

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین‌های استخلاف شده در
موقعیت های ۲و۱ با استفاده از واکنش های جفت شدن
سونوگاشیرا

ماهرخ رحمانی ماهی آبادی

استاد راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

بهمن ۱۳۸۹



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی
پایان نامه کارشناسی ارشد

ماهرخ رحمانی آبادی

رشته شیمی آلی
لخت عنوان

ستز پروپوز [b-3.2] کینوکسالین های استخلاف شده در موقعیت های ۱ و ۲ با استفاده از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا
در تاریخ ۸۹/۱۱/۱۱ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش

شیمی آلی مورد ارزیابی و با درجه مورد پذیرش قرار گرفت.

اعضای هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
استاد راهنمای اول	علی گیوانلو	استاد یار	
استاد راهنمای دوم	---	---	---
استاد مشاور	محمد باخره	دانشیار	
نماینده شورای تحصیلات تکمیلی	بهرام بهرامیان	استاد یار	
استاد ممتحن	سیدعلینقی طاهری	استاد یار	
استاد ممتحن	حسین نصرافشاهی	دانشیار	

در حمد تو چه می توان گفت که قصور کلامم در ستایش خود ستودنی است

تقدیم به پدرم که نور وجودش دلیل زندگی ام و

مادرم که دلیل زندگی ام را معنا بخشید

تقدیر و تشکر

خدایا تو را سپاس

خدایا تو را سپاس به پاس توفیق آگاهی که به من ودیعه دادی. خدایا همچون گذشته به من قدرتی عطا کن تا به استقبال آینده‌ایی روشن پیش روم، صبر مرحمت فرما تا در سختی‌های روزگار دوباره بکوشم. امیدم، رویایی تازه است در انتظار، کمک کن تا بدان دست یابم.

با توجه به عنایات خاصه خداوند متعال، مساعدت و یاری خانواده عزیز، اساتید بزرگوار و دوستان مهربانم، اکنون که پایان نامه خود را به پایان رسانده‌ام بر خود لازم می‌دانم تا مراتب تشکر و قدردانی خود را ابراز نموده و کمال تشکر و امتنان را دارم.

در ابتدا پدرم که همواره بهترین مشوقم بوده است. مادرم که محکم‌ترین تکیه‌گاه زندگی‌ام است. خواهر و برادران عزیزم که محبت‌های بی‌دریغشان هرگز فروکش نمی‌کند.

استاد ارجمند، آقای دکتر علی کیوانلو که با راهنمایی‌های ارزنده، زحمات بی‌دریغ و تلاش‌های بی‌وقفه‌اشان در تمام مراحل انجام این پروژه، ره‌گشای اینجانب بودند.

استاد بزرگوارم، آقای دکتر محمد باخرد برای تمام رهنمودها و زحمات فراوانی که به اینجانب ارزانی داشتند.

همچنین تشکر ویژه از اساتید گرامی جناب آقای دکتر حسین نصرافهانی و جناب آقای دکتر سید علینقی طاهری و جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان برای تمامی حمایت‌ها و راهنمایی‌هایی که نسبت به اینجانب ارزانی داشتند.

کارمندان محترم دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود، به‌ویژه سرکار خانم جعفری، زنده یاد آقای قربانیان، مهندس کلی، سرکار خانم برنجی، که همیشه مرا از رهنمودهایشان بهره‌مند کردند. و در نهایت دوستانم: خانم‌ها سعیده جاجرمی، فائزه نجفیان، سمانه برات نیا، مینورجایی، آقای امین رحیمی که همواره، همراه بی‌منت‌م بودند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	چکیده
	<u>فصل اول: مقدمه</u>
۲	۱-۱ شیمی کینوکسالیین ها و پیرولوکینوکسالیین ها
۲	۱-۱-۱ کینوکسالیین
۴	۲-۱-۱ سنتز کینوکسالیین و مشتقات آن
۱۱	۳-۱-۱ واکنش های کینوکسالیین و مشتقات آن
۱۵	۴-۱-۱ پیرولو کینوکسالیین ها
۱۸	۲-۱ واکنش های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم
۱۸	۱-۲-۱ شیمی پالادیم
۱۹	۱-۱-۲-۱ حالت اکسایشی +۲
۲۱	۲-۱-۲-۱ حالت اکسایشی صفر
۲۲	۲-۲-۱ واکنش هک
۲۴	۳-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا
	<u>فصل دوم: بحث و نتایج</u>
۳۱	۲- بحث و بررسی نتایج
۳۱	۱-۲ سنتز مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین
۳۲	۲-۲ شواهد طیفی مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

۳-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش سنتز مشتقات ۲-استیل (فرمیل)-۱-H-پیرولو [b-۳,۲]

۳۶ کینوکسالین

۴-۲ سنتز مشتقات ۲-استیل (فرمیل)-۱-H-پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالین با استفاده از کاتالیزگر بیس

۳۸ (تری فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید

۴۰ ۵-۲ مکانیسم واکنش

۴۳ ۶-۲ شواهد طیفی ترکیب سنتز شده

۵۰ ۷-۲ نتیجه گیری

۵۱ ۸-۲ آینده نگری

فصل سوم: بخش تجربی

۵۳ ۳- بخش تجربی

۵۳ ۱-۳ دستگاه ها

۵۳ ۲-۳ مواد اولیه

۵۳ ۳-۳ تهیه مشتقات N-آلکیل-۳-کلرو کینوکسالین-۲-آمین

۵۵ ۴-۳ تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید

۵۶ ۵-۳ تهیه مشتقات ۲-استیل (فرمیل)-۱-H-پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالین

مراجع

۶۱ مراجع

ضمیمه

۶۶ ضمیمه

چکیده

با توجه به خواص بیولوژیکی پیرولوکینوکسالیین‌ها، در این تحقیق مشتقات جدیدی از ۲-استیل (فرمیل)-۱-H-پیرولو [b-۳،۲]کینوکسالیین با استفاده از کاتالیز گرپالادیم و مس سنتز گردید. از واکنش ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالیین (۱۵) با آلکیل‌آمین‌های نوع اول (۱۲۴a-g) مختلف در استونیتریل، ترکیبات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۲۱a-g) با بهره‌ی بالا به دست آمد. از واکنش ترکیبات سنتز شده (۱۲۱a-g) با الکل‌های استیلنی (۱۲۲a-b) و مورفولین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید، در دمای ۷۰°C و در اتمسفر آرگون، مشتقات جدیدی از ۲-استیل (فرمیل)-۱-H-پیرولو [b-۳،۲]کینوکسالیین (۱۲۳a-j) سنتز گردید. در مکانیسم پیشنهاد شده، Pd(0) که از کاهش Pd(II) در مخلوط واکنش به وجود می‌آید واکنش را کاتالیز می‌کند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی‌های این روش شرایط ملایم، تک‌ظرفی بودن واکنش و بهره‌ی بالای مشتقات سنتز شده می‌باشد.

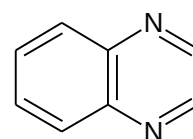
فصل اول

مقدمه

۱-۱ شیمی کینوکسالیین ها و پیرولوکینوکسالیین

۱-۱-۱ کینوکسالیین

کینوکسالیین (۱) یک سیستم ناجور حلقه‌ی با دو حلقه‌ی جوش خورده می‌باشد که در خانواده دی‌آزین‌ها قرار می‌گیرد. این ترکیب و مشتقات آن دارای خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی هستند.

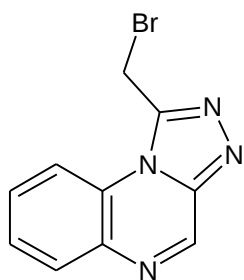


(۱)

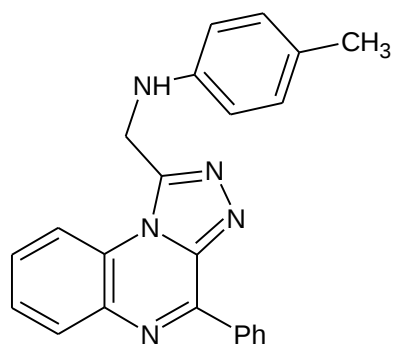
۱-۲ خواص بیولوژیکی و دارویی کینوکسالیین

ترکیبات هتروسیکل دارای اتم نیتروژن واحدهای مهمی از نظر شیمی دان‌ها و بیوشیمیدان‌ها می‌باشند. از میان طبقات مختلف ترکیبات هتروسیکلی، کینوکسالیین‌ها بخش مهمی از ترکیبات دارویی را شامل می‌گردند. از خواص مهم این ترکیبات می‌توان به اثر بازدارنده‌ی رشد باکتریایی، عوامل بازدارنده‌ی پیشرفت تومورهای سرطانی، اثرات ضد انگلی، عامل ضد قارچ، عوامل پذیرنده‌ی دارویی، داروهای ضد ایدز و... اشاره نمود.

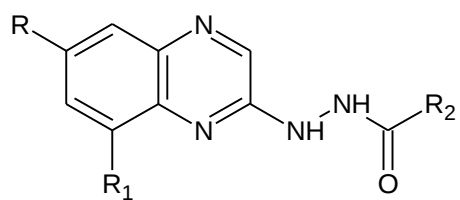
تری‌آزولوکینوکسالیین‌های (۲) و (۳) خواص ضد قارچی [۱]، کینوکسالیین‌های استخلاف شده (۴) اثرات ضد سرطانی [۲] و پیرولوکینوکسالیین (۵) که توسط هیدرازین به سیستم هتروسیکلی پیریمیدین متصل شده است، دارای اثر بازدارنده‌ی ویروس HIV می‌باشد [۳]، همچنین بسیاری از مشتقات کینوکسالیین-۱،۴-دی-*N*-اکسیدها (۶) به عنوان عوامل ضد باکتریایی سنتز گردیده است [۴].



(3)

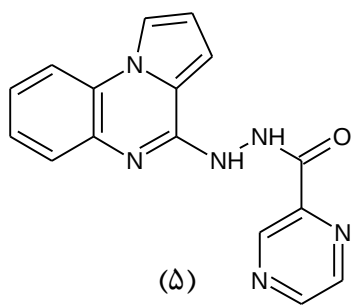
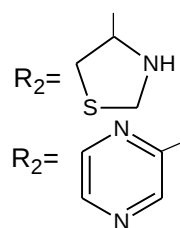


(4)

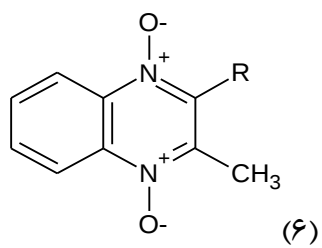


(5a) $R, R_1 = H$

(5b) $R = H \quad R_1 = F$



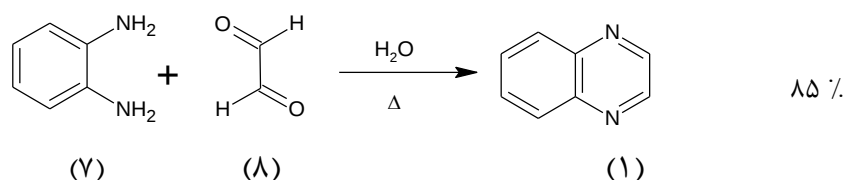
(6)



(7)

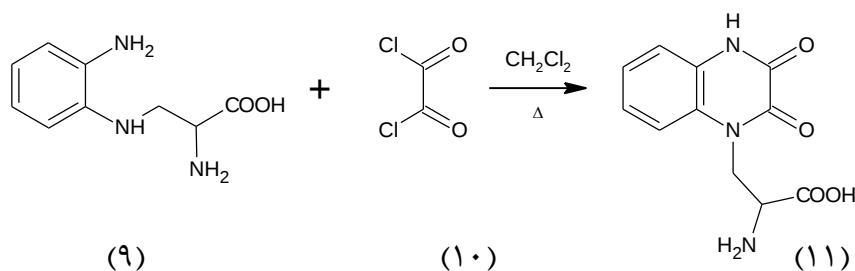
۳-۱-۱ سنتز کینوکسالین و مشتقات آن

کینوکسالین اولین بار توسط آر.جی. جونز^۱ و همکارانش در سال ۱۹۶۳ از واکنش بین ۱،۲-دی آمینوبنز (۷) و گلی اکسال (۸) در محیط آبی تهیه شده است [۵].



مشتقات کینوکسالین نیز عمدتاً از واکنش بین ۱،۲-دی آمینوبنزها و یک ترکیب دو عاملی آلفادی کربونیل تهیه می‌شوند [۶]. البته مدارک بسیار محدودی از سنتز این دسته ترکیبات از طریق فروپاشی حلقه‌های هتروسیکلی بزرگتر وجود دارد. در این فصل به بررسی مشتقات کینوکسالین و پیرولوکینوکسالین، کاربردها و روش‌های سنتزی آنها پرداخته می‌شود.

در سال ۱۹۹۶ جی‌سان^۲ و همکارانش از واکنش β -[۲-آمینوفنیل]آمینو آلانین (۹) با محلول اگزالیل کلرید (۱۰) در حلال دی‌کلرومتان، کینوکسالین استخلاف شده (۱۱) را به دست آورد [۷].

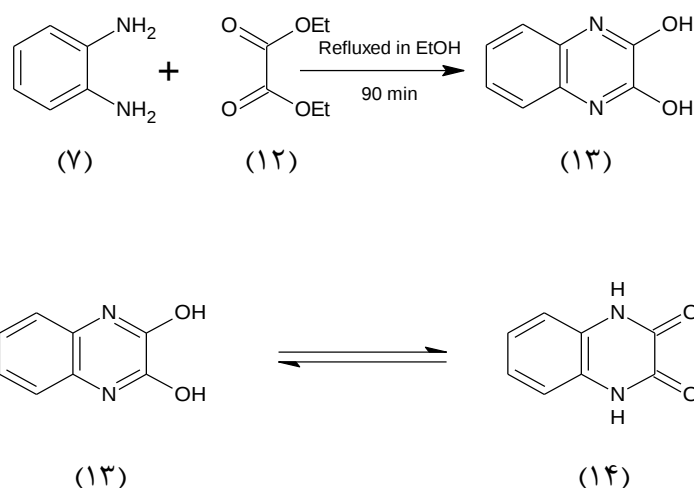


هم‌چنین تعدادی از مشتقات کینوکسالین توسط جی.آر. استونس^۱ تهیه گردید که بعدها در بسیاری از کارهای سنتزی مورد استفاده قرار گرفت [۸]. آنها ابتدا ۱،۲-دی آمینوبنز (۷) را با

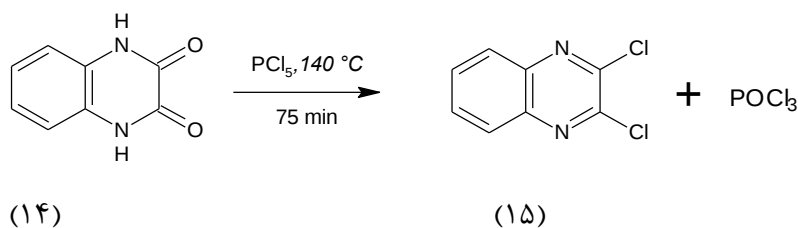
^۱ R. J. Jones

^۲ G. sun

دی‌اتیل‌اکسالات (۱۲) در اتانول به مدت ۹۰ دقیقه رفلکس کرده و از آن دی‌هیدروکسی‌کینوکسالین (۱۳) را تهیه کردند که بعدها با به‌کارگیری تکنیک‌های مختلف مانند طیف‌سنجی مادون قرمز مشخص شد که محصول، بیشتر به فرم دی‌کتو (۱۴) می‌باشد.

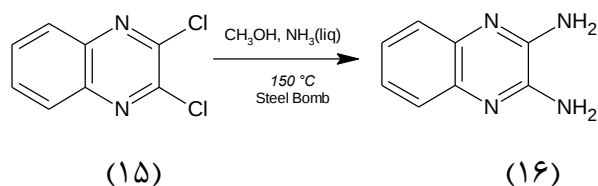


سپس ترکیب (۱۴) را با PCl_5 در دمای 140°C به مدت ۴۵ دقیقه حرارت داده و ۲،۳-دی‌کلرو کینوکسالین (۱۵) را تهیه کردند (به‌کارگیری شرایط رفلکس باعث برگرداندن POCl_3 ایجاد شده به محیط واکنش می‌شود).

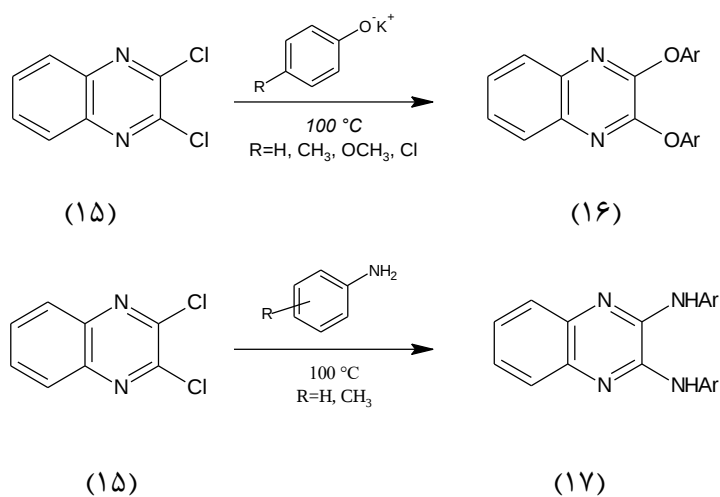


^۱ R. J. Stevens

آنها ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین (۱۵) را در حضور آمونیاک مایع در متانول و در بمب فولادی^۱ به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۱۵۰ °C حرارت داده و ۲،۳-دی‌آمینوکینوکسالین (۱۶) را به دست آوردند.



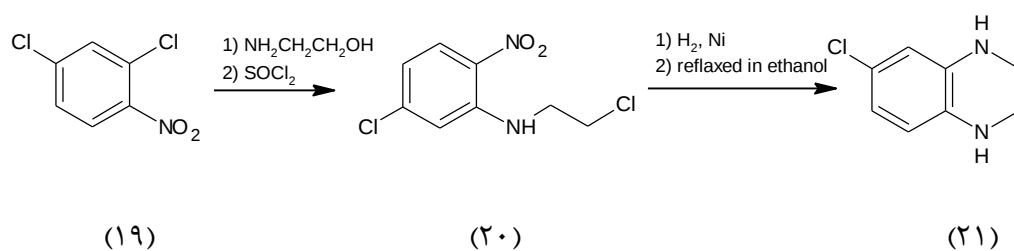
در سال ۱۹۴۷، ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین (۱۵) با تعدادی از فنول‌ها و آمین‌های آروماتیک وارد واکنش شده و مشتقات جدیدی از کینوکسالین تهیه گردید [۹] (طرح ۱-۱).



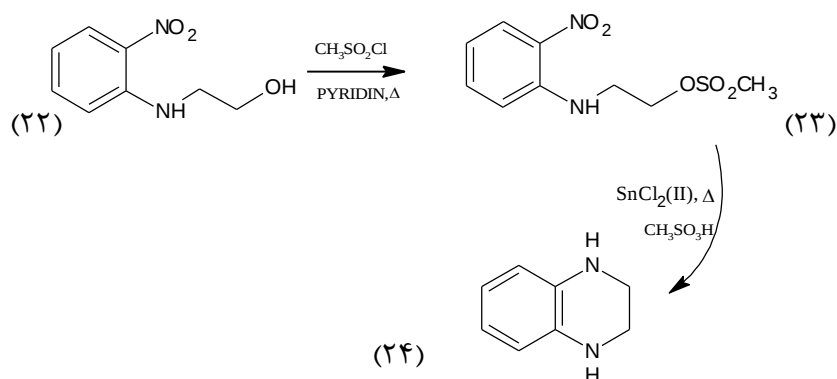
(طرح ۱-۱)

۲،۴-دی‌کلرونیتروبنزن (۱۹) نیز برای سنتز ترکیب ۱،۲،۳،۴-تتراهیدروکینوکسالین استخلاف دار شده (۲۱) طی یک فرآیند حلقه‌زایی درون مولکولی به کار گرفته شد [۱۰].

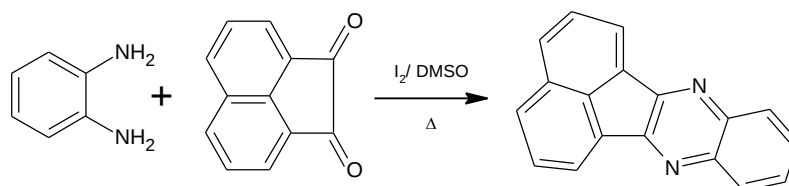
^۱ Steel Bomb



همچنین در سال ۲۰۰۱ جی اسمیتب^۱ از افزایش متیل سولفونیل کلرید در حضور باز پیریدین ترکیب (۲۳) را تولید و سپس در حضور کلرید قلع (II)، ترکیب ۱،۲،۳،۴-تتراهیدروکینوکسالیین (۲۴) را سنتز کرد [۱۱].



برای سنتز کینوکسالیین های با حلقه های جوش خورده، استفاده از مشتقات بنزن ۱،۲-دی آمینو و ۱،۲-بیس الکتروفیل ها مرسوم است؛ به طوری که از واکنش ۱،۲-دی آمینوبنزن (۷) با ترکیب آسفتن کینون^۲ (۲۵) در حلال DMSO ترکیب آسفتو [b-۱،۲] کینوکسالیین (۲۶) سنتز گردیده است [۱۲].



^۱ J. smitb

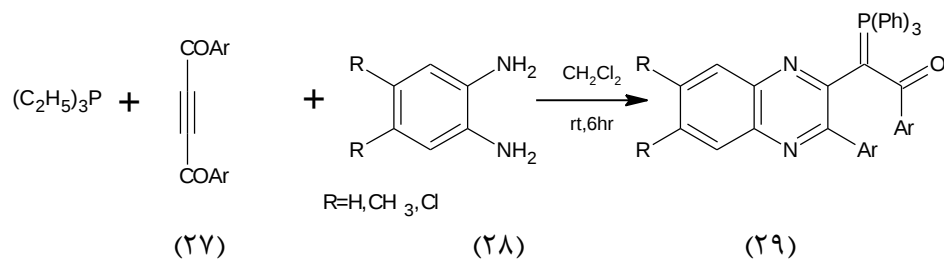
^۲ Acenaphthene quenon

(۷)

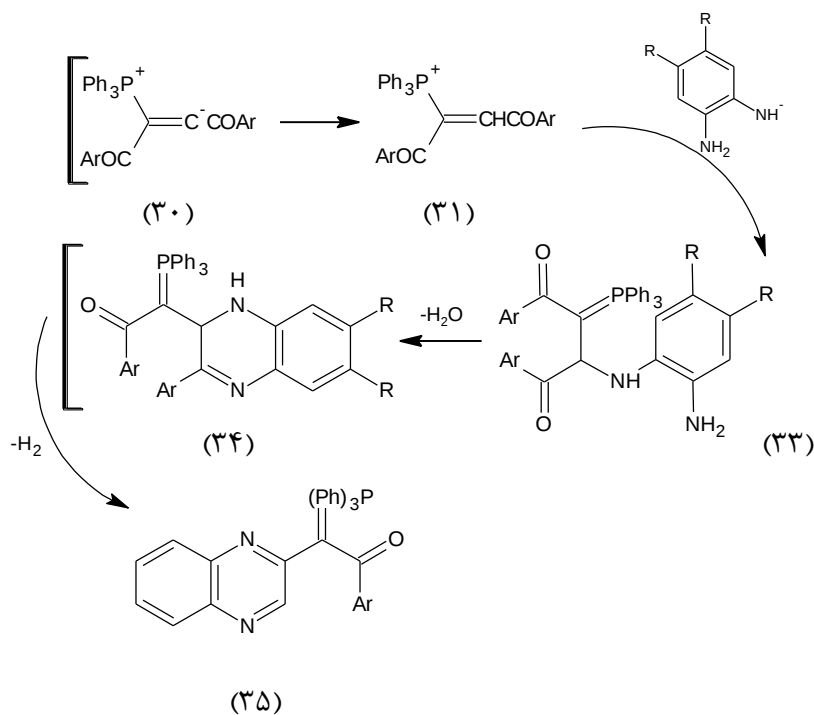
(۲۵)

(۲۶)

ایلیدهای فسفر حد واسطه‌های فعالی هستند که بسیاری از واکنش‌های سنتز آلی را موجب می‌گردند. در سال ۲۰۰۶ مهدی ادیب و همکارانش از واکنش ۱،۲-دی‌آمینوبنزین‌های (۲۸) با استیلن دی‌کتون‌های (۲۷) در حضور تری‌فنیل فسفین در دمای اتاق، ترکیب (۲۹) را سنتز نمودند. [۱۳].

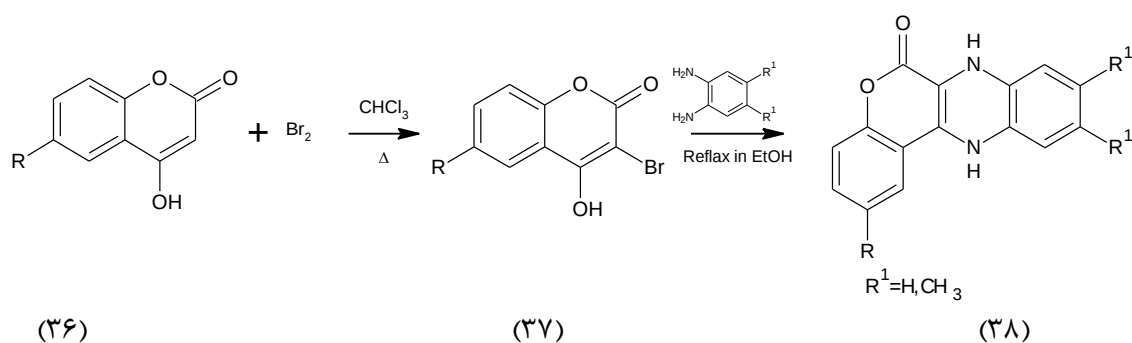


مکانیسم واکنش بالا براساس خاصیت نوکلئوفیلی فسفر و افزایش به استیلن دی‌کتون و تشکیل حد واسطه (۳۰) می‌باشد. طرح (۲-۱) مکانیسم پیشنهاد شده را نشان می‌دهد.

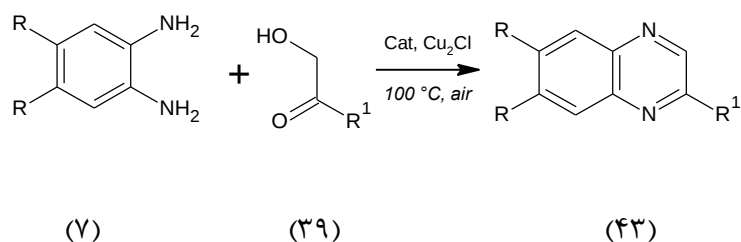


طرح (۲-۱)

در سال ۲۰۰۶ محققان موفق به سنتز ترکیب ۲،۹،۱۰-تری‌آلکیل-۶-اکسو-۷،۱۲-دی‌هیدرو-کرومنو^۱ [b-۳،۴] کینوکسالین (۳۸) شدند. این ترکیب که از واکنش ۱،۲-دی‌آمینوبنزن در اتانول سنتز گردید، دارای خواص ضد میکروبی قابل ملاحظه‌ای می‌باشد [۱۴].

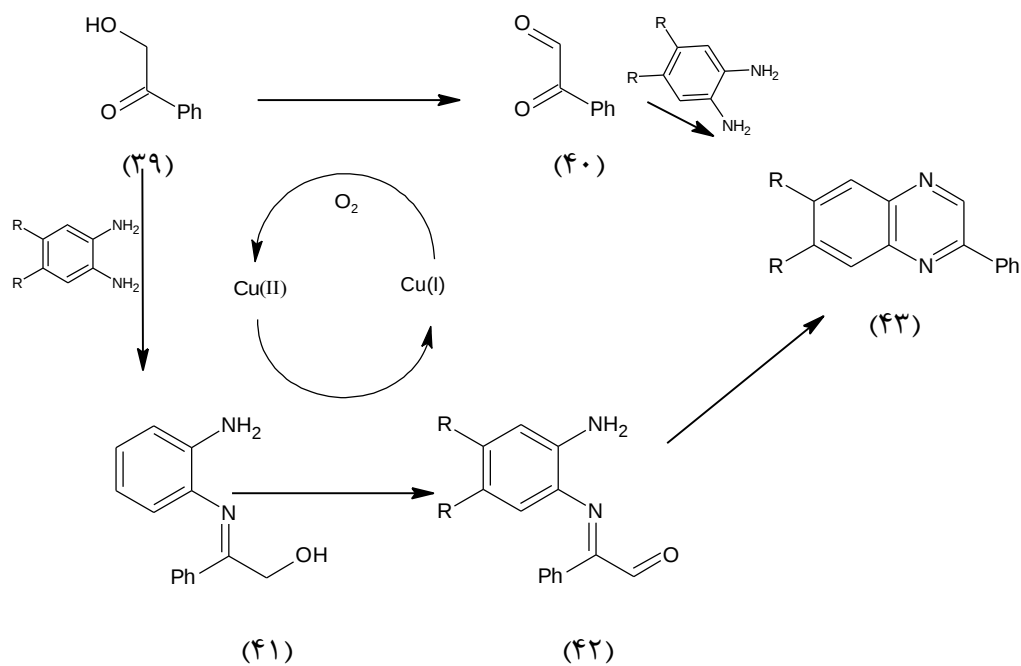


در سال ۲۰۰۷ از واکنش α -هیدروکسی کتون‌ها (۳۹) با ۱،۲-دی‌آمینوبنزن‌ها در تولوئن و در دمای ۱۲۰ °C و تحت شرایط اتمسفر در حضور کاتالیزگر مس طی واکنش اکسیداسیون-حلقه‌زایی، کینوکسالین‌های مربوط با بازده بالا سنتز گردید. هم‌چنین واکنش با گروه‌های آریل و آلکیل متفاوت متصل به گروه کربونیل، قابل انجام می‌باشد [۱۵].

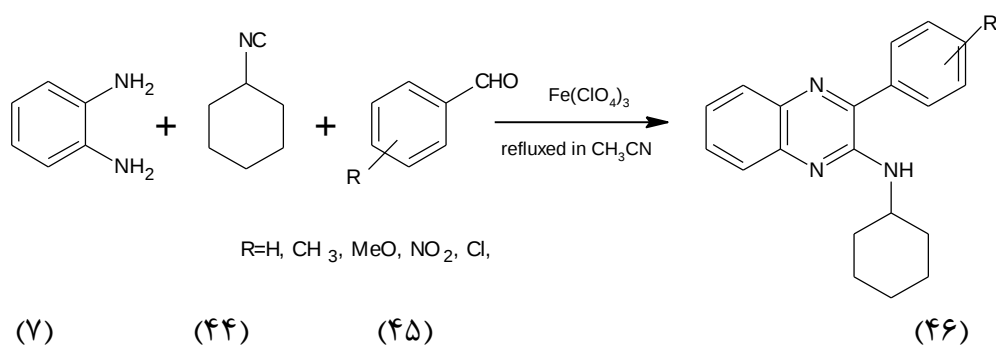


در طرح (۳-۱) مکانیسم واکنش نشان داده شده است.

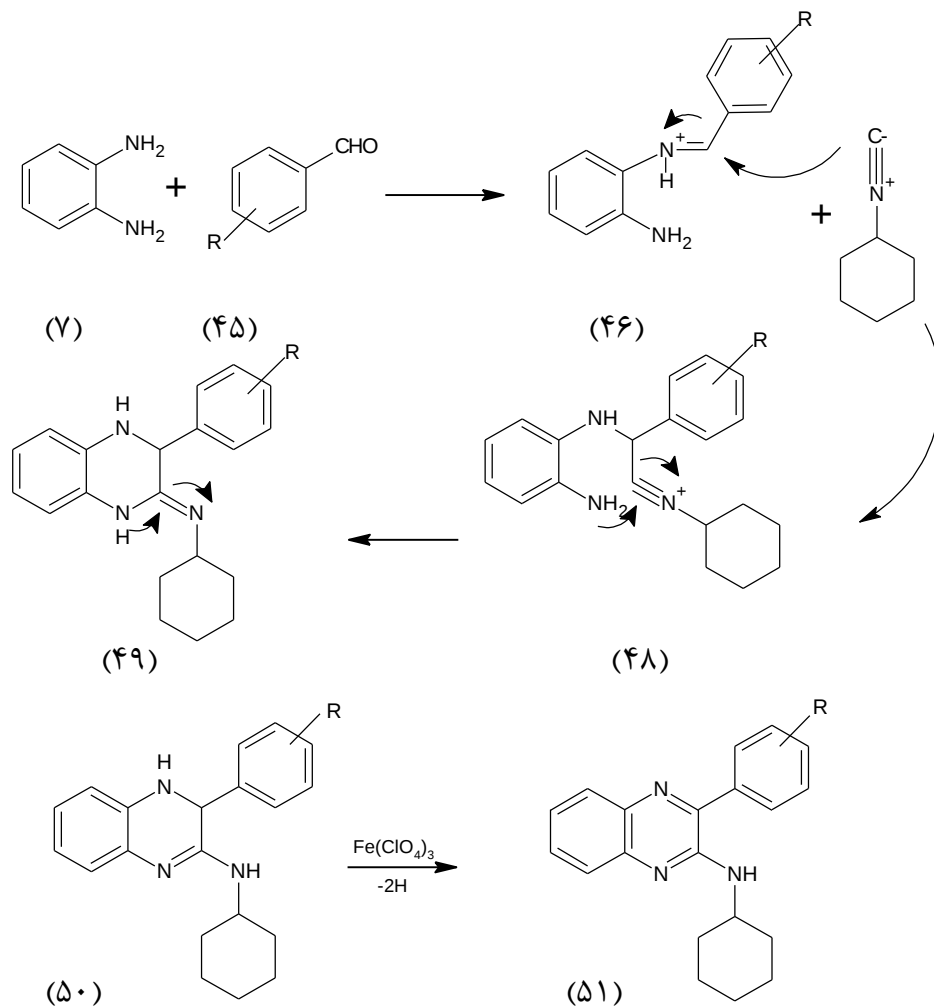
^۱ Chromeno



در سال ۲۰۰۸ مجید هروی و همکاران نیز در یک واکنش سه جزئی، ترکیب N-سیکوهگزیل-۳-آریل-کینوکسالین-۲-آمین (۴۶) را در حضور کاتالیزگر فریک پرکلرات از تراکم ۱،۲-دی آمینوبنزن (۷) با آلدئیدهای آروماتیک (۴۵) و سیکلوهگزیل ایزوسیانیید (۴۴) سنتز نمودند. این واکنش علاوه بر بازده بالا در مدت زمان کوتاهی کامل گردید [۱۶].

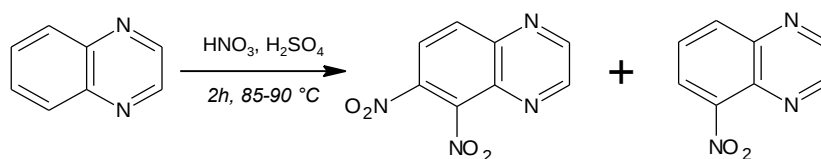


در طرح (۴-۱) مکانیسم واکنش مورد بررسی قرار گرفته است.



۴-۱-۱ واکنش‌های کینوکسالین و مشتقات آن

در سال ۱۹۵۷ دوار^۱ و همکارانش کینوکسالین (۱) را در محیط اسیدسولفوریک توسط اسید نیتریک، نیتره کردند. در این مورد کینوکسالین نیز مانند سایر دی‌آزین‌ها در شرایط سخت واکنش نیتراسیون تجزیه شد و در نتیجه، بهره‌ی واکنش نسبتاً پایین بود [۱۷].



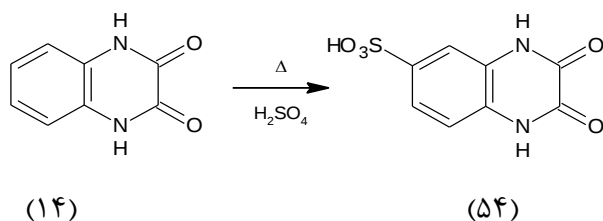
^۱ J. S. Dewar

(۱)

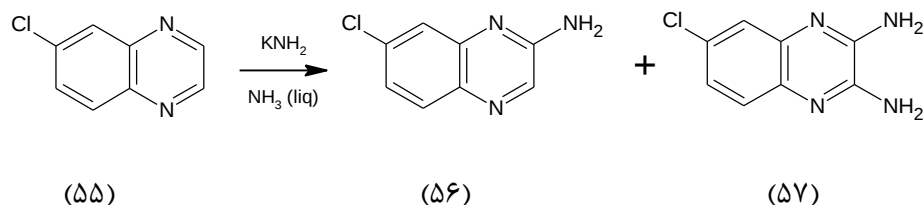
(۵۲)

(۵۳)

واکنش جانشینی الکتروفیلی حلقه آروماتیکی کینوکسالین-۲،۳-دی‌اون (۱۴) در موقعیت (۶) انجام می‌گیرد. به طوری که سولفوناسیون (۱۴) با اسیدسولفوریک و در گرما مشتق مربوط (۵۴) را ایجاد می‌کند [۱۸].

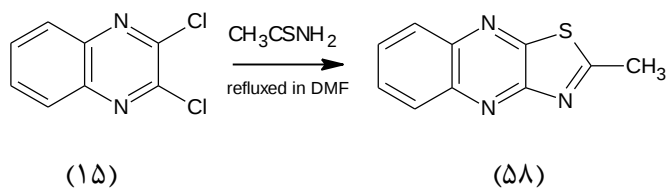


هم‌چنین از واکنش ۶-کلروکینوکسالین (۵۵) با آمونیاک مایع، مخلوطی از ۲-آمینو-۷-کلروکینوکسالین (۵۶) و ۲،۳-دی‌آمینو-۶-کلروکینوکسالین (۵۷) به دست آمد [۱۹].

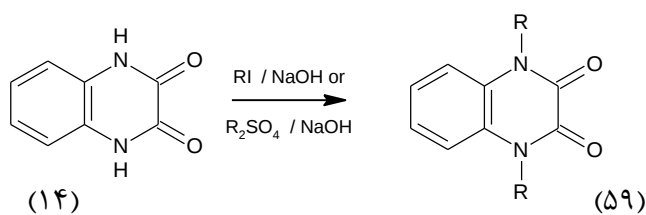


در واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی، ۲-کلرو و یا ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین‌ها با نوکلئوفیل‌های زیادی مانند آمونیاک [۲۰]، آمین‌ها [۲۱ و ۲۲]، آلکوکسیدها [۲۳]، سیانید [۲۴]، آزید [۲۵]، هیدرازین [۲۶] وارد واکنش می‌شوند.

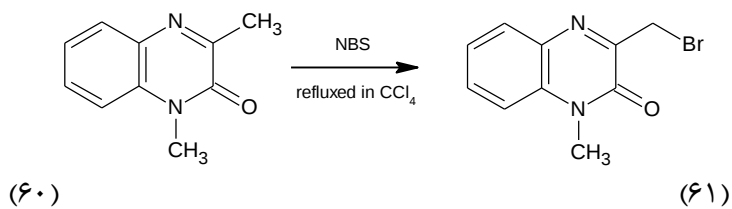
هم‌چنین از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین (۱۵) با تیواستامید، سیستم هتروسیکلی تiazolokینوکسالین (۵۸) سنتز شد [۲۷].



کینوکسالین-۲،۳-دی‌اون (۱۴) در حضور محلول بازی با آلکیل‌یدید یا دی‌آلکیل‌سولفات وارد واکنش شده و محصول (۵۹) را تولید می‌نماید [۲۸].



در سال ۲۰۰۱، لاورنس^۱ و همکاران توانستند از واکنش N-بروموسوکسینیمید با ترکیب (۶۰)، ترکیب (۶۱) را سنتز نمایند [۲۹].

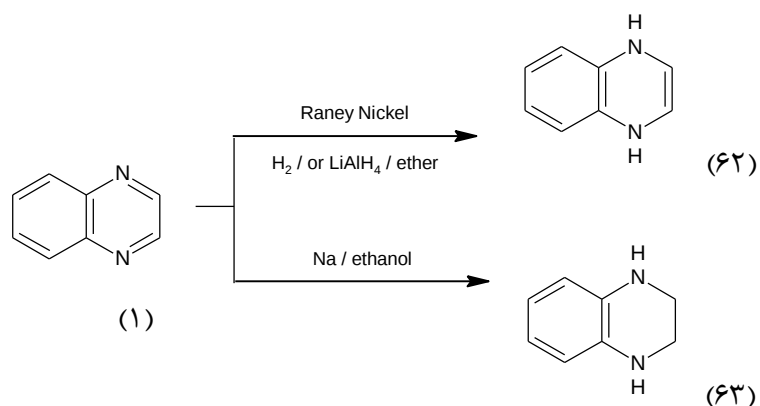


^۱ Lawrence. D. S

در سال ۱۹۶۰، ۱،۴-دی‌هیدروکینوکسالین (۶۲) با استفاده از کاتالیزگر رانی‌نیکل^۱ سنتز گردید

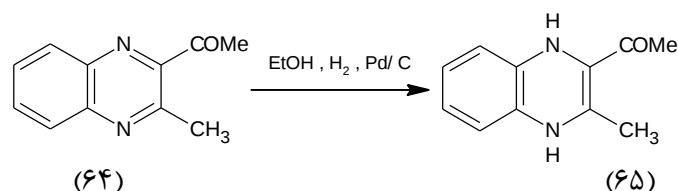
[۳۲]. همچنین هیدروژناسیون کامل کینوکسالین (۱)، منجر به تهیه ۱،۲،۳،۴-

تتراهیدروکینوکسالین (۶۳) شد [۳۰].



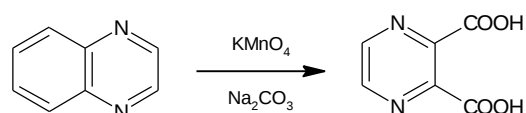
بارلتروپ^۲ و همکارانش با به‌کارگیری کاتالیزگر پالادیم روی بستر کربن توانستند کینوکسالین

(۶۴) را کاهش دهند [۳۱].



همچنین کینوکسالین (۱) به آسانی توسط پرمنگنات‌پتاسیم در حضور باز به پیرازین-۲،۳-

دی‌کربوکسیلیک‌اسید (۶۶) تبدیل می‌گردد [۳۲].



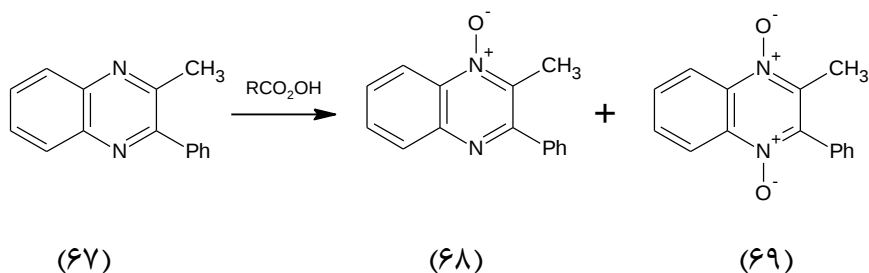
^۱ Raney Nickel

^۲ J. A. Barltrop

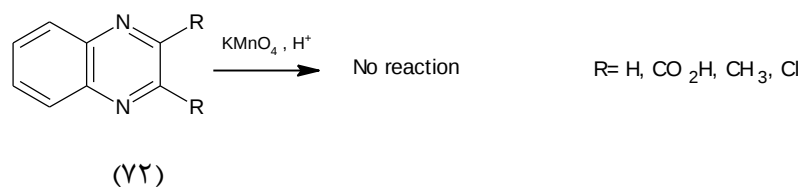
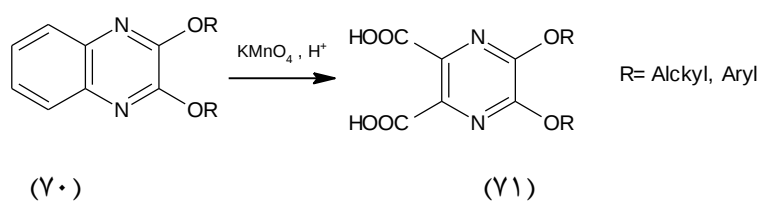
(۱)

(۶۶)

در اکسیداسیون کینوکسالین (۶۷) با پراسیدها نیز مخلوطی از N-اکسید (۶۸) و ۱،۴-دی-N-اکسید (۶۹) به دست می‌آید [۳۳].

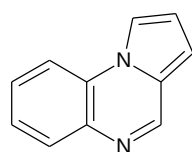


بررسی مشتقات مختلف کینوکسالین که در موقعیت‌های ۲ و ۳ استخلاف شده اند، نشان می‌دهد چنانچه در این دو موقعیت گروه های الکترون دهنده ی قوی مانند آلکوکسی یا آریلوکسی وجود داشته باشد، ترکیب توسط پتاسیم پرمنگنات اکسایش می‌یابد، در غیر این صورت پایدار است [۳۴].

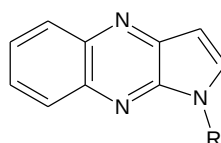


۱-۱-۵ پیرولوکینوکسالین‌ها

پیرولوکینوکسالیین‌ها از مشتقات سه حلقه‌ای کینوکسالیین‌ها می‌باشند که خواص بیولوژیکی و دارویی فراوانی دارند. دو دسته مهم از آنها شامل پیرولو[a-۱,۲]کینوکسالیین (۷۳) و پیرولو[b-۲,۳]کینوکسالیین (۷۴) می‌باشد.

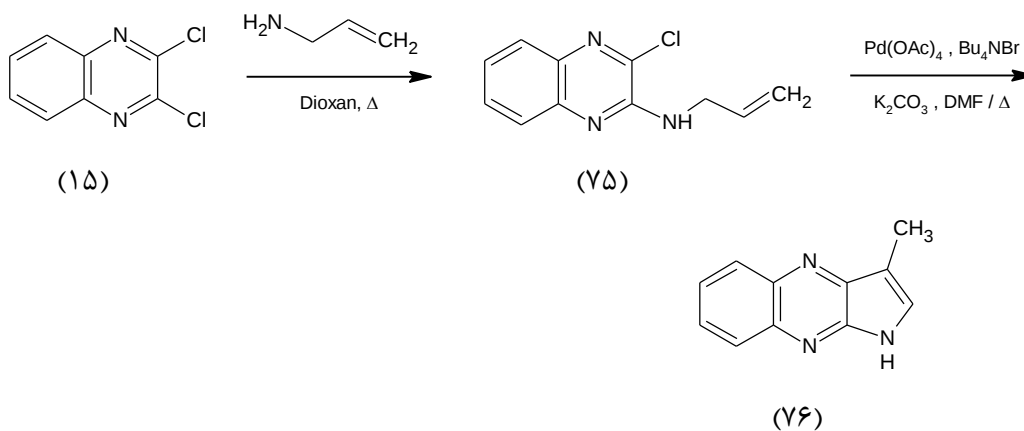


(۷۳)



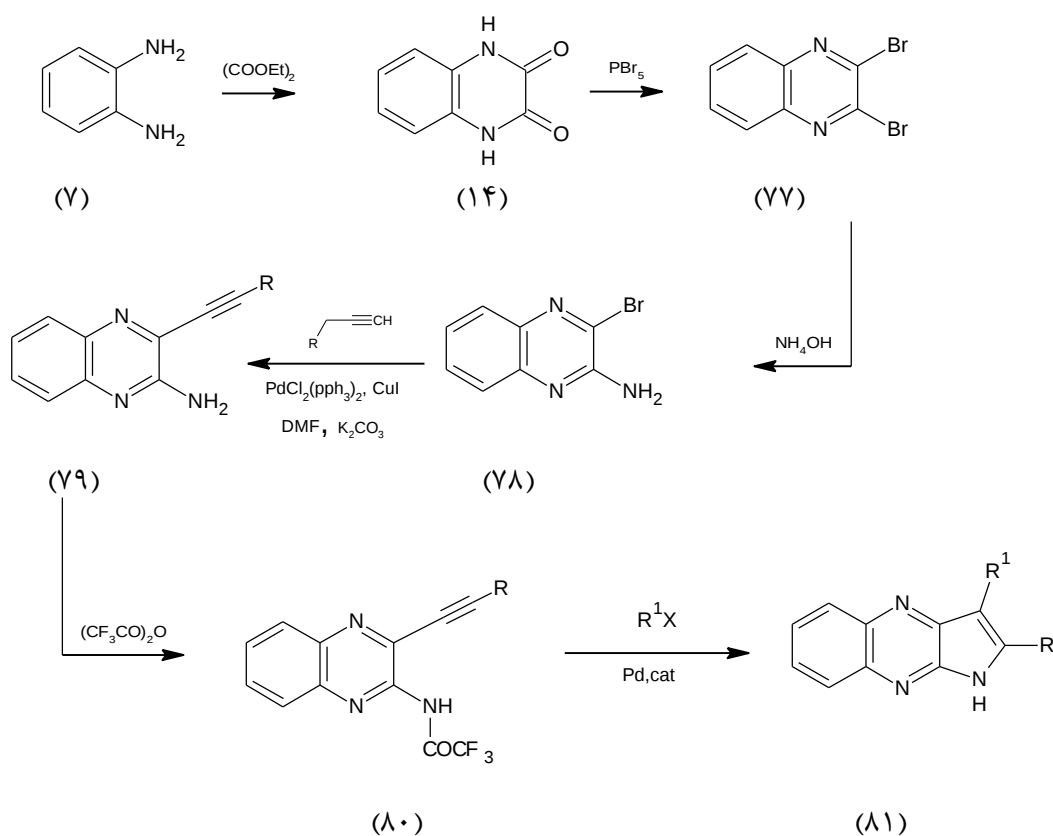
(۷۴)

پیرولوکینوکسالیین‌ها به علت خواص دارویی و بیولوژیکی فراوان در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته و کارهای زیادی بر روی سنتز و بررسی خواص دارویی آن‌ها انجام شده است. از واکنش ۲,۳-دی‌کلروکینوکسالیین (۱۵) با آلایل‌آمین در حلال دی‌اکسان ترکیب (۷۵) سنتز شد. این ترکیب در واکنش حلقه‌زایی در حضور باز و کاتالیزگر پالادیم پیرولوکینوکسالیین (۷۶) را ایجاد کرد [۳۵].



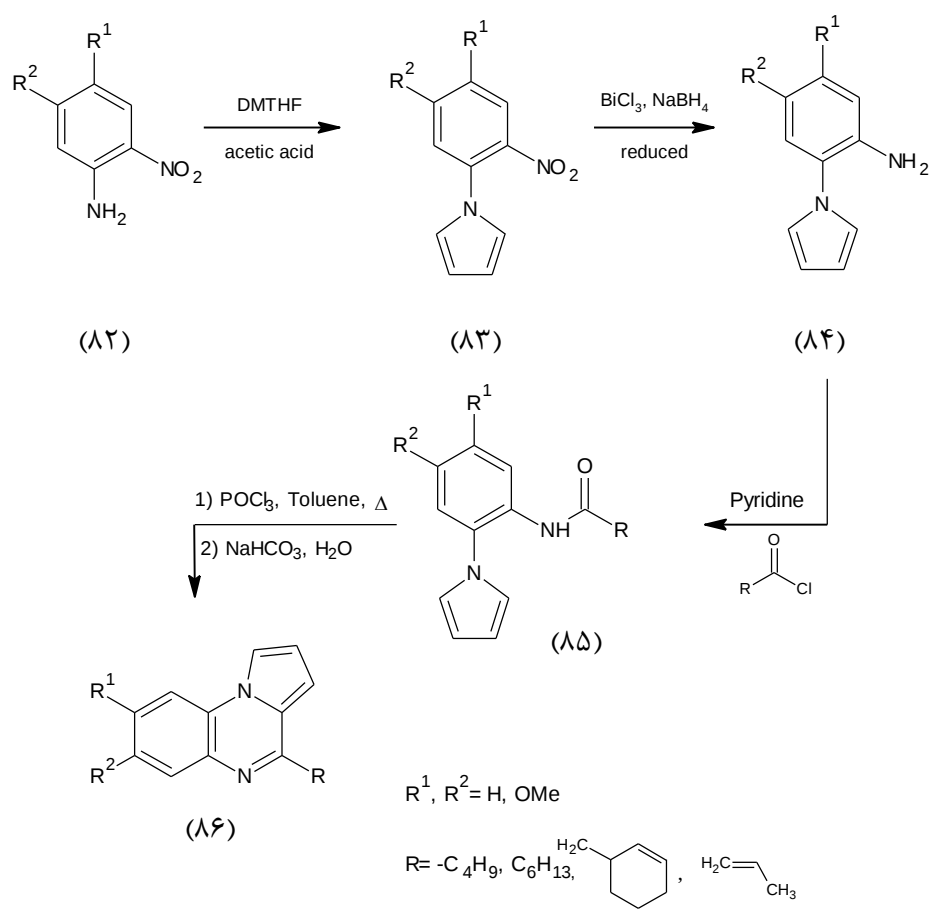
در سال ۲۰۰۴ نیز پیرولو [b-۲,۳] کینوکسالیین‌های (۸۱) از واکنش ترکیب (۸۰) با آریل و یا وینیل‌هالیدها در حضور کاتالیزگر $\text{Pd(PPh}_3)_4$ و باز، در حلال استونیتریل در دمای 100°C سنتز گردید. این ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی می‌باشند و در داروهای مربوط به پذیرنده‌های عصبی به کار گرفته می‌شوند.

ترکیب (۸۰) طی مراحل زیر از ۱,۲-دی‌آمینوبنزن مطابق طرح (۵-۱) سنتز می‌گردد [۳۶].



طرح (۵-۱)

در سال ۲۰۰۷ نیز تعدادی از مشتقات پیرولو [a-۱,۲] کینوکسالیین (۸۶) که دارای خواص دارویی در درمان بیماری مالاریا و برخی بیماری‌های ناشی از عوامل انگلی هستند، سنتز گردیدند [۳۷]. طرح (۶-۱) مراحل سنتز این ترکیب را نشان می‌دهد.



طرح (۱-۶)

۲-۱ واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

استفاده از کمپلکس‌های پالادیم به عنوان کاتالیزگر در واکنش‌های سنتزی ترکیبات هتروسیکل بسیار حائز اهمیت است. کمپلکس‌های فلزی پالادیم آسان تهیه می‌شوند، دیگر ویژگی‌های مهم این کمپلکس‌ها بهره‌ی بالا، شرایط ملایم و گزینش‌پذیری، در انجام واکنش‌ها می‌باشد.

۱-۲-۱ شیمی پالادیم

پالادیم دارای دو حالت اکسایش $+2$ و صفر می‌باشد. این دو حالت اکسایش در طی واکنش‌های شیمیایی به یکدیگر تبدیل می‌گردند.

پالادیم در حالت تجاری به صورت $[PdCl_2]_n$ ، می‌باشد و دارای ساختار اولیگومری با پل‌های کلر است.

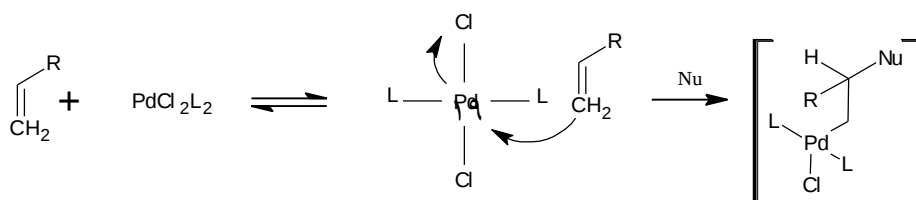
پالادیم کلرید در بیشتر حلال‌های آلی نامحلول است. این ساختار اولیگومری به‌وسیله لیگاندهای دهنده‌ی الکترون به راحتی شکسته شده و کمپلکس‌های منومری $PdCl_2L_2$ پایدار و محلول در بیشتر حلال‌های آلی را ایجاد می‌کند.

۱-۲-۱-۱ حالت اکسایشی $+2$ ؛ Pd (II)

کمپلکس‌های پالادیم (II) الکتروفیل هستند و تمایل به واکنش دادن با ترکیبات آلی الکترون غنی به ویژه اولفین‌ها، آلکین‌ها و آرن‌ها دارند. در واقع کوئوردیناسیون اولفین‌ها و آلکین‌ها با کمپلکس‌های پالادیم (II)، پیوندهای دوگانه و سه‌گانه را نسبت به حمله‌ی نوکلئوفیلی فعال می‌کند و این عکس فعالیت طبیعی (حمله الکتروفیلی) آن‌ها است [۳۸]. نتیجه‌ی حمله‌ی نوکلئوفیلی بر روی پیوند دوگانه‌ی فعال شده توسط Pd(II)، تشکیل پیوند کربن-نوکلئوفیل و یک پیوند σ (سیگما)، کربن-پالادیم است.

کمپلکس واسطه‌ی σ -آلکیل پالادیم (II) (۸۷) در دمای $20^\circ C$ - با حذف هیدروژن β دوباره به

اولفین تبدیل می‌شود، به طوری که نتیجه کلی واکنش یک جایگزینی نوکلئوفیلی می‌باشد که به عنوان یک حدواسط عمل می‌کند.



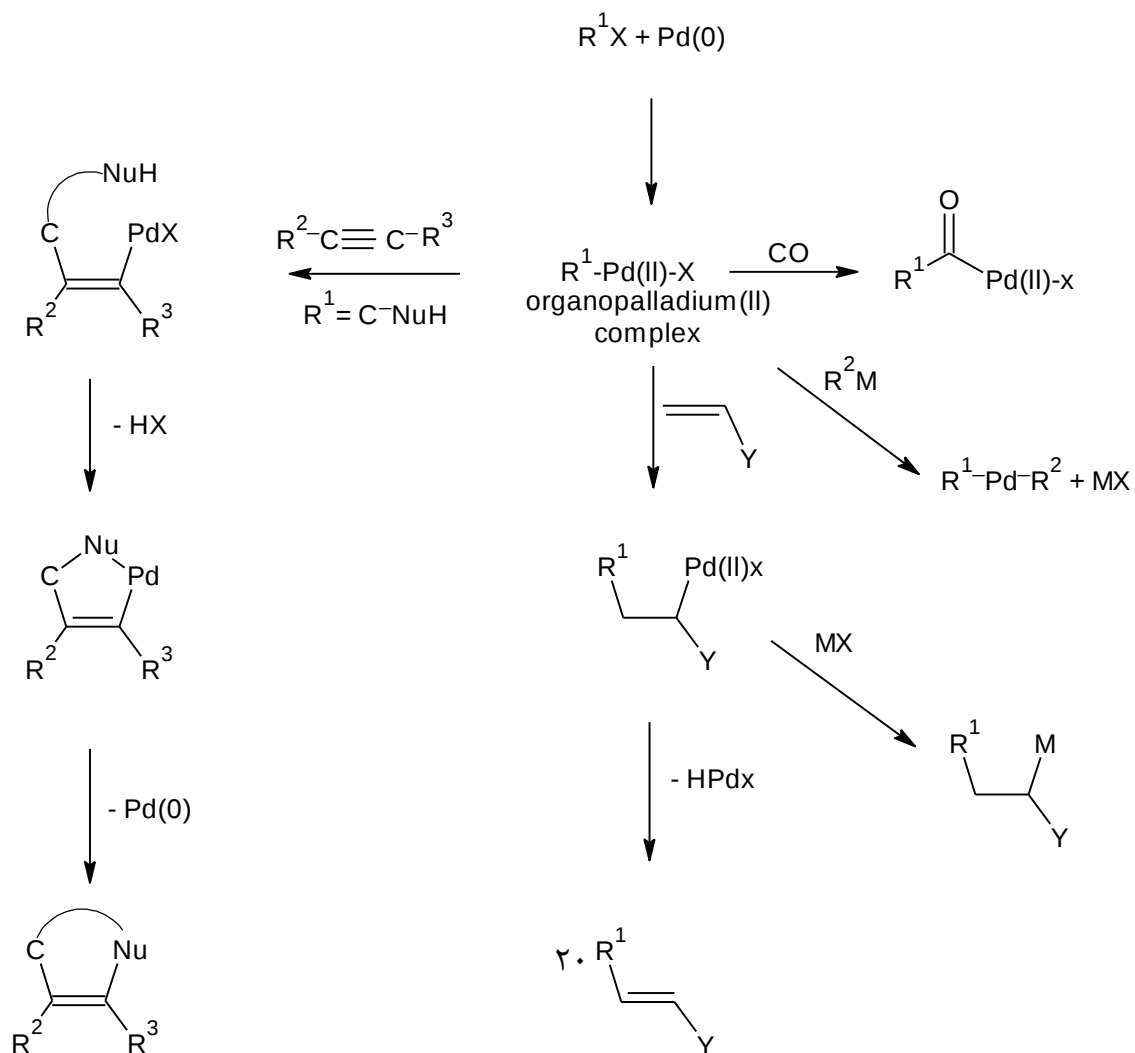
π -Oefini Pd (II)

σ -alkyl Pd (II)

(۸۷)

چنانچه نوکلئوفیل و اولفین هر دو اجزاء تشکیل دهنده یک ترکیب باشند، فرآیند درون مولکولی منجر به حلقه زایی می گردد .

در طرح (۶-۱) چگونگی انجام واکنش درون مولکولی و همچنین فرآیندهای بین مولکولی نشان داده شده است.



ویژگی های کاتالیزگر	کاتالیزگر
دارای لیگاندهای نیتریل می باشد که به اندازه ی کافی فعال هستند. بیس بنزونیتریل پالادیم (II) به دلیل حلالیت بیشتر در حلال های آلی در سنتز ترکیبات هتروسیکل کاربرد دارد.	$\text{PdCl}_2(\text{RCN})_2$
لیگاندهای فسفین دارای فعالیت کمتر ^۱ هستند. به همین دلیل به عنوان پیش ماده برای فرآیندهایی که Pd(II) کاتالیز می شوند، استفاده می گردد.	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

طرح (۷-۱)

از جمله کاتالیزگرهایی که دارای پالادیم (II) می باشند می توان به موارد گردآوری شده در جدول (۱-۱) اشاره نمود.

جدول (۱-۱) خصوصیات کاتالیزگرهای شامل پالادیم (II)

^۱ Less Labile

در حضور متانول با دو اکی والان LiCl این کمپلکس سنتز می‌گردد که نسبتاً در حلال‌های آلی محلول است و در سنتز ترکیبات هتروسیکل به طور موفقیت‌آمیز به کار گرفته شده است.	Li ₂ PdCl ₄
ویژگی‌های کاتالیزگر	کاتالیزگر
در اکثر حلال‌های آلی قابل حل می‌باشد و به عنوان پیش‌ماده‌ی تولید پالادیم صفر برای واکنش‌های کاتالیزشده در پالادیم صفر پالادیم صفر می‌رویی باشد و با گذشت زمان، فعالیت خود را از	Pd(OAc) ₂ Pd (PPh ₃) ₄

۲-۱-۲-۱ حالت اکسایشی صفر؛ Pd (0)

کمپلکس‌های پالادیم صفر نوکلئوفیل‌های قوی هستند و واکنش‌های جفت شدن آریل‌هالیدها، وینیل‌هالیدها و تریفلات‌ها را با ترکیبات آلی فلزی از طریق مراحل افزایش اکسایشی، تعویض فلز و حذف کاهشی کاتالیز می‌کند.

متداولترین کمپلکس پالادیم صفر، تتراکیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم، Pd(PPh₃)₄ می‌باشد که به آسانی بر اثر کاهش کمپلکس‌های پالادیم (II) در حضور مقدار زیاد فسفین تهیه می‌گردد و به صورت درجا و بدون جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

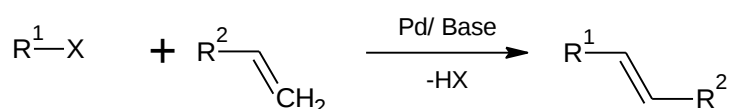
در جدول (۲-۱) مهم‌ترین کاتالیزگرهای پالادیم صفر آورده شده است.

جدول (۲-۱) خصوصیات کاتالیزگرهای شامل پالادیم صفر

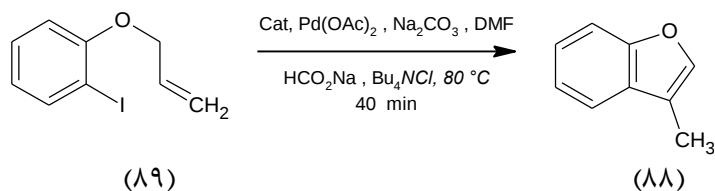
دست می‌دهد.	
برای بسیاری از فرآیندهایی که با پالادیم صفر کاتالیز می‌شوند مفید است.	$\text{Pd}(\text{dba})_2$
از تبلور $\text{Pd}(\text{dba})_2$ در کلروفرم به دست می‌آید که فعالیتی یکسان با $\text{Pd}(\text{dba})_2$ را دارد و به سادگی حمل و نگهداری می‌گردد.	$\text{Pd}(\text{dba})_2 \cdot \text{CHCl}_3$

۱-۲-۲ واکنش هک^۱

پالادیم صفر در فرآیندهای تداخل اولفین به عنوان کاتالیزگر عمل می‌کند. یکی از این فرآیندها واکنش افزایش-اکسایش همراه با تداخل اولفین است که به عنوان واکنش هک مشهور است [۳۹]. در این موارد، تداخل اولفین مرحله مشکل واکنش است. و محدودیت بیشتر مربوط به جنبه‌های ساختاری اولفین است. در این واکنش‌ها محدوده‌ی وسیعی از آلکن‌ها را می‌توان به کار برد. واکنش‌های درون مولکولی هک، روش مؤثری برای ساخت حلقه‌های هتروسیکلی است.

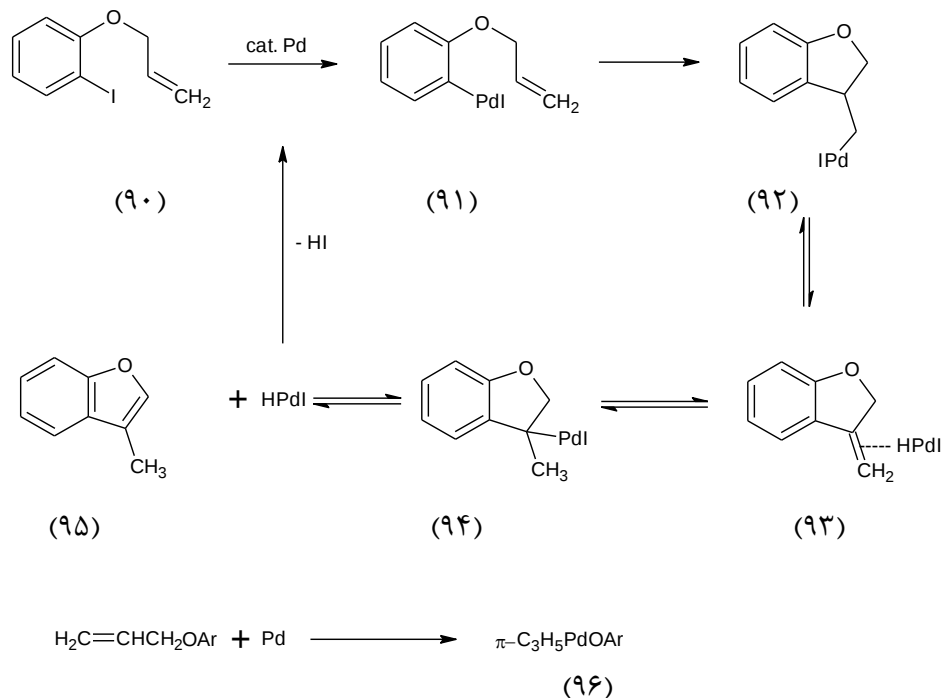


به عنوان مثال بنزوفوران (۸۹) توسط واکنش حلقوی شدن درون مولکولی هک از اورتو-آریل‌یدید آلایل‌تر (۸۸) تهیه شده است [۴۰].



^۱ Heck reaction

طرح شماره (۸-۱) چگونگی انجام این واکنش را نشان می‌دهد.



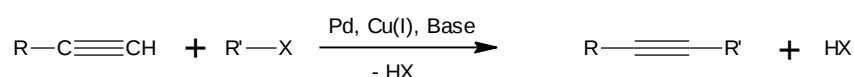
طرح (۸-۱)

افزایش سدیم فرمات، مقدار محصول بنزوفوران را افزایش می‌دهد که این افزایش بهره، احتمالاً به دلیل کاهش حدواسط π -آلیل پالادیم (۹۶) و تولید مجدد پالادیم صفر می‌باشد. این حدواسط از طریق تداخل پالادیم صفر در پیوند کربن-اکسیژن ایجاد می‌گردد و بهره‌ی واکنش را کاهش می‌دهد.

۳-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا^۱

^۱ Sonogashira reaction

تشکیل پیوند کربن-کربن بین آلکین‌های انتهایی با آریل یا وینیل‌هالیدها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم که اولین بار توسط سونوگاشیرا^۱ و هاگیهارا^۲ انجام شده جفت شدن سونوگاشیرا^۲ نامیده می‌شود [۴۱].



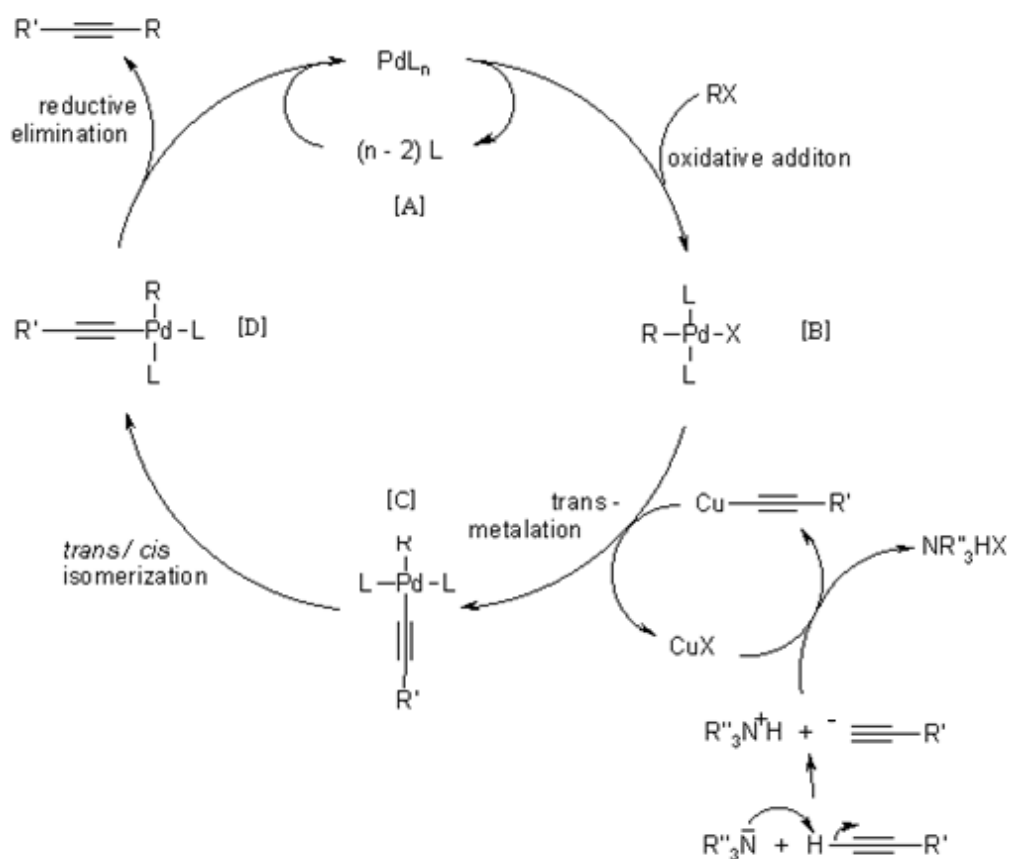
X= I, Br, Cl, OTf

R= Ar, Alkenyl

کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش، کمپلکس پالادیم-فسفین و نمک هالیدمس (I) می‌باشد. کمپلکس پالادیم مورد استفاده، بیس(تری فنیل فسفین)پالادیم (II) کلرید است. اغلب کمپلکس‌های پالادیم (II) نیز در واکنش از طریق مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابند. هالیدهای مس (I) با آلکین‌های انتهایی در حضور باز، واکنش داده و استیلیدمس (I) را تولید می‌کنند که به عنوان یک واکنش‌گر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. طرح شماره (۹-۱)، مکانیسم واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را در حضور کاتالیزگر بیس(تری فنیل فسفین)پالادیم (II) کلرید و کاتالیزگر کمکی مس (I) یدید و باز تری‌اتیل‌آمین نشان می‌دهد.

^۱ Hagihara

^۲ Sonogashira coupling

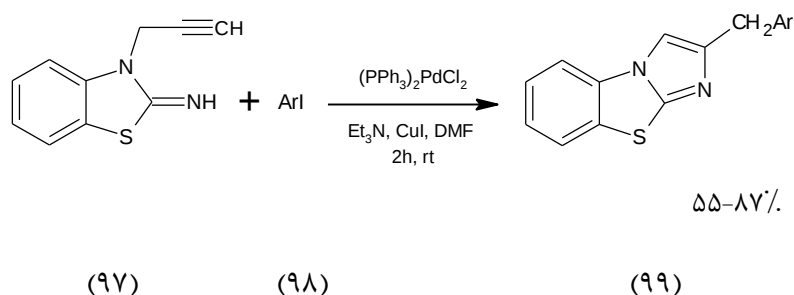


طرح (۹-۱)

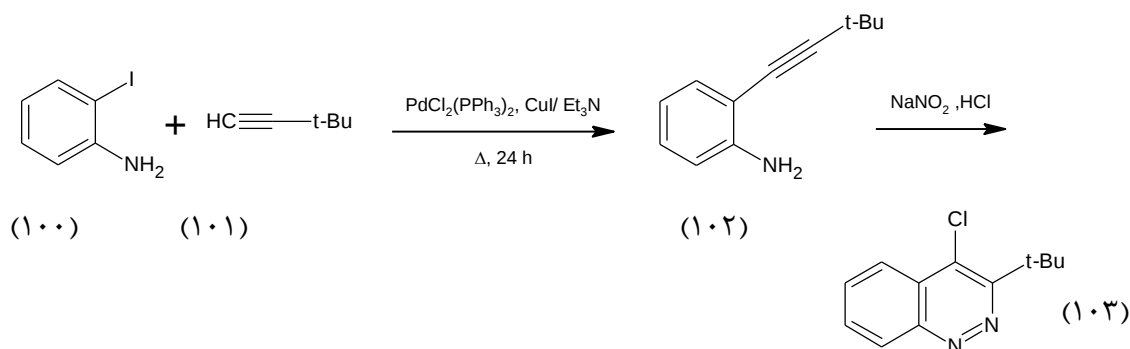
در این چرخه، ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر [A] در عمل تداخل با آریل هالید یا تریفلات طی فرآیند «افزایش اکسایشی» به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس [B] را ایجاد می‌نماید. این کمپلکس با استیلیدمس که در چرخه مس ایجاد می‌گردد وارد واکنش شده و کمپلکس [C] را ایجاد می‌کند. کمپلکس [D] توسط ایزومری شدن ترانس به سیس تشکیل می‌گردد و در نهایت طی یک فرآیند «حذف کاهشی» پالادیم صفر ایجاد می‌شود.

استیلیدمس طی فرآیند «حذف کاهشی» موجب کاهش Pd (II) به پالادیم صفر می‌گردد. در این واکنش، یک کمپلکس دی‌آلکین-پالادیم (II) ایجاد می‌شود که در نهایت به تولید دی‌استیلن و پالادیم صفر منجر می‌گردد که به عنوان واکنش جانبی در نظر گرفته می‌شود [۴۲].

به عنوان مثالی از سنتز هتروسیکل‌هایی که دارای نیتروژن در حلقه می‌باشند و در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، واکنش ۲-آمینو-۳-(۲-پروپنیل)-۱،۳-بنزوتیازول (۹۷) با آریل یدیدهای مختلف (۹۸) در حضور کاتالیزگر پالادیم می‌باشد که محصول نهایی ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱،۲-b][۱،۳]بنزوتیازول (۹۹) را تولید می‌کند [۴۳].

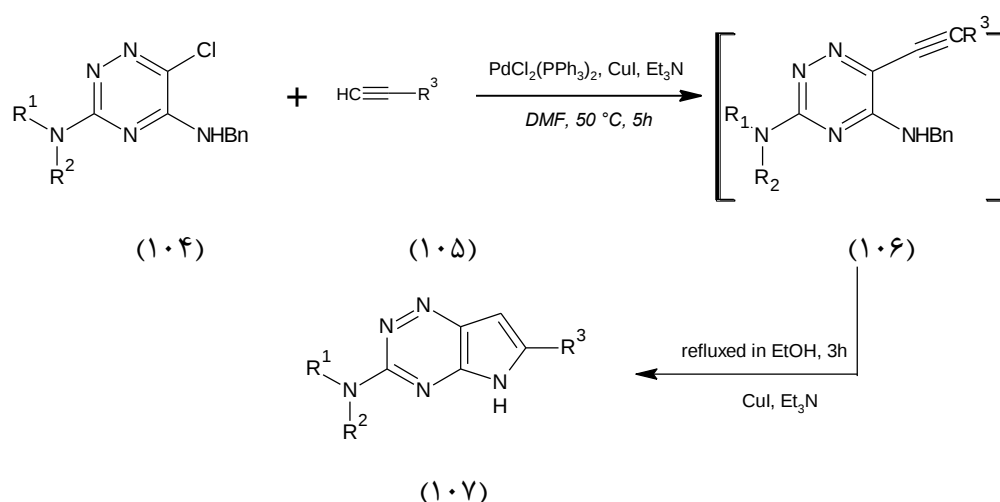


در سال ۲۰۰۴، از واکنش ۲-یدوآنیلین (۱۰۰) با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید، یدیدمس (I) و باز تری‌اتیل‌آمین، ترکیب (۱۰۲) به دست آمد که در واکنش با نیتريت سدیم و هیدروکلریک‌اسید، عمل حلقوی شدن را انجام داده و ۴-کلرو-۳-ترشیو-بوتیل‌سینولین^۱ (۱۰۳) را ایجاد می‌کند [۴۴].



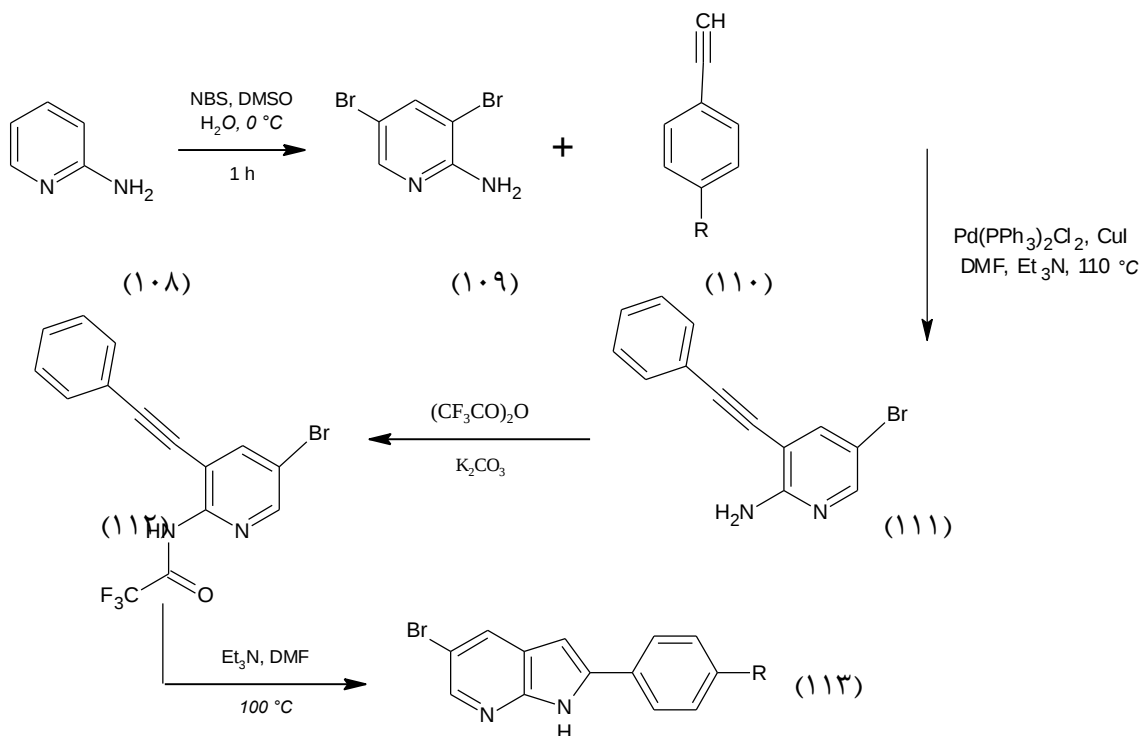
^۱ Cinnoline

مشتقات مختلفی از ۳-آمینو-۵(H)-پیرولو[۲،۳]e[۱،۲،۴]تری آزین (۱۰۷)، در اثر واکنش جفت شدن ترکیب (۱۰۴) با آلکین‌های انتهایی (۱۰۵) در حضور کاتالیزگر بیس‌تری‌فنیل‌فسفین پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال دی‌متیل‌فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین طبق مراحل زیر تهیه گردیده است [۴۵].



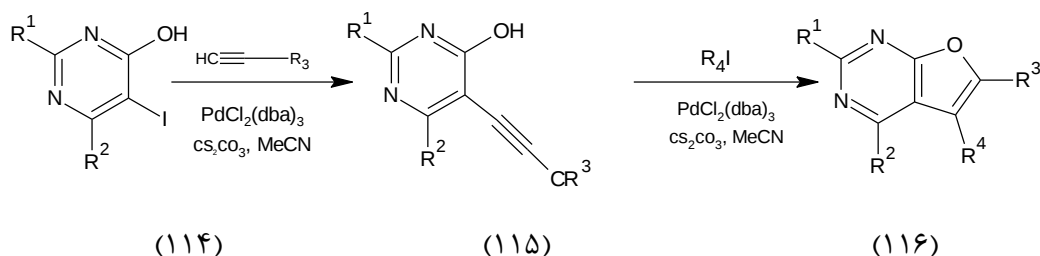
ترکیب (۱۰۶) در این واکنش به عنوان حدواسط تشکیل گردیده است که در محلول تری‌اتیل‌آمین-متانول، در حضور مس‌یدید (I) به ترکیب (۱۰۷) تبدیل می‌گردد.

در سال ۲۰۰۷، سنتز جهت‌گزین پیرولوپیریدین‌های استخلاف‌دار شده (۱۱۳) توسط واکنش جفت شدن سونوگاشیرا و سپس حلقه‌زایی انجام گردیده است. واکنش آلکین‌های انتهایی (۱۱۰) با ترکیب (۱۰۹) در حضور بیس‌تری‌فنیل‌فسفین پالادیم (II) کلرید و CuI در حلال DMF خشک و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای ۱۱۰°C منجر به سنتز ترکیب (۱۱۱) می‌گردد که پس از حلقوی شدن، پیرولوپیریدین‌های (۱۱۳) را ایجاد می‌کند [۴۶].



یک روش برای سنتز مشتقات فورو[d-۲,۳]پیریمیدین (۱۱۶) از طریق حلقه‌زایی آلکینیل-پیریمیدین‌ها (۱۱۵) با آریل‌یدیدها با کمک کاتالیزگر فلز پالادیم می‌باشد.

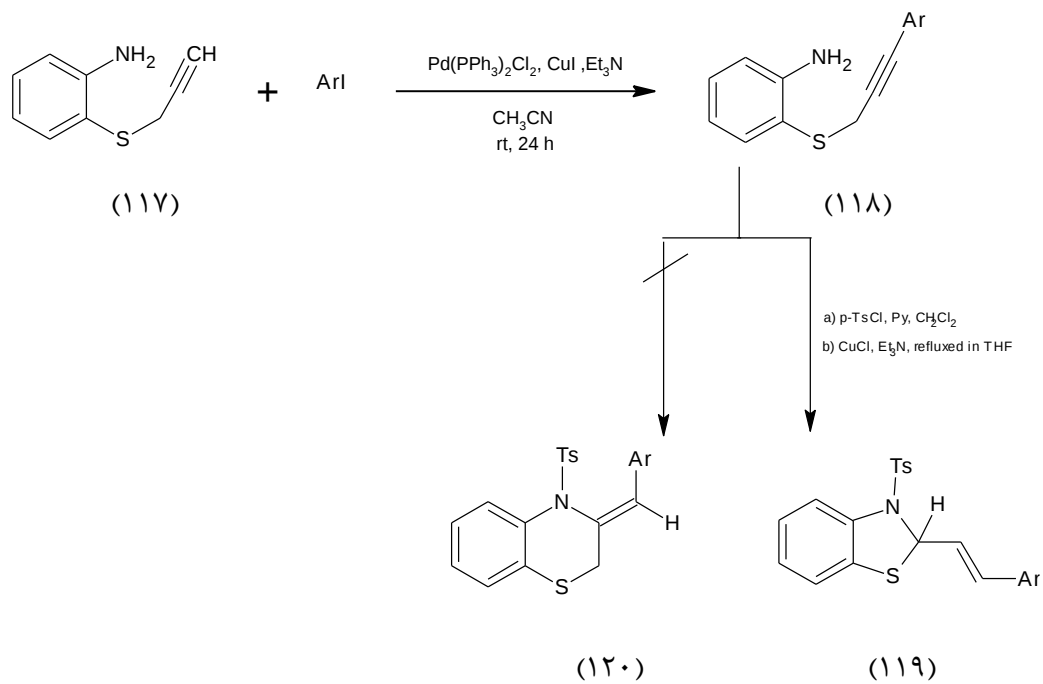
طبق شرایط واکنش سونوگاشیرا یدوپیریمیدول (۱۱۴) با فنیل‌استیلن‌های مختلف واکنش داده و در حضور مقدار اضافی باز دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین و هالیدمس (I) و کمپلکس پالادیم (II) در حلال استونیتریل آریل‌پیریمیدینول‌ها (۱۱۶) را با بازده بالا ایجاد می‌نماید [۴۷].



واکنش ۳-(۲-آمینوفنیل‌تیو)-۱-پروپین (۱۳۲) با آریل‌یدیدهای مختلف با استفاده از کاتالیزگر پالادیم-مس منجر به تشکیل ترکیب (۱۱۸) گردیده است. این ترکیب، پس از توسیل‌دار شدن در

حضور کاتالیزگر مس و باز تری‌اتیل‌آمین، حلقوی شده و ترکیب بنزوتیازولین (۱۱۹) را تولید می‌کند.

در حالی که ترکیب ۳-(آریلیدین)-۲،۳-دی‌هیدروبنزوتیازین (۱۲۰) تشکیل نمی‌گردد [۴۸].

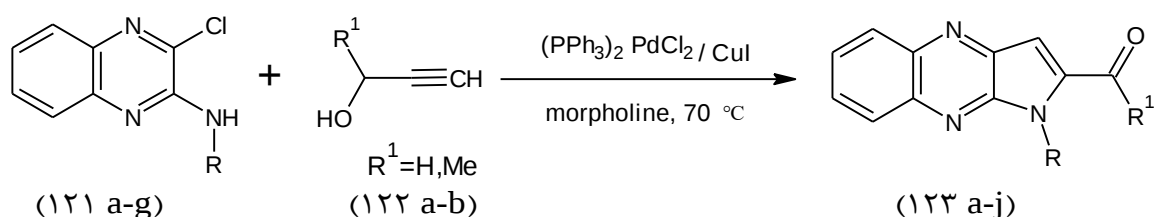


فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

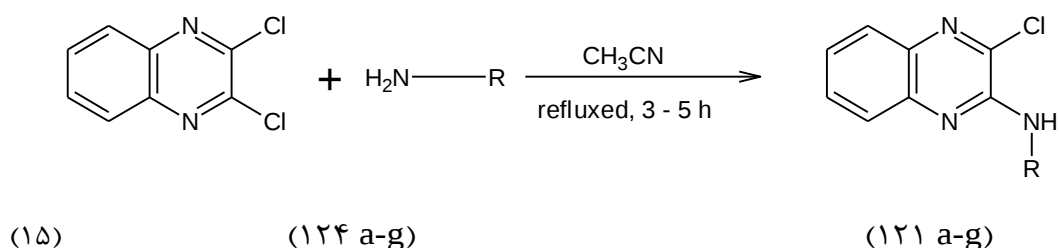
2- بحث و بررسی نتایج

پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی، ضدسرطان، ضد ایدز، ضد التهاب و دیگر خواص دارویی، در صنایع داروسازی کاربردهای وسیعی دارند. بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات مشتقات جدید از پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالین (۱۲۳ a-j) با استفاده از کاتالیزگر پالادیم-مس سنتز گردید. در این پروژه، مشتقات جدیدی از ۲-استیل(فرمیل)-پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالین (۱۲۳ a-j) از واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۱۲۱ a-g) با الکل‌های استیلنی و مورفولین در حضور کاتالیزگرهای بیس(تری‌فنیل‌فسفین)پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) با بهره‌ی بالا تهیه شد.



۱-۲ سنتز مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

از واکنش دی‌کلروکینوکسالین (۱۵) با آمین‌های مختلف (۱۲۴ a-g) در شرایط رفلاکس در حلال استونیتریل، ترکیبات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۱۲۱ a-g) با بهره‌ی بالا تهیه گردید.



جدول (۱-۲) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیل-۲-آمین (۱۲۱ a-g) را نشان می‌دهد.

جدول (۱-۲) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات N-آلکیل-۲-آمینو-۳-کلروکینوکسالیل (۱۲۱ a-g).

ترکیب	R	بهره‌ی واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۱۲۱a	methyl	۹۵	۸۹-۹۰
۱۲۱b	ethyl	۸۸	۷۵-۷۸
۱۲۱c	2-methoxy ethyl	۸۳	۵۵-۵۷
۱۲۱d	isopropyl	۷۶	۵۳-۵۶
۱۲۱e	isobuthyl	۸۶	۴۰-۴۱
۱۲۱f	benzyl	۹۲	۶۹-۷۱
۱۲۱g	cyclohexyl	89	۷۹-۸۱

۲-۲ شواهد طیفی

۱-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-متیل-۳-کلروکینوکسالیل-۲-آمین (۱۲۱a)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۱a) در حلال دی‌کلرومتان دوتره، پروتون‌های متیل به صورت دوتایی $\delta 3/2$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون NH به صورت پهن در $\delta 5/5-5/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیل به صورت چندتایی در $\delta 7/4-8/1$ با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شوند (طیف شماره ۱).

طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده، جذب مربوط به NH را در 3410 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۲).

۲-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-اتیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۱۲۱b)
طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده، جذب مربوط به NH را در 3380 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۳).

۳-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-(۲-متوکسیاتیل)-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین
(۱۲۱c)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۱c) در حلال کلروفرم دوتره، پروتون‌های متوکسی به صورت یکتایی در $\delta 3.53$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های مربوط به CH_2 متصل به اکسیژن به صورت سه‌تایی در $\delta 3.72$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون‌های گروه CH_2 متصل به اتم نیتروژن نیز به صورت چندتایی در $\delta 3.85$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون NH در $\delta 5.95$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالین نیز به صورت چندتایی در $\delta 7.44-7.84$ با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شوند (طیف شماره ۴).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده، جذب مربوط به NH را در 3395 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۵).

۴-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-ایزوپروپیل-۳-کلروکینوکسالیل-۲-آمین (۱۲۱d)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۱d) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های دو گروه متیل را به صورت دوتایی در $\delta 1/3$ با سطح زیر پیک شش پروتون و پروتون CH را به صورت چندتایی در $\delta 4/4$ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. پروتون مربوط به NH به صورت پهن در $\delta 5/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیل به صورت چندتایی در $\delta 7/5-8/1$ با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۶).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به NH در 3400 cm^{-1} ظاهر می‌شود (طیف شماره ۷).

۵-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-ایزوبوتیل-۳-کلروکینوکسالیل-۲-آمین (۱۲۱e)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۱e) در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره، پروتون‌های مربوط به دو گروه متیل به صورت دوتایی در $\delta 0/95$ با سطح زیر پیک شش پروتون، و پروتون CH به صورت چندتایی در $\delta 2/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های CH_2 متصل به گروه NH با پیک مربوط به آب تداخل پیدا کرده‌اند و در $\delta 3/2$ ظاهر می‌شوند. پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیل و گروه NH به صورت چندتایی در $\delta 7/1-8/0$ با سطح زیر پیک پنج پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ۸).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است جذب مربوط به NH را در cm^{-1}

۳۴۱۰ نشان می‌دهد (طیف شماره ۹).

۲-۲-۶ شواهد طیفی ترکیب N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالیلن-۲-آمین (۱۲۱f)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۱f) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره، گرفته شده است. پروتون‌های CH_2 گروه بنزیل را به صورت دوتایی در $\delta 4/75$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیلن و گروه بنزیل و پروتون NH را به صورت چندتایی در $\delta 7/1-8/2$ با سطح زیر پیک ده پروتون نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۰). در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به NH در 3400 cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۱۱).

۲-۲-۷ شواهد طیفی ترکیب N-سیکلوهاگزیل-۳-کلروکینوکسالیلن-۲-آمین

(۱۲۱g)

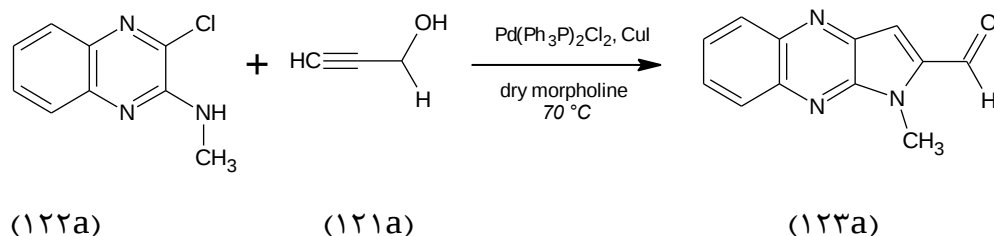
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۱g) در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است که پروتون‌های گروه CH_2 را به صورت چند تایی در $\delta 1/32$ با سطح زیر پیک دو پروتون، و پروتون‌های دو گروه CH_2 اول را به صورت چندتایی در $\delta 1/59$ با سطح زیر پیک چهار پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های دوگروه CH_2 دوم به صورت چند تایی در $\delta 1/86$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون گروه CH نیز به صورت چندتایی در $\delta 4/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون گروه NH به صورت دوتایی در $\delta 5/41$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های ناحیه آروماتیک در $\delta 7/45-7/96$ با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شوند (طیف شماره ۱۲). طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به NH را در 3410 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۳).

۳-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش تهیه ی ۲-استیل(فرمیل)-پیرولو[b-۳,۲]-

کینوکسالین

برای بهینه نمودن شرایط واکنش تهیه ی ۲-استیل(فرمیل)-پیرولو[b-۳,۲] کینوکسالین, واکنش N-متیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۱۲۱a) با پروپارژیل الکل (۱۲۲a) مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی بهره ی واکنش در حلال و بازهای مختلف به دست آمد.

جدول (۲-۲) بهره ی واکنش برای سنتز ۱-متیل-۱-H-پیرولو[b-۲,۳] کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۲۳a) در حلال ها و بازهای مختلف را نشان می دهد.



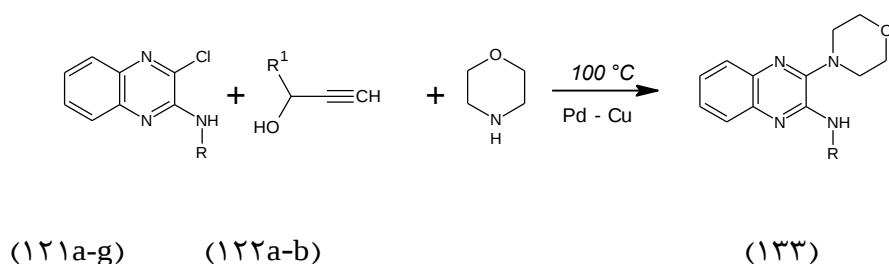
در میان حلال ها و بازهای مختلف، آمین های حلقوی نوع دوم مانند مورفولین و پیرولیدین، بالاترین بهره ی واکنش را نشان دادند که در میان آن ها مورفولین به عنوان حلال و باز بهینه انتخاب گردید و سایر مشتقات نیز تحت این شرایط سنتز شدند.

جدول (۲-۲) بهره‌ی واکنش در حلال‌ها و بازهای مختلف ترکیب

۱-متیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید

حلال	باز	بهره‌ی واکنش(%)
DMF	Et ₃ N	۲۲
DMF	Et ₂ NH	۲۵
DMF	Morpholine	۴۵
CH ₃ CN	Et ₂ NH	۴۲
CH ₃ CN	Morpholine	۷۲
CH ₃ CN	Pyrrolidine	۶۸
Dioxan	Et ₃ N	۶۵
Dioxan	Morpholine	۵۸
Dioxan	Pyrrolidine	۷۰
Et ₃ N	-	۶۳
Et ₂ NH	-	۶۷
Morpholine	-	۸۵
Pyrrolidine	-	۷۸

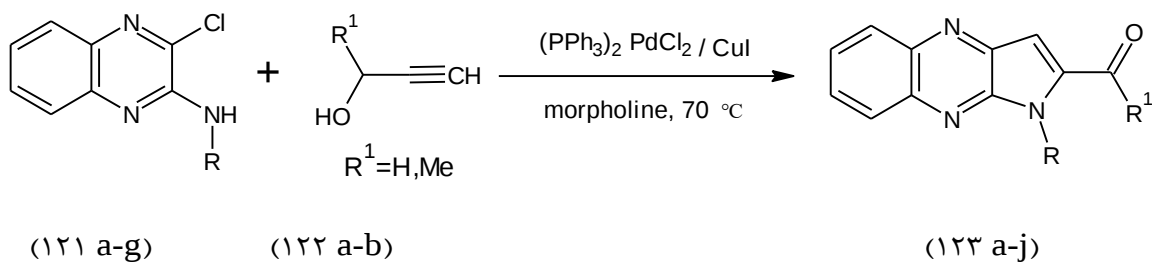
کنترل دمایی نیز بسیار با اهمیت می‌باشد، زیرا افزایش دما تا ۹۰-۱۰۰°C منجر به واکنش جایگزینی نوکلئوفیلی اتم کلر دیگر توسط مورفورلین گردید و N-آلکیل-۲-آمین-۳- (مورفولین-۴-یل)-کینوکسالین (۱۳۳) تشکیل شد.



۴-۲- سنتز مشتقات ۲-استیل(فرمیل)-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین با

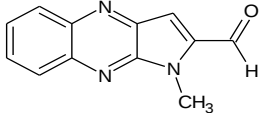
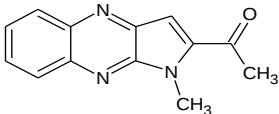
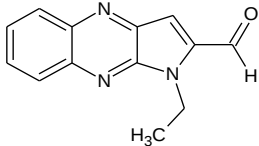
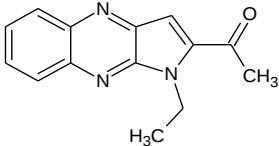
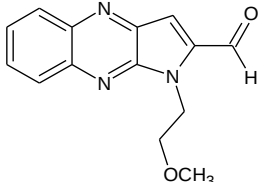
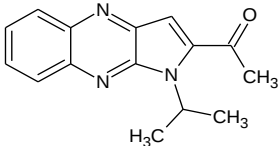
استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید.

از واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۱۲۱ a-g) با الکل‌های استیلنی‌های (۱۲۲ a-b) در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال مورفولین در دمای ۷۰°C و زیر جو آرگون خشک، مشتقات ۲-استیل(فرمیل)-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین (۱۲۳ a-j) تهیه گردید. پس از انجام واکنش و تبخیر حلال، رسوب حاصل در حلال (۱/۵٪ متانول در کلروفرم) حل و توسط ستون کروماتوگرافی خالص‌سازی گردید.



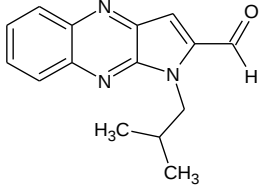
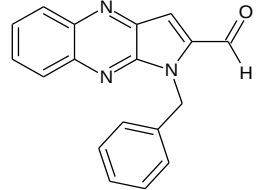
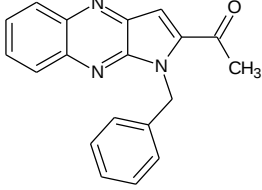
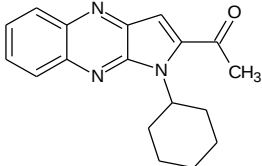
جدول (۳-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲-استیل(فرمیل)-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین (۱۲۳ a-j) را نشان می‌دهد.

جدول (۳-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲-استیل (فرمیل)-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیین (۱۲۳ a-j).

ترکیب	ساختار	بهره‌ی واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۱۲۳a		۸۷	۱۷۶
۱۲۳b		۶۷	۱۶۹
۱۲۳c		۸۰	۱۵۳
۱۲۳d		۶۵	۱۴۵
۱۲۳e		۷۵	۱۳۱
۱۲۳f		۶۰	۱۲۴

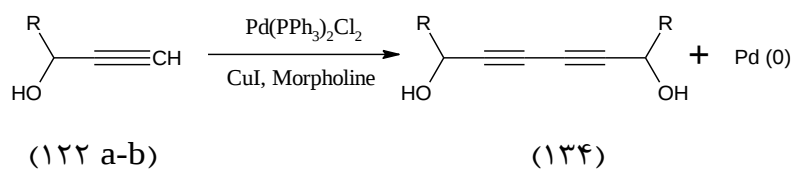
ادامه جدول (۳-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲-استیل(فرمیل)-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین

(۱۲۳ a-j).

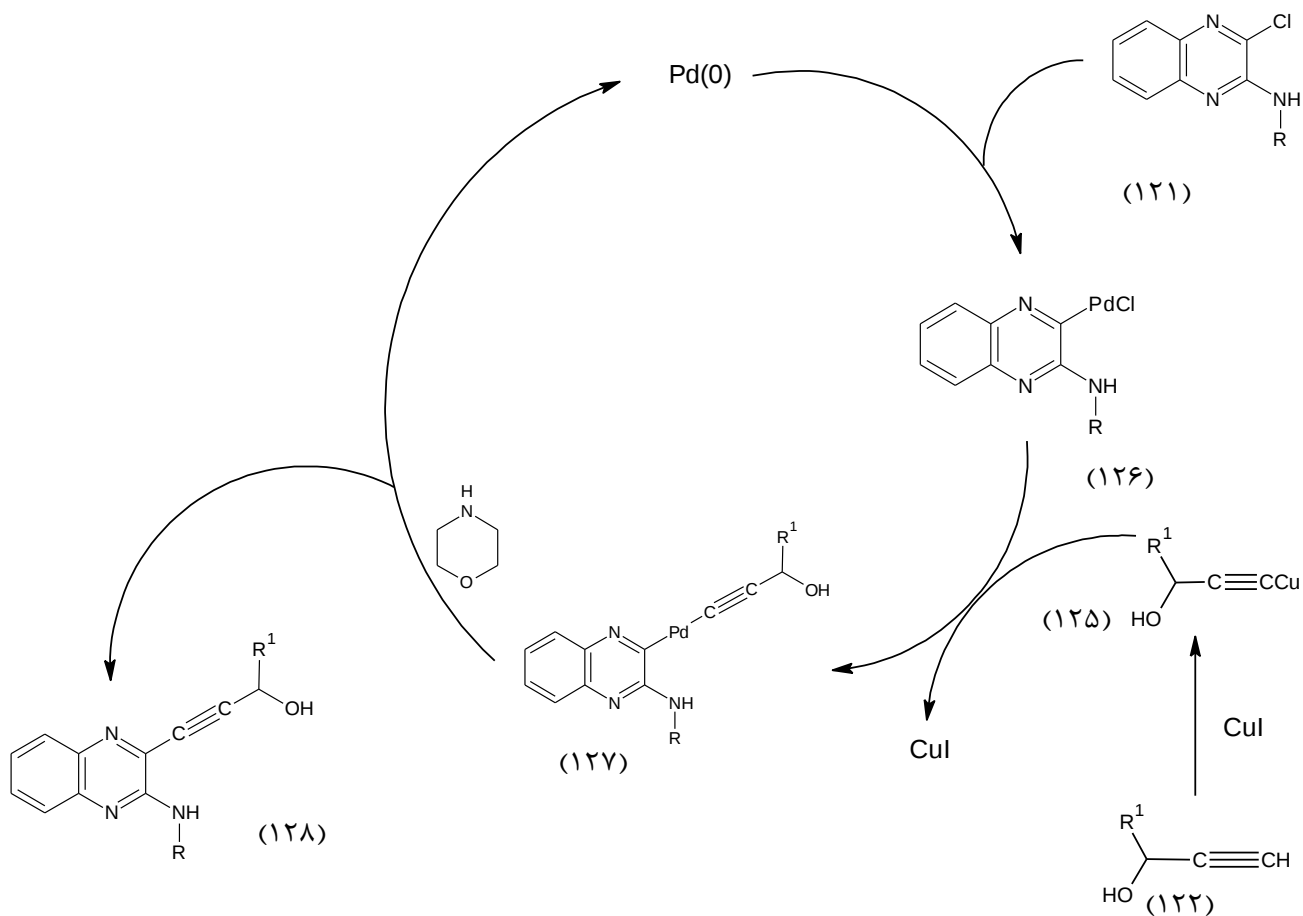
ترکیب	ساختار	بهره‌ی واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۱۲۳g		۷۷	۱۴۲
۱۲۳h		۸۲	۱۸۱
۱۲۳i		۷۵	۱۷۴
۱۲۳j		۷۹	۱۶۸

۲-۵ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم چند مرحله‌ای است که در آن پالادیم صفر، یدیدمس (I) و مورفولین نقش اساسی در مرحله جفت شدن دارد. در ابتدا از واکنش جفت شدن الکل‌های استیلینی (۱۲۲ a-b)، ترکیب (۱۳۴) و پالادیم صفر برای شروع مرحله بعدی تشکیل می‌شود.



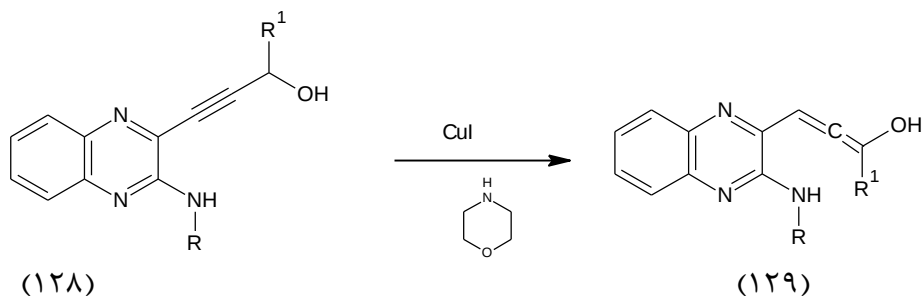
مرحله ی بعدی این واکنش یک جفت شدن سونوگاشیرا می باشد (طرح ۱-۲).



در این مرحله ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با نمک مس (125) که در مرحله قبل تولید شده بود، به پالادیم صفر کاهش می یابد. سپس پالادیم صفر تولید شده در پیوند کربن-کربن ترکیب آمینوکینوئوکسالین (121) تداخل کرده و کمپلکس (126) را ایجاد می کند و خود دوباره به پالادیم (II) تبدیل می شود. در ادامه از واکنش (125) با کمپلکس (126)، ترکیب

(۱۲۷) به دست می آید. در مرحله بعد ترکیب (۱۲۸) حاصل از جفت شدن سونوگاشیرا طی

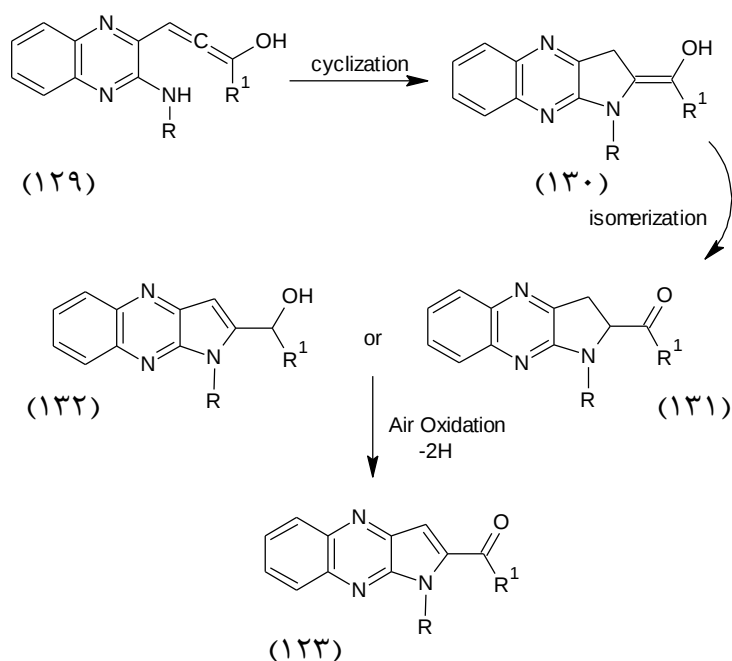
یک ایزومره شدن در حضور باز، ترکیب (۱۲۹) را می دهد.



مراحل بعدی این مکانیسم به ترتیب شامل حلقوی شدن به وسیله هیدروآمیناسیون، تشکیل

انول به وسیله پروتوناسیون و در نهایت اکسید شدن آن به محصول نهایی می باشد (طرح ۲-۲).

(۲)



(طرح ۲-۲)

۲-۶ شواهد طیفی

۲-۶-۱ شواهد طیفی ترکیب ۱-متیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین-۲-

کربالدهید (۱۲۳a)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳a) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 4/13$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/76$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/78$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/85$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/14$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/29$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون گروه CHO به صورت یکتایی در $\delta 10/23$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۵) و (طیف شماره ۱۵ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدیدی در 1685cm^{-1} و ارتعاشات کششی، CH آلدیدی در 2750 و 2800cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۱۴).

۲-۶-۲ شواهد طیفی ترکیب ۲-استیل-۱-متیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین

(۱۲۳b)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳b) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های گروه متیل متصل به عامل کربونیل به صورت یکتایی در $\delta 2/77$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیل متصل به اتم نیتروژن به صورت

یکتایی در $\delta 4/23$ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/48$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/71$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/77$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/16$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/29$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۱۷) و (طیف شماره ۱۷ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O کتونی در 1660 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۶).

۲-۶-۳ شواهد طیفی ترکیب ۱-اتیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۲۳c)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳a) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های گروه متیل به صورت سه‌تایی در $\delta 1/48$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 به صورت چهارتایی در $\delta 4/86$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/55$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/73$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/81$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/17$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/24$ با سطح زیر

پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون گروه CHO به صورت یکتایی در $\delta 10/20$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۹) و (طیف شماره ۱۹ الف).
در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدیدی در 1685cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۱۸).

۲-۶-۴ شواهد طیفی ترکیب ۲-استیل-۱-اتیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین (۱۲۳d)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳d) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های گروه متیل به صورت سه‌تایی در $\delta 0/81$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه متیل متصل به عامل کربونیل نیز به صورت یکتایی در $\delta 2/73$ با سطح زیر پیک سه پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های گروه CH_2 به صورت چهارتایی در $\delta 4/69$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/84$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/70$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/87$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/14$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۲۱) و (طیف شماره ۲۱ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O کتونی در 1679cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۲۰).

۲-۶-۵ شواهد طیفی ترکیب ۱-(۲-متوکسی اتیل)-۱-H-پیرولو[۲،۳]-

[b] کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۲۳e)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳e) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های گروه متیل را به صورت یکتایی در $\delta 3/32$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به گروه متوکسی به صورت سه‌تایی در $\delta 3/81$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های گروه CH_2 متصل به اتم نیتروژن به صورت سه‌تایی در $\delta 5/07$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/56$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های CH کربن شماره ۶ و ۷ به صورت چند-تایی در $\delta 7/72-7/81$ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دو تایی در $\delta 8/14$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دو تایی در $\delta 8/29$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون گروه CHO به صورت یکتایی در $\delta 10/23$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۲۳) و (طیف شماره ۲۳ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدهیدی در 1670 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۲۲).

۲-۶-۶ شواهد طیفی ترکیب ۲-استیل-۱-ایزوپروپیل-۱-H-پیرولو[۲،۳]-

[b] کینوکسالین (۱۲۳f)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳f) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های دو گروه متیل به صورت دو تایی در $\delta 1/69$ با سطح زیر پیک شش پروتون و

پروتون‌های گروه CH_3 متصل به عامل کربونیل در $\delta 2/76$ با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی مشاهده می‌گردد پروتون گروه CH متصل به اتم نیتروژن به صورت چندتایی $\delta 4/22$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های گروه CH کربن‌های شماره ۶ و ۷ به صورت چندتایی در $\delta 7/61-7/7$ دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه CH کربن‌های شماره ۵ و ۸ به صورت چندتایی در $\delta 8/16-8/20$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/49$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۲۵).

در طیف IR این ترکیب که در به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O کتونی در 1695cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۲۴).

۲-۶-۷ شواهد طیفی ترکیب ۱-ایزوبوتیل-۱-ه-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین-۲- کربالدهید (۱۲۳g)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳g) در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های دو گروه متیل به صورت دوتایی در $\delta 0/86$ با سطح زیر پیک شش پروتون و پروتون‌های گروه CH متصل به دو گروه متیل به صورت چندتایی در $\delta 2/24$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت دوتایی در $\delta 4/53$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/80$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/85$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/87$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/15$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن

شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/22$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CHO به صورت یکتایی در $\delta 10/20$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۲۷) و (طیف شماره الف، ب و ج).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلهیدی در 1680 cm^{-1} ظاهر می‌شود (طیف شماره ۲۶).

۲-۶-۸ شواهد طیفی ترکیب ۱-بنزیل-۱-H-پیرولو [b-۲،۳]کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۲۳h)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳h) در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن به صورت یکتایی در $\delta 5/93$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه بنزن به صورت چندتایی در $\delta 7/18-7/3$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/83-7/80$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/87$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/91$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/15$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/20$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CHO در $\delta 10/21$ به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۲۹) و (طیف شماره ۲۹ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلهیدی در 1670 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۲۸).

۲-۶-۹ شواهد طیفی ترکیب ۲-استیل-۱-بنزیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین
(۱۲۳i)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳i) در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های متیل در $\delta 2/71$ به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک سه پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن به صورت یکتایی در $\delta 5/93$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه بنزن به صورت چندتایی در $\delta 7/09-7/23$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/79$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه‌تایی در $\delta 7/83$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/24$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/13$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/23$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۳۱) و (طیف شماره ۳۱ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O کتونی در 1660 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۳۰).

۲-۶-۱۰ شواهد طیفی ترکیب ۱-سیکلوهگزیل-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۲۳j)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۲۳j) در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های CH_2 شماره ۴ به صورت چندتایی در $\delta 1/48$ با سطح زیر پیک دو پروتون و

پروتون‌های دو CH_2 شماره‌های ۳ و ۵ به صورت چندتایی در $\delta 1/89$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های هر دو CH_2 متصل به CH به صورت چندتایی در $\delta 2/60$ با سطح زیر پیک چهار پروتون، پروتون CH متصل به اتم نیتروژن به صورت چندتایی در $\delta 5/31$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه تایی در $\delta 7/78$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه تایی در $\delta 7/85$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/83$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta 8/14$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta 8/19$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CHO در $\delta 10/21$ به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۳۳) و (طیف شماره ۳۳ الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدهیدی در 1682cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۳۲).

۷-۲ نتیجه‌گیری

در این کار پژوهشی ما موفق شدیم مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۲,۳]کینوکسالی‌ن‌ها را از الکل‌های استیلنی با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و مس سنتز کنیم. از ویژگی‌های این کار تک‌ظرفی و ساده بودن واکنش، نو بودن مشتقات سنتز شده و هم‌چنین بازدهی قابل ملاحظه‌ای مشتقات سنتز شده می‌باشد.

۸-۲ آینده‌نگری

با توجه به خواص بیولوژیکی و دارویی مشتقات پیرولوکینوکسالیین، تهیه‌ی مشتقات جدید پیرولوکینوکسالیین‌ها با روش‌های جدید سنتزی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا موارد زیر پیشنهاد می‌گردد:

۱- به کار گیری سایر الکل‌های استیلنی و یا سایر ترکیبات استیلنی برای سنتز

مشتقات جدید پیرولوکینوکسالیین‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۲.

۲- استفاده از کاتالیزگرهای قابل بازیافت به جای کمپلکس بیس (تری‌فنیل فسفین)

پالادیم (II) کلرید.

۳- انجام واکنش به صورت واکنش‌های چندجزیی^۱ همزمان.

^۱ Multi componets

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱ دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با میدان 500 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شریف، میدان 400 MHz بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه مازندران، میدان 300 MHz بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه تربیت معلم و میدان 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقطه ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead اندازه‌گیری شده است.

۳-۲ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده‌اند.

۳-۳ تهیه مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

ترکیب دی‌کلروکینوکسالین (۱ میلی مول، 0.19 g) در استونیتریل (۵ میلی لیتر) با گرما حل شد. آلکیل آمین (a-g) (۱۲۴ میلی مول) به آرامی به محلول در حال همزدن اضافه و به مدت چهار ساعت رفلاکس گردید. پس از حذف حلال، رسوب حاصل در اتانول تبلور

^۱. Across

^۲. Fluka

^۳. Merck

مجدد گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۱۲۱ a: N-متیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

دمای ذوب: ۸۹-۹۰ °C بهره واکنش: ۹۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۸۰ MHz, CDCl_3): ۳/۲(d, ۳H, CH_3), ۵/۵-۵/۹ (br, ۱H, NH), ۷/۵-۸/۱ (m, ۴H, ArH); IR (KBr): ۳۴۱۰ cm^{-1} (NH), ۱۵۸۰, ۱۰۸۰, ۷۵۰ cm^{-1} .

۱۲۱ b: N-اتیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

دمای ذوب: ۷۵-۷۸ °C بهره واکنش: ۸۸٪

IR (KBr): ۳۳۸۰ cm^{-1} (NH), ۱۵۰۵, ۹۸۵, ۷۵۹ cm^{-1} .

۱۲۱ c: N-(۲-متوکسی اتیل)-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

دمای ذوب: ۵۵-۵۷ °C بهره واکنش: ۸۳٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۴۰۰ MHz, CDCl_3): ۳/۵۳ (s, ۳H, CH_3), ۳/۷۲ (t, ۲H, CH_2), ۳/۸۵ (m, ۲H, CH_2), ۵/۹۵ (t, ۱H, NH), ۷/۵۴-۷/۸۴ (m, ۴H, ArH); IR (KBr): ۳۳۹۵ cm^{-1} (NH), ۱۵۱۰, ۹۸۲, ۷۵۸ cm^{-1} .

۱۲۱ d: N-ایزوپروپیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

دمای ذوب: ۵۳-۵۶ °C بهره واکنش: ۷۶٪

$^1\text{H NMR}$, δ (400 MHz , CDCl_3): $1/3$ (d, 6H , 2CH_3), $4/4$ (m, 1H , CH), $5/9$ (br, 1H , NH), $7/5-8/1$ (m, 4H , ArH); IR (KBr): 3400 cm^{-1} (NH), 3020 , 2950 , 1550 , 1520 , 1060 , 750 cm^{-1} .

۱۲۱ e: N-ایزوبوتیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: $40-41^\circ\text{C}$ بهره واکنش: 86%

$^1\text{H NMR}$, δ (400 MHz , DMSO-d_6): $0/95$ (d, 6H , 2CH_3), $2/1$ (m, 1H , CH), $3/2$ (t, 2H , CH_2), $7/1-8$ (m, 5H , ArH, NH); IR (KBr): 3410 cm^{-1} (NH), 2800 , 2950 , 1520 , 1540 , 1080 , 750 cm^{-1} .

۱۲۱ f: N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: $69-71^\circ\text{C}$ بهره واکنش: 92%

$^1\text{H NMR}$, δ (400 MHz , DMSO-d_6): $4/75$ (d, 2H , CH_2), $7/1-8/2$ (m, 10H , ArH, NH); IR, (KBr): 3400 cm^{-1} (NH), 1550 , 1500 , 1065 cm^{-1} .

۱۲۱ g: N-سیکلوهاگزیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: $79-81^\circ\text{C}$ بهره واکنش: 89%

$^1\text{H NMR}$, δ (500 MHz , CDCl_3): $1/32$ (m, 2H , CH_2), $1/59$ (m, 4H , 2CH_2), $1/86$ (m, 4H , 2CH_2), $4/21$ (m, 1H , CH), $7/45-7/96$ (m, 4H , ArH); $5/41$ (d, 1H , NH); IR, (KBr): 3410 cm^{-1} (NH), 1059 , 730 cm^{-1} .

۳-۴ تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

مخلوط پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵ مول، ۸/۸۵g) و LiCl (۰/۱ مول، ۴/۲۵g) در متانول خشک هم زده شد. تری فنیل فسفین (۰/۱۱ مول، ۲۷/۵g) بتدریج به مخلوط در حال همزدن اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده در حمام آب تا ۸۰°C گرم شد، تا رسوب زرد رنگی تشکیل گردید. رسوب صاف شده و بعد از شستشو با متانول، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۴۸].

۳-۵ تهیه مشتقات استیل (فرمیل) -H-۱-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین (J-a-۱۲۳)

مخلوطی از N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۱۲۱ a-g) (۰/۵۶ mmol)، کمپلکس بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II)، کلرید (۰/۰۲۸ mmol، ۰/۰۱۹۶ g) و یدیدمس (I) (۰/۰۵۶ mmol، ۰/۰۱۰۶ g) در مورفولین (۲ml) و دمای صفر درجه سانتیگراد در جو آرگون خشک به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. الکل‌های استیلنی (۱/۱۲mmol) به صورت قطره قطره و بتدریج به مخلوط واکنش اضافه و در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد در جو آرگون خشک به مدت ۲۰ ساعت واکنش ادامه یافت. پس از انجام واکنش، محلول حاصل تغلیظ شد و پس از افزایش هیدروکلریک اسید (۱۰٪، ۵ml) مخلوط حاصله با کلروفرم استخراج شد. پس از تبخیر حلال، جامد بدست آمده توسط ستون کروماتوگرافی (ستون سیلیکاژل) خالص سازی گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشند.

۱۲۳ a: ۱-متیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۷۶°C بهره واکنش: ۸۷٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۴/۱۳ (s, ۳H, CH₃), ۷/۷۶ (s, ۱H, CH), ۷/۷۸ (t, ۱H, CH), ۷/۸۵ (t, ۱H, CH), ۸/۱۴ (d, ۱H, CH), ۸/۲۹ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۳ (s, ۱H, CHO); IR (KBr): ۱۶۸۵ (C=O), ۱۴۴۰, ۱۰۹۰, ۷۷۰ cm⁻¹.

۱۲۳ b: ۲-استیل-۱-متیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین

دمای ذوب: ۱۶۹°C بهره واکنش: ۶۷٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۳۰۰ MHz, CDCl₃): ۲/۷۷ (s, ۳H, CH₃), ۴/۲۳ (s, ۳H, CH₃), ۷/۴۸ (s, ۱H, CH), ۷/۷۱ (t, ۱H, CH), ۷/۷۷ (t, ۱H, CH), ۸/۱۶ (d, ۱H, CH), ۸/۲۹ (d, ۱H, CH); IR (KBr): ۱۶۶۰ (C=O), ۱۴۴۰, ۱۲۱۰, ۷۵۰ cm⁻¹.

۱۲۳ c: ۱-اتیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۵۳°C بهره واکنش: ۸۰٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۴۰۰ MHz, CDCl₃): ۱/۴۸ (t, ۳H, CH₃), ۴/۸۶ (m, ۲H, CH₂), ۷/۵۵ (s, ۱H, CH), ۷/۷۳ (t, ۱H, CH), ۷/۸۱ (t, ۱H, CH), ۸/۱۷ (d, ۱H, CH), ۸/۲۴ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۰ (s, ۱H, CHO); IR (KBr): ۱۶۸۵ (C=O), ۱۵۱۰, ۱۱۹۰, ۷۴۰ cm⁻¹.

۱۲۳ d: ۲-استیل-۱-اتیل-۱-H-پیرولو[b-۳,۲]کینوکسالین

دمای ذوب: ۱۴۵°C بهره واکنش: ۶۵٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۰/۸۱ (t, ۳H, CH₃), ۲/۷۳ (s, ۳H, CH₃), ۴/۶۹ (q, ۲H, CH₂), ۷/۸۴ (s, ۱H, CH), ۷/۷۰ (t, ۱H, CH), ۷/۸۷ (t, ۱H, CH), ۸/۱۴ (d, ۱H, CH), ۸/۲۱ (d, ۱H, CH); IR (KBr): ۱۶۷۹(C=O), ۱۴۵۰, ۱۱۰۰, ۷۴۵ cm⁻¹.

۱۲۳ e: ۱-(۲-متوکسی اتیل)-۱-H-پیرولو[b-۳,۲]کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۳۱°C بهره واکنش: ۷۵٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۴۰۰ MHz, CDCl₃): ۳/۳۲ (s, ۳H, CH₃), ۳/۸۱ (t, ۲H, CH₂), ۵/۰۷ (d, ۲H, CH₂), ۷/۵۶ (s, ۱H, CH), ۷/۷۸ (t, ۱H, CH), ۷/۸۵ (t, ۱H, CH), ۸/۱۴ (d, ۱H, CH), ۸/۲۹ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۳ (s, ۱H, CHO); IR (KBr): ۱۶۷۰(C=O), ۱۴۴۲, ۱۱۲۰, ۷۵۸ cm⁻¹.

۱۲۳ f: ۲-استیل-۱-ایزوپروپیل-۱-H-پیرولو[b-۳,۲]کینوکسالین

دمای ذوب: ۱۲۴°C بهره واکنش: ۶۰٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۳۰۰ MHz, CDCl₃): ۱/۶۹ (d, ۶H, ۲CH₃), ۲/۷۶ (s, ۳H, CH₃), ۷/۴۹ (s, ۱H, CH), ۷/۶۱-۷/۷۰ (m, ۲H, ArH), ۸/۱۶-۸/۲۰ (m, ۲H, ArH); IR (KBr): ۱۶۹۵(C=O), ۱۴۲۰, ۱۱۰۵, ۷۶۹ cm⁻¹.

g ۱۲۳: ۱-ایزوبوتیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۴۲°C بهره واکنش: ۷۷٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۰/۸۶ (d, ۶H, ۲CH₃), ۲/۲۴ (m, ۱H, CH), ۴/۵۳ (d, ۲H, CH₂), ۷/۸۰ (t, ۱H, CH), ۷/۸۵ (s, ۱H, CH), ۷/۸۷ (t, ۱H, CH), ۸/۱۵ (d, ۱H, CH), ۸/۲۲ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۰ (s, ۱H, CHO); IR (KBr): ۱۶۸۰ (C=O), ۱۴۴۰, ۱۰۹۵, ۷۷۵ cm⁻¹.

h ۱۲۳: ۱-بنزیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۸۱°C بهره واکنش: ۸۲٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۵/۹۳ (s, ۲H, CH₂), ۷/۱۸-۷/۳ (m, ۵H, ArH), ۷/۸۰-۷/۸۳ (t, ۱H, CH), ۷/۸۷ (t, ۱H, CH), ۷/۹۱ (s, ۱H, CH), ۸/۱۵ (d, ۱H, CH), ۸/۲۰ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۱ (s, H, CHO); IR (KBr): ۱۶۷۰ (C=O), ۱۵۳۰, ۱۵۰۰, ۱۴۳۰, ۱۰۹۳, ۷۵۶ cm⁻¹.

i ۱۲۳: ۲-استیل-۱-بنزیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین

دمای ذوب: ۱۷۴°C بهره واکنش: ۷۵٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۵/۹۳ (s, ۲H, CH₂), ۷/۰۹-۷/۲۳ (m, ۵H, ArH), ۷/۷۹ (t, ۱H, CH), ۷/۸۳ (t, ۱H, CH), ۷/۲۴ (s, ۱H, CH), ۸/۱۳ (d, ۱H, CH), ۸/۲۳ (d, ۱H, CH), ۲/۷۱ (s, ۳H, CH₃); IR (KBr): ۱۶۶۰ (C=O), ۱۴۴۰, ۱۴۱۹, ۱۳۵۰, ۱۱۱۹, ۷۶۰ cm⁻¹.

j ۱۲۳: ۱-سیکلو هگزیل-۱-H-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین-۲-کربالدهید

بهره واکنش: ۷۹٪

دمای ذوب: ۱۶۸°C

$^1\text{H NMR}$ δ (۵۰۰ MHz, DMSO- d_6): ۱/۴۸ (m, ۲H, CH_2), ۱/۸۹ (m, ۴H, ۲ CH_2), ۲/۶۰ (m,

۴H, ۲ CH_2), ۵/۳۱ (m, ۱H, CH), ۷/۷۸ (t, ۱H, CH), ۷/۸۵ (t, ۱H, CH), ۷/۸۳ (s, ۱H,

CH), ۸/۱۴ (d, ۱H, CH), ۸/۱۹ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۱ (s, ۱H, CHO); IR (KBr):

۱۶۸۲ (C=O), ۱۱۰۰, ۱۴۳۰, ۷۵۹ cm^{-1} .

مراجع

- 1- EL-Hawash s. A, Habib N. S., Fanaki N. H., (1999), *Pharnazie*, 54, 80.
- 2- Fedova G., Francesca A., Osvaldo D. G., Antonella B., (2007), *Bioorg Med. Chem.*, 15, 288.
- 3- Fransis J., Landquist J. K., Levi A. A., Silk J. A., Thorpe J. M., (1956), *Biochem.*, 64, 455.
- 4- Jackson P. F., Davenport T. W., Resch J. F., Lehr G. S., Pullangel M., (1991), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1, 751.
- 5- Jones R. G., Smith Paul., (1963), *Chem. Soc.*, 237.
- 6- Aleksandova D. D., Kilitora L. I., Kheifets L. Ya., (1973), *Org. Khim.*, 9, 2107.
- 7- Sun G., Uretsky N. J., Wallace L. G., Sbams G., Weinstein D. M., Miller D. D., (1996), *J. Med. Chem.*, 39, 4430.
- 8- Steven J. R., Fister K. P., Wolfe F., (1946), *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1035.
- 9- Diana Lackhart, Turner E. E., (1937), *J. Chem. Soc.*, 424.
- 10- Clarke P., Moorhouse A., (1963), *J. Chem. Soc.*, 4763.
- 11- Smith J., Krabnak V., Anger V. J., (2001), *Tetrahedron Lett.*, 42, 2443.
- 12- Rajash b., Swaphil R. S., Suresh S. A., Wamanroa N., Jadhar S. RB., Rajendra P. P., (2005), *Tetrahedron Lett.*, 46, 7183.
- 13- Adib M., Sheibani E., Abbasi A., Bijanzadeh H. R., (2006), *Tetrahedron Lett.*, 48, 1179.
- 14- Sandeep A., Shinde Kotharkar, Shinde D. B., (2006), *Bioorge. Med. Chem. lett.*, 16, 6181.
- 15- Sik Cho. C., Gioh s., (2007), *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 276, 205.
- 16- Heravi M. M., Baghernajad B., Oskooei H. A., (2009), *Tetrahedron lett.*, 50, 767.
- 17- Dewar M. J. S., Maitls P. M., (1957), *J. Chem. Soc.*, 2518.
- 18- Sumitomo C. CO. L., (1963), *Belg. Pat.*, 635, 579 and (1964), *C. A.*, 61, 15288.
- 19- Poradowska H., Czuba W., Adama M. P., (1975), *Fiz. Chem.*, 18, 299.
- 20- Haworth R. D., Robinson S. J., (1948), *Chem. Soc.*, 777.
- 21- Johnson C. D. Zbang. B., Fantauzzi R., Hocker M., Yager K. M., (1998), *Tetrahedron*, 54, 4097.
- 22- Ford E., Brewster A., Jones G., Bailey J., Summer N., (2000), *Tetrahedron Lett.*, 41, 3197

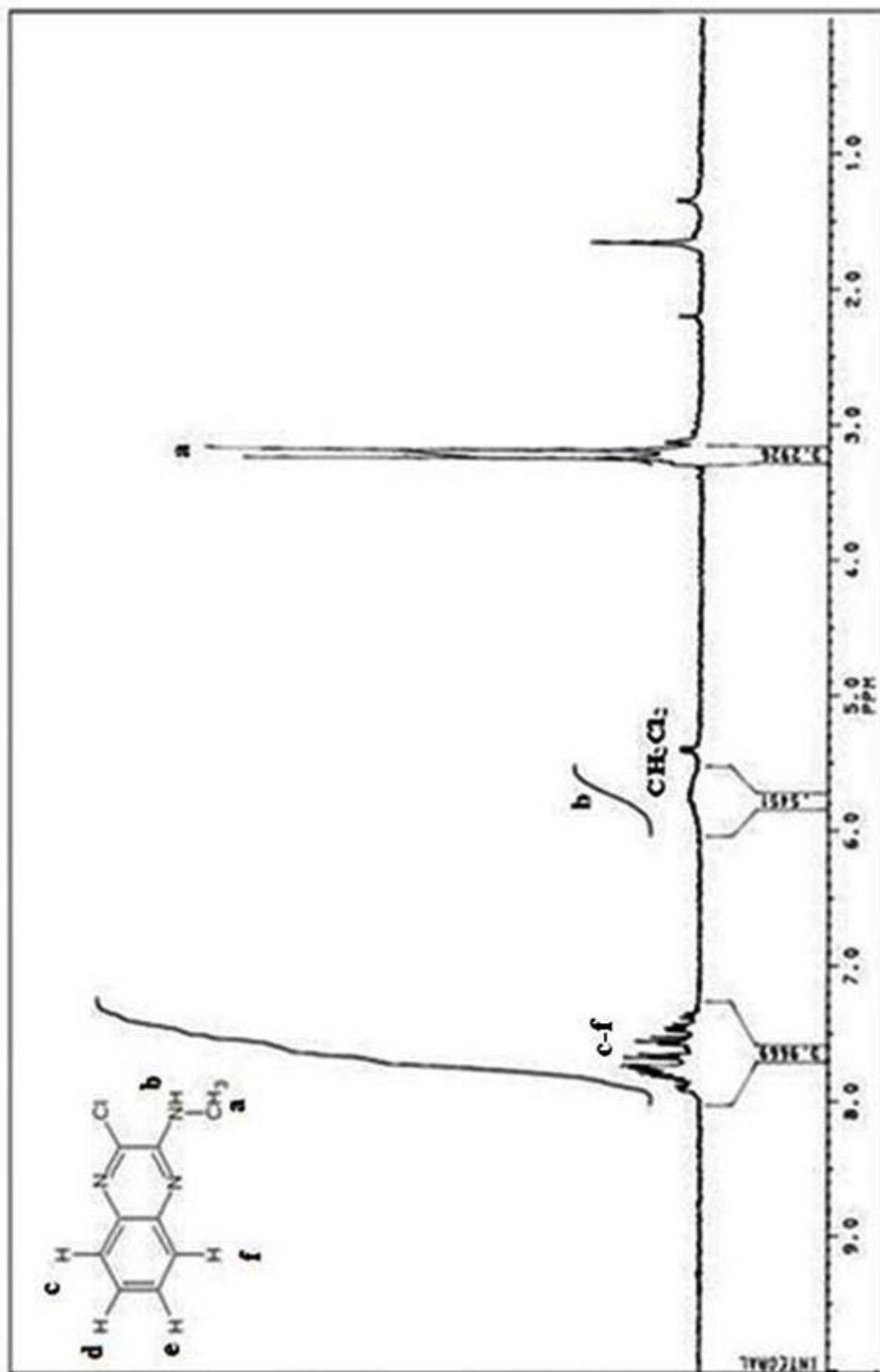
- 23- Ali M. M., Ismail M. M. F., EL-Gaby M. S. A., Zebran M. A., Ammer Y. A., (2000), *Molecules*, 5, 864.
- 24- Paolo S., Antonio C., Mario L., Stefania Z., Leonardo S., (1999), *IL Farmaco*, 54, 169.
- 25- Rangnekar D. W., Snawane N. D., Sabuis R. W., (1998), *J. Hetrocyclic chem.*, 35, 1353.
- 26- Anderson R. K., Cheeseman G. W. H., (1974), *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 129.
- 27- Sarges R., Howard H. R., Brown R. G., Lebel L. A., Seymaur P. A., (1990), *J. Med. Chem.*, 33, 2240.
- 28- (a) Newbold G. T., Spring F. S., (1948), *J. Chem. Soc.*, 519 (b) Cheeseman G. W. H., (1962), *J. Chem. Soc.*, 285.
- 29- Lawrence D. S., Copper J. E., Smith C. C., (2001), *J. Med. Chem.*, 44, 594.
- 30- Harmer J., Holliday R. E., (1963), *J. Org. Chem.*, 28, 2488.
- 31- Asono K., Asai S., Inoue N., (1959), *Yakgaku. Zasshi.*, 79, 24.
- 32- Broadbent H. S., Allre E. L., Pendleton L., Whittle C. W., (1960), *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 189.
- 33- Habu W. E., Kedzierska Z., Muszkeit B., (1971), *Lodz. Tow Nauk. Wydz III., Acta Chim.*, 15, 77.
- 34- Mager H. I. X., Brends W., (1959), *Rec. Trav. Chem.*, 78, 5.
- 35- Li J. J., (1999), *J. Org. Chem.*, 64, 8425.
- 36- Arcadi A., Cacchi S., Fabrizi G., Parisi L. M., (2004), *Tetrahedron Lett.*, 45, 2431.
- 37- Guillon J., Forfar I., Matsuda M. M., Desplat V., Saliege M., (2006), *J. Bioorganic. Med. Chem.*, 15, 194.
- 38- Hegedus Louis. S., (1994), "*Palladium in Organic Synthesis*" , Vol 1, Colorado State University.
- 39- (a) Heck R. F., (1968) *J. Am., Chem Soc*, 90, 15518. (b) Heck R. F., Nolley J. P., (1972), *J. Org. Chem.*, 37, 2320. (c) Heck R. F., (1987), *Org. React.*, 27, 34. (d) Heck R. F., Trost B. M., Fleming I., (1991), *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds; Pergamon Press: Oxford; Vol. 4. (e) de Meijere A., Meyer F. E., (1994), *Angew. Chem., Int. Ed. Engel.*, 33, 2379.
- 40- Larock R. C., Stinn D. E., (1988), *Tetrahedron Lett.*, 29, 4681.

- 41- Sonogashira K., Toda y., Hagihara N., (1975), *J. Tetrahedron. Lett.*, 16, 446.
- 42- Chinchila R., Najera C., (2007), *Chem. Rev.*, 107, 874.
- 43- Bakherad M., Nasr-Isfahani H., Keivanloo A., Sang G., (2008), *Tetrahedron Lett.*, 49, 6188.
- 44- Fur N. L., Mojovic L., Turck A., Ple N., Queguiner G., Reboul V., Perrio S., Metzner P., (2004), *Tetrahedron*, 60, 7983.
- 45- Ffenegger NY., Fournet G., Joseph B., (2007), *J. Tetrahedron Lett.*, 48, 5069.
- 46- Majumdar K. C., Mandal S., (2007), *Tetrahedron Lett.*, 48, 6951.
47. Liu Zh., Li D., Li Shi., Bai D., Hu Xuchang., Hu y., (2007), *Tetrahedron*, 63, 1937
48. Bish N., Kunda Niya G., (2000), *Org. Chem.*, 2, 3, 235.

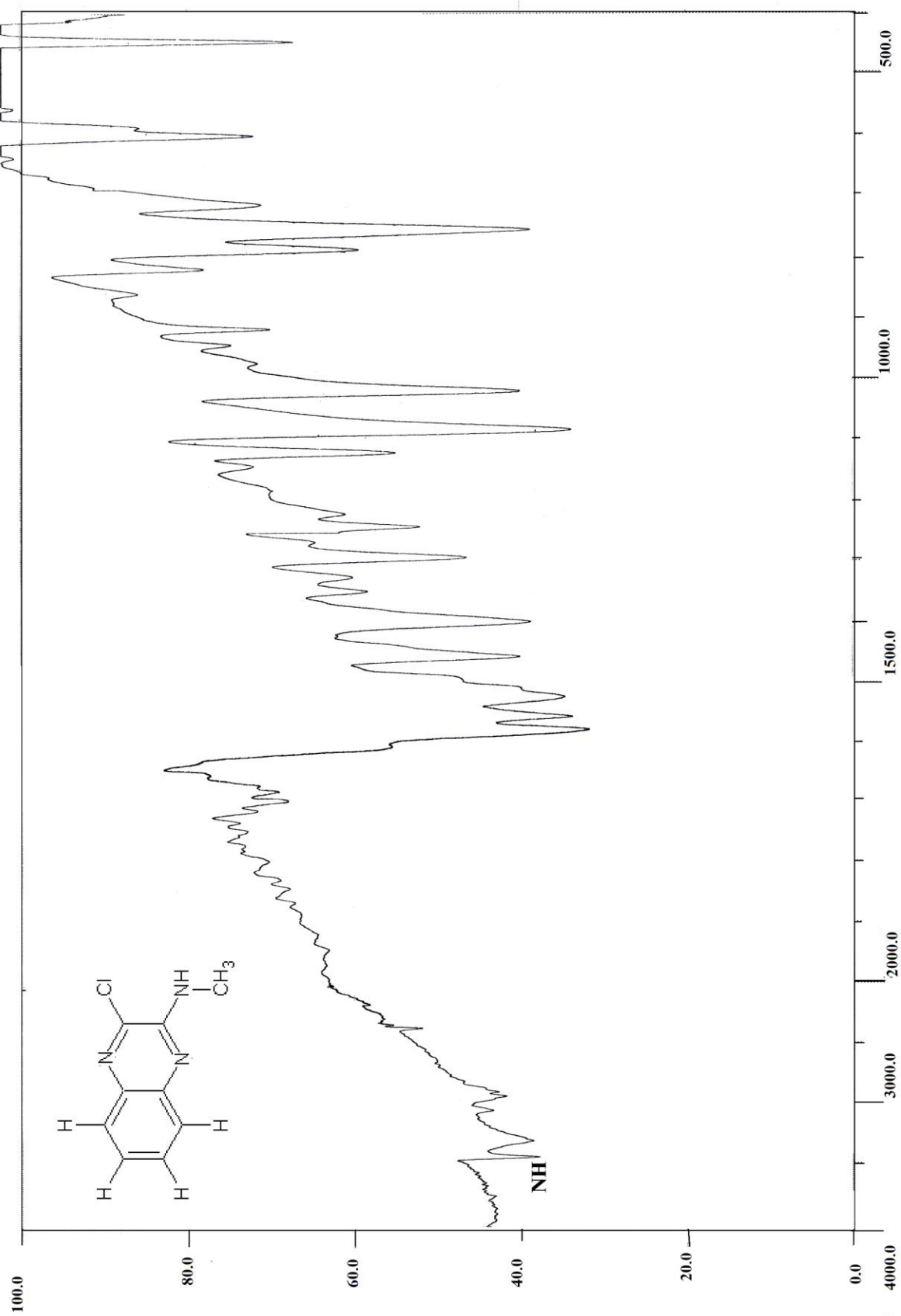
ضمیمہ

ضمیمه

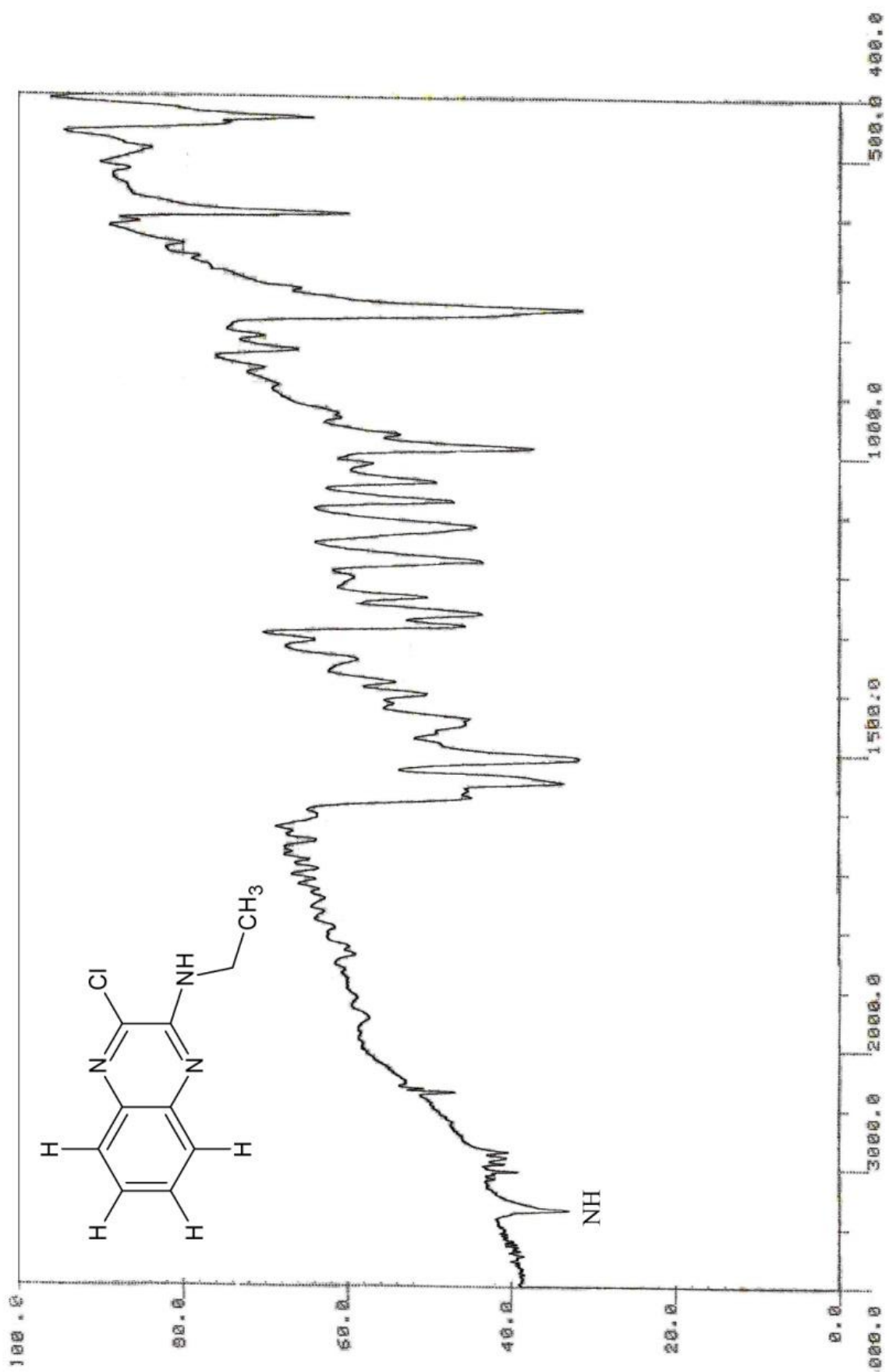
طیف های IR و ^1H NMR



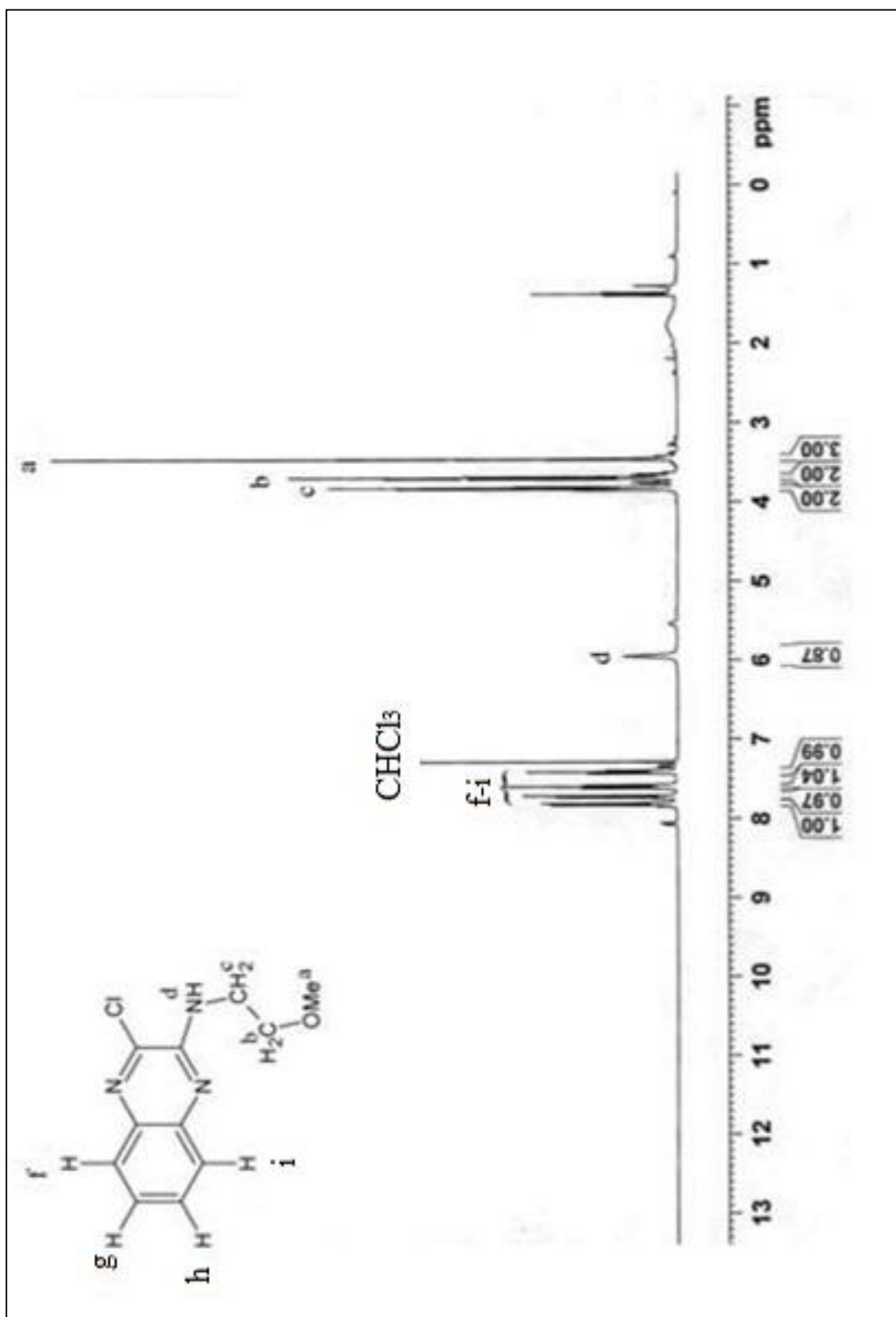
طيف شماره (۱)



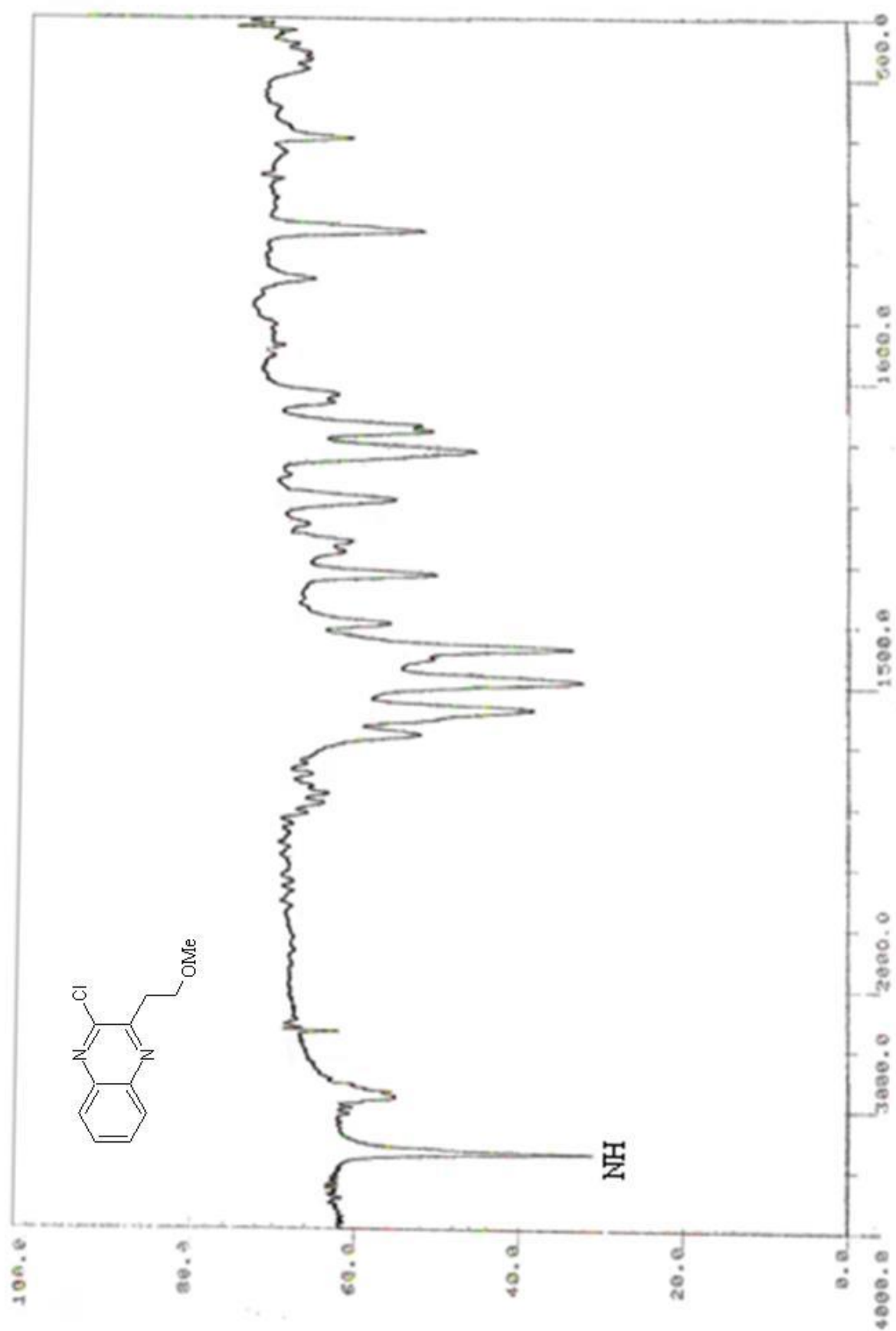
طیف شماره (۲)



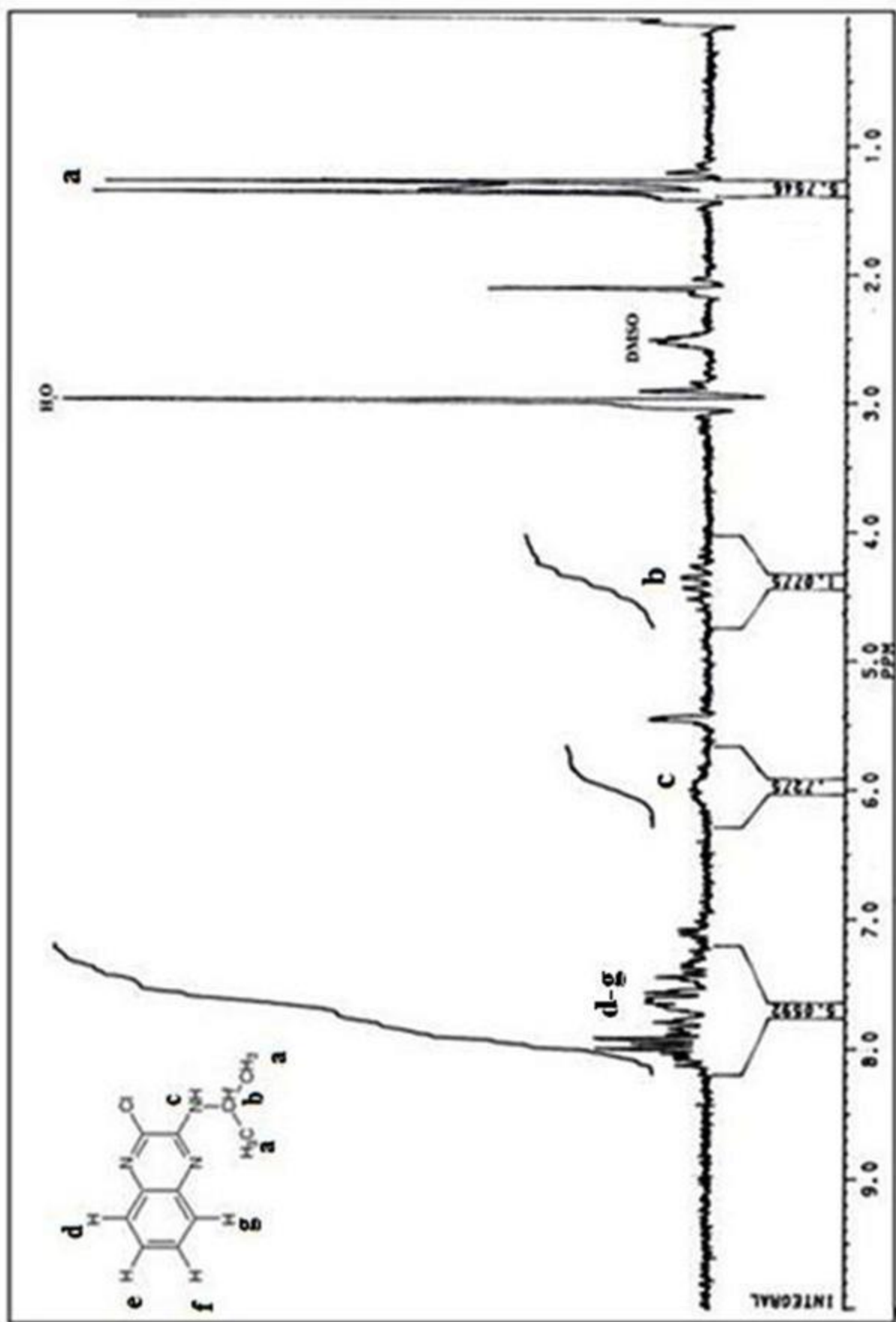
طیف شماره (۳)



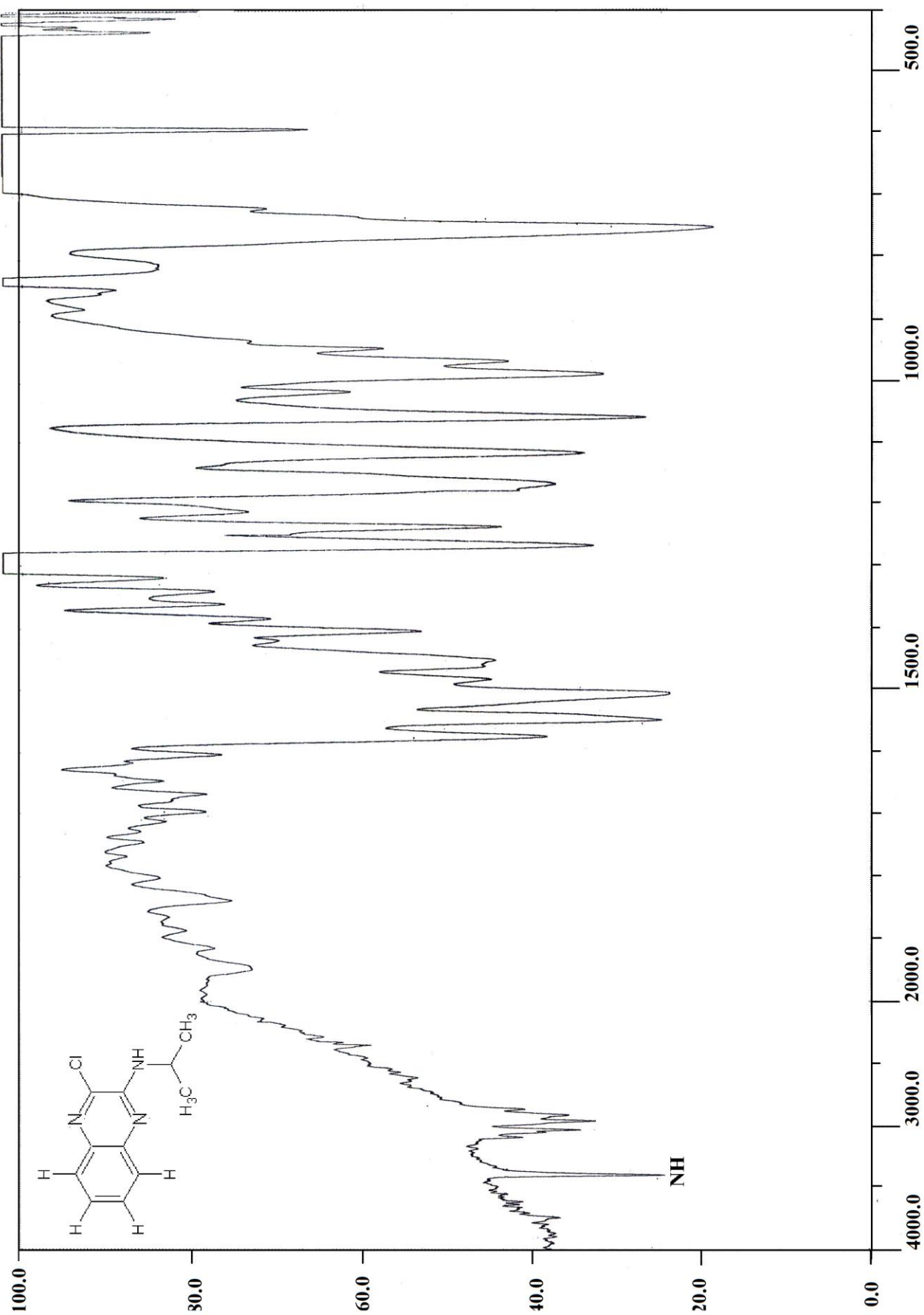
طیف شماره (۴)



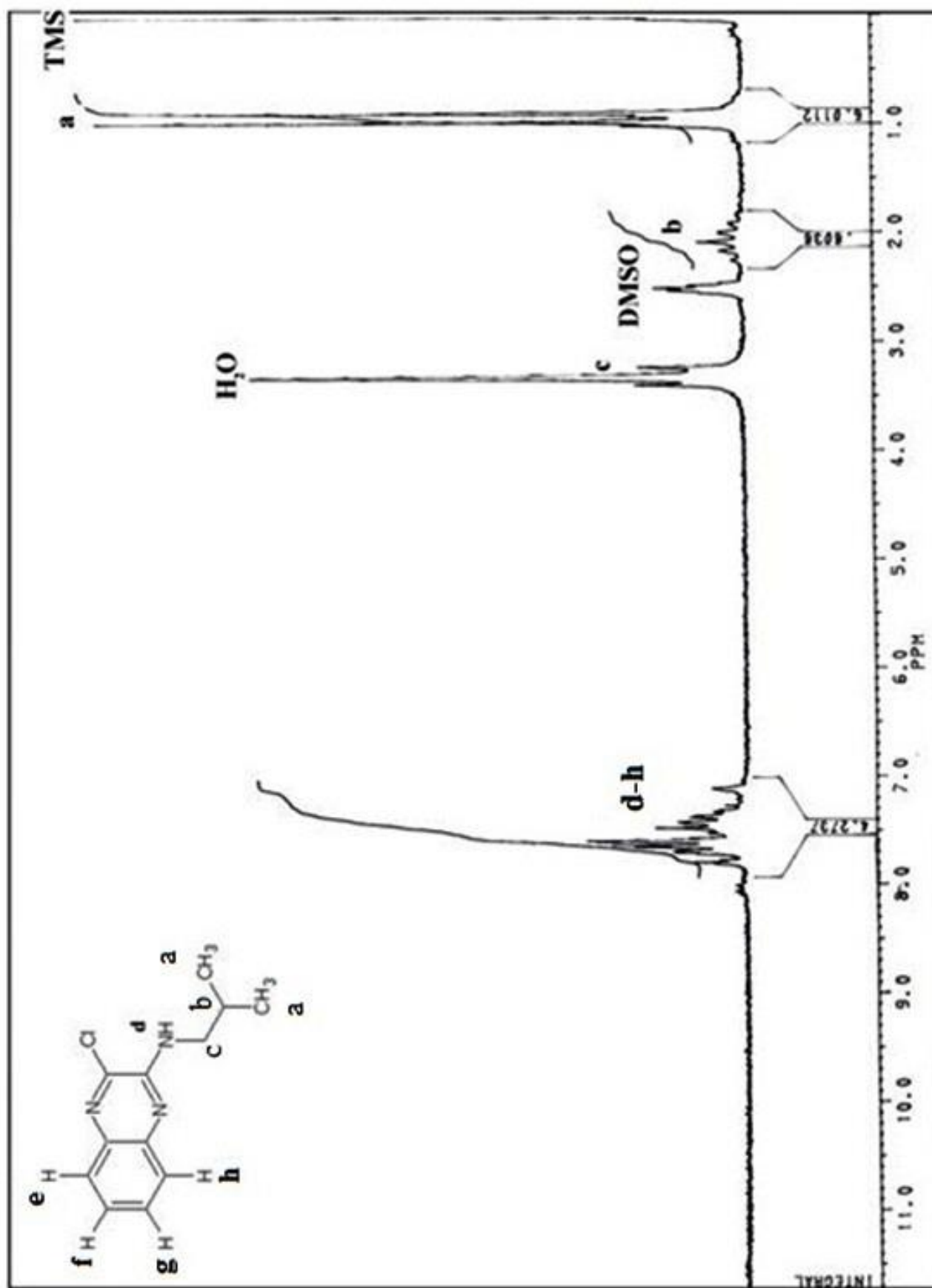
(طيف شماره ۵)



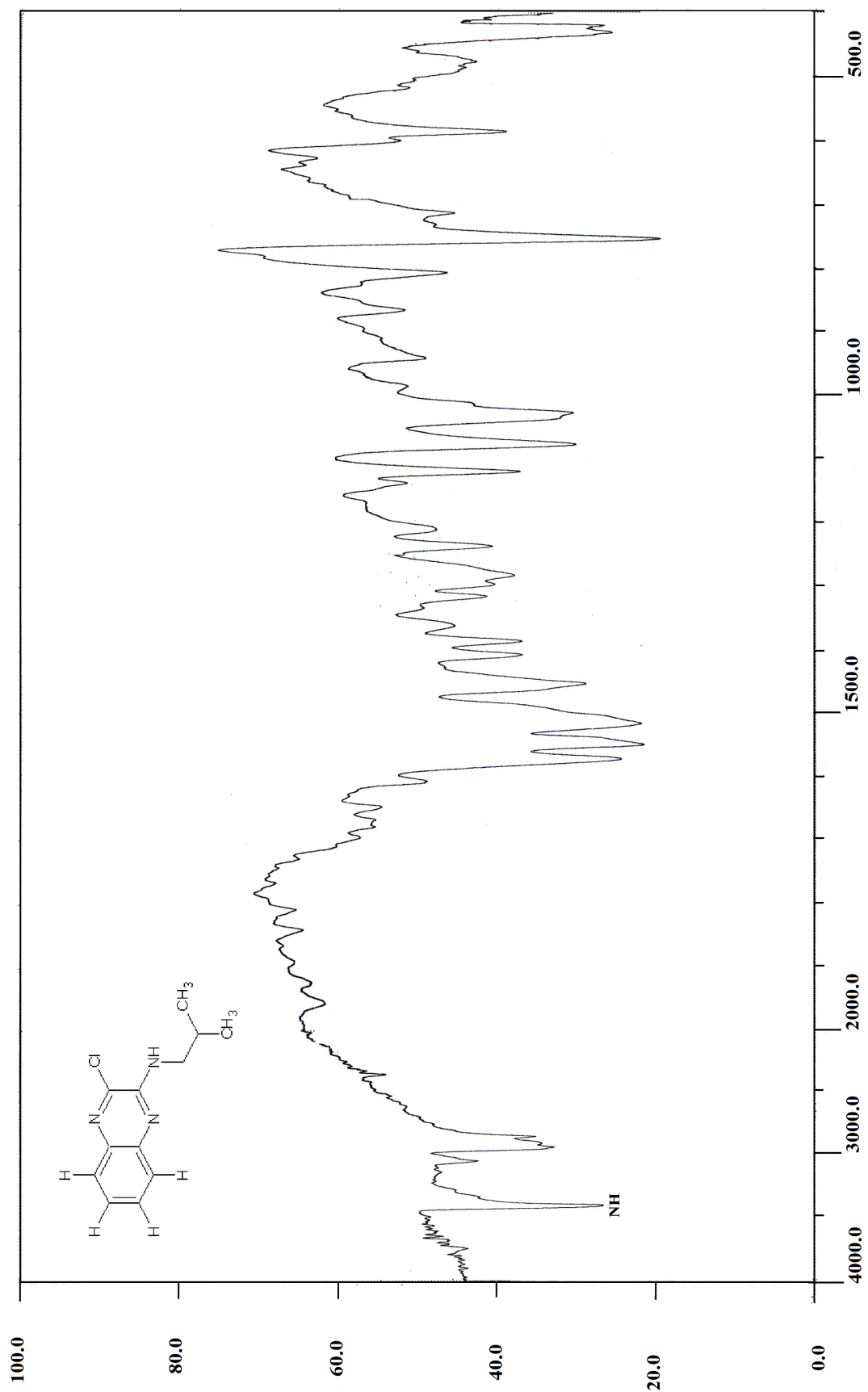
(طيف شماره ۶)



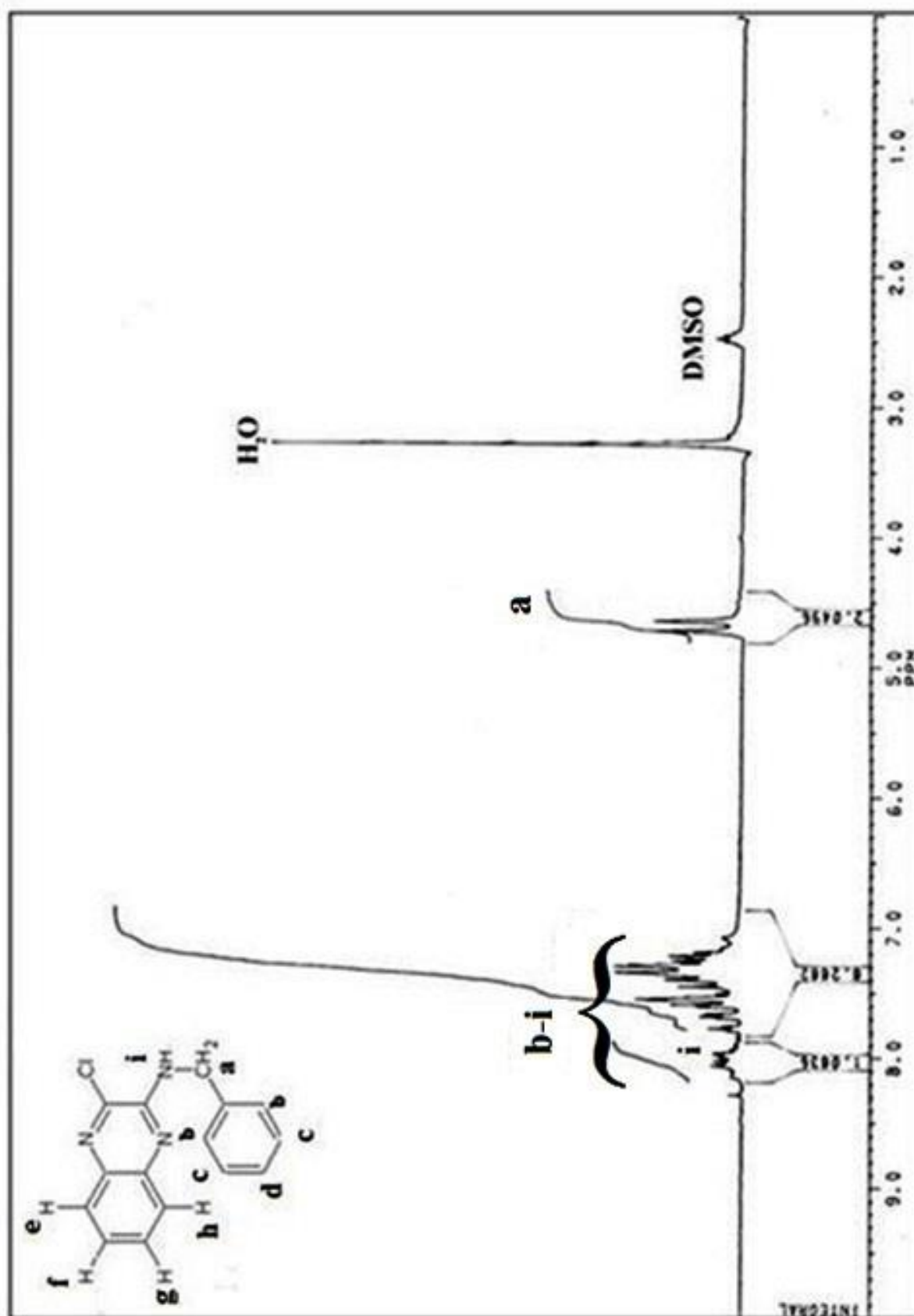
(طيف شماره ۷)



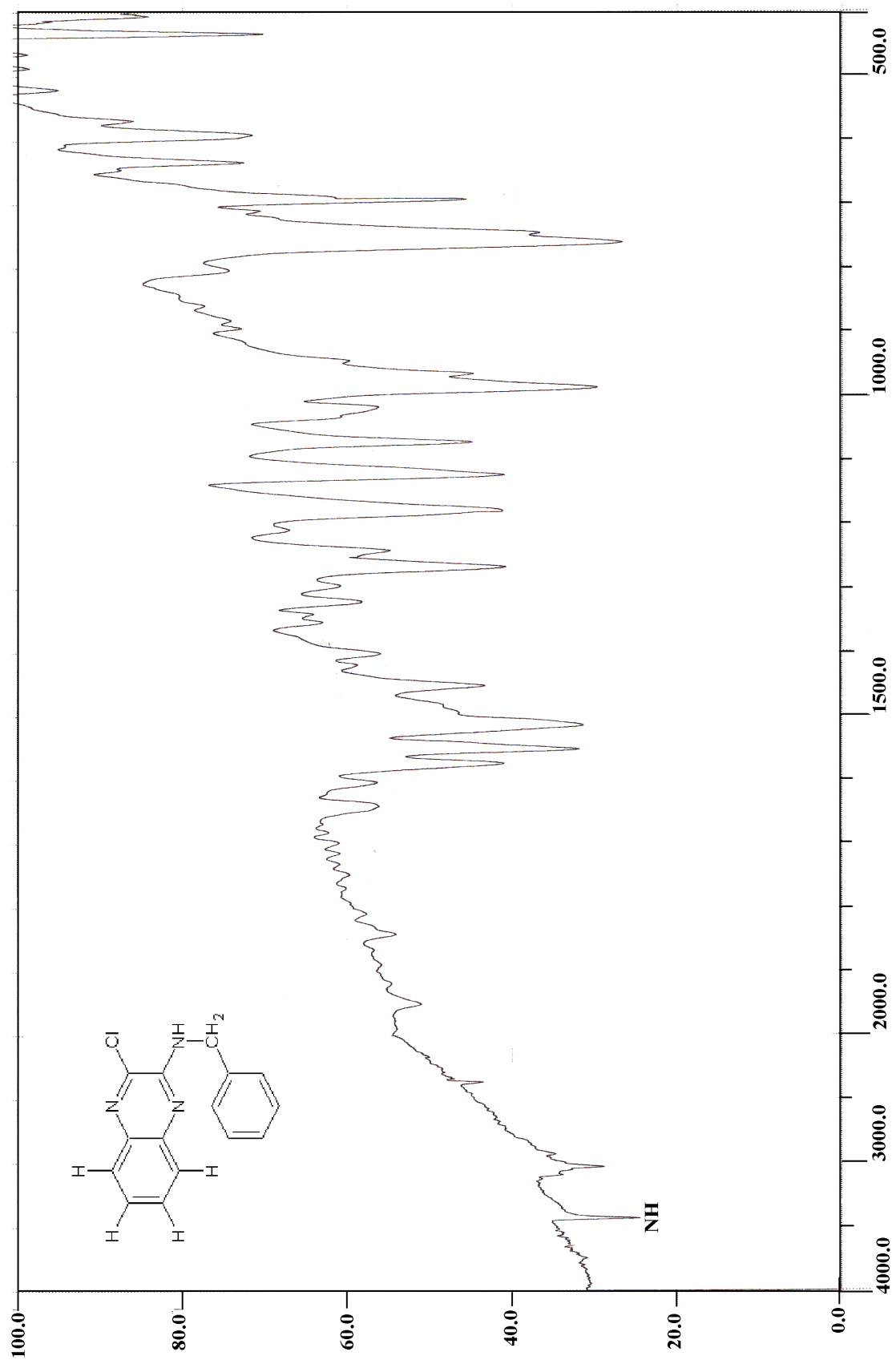
(طيف شماره ۸)



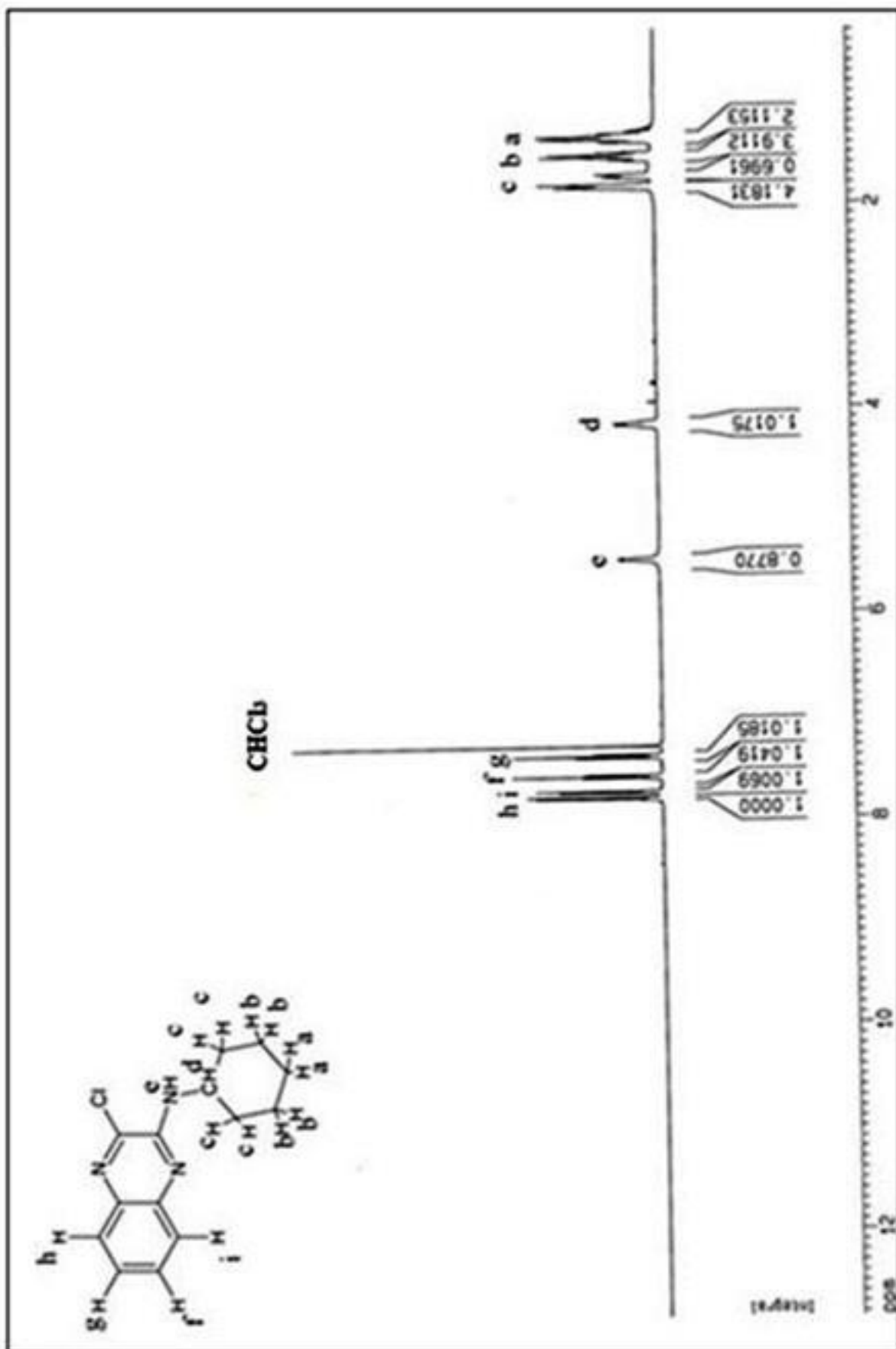
(طيف شماره ۹)



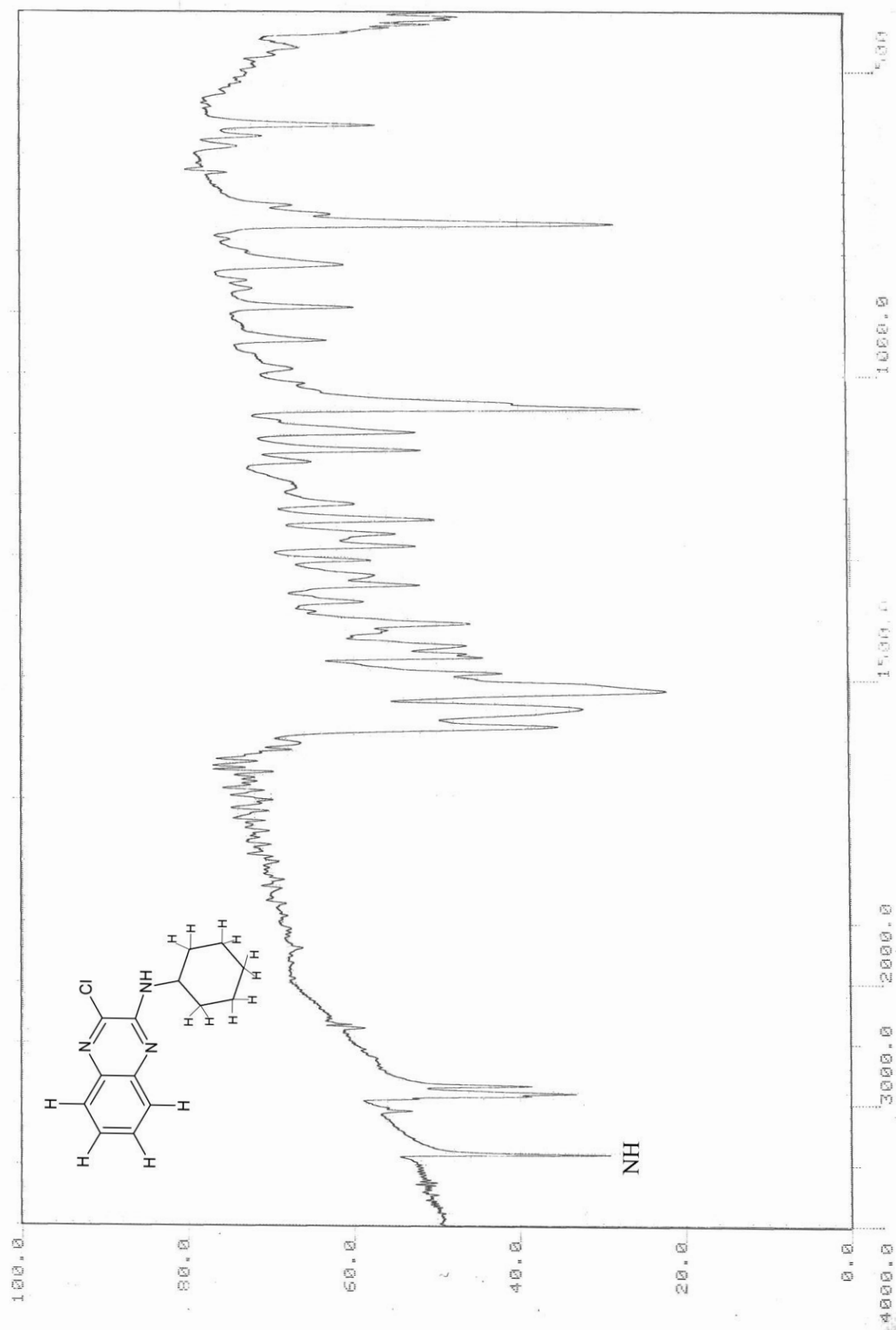
(طیف شماره ۱۰)



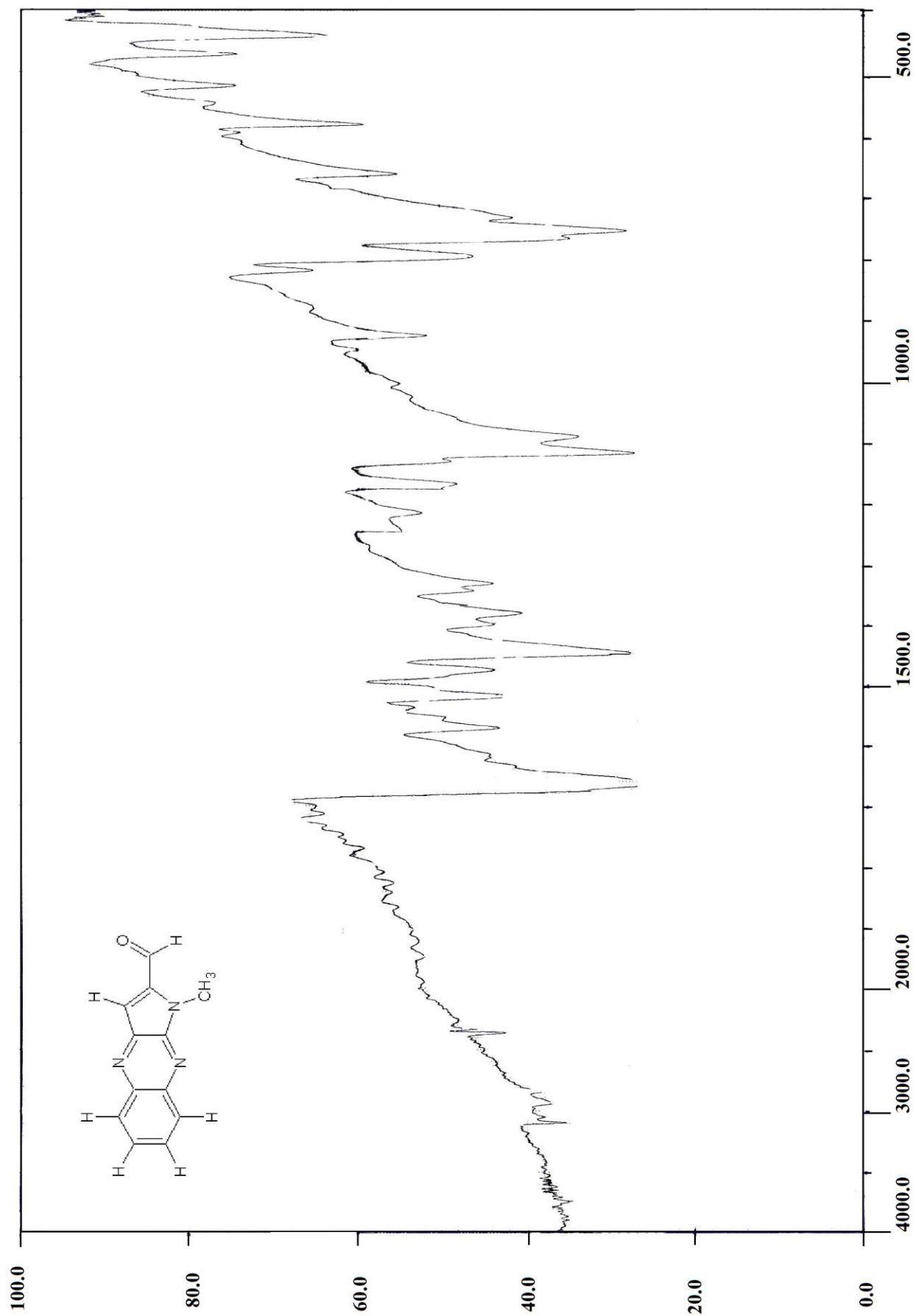
(طیف شماره ۱۱)



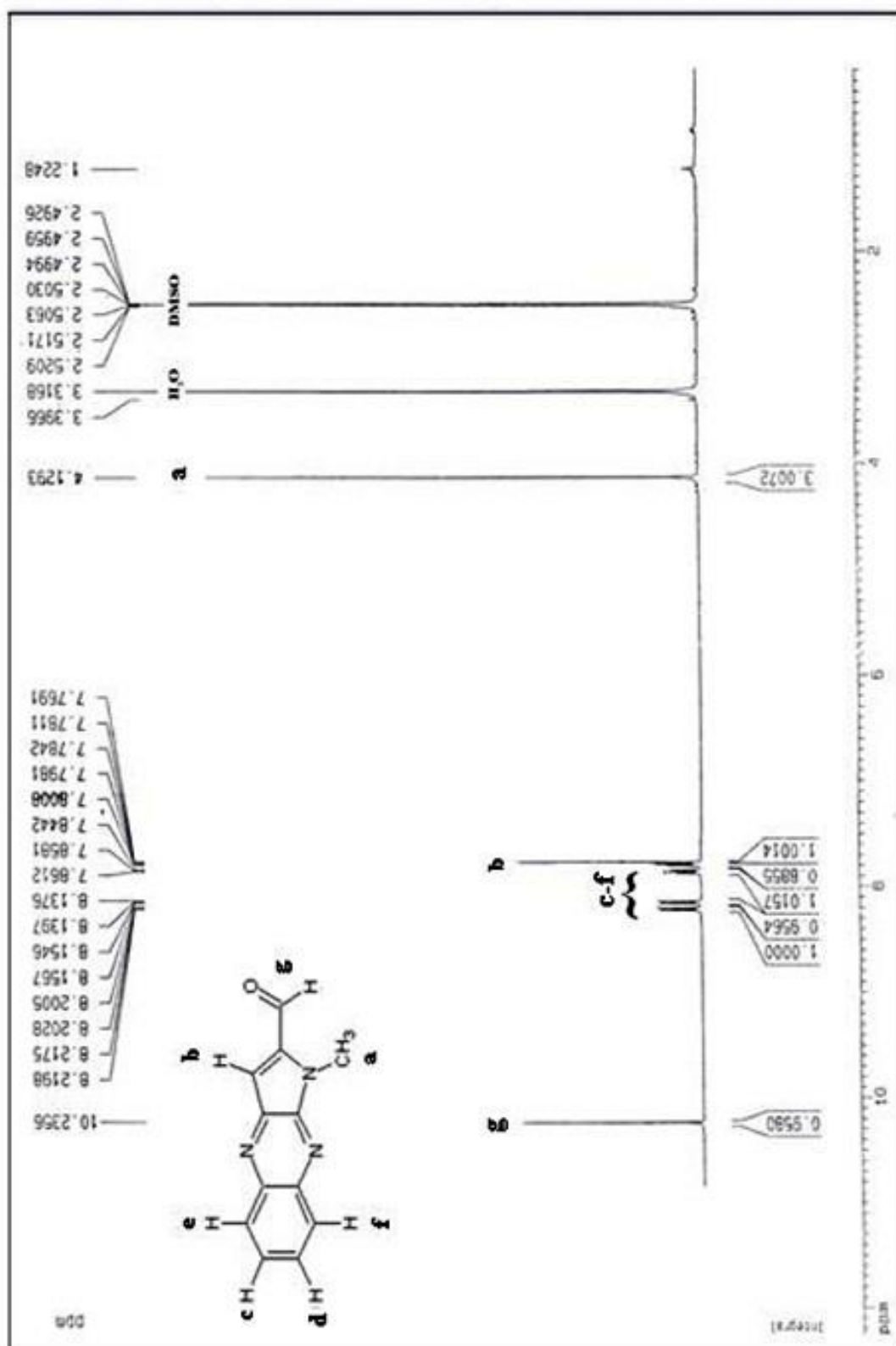
(طيف شماره ۱۲)



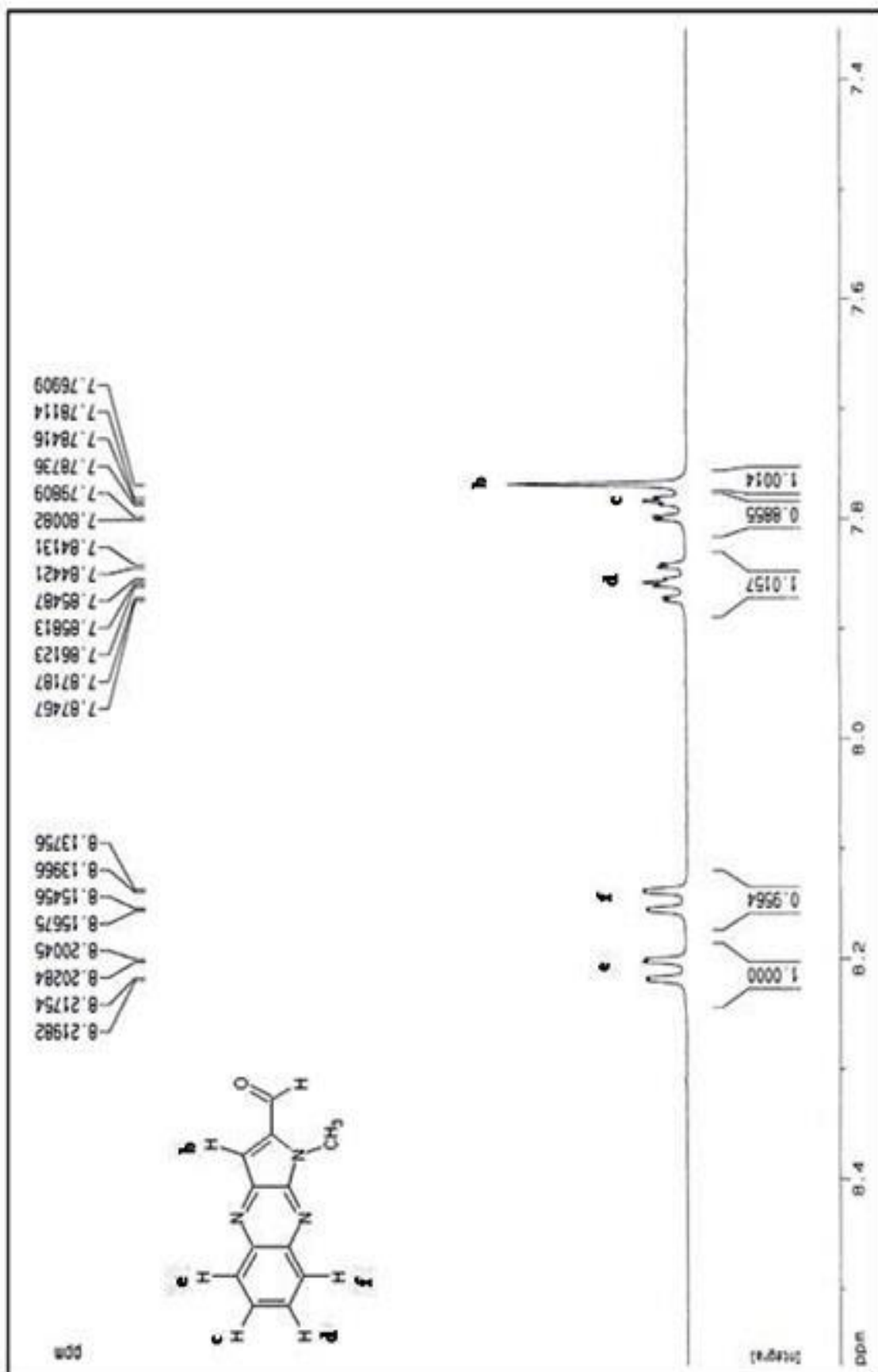
(طيف شماره ۱۳)



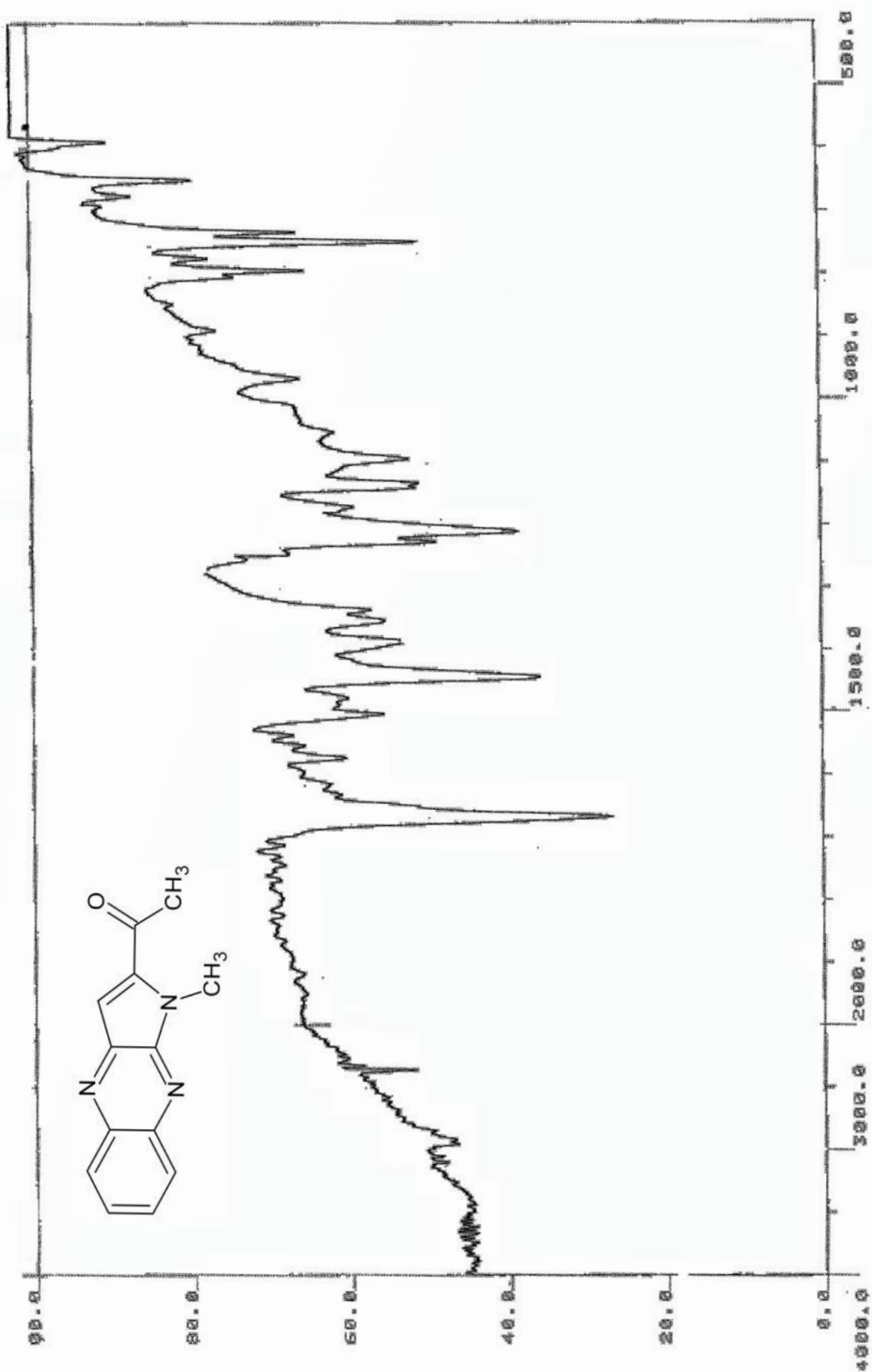
(طیف شماره ۱۴)



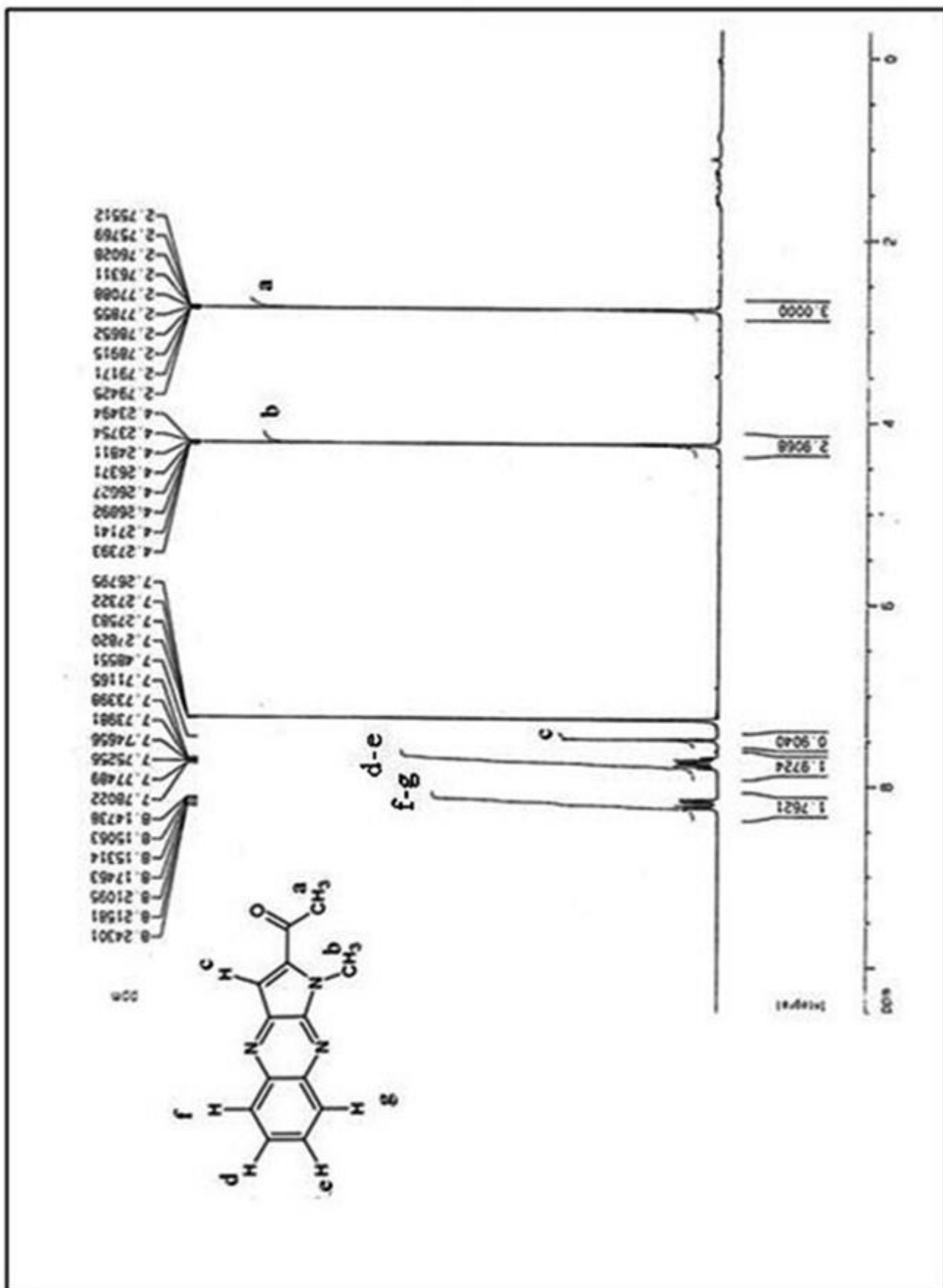
(طيف شماره ۱۵)

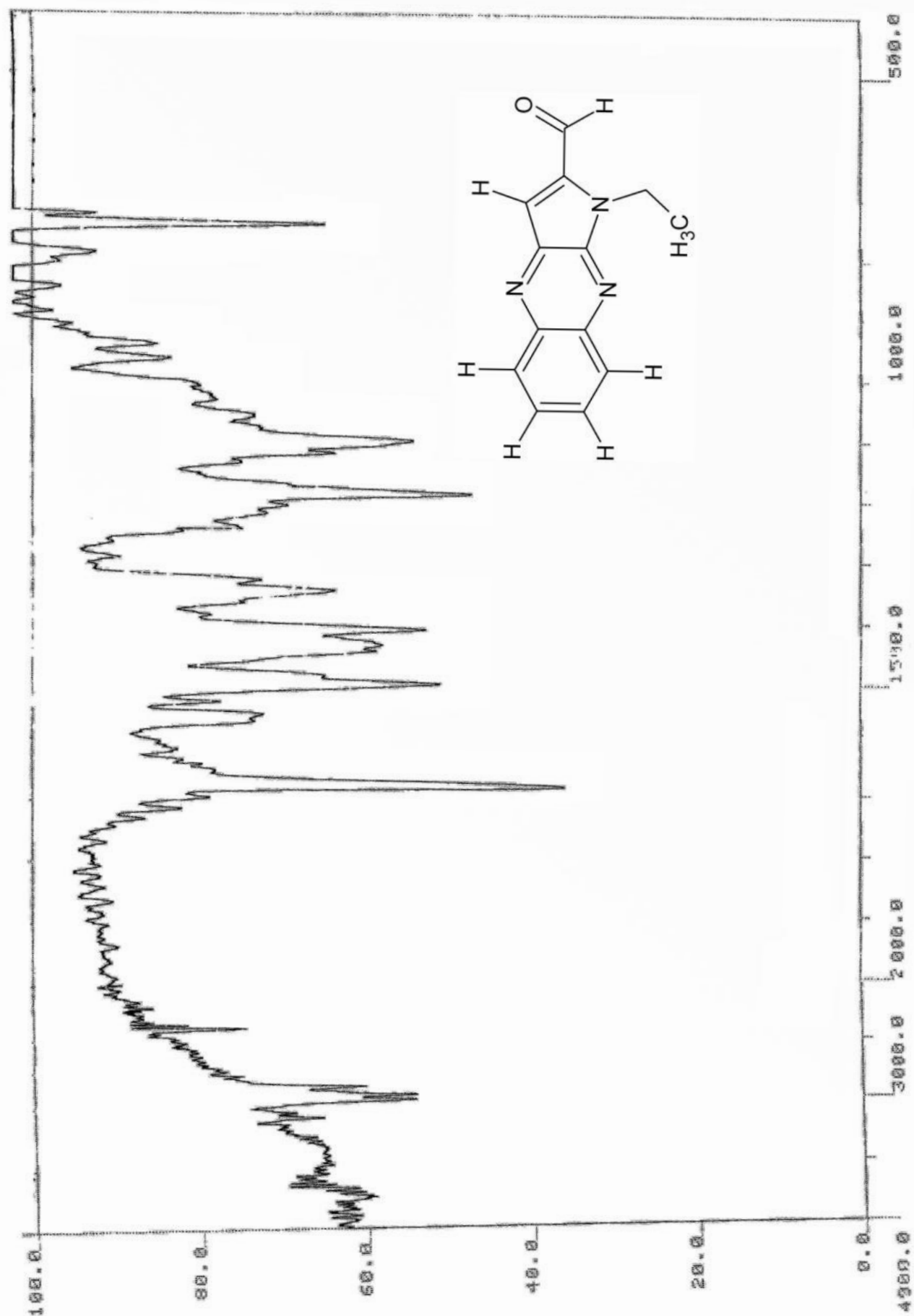


(طيف شماره ۱۵ الف)

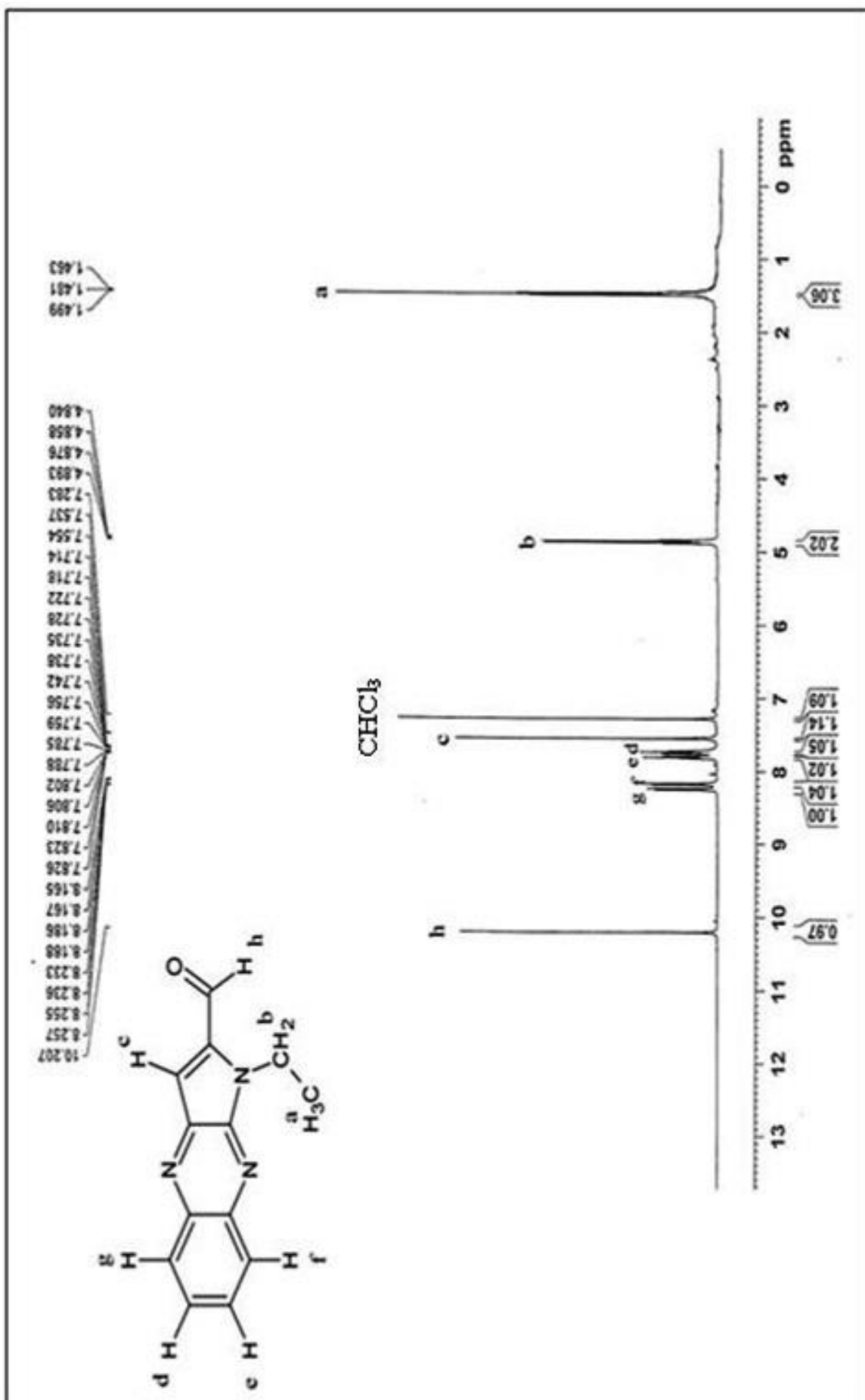


(طيف شماره ۱۶)

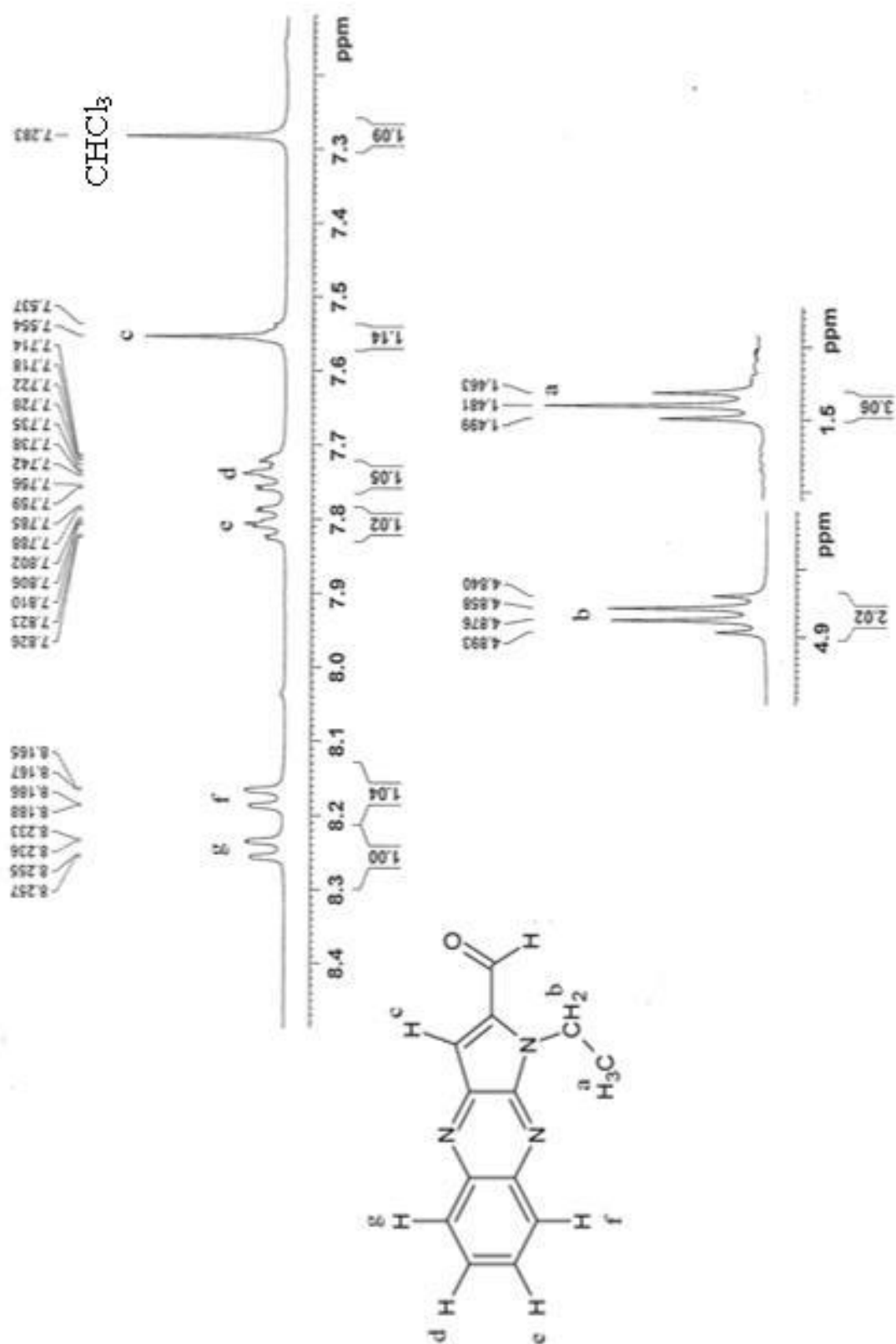




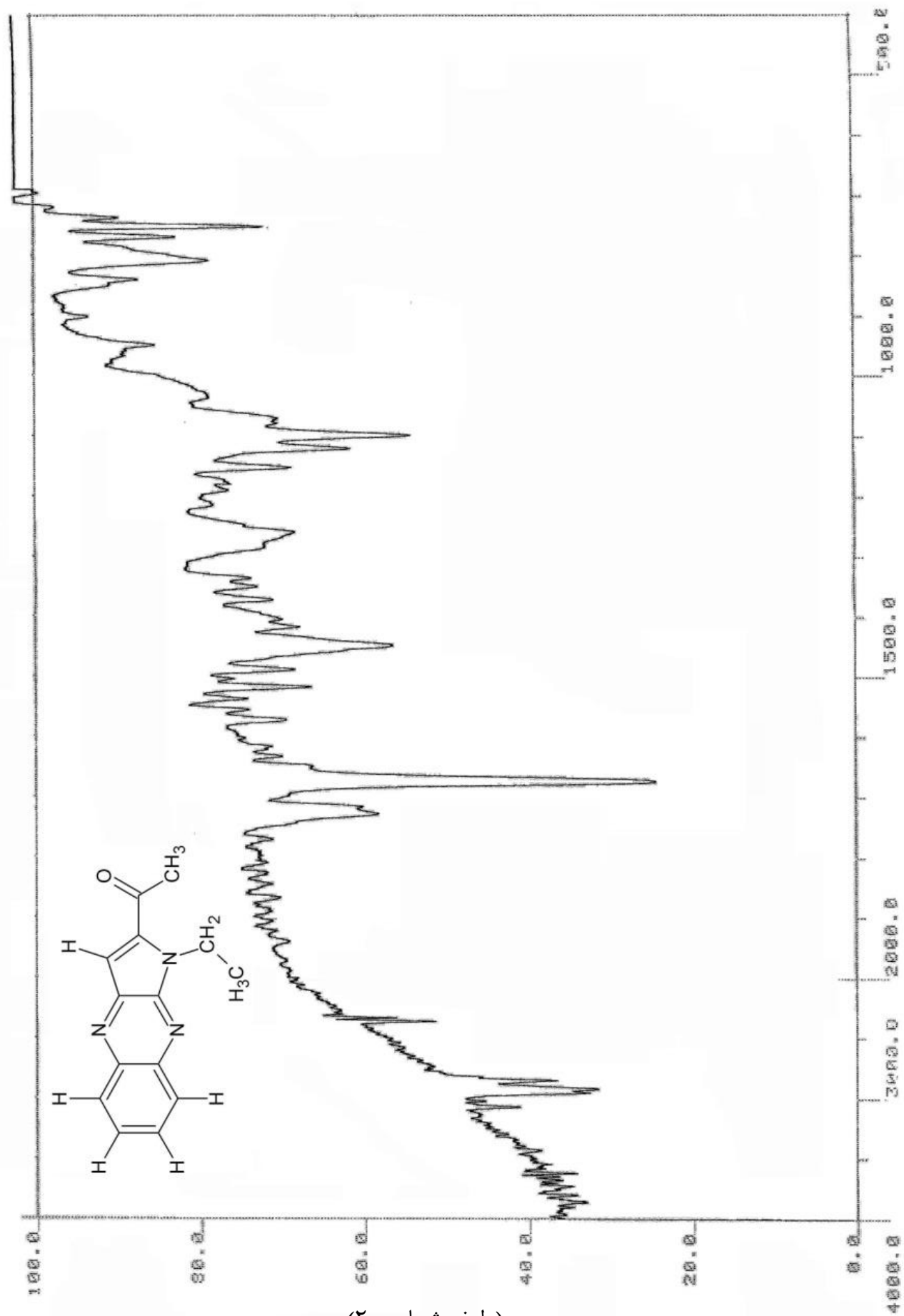
(طيف شماره ۱۸)



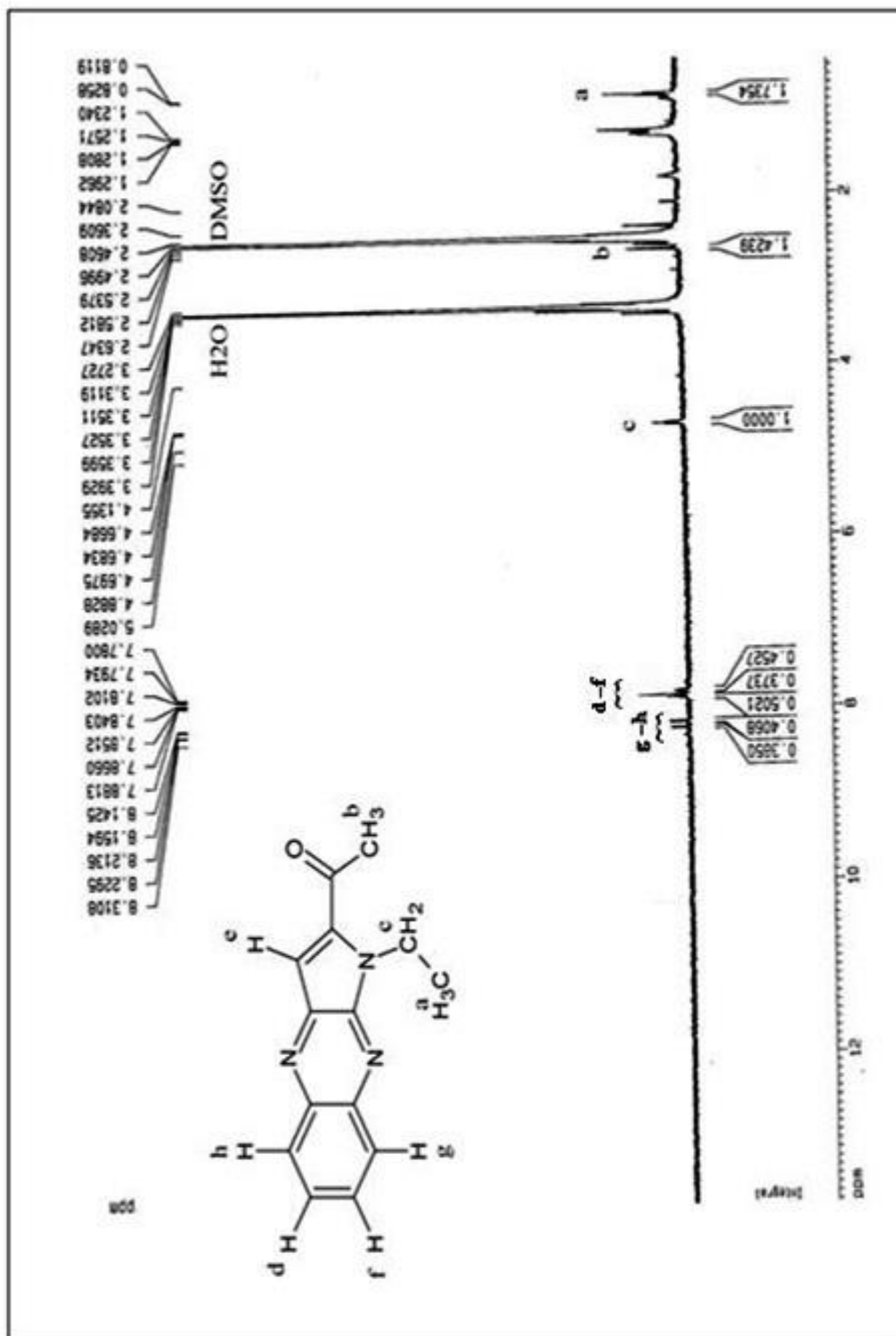
(طيف شماره ۱۹)



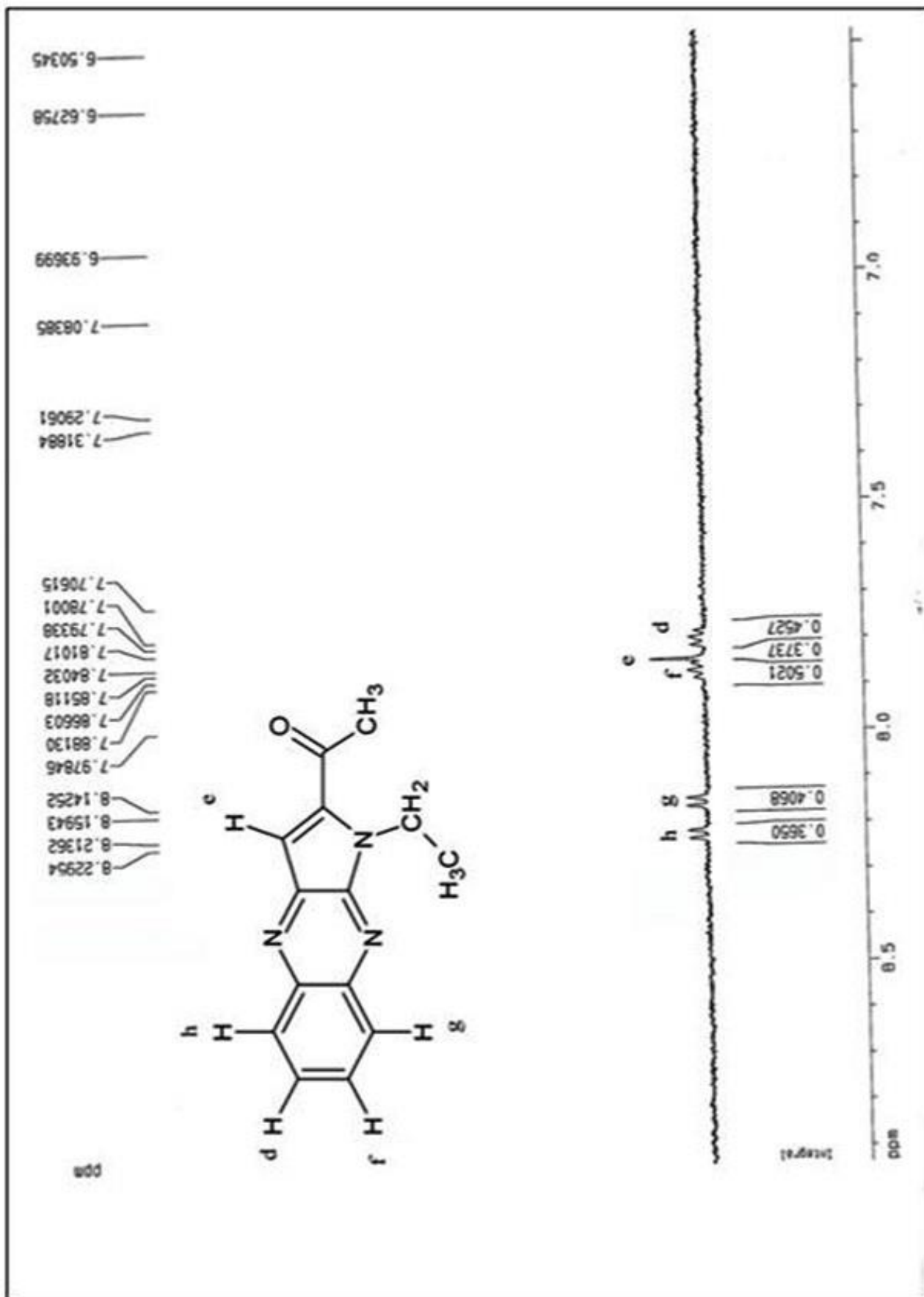
(طيف شماره ۱۹ الف)



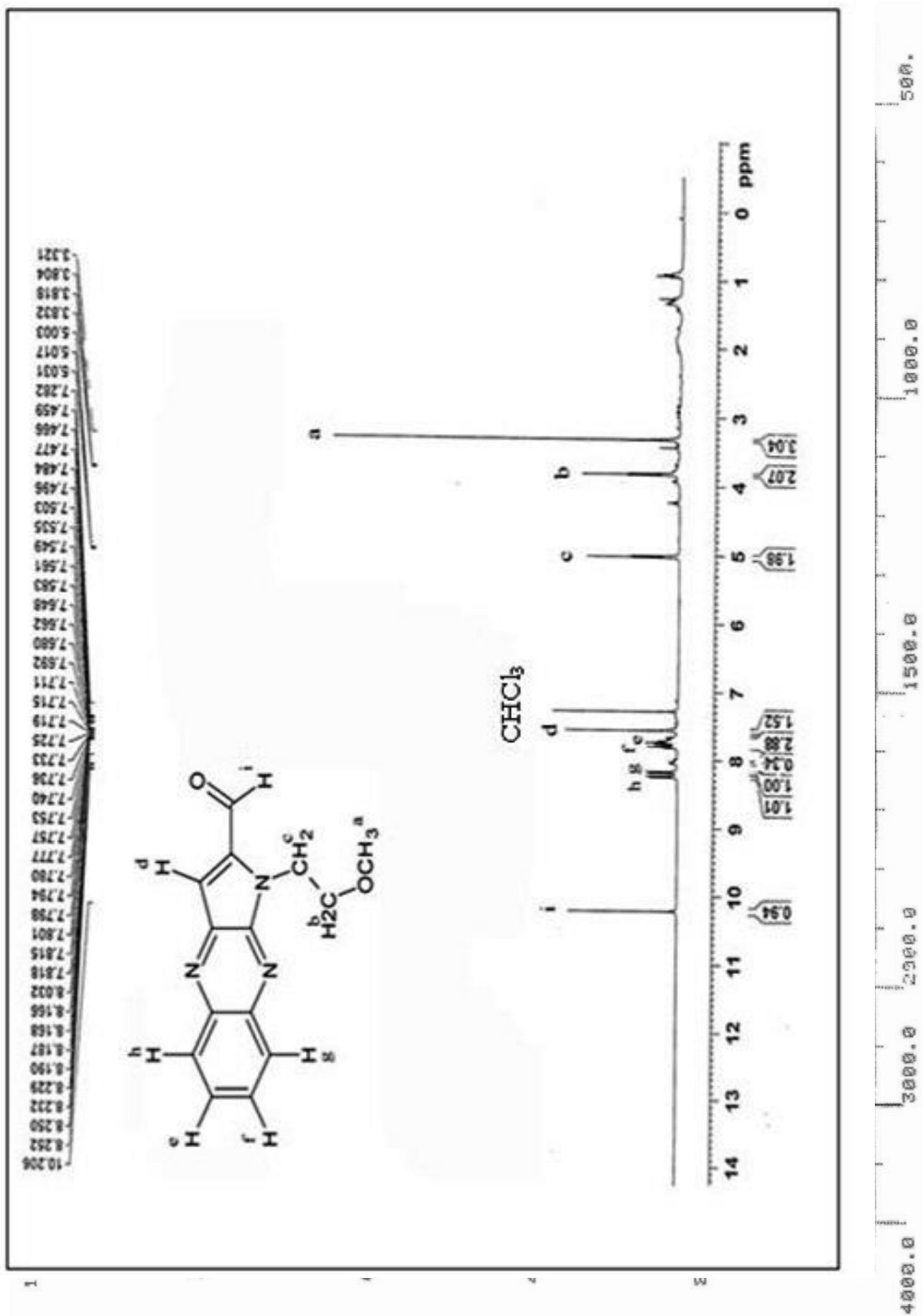
(طيف شماره ۲۰)



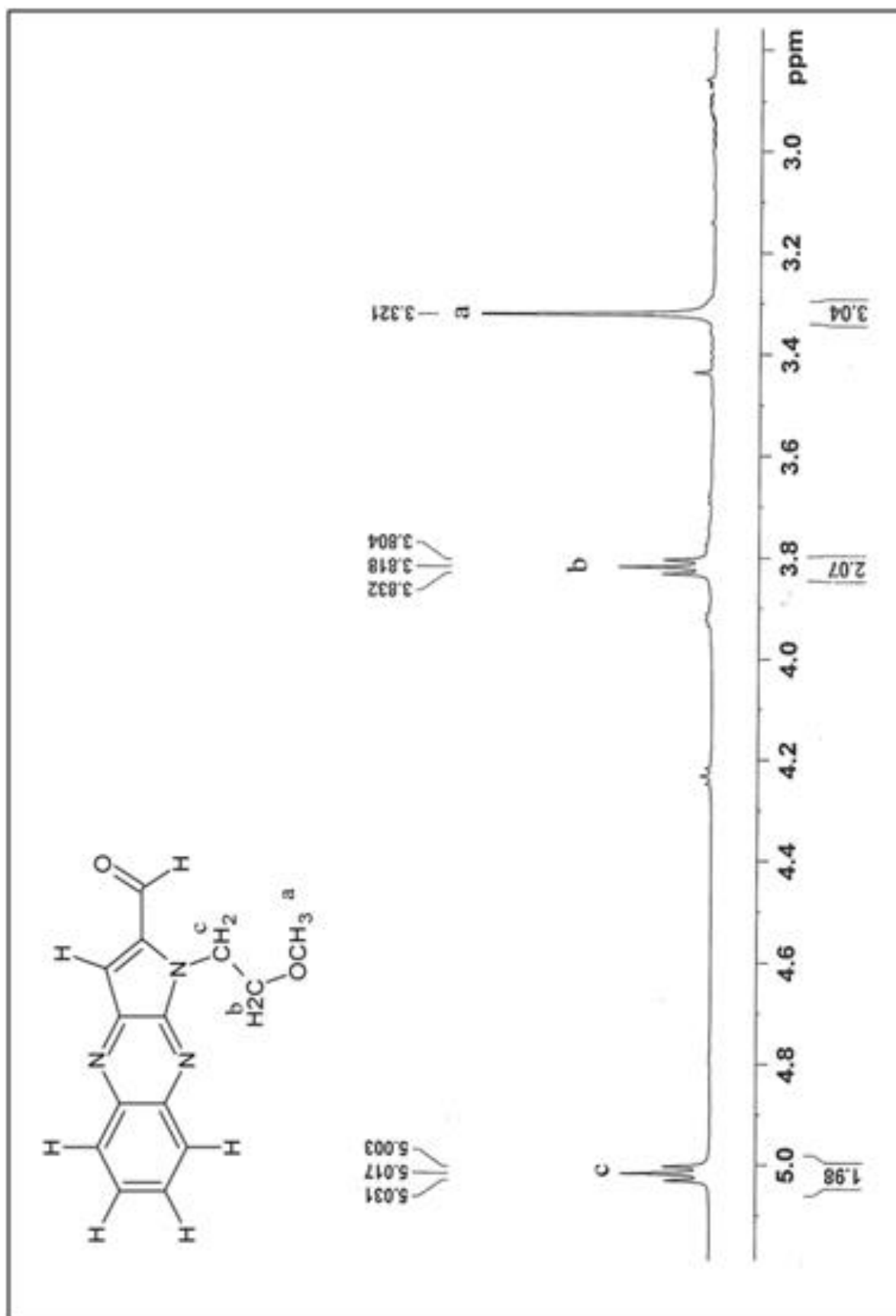
(طيف شماره ۲۱)



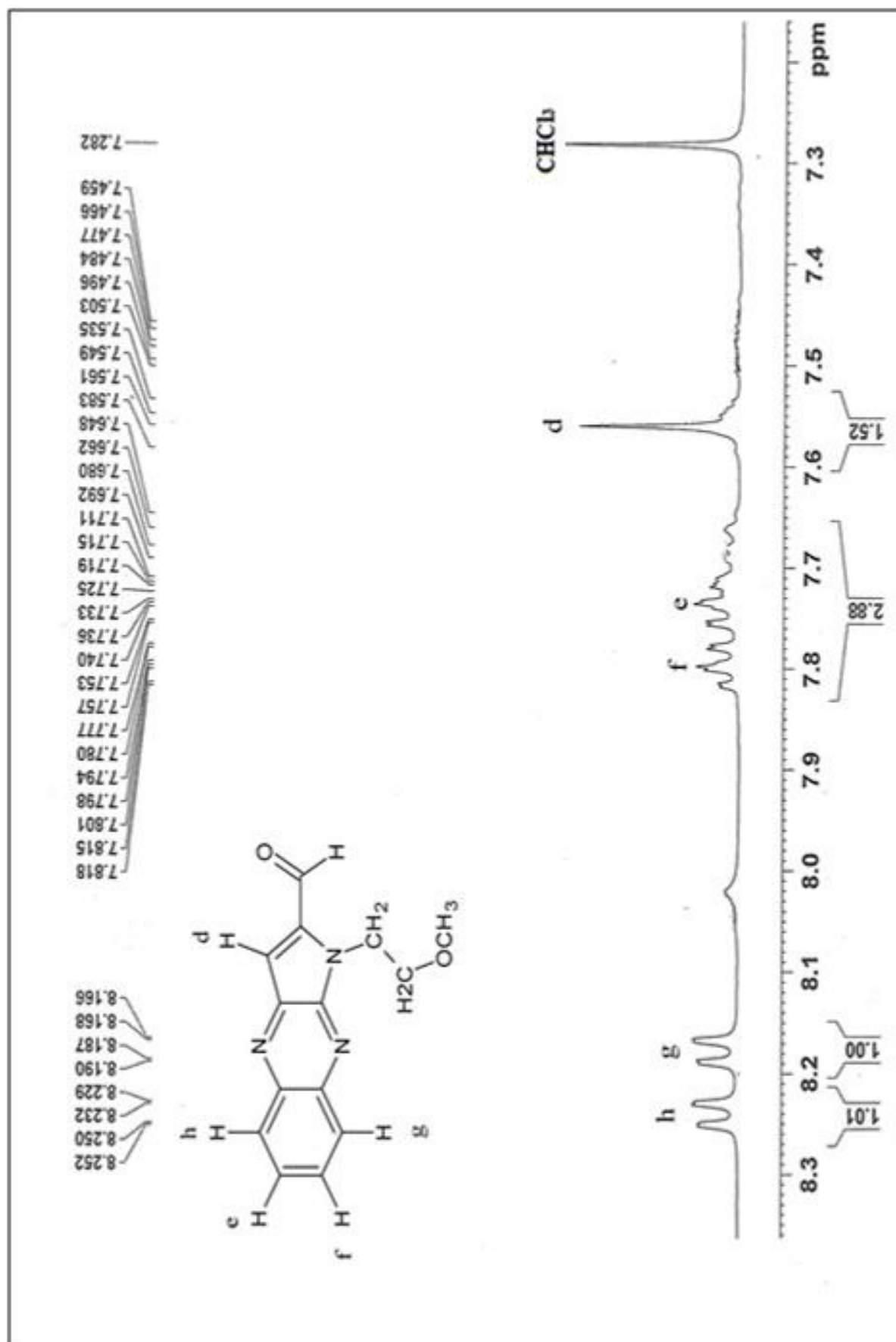
(طيف شماره ۲۱ الف)

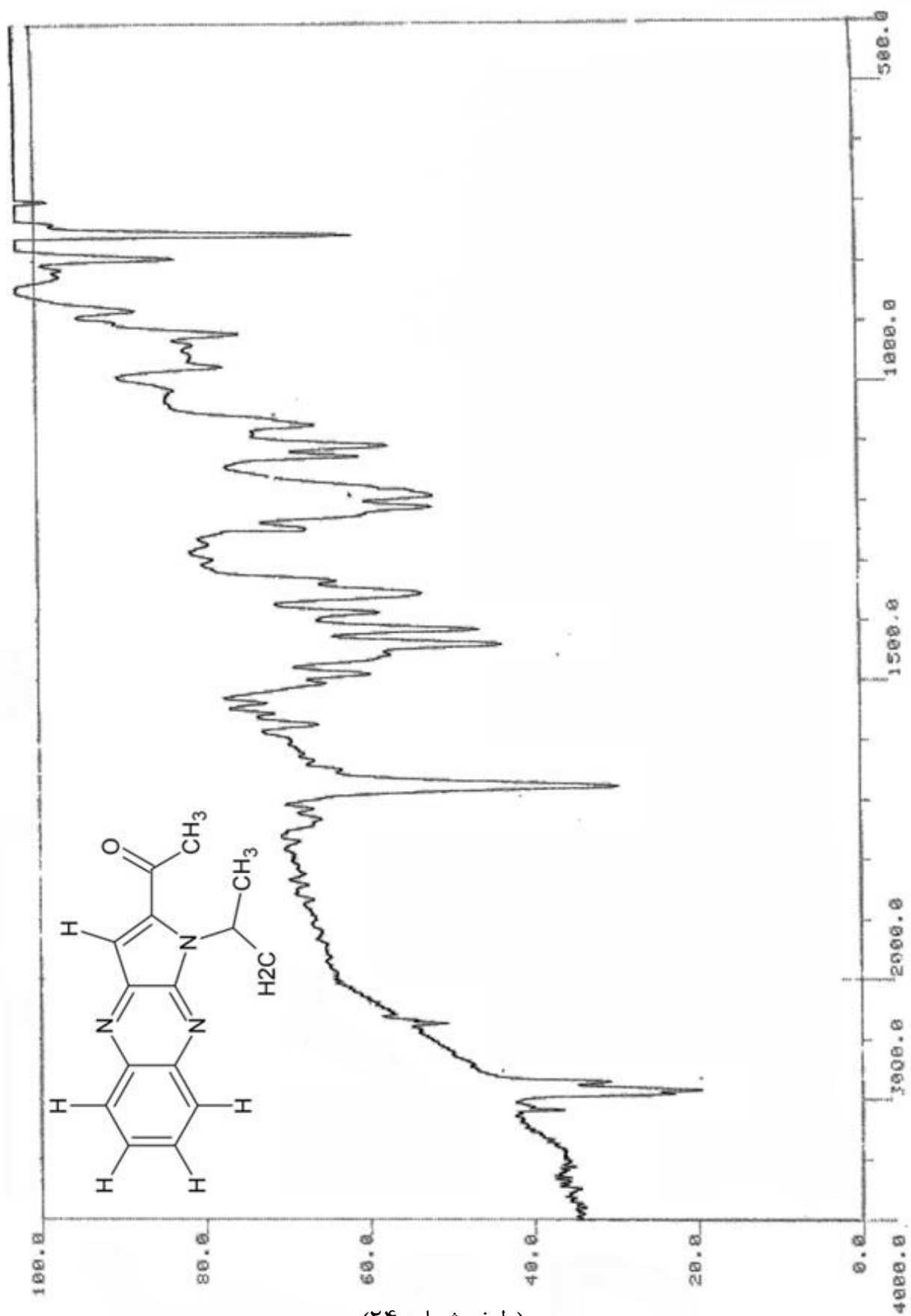


(طیف شماره ۲۳)

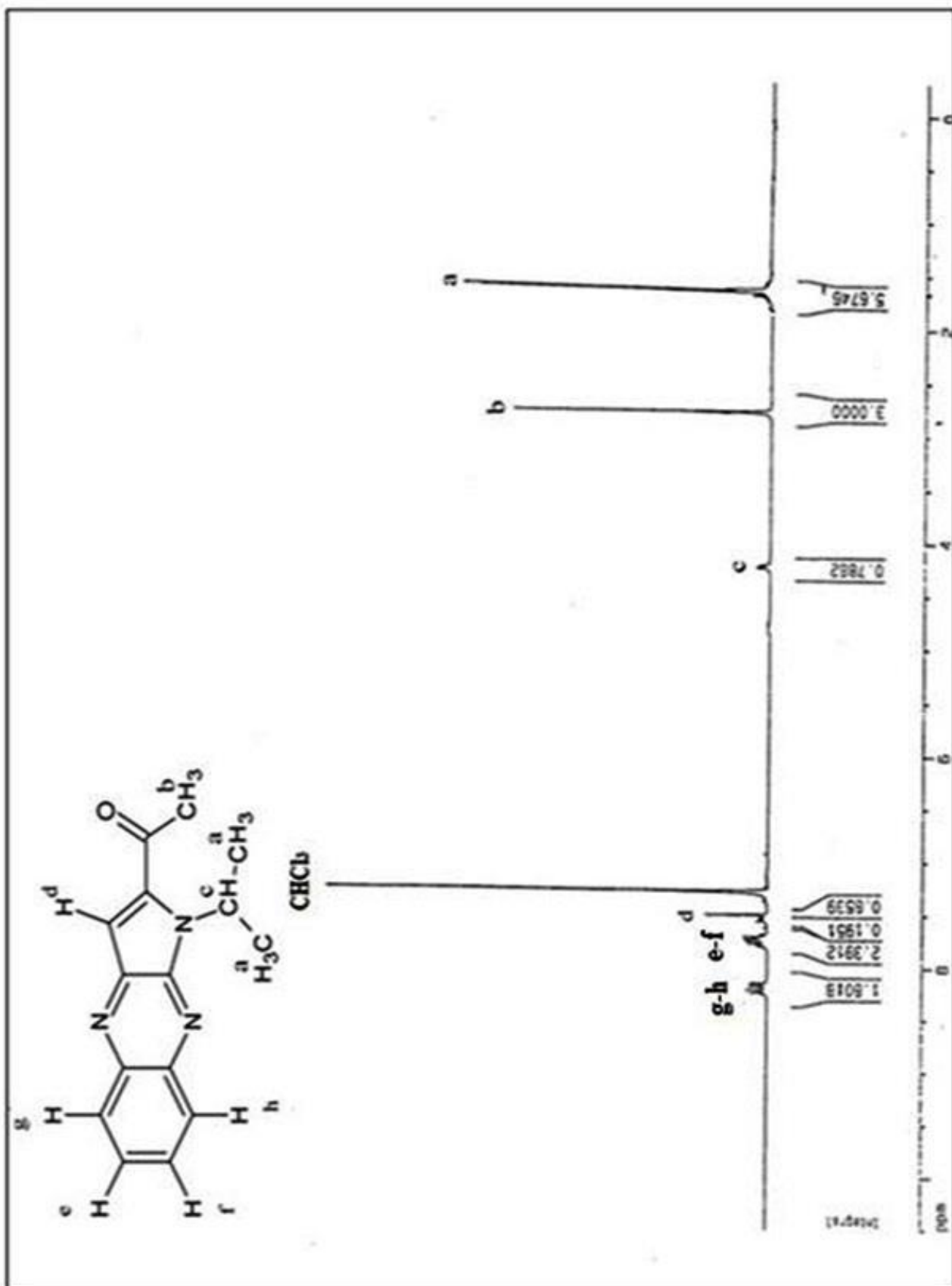


(طیف شماره ۲۳ ب)

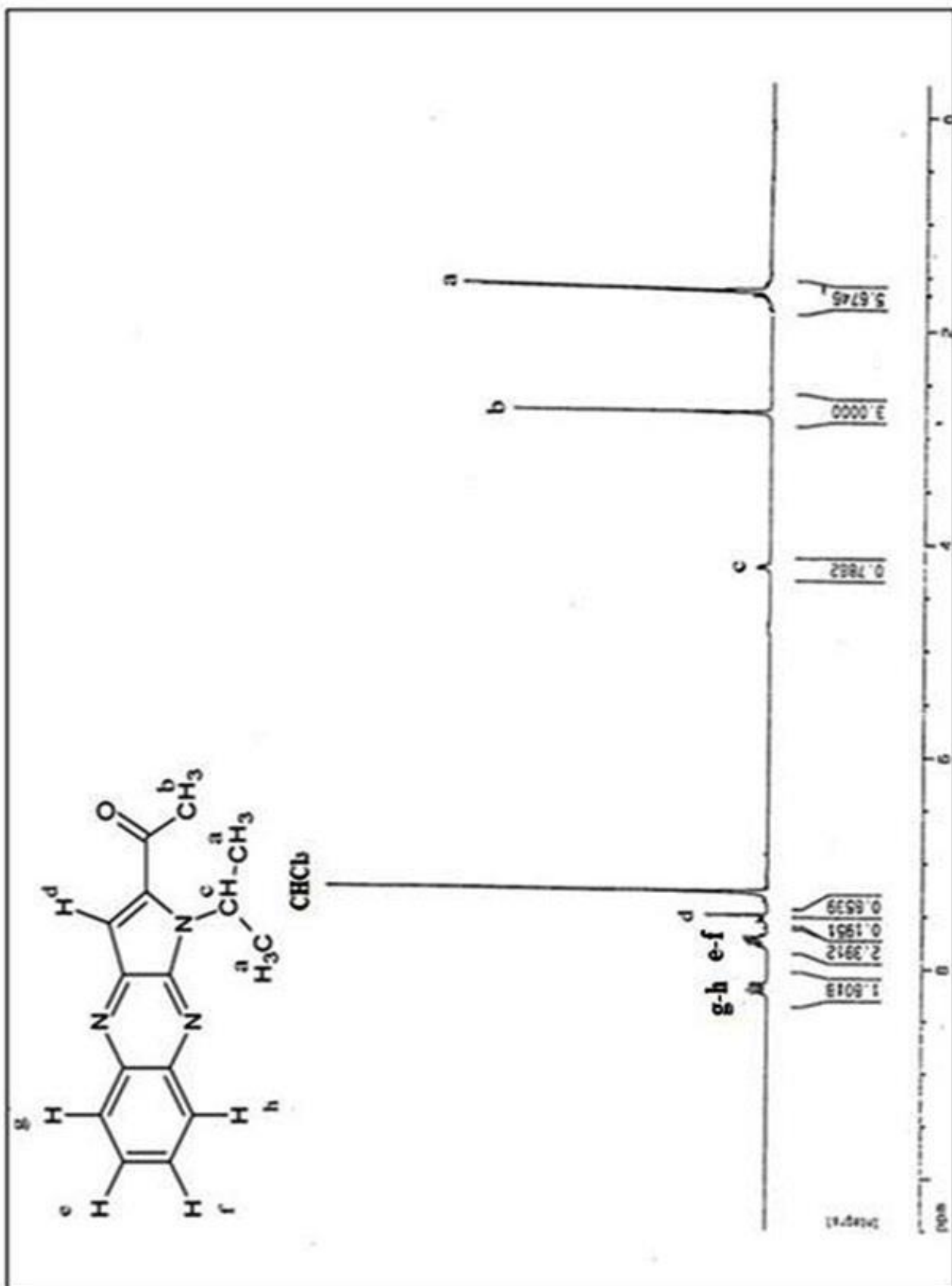




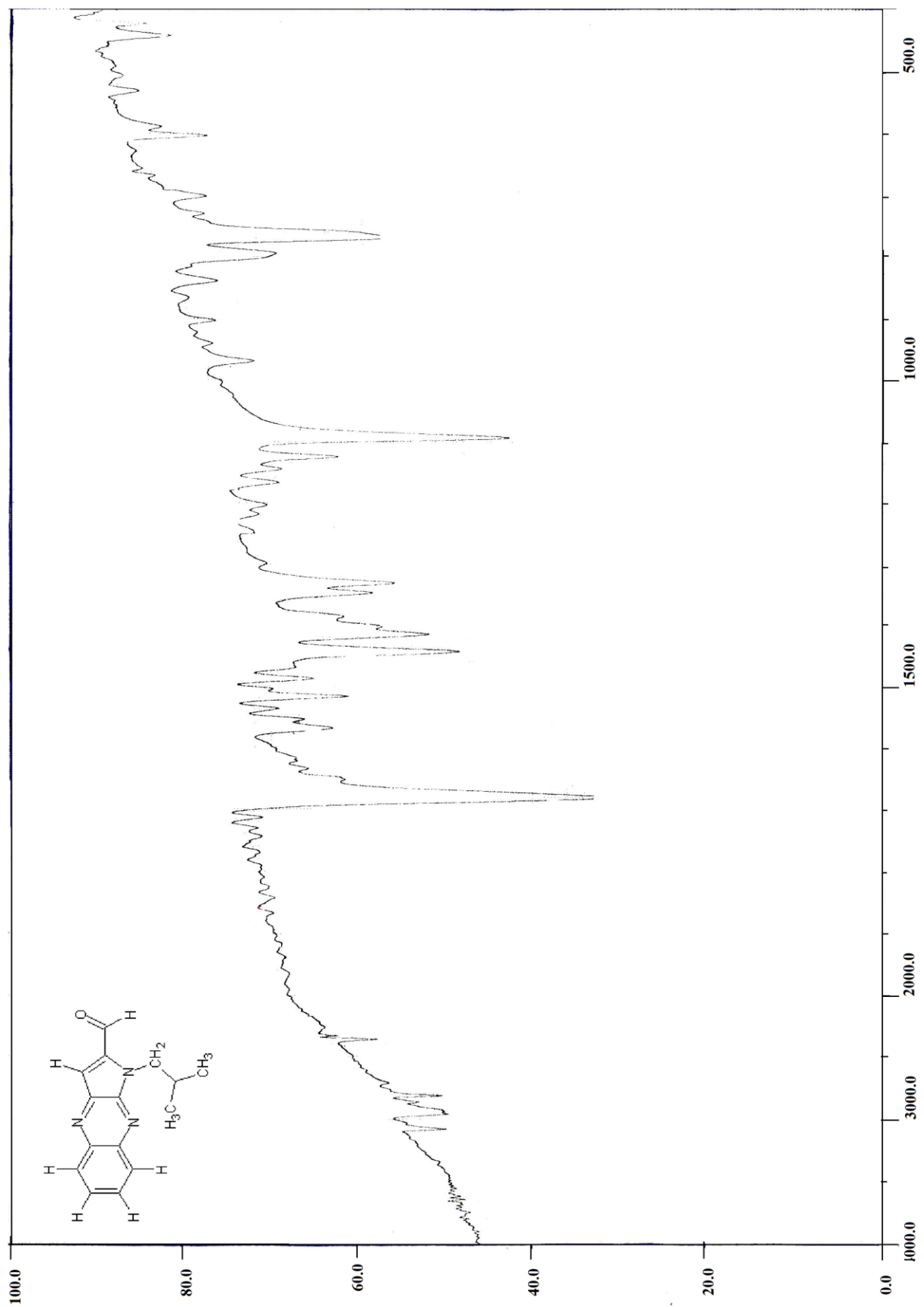
(طيف شماره ۲۴)



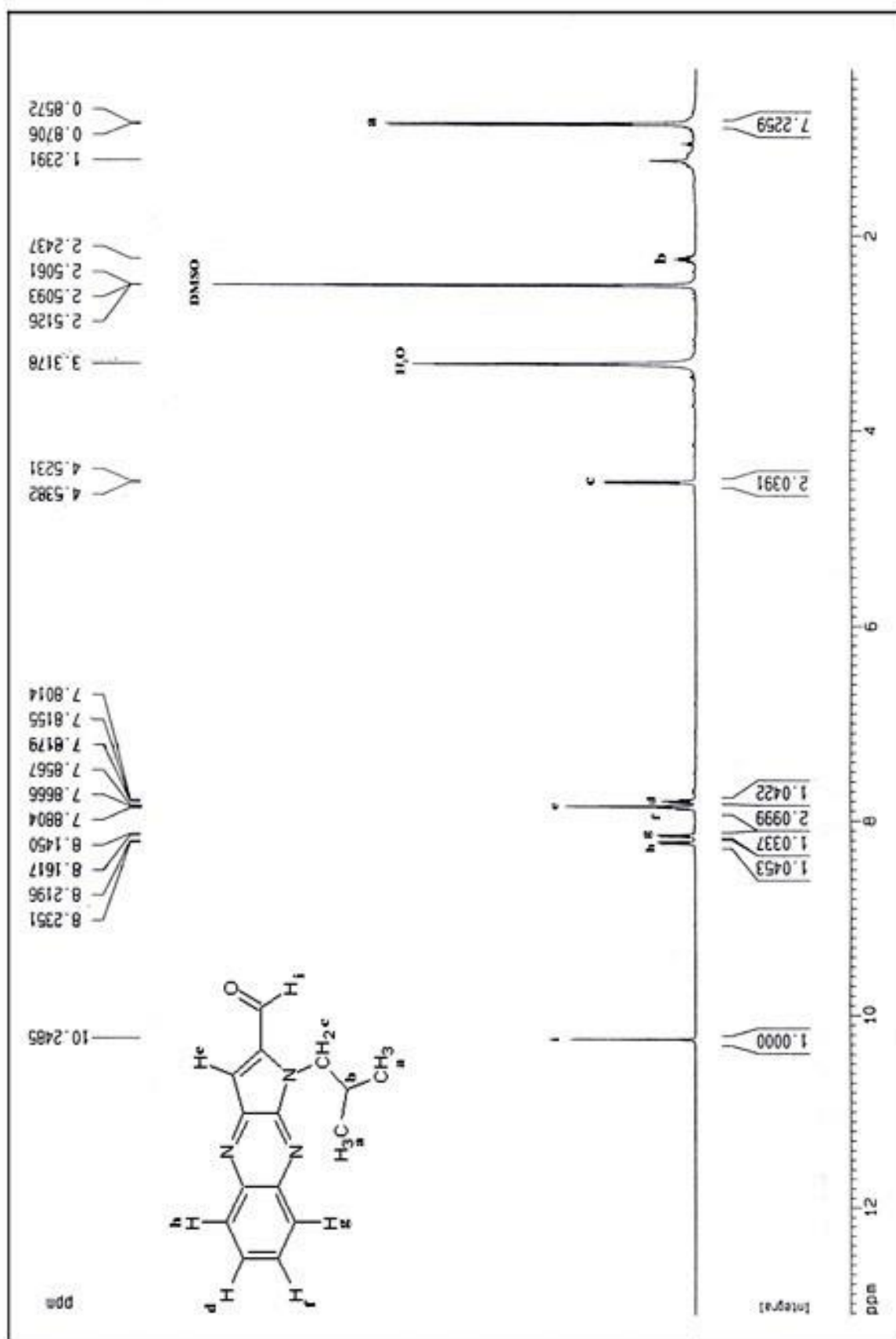
(طیف شماره ۲۵)



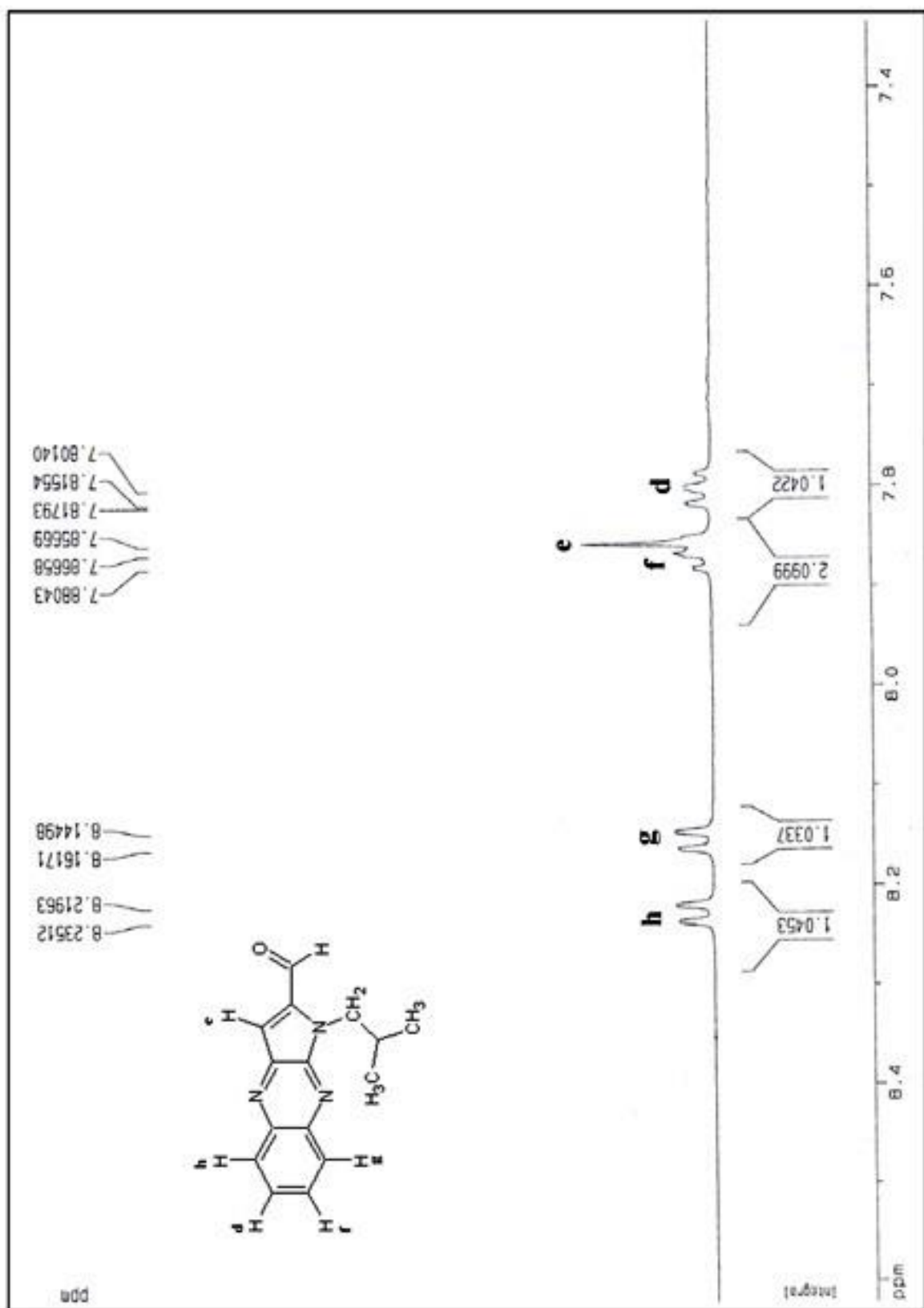
(طیف شماره ۲۵)



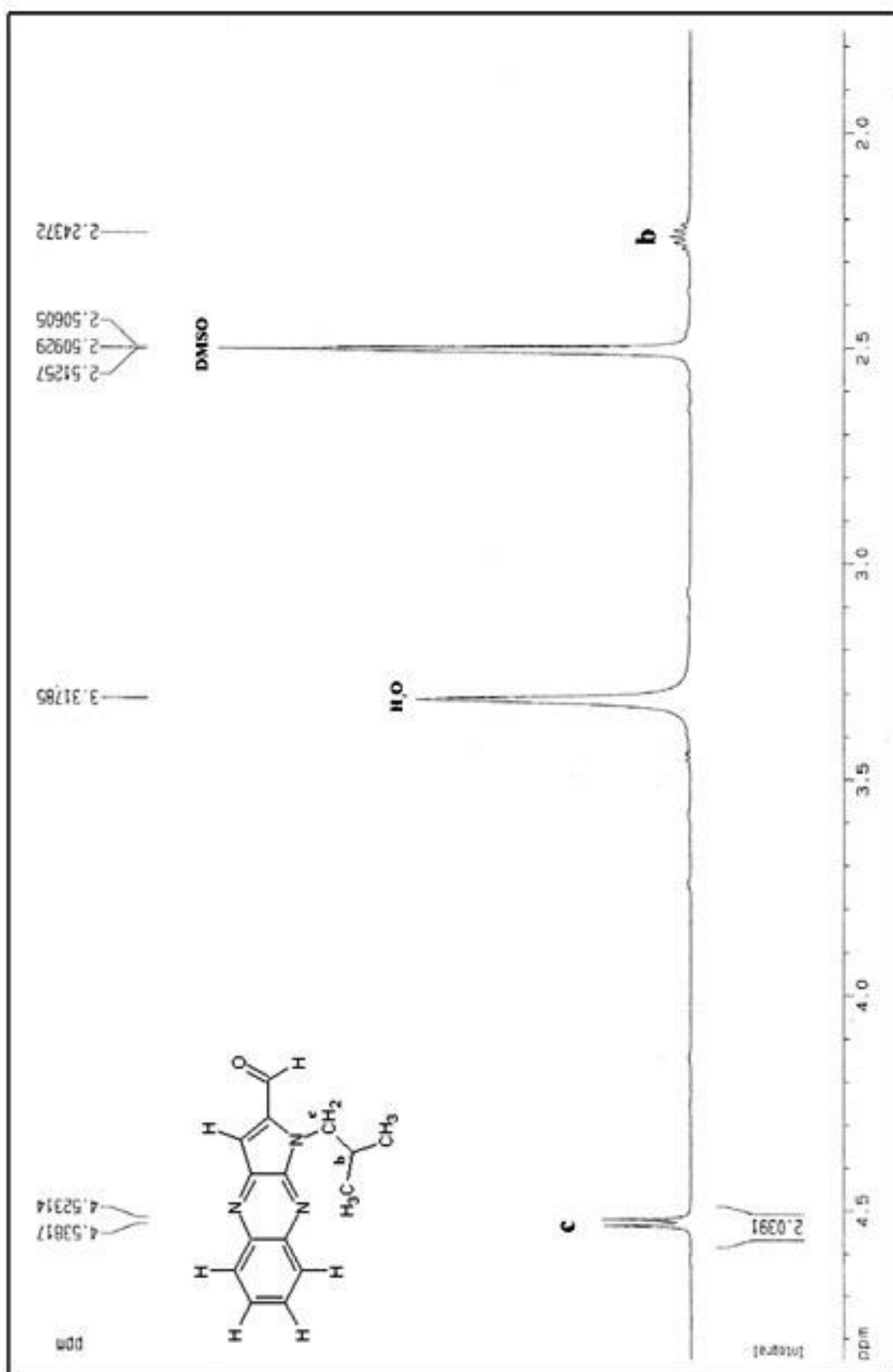
(طيف شماره ۲۶)



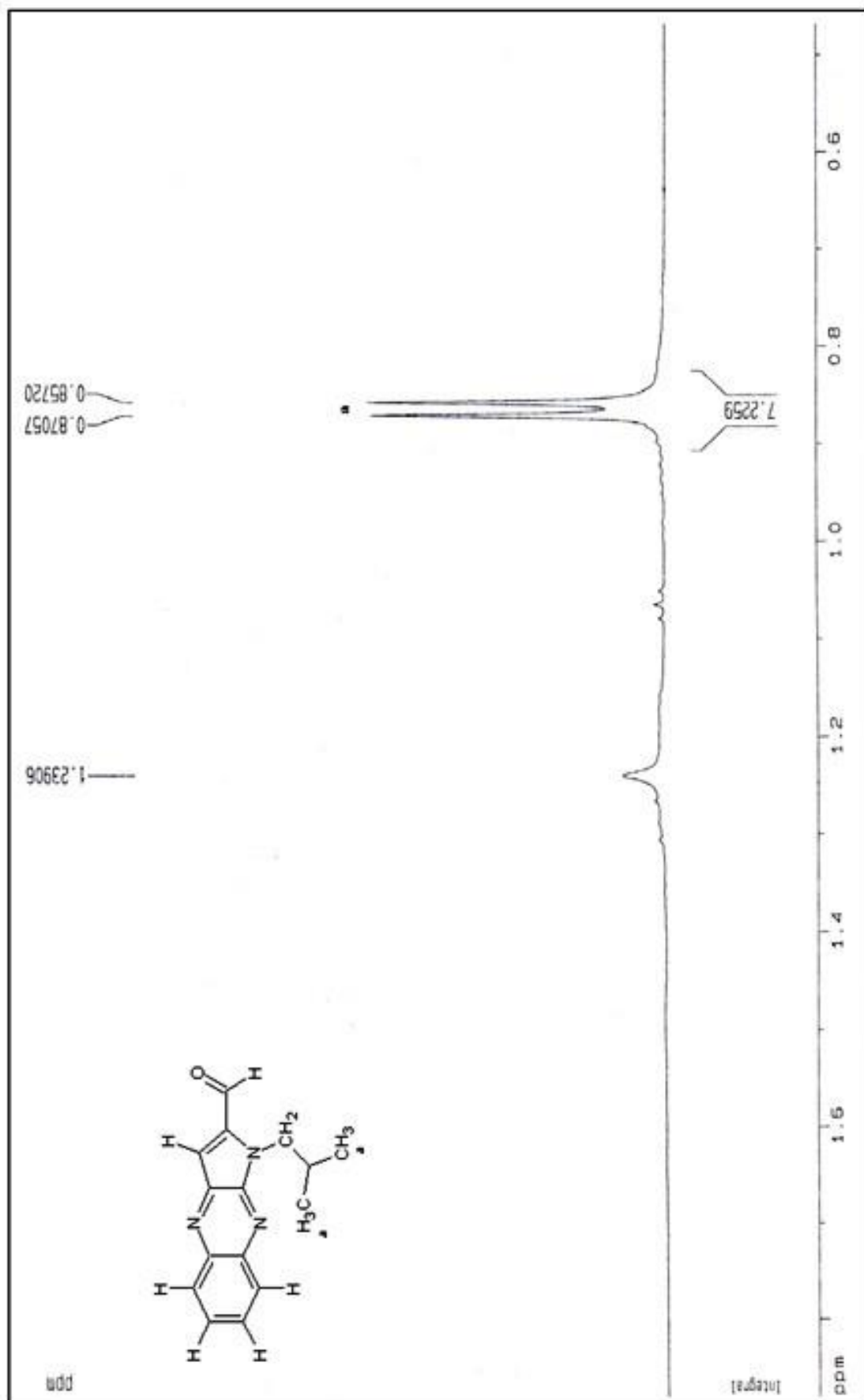
(طیف شماره ۲۷)



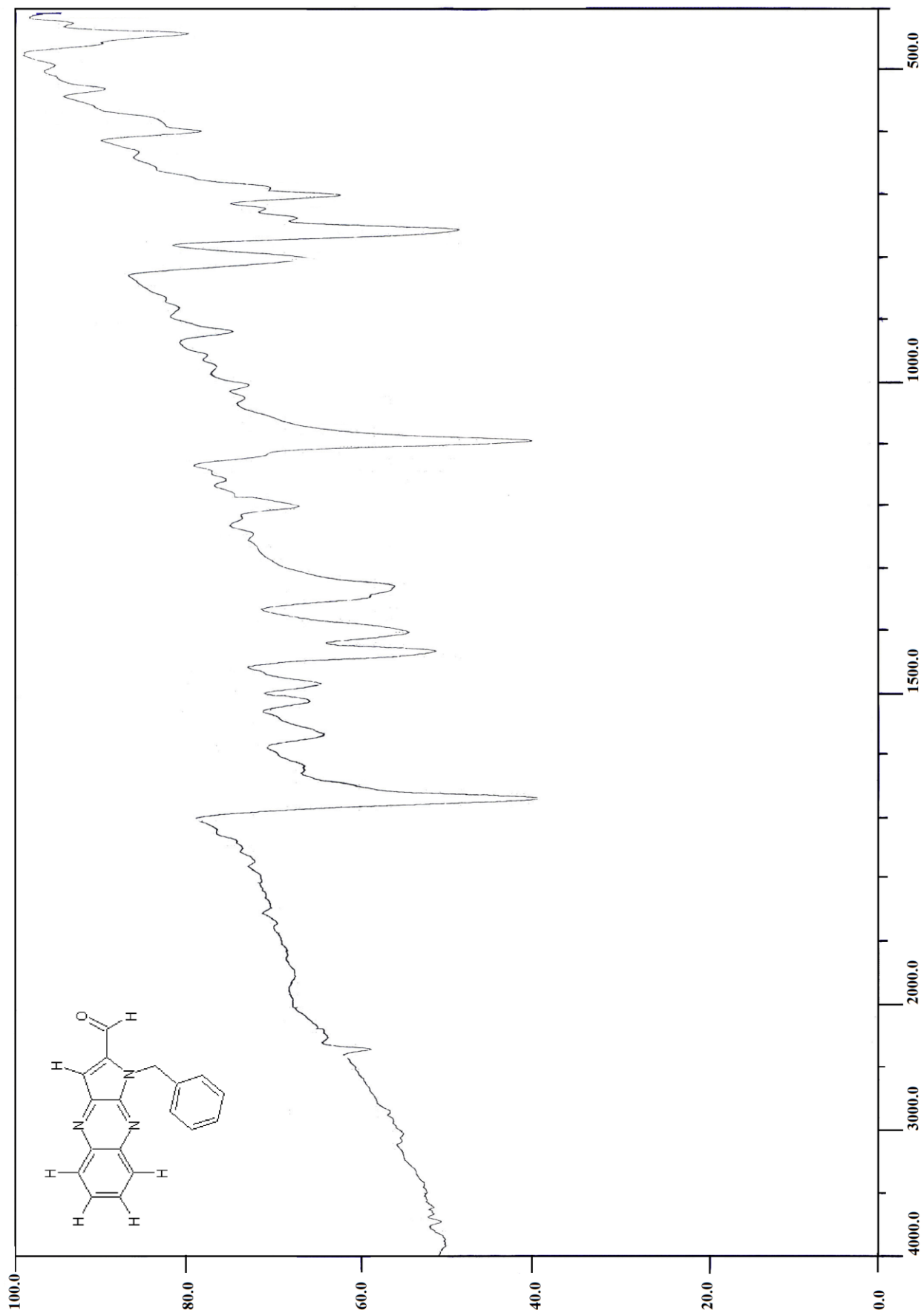
(طيف شماره ٢٧ الف)



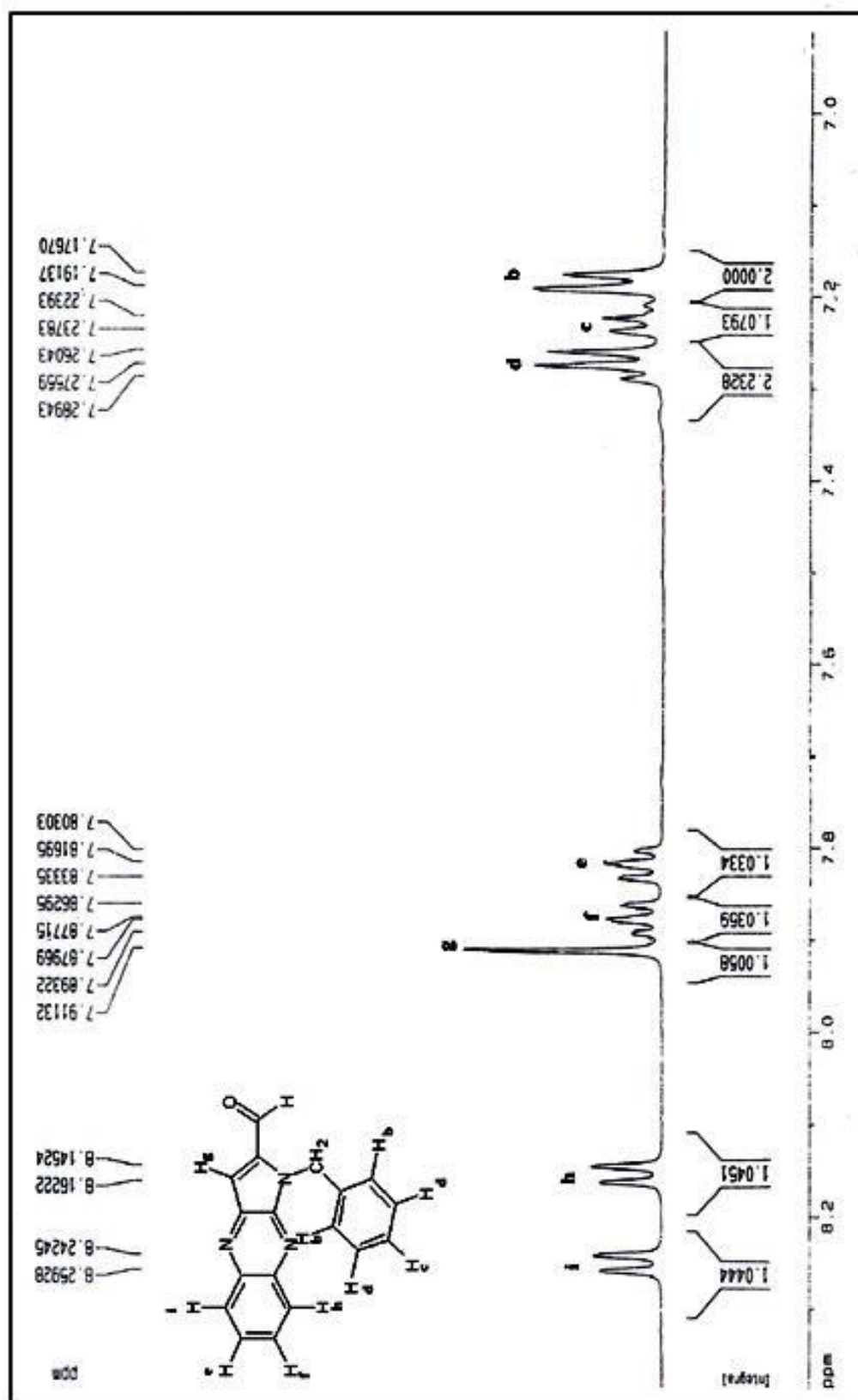
(طیف شماره ۲۷ ب)



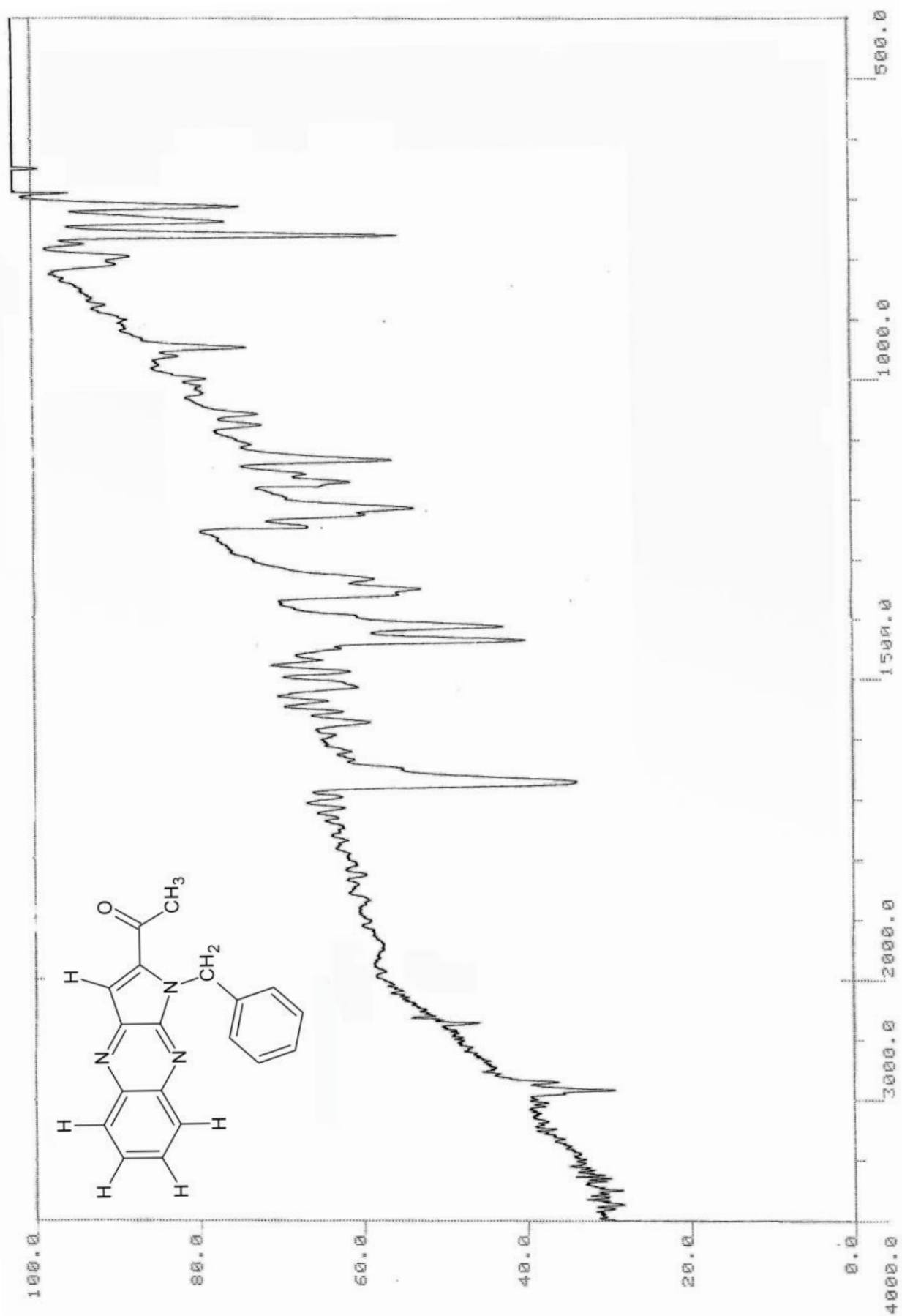
(طيف شماره ۲۷ ج)



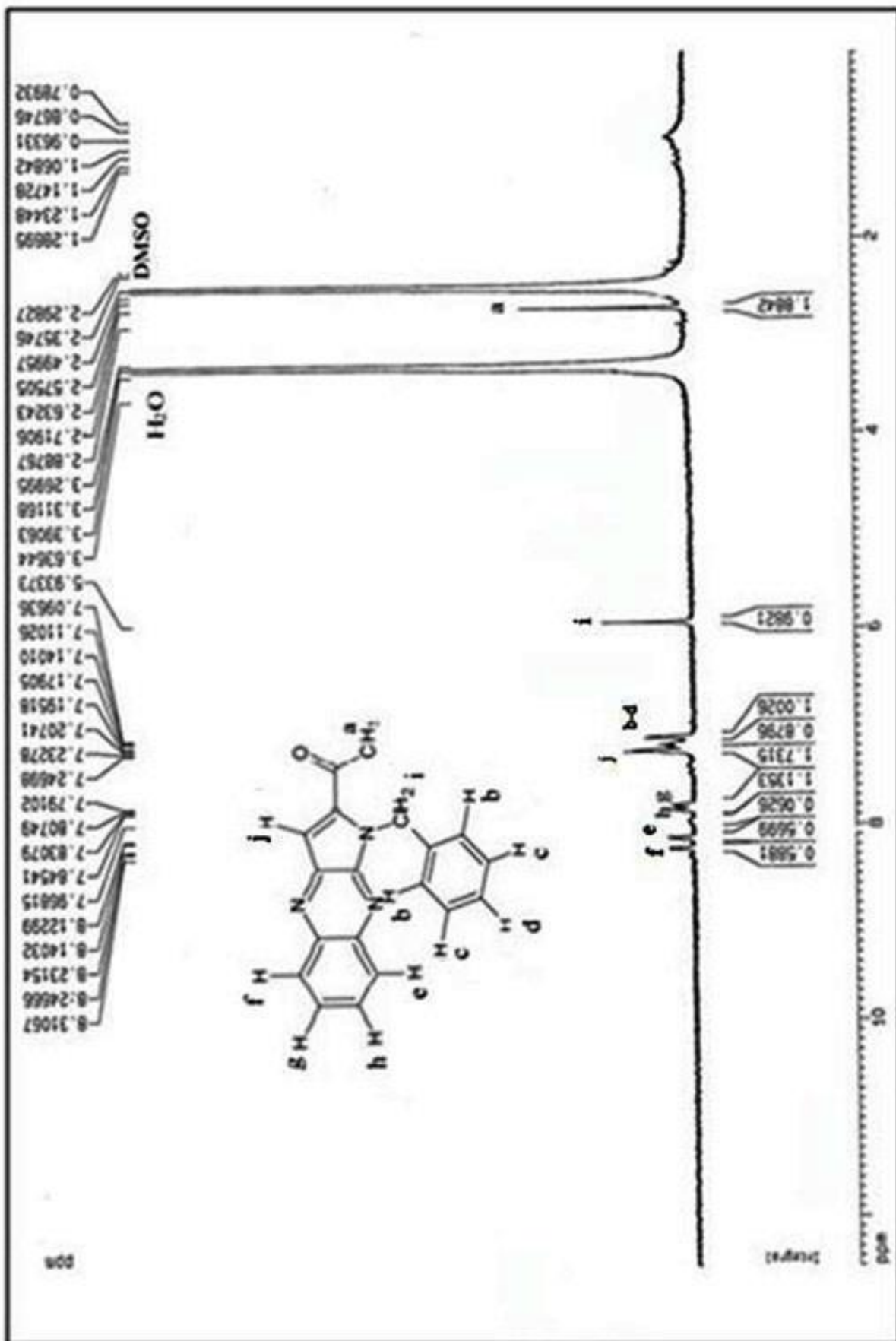
(طیف شماره ۲۸)



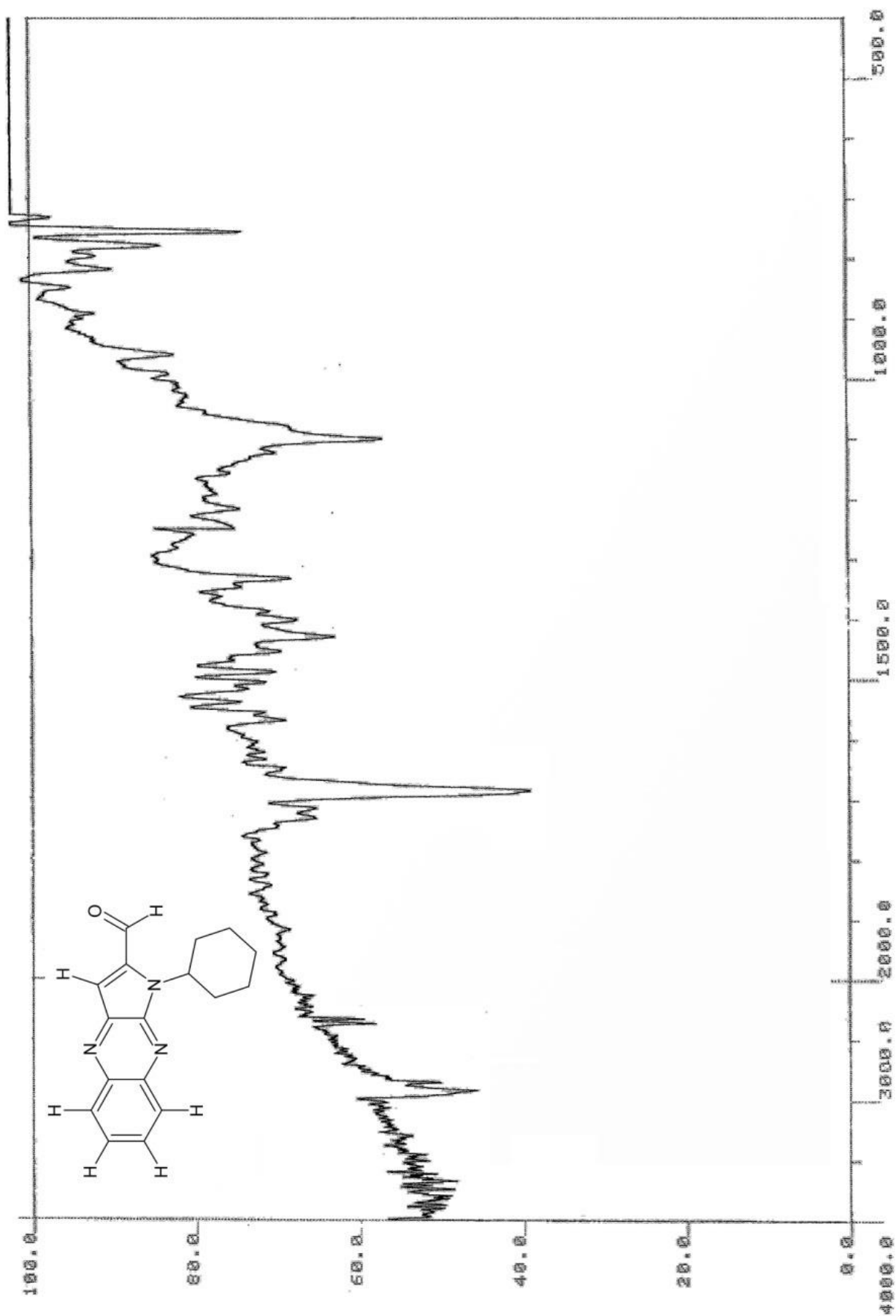
(طيف شماره الف ٢٩)



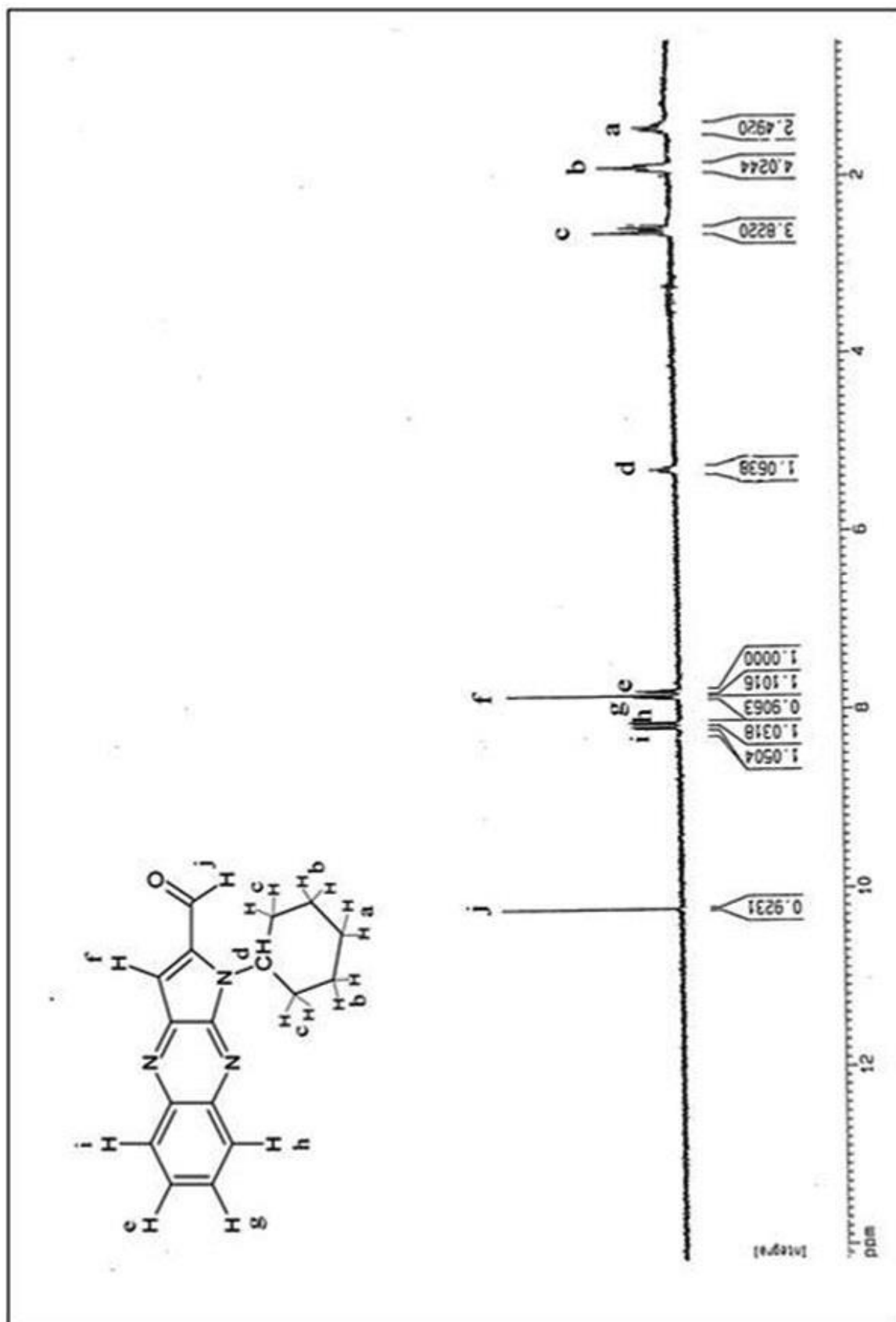
(طيف شماره ۳۰)



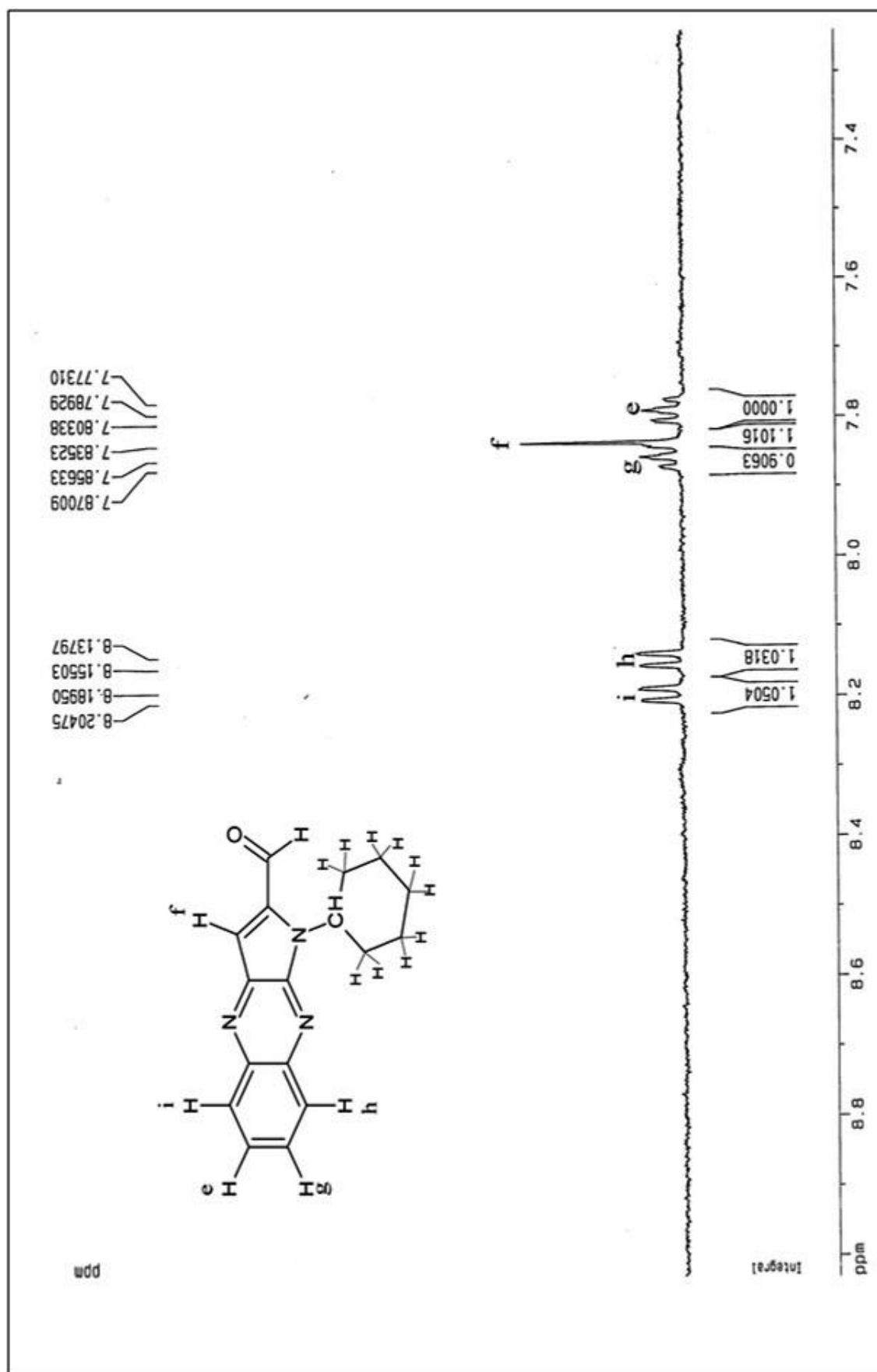
(طيف شماره ۳۱)



(طيف شماره ۳۲)



(طیف شماره ۳۳)



(طيف شماره ۳۳ الف)

Abstract

The quinoxaline nucleus is present in many pharmaceutical agents exhibiting a broad spectrum of biological activities such as antiviral, antiglucoma, and anticancer activities.

In this work efficient synthesis of 2-acetyl/ 2-formyl-*N*-substituted pyrrolo[2,3-*b*]quinoxalines (123 a-j) through palladium catalyzed heteroannulation is reported. The reaction of 2,3-dichloroquinoxaline (15) with various primary alkylamines in refluxing acetonitrile affords 2-alkylamino-3-chloroquinoxalines (121 a-g) in high yields.

When compounds (121 a-g) were treated with acetylenic alcohols (122 a-b) and morpholine in the presence of bis(triphenylphosphine)palladium chloride and cuprous iodide at 70°C, new derivatives of 2-acetyl/ 2-formyl-*N*-substituted pyrrolo[2,3-*b*]quinoxalines (123 a-j) were obtained in good to high yields. The reaction was carried out under an argon atmosphere and morpholine was used both as a solvent and a base.

In the proposed mechanism for this reaction, the Pd(0) is formed in situ from the added catalyst. The structure of products were established from spectroscopic data obtained.

In conclusion, the described method for the synthesis of 2-acetyl/2-formyl-*N*-substituted pyrrolo[2,3-*b*]quinoxalines is an easy and one-pot procedure which leads to high yields of product and can be extended to the synthesis of other heterocyclic compounds.



Shahrood University of Technology

School of Chemistry
M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of 1, 2 disubstituted pyrrolo[2,3-b]quinoxalines By Sonogashira coupling reaction

Mahrokh Rahmani Mahi Abadi

Supervisor:
Dr. A. Keivanloo

Advisor:
Dr. M. Bakherad

February 2012