

سید الشهدا



دانشکده‌ی شیمی
رساله‌ی دکتری شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید هتروسیکل با استفاده از ترکیبات پروپارژیلی

نگارنده: آتنا سوزنی

استاد راهنما
دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور
دکتر محمد باخرد

بهمن ۱۳۹۶

شماره: ۱۷۲۱
تاریخ: ۹۶، ۱۲، ۵
ویرایش:

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره ۱۲: صورت جلسه نهایی دفاع از رساله دکتری (Ph.D)
(ویژه دانشجویان ورودی های ۹۴ و ما قبل)

بدینوسیله گواهی می شود خاتم آتنا سوزنی دانشجوی دکتری رشته شیمی آلی به شماره دانشجویی ۹۲۴۶۱۹۵ ورودی بهمن ماه سال ۱۳۹۲ در تاریخ ۹۶/۱۱/۰۲ از رساله نظری / عملی خود با عنوان: سنتز مشتقات جدید هتروسیکل با استفاده از ترکیبات پروپارژیلی دفاع و با اخذ نمره به درجه : عالی نائل گردید.

☐ الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰	☐ ب) درجه بسیار خوب: نمره ۱۸/۹۹ - ۱۷
☐ ج) درجه خوب: نمره ۱۶/۹۹ - ۱۵	☐ د) غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد.
☐ ه) رساله نیاز به اصلاحات دارد.	

ردیف	هیئت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱	دکتر علی کیوانلو	استاد راهنما	دانشیار	
۲	دکتر محمد باخرد	مشاور	استاد	
۳	دکتر حمزه کیانی	استاد مدعو خارجی	دانشیار	
۴	دکتر سیدعلی پورموسوی	استاد مدعو خارجی	دانشیار	
۵	دکتر حسین نصرافهانی	استاد مدعو داخلی	دانشیار	
۶	دکتر بهرام بهرامیان	سرپرست (نماینده) تحصیلات تکمیلی دانشکده	دانشیار	

مدیر محترم تحصیلات تکمیلی دانشگاه:

ضمن تأیید مراتب فوق مقرر فرمائید اقدامات لازم در خصوص انجام مراحل دانش آموختگی خانم آتنا سوزنی بعمل آید.



نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده
تاریخ و امضاء و مهر دانشکده شیمی

تقدیم به پدر و مادرم:

دو گوهر ارزنده‌ای که حضورشان در فضای زندگی‌ام

مصدق بی‌ریای عشق و سرمشق تلاش بوده است.

و به برادر دوست داشتنی‌ام.

به نام اول معلم هستی

حمد و سپاس پروردگاری را سزااست که انسان را خلعت وجود پوشانید و به زیور خرد و دانش مفتخر فرمود تا با ره جستن از نور دانش و خرد به بینشی دست یابد که سزاوار پرستیدن او و خدمت به خلقش باشد.

ره توشه‌ی سال‌ها تلاشم را در کسب دانش تقدیم می‌کنم به:

پدر و مادر عزیزم

که با مهر بی‌دریغ و رهنمودهای دلسوزانه مرا در این مسیر یاری نمودند؛ و با عاطفه، بزرگواری و انسان دوستی بی‌پایان به من درس زندگی آموختند و روشنگر راه زندگی‌ام شدند.

و به تمامی کسانی که روح پاک انسان را ارج می‌نهند و دنیای انسانیت را همچون شعری زیبا، همدل و همصدا می‌خوانند.

برخود وظیفه می‌دانم که از رهنمودهای روشنگرانه‌ی استاد گرانقدر جناب آقای دکتر علی کیوانلو که در همه حال از آغاز تا پایان این تحقیق و رساله یاری‌ام نموده و از نقطه نظرات مفیدشان مرا بی‌بهره نگذاشته‌اند، تشکر نمایم. با آرزوی تندرستی و توفیقات بیشتر، باز هم از ایشان سپاسگزارم.

همچنین از اساتید عالی قدر جناب آقای دکتر محمد باخرد که زحمت مشاوره‌ی این رساله را متحمل شدند و آقایان دکتر نصرافهانی، دکتر پورموسوی و دکتر کیانی که زحمت داوری و بازخوانی پایان‌نامه‌ی این‌جانب را تقبل فرمودند صمیمانه تشکر می‌کنم.

تعهد نامه

اینجانب آتنا سوزنی دانشجوی دوره دکتری رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقات جدید هتروسیکل با استفاده از ترکیبات پروپارژیلی تحت راهنمایی دکتر علی کیوانلو متعهد می شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت های آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

ترکیبات هتروسیکلی از بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین خانواده ترکیبات آلی هستند. در این میان هتروسیکل‌های نیتروژنی جوش‌خورده به دلیل حضور در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی و کاربرد وسیع آن‌ها در صنایع دارویی و علم مواد همواره مورد توجه قرار داشته‌اند. در این تحقیق با استفاده از واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن و کربن-نیتروژن در مجاورت کاتالیزگرهای پالادیم و مس، مشتقات جدیدی از هتروسیکل‌های نیتروژنی به شرح زیر سنتز شده است:

سنتز تک ظرفی مشتقات جدید ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین با استفاده از ۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین، پروپارژیل‌برمید و آمین نوع دوم از طریق واکنش سونوگاشیرا.

سنتز تک ظرفی مشتقات جدید کینوکسالیین‌چالکون‌ها از کلسیم‌کاربید، آلدهیدهای آروماتیک و آمین نوع دوم از طریق واکنش جفت شدن با استفاده از کاتالیزگر پالادیم.

سنتز تک ظرفی مشتقات جدیدی از تiazولو [a-۲،۳] بنزایمیدازول‌های متصل شده به کینازولین، از واکنش ۴،۲-دی‌کلروکینازولین‌ها، ۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-(۳H)-تیون، آلکین‌های انتهایی و آمین‌های نوع دوم در مجاورت کاتالیزگر پالادیم/مس و یُد.

سنتز مشتقات ۹،۷،۶-سه استخلافی جدیدی از ۱۰H-پیریدو [a-۲،۱] کینوکسالیین-۱۰-اون از واکنش تک ظرفی ۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین با آلکین‌های انتهایی و ۳،۱-دی‌کربونیل‌ها در مجاورت کاتالیزگر پالادیم و در غیاب کمک کاتالیزگر مس (I) یدید.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تأیید شد و تعدادی از ترکیبات سنتز شده از نظر فعالیت‌های ضد باکتری مورد بررسی قرار گرفتند.

واژگان کلیدی: کاتالیزگر پالادیم، مس (I) یدید، جفت شدن سونوگاشیرا، پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین، کینوکسالیین چالکون، کلسیم‌کاربید، تiazولو [a-۲،۳] بنزایمیدازول، کینازولین، پیریدو [a-۲،۱] کینوکسالیین، ضد باکتری.

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه:

ردیف	عنوان	نام مجله	DOI
۱	Development of an unexpected reaction pathway for the synthesis of 1,2,4-trisubstituted pyrrolo[1,2- <i>a</i>]quinoxalines through palladium catalyzed cascade reactions	Tetrahedron	10.1016/j.tet.2017.02.018
۲	One-pot Synthesis of Quinoxaline Chalcones from Commercially Available Calcium Carbide Through Palladium-Catalyzed Coupling Reactions	ChemistrySelect	10.1002/slct.201701803
۳	One-pot palladium catalyzed synthesis of functionalized 10 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]quinoxalin-10-ones under copper-free conditions	Tetrahedron	10.1016/j.tet.2017.11.055
۴	A one-pot synthetic approach for the construction of a thiazolo[3,2- <i>a</i>]benzimidazole-linked quinazoline scaffold via palladium-catalyzed reactions	Organic Chemisrtry Frontiers	10.1039/c7qo00751e
۵	Efficient Multi-Component Synthesis of Novel Quinoxaline Chalcones from Commercially Available Calcium Carbide	The 25th Iranian Seminar of Organic Chemistry	۱۸-۲۲ شهریور ۹۶
۶	Multi-Component Synthesis of new Quinazoline linked-thiazolo[3,2- <i>a</i>]benzimidazole Derivatives as Potential Antibacterial Agents	The 25th Iranian Seminar of Organic Chemistry	۱۸-۲۲ شهریور ۹۶

فهرست

فصل اول	۱
۱- مقدمه	۲
۱-۱- واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم	۲
۱-۱-۱- شیمی پالادیم	۳
۱-۱-۲- حالت اکسایشی $+2$ ؛ Pd(II)	۳
۱-۱-۳- حالت اکسایشی صفر؛ Pd(0)	۵
۲-۱- واکنش جفت شدن سونوگاشیرا	۶
۳-۱- شیمی پیرولو [$a-2,1$] کینوکسالیین‌ها	۱۰
۱-۳-۱- خواص زیست شناختی و دارویی پیرولو [$a-2,1$] کینوکسالیین‌ها	۱۶
۴-۱- شیمی کلسیم کاربرد	۱۷
۵-۱- شیمی چالکون‌ها	۲۰
۱-۵-۱- خواص زیست شناختی و دارویی چالکون‌ها	۲۲
۶-۱- شیمی تiazولو [$a-2,3$] بنزایمیدازول‌ها	۲۴
۱-۶-۱- خواص زیست شناختی و دارویی تiazولو [$a-2,3$] بنزایمیدازول‌ها	۳۰
۷-۱- شیمی کینازولین‌ها	۳۰
۸-۱- خواص زیست شناختی و دارویی کینازولین‌ها	۳۳
۹-۱- شیمی پیریدو [$a-2,1$] کینوکسالیین‌ها	۳۴
فصل دوم	۳۷

۲- بحث و بررسی نتایج	۳۸
۲-۱- سنتز پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین ها	۳۸
۲-۲- تهیه ی مواد اولیه	۳۹
۲-۳- بهینه کردن شرایط واکنش	۳۹
۲-۴- سنتز مشتقات ۴،۲،۱-تری (مورفولین-۴-یل) پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین	۴۲
۲-۵- مکانیسم واکنش	۴۴
۲-۶- کریستالوگرافی ترکیب ۴- (۲،۱-دی (پی پیریدین-۱-یل) پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین	۴۵
۲-۷- شواهد طیفی مشتقات ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین	۴۶
۲-۷-۱- بررسی خاصیت ضد باکتری مشتقات ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین	۵۳
۲-۸- سنتز کینوکسالین چالکون ها	۵۵
۲-۹- بهینه کردن شرایط واکنش	۵۶
۲-۱۰- سنتز مشتقات (E)-۳- (۲-آمینو کینوکسالین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-اون	۵۸
۲-۱۱- مکانیسم واکنش	۶۰
۲-۱۲- کریستالوگرافی ترکیب (E)-۱- (۴-فلوئوروفنیل)-۳- (۳-مورفولینو کینوکسالین-۲-یل) پروپ-۲-ان-۱-اون	۶۱
۲-۱۳- شواهد طیفی مشتقات (E)-۳- (۲-آمینو کینوکسالین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-اون	۶۲

- ۱۴-۲- بررسی خواص ضد باکتری مشتقات (E)-۳-(۲-آمینو کینوکسالیلین-۳-ایل)-۱-
 آریل پروپ-۲-ان-۱-اون ها ۷۲
- ۱۵-۲- سنتز تiazولو [a-۲,۳] بنزایمیدازول های متصل شده به حلقه ی کینازولین ۷۳
- ۱۶-۲- بهینه کردن شرایط واکنش ۷۳
- ۱۷-۲- سنتز مشتقات ۴-(۲-استخلافی-[۳,۱] تiazولو [a-۲,۳] بنزایمیدازول-۳-
 ایل) کینازولین-۲-آمین ۷۶
- ۱۸-۲- مکانیسم واکنش ۷۸
- ۱۹-۲- شواهد طیفی مشتقات ۴-(۲-استخلافی-[۳,۱] تiazولو [a-۲,۳] بنزایمیدازول-۳-
 ایل) کینازولین-۲-آمین ۷۹
- ۲۰-۲- سنتز پیریدو [a-۲,۱] کینوکسالیلین ها ۹۰
- ۲۱-۲- بهینه کردن شرایط واکنش ۹۱
- ۲۲-۲- سنتز مشتقات سه استخلافی H-۱۰-پیریدو [a-۲,۱] کینوکسالیلین-۱۰-اون ۹۶
- ۲۳-۲- مکانیسم واکنش ۹۹
- ۲۴-۲- شواهد طیفی مشتقات سه استخلافی H-۱۰-پیریدو [a-۲,۱] کینوکسالیلین-۱۰-
 اون ۱۰۰
- ۱۱۱ فصل سوم
- ۱۱۲ ۳- بخش تجربی
- ۱۱۲ ۱-۳- دستگاه ها
- ۱۱۲ ۲-۳- مواد اولیه

- ۳-۳- تهیه‌ی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین‌های ۴،۲،۱-سه استخلافی ۱۱۳
- ۳-۴- تهیه‌ی (E)-۳-(۲-آمینو کینوکسالین-۲-ایل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱- ۱۱۷
- ۳-۵- تهیه‌ی ۴-(۲-استخلافی-[۳،۱] تiazولو [۲،۳] بنزایمیدازول-۳-ایل) کینازولین-۲- آمین ۱۲۲
- ۳-۶- تهیه‌ی پیریدو [a-۲،۱] کینوکسالین‌ها ۱۲۸
- ۳-۶-۱- تهیه‌ی ۱۰H-پیریدو [a-۲،۱] کینوکسالین-۱۰-اون‌های ۹،۸،۶-سه استخلافی به روش تک ظرفی ۱۲۸
- ۳-۶-۲- تهیه‌ی ۱۰H-پیریدو [a-۲،۱] کینوکسالین-۱۰-اون‌های ۹،۸،۶-سه استخلافی به روش مرحله‌ای ۱۲۸
- پیوست‌ها ۱۳۷
- منابع ۱۹۹

فصل اول

مقدمه

۱- مقدمه

۱-۱- واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

شیمی آلی گسترده‌ترین شاخه‌ی شیمی است که به ترکیبات کربنی می‌پردازد. واکنش جفت شدن^۱ که به‌وسیله‌ی یک کاتالیزگر فلزی و لیگاندهای مناسب، دو ترکیب به هم متصل می‌شوند در شاخه‌ای از شیمی آلی به نام شیمی آلی-فلزی مورد بحث قرار می‌گیرد [۱]. در بحث‌های آزمایشگاهی، بهترین کاتالیزگر برای واکنش جفت شدن فلز پالادیم است؛ اما در صنعت و ابعاد گسترده، کاتالیزگرهای فلزی ارزان‌تری مانند نیکل و مس نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. یکی از روش‌های جفت شدن، جفت شدن متقاطع^۲ نام دارد که واکنش بین دو جزء به صورت جدا از هم انجام گرفته و می‌توان بر هر نیمه‌ی مولکول فرآورده در فرآیند واکنش کنترل داشت. یکی از اجزای واکنش جفت شدن متقاطع معمولاً آریل، آلکیل یا آلکیل هالید است [۲].

واکنش‌های جفت شدن متقاطع گروهی از واکنش‌های شیمیایی هستند که در سنتز مواد شیمیایی کاربرد فراوانی داشته و به همین دلیل در سال‌های اخیر پیشرفت‌های شگرفی در زمینه‌ی این واکنش‌ها صورت گرفته است. این واکنش‌ها ارزش تحقیقاتی بالایی داشته و در زمینه‌های متنوع سنتزی کاربرد دارند. اولین واکنش جفت شدن متقاطع در سال ۱۹۰۱ توسط فریتز^۳ و اولمن^۴ انجام شد [۳]. واکنش‌های جفت شدن متقاطع باعث تشکیل پیوندهای کربن-کربن، کربن-نیتروژن و کربن-اکسیژن می‌شوند. این واکنش‌ها شامل واکنش هک^۵، واکنش سوزوکی^۶، واکنش نگیشی^۷، واکنش سونوگاشیرا^۸،

¹ Coupling

² Cross-Coupling

³ Fritz

⁴ Ullman

⁵ Heck reaction

⁶ Suzuki reaction

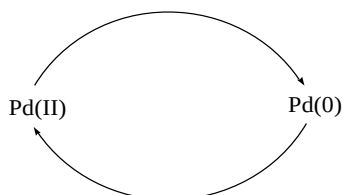
⁷ Negishi reaction

⁸ Sonogashira reaction

واکنش استایل^۱، واکنش کومادا^۲ و واکنش هیاما^۳ می‌باشند که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در حوزه این واکنش‌ها به وجود آمده است. یکی از دلایل سهولت در پیشرفت این واکنش‌ها، افزایش سطح اطلاعات در زمینه‌ی چگونگی روند مکانیسم آن‌ها و انجام واکنش‌های وابسته به آن‌ها بوده است. علاوه بر این، پیشرفت در استفاده از لیگاندهای جدید، باعث پیشرفت‌های اخیر در این زمینه شده است. واکنش‌های جفت شدن متقاطع قبلاً همگی به‌وسیله‌ی فلز پالادیم کاتالیز می‌شدند. البته امروزه از فلزات دیگری همانند مس، نیکل و آهن هم که قابلیت کاتالیز کردن این واکنش را دارند، استفاده می‌شود. استفاده از کمپلکس‌های پالادیم به عنوان کاتالیزگر در واکنش‌های سنتز ترکیبات هتروسیکل، بسیار حائز اهمیت است. بهره‌ی بالا، شرایط ملایم و گزینش‌پذیری از ویژگی‌های این واکنش‌ها است.

۱-۱-۱- شیمی پالادیم

پالادیم دارای دو حالت اکسایشی پایدار و متداول است: حالت اکسایشی $+2$ و حالت اکسایش صفر. تبدیل این دو حالت اکسایشی به یکدیگر، مسئول واکنش‌های شیمیایی جالب پالادیم است.



طرح ۱-۱

۱-۱-۲- حالت اکسایشی $+2$ ؛ Pd(II)

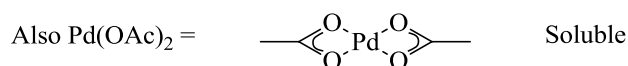
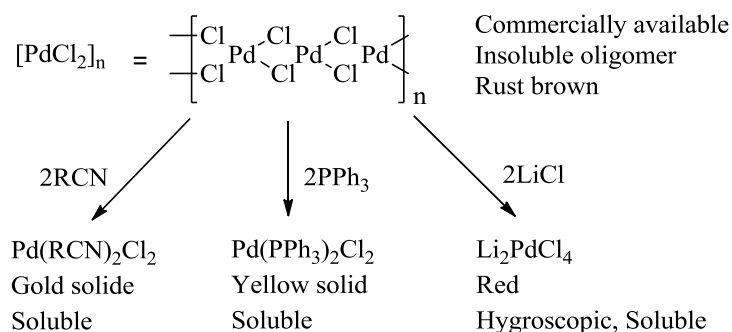
کمپلکس‌های پالادیم (II) الکترون دوست هستند و تمایل به واکنش با ترکیبات آلی غنی از الکترون به ویژه آلکن‌ها و آلکین‌ها را دارند. ماده‌ی اولیه‌ی تهیه‌ی کمپلکس‌های پالادیم، پالادیم کلرید، $[PdCl_2]_n$.

¹ Stille reaction

² Kumada reaction

³ Hiyama reaction

می باشد که به طور تجاری در دسترس بوده و دارای ساختار اولیگومری با پل های کلر است. پالادیم کلرید در بیشتر حلال های آلی نامحلول است. این ساختار اولیگومری به وسیله ی لیگاندهای دهنده ی الکترون^۱ به راحتی شکسته شده و کمپلکس های منومری PdCl_2L_2 پایدار و محلول در بیشتر حلال های آلی را ایجاد می کند (طرح ۲-۱).



طرح ۲-۱

کمپلکس های نیتریلی، کاتالیزگرهای مناسبی برای واکنش هایی هستند که با $\text{Pd}(\text{II})$ کاتالیز می شوند؛ چون لیگاندهای نیتریل به اندازه ی کافی فعال^۲ بوده و نسبت به ایجاد محل های خالی برای کئوردیناسیون در طول واکنش فعال می باشند. بیس (بنزونیتریل) پالادیم (II) کلرید، $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ به دلیل حلالیت بهتر در حلال های آلی، بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است. کمپلکس های بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید نسبت به کمپلکس بیس (بنزونیتریل) پالادیم (II) کلرید از پایداری بالاتری برخوردارند؛ بنابراین برای واکنش هایی که با کمپلکس های پالادیم (II) کاتالیز می شوند، مناسب نمی باشند. این کمپلکس پیش ماده ی انتخابی برای فرایندهایی است که با پالادیم صفر، $\text{Pd}(0)$ ، کاتالیز می شوند. یون کلرید نیز قادر به شکستن اولیگومر $[\text{PdCl}_2]_n$ می باشد. واکنش $[\text{PdCl}_2]_n$ با دو

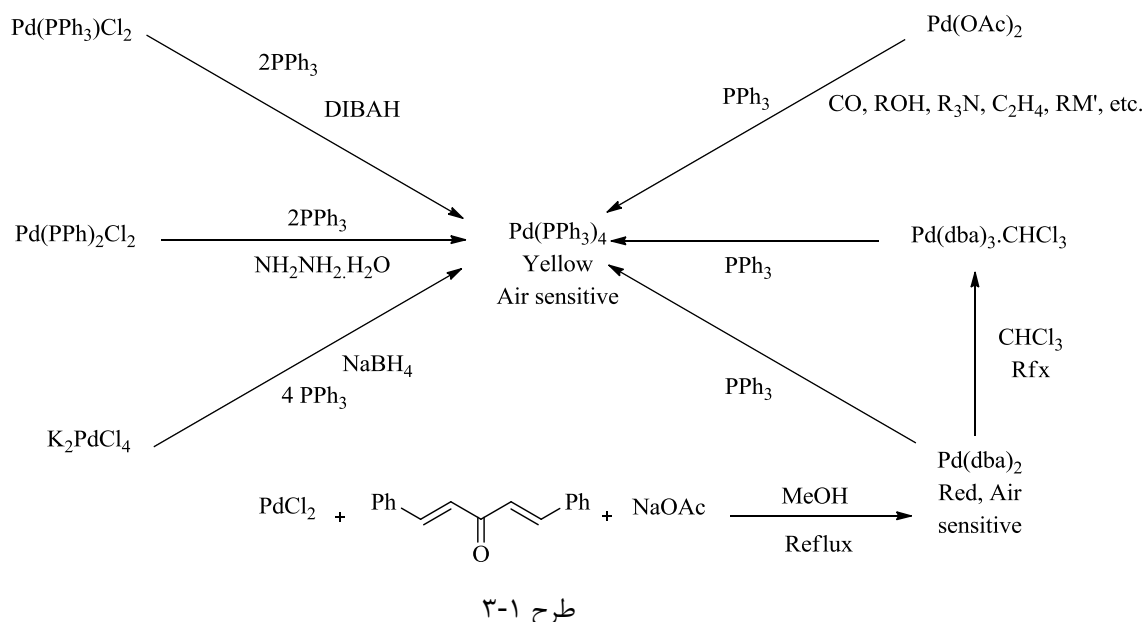
¹ Electron donor

² Labile

اکی‌والان LiCl در متانول، کمپلکس‌های Li_2PdCl_4 را تولید می‌کند که در حلال‌های آلی نسبتاً محلول است [۴].

۳-۱-۱- حالت اکسایشی صفر؛ $\text{Pd}(0)$

معمول‌ترین و مرسوم‌ترین کمپلکس پالادیم صفر، تتراکیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم، $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ می‌باشد. این ماده‌ی زرد رنگ، نسبت به هوا حساس است و با گذشت زمان فعالیت خود را از دست می‌دهد و همچنین با داشتن چهار لیگاند فسفین و جرم مولکولی ۱۱۵۵/۵۹ دارای مقدار ناچیزی پالادیم با ارزش و مقدار زیادی فسفین ارزان قیمت است. این کمپلکس به طور تجاری قابل دسترس است. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ به آسانی از کاهش کمپلکس‌های پالادیم (II) در مجاورت مقدار زیاد تری‌فنیل فسفین تهیه می‌شود. در بیشتر موارد، این ترکیب به صورت درجا^۱ تولید می‌شود و بدون جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد (طرح ۳-۱) [۴].

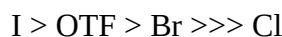


یکی دیگر از کمپلکس‌های $\text{Pd}(0)$ که در هوا پایدار است، بیس (دی‌بنزیلیدین‌استون) پالادیم، $\text{Pd}(\text{dba})_2$ می‌باشد. این کمپلکس با جوشاندن پالادیم (II) کلرید و دی‌بنزیلیدین‌استون (dba) در متانول

¹ *In situ*

به دست می‌آید. این کمپلکس برای فرایندهایی که با $Pd(0)$ کاتالیز می‌شوند بسیار مفید است؛ زیرا به سادگی حمل و نگهداری می‌شود و برای سال‌ها بدون مراقبت خاص می‌تواند ذخیره شود. شاید گسترده‌ترین پیش‌ماده‌ی کاتالیزوری در واکنش‌های کاتالیز شده به وسیله‌ی $Pd(0)$ ، پالادیم (II) استات، $Pd(OAc)_2$ باشد. این کمپلکس $Pd(II)$ به سادگی تقریباً با هر ترکیبی شامل کربونیل، الکل‌ها، آمین‌های نوع سوم، آلکن‌ها، ترکیبات آلی-فلزی گروه‌های اصلی و حتی فسفین‌ها به صورت درجا به $Pd(0)$ کاهش می‌یابد [۴].

$Pd(0)$ واکنش‌های جفت شدن آریل‌هالیدها، وینیل‌هالیدها و تریفلات‌ها را با ترکیبات آلی فلزی از طریق مراحل افزایش اکسایشی^۱، تعویض فلز^۲ و حذف کاهشی^۳ کاتالیز می‌کند. مهمترین واکنش کمپلکس‌های پالادیم (0) در واکنش با آریل‌هالیدها، وینیل‌هالیدها و تریفلات‌ها می‌باشد که منجر به تشکیل کمپلکس‌های σ -آلکیل پالادیم (II) می‌شود. این فرآیند به عنوان افزایش اکسایشی شناخته شده است. ترتیب فعالیت هالیدهای مختلف و تریفلات‌ها در این فرایند به صورت زیر است:



آن دسته از ترکیبات پالادیم که حداقل دارای یک پیوند کربن-فلز درون ملکولی پایدار به وسیله‌ی حداقل یک اتم الکترون دهنده باشند، ترکیبات پالاداسیکل^۴ نامیده می‌شوند که معروف‌ترین گروه مشتقات آلی پالادیم به شمار می‌روند. این ترکیبات اولین بار به وسیله‌ی پالاداسیکل شدن مشتقات آروبنزن در سال ۱۹۶۰ جداسازی و شناسایی شدند [۵].

۱-۲- واکنش جفت شدن سونوگاشیرا

کنکیچی سونوگاشیرا^۵ در سال ۱۹۷۵ واکنش جفت شدن متقاطع کربن-کربن $sp-sp^2$ با آریل هالیدها

¹ Oxidative addition

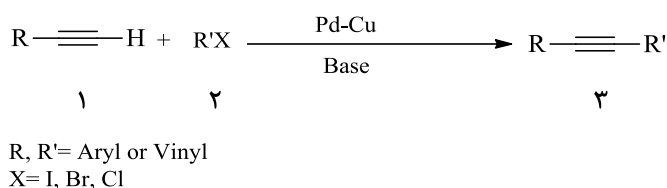
² Trans metallation

³ Reductive elimination

⁴ Paladacycle

⁵ Kenkichi Sonogashira

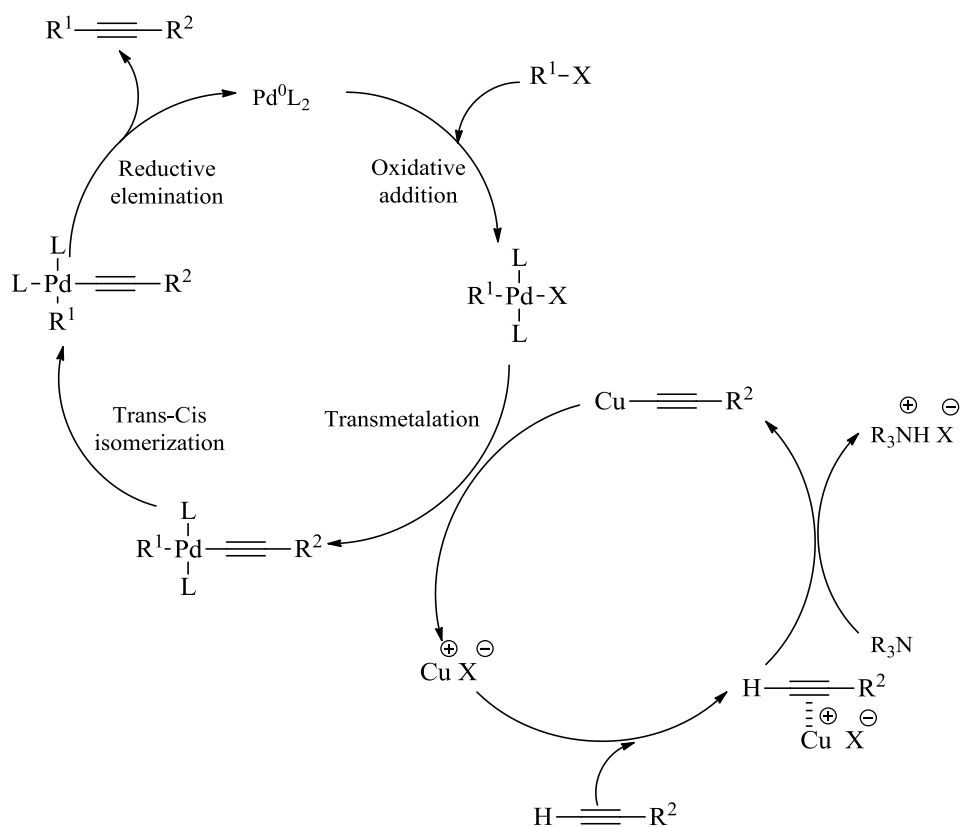
یا آلکنیل‌هالیدها ۲ را برای اولین بار انجام داد. این واکنش یکی از مؤثرترین واکنش‌ها در تشکیل پیوند کربن-کربن است [۶] و روش مفیدی برای تهیه‌ی آریل آلکین‌ها ۳ می‌باشد که کاربرد گسترده‌ای در سنتز ترکیبات هتروسیکل، ترکیبات طبیعی و مواد دارویی دارند. در کنار ترکیبات طبیعی، الیگومرها و پلی‌مرها هم می‌توانند به وسیله‌ی واکنش سونوگاشیرا تهیه شوند (طرح ۴-۱) [۷].



طرح ۴-۱

به طور معمول، سیستم کاتالیزگری واکنش سونوگاشیرا شامل کمپلکس‌های فسفین پالادیم، مس (I) یدید و مقدار زیادی از یک آمین می‌باشد [۸].

در مکانیسم واکنش سونوگاشیرا، ابتدا در چرخه‌ی پالادیم، پالادیم کلرید به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر، پیوند کربن-هالوژن آریل‌هالید را شکافته و به درون این پیوند انتقال پیدا می‌کند که به این مرحله، افزایش اکسایشی گفته می‌شود. در مرحله‌ی بعد پالادیم به استیلید مس حاصل از چرخه‌ی مس نزدیک شده و طی واکنش انتقال فلز، با آن ایجاد اتصال می‌کند و در انتها از طریق واکنش حذف کاهشی که بر روی کمپلکس پالادیم اتفاق می‌افتد، با خروج هیدروژن هالید، پالادیم با عدد اکسایش صفر که مورد نیاز برای آغاز واکنش مجدد می‌باشد، تولید می‌شود (طرح ۵-۱).

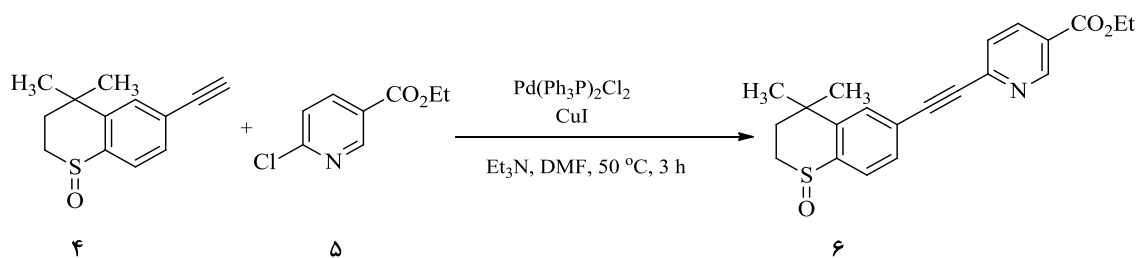


طرح ۱-۵

در اینجا به مواردی از کاربردهای واکنش سونوگاشیرا در سنتز ترکیبات آلی اشاره می‌شود.

در سال ۲۰۰۵ از واکنش سونوگاشیرا برای سنتز داروی تازاروتن^۱ استفاده شده است، این دارو

برای درمان آکنه و کنترل چربی پوست به کار می‌رود [۹].

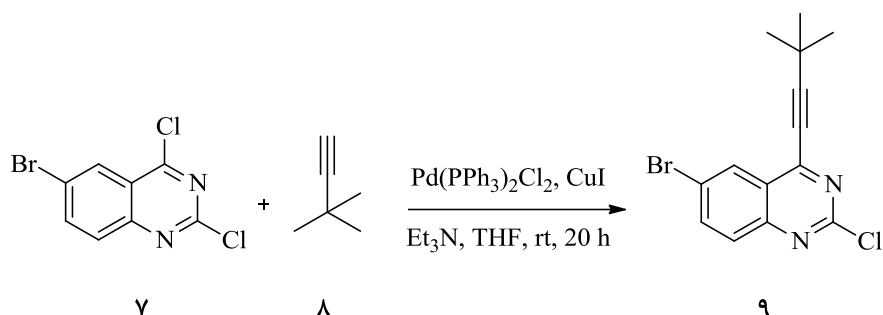


در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۹، آلکیل‌اسیون‌گزینشی در موقعیت ۴ ترکیب ۶-برمو-۲،۴-

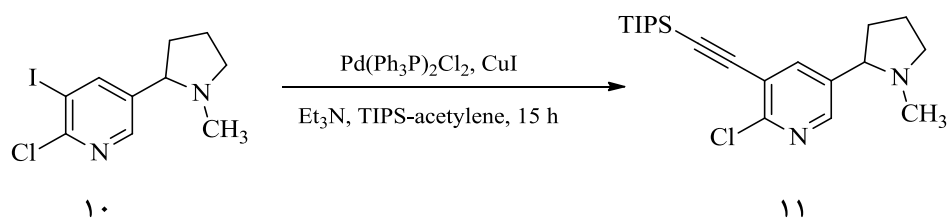
دی‌کلروکینوزولین ۷ با ترشیوبوتیل‌استیلین ۸ در مجاورت پالادیم و نمک مس(I) یدید در دمای محیط

^۱ Tazarotene

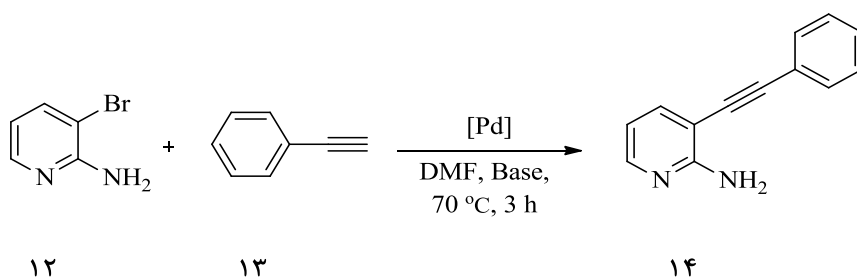
با واکنش سونوگاشیرا انجام گرفته است [۱۰].



همچنین برای تهیه داروی آلتینیکلین^۱ ۱۱، که در درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود، از واکنش سونوگاشیرا استفاده شده است [۱۱]. این دارو از مولکول نیکوتین طی چند مرحله، سنتز می‌شود که یکی از مراحل شامل واکنش جفت شده سونوگاشیرای دی‌هالونیکوتین ۱۰ با مشتقات تری‌ایزوپروپیل‌سایلیل‌استیلن می‌باشد.



در سال ۲۰۱۷ کینگ ژو^۲ و همکارانش، با استفاده از واکنش سونوگاشیرا مشتقات ۲-آمینو-۳-آلکینیل‌پیریدین ۱۴ را از ۲-آمینو-۳-برموپیریدین ۱۲ و آلکین‌های انتهایی ۱۳ سنتز کردند [۱۲].

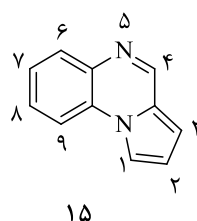


¹ Altincline

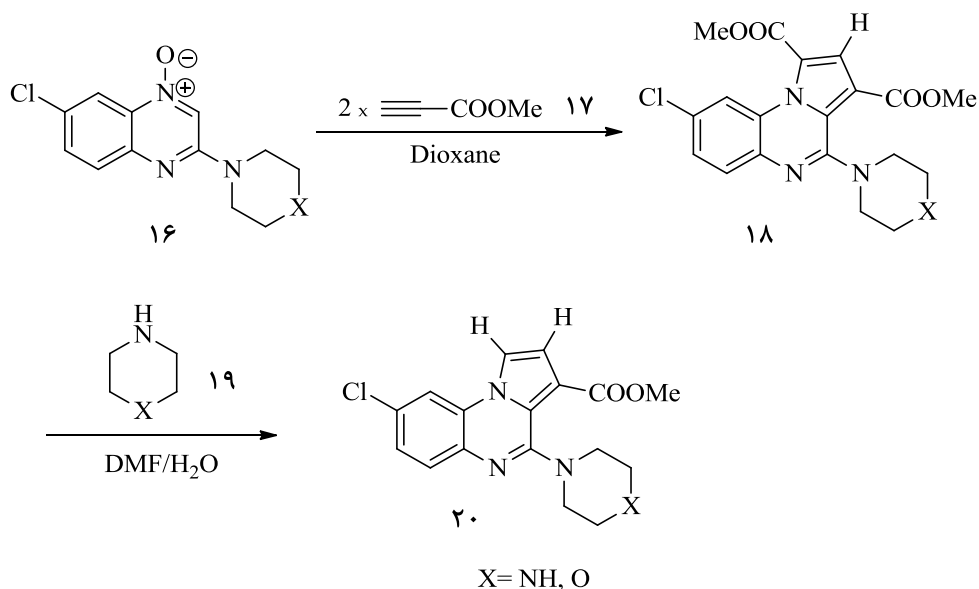
² Qing Zhu

۱-۳- شیمی پیرولو [a-۲,۱]کینوکسالیین‌ها

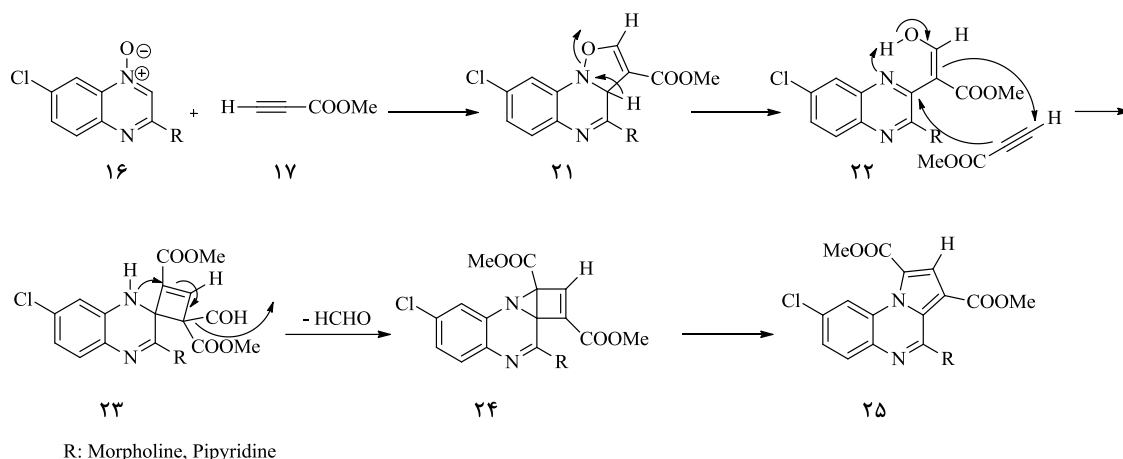
پیرولو [a-۲,۱]کینوکسالیین ۱۵، یک سیستم سه حلقه‌ای جوش خورده می‌باشد که در آن حلقه‌ی پیرولی به سیستم کینوکسالیین متصل شده است. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری پیرولو [a-۲,۱]-a کینوکسالیین به صورت زیر می‌باشد:



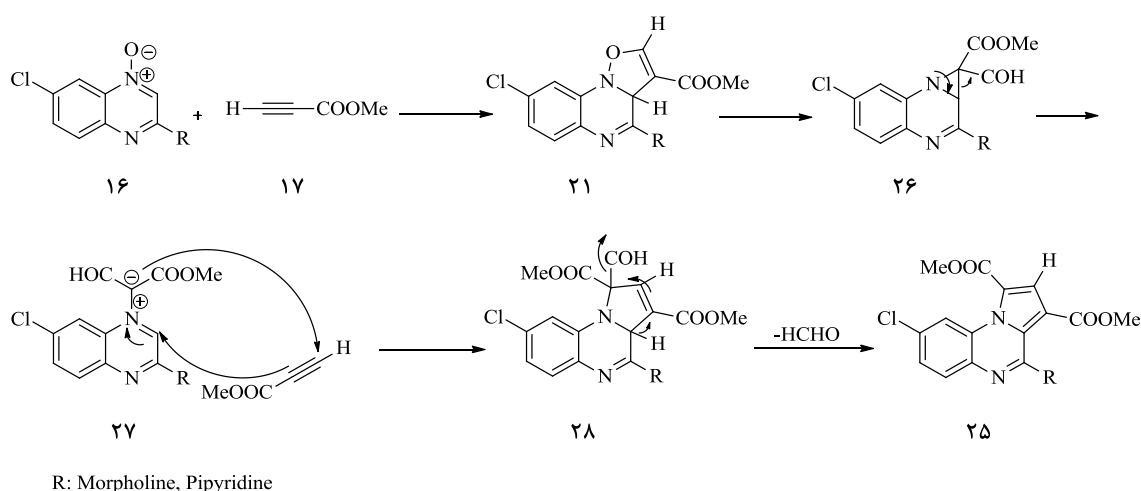
در سال ۱۹۹۰، از واکنش حلقه‌زایی ۳,۱-دوقطبی بین کینوکسالیین-N-اکسید ۱۶ و متیل پروپیولات ۱۷، پیرولو [a-۲,۱]کینوکسالیین‌های استخلاف شده در موقعیت ۱، ۳ و ۴ سنتز شدند. ۸-کلرو-۳-متوکسی کربونیل-۴-(پی‌پیریدین-۱-یل) پیرولو [a-۲,۱]کینوکسالیین ۱۸ با حذف گروه کربوکسیلات به وسیله‌ی آمین نوع دوم ۱۹ در حلال آب و DMF به دست آمده است [۱۳].



برای این واکنش دو مکانیسم پیشنهاد شده است که به شرح زیر می باشد:

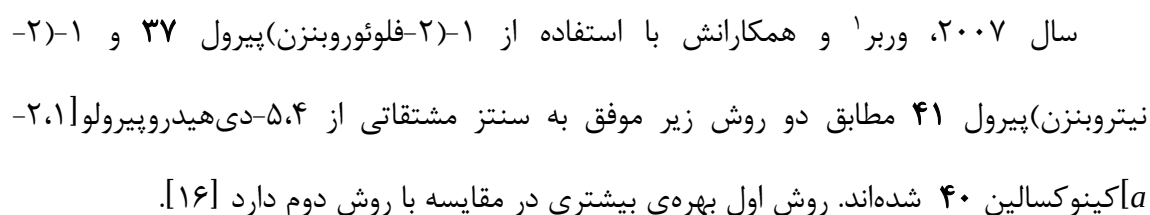
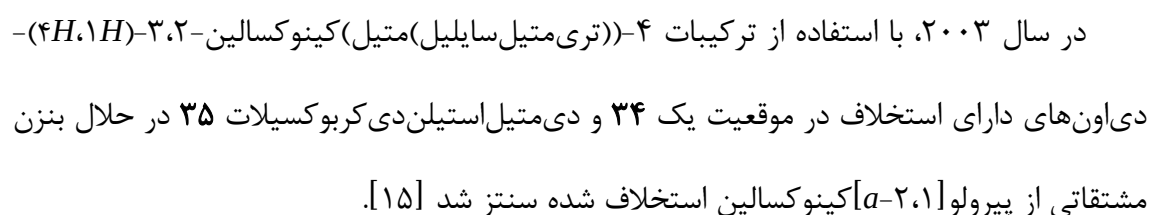


یا

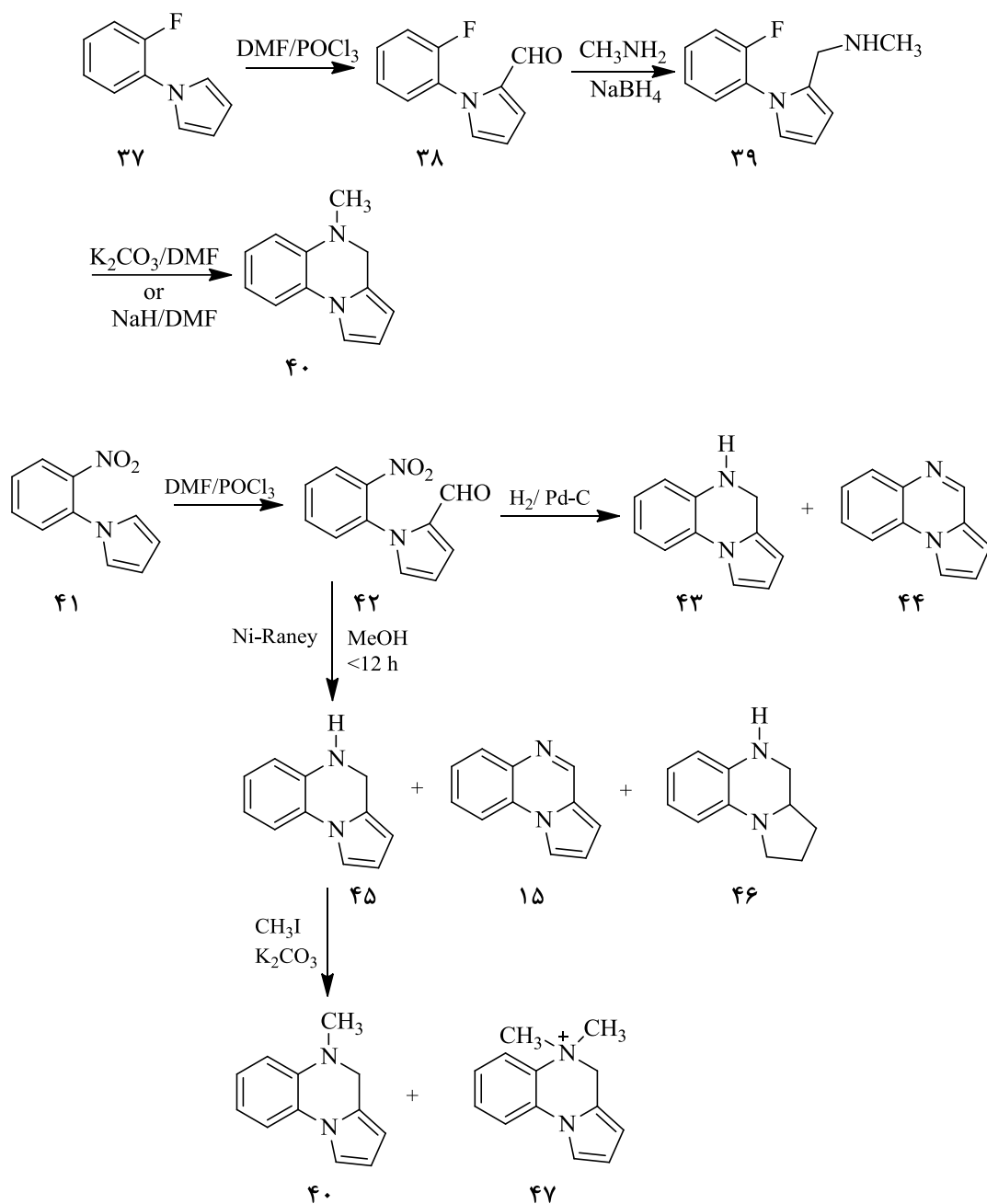


در سال ۱۹۹۸ کوبایاشی^۱ و همکارانش، ۱- (۲-فرمیل آمینوفنیل) پیرول ۳۱ را از طریق *N*-فرمیل دار کردن ۱- (۲-آمینوفنیل) پیرول ۲۹ در شرایط رفلکس در مجاورت اتیل فرمات ۳۰ تهیه کردند. در ادامه با انجام واکنش آبگیری در مجاورت فسفوراکی کلرید و تری اتیل آمین در حلال تتراهیدروفوران ترکیب ایزوسیانید ۳۲ جداسازی شد و سرانجام در شرایط ملایم در مجاورت کاتالیزگر اسید لویس، پیرولو [۲،۱-*a*] کینوکسالین بدون استخلاف ۳۳ سنتز شده است [۱۴].

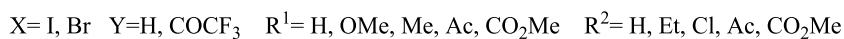
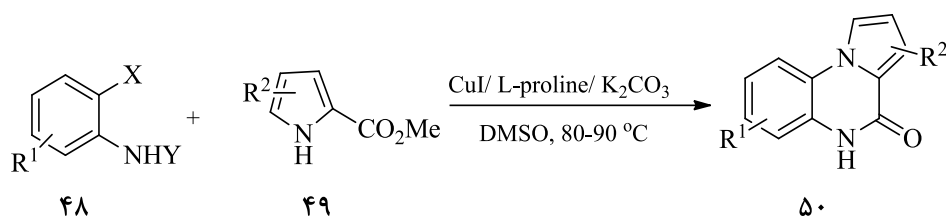
¹ Kazuhiro Kobayashi



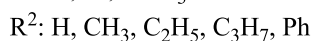
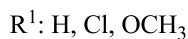
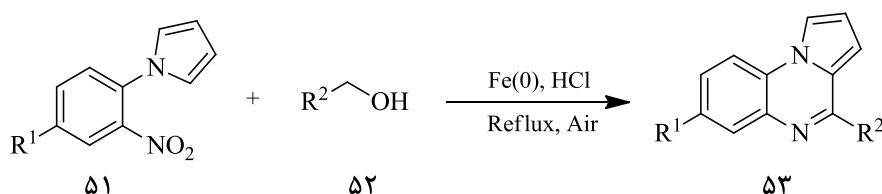
۱۷



مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ انجام شده است، از واکنش میان *O*-یدوآنیلین و مشتقات آن **۴۸** با متوکسی کربونیل پیرول ها **۴۹** در مجاورت کاتالیزگر مس(I) یدید، *L*-پرولین و پتاسیم کربنات، مشتقات جدیدی از پیرولو [*a*-۲،۱]کینوکسالین **۵۰** سنتز شد [۱۷].

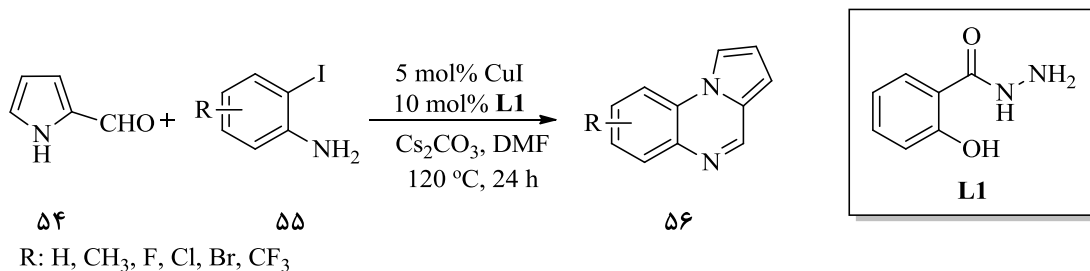


در سال ۲۰۱۲، مشتقاتی از پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین ۷،۴-دو استخلافی ۵۳ طی مجموعه‌ای از واکنش‌ها شامل کاهش، تشکیل ایمین و حلقه‌زایی درون مولکولی با استفاده از مشتقات ۱- (۲- نیترو فنیل) پیرول ۵۱ و بنزیل الکل‌ها و یا الکل‌های آلیفاتیک ۵۲ در مجاورت کاتالیزگر پودر آهن و شرایط اسیدی سنتز شده است [۱۸].

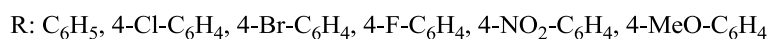
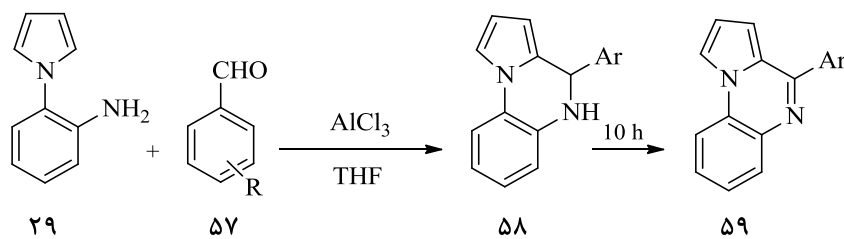


در شرایط اسیدی، آهن گروه نیترو را به آمین کاهش داده و خود به نمک‌های آهن تبدیل می‌شود که می‌تواند الکل را به آلدئید اکسید نماید. تراکم آلدئید و آمین منجر به تشکیل یون ایمینیوم می‌شود در نهایت حلقه‌زایی اتفاق افتاده و دی‌هیدرو کینوکسالیین تشکیل می‌شود که پس از اکسایش فرآورده‌ی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین ۵۳ تشکیل می‌شود.

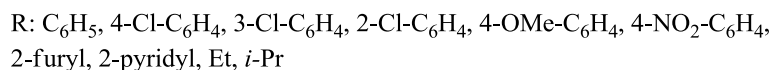
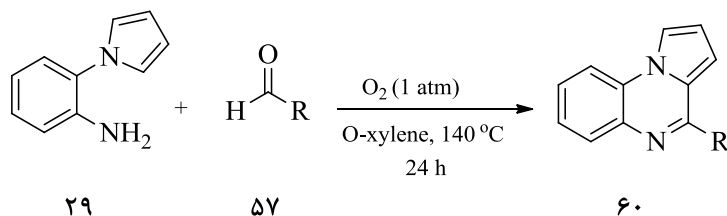
در سال ۲۰۱۵، ترکیبات پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین ۵۶ با استفاده از پیرولو-۲-کربالدهید ۵۴ و مشتقات ۲-یدوآنیلین ۵۵ با کاتالیزگری مس (I) دیدید و سزیم کربنات در مجاورت لیگاند L1 در حلال DMF به صورت تک ظرفی تهیه شده‌اند [۱۹].



همچنین ورما^۱ و همکارانش با استفاده از کاتالیزگر آلومینیوم کلرید در حلال تتراهیدروفوران، از مواد اولیه ۱-(۲-آمینوفنیل)پیرول ۲۹ و آلدهیدهای آروماتیک ۵۷ موفق به سنتز دی‌هیدروپیرولو[۲,۱-a]کینوکسالین ۵۸ در دمای اتاق شدند. ادامه واکنش به مدت ده ساعت منجر به تشکیل پیرولو[۲,۱-a]کینوکسالین ۵۹ در اثر اکسایش می‌شود [۲۰].



وانگ^۲ و همکارانش با استفاده از ۱-(۲-آمینوفنیل)پیرول ۲۹ و آلدهیدهای ۵۷ در مجاورت اکسیژن و در حلال زایلن بدون استفاده از کاتالیزگر، طی ۲۴ ساعت موفق به سنتز مشتقاتی از پیرولو[۲,۱-a]کینوکسالین ۶۰ شده‌اند [۲۱].



¹ Akhilesh K. Verma

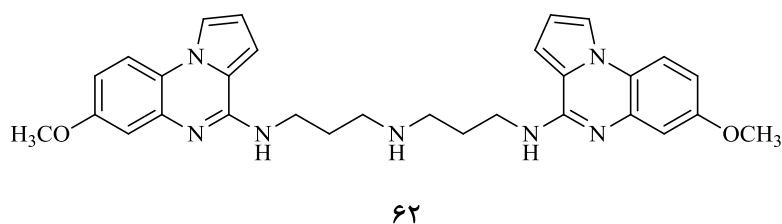
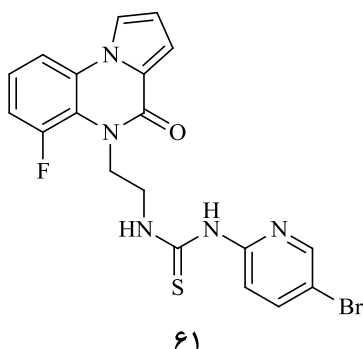
² Wang

۱-۳-۱- خواص زیست شناختی و دارویی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین‌ها

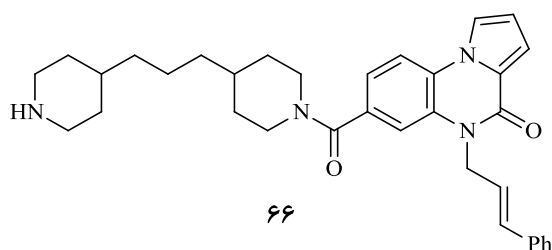
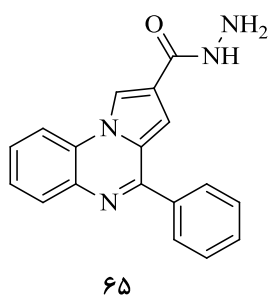
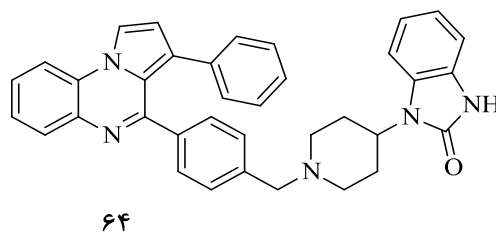
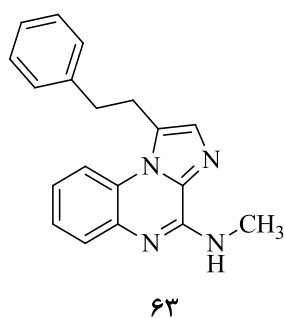
از میان دسته‌های مختلف ترکیبات هتروسیکلی، کینوکسالین‌ها یکی از مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکلی دارای اتم نیتروژن می‌باشند که به دلیل دامنه گسترده فعالیت‌های زیست شناختی خود نظیر اثرات ضد انگل [۲۲]، ضد سل [۲۳]، ضد دیابت [۲۴] و ضد سرطان [۲۵] به خوبی شناخته شده‌اند.

مشتقات پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین ۱۵، هتروسیکل‌های سه حلقه‌ای حاوی نیتروژن هستند که محدوده‌ی وسیعی از خواص مهم دارویی، زیست شناختی و فیزیولوژیکی را از خود نشان می‌دهند [۲۶].

جوش خوردن سیستم کینوکسالین با سایر سیستم‌های هتروسیکلی می‌تواند ترکیبات هتروسیکلی جدیدی که از لحاظ خواص زیست شناختی فعال‌ترند را ایجاد نماید. در این میان ساختار پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین ۱۵ در شیمی دارویی اهمیت زیادی دارد. مشتقات پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین می‌توانند به عنوان عوامل ضد ایدز ۶۱ [۲۷]، ضد مالاریا ۶۲ [۲۸]، ضد تومور ۶۳ [۲۹]، ضد سرطان ۶۴ [۳۰]، ضد میکروبی ۶۵ [۳۱] و بازدارنده^۱ ۶۶ [۳۲] عمل کنند.



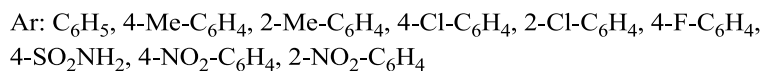
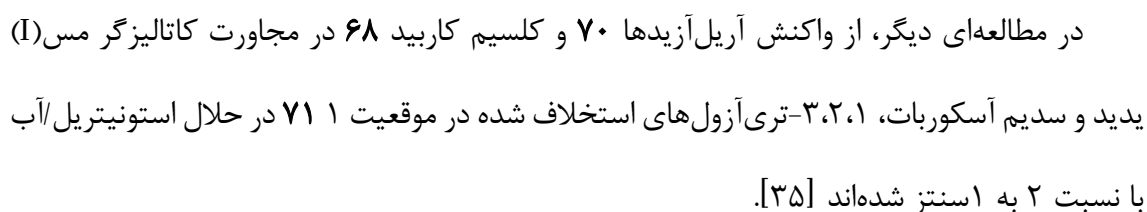
^۱ PARP-1



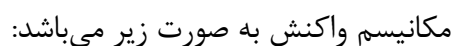
۴-۱- شیمی کلسیم کاربید

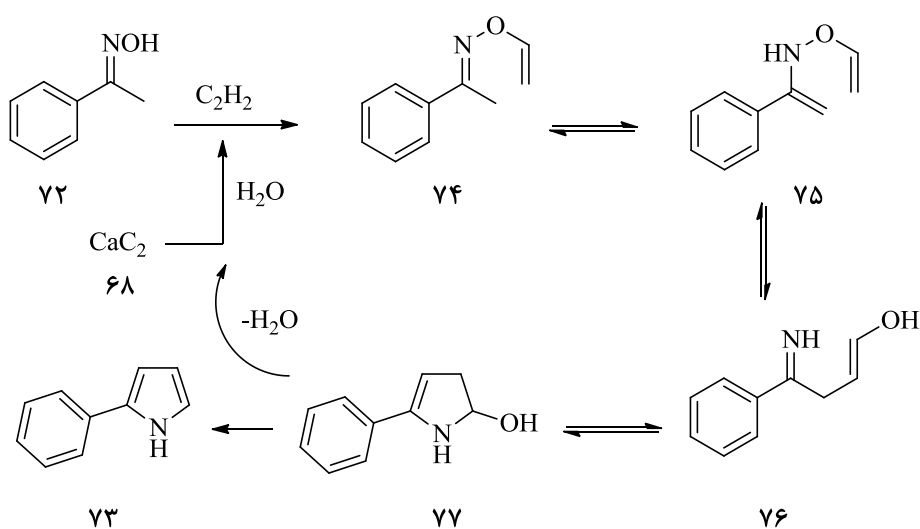
یکی از مسیرهای کلیدی در صنعت پتروشیمی، تهیه‌ی کلسیم کاربید از کک و آهک در کوره‌ی قوس الکتریکی است. گاز استیلن حاصل از هیدرولیز کلسیم کاربید، به عنوان یکی از مواد اصلی در تهیه‌ی استیک اسید، اتانول، ترکیبات آروماتیک و وینیل استات‌ها شناخته شده است. اگرچه گاز استیلن به طور گسترده در دسترس و مقرون به صرفه است اما به شدت اشتعال‌آور بوده و هزینه‌ی زیادی برای جلوگیری از نشت و انفجار آن صرف می‌شود؛ لذا استفاده از ترکیب جامد کلسیم کاربید، خطر ناشی از نشت و انفجار آن را به شدت کاهش داده است [۳۳].

در سال ۲۰۰۶، از کلسیم کاربید ۶۸ جهت تشکیل پیوند $C\equiv C$ از طریق جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است [۳۴].

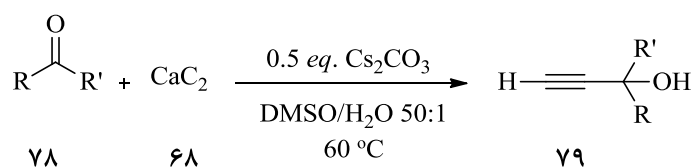


در سال ۲۰۱۲، ترکیب ۲-فنیل پیرول ۷۳ از استوفنون اکسیم ۷۲ و کلسیم کاربید ۶۸ در شرایط بازی در حلال آب/دی‌متیل سولفو کسید و کاتالیزگر کمکی (18-Crown-6) تهیه شدند [۳۶].





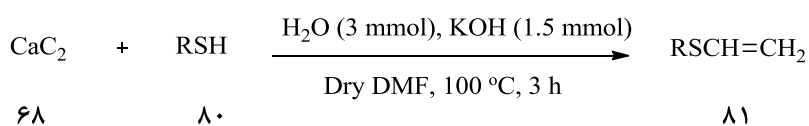
در طی مطالعات انجام شده در سال ۲۰۱۳، از واکنش ترکیبات کربونیلی ۷۸ با کلسیم کاربید ۶۸ در مجاورت نمک سزیم کربنات و مخلوط دو حلال دی‌متیل سولفوکسید/آب، انواع پروپارژیل‌الکل‌ها ۷۹ در شرایط ملایم سنتز شده‌اند [۳۷].



R: Aryl, Alkyl

R': Aryl, Alkyl, H

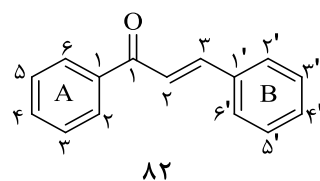
در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۵، وینیل سولفیدها ۸۱ از واکنش کلسیم کاربید ۶۸ و تیول‌ها ۸۰ تحت شرایط باز پتاسیم هیدروکسید و مقدار کاتالیزگری آب در حلال دی‌متیل فرمامید در دمای 100°C سنتز شده‌اند [۳۸].



R: Aryl, Alkyl

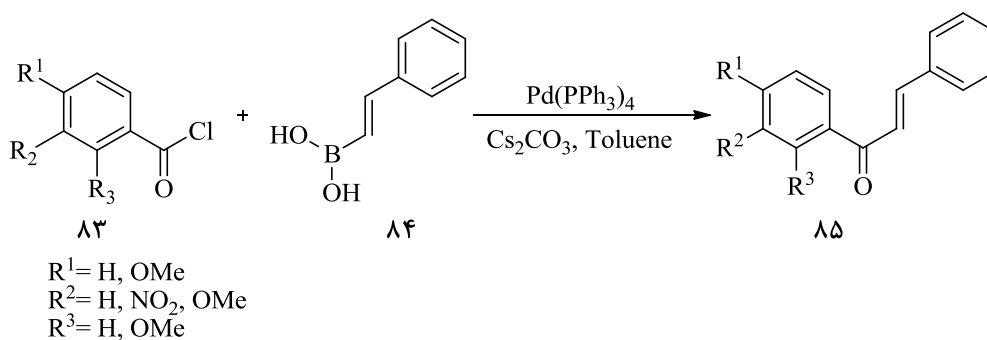
۱-۵- شیمی چالکون‌ها

چالکون‌ها سیستم‌های ۱،۳-دی‌فنیل-۲-پروپن-۱-ون‌ها ۸۲ هستند، که دو حلقه‌ی آروماتیک به وسیله‌ی سه اتم کربن β,α -کتون سیر نشده با یکدیگر مزدوج شده‌اند [۳۹]. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری چالکون‌ها به صورت زیر می‌باشد:



در سال ۱۸۸۰ کلایزن^۱ و اشمیت^۲ موفق به سنتز دی‌بنزیلیدن‌استون به روش تراکم آلدولی شدند. به طور کلی در واکنش، تراکم آلدولی یک کتون با یک ترکیب کربونیل‌دار فاقد هیدروژن در موقعیت α در محیط اسیدی یا بازی اتفاق می‌افتد که با حذف گروه هیدروکسی و آب‌گیری انون مربوطه تهیه می‌شود [۴۰].

در سال ۲۰۰۳، از واکنش بنزوئیل کلریدها ۸۳ و فنیل‌بورونیک اسید ۸۴ در مجاورت کاتالیزگر پالادیم صفر و کاتالیزگر کمکی سزیم کربنات، چالکون‌های ۸۵ با مکانیسم جفت شدن سوزوکی در حلال تولوئن سنتز شده‌اند [۴۱].



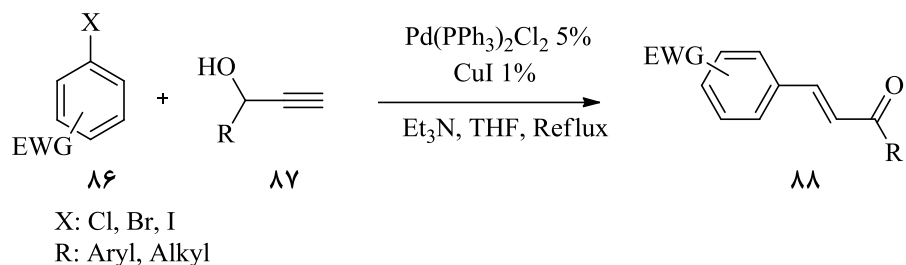
در سال ۲۰۰۶، مولر^۳ و همکارانش موفق به سنتز چالکون‌های ۸۸ با استفاده از جفت شدن

^۱ R. L. Claisen

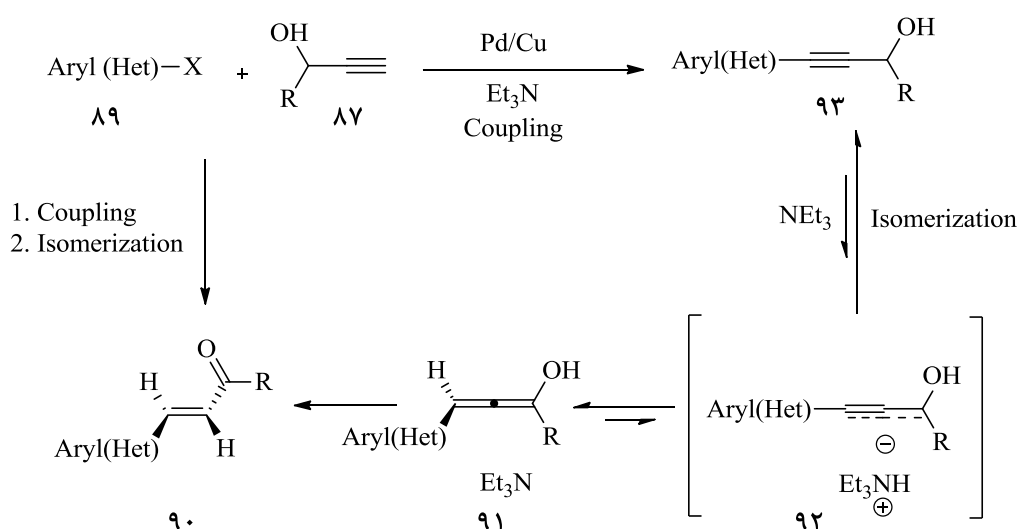
^۲ J. G. Schmidt

^۳ Thomas J. J. Müller

سونوگاشیرا شدند. در این روش از هتروآریل هالیدهای ۸۶ دارای گروه‌های الکترون کشنده و پروپارژیل الکل‌ها ۸۷ استفاده شده است [۴۲].



مکانیسم واکنش جفت شدن و ایزومر شدن^۱ در زیر نمایش داده شده است.

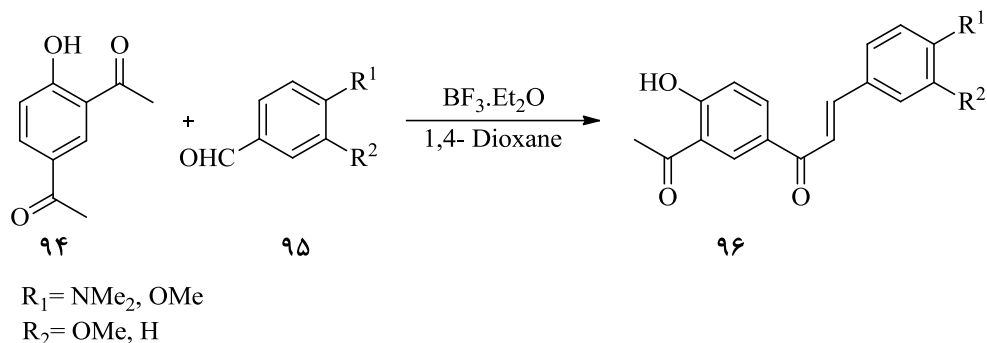


سال ۲۰۱۱ نارندر^۲ و همکارانش، ۳'-استیل-۴'-هیدروکسی چالکون‌های ۹۶ را از آلدهیدهای مختلف ۹۵ و ۱-(استیل-۲-هیدروکسی فنیل) اتانول ۹۴ در مجاورت کاتالیزگر اسید لوویس بورتری فلورواترات به وسیله‌ی تراکم کلایزن-اشمیت در دمای محیط و حلال ۴،۱-دی‌اکسان به صورت مکان‌گزین^۳ تهیه کردند [۴۳].

^۱ Coupling Isomerization Reaction (CIR)

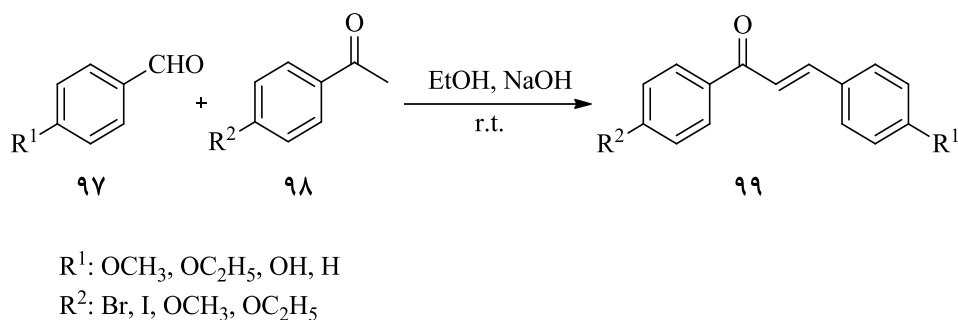
^۲ T. Narender

^۳ Regioselective



در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۱ که توسط چودهاری^۱ انجام شد چالکون‌های ۹۹ استخلاف شده

در محلول سدیم هیدروکسید رقیق در دمای محیط از بنزالدهیدهای ۹۷ مختلف و استوفنون‌های ۹۸ طبق مکانیسم کلایزن-اشمیت تهیه شدند [۴۴].

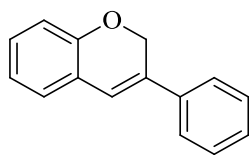


۱-۵-۱- خواص زیست شناختی و دارویی چالکون‌ها

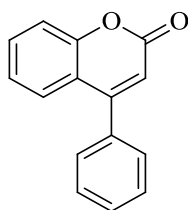
فلاونوئیدها تقریباً در تمام میوه‌ها و سبزی‌ها، دانه‌ها و نیز چای و قهوه به وفور یافت می‌شوند. فلاونوئیدها دارای اثرات قوی ضد اکسایشی و ضد التهابی هستند که سبب کند شدن فرآیند کاهش توانایی مغز در اثر افزایش سن می‌شوند. فلاونوئیدها سبب بهبود خون رسانی به مغز شده و در افزایش حافظه و توان یادگیری نقش دارند. از مکانیسم‌های احتمالی اثرات فلاونوئیدها در کارکرد مغزی، برهم‌کنش آن‌ها با فرآیندهای موثر در بقای سلول، تمایز و شکل‌گیری حافظه می‌باشد. مکانیسم عملکرد این ترکیبات در مغز متفاوت است. فلاونوئیدها به سه دسته‌ی ایزوفلاونوئیدها ۱۰۰، نئوفلاونوئیدها ۱۰۱ و بیوفلاونوئیدها

¹ Chodhary

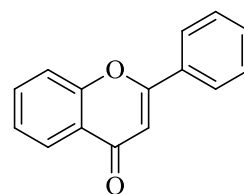
۱۰۲ تقسیم می‌شوند. ایزومری شدن ۲-هیدروکسی چالکون‌ها، فلاونوئیدها را ایجاد می‌کند.



۱۰۰

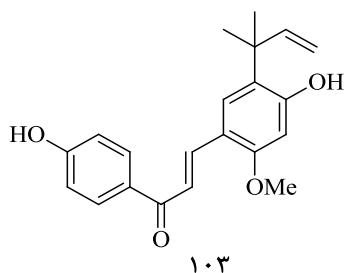


۱۰۱

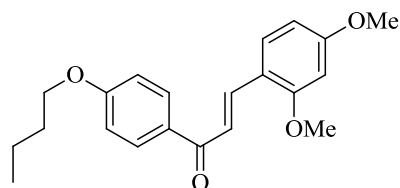


۱۰۲

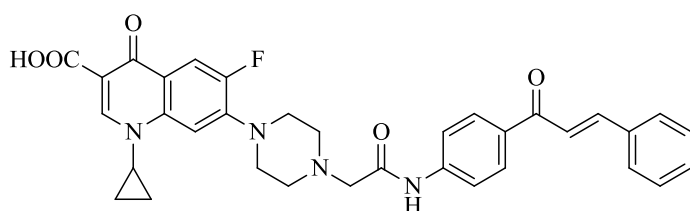
چالکون‌ها طیف وسیعی از خواص زیست شناختی و داروی را به خود اختصاص داده‌اند [۴۵]. از جمله این خواص می‌توان به خاصیت ضد مالاریا ۱۰۳ [۴۶] و ضد لیشمانیاز^۱ (نوعی انگل ایجاد کننده عفونت‌های پوستی) ۱۰۴ [۴۷]، ضد سرطان ۱۰۵ [۴۸] و ضد باکتری/استافیلوکوکوس/اورئوس^۲ ۱۰۶ [۴۹] اشاره کرد.



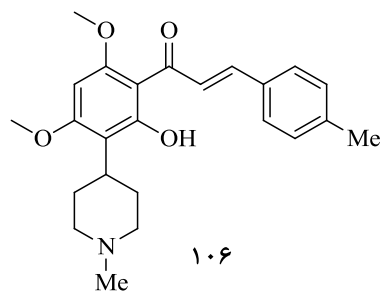
۱۰۳



۱۰۴



۱۰۵



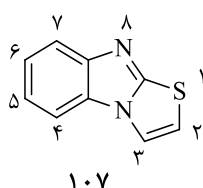
۱۰۶

¹ Leishmaniasis

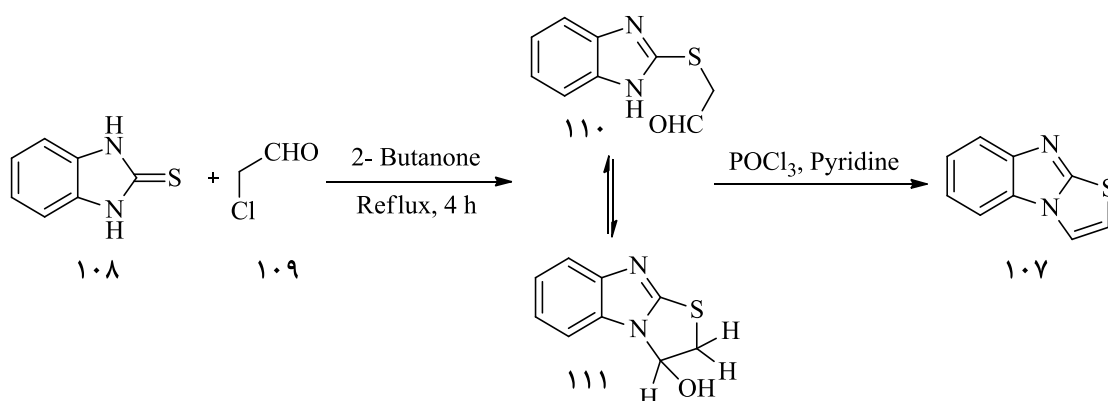
² Staphylococcus aureus

۱-۶- شیمی تiazولو[۲,۳]بنزایمیدازولها

تiazولو[۲,۳]بنزایمیدازول (۱۰۷)، یک سیستم هتروسیکل سه حلقه‌ای جوش خورده می‌باشد که حلقه‌ی تiazولو به سیستم دو حلقه‌ای بنزایمیدازول متصل شده است. ساختار و شماره‌گذاری تiazولو[۲,۳]بنزایمیدازول به صورت زیر می‌باشد:

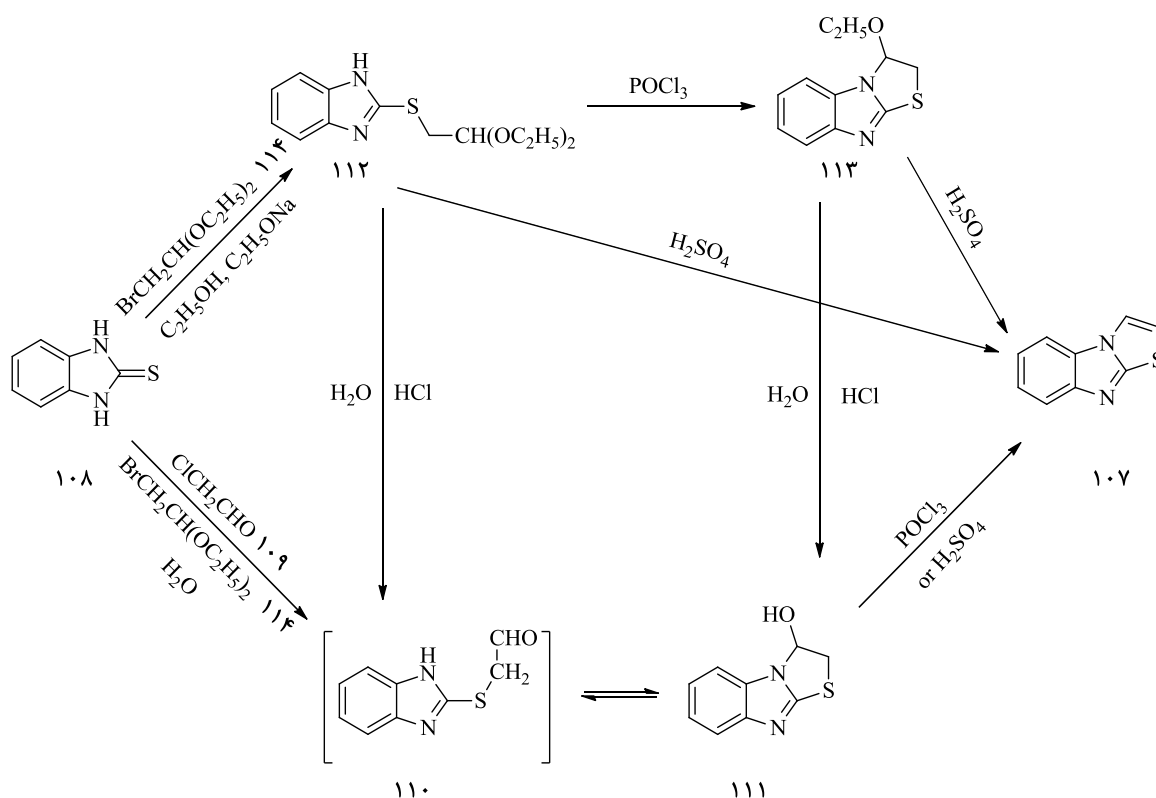


در سال ۱۹۶۷، از رفلاکس ترکیب ۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸ با کلرواستالدهید ۱۰۹ در حلال ۲-بوتانون، واسطه‌ی ۳-هیدروکسی-۳,۲-دی‌هیدروتiazولو[۲,۳]بنزایمیدازول ۱۱۱ تولید شده است که در مجاورت فسفراکسی کلرید و پیریدین آگیری شده و تiazولو[۲,۳]بنزایمیدازول ۱۰۷ به دست آمده است [۵۰].



در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۱۹۶۷ انجام شده است، از واکنش 1H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸ در شرایط متفاوت با α -هالوالدهید و استال‌ها، ترکیب تiazولو[۲,۳]بنزایمیدازول ۱۰۷ بدون استخلاف سنتز شده است. طبق واکنش‌های نشان داده شده، از ترکیب شدن 1H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸ و برمواستالدهید اتیل‌استال ۱۱۳ در حلال اتانول/سدیم

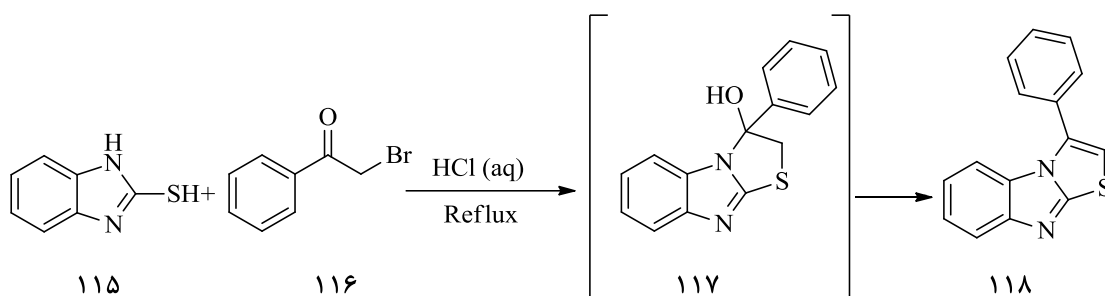
اتوکسید و رفلکس به مدت ۲۴ ساعت ترکیب بنزایمیدازولیل-۲-مرکاپتواستالدهیددی اتیل استال ۱۱۲ تهیه شده است. حلقوی شدن این ترکیب در مجاورت سولفوریک اسید غلیظ و آب گیری یا حذف اتانول منجر به تشکیل تiazولو[۲,۳-a]بنزایمیدازول ۱۰۷ بدون استخلاف می گردد. از طرف دیگر واکنش $1H$ -بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸ با کلرواستالدهید ۱۰۹ و برمواستالدهیددی اتیل استال ۱۱۴ در حلال آب، ترکیب بنزایمیدازولیل-۲-مرکاپتواستالدهید ۱۱۰ را که با ترکیب ۳-هیدروکسی تiazولینو[۲,۳-a]بنزایمیدازول ۱۱۱ در تعادل است، تولید می کند. این ترکیب با حرارت دادن در مجاورت سولفوریک اسید غلیظ یا فسفریل کلرید، به فرآورده ی تiazولو[۲,۳-a]بنزایمیدازول ۱۰۷ بدون استخلاف تبدیل می گردد [۵۱].



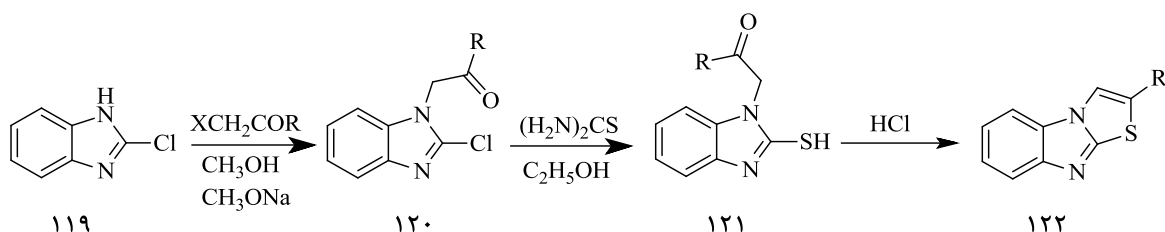
در پژوهشی دیگر در سال ۱۹۶۹، اگورا^۱ از تراکم برمواستوفنون (فناسیل برمید) ۱۱۶ با ۲-مرکاپتو بنزایمیدازول ۱۱۵ از طریق آب گیری از حد واسط ۳-فنیل-۳-هیدروکسی تiazولیدینو[۲,۳-a]

¹ H. Ogura

a-بنزایمیدازول ۱۱۷، فرآورده‌ی ۳-فنیل‌تiazولو [*a*-۲،۳]بنزایمیدازول ۱۱۸ را سنتز کرد [۵۲].



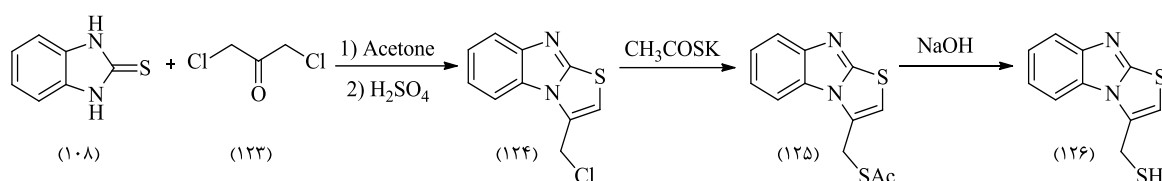
در مطالعه‌ای دیگر، از واکنش ۲-کلروبنزایمیدازول ۱۱۹ با α -هالوکتون‌ها در حلال متانول/سدیم متوکسید، ترکیب ۱-آسیل‌متیل-۲-کلروبنزایمیدازول ۱۲۰ به دست آمده است. از حرارت دادن این ترکیب ۱۲۰ با تیواوره در حلال اتانول، ترکیب ۱-آسیل‌متیل-۲-مرکاپتوبنزایمیدازول ۱۲۱ تهیه شده است. در ادامه با حلقوی شدن این ترکیب ۱۲۱ در مجاورت هیدروکلریدریک اسید، فرآورده‌ی تiazولو [*a*-۲،۳]بنزایمیدازول استخلاف شده در موقعیت ۲ ۱۲۲ سنتز شده است [۵۳].



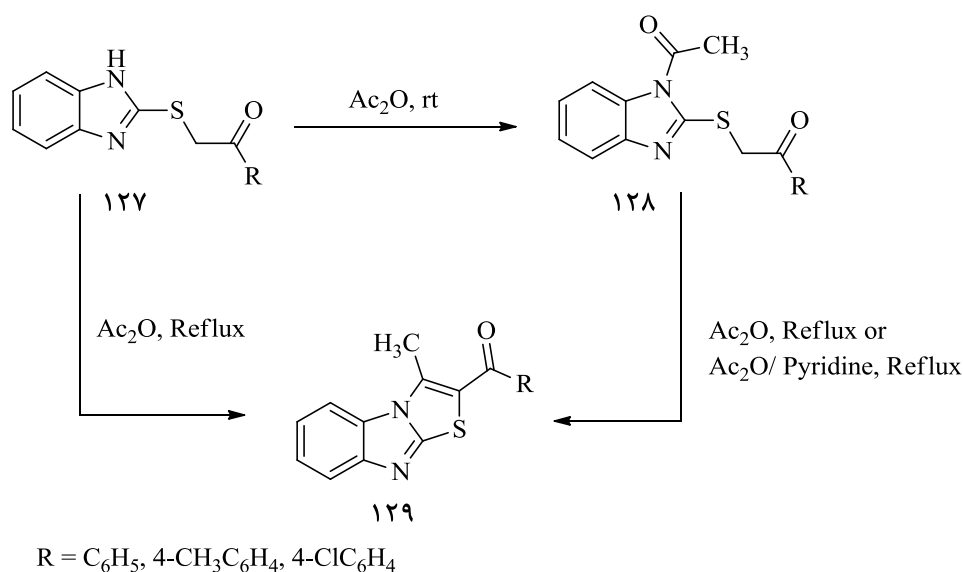
X: Cl, Br
R: Alkyl, Aryl

در سال ۱۹۹۵ از واکنش ۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸ با ۳،۱-دی‌کلرواستون ۱۲۳، در حلال استون، ترکیب ۱- (بنزایمیدازولیل-۲-تیو)-۳-کلرو-۲-پروپانون‌هیدروکلرید تهیه شده که با افزایش سولفوریک اسید در طی واکنش و حلقوی شدن، ترکیب ۳-کلرومتیل[۳،۱]-تiazولو[۲،۳]-*a*-بنزایمیدازول ۱۲۴ به دست آمده است. در ادامه، واکنش ترکیب ۱۲۴ با پتاسیم تیواستات، ترکیب ۳-(استیل‌تیومتیل)-تiazولو[۲،۳]بنزایمیدازول ۱۲۵ را تولید می‌کند که با هیدرولیز گروه تیواستیل در مجاورت سدیم هیدروکسید، ترکیب ۳-(مرکاپتومتیل)تiazولو[۲،۳]بنزایمیدازول ۱۲۶ تشکیل

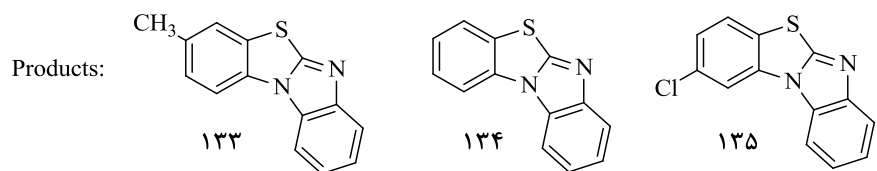
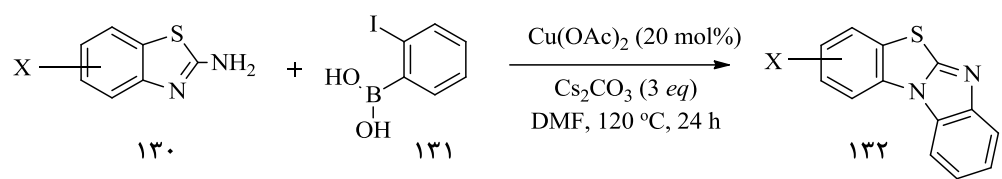
می‌گردد [۵۴].



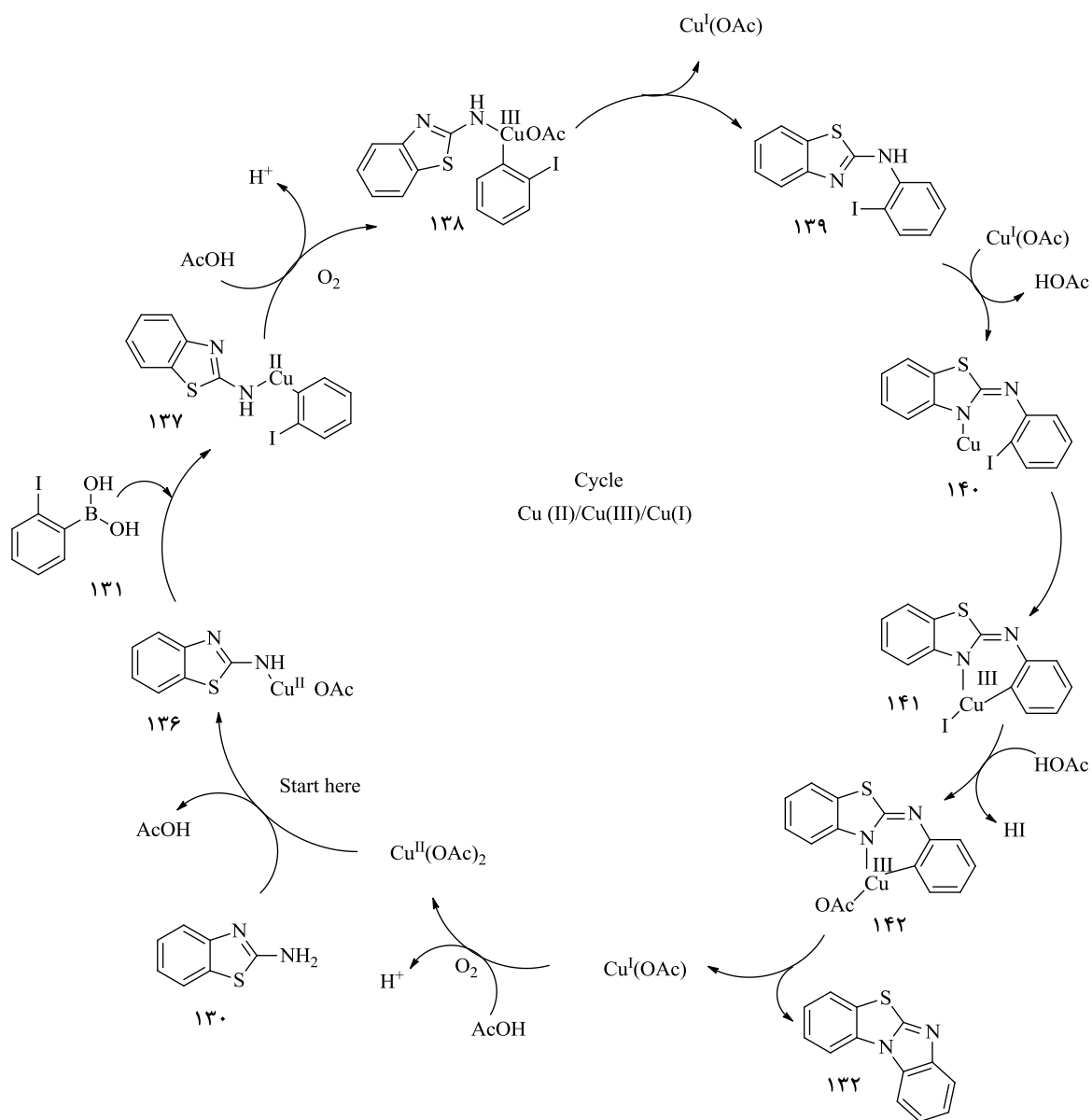
در پژوهشی که در سال ۱۹۹۶ انجام شد، واکنش مشتقات ۱-((۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-یل)آلکان-۲-ون ۱۲۷ با استیک انیدرید در دمای اتاق، منجر به تهیه ترکیب N-استیل مربوطه ۱۲۸ شده است. از طرف دیگر، حرارت دادن مشتقات ۱۲۷ و ۱۲۸ در استیک انیدرید یا در مخلوط استیک انیدرید/پیریدین، فرآورده‌ی ۲-آروئیل-۳-متیل-۲-تيازولو[۳،۲-a]بنزایمیدازول ۱۲۹ را تولید کرده است [۵۵].



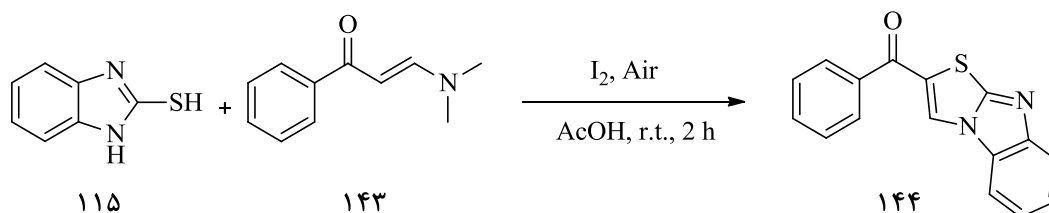
در سال ۲۰۱۵، از واکنش ۲-آمینوبنزوتیازول ۱۳۰ با ۲-یدوفنیل بورونیک اسید ۱۳۱ در مجاورت مقدار ۲۰ mol% مس(II) استات به عنوان کاتالیزگر و سزیم کربنات به عنوان باز در حلال DMF و دمای ۱۲۰°C، ترکیب بنزو[۵،۴]ایمیدازو[۱،۲-b]بنزوتیازول ۱۳۲ تهیه شده است [۵۶].



مکانیسم واکنش در زیر نشان داده شده است:



اون ۱۴۳ در حلال استیک اسید و کاتالیزگر یُد شدند [۵۷].



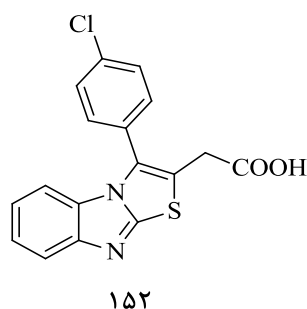
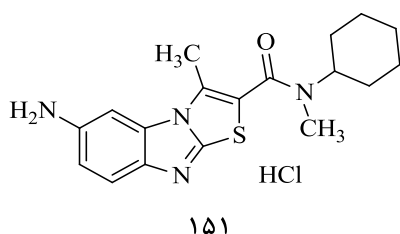
The proposed catalytic cycle involves the following steps:

- 115** (thienopyridine) reacts with **145** (ketone) to form intermediate **146** (an iminium salt).
- Intermediate **146** reacts with **I₂** to form intermediate **147** (a thienopyridine derivative).
- Intermediate **147** reacts with **145** to form intermediate **148** (a thienopyridine derivative).
- Intermediate **148** reacts with **145** to form intermediate **149** (a thienopyridine derivative).
- Intermediate **149** reacts with **145** to form the final product **150** (a thienopyridine derivative).
- Intermediate **149** reacts with **145** to form the final product **150** (a thienopyridine derivative).

۲۹

۱-۶-۱- خواص زیست شناختی و دارویی تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازولها

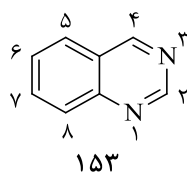
ترکیبات تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازولها به علت خواص زیست شناختی و دارویی فراوان، مورد توجه بسیاری از شیمیدانها و داروسازان قرار گرفته است. از جمله فعالیت‌های مختلف دارویی این دسته از ترکیبات می‌توان به خواص ضد باکتریایی [۵۸]، ضد التهاب [۵۹]، ضد قارچ [۶۰]، ضد زخم معده [۶۱]، ضد ویروس [۶۲] و ضد سرطان [۶۳] اشاره کرد. علاوه بر این مشتقات تiazولو[a-۲,۳]-a بنزایمیدازولها به عنوان عوامل فعال کننده‌ی فاکتور آنتاگونیست و مهار کننده‌ی نئوپلاسم [۶۴] شناخته شده‌اند. ترکیب ۶-آمینو-N-سیکلوهگزیل-۳-دی‌متیل تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازول-۲-کربوکسامید (YM-۲۹۸۱۹۸) ۱۵۱ به عنوان آنتاگونیست انتخابی و غیر رقابتی جهت گیرنده‌های گلوتامات متاپروتیک نوع ۱ شناخته شده است [۶۵] و تیلومیسول^۱ (WY-۱۸,۲۵۱) ۱۵۲ فعالیت‌های قوی ضد التهاب و ضد سرطان را از خود نشان می‌دهد [۶۶].



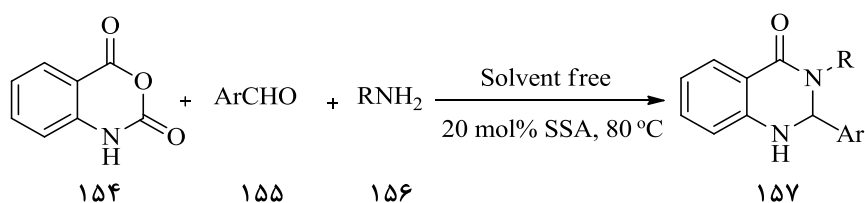
۱-۷- شیمی کینازولینها

کینازولین ۱۵۳، یک سیستم هتروسیکل دو حلقه‌ای جوش خورده می‌باشد که در آن حلقه‌ی پیریمیدین به یک حلقه‌ی بنزنی متصل شده است. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری کینازولین به صورت زیر می‌باشد:

^۱ Tilomisol

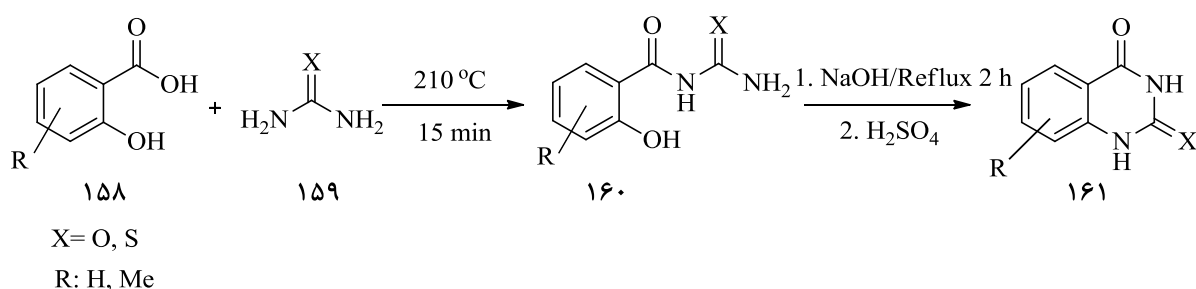


در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ انجام شد، از واکنش ایزاتوئیک انیدرید ۱۵۴، آلدهیدهای آروماتیک ۱۵۵ و آمین‌های نوع اول ۱۵۶ در مجاورت کاتالیزگر سیلیکاسولفوریک اسید در دمای ۸۰ °C و در شرایط بدون حلال، ترکیبات ۳،۲-دی‌هیدروکینوزولین-۴-(۱H)-اون ۱۵۷ سنتز شده‌اند [۶۷].



R: H, Alkyl, Aryl

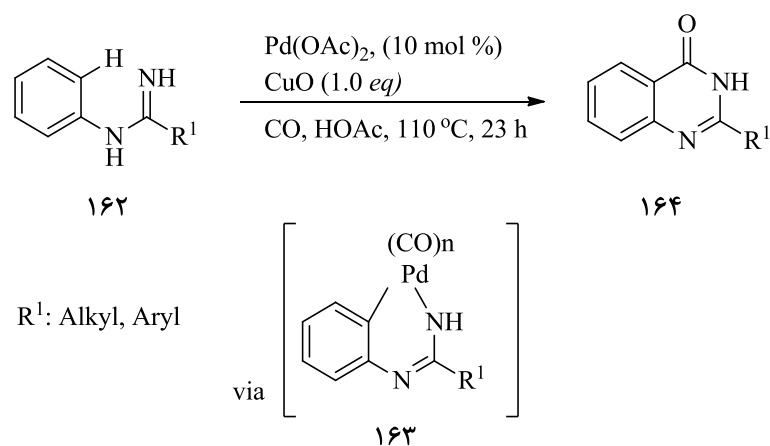
در سال ۲۰۱۱ احمد^۱ و همکارانش، ترکیبات کینازولین-۴،۲-دی‌اون‌ها ۱۶۱ و مشتقات گوگردی مربوطه، ۳،۲-دی‌هیدرو-۲-تیوکسوکینوزولین-۴-(۱H)-اون‌ها را از واکنش دو مرحله‌ای و تک ظرفی اوره یا تیواوره ۱۵۹ با مشتقات سالیسیک اسید ۱۵۸ در شرایط مایکروویو و به دنبال آن حلقوی شدن در شرایط بازی تهیه کردند [۶۸].



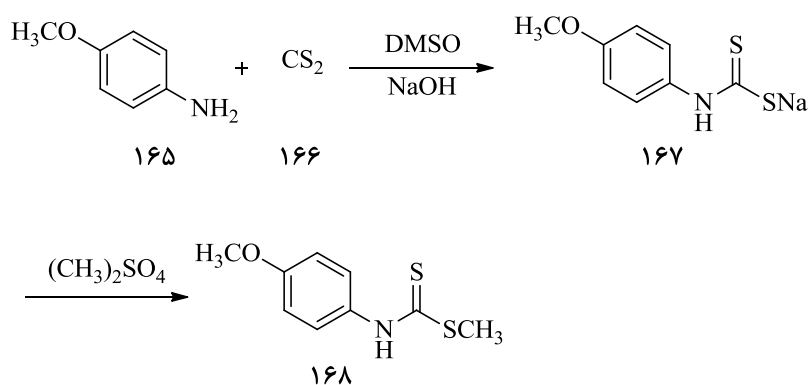
در تحقیقی دیگر در سال ۲۰۱۱، مشتقات کینازولین-۴-(۳H)-اون‌های ۱۶۴ استخلاف شده در موقعیت ۲، طی واکنش کربوکسامیددار کردن *N*-آریل‌آمیدین ۱۶۲ در مجاورت کاتالیزگر پالادیم و

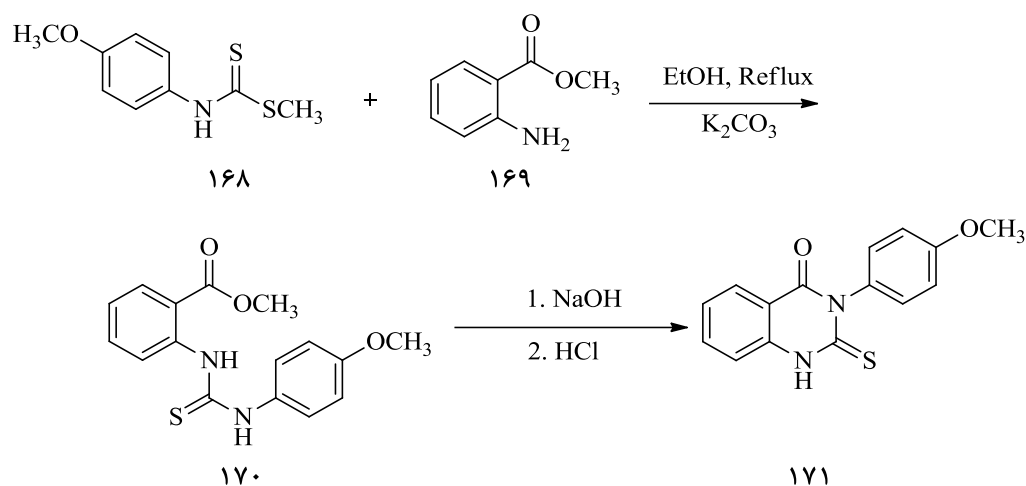
¹ Ejaz Ahmed

مس (I) اکسید به عنوان اکسنده در اتمسفر کربن مونوکسید سنتز شده‌اند [۶۹].

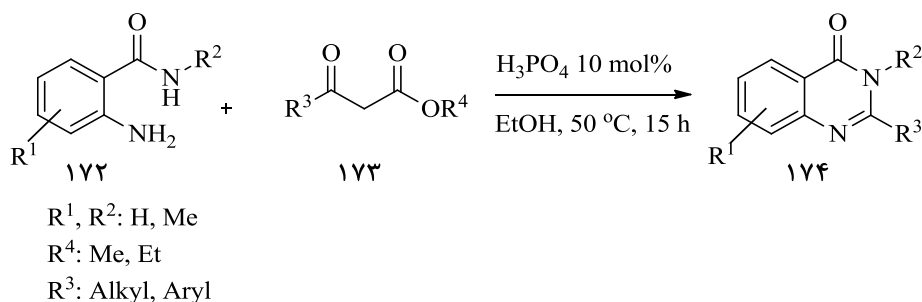


در سال ۲۰۱۱، ۴-متوکسی فنیل کربامودی تیونات سدیم ۱۶۷ از واکنش ۴-متوکسی آنیلین ۱۶۵ و کربن دی سولفید ۱۶۶ در حلال DMSO در مجاورت سدیم هیدروکسید آبی تهیه شده است. در ادامه با افزایش دی متیل سولفات ترکیب متیل ۴-متوکسی فنیل کربامودی تیونات ۱۶۸ به دست آمده است. از واکنش ترکیب ۱۶۸ با متیل آنترانیلات ۱۶۹ در حلال اتانول واسطه‌ای متیل-۲-(۳-۴-متوکسی فنیل)-۳-متوکسی فنیل (تیواوریدو) بنزوات ۱۷۰ به عنوان حد واسطه تهیه شده که از آبکافت بازی آن، فرآورده ۳-(۴-متوکسی فنیل)-۲-تیوکسو-۳،۴-دی هیدرو کینوزولین-۴(H)-ون ۱۷۱ سنتز شده است [۷۰].





در سال ۲۰۱۵، ژونگون لی^۱ و همکارانش، کینوزولین-۴(۳H)-ون‌های ۱۷۴ استخلاف شده در موقعیت ۲ را از واکنش β-کتواسترها ۱۷۳ و مشتقات O-آمینوبنزامید ۱۷۲ در مجاورت کاتالیزگر اسیدی در حلال اتانول تهیه کردند [۷۱].



۸-۱- خواص زیست شناختی و دارویی کینازولین‌ها

کینازولین‌ها به عنوان ترکیبات ۳،۱-دی‌آزانیفتالین شناخته شده‌اند و به خانواده‌ی آلکالوئیدها^۲ تعلق دارند. انواع مشتقات کینازولین و ۴(۳H)-کینازولینون‌ها طیف گسترده‌ای از خواص دارویی و زیست شناختی را به خود اختصاص داده‌اند [۷۲]. از جمله خواص دارویی آن‌ها می‌توان به داروهای متولازون^۳ ۱۷۵ [۷۳] و کوینتازون^۴ ۱۷۶ [۷۴] که در درمان نارسائی قلبی و بیماری‌های قلبی و عروقی مؤثر هستند و

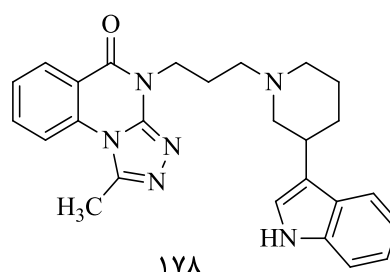
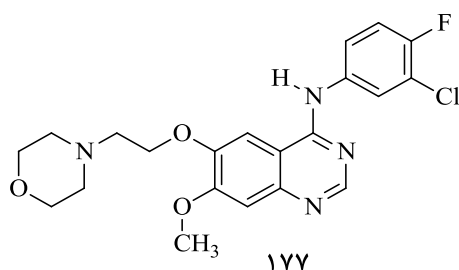
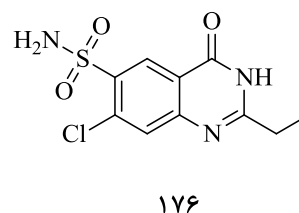
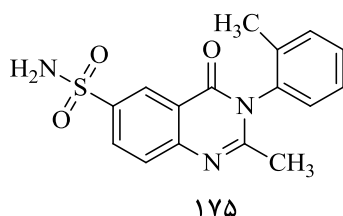
^۱ Zhongwen Li

^۲ Alkaloids

^۳ Metolazone

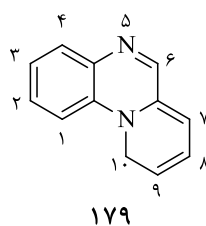
^۴ Quinethazone

خواص دارویی دیگر همانند ضد سرطان ۱۷۷ [۷۵]، ضد التهاب برای بیماری‌های آرتریت روماتوئید ۱۷۷۸ [۷۶]، ضد تشنج [۷۷]، ضد باکتریایی [۷۸]، ضد میکروبی [۷۹] و ضد قارچ [۸۰] اشاره کرد.

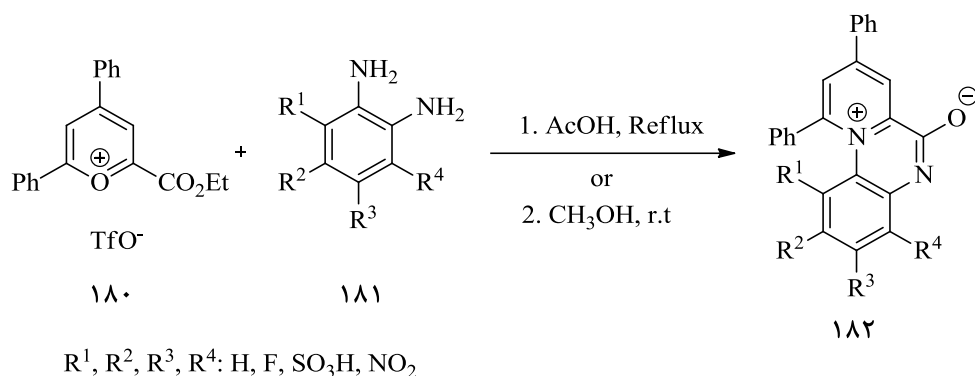


۹-۱- شیمی پیریدو [a-۲،۱]کینوکسالین‌ها

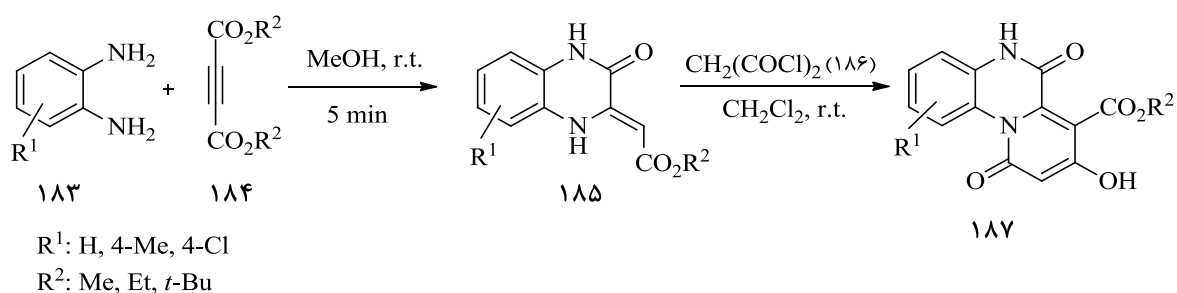
پیریدو [a-۲،۱]کینوکسالین (۱۷۹)، یک سیستم سه حلقه‌ای جوش خورده می‌باشد که در آن حلقه‌ی پیریدین به سیستم کینوکسالین متصل شده است. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری پیریدو [a-۲،۱]-[a]کینوکسالین به صورت زیر می‌باشد:



در سال ۲۰۰۲ دافی^۱ و همکارانش، مشتقات ۶-اکسیدوپیرییدو[۱-۲،a]کینوکسالین-۱۱-یوم ۱۸۲ را از واکنش نمک ۲-اتوکسی کربونیل تریفلات ۱۸۰ با مشتقات فنیلن دی آمین ۱۸۱ در استیک اسید در شرایط رفلکس و یا هم زدن در متانول به مدت ۶ روز تهیه کردند [۸۱].

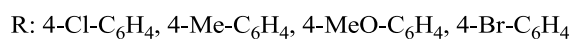
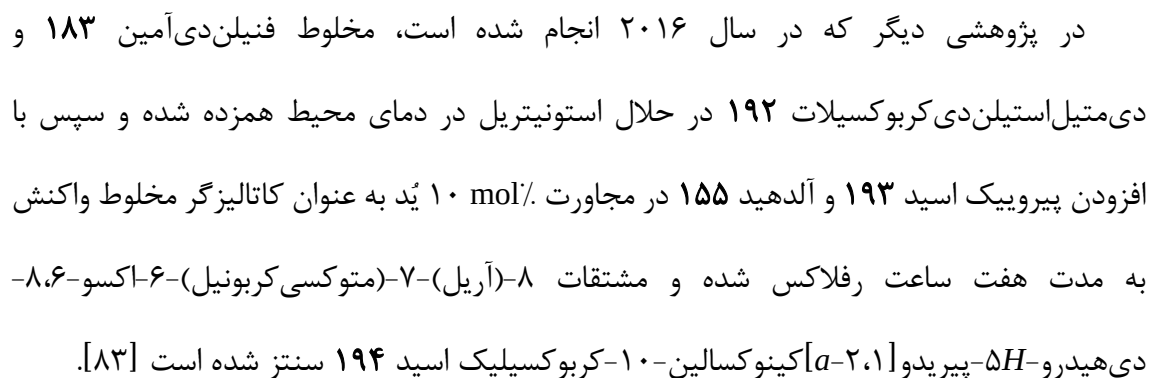


در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۹، از واکنش مشتقات فنیلن دی آمین ۱۸۳ با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات ۱۸۴ در حلال متانول و دمای اتاق، ابتدا واسطه‌ی ۱۸۵ تشکیل شده و در ادامه، در واکنش با مالونیل دی کلرید ۱۸۶ در حلال دی کلرومتان و دمای اتاق، مشتقات آلکیل-۸-هیدروکسی-۱۰،۶-دی هیدرو-۵H-پیرییدو[۱-۲،a]کینوکسالین-۷-کربوکسیلات ۱۸۷ تهیه شده‌اند [۸۲].



مکانیسم واکنش به صورت زیر می باشد:

¹ Kevin J. Duffy



فصل دوم

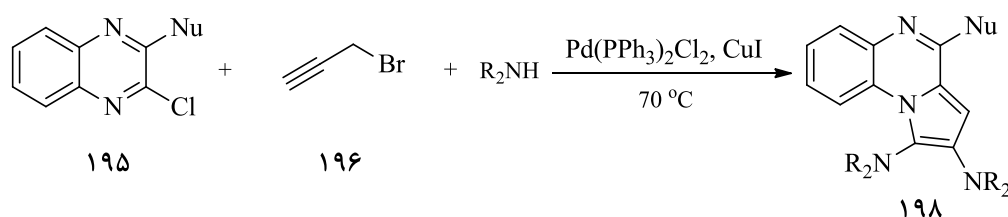
بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

۲-۱- سنتز پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالینها

ترکیبات هتروسیکل از بزرگترین و متنوعترین خانواده ترکیبات آلی هستند. کینوکسالینها از مهمترین ترکیبات هتروسیکلی نیتروژن دار می باشند که به علت داشتن خواص زیست شناختی فراوان، کاربردهای وسیعی در صنایع داروسازی دارند. همچنین پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالینها کاربردهای فراوانی به عنوان داروهای بازدارنده ی پیشرفت تومورهای سرطانی، ضد ایدز و ضد باکتریایی دارا می باشند. بنابراین با توجه به اهمیت این ترکیبات، در این پژوهش مشتقات جدیدی از پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالینها استخلاف شده در موقعیت های ۱، ۲ و ۴ سنتز شد. برای تعیین ساختار دقیق این ترکیبات از کریستالوگرافی پراش پرتو X استفاده شد.

در این تحقیق از واکنش تک ظرفی ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵، پروپارژیل برمید ۱۹۶ و آمین نوع دوم در مجاورت کاتالیزگر (بیس تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و کمک کاتالیزگر مس (I) یدید مشتقات جدید ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالیین ۱۹۸ با بهره ی بالا سنتز شد (طرح ۱-۲).



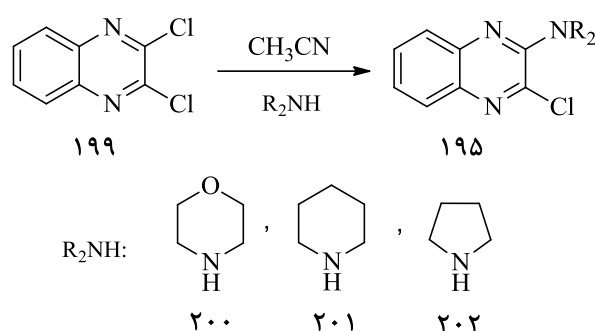
NuH: Morpholine, Pyrrolidine, Piperidine

R₂NH: Morpholine, Piperidine, Pyrrolidine, Diethylamine

طرح ۱-۲

۲-۲- تهیه‌ی مواد اولیه

از واکنش ۳،۲-دی‌کلروکینوکسالین ۱۹۹ با آمین‌های نوع دوم در حلال استونیتریل و دمای 80°C ، مشتقات ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵ با بهره‌ی بالا سنتز شد که نتایج در جدول ۱-۲ مشاهده می‌شود (طرح ۲-۲).



طرح ۲-۲

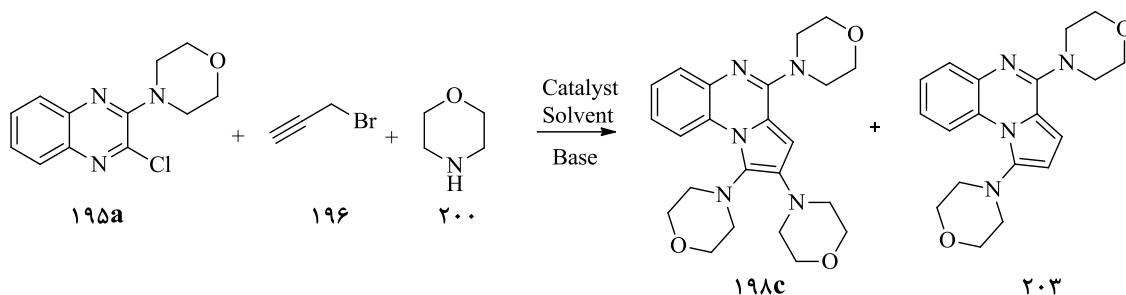
جدول ۱-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵

ترکیب	آمین نوع دوم	نقطه‌ی ذوب ($^{\circ}\text{C}$)	نقطه‌ی ذوب مرجع ($^{\circ}\text{C}$)	بهره‌ی واکنش (%)
۱۹۵a	مورفولین	۷۴-۷۶	۷۷-۷۹ [۸۴]	۹۰
۱۹۵b	پی‌پیریدین	۶۴-۶۵	۶۴-۶۶ [۸۴]	۸۵
۱۹۵c	پیرولیدین	۷۰-۷۱	۷۱-۷۳ [۸۴]	۷۵

۳-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی، از واکنش ۴-(۳-کلروکینوکسالین-۲-یل)-مورفولین ۱۹۵a، با پروپارژیل‌برمید ۱۹۶ و مورفولین ۲۰۰ به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۳-۲). برای خالص‌سازی فرآورده از ستون

کروماتوگرافی با حلال شویشی کلروفرم/متانول (۱:۹۹) استفاده شد.



طرح ۳-۲

هنگامی که ۴- (۳-کلروکینوکسالین-۲-یل) مورفولین ۱۹۵a با پروپارژیل برمید ۱۹۶ در حلال مورفولین ۲۰۰ در مجاورت $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (۰/۰۵ mmol) و CuI (۰/۱ mmol) در دمای 70°C واکنش می‌دهد، فرآورده‌ی ۴،۲،۱-تری (مورفولین-۴-یل) پیرولو [۲،۱-a] کینوکسالین ۱۹۸c با بهره‌ی ۸۰٪ به دست می‌آید (جدول ۲-۲ ردیف ۴). اثرات کاتالیزگر و نوع باز مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲-۲ نشان داده شده است.

حلال‌های مورفولین، DMF، CH_3CN و H_2O در مجاورت بازهای آلی و غیر آلی مانند تری‌اتیل آمین، مورفولین، دی‌ایزوپروپیل‌اتیل آمین و پتاسیم کربنات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد استفاده از حلال‌هایی به غیر از مورفولین منجر به تشکیل ترکیب ۴،۱-دی (مورفولین-۴-یل) پیرولو [۲،۱-a] کینوکسالین ۲۰۳ می‌گردد. در میان کاتالیزگرهای مورد بررسی قرار گرفته، $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ، به عنوان بهترین کاتالیزگر شناخته شد. استفاده از مس (I) دیدید برای پیشرفت واکنش ضروری می‌باشد؛ به طوری که انجام واکنش در غیاب آن فرآورده با بهره‌ی ۴۵٪ را ایجاد کرد (جدول ۲-۲ ردیف ۵).

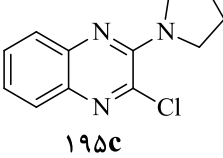
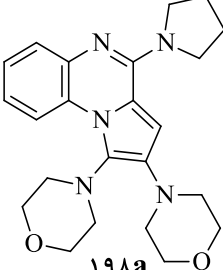
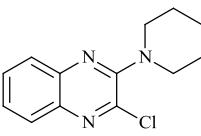
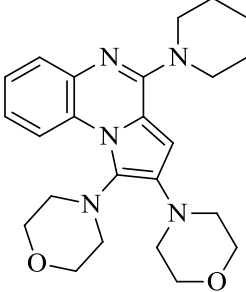
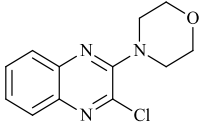
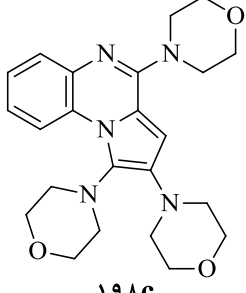
جدول ۲-۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات ۴،۲،۱-تری(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین ۱۹۸c

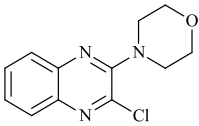
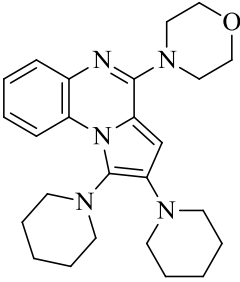
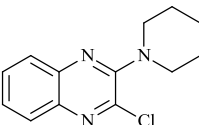
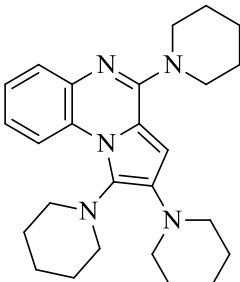
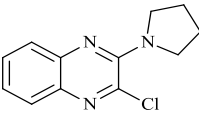
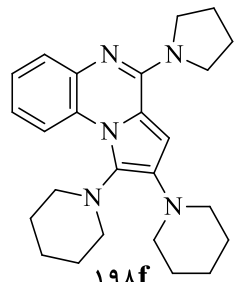
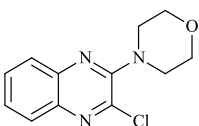
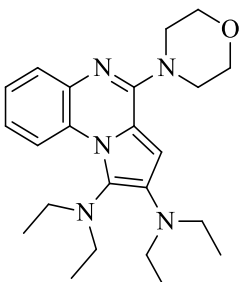
ردیف	حلال	باز	کاتالیزگر	کمک کاتالیزگر	بهره‌ی واکنش (%)	
					۱۹۸c	۲۰۳
۱	مورفولین	مورفولین	Pd/C/Ph ₃ P	-	۱۰	-
۲	مورفولین	مورفولین	Pd(dba) ₂ /Ph ₃ P	-	۲۰	-
۳	مورفولین	مورفولین	Pd(OAc) ₂ /Ph ₃ P	CuI	۵۵	-
۴	مورفولین	مورفولین	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۸۰	-
۵	مورفولین	مورفولین	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۴۵	-
۶	استونیتریل	مورفولین	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۷۵
۷	استونیتریل	مورفولین	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	-	۳۰
۸	استونیتریل	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۶۰
۹	استونیتریل	DIPEA	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۵۵
۱۰	DMF	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۶۵
۱۱	DMF	مورفولین	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۷۰
۱۲	DMF	K ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۴۵
۱۳	H ₂ O	K ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	-	۲۵

۴-۲- سنتز مشتقات ۴،۲،۱-تری(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۲،۱-a]کینوکسالین

مشتقات ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵ با پروپارژیل برمید ۱۹۶ در حلال آمین‌های نوع دوم ۲۰۰ در شرایط بهینه، واکنش داده و مشتقات ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولو[۲،۱-a]کینوکسالین ۱۹۸ با بهره‌ی خوب تا عالی سنتز شدند. نتایج در جدول ۳-۲ نشان داده شده است.

جدول ۳-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولو[۲،۱-a]کینوکسالین ۱۹۸a-g

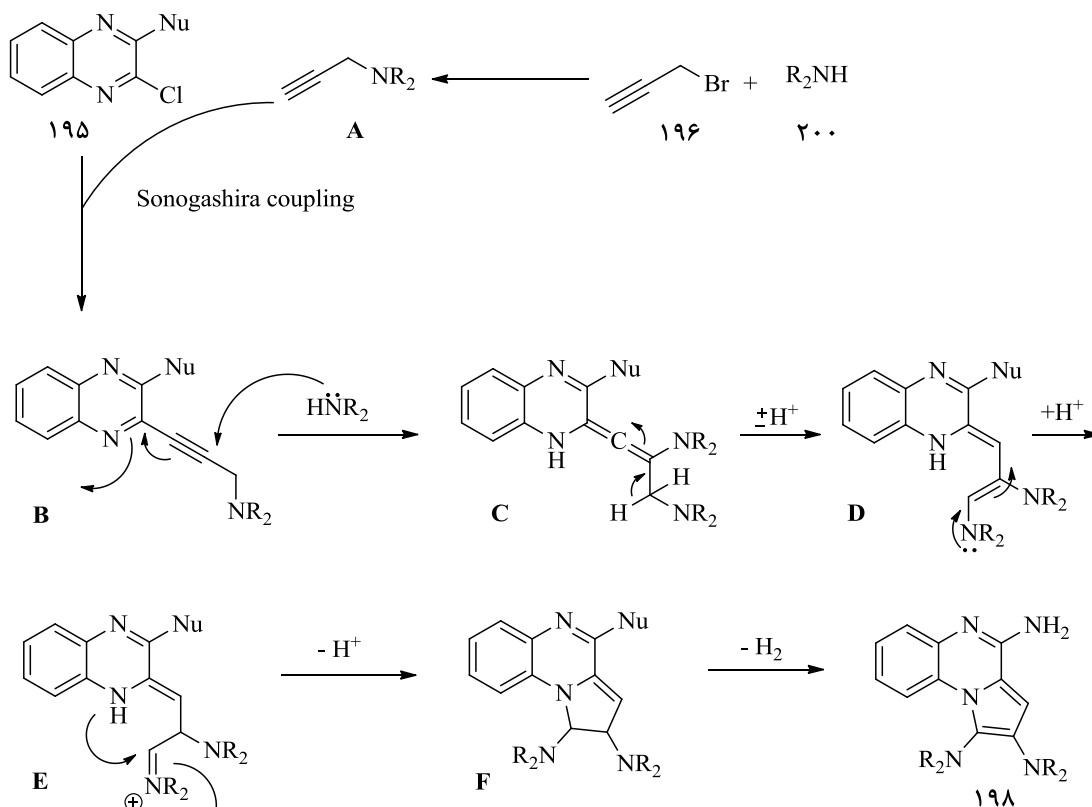
ردیف	ماده‌ی اولیه‌ی ۱۹۵	فرآورده‌ی ۱۹۸	نقطه ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	 ۱۹۵c	 ۱۹۸a	۲۴۸-۲۴۹	۵۰
۲	 ۱۹۵b	 ۱۹۸b	۲۳۷-۲۳۹	۷۰
۳	 ۱۹۵a	 ۱۹۸c	۲۶۹-۲۷۱	۷۳

۴	 ۱۹۵a	 ۱۹۸d	۱۷۰-۱۷۱	۶۵
۵	 ۱۹۵b	 ۱۹۸e	۲۷۳-۲۷۵	۴۲
۶	 ۱۹۵c	 ۱۹۸f	۱۶۰-۱۶۱	۵۷
۷	 ۱۹۵a	 ۱۹۸g	روغنی	۳۸

۵-۲- مکانیسم واکنش

برای سنتز ترکیبات ۱-۲،۴-سه استخلافی پیرولو [۱،۲-*a*]کینوکسالین ۱۹۸ مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌گردد (طرح ۴-۲).

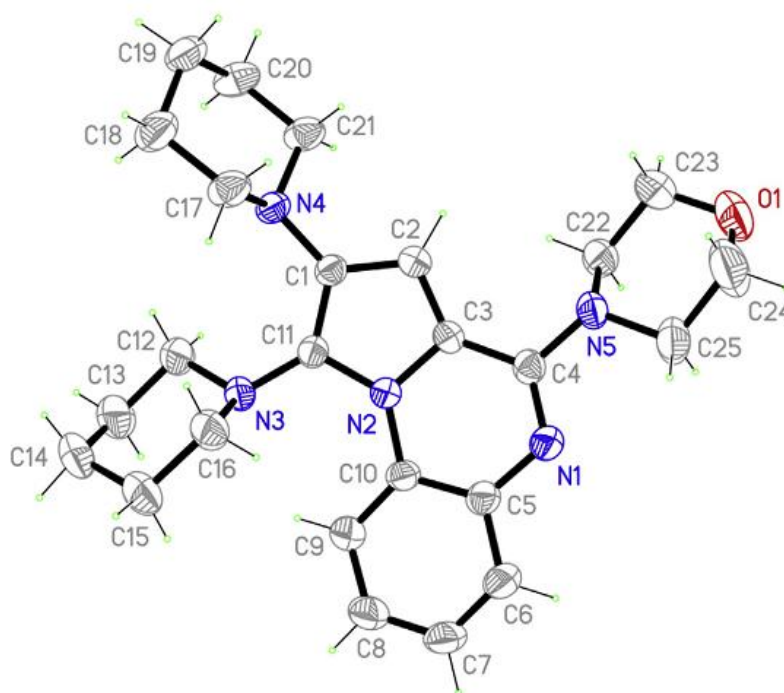
ابتدا از واکنش پروپارژیل‌برمید ۱۹۶ با آمین نوع دوم، پروپارژیل‌آمین **A** تشکیل می‌گردد. در مرحله‌ی بعد با انجام واکنش جفت شدن سونوگاشیرا در مجاورت کاتالیزگر Pd(0) و مس(I) (دید، هتروآریل‌آلکین **B** به وجود می‌آید. در ادامه با حمله‌ی هسته دوستی آمین به پیوند سه‌گانه، آلکین به آلن **C** تبدیل می‌گردد. آلن در مجاورت باز به اینامین **D** و سپس به یون ایمینیوم **E** تبدیل می‌شود. سرانجام حلقه‌زایی درون مولکولی، منجر به تشکیل حلقه‌ی دی‌هیدروپیرول **F** شده و با قرار گرفتن در محیط در مجاورت اکسیژن هوا اکسید شده و با از دست دادن هیدروژن آروماتیک می‌گردد و مشتقات پیرولو [۱،۲-*a*]کینوکسالین تشکیل می‌شود.



طرح ۴-۲

۶-۲- کریستالوگرافی ترکیب ۴-(۲،۱-دی(پی پیریدین-۱-یل)پیرولو[۱-۲،۱-a]کینوکسالین-۴-یل)مورفولین

ساختار پیرولو[۱-۲،۱-a]کینوکسالین‌های سنتز شده به وسیله‌ی داده‌های طیف سنجی شامل IR، ^1H NMR، ^{13}C NMR و آنالیز جرمی تایید شد. برای تعیین ساختار دقیق و مشخص کردن موقعیت گروه‌های آمین در حلقه‌ی پیرول، از کریستالوگرافی پراش پرتو X استفاده شد. طرح ۵-۲ شمای گرافیکی ۴-(۲،۱-دی(پی پیریدین-۱-یل)پیرولو[۱-۲،۱-a]کینوکسالین-۴-یل)مورفولین **۱۹۸b** را نشان می‌دهد. این تصویر مشخص می‌کند که گروه‌های پی پیریدین موقعیت‌های ۱ و ۲ حلقه‌ی پیرولی این سیستم هتروسیکل قرار دارند (طرح ۵-۲).



طرح ۵-۲

۷-۲- شواهد طیفی مشتقات ۱،۲،۴-سه استخلافی پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین

۱،۲-دی(مورفولین-۴-ایل)-۴-(پیرولیدین-۱-ایل)پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین ۱۹۸a

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه‌ی پیرولیدین موقعیت ۴، به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۰۱ ppm و پروتون‌های دو گروه متیلن پیرولیدین موقعیت ۴ با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۹۴-۲/۹۳ ppm ظاهر شده است. دو دسته پروتون هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب مربوط به دو متیلن متصل به نیتروژن مورفولین در موقعیت ۱ در ناحیه‌ی ۳/۲۹-۳/۰۰ ppm و ۳/۷۶-۳/۷۲ قابل مشاهده می‌باشند. بقیه‌ی پروتون‌های چهار متیلن متصل به اکسیژن دو مورفولین و دو متیلن متصل به نیتروژن پیرولیدین در ۳/۹۴-۳/۸۶ ppm با سطح زیر پیک دوازده پروتون ظاهر شده است. پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول به صورت یک‌تایی در ۶/۸۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، پروتون‌های موقعیت‌های ۷ و ۸ به صورت چندتایی در گستره‌ی ۷/۳۳-۷/۲۰ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در ۷/۶۶ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۷/۶ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون موقعیت ۹ به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۸/۴ Hz در ۹/۳۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۴۹/۱، ۵۱/۳، ۵۵/۲، ۵۵/۲، ۶۷/۳ و ۶۷/۴ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۹۹/۱، ۱۰۰/۴، ۱۱۶/۳، ۱۲۳/۸، ۱۲۴/۷، ۱۲۶/۱، ۱۲۶/۵، ۱۲۷/۷، ۱۳۴/۲، ۱۳۶/۰ و ۱۵۳/۰ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۱،۲-دی(مورفولین-۴-ایل)-۴-(پیرولیدین-۱-ایل)پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین ۱۹۸b

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه‌ی پی‌پیریدین موقعیت ۴، به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۷۷-۱/۷۱ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین موقعیت ۲ با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۹۵ ppm به صورت سه تایی با ثابت جفت شدن ۴/۴ Hz ظاهر شده است. چهار دسته پروتون یکی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه‌ی ۲/۹۹-۳/۰۲ ppm مربوط به متیلن متصل به نیتروژن مورفولین در موقعیت ۱، دیگری در ۳/۵۹-۳/۵۷ ppm مربوط به متیلن‌های متصل به نیتروژن پی‌پیریدین با سطح زیر پیک چهار پروتون، دسته‌ی بعد در ناحیه‌ی ۳/۷۷-۳/۷۱ با سطح زیر پیک دو پروتون متعلق به متیلن دیگر متصل به نیتروژن مورفولین در موقعیت ۱ آخرین دسته، چهار متیلن متصل به اکسیژن مورفولین‌ها را در ناحیه‌ی ۳/۹۵-۳/۸۶ ppm با سطح زیر پیک هشت پروتون نشان می‌دهند. پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول به صورت یک‌تایی در ۶/۶۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، دو پروتون موقعیت‌های ۷ و ۸ به صورت چندتایی در محدوده‌ی ۷/۳۰-۷/۲۰ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در ۷/۶۴ ppm به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۰ و ۱/۴ و سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون موقعیت ۹ به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz و ۱/۶ در ۹/۳۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۵/۱، ۲۶/۱، ۵۰/۰، ۵۱/۳، ۵۵/۳، ۶۷/۴ و ۶۷/۵ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۹۹/۲، ۱۱۵/۶، ۱۱۶/۳، ۱۲۳/۲، ۱۲۴/۶، ۱۲۷/۴، ۱۲۷/۵، ۱۳۴/۰، ۱۳۶/۵، ۱۳۷/۱ و ۱۵۳/۷ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۵) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب

کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع را در 2950 و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1400 و 1610 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C-O را در 1105 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۴،۲،۱- (تری مورفولین-۴-یل) پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین ۱۹۸c

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی مورفولین موقعیت ۲، به صورت سه‌تایی با ثابت جفت‌شدن $4/8$ Hz و سطح زیر پیک چهار پروتون در $2/91$ ppm و پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن مورفولین دیگر در موقعیت ۱ با سطح زیر پیک دو پروتون در $2/98$ ppm ظاهر شده است. دو دسته پروتون یکی مربوط به متیلن‌های متصل به نیتروژن مورفولین موقعیت ۴ با سطح زیر پیک چهار پروتون در ناحیه‌ی $3/59-3/61$ ppm و دیگری متعلق به متیلن متصل به نیتروژن مورفولین موقعیت ۱ در $3/69-3/75$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون‌های متعلق به متیلن‌های متصل به اکسیژن سه مورفولین در ناحیه‌ی $3/83-3/93$ ppm با سطح زیر پیک دوازده پروتون قابل مشاهده هستند. پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول به صورت یک‌تایی در $6/62$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، پروتون موقعیت‌های ۷ و ۸ به صورت چندتایی در محدوده‌ی $7/23-7/30$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در $7/63$ ppm به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت‌شدن $7/8$ Hz و $1/8$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون موقعیت ۹ به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت‌شدن $8/2$ Hz و $1/4$ در $9/34$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در $49/4$ ، $51/3$ ، $55/3$ ، $67/0$ ، $67/3$ و $67/4$ ppm و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در $99/1$ ، $115/2$ ، $116/3$ ، $123/8$ ، $124/7$ ، $127/7$ ، $127/8$ ، $134/2$ ، $136/7$ و $136/7$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها

مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ی ۸) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع را در 2950 و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1400 و 1610 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C-O را در 1105 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۴- (مورفولین-۱-یل)-۲،۱-دی(پی‌پیریدین-۴-یل)پیرولو[۲،۱-a]کینوکسالین ۱۹۸d

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ی ۱۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های شش گروه متیلن حلقه‌های پی‌پیریدین موقعیت ۱ و ۲ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دوازده پروتون در $1/91-1/38$ ppm و پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین موقعیت ۲ با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $5/2$ Hz در $2/85$ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های دو متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌های پی‌پیریدین موقعیت ۱ به ترتیب در ناحیه‌های $3/13-3/16$ ppm و $3/39-3/45$ ppm هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. دو دسته قله‌ی دیگر مربوط به متیلن‌های متصل به نیتروژن حلقه‌ی مورفولین موقعیت ۴ در $3/63$ ppm و متیلن متصل به اکسیژن مورفولین موقعیت ۴ در $3/91$ ppm، هر دو به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz $4/4$ با سطح زیر پیک چهار پروتون قابل مشاهده می‌باشند. پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول در $6/61$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یک‌تایی ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، پروتون‌های موقعیت‌های ۷ و ۸ به صورت چندتایی در محدوده‌ی $7/24-7/28$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در $7/63-7/65$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون موقعیت ۹ به صورت چندتایی در $9/38-9/41$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ی ۱۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در $24/2$ ، $26/2$ ، $26/4$ ، $49/5$ ، $51/9$ ، $56/3$ ppm و

۶۷/۱ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۹۹/۰، ۱۱۴/۴، ۱۱۶/۸، ۱۲۳/۵، ۱۲۴/۲، ۱۲۷/۴، ۱۲۸/۰، ۱۳۵/۸، ۱۳۶/۶، ۱۳۷/۸ و ۱۵۳/۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۱۹۸e-۴،۲،۱-(تری‌پی‌پیریدین-۴-ایل)پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های نه گروه متیلن سه حلقه‌ی پی‌پیریدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک هجده پروتون در ۱/۹۰-۱/۵۶ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین موقعیت ۲ با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz در ۲/۸۶ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌های پی‌پیریدین موقعیت ۱ در ناحیه‌های ۳/۱۵-۳/۱۳ ppm و ۳/۴۴-۳/۳۹ ppm هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. دو متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین موقعیت ۴ در ۳/۵۷-۳/۵۶ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۸ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون قابل مشاهده می‌باشند. پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول در ۶/۶۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یک‌تایی ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، پروتون موقعیت ۷ و ۸ به صورت چندتایی در محدوده‌ی ۷/۲۳-۷/۱۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در ۷/۶۱ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۶ Hz و پروتون موقعیت ۹ به صورت دوتایی در ۹/۳۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz دیده می‌شوند.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۲، ۲۴/۳، ۲۵/۱، ۲۶/۲، ۲۶/۳، ۲۶/۷، ۵۰/۱، ۵۲/۰ و ۵۶/۲ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۹۹/۰، ۱۱۴/۸، ۱۱۶/۷، ۱۲۲/۹، ۱۲۴/۱، ۱۲۷/۱، ۱۲۷/۹، ۱۳۵/۵، ۱۳۷/۰، ۱۳۷/۷ و ۱۵۳/۹ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۰ پیک

وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۴) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع را در 2950 و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1400 و 1610 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C-O را در 1103 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۲،۱-دی(پی‌پیریدین-۴-ایل)-۴-(پیرولیدین-۱-ایل)پیرولو[۲،۱-a]کینوکسالین ۱۹۸f

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های شش گروه متیلن مربوط به دو حلقه‌ی پی‌پیریدین و دو متیلن حلقه‌ی پیرولیدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شانزده پروتون در $1/80-1/55$ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی پی‌پیریدین موقعیت ۲ با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $5/2$ Hz در $2/84$ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی پی‌پیریدین موقعیت ۱ در ناحیه‌های $3/11-3/14$ ppm و $3/37-3/43$ ppm هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی قابل مشاهده می‌باشند. دو متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی پیرولیدین موقعیت ۴ در $3/55$ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $5/5$ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول در $6/60$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یک‌تایی ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینوکسالین به صورت سه‌دسته، پروتون‌های موقعیت ۷ و ۸ به صورت چندتایی در محدوده‌ی $7/16-7/23$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در $7/60$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/0$ Hz و $1/8$ و پروتون موقعیت ۹ به صورت دوتایی دوتایی در $9/36$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت شدن $8/0$ و $1/6$ دیده می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در $24/2$ ، $24/2$ ، $26/2$ ، $26/2$ ، $26/3$ ، $50/0$ ، $51/3$ و ppm

۵۶/۲ و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۹۹/۱، ۱۱۴/۸، ۱۱۶/۷، ۱۲۲/۹، ۱۲۴/۰، ۱۲۷/۰، ۱۲۷/۹، ۱۳۵/۵، ۱۳۷/۰، ۱۳۷/۷ و ۱۵۳/۹ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۷) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع را در 2950 و 2850 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1400 و 1610 cm^{-1} نشان می‌دهد.

N_2, N_2, N_1, N_1 -تترائیل-۴-(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۱،۲- a]کینوکسالین-۲،۱-دی‌آمین ۱۹۸g

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های مربوط به چهار گروه متیل دی‌اتیل آمین موقعیت‌های ۱ و ۲ در ناحیه‌ی ۰/۹۸-۱/۰۹ ppm با سطح زیر پیک دوازده پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون‌های متیلن مربوط به دی‌اتیل آمین موقعیت ۲ در ناحیه‌ی ۲/۹۷-۲/۹۱ ppm به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون قابل مشاهده هستند. دو دسته قله‌ی دیگر هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی مربوط به دو متیلن متصل به دی‌اتیل آمین موقعیت ۱ در ۳/۲۱-۳/۱۳ ppm و ۳/۴۸-۳/۴۰ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن مورفولین موقعیت ۴ در ۳/۶۳-۳/۶۵ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های متیلن متصل به اکسیژن مورفولین در ناحیه‌ی ۳/۸۹-۳/۹۳ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شوند. پروتون مربوط به حلقه پیرول در ۶/۶۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یک‌تایی ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، پروتون موقعیت‌های ۷ و ۸ به صورت چندتایی در محدوده‌ی ۷/۲۹-۷/۲۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون موقعیت ۶ در ۷/۶۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ و ۱/۴ و پروتون موقعیت ۹ به صورت دوتایی دوتایی در ۹/۴۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت شدن ۸/۵ و ۱/۴ دیده

می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۰، ۱۳/۳، ۴۷/۹، ۴۹/۴، ۴۹/۵ و ۶۷/۰ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۹۹/۹، ۱۱۶/۸، ۱۱۷/۲، ۱۲۳/۳، ۱۲۴/۰، ۱۲۷/۴ و ۱۲۸/۰، ۱۳۳/۵، ۱۳۶/۴، ۱۳۶/۵ و ۱۵۲/۹ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-۷-۱- بررسی خاصیت ضد باکتری مشتقات ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولول[۲،۱]- a[کینوکسالیین]

با توجه به برخی گزارش‌ها، ترکیبات پیرولوکینوکسالیین دارای فعالیت ضد باکتریایی می‌باشند. برای مثال گویلون^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۴، خواص ضد باکتریایی برای پیرولوکینوکسالیین‌هایی که تشکیل دهنده ساختار برخی از آکالوئیدها بودند را گزارش کرده‌اند. در این مطالعه مشاهده شد که این ترکیبات در مقابل نوع خاصی از باکتری به نام میکوباکتری^۲ که ایجاد کننده‌ی بیماری سل در پستانداران و انسان‌ها است عمل می‌کنند [۸۵].

بر این اساس، خاصیت ضد باکتریایی پنج ترکیب از ۴،۲،۱-سه استخلافی پیرولول[۲،۱]-
a[کینوکسالیین سنتز شده در مقابل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد مطالعه قرار گرفت. باکتری‌های میکروکوکوس لوتئوس^۳، سودوموناس آئروژینوزا^۴ و باسیلوس سابیتیلیس^۵ به عنوان باکتری‌های نمونه در نظر گرفته شدند. DMSO به عنوان کنترل گر منفی و تتراسایکلین به عنوان کنترل گر مثبت استفاده شد. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۱۰ گزارش شده است.

همان‌طور که در جدول ۲-۱۰ مشاهده می‌شود، ترکیبات ۱۹۸a و ۱۹۸f در مقابل هر سه باکتری

¹ Jean Guillon

² Mycobacterium

³ Micrococcus Luteus

⁴ Pseudomonas Aeruginosa

⁵ Bacillus Subtilis

ذکر شده و ترکیب ۱۹۸e در برابر دو باکتری میکروکوکوس لوتئوس و سودوموناس آئروژینوزا فعال هستند. ترکیب ۱۹۸b فقط در مقابل باکتری میکروکوکوس لوتئوس فعال می‌باشد و ترکیب ۱۹۸d فعالیت در برابر باکتری‌ها از خود نشان نداده است.

جدول ۲-۴: فعالیت ضد باکتریایی پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالیین‌های استخلاف شده (لیتر/میکروگرم ۱۰۰۰) به عنوان هاله عدم رشد در مقیاس میلی‌متر

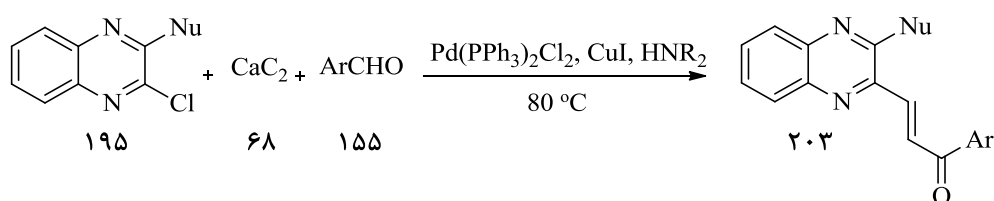
ترکیب	ب. سابتیلیس	م. لوتئوس	س. آئروژینوزا
۱۹۸b	۸	۹	۸
۱۹۸c	-	۸	-
۱۹۸d	-	-	-
۱۹۸e	-	۷	۸
۱۹۸f	۸	۹	۹
DMSO	-	-	-
Tetracycline	۱۵	۴۱	۱۳

۲-۸- سنتز کینوکسالیین چالکون‌ها

چالکون‌ها یکی از مهم‌ترین ترکیبات دارای خواص زیست شناختی فراوان هستند. گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که چالکون‌ها طیف وسیعی از خواص زیست شناختی-دارویی از جمله ضد سرطان، ضد التهاب، آنتی اکسیدان و ضد میکروبی را به خود اختصاص داده‌اند [۸۶]. همچنین این ترکیبات به عنوان واسطه‌های مهم سنتزی قابل جداسازی می‌باشند. به طور کلی چالکون‌ها از واکنش کلایزن-اشمیت تهیه می‌شوند [۸۷]. بنابر اهمیت چالکون‌ها، در این پژوهش، مشتقات جدیدی از کینوکسالیین چالکون‌ها به صورت تک ظرفی با استفاده از کلسیم کاربرد در مجاورت کاتالیزگر پالادیم در حلال استونیتریل سنتز شده و خواص آنتی باکتری تعدادی از مشتقات آن مورد بررسی قرار گرفت.

برای سنتز کینوکسالیین چالکون‌ها ابتدا پروپارژیل آمین‌ها از واکنش کلسیم کاربرد ۶۸، آلدئیدهای آروماتیک ۱۵۵ و دی‌اتیل آمین در مجاورت کاتالیزگر مس (I) یدید در حلال استونیتریل آب‌دار تهیه شدند. در ادامه، مشتقات (E)-۳-(۲-آمینوکینوکسالیین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-ون‌ها ۲۰۳، از واکنش پروپارژیل آمین‌های سنتز شده و ۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین‌ها ۱۹۵ در مجاورت کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و باز تری‌اتیل آمین به صورت تک ظرفی سنتز شدند (طرح ۶-۲).

اهمیت این پروژه استفاده از کلسیم کاربرد به عنوان یک ماده‌ی تجاری قابل دسترس و ارزان قیمت برای تولید گاز استیلن به صورت درجا در محیط واکنش است. در این واکنش‌ها کلسیم کاربرد جزء آلدئیدی را به حلقه‌ی هتروسیکل متصل می‌کند.

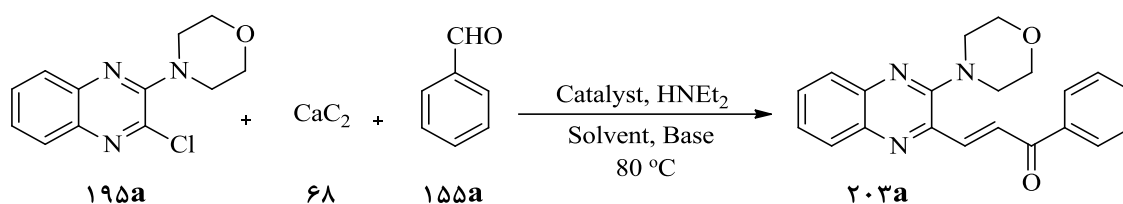


NuH: Morpholine, Pyrrolidine, Piperidine

طرح ۶-۲

۹-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی از واکنش کلسیم کاربید ۶۸، بنزالدهید ۱۵۵a، دی‌اتیل آمین و ۴-۳- کلروکینوکسالین-۲-یل (۱۹۵a) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۷-۲). برای خالص‌سازی فرآورده از کروماتوگرافی ستونی با حلال شویش *n*-هگزان/اتیل استات (۹۶:۴) استفاده شد.



طرح ۷-۲

برای سنتز (E)-۳-۳-مورفولینوکینوکسالین-۲-یل (۱-فنیل پروپ-۲-ان-۱-ون ۲۰۳a اثرات حلال، باز و کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۵-۲ نشان داده شده است. ابتدا واکنش در حلال DMF، در مجاورت کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و باز تری اتیل آمین با بهره‌ی ۵۰٪ انجام شد (جدول ۵-۲ ردیف ۳)؛ اما تغییر حلال به استونیتریل، بهره‌ی واکنش را به میزان قابل توجه ۷۰٪ افزایش داد (جدول ۵-۲ ردیف ۷). استفاده از بازهای آلی مانند تری اتیل آمین و دی‌ایزوپروپیل اتیل آمین، نسبت به بازهای معدنی بهره‌ی واکنش را افزایش می‌دهد. همچنین در بین انواع کاتالیزگرهای مورد استفاده، کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید به عنوان مؤثرترین کاتالیزگر شناخته شد.

جدول ۲-۵: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات (E)-۳-۳-مورفولینو کینوکسالیپ-۲-یل-۱-
 فنیل پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳a

ردیف	حلال	باز	کاتالیزگر	بهره‌ی واکنش (%)
۱	THF	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۱۰
۲	Toluene	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	–
۳	DMF	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۵۰
۴	DMF	–	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۱۰
۵	DMF	K ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۳۰
۶	DMF	Et ₃ N	Pd(OAc) ₂	۳۰
۷	CH ₃ CN	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۷۰
۸	CH ₃ CN	Et ₃ N	Pd(OAc) ₂	۵۰
۹	CH ₃ CN	Et ₂ NH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۳۰
۱۰	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۴۰
۱۱	EtOH	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۴۰
۱۲	EtOH	K ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۲۰
۱۳	CH ₃ CN	Et ₃ N	Pd/C (10 mol%)	۱۵

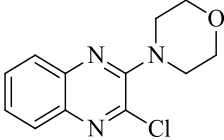
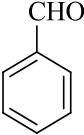
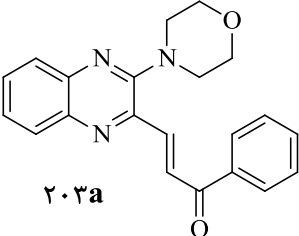
۱۴	CH ₃ CN	Et ₃ N	Pd(dba) ₂	۴۵
۱۵	CH ₃ CN	Morpholine	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۲۵
۱۶	CH ₃ CN	DIPEA	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۶۰
۱۷	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	۵۰

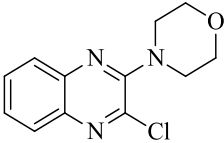
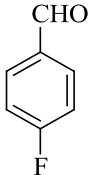
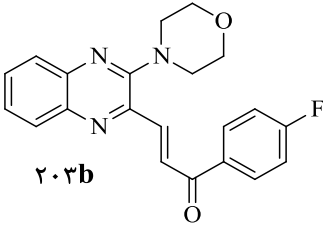
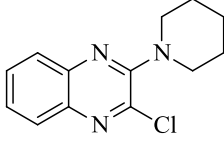
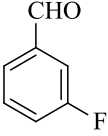
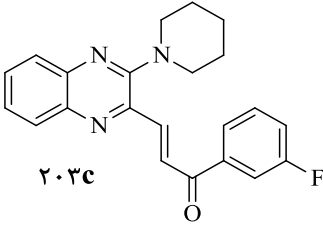
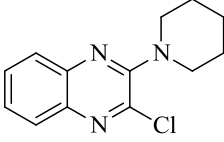
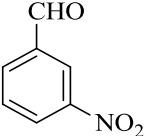
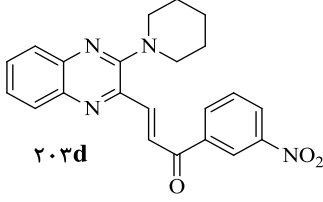
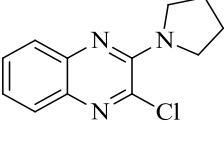
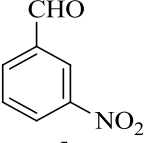
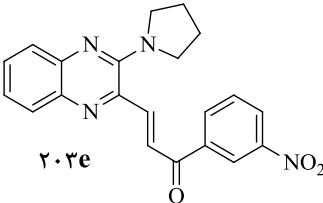
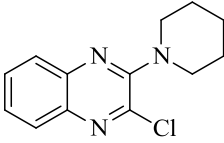
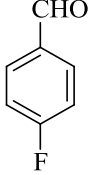
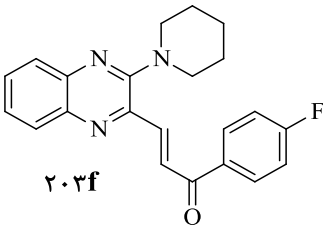
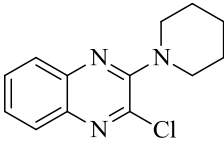
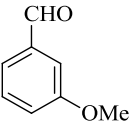
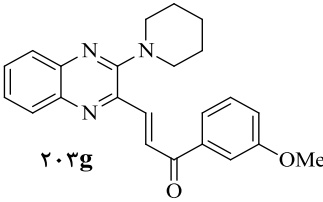
۲-۱۰- سنتز مشتقات (E)-۳-(۲-آمینوکینوکسالین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-

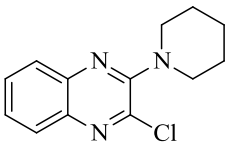
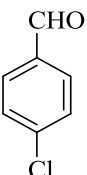
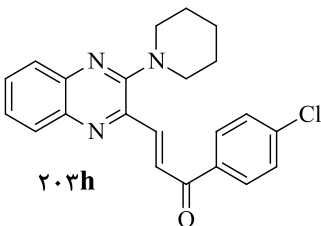
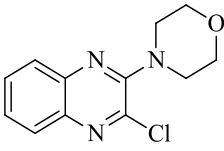
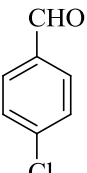
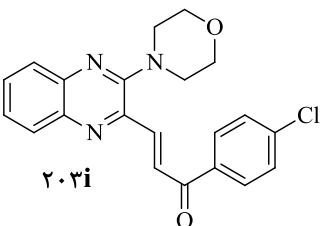
ان-۱-اون

مشتقات مختلف ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵ با آلدهیدها ۱۵۵ و کلسیم کاربید ۶۸ در شرایط بهینه واکنش داده و مشتقات جدید (E)-۳-(۲-آمینوکینوکسالین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳a-i به دست آمد؛ نتایج در جدول ۶-۲ نشان داده شده است.

جدول ۶-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات (E)-۳-(۲-آمینوکینوکسالین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳a-i

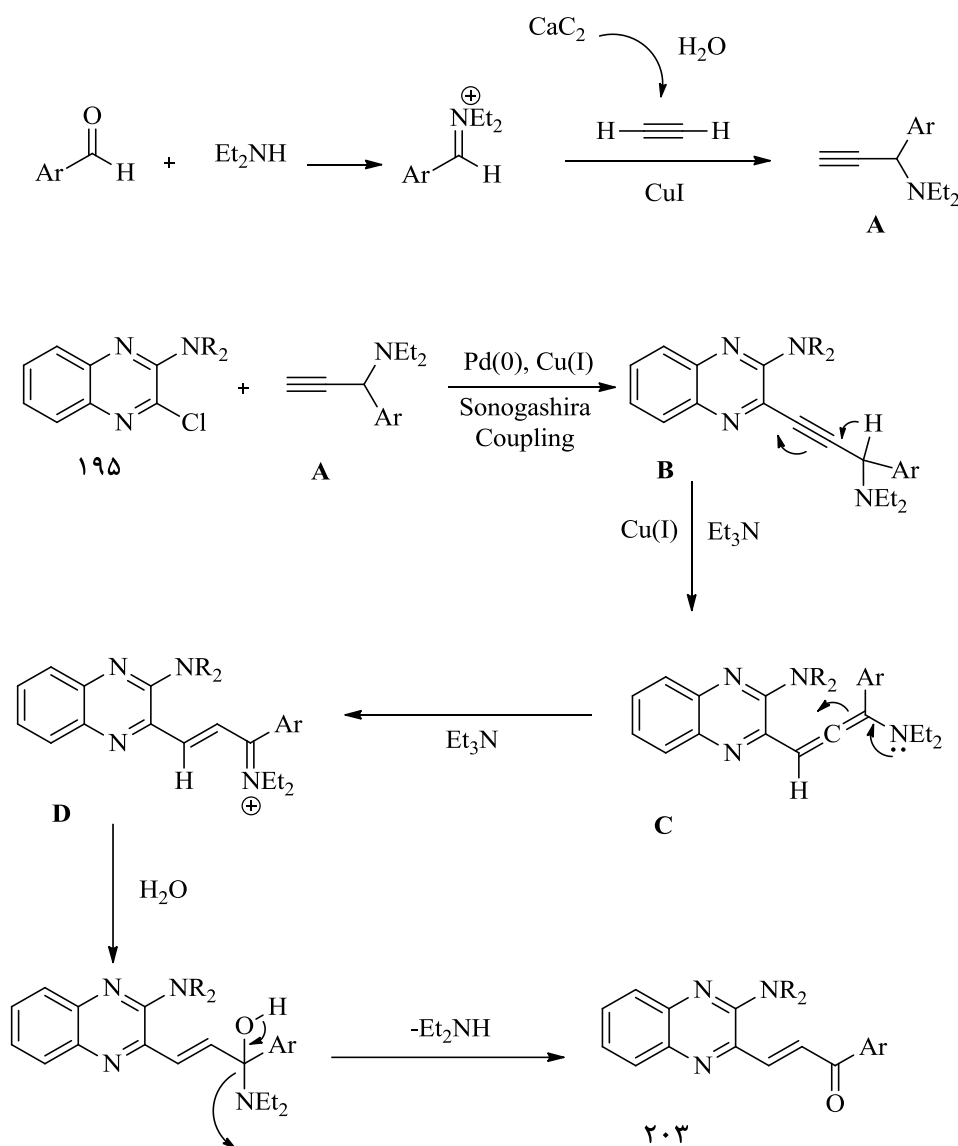
ردیف	۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵	آلدهید ۱۵۵	فرآورده‌ی ۲۰۳	نقطه ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	 ۱۹۵a	 ۱۵۵a	 ۲۰۳a	۱۳۲-۱۳۴	۶۵

۲	 ۱۹۵a	 ۱۵۵b	 ۲۰۳b	۱۴۷-۱۴۸	۸۳
۳	 ۱۹۵b	 ۱۵۵c	 ۲۰۳c	۱۲۸	۸۸
۴	 ۱۹۵b	 ۱۵۵d	 ۲۰۳d	۱۵۲-۱۵۳	۵۷
۵	 ۱۹۵c	 ۱۵۵d	 ۲۰۳e	۱۶۲-۱۶۳	۵۱
۶	 ۱۹۵b	 ۱۵۵b	 ۲۰۳f	۱۳۲-۱۳۳	۸۰
۷	 ۱۹۵b	 ۱۵۵e	 ۲۰۳g	۱۳۹-۱۴۰	۸۹

۸	 ۱۹۵b	 ۱۵۵f	 ۲۰۳h	۱۵۶-۱۵۷	۷۸
۹	 ۱۹۵a	 ۱۵۵f	 ۲۰۳i	۱۵۵-۱۵۶	۷۶

۲-۱۱- مکانیسم واکنش

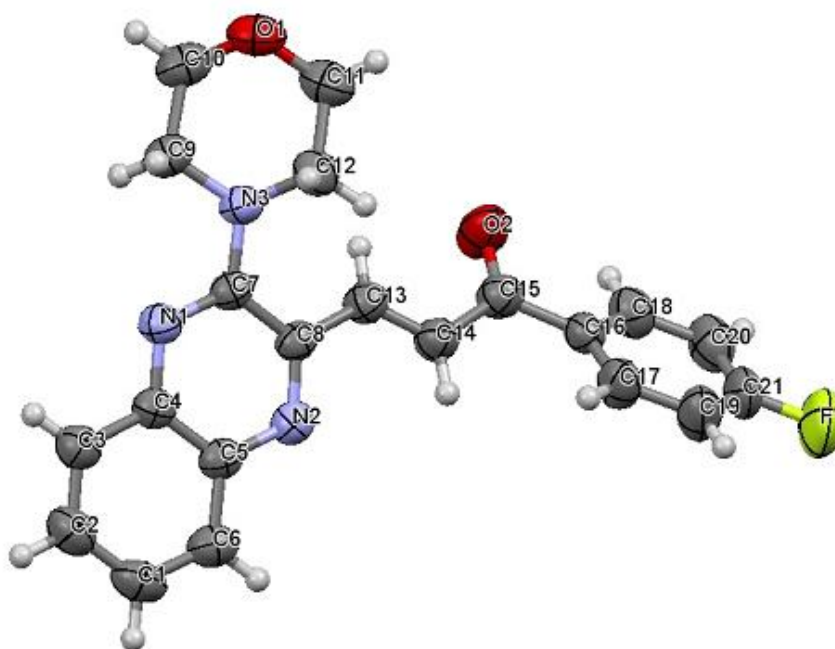
برای سنتز کینوکسالیین چالکون‌ها مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌گردد. در مرحله‌ی اول از تراکم دی‌اتیل آمین و آلدهید، یون ایمینیوم تشکیل شده و سپس با حمله‌ی کلسیم کاربید در مجاورت کاتالیزگر مس (I) یدید، پروپارژیل آمین **A** مربوطه به وجود می‌آید. در ادامه، از واکنش سونوگاشیرا پروپارژیل آمین **A** با ۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین ۱۹۵ در حضور کاتالیزگر پالادیم، هتروآریل آلکین **B** تشکیل می‌شود که این ترکیب در مجاورت باز و مس (I) یدید به حد واسطه آلن **C** ایزومری می‌گردد. در ادامه، با تبدیل اینامین **C** به یون ایمینیوم **D** و سپس هیدرولیز آن، فرآورده‌ی کینوکسالیین چالکون ۲۰۳ تشکیل می‌گردد (طرح ۲-۸).



۱۲-۲- کریستالوگرافی ترکیب (E)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-مورفولینو کینوکسالین-۲-ایل) پروپ-۲-ان-۱-اون

ساختار کینوکسالین چالکون‌های سنتز شده به وسیله‌ی داده‌های طیف‌سنجی شامل IR، ^1H NMR و ^{13}C NMR و آنالیز جرمی تایید شد. برای تعیین ساختار دقیق و مشخص کردن موقعیت گروه آریل و نحوه‌ی قرارگیری پیوند دوگانه از کریستالوگرافی پراش پرتو X استفاده شد. طرح ۹-۲ شمای گرافیکی ترکیب (E)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-مورفولینو کینوکسالین-۲-ایل) پروپ-۲-ان-۱-اون **۲۰۳b** را

نشان می‌دهد. این تصویر مشخص می‌کند که گروه آمین در ساختار پروپارژیل آمین هیدرولیز شده و ساختار پیوند دوگانه به فرم *E* می‌باشد (طرح ۹-۲).



طرح ۹-۲

۲-۱۳- شواهد طیفی مشتقات (E)-۳-(۲-آمینو کینوکسالیل-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-ون

(E)-۳-(۳-مورفولینو کینوکسالیل-۲-یل)-۱-فنیل پروپ-۲-ان-۱-ون ۲۰۳a

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۲۰ و ۲۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین در ۳/۴۳ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz و با سطح زیر پیک چهار پروتون، دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین نیز به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz و با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۹۳ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون حلقه‌ی کینوکسالیل (موقعیت ۶ و ۷) و سه پروتون حلقه‌ی فنیل در ناحیه‌ی ppm

۷/۵۰-۷/۶۸ با تعداد پنج پروتون به صورت چندتایی قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۵ حلقه‌ی کینوکسالین در ۷/۸۳ ppm ظاهر شده است. پروتون موقعیت ۸ حلقه‌ی کینوکسالین و یک پروتون متصل به پیوند دوگانه در ۷/۹۹-۸/۰۵ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون اورتو حلقه‌ی فنیل در ۸/۱۳ ppm با ثابت جفت شدن ۷/۰ Hz و پروتون دیگر متصل به پیوند دوگانه در ۸/۳۲ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۳ Hz که نشان دهنده‌ی ترانس بودن دو گروه متصل به پیوند دوگانه می‌باشد، قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۲۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۵۰/۷ و ۶۶/۷ ppm ظاهر شده‌اند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکنی در ۱۲۷/۴، ۱۲۷/۴، ۱۲۷/۶، ۱۲۸/۸، ۱۲۹/۱، ۱۳۰/۷، ۱۳۰/۹، ۱۳۳/۴، ۱۳۷/۶، ۱۳۸/۸، ۱۳۹/۱، ۱۴۱/۴، ۱۴۳/۴ و ۱۵۵/۶ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ۱۹۰/۰ ppm دیده می‌شوند. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۲۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع در 2950 و 2840 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O مزدوج با پیوند دوگانه در 1640 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک در 1400 و 1607 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C-O در 1106 cm^{-1} مشاهده می‌شود.

(E)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-مورفولینوکینوکسالین-۲-یل)پروپ-۲-ین-۱-اون ۲۰۳b

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۲۴ و ۲۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین در ۳/۴۲ ppm و دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین نیز در ۳/۹۳ ppm هر کدام به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz و با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند. دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل در ناحیه‌ی ۷/۱۷-۷/۲۴ ppm

به صورت چندتایی و پروتون موقعیت ۷ کینوکسالین در ۷/۵۳-۷/۵۶ ppm به صورت چندتایی و یک پروتون دیگر به صورت چندتایی در ۷/۶۵-۷/۶۸ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی کینوکسالین در ۷/۶۵-۷/۶۸ ppm به صورت چندتایی و پروتون موقعیت ۵ در ۷/۸۲ ppm به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz و ۰/۹ دیده می‌شوند. همچنین یک پروتون موقعیت ۸ کینوکسالین در ۷/۹۷-۸/۰۰ ppm و یک پروتون متصل به پیوند دوگانه به صورت دو تایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۰ Hz که نشان دهنده‌ی ترانس بودن دو گروه متصل به پیوند دوگانه می‌باشد، در ۸/۰۳ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل در ناحیه‌ی ۸/۱۹-۸/۱۴ ppm به صورت چندتایی و پروتون دیگر متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۳ Hz در ۸/۲۹ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۲۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۵۰/۸ و ۶۶/۷ ppm ظاهر شده‌اند و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکنی در ۱۱۶/۰، ۱۲۷/۱، ۱۲۷/۴، ۱۲۷/۵، ۱۲۹/۱، ۱۳۰/۷، ۱۳۱/۵، ۱۳۴/۰، ۱۳۹/۰، ۱۳۹/۰، ۱۴۲/۳، ۱۵۵/۶، ۱۶۴/۳ و ۱۶۷/۷ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ۱۸۸/۲ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

(E)-۱-(۳-فلوئوروفنیل)-(۳-پی‌پیریدین-۱-یل)کینوکسالین-۲-یل)پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳c در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۲۷ و ۲۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن موقعیت ۴ پی‌پیریدین در ۱/۶۷-۱/۷۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و دو گروه متیلن دیگر نیز به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۱/۷۸-۱/۸۳ ppm ظاهر شده‌اند. دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz در ۳/۷۱ ppm دیده می‌شوند. یک پروتون متعلق به موقعیت ۷ کینوکسالین در ناحیه‌ی ۷/۲۴-۷/۳۳ ppm به صورت چندتایی، دو پروتون دیگر یکی متعلق به موقعیت ۵ کینوکسالین و دیگری متعلق به حلقه‌ی

فنیل به صورت چندتایی در ppm ۷/۴۷-۷/۵۴ و پروتون موقعیت ۶ کینوکسالین در ppm ۷/۵۹-۷/۶۴ به صورت چندتایی قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون یکی مربوط به موقعیت ۸ حلقه‌ی کینوکسالین و دیگری متعلق به حلقه‌ی فنیل در ppm ۷/۷۸-۷/۸۱ به صورت چندتایی و دو پروتون دیگر مربوط به موقعیت‌های اورتوی حلقه‌ی فنیل به صورت چندتایی در ppm ۷/۹۱-۷/۹۷ دیده می‌شوند. پروتون موقعیت α متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۳ Hz که نشان دهنده‌ی ترانس بودن دو گروه متصل به پیوند دوگانه می‌باشد در ppm ۸/۰۲ و پروتون β متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۳ Hz در ppm ۸/۲۴ ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۲۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۴، ۲۵/۸ و ppm ۵۱/۶ ظاهر شده‌اند. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در ۱۱۵/۵، ۱۲۰/۲، ۱۲۴/۵، ۱۲۶/۶، ۱۲۶/۹، ۱۲۷/۶، ۱۲۹/۱، ۱۳۰/۴، ۱۳۰/۶، ۱۳۸/۷، ۱۳۹/۸، ۱۴۰/۲، ۱۴۲/۵، ۱۵۶/۶، ۱۶۱/۳ و ppm ۱۶۴/۶ قابل مشاهده می‌باشند. پیک مربوط به گروه کربونیل در ppm ۱۸۸/۹ دیده می‌شود. مجموعاً ۲۰ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

(E)-۱-(۳-نیتروفنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-ایل)کینوکسالین-۲-ایل)پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳d

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۳۰ و ۳۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن موقعیت ۴ پی‌پیریدین در ppm ۱/۶۹-۱/۶۸ با سطح زیر پیک دو پروتون و دو گروه متیلن دیگر نیز به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm ۱/۷۹ ظاهر شده‌اند. دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm ۳/۳۸ دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۷ حلقه‌ی کینوکسالین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۴ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۷/۵۲ و پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی کینوکسالین در ppm ۷/۶۳ به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۴ Hz ظاهر شده‌اند. همچنین دو پروتون دیگر که یکی مربوط به حلقه‌ی فنیل و دیگری متعلق به موقعیت ۵ کینوکسالین است، به صورت چندتایی

در ppm ۷/۷۰-۷/۸۱ دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ کینوکسالین به صورت دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ppm ۷/۹۸ قابل مشاهده است. پروتون α متصل به پیوند دوگانه در ppm ۸/۰۸ به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۰ Hz که نشان دهنده‌ی ترانس بودن دو گروه متصل به پیوند دوگانه می‌باشد و پروتون β متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۰ Hz در ppm ۸/۳۰ دیده می‌شوند. دو پروتون متصل به حلقه‌ی فنیل دارای گروه کشنده‌ی نیترو به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ppm ۸/۴۴ و پروتون دیگر در ppm ۸/۹۴ به صورت یک‌تایی ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۳۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۴، ۲۵/۸ و ۵۱/۷ ppm ظاهر شده‌اند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در ۱۲۳/۶، ۱۲۵/۶، ۱۲۷/۰، ۱۲۷/۳، ۱۲۷/۴، ۱۲۹/۱، ۱۳۰/۰، ۱۳۰/۸، ۱۳۴/۳، ۱۳۸/۷، ۱۳۹/۱، ۱۴۱/۳، ۱۴۱/۸، ۱۴۳/۰، ۱۴۸/۵ و ۱۵۶/۶ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ppm ۱۸۷/۹ قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۰ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۳۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع در 2950 و 2840 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند $\text{C}=\text{O}$ مزدوج با پیوند دوگانه در 1660 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند $\text{C}=\text{C}$ آروماتیک در 1428 و 1600 cm^{-1} و دو پیک مربوط به ارتعاش کششی نامتقارن و متقارن NO_2 در 1524 و 1341 cm^{-1} نشان داده می‌شوند.

(E)-۱-(۳-نیتروفنیل)-۳-(۳-پیرولیدین-۱-یل)کینوکسالین-۲-یل)پروپ-۲-ان-۱-ون ۲۰۳e

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۳۴ و ۳۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، دو گروه از پروتون‌های متیلن پیرولیدین در ppm ۱/۹۹ و دو گروه متیلن دیگر متصل به نیتروژن پیرولیدین در ppm ۳/۷۳ و هر دو به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند.

پروتون موقعیت ۷ کینوکسالیین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۳۹ ppm و پروتون موقعیت ۶ کینوکسالیین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۷/۵۷ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون یکی متعلق به موقعیت ۵ کینوکسالیین و دیگری مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت چندتایی در ناحیه‌ی ۷/۶۸-۷/۷۵ ppm و پروتون متعلق به موقعیت ۸ حلقه‌ی کینوکسالیین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۹۰ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون α متصل به پیوند دوگانه در ۸/۱۵ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۱ Hz که نشان دهنده‌ی ترانس بودن دو گروه متصل به پیوند دوگانه می‌باشد و پروتون β متصل به پیوند دوگانه با ثابت جفت شدن ۱۵/۱ Hz در ۸/۲۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون متصل به حلقه‌ی فنیل دارای گروه کشنده‌ی نیترو به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۴۳ ppm و پروتون حلقه‌ی فنیل بین گروه کربونیل و نیترو در ۸/۹۳ ppm به صورت یک‌تایی قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۳۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۵/۹ و ۵۰/۸ ppm ظاهر شده‌اند. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در ۱۲۳/۶، ۱۲۵/۱، ۱۲۵/۲، ۱۲۶/۴، ۱۲۷/۴، ۱۲۹/۱، ۱۳۰/۰، ۱۳۱/۰، ۱۳۴/۳، ۱۳۷/۵، ۱۳۹/۱، ۱۳۹/۲، ۱۴۲/۴، ۱۴۲/۷، ۱۴۸/۵ و ۱۵۲/۶ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ۱۸۷/۵ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

(E)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-یل)کینوکسالیین-۲-یل (پروپ-۲-ان-۱-ون ۲۰۳f)

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۳۷ و ۳۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن موقعیت ۴ حلقه‌ی پی‌پیریدین ۱/۶۷-۱/۷۰ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و دو گروه متیلن نیز به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۱/۷۶-۱/۸۳ ppm ظاهر شده‌اند. دو متیلن دیگر متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۵/۱ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۳۷ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت چندتایی در ناحیه‌ی ۷/۲۴-۷/۱۷ ppm، یک پروتون موقعیت ۷ حلقه‌ی

کینوکسالیلین در ppm ۷/۵۰ به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۸ و پروتون موقعیت ۶ کینوکسالیلین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۸ در ppm ۷/۶۱ قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۵ حلقه‌ی کینوکسالیلین در ppm ۷/۷۹ و پروتون موقعیت ۹ کینوکسالیلین در ppm ۷/۹۵ هر کدام به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ دیده می‌شوند. پروتون α متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۱۵/۳ که نشان دهنده‌ی ترانس بودن دو گروه متصل به پیوند دوگانه می‌باشد، در ppm ۸/۰۱ ظاهر شده است. دو پروتون حلقه‌ی فنیل در ناحیه‌ی ppm ۸/۱۹-۸/۱۴ به صورت چندتایی و پروتون β متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۱۵/۳ در ppm ۸/۲۶ ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۳۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۴، ۲۵/۸ و ppm ۵۱/۶ ظاهر شده‌اند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در ۱۱۵/۹، ۱۲۶/۷، ۱۲۶/۸، ۱۲۷/۳، ۱۲۹/۰، ۱۳۰/۸، ۱۳۱/۴، ۱۳۴/۱، ۱۳۸/۷، ۱۳۹/۷، ۱۴۱/۶، ۱۵۶/۵، ۱۶۴/۲ و ppm ۱۶۷/۶ و پیک مربوط به گروه کربونیل در ppm ۱۸۸/۵ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۴۰) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع در 2925 cm^{-1} و 2826 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O مزدوج با پیوند دوگانه در 1659 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک در 1400 cm^{-1} و 1600 cm^{-1} نشان داده شده‌اند.

(E)-۱-(۳-متوکسی فنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-یل)کینوکسالیلین-۲-یل)پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳g در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۴۱ و ۴۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن موقعیت ۴ پی‌پیریدین در ppm ۱/۷۱-۱/۶۹ با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی قابل مشاهده شده‌اند. دو گروه متیلن دیگر در ppm ۱/۸۲-۱/۷۸ به صورت چندتایی با

چهار پروتون و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۵/۱ در ۳/۳۹ ppm ظاهر می‌شوند. پروتون‌های گروه متوکسی در ۳/۹۱ ppm دیده می‌شود. یک پروتون حلقه‌ی فنیل در ۷/۷۱ ppm به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ و ۲/۱ به تعداد یک پروتون، دو پروتون، یکی مربوط به حلقه‌ی فنیل و دیگری متعلق به موقعیت ۷ کینوکسالیلین در ppm ۷/۴۳-۷/۵۶ به صورت چندتایی و دو پروتون یکی متعلق به موقعیت ۶ کینوکسالیلین و دیگری مربوط به حلقه‌ی فنیل در ۷/۶۶-۷/۶۱ ppm به صورت چندتایی قابل مشاهده می‌باشند. یک پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۶ در ۷/۷۶ ppm، پروتون موقعیت ۵ کینوکسالیلین در ppm ۷/۸۲ به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ و پروتون موقعیت ۸ کینوکسالیلین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در ۷/۸۹ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون α و β متصل به پیوند دوگانه‌ی ترانس هر کدام به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۱۵/۰ و سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در ppm ۸/۰۳ و ۸/۳۰ دیده می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۴۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۴، ۲۵/۸، ۵۱/۶ و ۵۵/۵ ppm ظاهر شده‌اند و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در ۱۱۲/۸، ۱۱۹/۹، ۱۲۱/۵، ۱۲۶/۸، ۱۲۷/۲، ۱۲۷/۲، ۱۲۹/۰، ۱۲۹/۷، ۱۳۰/۵، ۱۳۹/۱، ۱۳۹/۶، ۱۴۱/۶، ۱۴۲/۰، ۱۴۳/۸، ۱۵۶/۶ و ۱۶۰/۰ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ۱۹۰/۰ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۱ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

(E)-۱-(۴-کلروفنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-یل)کینوکسالیلین-۲-یل (پروپ-۲-ان-۱-اون ۲۰۳h) در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۴۴ و ۴۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن موقعیت ۴ پی‌پیریدین در ۱/۶۹-۱/۶۷ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی قابل مشاهده می‌باشند. دو گروه متیلن دیگر در ۱/۷۹-۱/۷۸ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت

جفت شدن $5/2$ Hz در $3/37$ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت ۷ کینوکسالیین در $7/45-7/54$ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون موقعیت ۶ کینوکسالیین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/8$ Hz در $7/62$ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۵ کینوکسالیین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $7/8$ Hz در $7/79$ ppm و پروتون موقعیت ۸ کینوکسالیین در $7/95$ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1$ Hz ظاهر شده‌اند. پروتون α متصل به پیوند دوگانه‌ی ترانس به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $15/0$ Hz در ppm $8/03$ ، دو پروتون دیگر حلقه‌ی فنیل در $8/07$ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1$ Hz و پروتون β متصل به پیوند دوگانه به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $15/0$ Hz در $8/25$ ppm دیده می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۴۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در $24/4$ ، $25/8$ و $51/6$ ppm ظاهر شده‌اند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در $126/5$ ، $126/8$ ، $127/3$ ، $129/0$ ، $129/1$ ، $130/2$ ، $130/5$ ، $136/1$ ، $138/7$ ، $139/7$ ، $140/0$ ، $141/6$ ، $143/5$ و $156/6$ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در $188/8$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۴۷) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع در 2925 و 2826 cm^{-1} جذب کششی پیوند C=O مزدوج با پیوند دوگانه در 1659 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C=C آروماتیک در 1407 و 1607 cm^{-1} ظاهر شده‌اند.

(E)-۱-(۴-کلروفنیل)-۳-(۳-مورفولینوکینوکسالیین-۲-یل)پروپ-۲-ین-۱-ون ۲۰۳i

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۴۸ و ۴۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده

است، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین در ۳/۴۷ ppm و دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین نیز در ۳/۹۷ ppm هر کدام به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند. دو پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۵۴ ppm، پروتون موقعیت ۷ کینوکسالین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۷/۶۱ ppm و پروتون موقعیت ۶ کینوکسالین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۷۰ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۵ کینوکسالین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۷۸ ppm دیده می‌شود. چهار پروتون که یکی مربوط به پیوند دوگانه، دیگری متعلق به موقعیت ۸ کینوکسالین و دوتای دیگر مربوط به حلقه‌ی فنیل هستند؛ به صورت چندتایی در ناحیه‌ی ۸/۱۳-۸/۰۱ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون β متصل به پیوند دوگانه‌ی ترانس در ۸/۳۲ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۱۵/۳ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۵۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۵۰/۷ و ۶۶/۶ ppm ظاهر شده‌اند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و نیز کربن‌های آلکنی در ۱۲۶/۹، ۱۲۷/۴، ۱۲۹/۱، ۱۲۹/۱، ۱۳۰/۱، ۱۳۰/۷، ۱۳۵/۹، ۱۳۹/۰، ۱۳۹/۱، ۱۳۹/۸، ۱۴۱/۴، ۱۴۳/۱ و ۱۵۵/۶ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ۱۸۸/۵ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۵۱) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع در 2950 cm^{-1} و 2840 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O مزدوج با پیوند دوگانه در 1637 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک در 1400 cm^{-1} و 1600 cm^{-1} و قله‌ی مربوط به ارتعاش کششی پیوند C-O در 1140 cm^{-1} مشاهده می‌شوند.

۲-۱۴- بررسی خواص ضد باکتری مشتقات (E)-۳-(۲-آمینو کینوکسالیلین-۳-

ایل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-اون‌ها

با توجه به خواص دارویی گزارش شده برای چالکون‌ها، خاصیت ضد باکتری ترکیبات سنتز شده در مقابل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد بررسی قرار گرفت. باکتری‌های میکروکوکوس لوتئوس، سودوموناس آئروژینوزا و باسیلوس سابتیلیس به عنوان باکتری‌های نمونه در نظر گرفته شدند. DMSO به عنوان کنترل گر منفی و تتراسایکلین به عنوان کنترل گر مثبت استفاده شد. نتایج به دست آمده در جدول ۷-۲ گزارش شده‌اند.

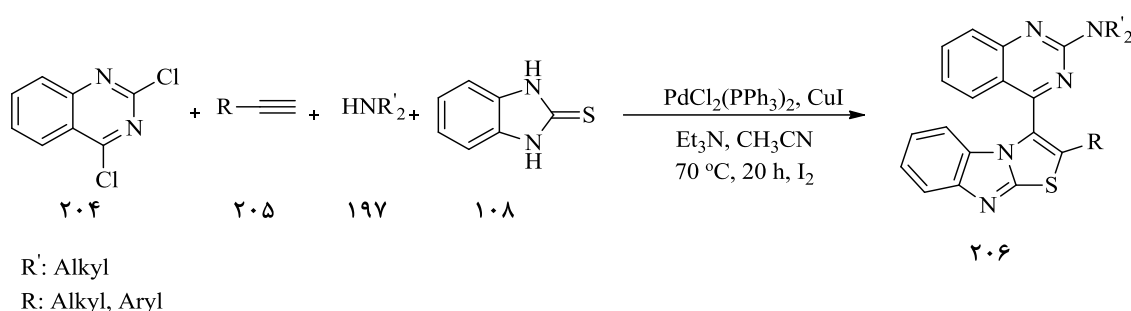
همان‌طور که در جدول ۷-۲ مشاهده می‌شود، ترکیب ۲۰۳g در برابر هر سه باکتری، غیرفعال می‌باشد. ترکیب ۲۰۳f بیش‌ترین فعالیت را در مقابل باکتری‌های باسیلوس سابتیلیس و سودوموناس آئروژینوزا دارد؛ به طوری که در آخرین مورد، فعالیت آن با تتراسایکلین برابری می‌کند. ترکیب ۲۰۳c بیش‌ترین فعالیت را در برابر باکتری میکروکوکوس لوتئوس دارا است.

جدول ۷-۲: فعالیت ضد باکتریایی چالکون‌های متصل به کینوکسالیلین (لیتر/میکروگرم ۱۰۰۰) به عنوان هاله عدم رشد در مقیاس میلی‌متر

ردیف	ترکیب	ب. سابتیلیس	م. لوتئوس	س. آئروژینوزا
۱	۲۰۳b	۶	۸	-
۲	۲۰۳c	۸	۹	۸
۳	۲۰۳d	۶	۸	-
۴	۲۰۳e	-	۶	-
۵	۲۰۳f	۹	۷	۱۲
۶	۲۰۳g	-	-	-
۷	۲۰۳h	۸	۸	۸
۸	DMSO	-	-	-
۹	Tetracycline	۱۵	۴۱	۱۳

۱۵-۲- سنتز تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازول‌های متصل شده به حلقه‌ی کینازولین

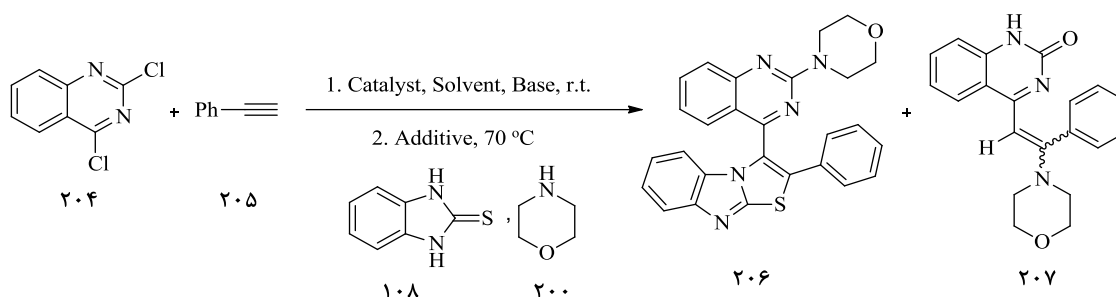
تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازول‌ها و کینازولین‌ها به دلیل فعالیت زیست شناختی بالای خود همواره در شیمی آلی و شیمی دارویی مورد توجه قرار داشته‌اند. این ترکیبات دارای خواص دارویی نظیر بازدارنده پیشرفت سلول‌های سرطانی، ضد التهاب قوی و ضد باکتری هستند [۸۸، ۸۹]. بنابر اهمیت این ترکیبات در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۴-(۳,۱)-تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازول-۳-یل (کینازولین-۲-آمین ۲۰۶، به صورت تک ظرفی از واکنش ۴,۲-دی‌کلروکینازولین‌ها ۲۰۴، با ۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸، آلکین‌های انتهایی ۲۰۵ و آمین‌های نوع دوم ۱۹۷ در مجاورت باز تری‌اتیل آمین در مجاورت کاتالیزگر پالادیم/مس و کمک کاتالیزگر ید در حلال استونیتریل سنتز شد (طرح ۲-۱۰).



طرح ۲-۱۰

۱۶-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی، از واکنش ۴,۲-دی‌کلروکینازولین با فنیل‌استیلن، مورفولین و ۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۲-۱۱).



طرح ۱۱-۲

ابتدا در یک واکنش تک ظرفی، ۴،۲-دی‌کلروکینازولین ۲۰۴ با فنیل‌استیلین ۲۰۵a در مجاورت کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, CuI در حلال استونیتریل و باز تری‌اتیل آمین واکنش داده شد. سپس مورفولین و ۱H-بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون ۱۰۸ به مخلوط واکنش اضافه شده و به مدت ۲ ساعت حرارت داده شد. در این شرایط، فرآورده‌ی هیدرولیز شده‌ی ۴-۲- (مورفولین-۴-یل)-۲-فنیل‌انتیل [۴،۳-دی‌هیدروکینازولین-۲(۱H)-اون ۲۰۷ با بهره‌ی ۷۰٪ ایجاد شد. در واکنش دیگری که در شرایط یکسان ولی با افزایش ید در مرحله‌ی دوم انجام گرفت، فرآورده‌ی ۳-۲- (مورفولین-۴-یل)-کینازولین-۴-یل [۲-فنیل-۳،۱-تiazولو[a-۲،۳]بنزایمیدازول ۲۰۶b با بهره‌ی ۸۵٪ تولید شد (جدول ۸-۲ ردیف ۸). در شرایطی که تری‌اتیل آمین و ید مجاورت نداشت هیچ فرآورده‌ای تشکیل نشد (جدول ۸-۲ ردیف ۱۰). همچنین بازهای معدنی نظیر پتاسیم کربنات و سزیم کربنات در مقایسه با بازهای آلی همانند تری‌اتیل آمین و دی‌ایزوپروپیل‌اتیل آمین فرآورده را با بهره‌ی کمتری ایجاد کردند (جدول ۸-۲ ردیف‌های ۱۵ و ۱۷). با توجه به نتایج به دست آمده از جدول ۸-۲، استفاده از حلال استونیتریل، تری‌اتیل آمین و کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, CuI در مرحله‌ی اول و افزایش کمک کاتالیزگر ید در مرحله‌ی دوم به عنوان شرایط بهینه در نظر گرفته شد.

جدول ۲-۸: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات ۳-۲- (مورفولین-۴-یل) (کینوزولین-۴-یل)-۲- فنیل- [۳,۱] تiazولو [۲,۳-*a*] بنزایمیدازول ۲۰۶a

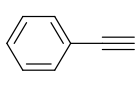
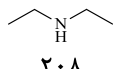
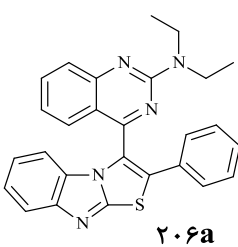
ردیف	حلال	باز	کمک کاتالیزگر	کاتالیزگر	بهره‌ی واکنش (%)	
					ترکیب ۲۰۶	ترکیب ۲۰۷
۱	THF	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	۲۳	۱۵
۲	Toluene	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	۱۲	۳۰
۳	DMF	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	۶۰	۱۰
۴	DMF	Et ₃ N	-	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	-	۸۰
۵	DMF/H ₂ O	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	۲۸	۵۳
۶	DMF/H ₂ O	Et ₃ N	-	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	-	۷۵
۷	CH ₃ CN	Et ₃ N	I ₂	Pd(OAc) ₂ , CuI	۵۰	۲۲
۸	CH ₃ CN	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	۸۵	-
۹	CH ₃ CN	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂	۲۵	-
۱۰	CH ₃ CN	-	-	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	-	-
۱۱	CH ₃ CN	Et ₃ N	I ₂	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	۶۶	۲۳
۱۲	CH ₃ CN	Et ₃ N	-	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ , CuI	-	۷۰
۱۳	CH ₃ CN	Et ₃ N	I ₂	Pd/C, CuI	۳۸	۲۵

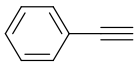
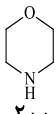
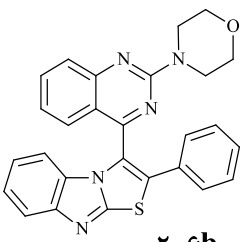
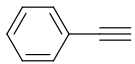
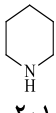
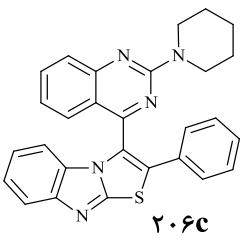
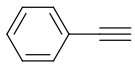
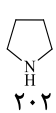
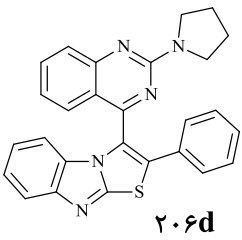
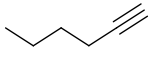
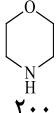
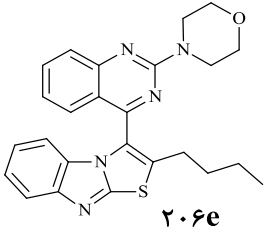
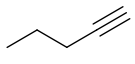
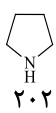
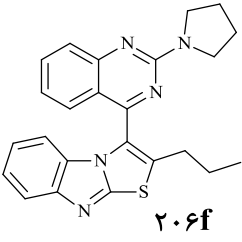
۲۸	۵۳	$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2, \text{CuI}$	I_2	Et_3N	CH_3CN	۱۴
۳۵	۲۰	$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2, \text{CuI}$	I_2	Cs_2CO_3	CH_3CN	۱۵
۱۵	۷۰	$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2, \text{CuI}$	I_2	DIPEA	CH_3CN	۱۶
۲۲	۱۵	$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2, \text{CuI}$	I_2	K_2CO_3	CH_3CN	۱۷

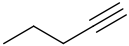
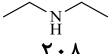
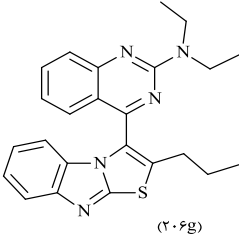
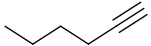
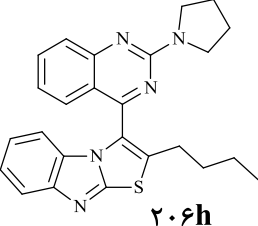
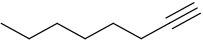
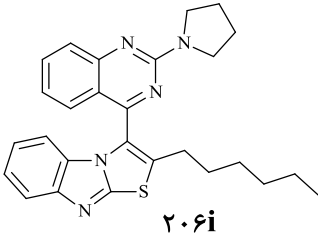
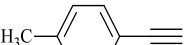
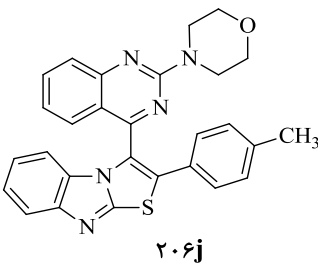
۲-۱۷- سنتز مشتقات ۴-(۲-استخلافی-[۳،۱]-تiazولو[۲،۳]-بنزایمیدازول-۳-ایل)کینازولین-۲-آمین

۴،۲-دی-کلروکینازولین ۲۰۴ در واکنش با آلکین‌های انتهایی ۲۰۵ و آمین‌های نوع دوم در مجاورت باز تری‌اتیل آمین در شرایط بهینه واکنش داده و مشتقات ۴-(۲-استخلافی-[۲،۱]-تiazولو[۲،۳]-*a*[بنزایمیدازول-۳-ایل)کینازولین-۲-آمین ۲۰۶ را با بهره‌ی بالا تولید کرد که نتایج در جدول ۲-۹ نشان داده شده است.

جدول ۲-۹: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات ۴-(۲-استخلافی-[۲،۱]-تiazولو[۲،۳]-بنزایمیدازول-۳-ایل)کینازولین-۲-آمین ۲۰۶a-j

ردیف	آلکین	آمین	فرآورده‌ی ۲۰۶	نقطه‌ی ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	 ۲۰۵a	 ۲۰۸	 ۲۰۶a	۱۶۸-۱۷۰	۶۰

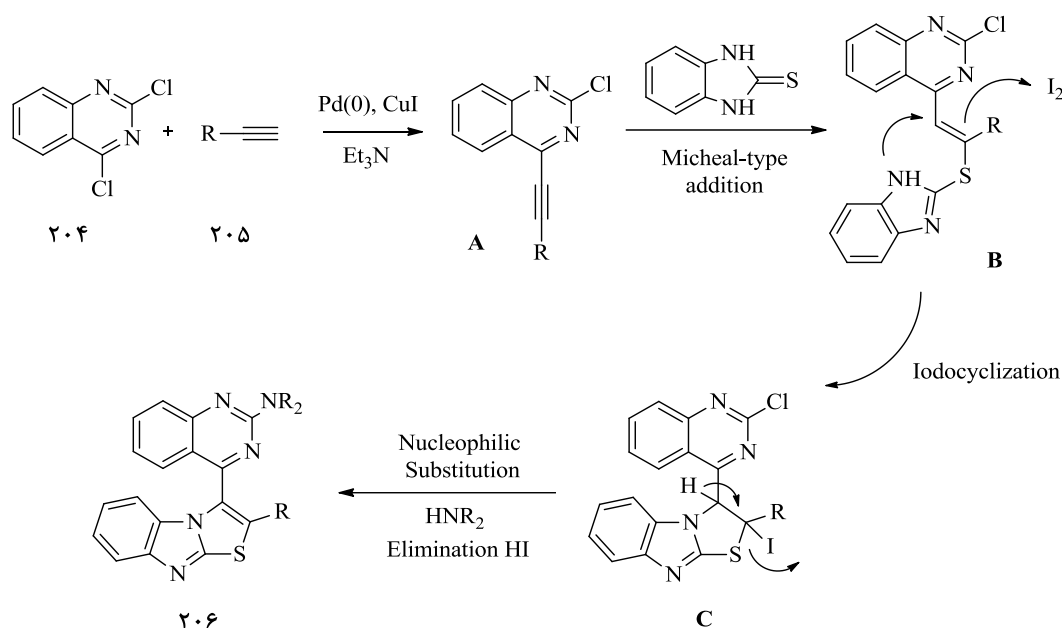
۲	 ۲.۵a	 ۲.۰	 ۲.۶b	۲۲۹-۲۳۰	۸۵
۳	 ۲.۵a	 ۲.۱	 ۲.۶c	۱۸۰-۱۸۲	۶۵
۴	 ۲.۵a	 ۲.۲	 ۲.۶d	۲۰۸-۲۰۹	۷۸
۵	 ۲.۵b	 ۲.۰	 ۲.۶e	۱۹۷-۱۹۸	۶۹
۶	 ۲.۵c	 ۲.۲	 ۲.۶f	۱۸۶-۱۸۷	۷۳

۷	 ۲۰.۵c	 ۲۰.۸	 (۲۰.۶g)	۱۴۷-۱۴۸	۵۵
۸	 ۲۰.۵b	 ۲۰.۲	 ۲۰.۶h	۱۶۶-۱۶۷	۸۸
۹	 ۲۰.۵d	 ۲۰.۲	 ۲۰.۶i	۱۸۷-۱۸۸	۶۸
۱۰	 ۲۰.۵e	 ۲۰.۰	 ۲۰.۶j	۱۸۲-۱۸۴	۴۸

۲-۱۸- مکانیسم واکنش

در مکانیسم چند مرحله‌ای که برای این واکنش در نظر گرفته می‌شود، ابتدا تشکیل پیوند کربن-کربن یا جفت شدن به وسیله کاتالیزگر پالادیم/مس و تشکیل هتروآریل **A** اتفاق می‌افتد. سپس با افزایش هسته دوستی $1H$ -بنزو[d]ایمیدازول-۲-(۳H)-تیون ۱۰۸ به پیوند سه‌گانه‌ی فعال شده، حد واسط آلکن **B** ایجاد می‌گردد. این ترکیب در مجاورت یُد به حد واسط **C** ایزومری شده و سرانجام جایگزینی هسته

دوستی آمین نوع دوم و با حذف HI، فرآورده‌ی ۲۰۶ ایجاد می‌گردد (طرح ۱۲-۲).



۱۹-۲- شواهد طیفی مشتقات ۴-(۲-استخلافی-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳] بنزایمیدازول-۳-ایل)کینازولین-۲-آمین

N,N-دی‌اتیل-۴-(۲-فنیل-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳] بنزایمیدازول-۳-ایل)کینازولین-۲-آمین ۲۰۶a

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۵۳ و ۵۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل متصل به متیلن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۱۹ ppm و دو گروه متیلن به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۶۷ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۶/۸۹-۶/۹۴ ppm، پروتون‌های موقعیت ۶ کینازولین و پارای فنیل با سطح زیر پیک دو پروتون در ۷/۱۲-۷/۰۷ ppm و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت چندتایی در ۷/۴۱-۷/۳۴ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل و یک پروتون

موقعیت ۷ حلقه‌ی تiazolobenzimidazol به صورت چندتایی در ۷/۴۳-۷/۴۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل و دو پروتون موقعیت‌های ۴ و ۵ حلقه‌ی تiazolobenzimidazol به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۷/۵۱-۷/۵۸ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی در ۷/۶۷ ppm با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۹/۰ Hz در ۷/۸۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۵۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۲ و ۴۱/۸ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۹، ۱۱۷/۱، ۱۱۹/۳، ۱۲۰/۶، ۱۲۱/۵، ۱۲۳/۷، ۱۲۶/۱، ۱۲۶/۲، ۱۲۸/۷، ۱۲۸/۹، ۱۳۰/۰، ۱۳۰/۲، ۱۳۰/۳، ۱۳۲/۹، ۱۳۳/۷، ۱۴۸/۵، ۱۵۴/۱، ۱۵۵/۸، ۱۵۷/۹ و ۱۶۰/۰ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۲ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۳-۲-(مورفولین-۴-یل)-کینازولین-۴-یل-۲-فنیل-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳]benzimidazol ۲۰۶b

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۵۶ و ۵۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن مورفولین به صورت چندتایی در ۳/۷۳-۳/۷۶ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۷۹-۳/۸۲ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazolobenzimidazol به صورت چندتایی در ۷/۰۶-۷/۰۱ ppm، پروتون‌های موقعیت ۶ کینازولین و پارای فنیل در ۷/۰۸-۷/۱۰ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت چندتایی در ۷/۳۵-۷/۴۱ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل و یک پروتون موقعیت ۷ حلقه‌ی تiazolobenzimidazol به صورت چندتایی در ۷/۴۱-۷/۴۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون موقعیت ۵ حلقه‌ی تiazolobenzimidazol به صورت چندتایی در ۷/۵۳-۷/۵۴ ppm و دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی تiazolobenzimidazol به صورت چندتایی با

سطح زیر پیک سه پروتون در ۷/۵۵-۷/۵۹ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی در ۷/۸۰ ppm با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۹/۰ Hz در ۷/۸۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۵۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۴۴/۲ و ۶۶/۹ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۹، ۱۱۷/۶، ۱۱۹/۳، ۱۱۹/۹، ۱۲۰/۸، ۱۲۲/۷، ۱۲۳/۹، ۱۲۶/۳، ۱۲۸/۸، ۱۲۸/۹، ۱۳۰/۰، ۱۳۰/۲، ۱۳۳/۷، ۱۳۴/۲، ۱۴۸/۵، ۱۵۳/۷، ۱۵۵/۶، ۱۵۸/۱ و ۱۶۰/۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۱ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۵۹) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای اشباع C-H را در ۲۸۵۰ و ۲۹۵۰ cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C در ۱۴۰۰ و ۱۶۱۱ cm^{-1} و جذب کششی مربوط به پیوند C-O در ۱۱۱۰ cm^{-1} قابل مشاهده می‌باشد.

۲-۳-۲- (پی‌پیریدین-۱-یل) کینازولین-۴-یل [۳،۱] تiazولو [a-۲،۳] بنزایمیدازول ۲۰۶c

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۶۱ و ۶۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۶۹ ppm و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۵/۲۵ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۸۰ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۶/۹۸-۶/۹۳ ppm، پروتون‌های موقعیت ۶ کینازولین و پارای فنیل در ۷/۱۱-۷/۰۴ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت چندتایی در ۷/۳۹-۷/۲۹ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل و یک پروتون موقعیت ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۷/۴۵-۷/۴۰ ppm، دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت‌های ۴ و ۵ حلقه‌ی

تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۷/۴۸-۷/۵۸ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی در ۷/۷۲ ppm با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در ۷/۸۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۶۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۸، ۲۵/۹ و ۴۴/۸ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۹، ۱۱۷/۱، ۱۱۹/۳، ۱۲۰/۳، ۱۲۰/۷، ۱۲۱/۹، ۱۲۳/۸، ۱۲۶/۱، ۱۲۶/۲، ۱۲۸/۸، ۱۲۸/۹، ۱۳۰/۰، ۱۳۰/۱، ۱۳۰/۲، ۱۳۳/۳، ۱۳۳/۹، ۱۴۸/۵، ۱۵۴/۰، ۱۵۵/۷، ۱۵۸/۲ و ۱۶۰/۰ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۴ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-۳-۲- (پیرولیدین-۱-یل)-کینازولین-۴-یل [۳،۱] تiazول [۲،۳]-a بنزایمیدازول ۲۰۶d

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۶۴ و ۶۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۱۰ ppm و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پیرولیدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۶۱ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۶/۹۵-۶/۹۰ ppm، پروتون‌های موقعیت ۶ کینازولین و پارای فنیل در ۷/۰۷-۷/۰۹ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت چندتایی در ۷/۳۴-۷/۳۸ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل و یک پروتون موقعیت ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۷/۳۹-۷/۴۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل و پروتون‌های موقعیت‌های ۴ و ۵ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۷/۵۰-۷/۵۸ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی در ۷/۶۸ ppm با ثابت جفت شدن Hz ۸/۴ و پروتون موقعیت ۵ کینازولین

به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۸۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۶۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۵/۵ و ۴۶/۷ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۹، ۱۱۷/۲، ۱۱۹/۳، ۱۲۰/۳، ۱۲۰/۷، ۱۲۱/۶، ۱۲۳/۷، ۱۲۵/۹، ۱۲۶/۴، ۱۲۸/۷، ۱۲۸/۸، ۱۳۰/۱، ۱۳۰/۲، ۱۳۰/۲، ۱۳۳/۱، ۱۳۳/۹، ۱۴۸/۵، ۱۵۴/۰، ۱۵۵/۸، ۱۵۷/۲ و ۱۶۰/۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۳ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-بوتیل-۳-۲-(مورفولین-۴-یل)-کینازولین-۴-یل [۳،۱] تiazولو [۲،۳] بنزایمیدازول ۲۰۶e

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۶۷ و ۶۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه بوتیل به ترتیب، متیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۷/۲ ppm، ۰/۸۶ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت شش‌تایی با ثابت‌های جفت شدن ۷/۲ و ۷/۸ Hz با سطح زیر پیک دو پروتون در ۱/۳۹ ppm، دو پروتون متیلن دیگر به صورت پنج‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۱/۸۴ ppm و متیلن آخر با دو پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۳/۱۶ ppm قابل مشاهده می‌باشند. دو گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی مورفولین در ۳/۸۶ و دو متیلن متصل به اکسیژن مورفولین در ۴/۰۱ ppm هر کدام با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۸ Hz قابل مشاهده هستند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۷/۲۷-۷/۲۴ ppm، پروتون موقعیت ۶ کینازولین در ۷/۳۴ به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۶ Hz و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۶ Hz در ۷/۴۵ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های موقعیت ۴، ۵ و ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ناحیه‌ی ۷/۷۶-۷/۶۸ دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۸۸ ppm و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz در ۷/۹۶ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۶۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۶، ۲۲/۳، ۲۷/۱، ۲۹/۱، ۴۴/۵ و ۶۶/۹ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۲، ۱۱۷/۲، ۱۱۸/۵، ۱۱۹/۵، ۱۲۱/۲، ۱۲۳/۱، ۱۲۳/۸، ۱۲۶/۴، ۱۲۶/۶، ۱۳۰/۰، ۱۳۴/۵، ۱۳۴/۷، ۱۴۸/۵، ۱۵۳/۸، ۱۵۶/۱، ۱۵۸/۴ و ۱۶۰/۷ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۳ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲- پروپیل-۳- (۲- (پیرولیدین-۴-یل) کینازولین-۴-یل) [۳،۱] تiazولو [a-۲،۳] بنزایمیدازول ۲۰۶f

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۷۰ و ۷۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه پروپیل به ترتیب، پروتون‌های متیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۴ Hz در ۷/۴ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت شش‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz با سطح زیر پیک دو پروتون در ۱/۹۱ ppm ظاهر شده‌اند. دو گروه متیلن حلقه‌ی پیرولیدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۰۵-۲/۰۷ ppm ظاهر شده‌اند. متیلن گروه پروپیل متصل به حلقه‌ی تiazولو به صورت سه‌تایی در ۳/۱۶ ppm با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz و دو متیلن متصل به نیتروژن به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۷۴-۳/۷۸ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۷/۱۶-۷/۲۱ ppm، پروتون موقعیت ۶ کینازولین در ۷/۳۵-۷/۳۰ ppm به صورت چندتایی و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت سه تا دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ و ۱/۲ Hz در ۷/۴۴ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های موقعیت ۵ و ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه‌ی ۷/۷۰-۷/۶۸ ppm و پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۷۴ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۷/۸۷ ppm و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۹۴ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۷۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۷، ۲۱/۳، ۲۵/۶، ۲۹/۲ و ۴۶/۹ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۱، ۱۱۷/۵، ۱۱۸/۱، ۱۱۹/۴، ۱۲۱/۱، ۱۲۲/۱، ۱۲۳/۷، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۴، ۱۳۰/۰، ۱۳۴/۲، ۱۳۴/۴، ۱۴۸/۵، ۱۵۴/۱، ۱۵۶/۲، ۱۵۷/۴ و ۱۶۰/۴ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۲ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

N,N -دی‌اتیل-۴-(۲-پروپیل [۳،۱]تiazولو[۲-۳]بنزایمیدازول-۳-یل)-۲-آمین ۲۰۶g

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۷۳ و ۷۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، سه پروتون متیل پروپیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۰/۹۸ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون‌های دو گروه متیل دی‌اتیل آمین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۱/۳۰ ppm در ۶/۹ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۳۰ ppm، متیلن میانی گروه پروپیل به صورت چندتایی در ۱/۸۹-۱/۹۲ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و دو پروتون متیلن متصل به حلقه‌ی تiazولو به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۱۵ ppm ظاهر شده‌اند. دو گروه متیلن متصل به نیتروژن دی‌اتیل آمین با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۳/۸۱ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۷/۲۰-۷/۱۴ ppm، پروتون موقعیت ۶ کینازولین در ۷/۳۵-۷/۳۰ ppm به صورت چندتایی و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۷/۴۴ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های موقعیت ۵ و ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه‌ی ۷/۶۶-۷/۶۷ ppm و پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۷۳ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۷/۸۷ ppm و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۸۹ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۷۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۳، ۱۳/۶، ۲۱/۲، ۲۹/۱ و ۴۱/۹ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۱، ۱۱۷/۹، ۱۱۸/۰، ۱۱۹/۴، ۱۲۱/۱، ۱۲۲/۰، ۱۲۳/۶، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۵، ۱۳۰/۱، ۱۳۳/۹، ۱۳۴/۰، ۱۴۸/۵، ۱۵۴/۳، ۱۵۶/۳، ۱۵۸/۱ و ۱۶۰/۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۲ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-بوتیل-۳- (۲- (پیرولیدین-۴-یل) کینازولین-۴-یل) [۳،۱] تiazولو [a-۲،۳] بنزایمیدازول ۲۰۶h

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۷۶ و ۷۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه بوتیل به ترتیب، متیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz با سطح زیر پیک سه پروتون در ۰/۸۷ ppm، پروتون‌های متیلن به صورت شش‌تایی با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن‌های ۷/۵ و ۷/۵ Hz در ۱/۴۱ ppm و متیلن دیگر به صورت چندتایی در ۱/۹۱ ppm- ۱/۸۱ ظاهر شده‌اند. دو گروه متیلن پیرولیدین با چهار پروتون به صورت چندتایی در ۲/۰۳-۲/۰۹ ppm و متیلن متصل به حلقه‌ی تiazولو به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۸/۰ Hz با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۱۸ ppm و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پیرولیدین به صورت چندتایی با چهار پروتون در ۳/۷۴-۳/۷۸ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۷/۲۱-۷/۱۶ ppm، پروتون موقعیت ۶ کینازولین در ۷/۳۲ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت سه تا دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ و ۰/۹ Hz ظاهر شده‌اند. پروتون‌های موقعیت ۵ و ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه‌ی ۷/۷۲-۷/۶۵ ppm و پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۷۵ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۸۷ ppm و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz در ۷/۹۴ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۷۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۶، ۲۲/۴، ۲۵/۵، ۲۷/۱، ۲۹/۹ و ۴۶/۹ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۱، ۱۱۷/۴، ۱۱۸/۱، ۱۱۹/۴، ۱۲۱/۱، ۱۲۲/۱، ۱۲۳/۶، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۴، ۱۳۰/۰، ۱۳۴/۲، ۱۳۴/۶، ۱۴۸/۵، ۱۵۴/۱، ۱۵۶/۲، ۱۵۷/۴ و ۱۶۰/۴ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۳ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-هگزیل-۳-۲-(پیرولیدین-۴-یل)کینازولین-۴-یل[۳،۱]تiazولو[۲،۳]بنزایمیدازول ۲۰۶i

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۷۹ و ۸۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های هگزیل به ترتیب با سه پروتون گروه متیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۶/۶ در ۰/۸۲ ppm و دو گروه متیلن با چهار پروتون به صورت چندتایی در ۱/۱۸-۱/۲۱ ppm، یک متیلن دیگر به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۱/۲۵-۱/۳۹ ppm و دو پروتون متیلن بعد در ۱/۸۴-۱/۹۲ ppm به صورت چندتایی قابل مشاهده می‌باشند. دو گروه متیلن پیرولیدین به صورت چندتایی در ۲/۰۵-۲/۰۹ ppm، متیلن متصل به حلقه‌ی تiazولو با دو پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۵ در ۳/۱۸ ppm و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن پیرولیدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۷۴-۳/۷۸ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۷/۱۰-۷/۲۱ ppm، پروتون موقعیت ۶ کینازولین در ۷/۳۳ به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۸ و پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ در ۷/۴۴ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های موقعیت ۵ و ۷ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه‌ی ۷/۶۸-۷/۶۹ ppm و پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی تiazولوبنزایمیدازول به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در ۷/۷۵ دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در ۷/۸۷ ppm و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۴ در ۷/۹۴ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۸۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۹، ۲۲/۴، ۲۵/۵، ۲۷/۳، ۲۷/۸، ۲۸/۹، ۳۱/۳ و ۴۶/۹ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۱/۱، ۱۱۷/۴، ۱۱۸/۱، ۱۱۹/۴، ۱۲۱/۱، ۱۲۱/۲، ۱۲۳/۶، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۵، ۱۳۰/۰، ۱۳۴/۲، ۱۳۴/۵، ۱۴۸/۴، ۱۵۴/۱، ۱۵۶/۳ و ۱۵۷/۴ ppm و ۱۶۰/۴ قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۳-۲-(مورفولین-۴-یل)کینازولین-۴-یل-۲-p-تولیل-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳]بنزایمیدازول ۲۰۶z

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۸۲ و ۸۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، متیل متصل به حلقه‌ی فنیل با سه پروتون به صورت یک‌تایی در ۲/۴۲ ppm و پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن مورفولین به صورت چندتایی در ۳/۷۷-۳/۷۳ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm متیلن متصل به اکسیژن مورفولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون‌های موقعیت ۶ و ۷ حلقه‌ی تiazولو بنزایمیدازول و موقعیت ۶ کینازولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۷/۱۷-۷/۰۱ ppm و دو پروتون موقعیت ۳ حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۲۴ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت چندتایی در ۷/۴۱-۷/۳۵ ppm، پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۴۳ ppm و دو پروتون موقعیت‌های ۴ و ۵ حلقه‌ی تiazولو بنزایمیدازول به صورت چندتایی در ۷/۵۸-۷/۶۰ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در ۷/۸۰ ppm و پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۸۵ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۸۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۹/۸، ۴۴/۴ و ۶۷/۰ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۱، ۱۱۷/۸، ۱۱۹/۴، ۱۲۰/۹، ۱۲۲/۸، ۱۲۴/۰، ۱۲۵/۹، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۵،

۱۲۹/۳، ۱۲۹/۷، ۱۳۰/۰، ۱۳۰/۳، ۱۳۲/۵، ۱۳۴/۰، ۱۳۴/۲، ۱۴۰/۶، ۱۴۸/۶، ۱۵۳/۸، ۱۵۸/۲ و ppm

۱۶۰/۵ قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۴ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۴- [۲- (مورفولین-۴-یل)-۲-فنیل‌اتنیل] ۳،۴-دی‌هیدروکینازولین-۲-(۱H)-۲-اون ۲۰۷

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۸۵ و ۸۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متعلق به دو متیلن متصل به نیتروژن مورفولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۸۵-۳/۸۳ ppm و دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۹۰-۳/۸۸ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون متصل به پیوند دوگانه به صورت یک‌تایی در ۶/۷۶ ppm، پروتون موقعیت ۶ کینازولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۲۲ ppm و پروتون موقعیت ۸ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ در ۷/۴۴ ppm ظاهر شده‌اند. سه پروتون مربوط به موقعیت‌های متا و پارای حلقه‌ی فنیل به صورت چندتایی در ۷/۵۲-۷/۵۰ ppm قابل مشاهده می‌باشند. یک پروتون موقعیت ۷ کینازولین به صورت سه تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۷/۶۲ ppm، پروتون موقعیت ۵ کینازولین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۷/۹۳ ppm و پروتون‌های اورتوی حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ و ۱/۵ Hz در ۸/۰۰ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون مربوط به N-H به صورت یک‌تایی در ۱۶/۸ ppm قابل مشاهده می‌باشد.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۸۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۴۴/۶ و ۶۶/۵ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۸۶/۱، ۱۱۵/۳، ۱۲۳/۱، ۱۲۳/۶، ۱۲۶/۲، ۱۲۶/۹، ۱۲۸/۵، ۱۳۱/۲، ۱۳۴/۱، ۱۳۹/۳، ۱۴۹/۵، ۱۴۹/۷ و ۱۵۶/۲ ppm و پیک مربوط به گروه کربونیل در ۱۸۶/۶ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-۲۰- سنتز پیریدو[a-۲،۱]کینوکسالینها

ترکیبات کینوکسالینها به علت قرار گرفتن در گروه هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار در ساختار بسیاری از ترکیبات دارویی و زیست‌شناختی قرار دارند. از جمله خواص آنها می‌توان به ضد سرطان، ضد آلرژی، ضد التهاب و ضد ویروس HIV اشاره کرد [۹۰]. براساس بررسی‌های صورت گرفته در متون علمی، گزارش‌های محدودی از سنتز پیریدو[a-۲،۱]کینوکسالینها و خواص زیست‌شناختی آنها گزارش شده است، با توجه به این موضوع در این پژوهش مشتقات جدیدی از $H-10$ -پیریدو[a-۲،۱]کینوکسالینها-۱۰-ون‌های ۲۱۰ که در موقعیت‌های ۶، ۷ و ۹ دارای استخلاف هستند؛ در مجاورت کاتالیزگر پالادیم سنتز شدند.

استراتژی واکنش‌های تک‌ظرفی و چند جزئی^۱ از لحاظ اقتصادی و اکولوژی به خاطر تولید ضایعات کمتر، باصرفه‌تر است. این طیف از واکنش‌ها توجه بسیاری از شیمیدان‌های آلی را به علم مواد و زیست فناوری جلب کرده است؛ بطوری‌که این نوع از واکنش‌ها در سنتز فرآورده‌های طبیعی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مطالعه به دلیل اهمیت واکنش‌های چند جزئی، مشتقات جدیدی از پیریدو[a-۲،۱]-a کینوکسالینها با استفاده از واکنش سونوگاشیرا سنتز شد.

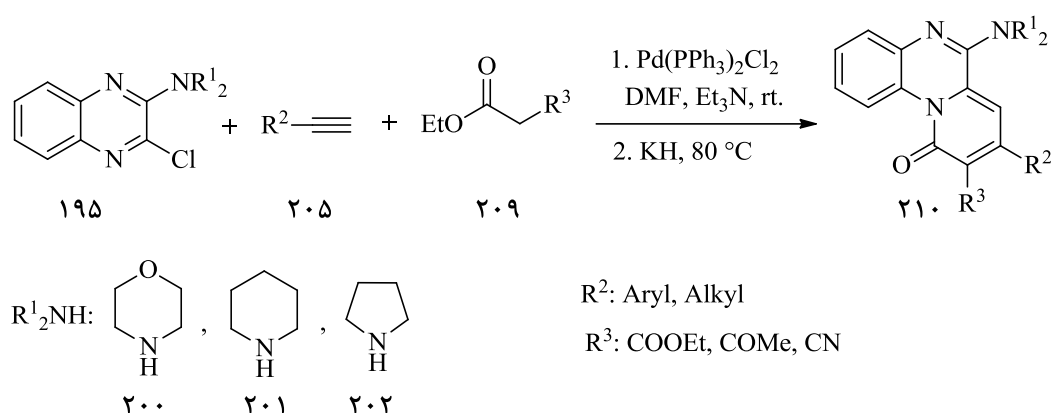
برای تشکیل پیوند کربن-کربن و انجام واکنش سونوگاشیرا، نیاز به سیستم کاتالیزگری شامل کمپلکس‌های فسفین-پالادیم، کمک کاتالیزگر مس(I) یدید و مقدار زیادی آمین می‌باشد. از طرفی واکنش هم‌جفت شدن آلکین‌ها که به واکنش گلاسر^۲ معروف است همواره در واکنش سونوگاشیرا به عنوان واکنش جانبی با واکنش اصلی رقابت می‌کند [۹۱]. نمک‌های مس(I) یدید که به عنوان کمک کاتالیزگر در واکنش سونوگاشیرا استفاده می‌شوند می‌توانند موجب جفت شدن آلکین‌ها شده و دی‌این‌های متقارن را ایجاد کنند. در نتیجه بهره‌ی واکنش سونوگاشیرا کاهش یافته و خالص سازی

¹ Multi-component Reactions (MCRs)

² Glaser Reaction

فرآورده دشوار می‌گردد. در سال‌های اخیر نتایج متفاوتی از واکنش سونوگاشیرا به دست آمده که ناشی از به کار بردن شرایط متفاوت در این واکنش می‌باشد. هدف بیشتر این روش‌ها افزایش بهره‌ی واکنش جفت شدن سونوگاشیرا با حذف کاتالیزور کمکی مس(I) یدید از محیط واکنش می‌باشد.

اخیراً انجام واکنش‌های سونوگاشیرا بدون استفاده از مس گسترش یافته است [۹۲]. در این پژوهش مشتقات جدیدی از $10H$ -پیریدو[$a-2,1$]کینوکسالین-۱۰-اون‌های ۹،۷،۶-سه استخلافی به وسیله‌ی واکنش سونوگاشیرا در غیاب مس سنتز شد. از واکنش تک ظرفی ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵ با آلکین‌های انتهایی ۲۰۵ در مجاورت کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و باز تری‌اتیل آمین در حلال DMF در غیاب کمک کاتالیزگر مس(I) یدید و سپس افزایش ۳،۱-دی‌کربونیل‌های ۲۰۹ و باز پتاسیم هیدرید در دمای 80°C ، مشتقات جدید ۹،۷،۶-سه استخلافی از $10H$ -پیریدو[$a-2,1$]کینوکسالین-۱۰-اون ۲۱۰ سنتز شد (طرح ۲-۱۳).



طرح ۲-۱۳

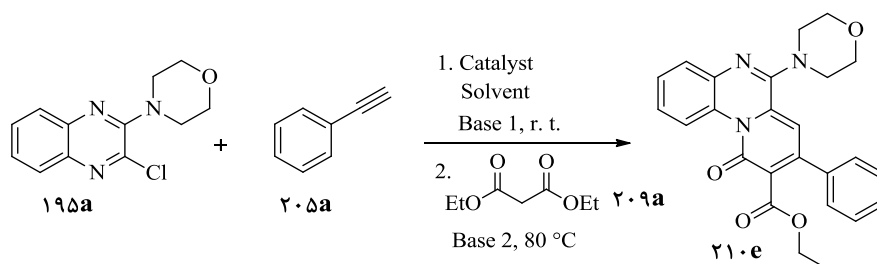
۲۱-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

واکنش سنتز مشتقات جدید ۹،۷،۶-سه استخلافی $10H$ -پیریدو[$a-2,1$]کینوکسالین-۱۰-اون ۲۱۰ به دو صورت تک ظرفی و دو مرحله‌ای جدا انجام شد. بهینه‌سازی برای هر دو حالت صورت گرفت.

ابتدا مخلوط ۲-کلرو-۳-(مورفولین-۴-یل)کینوکسالین ۱۹۵a در حلال DMF، فنیل‌استیلن

۲۰۵a، کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ و CuI در مجاورت باز تری اتیل آمین به مدت دو ساعت در دمای اتاق همزده شد. سپس دی اتیل مالونات **۲۰۹a** و سدیم اتوکسید اضافه شد و مخلوط واکنش در دمای $^{\circ}\text{C}$ ۸۰ به مدت ۵ ساعت همزده شد. در این شرایط فرآورده‌ی اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل- H -۱۰-پیریدو[۱-۲، a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات **۲۱۰e** با بهره‌ی ۴۰٪ ایجاد شد (جدول ۲-۱۰ ردیف ۱). با حذف نمک مس(I) دیدید بهره‌ی واکنش به ۵۰٪ افزایش پیدا کرد (جدول ۲-۱۰ ردیف ۲). واکنش در مجاورت کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ و در غیاب نمک مس(I) دیدید با بازهای تری اتیل آمین و پتاسیم هیدرید در حلال DMF بالاترین بهره‌ی واکنش را به خود اختصاص داده است (جدول ۲-۱۰ ردیف ۹). اثرات حلال، بازهای مختلف آلی و معدنی، کاتالیزگر و کمک کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفت. حلال‌های THF، DMF، CH_3CN و تولوئن در مجاورت بازهای Et_3N ، DIPEA، مورفولین، K_2CO_3 ، EtONa ، KOt-Bu و KH با کاتالیزگرهای متفاوتی از پالادیم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۲-۱۰ نشان داده شده است.

از واکنش ۲-کلرو-۳-(مورفولین-۴-یل)-کینوکسالین **۱۹۵a**، فنیل استیلن **۲۰۵a** و دی اتیل مالونات **۲۰۹a** به عنوان واکنش مینا جهت سنتز ترکیب اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل- H -۱۰-پیریدو[۱-۲، a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات **۲۱۰e** استفاده شد (طرح ۲-۱۴).



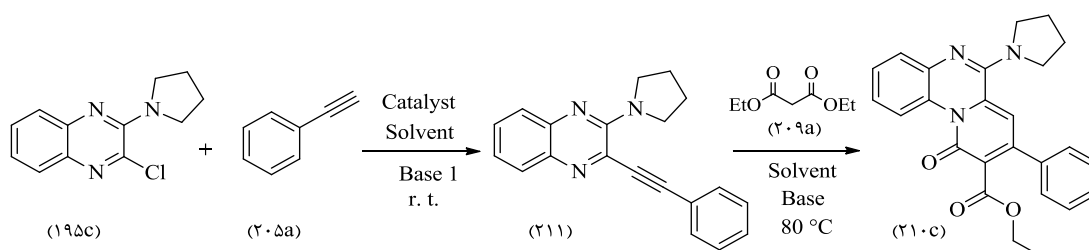
طرح ۲-۱۴

جدول ۱۰-۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز تک مرحله‌ای ترکیب اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-
 $10H$ -پیریدو[۲,۱- a]کینوکسالیین-۹-کربوکسیلات $210e$

ردیف	حلال	باز ۱	باز ۲	کاتالیزگر	کمک کاتالیزگر	بهره‌ی واکنش (%)
۱	DMF	Et ₃ N	NaOEt	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI	۴۰
۲	DMF	Et ₃ N	NaOEt	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	۵۰
۳	THF	Et ₃ N	KH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI	۱۰
۴	Toluene	Et ₃ N	KH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	۱۰
۵	CH ₃ CN	Et ₃ N	KH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI	۴۰
۶	CH ₃ CN	Et ₃ N	KH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	۶۰
۷	DMF	Et ₃ N	KOt-Bu	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	۵۵
۸	DMF	Et ₃ N	KH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI	۵۰
۹	DMF	Et ₃ N	KH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	۷۰
۱۰	DMF	Et ₃ N	Et ₃ N	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	-
۱۱	DMF	Et ₃ N	KH	Pd(OAc) ₂	-	۳۵
۱۲	DMF	Et ₃ N	KH	Pd/C	-	۴۲
۱۳	DMF	Et ₃ N	KH	Pd(dba) ₂	-	۳۳

۱۴	DMF	Morpholine	KH	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	۲۰
۱۵	DMF	DIPEA	KH	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	CuI	۵۰
۱۶	DMF	DIPEA	KH	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	۵۸
۱۷	DMF	K_2CO_3	KH	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	CuI	۱۵
۱۸	DMF	Et_3N	KNH_2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	۵۴

در فرآیند مرحله‌ای ترکیب ۲-کلرو-۳-(پیرولیدین-۱-یل)کینوکسالین **۱۹۵c** با فنیل استیلن **۲۰۵a** در مجاورت کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ و باز تری اتیل آمین در حلال DMF و در دمای اتاق واکنش داده شد و ترکیب واسطه‌ی ۲-(فنیل اتینیل)-۳-(پیرولیدین-۱-یل)کینوکسالین **۲۱۱** با بهره‌ی ۹۰٪ سنتز شد. در ادامه این ترکیب با دی اتیل مالونات **۲۰۶a** و باز وارد واکنش شد و با فرآیند حلقوی شدن، فرآورده‌ی اتیل ۶-پیرولیدینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۱۰H-پیریدو[۲,۱-a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات **۲۱۰c** به دست آمد. برای بهینه‌سازی فرآیند دو مرحله‌ای از واکنش ۲-کلرو-۳-(پیرولیدین-۱-یل)کینوکسالین، فنیل استیلن و دی اتیل مالونات به عنوان واکنش مبنا استفاده شده است (طرح ۲-۱۵).



طرح ۲-۱۵

اثرات حلال، کاتالیزگر، کمک کاتالیزگر و باز مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲-۱۱ نشان داده شده است. حلال‌های DMF، THF، CH₃CN و تولوئن در مجاورت بازهای آلی تری‌اتیل‌آمین، مورفولین، دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین و بازهای قوی‌تری نظیر KNH₂، NaOEt، KH و KOt-Bu مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج به دست آمده، در مرحله‌ی اول، استفاده از حلال DMF و باز تری‌اتیل‌آمین و نیز باز دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین در مجاورت کاتالیزگر Pd(Ph₃P)₂Cl₂ بدون نیاز به کمک کاتالیزگر مس (I) دید و در مرحله‌ی دوم باز KH بالاترین بهره را به خود اختصاص داده‌اند. ترجیحاً باز تری‌اتیل‌آمین به علت در دسترس‌تر بودن آن مورد استفاده قرار گرفت.

جدول ۲-۱۱: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز دو مرحله‌ای ترکیب اتیل-۶-پیرولیدینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۱۰H-۱-پیریدو[۲،۱-a]کینوکسالیین-۹-کربوکسیلات ۲۱۰c

ردیف	حلال	باز ۱	باز ۲	کاتالیزگر	کمک کاتالیزگر	بهره‌ی واکنش (%)	
						ترکیب ۲۱۱	ترکیب ۲۱۰c
۱	THF	Et ₃ N	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۳۰	۲۰
۲	Toluene	Et ₃ N	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۲۰	۱۰
۳	CH ₃ CN	Et ₃ N	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۷۵	۶۰
۴	CH ₃ CN	Et ₃ N	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۹۳	۶۰
۵	CH ₃ CN	Et ₃ N	KH	Pd (OAc) ₂	CuI	۷۰	۶۰
۶	DMF	Et ₃ N	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۸۰	۸۰
۷	DMF	Et ₃ N	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۹۰	۸۰

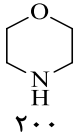
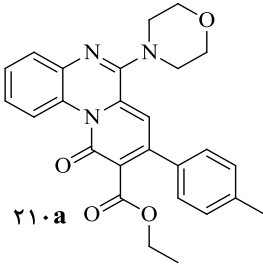
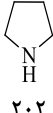
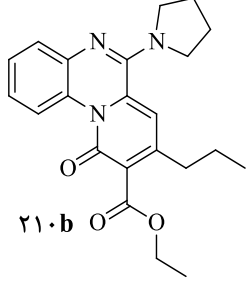
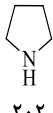
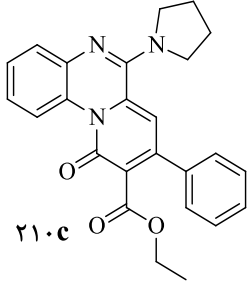
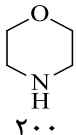
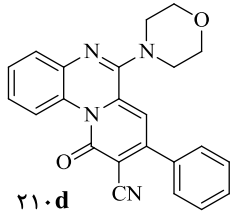
۸	DMF	Et ₃ N	KH	Pd/C	-	۵۵	۸۰
۹	DMF	Et ₃ N	KH	Pd ₂ (dba) ₃	-	۶۳	۸۰
۱۰	DMF	Morpholine	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۷۳	۸۰
۱۱	DMF	DIPEA	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۸۵	۸۰
۱۲	DMF	DIPEA	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۹۰	۸۰
۱۳	DMF	K ₂ CO ₃	KH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	۳۲	۸۰
۱۴	DMF	Et ₃ N	KOEt	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۹۰	۶۴
۱۵	DMF	Et ₃ N	KOt-Bu	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۹۰	۷۰
۱۶	CH ₃ CN	Et ₃ N	KNH ₂	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	۹۳	۷۵

۲-۲۲- سنتز مشتقات سه استخلافی $H-10$ -پیریدو[۱,۲- a]کینوکسالین-۱۰-

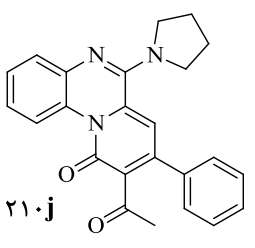
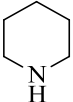
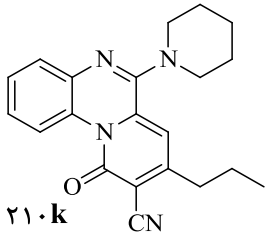
اون

مشتقات ۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین ۱۹۵ با استیلن‌های انتهایی ۲۰۵ و ۳،۱-دی‌کربونیل‌ها ۲۰۹ در شرایط بهینه واکنش داده و مشتقات جدید $H-10$ -پیریدو[۱,۲- a]کینوکسالین-۱۰-اون ۲۱۰ استخلاف شده در موقعیت‌های ۶، ۷ و ۹ با بهره‌ی بالا سنتز شد. نتایج در جدول ۲-۱۲ نشان داده شده است.

جدول ۲-۱۲: بهره‌ی واکنش مشتقات ۱۰H-پیریدو[۲,۱-a]کینوکسالین-۱۰-اون-۹,۷,۶-سه استخلافی ۲۱۰a-k

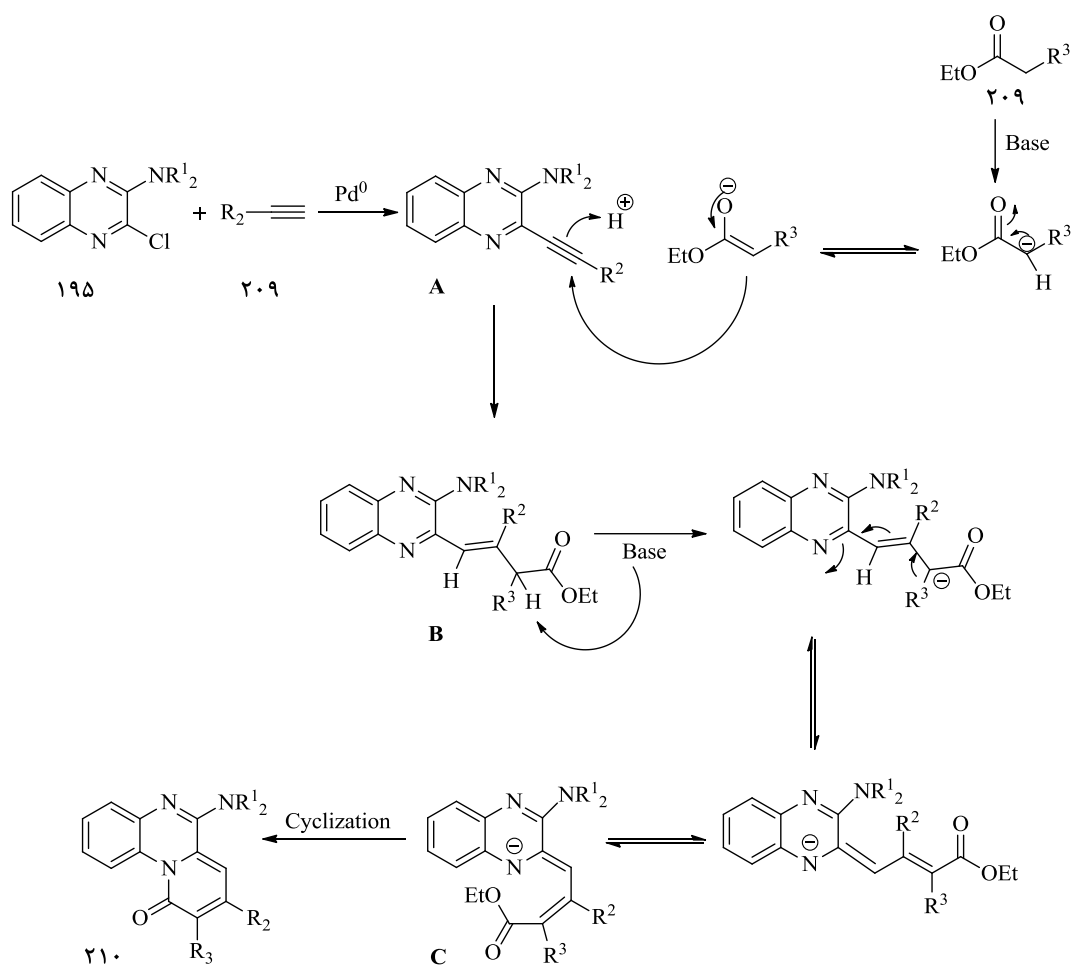
ردیف	R^1NH	R^2	R^3	فرآورده‌ی ۲۱۰	بهره‌ی واکنش (%)	
					تک ظرفی	مرحله‌ای
۱		$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	CO_2Et		۸۶	۷۵
۲		C_3H_7	CO_2Et		۷۳	۶۲
۳		C_6H_5	CO_2Et		۸۰	۷۰
۴		C_6H_5	CN		۷۲	۶۵

Δ		C ₆ H ₅	CO ₂ Et		۸۰	۶۶
ϵ		C ₆ H ₅	CO ₂ Et		۸۴	۷۲
γ		<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	CO ₂ Et		۸۲	۶۷
λ		C ₄ H ₉	CO ₂ Et		۷۹	۶۴
ρ		<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	CN		۶۰	۴۲

۱۰	 ۲۰۲	C_6H_5	$COCH_3$	 ۲۱۰j	۶۶	۵۳
۱۱	 ۲۰۱	C_3H_7	CN	 ۲۱۰k	۶۱	۵۰

۲۳-۲- مکانیسم واکنش

برای سنتز H -۱۰-پیریدو[۲,۱- a]کینوکسالین-۱۰-اون ۹,۷,۶-سه استخلافی مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌گردد (طرح ۲-۱۶). در مرحله‌ی اول، با انجام واکنش جفت شدن سونوگاشیرا بدون حضور مس و به وسیله‌ی کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید، آلکین میانی **A** به دست می‌آید. در ادامه، ترکیب ۳,۱-دی‌کربونیل در مجاورت باز پروتون موقعیت α خود را از دست داده و با افزایش هسته دوستی به حد واسط **A**، ترکیب **B** را ایجاد می‌کند. این ترکیب در مجاورت باز به آنیون **C** تبدیل شده که با حمله‌ی نیتروژن کینوکسالین بر روی گروه استری، حلقوی شدن صورت می‌گیرد و فرآورده‌ی نهایی ۲۱۰ تشکیل می‌گردد.



طرح ۱۶-۲

۲-۲۴- شواهد طیفی مشتقات سه استخلافی H -۱۰-پیریدو[۲,۱]-۲۰a- [a]کینوکسالین-۱۰-اون

اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸- p -تولیل- H -۱۰-پیریدو[۲,۱]-[a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات ۲۱۰a در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۸۸ و ۸۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل متصل به متیلن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در ۱/۲۰ ppm و سه پروتون متیل متصل به حلقه‌ی فنیل به صورت یک‌تایی در ۲/۴۶ ppm قابل مشاهده می‌باشد. دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین در ۳/۴۶ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۵ Hz و دو متیلن دیگر متصل به اکسیژن مورفولین در ۳/۹۳ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۳ Hz

۴/۵ و هر کدام با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند. دو پروتون متیلن متصل به اکسیژن استری به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۴/۳۰ ppm قابل مشاهده است. تک پروتون متصل به پیریدین به صورت یکتایی در ۷/۱۴ ppm، دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۳۲ ppm و دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت ۲ کینوکسالیین در ۷/۳۲ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۷/۴۶-۷/۴۱ ppm دیده می‌شوند. پروتون موقعیت ۳ کینوکسالیین به صورت سه‌تایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ و ۱/۲ Hz در ۷/۵۳ ppm، پروتون موقعیت ۴ کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ و ۱/۵ Hz در ۷/۷۳ ppm و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۵ و ۱/۲ Hz در ۹/۸۲ ppm ظاهر شده‌اند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۹۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۹، ۲۱/۳، ۵۰/۷، ۶۱/۷ و ۶۶/۵ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۰۶/۵، ۱۲۰/۳، ۱۲۴/۵، ۱۲۶/۷، ۱۲۷/۱، ۱۲۷/۶، ۱۲۷/۸، ۱۲۷/۹، ۱۲۹/۶، ۱۳۳/۹، ۱۳۶/۱، ۱۳۹/۸، ۱۴۷/۷ و ۱۵۶/۰ ppm و دو کربن کربونیل در ۱۶۰/۸ و ۱۶۶/۴ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۱ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

اتیل-۱۰-اکسو-۸-پروپیل-۶-(پیرولیدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین-۹-کربوکسیلات
۲۱۰b

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۹۱ و ۹۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، سه پروتون متیل گروه پروپیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در ۱/۰۳ ppm و سه پروتون متیل گروه اتوکسی نیز به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در ۱/۴۵ ppm قابل مشاهده است. متیلن میانی گروه پروپیل به ترتیب در ۱/۷۲ ppm با دو پروتون به صورت شش‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ و ۷/۵ Hz، دو متیلن پیرولیدین با چهار پروتون به صورت چندتایی در ۱/۹۹-۲/۰۴ و متیلن دیگر گروه پروپیل به صورت چندتایی در ۲/۶۴-۲/۶۱ ppm ظاهر شده‌اند. دو

متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی پیرولیدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $6/9 \text{ Hz}$ در $6/9 \text{ ppm}$ و $3/73$ و متیلن گروه اتوکسی متصل به اکسیژن با دو پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/2$ در $4/49 \text{ ppm}$ قابل مشاهده می‌باشند. تک پروتون متصل به حلقه‌ی پیریدین به صورت یک‌تایی در $6/87 \text{ ppm}$ ظاهر شده است. پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالین در $7/21-7/27 \text{ ppm}$ با یک پروتون به صورت چندتایی، پروتون موقعیت ۳ کینوکسالین به صورت سه‌تایی دوتایی با ثابت جفت شدن $7/05$ و $1/5 \text{ Hz}$ در $7/42 \text{ ppm}$ ، پروتون موقعیت ۴ کینوکسالین در $7/58 \text{ ppm}$ به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1$ و $1/8 \text{ Hz}$ و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/7$ و $6/9 \text{ Hz}$ در $9/66 \text{ ppm}$ قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۹۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در $13/9$ ، $14/2$ ، $23/0$ ، $25/7$ ، $35/4$ ، $51/2$ و $61/6 \text{ ppm}$ ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در $107/1$ ، $119/9$ ، $124/0$ ، $125/3$ ، $126/3$ ، $126/5$ ، $127/5$ ، $129/9$ ، $136/6$ ، $149/3$ و $153/2 \text{ ppm}$ و کربن‌های دارای گروه کربونیل در $160/3$ و $166/4 \text{ ppm}$ قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۰ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۹۴) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع را در 2960 و 2880 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O را در 1730 ، 1648 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C=C را در 1600 و 1460 cm^{-1} نشان می‌دهد.

اتیل-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۶-(پیرولیدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۱،۲-a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات
۲۱۰c

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۹۵ و ۹۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل گروه اتوکسی به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/2 \text{ Hz}$ در $1/15 \text{ ppm}$ ، دو گروه متیلن پیرولیدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $6/3 \text{ Hz}$ در $2/01 \text{ ppm}$ ، دو متیلن متصل به نیتروژن پیرولیدین با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/2 \text{ Hz}$

۶/۳ در ۳/۷۷ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون متیلن متصل به اکسیژن به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۴/۲۷ ppm قابل مشاهده است. تک پروتون متصل به پیریدین به صورت یک‌تایی در ۷/۰۷ ppm، پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالین در ۷/۳۰-۷/۲۵ ppm به صورت چندتایی و شش پروتون که یکی مربوط به موقعیت ۳ کینوکسالین و پنج پروتون دیگر که متعلق به حلقه‌ی فنیل است به صورت چندتایی در ۷/۴۳-۷/۵۶ ppm قابل مشاهده می‌باشد. پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی کینوکسالین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در ۷/۶۲ ppm و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالین نیز به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در ۹/۷۲ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۹۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۸، ۲۵/۸، ۵۱/۲ و ۶۱/۶ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۰۱/۱، ۱۲۰/۰، ۱۲۴/۱، ۱۲۶/۴، ۱۲۷/۷، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۸، ۱۲۹/۴، ۱۳۰/۰، ۱۳۷/۱، ۱۳۷/۳، ۱۴۷/۳ و ۱۵۳/۲ ppm و کربن‌های دارای گروه کربونیل در ۱۶۰/۴ و ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۱۰H-پیریدو[۲،۱-a]کینوکسالین-۹-کربونیتریل ۲۱۰d

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۹۸ و ۹۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۵ Hz در ۳/۴۶ ppm و دو متیلن دیگر متصل به اکسیژن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۵ Hz در ۳/۹۵ و هر کدام با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند. تک پروتون متصل به حلقه‌ی پیریدین به صورت یک‌تایی در ۷/۲۰ ppm دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۲ کینوکسالین به صورت سه‌تایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ و ۱/۲ Hz در ۷/۵۰ ppm، سه پروتون متا و پارای حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت ۳ کینوکسالین با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت چندتایی در ۷/۵۷-۷/۶۲ ppm و دو پروتون موقعیت اورتوی فنیل و پروتون موقعیت ۴ کینوکسالین با سطح زیر پیک سه پروتون به

صورت چندتایی در ppm ۷/۸-۷/۲۸ قابل مشاهده می‌باشد. پروتون موقعیت ۱ کینوکسالین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در ppm ۹/۷۴ ظاهر شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۰۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۵۰/۸ و ppm ۶۶/۴ ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و کربن نیتربلی در ۱۰۲/۱، ۱۰۵/۷، ۱۱۵/۷، ۱۲۰/۲، ۱۲۶/۲، ۱۲۷/۵، ۱۲۸/۲، ۱۲۸/۲، ۱۲۸/۶، ۱۲۹/۳، ۱۳۱/۰، ۱۳۱/۸، ۱۳۵/۲، ۱۳۶/۵، ۱۵۵/۵ و ppm ۱۵۶/۰ و کربن کربونیل در ppm ۱۶۱/۶ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۱۰H-پیریدو[۱-۲،a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات ۲۱۰e در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۰۱ و ۱۰۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل گروه اتوکسی به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ppm ۱/۱۴ و دو گروه متیلن متصل به نیتروژن مورفولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz در ppm ۳/۴۶ و دو متیلن دیگر متصل به اکسیژن مورفولین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۶ Hz ظاهر شده‌اند. دو پروتون متیلن گروه اتوکسی متصل به اکسیژن به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ppm ۴/۲۷ قابل مشاهده است. تک پروتون متصل به پیریدین به صورت یک‌تایی در ppm ۷/۱۴، پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالین در ppm ۷/۴۰-۷/۴۶ به صورت چندتایی و شش پروتون که یکی مربوط به پروتون موقعیت ۳ کینوکسالین و پنج پروتون مربوط به حلقه‌ی فنیل است، به صورت چندتایی در ppm ۷/۵۵-۷/۴۹ دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی کینوکسالین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۰ و ۱/۵ Hz در ppm ۷/۳۳ و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالین نیز به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ و ۱/۲ Hz در ppm ۹/۸۲ قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۰۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده

است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۸، ۵۰/۷، ۶۱/۷ و ۶۶/۵ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۰۶/۴، ۱۲۰/۳، ۱۲۴/۷، ۱۲۶/۸، ۱۲۷/۱، ۱۲۷/۷، ۱۲۷/۹، ۱۲۷/۹، ۱۲۸/۹، ۱۲۹/۵، ۱۲۹/۷، ۱۳۶/۱، ۱۳۶/۹، ۱۴۷/۸ و ۱۵۶/۰ ppm و کربن‌های دارای گروه کربونیل در ۱۶۰/۷ و ۱۶۶/۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۱ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

اتیل-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۶-(پی‌پیریدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۱،۲-a]کینوکسالیین-۹-کربوکسیلات ۲۱۰f

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۰۴ و ۱۰۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۱/۱۵ ppm و سه گروه متیلن پی‌پیریدین به صورت چندتایی در ۱/۷۳-۱/۸۱ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون و دو متیلن دیگر متصل به نیتروژن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۲ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۷۳ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون متیلن گروه اتوکسی به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۴/۲۸ ppm قابل مشاهده است. تک پروتون متصل به پی‌پیریدین به صورت یک‌تایی در ۷/۱۷ ppm، پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالیین در ۷/۴۲-۷/۳۷ ppm به صورت چندتایی و پروتون موقعیت ۳ کینوکسالیین و پنج پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۷/۴۸-۷/۵۷ ppm قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ و ۱/۵ Hz در ۷/۷۴ ppm و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ و ۱/۲ Hz در ۹/۸۱ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۰۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۸، ۲۴/۵، ۲۵/۷، ۵۱/۶ و ۶۱/۷ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۰۶/۷، ۱۲۰/۲، ۱۲۴/۴، ۱۲۶/۲، ۱۲۶/۹، ۱۲۷/۵، ۱۲۷/۷، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۸، ۱۲۹/۴، ۱۳۰/۲، ۱۳۶/۳، ۱۳۷/۱، ۱۴۷/۸ و ۱۵۶/۸ ppm و کربن‌های گروه‌های

کربونیل در ۱۶۰/۸ و ۱۶۶/۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۲ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

اتیل-۱۰-اکسو-۶-(پی‌پیریدین-۱-یل)-۸-p-تولیل-H-۱۰-پیریدو[۱،۲-a]کینوکسالیین-۹-کربوکسیلات ۲۱۰g

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۰۷ و ۱۰۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل گروه اتوکسی به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۷/۲ ppm و سه گروه متیلن پی‌پیریدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۸۰ ppm قابل مشاهده می‌باشند. متیل متصل به حلقه‌ی فنیل به صورت یک‌تایی در ۲/۴۵ ppm و دو متیلن دیگر متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۴۰ ppm ظاهر شده‌اند. دو پروتون متیلن گروه اتوکسی به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در ۴/۳۱ ppm قابل مشاهده است. تک پروتون متصل به پی‌پیریدین به صورت یک‌تایی در ۷/۱۷ ppm، پروتون موقعیت ۲ کینوکسالیین به صورت چندتایی در ۷/۴۲-۷/۳۷ ppm، دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت ۳ کینوکسالیین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۷/۴۷-۷/۵۲ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۰ و ۱/۵ Hz در ۷/۷۰ ppm و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ و ۱/۲ Hz در ۹/۸۴ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۰۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۹، ۲۱/۳، ۲۴/۵، ۲۵/۷، ۵۱/۵ و ۶۱/۶ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۰۶/۶، ۱۲۰/۲، ۱۲۴/۰، ۱۲۶/۱، ۱۲۷/۰، ۱۲۷/۶، ۱۲۷/۷، ۱۲۹/۶، ۱۳۰/۱، ۱۳۴/۱، ۱۳۶/۵، ۱۳۹/۷، ۱۴۷/۸ و ۱۵۷/۰ ppm و کربن‌های گروه‌های کربونیل در ۱۶۰/۹ و ۱۶۶/۶ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۳ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

اتیل-۸-بوتیل-۱۰-اکسو-۶-(پی پیریدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۱،۲-a]کینوکسالیلین-۹-کربوکسیلات ۲۱۰h

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۱۰ و ۱۱۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل گروه بوتیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/2\text{ Hz}$ در $0/97\text{ ppm}$ ، پروتون‌های متیل گروه اتوکسی و متیلن گروه بوتیل به صورت چندتایی با سطح زیر پیک پنج پروتون در $1/47\text{ ppm}$ – $1/40\text{ ppm}$ قابل مشاهده می‌باشند. پروتون‌های متیلن موقعیت ۴ حلقه‌ی پی‌پیریدین و یک متیلن گروه بوتیل به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در $1/62\text{ ppm}$ – $1/75\text{ ppm}$ و دو متیلن دیگر حلقه‌ی پی‌پیریدین به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک چهار پروتون در $1/81\text{ ppm}$ – $1/79\text{ ppm}$ ظاهر شده‌اند. پروتون‌های متیلن گروه بوتیل متصل به حلقه‌ی پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/8\text{ Hz}$ با سطح زیر پیک دو پروتون در $2/64\text{ ppm}$ ، دو متیلن متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $4/2\text{ Hz}$ با سطح زیر پیک چهار پروتون در $3/33\text{ ppm}$ و دو پروتون متیلن متصل به اکسیژن کربوکسیلات به صورت چهارتایی با ثابت جفت شدن $7/2\text{ Hz}$ در $4/48\text{ ppm}$ قابل مشاهده می‌باشند. تک پروتون متصل به پیریدین به صورت یک‌تایی در $6/94\text{ ppm}$ و پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالیلین به صورت چندتایی در $7/37\text{ ppm}$ – $7/31\text{ ppm}$ ، پروتون موقعیت ۳ حلقه‌ی کینوکسالیلین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $7/5\text{ Hz}$ در $7/45\text{ ppm}$ قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۴ کینوکسالیلین در $7/65\text{ ppm}$ به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/0\text{ Hz}$ و $1/8\text{ Hz}$ و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالیلین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/7\text{ Hz}$ و $0/9\text{ Hz}$ در $9/75\text{ ppm}$ دیده می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۱۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در $13/8$ ، $14/2$ ، $22/4$ ، $24/6$ ، $25/7$ ، $31/7$ ، $33/1$ ، $51/5\text{ ppm}$ و $61/6\text{ ppm}$ ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در $106/5$ ، $120/1$ ، $125/3\text{ ppm}$ و $126/0$ ، $127/0$ ، $127/4$ ، $127/5$ ، $130/1$ ، $136/4$ ، $150/2$ و $156/9\text{ ppm}$ و کربن‌های گروه‌های کربونیل

در ۱۶۰/۷ و ۱۶۶/۳۵ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۲ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۱۰-ا-کسو-۶-(پی‌پیریدین-۱-یل)-۸-p-تولیل-۱۰H-پیریدو[۱،۲-a]کینوکسالیین-۹-کربونیتریل
۲۱۰i

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۱۳ و ۱۱۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، سه گروه متیلن حلقه‌ی پی‌پیریدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۷۵-۱/۸۳ ppm، پروتون‌های متیل متصل به حلقه‌ی فنیل به صورت یک‌تایی در ۲/۴۹ ppm و دو متیلن دیگر متصل به نیتروژن حلقه‌ی پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۴۲ ppm ظاهر شده‌اند. تک پروتون متصل به پی‌پیریدین به صورت یک‌تایی در ۷/۲۱ ppm، دو پروتون متای حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ در ۷/۴۱ ppm و پروتون موقعیت ۲ کینوکسالیین به صورت چندتایی در ۷/۴۳-۷/۴۹ ppm قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۳ کینوکسالیین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ در ۷/۵۶ ppm قابل مشاهده می‌باشد. دو پروتون اورتوی حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در ۷/۶۷ ppm، پروتون موقعیت ۴ کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ و ۸/۵ در ۷/۷۵ ppm و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالیین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ و ۱/۲ Hz در ۹/۷۵ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۱۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۱/۵، ۲۴/۴، ۲۵/۷ و ۵۱/۶ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و کربن نیتربیلی در ۱۰۵/۹، ۱۲۰/۱، ۱۲۶/۱، ۱۲۶/۸، ۱۲۷/۹، ۱۲۸/۲، ۱۲۸/۴، ۱۲۸/۵، ۱۲۹/۵، ۱۲۹/۹، ۱۳۲/۲، ۱۳۲/۵، ۱۳۶/۸، ۱۴۱/۵، ۱۵۵/۹ و ۱۵۶/۵ ppm و کربن کربونیل در ۱۶۱/۹ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۱ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۱۶) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H اشباع را در ۲۹۶۰ و ۲۸۴۸ cm^{-1} ، جذب کششی پیوند سه‌گانه‌ی CN را در ۲۲۰۸ cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O در ۱۶۴۶ cm^{-1} و جذب کششی پیوند C=C را در ۱۶۶۰ و ۱۴۴۶ cm^{-1} نشان می‌دهد.

۹-استیل-۸-فنیل-۶-(پیرولیدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۲,۱-a]کینوکسالین-۱۰-اون-۲۱۰z

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۱۷ و ۱۱۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن پیرولیدین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۰۴-۲/۰۰ ppm، سه پروتون متیل گروه استیل به صورت یک‌تایی در ۲/۴۵ ppm و دو متیلن دیگر متصل به نیتروژن پیرولیدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۶ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۷۹ ppm ظاهر شده‌اند. تک پروتون متصل به پیریدین به صورت یک‌تایی در ۷/۰۶ ppm، پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالین در ۷/۳۱-۷/۲۵ ppm به صورت چندتایی و پروتون‌های حلقه‌ی فنیل و پروتون موقعیت ۳ حلقه‌ی کینوکسالین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۷/۵۱-۷/۴۲ ppm قابل مشاهده می‌باشند. پروتون موقعیت ۴ حلقه‌ی کینوکسالین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در ۷/۶۴ ppm و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالین به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ و ۱/۲ Hz در ۹/۶۶ ppm قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۱۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۵/۸، ۳۱/۵ و ۵۱/۳ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۰۷/۸، ۱۱۹/۸، ۱۲۴/۰، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۵، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۱، ۱۲۸/۹، ۱۲۹/۳، ۱۲۹/۷، ۱۳۰/۸، ۱۳۷/۰، ۱۳۷/۳، ۱۴۶/۷ و ۱۵۳/۲ ppm، کربن‌های گروه‌های کربونیل در ۱۶۰/۷ و ۲۰۲/۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۲۰ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۱۰-کسو-۶-(پی پیریدین-۱-یل)-۸-پروپیل- H -۱۰-پیریدو[۲،۱- a]کینوکسالین-۹-کربونیتریل ۲۱۰k

در طیف 1H NMR این ترکیب (طیف‌های شماره‌ی ۱۲۰ و ۱۲۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل گروه پروپیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/2$ Hz در ppm ۱/۹۷، سه متیلن متعلق به حلقه‌ی پی‌پیریدین و یک متیلن گروه پروپیل با سطح زیر پیک هشت پروتون چندتایی در ppm ۱/۸۶-۱/۷۴ قابل مشاهده می‌باشند. متیلن گروه پروپیل متصل به حلقه‌ی پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/2$ Hz در ppm ۲/۸۷ و دو متیلن دیگر متصل به نیتروژن پی‌پیریدین به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $4/5$ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm ۳/۳۵ ظاهر شده‌اند. تک پروتون متصل به پی‌پیریدین به صورت یک‌تایی در ppm ۶/۹۸ و پروتون موقعیت ۲ حلقه‌ی کینوکسالین به صورت چندتایی در ppm ۷/۴۴-۷/۳۸، پروتون موقعیت ۳ کینوکسالین به صورت سه‌تایی دوتایی در ppm ۷/۵۲ با ثابت جفت شدن $7/2$ و $1/5$ Hz قابل مشاهده هستند. پروتون موقعیت ۴ کینوکسالین در ppm ۷/۷۰ به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $7/8$ و $1/8$ Hz و پروتون موقعیت ۱ کینوکسالین به صورت دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/7$ و $0/9$ Hz در ppm ۹/۶۸ قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره‌ی ۱۲۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۳/۷، ۲۲/۶، ۲۴/۴، ۲۵/۶، ۳۶/۷ و ppm ۵۱/۶ ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و کربن نیتریلی در ۱۰۴/۰، ۱۰۵/۸، ۱۱۵/۱، ۱۲۰/۱، ۱۲۶/۲، ۱۲۶/۷، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۲، ۱۳۲/۲، ۱۳۶/۷، ۱۵۶/۳ و ppm ۱۵۹/۹ و کربن کربونیل در ppm ۱۶۱/۳ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای ^1H NMR با میدان ۳۰۰ MHz و ^{13}C NMR با قدرت ۷۵ MHz در بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده بوعلی مشهد و رزونانس مغناطیس هسته‌ای ^1H NMR با میدان ۴۰۰ MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه اصفهان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته‌ای به صورت یک‌تایی (s)، دو‌تایی (d)، سه‌تایی (t)، چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzu ثبت شده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead/Electrothermal اندازه‌گیری شده است. داده‌های مربوط به طیف جرمی به وسیله‌ی دستگاه 5975C spectrometer manufactured by Agilent Technologies company دانشگاه تهران و پژوهشکده بوعلی مشهد انجام شده است. داده‌های مربوط به خواص ضد باکتری در آزمایشگاه آنالیز آب و بیوتکنولوژی شرکت کاوشگران طبیعت پاک رشت انجام شده است.

۳-۲- مواد اولیه

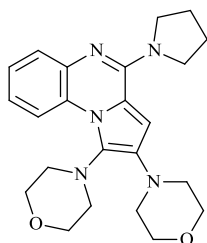
مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس، فلوکا و مرک خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته و حلال‌ها از شرکت‌های داخلی تهیه شده است. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل کنترل شد و ترکیبات به وسیله‌ی تابش‌دهی با نور فرا بنفش (UV) و یا به وسیله نشر با بخارات ید مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده به وسیله‌ی کروماتوگرافی ستونی خالص‌سازی شدند.

۳-۳- تهیهی پیرولو[۲،۱-*a*]کینوکسالیین های ۱،۲،۴-سه استخلافی

مخلوطی از ۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱ mmol)، $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (۰/۰۵ mmol)، CuI (۰/۰۳۶ g)، (۰/۱ mmol) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ در حلال آمین نوع دوم در دمای صفر درجهی سانتی گراد زیر جو آرگون به مدت ۱۵ دقیقه به هم زده شد. سپس پروپارژیل برمید (۱/۲ mmol، ۰/۰۶۷ g) به آن افزوده شده و در دمای 80°C به مدت ۱۸ ساعت دیگر به هم زدن ادامه یافت. بعد از اتمام واکنش (TLC) و حذف حلال، رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شسته شده و خشک شد. فرآوردهی خالص به وسیلهی کروماتوگرافی ستونی (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده کلروفرم/متانول (۹۸:۲) به دست آمد.

۱۹۸a: ۲،۱-دی(مورفولین-۴-ایل)-۴-(پیرولیدین-۱-ایل)پیرولو[۲،۱-*a*]کینوکسالیین

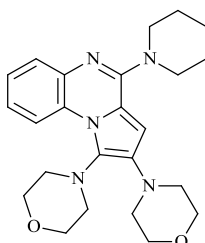
نقطه‌ی ذوب: $248-249^\circ\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۵۰٪



Yellow solid; mp $248-249^\circ\text{C}$; Rf (95% $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) 0.57; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.37 (d, $J = 8.4$, 1H, ArH), 7.66 (d, $J = 7.6$, 1H, ArH), 7.20-7.33 (m, 2H, ArH), 6.86 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.86-3.94 (m, 8H, 4 CH_2), 3.72-3.76 (m, 2H, N CH_2), 3.00-3.29 (m, 2H, N CH_2), 2.93-2.94 (m, 4H, N CH_2), 2.01 (m, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 49.1, 51.3, 55.2, 55.2, 67.3, 67.4, 99.1, 100.4, 116.3, 123.8, 124.7, 126.1, 126.5, 127.7, 134.2, 136.0, 136.7, 153.0; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1508, 1493, 1105, 728 cm^{-1} .

۱۹۸b: ۲،۱-دی(مورفولین-۴-ایل)-۴-(پیریدین-۱-ایل)پیرولو[۲،۱-*a*]کینوکسالیین

نقطه‌ی ذوب: $237-239^\circ\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

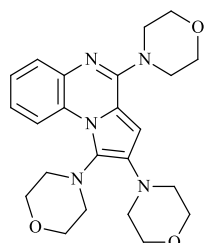


Yellow solid; mp 237-239 °C; Rf (95% CHCl₃/CH₃OH) 0.51; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.20-7.30 (m, 2H, ArH), 6.66 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.86-3.95 (m, 8H, 4OCH₂), 3.71-3.77 (m, 2H, NCH₂), 3.57-3.59 (m, 4H, 2NCH₂), 2.99-3.02 (m, 2H, NCH₂), 2.95 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.71-1.77 (m, 6H, 3CH₂); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ 25.1, 26.1, 50.0, 51.3, 55.3, 67.4, 67.5, 99.2, 115.6, 116.3, 123.2, 124.6, 127.5, 127.5, 134.0, 136.5, 137.1, 153.7; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1510, 1495, 1400, 1105, 929, 730 cm⁻¹.

۱۹۸c: ۴،۲،۱- (تری مورفولین-۴-ایل) پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین

بهره‌ی واکنش: ۷۳٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۶۹-۲۷۱ °C

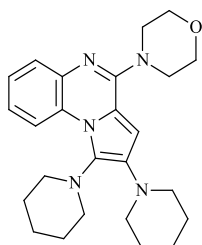


Yellow solid; mp 269-271 °C; Rf (95% CHCl₃/CH₃OH) 0.60; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.34 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.23-7.30 (m, 2H, ArH), 6.62 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.83-3.93 (m, 12H, 6OCH₂), 3.69-3.75 (m, 2H, NCH₂), 3.59-3.61 (m, 4H, 2NCH₂), 2.98 (m, 2H, NCH₂), 2.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2NCH₂). ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.4, 51.3, 55.3, 67.0, 67.3, 67.4, 99.1, 115.2, 116.3, 123.8, 124.7, 127.7, 127.8, 134.2, 136.7, 136.7, 153.0; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1550, 1495, 1400, 1105, 990, 730 cm⁻¹; Ms, 423.

۱۹۸d: ۴- (مورفولین-۱-ایل) -۲،۱-دی (پی پیریدین-۴-ایل) پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین

بهره‌ی واکنش: ۶۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۷۰-۱۷۱ °C

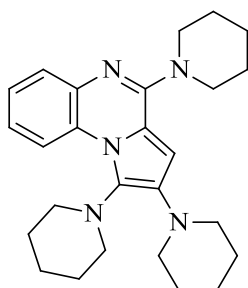


Yellow solid; mp 170-171 °C; Rf (95% CHCl₃/CH₃OH) 0.66; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.38-9.41 (m, 1H, ArH), 7.63-7.65 (m, 1H, ArH), 7.24-7.28 (m, 2H, ArH), 6.61 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.91 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H, 2OCH₂), 3.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H, 2NCH₂), 3.39-3.45 (m, 2H, NCH₂), 3.14 (m, 2H, NCH₂), 2.85 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.38-1.91 (m, 12H, 6CH₂). ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ 24.2, 24.2, 26.2, 26.4, 49.5, 51.9, 56.3, 67.1, 99.0, 114.4, 116.8, 123.5, 124.2, 127.4, 128.0, 135.8, 136.6, 137.8, 153.1; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1510, 1493, 1400, 1105, 729 cm⁻¹.

۱۹۸e: ۴،۲،۱- (تری پی پیریدین-۴-ایل) پیرولو [۲،۱-*a*] کینوکسالین

بهره‌ی واکنش: ۴۲٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۴-۱۳۵ °C

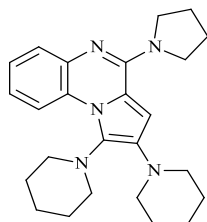


Yellow solid; mp 134-135 °C; Rf (95% CHCl₃/CH₃OH) 0.63; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.18-7.23 (m, 2H, ArH), 6.62 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2NCH₂), 3.41 (m, 2H, NCH₂), 3.14 (m, 2H, NCH₂), 2.86 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.56-1.90 (m, 18H, 9CH₂). ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ 24.2, 24.3, 25.1, 26.2, 26.3, 26.7, 50.1, 52.0, 56.2, 99.0, 114.8, 116.7, 122.9, 124.1, 127.1, 127.9, 135.5, 137.0, 137.7, 153.9; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1510, 1495, 1385, 1103, 725 cm⁻¹.

۱۹۸f: ۲،۱- دی (پی پیریدین-۴-ایل)-۴- (پیرولیدین-۱-ایل) پیرولو [۲،۱-*a*] کینوکسالین

بهره‌ی واکنش: ۵۷٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۶۰-۱۶۱ °C

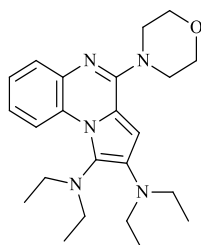


Yellow solid; mp 160-161 °C; Rf (95% CHCl₃/CH₃OH) 0.55; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.36 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.16-7.23 (m, 2H, ArH), 6.60 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H, 2NCH₂), 3.40 (m, 2H, NCH₂), 3.12 (m, 2H, NCH₂), 2.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.55-1.80 (m, 16H, 8CH₂). ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ 24.2, 24.2, 26.2, 26.2, 26.3, 50.06, 51.3, 56.2, 99.1, 114.8, 116.7, 122.9, 124.0, 127.0, 127.9, 135.5, 137.0, 137.7, 153.9; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1510, 1495, 1400, 725 cm⁻¹.

۱۹۸g: *N*₂,*N*₂,*N*₁,*N*₁-تترائیل-۴-(مورفولین-۴-ایل)پیرولو[۲،۱-*a*]کینوکسالین-۲،۱-دی آمین

بهره‌ی واکنش: ۳۸٪

نقطه‌ی ذوب: روغنی



Yellow viscos oil; Rf (95% CHCl₃/CH₃OH) 0.65; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.21-7.29 (m, 2H, ArH), 6.60 (s, 1H, CH of pyrrole), 3.89-3.93 (m, 4H, 2OCH₂), 3.63-3.65 (m, 4H, 2NCH₂), 3.42-3.48 (m, 2H, NCH₂), 3.13-3.21 (m, 2H, NCH₂), 2.94 (m, 4H, 2NCH₂), 0.98-1.09 (m, 12H, 4CH₃). ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.0, 13.3, 47.9, 49.4, 49.5, 67.0, 99.9, 116.8, 117.2, 123.3, 124.0, 127.4, 128.0, 133.5, 136.4, 136.5, 152.9; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1510, 1495, 1102, 730 cm⁻¹.

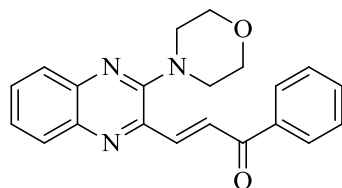
۳-۴- تهیه ی (E)-۳-(۲-آمینو کینوکسالین-۲-یل)-۱-آریل پروپ-۲-ان-۱-

کینوکسالین

مخلوطی از کلسیم کاربید (۳/۶ mmol)، آلدهیدهای آروماتیک (۳ mmol) و دی اتیل آمین (۱ mmol)، (۰/۳ mL) در مجاورت کاتالیزگر مس(I) یدید (۰/۱ mmol، ۰/۱۹ g) در حلال استونیتریل آبدار در دمای °C ۸۰ به مدت ۱۵ ساعت به هم زده شد. سپس ۳-کلرو کینوکسالین-۲-آمین (۲ mmol)، Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (۰/۰۵ mmol، ۰/۰۳۶ g) و Et₃N (۱ mmol، ۱ mL) اضافه شده و مخلوط واکنش به مدت ۵ ساعت دیگر به هم زده شد. پیشرفت واکنش با TLC بررسی شد. بعد از اتمام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شستشو داده شده و خشک شد. فرآورده ی خالص به وسیله ی کروماتوگرافی ستونی (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده n-هگزان/اتیل استات (۹۶:۴) به دست آمد.

۲۰۳a: (E)-۳-(۳-مورفولینو کینوکسالین-۲-یل)-۱-فنیل پروپ-۲-ان-۱-اون

نقطه ی ذوب: °C ۱۳۲-۱۳۴ بهره ی واکنش: ۶۵٪

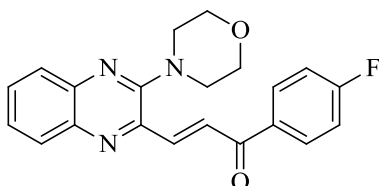


Yellow solid; mp, 132-134 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, =CH), 8.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH), 8.03 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, =CH), 7.99 (m, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz 1H, ArH), 7.50-7.68 (m, 5H, ArH), 3.93 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, 2OCH₂), 3.43 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, 2NCH₂); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 50.7, 66.7, 127.4, 127.4, 127.6, 128.8, 129.1, 130.7, 130.9, 133.4, 137.6, 138.8, 139.1, 141.4, 143.4, 155.6, 190.0; IR ν (KBr): 2950, 2840, 1640, 1607, 1540, 1106, 862, 783 cm⁻¹.

۲۰۳b: (E)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-مورفولینو کینوکسالین-۲-یل) پروپ-۲-ان-۱-اون

بهره‌ی واکنش: ۸۳٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۷-۱۴۸ °C

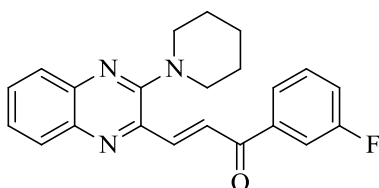


Yellow solid; mp, 147-148 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (d, J = 15.3 Hz, 1H, =CH), 8.14-8.19 (m, 2H, ArH), 8.03 (d, 1H, J = 15.0 Hz, =CH), 7.99 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.83 (d, 1H, J = 8.1, ArH), 7.65-7.68 (m, 1H, ArH), 7.53-7.56 (m, 1H, ArH), 7.17-7.24 (m, 2H, ArH), 3.93 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 2OCH₂), 3.42 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 2NCH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 50.8, 66.7, 116.0, 127.1, 127.4, 127.5, 129.1, 130.7, 131.5, 134., 139.0, 139.1, 142., 155.6, 164.3, 167.7, 188.2; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2846, 1667, 1607, 1103, 765 cm^{-1} .

۲۰۳c: (E)-۱-(۳-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-ایل)کینوکسالیلین-۲-ایل) پروپ-۲-ان-۱-اون

بهره‌ی واکنش: ۸۸٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۲۸ °C

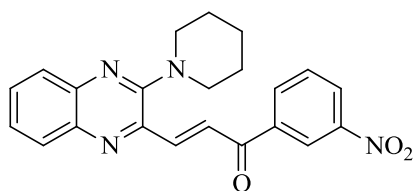


Red solid; mp, 128 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, J = 15.3 Hz, 1H, =CH), 8.02 (d, J = 15.3 Hz, 1H, =CH), 7.91-7.97 (m, 2H, ArH), 7.78-7.81 (m, 2H, ArH), 7.59-7.64 (m, 1H, ArH), 7.47-7.54 (m, 2H, ArH), 7.24-7.33 (m, 1H, ArH), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.78-1.83 (m, 4H, 2CH₂), 1.67-1.71 (m, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.4, 25.8, 51.6, 115.5, 120.2, 124.5, 126.6, 126.9, 127.6, 129.1, 130.4, 130.6, 138.7, 139.0, 140.2, 142.5, 156.6, 161.3, 164.6, 188.0; IR ν (KBr): 3058, 2926, 2833, 1660, 1541, 1428, 760 cm^{-1} .

۲۰۳d: (E)-۱-(۳-نیتروفنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-ایل)کینوکسالیلین-۲-ایل) پروپ-۲-ان-۱-اون

بهره‌ی واکنش: ۵۷٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۵۳-۱۵۲ °C

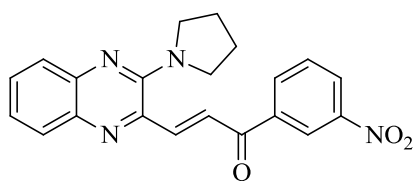


Red solid; mp, 152-153 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H, ArH), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 8.30 (d, J = 15.0 Hz, 1H, =CH), 8.08 (d, J = 15.0 Hz, 1H, =CH), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.70-7.81 (m, 2H, ArH), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 3.38 (br, 4H, 2NCH₂), 1.79 (m, 4H, 2CH₂), 1.68-1.69 (m, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.4, 25.8, 51.7, 123.6, 125.6, 127.0, 127.3, 127.4, 129.1, 130.0, 130.8, 134.3, 138.7, 139.1, 141.3, 141.8, 143.0, 148.5, 156.6, 187.9; IR ν (KBr): 3058, 2950, 2840, 1660, 1600, 1524, 1341, 860, 785 cm^{-1} .

۲۰۳e: (E)-۱-(۳-نیتروفنیل)-۳-(۳-پیرولیدین-۱-یل)کینوکسالیل-۲-ایل)پروپ-۲-ان-۱-اون

بهره‌ی واکنش: ۵۱٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۶۳-۱۶۲ °C

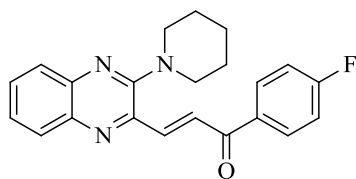


Red solid; mp, 162-163 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 8.25 (d, J = 15.1 Hz, 1H, =CH), 8.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H, =CH), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.75 (m, 2H, ArH), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 3.73 (m, 4H, 2NCH₂), 1.99 (m, 4H, 2CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 25.9, 50.8, 123.6, 125.1, 125.2, 126.4, 127.4, 129.1, 130.0, 131.0, 134.3, 137.5, 139.1, 139.2, 142.4, 142.8, 148.5, 152.6, 187.5; IR ν (KBr): 3109, 2962, 2866, 1662, 1603, 1529, 1340, 760, 687 cm^{-1} .

۲۰۳f: (E)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۳-پیریدین-۱-یل)کینوکسالیل-۲-ایل)پروپ-۲-ان-۱-اون

بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۲-۱۳۳ °C



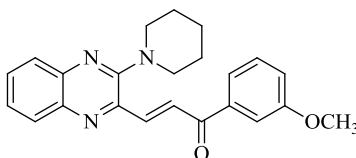
Yellow solid; mp, 132-133 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, =CH), 8.14-8.19 (m, 2H, ArH), 8.01 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, =CH), 7.95 (d, $J = 8.1$, 1H, ArH), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, $J = 7.8$, Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.17-7.24 (m, 2H, ArH), 3.37 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H, 2NCH₂), 1.76-1.83 (m, 4H, 2CH₂), 1.67-1.70 (m, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.4, 25.8, 51.6, 115.9, 126.7, 126.8, 127.3, 129.0, 130.8, 131.4, 134.0, 138.7, 139.7, 141.6, 156.5, 164.2, 167.6, 188.5; IR ν (KBr): 3054, 2925, 2826, 1659, 1540, 1301, 998, 758 cm^{-1} .

۲۰۳g: ۲-(E)-۱-(۳-متوکسی فنیل)-۳-(۳-پی‌پیریدین-۱-یل)کینوکسالیلین-۲-یل)پروپ-۲-ان-۱-

اون

بهره‌ی واکنش: ۸۹٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۹-۱۴۰ °C

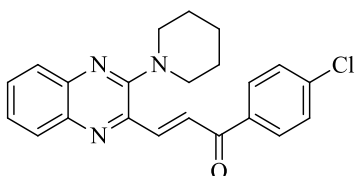


Orang solid; mp, 139-140 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, =CH), 8.03 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, =CH), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.61-7.66 (m, 2H, ArH), 7.43-7.56 (m, 2H, ArH), 7.71 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H, 2NCH₂), 1.78-1.82 (m, 4H, 2CH₂), 1.69-1.71 (m, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.4, 25.8, 51.6, 55.5, 112.8, 119.9, 121.5, 126.8, 127.2, 127.2, 129.0, 129.7, 130.5, 139.1, 139.6, 141.6, 142.0, 143.8, 156.6, 160.0, 190.0; IR ν (KBr): 3057, 2926, 2826,

1653, 1547, 1428, 1130, 765 cm^{-1} .

۲۰۳h: ۱-(E)-۳-(۴-کلروفنیل)-۳-(۳-پیپیریدین-۱-یل)کینوکسالین-۲-یل) پروپ-۲-ان-۱-اون

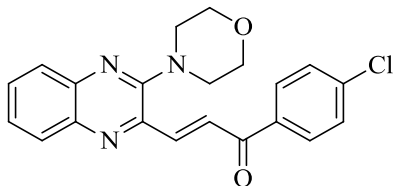
نقطه‌ی ذوب: ۱۵۶-۱۵۷ °C بهرہی واکنش: ۷۸٪



Yellow solid; mp, 156-157 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, J = 15.0 Hz, 1H, =CH), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, J = 15.0 Hz, 1H, =CH), 7.95 (dd, J = 8.1, 1H, ArH), 7.79 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.62 (t, J = 7.8, Hz, 1H, ArH), 7.45-7.54 (m, 3H, ArH), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.78-1.79 (m, 4H, 2CH₂), 1.67-1.69 (m, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.4, 25.8, 51.6, 126.5, 126.8, 127.3, 129.0, 129.1, 130.2, 130.5, 136.1, 138.7, 139.7, 140.0, 141.6, 143.5, 156.6, 188.8; IR ν (KBr): 3058, 2925, 2826, 1659, 1533, 1407, 1301, 1003, 758 cm^{-1} .

۲۰۳i: ۱-(E)-۳-(۴-کلروفنیل)-۳-(۳-مورفولینو کینوکسالین-۲-یل) پروپ-۲-ان-۱-اون

نقطه‌ی ذوب: ۱۵۵-۱۵۶ °C بهرہی واکنش: ۷۶٪



Yellow solid; mp, 155-156 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, J = 15.3 Hz, 1H, =CH), 8.01-8.13 (m, 4H, =CH, ArH), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.60-7.72 (m, 2H, ArH), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 3.97 (br, 4H, 2OCH₂), 3.47 (br, 4H, 2NCH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 50.8, 66.7, 127.0, 127.5, 129.1, 129.1, 130.2, 130.8, 135.9, 139.1, 139.2, 139.9, 141.43, 143.1, 155.6, 188.5; IR ν (KBr): 2950, 2840, 1637, 1600, 1295, 1140, 1012, 748 cm^{-1} ; Ms, 379.

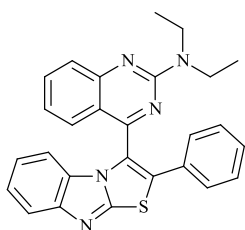
۳-۵- تهیهی ۴-(۲-استتخلافی-[۳،۱] تiazولو[۲،۳] بنزایمیدازول-۳-

ایل)کینازولین-۲-آمین

مخلوطی از ۴،۲-دی کلروکینازولین (۱ mmol، ۰/۱۹۹ g)، آلکین انتهایی (۱/۲ mmol)، $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (۰/۰۳۶ g، ۰/۰۵ mmol) و CuI (۰/۰۱۹ g، ۰/۱ mmol) در حلال استونیتریل در دمای محیط به مدت یک ساعت تحت جو آرگون به هم زده شد. سپس آمین نوع دوم (۴/۰ mmol، $1H$ -بنزو[d]ایمیدازول-۲(۳H)-تیون (۱ mmol، ۰/۱۱ g) و ید (۱/۵ mmol، ۰/۲۹ g) به آن افزوده شده و مخلوط واکنش در دمای 70°C به مدت ۱۰ ساعت دیگر به هم زده شد. بعد از اتمام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل با محلول سدیم تیوسولفات و آب (۳×۵ mL) شستشو داده شده و خشک شد. فرآوردهی خالص به وسیلهی کروماتوگرافی ستونی (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده n -هگزان/اتیل استات (۴:۹۶) به دست آمد.

۲۰۶a: N,N -دی اتیل-۴-(۲-فنیل-[۳،۱] تiazولو[۲،۳] بنزایمیدازول-۳-ایل)کینازولین-۲-آمین

نقطه‌ی ذوب: $168-170^\circ\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۶۰٪

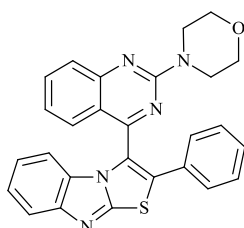


Yellow solid, mp, $168-170^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.34-7.68 (m, 8H, ArH), 7.07-7.12 (m, 2H, ArH), 6.89-6.94 (m, 1H, ArH), 3.67 (q, $J = 15.0, 6.9$ Hz, 4H, 2NCH_2), 1.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, 2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.2, 41.8, 111.9, 117.1, 119.3, 120.6, 121.5, 123.7, 126.1, 126.2, 128.7, 128.9, 130.0, 130.2, 130.3, 132.9, 133.7, 148.5, 154.1, 155.8, 157.9, 160.0; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2840, 1612, 1550, 1106, 862, 783 cm^{-1} .

۲۰۶b: ۳-(۲-(مورفولین-۴-ایل)کینازولین-۴-ایل)-۲-فنیل-[۳،۱] تiazولو[۲،۳] بنزایمیدازول

نقطه‌ی ذوب: ۲۲۹-۲۳۰ °C

بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

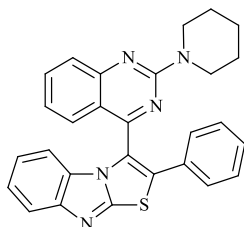


Yellow solid; mp, 229-230 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.35-7.59 (m, 7H, ArH), 7.01-7.10 (m, 3H, ArH), 3.79-7.82 (m, 4H, 2OCH_2), 3.73-3.76 (m, 4H, 2NCH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 44.2, 66.9, 111.9, 117.6, 119.3, 119.9, 120.8, 122.7, 123.9, 126.3, 128.8, 128.9, 130.0, 130.2, 133.7, 134.2, 148.5, 153.7, 155.6, 158.1, 160.3; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1611, 1557, 1110, 866, 782 cm^{-1} ; Ms, 463.14.

۲۰۶c: ۲-فنیل-۳-[(۱-پیریدین-۱-یل)کینازولین-۴-یل][۳,۱]تiazولو[۲,۳- a]بنزایمیدازول

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۰-۱۸۲ °C

بهره‌ی واکنش: ۶۵٪

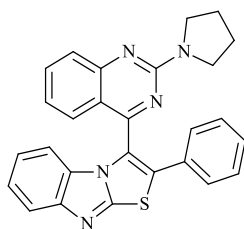


Yellow solid; mp, 180-182 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.40-7.58 (m, 8H, ArH), 7.04-7.11 (m, 2H, ArH), 6.93-6.98 (m, 1H, ArH), 3.80 (t, J = 5.25 Hz, 4H, 2NCH_2), 1.58-1.69 (m, 6H, 3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.8, 25.9, 44.8, 111.9, 117.1, 119.3, 120.3, 120.7, 121.9, 123.8, 126.1, 126.2, 128.8, 128.9, 130.0, 130.1, 130.2, 133.3, 133.9, 148.5, 154.0, 155.7, 158.2, 160.0; IR ν (KBr): 3056, 2948, 2846, 1611, 1557, 857, 778 cm^{-1} .

۲۰۶d: ۲-فنیل-۳-[(۱-پیرولیدین-۱-یل)کینازولین-۴-یل][۳,۱]تiazولو[۲,۳- a]بنزایمیدازول

نقطه‌ی ذوب: ۲۰۸-۲۰۹ °C

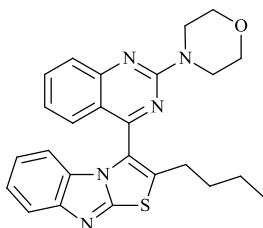
بهره‌ی واکنش: ۷۸٪



Yellow solid; mp, 208-209 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.34-7.58 (m, 8H, ArH), 7.07-7.09 (m, 2H, ArH), 6.90-6.95 (m, 1H, ArH), 3.61 (m, 4H, 2NCH_2), 2.01 (m, 4H, 2CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 25.5, 46.7, 111.9, 117.2, 119.3, 120.3, 120.7, 121.6, 123.7, 125.9, 126.4, 128.7, 128.8, 130.1, 130.2, 130.2, 133.1, 133.9, 148.5, 154.0, 155.8, 157.2, 160.1; IR ν (KBr): 3100, 2950, 2850, 1612, 1550, 854, 777 cm^{-1} .

۲۰۶e: ۲-بوتیل-۳-[-۲-(مورفولین-۴-یل)-کینازولین-۴-یل]-[۳,۱]تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازول

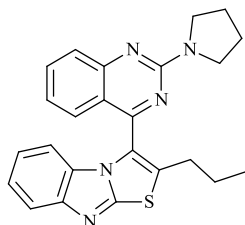
نقطه‌ی ذوب: ۱۹۷-۱۹۸ °C به‌ره‌ی واکنش: ۶۹٪



Yellow solid; mp, 197-198 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.76 (m, 3H, ArH), 7.45 (t, J = 7.65 Hz, 1H, ArH), 7.34 (t, J = 7.65 Hz, 1H, ArH), 7.24-7.29 (m, 1H, ArH), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 4H, 2OCH_2), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 4H, 2NCH_2), 3.16 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 1.84 (p, J = 7.8, Hz, 2H, CH_2), 1.39 (h, J = 7.8, 7.2 Hz, 2H, CH_2), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6, 22.3, 27.1, 29.9, 44.5, 66.9, 111.2, 117.2, 118.5, 119.5, 121.2, 123.1, 123.8, 126.4, 126.6, 130.0, 134.5, 134.7, 148.5, 153.8, 156.11, 158.4, 160.7; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2840, 1602, 1542, 1111, 832, 743 cm^{-1} .

۲۰۶f: ۲-پروپیل-۳-[-۲-(پیرولیدین-۴-یل)-کینازولین-۴-یل]-[۳,۱]تiazولو[a-۲,۳]بنزایمیدازول

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۶-۱۸۷ °C به‌ره‌ی واکنش: ۷۳٪

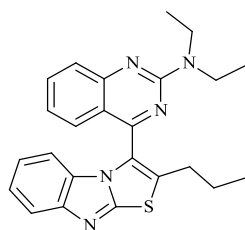


Yellow solid; mp, 186-187 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.75 (m, 3H, ArH), 7.44 (t of d, J = 8.25, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.30-7.35 (m, 1H, ArH), 7.16-7.21 (m, 1H, ArH), 3.74-3.78 (m, 4H, 2NCH₂), 3.16 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 2.05-2.09 (m, 4H, 2CH₂), 1.91 (m, 2H, CH₂), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 13.7, 21.3, 25.6, 29.2, 46.9, 111.1, 117.5, 118.1, 119.4, 121.1, 122.1, 123.7, 126.3, 126.4, 130.0, 134.2, 134.4, 148.5, 154.1, 156.2, 157.4, 160.4; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2850, 1611, 1555, 842, 780 cm^{-1} .

۲۰۶g: N,N -دی اتیل-۴-(۲-پروپیل [۳،۱] تiazولو [۲،۳] بنزایمیدازول-۳-یل) کینازولین-۲-آمین

بهره ی واکنش: ۵۵٪

نقطه ی ذوب: ۱۴۷-۱۴۸ °C

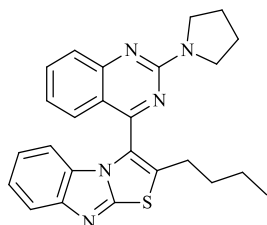


Yellow solid; mp, 147-148 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.66-7.67 (m, 2H, ArH), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.14-7.20 (m, 1H, ArH), 3.81 (q, J = 7.2, 4H, 2NCH₂), 3.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 1.82-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 6H, 2CH₃), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.3, 13.6, 21.2, 29.1, 41.9, 111.1, 117.9, 118.0, 119.4, 121.1, 122.0, 123.6, 126.3, 126.5, 130.1, 133.9, 134.0, 148.5, 154.3, 156.3, 158.1, 160.3; IR ν (KBr): 3056, 2950, 2840, 1600, 1554, 852, 775 cm^{-1} .

۲۰۶h: ۲-بوتیل-۳-(۲-(پیرولیدین-۴-یل) کینازولین-۴-یل) [۳،۱] تiazولو [۲،۳] بنزایمیدازول

بهره ی واکنش: ۸۸٪

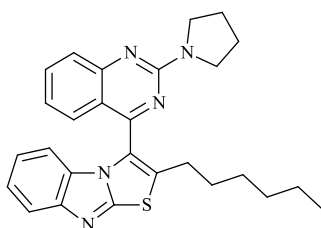
نقطه ی ذوب: ۱۶۶-۱۶۷ °C



Yellow solid; mp, 166-167 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.65-7.72 (m, 2H, ArH), 7.44 (t of d, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.30-7.35 (m, 1H, ArH), 7.16-7.21 (m, 1H, ArH), 3.74-3.78 (m, 4H, 2NCH₂), 3.18 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 2.03-2.09 (m, 4H, 2CH₂), 1.81-1.91 (m, 2H, CH₂), 1.41 (h, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 13.69, 22.4, 25.5, 27.1, 29.9, 46.9, 111.1, 117.4, 118.1, 119.4, 121.1, 122.1, 123.6, 126.3, 126.4, 130.0, 134.1, 134.6, 148.5, 154.1, 156.2, 157.4, 160.4; IR ν (KBr): 3056, 2952, 2849, 1609, 1550, 842, 781 cm⁻¹.

۲۰۶i: ۲-هگزیل-۳- (۲- (پیرولیدین-۴-یل) کینازولین-۴-یل) [۳,۱] تiazولو [۲,۳] بنزایمیدازول

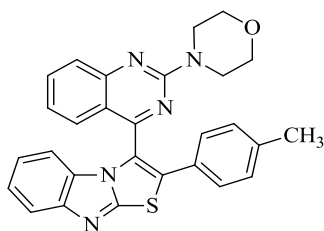
نقطه‌ی ذوب: ۱۸۷-۱۸۸ °C بهره‌ی واکنش: ۶۸٪



Yellow solid; mp, 187-188 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.70 (m, 2H, ArH), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.30-7.36 (m, 1H, ArH), 7.16-7.21 (m, 1H, ArH), 3.74-3.78 (m, 4H, 2NCH₂), 3.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.05-2.09 (m, 4H, 2CH₂), 1.84-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.25-1.39 (m, 2H, CH₂), 1.18-1.21 (m, 4H, 2CH₂), 0.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 13.9, 22.4, 25.5, 27.3, 27.8, 28.9, 31.3, 46.9, 111.1, 117.4, 118.1, 119.4, 121.1, 121.2, 123.6, 126.3, 126.5, 130.0, 134.2, 134.5, 148.4, 154.1, 156.3, 157.4, 160.4; IR ν (KBr): 3100, 2950, 2850, 1615, 1548, 844, 781 cm⁻¹.

۲۰۶j: ۲- (مورفولین-۴-یل) کینازولین-۴-یل- [۲- p-تولیل- [۳,۱] تiazولو [۲,۳] بنزایمیدازول

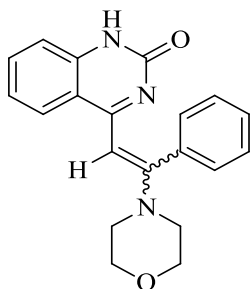
نقطه‌ی ذوب: ۱۸۲-۱۸۴ °C بهره‌ی واکنش: ۴۸٪



Yellow solid; mp, 182-184 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.58-7.60 (m, 2H, ArH), 7.42-7.44 (m, 2H, ArH), 7.35-7.41 (m, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.01-7.17 (m, 1H), 3.80-7.83 (m, 4H, 2OCH₂), 3.73-3.77 (m, 4H, 2NCH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 29.7, 44.3, 66.9, 112.0, 117.7, 119.2, 120.8, 122.6, 123.9, 125.7, 126.2, 126.4, 129.2, 129.6, 129.9, 130.2, 132.4, 133.9, 134.1, 140.4, 148.4, 153.7, 158.1, 160.4; IR ν (KBr): 3058, 2950, 2862, 1610, 1555, 1111, 863, 782 cm^{-1} .

۲۰۷: ۴-۲-(مورفولین-۴-یل)-۲-فنیل اتنیل [۴،۳-دی هیدرو کینازولین-۲-(H)-اون

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۳ °C بهره‌ی واکنش: ۷۰٪



Yellow solid; mp, 183 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 16.8 (s, 1H, NH), 8.00 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.50-7.52 (m, 3H, ArH), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 3.88-3.90 (m, 4H, 2OCH₂), 3.83-3.85 (m, 4H, 2NCH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 44.6, 66.5, 86.1, 115.3, 123.1, 123.6, 126.2, 126.9, 128.5, 131.2, 134.1, 139.3, 149.5, 149.7, 156.2, 186.6; IR ν (KBr): 3056, 2960, 2840, 1580, 1350, 1110, 752 cm^{-1} .

۳-۶- تهیه‌ی پیریدو[۱،۲-*a*]کینوکسالی‌ها

۳-۶-۱- تهیه‌ی *H*-۱۰-پیریدو[۱،۲-*a*]کینوکسالی‌ن-۱۰-اون‌های ۹،۸،۶-سه استخلافی به روش تک ظرفی

مخلوطی از ۳-کلروکینوکسالی‌ن-۲-آمین (۱ mmol)، آلکین‌های انتهایی (۱/۲ mmol) و $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (۰/۰۵ mmol، ۰/۰۳۶ g) در حلال DMF در دمای محیط زیر جو آرگون به مدت دو ساعت به هم‌زده شد و واکنش با TLC چک شد. سپس ترکیب ۳،۱-دی‌کربونیل (۱/۵ mmol) و باز KH (۳ mmol) به آن افزوده شده و مخلوط واکنش در دمای 80°C به مدت ۵ ساعت دیگر به هم‌زده شد. بعد از اتمام واکنش (TLC) و حذف حلال، رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شسته شده و خشک شد. فرآورده‌ی خالص به وسیله‌ی کروماتوگرافی ستونی (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده *n*-هگزان/اتیل‌استات (۹۴:۶) به‌دست آمد.

۳-۶-۲- تهیه‌ی *H*-۱۰-پیریدو[۱،۲-*a*]کینوکسالی‌ن-۱۰-اون‌های ۹،۸،۶-سه استخلافی به روش مرحله‌ای

۳-۶-۲-۱- سنتز ۳-آلکینیل کینوکسالی‌ن-۲-آمین

مخلوطی از ۳-کلروکینوکسالی‌ن-۲-آمین (۱ mmol)، آلکین‌های انتهایی (۱/۲ mmol) و $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (۰/۰۵ mmol، ۰/۰۳۶ g) در حلال DMF در دمای محیط تحت جو آرگون به مدت دو ساعت به هم‌زده شد و پیشرفت واکنش با TLC چک شد. بعد از اتمام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شستشو داده شده و خشک شد. فرآورده‌ی خالص به‌وسیله‌ی کروماتوگرافی ستونی (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده *n*-هگزان/اتیل‌استات (۹۴:۶) به‌دست آمد.

۳-۶-۲-۲- تهیه‌ی ۹،۸،۶-سه استخلافی *H*-۱۰-پیریدو[۱،۲-*a*]کینوکسالی‌ن-۱۰-اون

به مخلوط ۳-آلکینیل کینوکسالی‌ن-۲-آمین (۱ mmol) در حلال DMF ترکیب ۳،۱-دی‌کربونیل (۱/۵ mmol) و باز KH (۳ mmol) در حلال DMF اضافه شد. مخلوط واکنش در دمای 80°C به مدت

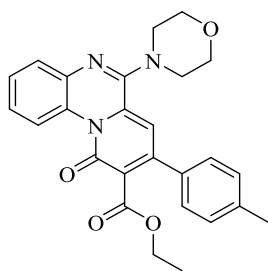
۵ ساعت به هم زده شد و پیشرفت واکنش با TLC چک شد. بعد از اتمام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شستشو داده شد و خشک شد. فرآورده‌ی خالص به وسیله‌ی کروماتوگرافی ستونی (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده *n*-هگزان/اتیل استات (۹۴:۶) به دست آمد.

۲۱۰a: اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-*p*-تولیل-*H*-۱۰-پیریدو[۲,۱-*a*]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۸۶٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۰۳-۲۰۴ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۷۵٪



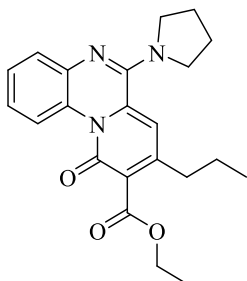
Yellow powder: mp, 203-204 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.53 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz 1H, CH of quinoxaline), 7.41-7.46 (m, 3H, ArH and CH of quinoxaline), 7.32 (d, *J* = 7.8, 2H, ArH), 7.14 (s, 1H, CH of pyridine), 4.30 (q, *J* = 7.2, 2H, OCH₂), 3.93 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, 2OCH₂), 3.46 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, 2NCH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.9, 21.3, 50.7, 61.7, 66.5, 106.5, 120.3, 124.5, 126.7, 127.1, 127.6, 127.8, 127.9, 129.6, 133.9, 136.1, 139.8, 147.7, 156.0, 160.8, 166.4; IR ν (KBr): 3056, 2912, 2864, 1728, 1644, 1107, 1459, 755 cm⁻¹.

۲۱۰b: اتیل-۱۰-اکسو-۸-پروپیل-۶-(پیرولیدین-۱-یل)-*H*-۱۰-پیریدو[۲,۱-*a*]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۷۳٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۱-۱۱۲ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۶۲٪

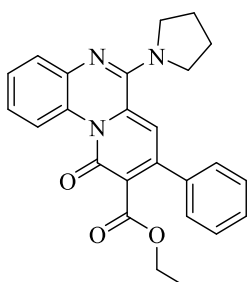


Yellow powder: mp, 111-112 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.66 (dd, $J = 8.7, 6.9$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.58 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.42 (dt, $J = 7.05, 1.5$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.24 (m, 1H CH of quinoxaline), 6.87 (s, 1H, CH of pyridine), 4.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, 2NCH_2), 2.62 m, 2H, CH_2), 1.99-2.04 (m, 4H, 2CH_2), 1.72 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.9, 14.2, 23.0, 25.7, 35.4, 51.2, 61.6, 107.1, 119.9, 124.0, 125.3, 126.3, 126.5, 127.5, 129.9, 136.6, 149.3, 153.2, 160.3, 166.4; IR ν (KBr): 3056, 2960, 2880, 1731, 1648, 1609, 1526, 748 cm^{-1} .

۲۱۰c: اتیل-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۶-(پیرولیدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۱,۲-a]کینوکسالیین-۹-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: ۱۷۰-۱۷۲ °C بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۸۰٪

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۷۰٪



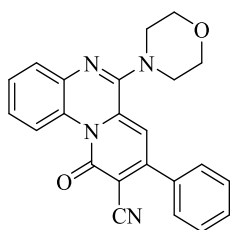
Yellow powder: mp, 170-172 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.43-7.56 (m, 6H, ArH), 7.25-7.30 (m, 1H, CH of quinoxaline and CH of quinoxaline), 7.07 (s, 1H, CH of pyridine), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H, 2NCH_2), 2.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H, 2CH_2), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 25.8, 51.2, 61.6, 101.1, 120.0, 124.1, 126.4, 127.7, 127.8, 128.8, 129.4, 130.0, 137.1, 137.3, 147.3, 153.2, 160.4, 166.3; IR ν (KBr): 3056, 2910, 2866, 1728, 1644, 1502, 755 cm^{-1} .

۲۱۰d: ۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۶H-پیریدو[۱,۲-a]کینوکسالیین-۹-کربونیتریل

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۷۲٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۲۳-۲۲۴ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۶۵٪



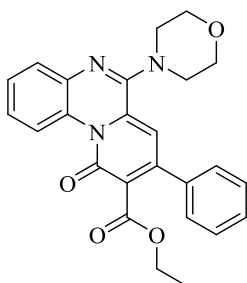
Orange powder: mp, 223-224 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.28-7.80 (m, 3H, ArH and CH of quinoxaline), 7.57-7.62 (m, 4H, ArH and CH of quinoxaline), 7.50 (dt, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.20 (s, 1H, CH of pyridine), 3.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.46 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, 2NCH₂); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 5.83, 66.4, 102.1, 105.7, 115.7, 120.2, 126.2, 127.5, 128.2, 128.2, 128.6, 129.3, 131.0, 131.8, 135.2, 136.5, 155.5, 156.0, 161.6; IR *v* (KBr): 3100, 2912, 2832, 2208, 1660, 1571, 1456, 1110, 761 cm⁻¹.

۲۱۰e: اتیل-۶-مورفولینو-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۱۰H-پیریدو[۲,۱-a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۸۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۳-۱۸۴ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۶۶٪



Yellow powder: mp, 183-184 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.49-7.55 (m, 6H, ArH and CH of quinoxaline), 7.40-7.46 (m, 1H, CH of quinoxaline), 7.14 (s, 1H, CH of pyridine), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.92 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H, 2OCH₂), 3.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2NCH₂), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 50.7, 61.7, 66.5, 106.4, 120.3, 124.7, 126.8, 127.1, 127.7, 127.9, 127.9, 128.9, 129.5, 129.7, 136.1, 136.9, 147.8, 156.0, 160.7, 166.1; IR *v* (KBr): 3056,

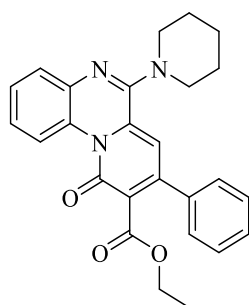
2912, 2866, 1728, 1644, 1110, 1501, 758 cm^{-1} .

۲۱۰f: اتیل-۱۰-اکسو-۸-فنیل-۶-(پی پیریدین-۱-ایل)- H -۱۰-پیریدو[a -۲,۱]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۸۴٪

نقطه‌ی ذوب: $129-130^{\circ}\text{C}$

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۷۲٪



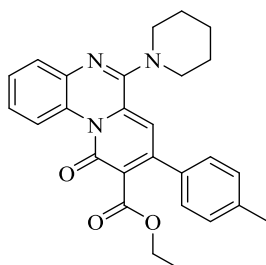
Yellow powder: mp, $129-130^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.81 (dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H, 1H, CH of quinoxaline), 7.74 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, 1H, CH of quinoxaline), 7.48-7.57 (m, 6H, ArH and 1H, CH of quinoxaline), 7.37-7.42 (m, 1H, 1H, CH of quinoxaline), 6.717 (s, 1H, CH of pyridine), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.73 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H, 2NCH_2), 1.73-1.81 (m, 6H, 3CH_2), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 24.5, 25.7, 51.6, 61.7, 106.7, 120.2, 124.4, 126.2, 126.9, 127.5, 127.7, 127.8, 128.8, 129.4, 130.2, 136.3, 137.1, 147.8, 156.8, 160.8, 166.3; IR ν (KBr): 3056, 2960, 2848, 1730, 1646, 1450, 754 cm^{-1} .

۲۱۰g: اتیل-۱۰-اکسو-۶-(پی پیریدین-۱-ایل)- p -۸-تولیل- H -۱۰-پیریدو[a -۲,۱]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۸۲٪

نقطه‌ی ذوب: $157-158^{\circ}\text{C}$

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۶۷٪



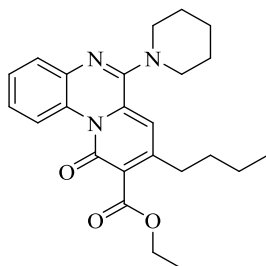
Yellow powder: mp, 157-158 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.70 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.44-7.52 (m, 3H, ArH and CH of quinoxaline), 7.37-7.42 (m, 1H, CH of quinoxaline), 7.30-7.32 (m, 2H, ArH), 7.17 (s, 1H, CH of pyridine), 4.31 (q, J = 7.2, Hz, 2H, OCH_2), 3.40 (t, J = 3.9 Hz, 4H, 2NCH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 1.68-1.80 (m, 6H, 3CH_2), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.9, 21.3, 24.5, 25.7, 51.5, 61.6, 106.6, 120.2, 124.0, 126.1, 127.0, 127.6, 127.6, 127.7, 129.6, 130.1, 134.1, 136.5, 139.7, 147.8, 157.0, 160.9, 166.6; IR ν (KBr): 3056, 2962, 2866, 1733, 1646, 1450, 754 cm^{-1} .

۲۱۰h: اتیل-۸-بوتیل-۱۰-اکسو-۶-(پی پیریدین-۱-ایل)-۱۰H-پیریدو[۱,۲-a]کینوکسالین-۹-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۷۹٪

نقطه‌ی ذوب: ۸۸-۹۰ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۶۴٪



Yellow powder: mp, 88-90 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.45 (m, 1H, CH of quinoxaline), 7.31-7.37 (m, 1H, CH of quinoxaline), 6.94 (s, 1H, CH of pyridine), 4.48 (q, J = 7.2, Hz, 2H, OCH_2), 3.33 (t, J = 4.2 Hz, 4H, 2NCH_2), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 1.79-1.81 (m, 4H, 2CH_2), 1.62-1.75 (m, 4H, 2CH_2), 1.40-1.47 (m, 5H, CH_2 , CH_3), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 14.2, 22.4, 24.6, 25.7, 31.7, 33.1, 51.5, 61.6, 106.5, 120.1, 125.3, 126.0, 127.0, 127.4, 127.5, 130.1, 136.4, 150.2, 156.9, 160.7, 166.5; IR ν (KBr): 3056,

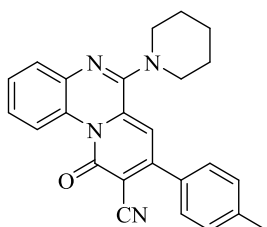
2966, 2884, 1732, 1648, 1610, 1458, 747 cm^{-1} .

۲۱۰i: ۱۰-اکسو-۶-(پی‌پیریدین-۱-یل)-۸-p-تولیل-۱۰H-پیریدو[۲,۱-a]کینوکسالین-۹-کربونیتریل

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۶۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۹۹-۲۰۰ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۴۲٪



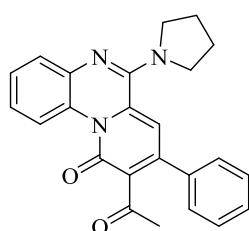
Yellow powder: mp, 199-200 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.75 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.68 (d, 2H, $J = 8.1$, ArH), 7.53-7.59 (m, 1H, CH of quinoxaline), 7.43-7.49 (m, 1H, CH of quinoxaline), 7.41 (d, 2H, $J = 7.8$, ArH), 7.21 (s, 1H, CH of pyridine), 3.42 (t, $J = 3.9$ Hz, 4H, 2NCH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.75-1.83 (m, 6H, 3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 24.4, 25.7, 51.6, 105.9, 120.1, 126.1, 126.8, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 129.5, 129.9, 132.2, 132.5, 136.8, 141.5, 155.9, 156.5, 161.9; IR ν (KBr): 3056, 2960, 2848, 2208, 1737, 1660, 1446, 1241, 768 cm^{-1} .

۲۱۰j: ۹-استیل-۸-فنیل-۶-(پیرولیدین-۱-یل)-۱۰H-پیریدو[۲,۱-a]کینوکسالین-۱۰-ون

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۶۶٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۶۱-۱۶۲ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۵۳٪



Yellow powder: mp, 161-162 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.66 (dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.42-7.51 (m, 6H, ArH and CH of quinoxaline), 7.25-7.31 (m, 1H, CH of quinoxaline), 7.06 (s, 1H, CH of pyridine), 3.79 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, 2NCH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.00-

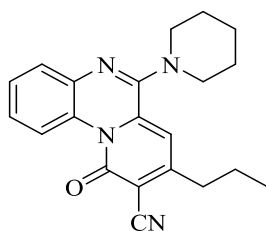
2.04 (m, 4H, 2CH₂); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 31.5, 51.3, 107.8, 119.8, 124.0, 126.3, 126.5, 127.8, 128.1, 128.9, 129.3, 129.7, 130.8, 137.0, 137.3, 146.7, 153.2, 160.7, 202.3; IR ν (KBr): 3056, 2928, 2848, 1699, 1632, 1536, 1452, 860, 750 cm⁻¹.

۲۱۰k: ۱۰-اکسو-۶-(پی‌پیریدین-۱-یل)-۸-پروپیل-۱۰H-پیریدو[۱,۲-a]کینوکسالین-۹-کربونیتریل

بهره‌ی واکنش تک ظرفی مرحله‌ای: ۶۱٪

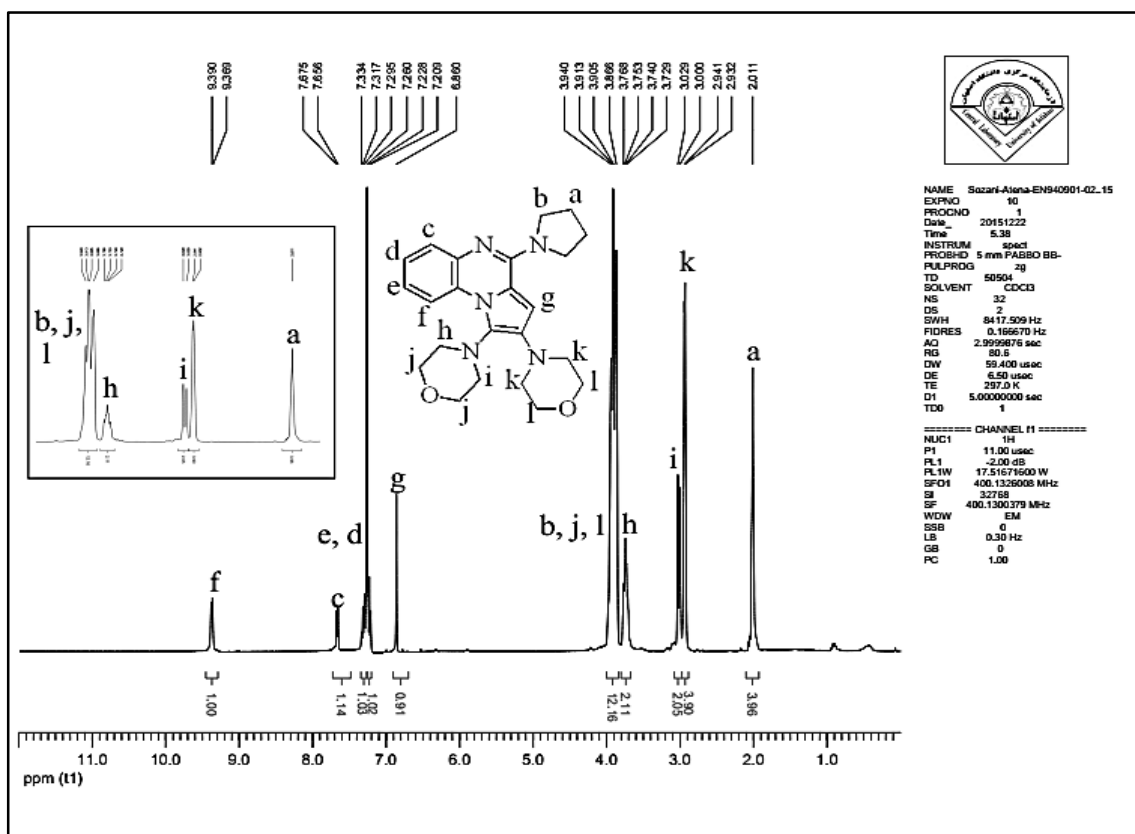
نقطه‌ی ذوب: ۱۰۹-۱۱۰ °C

بهره‌ی واکنش مرحله‌ای: ۵۰٪

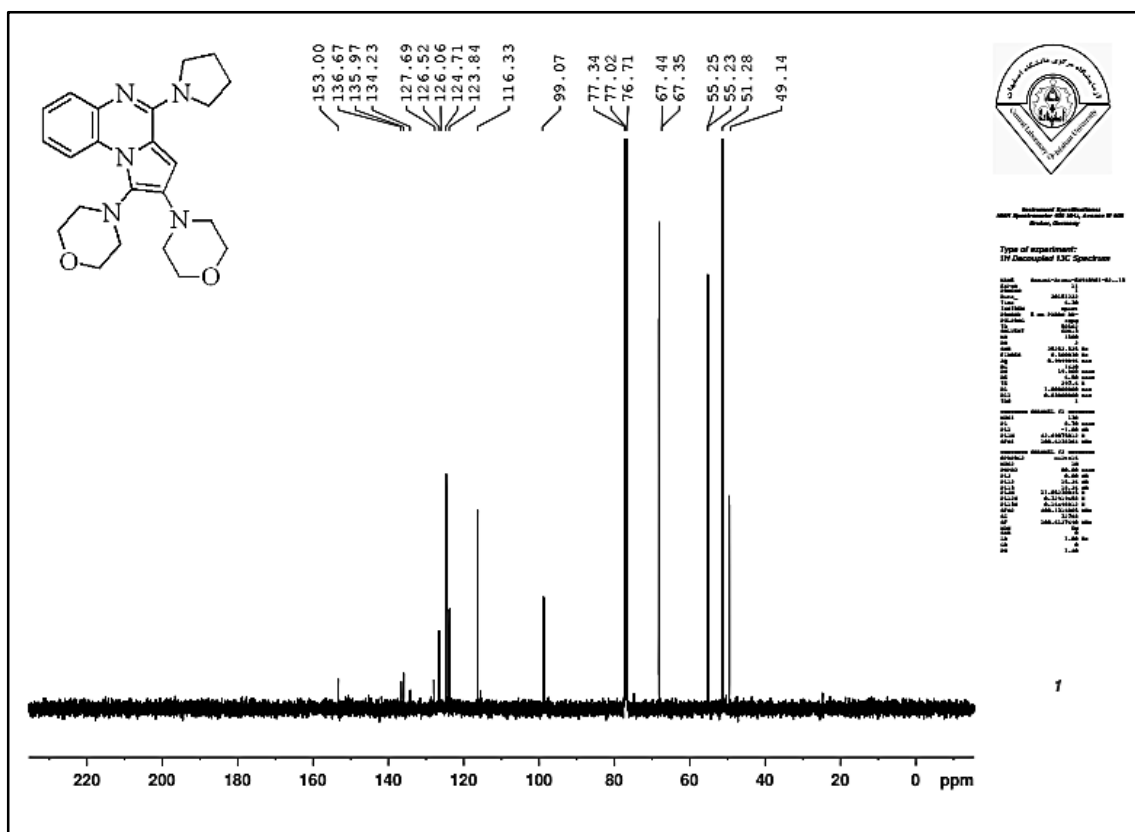


Yellow powder mp, 109-110 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.70 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.52 (dt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H, CH of quinoxaline), 7.38-7.44 (m, 1H, CH of quinoxaline), 6.98 (s, 1H, CH of pyridine), 3.35 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, 2NCH₂), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.74-1.86 (m, 5H, 4CH₂), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.7, 22.6, 24.4, 25.6, 36.7, 51.6, 104.0, 105.8, 115.1, 120.1, 126.2, 126.7, 127.8, 128.2, 132.2, 136.7, 156.3, 159.9, 161.3; IR ν (KBr): 3052, 2944, 2832, 1108, 1654, 1555, 1446, 1113, 761 cm⁻¹.

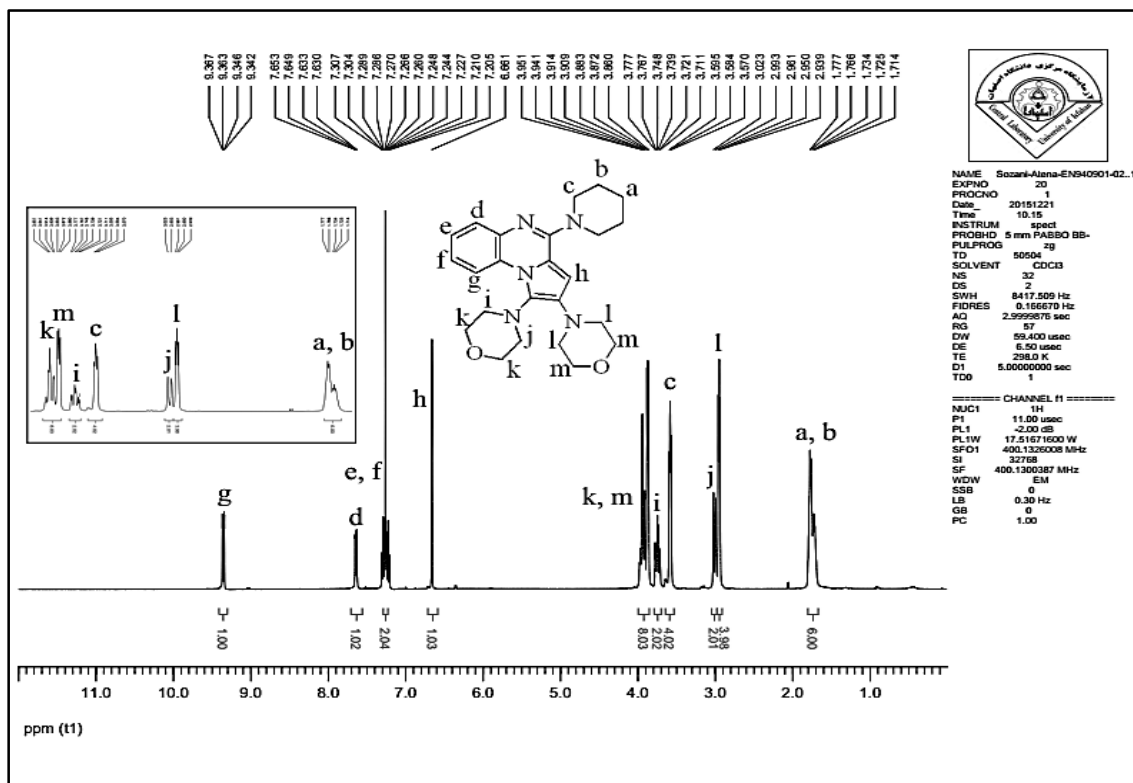
پیوست‌ها



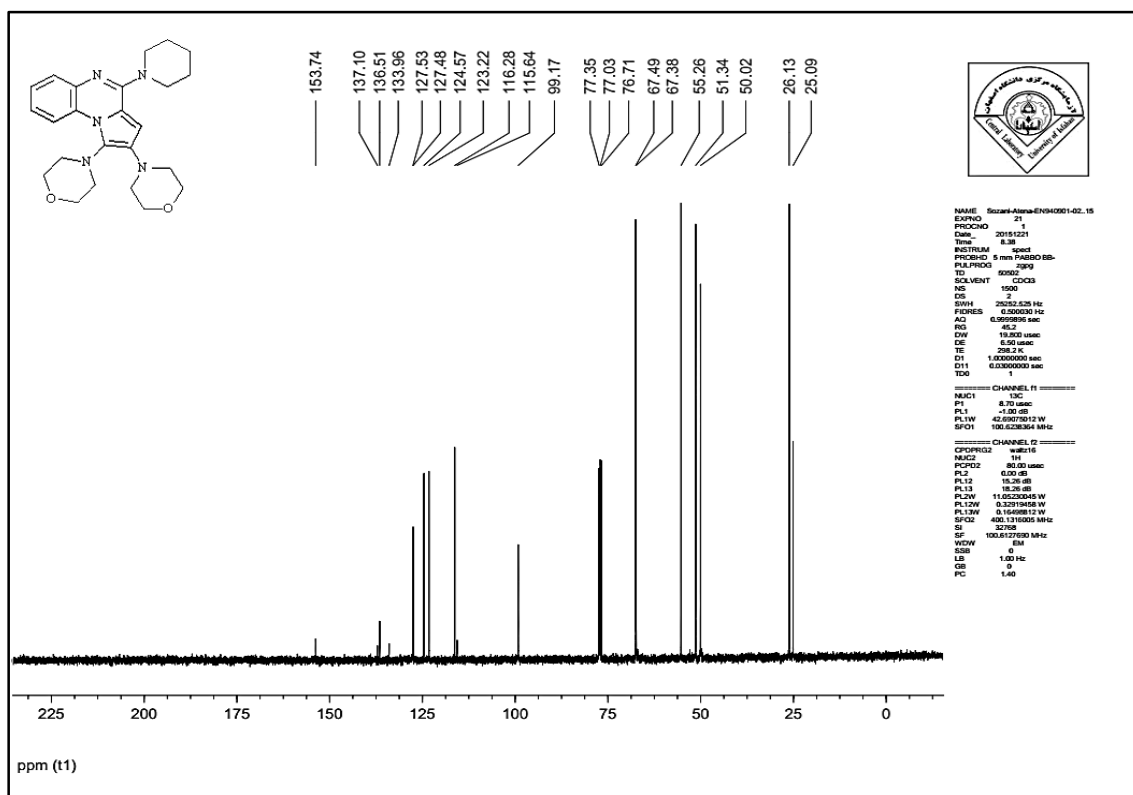
طیف شماره ۱: طیف ¹H NMR ترکیب شماره ۱۹۸a در CDCl₃



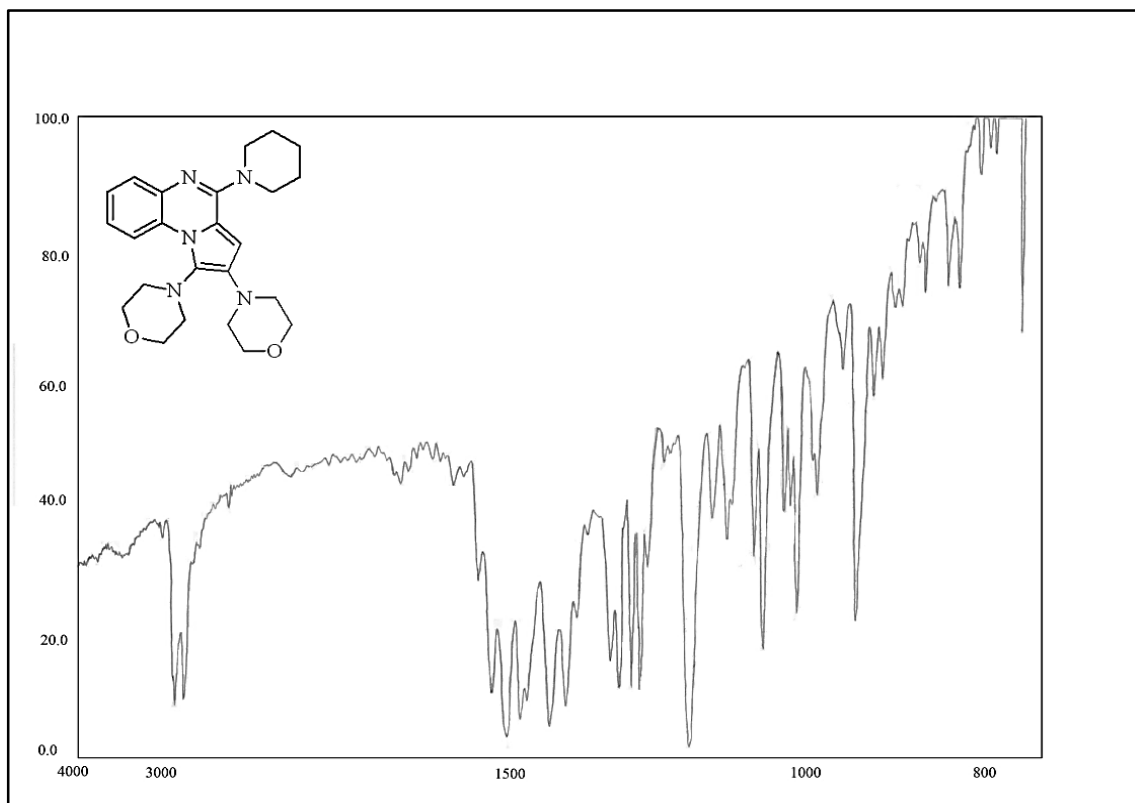
طیف شماره ۲: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره ۱۹۸a در CDCl₃



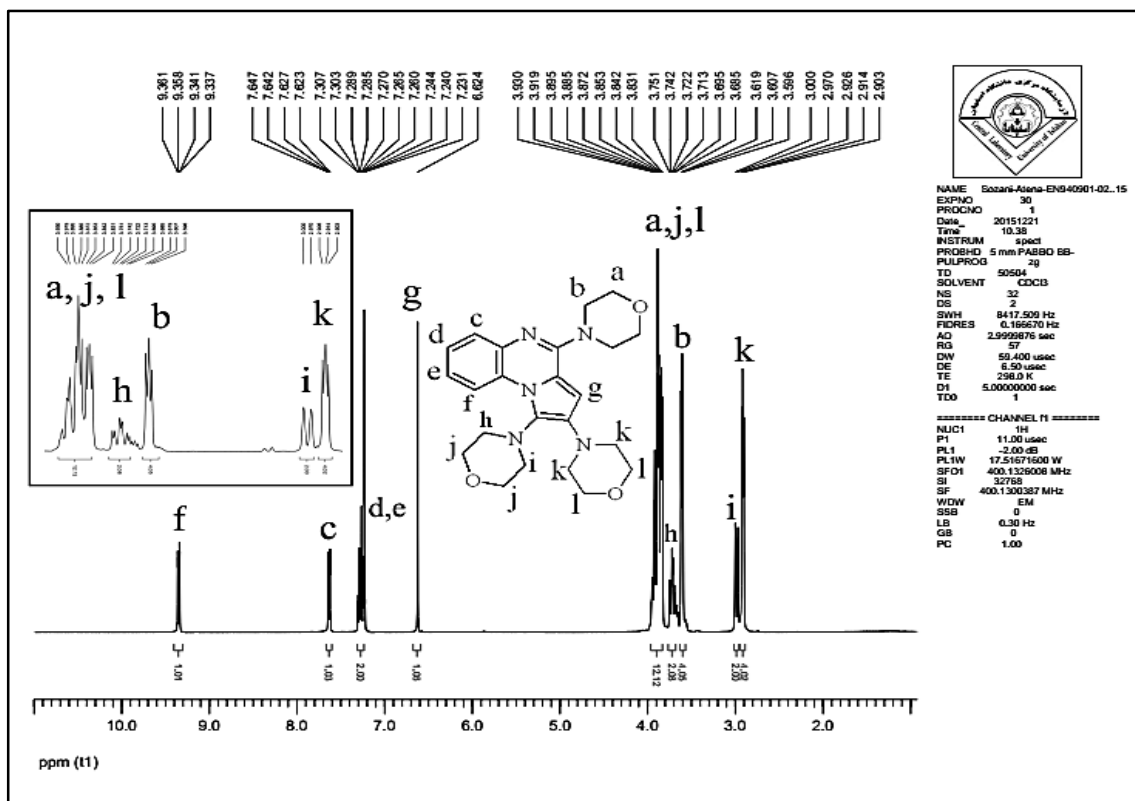
طیف شماری ۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماری ۱۹۸b در CDCl₃



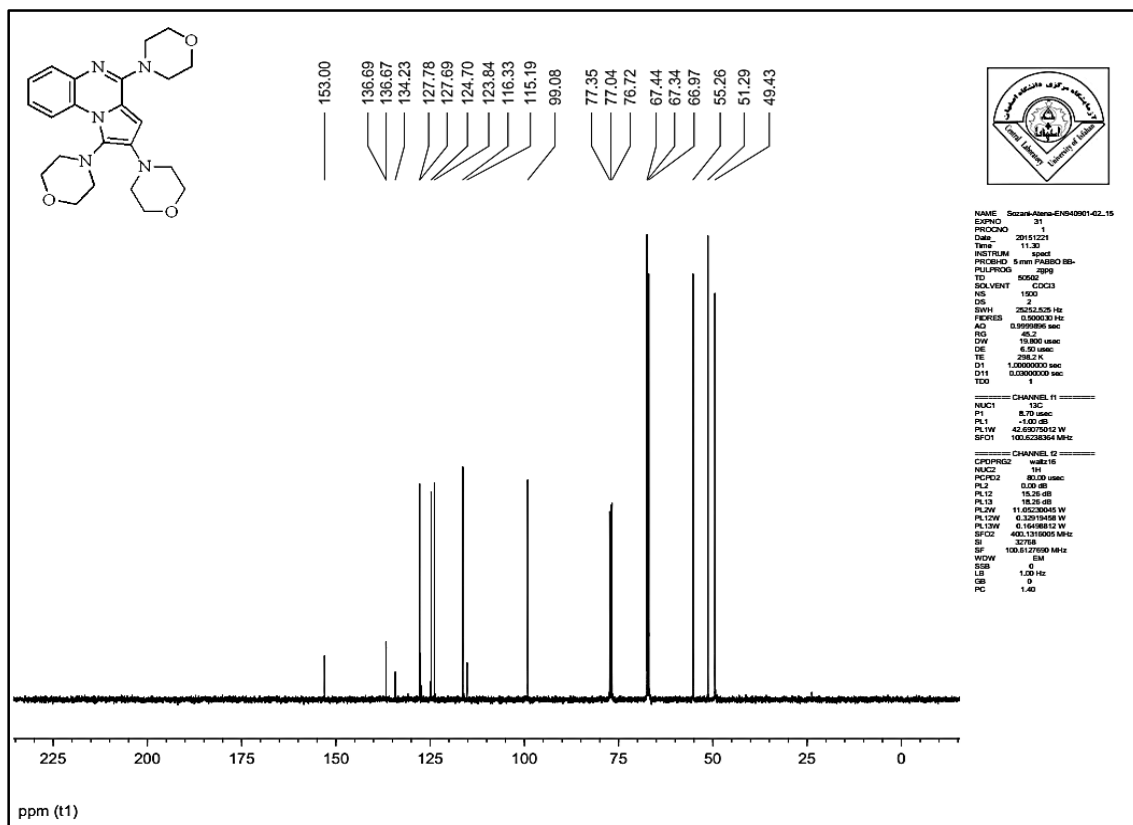
طیف شماری ۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماری ۱۹۸b در CDCl₃



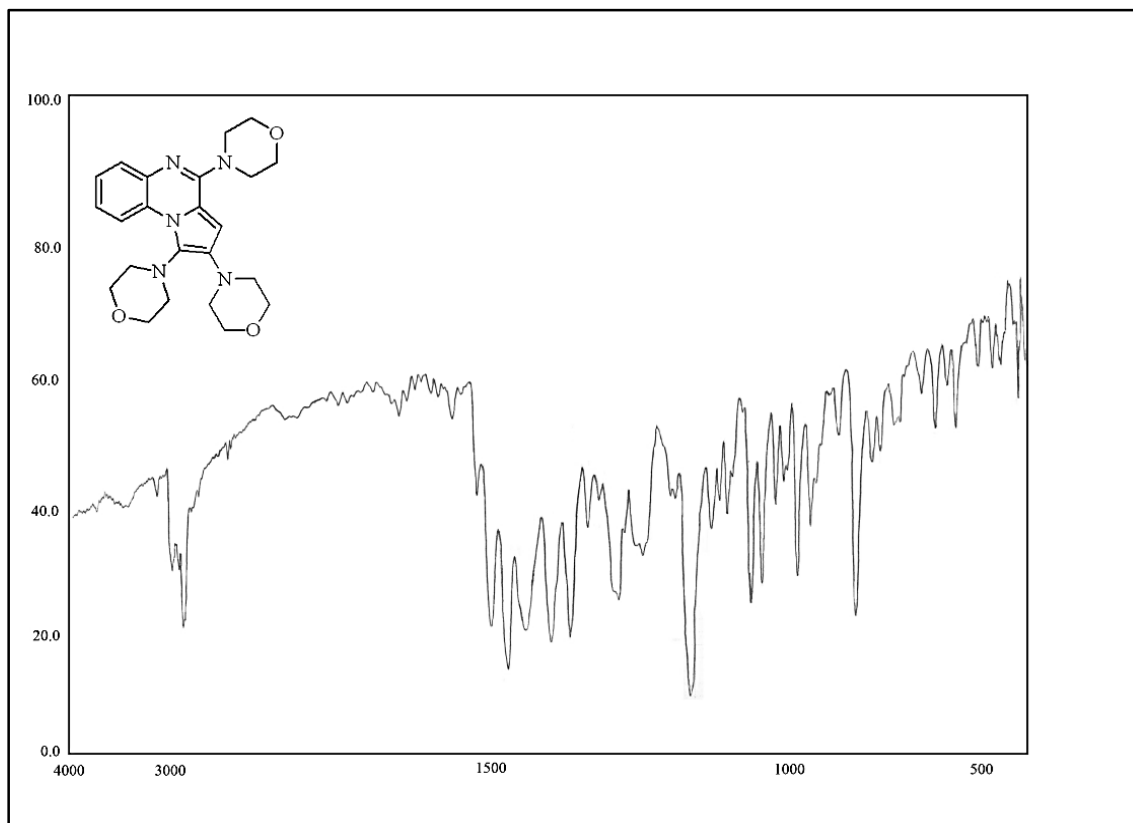
طیف شماره ۵: طیف IR ترکیب شماره ۱۹۸b



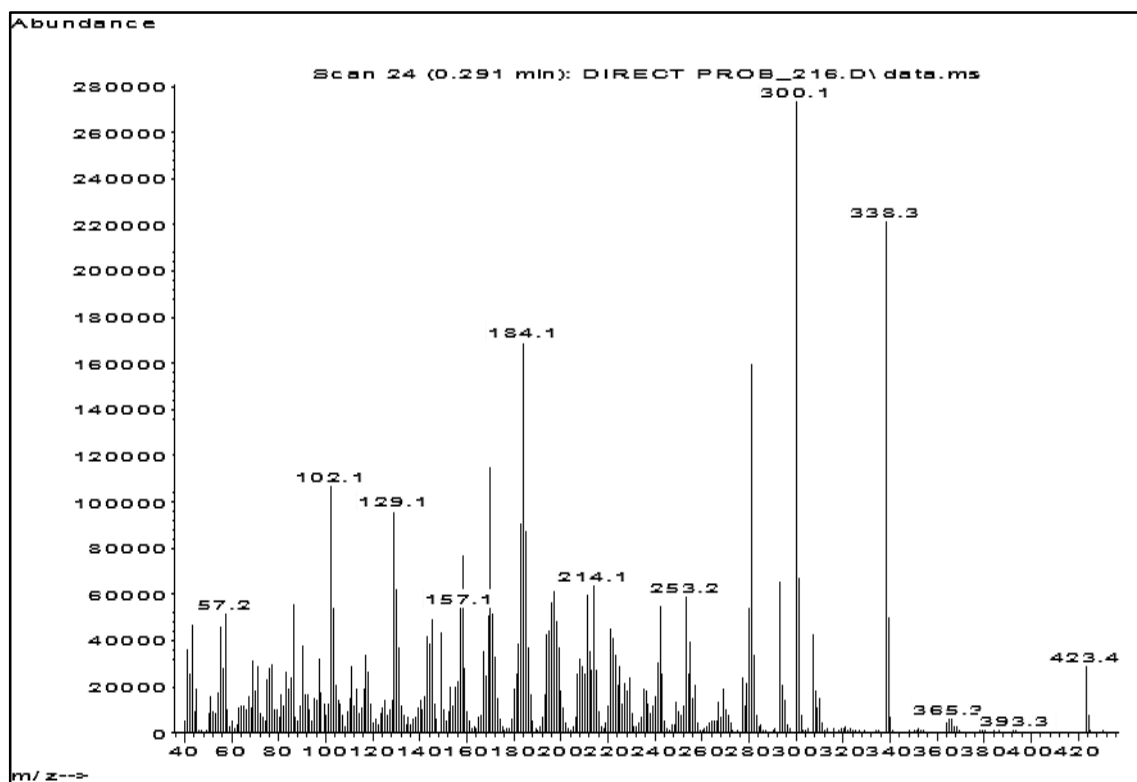
طیف شماره ۶: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۱۹۸c در CDCl_3



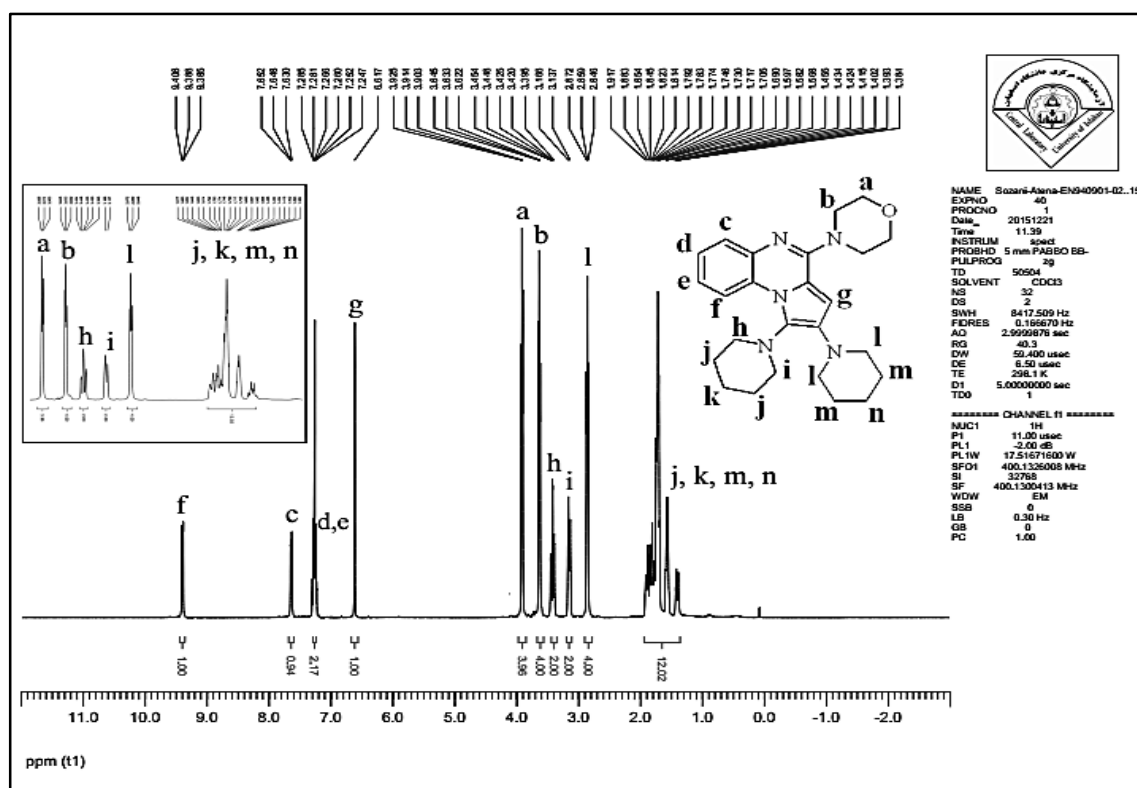
طیف شماره‌ی ۷: طیف ¹³CNMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸c در CDCl₃



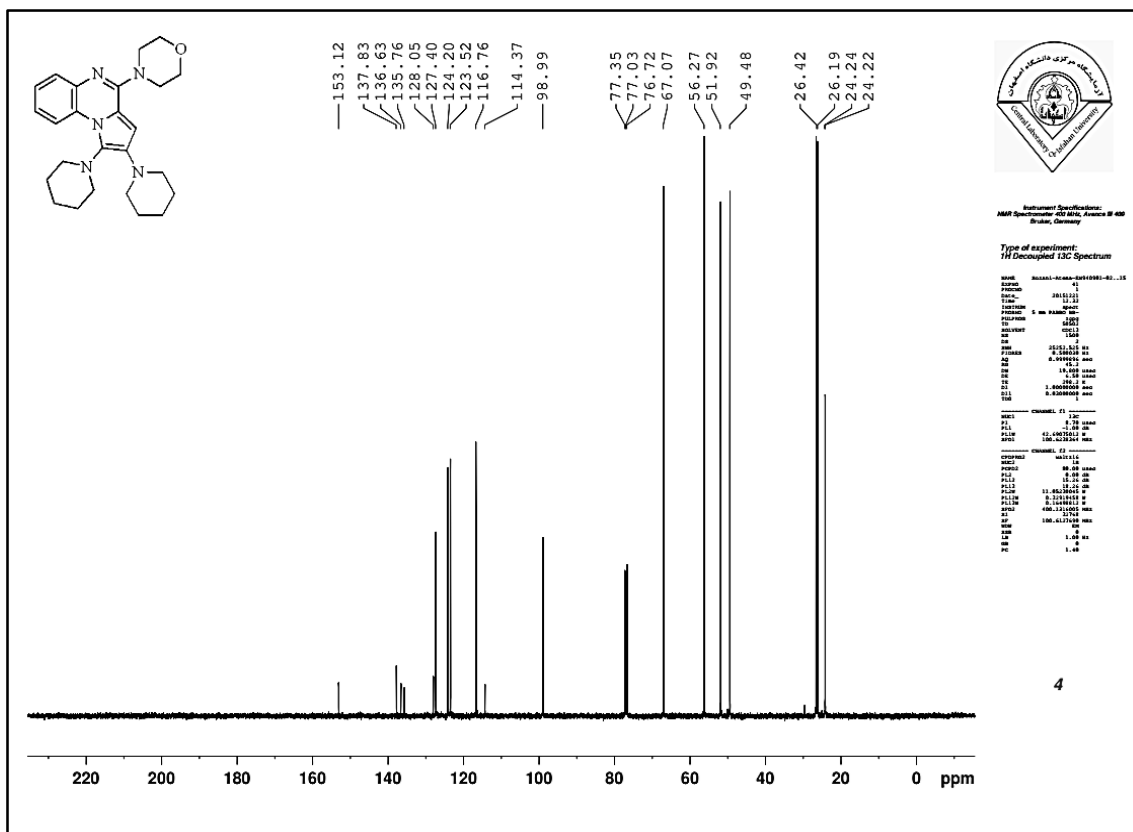
طیف شماره‌ی ۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸c



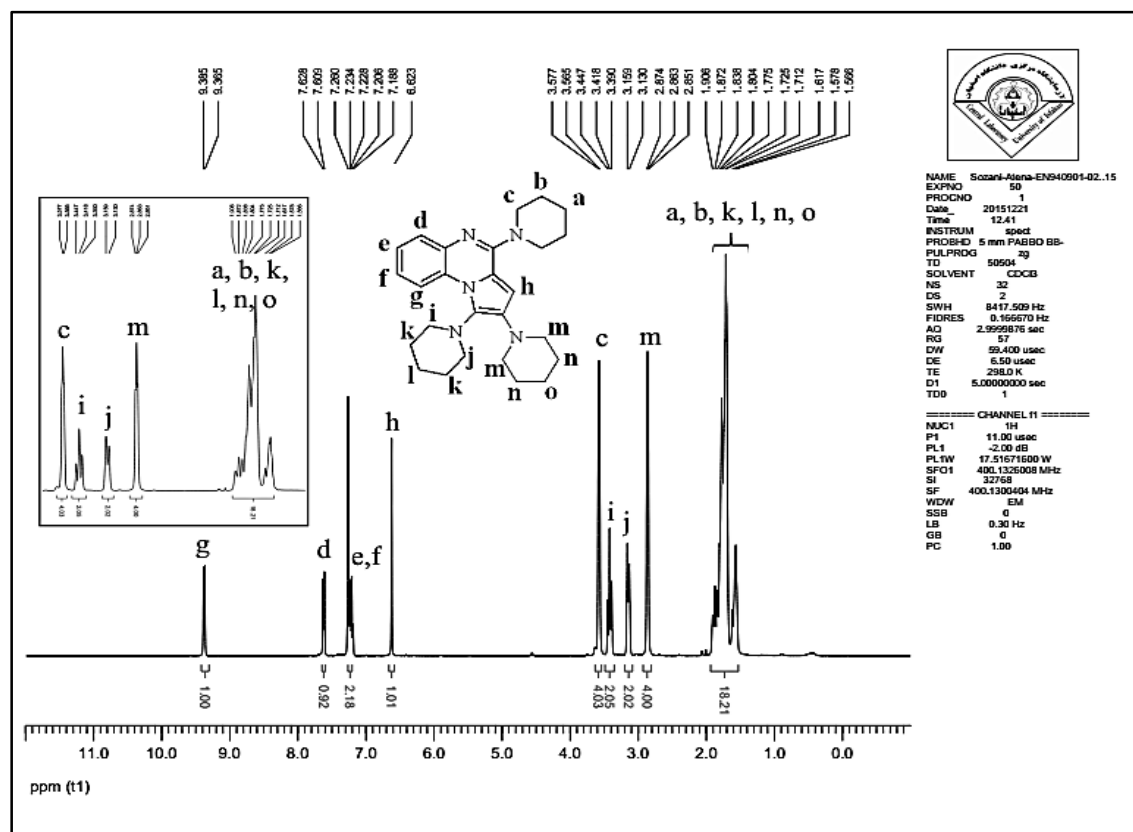
طیف شماره‌ی ۹: طیف جرمی ترکیب شماره‌ی ۱۹۸c



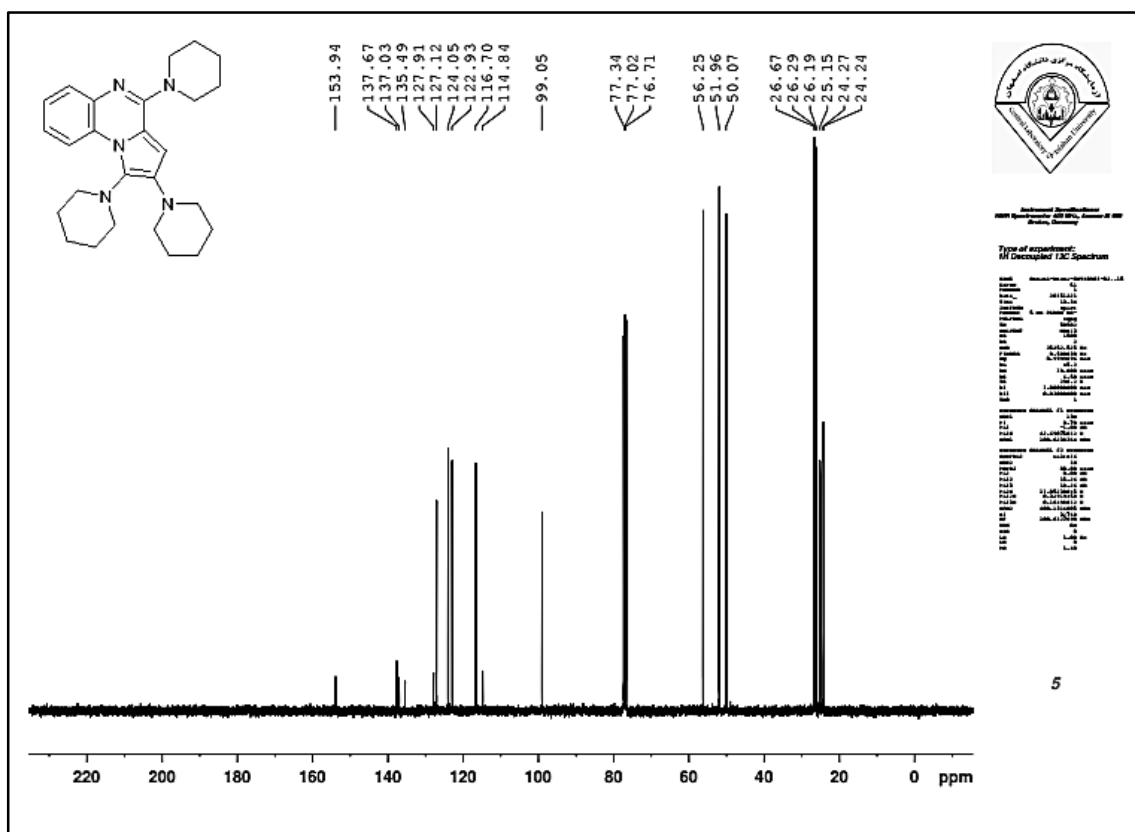
طیف شماره‌ی ۱۰: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸d در CDCl_3



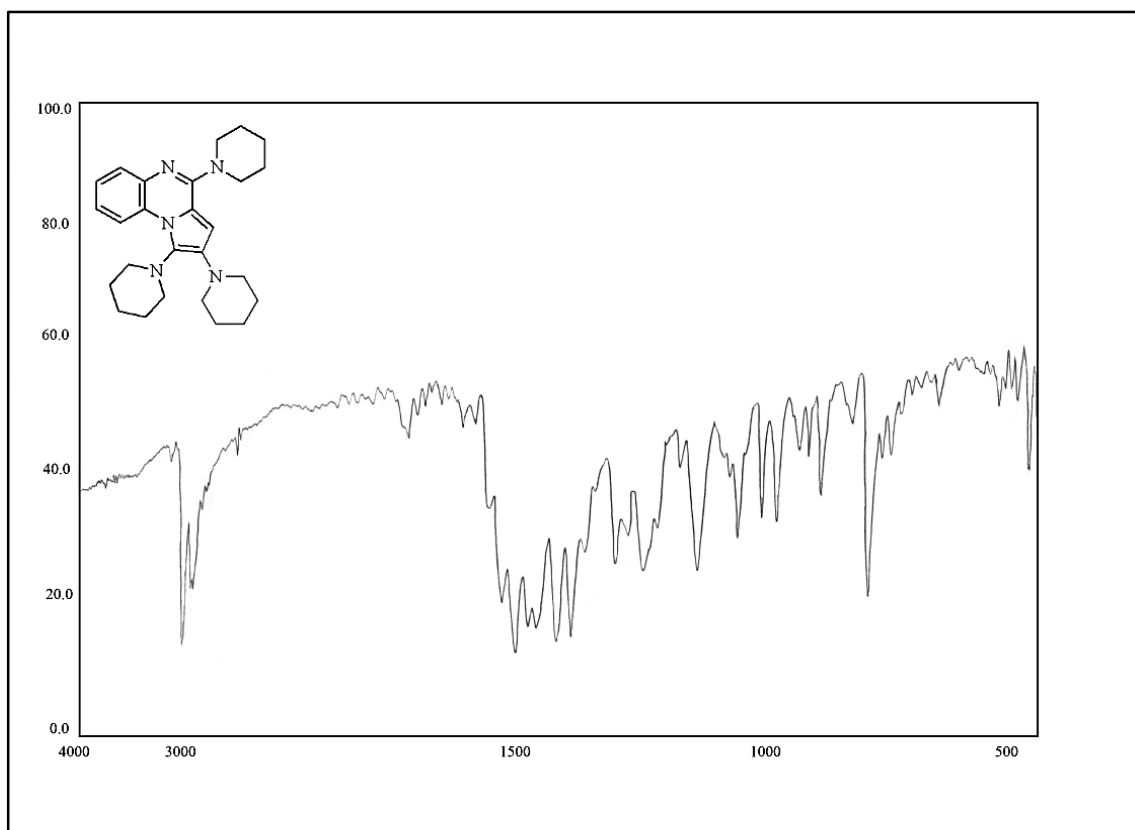
طیف شماره‌ی ۱۱: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸d در CDCl_3



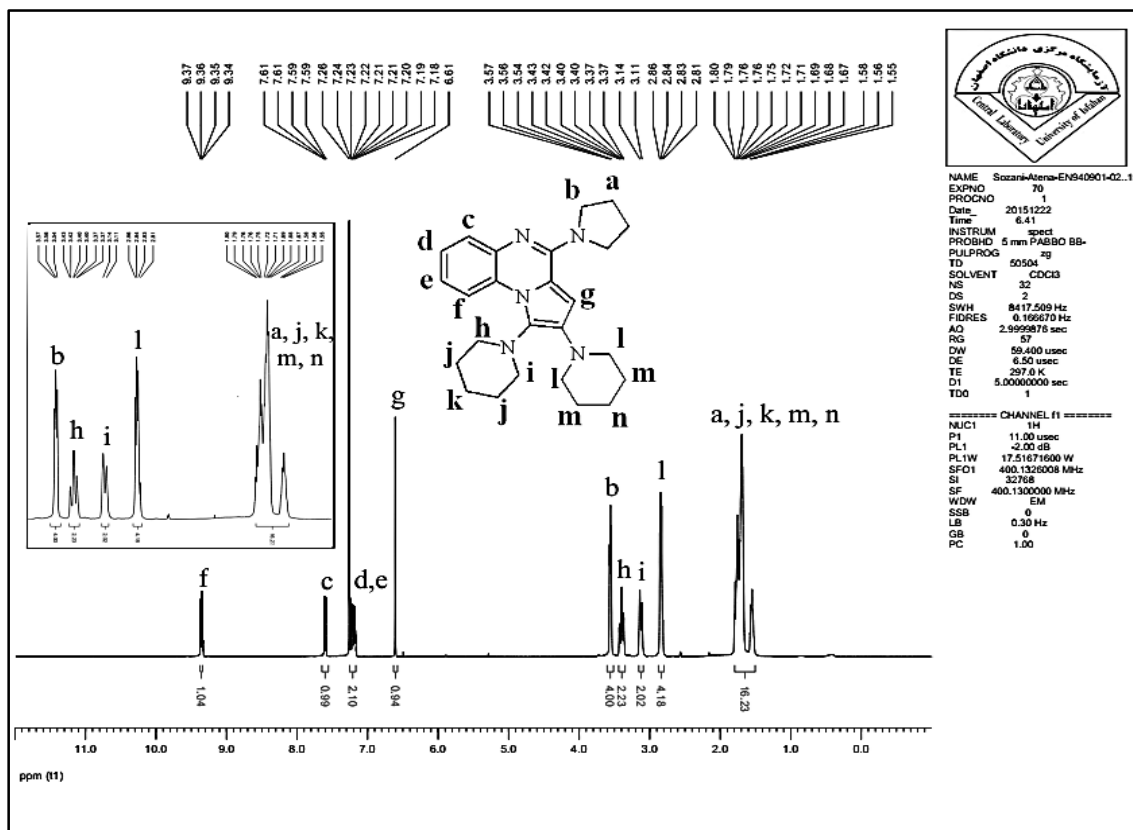
طیف شماره‌ی ۱۲: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸e در CDCl_3



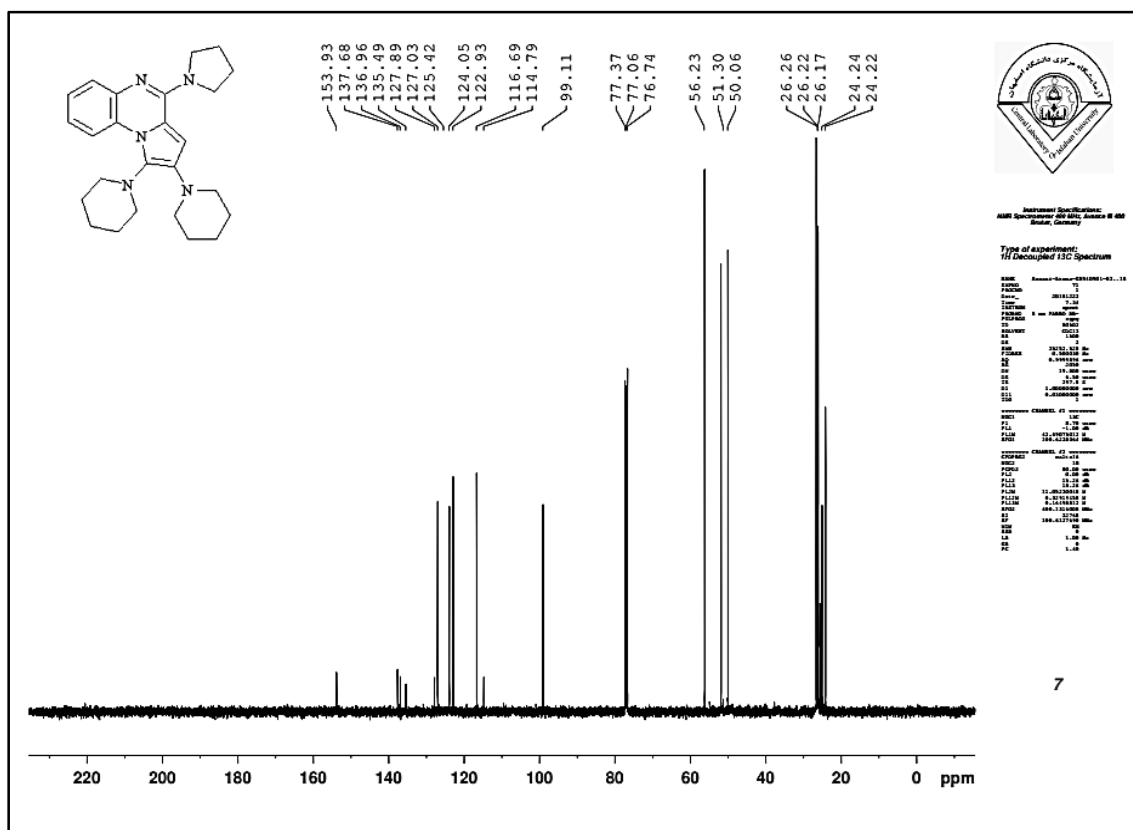
طیف شماره‌ی ۱۳: طیف ¹³CNMR ترکیب شماره‌ی ۱۹le در CDCl₃



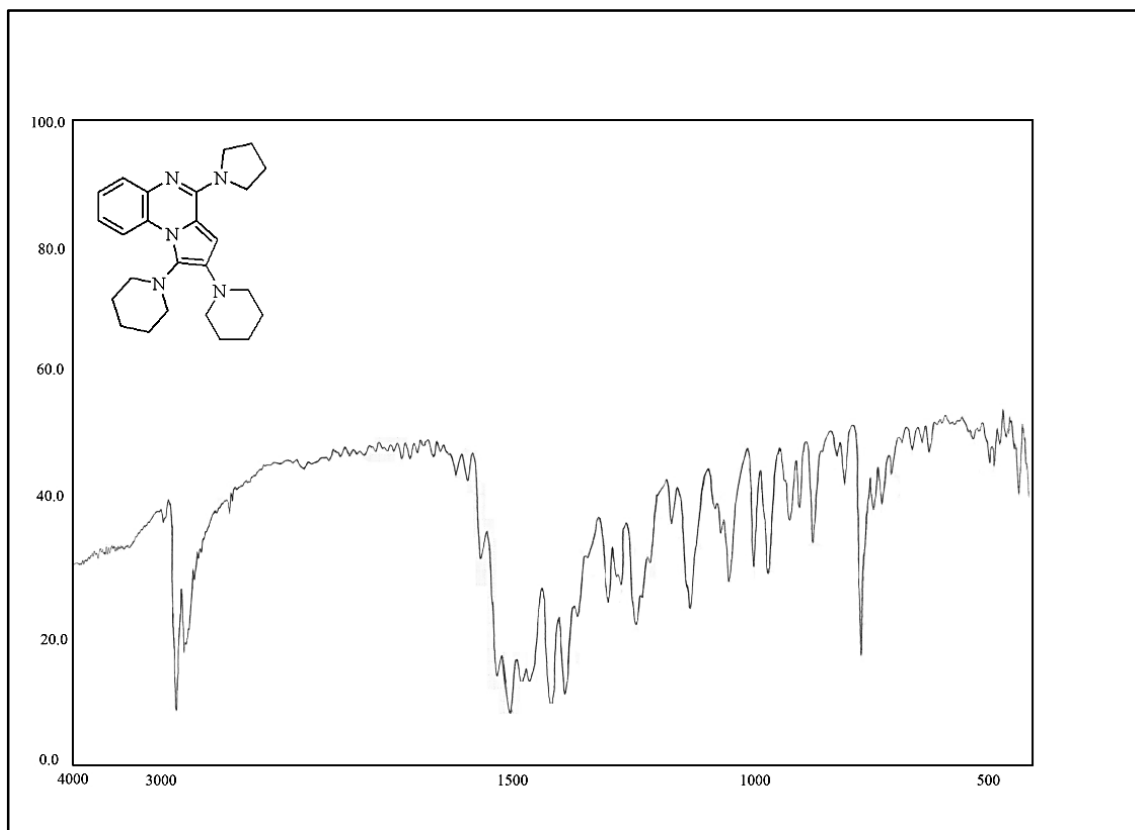
طیف شماره‌ی ۱۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۱۹le



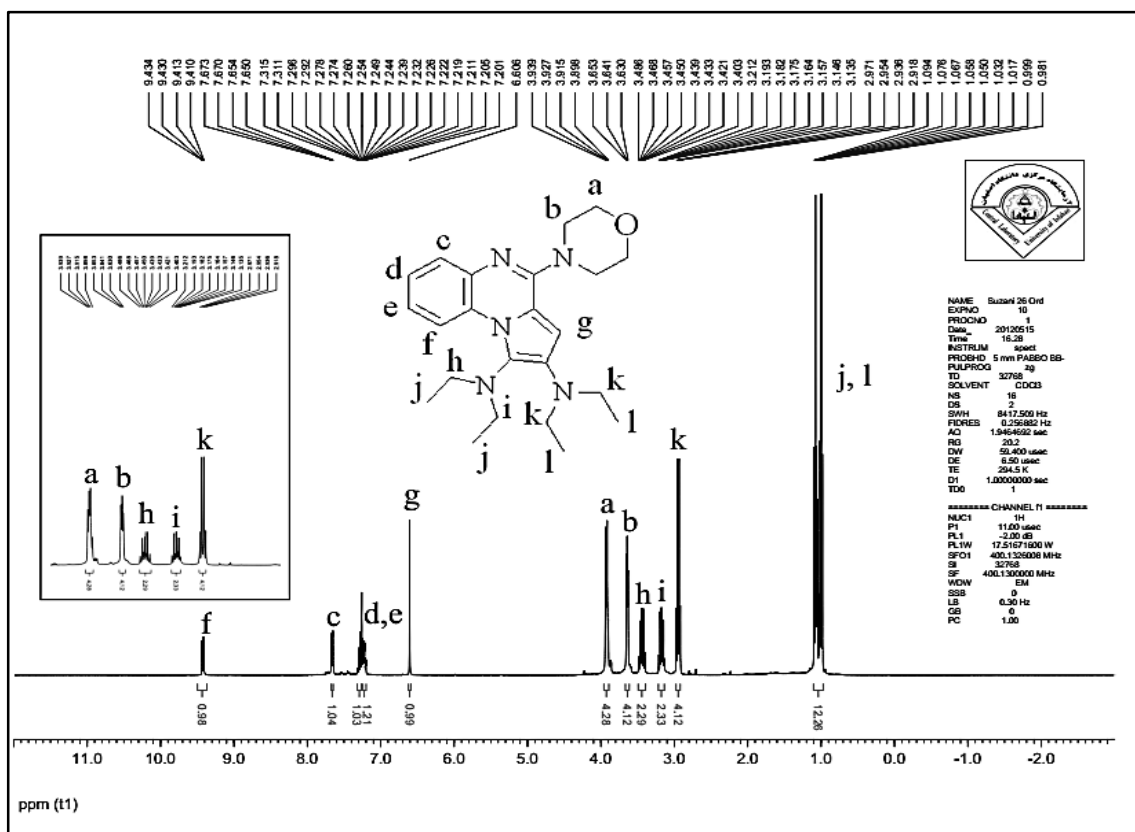
طیف شماره‌ی ۱۵: طیف ¹H NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸f در CDCl₃



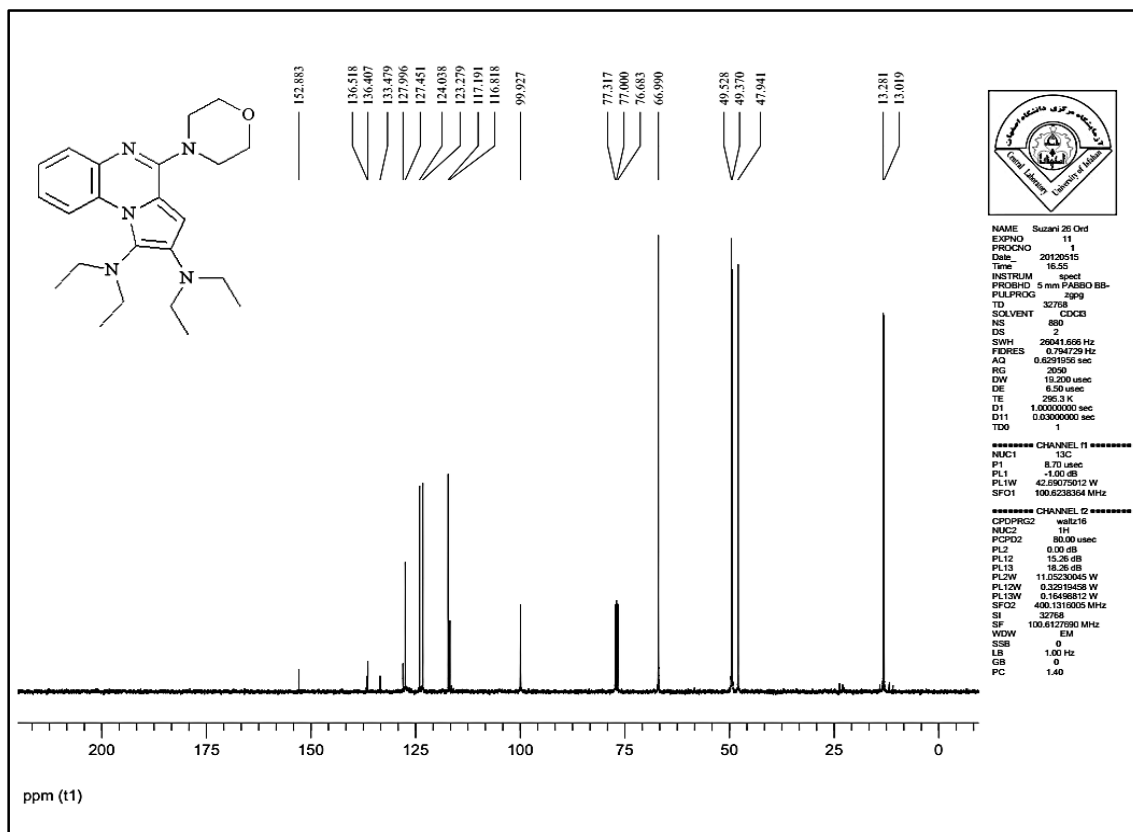
طیف شماره‌ی ۱۶: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸f در CDCl₃



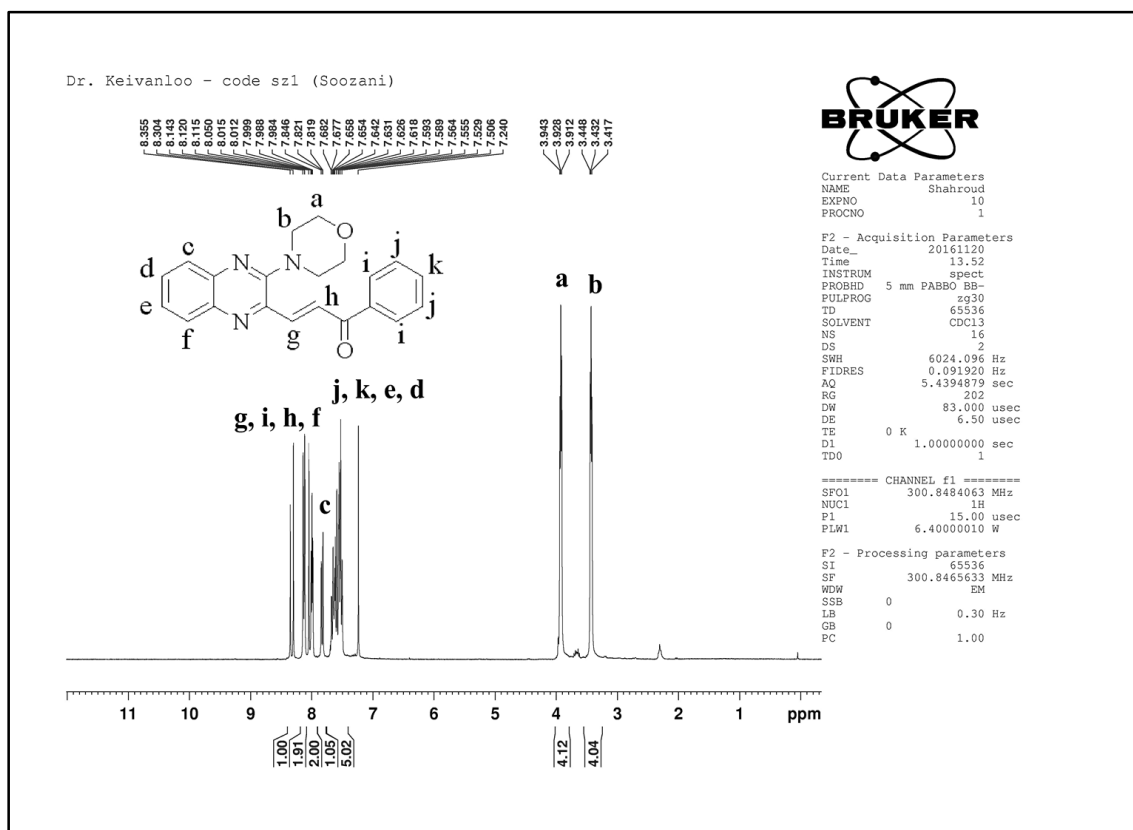
طیف شماره‌ی ۱۷: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸۴



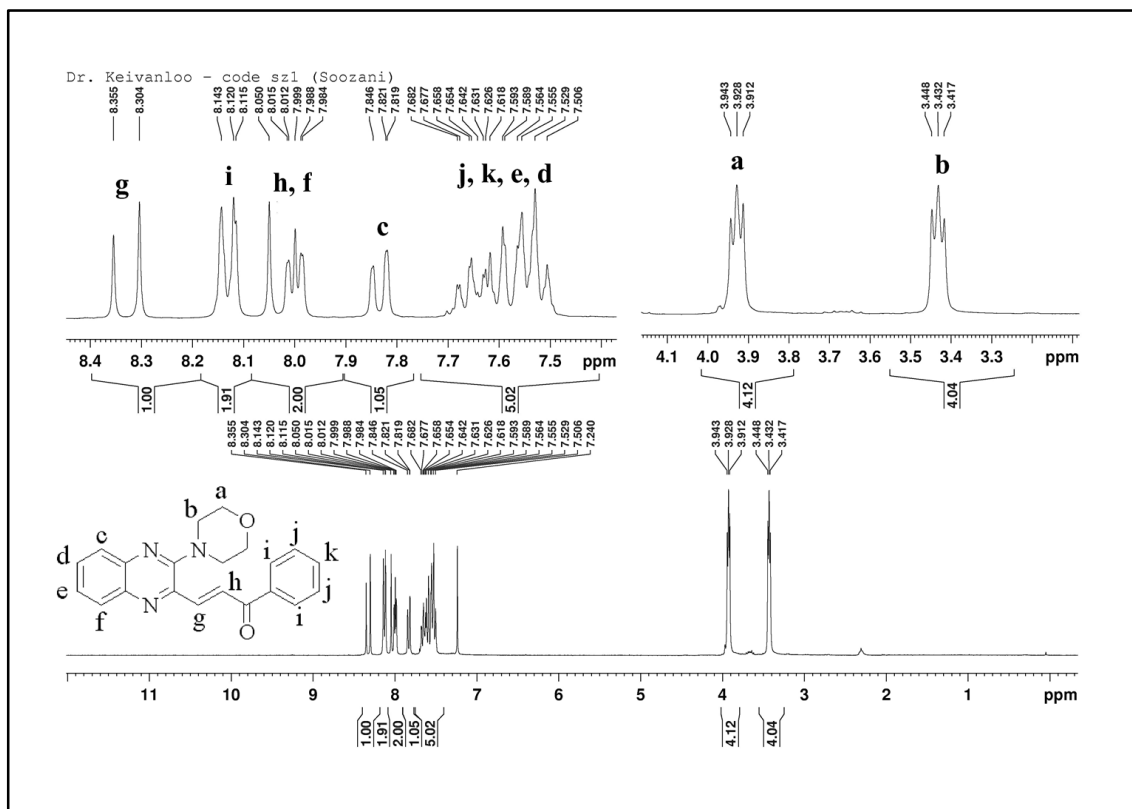
طیف شماره‌ی ۱۸: طیف ¹H NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸g در CDCl₃



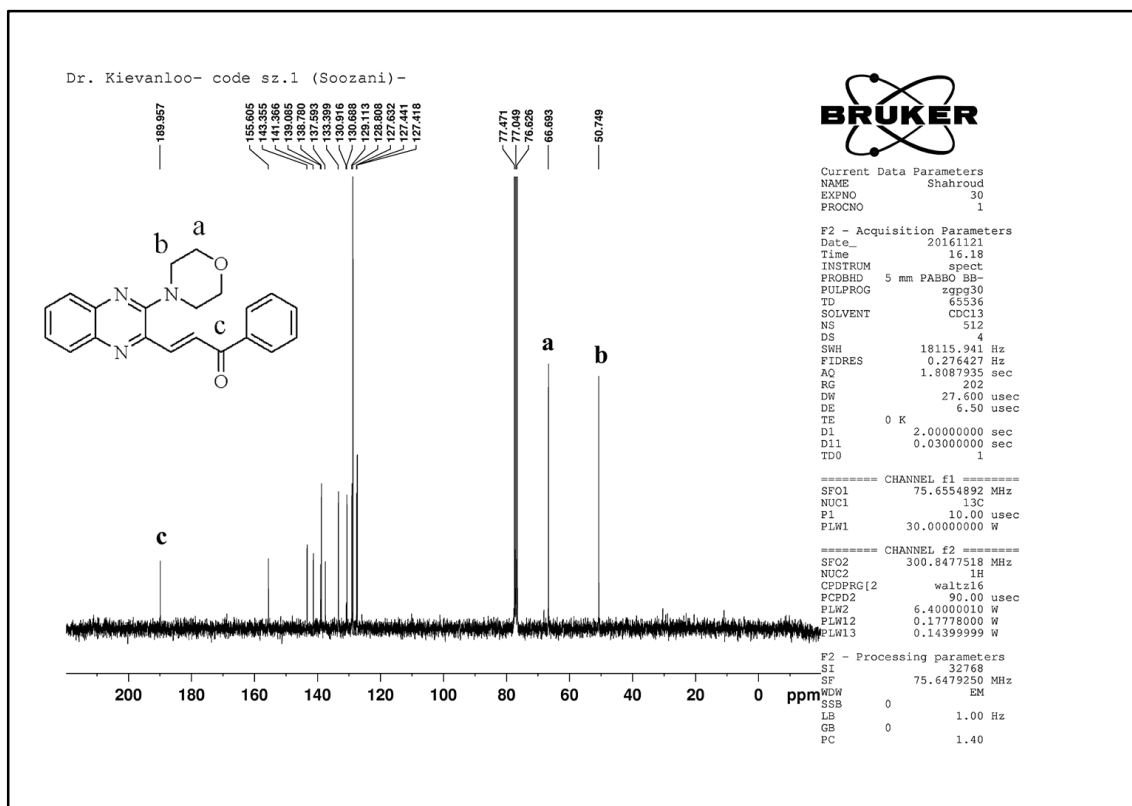
طیف شماره‌ی ۱۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۱۹۸g در CDCl_3



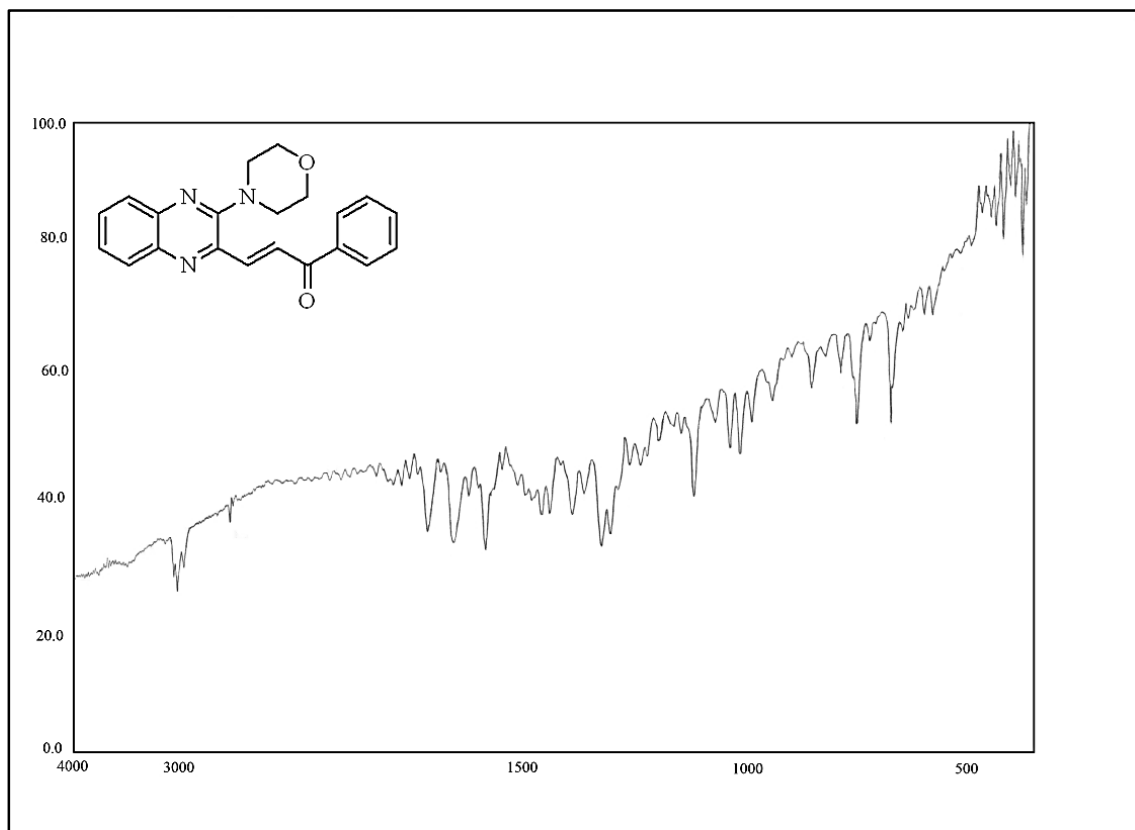
طیف شماره‌ی ۲۰: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳a در CDCl_3



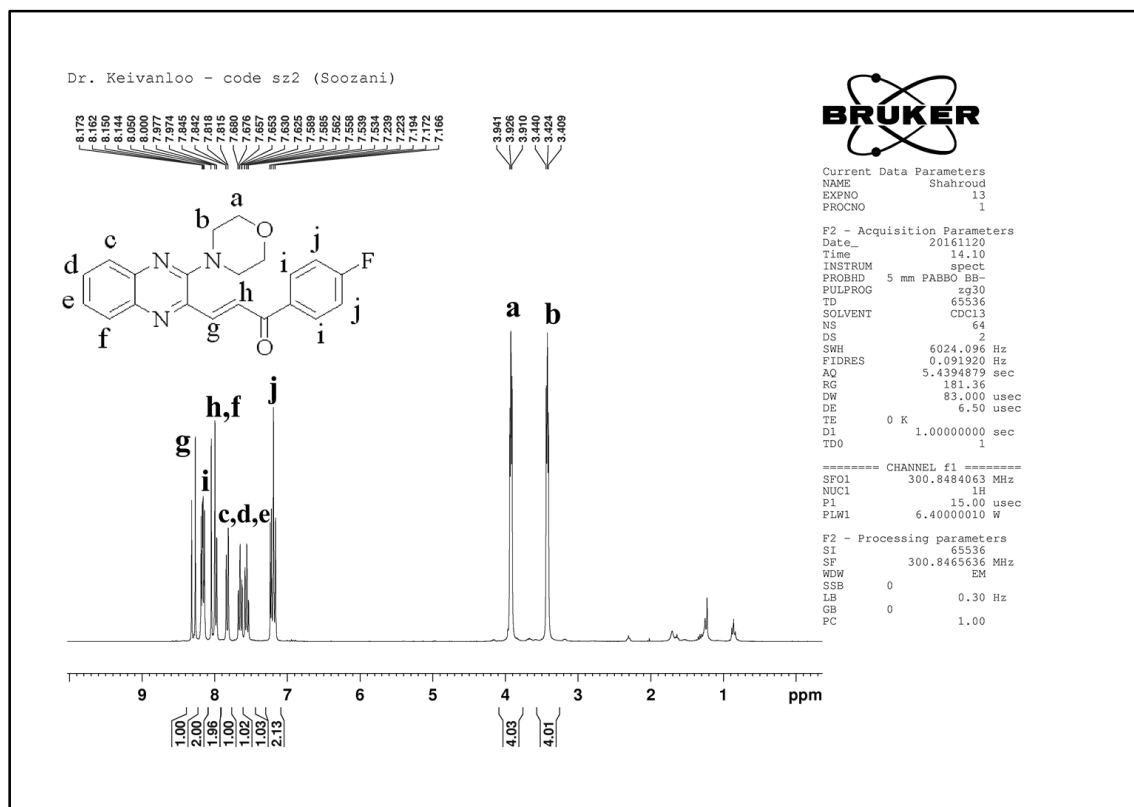
طیف شماره ۲۱: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۲۰۳a در CDCl_3



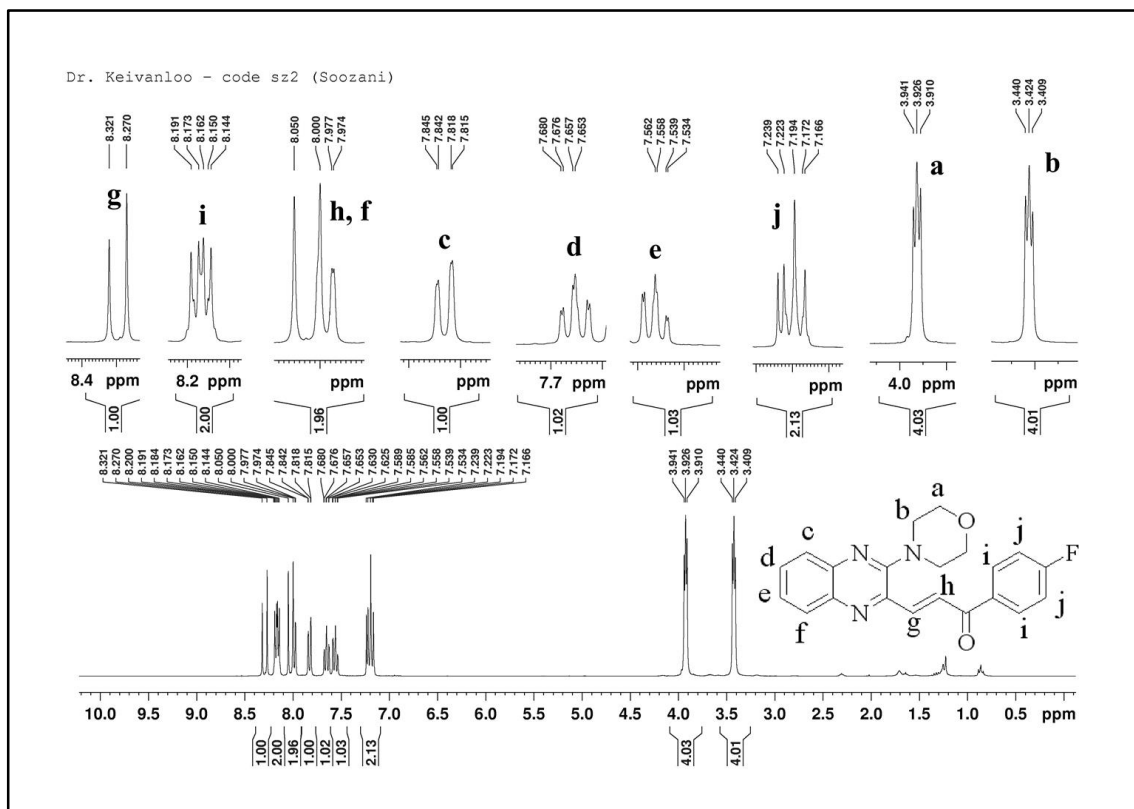
طیف شماره ۲۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره ۲۰۳a در CDCl_3



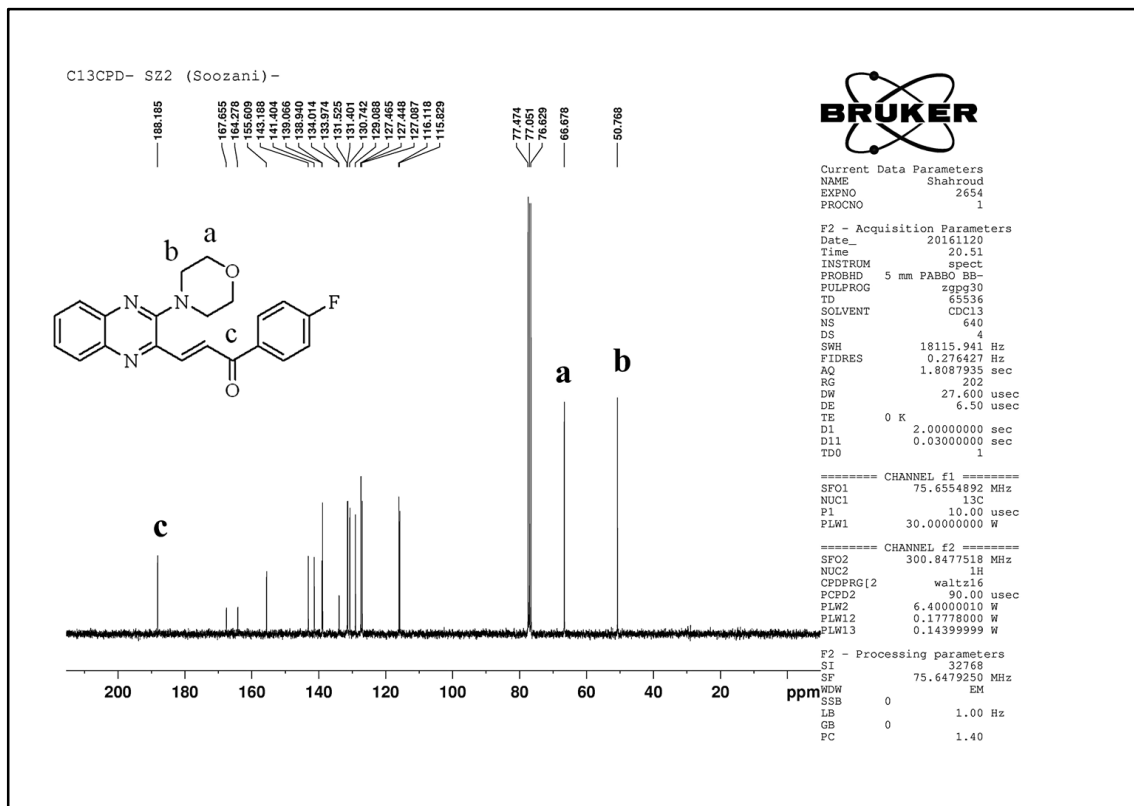
طیف شماره‌ی ۲۳: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳a



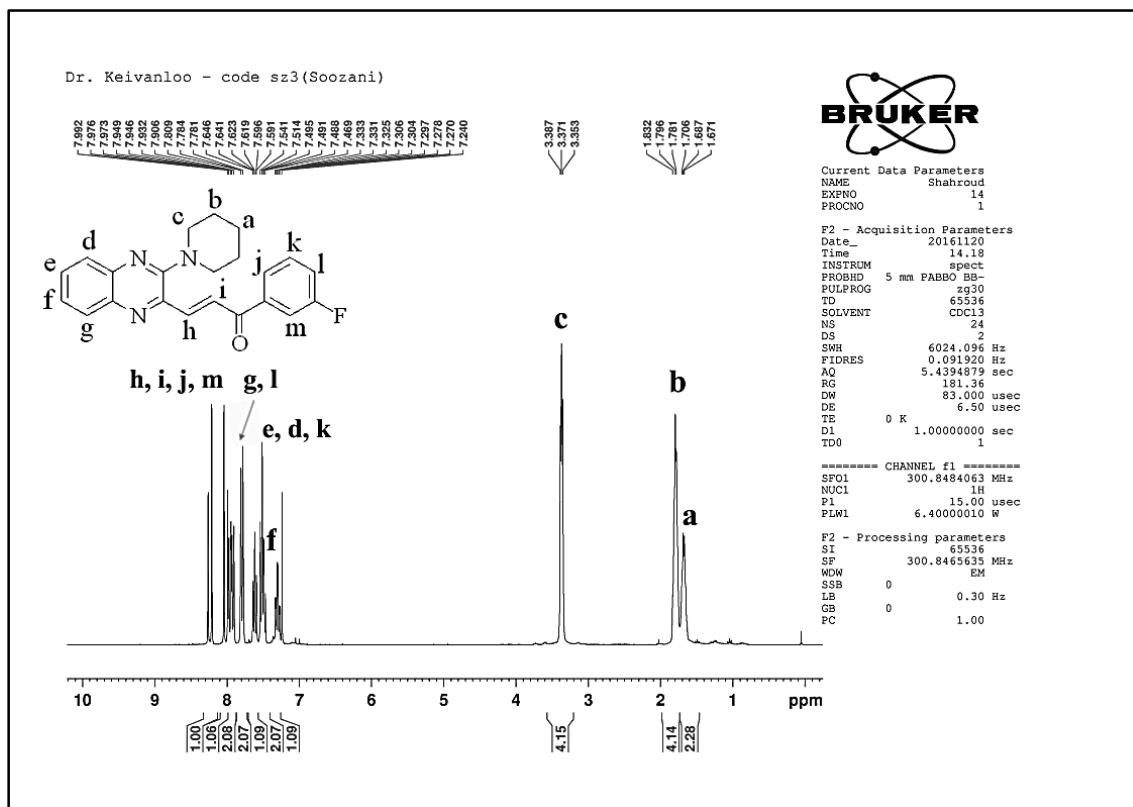
طیف شماره‌ی ۲۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳b در CDCl₃



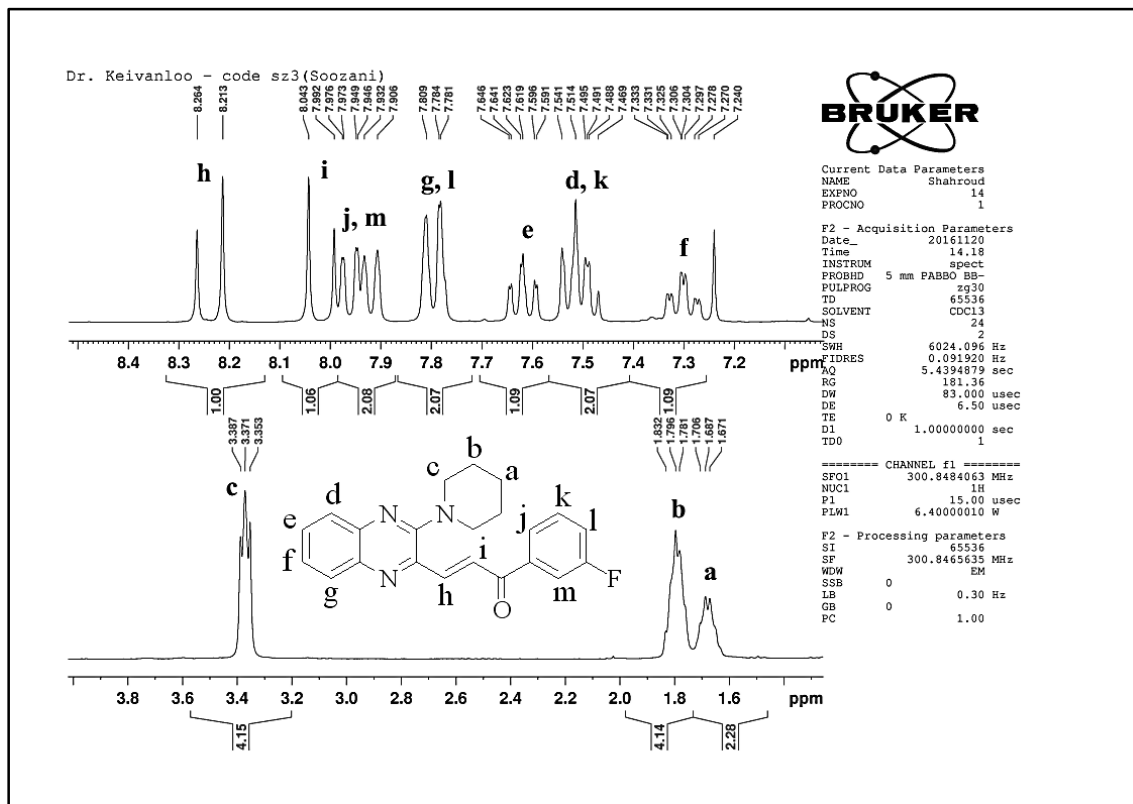
طیف شماره‌ی ۲۵: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳b در CDCl_3



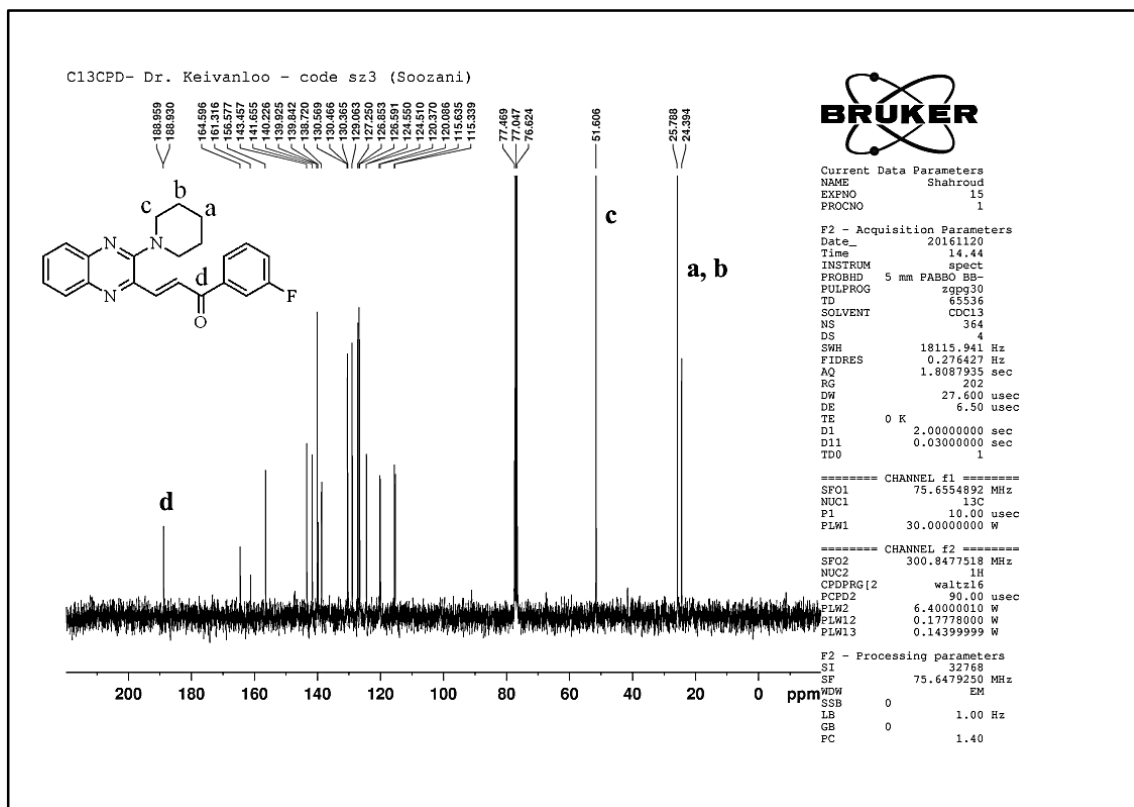
طیف شماره‌ی ۲۶: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳b در CDCl_3



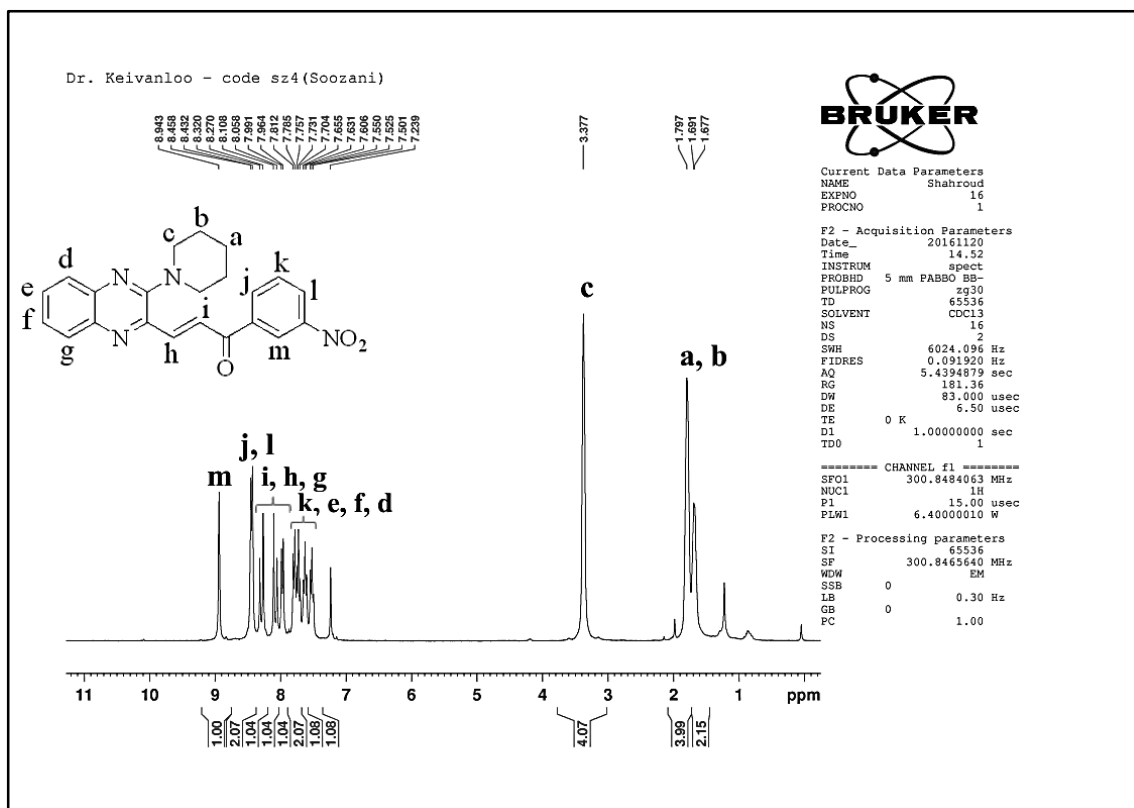
طیف شماره‌ی ۲۷: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳c در CDCl_3



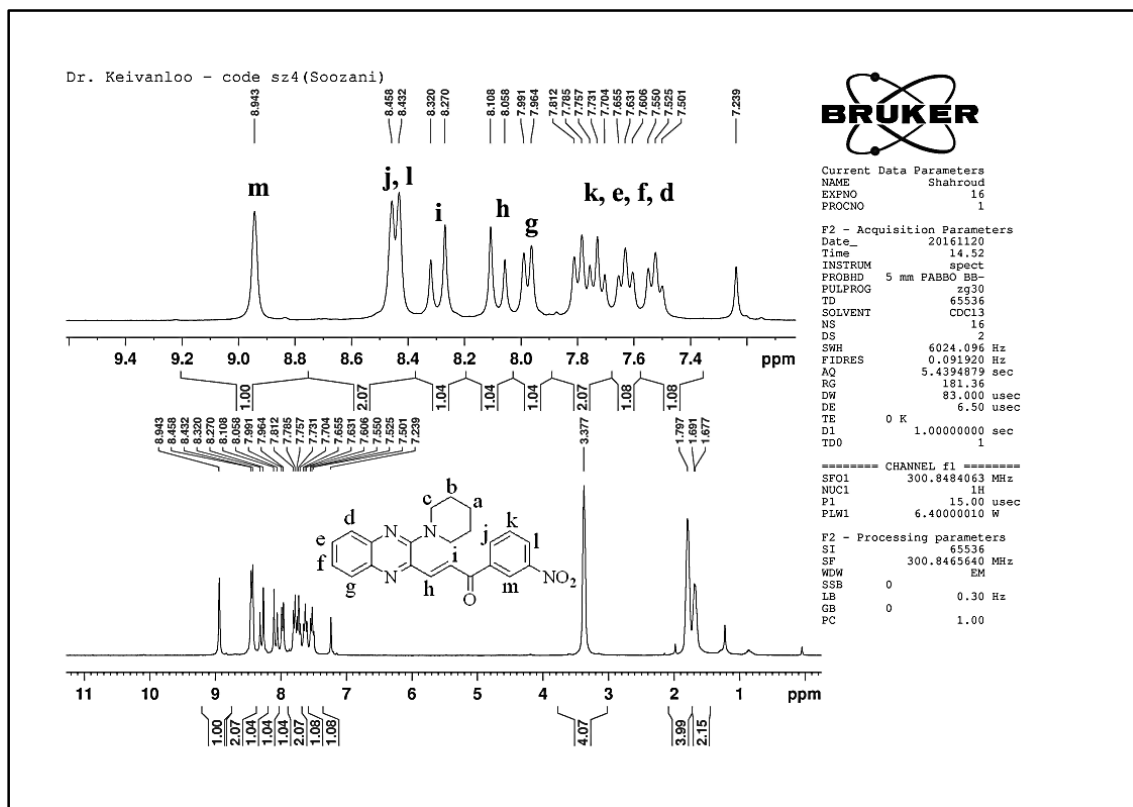
طیف شماره‌ی ۲۸: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳c در CDCl_3



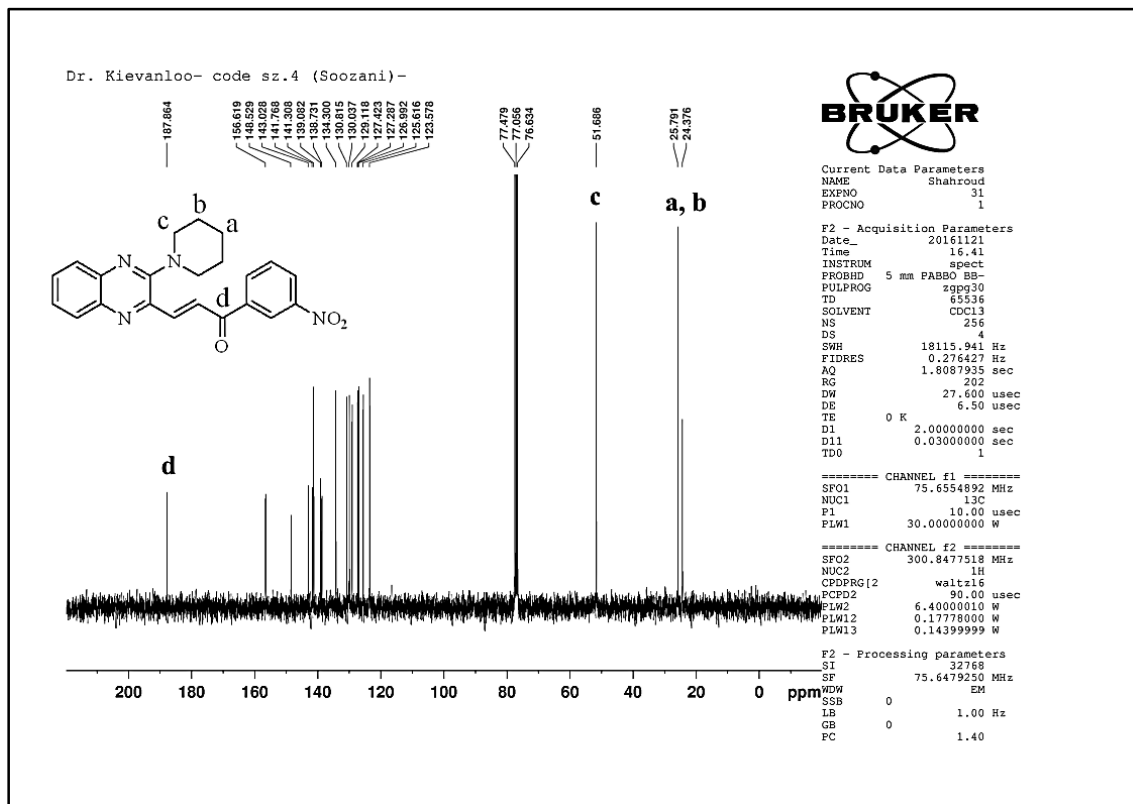
طیف شماره‌ی ۲۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳c در CDCl_3



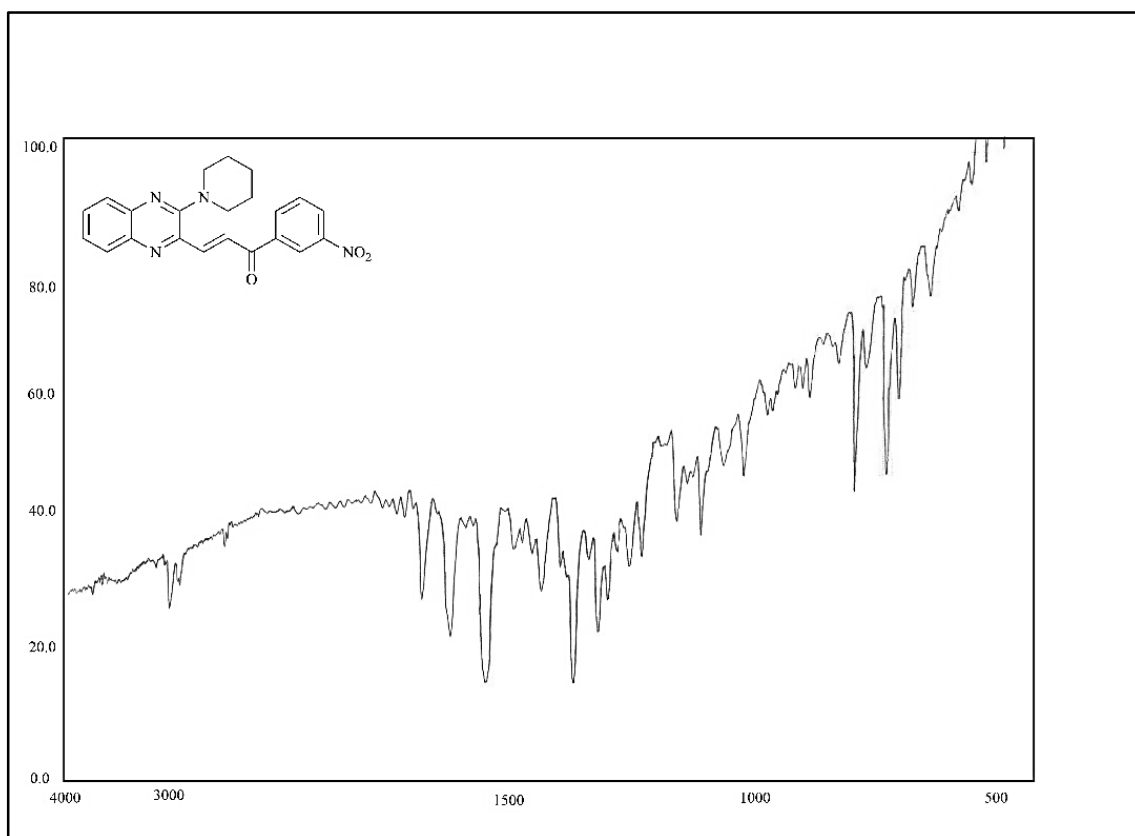
طیف شماره‌ی ۳۰: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳d در CDCl_3



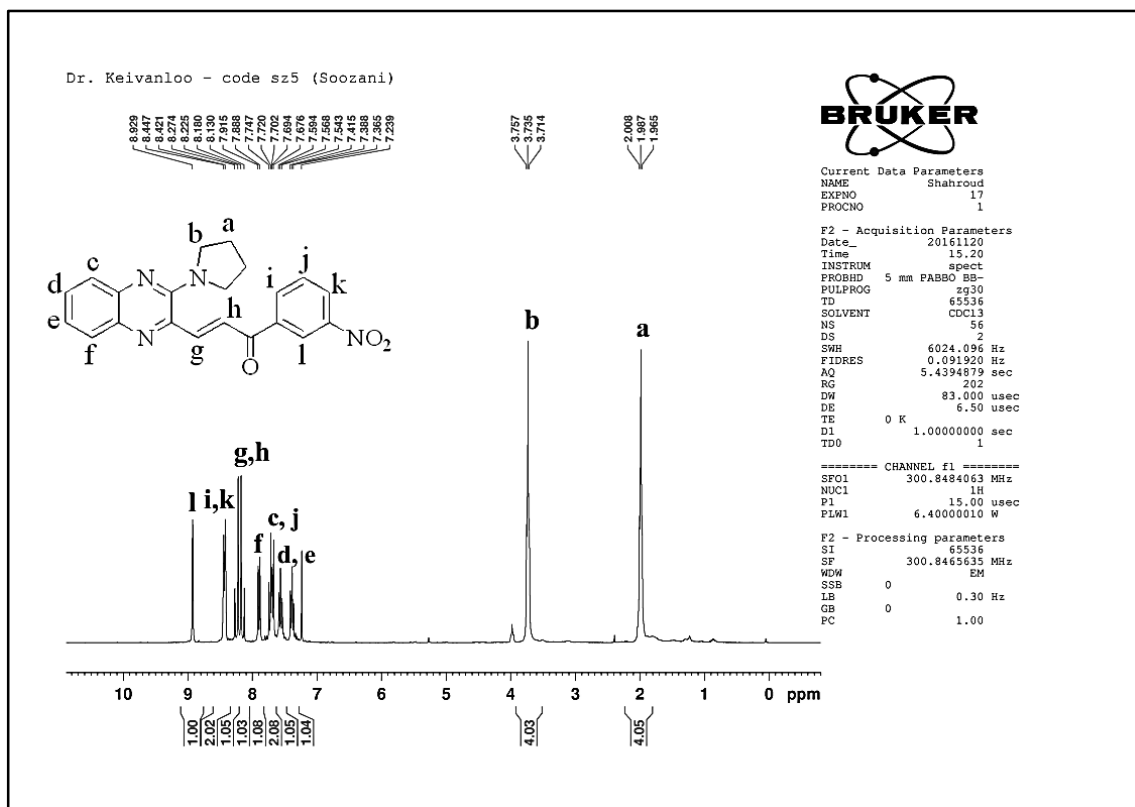
طیف شماره‌ی ۳۱: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳d در CDCl_3



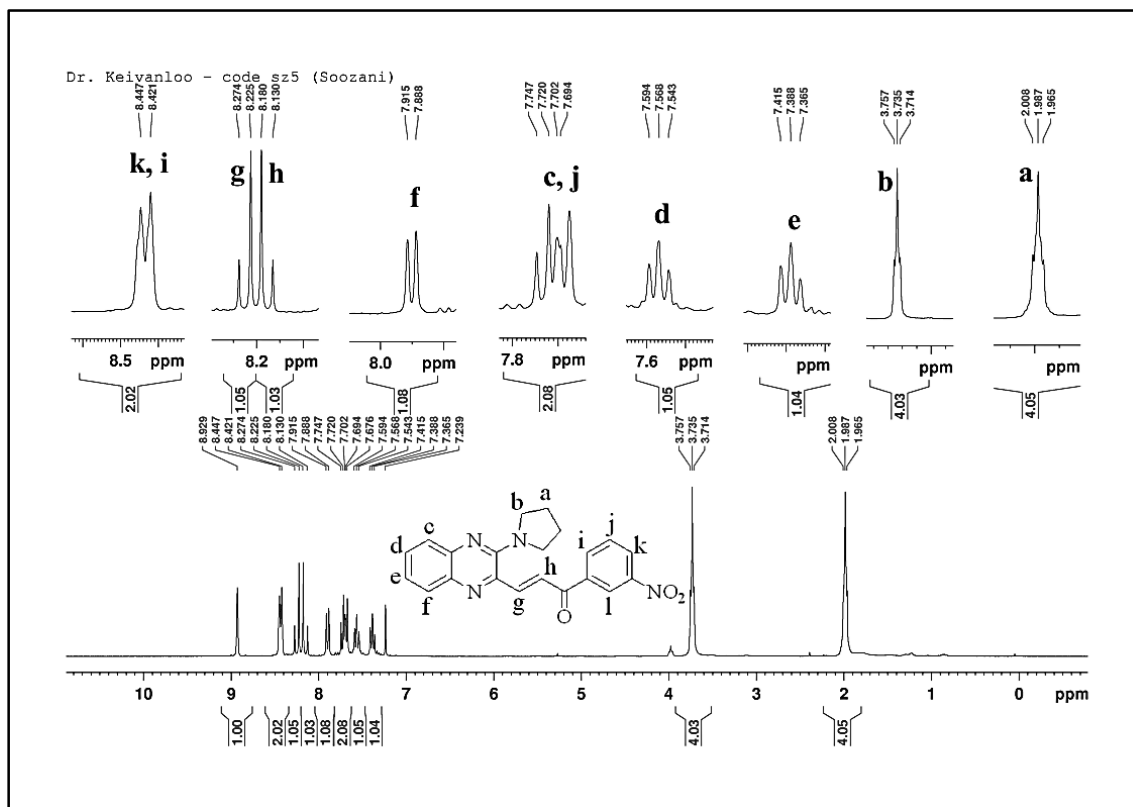
طیف شماره‌ی ۳۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳d در CDCl_3



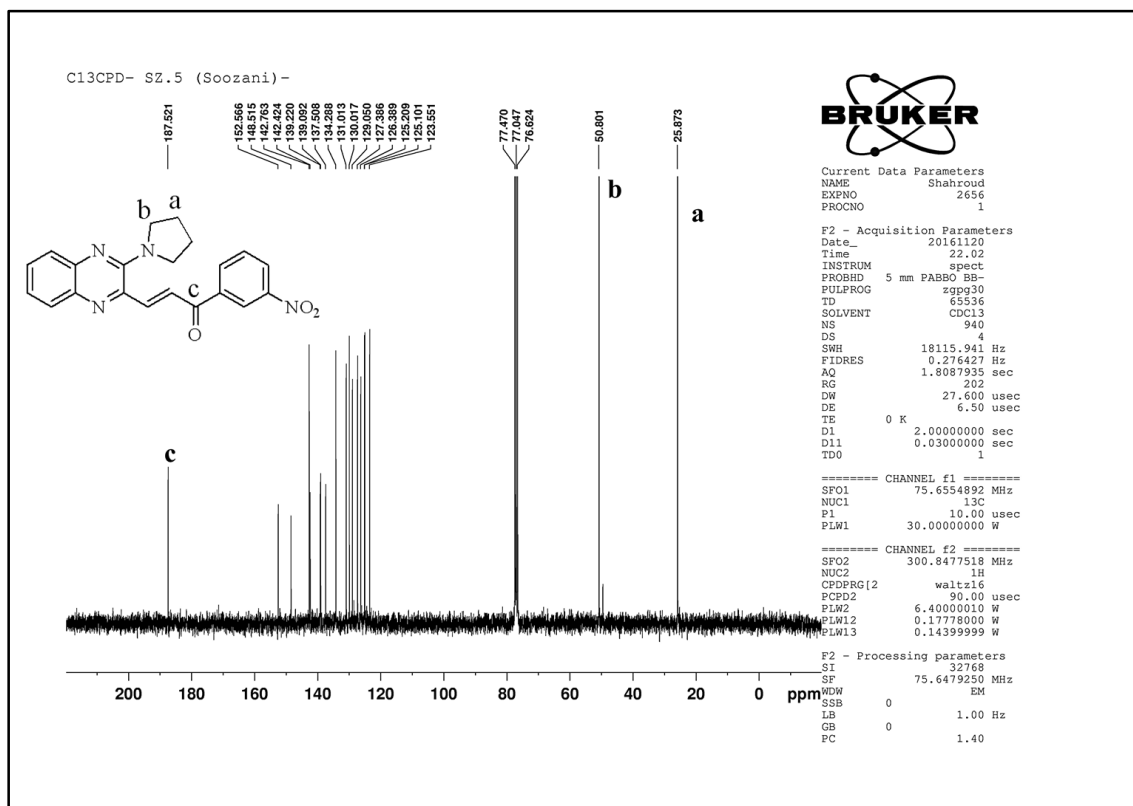
طیف شماره‌ی ۳۳: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳d



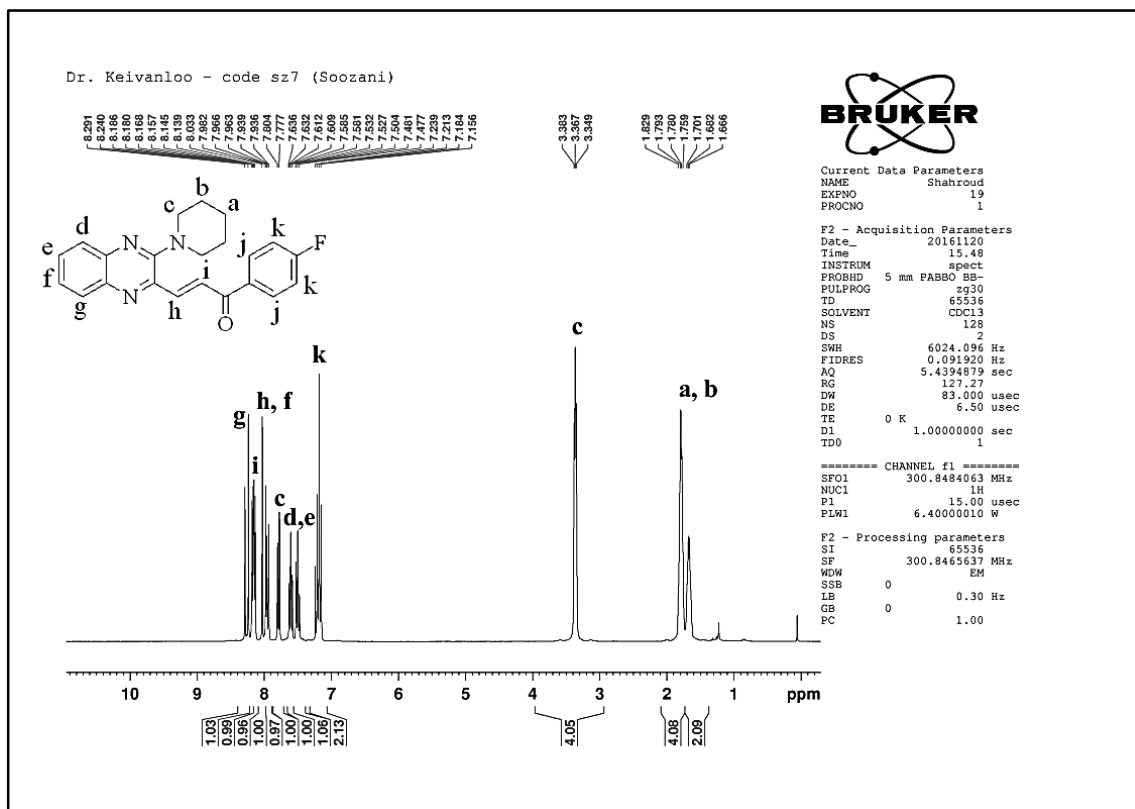
طیف شماره‌ی ۳۴: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳e در CDCl_3



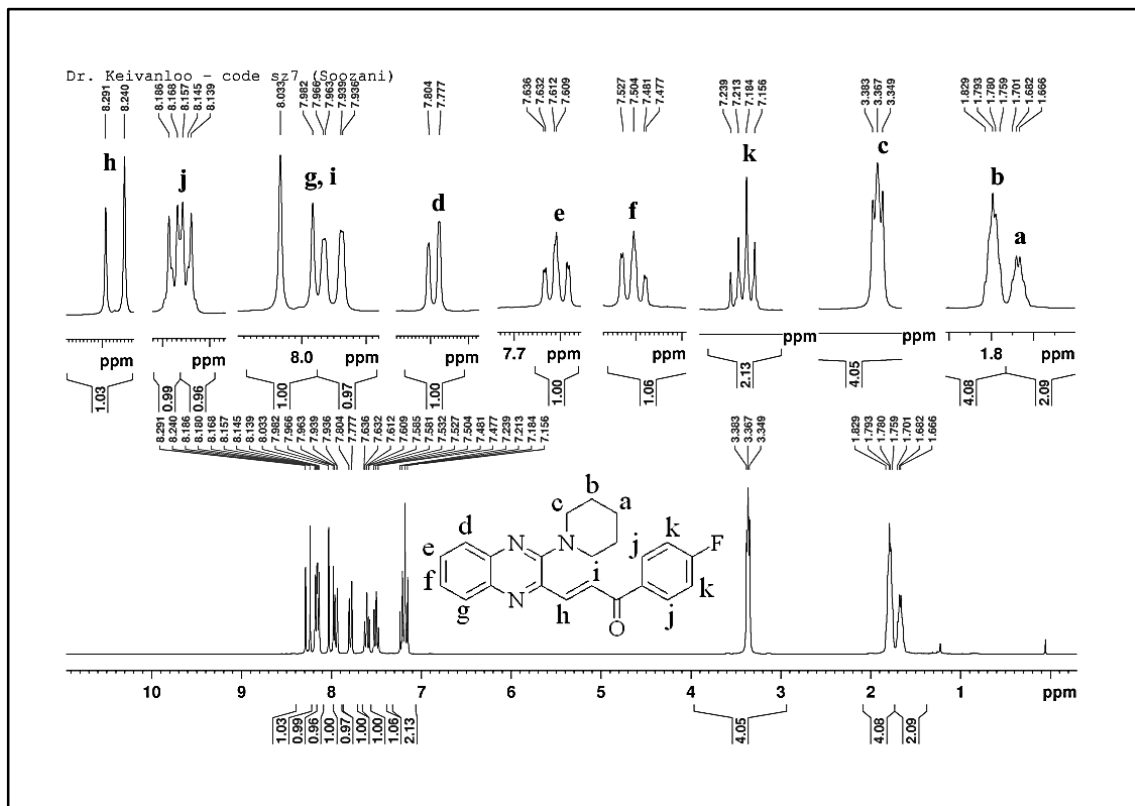
طیف شماره‌ی ۳۵: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳e در CDCl_3



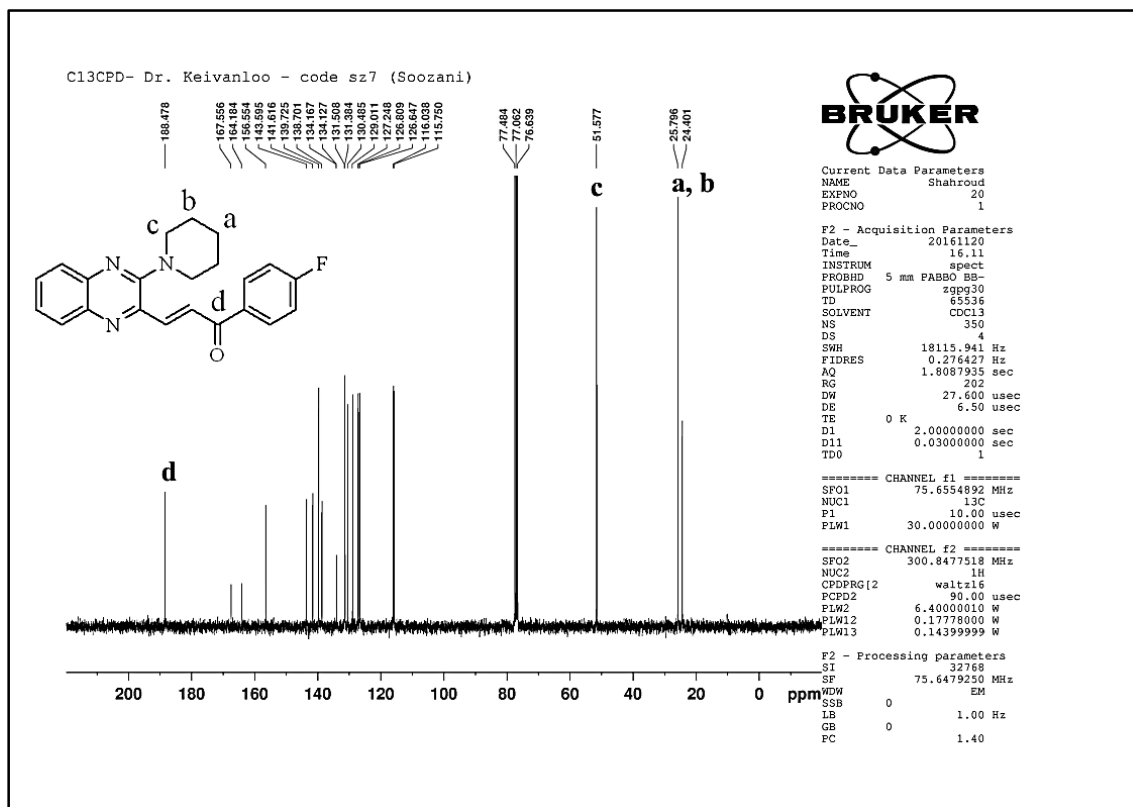
طیف شماره‌ی ۳۶: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳e در CDCl_3



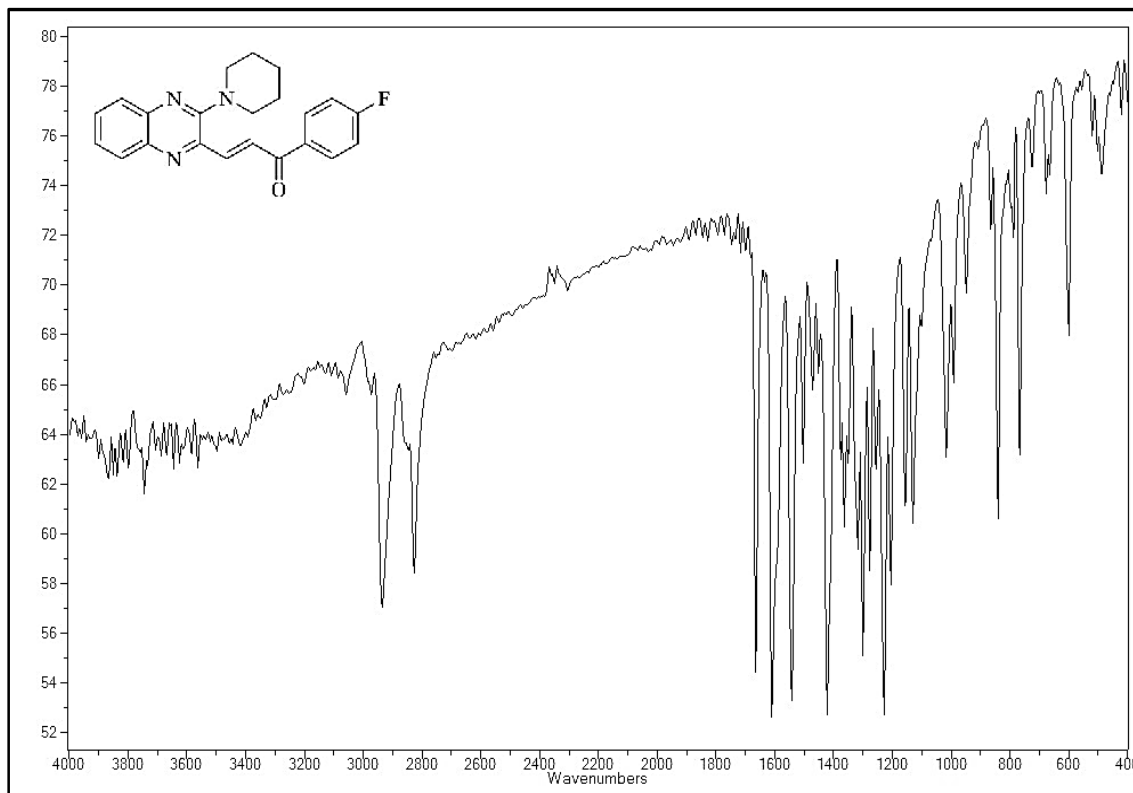
طیف شماره‌ی ۳۷: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳f در CDCl_3



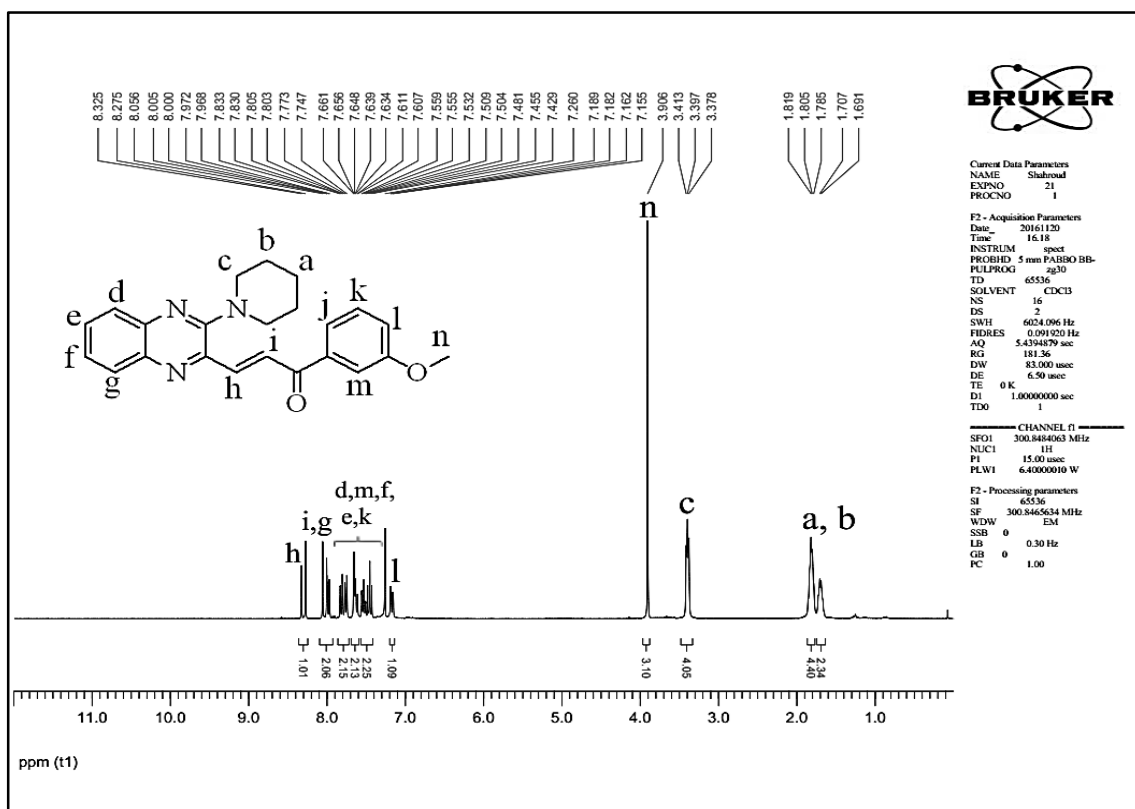
طیف شماره‌ی ۳۸: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳f در CDCl_3



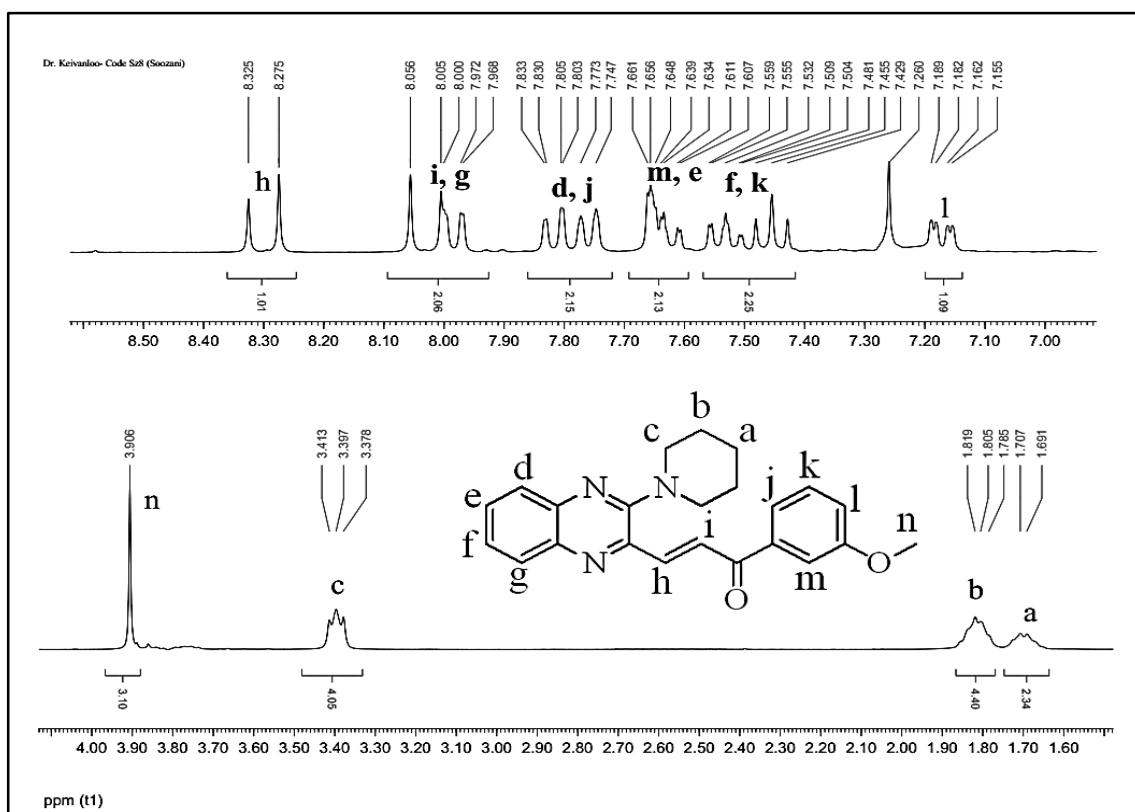
طیف شماره‌ی ۳۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳f در CDCl_3



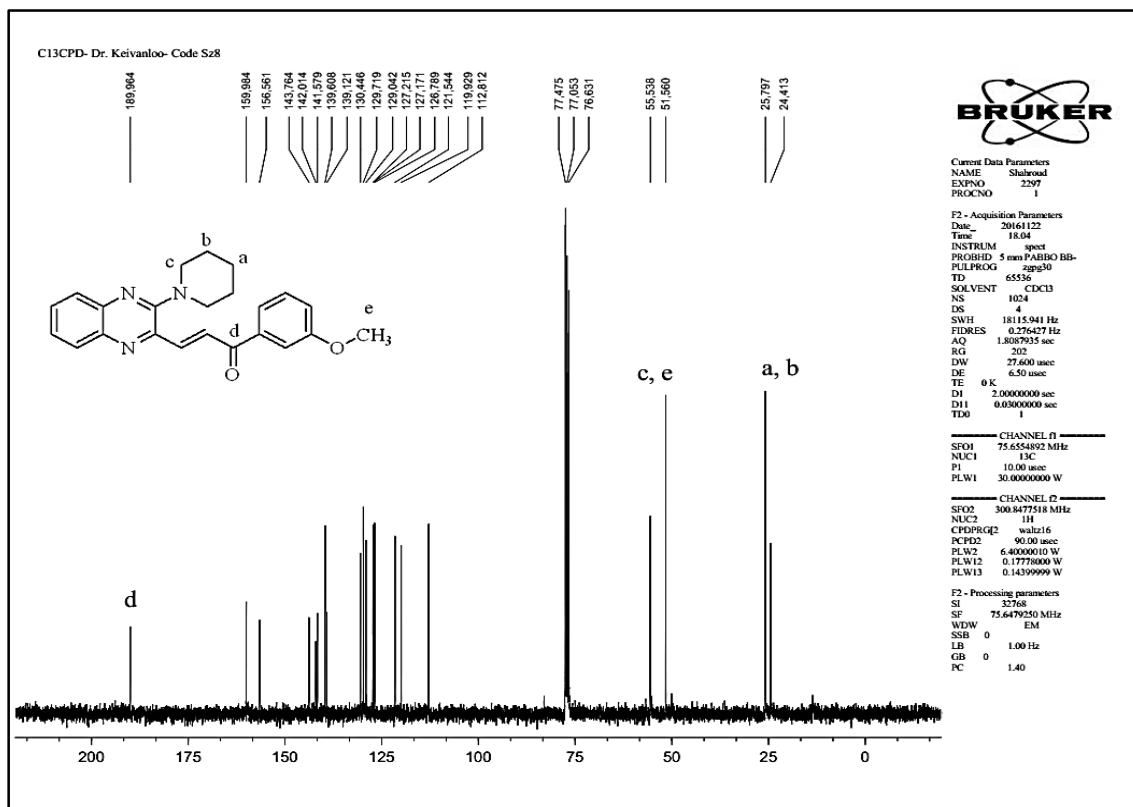
طیف شماره‌ی ۴۰: طیف FT-IR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳f



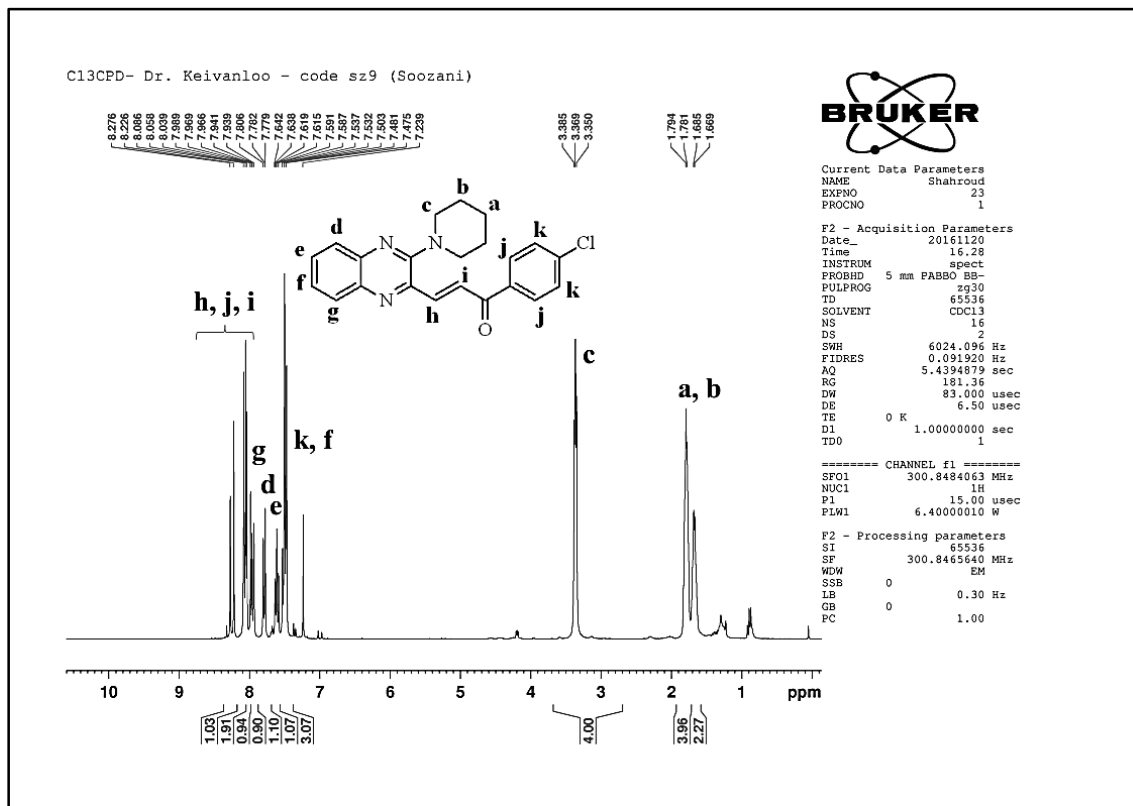
طیف شماره‌ی ۴۱: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳g در CDCl_3



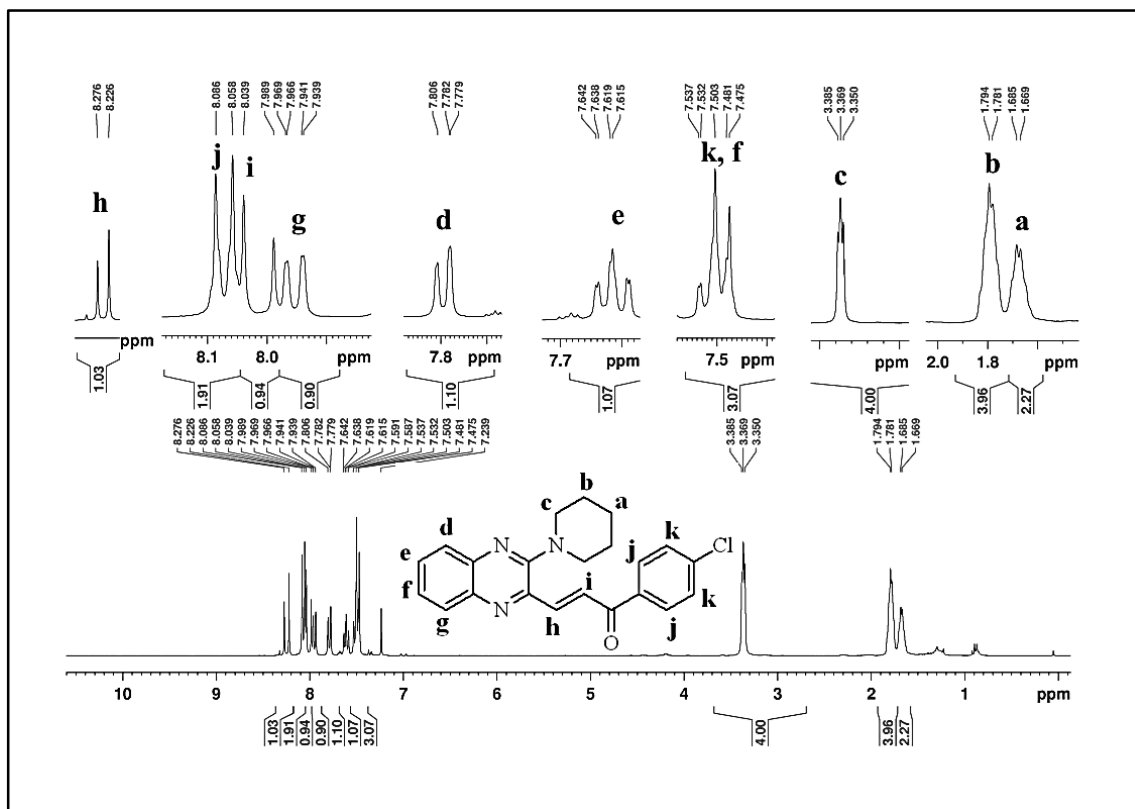
طیف شماره‌ی ۴۲: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳g در CDCl_3



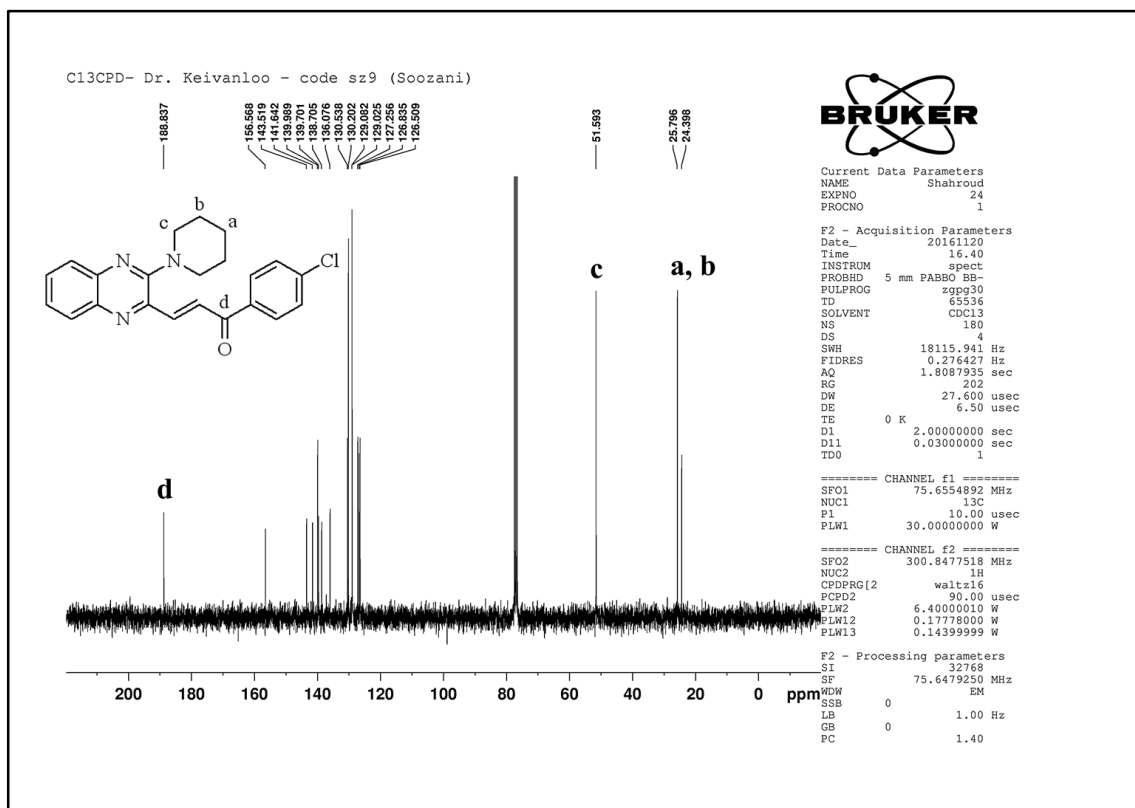
طیف شماره‌ی ۴۳: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳g در CDCl_3



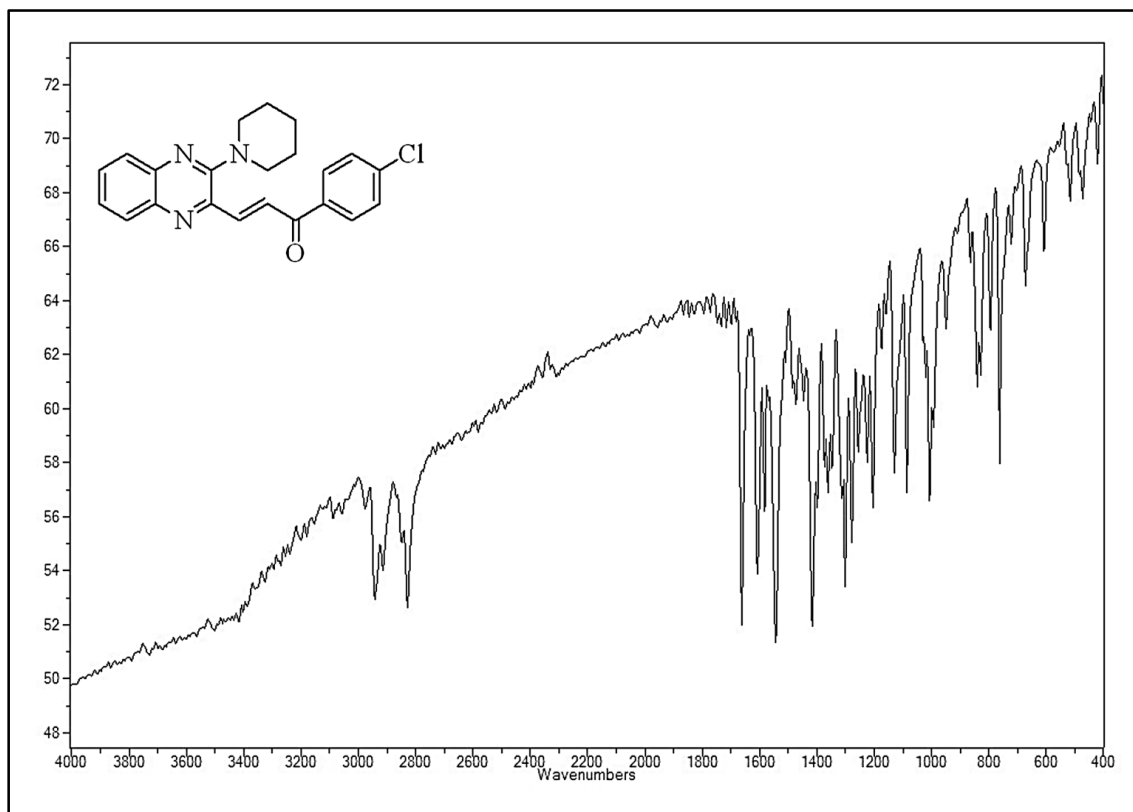
طیف شماره‌ی ۴۴: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳h در CDCl_3



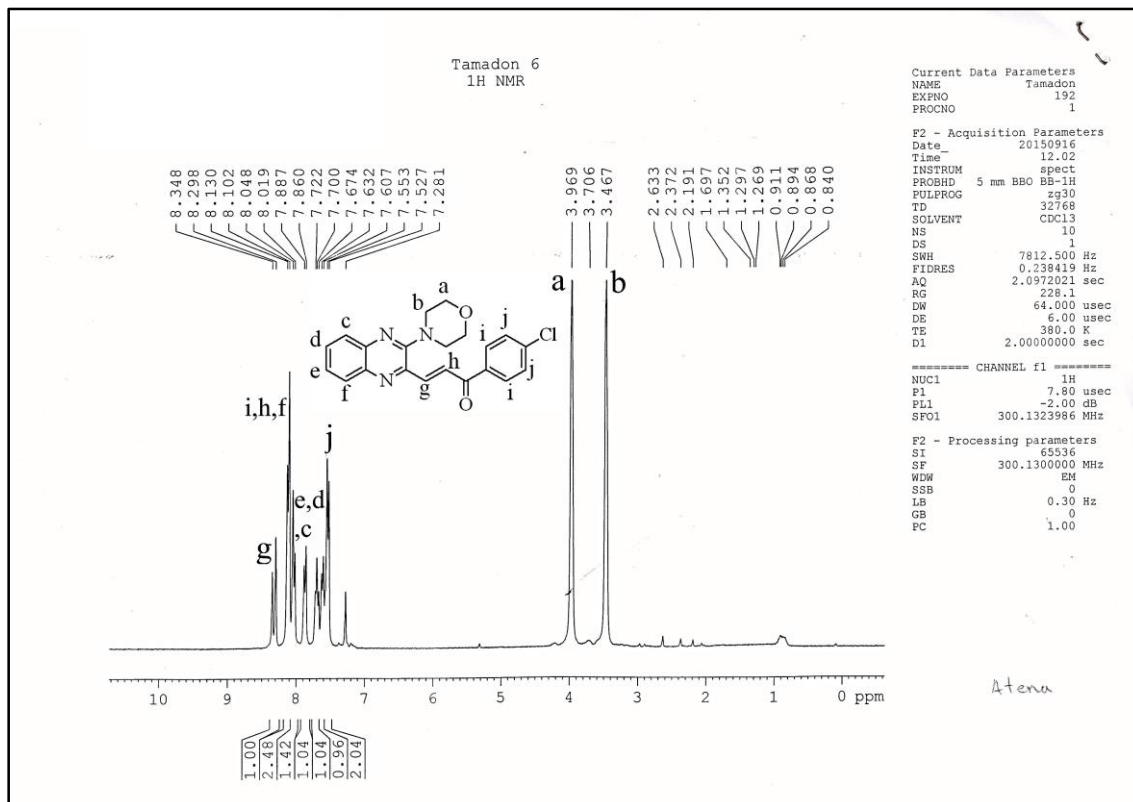
طیف شماره‌ی ۴۵: بزرگ‌نمایی طیف ¹H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰zh در CDCl₃



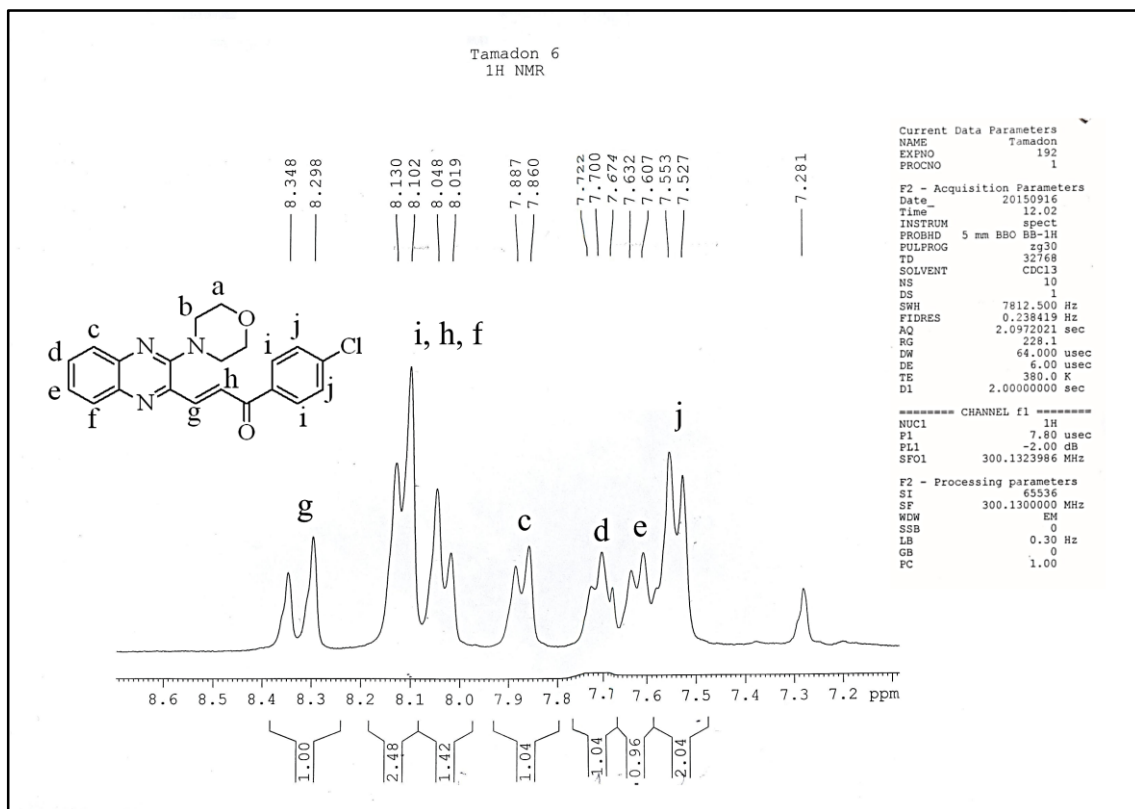
طیف شماره‌ی ۴۶: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰zh در CDCl₃



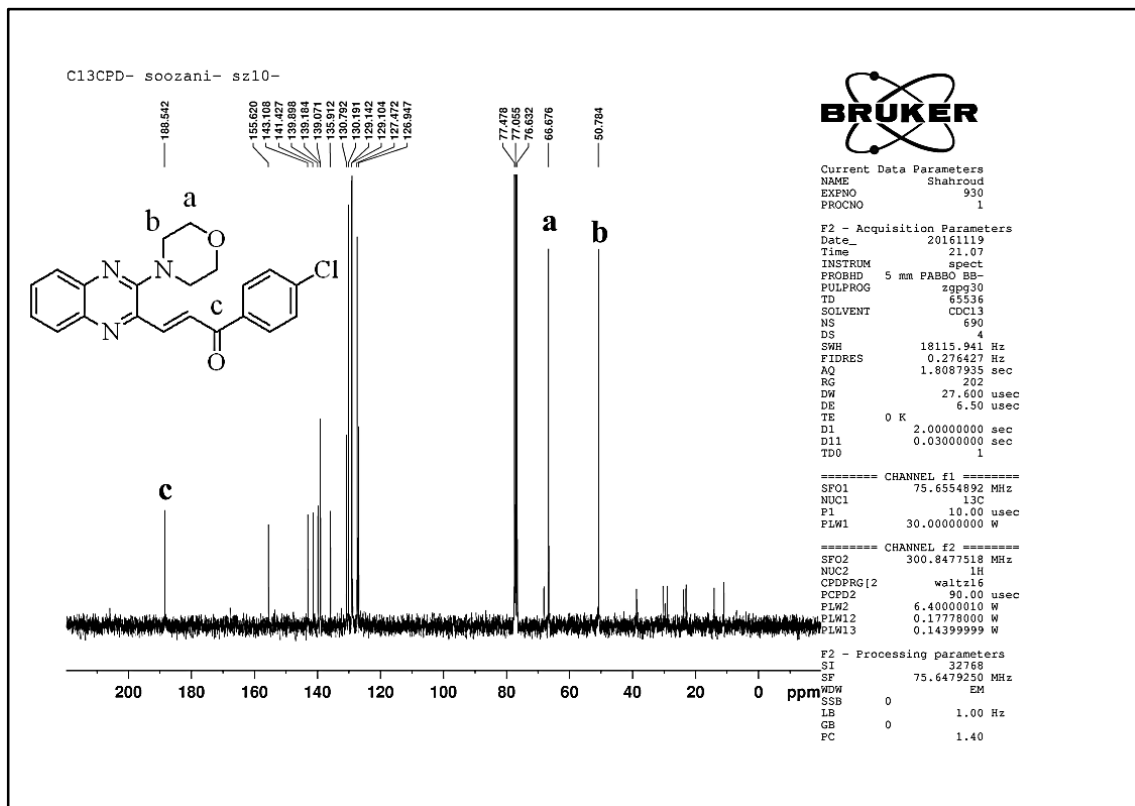
طیف شماره‌ی ۴۷: طیف FT-IR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳h



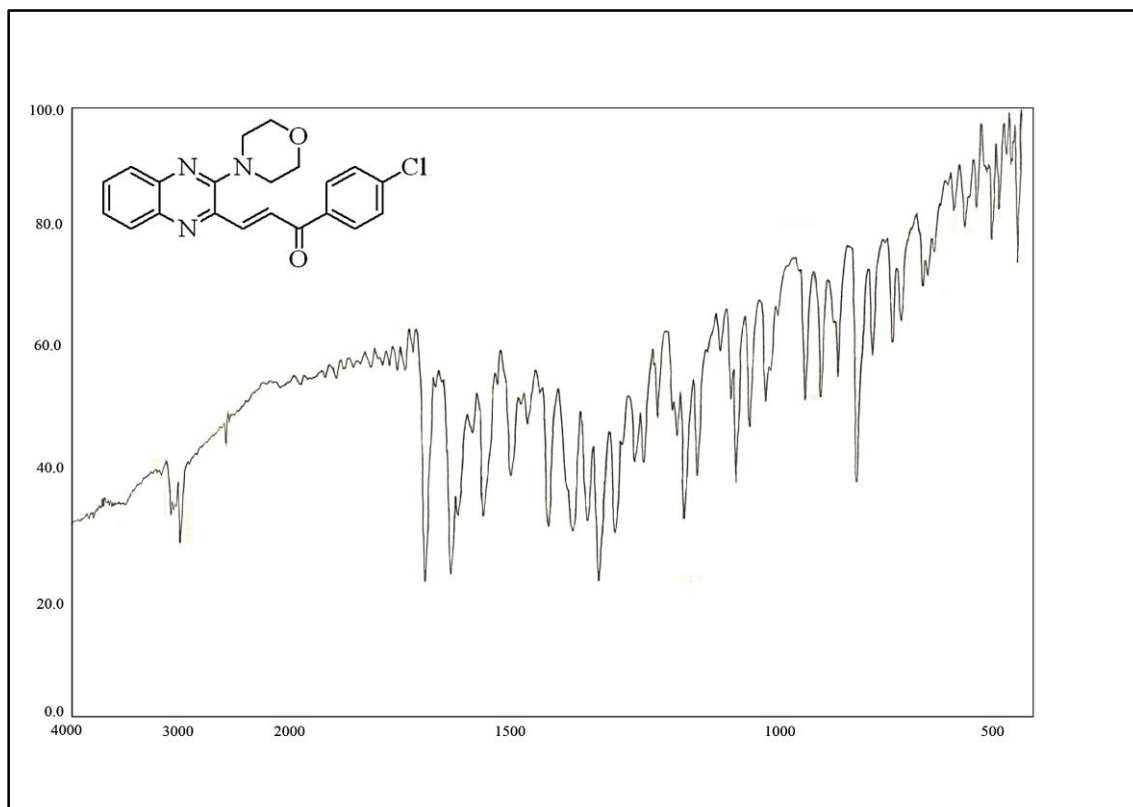
طیف شماره‌ی ۴۸: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳i در CDCl_3



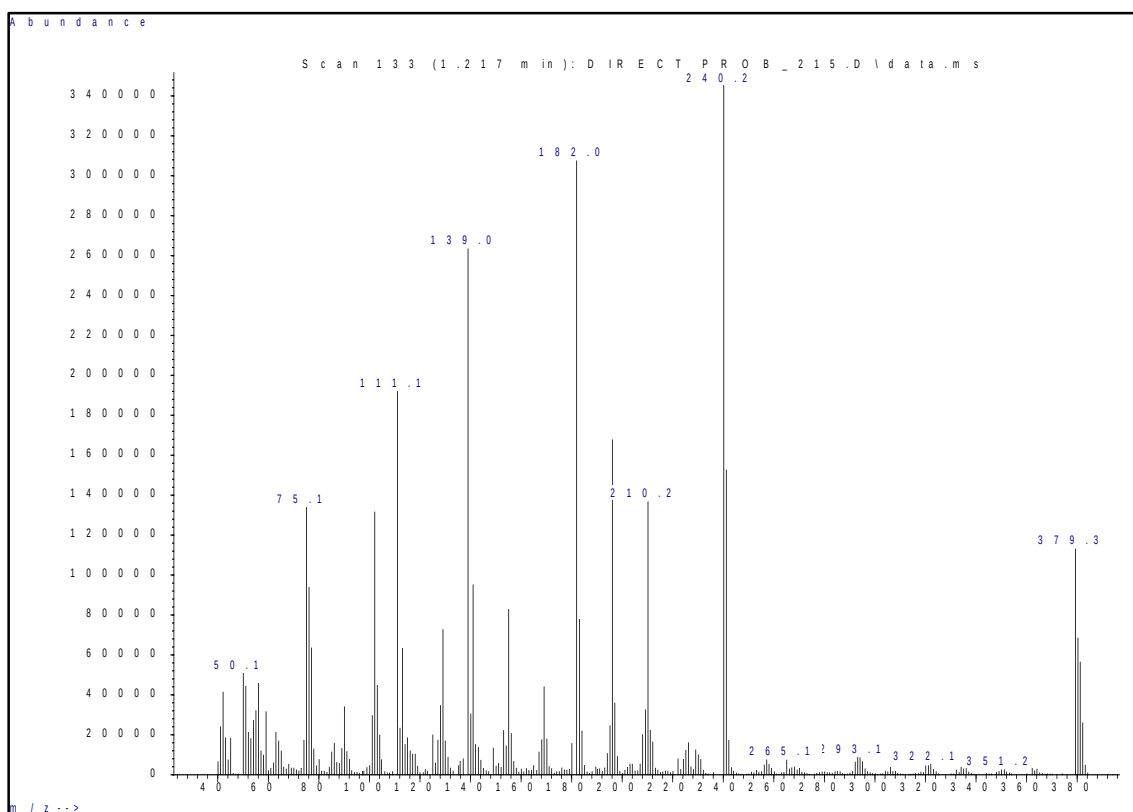
طیف شماره‌ی ۴۹: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳i در CDCl_3



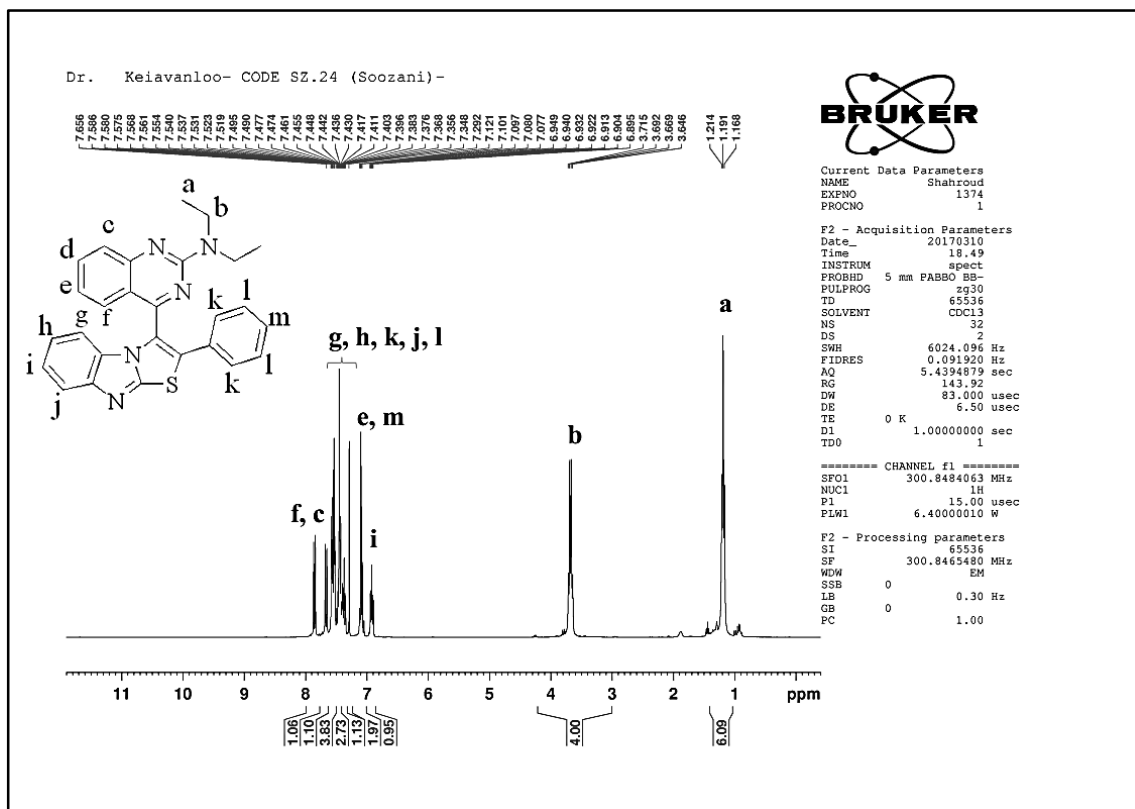
طیف شماره‌ی ۵۰: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳i در CDCl_3



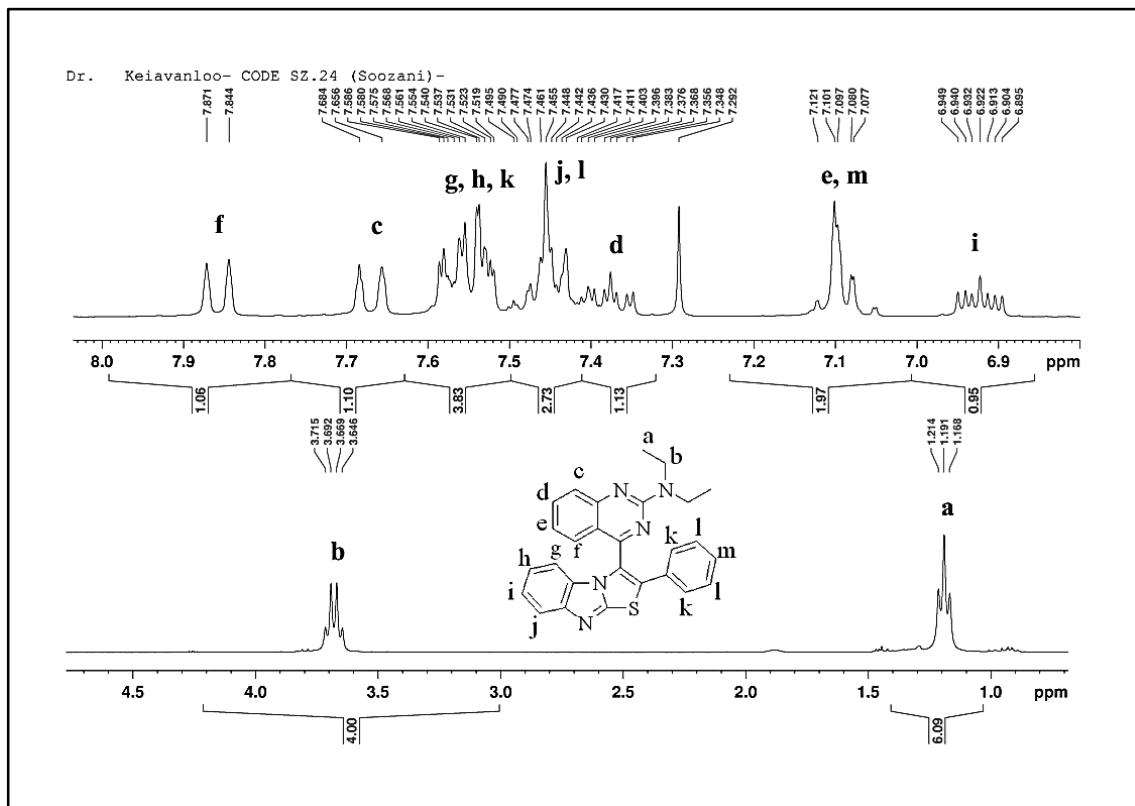
طیف شماره‌ی ۵۱: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۲۰۳i



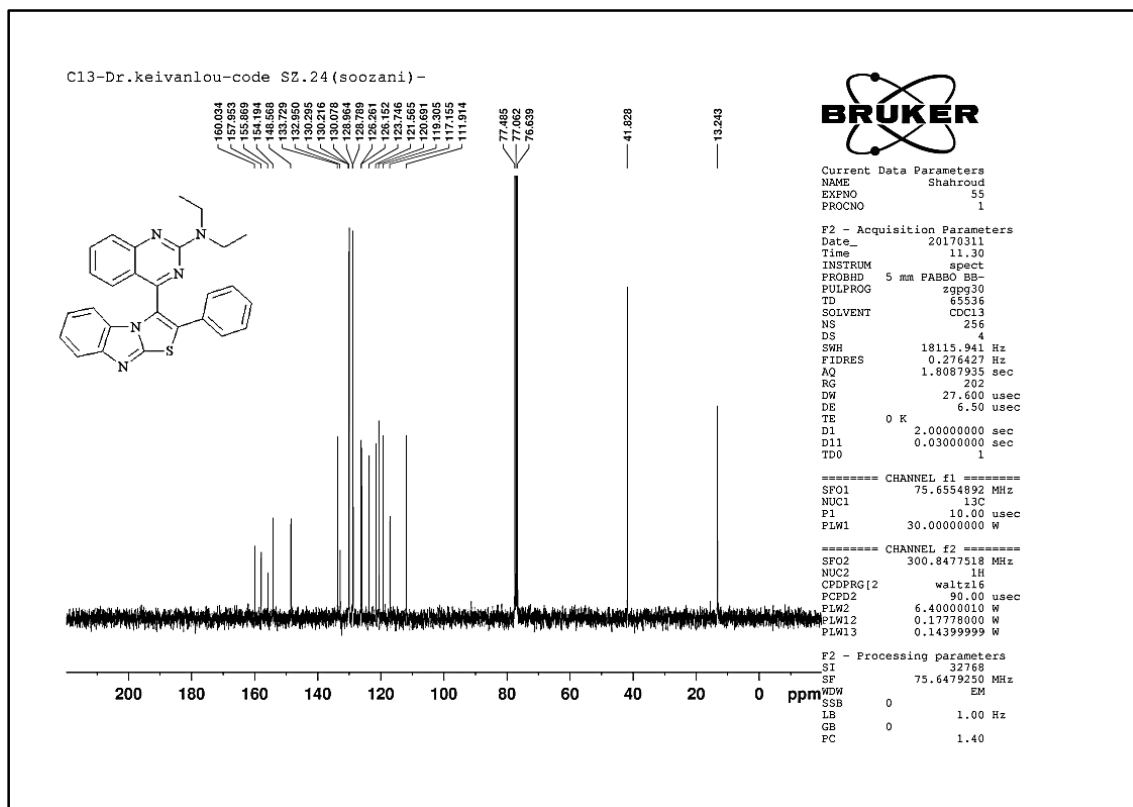
طیف شماره‌ی ۵۲: طیف جرمی ترکیب شماره‌ی ۲۰۳i



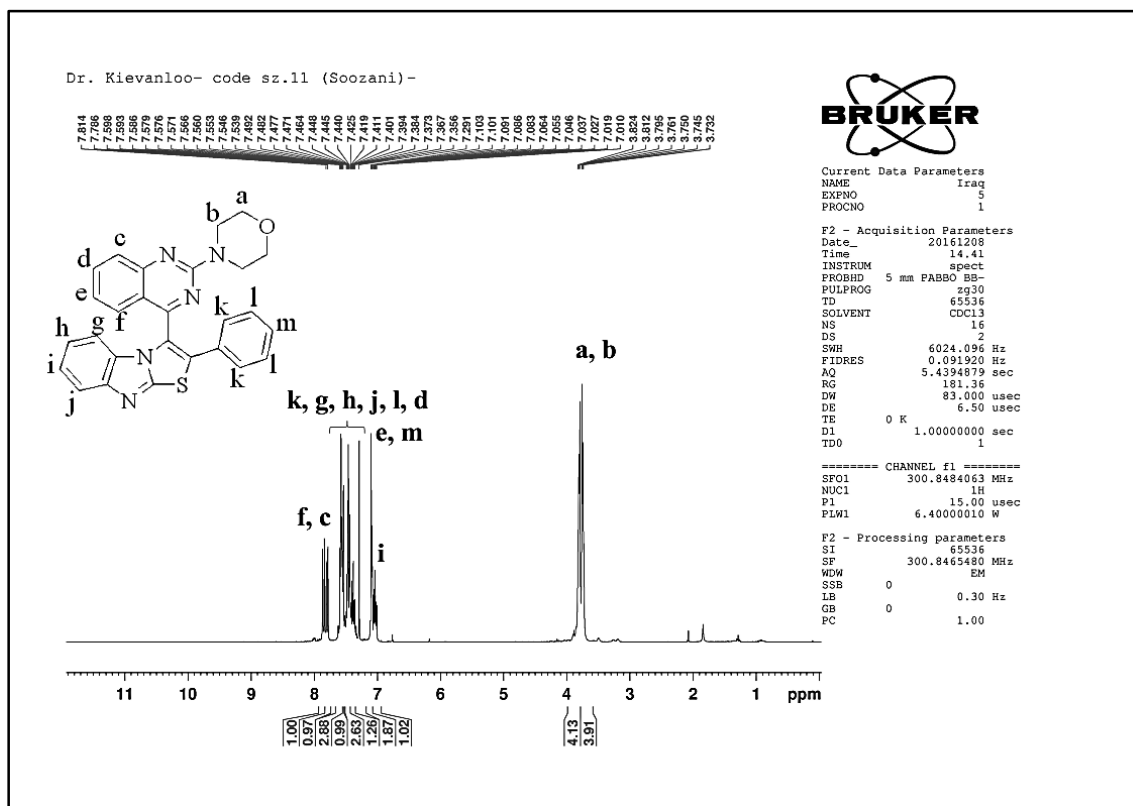
طیف شماره‌ی ۵۳: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶a در CDCl_3



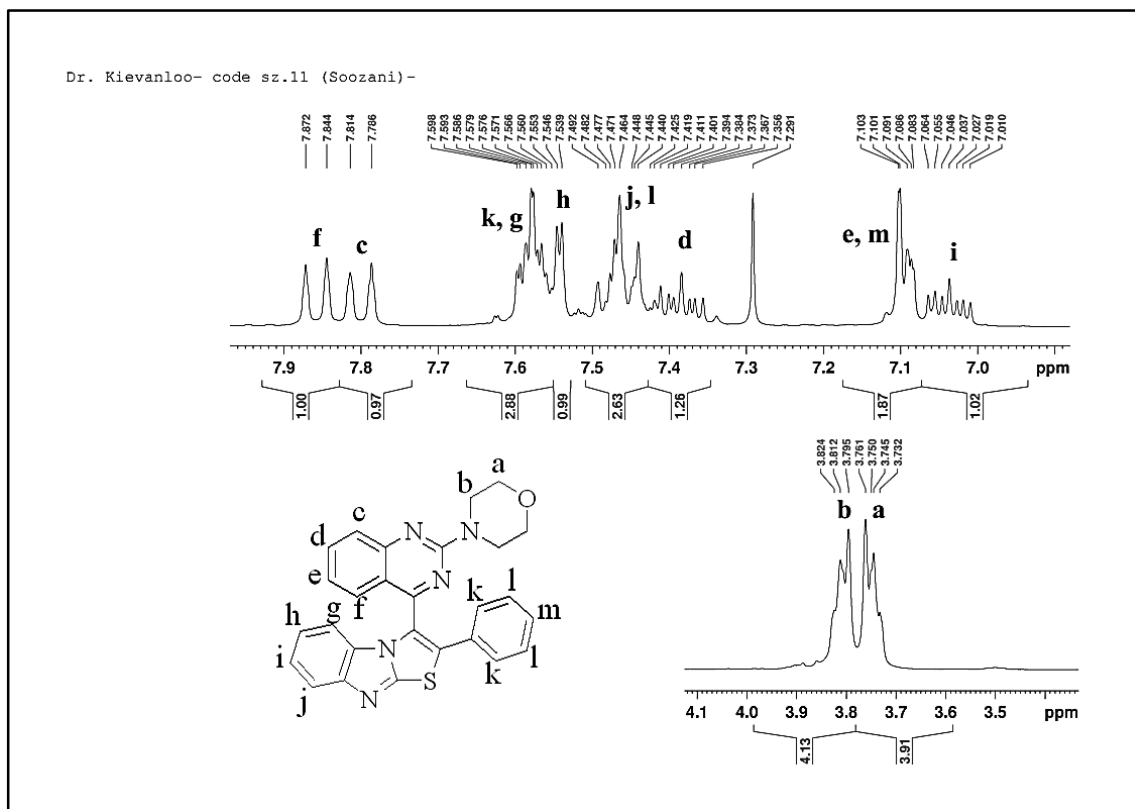
طیف شماره‌ی ۵۴: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶a در CDCl_3



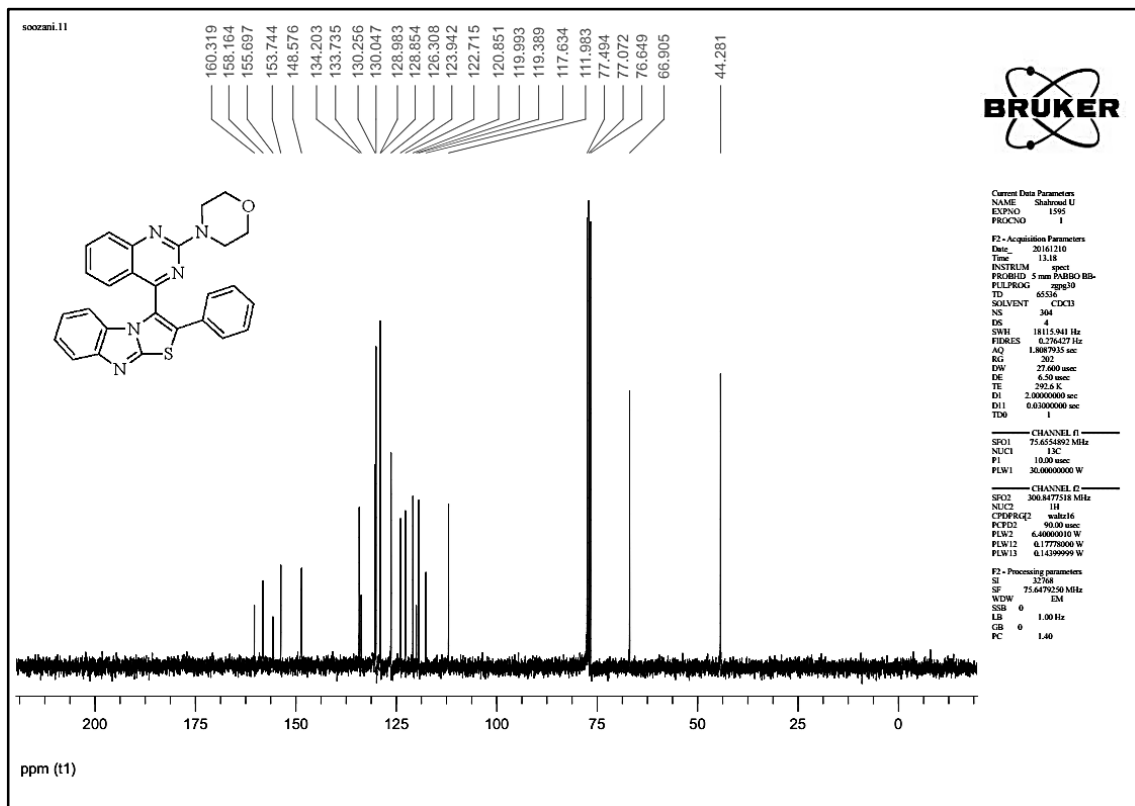
طیف شماره‌ی ۵۵: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶a در CDCl_3



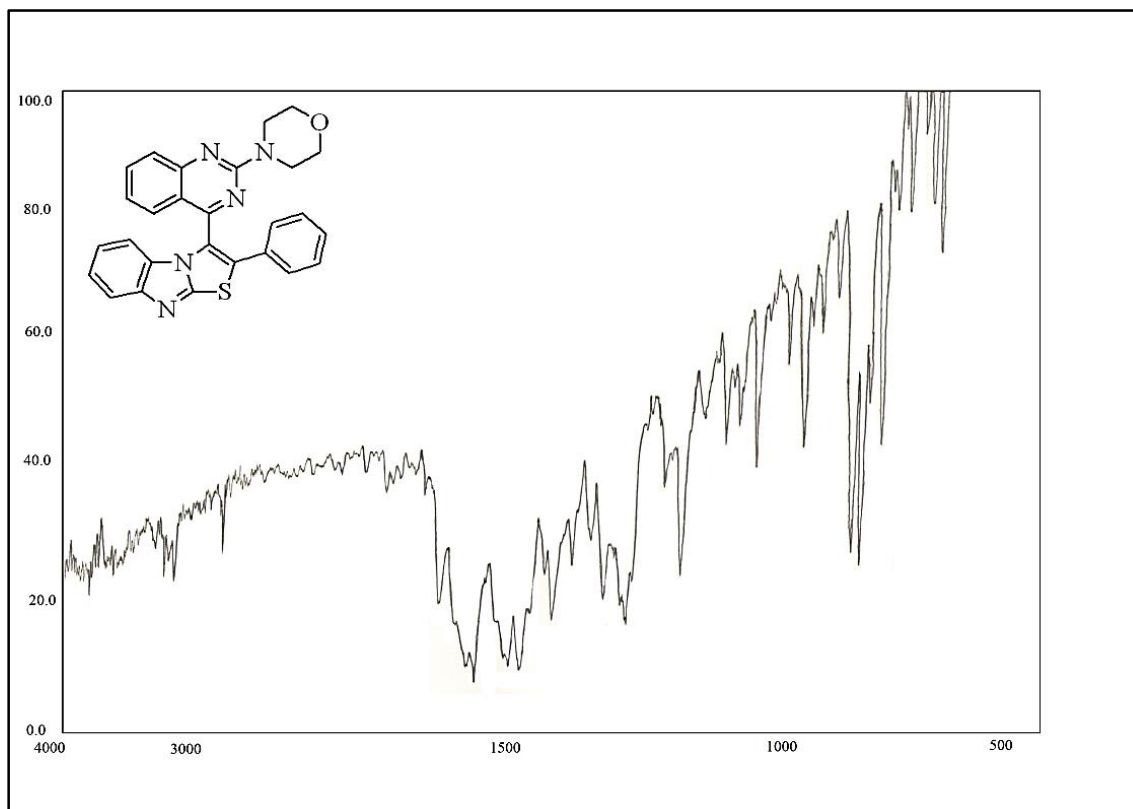
طیف شماره‌ی ۵۶: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶b در CDCl_3



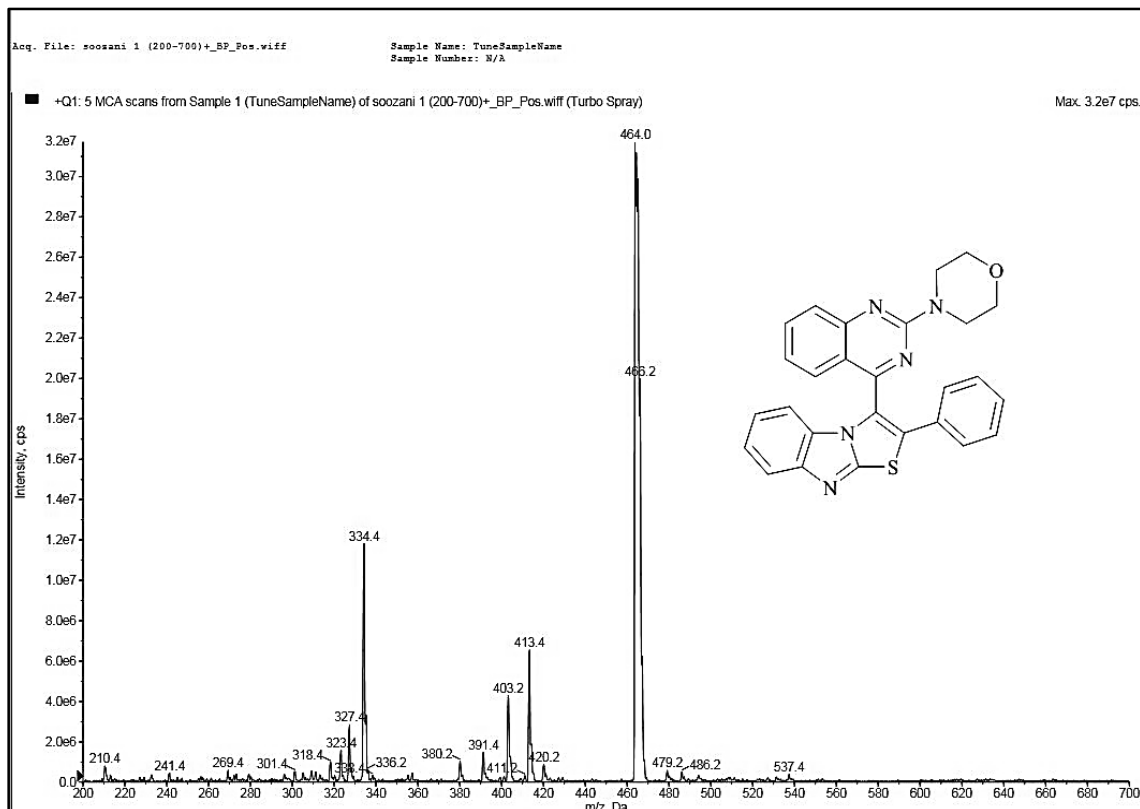
طیف شماره‌ی ۵۷: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶b در CDCl_3



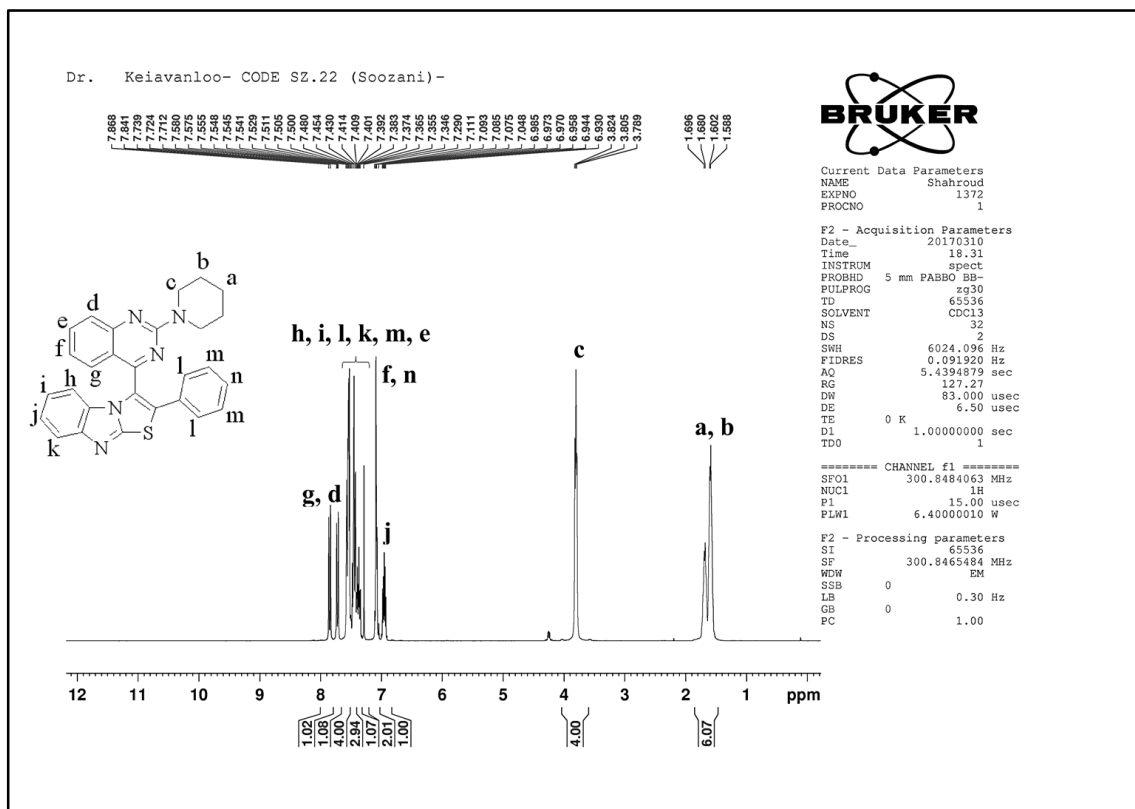
طیف شماره‌ی ۵۸: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶b در CDCl_3



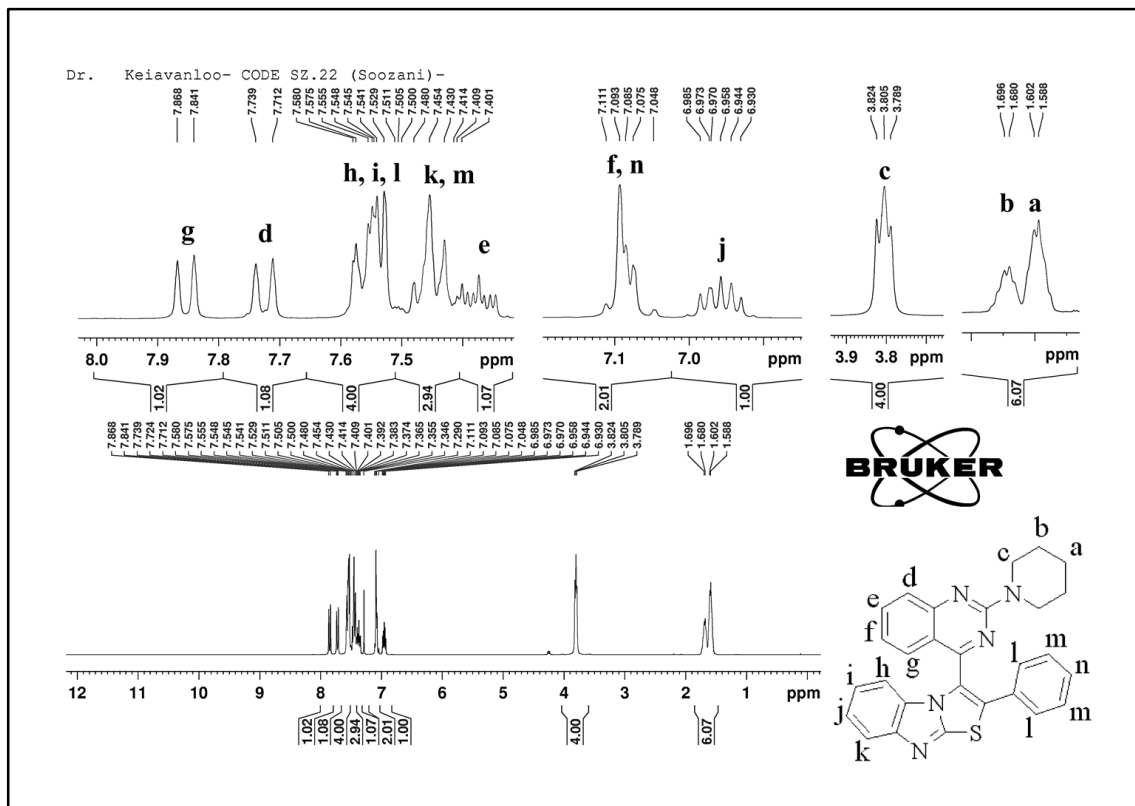
طیف شماری ۵۹: طیف IR ترکیب شماری ۲۰۶b



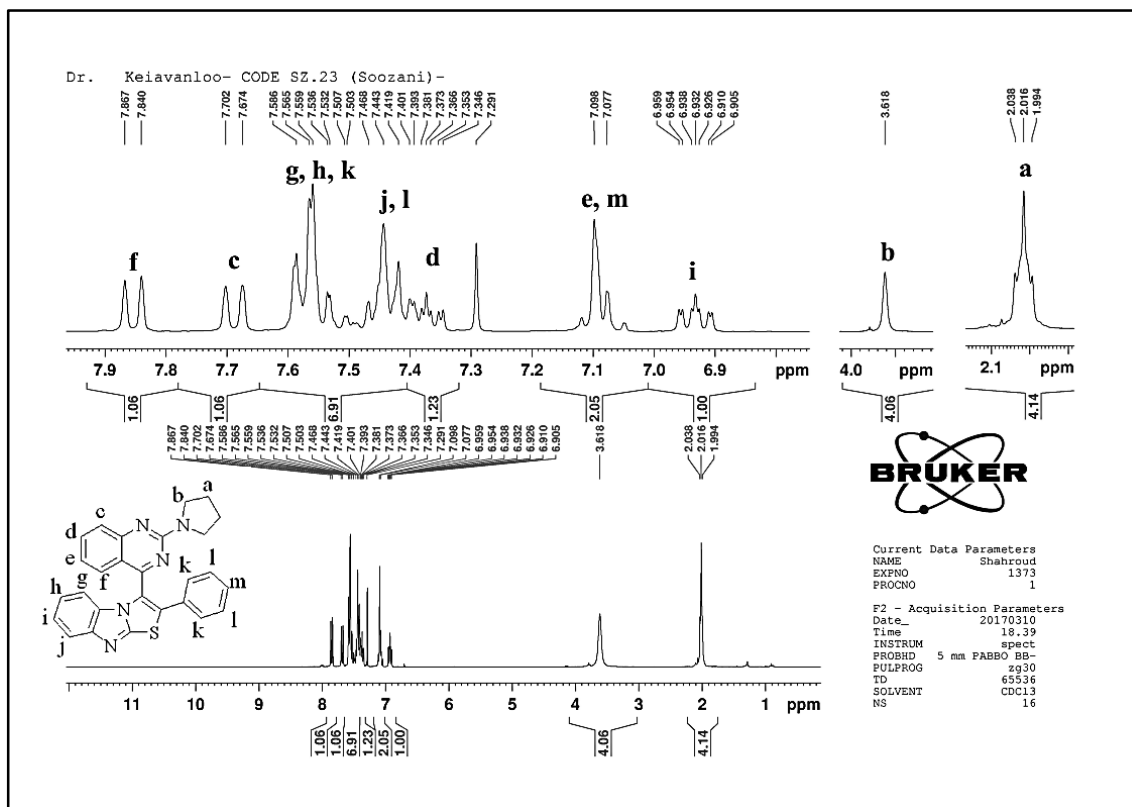
طیف شماری ۶۰: طیف جرمی ترکیب شماری ۲۰۶b



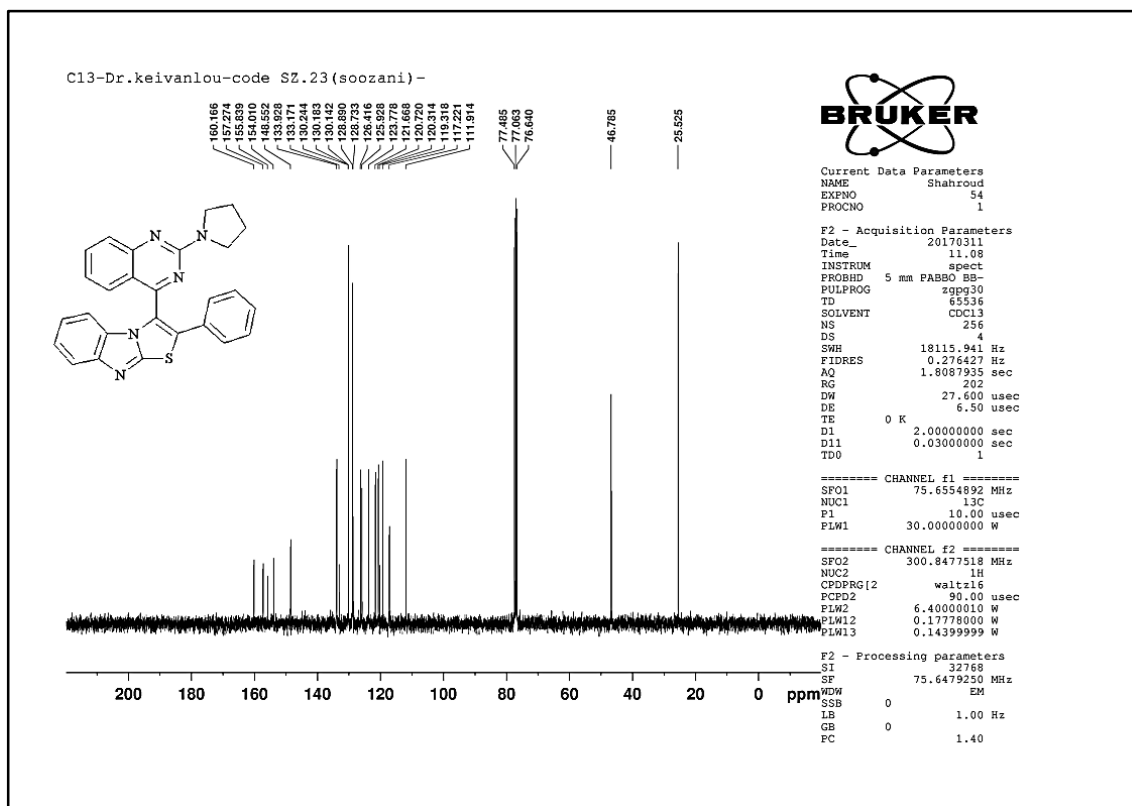
طیف شماره ی ۶۱: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ی ۲۰۶c در CDCl_3



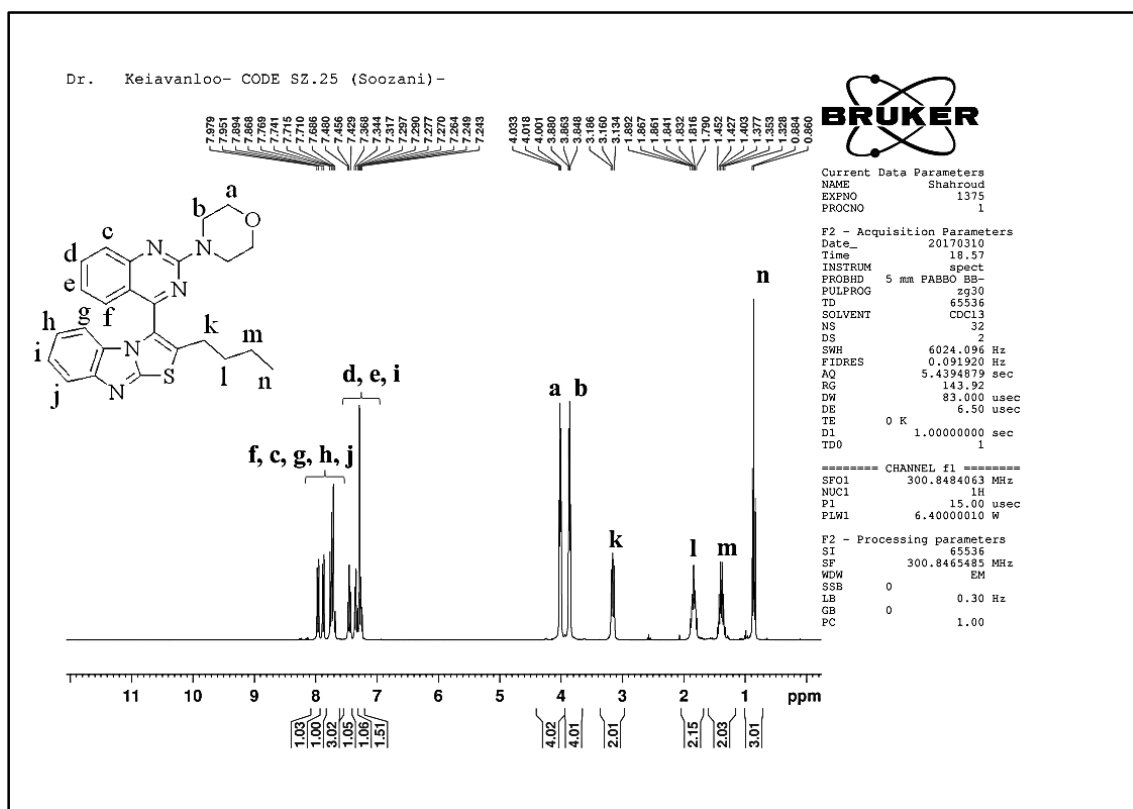
طیف شماره ی ۶۲: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره ی ۲۰۶c در CDCl_3



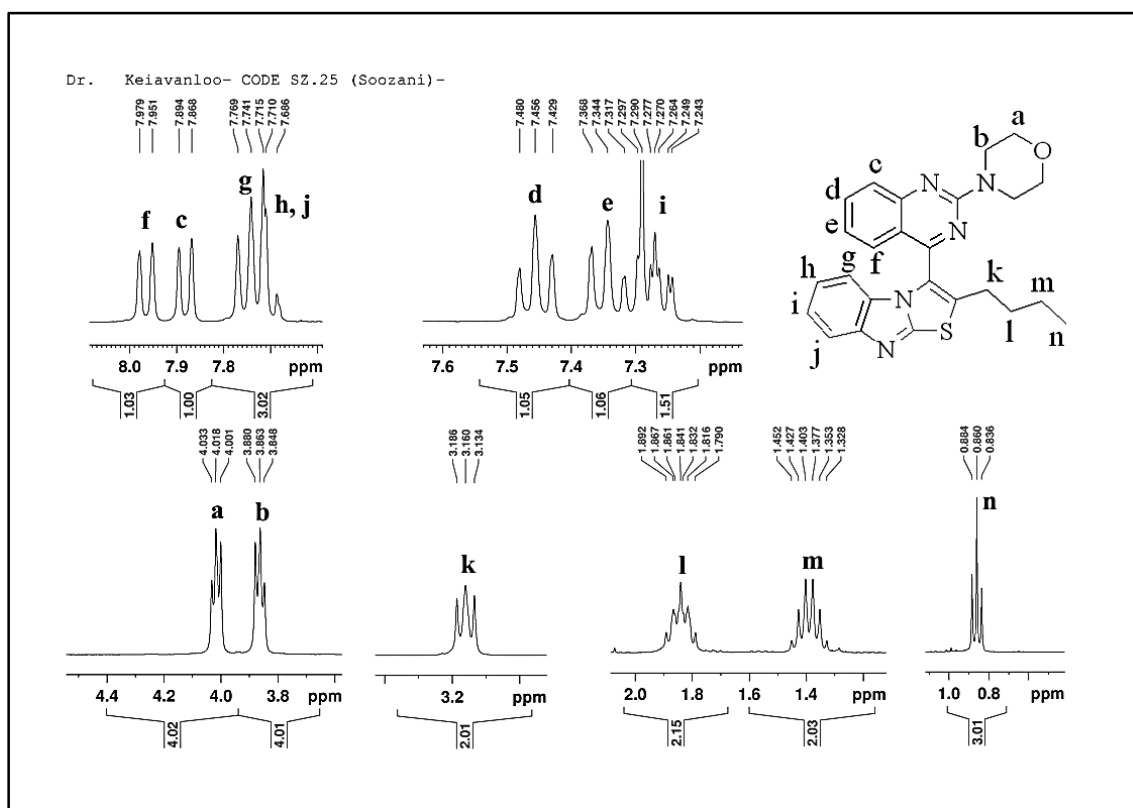
طیف شماره‌ی ۶۵: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶d در CDCl_3



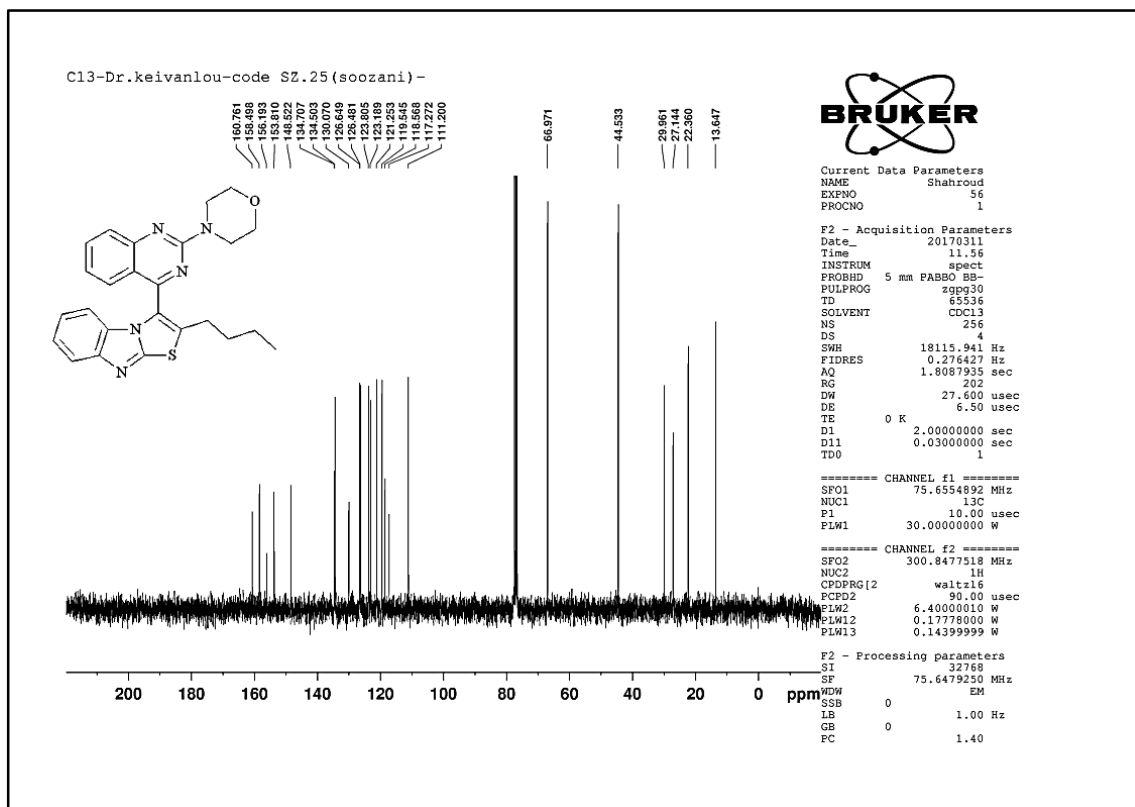
طیف شماره‌ی ۶۶: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶d در CDCl_3



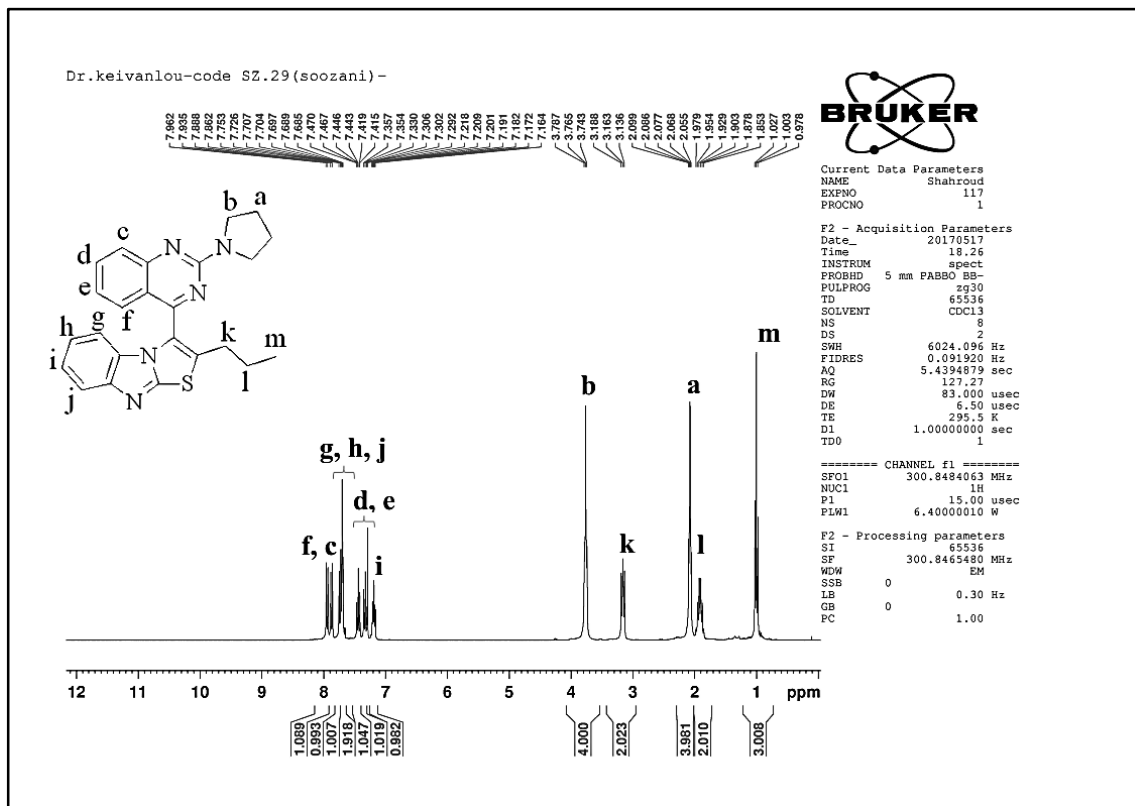
طیف شماره ۶۷: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۲۰۶e در CDCl_3



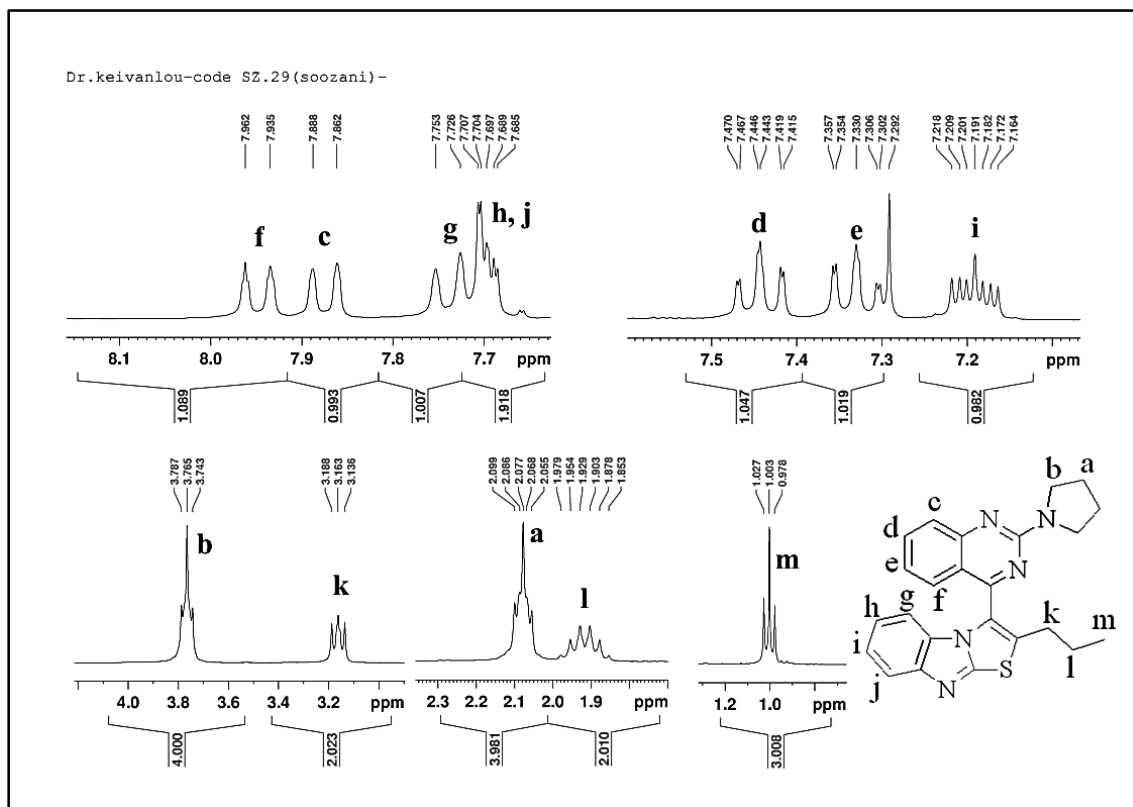
طیف شماره ۶۸: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۲۰۶e در CDCl_3



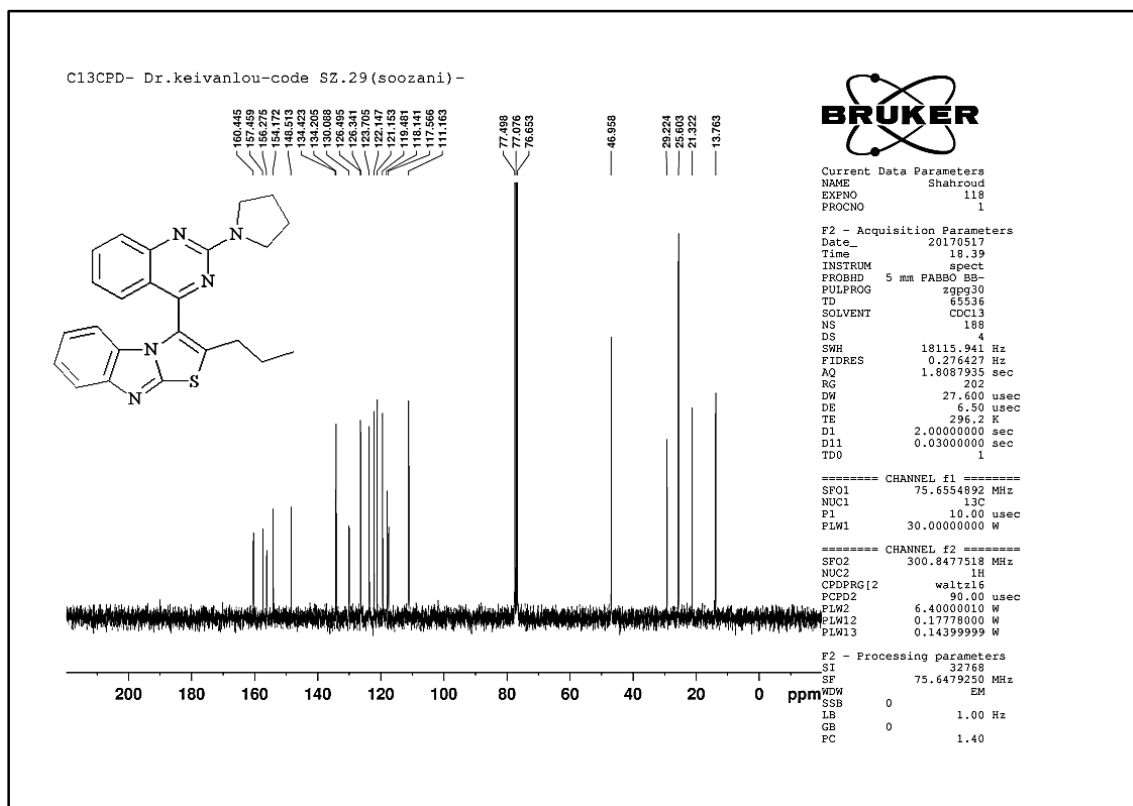
طیف شماره‌ی ۶۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶e در CDCl_3



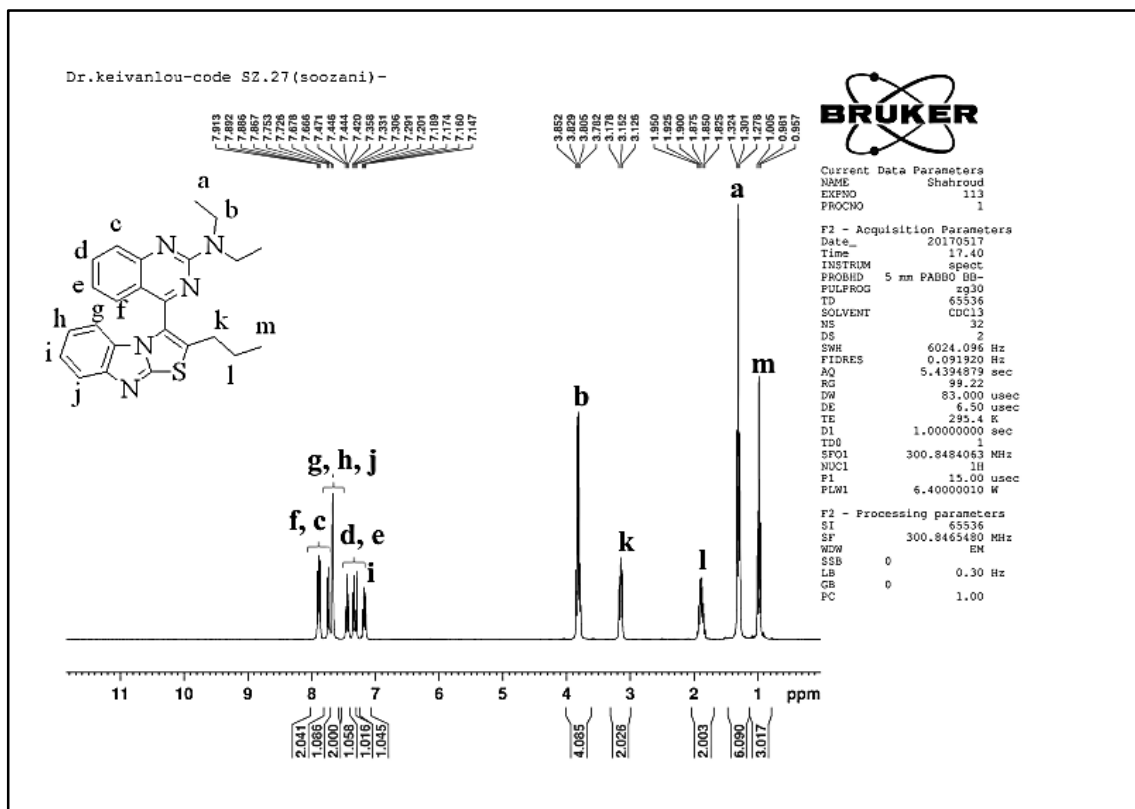
طیف شماره‌ی ۷۰: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶f در CDCl_3



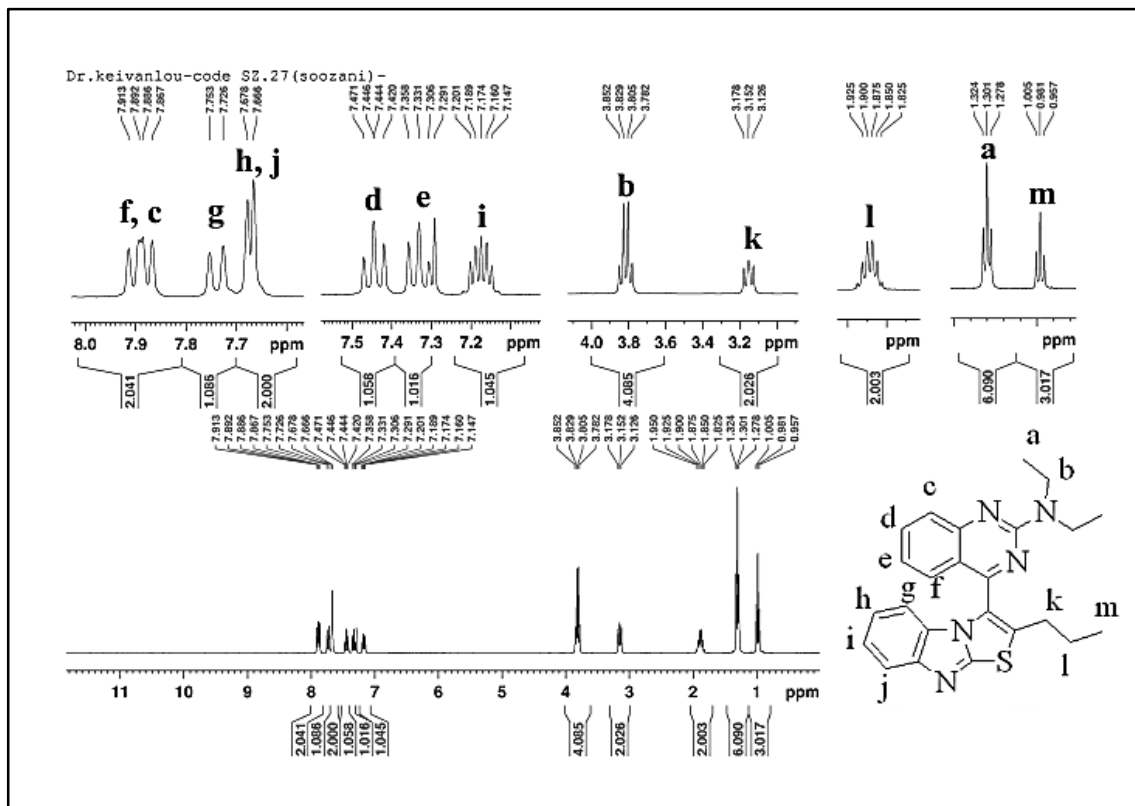
طیف شماره‌ی ۷۱: بزرگ نمای طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶f در CDCl_3



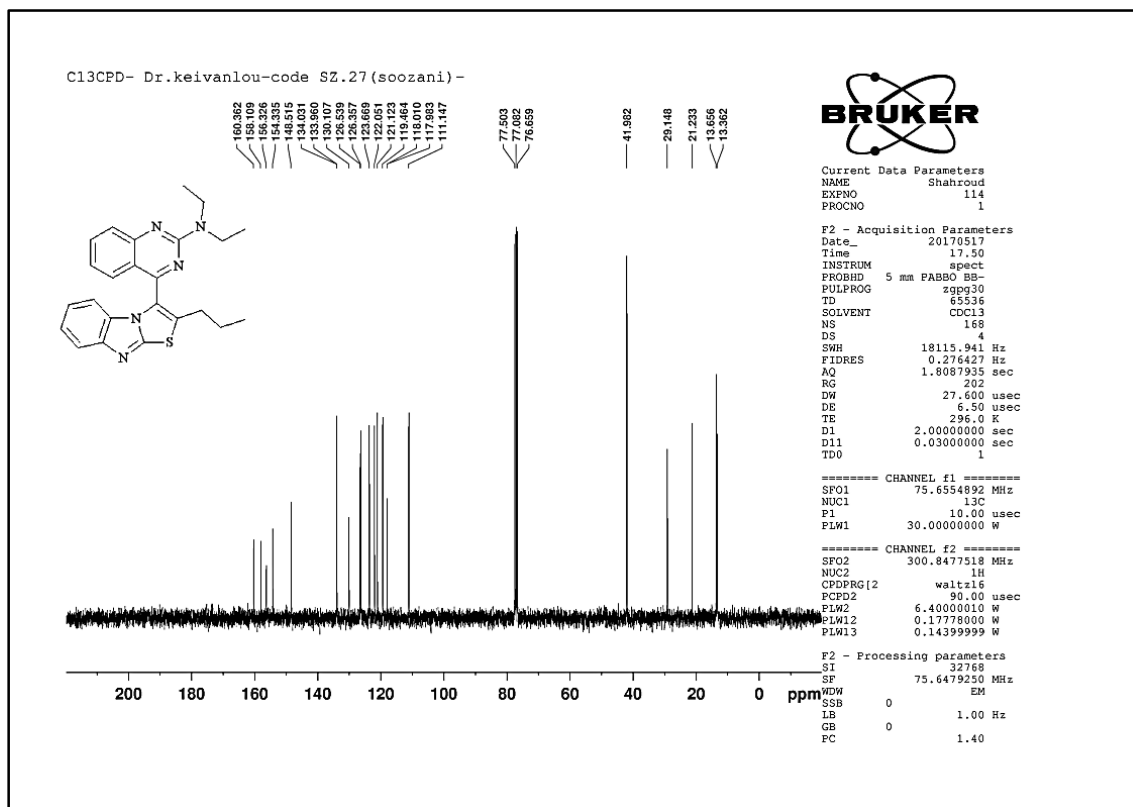
طیف شماره‌ی ۷۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶f در CDCl_3



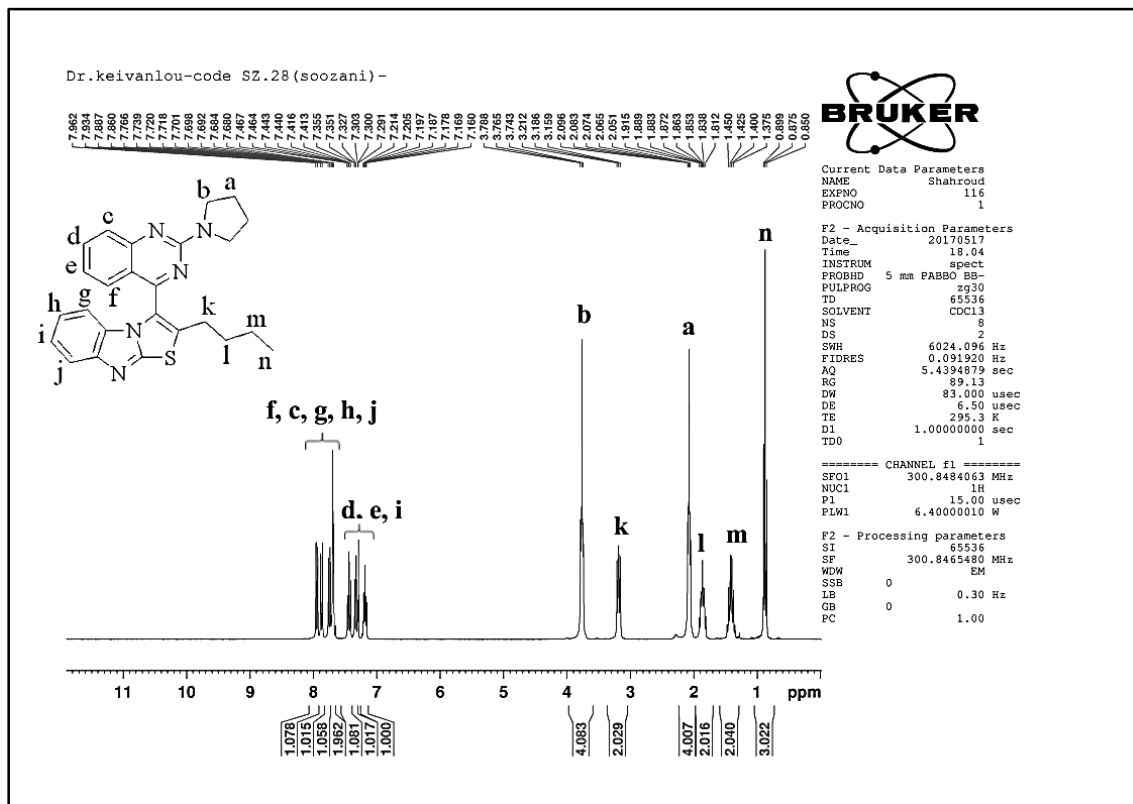
طیف شماره‌ی ۷۳: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶g در CDCl_3



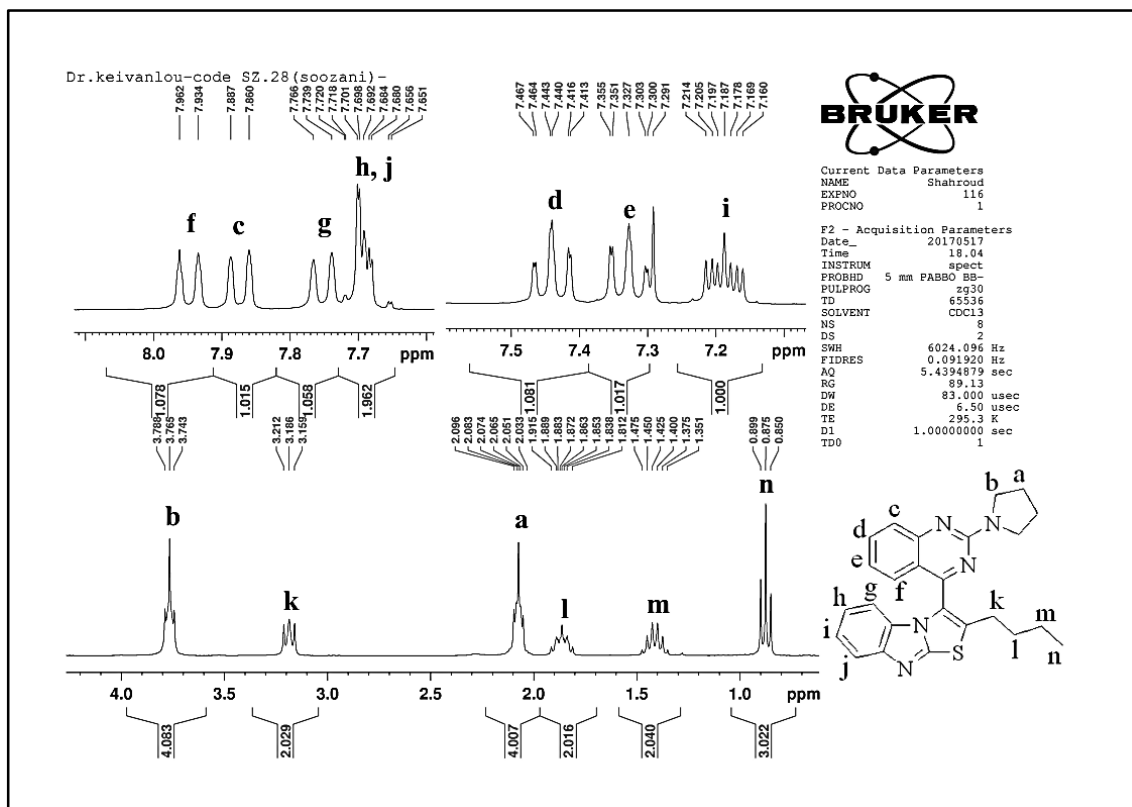
طیف شماره‌ی ۷۴: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶g در CDCl_3



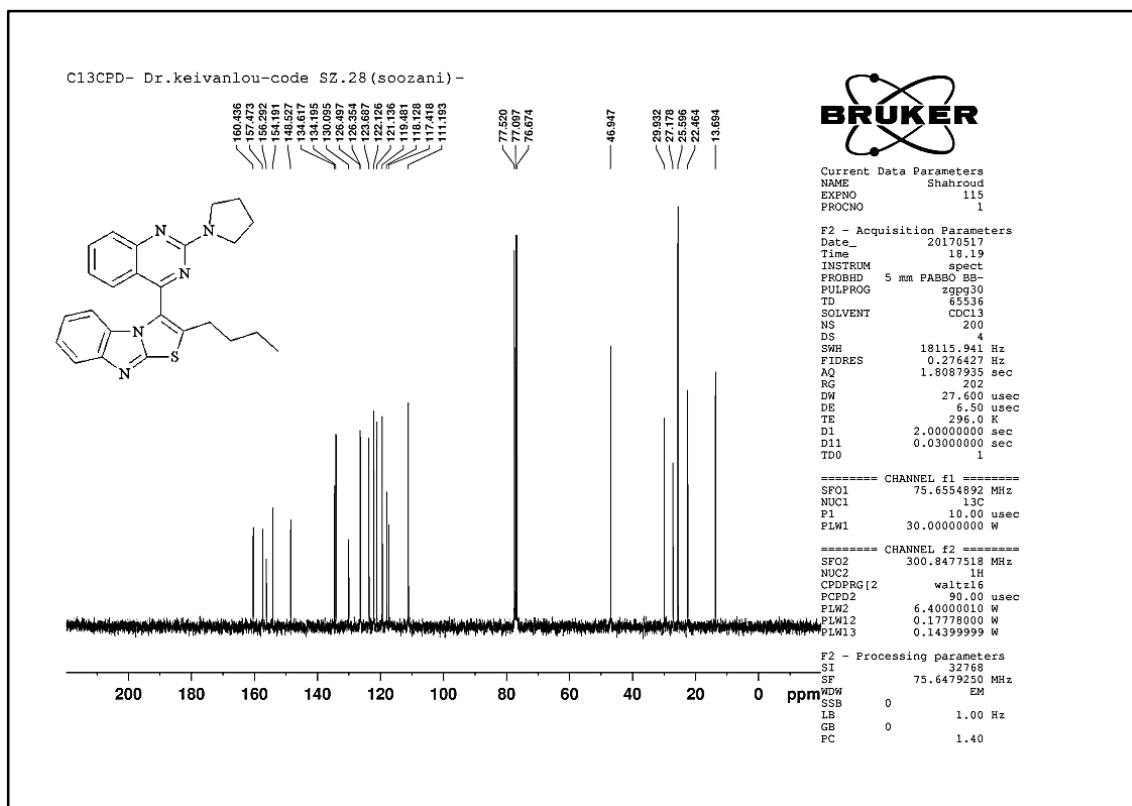
طیف شماره‌ی ۷۵: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶g در CDCl_3



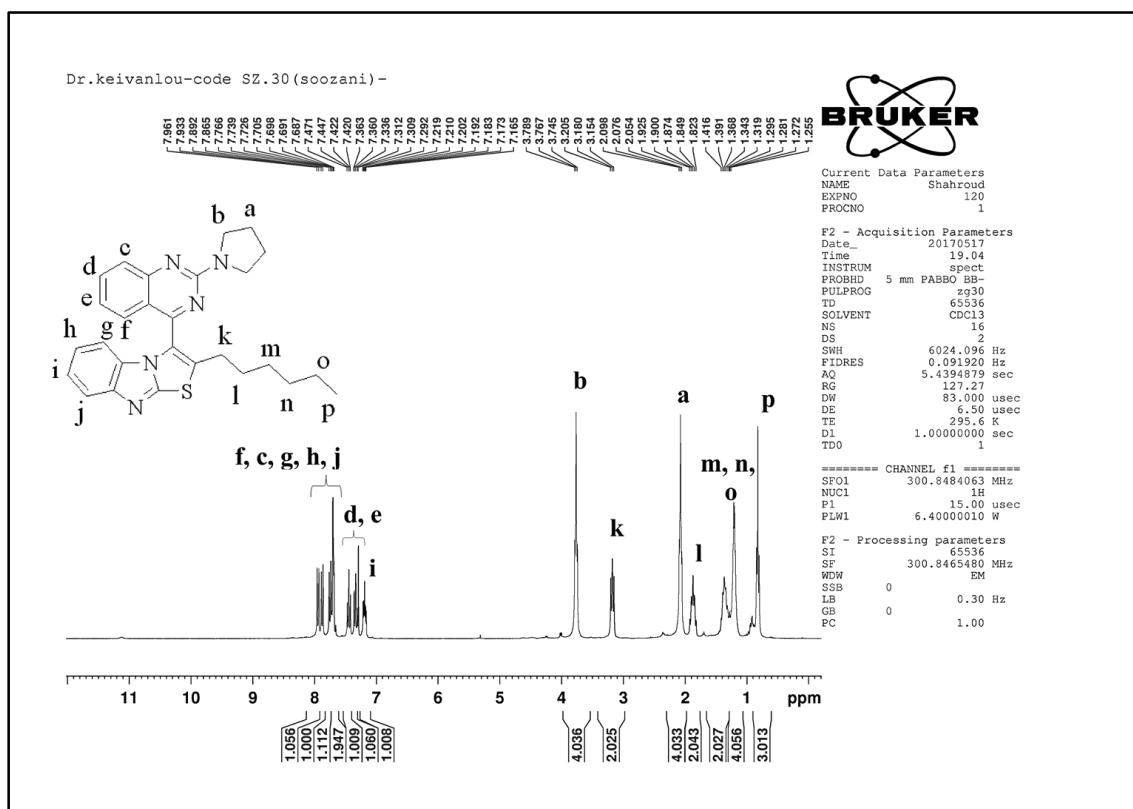
طیف شماره‌ی ۷۶: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶h در CDCl_3



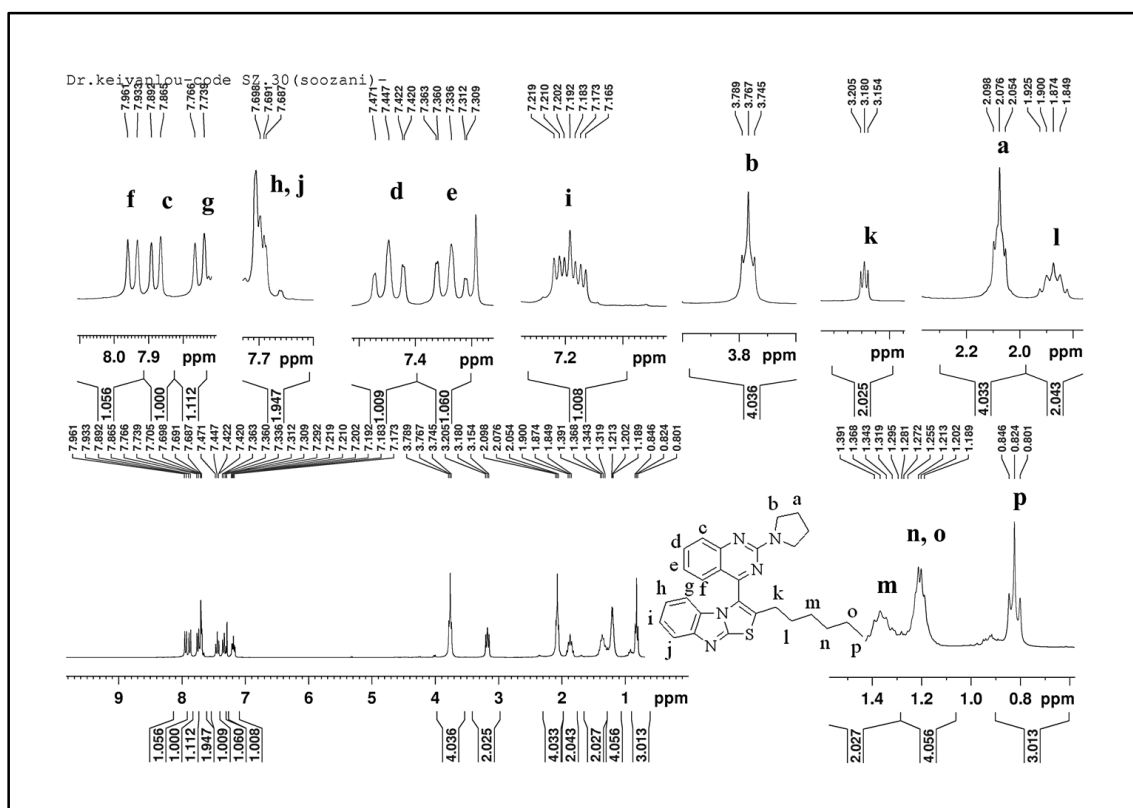
طیف شماره‌ی ۷۷: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶h در CDCl_3



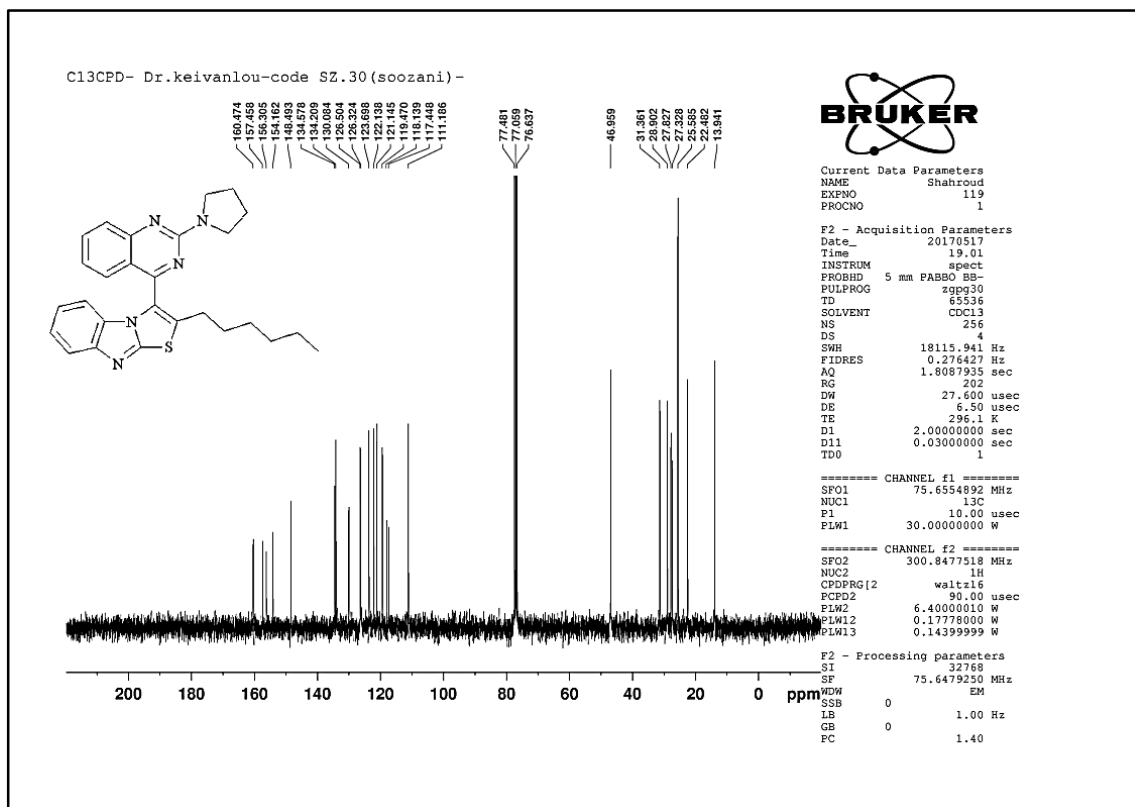
طیف شماره‌ی ۷۸: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶h در CDCl_3



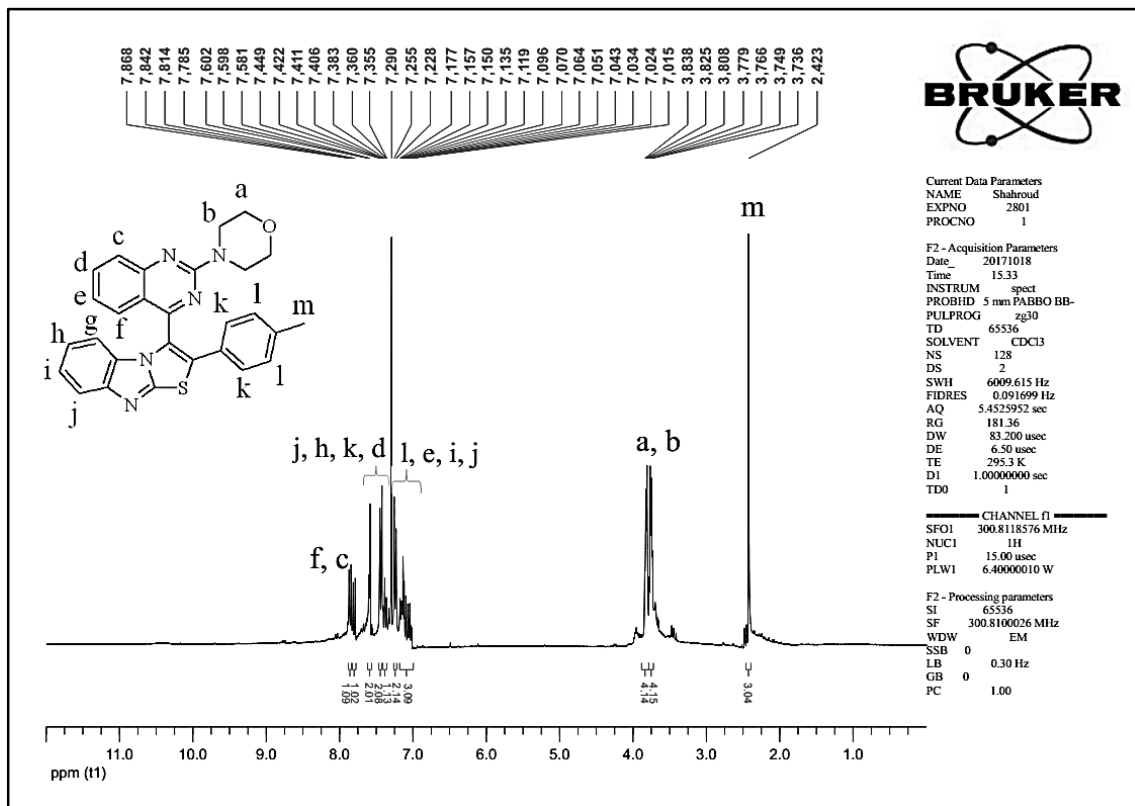
طیف شماره‌ی ۷۹: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶i در CDCl_3



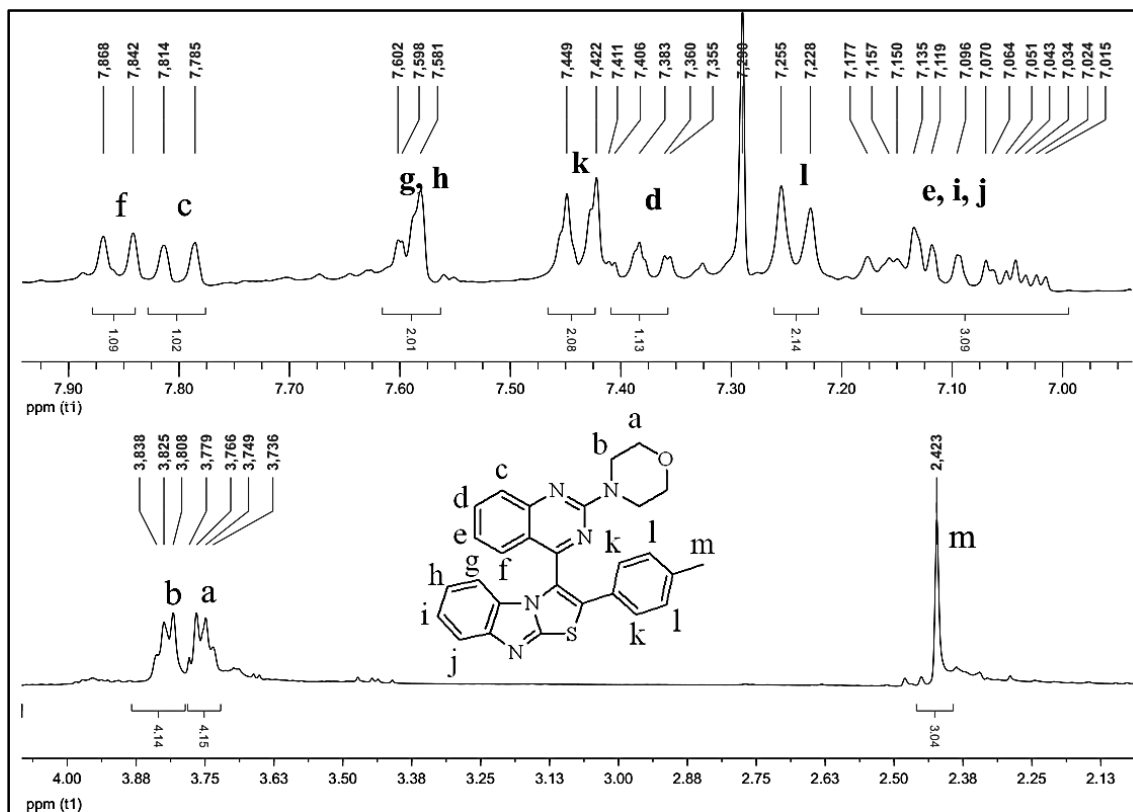
طیف شماره‌ی ۸۰: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶i در CDCl_3



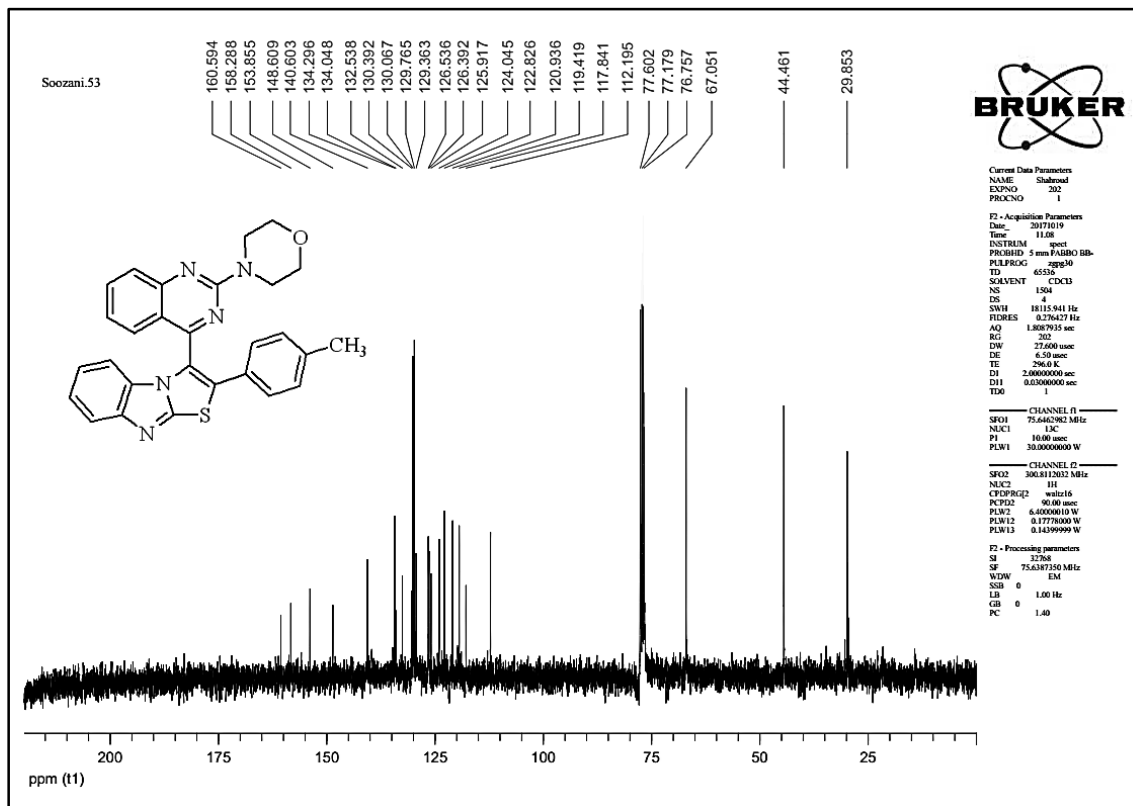
طیف شماره‌ی ۸۱: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶i در CDCl_3



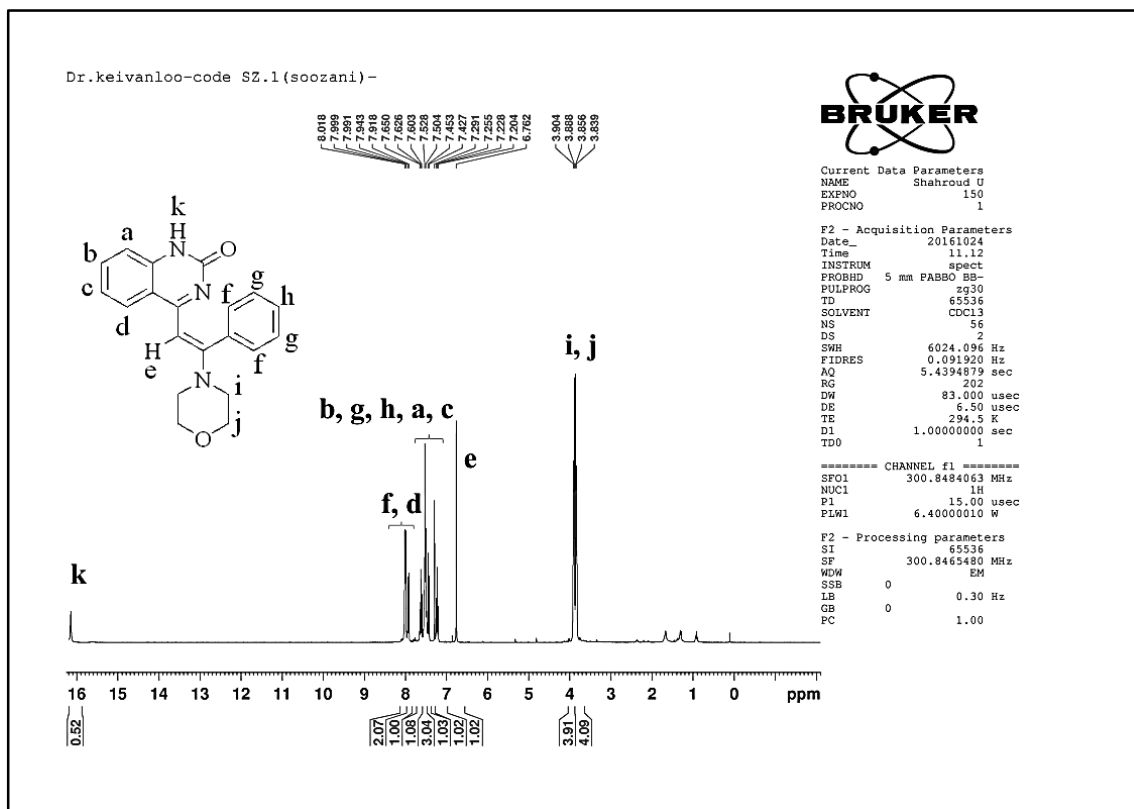
طیف شماره‌ی ۸۲: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶z در CDCl_3



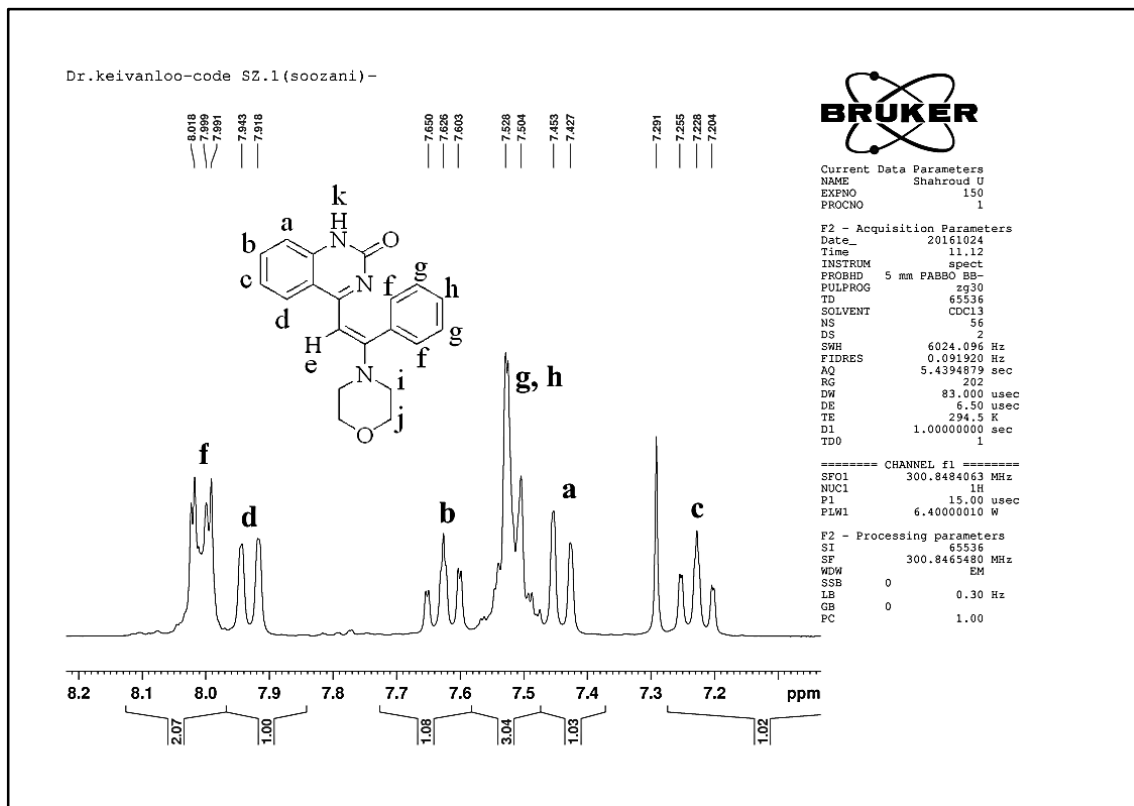
طیف شماره‌ی ۸۳: بزرگ نمای طیف ¹H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶ز در CDCl₃



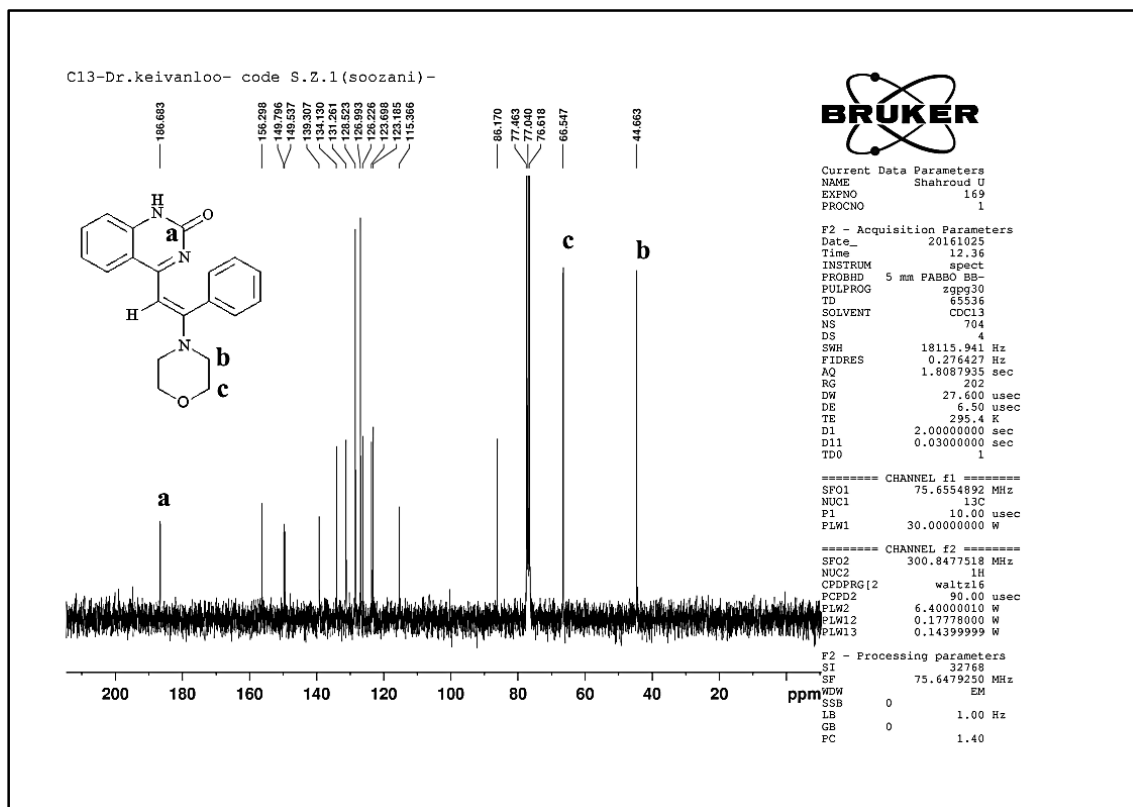
طیف شماره‌ی ۸۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۶ز در CDCl₃



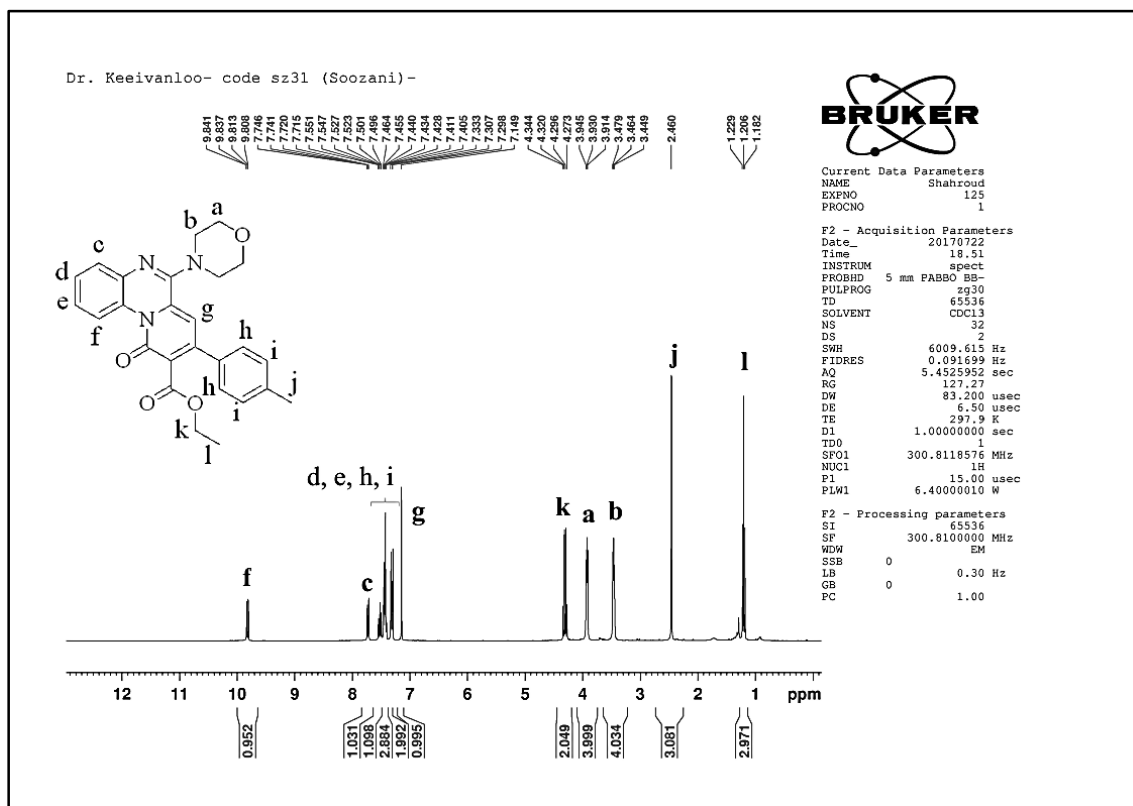
طیف شماره‌ی ۸۵: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۷ در CDCl_3



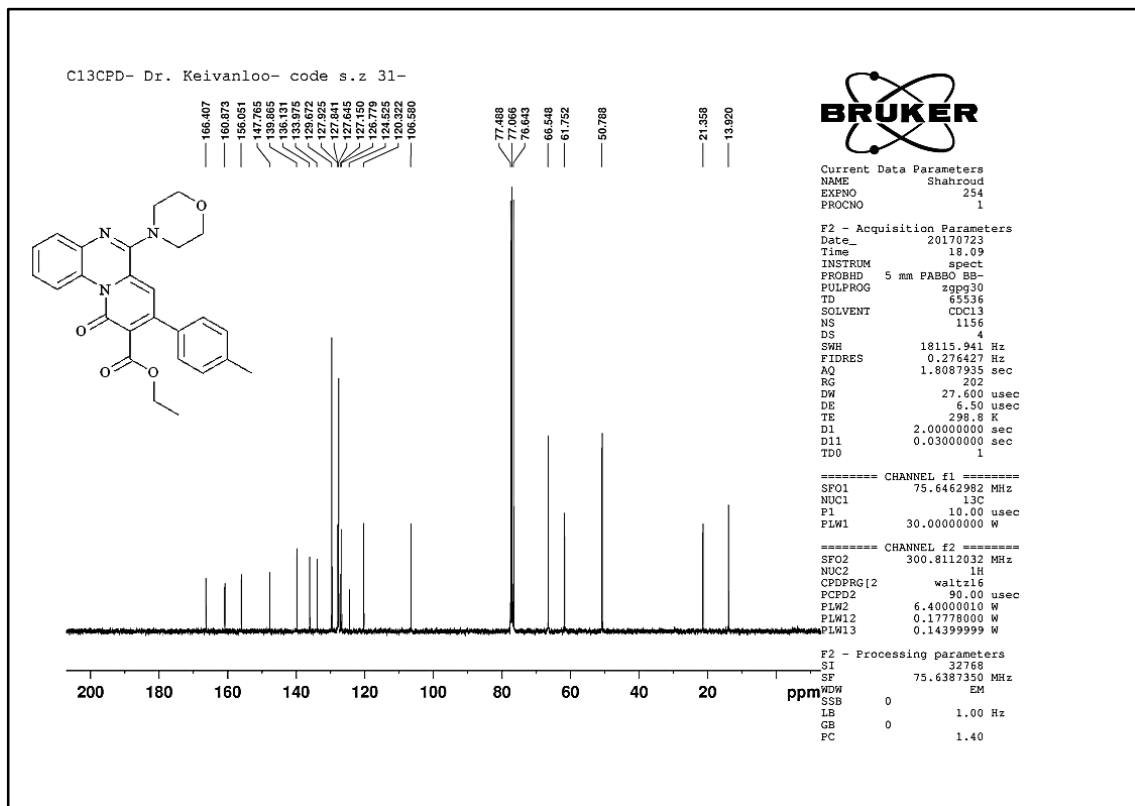
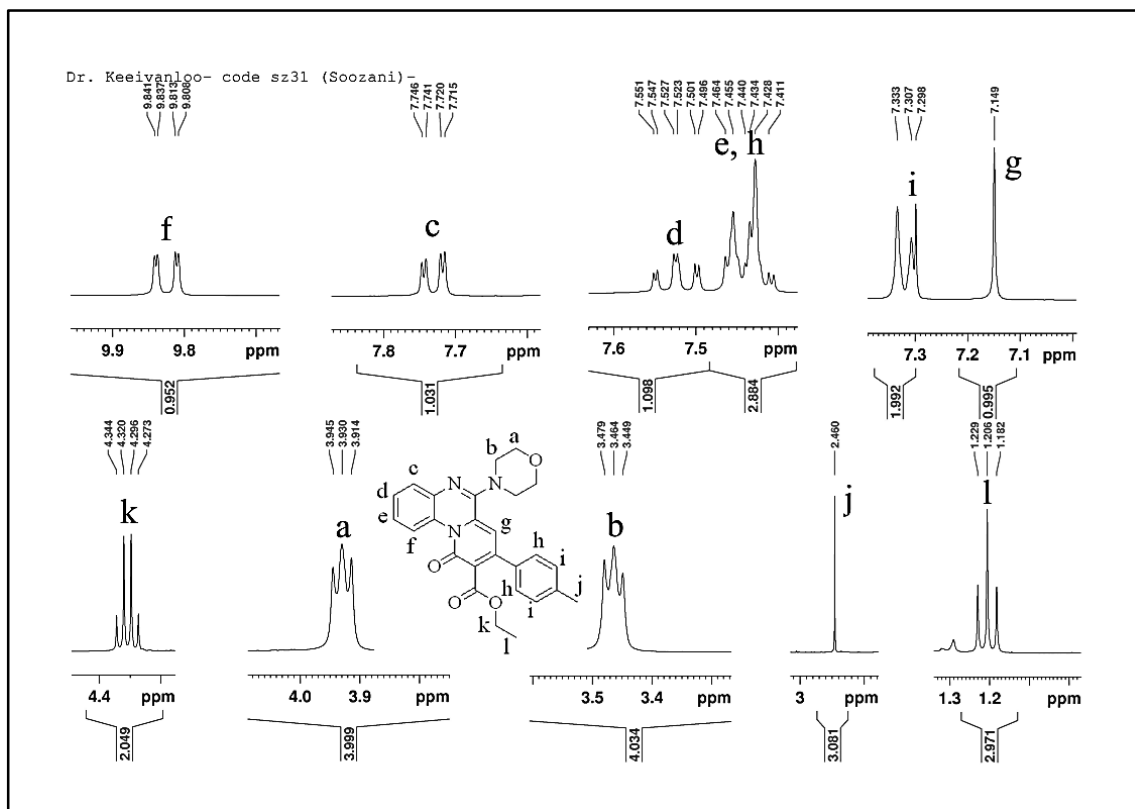
طیف شماره‌ی ۸۶: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۷ در CDCl_3

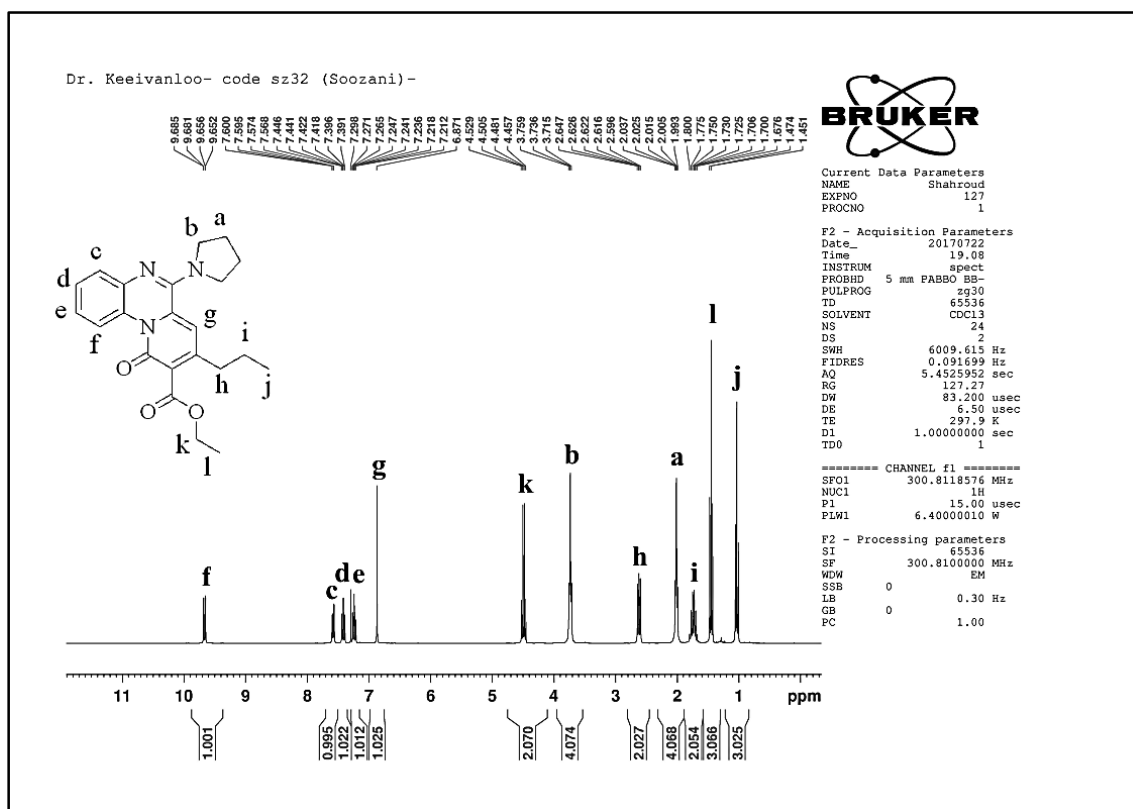


طیف شماره‌ی ۸۷: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۰۷ در CDCl_3

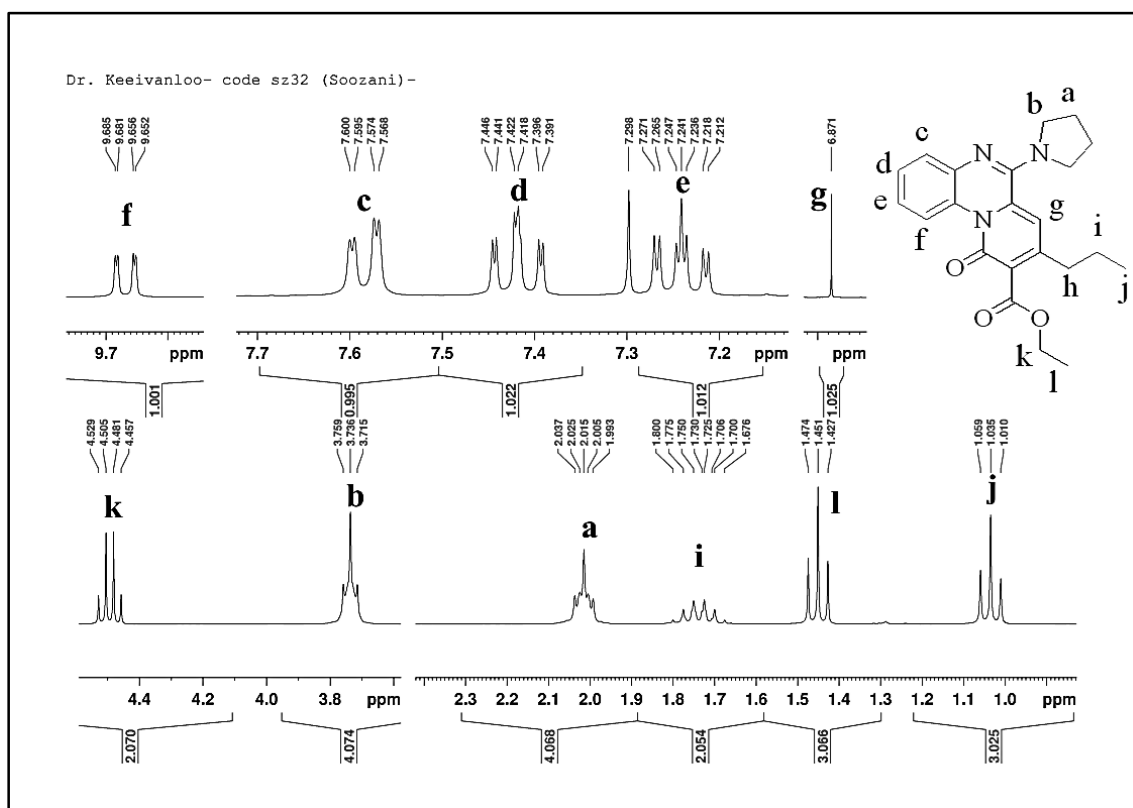


طیف شماره‌ی ۸۸: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰a در CDCl_3

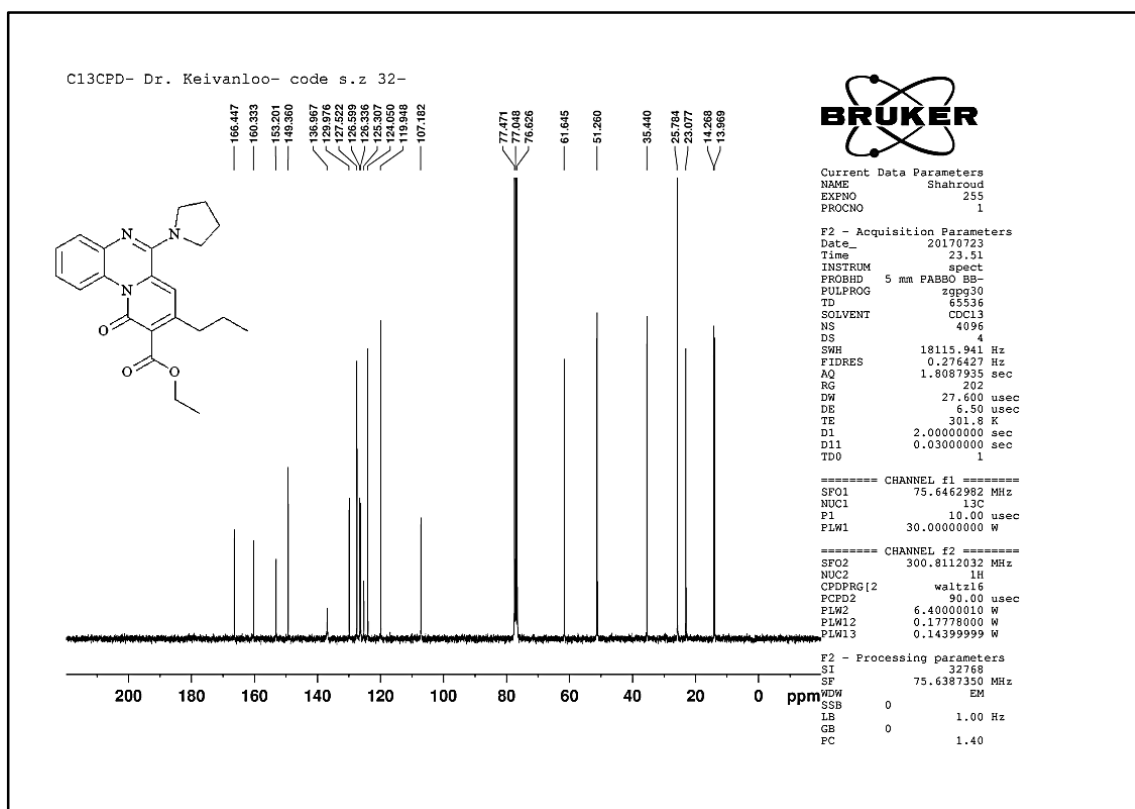




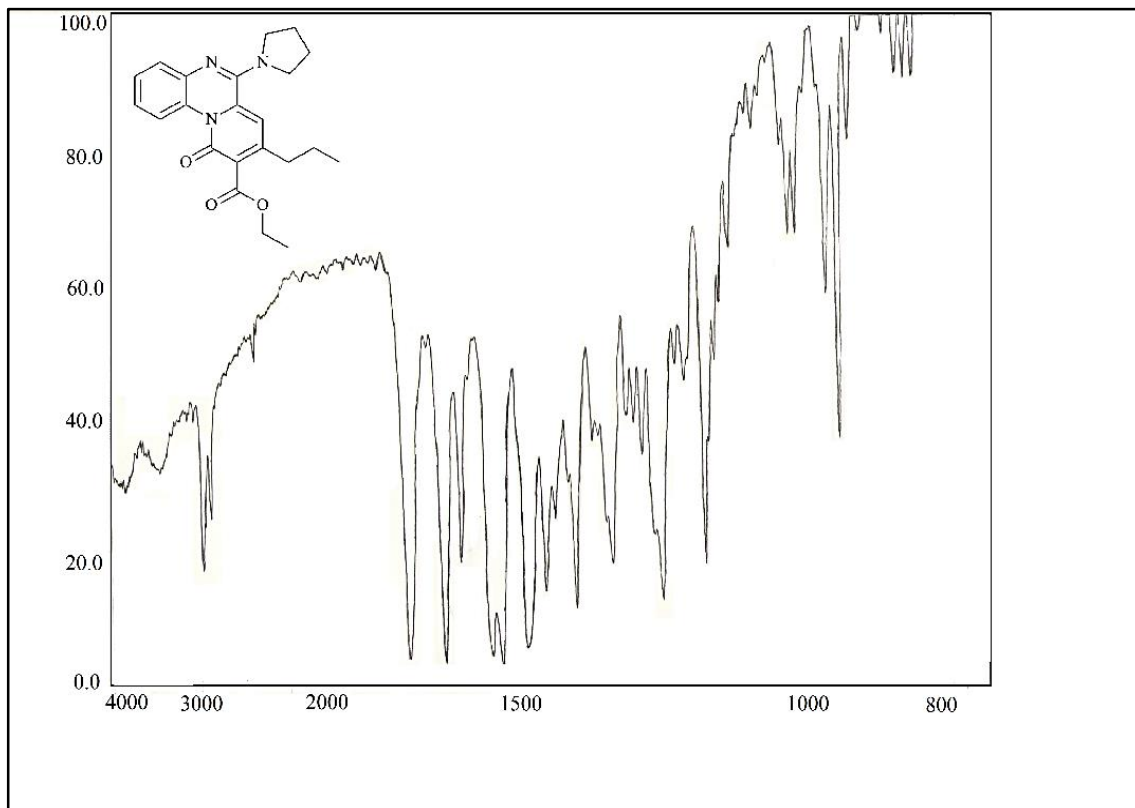
طیف شماره ۹۱: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۲۱۰b در CDCl_3



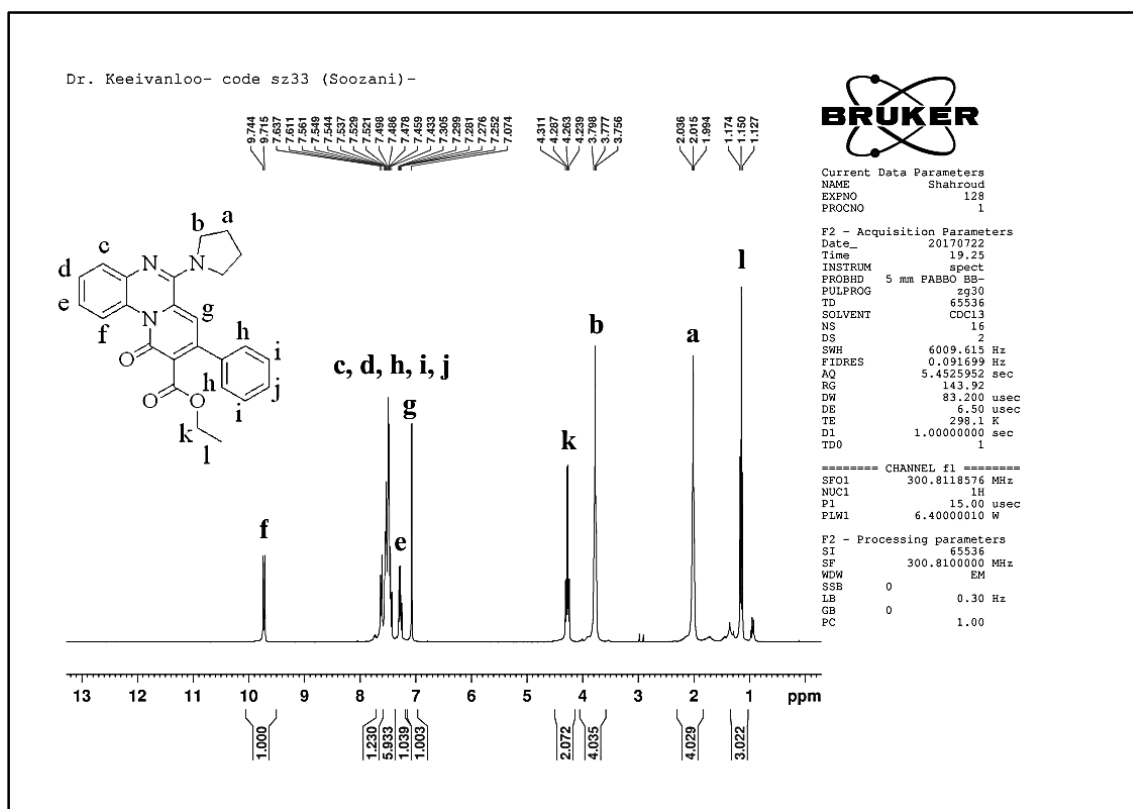
طیف شماره ۹۲: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۲۱۰b در CDCl_3



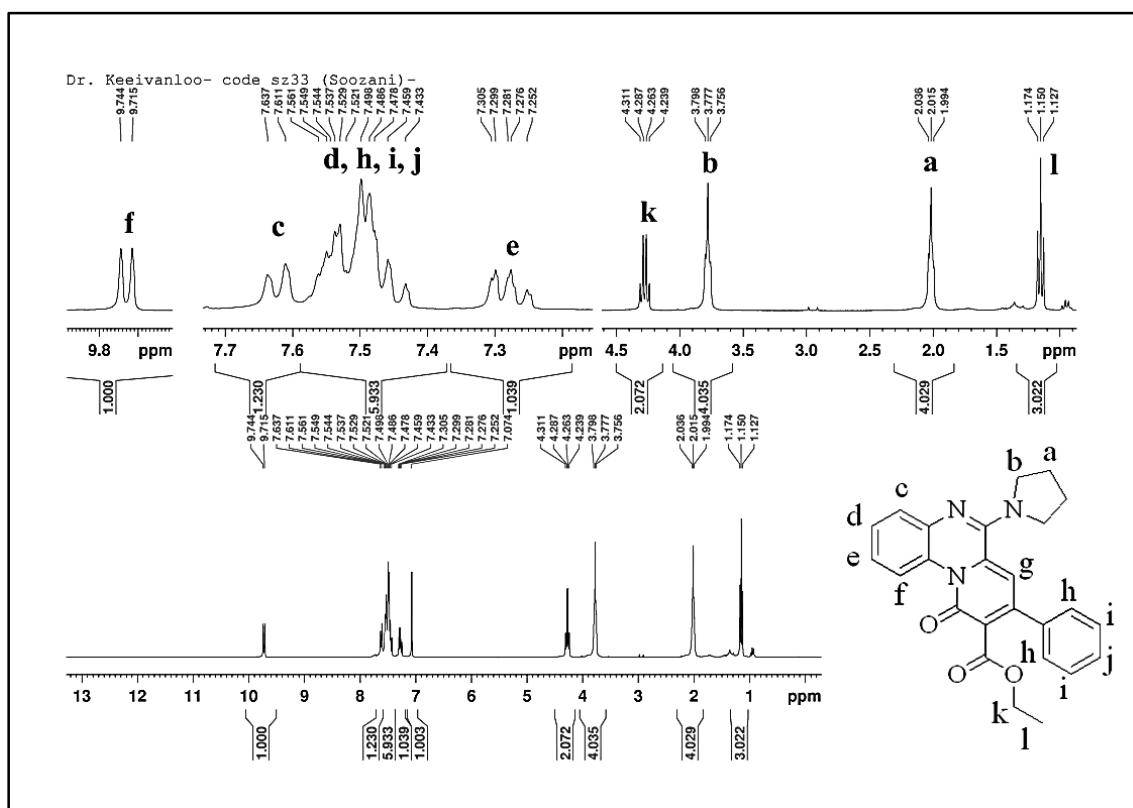
طیف شماره‌ی ۹۳: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰b در CDCl_3



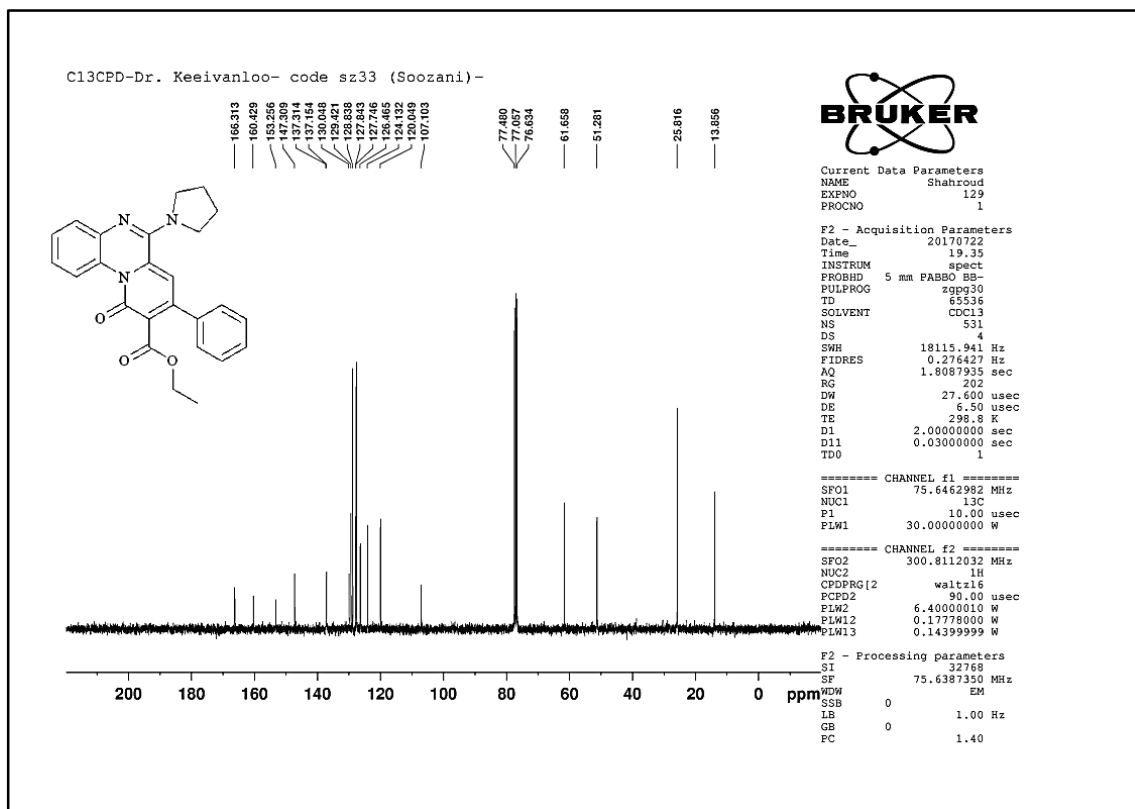
طیف شماره‌ی ۹۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰b



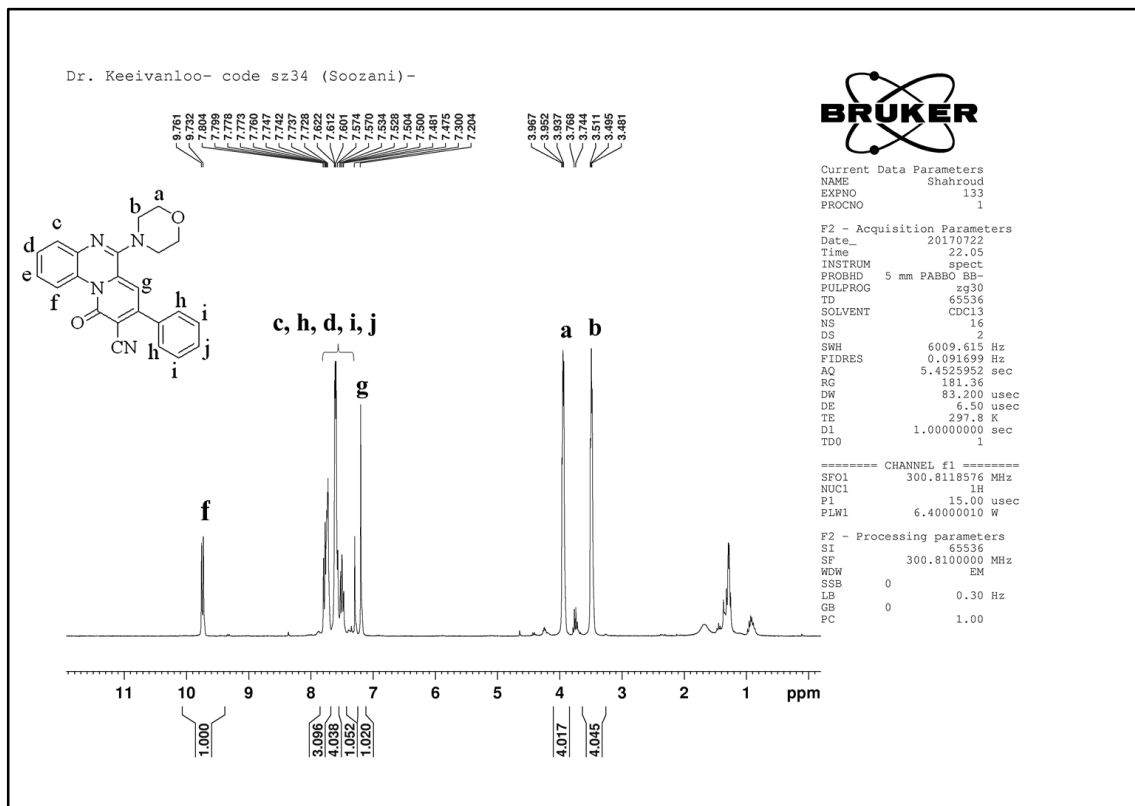
طیف شماره‌ی ۹۵: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰c در CDCl_3



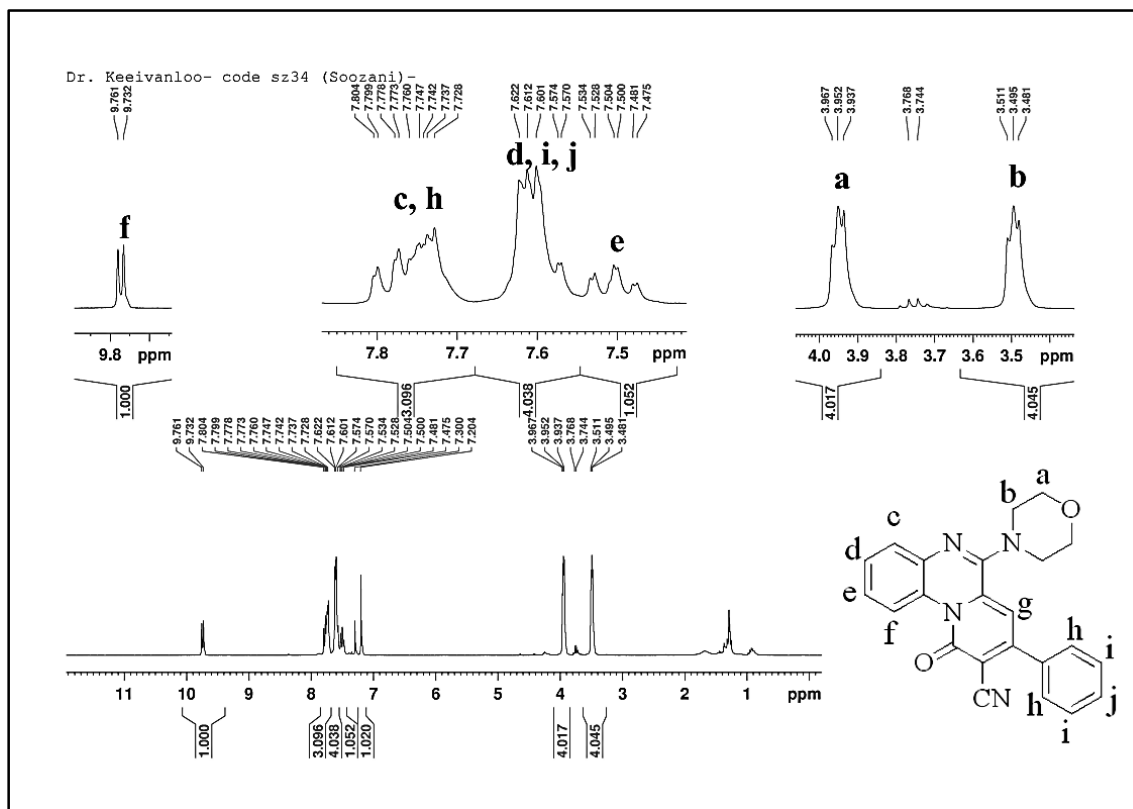
طیف شماره‌ی ۹۶: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰c در CDCl_3



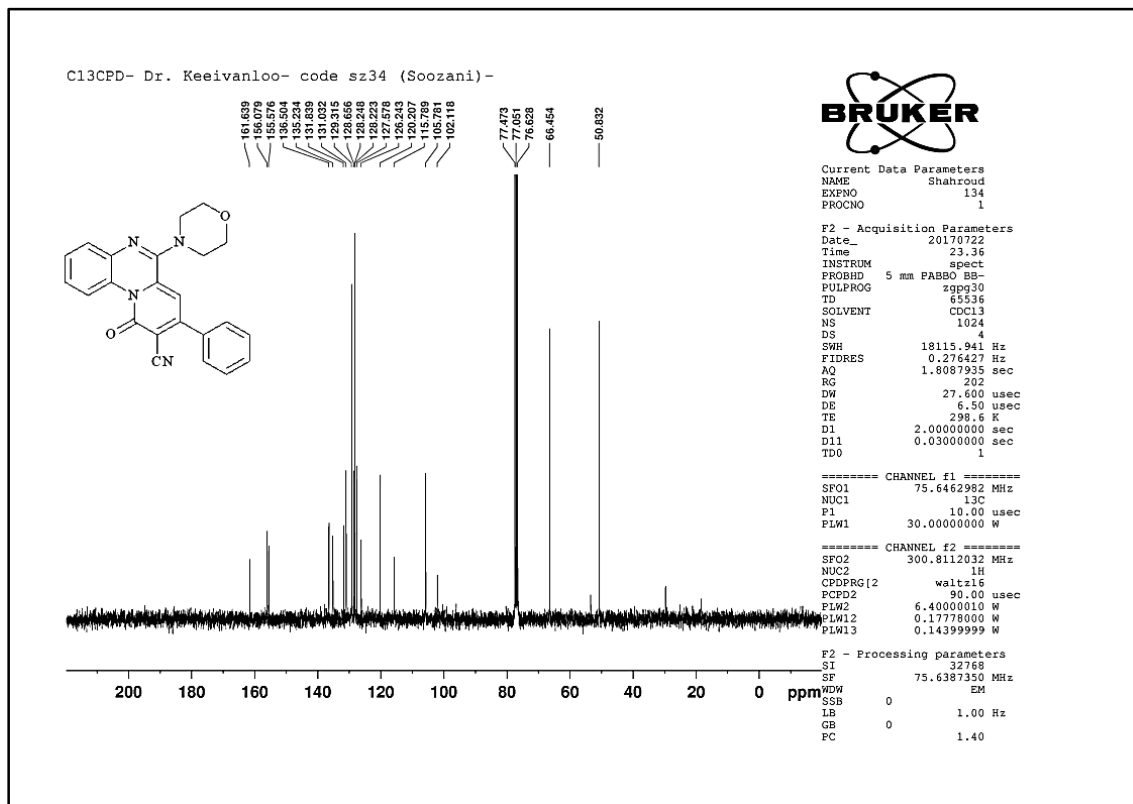
طیف شماره ۹۷: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره ۲۱۰c در CDCl_3



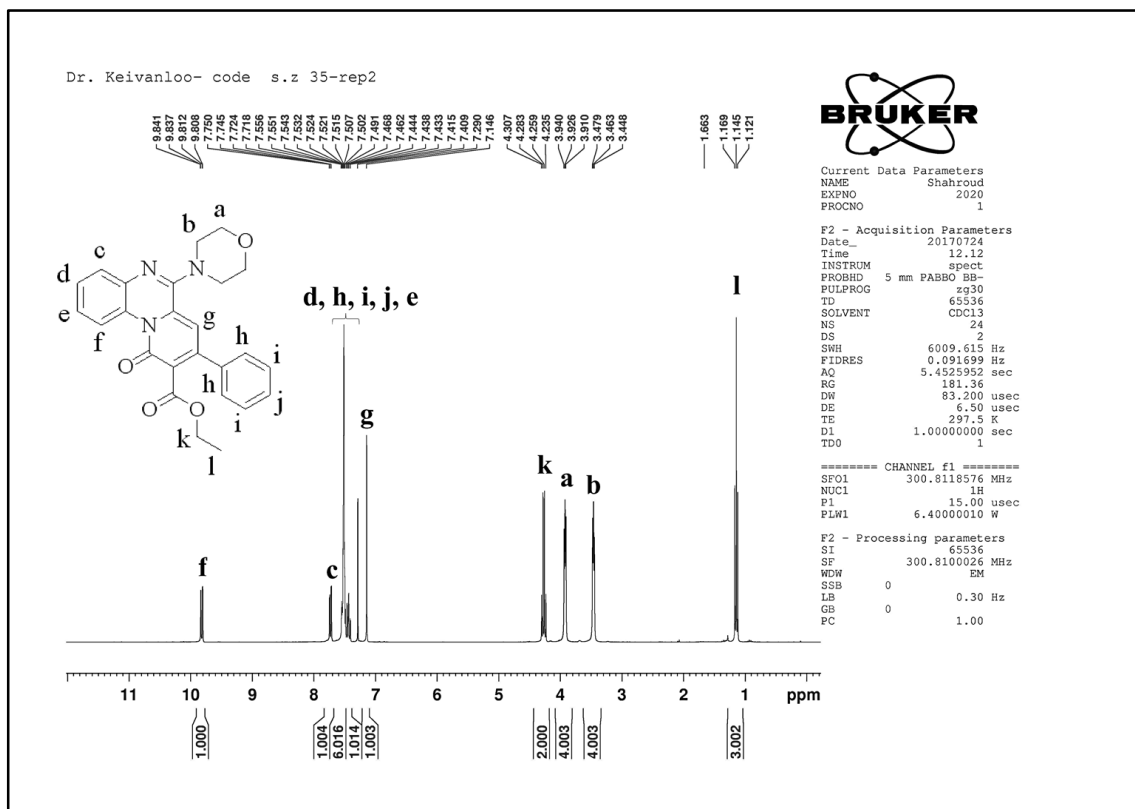
طیف شماره ۹۸: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۲۱۰d در CDCl_3



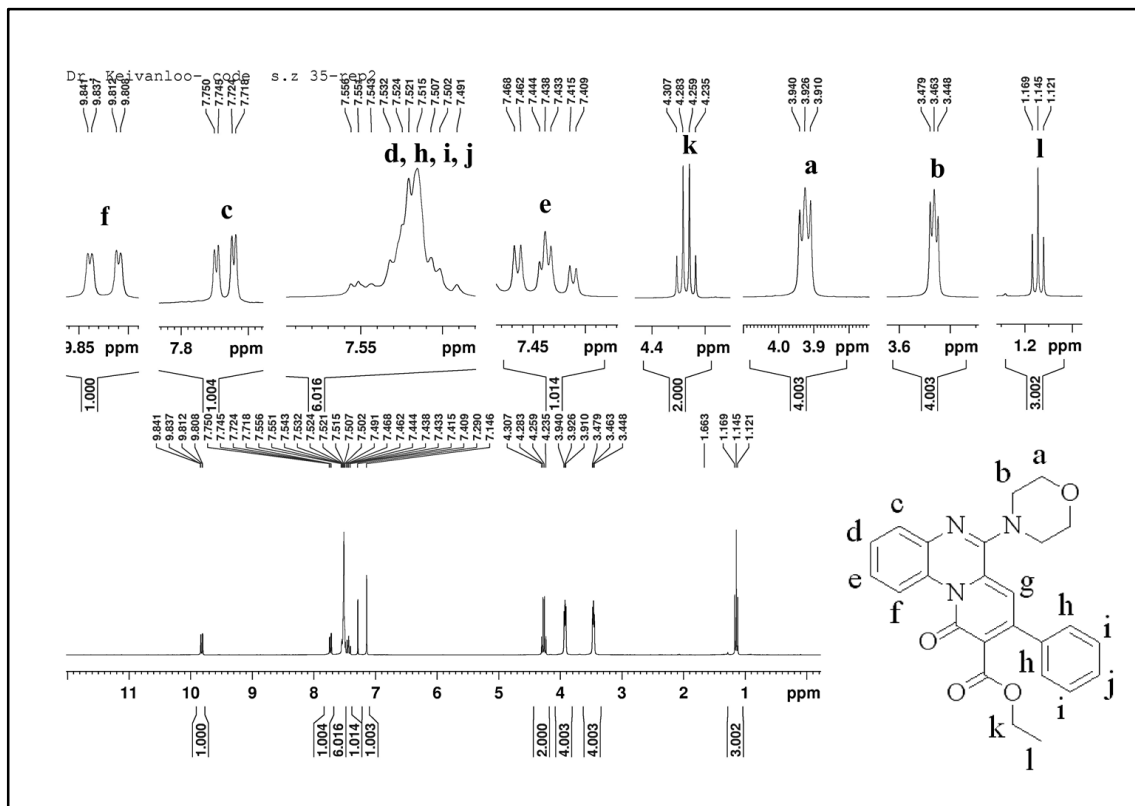
طیف شماره‌ی ۹۹: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰d در CDCl_3



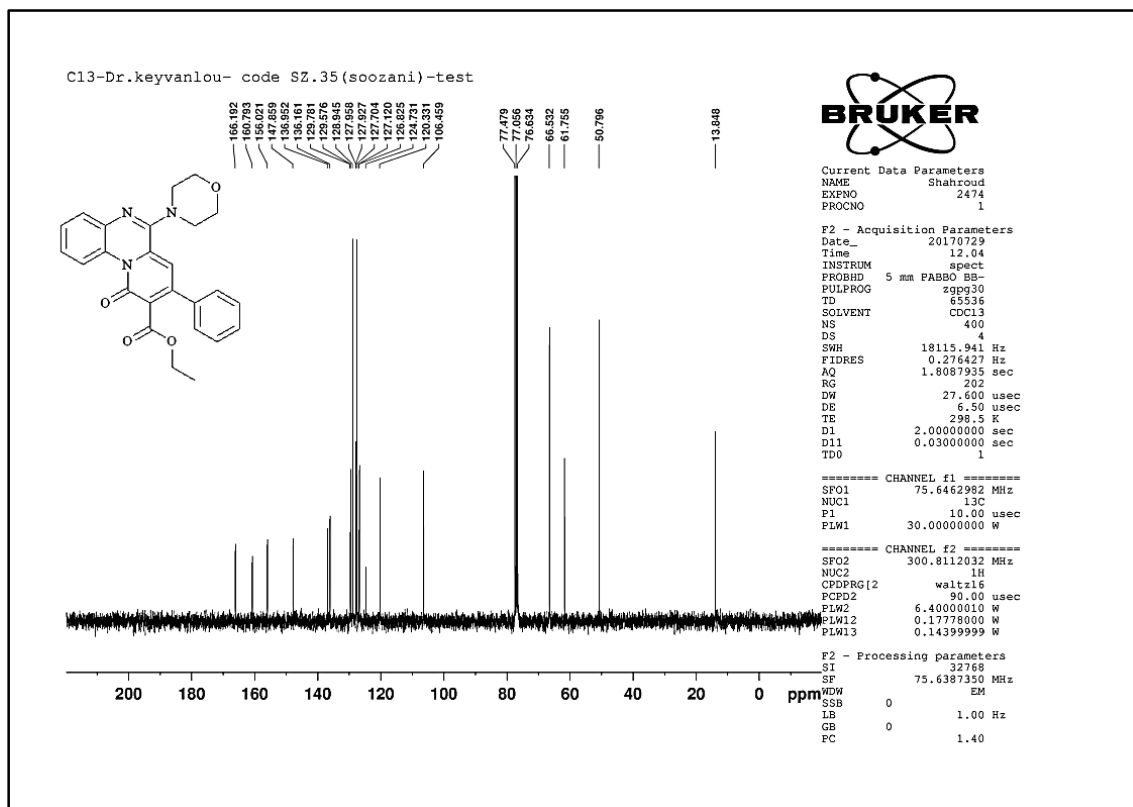
طیف شماره‌ی ۱۰۰: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰d در CDCl_3



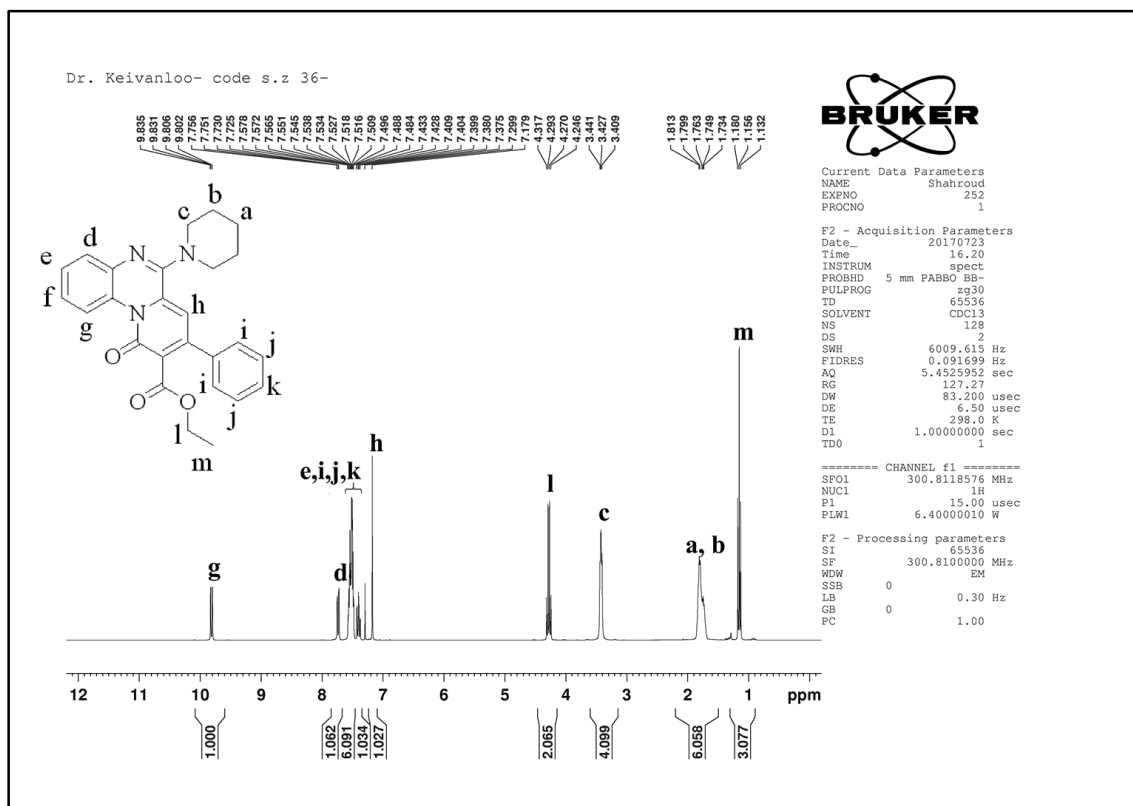
طیف شماره‌ی ۱۰۱: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰e در CDCl_3



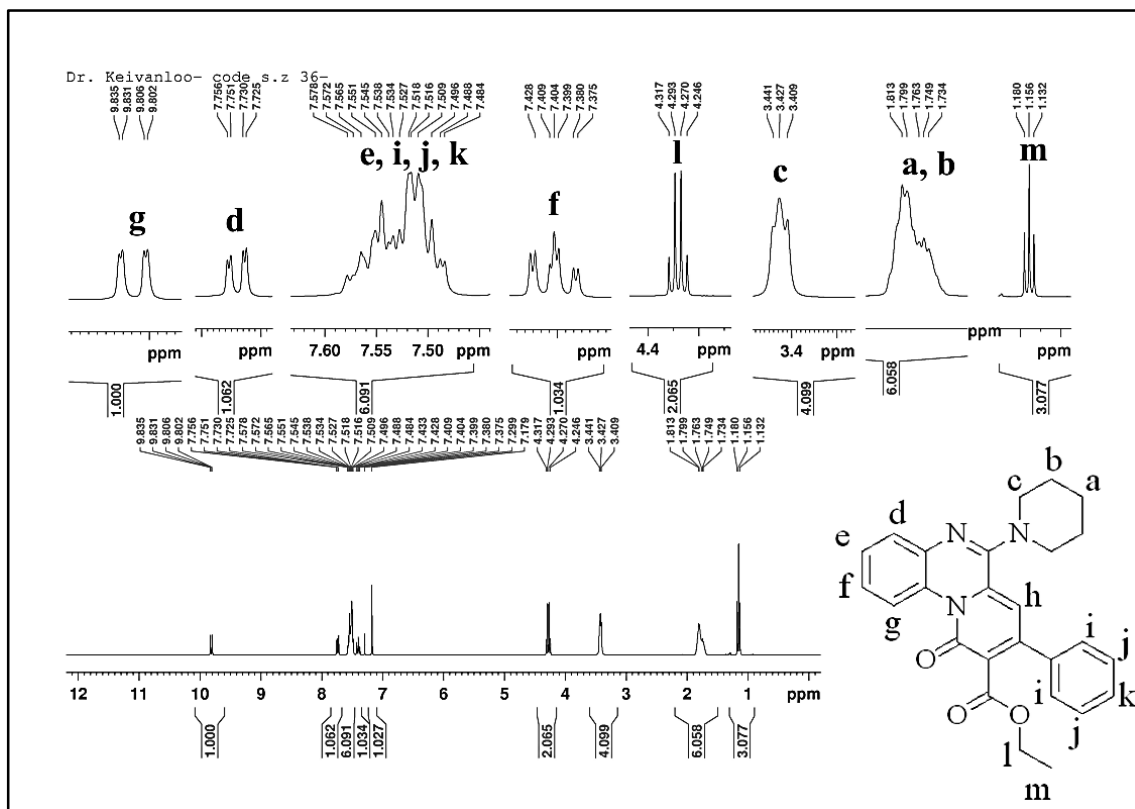
طیف شماره‌ی ۱۰۲: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰e در CDCl_3



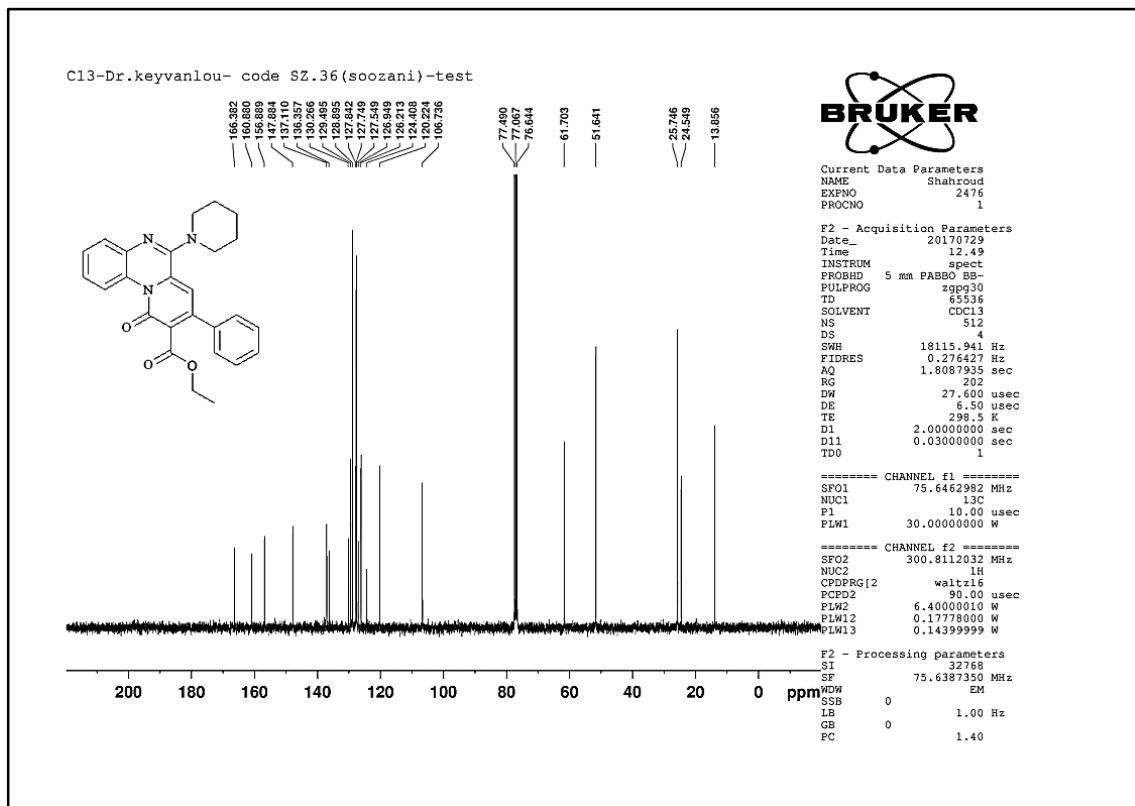
طیف شماره‌ی ۱۰۳: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰e در CDCl_3



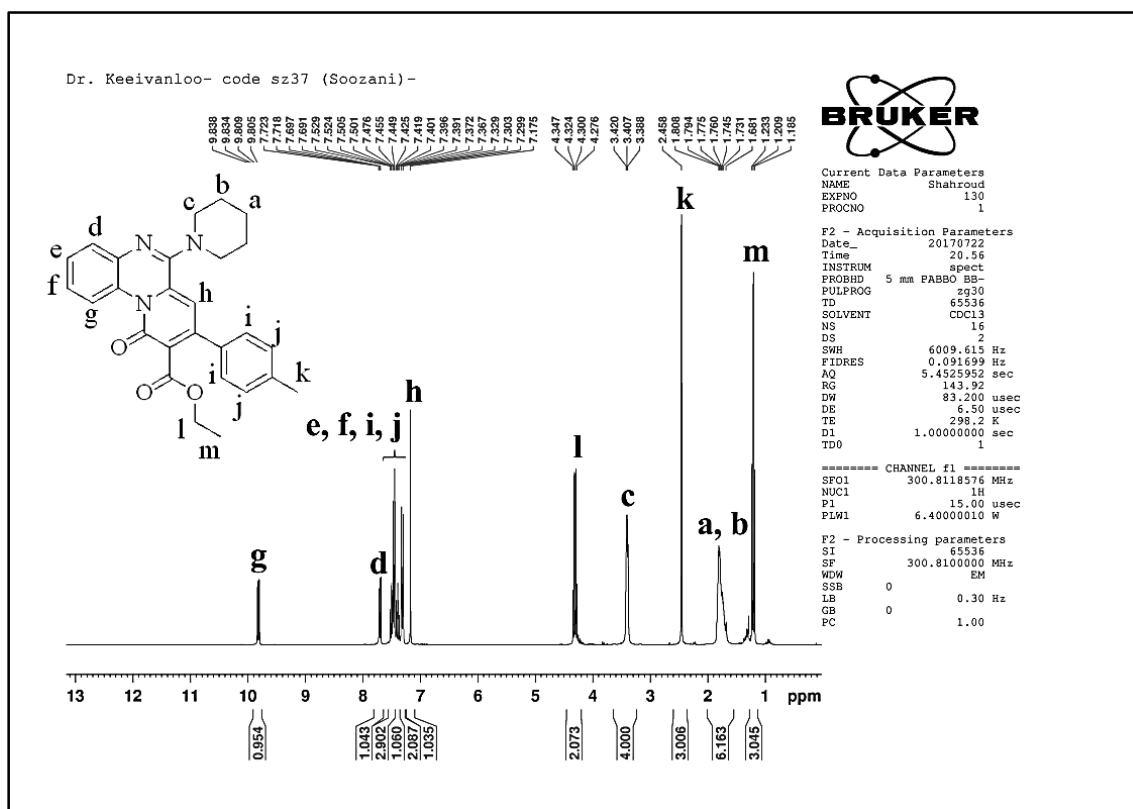
طیف شماره‌ی ۱۰۴: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰f در CDCl_3



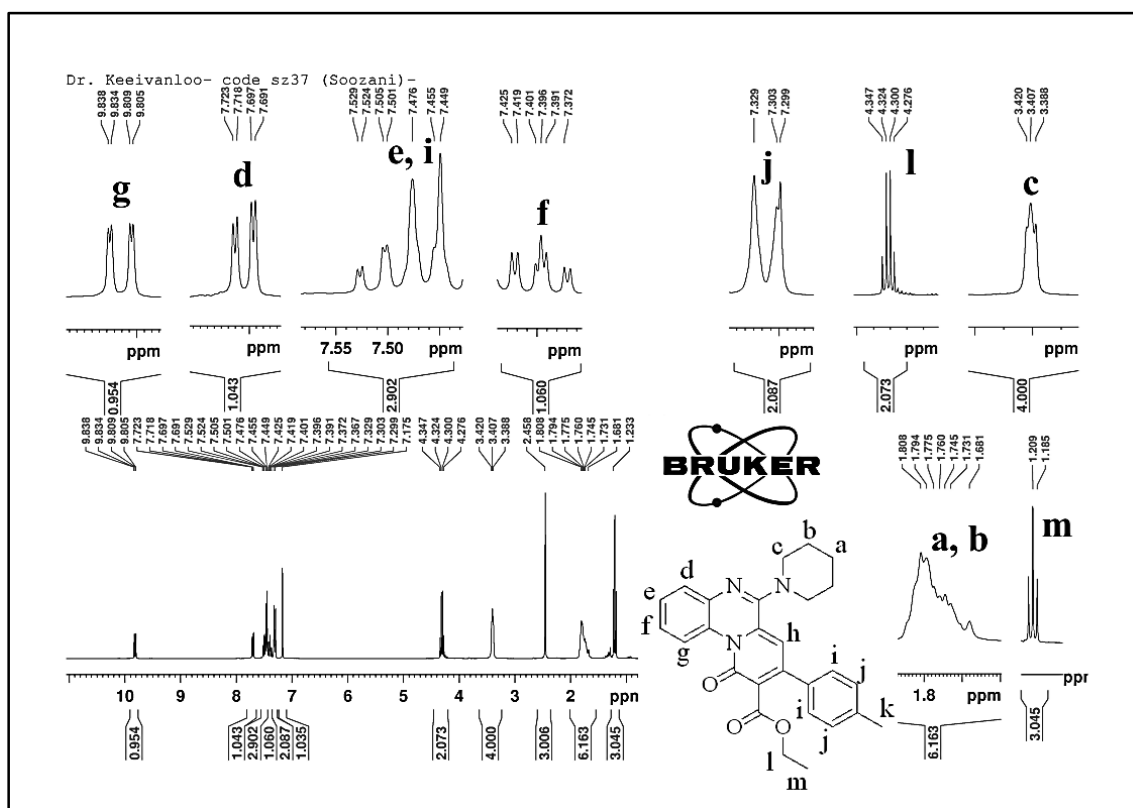
طیف شماره‌ی ۱۰۵: بزرگ نمایی طیف ¹H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰f در CDCl₃



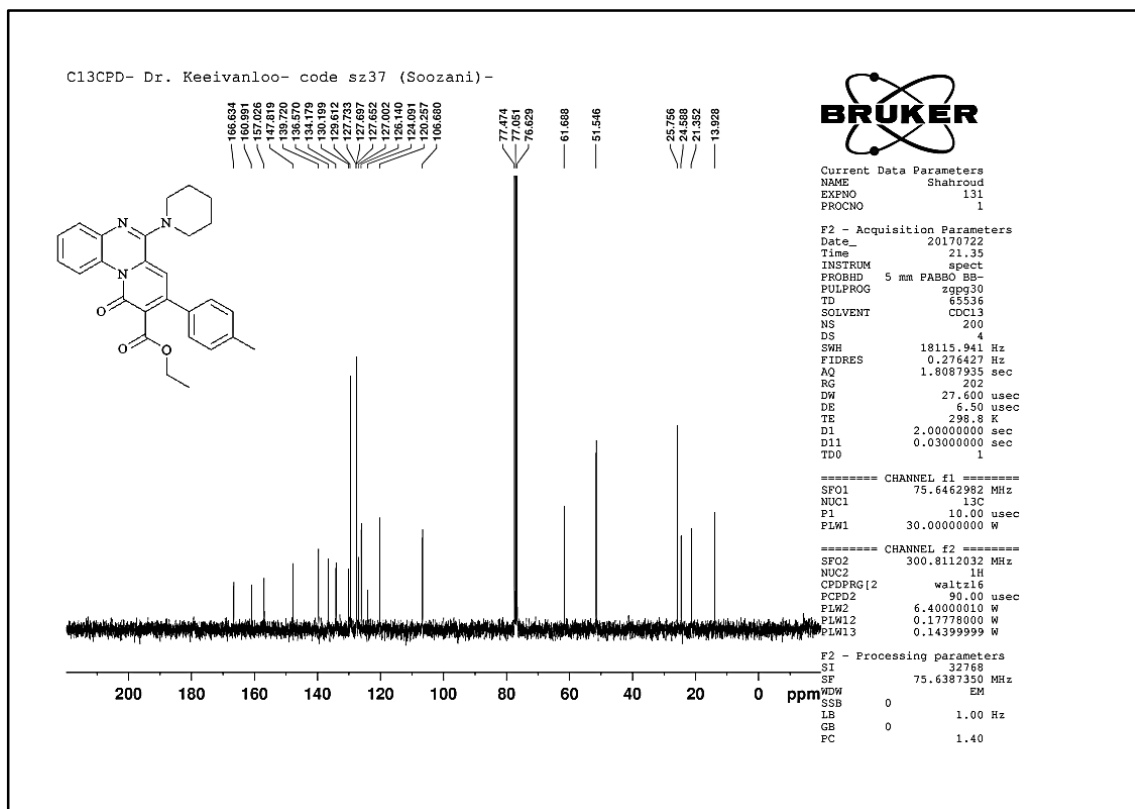
طیف شماره‌ی ۱۰۶: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰f در CDCl₃



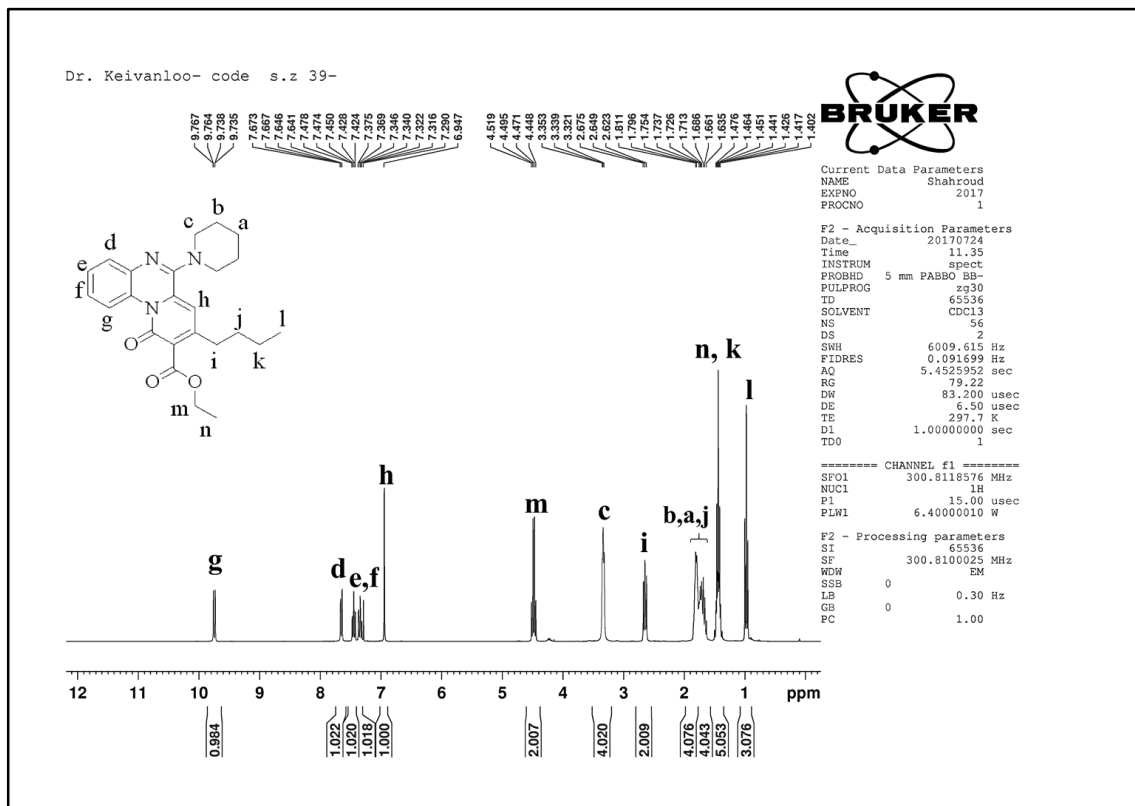
طیف شماره‌ی ۱۰۷: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰g در CDCl_3



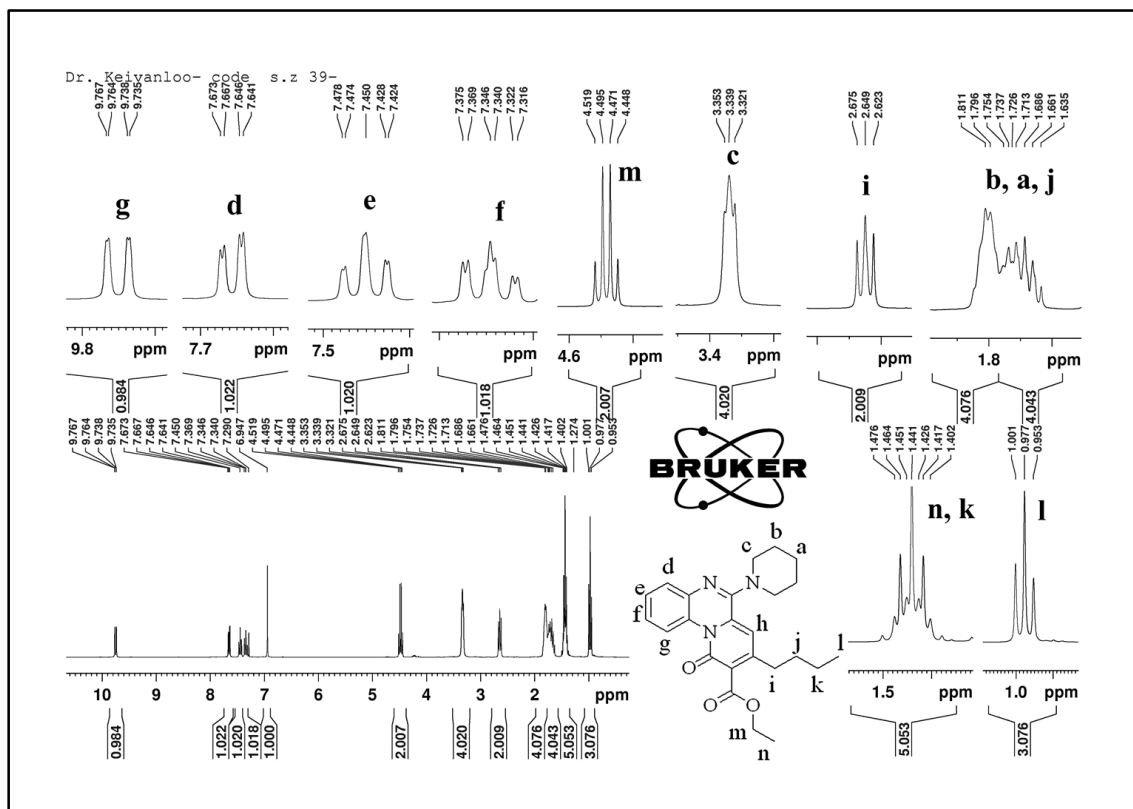
طیف شماره‌ی ۱۰۸: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰g در CDCl_3



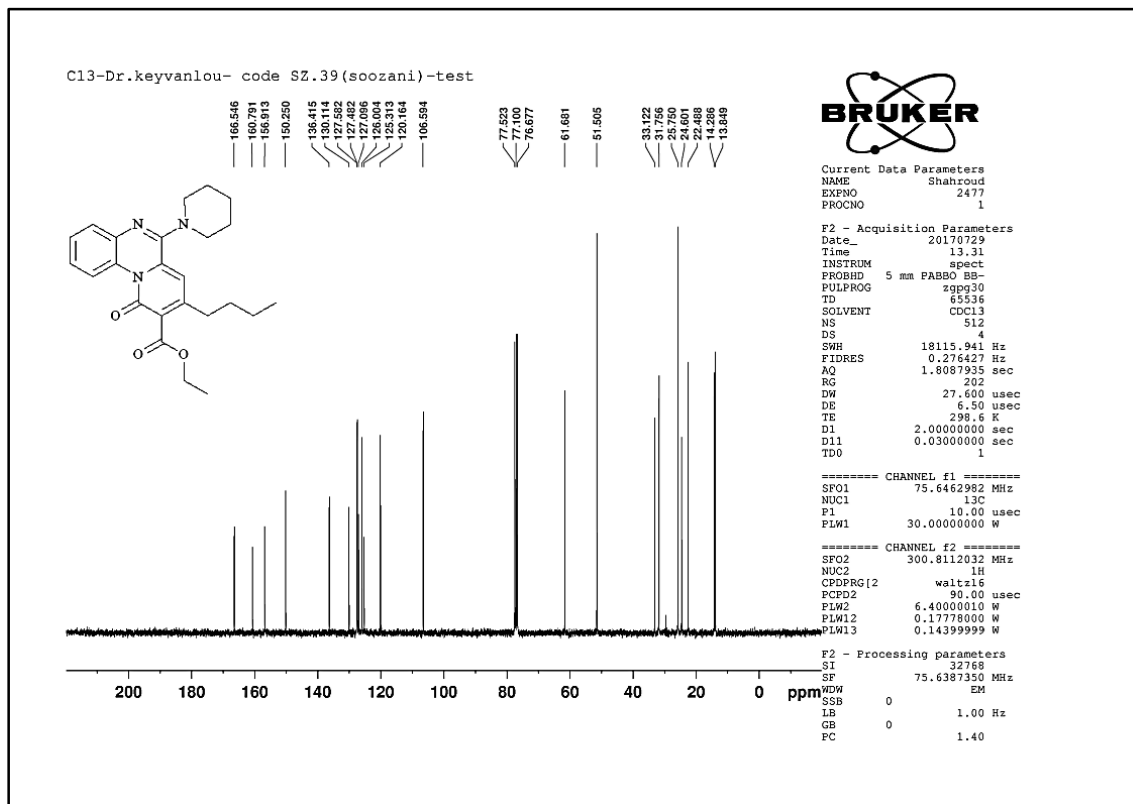
طیف شماره‌ی ۱۰۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰g در CDCl_3



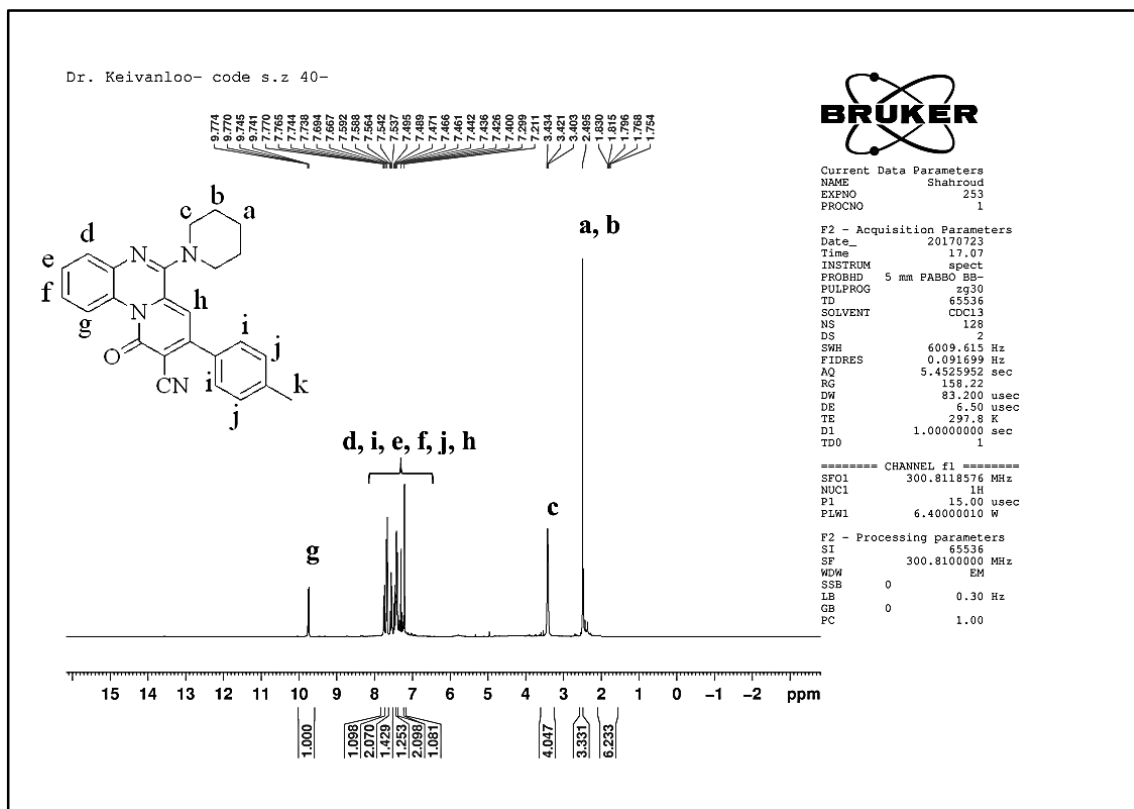
طیف شماره‌ی ۱۱۰: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰h در CDCl_3



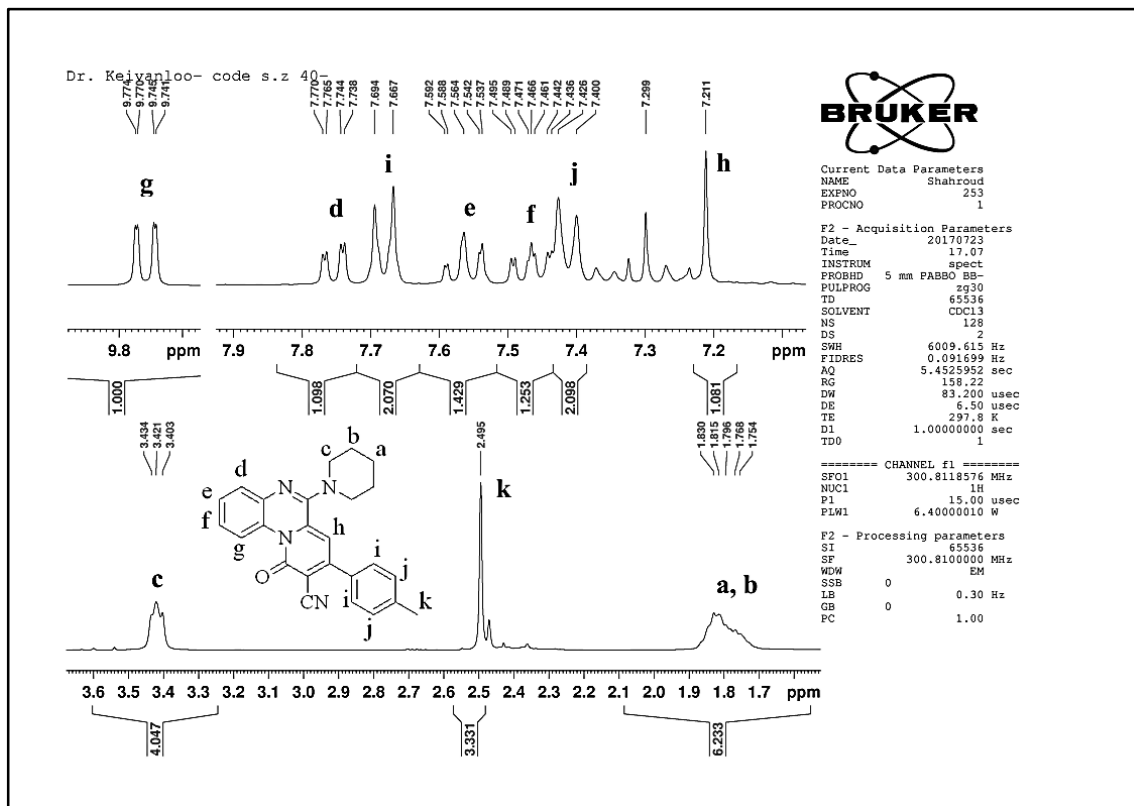
طیف شماره ۱۱۱: بزرگ نمایی طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره ۲۱۰h در CDCl_3



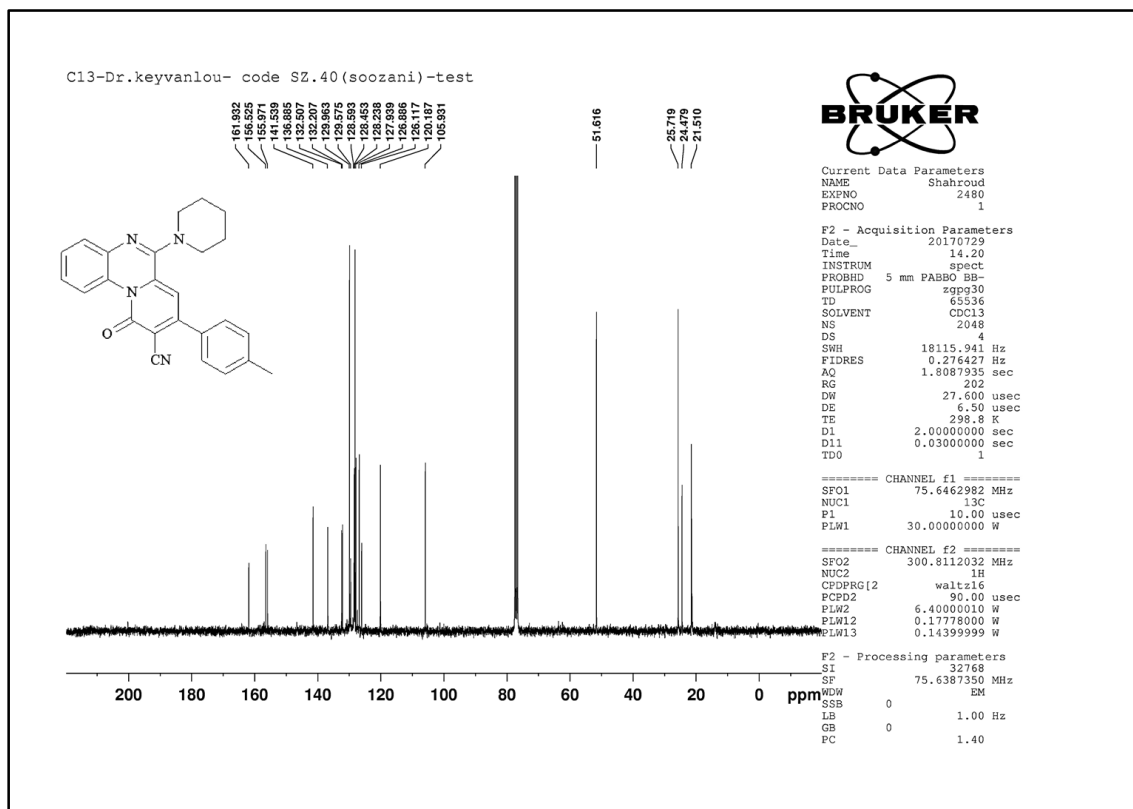
طیف شماره ۱۱۲: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره ۲۱۰h در CDCl_3



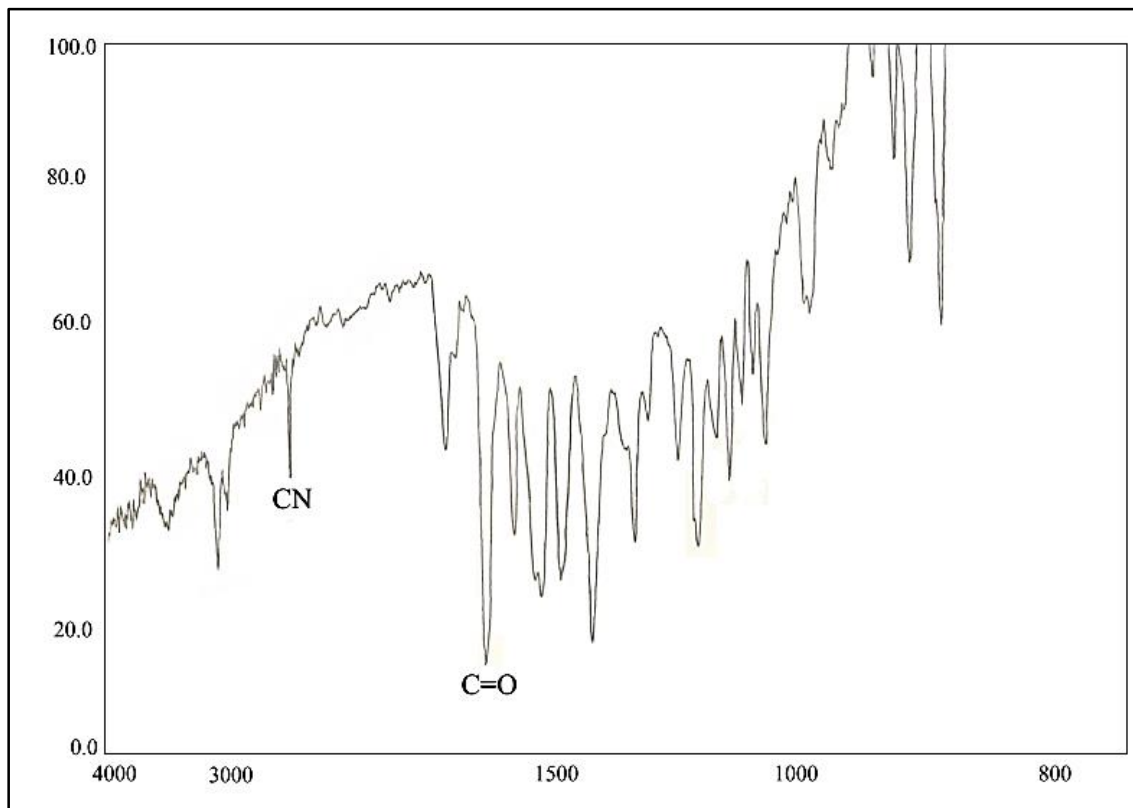
طیف شماره‌ی ۱۱۳: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰i در CDCl_3



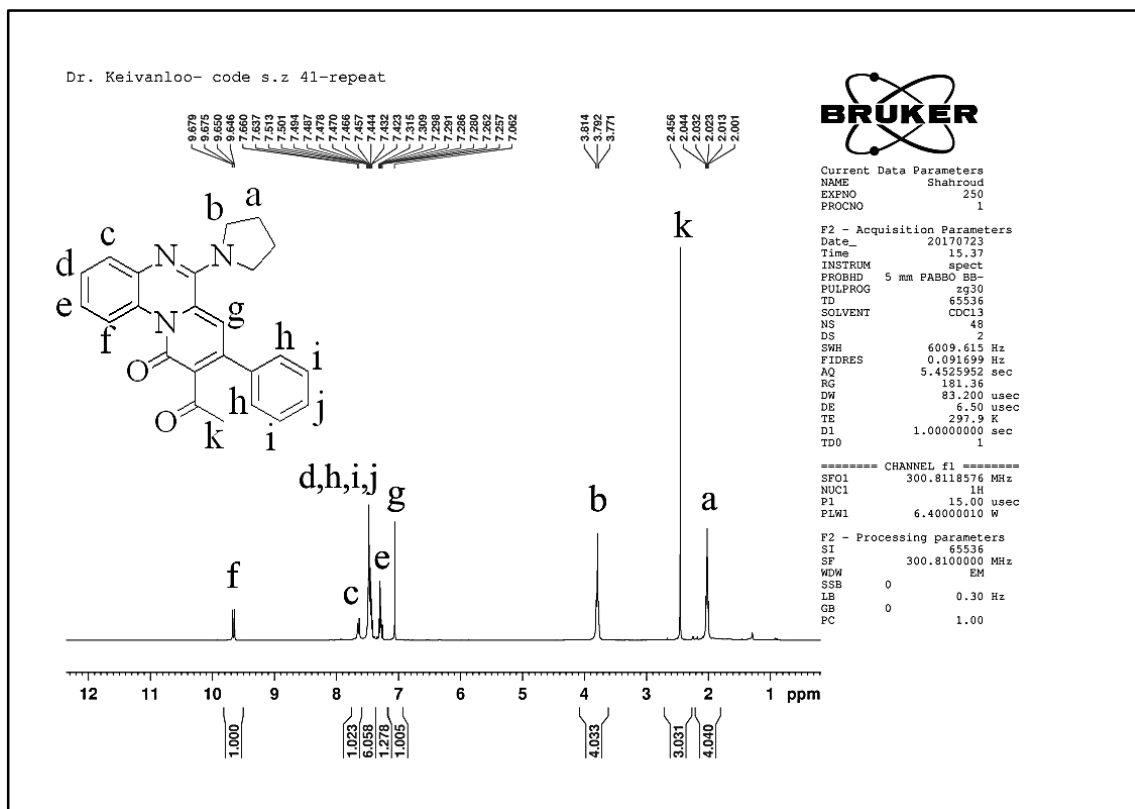
طیف شماره‌ی ۱۱۴: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰i در CDCl_3



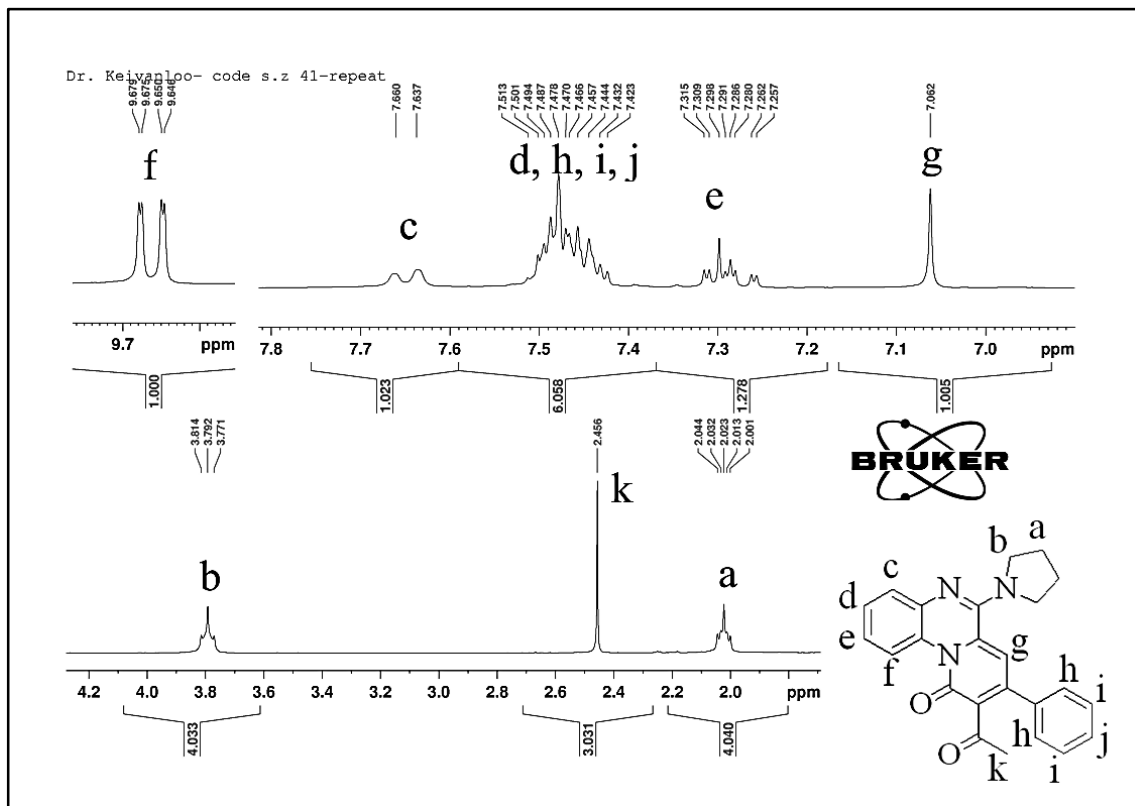
طیف شماره‌ی ۱۱۵: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰i در CDCl_3



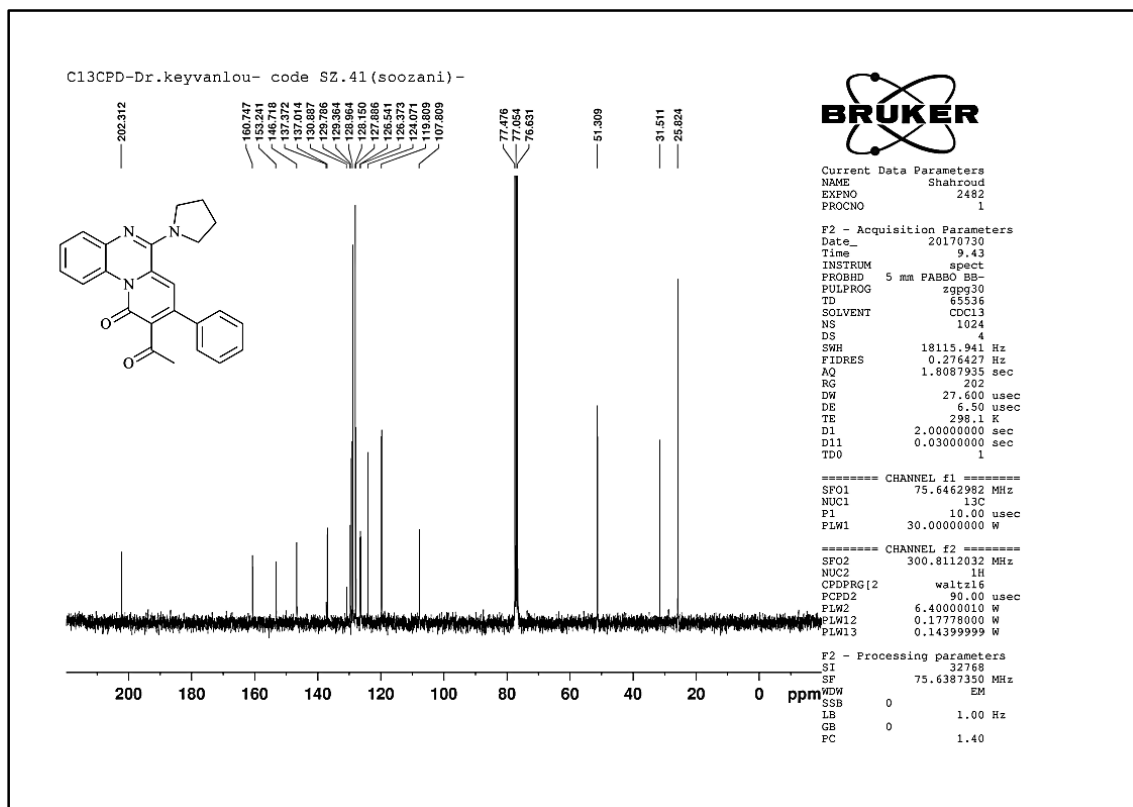
طیف شماره‌ی ۱۱۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰i



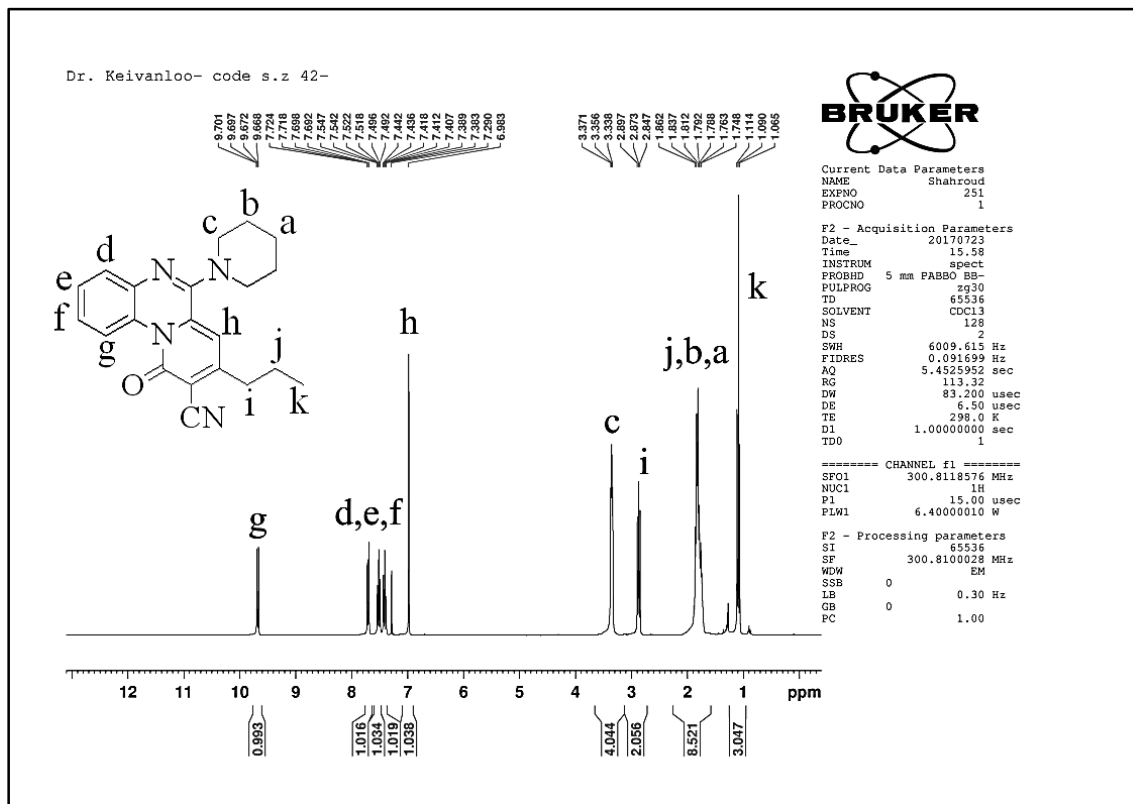
طیف شماره‌ی ۱۱۷: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰ در CDCl_3



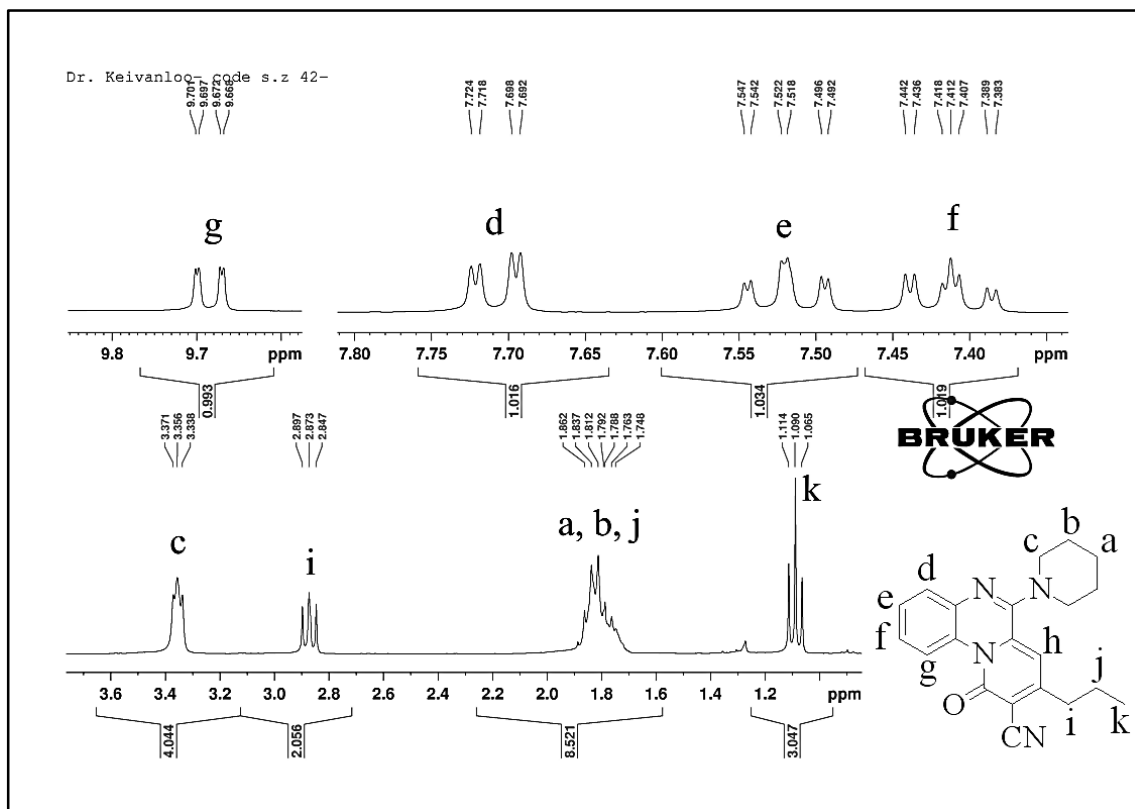
طیف شماره‌ی ۱۱۸: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰ در CDCl_3



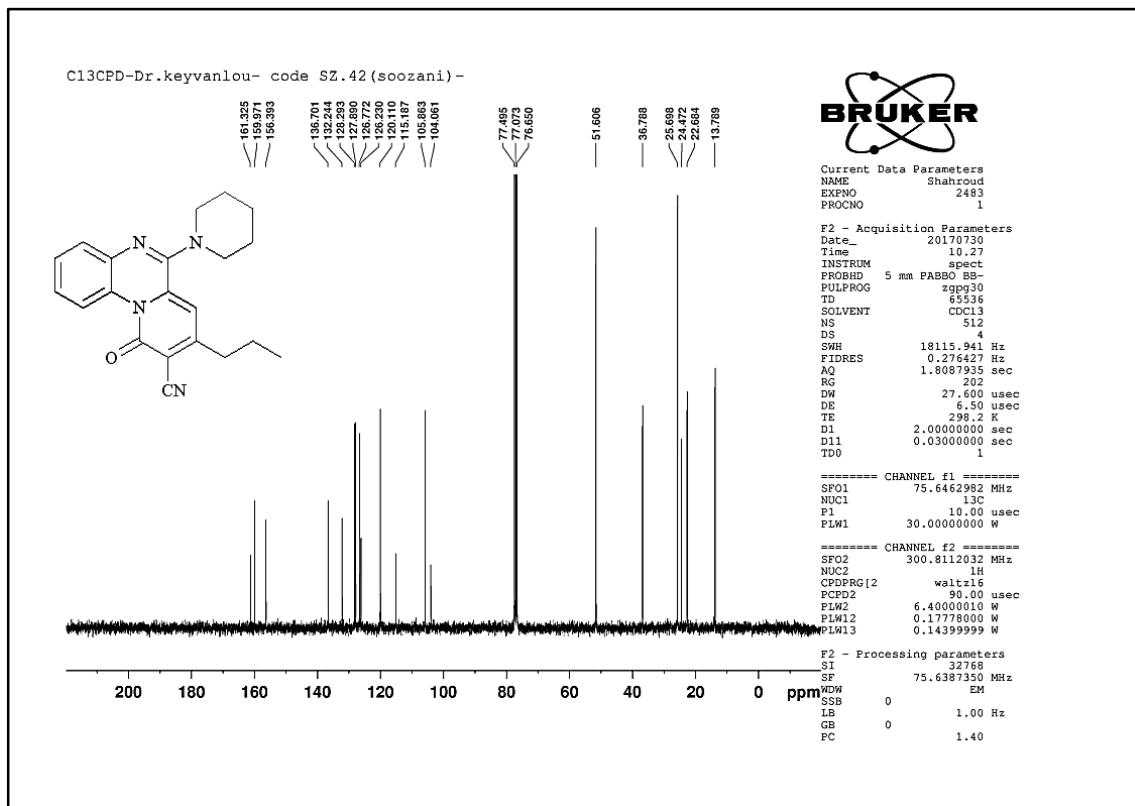
طیف شماره‌ی ۱۱۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰ در CDCl_3



طیف شماره‌ی ۱۲۰: طیف ^1H NMR ترکیب شماره‌ی ۲۱۰k در CDCl_3



طیف شماره ۱۲۱: بزرگ نمایی طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۱۲۱.k در CDCl_3



طیف شماره ۱۲۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره ۱۲۱.k در CDCl_3

منابع

منابع:

- [1] Gronowitz, S., Björk, P., Malm, J., Hörnfeldt, A.-B., **1993**, The effect of some additives on the Stille Pd 0-catalyzed cross-coupling reaction, *J. Organomet. Chem.*, 460, 127-129.
- [2] Stuart, D.R., Fagnou, K., **2007**, The catalytic cross-coupling of unactivated arenes, *Science*, 316, 1172-1175.
- [3] Ullmann, F., Bielecki, J., **1901**, Ueber synthesen in der biphenylreihe, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 34, 2174-2185.
- [4] Hegedus, L.S., **1994**, Palladium in Organic Synthesis, *Organometallics in Synthesis: a Manual*, 383-459.
- [5] Cope, A.C., Siekman, R.W., **1965**, Formation of covalent bonds from platinum or palladium to carbon by direct substitution, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3272-3273.
- [6] Sarmah, M., Mondal, M., Gohain, S.B., Bora, U., **2017**, Gallic acid-derived palladium (0) nanoparticles as in situ-formed catalyst for Sonogashira cross-coupling reaction in ethanol under open air, *Catal. Commun.*, 90, 31-34.
- [7] Negishi, E.-i., Anastasia, L., **2003**, Palladium-catalyzed alkynylation, *Chem Rev*, 103, 1979-2018.
- [8] Thorand, S., Krause, N., **1998**, Improved procedures for the palladium-catalyzed coupling of terminal alkynes with aryl bromides (Sonogashira coupling), *J. Org. Chem.*, 63, 8551-8553.
- [9] Frigoli, S., Fuganti, C., Malpezzi, L., Serra, S., **2005**, A practical and efficient process for the preparation of Tazarotene, *Org. Process. Res. Dev.*, 9, 646-650.
- [10] Mphahlele, M.J., Maluleka, M.M., **2014**, Advances in metal-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated quinazolinones and their quinazoline derivatives, *Molecules*, 19, 17435-17463.
- [11] Wagner, F.F., Comins, D.L., **2006**, Expedient five-step synthesis of SIB-1508Y from natural nicotine, *J. Org. Chem.*, 71, 8673-8675.

- [12] Zhu, Q., Liao, L., Cheng, G., Yang, W., Deng, Y., Yang, D., **2017**, Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction of 2-Amino-3-Bromopyridines with Terminal Alkynes, *MRC*, 6, 121.
- [13] Kim, H.S., Kurasawa, Y., Yoshii, C., Masuyama, M., Takada, A., Okamoto, Y., **1990**, Synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines by 1, 3-dipolar cycloaddition reaction. An additional reaction mechanism via an aziridine intermediate, *J. Heterocycl. Chem.*, 27, 1115-1117.
- [14] Kobayashi, K., Matoba, T., Irisawa, S., Matsumoto, T., Morikawa, O., Konishi, H., **1998**, Synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline and its 4-(1-hydroxyalkyl) derivatives by Lewis acid-catalyzed reactions of 1-(2-isocyanophenyl) pyrrole, *Chem. Lett.*, 27, 551-552.
- [15] Komatsu, M., Kasano, Y., Yamaoka, S., Minakata, S., **2003**, Novel generation of pyridinium ylides from N-(silylmethyl) pyridone analogs via 1, 4-silatropy and their 1, 3-dipolar cycloadditions leading to N-heteropolycycles, *Synthesis*, 2003, 1398-1402.
- [16] Harrak, Y., Weber, S., Gómez, A., Rosell, G., Pujol, M., **2007**, Two alternatives for the synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives, *ARKIVOC*, 4, 251-259.
- [17] Yuan, Q., Ma, D., **2008**, A one-pot coupling/hydrolysis/condensation process to pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline, *J. Org. Chem.*, 73, 5159-5162.
- [18] Pereira, M.d.F., Thiéry, V., **2012**, One-pot synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives via iron-promoted aryl nitro reduction and aerobic oxidation of alcohols, *Org. Lett.*, 14, 4754-4757.
- [19] Li, Z., Yan, N., Xie, J., Liu, P., Zhang, J., Dai, B., **2015**, Efficient Copper-Catalyzed Annulation of 2-Formylazoles with 2-Haloanilines for the Synthesis of Pyrrole-and Imidazole-Fused Quinoxalines, *Chin. J. Chem.*, 33, 589-593.
- [20] Verma, A.K., Jha, R.R., Sankar, V.K., Aggarwal, T., Singh, R.P., Chandra, R., **2011**, Lewis Acid-Catalyzed Selective Synthesis of Diversely Substituted Indolo-and Pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines and Quinoxalinones by Modified Pictet–Spengler Reaction, *European. J. Org. Chem.*, 2011, 6998-7010.
- [21] Wang, C., Li, Y., Zhao, J., Cheng, B., Wang, H., Zhai, H., **2016**, An environmentally friendly approach to pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines using oxygen as the oxidant,

Tetrahedron Lett., 57, 3908-3911.

[22] Guillon, J., Dallemagne, P., Pfeiffer, B., Renard, P., Manechez, D., Kervran, A., Rault, S., **1998**, Synthesis of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines: potential non-peptide glucagon receptor antagonists, *Eur. J. Med. Chem.*, 33, 293-308.

[23] Guillon, J., Reynolds, R.C., Leger, J.-M., Guie, M.-A., Massip, S., Dallemagne, P., Jarry, C., **2004**, Synthesis and preliminary in vitro evaluation of antimycobacterial activity of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline-carboxylic acid hydrazide derivatives, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 19, 489-495.

[24] Rault, S., Guillon, J., Dallemagne, P., **1998**, Pfeiffer. B.; Renard, P.; Manechez, D.; Kervran, A, *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, 293-308.

[25] Alleca, S., Corona, P., Loriga, M., Paglietti, G., Loddo, R., Mascia, V., Busonera, B., La Colla, P., **2003**, Quinoxaline chemistry. Part 16. 4-substituted anilino and 4-substituted phenoxymethyl pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines and N-[4-(pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin-4-yl) amino and hydroxymethyl] benzoyl glutamates. Synthesis and evaluation of in vitro biological activity, *Il Farmaco*, 58, 639-650.

[26] Campiani, G., Morelli, E., Gemma, S., Nacci, V., Butini, S., Hamon, M., Novellino, E., Greco, G., Cagnotto, A., Goegan, M., **1999**, Pyrroloquinoxaline derivatives as high-affinity and selective 5-HT₃ receptor agonists: synthesis, further structure– activity relationships, and biological studies, *J. Med. Chem.*, 42, 4362-4379.

[27] Maga, G., Gemma, S., Fattorusso, C., Locatelli, G.A., Butini, S., Persico, M., Kukreja, G., Romano, M.P., Chiasserini, L., Savini, L., **2005**, Specific targeting of hepatitis C virus NS3 RNA helicase. Discovery of the potent and selective competitive nucleotide-mimicking inhibitor QU663, *Biochemistry*, 44, 9637-9644.

[28] Guillon, J., Grellier, P., Labaied, M., Sonnet, P., Léger, J.-M., Déprez-Poulain, R., Forfar-Bares, I., Dallemagne, P., Lemaître, N., Péhourcq, F., **2004**, Synthesis, antimalarial activity, and molecular modeling of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, bispyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, bispyrido [3, 2-e] pyrrolo [1, 2-a] pyrazines, and bispyrrolo [1, 2-a] thieno [3, 2-e] pyrazines, *J. Med. Chem.*, 47, 1997-2009.

[29] Khier, S., Deleuze-Masquéfa, C., Moarbess, G., Gattacceca, F., Margout, D., Solassol, I., Cooper, J.-F., Pinguet, F., Bonnet, P.-A., Bressolle, F.M., **2010**, Pharmacology of EAPB0203, a novel imidazo [1, 2-a] quinoxaline derivative with anti-

tumoral activity on melanoma, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 39, 23-29.

[30] Desplat, V., Moreau, S., Gay, A., Fabre, S.B., Thiolat, D., Massip, S., Macky, G., Godde, F., Mossalayi, D., Jarry, C., **2010**, Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of novel pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives, potential inhibitors of Akt kinase. Part II, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 25, 204-215.

[31] Desplat, V., Geneste, A., Begorre, M.-A., Fabre, S.B., Brajot, S., Massip, S., Thiolat, D., Mossalayi, D., Jarry, C., Guillon, J., **2008**, Synthesis of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives as potential inhibitors of Akt kinase, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 23, 648-658.

[32] Miyashiro, J., Woods, K.W., Park, C.H., Liu, X., Shi, Y., Johnson, E.F., Bouska, J.J., Olson, A.M., Luo, Y., Fry, E.H., **2009**, Synthesis and SAR of novel tricyclic quinoxalinone inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 4050-4054.

[33] Rattanangkool, E., Vilaivan, T., Sukwattanasinitt, M., Wacharasindhu, S., **2016**, An Atom-Economic Approach for Vinylation of Indoles and Phenols Using Calcium Carbide as Acetylene Surrogate, *European. J. Org. Chem.*, 2016, 4347-4353.

[34] Zhang, W., Wu, H., Liu, Z., Zhong, P., Zhang, L., Huang, X., Cheng, J., **2006**, The use of calcium carbide in one-pot synthesis of symmetric diaryl ethynes, *ChemComm.*, 4826-4828.

[35] Jiang, Y., Kuang, C., Yang, Q., **2009**, The use of calcium carbide in the synthesis of 1-monosubstituted aryl 1, 2, 3-triazole via click chemistry, *Synlett.*, 2009, 3163-3166.

[36] Kaewchangwat, N., Sukato, R., Vchirawongkwin, V., Vilaivan, T., Sukwattanasinitt, M., Wacharasindhu, S., **2015**, Direct synthesis of aryl substituted pyrroles from calcium carbide: an underestimated chemical feedstock, *Green Chem.*, 17, 460-465.

[37] Sum, Y.N., Yu, D., Zhang, Y., **2013**, Synthesis of acetylenic alcohols with calcium carbide as the acetylene source, *Green Chem.*, 15, 2718-2721.

[38] Rodygin, K.S., Ananikov, V.P., **2016**, An efficient metal-free pathway to vinyl thioesters with calcium carbide as the acetylene source, *Green Chem.*, 18, 482-486.

[39] Patil, C.B., Mahajan, S., Katti, S.A., **2010**, Chalcone-A versatile molecule, *ChemInform.*, 41, i.

- [40] Ahmed, M.G., Romman, U., Ahmed, S.M., Akhter, K., Halim, M.E., **2007**, Synthesis and correlation of spectral properties of some substituted 1, 3-Diphenyl-2-Propen-1-Ones, *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 42, 45-52.
- [41] Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., Rolando, C., **2003**, An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction, *Tetrahedron Lett.*, 44, 5359-5363.
- [42] Braun, R.U., Ansorge, M., Mueller, T.J., **2006**, Coupling–Isomerization synthesis of chalcones, *Chem. Eur. J.*, 12, 9081-9094.
- [43] Narender, T., Venkateswarlu, K., Nayak, B.V., Sarkar, S., **2011**, A new chemical access for 3'-acetyl-4'-hydroxychalcones using borontrifluoride–etherate via a regioselective Claisen-Schmidt condensation and its application in the synthesis of chalcone hybrids, *Tetrahedron Lett.*, 52, 5794-5798.
- [44] Choudhary, A.N., Juyal, V., **2011**, Synthesis of chalcone and their derivatives as antimicrobial agents, *Int. J. Pharm. Pharmaceut Sci.*, 3, 125-128.
- [45] Elias, D., Beazely, M., Kandepu, N., **1999**, Bioactivities of chalcones, *Curr. Med. Chem.*, 6, 1125.
- [46] Bandgar, B.P., Jalde, S.S., Adsul, L.K., Shringare, S.N., Lonikar, S.V., Gacche, R.N., Dhole, N.A., Nile, S.H., Shirfule, A.L., **2012**, Synthesis of new olefin chalcone derivatives as antitumor, antioxidant and antimicrobial agents, *Med. Chem. Res.*, 21, 4512-4522.
- [47] Chen, M., Zhai, L., Christensen, S.B., Theander, T.G., Kharazmi, A., **2001**, Inhibition of Fumarate Reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by Chalcones, *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 2023-2029.
- [48] Abdel-Aziz, M., Park, S.-E., Abuo-Rahma, G.E.-D.A., Sayed, M.A., Kwon, Y., **2013**, Novel N-4-piperazinyl-ciprofloxacin-chalcone hybrids: synthesis, physicochemical properties, anticancer and topoisomerase I and II inhibitory activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 69, 427-438.
- [49] Liu, X., Xu, Y., Go, M., **2008**, Functionalized chalcones with basic functionalities have antibacterial activity against drug sensitive *Staphylococcus aureus*, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 1681-1687.
- [50] Alper, A.E., Taurins, A., **1967**, Thiazolo [3, 2-a] benzimidazoles, *Can. J. Chem.*, 45,

2903-2912.

[51] Mazur, I., Kochergin, P., **1967**, Research on imidazoles, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 3, 706-708.

[52] Ogura, H., Itoh, T., Kikuchi, K., **1969**, Mass spectral study on thiazolo [3, 2-a] benzimidazoles. Studies on heterocyclic compounds. IV, *J. Heterocycl. Chem.*, 6, 797-802.

[53] Krasovskii, A., Kochergin, P., Samoilenko, L., **1970**, Studies in the imidazole series, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 6, 766-771.

[54] Oh, C.H., Ham, Y.W., Hong, S.Y., Cho, J.H., **1995**, Synthesis and Antibacterial Activity of New 1 β -Methyl carbapenem Having a Thiazolo [3,2-a] benzimidazole Moiety, *Arch. Pharm.*, 328, 289-291.

[55] Sarhan, A.E.-W.A., El-Sherief, H.A., Mahmoud, A.M., **1996**, A convenient one-pot synthesis of 2-benzimidazolyl-thioacetophenones and thiazolo [3, 2-a] benzimidazoles, *Tetrahedron*, 52, 10485-10496.

[56] Rasheed, S., Rao, D.N., Das, P., **2015**, Copper-catalyzed inter-and intramolecular C–N bond formation: Synthesis of benzimidazole-fused heterocycles, *J. Org. Chem.*, 80, 9321-9327.

[57] Ambethkar, S., Vellimalai, M., Padmini, V., Bhuvanesh, N., **2017**, Iodine-mediated C–N and C–S bond formation: regioselective synthesis of benzo [4, 5] imidazo [2, 1-b] thiazoles, *New J. Chem.*, 41, 75-80.

[58] Oh, C.H., Ham, Y.W., Hong, S.Y., Cho, J.H., **1995**, Synthesis and Antibacterial Activity of New 1 β -Methyl carbapenem Having a Thiazolo [3,2-a] benzimidazole Moiety, *Arch. Pharm.*, 328, 289-291.

[59] Dianov, V., Chikaeva, I., Timirkhanova, G., Strokin, Y.V., Zarudii, F., Lifanov, V., **1994**, Synthesis and pharmacological activity of a number of aminomethyl derivatives of thiazoloazoles, *Pharm. Chem. J.*, 28, 555-557.

[60] Bakbardina, O., Nurmagambetova, R., Gazalieva, M., Fazylov, S., Temreshev, I., **2006**, Synthesis and fungicidal activity of pseudo-thiohydantoin, their 5-arylidene derivatives, and 5-arylidene-3- β -aminothiazolid-2, 4-one hydrochlorides, *Pharm. Chem. J.*, 40, 537-539.

- [61] Crossley, R., 2, 3-dihydro-thiazolo-and thiazino-benzimidazoles as atni-hyper secretion agents, in, Google Patents, 1989.
- [62] Moormann, A.E., Becker, D.P., Flynn, D.L., Li, H., Villamil, C.I., Method of using (H⁺/K⁺) ATPase inhibitors as antiviral agents, in, Google Patents, 1999.
- [63] Abdel-Aziz, H.A., Hamdy, N.A., Gamal-Eldeen, A.M., Fakhr, I.M., **2011**, Synthesis of New 2-Substituted 6-Bromo-3-methylthiazolo [3, 2-a]-benzimidazole Derivatives and their Biological Activities, *Naturforschung C.*, 66, 7-16.
- [64] Al-Rashood, K.A., Abdel-Aziz, H.A., **2010**, Thiazolo [3, 2-a] benzimidazoles: synthetic strategies, chemical transformations and biological activities, *Molecules*, 15, 3775-3815.
- [65] Calhoun, W., Gilman, S., Datko, L., Copenhaver, T., Carlson, R., **1992**, Interaction studies of tilomisole, aspirin, and naproxen in acute and chronic inflammation with assessment of gastrointestinal irritancy in the rat, *Inflamm. Res.*, 36, 99-106.
- [66] Calhoun, W., Gilman, S., Datko, L., Copenhaver, T., Carlson, R., **1992**, Interaction studies of tilomisole, aspirin, and naproxen in acute and chronic inflammation with assessment of gastrointestinal irritancy in the rat, *Inflamm. Res.*, 36, 99-106.
- [67] Dabiri, M., Salehi, P., Baghbanzadeh, M., Zolfigol, M.A., Agheb, M., Heydari, S., **2008**, Silica sulfuric acid: An efficient reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1H)-ones in water and under solvent-free conditions, *Catal. Commun.*, 9, 785-788.
- [68] Ahmed, E., Manwar, M.R., Sharif, A., Mukhtar-Ul-Hassan, Ahmed, N., Malik, A., Mahmood, Z., Munawar, M.A., **2011**, Quinazolin-2(1H)-ones and Quinazolin-4(3H)-ones by Intramolecular Ester Amidation, *JCSP*, 33, 417-420.
- [69] Ma, B., Wang, Y., Peng, J., Zhu, Q., **2011**, Synthesis of Quinazolin-4 (3 H)-ones via Pd (II)-Catalyzed Intramolecular C (sp²)-H Carboxamidation of N-arylamidines, *J. Org. Chem.*, 76, 6362-6366.
- [70] Saeed, A., Ishida, H., **2011**, Synthesis and Crystal Structure of 3-(4-Methoxyphenyl)-2-thioxo-2, 3-dihydroquinazolin-4 (1H)-one, *Crystals*, 1, 171-177.
- [71] Li, Z., Dong, J., Chen, X., Li, Q., Zhou, Y., Yin, S.-F., **2015**, Metal- and Oxidant-Free Synthesis of Quinazolinones from β -Ketoesters with o-Aminobenzamides via

Phosphorous Acid-Catalyzed Cyclocondensation and Selective C–C Bond Cleavage, *J. Org. Chem.*, 80, 9392-9400.

[72] Asif, M., **2014**, Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivatives, *J. Med. Chem.*, 2014.

[73] Banerjee, M., Chen, T., **2014**, Thiazide-like diuretic drug metolazone activates human pregnane X receptor to induce cytochrome 3A4 and multidrug-resistance protein 1, *Biochem. Pharmacol.*, 92, 389-402.

[74] Merugu, R., Garimella, S., Balla, D., Sambaru, K., **2015**, Synthesis and Biological Activities of Pyrimidines: A Review, *Synthesis*, 8, 88-93.

[75] Jiang, J.B., Hesson, D., Dusak, B., Dexter, D., Kang, G., Hamel, E., **1990**, Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinazolin-4 (3H)-ones, a new class of antimitotic anticancer agents which inhibit tubulin polymerization, *J. Med. Chem.*, 33, 1721-1728.

[76] Lowe III, J.A., Archer, R.L., Chapin, D.S., Cheng, J.B., Helweg, D., Johnson, J.L., Koe, B.K., Lebel, L.A., Moore, P.F., **1991**, Structure-activity relationship of quinazolinone inhibitors of calcium-independent phosphodiesterase, *J. Med. Chem.*, 34, 624-628.

[77] Abida, P.N., Arpanarana, M., **2011**, An updated review: newer quinazoline derivatives under clinical trial, *Int. J. pharm. Boil. Sci. Arch.*, 2, 1651-1657.

[78] Kung, P.-P., Casper, M.D., Cook, K.L., Wilson-Lingardo, L., Risen, L.M., Vickers, T.A., Ranken, R., Blyn, L.B., Wyatt, J.R., Cook, P.D., **1999**, Structure– activity relationships of novel 2-substituted quinazoline antibacterial agents, *J. Med. Chem.*, 42, 4705-4713.

[79] Habib, O., Moawad, E., Girges, M., El-Shafei, A., **1995**, Potentially active antimicrobial agents from 2-benzenesulfonyloxyphenyl-3,1-benzoxazine-4-one derivative, *Boll. Chim. Farm.*, 134, 503-508.

[80] Ripka, A.S., Rich, D.H., **1998**, Peptidomimetic design, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2, 441-452.

[81] Duffy, K.J., Haltiwanger, R.C., Freyer, A.J., Li, F., Luengo, J.I., Cheng, H.-Y., **2002**, Pyrido [1, 2-a] quinoxalines: synthesis, crystal structure determination and pH-dependent fluorescence, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, 181-185.

- [82] Yavari, I., Sour, S., Sirouspour, M., Bayat, M.J., **2009**, An Efficient Synthesis of Functionalized 6,10-dioxo-6,10-dihydro-5H-pyrido [1,2-a] quinoxalines and 6,10-Dioxo-6,10-dihydropyrido [2,1-c][1, 4] benzoxazines, *Synlett*, 2009, 1921-1922.
- [83] Rezvanian, A., **2016**, An expedient synthesis strategy to the 1, 4-dihydropyridines and pyrido [1, 2-a] quinoxalines: iodine catalyzed one-pot four-component domino reactions, *Tetrahedron*, 72, 6428-6435.
- [84] Keivanloo, A., Kazemi, S.S., Nasr-Isfahani, H., Bamoniri, A., **2016**, Novel multi-component synthesis of 1, 4-disubstituted pyrrolo [1,2-a] quinoxalines through palladium-catalyzed coupling reaction/hetero-annulation in water, *Tetrahedron*, 72, 6536-6542.
- [85] Guillon, J., Boulouard, M., Lisowski, V., Stiebing, S., Lelong, V., Dallemagne, P., Rault, S., **2000**, Synthesis of new 2-(aminomethyl)-4-phenylpyrrolo [1, 2-a]-quinoxalines and their preliminary in-vivo central dopamine antagonist activity evaluation in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, 52, 1369-1375.
- [86] K Sahu, N., S Balbhadra, S., Choudhary, J., V Kohli, D., **2012**, Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review, *Curr. Med. Chem.*, 19, 209-225.
- [87] Lawrence, N.J., Rennison, D., McGown, A.T., Ducki, S., Gul, L.A., Hadfield, J.A., Khan, N., **2001**, Linked parallel synthesis and MTT bioassay screening of substituted chalcones, *J. Comb. Chem.*, 3, 421-426.
- [88] Chandrika, P.M., Yakaiah, T., Rao, A.R.R., Narsaiah, B., Reddy, N.C., Sridhar, V., Rao, J.V., **2008**, Synthesis of novel 4, 6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell lines, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 846-852.
- [89] Abdel-Aziz, H.A., Hamdy, N.A., Gamal-Eldeen, A.M., Fakhr, I.M., **2011**, Synthesis of New 2-Substituted 6-Bromo-3-methylthiazolo [3, 2-a]-benzimidazole Derivatives and their Biological Activities, *Naturforschungs C.*, 66, 7-16.
- [90] Al-Marhabi, A.R., Abbas, H.-A.S., Ammar, Y.A., **2015**, Synthesis, characterization and biological evaluation of some quinoxaline derivatives: a promising and potent new class of antitumor and antimicrobial agents, *Molecules*, 20, 19805-19822.

- [91] Singh, B., Sharma, R.A., **2013**, Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees, *Phytomedicine*, 20, 441-445.
- [92] Keivanloo, A., Kazemi, S.S., Nasr-Isfahani, H., Bamoniri, A., **2017**, Efficient one-pot synthesis of new 1-amino substituted pyrrolo [1, 2-a] quinoline-4-carboxylate esters via copper-free Sonogashira coupling reactions, *Mol. Divers.*, 21, 29-36.

Abstract

Heterocyclic compounds are one of the largest and most diverse families of organic compounds. Nitrogen containing heterocycles play a fundamental role in biological processes, pharmaceutical industry, and material science, and they are widespread in natural products. In this research work, some new nitrogen heterocycles are synthesized *via* carbon-carbon and carbon-nitrogen coupling reactions in the presence of the palladium/copper catalyst, as follow:

Multi-component synthesis of new 1,2,4-trisubstituted pyrrolo[1,2-*a*] quinoxalines from 3-chloroquinoxalin-2-amines, propargyl bromide, and secondary amines by the Sonogashira coupling reaction.

One-pot synthesis of quinoxaline chalcones from commercially available calcium carbide, aromatic aldehydes, and secondary amines through palladium-catalyzed coupling reactions.

A one-pot synthetic approach for the construction of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-linked quinazolines from 2,4-dichloroquinazoline, terminal alkynes, secondary amines, and 1*H*-benzo[*d*]imidazole-2(3*H*)-thione in the presence of the palladium-copper catalyst and iodine as additive.

One-pot palladium-catalyzed synthesis of functionalized 10*H*-pyrido[1,2-*a*]quinoxalin-10-ones from 3-chloroquinoxalin-2-amines, terminal alkynes, and 1,3-dicarbonyl compounds under copper-free conditions.

The structures of all the synthesized compounds were confirmed by the spectroscopic data. A number of synthesized compounds were evaluated for anti-bacterial activities.

Keywords: Palladium catalyst, copper-free, Sonogashira coupling, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline, quinoxaline chalcones, calcium carbide, thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole, quinazoline, pyrido[1,2-*a*]quinoxaline, anti-bacterial activity.



Faculty of Chemistry

Ph.D. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of New Heterocyclic Derivatives from Related of
Propargylic Compounds**

By: Atena Soozani

Supervisor:

Dr. Ali Keivanloo

Advisor:

Dr. Mohammad Bakherad

January 2018