

الله الرحمن الرحيم



پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالین-۲-کربالدهید
با استفاده از کاتالیزگر پالادیم-مس

امین رحیمی

اساتید راهنما:

دکتر علی کیوانلو

دکتر محمد باخرد

شهریور ۱۳۸۸

حمد و سپاس خدای را که هستیم بخشید و در تاریکی و ظلمت هدایت فرمود.

تقدیم به روح شکیبای مادرم که ناز و نیازم را پاسخگو بود و قلبم را سیراب مهربانی نمود، به پدرم که نورانیت سیمایش روشنایی بخش زندگیم است و به همه‌ی کسانی که کلامی به من آموختند.

قدردانی و سپاس

صمیمانه‌ترین مراتب تشکر و سپاس خود را تقدیم اساتید بزرگوار **جناب آقای دکتر علی کیوانلو** و **جناب آقای دکتر محمد باخرد** می‌نمایم که خالصانه‌ترین راهنمایی‌ها و کمک‌های خود را در تمام مراحل این پروژه نسبت به اینجانب دریغ نمودند. از خداوند بزرگ موفقیت و بهروزی ایشان را در تمام مراحل زندگی خواهانم.

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

در پایان از تمامی دوستان و عزیزانی که در جهت کمک به اینجانب از هیچ کوششی کوتاهی نمودند بویژه آقایان قربانیان و کلی و سرکار خانم جعفری قدردانی می‌نمایم.



دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

امین رحیمی

تحت عنوان

سنتز مشتقات پیرو لوکینوکسالین با استفاده از کاتالیز گر پالادیم مس

در تاریخ ۱۳۸۸/۶/۲۴ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد مورد ارزیابی و با درجه عالی
مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	استادیار	علی کیوانلو	استاد راهنمای اول
	استادیار	محمد باخرد	استاد راهنمای دوم
-	--	--	استاد مشاور
	استادیار	بهرام بهرامیان	نماینده شورای تحصیلات تکمیلی
	استادیار	سیدعلینقی طاهری	استاد ممتحن
	استادیار	حسین نصراصفهبانی	استاد ممتحن

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

چکیده

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ شیمی کینوکسالیین ها و پیرولوکینوکسالیین ها ۲
- ۱-۱-۱ کینوکسالیین ۲
- ۲-۱-۱ سنتز کینوکسالیین و مشتقات آن ۲
- ۳-۱-۱ واکنش های کینوکسالیین و مشتقات آن ۹
- ۴-۱-۱ پیرولو کینوکسالیین ها ۱۳
- ۲-۱ واکنش های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم ۱۸
- ۱-۲-۱ شیمی پالادیم ۱۸
- ۱-۲-۱-۱ حالت اکسایشی +۲ ۱۸
- ۲-۱-۲-۱ حالت اکسایشی صفر ۲۰
- ۲-۲-۱ هتروسیکل شدن از طریق واکنش افزایش اکسایشی کاتالیز شده با پالادیم ۲۳
- ۳-۲-۱ واکنش هک ۲۴
- ۴-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا ۲۷

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۲- بحث و بررسی نتایج ۳۴

- ۱-۲ سنتز مشتقات N-آلکیل-۳-کلرو کینوکسالیین-۲-آمین ۳۴
- ۲-۲ شواهد طیفی مشتقات N-آلکیل-۳-کلرو کینوکسالیین-۲-آمین ۳۵
- ۳-۲ سنتز مشتقات ۱-آلکیل-H-۱-پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالیین-۲-کربالدهید با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ۳۸
- ۴-۲ مکانیسم واکنش ۴۰
- ۵-۲ شواهد طیفی ۴۲
- ۶-۲ نتیجه گیری ۴۶
- ۷-۲ آینده نگری ۴۶

فصل سوم: بخش تجربی

- ۳- بخش تجربی ۴۹
- ۱-۳ دستگاه ها ۴۹
- ۲-۳ مواد اولیه ۴۹
- ۳-۳ تهیه مشتقات N-آلکیل-۳-کلرو کینوکسالیین-۲-آمین ۴۹
- ۴-۳ تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ۵۱
- ۵-۳ تهیه مشتقات ۱-آلکیل-H-۱-پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالیین-۲-کربالدهید ۵۱

مراجع

- مراجع ۵۴

۵۷.....ضمیمہ

چکیده

با توجه به خواص ببولوژیکی پیرولوکینوکسالیین ها، در این تحقیق مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲] کینوکسالیین کربالدهید با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و مس سنتز گردید.

از واکنش ۳و۲ دی کلرو کینوکسالیین (۱۵) با آلکیل آمین های نوع اول (۱۱۱a-f) مختلف در استونیتریل ترکیبات ۲- آلکیل آمینو ۳-کلرو کینوکسالیین (۱۰۹a-f) با بهره ی بالا بدست آمدند.

ترکیبات سنتز شده (۱۰۹a-f) با ۳-برمو ۱-پروپین و مورفولین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید، در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد و در اتمسفر آرگون واکنش داده، مشتقات جدیدی از ۱-آلکیل-۱-H- پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۱۰a-f) سنتز گردید.

در مکانیسم پیشنهاد شده Pd(0) که از کاهش Pd(II) در مخلوط واکنش بوجود می آید واکنش را کاتالیز می کند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی های این روش شرایط ملایم، تک ظرفی بودن و بهره ی بالای مشتقات سنتز شده می باشد.

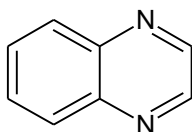
فصل اول

مقدمه

۱-۱ شیمی کینوکسالیین‌ها و پیرولوکینوکسالیین‌ها

۱-۱-۱ کینوکسالیین

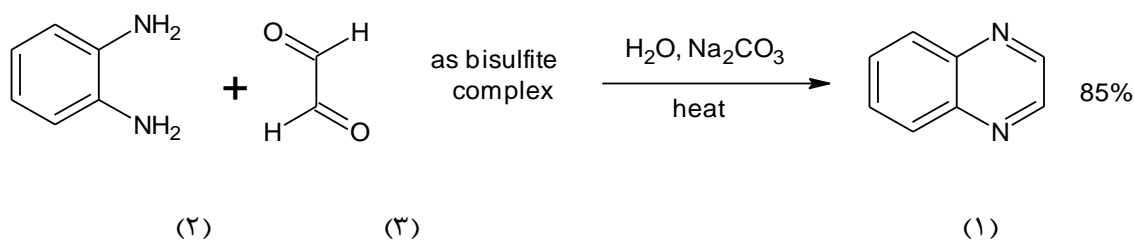
کینوکسالیین (۱) یک ترکیب هتروسیکل دو حلقه‌ای جوش خورده از خانواده دی‌آزین‌ها است. این ترکیب و مشتقاتش خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی دارند.



(۱)

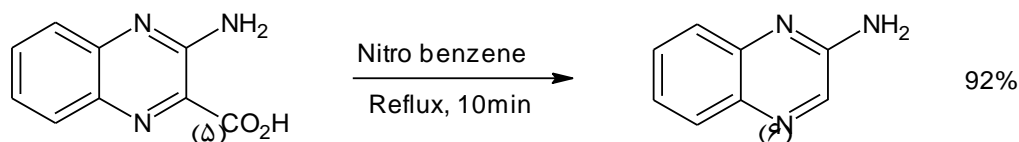
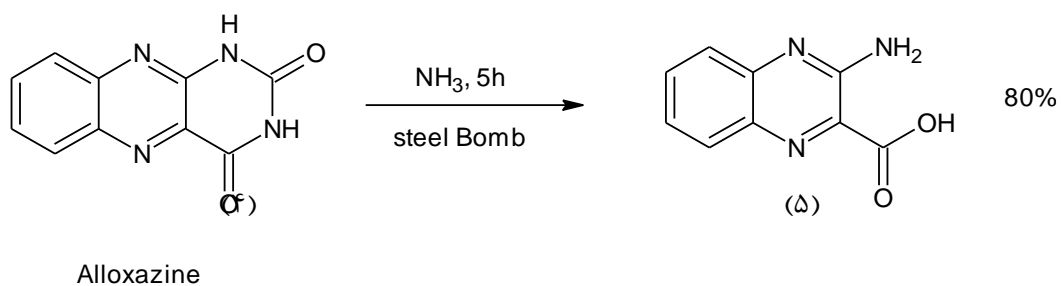
۲-۱-۱ سنتز کینوکسالیین و مشتقات آن

کینوکسالیین اولین بار توسط آر.جی. جونز و همکارانش در سال ۱۹۶۳ از واکنش بین اورتوفنیلین دی‌آمین (۲) و گلی‌اکسال بیس (سدیم هیدروژن سولفیت) (۳) در محیط آبی تهیه شده است [۱].

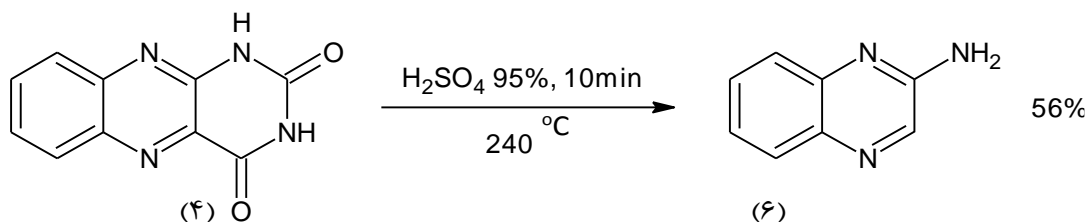


مشتقات کینوکسالیین نیز عمدتاً از واکنش بین اورتوفنیلین دی‌آمین‌ها و یک ترکیب دو عاملی آلفا دی‌کربونیل تهیه شده‌اند. البته مدارک بسیار محدودی از سنتز این دسته ترکیبات از طریق فروپاشی حلقه‌های هتروسیکلی بزرگتر وجود دارد. در این فصل به بررسی مشتقات کینوکسالیین و پیرولوکینوکسالیین، کاربردها و روش‌های سنتزی آنها پرداخته می‌شود.

در سال ۱۹۴۴ جان ویجلارد^۲ و همکارانش به منظور تهیه سولفونامیدهای هتروسیکلی با خاصیت ضدسرطانی، آلوکسازین^۳ (۴) را در شرایط نسبتاً سختی هیدرولیز کرده و از آن، ۳-آمینوکیانوکیوسالین -۲- کربوکسیلیک اسید (۵) تهیه کرده اند [۲]. آنها موفق شدند این ترکیب را در شرایط رفلاکس در نیتروبنزن به مدت ۱۰ دقیقه کربوکسیلزدایی کرده و ۲-آمینوکیانوکیوسالین (۶) تهیه کنند که این ترکیب ماده اولیه بسیار مناسبی برای تهیه طیف وسیعی از سولفونامیدهای ضدسرطانی و ضد میکروبی بود.



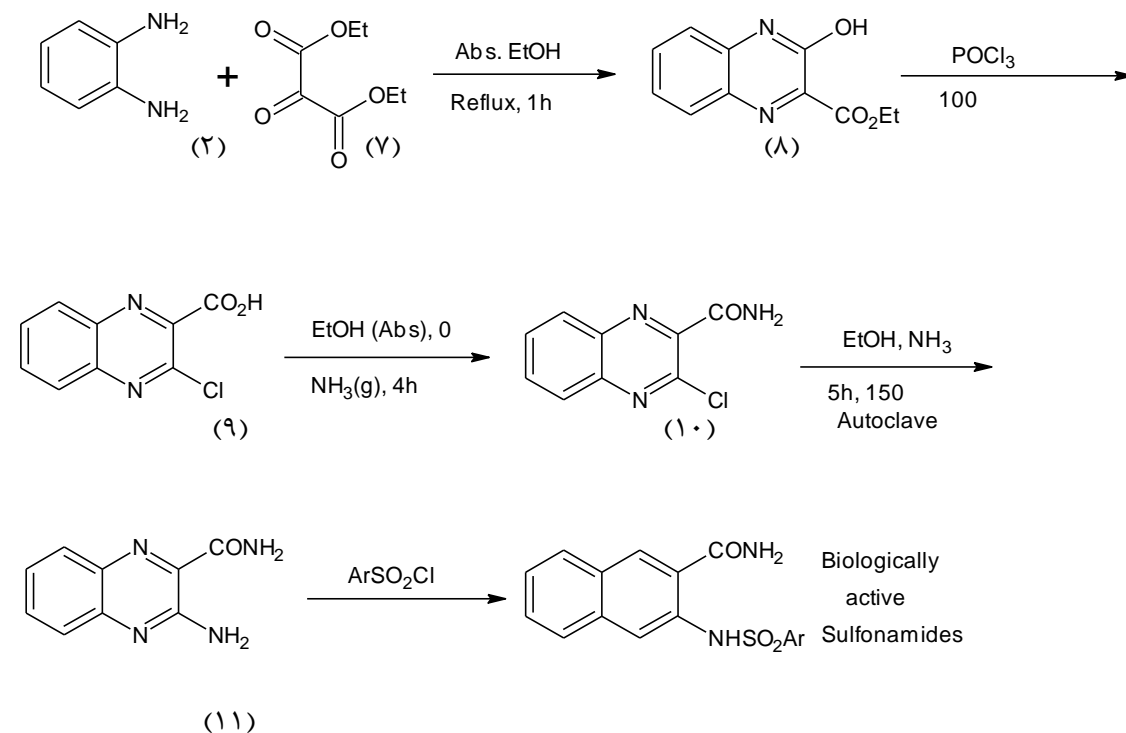
البته آنها همچنین موفق شدند این ترکیب را از تجزیه آلوکسازین در اسید سولفوریک ۹۵ درصد و دمای ۲۴۰ تا ۲۴۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه تهیه کنند که این روش به دلیل عدم نیاز به سیستم تحت فشار نسبت به روش اول بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۲].



^۲. John Wejilard

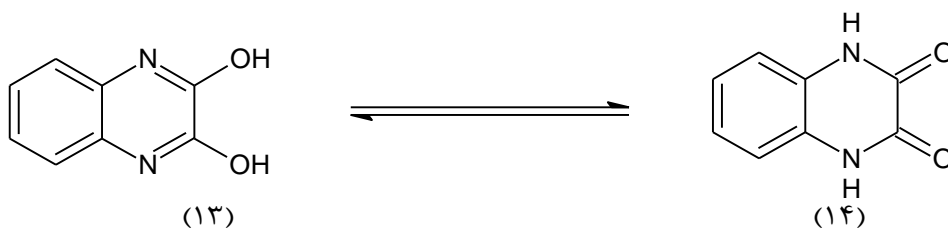
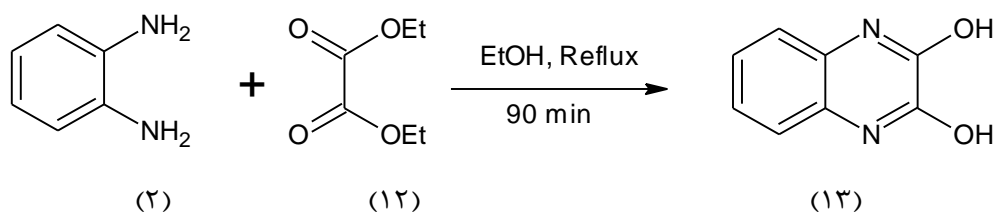
^۳. Alloxazine

در سال ۱۹۴۵ تعدادی از مشتقات کینوکسالیین که شامل یک استخلاف کربوکسیل در موقعیت شماره ۲ و یک استخلاف دیگر در موقعیت شماره ۳ بود سنتز شده است [۳]. این فرآیند از واکنش اورتوفنیلین دی‌آمین (۲) با دی‌اتیل کتومالونات (۷) شروع شد (طرح ۱-۱).

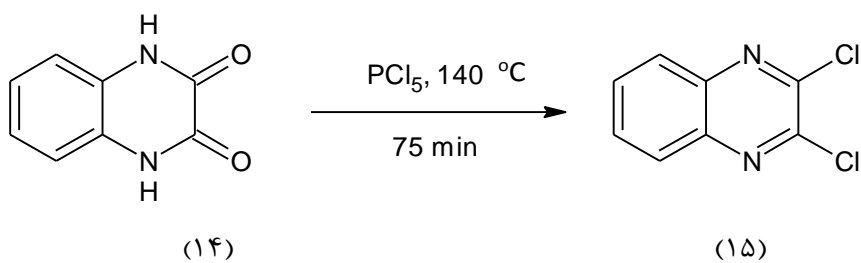


(طرح ۱-۱)

در سال ۱۹۴۶ تعدادی از مشتقات کینوکسالیین توسط جی. آر. استونس^۴ تهیه شده است که بعدها در بسیاری از کارهای سنتزی مورد استفاده قرار گرفت [۴]. آنها ابتدا اورتوفنیلین دی‌آمین (۲) را با دی‌اتیل اکسالات (۱۲) در اتانول به مدت ۹۰ دقیقه رفلکس کرده و از آن دی‌هیدروکسی کینوکسالیین (۱۳) را تهیه کردند که بعدها با بکارگیری تکنیک‌های مختلف مانند طیف سنجی مادون قرمز مشخص شد که ترکیب اساساً به فرم دی‌کتو (۱۴) می‌باشد نه دی‌انول (۱۳).

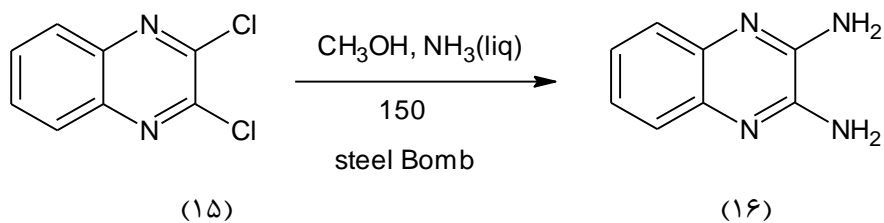


سپس این ترکیب را با PCl_5 در دمای 140°C درجه سانتیگراد و به مدت ۷۵ دقیقه رفلکس کرده و ۲ و ۳-دی کلروکینوکسالین (۱۴) تهیه کردند. (بکارگیری شرایط رفلکس باعث برگرداندن POCl_3 ایجاد شده به محیط واکنش می شود).

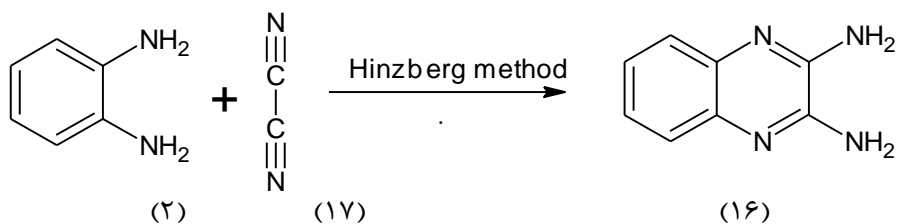


آنها ۲ و ۳-دی کلروکینوکسالین (۱۵) را به همراه آمونیاک مایع در متانول و در بمب فولادی^۵ به مدت ۱۲ ساعت در دمای 150°C درجه سانتیگراد حرارت داده و ۲ و ۳-دی آمینوکینوکسالین (۱۶) را به دست آوردند.

^۵. Steel Bomb

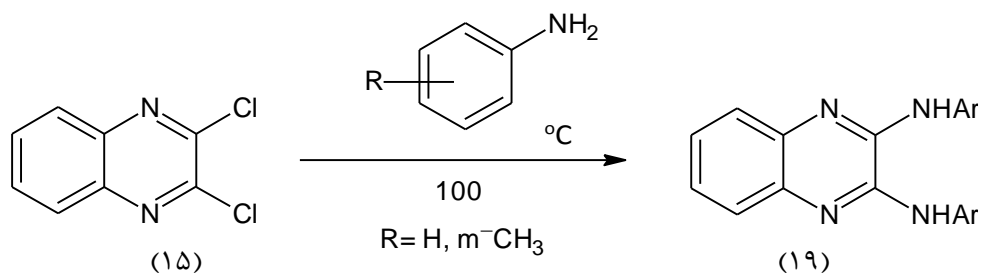
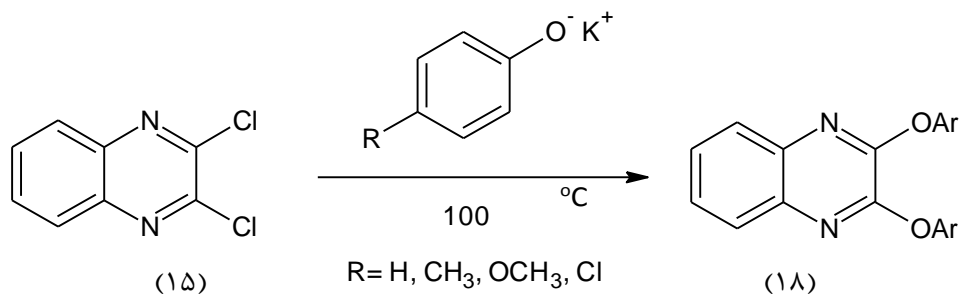


همچنین آنها این ترکیب را از واکنش اورتوفنیلین دی‌آمین (۲) با سیانوژن (۱۷) به روش هینزبرگ^۱ تهیه کردند.
اند.



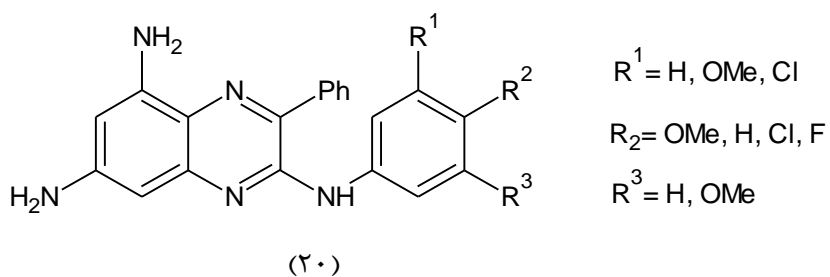
در سال ۱۹۴۷ طی یک فرآیند ۲ و ۳-دی‌کلروکینوکسالیین (۱۵) را با تعدادی از فنول‌ها و آمین‌های آروماتیک وارد واکنش کردند [۵] (طرح ۱-۲).

¹. Hinzberg method

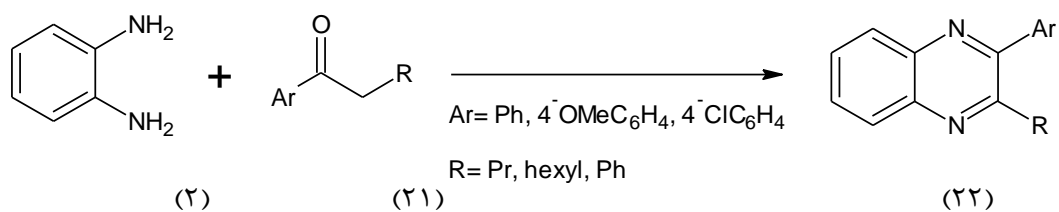


(طرح ۲-۱)

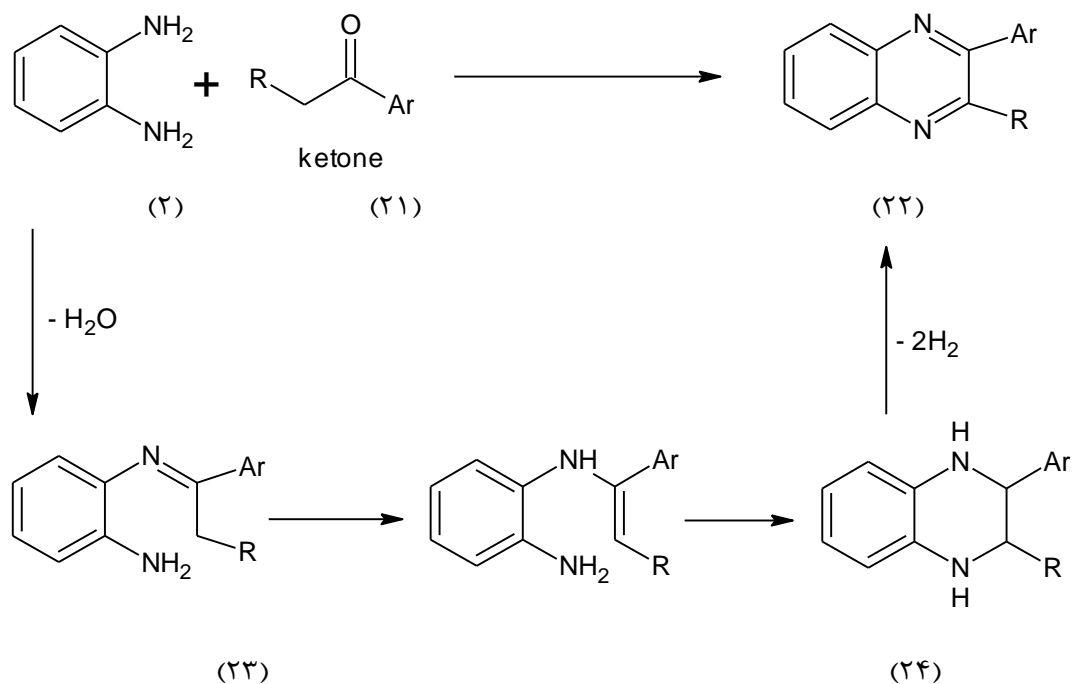
در سال ۲۰۰۷ مشتقات جدیدی از کینوکسالیین شناخته شده و خاصیت ضدسرطانی آنها مورد بررسی قرار گرفته است، این مشتقات ساختار زیر را دارند [۶].



در یک پروژه ی دیگر مشتقات جدیدی از کینوکسالیین از واکنش بین اورتوفنیلین دی آمین (۲) باکتون های مختلف (۲۱) سنتز شده اند [۷].

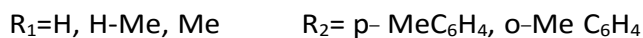
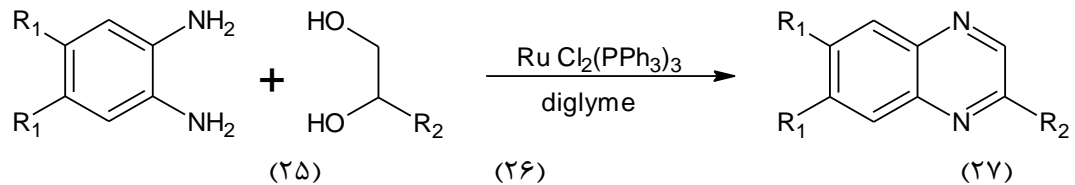


طرح ۳-۱ مکانیسم این واکنش را نشان می‌دهد.



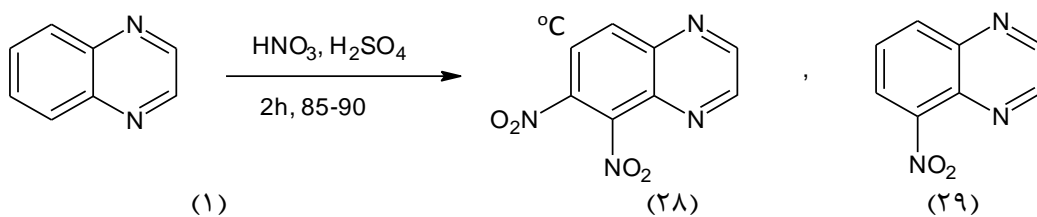
(طرح ۳-۱)

در یک مثال جالب در سال ۲۰۰۶ دسته‌ای از مشتقات کینوکسالیین از طریق واکنش بین مشتقاتی از اورتوفنیلین دی‌آمین (۲۵) و دی‌آل‌های مجاور (۲۶) در حضور کاتالیزگر روتنیوم، $\text{RuCl}_2(\text{pph}_3)_3$ و پتاسیم هیدروکسید در دی‌گلیم سنتز شده است [۸].

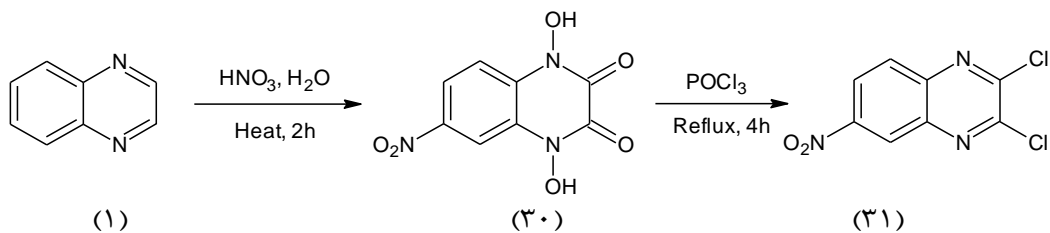


۳-۱-۱ واکنش‌های کینوکسالیین و مشتقات آن

در سال ۱۹۵۷ دوار^۷ و همکارانش کینوکسالیین (۱) را در محیط اسید سولفوریک توسط اسیدنیتریک، نیترو کرده اند. در این مورد کینوکسالیین نیز مانند سایر دی‌آزین‌ها در واکنش نیتراسیون در شرایط سخت تجزیه شد و بهره واکنش نسبتاً پایین بود [۹].



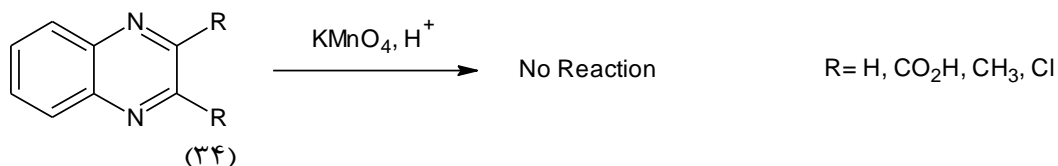
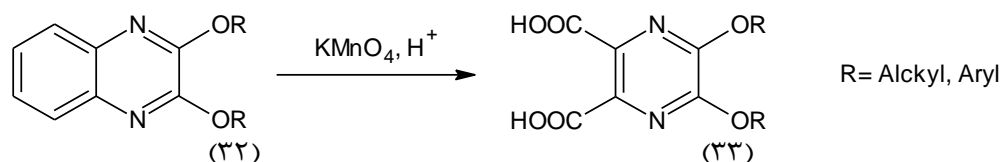
موتوجی آسائی^۸ و همکارانش با اکسایش کینوکسالیین (۱) در محیط اسیدنیتریک جوشان، مشتقات جالبی را از آن تهیه کرده اند [۱۰].



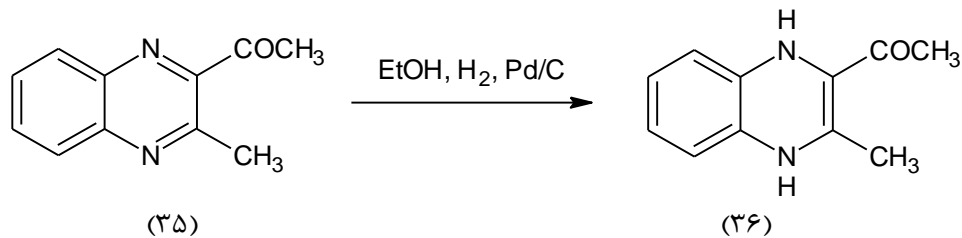
^۷ J. S. Dewar

^۸ Motoji Asai

بررسی مشتقات مختلف کینوکسالیین که در موقعیت‌های ۲ و ۳ استخلاف شده‌اند، نشان می‌دهد چنانچه در این دو موقعیت گروه‌های الکترون‌دهنده قوی مانند آلکوکسی یا آریلوکسی وجود داشته باشد، ترکیب به وسیله پتاسیم پرمنگنات اکسایش می‌یابد و در غیر این صورت پایدار است [۱۱].

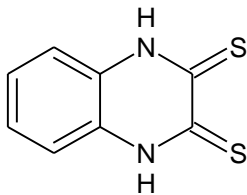


بارلتروپ^۹ و همکارانش با بکارگیری کاتالیزگر پالادیم روی بستر کربن توانستند کینوکسالیین را کاهش دهند [۱۲].

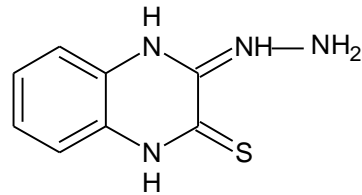


کازائو آسونو^{۱۰} و همکارانش خواص بیولوژیکی ۲ و ۳-کینوکسالیین دی‌تیون (۳۷) و ۲-هیدرازون کینوکسالیین-۳-تیون (۳۸) را روی طیف وسیعی از باکتریها آزمایش کرده و خلصت ضد میکروبی آنها را به اثبات رسانده اند [۱۳].

^۹. J. A. Barltrop

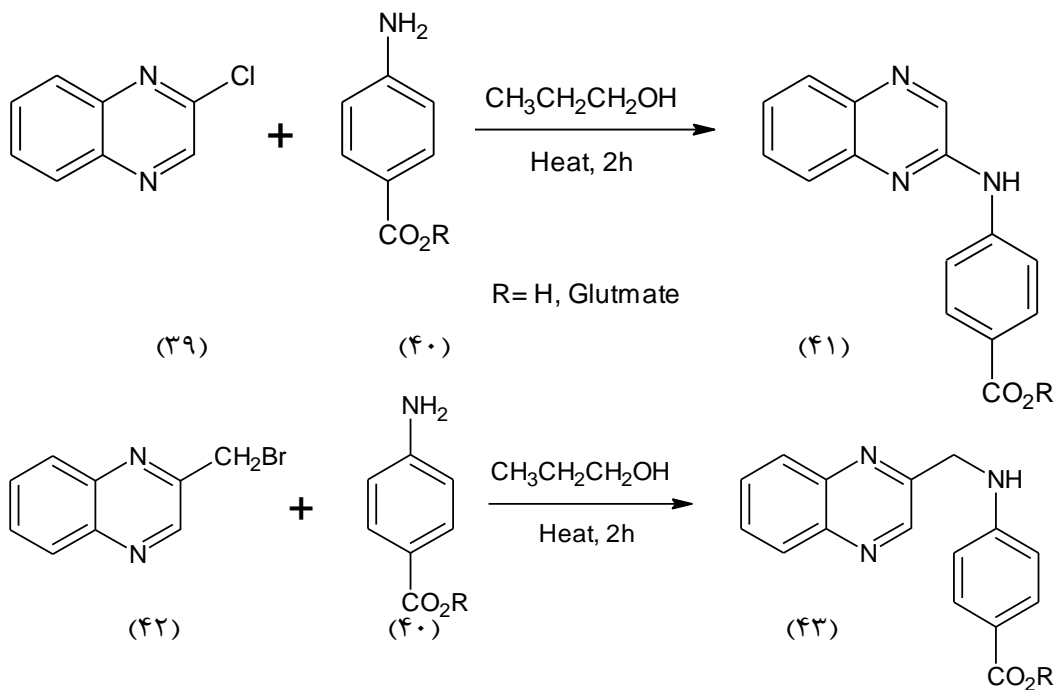


(۳۷)



(۳۸)

آرام. آکلسون^{۱۱} تعدادی از آمین‌های آروماتیک را در موقعیت شماره ۲ کینوکسالیین جایگزین کرده و اثر ضد بازدارندگی آن را روی لاکتوباسیلوس کاسی^{۱۲} که نقش مهمی در بیماری‌های عفونی منجر به دهیدراتاسیون^{۱۳} شدید (اسهال) دارد به اثبات رساند [۱۴].



^{۱۰}. Kazuo Asono

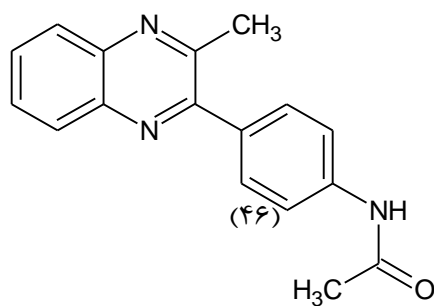
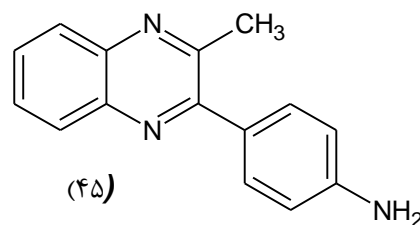
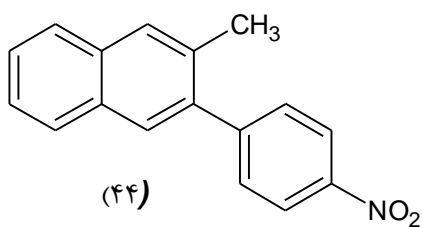
^{۱۱}. R. M. Acleson

^{۱۲}. Lactobacillus Casei

^{۱۳}. dehydration

در یک تحقیق روی کینوکسالیین، مارگارت کلی^{۱۴} و همکارانش ارتباط ساختار کینوکسالیین را با خاصیت ضدتوموری آن بررسی کرده و به ضد سرطان بودن این ترکیب پی برده اند [۱۵]. در آزمایشی دیگر رایموند کاویر^{۱۵} با بکارگیری کینوکسالیین و ۲-هیدروکسی کینوکسالیین روی سیفاسیا آولاتا^{۱۶} خواص بیولوژیک جالبی را از آن کشف کرده اند [۱۶].

همزمان با این تحقیقات و.هک^{۱۷} و همکارانش با انجام آزمایشاتی، سودمندی تعدادی از مشتقات کینوکسالیین را در بهبود بیماری‌های روانی به اثبات رسانده اند [۱۷].



در یک آزمایش دیگر ادوارد سی. مک مانوس^{۱۸} و همکارانش توانستند اثرات ضد میکروبی کینوکسالیین سولفونامید شماره (۴۷) را روی طیف وسیعی از باکتریهای دسته کوکوس به اثبات برسانند [۱۸].

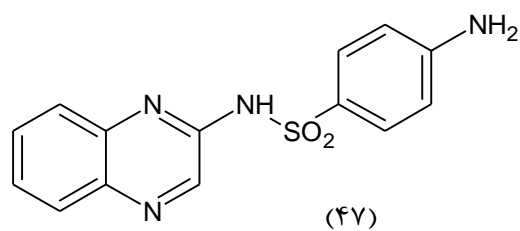
^{۱۴}. Margaret Kelly

^{۱۵}. Raymond Cavier

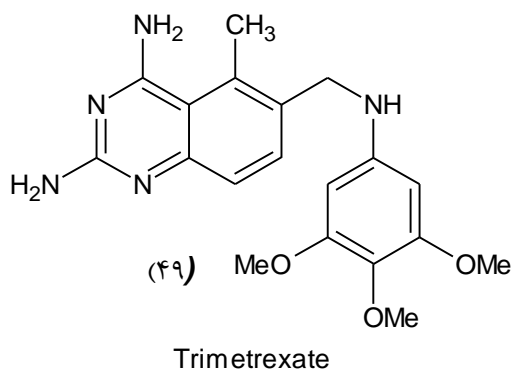
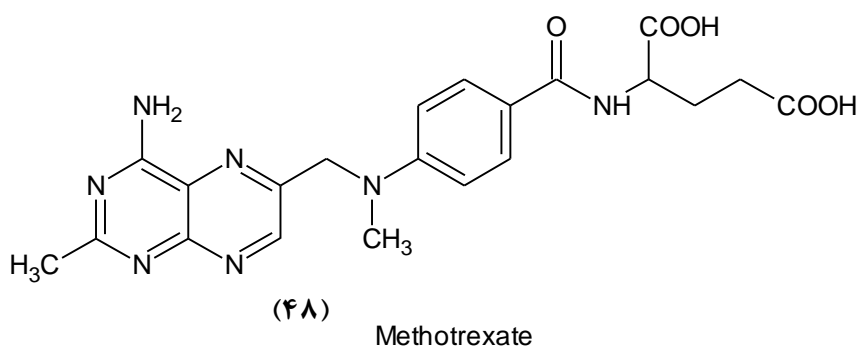
^{۱۶}. Syphacia Ovelata

^{۱۷}. V. Heck

^{۱۸}. Edvard C. McManus



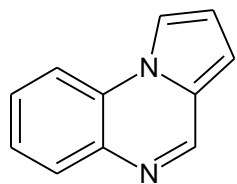
در سال ۲۰۰۸ طی یک سری تحقیقات، چندین مشتق از دی‌آمینوکینوکسالیین سنتز شده و فعالیت ضدتوموری آن در برابر طیف وسیعی از سرطان‌ها به اثبات رسیده است [۱۹].



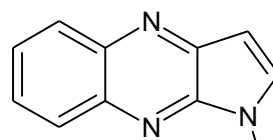
۴-۱-۱ پیرولوکینوکسالیین‌ها

پیرولوکینوکسالیین‌ها از مشتقات سه حلقه‌ای کینوکسالیین‌ها می‌باشند که خواص بیولوژیکی و دارویی فراوانی دارند. دو دسته مهم از آنها شامل پیرولو [۱ و ۲-a] کینوکسالیین (۵۰) و پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین (۵۱) می‌باشد.

پیرولوکینوکسالیین‌ها بخاطر خواص دارویی و بیولوژیکی فراوان در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته و کارهای زیادی بر روی سنتز و خواص دارویی آنها انجام شده است.

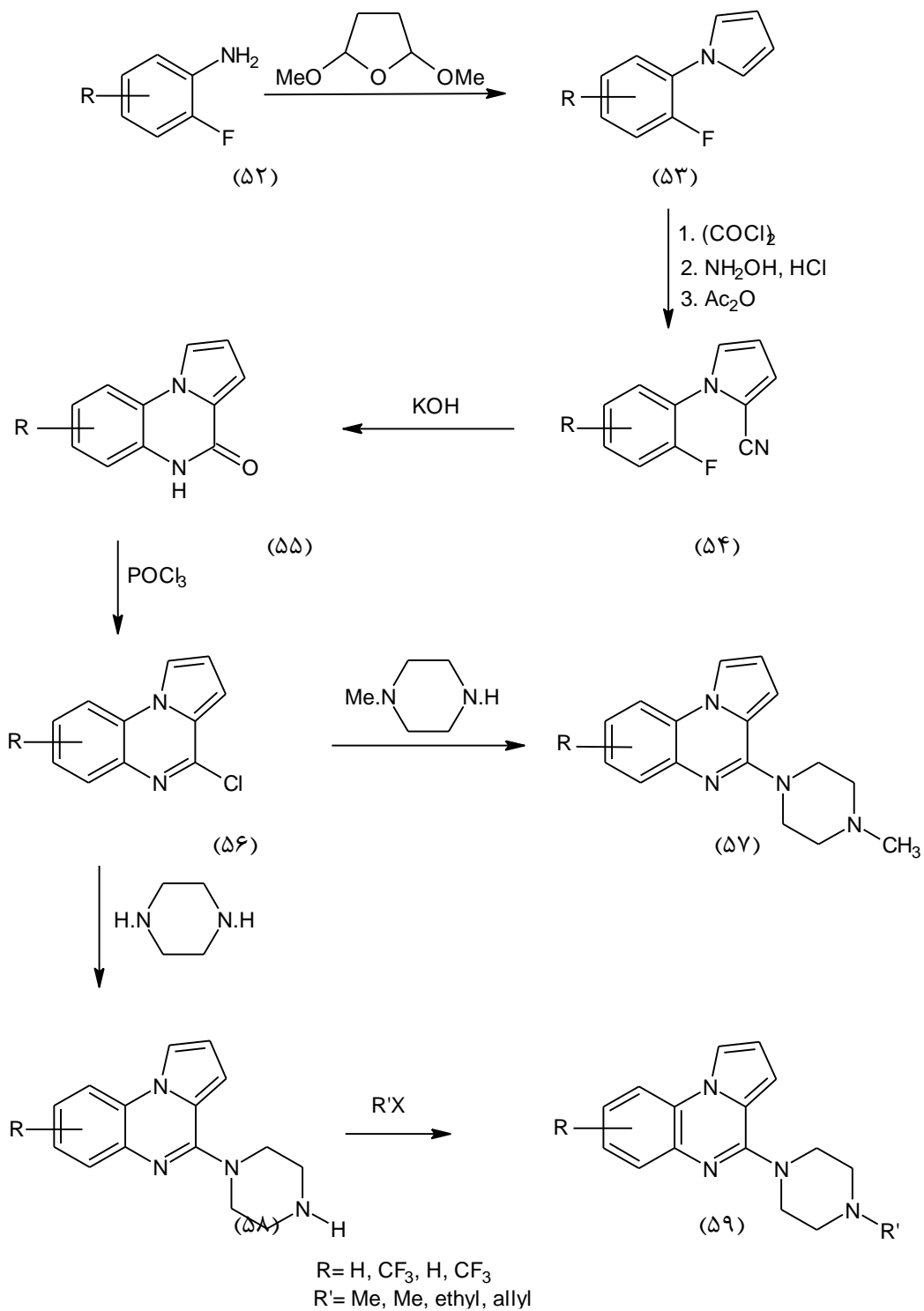


(۵۰)



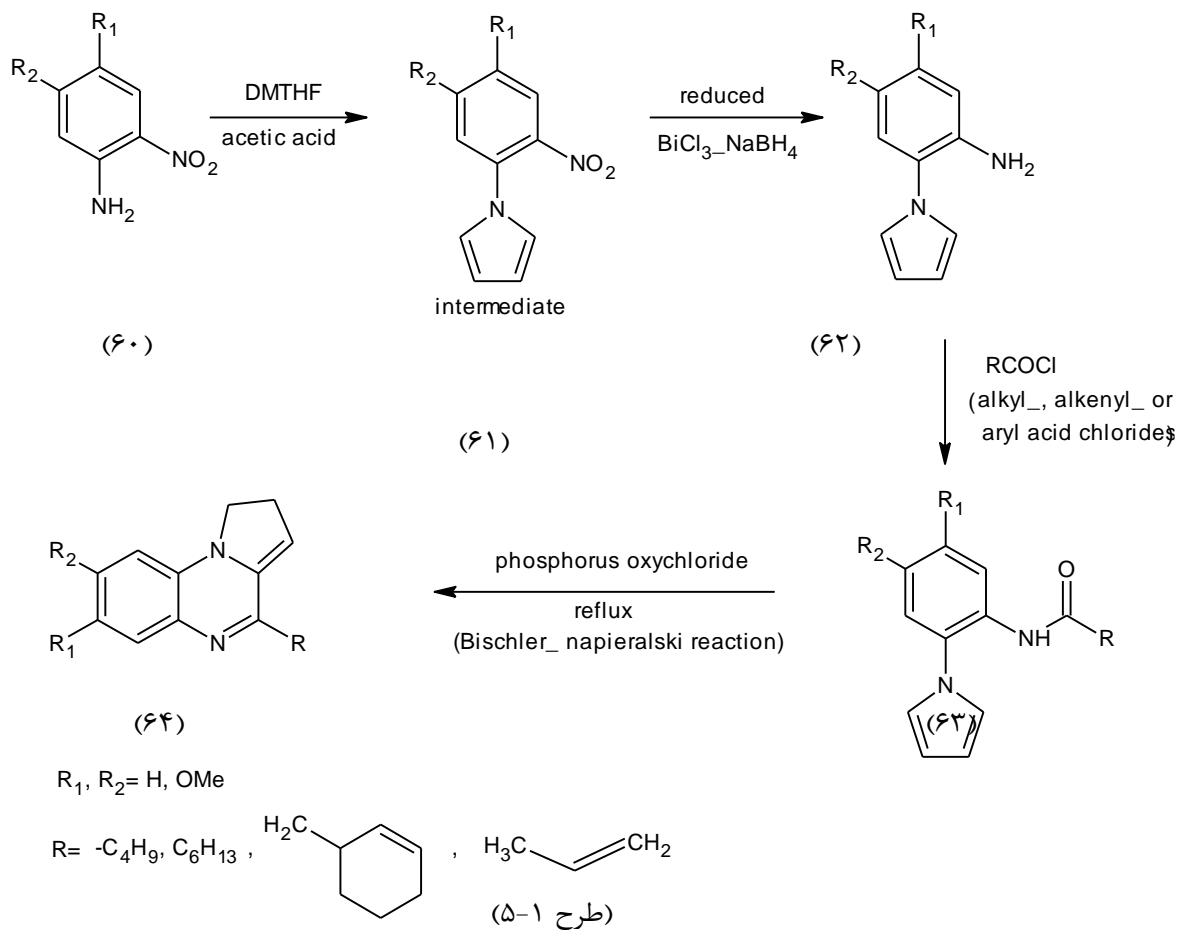
(۵۱)

برای مثال در یک واکنش جالب یک سری از مشتقات پیرولوکینوکسالیین سنتز شده اند، که دارای خواص بیولوژیکی و دارویی باارزشی می‌باشند [۲۰] (طرح ۱-۴).

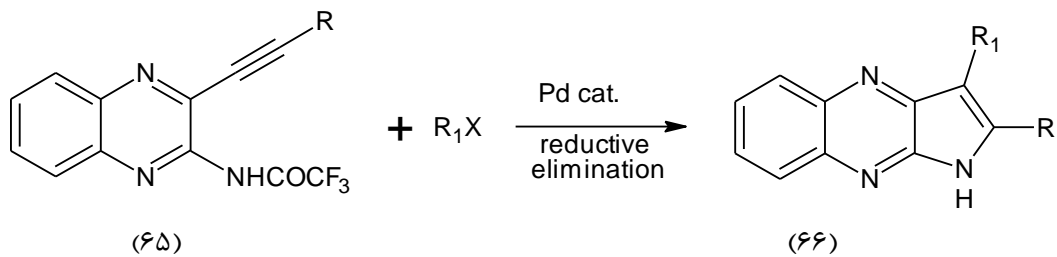


(طرح ۴-۱)

در یک پژوهش دیگر در سال ۲۰۰۷ مشتقاتی از پیرولو [۱ و ۲-a] کینوکسالیین (۶۴) از طریق حلقوی شدن چند مرحله‌ای ۲-نیترو آنیلین ها (۶۰) سنتز شده که خواص ضد انگلی و ضد مالاریایی این مشتقات به اثبات رسیده است [۲۱]. (طرح ۵-۱)

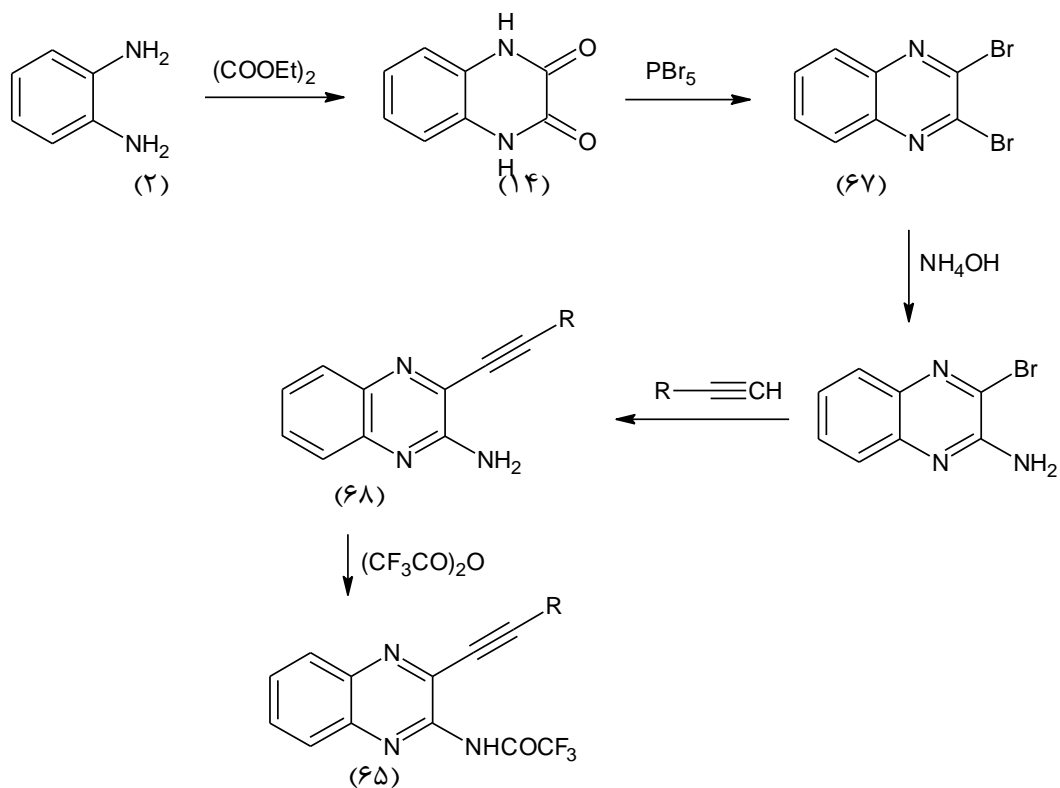


مشتقاتی از پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین (۶۴) طی یک تحقیق از واکنش ۲-آلکینیل ۳-تری‌فلوئورواستامید کینوکسالیین‌ها (۶۵) با آریل و وینیل یا تریفلات‌ها در حضور $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ و K_2CO_3 در حلال استونیتریل و دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد سنتز شده اند [۲۲].



R = Ph, CH₃(CH₂)₄⁻, p⁻MeOC

۲-آلکینیل ۳-تری فلوئورواستامید کینوکسالیپن‌ها (۶۵) خود مطابق طرح (۶-۱) از اورتوفنیلن دی‌آمین (۲) سنتز می‌شوند [۲۲].



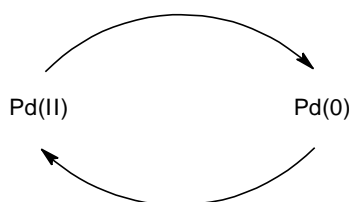
(طرح ۶-۱)

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

استفاده از کمپلکس‌های پالادیم به عنوان کاتالیزگر در واکنش‌های سنتز ترکیبات هتروسیکل بسیار حائز اهمیت است. بهره‌ی بالا، شرایط ملایم و گزینش‌پذیری از ویژگی‌های واکنش‌ها است.

۱-۲-۱ شیمی پالادیم

پالادیم دارای دو حالت اکسایشی پایدار و متداول است، حالت اکسایش +۲ و حالت اکسایش صفر. تبدیل این دو حالت اکسایشی به یکدیگر مسئول واکنش‌های شیمیایی جالب پالادیم است.



۱-۱-۲-۱ حالت اکسایشی +۲؛ Pd(II)

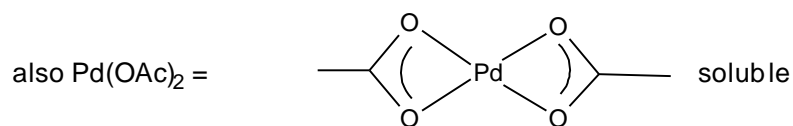
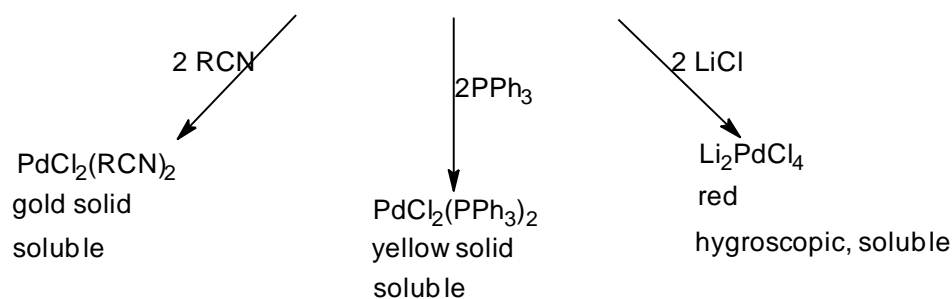
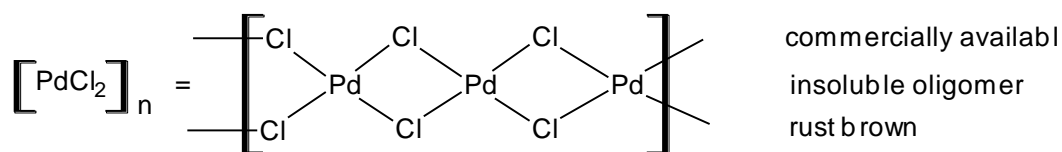
کمپلکس‌های پالادیم (II) الکتروفیل هستند و تمایل به واکنش با ترکیبات آلی غنی از الکترون بویژه اولفین‌ها، آلکین‌ها و آرن‌ها را دارند. ماده‌ی اولیه تهیه کمپلکس‌های پالادیم، پالادیم کلرید، $[PdCl_2]_n$ ، می‌باشد که به طور تجاری در دسترس است و دارای ساختار اولیگومری با پل‌های کلر است. پالادیم کلرید در بیشتر حلال‌های آلی نامحلول است. این ساختار اولیگومری به وسیله لیگاندهای دهنده الکترون^{۱۹} به راحتی شکسته شده و کمپلکس‌های منومری $PdCl_2L_2$ پایدار و محلول در بیشتر حلال‌های آلی را ایجاد می‌کند.

کمپلکس‌های نیتریلی کاتالیزگرهای مناسبی برای واکنش‌هایی هستند که با Pd(II) کاتالیز می‌شوند، چون لیگاندهای نیتریل به اندازه کافی فعال^{۲۰} هستند و نسبت به ایجاد محل‌های خالی برای کئوردیناسیون در طول

^{۱۹}. Electron donor

^{۲۰}. labile

واکنش فعال می‌باشند. بیس بنزونیتریل پالادیم (II) کلرید $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ به دلیل حلالت بیشتر در حلال‌های آلی بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۳] (طرح ۷-۱).



(طرح ۷-۱)

یکی دیگر از کمپلکس‌های پالادیم (II)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید می‌باشد. لیگاندهای فسفین نسبت به نیتریل فعالیت کمتری^{۲۱} دارند و در نتیجه برای سیستم‌هایی که با $\text{Pd}(\text{II})$ کاتالیز می‌شوند مناسب نمی‌باشند. این کمپلکس پیش ماده‌ی انتخابی برای فرآیندهایی است که با پالادیم صفر، $\text{Pd}(0)$ ، کاتالیز می‌شوند.

^{۲۱}. less labile

یون کلرید نیز قادر به شکستن اولیگومر $[PdCl_2]_n$ می‌باشد. واکنش $[PdCl_2]_n$ با دو اکی والان $LiCl$ در متانول کمپلکس‌های Li_2PdCl_4 را تولید می‌کند که نسبتاً در حلال‌های آلی محلول است.

مرسوم‌ترین کمپلکس پالادیم (II) که به طور تجاری قابل دسترس است و در اکثر حلال‌های آلی قابل حل می‌باشد، پالادیم استات $Pd(OAc)_2$ است. این ترکیب نیز به عنوان پیش ماده تولید پالادیم صفر در واکنش‌هایی است که با $Pd(0)$ کاتالیز می‌شوند.

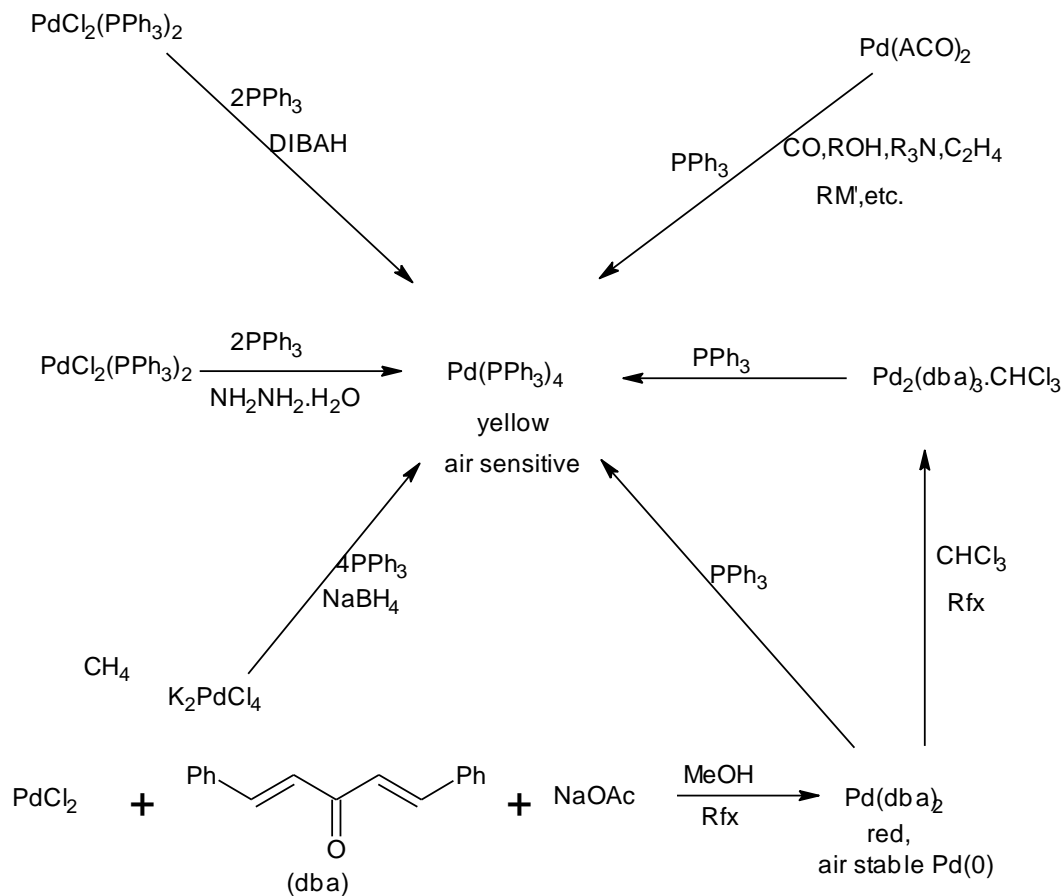
کمپلکس‌های $Pd(II)$ به ویژه $PdCl_2(RCN)_2$ و $LiPdCl_4$ در سنتز ترکیبات هتروسیکل به طور موفقیت‌آمیزی به کار گرفته شده اند.

۲-۱-۲-۱ حالت اکسایشی صفر؛ $Pd(0)$

کمپلکس‌های $Pd(0)$ نوکلئوفیل‌ها و بازهای بسیار قوی هستند و بهترین کاتالیست برای واکنش‌های شامل هالیدهای آلی، استات‌ها و تریفلات‌ها می‌باشند. معمول‌ترین و مرسوم‌ترین کمپلکس پالادیم صفر، تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، $Pd(PPh_3)_4$ می‌باشد. این ماده زرد رنگ نسبت به هوا حساس است و با گذشت زمان فعالیت خود را از دست می‌دهد (با داشتن چهار لیگاند فسفین و جرم مولکولی ۱۰۴۸ دارای مقدار ناچیزی پالادیم با ارزش و مقدار زیادی فسفین ارزان قیمت است، این کمپلکس به طور تجاری قابل دسترس است).

$Pd(PPh_3)_4$ به آسانی از کاهش کمپلکس‌های پالادیم (II) در حضور مقدار زیاد فسفین تهیه می‌شود؛ در بیشتر موارد این ترکیب به صورت درجا^{۲۲} تولید می‌شود و بدون جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۳] (طرح ۱-۸).

^{۲۲}. in situ

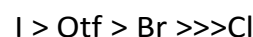


(طرح ۸-۱)

یکی دیگر از کمپلکس‌های $\text{Pd}(0)$ که در هوا پایدار است، بیس دی بنزیلیدین استون پالادیم یعنی کمپلکس $\text{Pd}(\text{dba})_2$ می‌باشد. این کمپلکس با جوشاندن پالادیم (II) کلرید و دی بنزیلیدین استون (dba) در حضور متانول به دست می‌آید (متانول به عنوان کاهنده عمل کرده و با کاهش $\text{Pd}(II)$ به $\text{Pd}(0)$ خود به فرمالدهید اکسایش می‌یابد). $\text{Pd}(\text{dba})_2$ هنگام تبلور در کلروفرم به کمپلکس $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ تبدیل می‌گردد که همان فعالیت $\text{Pd}(\text{dba})_2$ را دارد. این کمپلکس برای فرآیندهایی که با $\text{Pd}(0)$ کاتالیز می‌شوند بسیار مفید است، زیرا به سادگی حمل و نگهداری می‌شود و برای سالها بدون مراقبت خاص می‌تواند ذخیره شود. کمپلکس‌های $\text{Pd}(\text{dba})_2$ و $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ وقتی در یک حلال دارای مقادیری از فسفین حل شوند، به صورت واکنش درجا محلول زردرنگ حاوی گونه‌های فعال کاتالیزوری PdL_n را تولید می‌کنند.

شاید گسترده‌ترین پیش ماده کاتالیزوری برای Pd(0) در واکنش‌های کاتالیزوری پالادیم استات، Pd(OAc)₂ باشد. این کمپلکس Pd(II) به سادگی به صورت درجا به Pd(0)، تقریباً با هر ترکیبی شامل کربن منوکسید، الکل‌ها، آمین‌های نوع سوم، اولفین‌ها، اورگانومتالیک‌های گروه اصلی و حتی فسفین‌ها کاهش می‌یابد.

Pd(0) واکنش‌های جفت شدن آریل هالیدها، وینیل هالیدها و تریفلات‌ها را با ترکیبات اورگانو فلزی از طریق مراحل افزایش اکسایشی^{۲۳}، تعویض فلز^{۲۴} و حذف کاهشی^{۲۵} کاتالیز می‌کند. تنها و مهمترین واکنش کمپلکس‌های پالادیم(0) در واکنش با آریل هالیدها، وینیل هالیدها و تریفلات‌ها می‌باشد که منجر به تشکیل کمپلکس‌های σ -آلکیل پالادیم(II) می‌گردد. این فرایند به عنوان افزایش اکسایشی شناخته شده است و ترتیب فعالیت لیگاند‌های مختلف پالادیم در آن به صورت زیر است:



محدوده وسیعی از پیش ماده‌های کاتالیزگری پالادیم می‌تواند در فرآیندهایی که با Pd(0) کاتالیز می‌شوند مورد استفاده قرار گیرند و انتخاب آنها به نوع و شرایط واکنش بستگی دارد. اغلب در کمپلکس‌های Pd(PPh₃)₄ یا Pd(dba)₂ همراه با PPh₃ استفاده می‌شود، اگرچه کمپلکس‌های Pd(II) مانند PdCl₂(PPh₃)₂، Pd(OAc)₂ و یا (MeCN)₂PdCl₂ نیز به عنوان پیش ماده به طور مؤثری به کار گرفته شده است (چون به راحتی کاهش یافته و مقادیر کاتالیزوری Pd(0) را تولید می‌کند). کمپلکس‌های Pd(0) از نظر الکترونی غنی هستند و نوکلئوفیل‌هایی مستعد اکسایش می‌باشند [۲۳].

^{۲۳} . oxidative addition

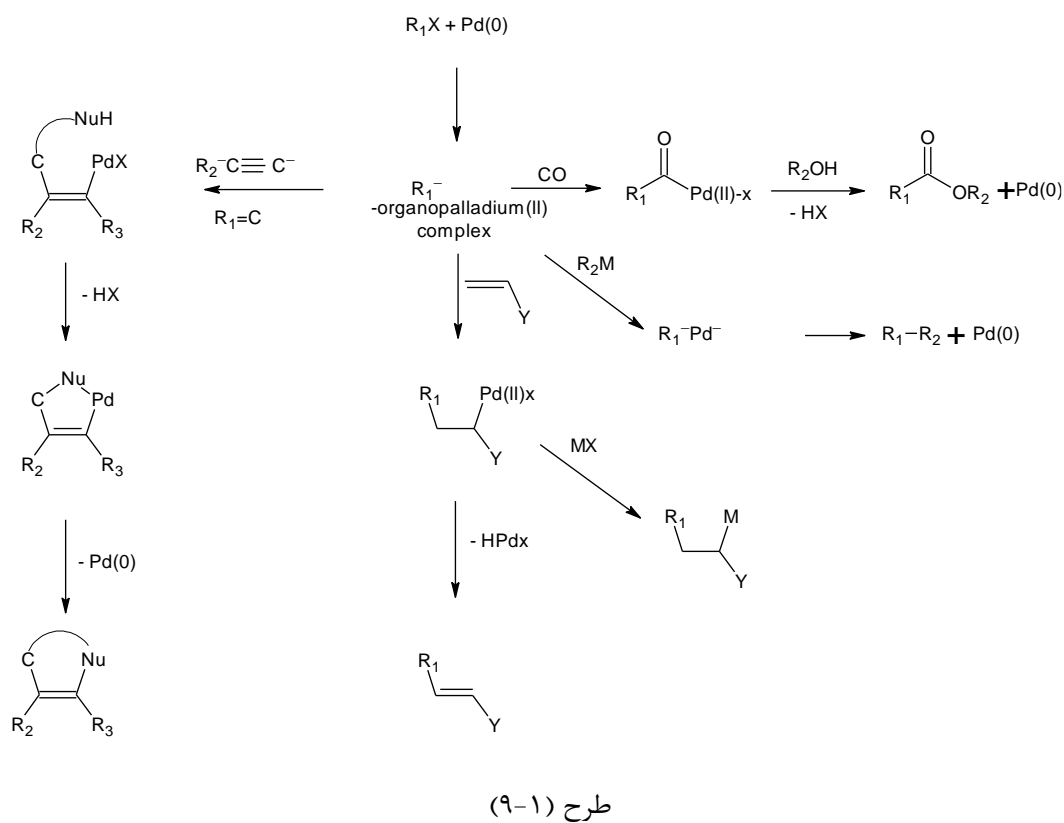
^{۲۴} . trans metallation

^{۲۵} . reductive elimination

۲-۲-۱ هترو سیکل شدن از طریق واکنش افزایش اکسایشی کاتالیز شده با پالادیم

یک شیوه مفید برای ساختن هتروسیکل‌ها، حلقوی شدن به وسیله فرآیند افزایش اکسایشی - حذف کاهشی^{۲۶} کاتالیز شده با پالادیم است. این فرآیند عموماً شامل افزایش اکسایشی یک مولکول به یک کمپلکس Pd(0) و سپس شکسته شدن پیوند کووالانسی و اکسایش Pd(0) به Pd(II)، برای ایجاد یک کمپلکس σ -اورگانوپالادیم (II) هالید یا تریفلات است. این فرآیند با تداخل یک گونه غیر اشباع در پیوند آلکیل - پالادیم مطابق طرح (۹-۱) دنبال می‌شود. پس از حذف کاهشی و حلقوی شدن، Pd(0) خارج شده، کاتالیست دوباره وارد چرخه واکنش می‌شود [۲۴].

طرح (۹-۱) علاوه بر فرآیند درون مولکولی که منجر به تشکیل حلقه می‌گردد فرایندهای بین مولکولی را نیز نشان می‌دهد.

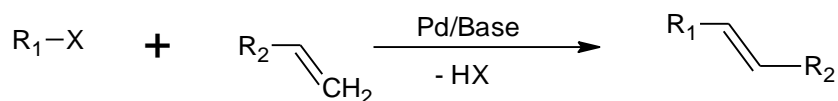


^{۲۶}. oxidative addition-reductive elimination

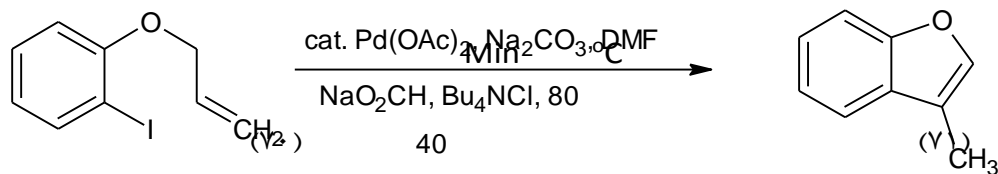
۳-۲-۱ واکنش هک^{۲۷}

واکنش جفت شدن کاتالیز شده با پالادیم بین آریل یا آلکنیل هالیدها یا تریفلات‌ها با آلکن‌ها برای تهیه آلکن‌های با استخلاف بیشتر به واکنش هک مشهور است [۲۵].

این واکنش در حضور کمپلکس‌های آلی پالادیم انجام می‌شود و حضور بازهای آلی و معدنی مثل تری‌اتیل آمین و کربنات پتاسیم برای انجام آن ضروری است.



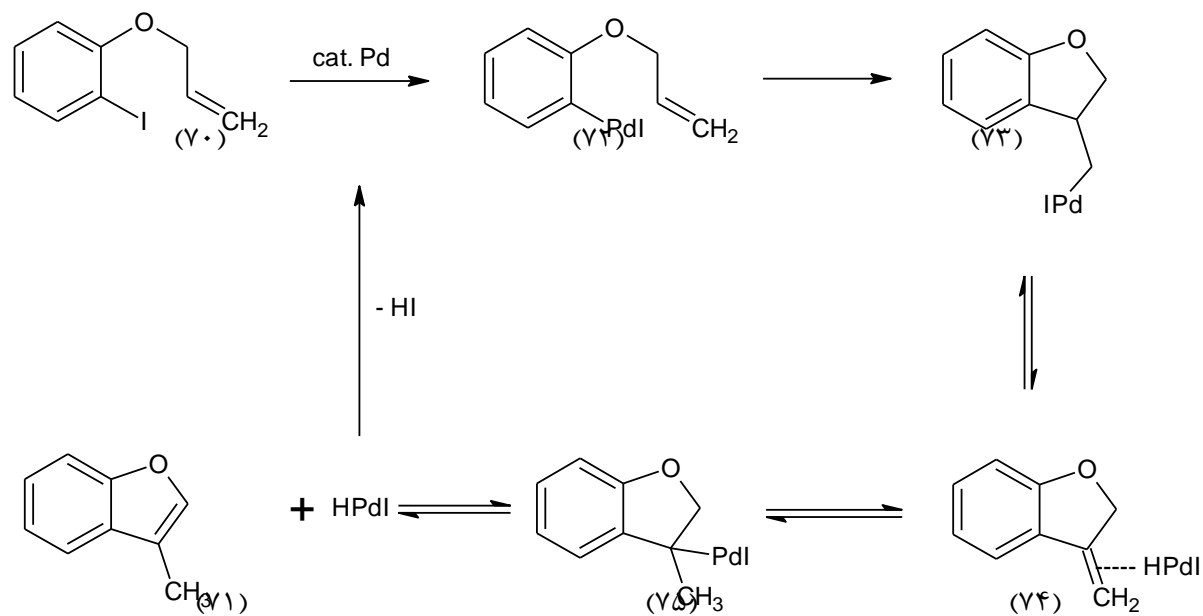
نوع درون مولکولی واکنش هک از اهمیت نسبتاً بالایی برخوردار است؛ زیرا یک روش کارآمد برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی می‌باشد. در این نوع واکنش ابتدا فقط از هالوآرن‌ها برای تهیه هتروسیکل‌ها استفاده می‌شد؛ ولی اخیراً محدوده وسیعی از وینیل یا آریل‌هالیدها، یا تریفلات‌های دارای هترو اتم و پیوندهای دوگانه کربن - کربن مجاور در این فرآیند مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال بنزوفوران (۷۱) به وسیله واکنش حلقوی شدن درون مولکولی هک از اورتو- آریل یدید آلیل اتر (۷۰) تهیه شد [۲۶].



مکانیسم این واکنش در طرح شماره (۱-۱۰) آمده است. افزودن سدیم فرمات مقدار محصول بنزوفوران را افزایش می‌دهد که این افزایش بهره‌ی احتمالاً به دلیل کاهش حد واسط π - آلیل پالادیم (۷۶) و تولید مجدد

^{۲۷}. Heck reaction

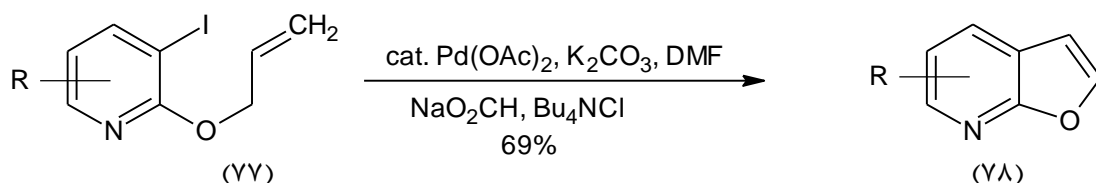
پالادیم صفر می‌باشد، این حد واسط از طریق تداخل پالادیم صفر در پیوند کربن-اکسیژن ایجاد می‌گردد و بهره-ی واکنش را کاهش می‌دهد.



طرح (۱۰-۱)

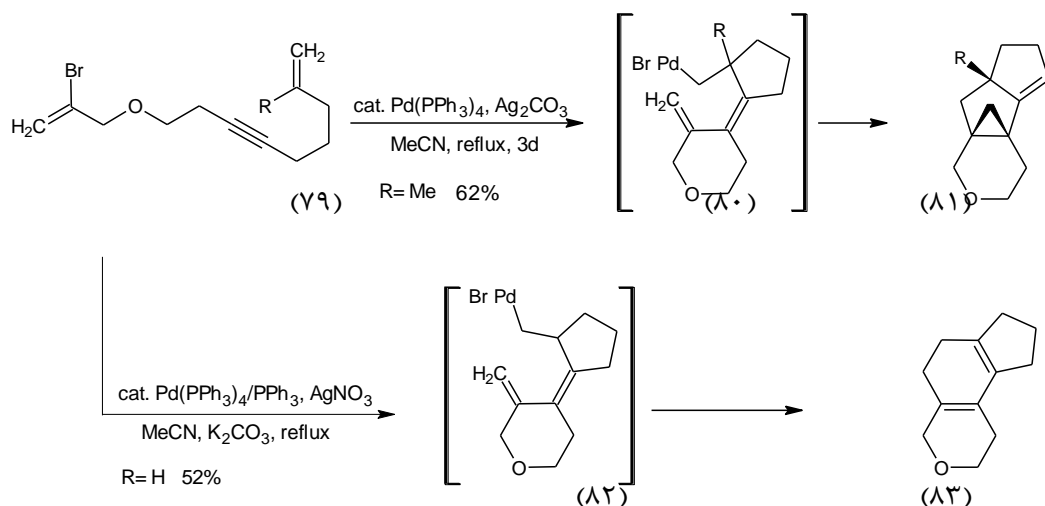
در شرایط مشابه یوم^{۲۸} و همکارانش، ۳-آلکیل فوروپیریدین‌ها (۷۸) را از یدوپیریدینیل آلایل اترها (۷۷) تهیه کردند [۲۷]. هنگامی که کاتالیست به همراه مقادیری از K_2CO_3 استفاده شود، این حلقوی شدن در شرایط ملایم انجام می‌گیرد.

^{۲۸}. Yum

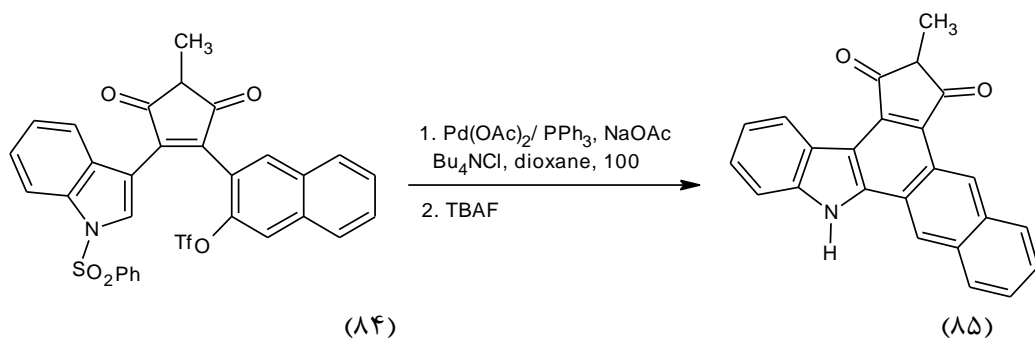


R= alkyl group

حلقوی شدن درون مولکولی هک ترکیب (۷۹) با یک استخلاف متیل، از طریق حلقوی شدن 5-exo-trig حد واسط (۸۰) و احتمالاً حذف هیدروژن-β محصول چهار حلقه‌ای (۸۱) را می‌دهد [۲۸]. از طرف دیگر وقتی استخلاف هیدروژن باشد، ترکیب (۷۹) محصول سه حلقه‌ای (۸۳) را با راندمان ۵۲٪ از طریق واسطه‌ی (۸۲) و به دنبال آن حذف هیدروژن-β می‌دهد.

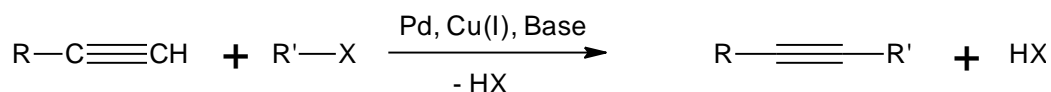


یک مثال دیگر برای سنتز هتروسیکل‌ها استفاده از تریفلات‌ها است. واکنش آریل تریفلات (۸۴) با مقدار استوکیومتری از Pd(OAc)_2 محصول (۸۵) را با راندمان بالا ایجاد می‌کند [۲۹]. در این مثال نفتوپیرولو کربازول‌ها به وسیله آریلاسیون درون مولکولی با استفاده از آریل تریفلات‌ها سنتز می‌شوند.



۴-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا^{۲۹}

تشکیل پیوند کربن - کربن بین آلکین‌های انتهایی با آریل یا وینیل هالیدها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم که اولین بار توسط سونوگاشیرا و هاگیهارا^{۳۰} انجام شد، جفت شدن سونوگاشیرا^{۳۱} نامیده می‌شود [۳۰].



X= I, Br, Cl, OTf

R'= Ar, Alkenyl

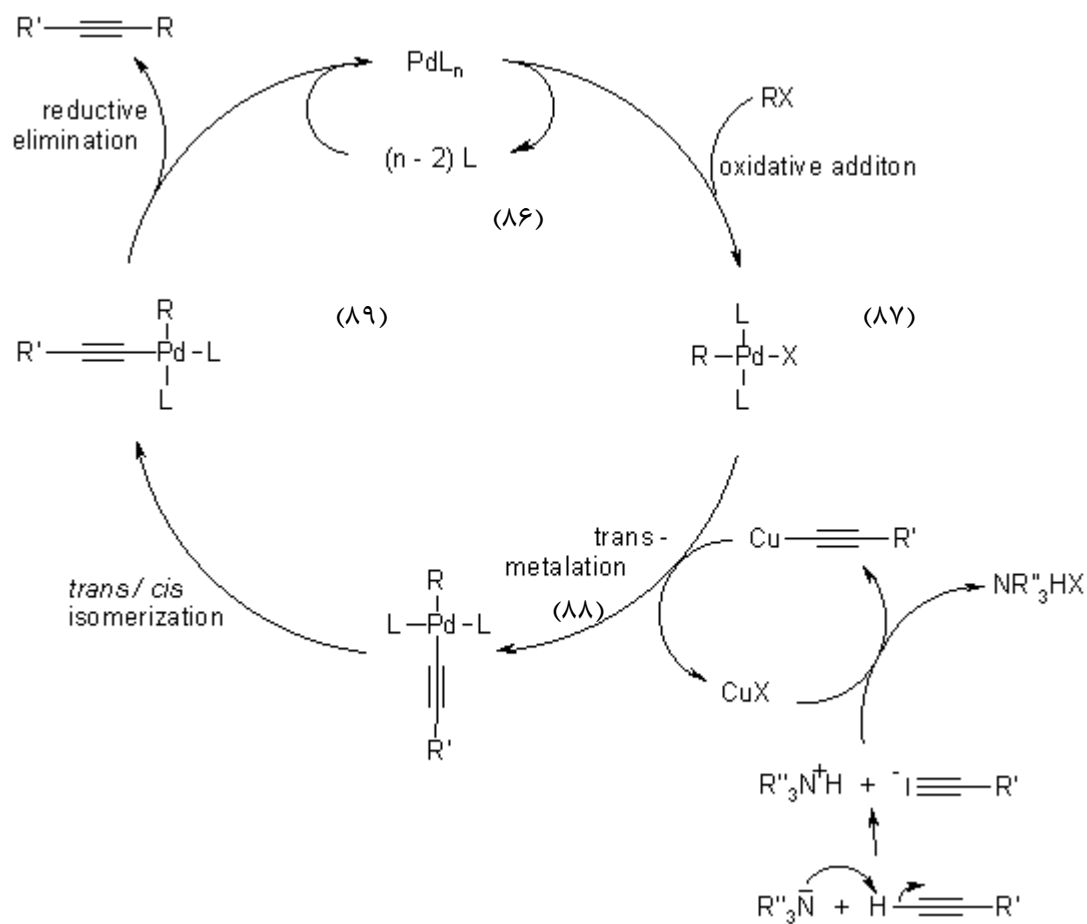
کاتالیزگرهایی که برای این واکنش مورد استفاده قرار می‌گیرد، کمپلکس پالادیم - فسفین و مس (I) یدید است. کمپلکس پالادیم مورد استفاده بیس (تری فینیل فسفین) پالادیم (II) کلرید است. پالادیم (II) در محیط واکنش توسط آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. پالادیم صفر در این واکنش از طریق مکانیسم «افزایش اکسایشی» در پیوند کربن - هالوژن تداخل پیدا کرده و هالید آلی فعال ایجاد می‌کند. از طرف دیگر مس (I) یدید با آلکین انتهایی در حضور یک باز، مثل تری اتیل آمین واکنش داده و استیلید مس (I) را تولید می‌کند که به عنوان یک واکنش‌گر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. طرح شماره (۱) -

^{۲۹} . Sonogashira reaction

^{۳۰} . Hagihara

^{۳۱} . sonogashira coupling

۱۱) مکانیسم واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و کاتالیزگر کمکی مس (I) یدید و باز تری اتیل آمین نشان می دهد.

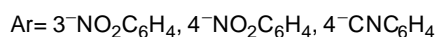
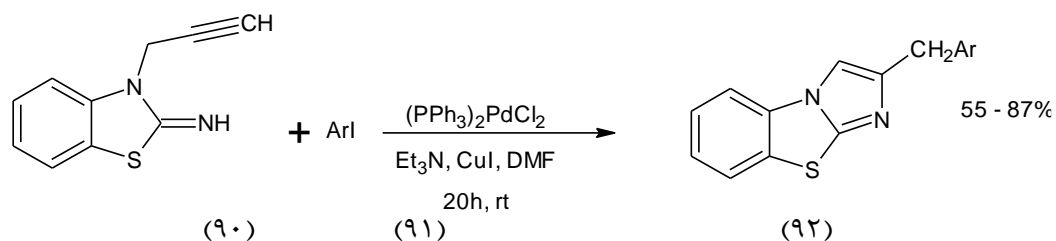


طرح (۱۱-۱)

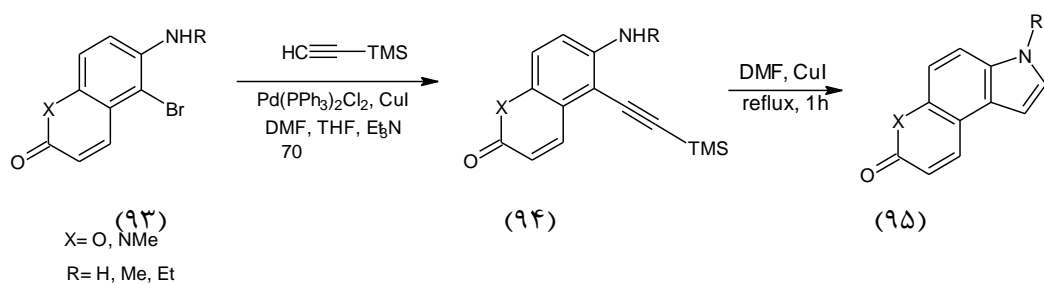
در این چرخه ی کاتالیستی ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر (۸۶) در عمل تداخل با آریل یدید یا تریفلات در یک فرآیند افزایش اکسایشی به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس (۸۷) به دست می آید. این کمپلکس با استیلید مسی که در چرخه مس تولید شده وارد واکنش می شود و کمپلکس (۸۸) را ایجاد می کند.

فرآیند ایزومری شدن ترانس به سیس کمپلکس (۸۸)، کمپلکس (۸۹) را تولید می‌کند و سرانجام طی فرآیند حذف کاهشی، محصول واکنش به دست آمده و پالادیم صفر بازیابی می‌شود. به نظر می‌رسد در این چرخه کاتالیزوری استیلید مس از طریق فرآیند «حذف کاهشی» پالادیم (II) را به صفر کاهش می‌دهد. وجود بازهای آلی و معدنی نظیر سزیم کربنات و تری اتیل آمین برای خنثی کردن هیدروژن هالید که محصول جانبی سونوگاشیرا می‌باشد ضروری است. این واکنش باید در جو خنثی انجام گیرد تا از اکسید شدن پالادیم صفر جلوگیری گردد. البته به تازگی با توسعه کاتالیزگرهای آلی فلزی پالادیم، شرایط به گونه‌ای فراهم شده که این واکنش می‌تواند در شرایط اتمسفر نیز انجام پذیرد [۳۰].

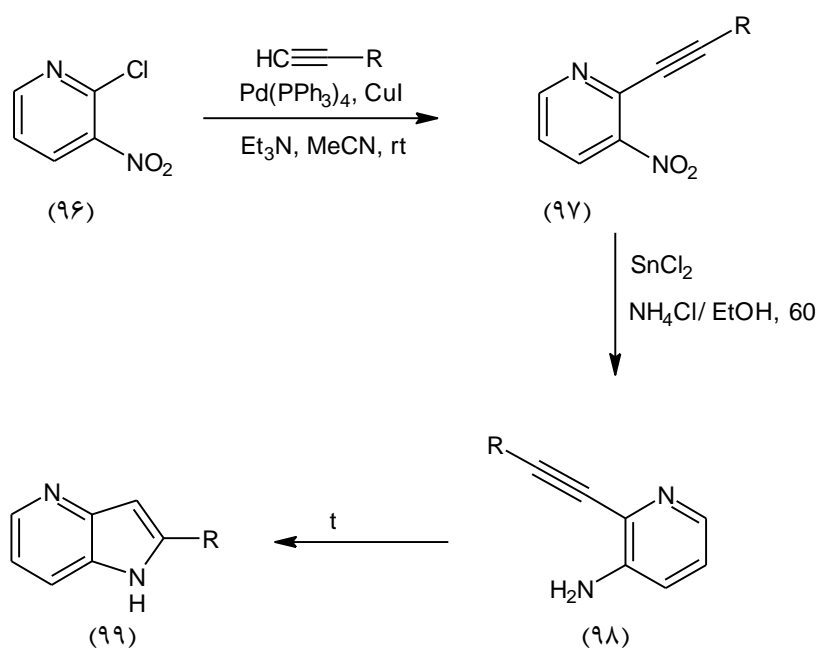
یک مثال جالب از سنتز هتروسیکل‌هایی که دارای نیتروژن در حلقه می‌باشند و در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، واکنش ۲-آمینو-۳- (۲- پروپیل)-۱ و ۳- بنزوتیازول (۹۰) با آریل یدیدهای متعدد (۹۱) در حضور کاتالیزگر پالادیم است که محصول ۲- بنزیل ایمیدازو [b-۱] [۳، ۱] بنزوتیازول (۹۲) را تولید می‌کند [۳۱].



جفت شدن و به دنبال آن حلقوی شدن در واکنش بین آریل برمیدهای (۹۳) و (تترامیل سیلیل) استیلین (TMSA) با یک حذف استخلاف TMS از (۹۴)، مشتقات پیرولو [f-۳، ۲] کینولین (۹۵) را با راندمان خیلی خوبی تولید می‌کند [۳۲].



یک راه حل مؤثر و نو برای سنتز ۴-آزا ایندول‌های استخلاف شده در موقعیت ۲ (۹۹)، استفاده از ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۹۶) از طریق جفت شدن متقارن سونوگاشیرا است که ترکیب (۹۷) را می‌دهد. کاهش این ترکیب و سپس حلقوی شدن با پتاسیم ترشیو بوتوکسید محصول (۹۹) را ایجاد می‌کند [۳۳] (طرح ۱-۱۲).



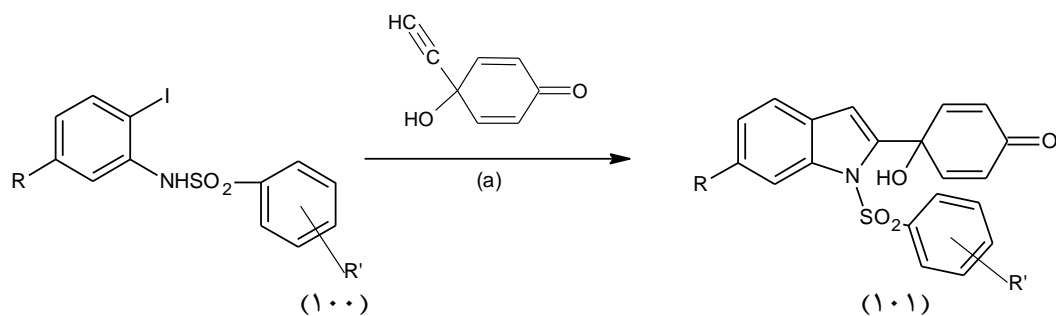
R= Ph, TMS, n-pr, (CH₂)₃CN

(طرح ۱-۱۲)

استیونز^{۳۲} و همکارانش نشان دادند که واکنش جفت شدن سونوگاشیرا می‌تواند برای ساختن یک سری جدید از ایندولیل کینول‌ها به کار رود (طرح ۱-۱۳). سولفونامیدهای (۱۰۰) تحت جفت شدن سونوگاشیرا در شرایط گرما یا ماکروویو (MW) با آلکین ۴-اتینیل-۴-هیدروکسی سیکلوهگزا-۲، ۵-دی‌ان-۱-ان، محصول

^{۳۲}. Stevens

حلقوی ۴-۱-آریل سولفونیل-۱-۱-ایندول-۲-ایل]-۴-هیدروکسی سیکلوهگزا-۲، ۵-دی ان-انها (۱۰۱) را می‌دهد [۳۴].



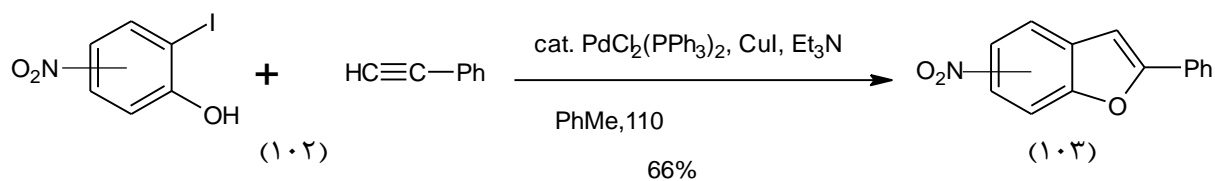
R= H, F

R'= H, Me, CN, HNAc, SO₂Me, HCO₂Et

(a)= Pd(PPh₃)₄, CuI, DMAC, H₂O, 100 °C or 100 W MW; (i-pr)

(طرح ۱-۱۳)

دای^{۳۳} از واکنش یدونیترو فنول (۱۰۲) و فنیل استیلن ترکیب نیتروبنزو [b]-فوران (۱۰۳) را در حضور کاتالیزگر PdCl₂(PPh₃)₂ و CuI در حلال تولوئن سنتز کرده‌اند [۳۵].



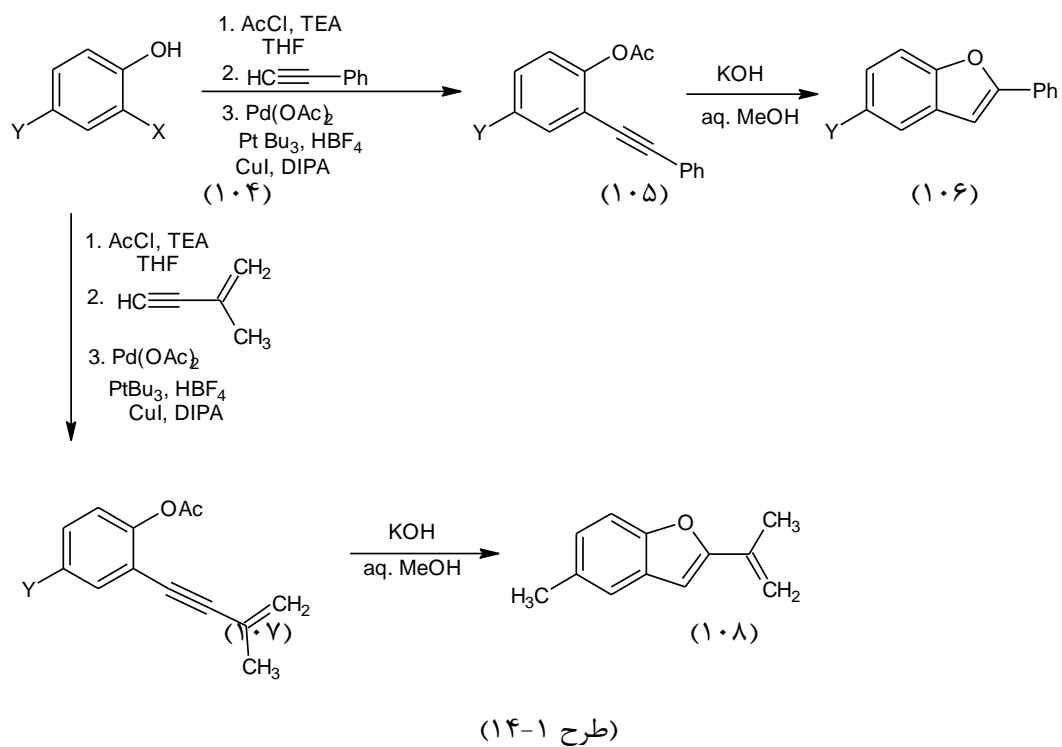
یک روش ساده تک ظرفی^{۳۴} توسط کاتچی^{۳۵} و همکارانش برای تهیه بنزوفوران‌های استخلاف شده (۱۰۶) و (۱۰۸) ارائه شد که از ترکیب فنول هالوژنه شده (۱۰۴) استفاده شده است. در این مثال ابتدا دو ترکیب (۱۰۵)

^{۳۳}. Dai

^{۳۴}. one pot

^{۳۵}. Kotchi

و (۱۰۷) به وسیله جفت شدن سونوگاشیرا ترکیب (۱۰۴) با آلکین انتهایی تهیه می‌شوند و در مرحله بعدی یک واکنش حلقوی شدن صورت می‌گیرد. این شیوه به صورت موفقیت‌آمیزی برای سنتز دهیدروترمتون^{۳۶}، یک محصول طبیعی از گل مار سفید^{۳۷} استفاده شده است [۳۶] (طرح ۱-۱۴).



^{۳۶}. Dehydrotremetone

^{۳۷}. Snakeroot white

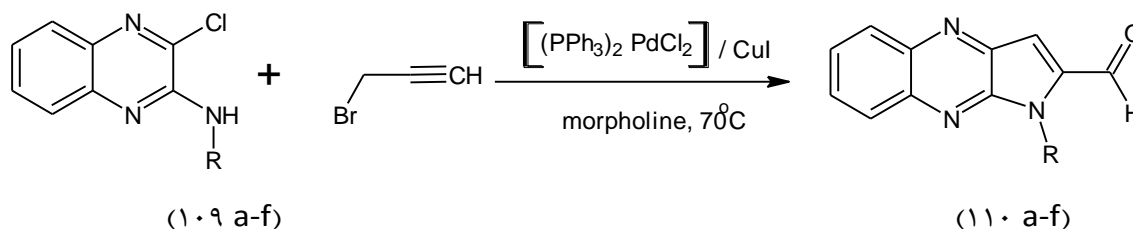
فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

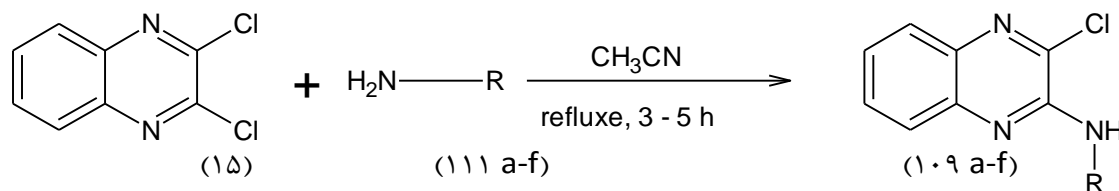
پیرولو [b-۳, ۲] کینوکسالیین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی، ضدسرطان، ضد ایدز، ضد التهاب و دیگر خواص دارویی، در صنایع داروسازی کاربردهای وسیعی دارند. بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات مشتقات جدید از پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالیین (a-f ۱۱۰) با استفاده از کاتالیزگر پالادیم - مس سنتز گردید.

در این پروژه مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (a-f ۱۱۰) از واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (a-f ۱۰۹) با پروپارژیل برمید و مورفولین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) با بهره بالا تهیه شد.



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

از واکنش دی کلروکینوکسالیین (۱۵) با آمین‌های مختلف (a-f ۱۱۱) در شرایط رفلاکس در حلال استونیتریل، ترکیبات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (a-f ۱۰۹) با بهره بالا تهیه گردید.



جدول (۱-۱) دمای ذوب و بهره واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۰۹ a-f) را نشان

می دهد.

جدول (۱-۲) دمای ذوب و بهره واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۰۹ a-f).

ت	R	ب
ر		ه
ک		ر
پ		ه
ب		ی
		و
		ا
		ک
		ن
		ث
)
		%
		(

a	benzyl	9	
1		2	
.			
9			
b	n-butyl	8	
1		3	
.			
9			
c	isobuthy	8	
1		1	6
.			
9			
d	n-propyl	8	
1		.	
.			
9			
e	isopropy	7	
1		1	6
.			
9			

f	methyl	۹	
۱		۵	
۰			
۹			

۲-۲ شواهد طیفی

۱-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالیپ-۲-آمین (۱۰۹a)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۰۹a) که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_2 گروه بنزیل را به صورت دوتایی در δ ۴/۷۵ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیپ و گروه بنزیل و پروتون NH را به صورت چندتایی در δ ۷/۱-۷/۹ با سطح زیر پیک ده پروتون نشان داد (طیف شماره ۱). در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH در 3400 cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۲).

۲-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-بوتیل-۳-کلروکینوکسالیپ-۲-آمین (۱۰۹b)

طیف ^1H NMR ترکیب (۱۰۹b) در حلال DMSO-d_6 دوتره، پروتون‌های گروه متیل را به صورت سه تایی در $\delta 0/9$ با سطح زیر پیک سه پروتون، و پروتون‌های دو گروه CH_2 دوم و سوم بوتیل را به صورت چندتایی در $\delta 1/2-1/7$ با سطح زیر پیک چهار پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های CH_2 متصل به گروه NH به صورت سه تایی در $\delta 3/5$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیین و گروه NH به صورت چندتایی در $\delta 7/1-7/7$ با سطح زیر پیک پنج پروتون دیده می‌شوند (طیف شماره ۳).

طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH را در 3410 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۴).

۳-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-ایزوبوتیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۰۹c)

در طیف ^1H NMR ترکیب (۱۰۹c) در حلال DMSO-d_6 دوتره، پروتون‌های مربوط به دو گروه متیل به صورت دوتایی در $\delta 0/9$ با سطح زیر پیک شش پروتون، و پروتون CH به صورت چندتایی در $\delta 1/2$ 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 $\delta 3/3$ ظاهر می‌شوند. پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیین و گروه NH به صورت چندتایی در $\delta 7/1-7/9$ با سطح زیر پیک پنج پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ۵).

طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است جذب مربوط به NH را در 3410 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۶).

۴-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-پروپیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۰۹d)

طیف ^1H NMR ترکیب (۱۰۹d) در حلال DMSO-d_6 دوتره، پروتون‌های گروه متیل را به صورت سه تایی در $\delta 1/7$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 دوم پروپیل را به صورت شش تایی در $\delta 1/7$ با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های گروه CH_2 متصل به گروه NH به صورت سه تایی در

$\delta_{3/5}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. پروتون های آروماتیک حلقه کینوکسالیین و گروه NH به صورت چندتایی در $\delta_{7/2-7/8}$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده می شوند (طیف شماره ۷).
طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است جذب مربوط به NH را در 3390 cm^{-1} نشان می دهد (طیف شماره ۸).

۵-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-ایزوپروپیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۰۹e)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۰۹e) که در حلال دی کلرومتان دوتره گرفته شده است، پروتون های دو گروه متیل به صورت دوتایی در $\delta_{1/3}$ با سطح زیر پیک شش پروتون و پروتون CH متصل به NH را به صورت چندتایی در $\delta_{4/4}$ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می دهد. پروتون مربوط به NH به صورت پهن در $\delta_{5/9}$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می شود. پروتون های آروماتیک حلقه کینوکسالیین به صورت چندتایی در $\delta_{7/5-8/1}$ با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر می شوند (طیف شماره ۹).

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH در 3400 cm^{-1} ظاهر می شود (طیف شماره ۱۰).

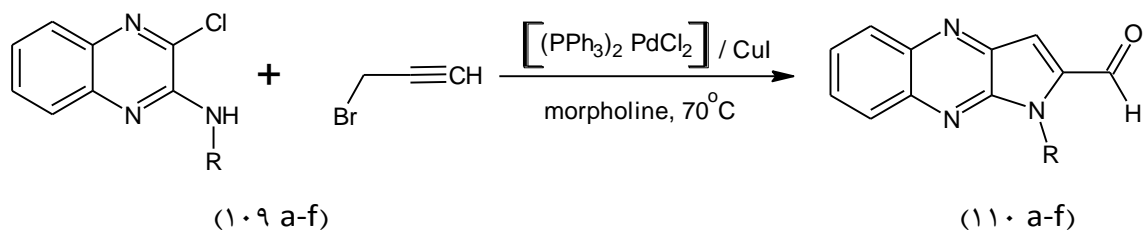
۶-۲-۲ شواهد طیفی ترکیب N-متیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۱۰۹f)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۰۹f) در حلال دی کلرومتان دوتره، پروتون های متیل به صورت دوتایی در $\delta_{3/2}$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر می شوند. پروتون NH به صورت پهن در $\delta_{5/5-5/9}$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می شود و پروتون های آروماتیک حلقه کینوکسالیین به صورت چندتایی در $\delta_{7/4-8}$ با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می شوند (طیف شماره ۱۱).

طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده، جذب مربوط به NH را در 3420 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۲).

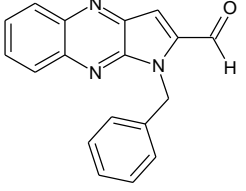
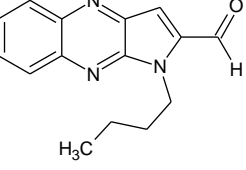
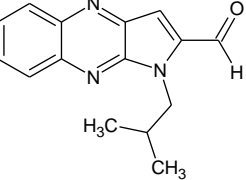
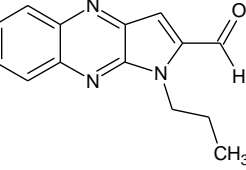
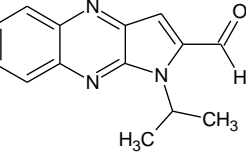
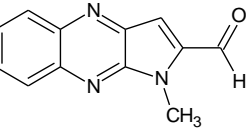
۳-۲ سنتز مشتقات ۱-آلکیل-۱-H-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید.

از واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (a-f ۱۰۹) با پروپارژیل برمید در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال مورفولین در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد و زیر جو آرگون خشک، مشتقات ۱-آلکیل-۱-H-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (a-f ۱۱۰) تهیه گردید. پس از انجام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل در حلال (۲٪ متانول در کلروفرم) حل و توسط ستون کروماتوگرافی خالص‌سازی گردید.



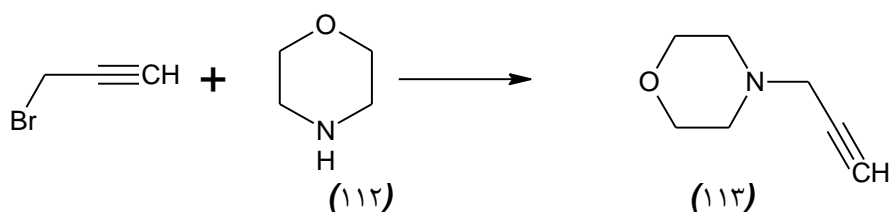
جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات ۱-آلکیل-۱-H-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (a-f ۱۱۰) را نشان می‌دهد.

جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات ۱-آلکیل-۱-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۱۰ a-f).

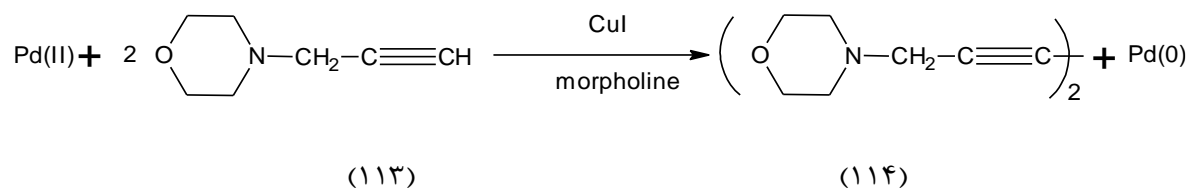
ترکیب	ساختار	بهره ی واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۱۱۰a		۸۲	۱۸۱
۱۱۰b		۷۱	۱۴۶
۱۱۰c		۷۷	۱۴۲
۱۱۰d		۶۸	۱۳۷
۱۱۰e		۶۲	۱۳۴
۱۱۰f		۸۷	۱۷۶

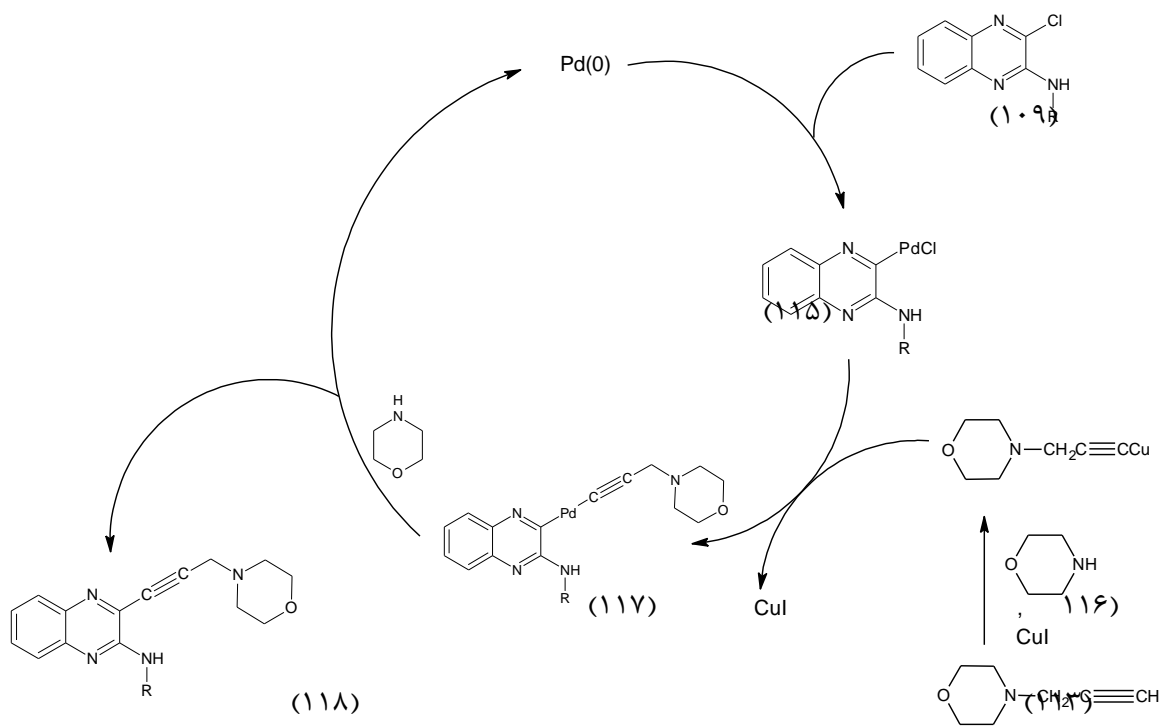
۴-۲ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم چند مرحله‌ای است که در آن پالادیم صفر، یدید مس (I) و مورفولین نقش اساسی در مرحله جفت شدن دارد. در ابتدا از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی مورفولین (۱۱۲) با پروپارژیل برمید ترکیب پروپارژیل آمین (۱۱۳) تشکیل می‌شود.



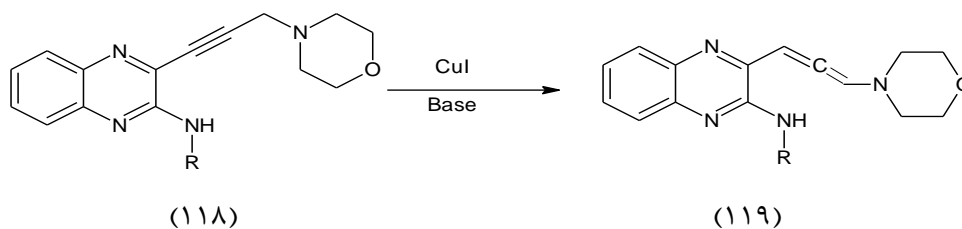
مرحله بعدی این واکنش یک جفت شدن سونوگاشیرا می‌باشد (طرح ۱-۲)



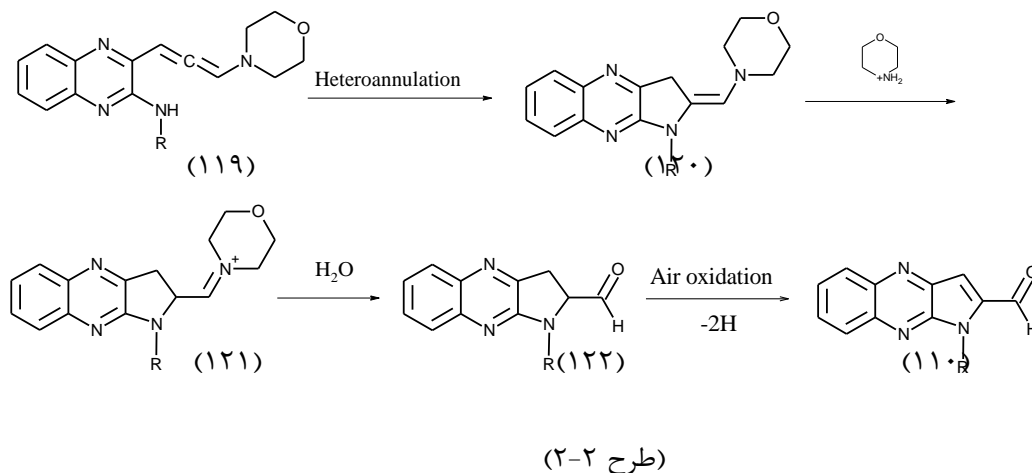


(طرح ۱-۲)

در این مرحله ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با پروپارژیل آمین (۱۱۳) که در مرحله قبل تولید شده بود، به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. این پالادیم صفر تولید شده سپس در پیوند کربن - کلسر ترکیب آمینو کینوکسالیین (۱۰۹) تداخل کرده و کمپلکس (۱۱۵) را ایجاد می‌کند و خود دوباره به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. از طرف دیگر ترکیب پروپارژیل آمین (۱۱۳) در محیط بازی (مورفولین) و در حضور کاتالیزگر کمکی یدید مس (I) به نمک مس (۱۱۶) تبدیل می‌گردد. در ادامه از واکنش (۱۱۶) با کمپلکس (۱۱۵)، ترکیب (۱۱۷) به دست می‌آید. در مرحله بعد ترکیب حاصل از جفت شدن سونوگاشیرا (۱۱۸) طی یک ایزومره شدن ترکیب (۱۱۹) را می‌دهد.



مراحل بعدی این مکانیسم به ترتیب شامل حلقوی شدن به وسیله هیدروآمیناسیون، تشکیل ایمین به وسیله پروتوناسیون و در نهایت هیدرولیز شدن آن به آلدهید می‌باشد (طرح ۲-۲).



۵-۲ شواهد طیفی

۱-۵-۲ شواهد طیفی ترکیب ۱-بنزیل-۱-پیرولو [۲-۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۱۰a)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۱۰a) در حلال DMSO-d_6 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 سه تایی در $\delta 7/80-7/83$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه تایی

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 می شوند. 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 می شوند. پروتون CHO در $\delta 10/21$ به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود (طیف شماره ۱۳) و (طیف شماره ۱۳ الف).

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه $C=O$ آلدیدی در 1665cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می باشد (طیف شماره ۱۴).

۲-۵-۲ شواهد طیفی ترکیب ۱-بوتیل-۱-ه-۱-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۱۰b)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۱۰b) که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است. پروتون های گروه CH_3 به صورت سه تایی در $\delta 0/89$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون های گروه CH_2 سوم گروه بوتیل به صورت چندتایی در $\delta 1/28$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر می شوند. پروتون های گروه CH_2 دوم گروه بوتیل به صورت چندتایی در $\delta 1/78$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. پروتون های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت سه تایی در $\delta 4/7$ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می شوند. پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه تایی در $\delta 7/81$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta 7/84$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه تایی در $\delta 7/86$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شوند. 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 $\delta 8/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می شوند. پروتون CHO در $\delta 10/24$ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود (طیف شماره ۱۵) و (طیف شماره ۱۵ الف).

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شد، جذب مربوط به گروه C=O آلدئیدی در cm^{-1} ۱۶۶۵ مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۶).

۲-۵-۳ شواهد طیفی ترکیب ۱-ایزوبوتیل-۱-H-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۱۰c)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۱۰c) در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است. پروتون‌های دو گروه متیل به صورت دو تایی 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 سه تایی 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 سه تایی 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 ۱۷) و (طیف شماره الف، ب و ج). پس از اضافه کردن D_2O پیک آلدئید حذف نشد که دلیلی بر آلدئید بودن آن می‌باشد (طیف شماره ۱۸).

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدئیدی در cm^{-1} ۱۶۸۰ ظاهر می‌شود (طیف شماره ۱۹).

۲-۵-۴ شواهد طیفی ترکیب ۱-پروپیل-۱-H-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۱۰d)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۱۰d) که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل را به صورت سه تایی در $\delta_{\text{H}}/87$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 دوم پروپیل را به صورت چندتایی در $\delta_{\text{H}}/82$ با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت سه تایی در $\delta_{\text{H}}/65$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۶ به صورت سه تایی در $\delta_{\text{H}}/79$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH کربن شماره ۳ به صورت یکتایی در $\delta_{\text{H}}/81$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه تایی در $\delta_{\text{H}}/865$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون CH کربن شماره ۸ به صورت دوتایی در $\delta_{\text{H}}/15$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۵ به صورت دوتایی در $\delta_{\text{H}}/29$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون CHO به صورت یکتایی در $\delta_{\text{H}}/23$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۲۰) و (طیف شماره ۲۰ الف، ب و ج).

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدهیدی در 1670 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۲۱).

۲-۵-۵ شواهد طیفی ترکیب ۱-ایزوپروپیل-۱-ه-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۱۰e)

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۱۰e) در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است. پروتون‌های دو گروه متیل از ایزوپروپیل به صورت دو تایی در $\delta_{\text{H}}/71$ با سطح زیر پیک شش پروتون و پروتون گروه CH متصل به دو گروه متیل به صورت چندتایی در $\delta_{\text{H}}/75$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های پیرولوکینوکسالیین به صورت چندتایی در $\delta_{\text{H}}/80-23$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون CHO به صورت یکتایی در $\delta_{\text{H}}/22$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۲۲).

۲-۵-۶ شواهد طیفی ترکیب ۱-متیل-۱-H-پیرولو [۲-۳-b] کینوکسالین-۲-کربالدهید (۱۱۰f)

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۱۰f) که در حلال DMSO-d_6 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 سه تایی در $\delta 7/78$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون CH کربن شماره ۷ به صورت سه تایی 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 ۲۳) و (طیف شماره ۲۳ الف).

در طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدیدی در 1665cm^{-1} و ارتعاشات کششی، CH آلدیدی در 2750 و 2800cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۲۴).

۲-۶ نتیجه گیری

با توجه به تنوع خواص بیولوژیکی پیرولو کینوکسالین‌ها، در این کار پژوهشی ما موفق شدیم مشتقات جدیدی از پیرولو [۲،۳-b] کینوکسالین‌ها را با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و مس سنتز کنیم. از ویژگی‌های این کار تک ظرفی و ساده بودن واکنش و نو بودن مشتقات سنتز شده می‌باشد.

۲-۷ آینده‌نگری

با توجه به خواص بیولوژیکی و دارویی مشتقات پیرولوکینوکسالیپن، تهیه ی مشتقات جدید از پیرولوکینوکسالیپن ها و ارائه روش های جدید سنتزی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا موارد زیر پیشنهاد می گردد:

۱- بکارگیری فنیل استیلن و دیگر آلکین ها به جای پروپارژیل برمید برای سنتز مشتقات جدید پیرولوکسالیپن های استخلاف شده در موقعیت های ۱ و ۲.

۲- استفاده از کاتالیزگرهای قابل بازیافت به جای کمپلکس بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید.

۳- انجام واکنش در محیط آبی به عنوان یک حلال بی خطر و ارزان قیمت

فصل سوم

بخش تجربی

بخش تجربی ۳

۱-۳ دستگاه‌ها

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

طیف‌های مادون قرمز (IR) به وسیله‌ی دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به وسیله تهیه‌ی قرص‌های KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند.

نقطه ذوب ترکیبات به وسیله دستگاه Bamstead اندازه‌گیری شده است.

۲-۳ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^{۳۸}، فلوکا^{۳۹} و مرک^{۴۰} خریداری شده‌اند.

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

ترکیب دی کلروکینوکسالیپ (۱ میلی مول) در استونیتریل (۵ میلی لیتر) با گرما حل شد. آلکیل آمین (a-f) (۱۱۱) به آرامی به محلول در حال چرخش اضافه و به مدت چهار ساعت رفلاکس گردید. پس از حذف حلال، رسوب حاصل توسط اتانول متبلور گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

^{۳۸}. Across

^{۳۹}. Fluka

^{۴۰}. Merck

۱۰۹a: N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

دمای ذوب: ۶۹-۷۱°C بهره واکنش: ۹۲٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۴/۷۵ (d, ۲H, CH₂), ۷/۱-۸/۲ (m, ۱۰ H, ArH, NH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۳۴۰۰cm⁻¹(NH), ۱۵۵۰, ۱۵۰۰, ۱۰۶۵ cm⁻¹.

۱۰۹ b: N-بوتیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

دمای ذوب: ۳۷-۳۸/۵°C بهره واکنش: ۸۳٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۰/۹ (t, ۳H, CH₃), ۱/۲-۱/۸ (m, ۴H, ۲CH₂), ۳/۳-۳/۶ (t, ۲H, CH₂), ۷/۱-۷/۹ (m, ۵H, ArH, NH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۳۴۲۰cm⁻¹(NH), ۲۸۰۰, ۱۵۶۰, ۱۵۲۰, ۱۰۸۰, ۷۵۰cm⁻¹.

۱۰۹ c: N-ایزوبوتیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

دمای ذوب: ۴۰-۴۱°C بهره واکنش: ۸۶٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۰/۹۵(d, ۶H, ۲CH₃), ۲/۱(m, ۱H, CH), ۳/۲(t, ۲H, CH₂), ۷/۱-۸(m, ۵H, ArH, NH); IR $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۳۴۰۰cm⁻¹(NH), ۲۸۰۰, ۲۹۵۰, ۱۵۲۰, ۱۵۴۰, ۱۰۸۰, ۷۵۰cm⁻¹.

۱۰۹ d: N-پروپیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

دمای ذوب: ۴۳-۴۵°C بهره واکنش: ۸۰٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۱(t, ۳H, CH₃), ۱/۷ (m, ۲H, CH₂), ۳/۵(t, ۲H, CH₂), ۷/۱-۷/۸(m, ۵H, ArH, NH); IR $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۳۳۹۰cm⁻¹(NH) .

۱۰۹ e: N-ایزوپروپیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

دمای ذوب: ۵۳-۵۶°C بهره واکنش: ۷۶٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۸۰-MHz, CD_2Cl_2): ۱/۳(d, ۶H, ۲ CH_3), ۴/۴ (m, ۱H, CH), ۵/۹(br, ۱H, NH), ۷/۵-۸/۱(m, ۴H, ArH); IR $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۳۴۰۰ cm^{-1} (NH), ۳۰۲۰, ۲۹۵۰, ۱۵۵۰, ۱۵۲۰, ۱۰۶۰, ۷۵۰ cm^{-1} .

۱۰۹ f: N-متیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: ۸۹-۹۰°C بهره واکنش: ۹۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۸۰-MHz, CD_2Cl_2): ۳/۲(d, ۳H, CH_3), ۵/۵-۵/۹ (br, ۱H, NH), ۷/۵-۸/۱(m, ۴H, ArH); IR $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۳۴۱۰ cm^{-1} (NH), ۱۵۸۰, ۱۰۸۰, ۷۵۰ cm^{-1} .

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

مخلوط پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵ مول و ۸/۸۵g) و LiCl (۰/۱ مول و ۴/۲۵g) در متانول خشک هم زده شد. تری فنیل فسفین (۰/۱۱ مول و ۲۷/۵g) به آرامی به مخلوط در حال چرخش اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده در حمام آب تا ۸۰ درجه سانتیگراد گرم شد تا جامد زرد رنگ غیرقابل حل تشکیل گردد. مخلوط سرد شده جامد پس از صاف شدن با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۳۷].

۳-۵ تهیه مشتقات ۱-آلکیل-۱-H-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالیلین-۲-کربالدهید (a-f ۱۱۰)

مخلوطی از N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین (a-f ۱۱۲) (۰/۵۶ میلی مول)، کمپلکس بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II)، کلرید (۰/۰۲۸ میلی مول و ۵٪ مولی) و یدید مس (۰/۰۵۶ میلی مول و ۱۰٪ مولی) در مورفولین (۲ml) و دمای صفر درجه سانتیگراد در جو آرگون خشک به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. پروپارژیل برمید (۱/۱۲ میلی مول) به صورت قطره قطره و به آرامی 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 اسید هیدروکلریک ۱۰٪ (۵ میلی لیتر) مخلوط حاصله با کلروفرم استخراج شد. پس از حذف حلال، توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۲٪ متانول در کلروفرم) خالص سازی گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد.

a ۱۱۰: ۱-بنزیل-۱-ه-۱-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۸۱°C بهره واکنش: ۸۲٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۵/۹۳ (s, 2H, 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), ۷/۸۷ (d, ۱H, CH), ۵/۹۳ (s, ۲H, CH₂); IR $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۱۶۷۰ (C=O), ۱۵۳۰, ۱۵۰۰, ۱۴۳۰, ۱۰۹۳, ۷۵۶ cm⁻¹.

b ۱۱۰: ۱-بوتیل-۱-ه-۱-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۴۶°C بهره واکنش: ۷۱٪

$^1\text{H NMR } \delta$ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۰/۸۹ (t, ۳H, CH₃), ۱/۲۸ (m, ۲H, CH₂), ۱/۷۸ (m, ۲H, CH₂), ۴/۷ (t, ۲H, CH₂), ۷/۸۱ (t, ۱H, CH), ۷/۸۴ (s, ۱H, CH), ۷/۸۶ (t, ۱H, CH), ۸/۱۶ (d, ۱H, CH), ۸/۲۱ (d, ۱H, CH), ۱۰/۲۴ (s, ۱H, CHO); IR $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۱۶۶۵ (C=O), ۱۴۴۰, ۱۱۲۰ cm⁻¹.

c ۱۱۰: ۱-ایزوبوتیل-۱-ه-۱-پیرولو [۲ و ۳-b] کینوکسالین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۴۲°C بهره واکنش: ۷۷٪

$^1\text{H NMR } \delta(\delta_{0.0} \text{ MHz, DMSO-d}_6\text{): } 0.186 \text{ (d, 6H, 2CH}_3\text{)}, 2.24 \text{ (m, 1H, CH)}, 4.53 \text{ (d, 2H, CH}_2\text{)}, 7.10 \text{ (t, 1H, CH)}, 7.185 \text{ (s, 1H, CH)}, 7.187 \text{ (t, 1H, CH)}, 8.115 \text{ (d, 1H, CH)}, 8.22 \text{ (d, 1H, CH)}, 10.20 \text{ (s, 1H, CHO)}; \text{ IR } \bar{\nu}(\text{KBr disc}): 1680(\text{C=O}), 1440, 1095, 775 \text{ cm}^{-1}.$

110 d: 1-پروپیل-1-H-پیرولو [2 و 3-b] کینوکسالین-2-کربالدهید

دمای ذوب: 137°C بهره واکنش: 68%

$^1\text{H NMR } \delta(\delta_{0.0} \text{ MHz, DMSO-d}_6\text{): } 0.187 \text{ (t, 3H, CH}_3\text{)}, 1.12 \text{ (m, 2H, CH}_2\text{)}, 4.65 \text{ (t, 2H, CH}_2\text{)}, 7.79 \text{ (t, 1H, CH)}, 7.11 \text{ (s, 1H, CH)}, 7.165 \text{ (t, 1H, CH)}, 8.115 \text{ (d, 1H, CH)}, 8.29 \text{ (d, 1H, CH)}, 10.23 \text{ (s, 1H, CHO)}; \text{ IR } \bar{\nu}(\text{KBr disc}): 1675(\text{C=O}), 1450, 1100, 765 \text{ cm}^{-1}.$

110 e: 1-ایزوپروپیل-1-H-پیرولو [2 و 3-b] کینوکسالین-2-کربالدهید

دمای ذوب: 134°C بهره واکنش: 62%

$^1\text{H NMR } \delta(\delta_{0.0} \text{ MHz, DMSO-d}_6\text{): } 1.71 \text{ (d, 6H, 2CH}_3\text{)}, 5.75 \text{ (m, 1H, CH)}, 7.10-8.23 \text{ (m, 5H, ArH)}, 10.23 \text{ (s, 1H, CHO)}.$

110 f: 1-متیل-1-H-پیرولو [2 و 3-b] کینوکسالین-2-کربالدهید

دمای ذوب: 176°C بهره واکنش: 87%

$^1\text{H NMR } \delta(\delta_{0.0} \text{ MHz, DMSO-d}_6\text{): } 5.0 \text{ (s, 4/13 MHz, DMSO-d}_6\text{)}, 7.185 \text{ (t, 1H, CH)}, 7.187 \text{ (t, 1H, CH)}, 7.189 \text{ (s, 1H, CH}_3\text{)}, 8.22 \text{ (s, 4/13 MHz, DMSO-d}_6\text{)}, 10.20 \text{ (s, 1H, CHO)}; \text{ IR } \bar{\nu}(\text{KBr disc}): 1680(\text{C=O}), 1685 \text{ (H, CHO)}, 1440, 1090, 770, 775 \text{ cm}^{-1}.$

مراجع

1. Jones R. J., Smith Paul.; *J. Chem. Soc.* **1963**, 237.
2. John Weijlard, Max Tishler, Erickson A. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 66-9.
3. Gowenlock A. H., Newbold G. T., Spring F. S.; *J. Chem. Soc.*, **1945**, 622-5.
4. Stevens J. R., Fister K. P., Wolf F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1035-9.
5. Diana Lackhart, E. E. Turner; *J. Chem. Soc.*, **1937**, 424-7
6. Paola Corona, M. Loriga, M. P. Costi, S. Ferrari, G. Paglietti; *J. MEDICINAL Chem.*, **2008**, 43, 189-203.
7. Chan S. C., Wen X. R. and Sang C. S.; *J. Tetrahedron Let.*, **2007**, 48, 4665-7.
8. Chan S. C. and Sung G. O.; *J. Tetrahedron Let.*, **2006**, 47, 5633-6.
9. M. J. S. Dewar, P. M. Maitlis; *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2518-21.
10. M. Asai, Y. Kugaku; *Zasshi.*, **1959**, 79, 260-2.
11. H. I. X. Mager, W. Brends; *Rec. Trav. Chem.*, **1959**, 78, 5-21.
12. J. A. Barltrop, C. G. Richards; *D. M. Russel, J. Chem. Soc.* **1959**, 1423-30.
13. K. Asono, S. Asai, N. Inoue; *Yakgaku. Zasshi.*, **1959**, 79, 24-8.
14. R. M. Acleson.; *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4731-5.
15. Margaret Kelly, N. H. Smith, J. Leiter; *J. Nati Cancer. Lnst.*, **1958**, 20, 1113-22.
16. Raymond Cavier; *Chim. Ther.* 66(5-6), 327-30.
17. V. Heck, J. Kolinsky, Pharm.; *Zentrahalle.*, **1966**, 105, 291-3.
18. E. C. McManus, M. T. Oberdick, A. C. Cucker; *J. Protozool.*, 14(3), 379-81.
19. Paola Corona, M. Loriga, M. P. Costi, S. Ferrari, G. Paglietti; *J. MEDICINAL Chem.*, **2008**, 43, 189-203.
20. G. Campiani, A. Cappelli, V. Nacci, M. Anzini, S. Vomero, M. Hamon, A. Cagnotto, C. Fracasso, C. Uboldi, S. Caccia, S. Consool, T. Mennini; *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(22), 3670-8.
21. J. Guillon, I. Forfar, M. M. Matsuda, V. Desplat, M. Saliege; *J. Bioorganic & Med. Chem.*, **2007**, 15, 194-210.
22. A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi; *Tetrahedron Let.*, **2004**, 45, 2431-4.

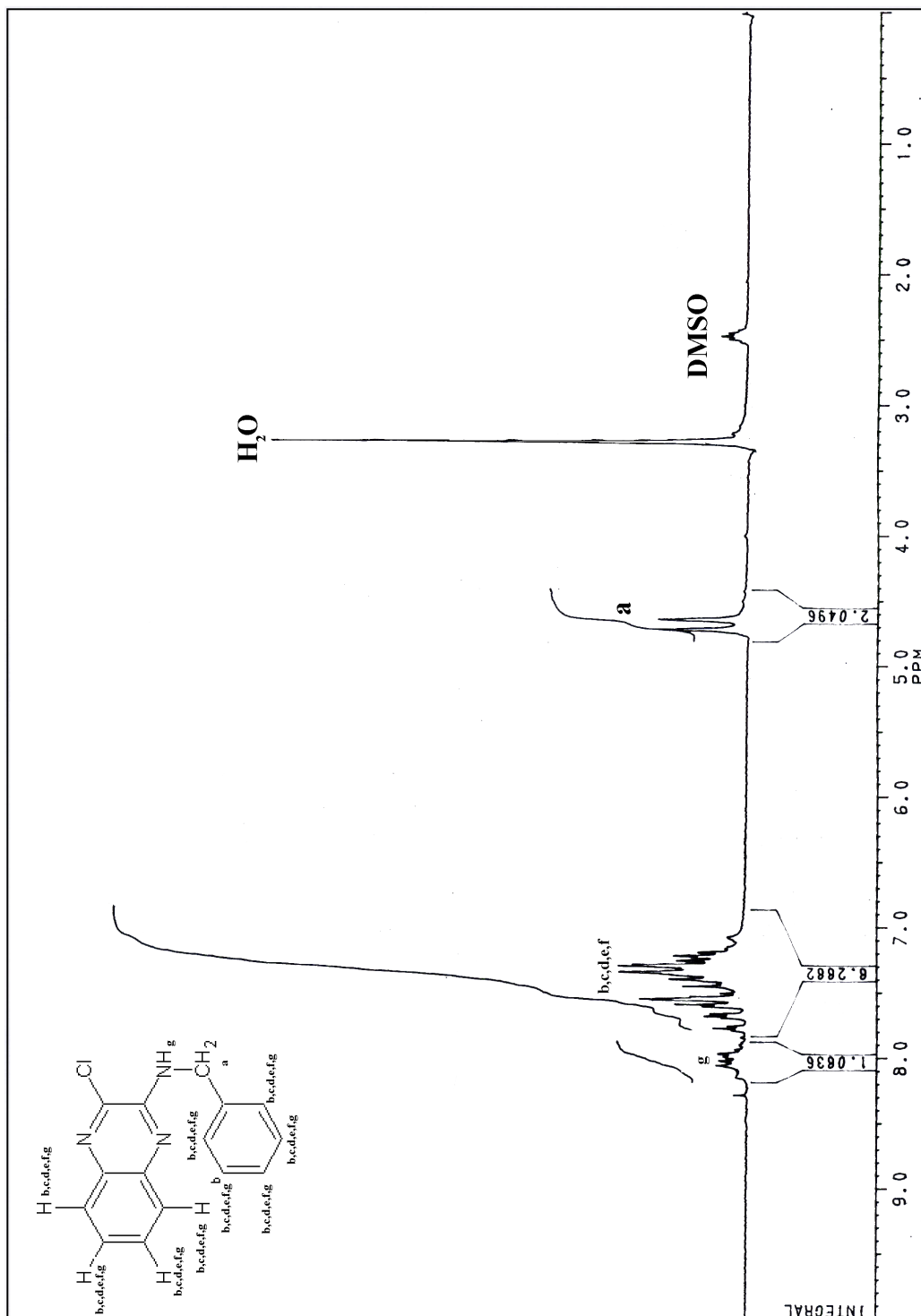
23. Louis S. Hegedus, **1994**, "Palladium in Organic Synthesis", Vol 1, Colorado State University.
24. (a) Maitlis, P. M. *The Organic Chemistry of Palladium*; Academic Press: New York, **1971**; Vols. 1 and 2. (b) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**. (c) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, **1985**. (d) Larock, R. C. In *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S., Ed.; JAI Press: London, **1994**; Vol. V, Chapter 3. (e) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **1995**. (f) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, **2000**. (g) Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **2002**; Vols. 1 and 2.
25. (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345. (d) Heck, R. F. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4. (e) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.
26. Larock, R. C.; Stinn, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4687
27. Cho, S. Y.; Kim, S. S.; Park, K.-H.; Kang, S. K.; Choi, J.-K.; Yum, E. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1641
28. Meyer, F. E.; Parsons, P. J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6487.
29. Routier, S.; Coudert, G.; Merour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7025.
30. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara; *J. Tetrahedron. Lett.*, **1975**, *16*, 446.
31. Bakherad M., Nasr-Isfahani H., Keivanloo A., Sang, G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6188-6191.
32. Majumdar, K. C.; Mondal, S.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2418-2420.
33. Sun, L. P.; Wang, J. X. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2187-2193.
34. McLaughlin, M.; Palucki, M.; Davies, J. W. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), 3307-3310.
35. Dai, W.-M.; Lai, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9377.
36. Csekei, M.; Novak, Z.; Timari, G.; Kotschy, A. *Arkivoc.* **2004**, 285-291.
37. Moore, J. L.; Stephen M. Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *Arkivoc* **2005**, (vi), 287-292.

ضمیمہ

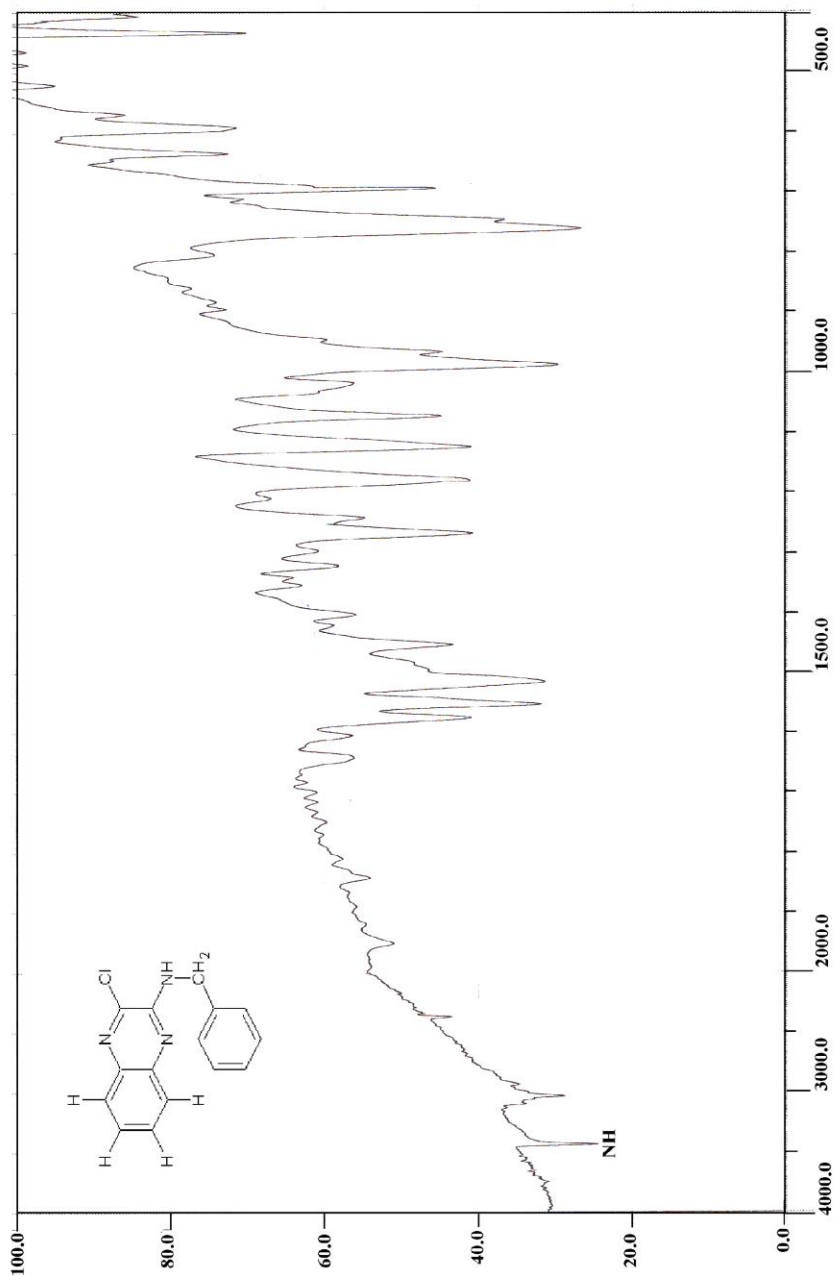
ضمیمه

طیف های IR و ^1H NMR

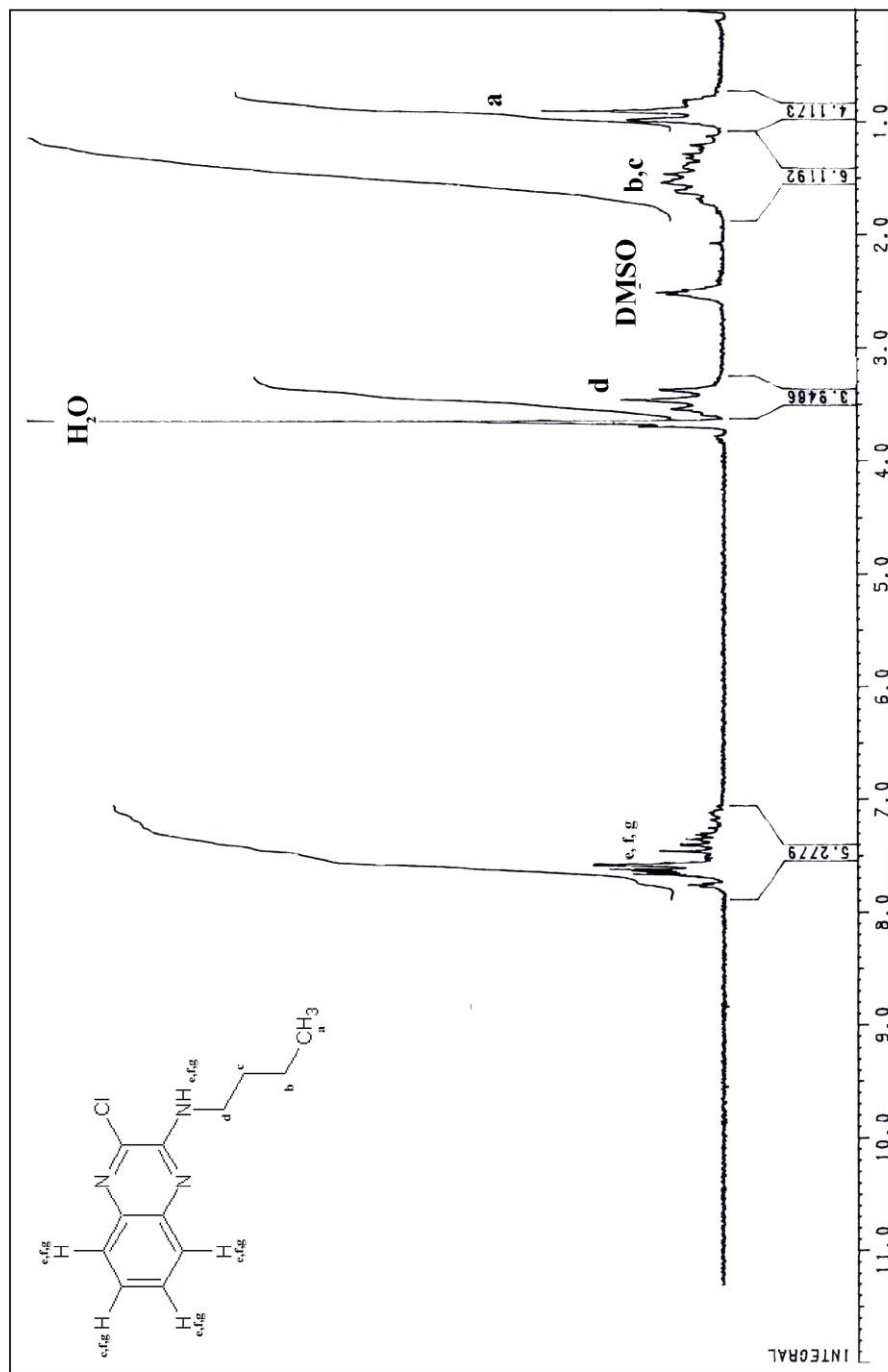
(طيف شماره ۱)



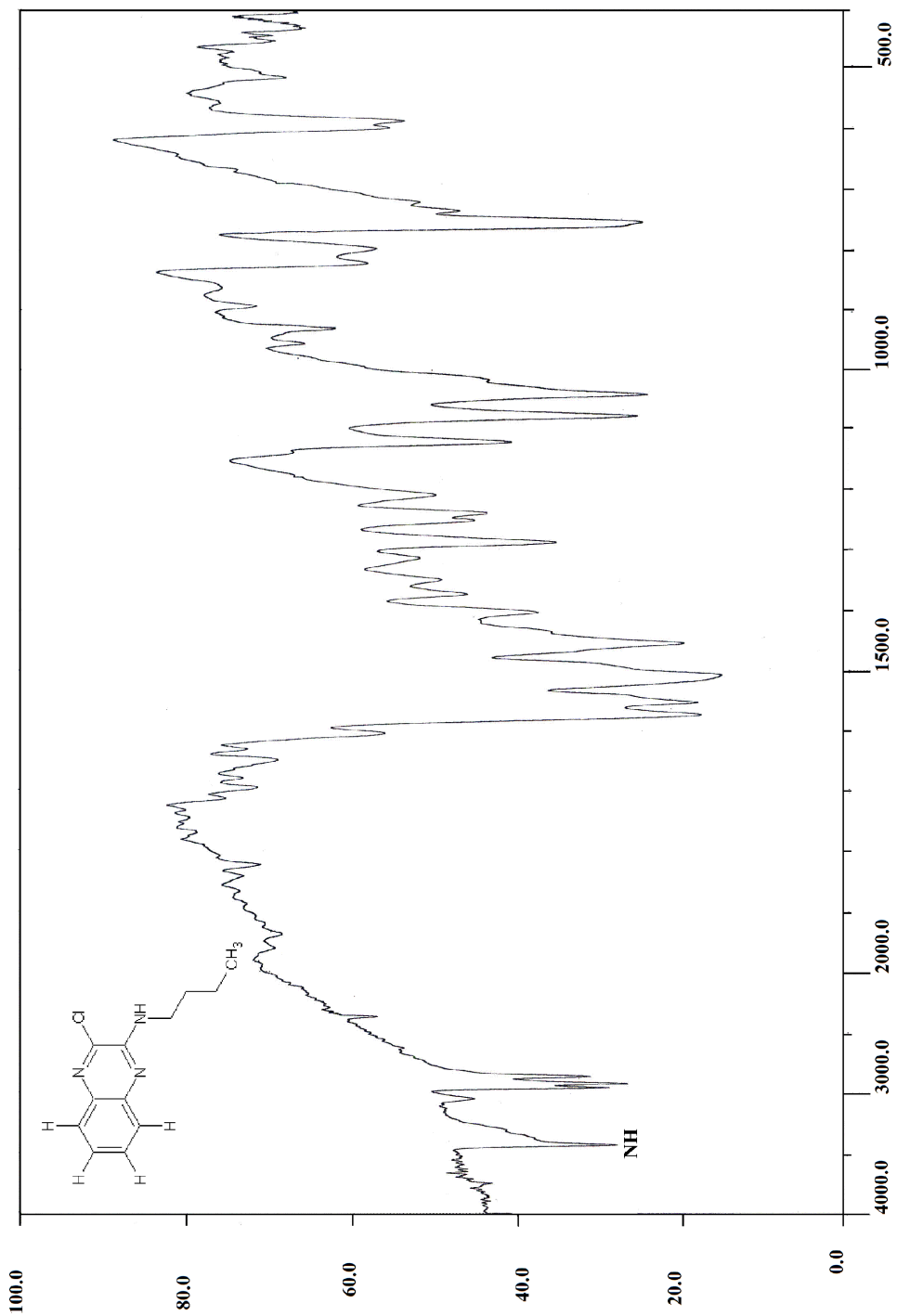
(طيف شماره ۲)



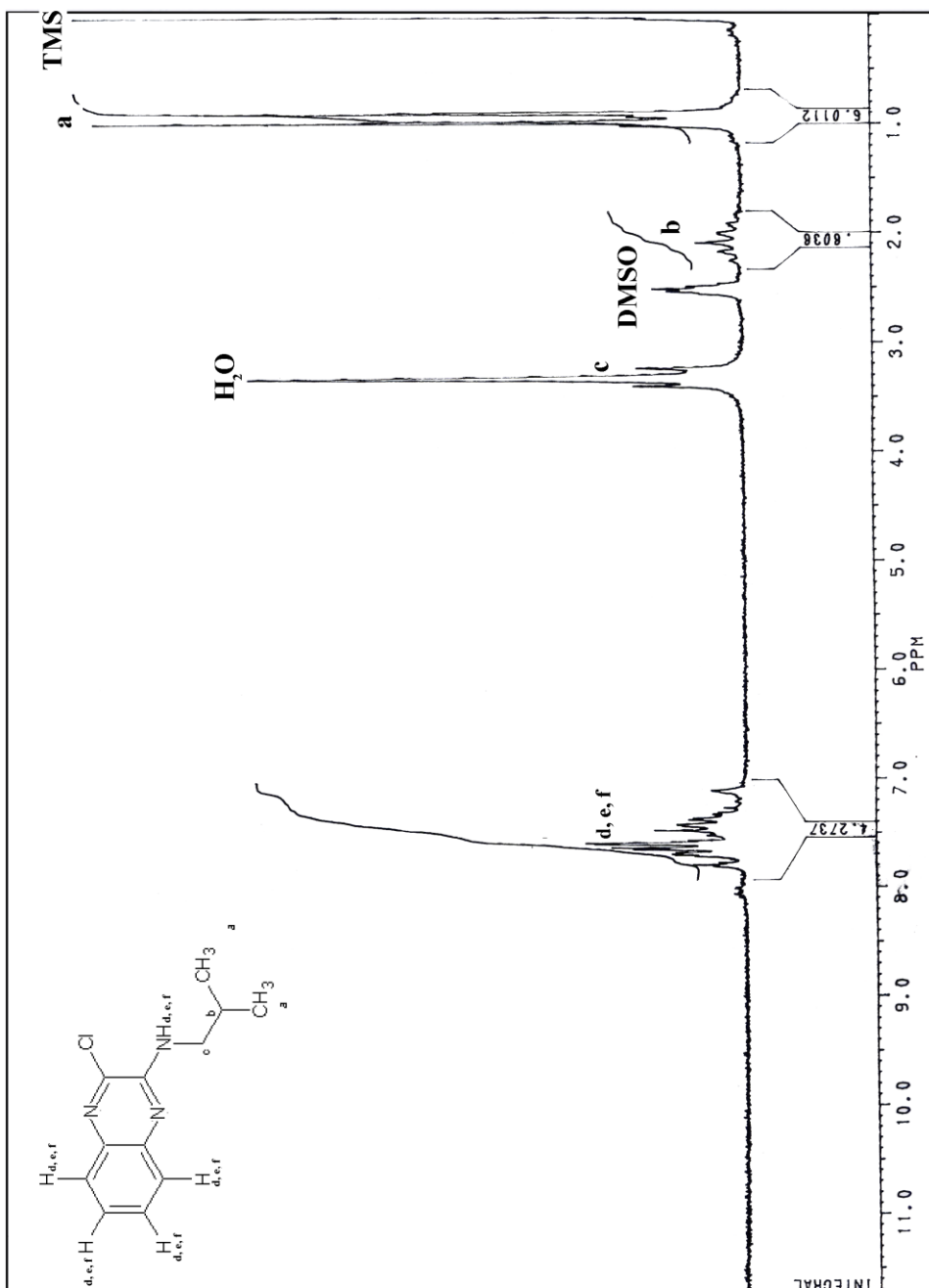
(طیف شماره ۳)



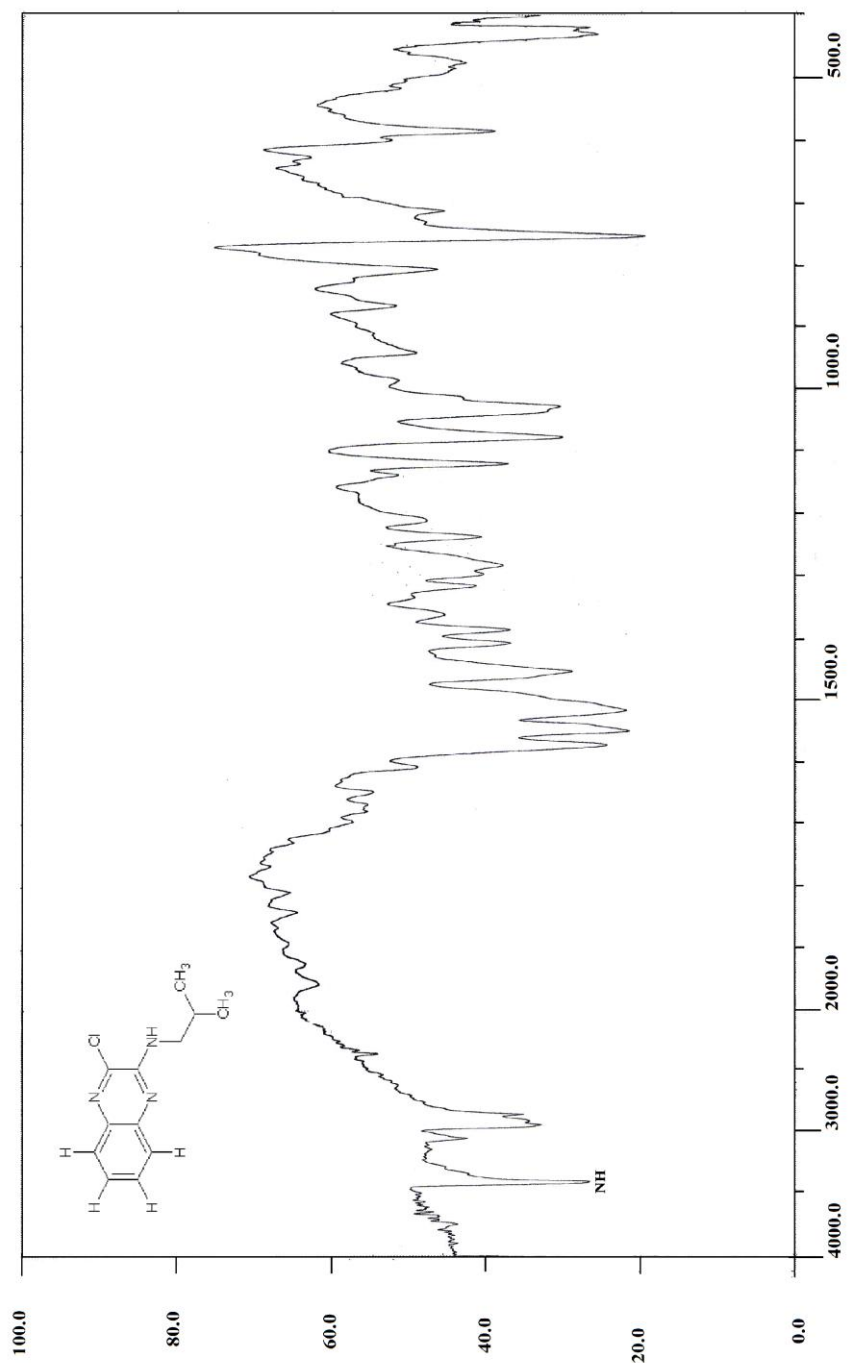
(طیف شماره ۴)



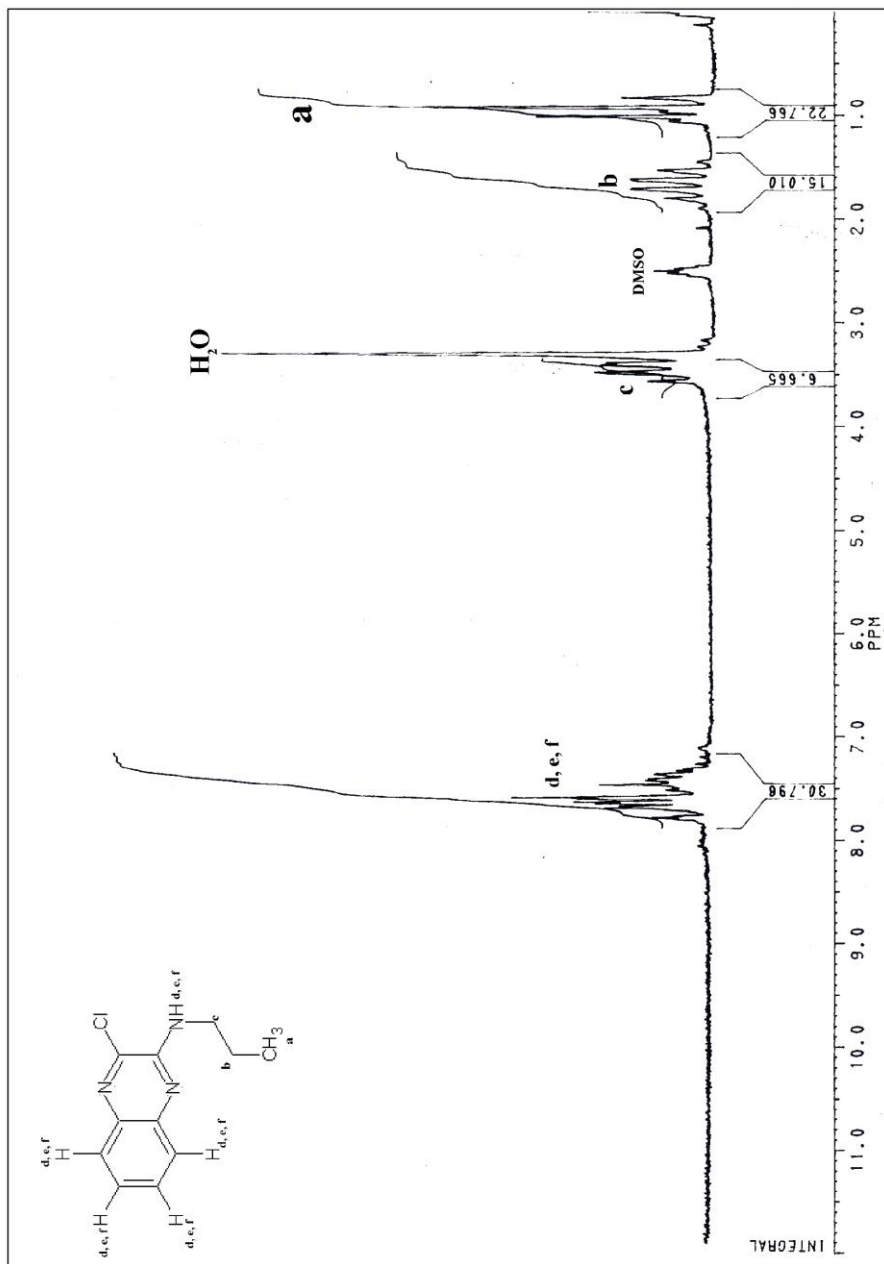
(طیف شماره ۵)



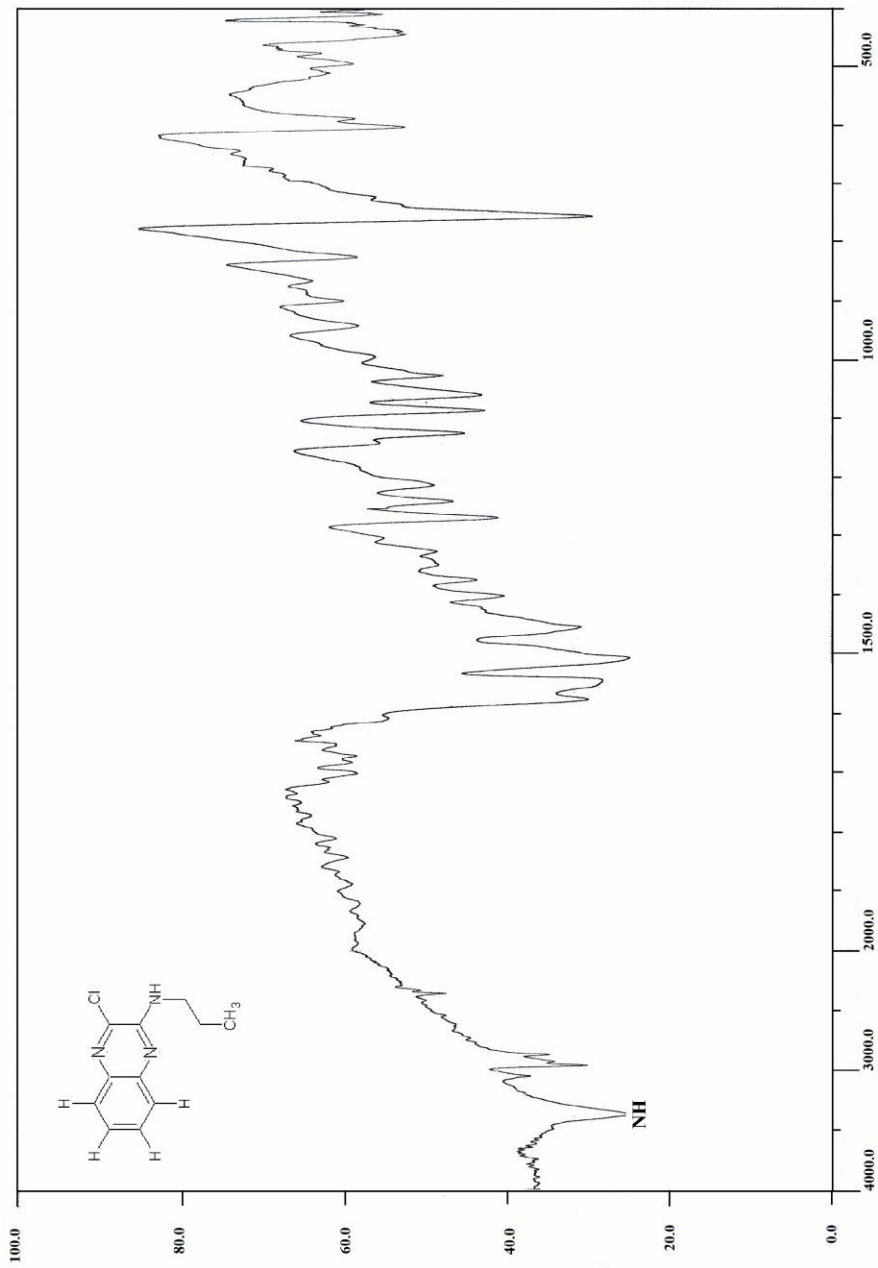
(طیف شماره ۶)



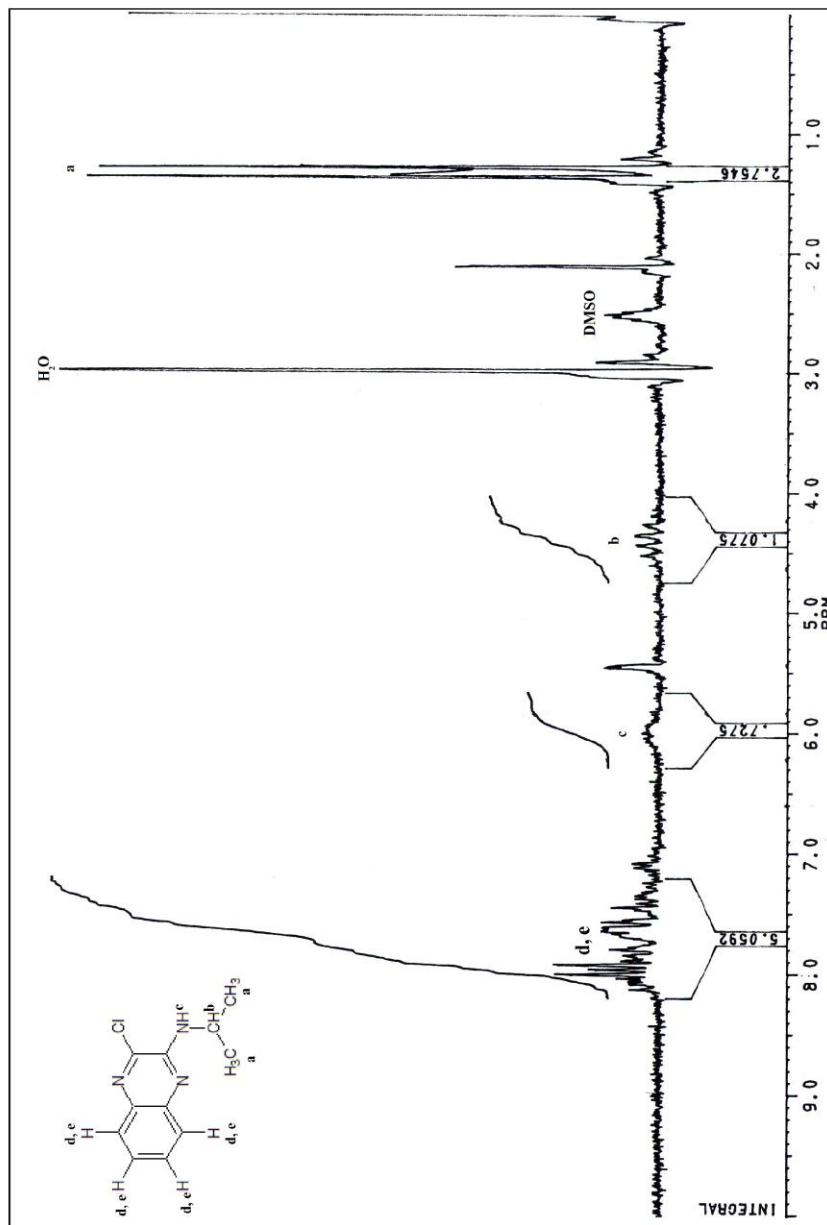
(طیف شماره ۷)



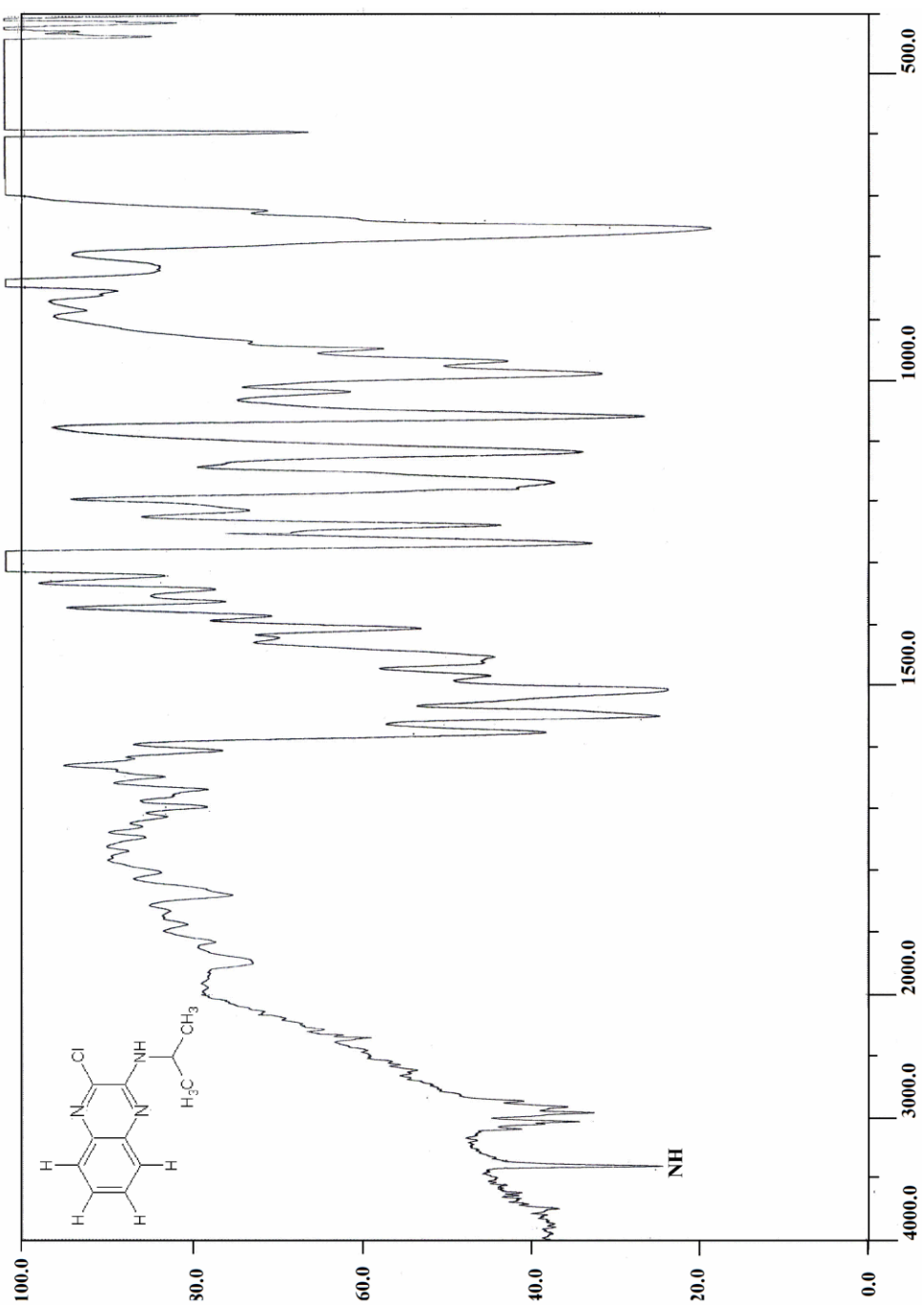
(طيف شماره ۸)



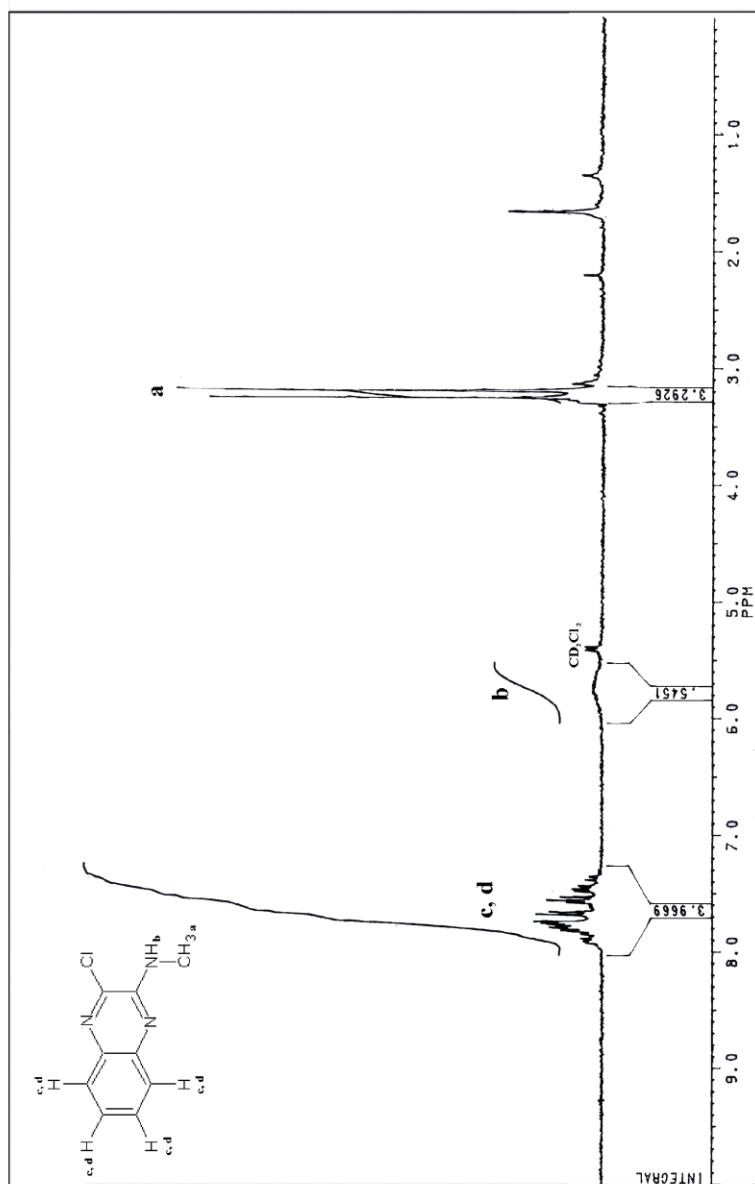
(طیف شماره ۹)



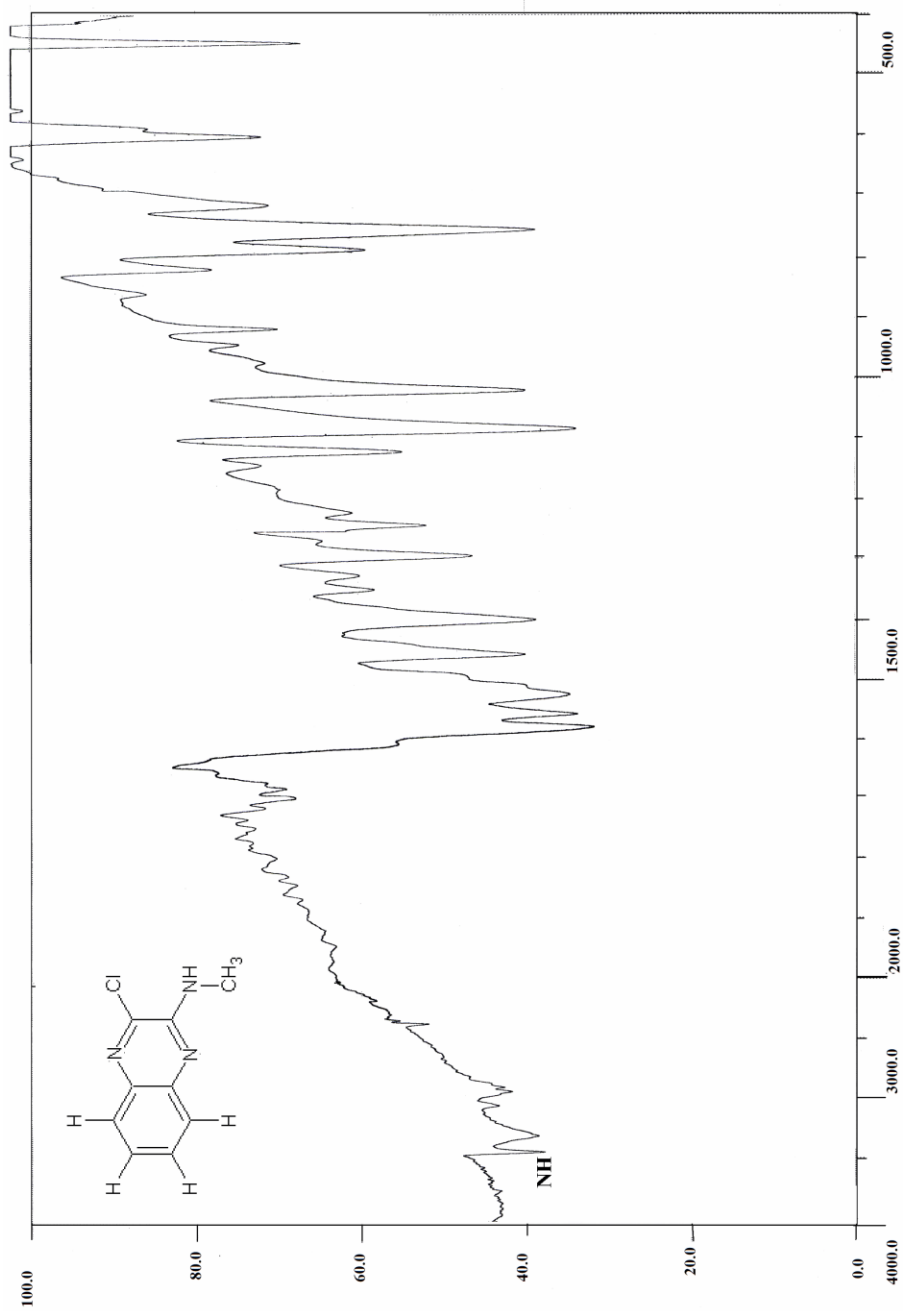
(طیف شماره ۱۰)



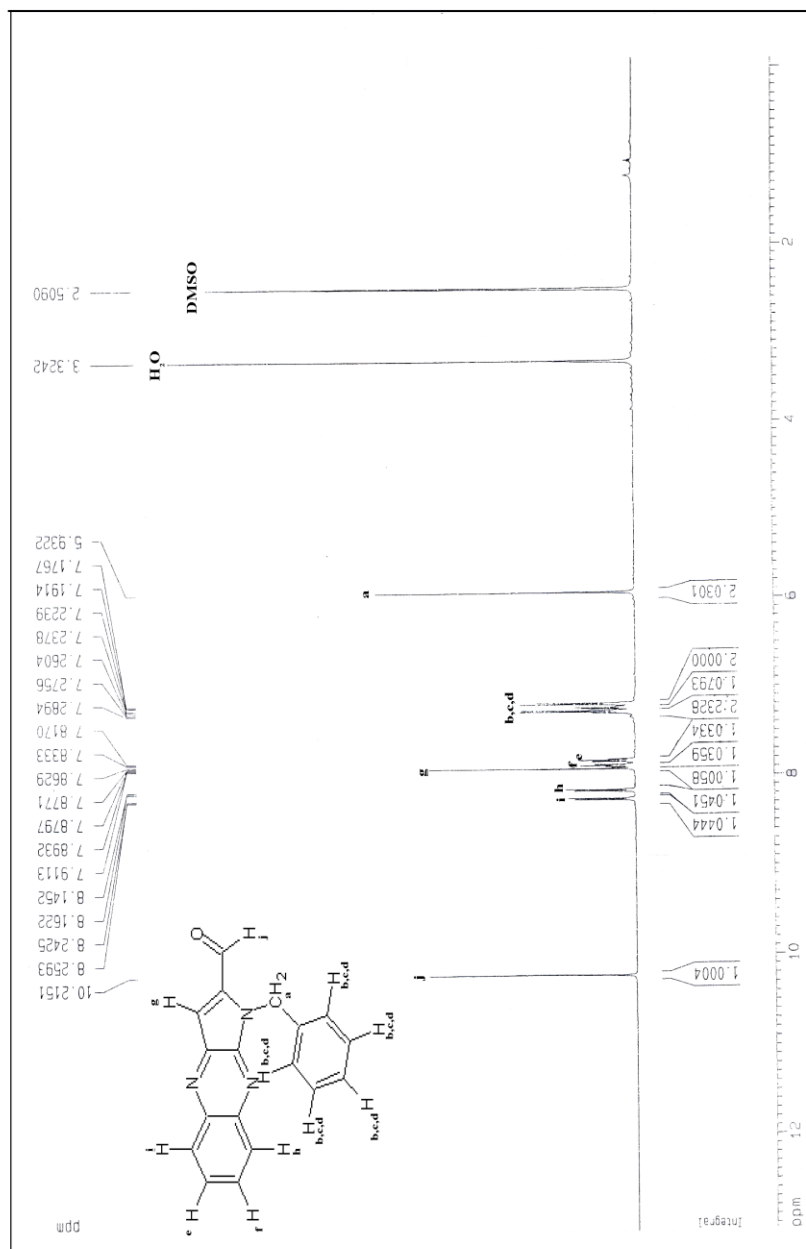
(طیف شماره ۱۱)



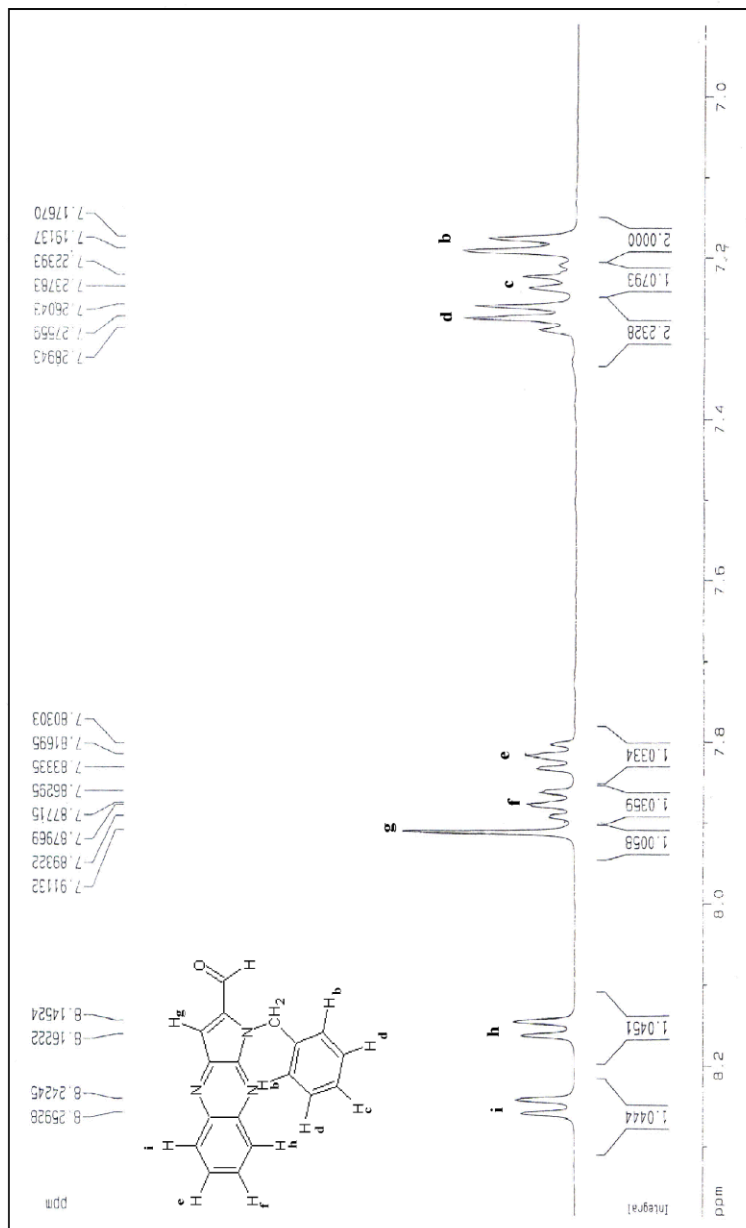
(طیف شماره ۱۲)



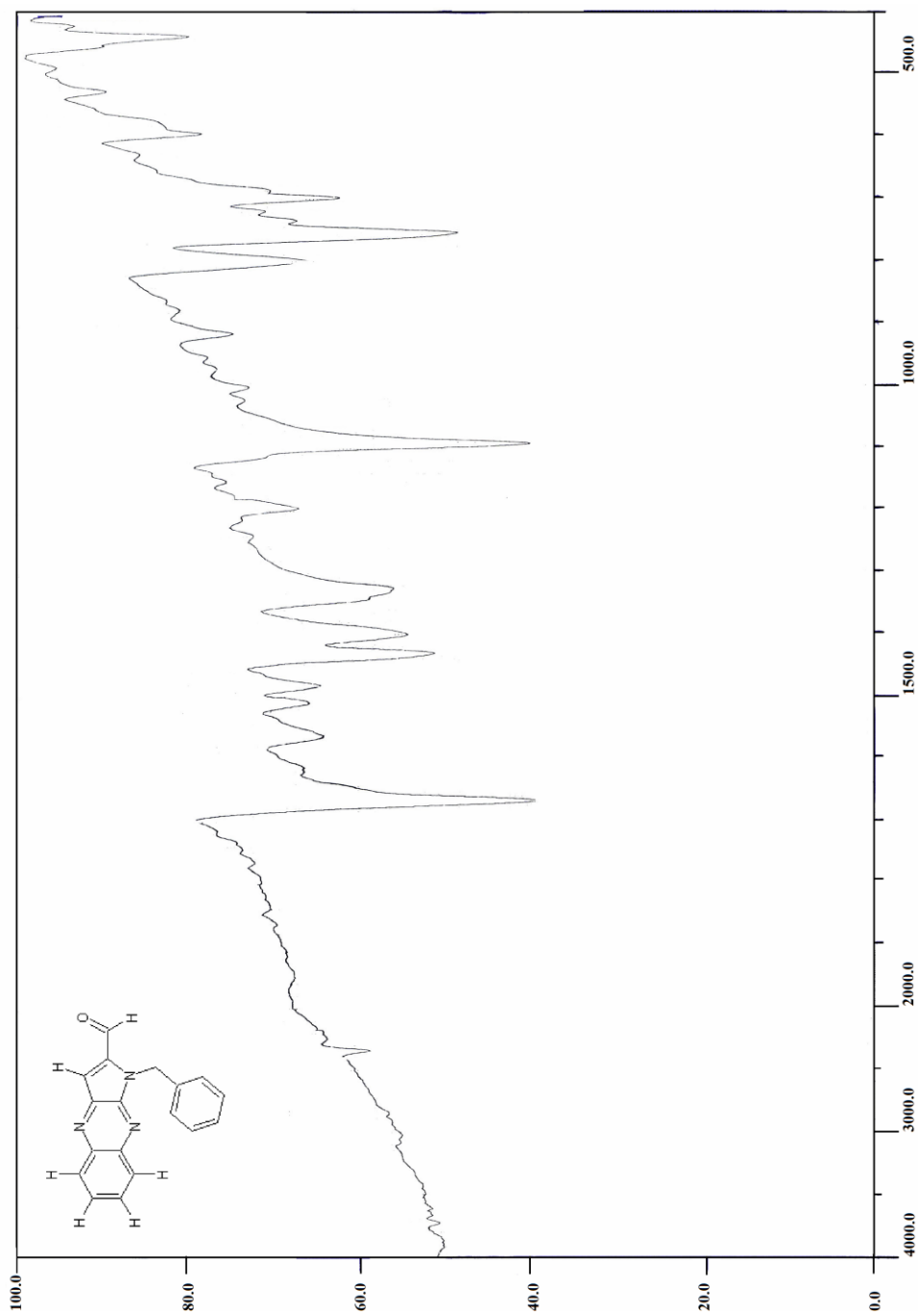
(طیف شماره ۱۳)



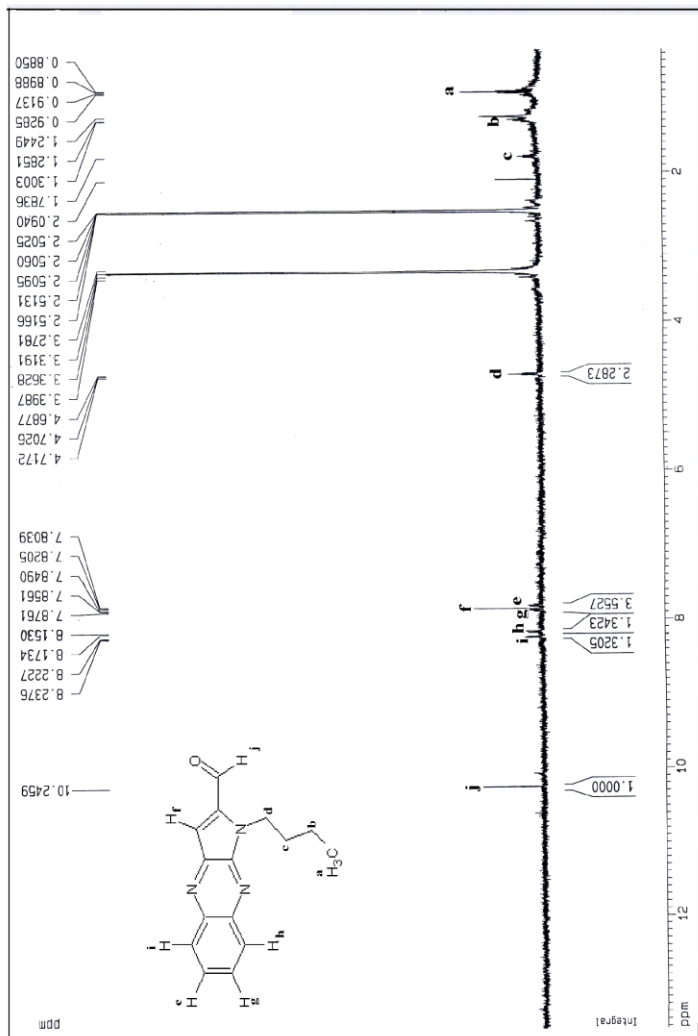
(طيف شماره ۱۳ الف)



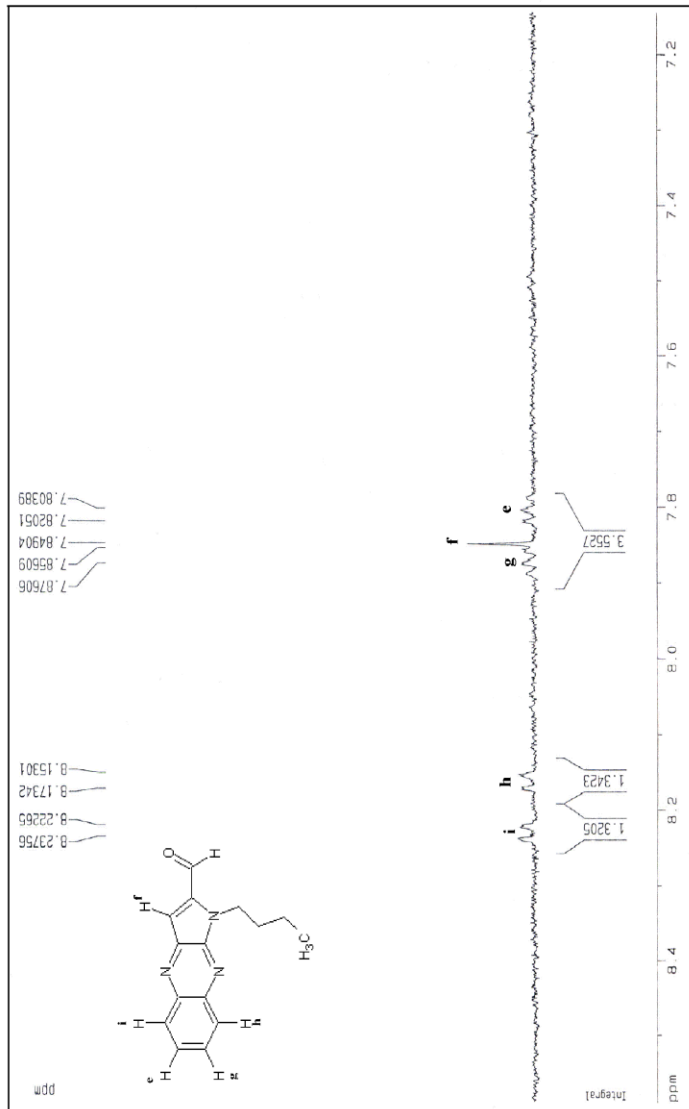
(طيف شماره ۱۴)



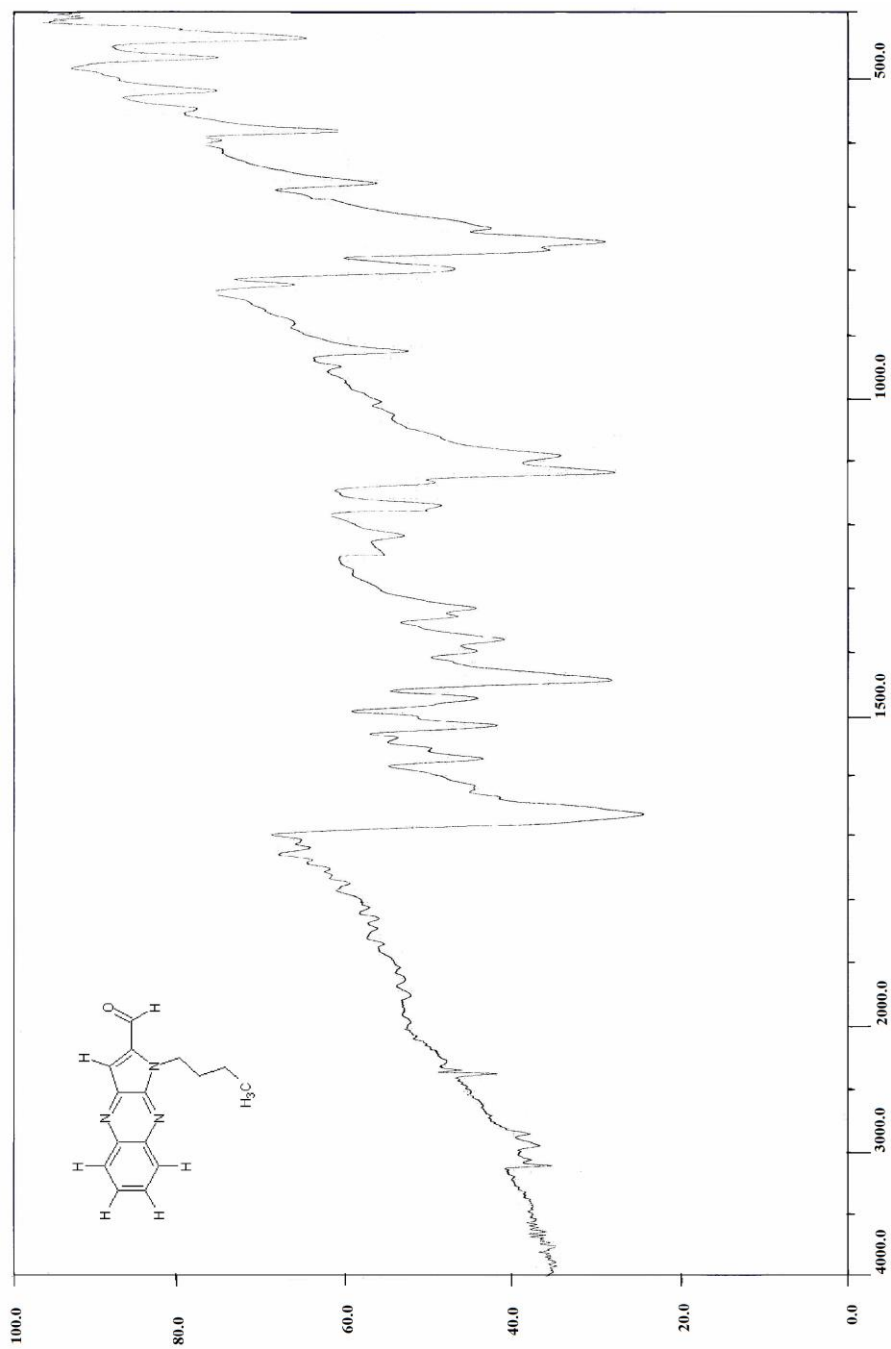
(طیف شماره ۱۵)



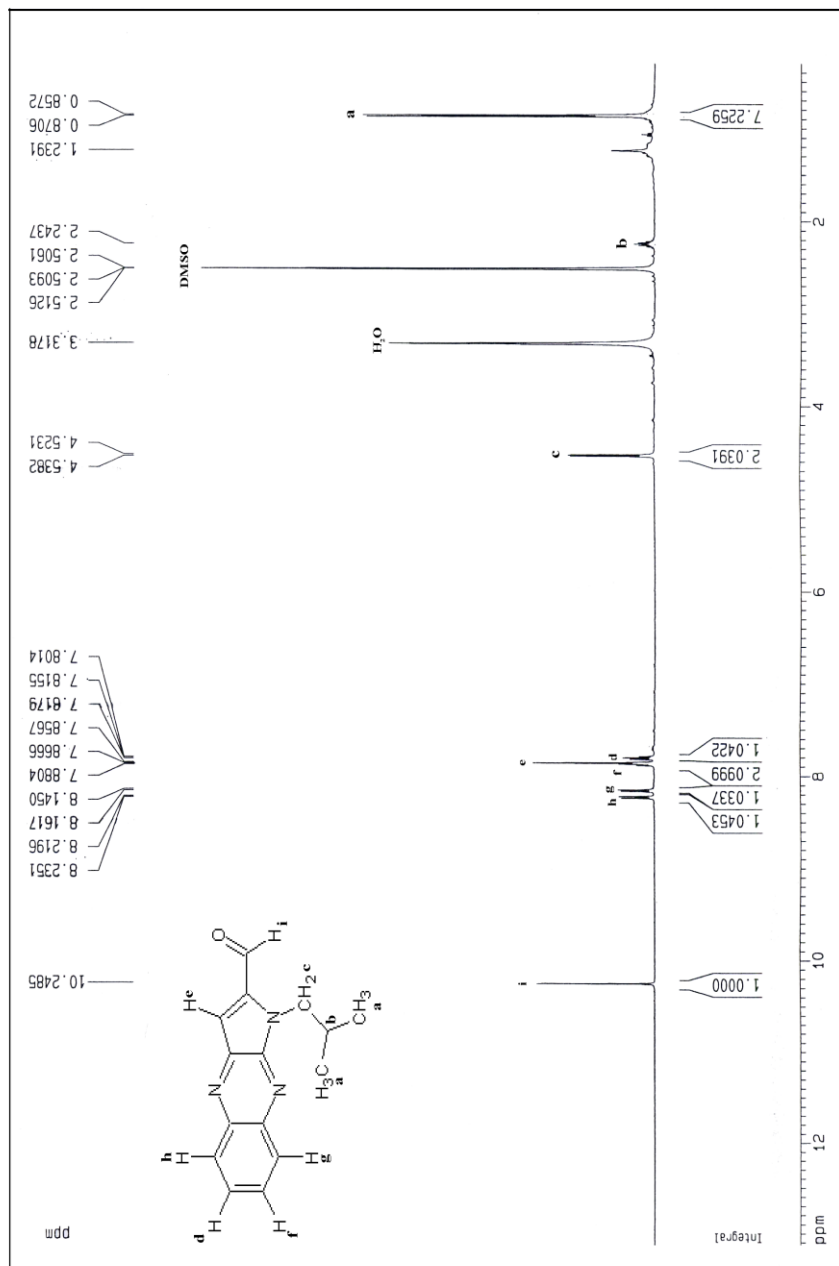
(طیف شماره ۱۵ الف)



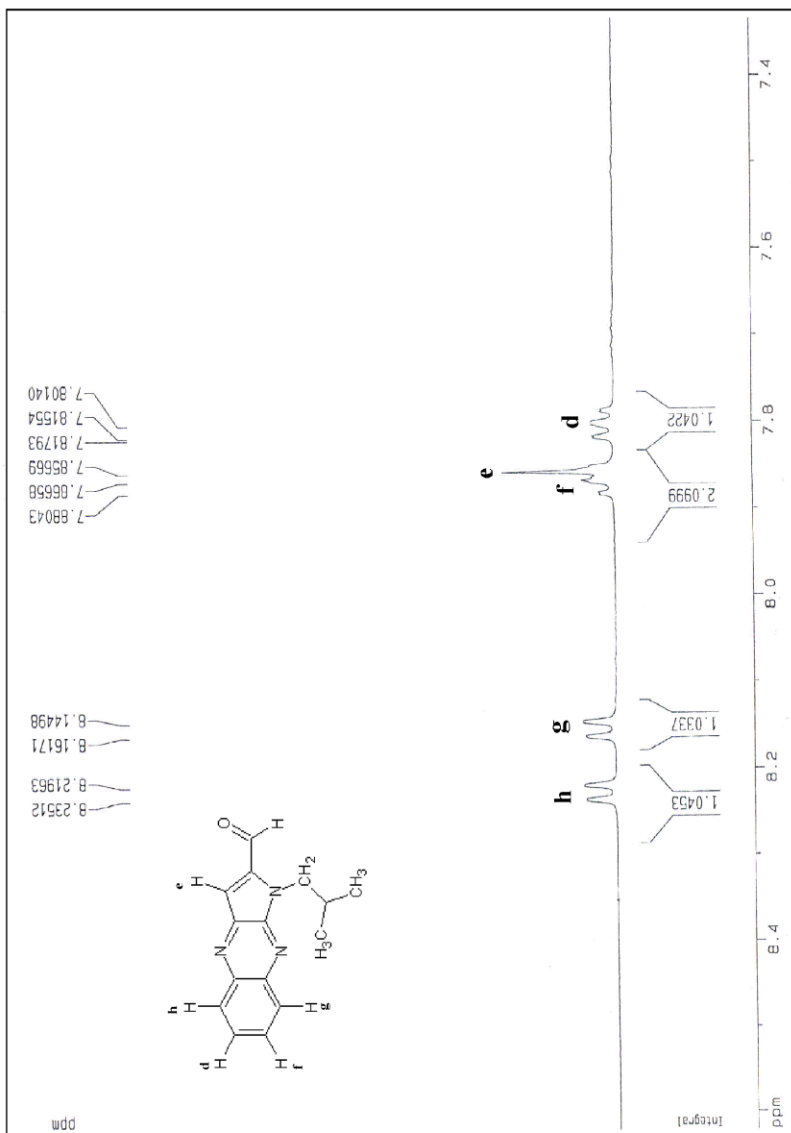
(طيف شماره ۱۶)



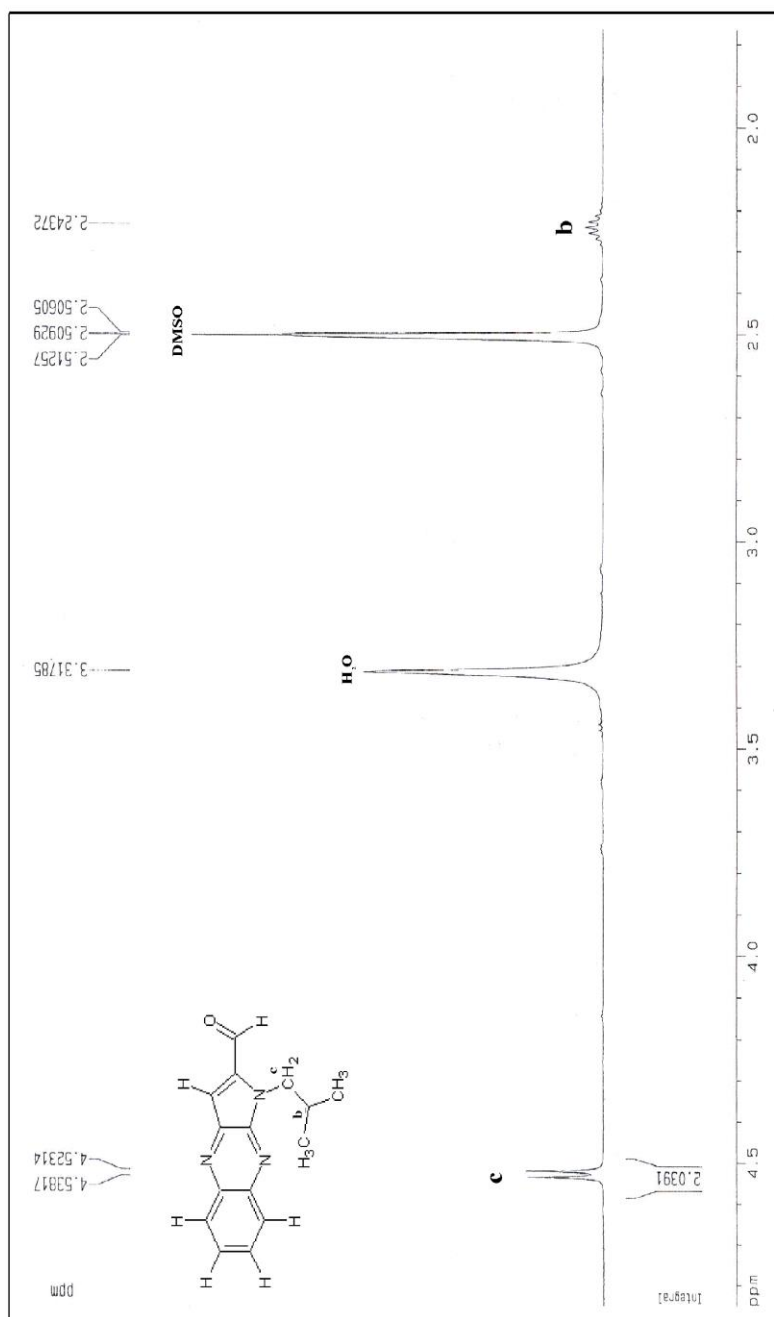
(طیف شماره ۱۷)



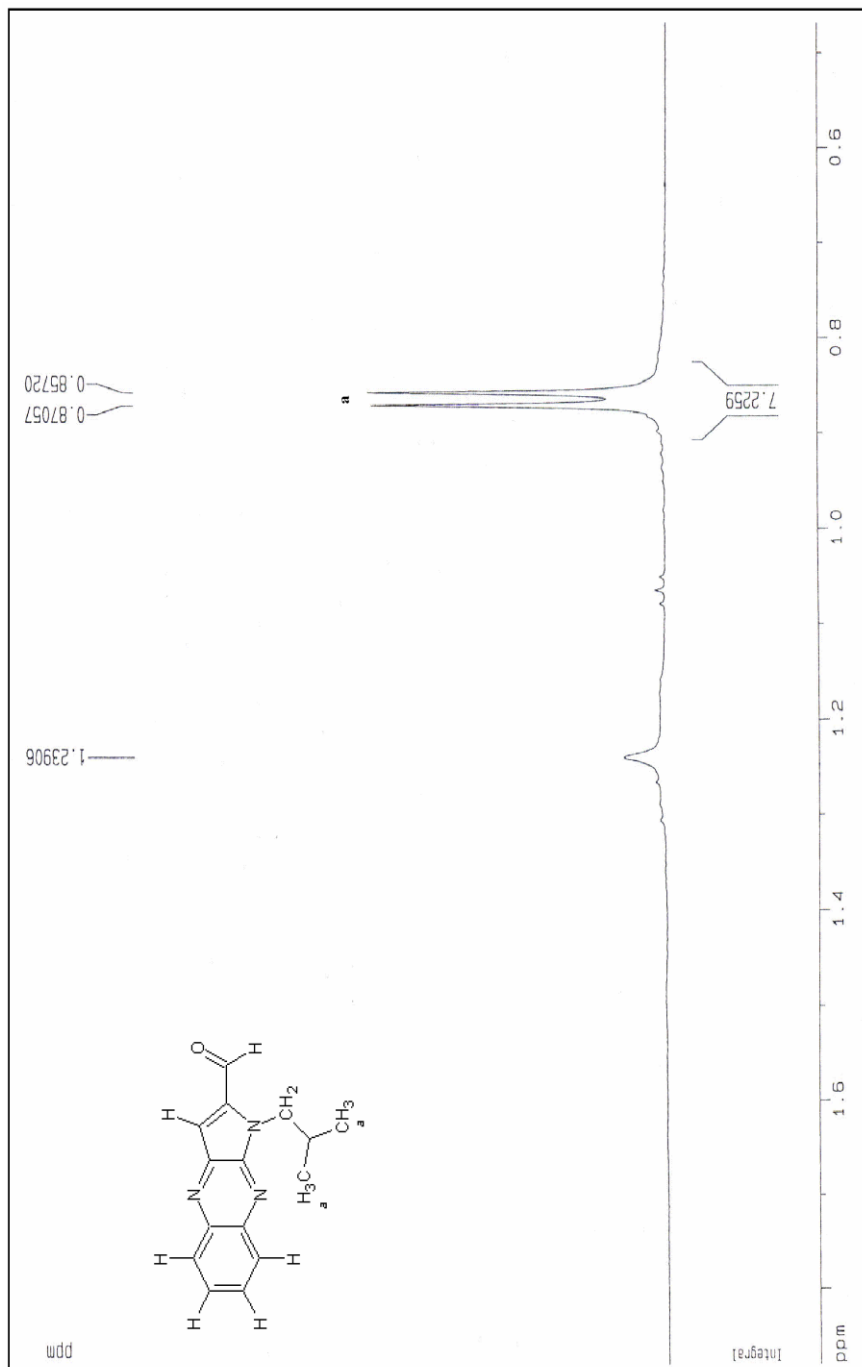
(طيف شماره ۱۷ الف)



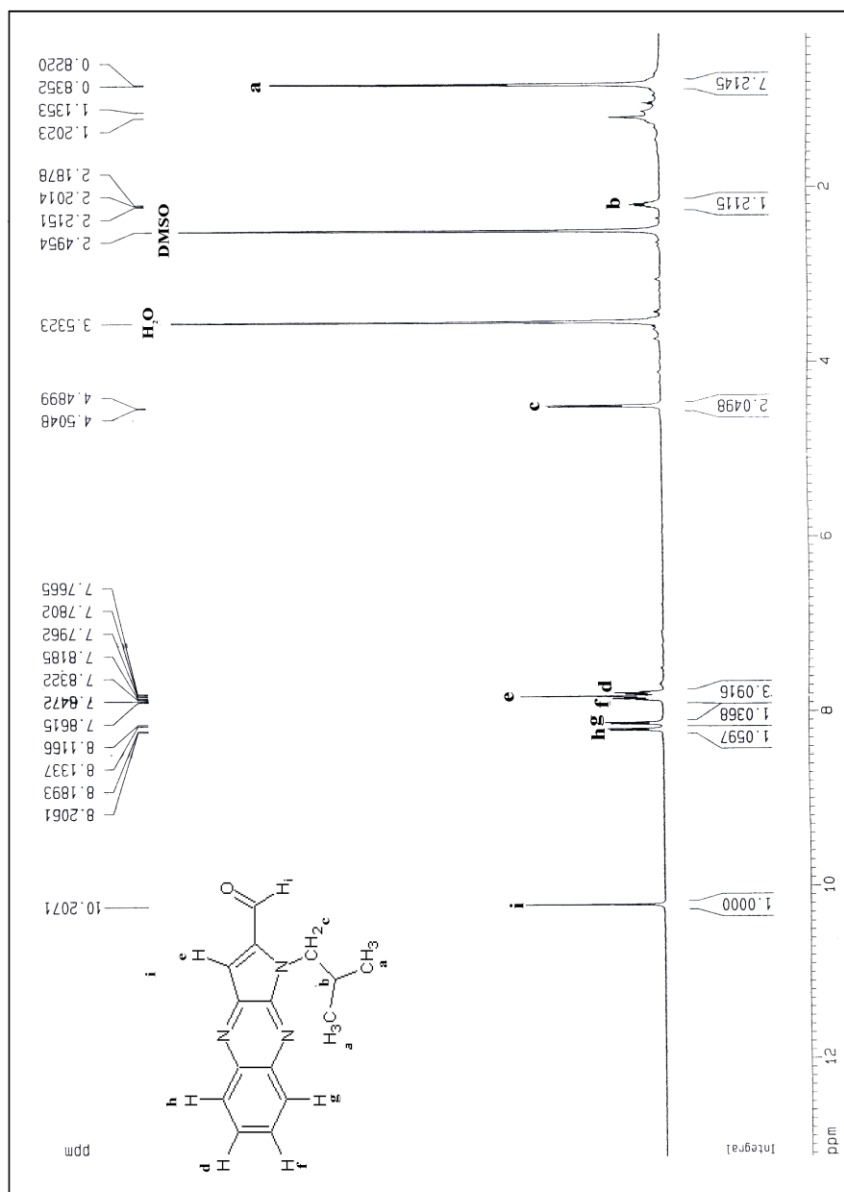
طیف شماره ۱۷ ب)



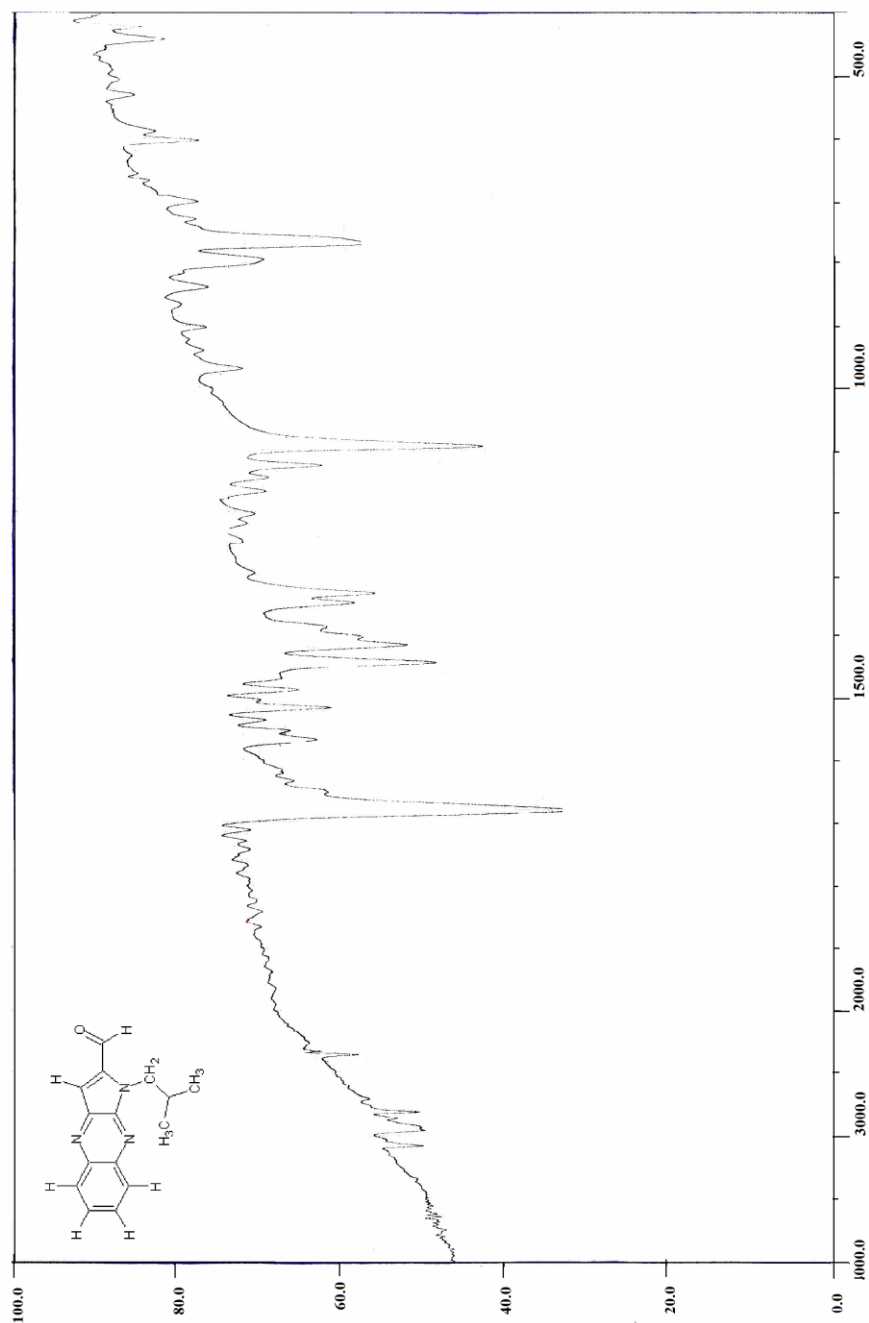
(طیف شماره ۱۷ ج)



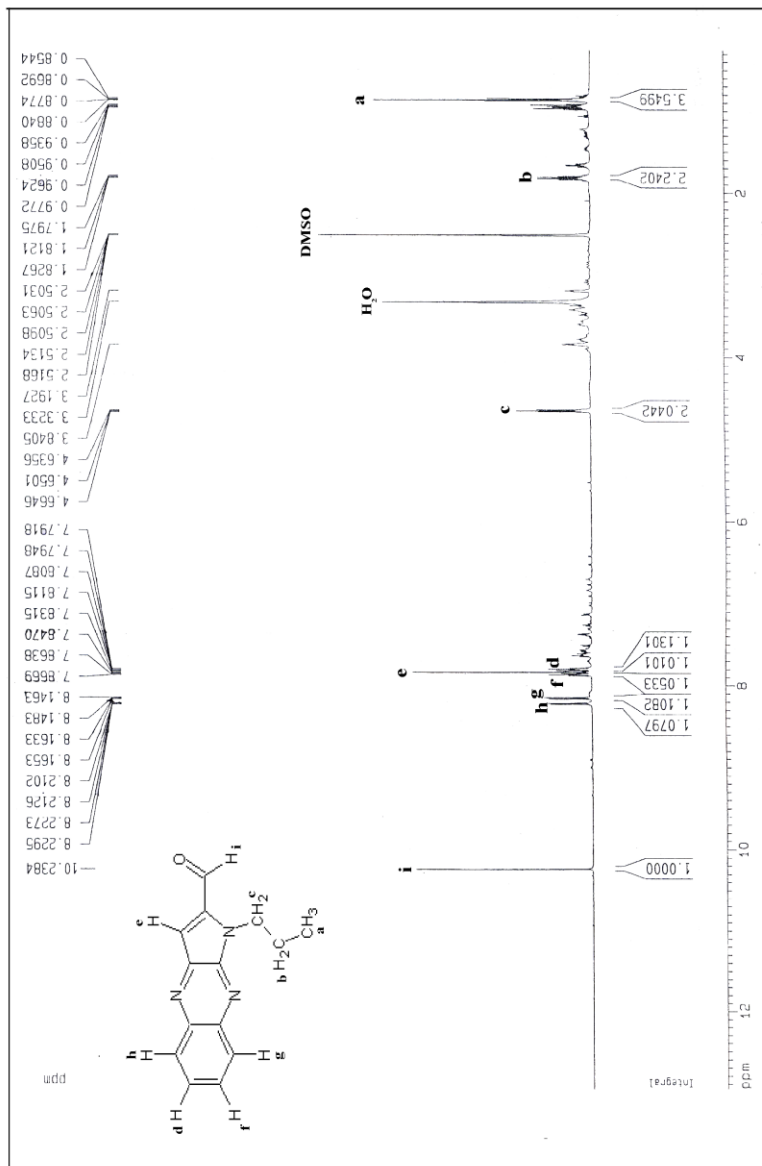
(طیف شماره ۱۸)



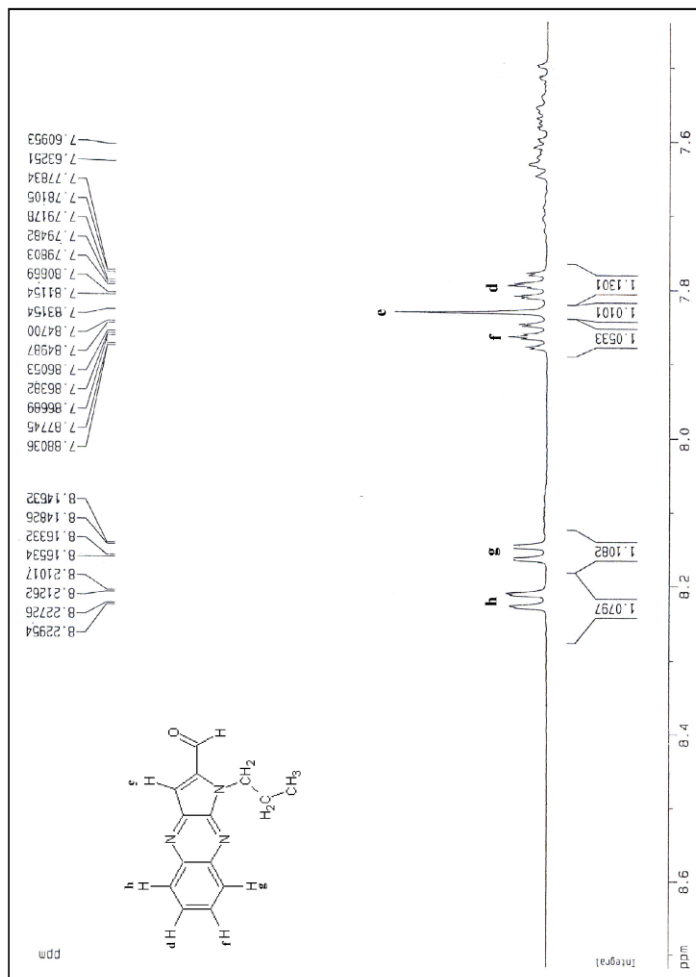
(طیف شماره ۱۹)



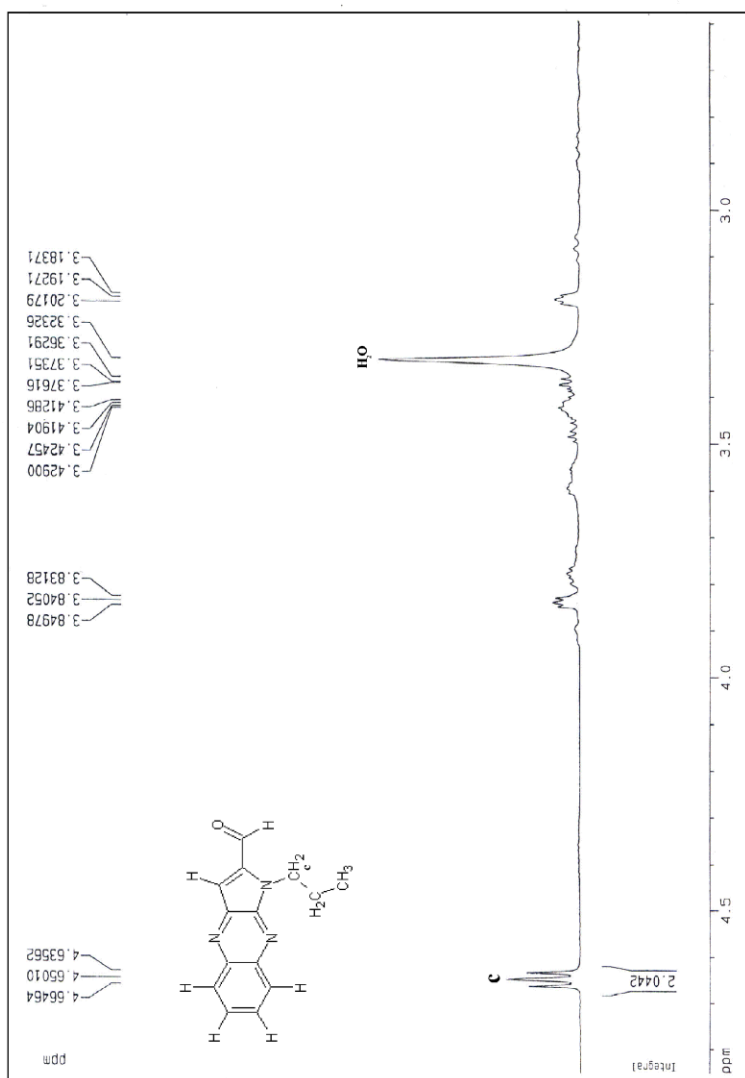
(طیف شماره ۲۰)



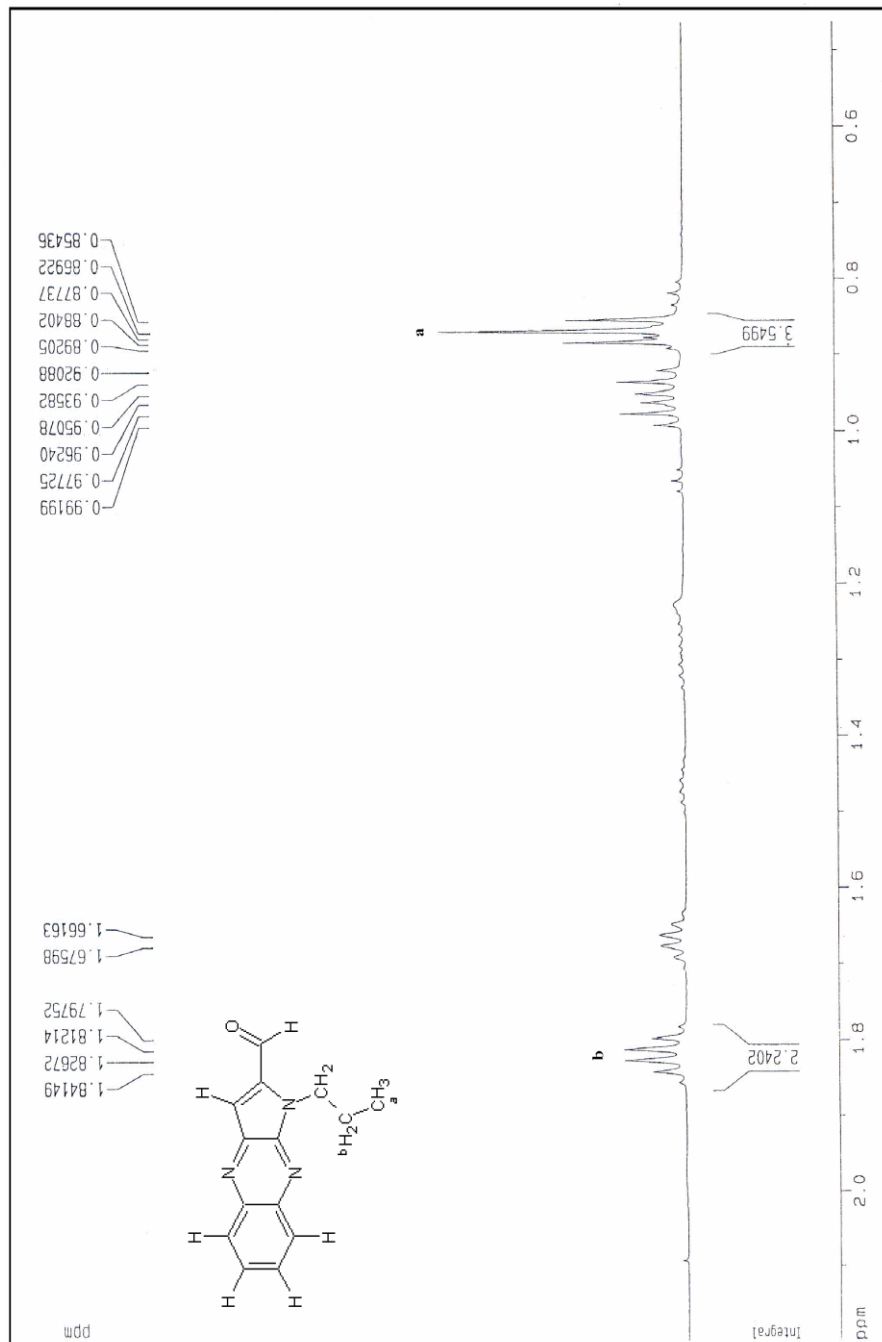
(طيف شماره ۲۰ الف)



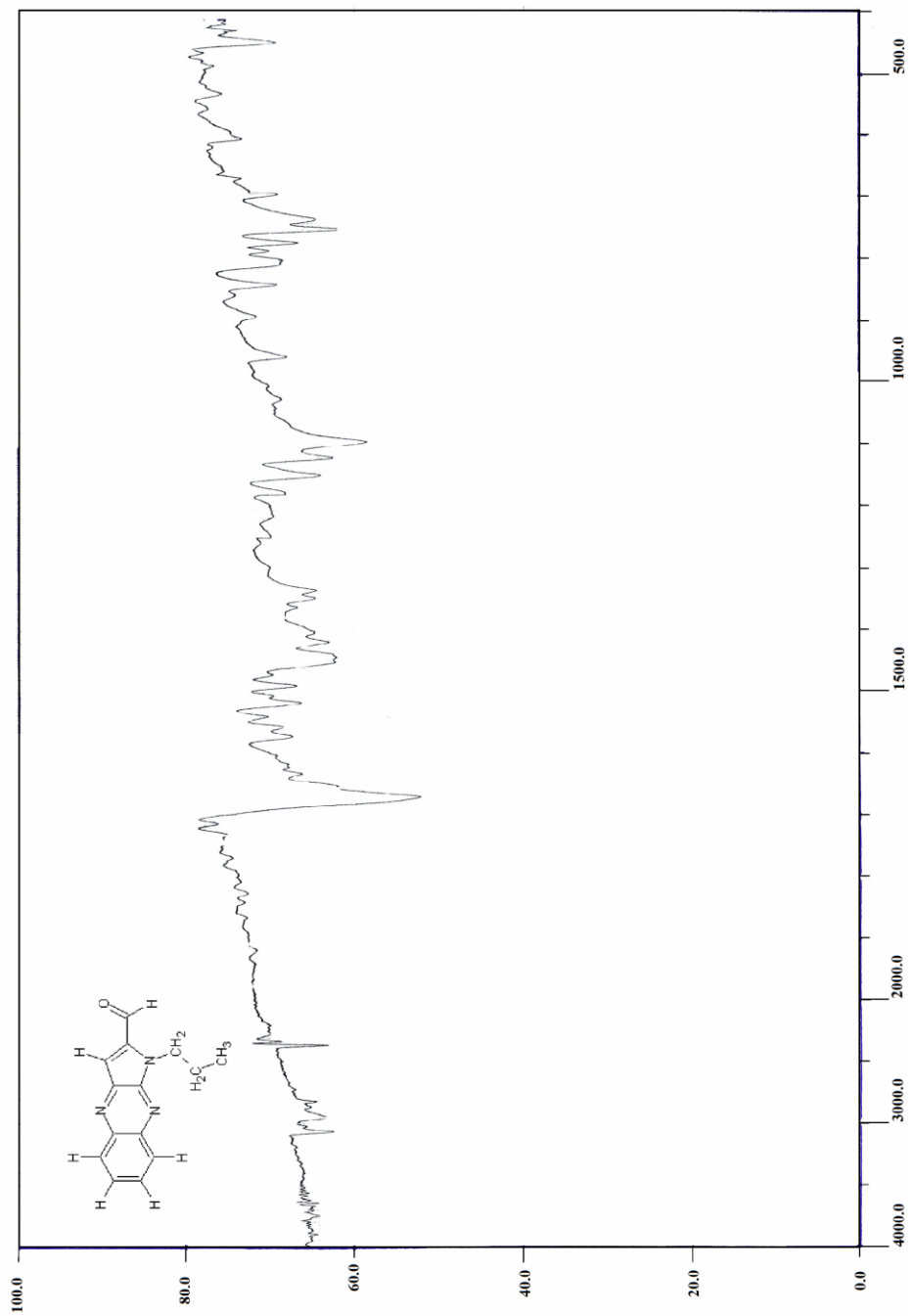
(طیف شماره ۲۰ ب)



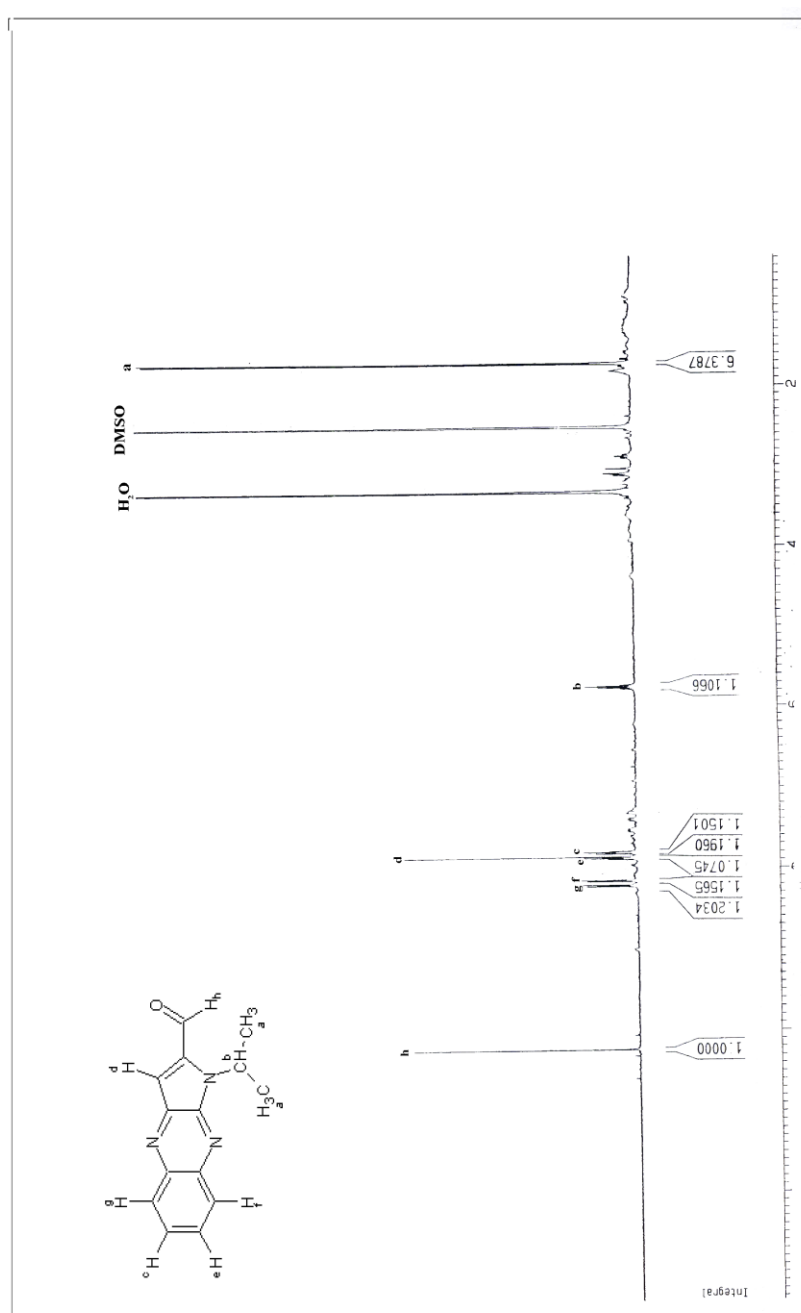
(طیف شماره ۲۰ ج)



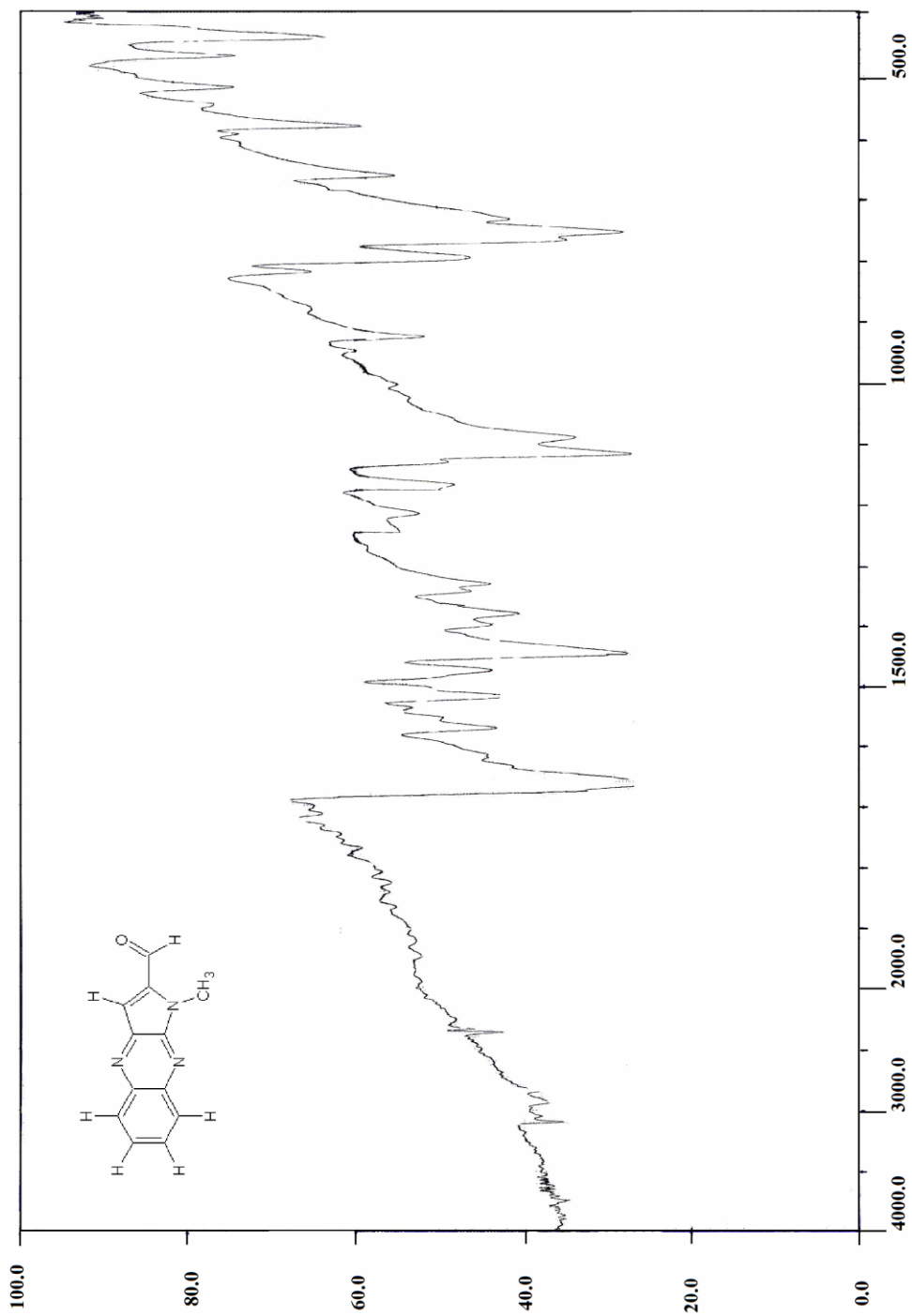
(طيف شماره ۲۱)



(طیف شماره ۲۲)



(طيف شماره ۲۴)



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 pyrroloquinoxalines 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 (109 a-f) in high yield.

When compounds (109 a-f) was treated with 3-bromo-1-propyne and morpholine in the presence of bis(triphenylphosphine)palladium chloride and cuprous iodide at 70 °C, new derivatives of 1-alkyl-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxaline-2-carbaldehydes (110 a-f) were obtained in good to high yields. The reaction was carried out in morpholine as solvent, and base under an argon atmosphere.

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

In conclusion the described method for the synthesis of N-substituted pyrroloquinoxaline-2-carbaldehydes is an easy and one-pot procedure with good to high yields which 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 new derivatives of pyrrolo[2,3-
b]quinoxaline-2- carbaldehydes by Pd-Cu catalyst

Amin Rahimi

Supervisors:

Dr. A. Keivanloo

Dr. M. Bakherad

September 2009

(vi), 287-292.

