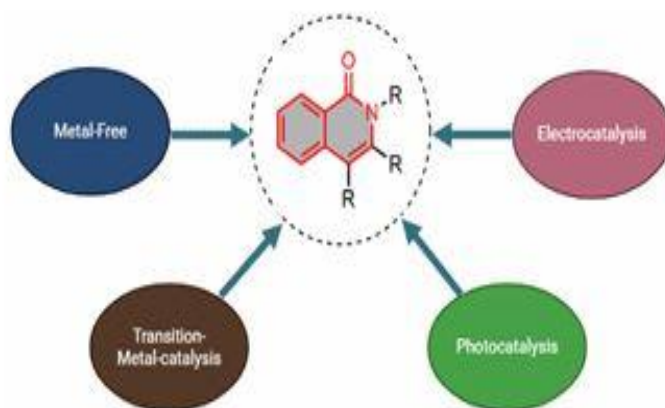
روش تحقیق

در این مقاله، استراتژی‌ها و روش‌های جدید برای سنتز مشتقات ایزو کینولین با استفاده از کتلیست‌های فلزات انتقالی، کتلیست‌های بدون فلز، فوتوکتلیست‌ها و الکتروکتلیست‌ها به‌صورت مروری تدوین و تحریر گردیده است. هنگام جمع‌آوری اطلاعات سعی گردیده است که با استفاده از مقالات علمی معتبر بین‌المللی یک تصویر روشن و جامع پیرامون سنتز مرکبات مذکور در ذهن خواننده تجسم گردد. تبیین و انکشاف روش‌های معرفی‌شده حاصل زحمات دانشمندان در دهه اخیر می‌باشد. در تحقیق هذا تلاش شده است تا، با ذکر مثال‌های متنوع و رعایت تسلسل منطقی، روش‌های سنتز مشتقات ایزو کینولین به‌طور مشروح و روشن معرفی گردد. غالباً تحقیقات که تا اکنون در این زمینه صورت گرفته است به شکل لابراتواری است. بنابراین تدوین معلومات منسجم به صورت مروری در غنای اطلاعات کمک و کاستی‌های موجود را تا حد ممکن ترمیم خواهند کرد.

سنتز ایزوکینولین‌ها

به‌صورت عموم مشتقات ایزوکینولین‌ها توسط روش‌های متنوع صورت می‌گیرد که در اکثر

روش‌های قدیمی معایب مانند پایین بودن فیصدی محصول، طولانی بودن زمان انجام تعامل، حرارت بلند، شرایط سخت تعامل و آلاینده‌گی محیط زیستی را به همراه دارند. روش‌های جدید که در این مقاله به آن‌ها تمرکز شده است شامل چهار مسیر کتالیز شده با فلزات، کتالیز شده با کتلیست‌های عضوی، کتالیز شده با کتلیست‌های نوری (فوتوکتلیستی) و کتالیز شده با جریان برق (الکترو کتلیستی) است. فیصدی بالای محصول تعامل، کوتاه بودن زمان تعامل، عدم آلودگی محیط زیستی، جداسازی و تصفیه آسان محصول تعامل از جمله مزیت‌های این روش‌ها محسوب می‌گردد (Fang و همکاران، ۲۰۱۹؛ Yuan و همکاران، ۲۰۲۳).



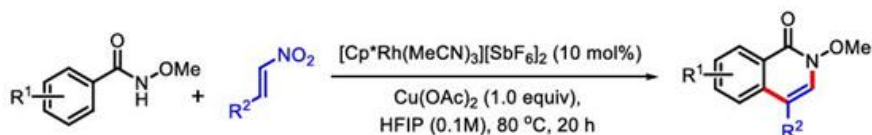
سنتز ایزوکینولین‌ها با کتالیز فلزات انتقالی

سنتز ایزوکینولین‌ها با کتلیست‌های فلزی، به دلیل شیوع اسکلیت‌های ایزوکینولین در محصولات طبیعی و دارویی، یک حوزه‌ای مهمی از تحقیقات کیمیای عضوی شمرده می‌شود. یکی از ستراتیژی‌های رایج مورد استفاده برای سنتز ایزوکینولین‌ها، تعامل کینولین با گروپ‌های عاملی دلخواه با استفاده از کتلیست‌های فلزات است که در قدم نخست رابطه C-H توسط کتلیست فعال گردیده و سپس تعامل کیمیای انجام می‌شود (Fang و همکاران، ۲۰۱۹).

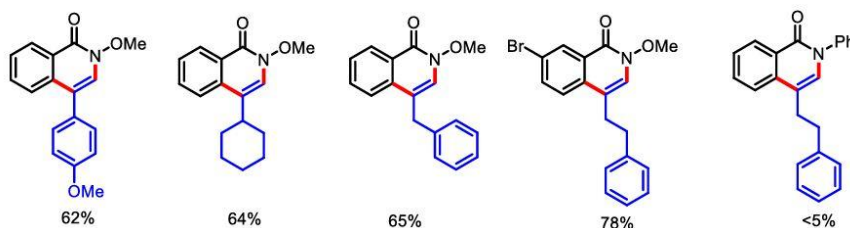
سنتز مشتقات ایزوکینولین‌ها با استفاده از کتلیست فلز رادیم

اخیراً، اتصال مستقیم عنصر کاربن با گروپ‌های عاملی مختلف با استفاده از کتلیست‌های فلزات انتقالی توسط عملیه فعال‌سازی به‌عنوان یک روش قدرتمند برای شکل‌گیری رابطه‌های جدید

کاربن - کاربن ظاهر شده است. قابل تذکر است که هایدروکاربن‌های اروماتیک نیز به‌عنوان ماده اولیه در این تعاملات سهم گرفته با ایجاد رابطه جدید کاربن-کاربن طیف وسیعی از مالیکول-های کاربردی را تولید می‌کند. تجارب نشان داده است که اگر سوپسترا دارای حلقه اروماتیک باشند، تعامل با موفقیت انجام شده و محصول موردنظر با بازده نسبتاً خوبی استحصال می‌گردد.



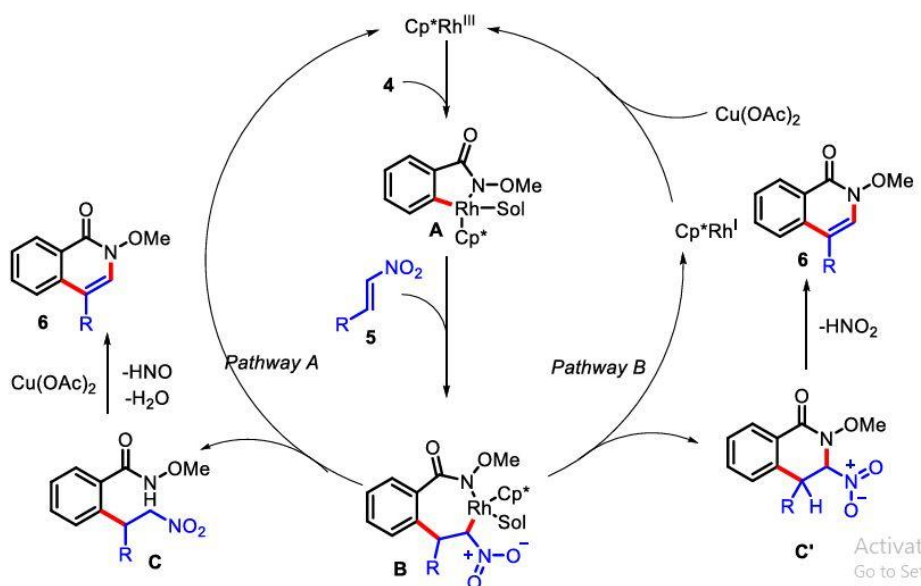
در معادله فوق N-میتوکسی بنزو امید همراه نایتروالکین‌ها وارد تعامل گردیده مشتقات ایزوکلینولین را با بازده قابل قبول تولید کرده است. در ساختمان‌های زیر دیده می‌شود که هنگام تعویض میتوکسی با گروه فینایل بازده محصول به کم‌تر ۵ درصد رسیده است. این واقعیت تجربی نشان می‌دهد که کاهش محصول از گروه فینایل ناشی می‌شود زیرا از یک‌طرف الکترون‌های آزاد نایتروجن را درگیر رزونانس نموده و از سوی دیگر ممانعت فضایی ایجاد می‌کند.



میکانیسم تعامل

در تعامل فوق کمپلکس $[Cp^*Rh(MeCN)_3][SbF_6]_2$ به‌عنوان کتلیست، $Cu(OAc)_2$ به‌عنوان افزودنی و هگزافلورو-۲-پروپانول (HFIP) به‌عنوان محلول انتخاب شده است. N-میتوکسی امید به‌عنوان یک سوپسترا جهت عامل دار کردن رابطه C-H مؤثر عمل نموده و مشتق دای‌هایدرو ایزوکومارین، یعنی ترکیب C را به‌عنوان یک دیاسترومر واحد با بازده خوب تولید نموده است. مطالعات مکانیزمی اولیه نشان می‌دهد که Rh برای تسهیل عامل دار کردن C-H ضروری

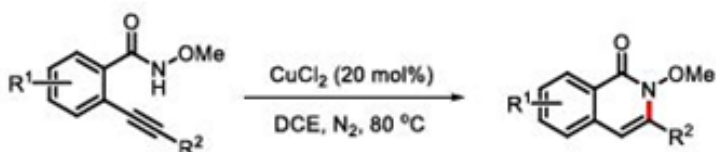
است اما Cu نقش مهمی در تشکیل ایزوکینولین ایفا می‌کند. این عملیه با پروتون زدایی هماهنگ N-میتوکسی‌امید آغاز گردیده باعث تشکیل کمپلکس A می‌گردد. به همین ترتیب با نصب نایترو الکین به N-میتوکسی‌امید کمپلکس فلز دار B تولید می‌گردد. در مرحله بعد دو مسیر مکانیزمی می‌تواند به تولید ایزوکینولین‌ها منجر شود. در مسیر A، عملیه پرتونولیز، کتالیزور رادیم فعال را ارجاع نموده و نایترو الکین C را تولید می‌کند. ترکیب C توسط $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ تحت حلقه افزایی و دی هایدریشن قرار می‌گیرد. در مسیر B، حذف ریدکشنی، دی هایدرو ایزوکینولین C' را تولید نموده که در آن Rh(I) توسط $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ دوباره اکسید می‌شود و حذف گروپ نیترو از C'، ایزوکینولین را تولید می‌نماید (Potter و همکاران، ۲۰۱۸).



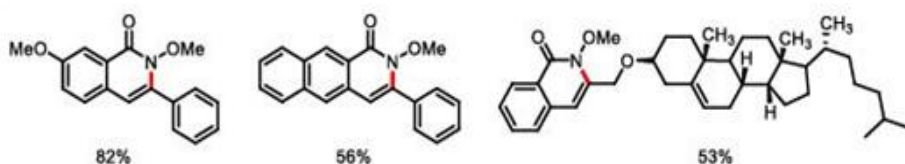
سنتز ایزوکینولین‌ها با استفاده از کتلیست مس

اخیراً، حلقه افزایی رادیکالی پی‌درپی N-الکوکسی‌امید متصل شده با الکین 5-exo-dig توسط کتلیست مس توسعه داده شده است (Chen و همکاران، ۲۰۱۸). در این روش، یک مدل رادیکالی منحصربه‌فرد برای حلقه افزایی N-anti-6-endo-dig cyclization از ۲-الکینیل بنزوآمیدها برای سنتز ایزوکینولین‌ها استفاده شده است. محصول تولیدشده در روش مذکور

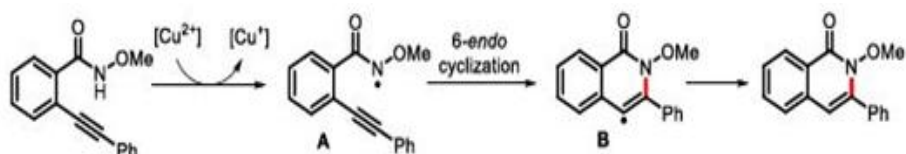
توسط طیف‌سنجی مقناطیسی هسته، طیف‌سنجی کتلوی و طیف‌سنجی IR تأیید گردیده است.



با بررسی‌های علمی و بهینه‌سازی، نشان داده شده است که این روش با گروپ‌های الکترون دهنده و الکترون کشنده مطابق ساختمان‌های زیر ساز گاری دارند.



تصور بر این است که ۲-الکینایل بنزو امید متصل شده به نایتروجن رادیکالی یعنی حد واسطه A، که از تعامل ۲-الکینایل بنزو امید و CuCl_2 تولید می‌شود، یک حد واسطه مهم و کلیدی است. این حد واسطه در نتیجه عملیه‌ای 6-endo-dig aza-cyclization ماده رادیکالی ایزوکلینولین B را تولید می‌کند. در نهایت رادیکال تولید شده با اخذ هایدروجن متصل به اتوم نایتروجن ماده اولیه، محصول موردنظر را طبق معادله زیر تولید می‌کند (Liu و همکاران، ۲۰۲۰).

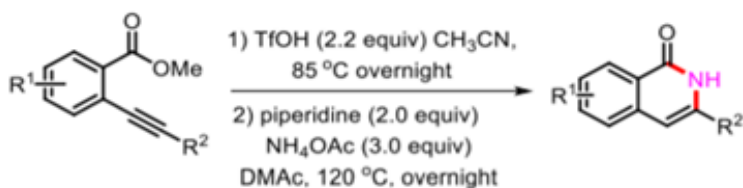


سنتز ایزوکلینولین‌ها با استفاده از کتلیست‌های بدون فلز

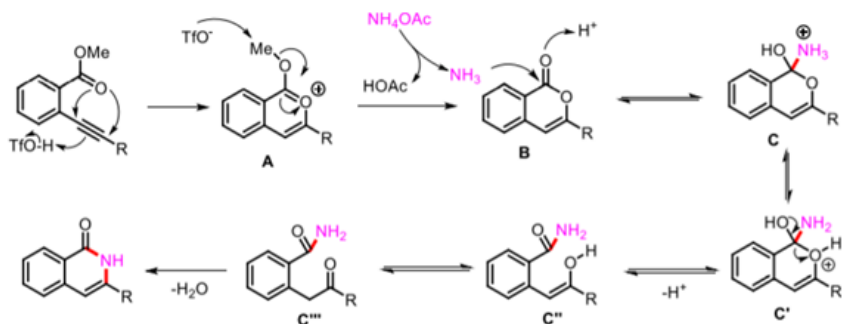
طوری که قبلاً تذکر داده شد ایزوکلینولین‌ها از جمله مالیکول‌های فعال بیولوژیکی بوده که به‌عنوان دارو جهت تداوی امراض مختلف به کار می‌روند؛ بنابراین استفاده از کتلیست‌های فلزی مشکلات را در جداسازی کتلیست از مواد دارویی ایجاد می‌کند زیرا اگر مقدار کمی فلز در مواد دارویی باقی بماند دارو خاصیت سمی خواهد داشت. با توجه به تفاسیر فوق کتلیست‌های بدون

فلزات عضوی در سنتز ایزوکلینین‌ها اهمیت پیدا می‌کنند.

تحقیقات جدید نشان می‌دهند که می‌توان مشتقات ایزوکلینولین‌ها را با استفاده از NH_4OAc به‌عنوان منبع نایتروجن از طریق حلقه‌افزایی درون مالیکولی O-الکینیل‌ارایل ایسترها سنتز کردند و به دنبال آن اتم‌های اکسیجن در حد واسطه B همراه NH_3 تولیدشده از NH_4OAc تعویض شده‌اند.



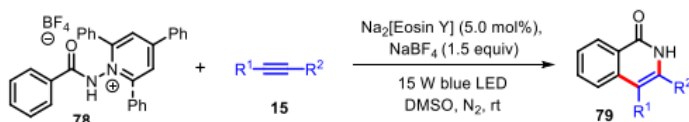
طوری که دیده می‌شود میکانیزم تعامل حلقه‌افزایی 6-endo-dig cyclization با دخالت اسید برونستد از ارتو-الکینیل‌ارایل ایستر آغاز می‌شود که منجر به تولید حد واسطه A می‌گردد. جایگزینی بعدی به کمک NH_4OAc ، صورت می‌گیرد که باعث باز شدن حلقه برای تولید حد واسطه B می‌گردد. درنهایت با توتومری شدن متعاقب حد واسطه C همراه با بسته شدن حلقه و عملیه دی‌هایدریشن، ایزوکلینولین سنتز می‌شود (Panwar و همکاران، ۲۰۲۵).



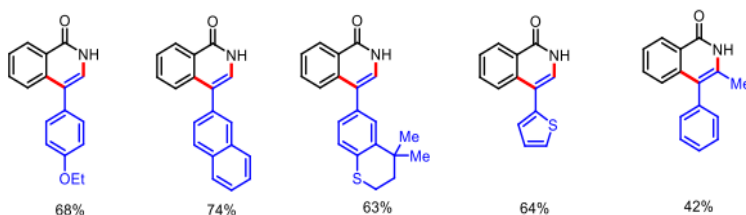
سنتز ایزوکلینولین‌ها با استفاده از فوتو کتلیست‌ها

اخیراً روش فوتوکتلیستی برای سنتز ایزوکلینولین از طریق دی‌امینیشن [2+4] حلقه‌افزایی الکین‌ها و نمک‌های پیریدینیوم N-اماید گزارش گردیده است. در بین فوتو کتالیست‌ها

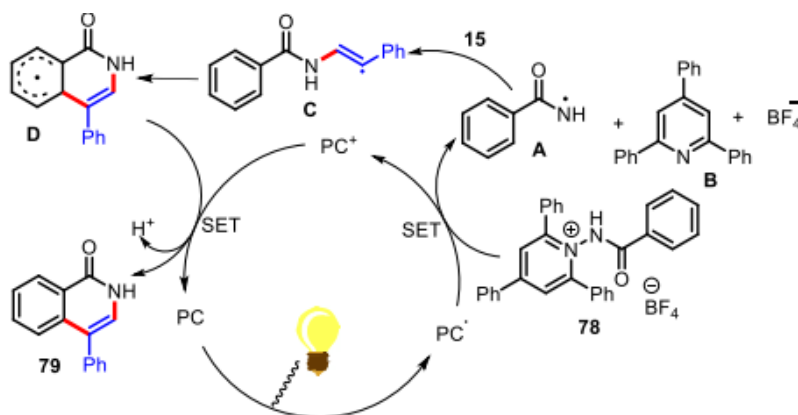
$\text{Na}_2[\text{Eosin Y}]$ بهترین نتایج را نشان داده است که در این مقاله به بررسی گرفته است.



در قدم نخست محصول موردنظر با بازده ۴۳٪ استحصال گردید اما مشتقات مختلف ایتینایل بنزین با گروه‌های عاملی مختلف، محصولات ایزوکینولین‌های مربوطه را با بازده متوسط تا خوب تولید کردند.



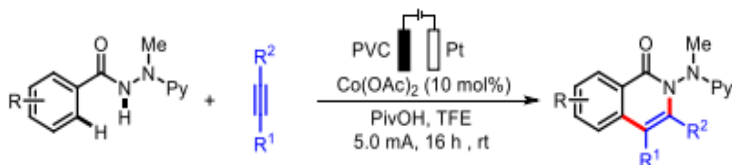
میکانیزم این تعامل طور است که در اثر تابش نور مرئی، PC یعنی کتلیست فوتوردوکس $\text{Na}_2[\text{EosinY}]$ به حالت تحریک‌شده تبدیل‌شده و سپس توسط نمک پیریدینیم اکسید و خاموش می‌شود. هم‌زمان، رادیکال امایدیل A با شکستن رابطه N—N آزاد می‌گردد. به همین ترتیب با افزودن جهت‌گزین رادیکال A با حمله به رابطه C—C الکاین حد واسطه پایدار C را ایجاد می‌کند که از طریق حلقه‌افزایی درون مالیکولی به حد واسطه D تبدیل می‌شود. درنهایت، عملیه انتقال یک الکترون بین حد واسطه D و PC^+ اکسیدشده رخ می‌دهد تا درنتیجه حذف پروتون محصول نهایی به دست آید (Zhao و همکاران، ۲۰۲۰).



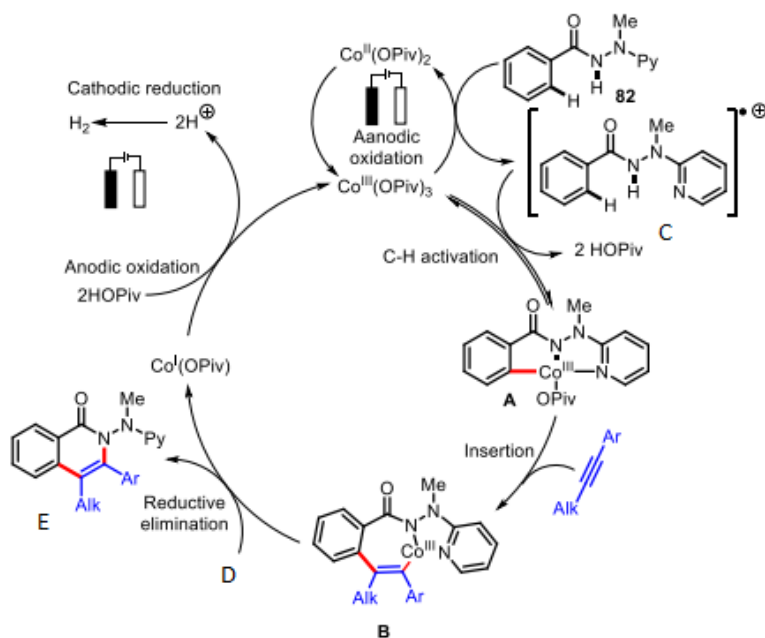
سنتز ایزوکینولین‌ها با استفاده از الکتروکاتالیست‌ها

سنتز مواد عضوی الکتروکاتالیستی یک روش سبز، مؤثر و پایدار است که از جریان برق برای هدایت تعاملات کیمیای استفاده می‌کنند و مزایای بی‌شماری نسبت به روش‌های مرسوم دارد. در روش مذکور با جایگزینی اکسیدایز کننده‌ها یا ارجاع‌کننده‌ها استوکیومتری با الکترون‌ها به‌عنوان معرف‌های دوست دار محیط‌زیست و تجدید پذیر، ضایعات ماده اولیه و محصول را در مقیاس اتمی کاهش می‌دهد. این روش که در شرایط ملایم و ساده به کار می‌رود، سازگاری با گروه‌های عاملی متنوع را تضمین کرده و کنترل دقیق پارامترهای تعامل، مانند پتانسیل و جریان تعامل را برای گزینش‌پذیری و کارایی بالا امکان‌پذیر می‌سازد. الکتروکاتالیزورها، عملیه‌های مهمی مانند عامل‌دار کردن رابطه C-H، حلقه‌زایی و جفت شدن متقاطع را که اغلب با تکنیک‌های سنتی غیرقابل دستیابی‌اند، امکان‌پذیر می‌سازند. این روش سازگار با محیط‌زیست به‌ویژه برای سنتز ایزوکینولین‌ها، داروها و محصولات طبیعی حائز اهمیت است. الکتروکاتالیست‌ها از اکسیدایش یا ارجاع الکتروکیمیای برای انجام تعاملات کیمیای در شرایط ملایم استفاده نموده و معرف‌های خطرناک را به حداقل می‌رساند. اکثراً با استفاده از کاتالیزورهای فلزی ارزان‌قیمت یا سیستم‌های بدون فلز، گزینش‌پذیری و پذیرش گروه‌های عاملی را بهبود می‌بخشند. با استفاده از جریان برق تجدید پذیر به‌عنوان منبع انرژی، الکتروکاتالیز یک جایگزین سبز برای سنتز ایزوکینولین ارائه می‌شود (Ali و همکاران، ۲۰۲۳). در این تعامل از کاتالیزور کوبالت (II) استفاده می‌شود که هم ارزان است و هم اکسیدایش پایدار C-H را بدون

اکسیدان‌های کیمیای امکان‌پذیر می‌سازد. با توجه به محدودیت روش‌های مرسوم، اولین بار فعال‌سازی الکتروکیمیای داخلی C-H با کتالیز فلزی توسط اکرمان توسعه داده شد که امکان سنتز ایزوکلین‌های اصلاح‌شده مختلف را با استفاده از تعامل ۲-پیریدیل بنزهایدرازید با الکالین‌های داخلی فراهم نمود.



مطالعات طیف‌سنجی NMR نشان می‌دهد که حلقه افزایشی الکالین‌ها با معاوضه‌های غیرمستقر معمولاً از یک مسیر کنترل‌شده و جهت‌گزين پیروی می‌کند. کتالیزورهای کوبالت برای فعال‌سازی انتخابی اروماتیک‌ها با معاوضه‌های پارا، متا و ارتو طراحی‌شده‌اند که گروپ‌های عاملی الکتروفیلی مانند ایستر، کلورین، برومین، آیودین و سیانو را متحمل می‌شوند. این قابلیت برای تنوع بیشتر محصولات کیمیای ارزشمند است. بر اساس مطالعات مختلف تجربی و محاسباتی، یک چرخه کتالیزوری معقول نشان داده شده است که در آن کتلیست از طریق انودیشن زیرلایه D تولید می‌شوند که چرخه کتالیزوری لازم را فراهم می‌کنند. متعاقباً، کتالیزور فعال ساده از طریق فعال‌سازی رابطه C-H با مرکب C هماهنگ می‌شود تا حد واسطه A را تشکیل دهد. در مرحله بعدی با وارد شدن الکالین روی حلقه هفت عضوی کوبالت (III) واسطه B تولید می‌گردد. کمپلکس کاربوکسیلات کوبالت (III) یعنی همان حد واسطه B از طریق انودیزایش ارجاع می‌شود تا محصول موردنظر E تولید شود. در این روش استفاده از فلزات سمی و گران‌قیمت به‌عنوان اکسیدان‌های استوکیومتری به‌طور کامل حذف‌شده و در عوض H_2 فقط به‌عنوان یک محصول جانبی تولیدشده و چرخه کتالیزوری تکمیل می‌شود (Mei و همکاران، ۲۰۱۸).



نتیجه گیری

مشتقات ایزوکیلین به عنوان یک ساختاری کلیدی در کیمیای عضوی، کیمیای دارویی و سنتز به شمار می رود. این مرکبات به دلیل موجودیت آن‌ها در محصولات طبیعی فعال بیولوژیکی و خواص دارویی گسترده‌اش بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. نوآوری‌های اخیر در سنتز آن‌ها از طریق رویکردهای کتالیز شده با فلز، بدون فلز، فوتوکتلیستی و الکتروکتلیستی تا حد زیادی بهبود یافته است. دسترسی آسان، کارایی و سازگاری زیست‌محیطی این روش‌ها را به عنوان یک موضوع مهم در کیمیای عضوی تبدیل کرده است. افزایش گزینش پذیری، کاهش مصرف معرف‌ها و گسترش تحمل گروپ‌های عاملی، به طور منحصربه‌فردی به محبوبیت این روش‌ها نقش داشته و در قلب پروتوکول‌های کیمیای قرار دارند.

استراتیژی‌های کتالیز شده با فلزات، عملیه‌های گزینش پذیر را از طریق فعال سازی C-H و حلقه‌زایی اکسیداتیف امکان‌پذیر ساخته‌اند اما تعاملات بدون کتلیست‌های فلزات، مزایای قابل توجهی از نظر قیمت و جلوگیری از آلودگی فلزی که برای کاربردهای دارویی حیاتی است، ارائه می‌نمایند. تکنیک‌های فوتو ریدوکس و الکتروکتلیستی که توسط نور مرئی یا جریان برق

هدایت می‌شوند، تعاملات پایدار و قابل‌کنترولی را فراهم و به دست رس قرار می‌دهند. این روش‌ها سنتز ملایم و کارآمد اسکلیت‌های ایزوکیلولین را به‌صورت اتوماتیک تسهیل کرده و امکان عامل‌دار کردن در مراحل پایانی را فراهم می‌کنند. با دورنمای مطالعات میکانیسمی، ابزارهای محاسباتی و روش‌های پیشرفته طیف‌سنجی برای بهینه‌سازی این روش‌های سنتزی ضروری خواهد بود. نوآوری مداوم در کیمیای سبز، طراحی تعاملات و توسعه مشتقات جدید ایزوکیلولین را هدایت نموده و تأثیر آن‌ها را در توسعه دارو و فراتر از آن گسترش می‌دهد. مطالب که در این مقاله مورد بحث قرار گرفت، بیانگر این واقعیت است که تعاملات کتلیستی در پروسه‌های استحصال و صنعتی از اهمیت فراوانی برخوردارند. این تعاملات قادر به استحصال مالیکول‌های بزرگ و پیچیده با انرژی و زمان کمتر می‌باشند. آن عده از تعاملات کیمیای که توسط کتلیست‌های سبز و پایدار تسریع می‌گردند؛ اقتصادی، بی‌خطر، سازگار با محیط‌زیست و دارای شرایط ملایم‌اند. اکثر تعاملات که توسط کتلیست‌های سبز انجام می‌شوند بدون مصرف انرژی تحت تابش نور آفتاب و یا جریان برق صورت می‌گیرد. بنابراین تعاملات کتلیستی که برای سنتز ایزو کیلولین‌ها استفاده می‌گردد هم از منظر اقتصادی و هم از نظر محیط زیستی و خلوص محصولات حائز اهمیت‌اند. تحقیقات علمی که پیرامون ارزش و اهمیت تعاملات کتلیستی جهت سنتز اسزو کیلولین‌ها انجام‌شده است نشان می‌دهند که تولید از محصولات جانبی ناخواسته، استفاده از محلول‌های سمی، مصرف انرژی و ضیاع وقت جلوگیری کرد.

منابع و مأخذ

- Ali, T., Wang, H., Iqbal, W., Bashir, T., Shah, R., & Hu, Y. (2023). Electro-synthesis of organic compounds with heterogeneous catalysis. *Advanced Science*, 10(1), 2205077.
- Bian, M., Ma, L., Wu, M., Wu, L., Gao, H., Yi, W., Zhang, C., & Zhou, Z. (2020). Rh(III)-catalyzed redox-neutral [4+2] annulation for direct assembly of 3-acyl isoquinolin-1(2H)-ones as potent antitumor agents. *ChemPlusChem*, 85(3), 405–410.
- Chen, F., Lai, S.-Q., Zhu, F.-F., Meng, Q., Jiang, Y., Yu, W., & Han, B. (2018). Cu-catalyzed radical cascade annulations of alkyne-tethered N-alkoxyamides with air: Facile access to isoxazolidine/1,2-oxazinane-fused isoquinolin-1(2H)-ones. *ACS Catalysis*, 8(9), 8925–8931.
- Coelho, F., Veronese, D., Lopes, E. C. S., & Rossi, R. C. (2003). An approach to substituted dihydroisoquinolin-1(2H)-ones from Baylis–Hillman adducts. *Tetrahedron Letters*, 44(30), 5731–5735.
- Fang, Z., Wang, Y., & Wang, Y. (2019). Synthesis of 4-iodoisoquinolin-1(2H)-ones by a dirhodium(II)-catalyzed 1,4-bisfunctionalization of isoquinolinium iodide salts. *Organic Letters*, 21(2), 434–438.
- González-Gallardo, N., Saavedra, B., Guillena, G., & Ramón, D. J. (2022). A jackpot C–H activation protocol using simple ruthenium catalyst in deep eutectic solvents. *Green Chemistry*, 24(12), 4941–4951.
- Guimond, N., Gouliaras, C., & Fagnou, K. (2010). Rhodium(III)-catalyzed isoquinolone synthesis: The N–O bond as a handle for C–N bond formation and catalyst turnover. *Journal of the American Chemical Society*, 132(20), 6908–6909.
- Kalsi, D., Dutta, S., Barsu, N., Rueping, M., & Sundararaju, B. (2018). Room-temperature C–H bond functionalization by merging cobalt and photoredox catalysis. *ACS Catalysis*, 8(9), 8115–8120.
- Liu, R., Yang, M., Xie, W., Dong, W., Zhou, H., Yadav, S., Potkin, V. I., & Qiu, G. (2020). Synthesis of 3-hydroxyisoindolin-1-ones through 1,4-dioxane-mediated hydroxylhydrative aza-cyclization of 2-alkynylbenzamide in water. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(8), 5312–5320.
- Mei, R., Sauermann, N., Oliveira, J. C. A., & Ackermann, L. (2018). Electrorremovable traceless hydrazides for cobalt-catalyzed electro-oxidative C–H/N–H activation with internal alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, 140(25), 7913–7921.
- Mood, A. D., Premachandra, I. D. U. A., Hiew, S., Wang, F., Scott, K. A., Oldenhuis, N. J., Liu, H., & Van Vranken, D. L. (2017). Potent antifungal synergy of phthalazinone and isoquinolones with azoles

- against *Candida albicans*. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 8(2), 168–173.
- Niu, B., Liu, R., Wei, Y., & Shi, M. (2018). Catalyst-controlled synthesis of 4-amino-isoquinolin-1(2H)-one and oxazole derivatives. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(9), 1466–1470.
- Panwar, L., Verma, S., Kumar, M., & Rathi, B. (2025). Catalytic advances and emerging strategies for isoquinolin-1(2H)-one synthesis: Reaction scope and mechanistic perspectives. *European Journal of Organic Chemistry*, 28(36), e202500659.
- Pettit, G. R., Meng, Y., Herald, D. L., & Graham, K. A. (2003). [Article information incomplete]. *Journal of Natural Products*, 66, 1065.
- Potter, T. J., Li, Y., Ward, M. D., & Ellman, J. A. (2018). RhIII-catalyzed synthesis of isoquinolones and 2-pyridones by annulation of N-methoxyamides and nitroalkenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(32), 4381–4388.
- Sagara, P. S., Siril, P. F., & Ravikumar, P. C. (2019). N-Amino-7-azaindole as the N,N'-bidentate directing group: Ruthenium-catalyzed oxidative annulation of N-(7-azaindole)benzamides with alkynes via C–H bond activation. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(19), 12314–12323.
- Sun, R., Yang, X., Li, Q., Xu, K., Tang, J., Zheng, X., Yuan, M., Fu, H., Li, R., & Chen, H. (2019). Divergent synthesis of isoquinolone and isocoumarin derivatives by the annulation of benzoic acid with N-vinyl amide. *Organic Letters*, 21(23), 9425–9429. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03638>
- Xiang, Z., Luo, T., Lu, K., Cui, J., Shi, X., Fathi, R., Chen, J., & Yang, Z. (2004). Concise synthesis of isoquinoline via the Ugi and Heck reactions. *Organic Letters*, 6(18), 3155–3158.
- Yang, X., Miao, X., Dai, L., Guo, X., Jenis, J., Zhang, J., & Shang, X. (2024). Isolation, biological activity, and synthesis of isoquinoline alkaloids. *Natural Product Reports*, 41(11), 1652–1722.
- Yuan, Y., Faure, C., Menigaux, D., Berthelot, M., Belmont, P., & Brachet, E. (2023). Synthesis of isoquinolines and related heterocycles under visible-light conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 88(22), 15750–15760.
- Zhao, Y., Shi, C., Su, X., & Xia, W. (2020). Synthesis of isoquinolones by visible-light-induced deaminative [4+2] annulation reactions. *Chemical Communications*, 56(39), 5259–5262.