

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی
رساله دکتری شیمی آلی

سنتز مشتقات هتروسیکلی جدید بر پایه دی آزین ها و کینولین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم

نگارنده: شقایق سادات کاظمی

اساتید راهنما

دکتر علی کیوانلو

دکتر حسین نصر اصفهانی

استاد مشاور

دکتر عبدالحمید بامنیری

بهمن ۱۳۹۵

شماره: ۴۱۱۴۹
 تاریخ: ۹۵/۱۲/۷
 ویرایش: —

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

دانشکده: شیمی

گروه: آلی

رساله دکتری خانم شقایق سادات کاظمی

تحت عنوان: سنتز مشتقات هتروسیکلی جدید بر پایه دی آزین ها و کینولین با استفاده از کاتالیزگر پالادیوم

در تاریخ ۹۵/۱۱/۳۰ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد/ رساله دکتری ارزیابی گردید و با درجه **بجالی** مورد پذیرش قرار گرفت.

| اعضا | اسانید مشاور | اعضا | اسانید راهنما |
|------|------------------------|------|-----------------------|
| | دکتر عبدالحمید بامسیری | | دکتر علی کینالو |
| | | | دکتر حسین نامرآصفیانی |

| اعضا | نماینده تحصیلات تکمیلی | اعضا | اسانید داور |
|------|-------------------------|------|---------------------|
| | دکتر قدیمی باقریان دهقی | | دکتر محمد باخره |
| | | | دکتر علی سموراده |
| | | | دکتر علی رضا پورعلی |

تقدیم به :

پدر و مادر دلسوز و مهربانم که در تک تک لحظات

تحصیلم مشوق و یاری‌رسانم بوده‌اند،

همسر عزیزم که با صبر و محبت بی‌دریغش همیشه

باعث دلگرمی‌ام بوده است،

و خواهر و برادر دوست‌داشتنی‌ام

تشکر و قدردانی

سپاس و ستایش خدایی را سزااست که آدمیان را اندیشیدن و تفکر آموخت تا به سر انگشت معرفت، اسرار هستی را یک به یک پرده بردارد، خداوندی که هر پرسش را به پاسخی ختم نمود و ذهن پویای بشر را مشتاق یافتن این پاسخها و این پاسخها را چراغ روشنی‌بخش راه رسیدن قرار داد. شایسته است صمیمانه‌ترین مراتب تشکر خود را به استاد بزرگوارم، جناب آقای دکتر علی کیوانلو تقدیم کنم که در پاسخ پرسشهایم تمامی الطافشان را بی‌دریغ شامل حالم کردند و همواره از راهنمایی‌های ارزنده ایشان در کلیه مراحل تحقیق برخوردار بودم. دانش ایشان و صبرشان در انتقال این دانش همواره در این مدت چراغ راه من بود و آرزومند سعادت و سرافرازی برایشان هستم. همچنین از استاد ارجمندم، جناب آقای دکتر حسین نصرافهانی که در طول انجام این پایان‌نامه نهایت راهنمایی و مساعدت را به اینجانب داشته‌اند نهایت تشکر و قدردانی را دارم. از اساتید عالی قدر جناب آقای دکتر بامگیری که زحمت مشاوره این پایان‌نامه را متحمل شدند و آقایان دکتر باخرد، دکتر عموزاده و دکتر پورعلی که زحمت داوری و بازخوانی پایان‌نامه این جانب را تقبل فرمودند صمیمانه تشکر می‌کنم.

سپاس آخر را به مهربانترین همراهان زندگیم، پدر، مادر و همسر عزیزم تقدیم می‌کنم که حضورشان در فضای زندگیم مصداق بی‌ریای سخاوت بوده‌است.

تعهد نامه

اینجانب شقایق سادات کاظمی دانشجوی دوره دکتری رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقات هتروسیکلی جدید بر پایه دی آزین ها و کینولین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم تحت راهنمایی دکتر علی کیوانلو متعهد می شوم.

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

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

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

چکیده

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

۱. سنتز تک ظرفی مشتقات جدید ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [۲،۱- a] کینوکسالین

با استفاده از ۲-کلرو-۳-استخلافی کینوکسالین، پروپارژیل الکل، آمین نوع دوم در مجاورت باز پتاسیم کربنات در حلال آب از طریق واکنش سونوگاشیرا.

۲. سنتز تک ظرفی مشتقات جدید آلکیل ۱-آمینوپیرولو [۲،۱- a] کینولین-۴-

کربوکسیلات از آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات، پروپارژیل الکل، آمین نوع دوم در مجاورت باز تری‌اتیل‌آمین در حلال استونیتریل طریق واکنش سونوگاشیرا بدون مس.

۳. سنتز تک ظرفی مشتقات جدید ۵،۱-دواستخلافی پیرولو [۲،۱- a] کینازولین از

۱-کلرو-۴-استخلافی کینازولین، پروپارژیل الکل، آمین نوع دوم در مجاورت تری‌اتیل‌آمین در حلال استونیتریل طریق واکنش سونوگاشیرا.

۴. سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل-کینازولین از ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-ایل-کینازولین) (پروپ-۲-اینیل) کینازولین-۴-آمین، آزیدهای

۲-اینیل‌اکسی) کینازولین و ۲-کلرو- N -(پروپ-۲-اینیل) کینازولین-۴-آمین، آزیدهای آروماتیک به‌وسیله‌ی واکنش کلیک در حلال آب/اتانول.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تایید گردید و از لحاظ خواص دارویی

و بیولوژیکی نظیر فعالیت‌های ضد اکسیدان و ضد باکتری مورد بررسی قرار گرفتند.

واژگان کلیدی: پالادیم، مس، سونوگاشیرا، پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین، ۱-آمینو آلکیل پیرولو [۱،۲]-

a [کینولین، پیرولو [a-۲،۱] کینازولین، تری آزل، ضد اکسیدان و ضد باکتری.

لیست مقالات مستخرج از رساله

| ردیف | عنوان | نام مجله | شماره جلد | شماره صفحه |
|------|--|--|--------------|-------------------------|
| ۱ | Novel multi-component synthesis of 1,4-disubstituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines through palladium-catalyzed coupling reaction/hetero-annulation in water | Tetrahedron | ۷۲ | ۶۵۳۶-۶۵۴۲ |
| ۲ | Efficient one-pot synthesis of new 1-amino substituted pyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carboxylate esters via copper-free Sonogashira coupling reaction | Molecular Diversity | ۲۱ | ۲۹-۳۶ |
| ۳ | Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-a]quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities | RSC Advances | ۶ | ۹۲۶۶۳- ۹۲۶۶۹ |
| ۴ | Synthesis of biologically active 1,4-disubstituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines through palladium-catalyzed coupling reaction/heteroannulation in water | ۱ st Congress of Chemical biotechnology | | ۱۶-۱۸ اسفند ۹۴ تهران |
| ۵ | Use click chemistry in synthesis of triazoles with biological properties based on quinazoline core | ۱ st Congress of Chemical biotechnology | | ۱۶-۱۸ اسفند ۹۴ تهران |

فهرست

| | |
|--|----|
| ۱- فصل اول | ۱ |
| ۱-۱- گفتاری بر واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن | ۲ |
| ۱-۲- ترکیبات پالاداسیکل | ۳ |
| ۱-۳- واکنش‌های جفت شدن متقاطع | ۴ |
| ۱-۴- واکنش جفت شدن سونوگاشیرا | ۵ |
| ۱-۵- شیمی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین‌ها | ۸ |
| ۱-۵-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین | ۱۸ |
| ۱-۶- شیمی پیرولو [a-۲،۱] کینولین‌ها | ۱۹ |
| ۱-۶-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی پیرولو [a-۲،۱] کینولین‌ها | ۲۹ |
| ۱-۷- شیمی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین‌ها | ۳۰ |
| ۱-۷-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین‌ها | ۴۱ |
| ۱-۸- واکنش کلیک | ۴۳ |
| ۱-۹- حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی | ۴۴ |
| ۱-۱۰- شیمی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها | ۴۵ |
| ۱-۱۰-۱- خواص دارویی و بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها | ۵۸ |
| فصل دوم | ۵۹ |

- ۲- بحث و بررسی نتایج..... ۶۰
- ۲-۱- سنتز پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین ها..... ۶۰
- ۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش..... ۶۲
- ۲-۳- سنتز مشتقات ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین..... ۶۵
- ۲-۴- مکانیسم واکنش..... ۶۷
- ۲-۵- شواهد طیفی مشتقات ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین..... ۶۸
- ۲-۶- سنتز پیرولو [a-۲،۱] کینولین ها..... ۷۶
- ۲-۷- بهینه کردن شرایط واکنش..... ۷۸
- ۲-۸- سنتز مشتقات آلکیل ۱-آمینو پیرولو [a-۲،۱] کینولین-۴-کربوکسیلات..... ۸۰
- ۲-۹- مکانیسم واکنش..... ۸۱
- ۲-۱۰- شواهد طیفی مشتقات آلکیل ۲-کلرو کینولین-۳-کربوکسیلات..... ۸۳
- ۲-۱۱- شواهد طیفی مشتقات آلکیل ۱-آمینو پیرولو [a-۲،۱] کینولین-۴-کربوکسیلات..... ۸۴
- ۲-۱۲- سنتز پیرولو [a-۲،۱] کینازولین ها..... ۹۲
- ۲-۱۳- بهینه کردن شرایط واکنش..... ۹۴
- ۲-۱۴- سنتز مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین..... ۹۵
- ۲-۱۵- مکانیسم واکنش..... ۹۷
- ۲-۱۶- شواهد طیفی مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین..... ۹۸
- ۲-۱۷- بررسی خاصیت ضد باکتری مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین..... ۱۰۸
- ۲-۱۸- بررسی خاصیت ضد اکسیدان مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین... ۱۰۹
- ۲-۱۹- سنتز ۱،۲،۳-تری آزولهای متصل شده به کینازولین..... ۱۱۲

| | |
|-----|---|
| ۱۱۳ | ۲۰-۲- بهینه کردن شرایط واکنش..... |
| ۱۱۶ | ۲۱-۲- سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول متصل شده به کینازولین..... |
| ۱۱۷ | ۲۲-۲- مکانیسم واکنش..... |
| ۱۱۸ | ۲۳-۲- شواهد طیفی کینوزولین های پروپارژیل شده..... |
| ۱۱۹ | ۲۴-۲- شواهد طیفی مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به کینازولین..... |
| ۱۲۶ | ۲۵-۲- بررسی خاصیت ضد باکتری ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به کینازولین..... |
| ۱۲۹ | فصل سوم..... |
| ۱۲۹ | بخش تجربی..... |
| ۱۳۰ | ۳- بخش تجربی..... |
| ۱۳۰ | ۳-۱- دستگاه ها..... |
| ۱۳۰ | ۳-۲- مواد اولیه..... |
| ۱۳۱ | ۳-۳- تهیه پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین ها..... |
| ۱۳۱ | ۳-۳-۱- سنتز ۲-کلرو-۳-آمینو کینوکسالیین..... |
| ۱۳۱ | ۳-۳-۲- سنتز ۲-کلرو-۳-آلکوکسی کینوکسالیین..... |
| ۱۳۱ | ۳-۳-۳- سنتز ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین..... |
| ۱۳۵ | ۳-۴- تهیه پیرولو [a-۲،۱] کینولین ها..... |
| ۱۳۵ | ۳-۴-۱- سنتز ۲-کلرو کینولین-۳-کربآلدئید..... |
| ۱۳۵ | ۳-۴-۲- سنتز آلکیل ۲-کلرو کینولین-۳-کربوکسیلات..... |
| ۱۳۵ | ۳-۴-۳- سنتز مشتقات آلکیل ۱-آمینو پیرولو [a-۲،۱] کینولین-۴-کربوکسیلات..... |

- ۳-۵- تهیه ۴-استخلافی-۲-کلروکینازولین..... ۱۳۹
- ۳-۵-۱- سنتز ۴-آلکوکسی-۲-کلروکینازولین..... ۱۳۹
- ۳-۵-۲- سنتز ۴-آمینو-۲-کلروکینازولین..... ۱۳۹
- ۳-۵-۳- سنتز مشتقات ۱،۵-دو استخلافی پیرولو [۱،۲-a] کینازولین..... ۱۳۹
- ۳-۶- سنتز کینازولین‌های پروپارژیل شده..... ۱۴۴
- ۳-۶-۱- سنتز ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل اکسی) کینازولین..... ۱۴۴
- ۳-۶-۲- سنتز ۲-کلرو-N-(پروپ-۲-اینیل) کینازولین-۴-آمین..... ۱۴۴
- ۳-۷- سنتز مشتقات ۲-کلرو-۴-(۱-استخلافی)-H-۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-
 ایل)متوکسی) کینازولین..... ۱۴۴
- ۳-۸- سنتز مشتقات ۲-کلرو-N-(۱-استخلافی)-H-۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل) کینازولین-
 ۴-آمین..... ۱۴۵
- پیوست‌ها..... ۱۴۹
- منابع ۲۳۳

فصل اول

مقدمه

۱- مقدمه

۱-۱- گفتاری بر واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن

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

از دیرباز تا کنون واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن نقش مهمی در شکل‌دهی سنتزهای شیمیایی داشته‌اند، واکنش‌های آلدول، گرینیار، دیلز-آلدو و فرآیندهای پری سیکلی مربوطه، ویتینگ و واکنش‌های مربوط به آن از جمله چنین فرآیندهایی هستند که باعث سنتز ده‌ها هزار ترکیب آلی شدند [۳]. در همین ارتباط شیمی آلی فلزی نقش کلیدی در این واکنش‌ها ایفا می‌کند و روش‌های جدید مهمی را برای تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-هترواتم به وجود آورده است [۴]. در حالی که عناصر گروه I و II جدول تناوبی مانند لیتیم و منیزیم اولین فلزاتی بودند که در سنتزهای آلی مورد استفاده قرار گرفتند اما تعدادی از فلزات واسطه نیز در این زمینه پرکاربرد هستند. بر خلاف واکنش‌هایی که با لیتیم و منیزیم انجام می‌شوند و ترکیبات آلی فلزی این عناصر در مقادیر استوکیومتری مورد استفاده قرار

¹ Coupling

² Cross-Coupling

می‌گیرد، بسیاری از واکنش‌هایی که با فلزات واسطه (که با تغییر در حالت اکسیداسیون اتم فلزی همراه است) انجام می‌شوند از مقدار کمی کاتالیزگر فلز استفاده می‌گردد. امروزه واکنش جفت شدن متقاطع بین یک ترکیب آلی فلزی و یک هالید یا تری‌فلات‌های آلی، کاتالیز شده با یک فلز واسطه معمول‌ترین روش برای تشکیل پیوند کربن-کربن می‌باشد [۵]. در میان گروه بزرگی از فلزات واسطه، کمپلکس‌های پالادیم با لیگاندهای فسفری مشهورترین سیستم کاتالیزوری می‌باشد [۶].

۱-۲- ترکیبات پالاداسیکل^۱

در نیم قرن گذشته در شیمی آلی فلزی هم به عنوان یک رشته‌ی علمی و هم به عنوان یک موضوع کاربردی در صنعت رشد عظیمی صورت گرفته است. ترکیبات آلی فلزی پالادیم، شیمی بسیار متنوعی دارند و در عین در دسترس بودن به راحتی مجموعه‌های شناخته شده‌ای از واکنش‌های آلی فلزی به کار گرفته می‌شوند. تبادل آسان اکسایش-کاهش بین دو حالت پایدار Pd(0)/Pd(II) دلیل عمده‌ی برخورداری ترکیبات پالادیم از یک شیمی غنی و متنوع می‌باشد. بدون شک سازگاری آنها با گروه‌های عاملی، این دسته از ترکیبات را از دیگر کمپلکس‌های فلزات واسطه متمایز می‌کند [۷]. آن دسته از ترکیبات پالادیم که حداقل دارای یک پیوند کربن-فلز درون ملکولی پایدار به وسیله‌ی حداقل یک اتم الکترون دهنده می‌باشند، ترکیبات پالاداسیکل نامیده می‌شوند که معروف‌ترین گروه مشتقات آلی پالادیم به شمار می‌روند. این ترکیبات اولین بار به وسیله پالاداسیکل شدن مشتقات آزوبنزن در سال ۱۹۶۰ جداسازی و شناسایی شدند [۸].

از آن زمان بازنگری‌های متعددی بر روی جنبه‌های ساختاری، سنتز و کاربرد ترکیبات پالاداسیکل هم در سنتزهای آلی به عنوان کاتالیزست‌های آلی فلزی و هم ترکیبات جدید مولکولی انجام گرفته است [۹] علاوه بر این پالاداسیکل‌ها، به عنوان گونه‌های حد واسط در تعداد زیادی از واکنش‌های ارتقا یافته استفاده

^۱ Palladacycles

۱-۳- واکنش‌های جفت شدن متقاطع^۱

واکنش‌های جفت شدن متقاطع گروهی از واکنش‌های شیمیایی هستند که در سنتز مواد شیمیایی کاربرد فراوانی دارند و به همین دلیل در سال‌های اخیر پیشرفت شگرفی در زمینه‌ی این واکنش‌ها صورت گرفته است. این واکنش‌ها ارزش تحقیقاتی بالایی دارند و در زمینه‌های متنوع سنتزی به کاربرد می‌روند. اولین واکنش جفت شدن متقاطع در سال ۱۹۰۱ توسط فریتز^۲ و المن^۳ انجام شد [۱۱].

واکنش‌های جفت شدن متقاطع باعث تشکیل پیوندهای کربن-کربن، کربن-نیتروژن، کربن-اکسیژن می‌شوند. این واکنش‌ها شامل واکنش هک^۴، واکنش سوزوکی^۵، واکنش نگیشی^۶، واکنش سونوگاشیرا^۷، واکنش استایل^۸، واکنش کومادا^۹ و واکنش هیاما^{۱۰} می‌باشند که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در حوزه این واکنش‌ها به وجود آمده است. یکی از دلایل سهولت در پیشرفت این واکنش‌ها، افزایش سطح اطلاعات در زمینه‌ی چگونگی روند مکانیسم آن‌ها و انجام واکنش‌های وابسته به آن‌ها بوده است. علاوه بر این، پیشرفت در استفاده از لیگاندهای جدید، باعث پیشرفت‌های اخیر در زمینه این واکنش‌ها شده است. واکنش‌های جفت شدن متقاطع قبلاً همگی توسط فلز پالادیم کاتالیز می‌شدند. البته امروزه از فلزات دیگری همانند مس، نیکل، آهن هم که قابلیت کاتالیز کردن این واکنش را دارند، استفاده می‌شود.

¹ Cross-Coupling

² Ullman

³ Fritz

⁴ Heck reaction

⁵ Suzuki reaction

⁶ Negishi reaction

⁷ Stille reaction

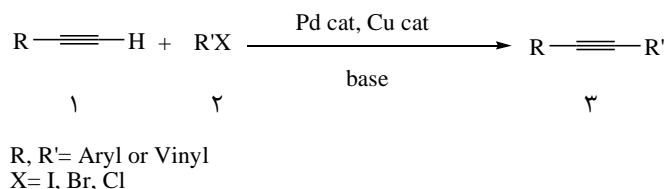
⁸ Sonogashira reaction

⁹ Kumada reaction

¹⁰ Hiyama reaction

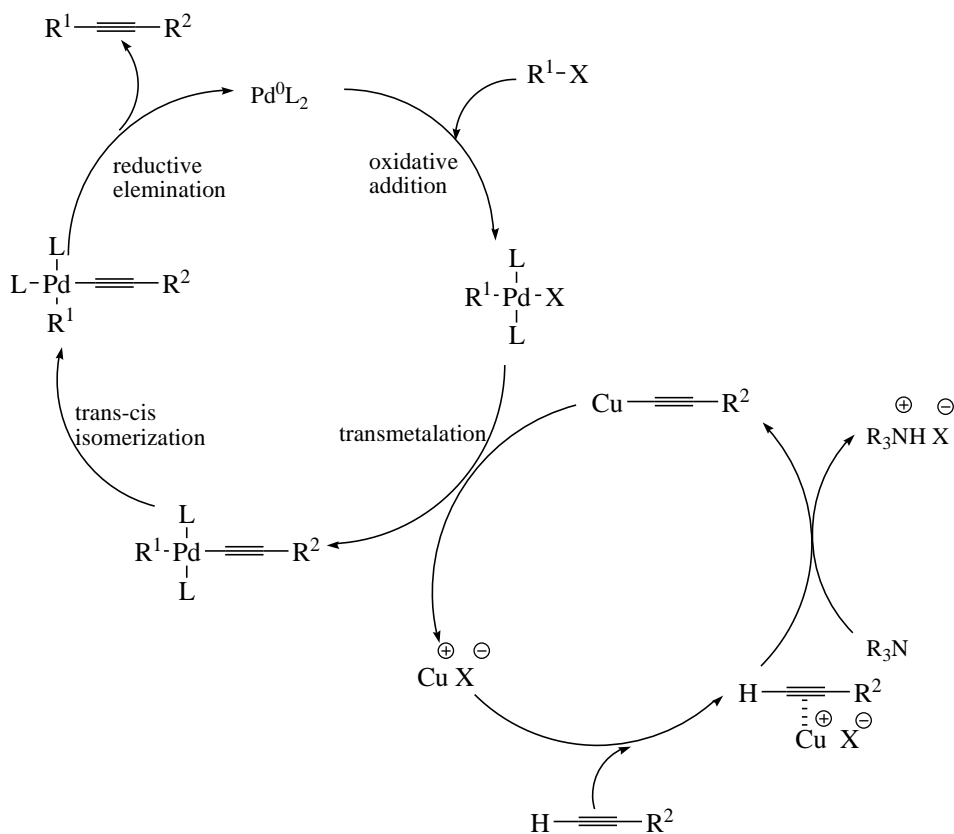
۱-۴- واکنش جفت شدن سونوگاشیرا

از میان واکنش‌های گوناگون جفت شدن به وسیله فلزات واسطه، واکنش جفت شدن سونوگاشیرا که واکنش آریل هالیدها با ترکیبات استیلن انتهایی می‌باشد، روش موثری برای تشکیل پیوند کربن-کربن است [۱۲]. این واکنش روش مفیدی برای تهیه آریل آلکین‌ها می‌باشد که کاربرد گسترده‌ای در سنتز ترکیبات هتروسیکل، ترکیبات طبیعی و مواد دارویی دارند. در کنار ترکیبات طبیعی، الیگومرها و پلی‌مرها هم می‌توانند به وسیله واکنش سونوگاشیرا تهیه شوند (طرح ۱-۱) [۱۳].



(طرح ۱-۱)

به طور معمول، سیستم کاتالیستی واکنش سونوگاشیرا شامل کمپلکس‌های فسفین پالادیم، مس(I) دیدید و مقدار زیادی از یک آمین می‌باشد [۱۴]. در مکانیسم واکنش سونوگاشیرا، ابتدا در چرخه‌ی پالادیم، پالادیم کلرید به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر، پیوند کربن-هالوژن آریل‌هالید را شکافته و به درون این پیوند انتقال پیدا می‌کند که به این مرحله افزایش اکسایشی گفته می‌شود. در مرحله‌ی بعد پالادیم به استیلید مس حاصل از چرخه‌ی مس نزدیک شده و طی واکنش انتقال فلزی با آن ایجاد اتصال می‌کند و در انتها از طریق واکنش حذف کاهشی که بر روی کمپلکس پالادیم اتفاق می‌افتد، با خروج هیدروژن هالید، پالادیم با عدد اکسایش صفر مورد نیاز برای آغاز واکنش مجدداً تولید می‌شود.



(طرح ۲-۱)

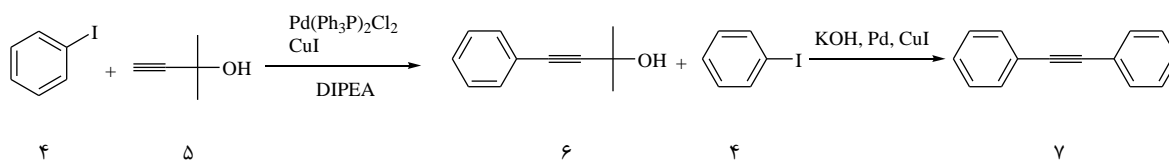
در زیر به مواردی از کاربردهای واکنش سونوگاشیرا در سنتز ترکیبات آلی اشاره می‌شود.

در سال ۲۰۰۴، روش جدیدی برای تهیه ترکیبات دی‌آریل‌آلکین‌ها (۷) از آریل یدیدها (۴) ارائه شد

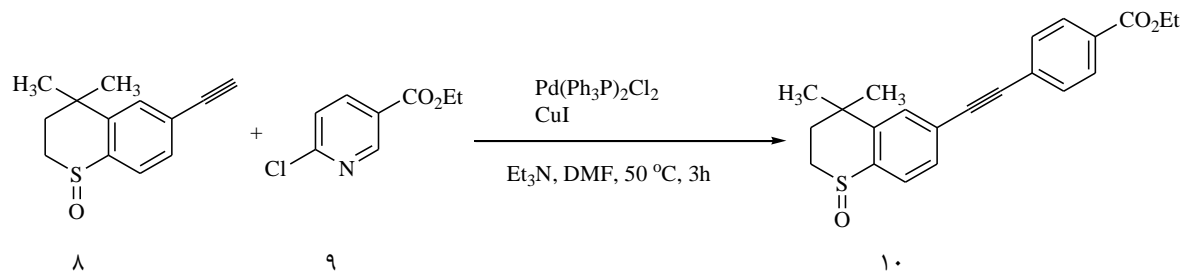
[۱۵]. در این روش از دو واکنش متوالی سونوگاشیرا استفاده می‌شود. ابتدا یک آریل استیلین محافظت

شده (۶) تولید می‌شود که پس از محافظت‌زدایی، دومین واکنش سونوگاشیرا منجر به سنتز

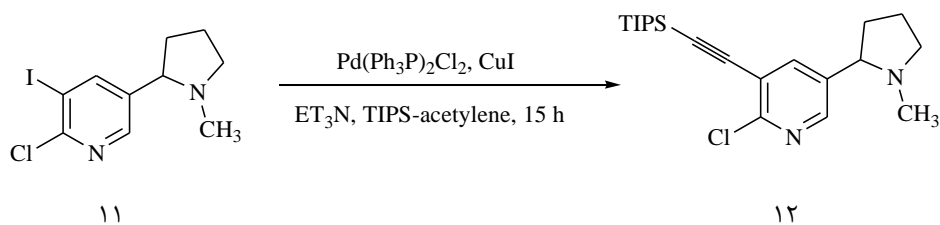
دی‌آریل‌آلکین‌ها می‌گردد.



در سال ۲۰۰۵ از واکنش سونوگاشیرا برای سنتز داروی تازاروتن^۱ (۱۰) استفاده شده است، این دارو برای درمان آکنه و کنترل چربی پوست به کار می‌رود [۱۶].



همچنین برای تهیه داروی آلتینیکلین^۲ (۱۲)، که در درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود، نیز از واکنش سونوگاشیرا استفاده شده است [۱۷]. این دارو از مولکول نیکوتین طی چند مرحله سنتز می‌شود. یکی از مراحل شامل واکنش جفت شده سونوگاشیرا با دی‌هالونیکوتین (۱۱) و مشتقات تری‌ایزوپروپیل‌سایلیل استیلن می‌باشد.

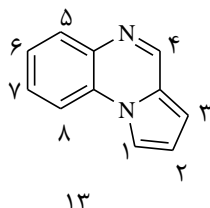


¹ Tazarotene

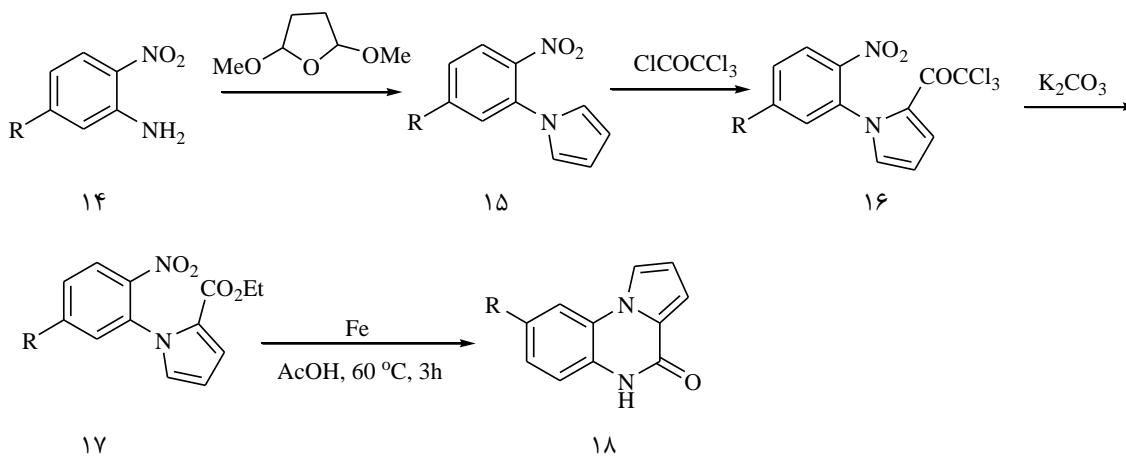
² Altinicline

۱-۵- شیمی پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین‌ها

پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین (۱۳)، یک سیستم سه حلقه‌ای جوش خورده می‌باشد که در آن حلقه‌ی پیرولی از طریق پل نیتروژنی به سیستم کینوکسالیین متصل شده است. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین به صورت زیر می‌باشد:



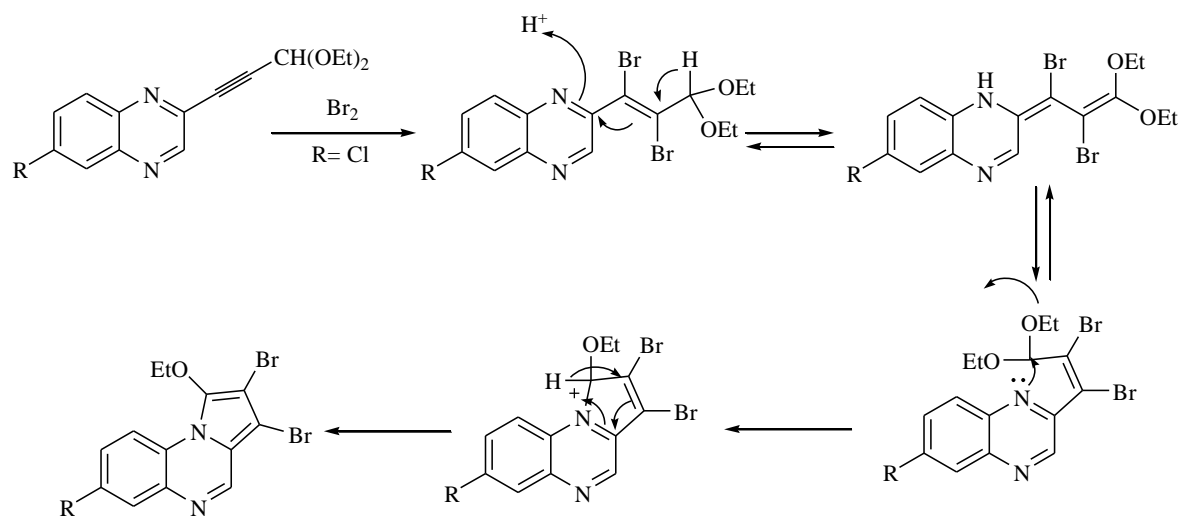
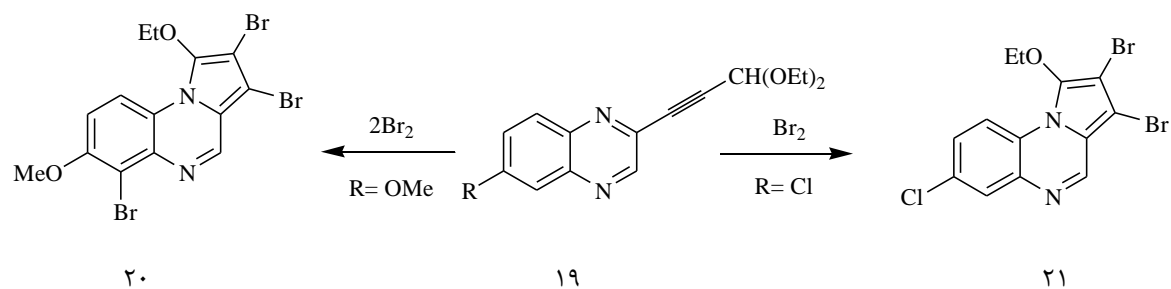
در سال ۲۰۰۰، با استفاده از مشتقات ۲-نیترو آنیلین (۱۴) طی سه مرحله، *N*-(۲-نیترو فنیل)پیرولیدین-۲-کربوکسیلات (۱۶) تهیه شد که در ادامه واکنش توسط پودر آهن در استیک اسید طی واکنش حلقوی شدن کاهشی مشتقاتی از پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین‌های استخلاف شده (۱۸) در موقعیت ۸ سنتز گردید [۱۸].



$\text{R}=\text{Cl}, \text{NO}_2, \text{F}, \dots$

در سال ۲۰۰۱، مشتقات جدیدی از پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین‌های پراستخلاف (۲۰ و ۲۱) با استفاده از واکنش ۲-(۳،۳-دی اتوکسی پیروپین-۱-ایل)کینوکسالیین‌ها (۱۹) و برم تهیه شد [۱۹].

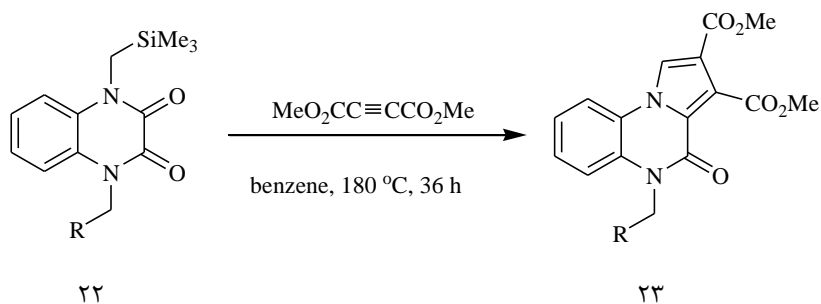
مکانیسم واکنش در زیر نشان داده شده است.



در سال ۲۰۰۳، با استفاده از ترکیب ۱-استخلافی-۴-((تری متیل سایللیل)متیل)کینوکسالیین-۳،۲-

(H^1, H^4)-دی‌اون‌ها (۲۲) و استیلن‌دی‌کربوکسیلات در حلال بنزن مشتقاتی از پیرولو[۲،۱]-

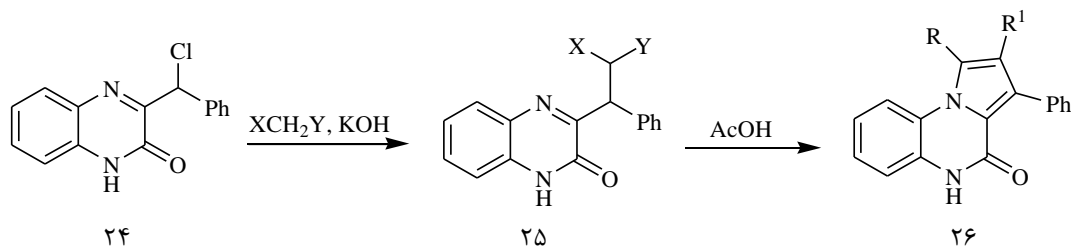
[a]کینوکسالیین استخلاف شده سنتز گردیده است [۲۰].



در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۰۴، از واکنش میان ۳-(α -کلروکربونیل)کینوکسالیین-۲-ون (۲۴) و

ترکیبات β -دی کربونیل و یا β -نیتریل کربونیل با استفاده از استیک اسید، مشتقاتی از پیرولولو[۲،۱]-

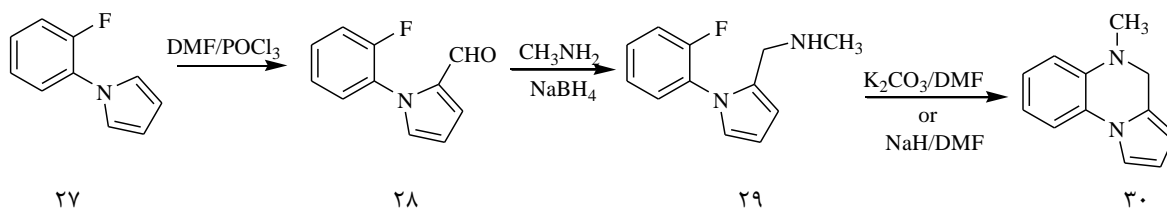
a[کینوکسالین-۴-ون‌ها (۲۶) مطابق روش زیر تهیه شده است [۲۱].



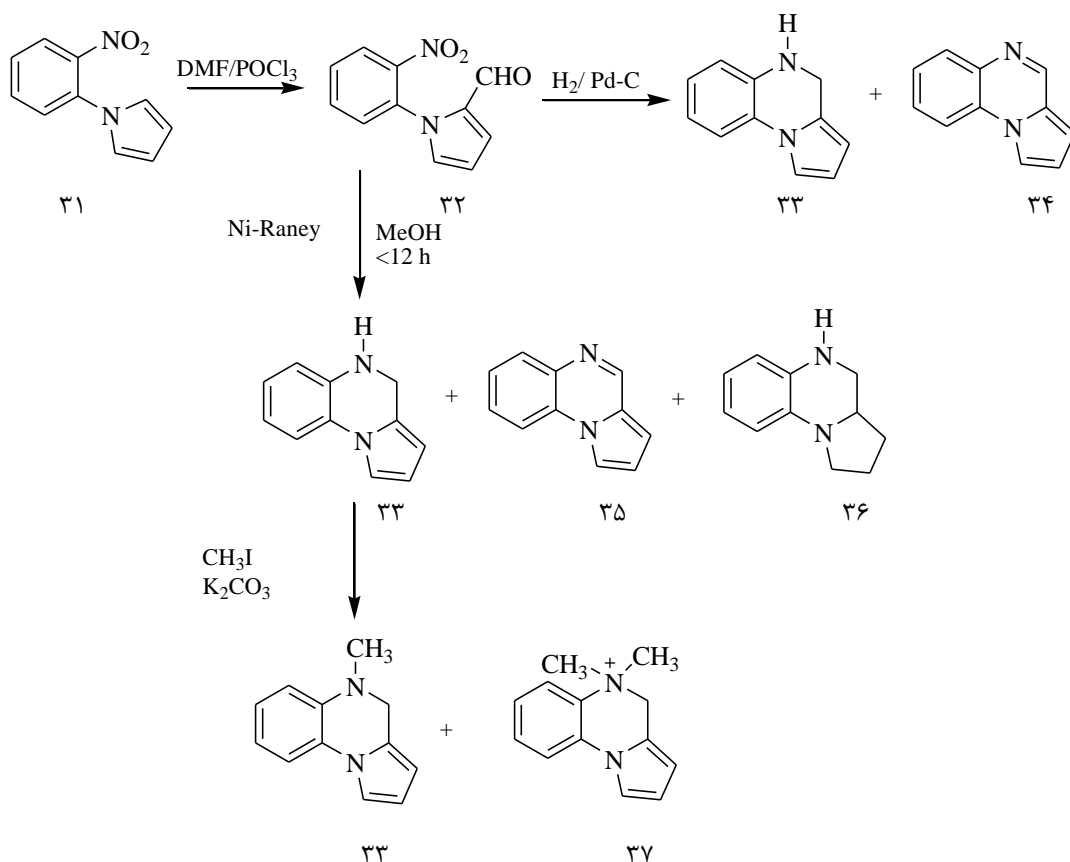
در سال ۲۰۰۷، وربر^۱ و همکارانش با استفاده از ۱-(۲-فلوئورو بنزن) پیرولول (۲۷) و ۱-(۲)-

نیتروبنزن پیرولول (۳۱) مطابق دو روش زیر موفق به سنتز مشتقاتی از ۵،۴-دی هیدرو پیرولولو[۲،۱]-

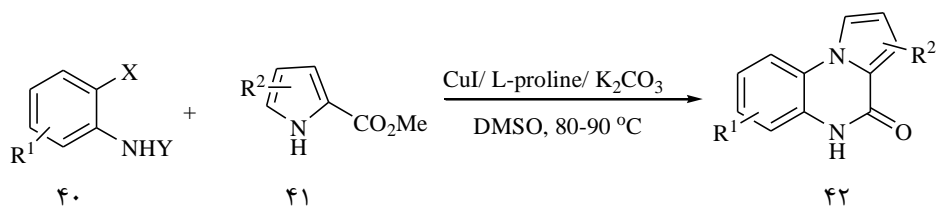
a[کینوکسالین شده‌اند. روش اول بهره بیشتری در مقایسه با روش دوم دارد [۲۲].



¹ Verber

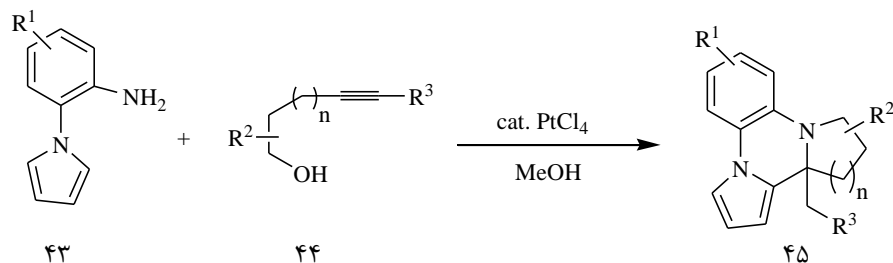


مواد اولیه ۱-(۲-فلوئورو بنزن) پیرول (۲۷) و ۱-(۲-نیترو بنزن) پیرول (۳۱) از واکنش ۲-نیترو آنیلین و ۲-فلوئورو آنیلین با ۵،۲-دی متوکسی تتراهیدرو فوران در مجاورت استیک اسید گلاسیال سنتز شدند. در سال ۲۰۰۸، از واکنش میان اورتو آمینو یدو بنزن و مشتقات آن (۴۰) با متوکسی کربونیل پیرولها (۴۱) در مجاورت کاتالیزگر مس(I) یدید، L-پرولین و پتاسیم کربنات، مشتقات جدیدی از پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین (۴۲) سنتز گردیده است [۲۳].



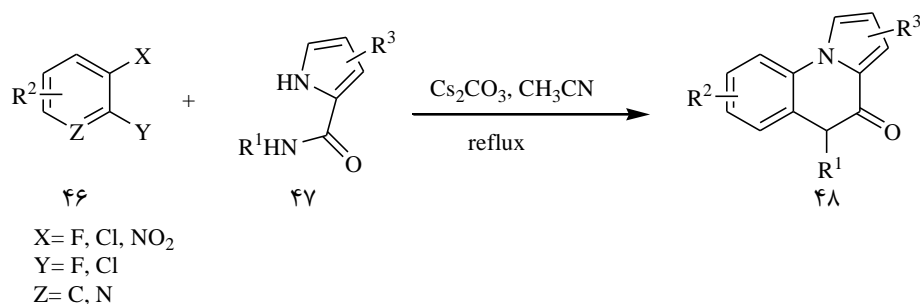
$\text{X} = \text{I, Br} \quad \text{Y} = \text{H, COCF}_3 \quad \text{R}^1 = \text{H, OMe, Me, Ac, CO}_2\text{Me} \quad \text{R}^2 = \text{H, Et, Cl, Ac, CO}_2\text{Me}$

در سال ۲۰۱۰، تعدادی از مشتقات پیرولو[۱-۲،a]کینوکسالیین (۴۵) مطابق روش زیر از ۱-۲-آمینو-۲-پیرولیدین (۴۳) و آلکین‌های دارای گروه هیدروکسی (۴۴) در مجاورت کاتالیزگر پلاتین تتراکلرید در حلال متانول سنتز شد [۲۴].



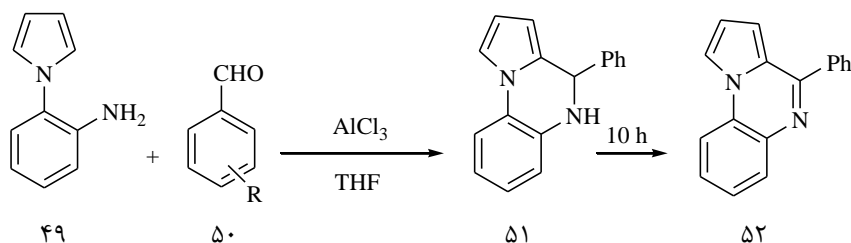
در این واکنش، نمک پلاتین، هیدروآمین‌دار کردن درون مولکولی بین آمین‌های آروماتیک و آلکینول‌ها را که منجر به تشکیل ایمین طی واکنش مانیخ می‌شود را کاتالیزگری می‌کند. در ادامه حذف آب منجر به تشکیل محصول حلقوی می‌شود.

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۱، در یک فرآیند جهت گزین از واکنش ۱-۲-دی‌هالو بنزن‌ها یا ۲-هالونیتروآرن‌ها (۴۶) و پیرولو-۲-کربوکسامیدها (۴۷) در حلال استونیتریل و حضور سزیم کربنات مشتقاتی از پیرولو[۱-۲،a]کینوکسالیین سنتز گردیده است [۲۵].

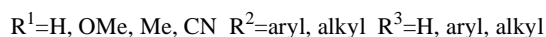
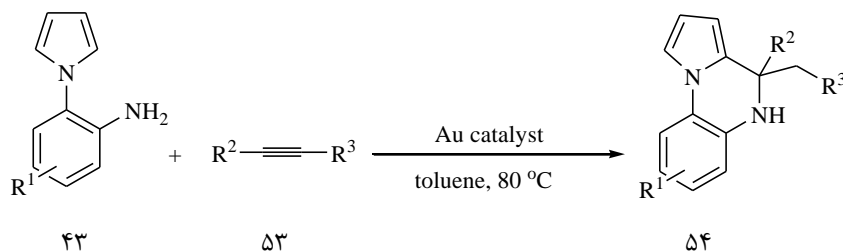


در این واکنش پیرولو-۲-کربوکسامیدهای با گروه الکترون کشنده، بهره بالاتری نسبت به گروه‌های الکترون دهنده دارند.

همچنین ورما^۱ و همکارانش با استفاده از کاتالیزگر آلومینیوم کلرید در حلال تتراهیدرو فوران، از مواد اولیه ۱- (۲-آمینوفنیل) پیروول (۴۹) و آلدهیدهای آروماتیک (۵۰) موفق به سنتز دی هیدرو پیروولو [۲،۱]-a-کینوکسالیین (۵۱) در دمای اتاق شدند. ادامه واکنش به مدت ده ساعت ادامه منجر به تشکیل پیروولو [۲،۱]-a-کینوکسالیین (۵۲) می‌گردد [۲۶].



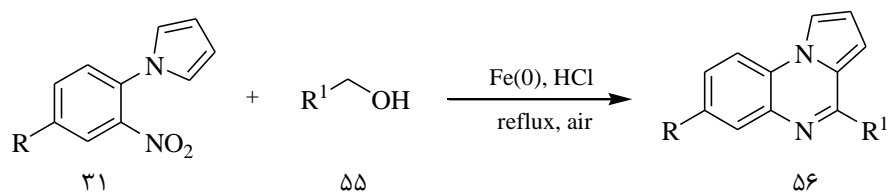
در مطالعه‌ای دیگر، لیو^۲ و همکارانش با استفاده از ترکیبات استیلنی (۵۳) و مشتقات ۱- (۲-آمینو فنیل) پیروول (۴۳) در حلال تولوئن و دمای ۸۰ °C و در حضور کاتالیزگر طلا موفق به سنتز مشتقات پیروولو [۲،۱]-a-کینوکسالیین (۵۴) شده‌اند [۲۷].



در سال ۲۰۱۲، مشتقاتی از ۷،۴-دو استخلافی پیروولو [۲،۱]-a-کینوکسالیین (۵۶) طی مجموعه‌ای از واکنش‌ها شامل کاهش، تشکیل ایمین و حلقه زایی درون مولکولی با استفاده از مشتقات ۱- (۲- نیتروفنیل) پیروول (۳۱) و الکل‌های بنزیلی و یا آلیفاتیک (۵۵) در حضور کاتالیزگر پودر آهن و شرایط اسیدی سنتز شده است [۲۸].

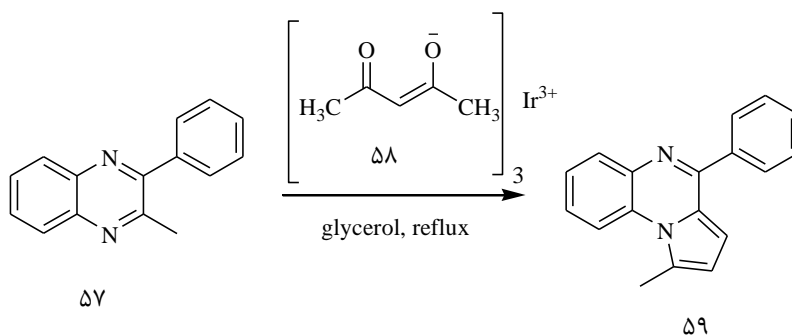
¹ Akhilesh K. Verma

² Huanhuan Liu



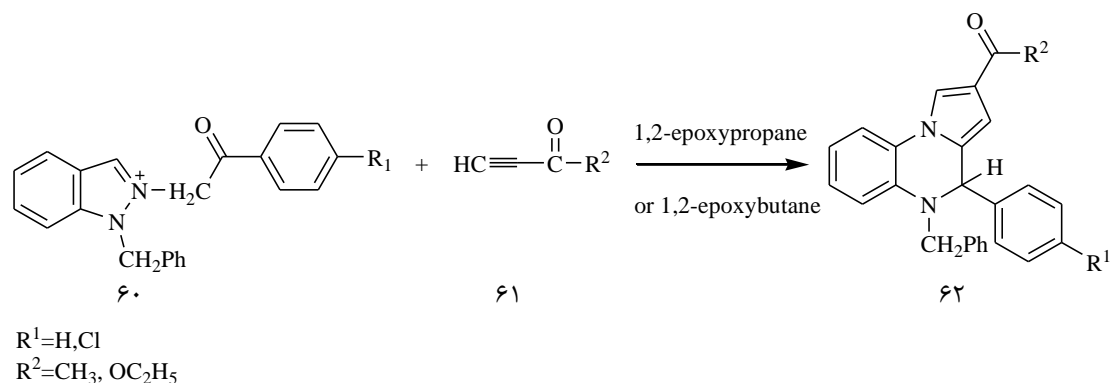
در شرایط اسیدی، آهن گروه نیترو را به آمین کاهش داده و خود به نمک‌های آهن تبدیل شود که می‌تواند الکل را به آلدهید اکسید نماید. تراکم آلدهید و آمین منجر به تشکیل یون ایمینیوم می‌شود که در نهایت حلقه زایی اتفاق افتاده و دی‌هیدرو کینوکسالین تشکیل می‌شود که پس از اکسایش محصول پیرولو [a-2,1] کینوکسالین تشکیل می‌گردد.

در پژوهشی دیگر، آمرمن^۱ و همکارانش با استفاده از ۲-متیل-۳-فنیل کینوکسالین (۵۷) و کاتالیزگر ایریدیوم استیل استون (۵۸) در حلال گلیسیرین موفق به سنتز ۱-متیل-۴-فنیل پیرولو [a-2,1]-[۲۹].



در سال ۲۰۱۳، از واکنش میان ۱-بنزیل-۳-فناسیل بنزیمیدازیم ایلیدها (۶۰) و آلکین‌های با کمبود الکترون (۶۱) در حلال پروپیلن اکسید و در دمای اتاق مشتقاتی از ۵،۴-دی‌هیدرو پیرولو [a-2,1]-[۳۰].

¹ Sven Ammermann



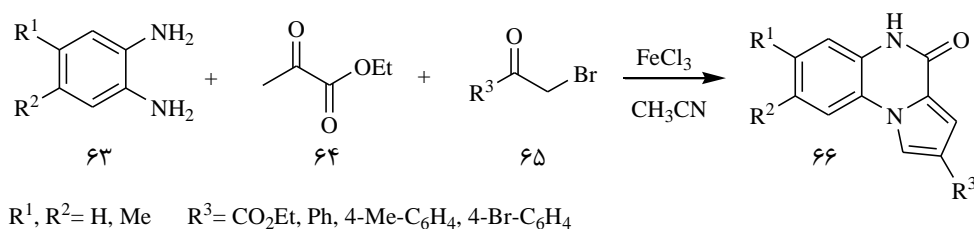
نکته جالب این واکنش این است که زمانی که از همین مواد اولیه در حلال ۲،۱-اپوکسی بوتان در

دمای بالاتر از 50°C استفاده شود، پیرولو پیرولو [a-۲،۱] بنزیمیدازول با بهره بالا تشکیل می‌گردد.

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۴، مشتقات جدیدی از پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین (۶۶) از مواد اولیه

۲،۱-دی آمین‌ها (۶۳)، اتیل پیروات (۶۴) و α -برموکتون‌ها (۶۵) طی یک واکنش سه جزیی با استفاده از

کاتالیزگر آهن (III) کلرید در حلال استونیتریل تهیه شده است [۳۱].

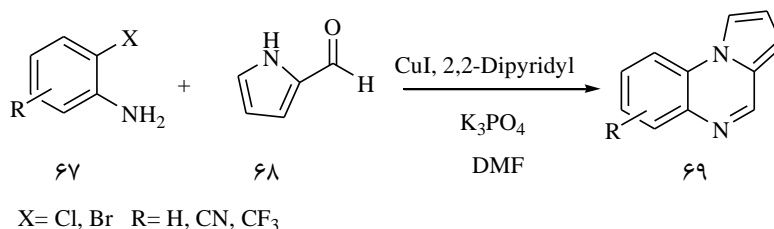


همچنین ژانگ^۱ و همکارانش با استفاده از کاتالیزگر مس (I) یدید در حلال DMF و باز پتاسیم

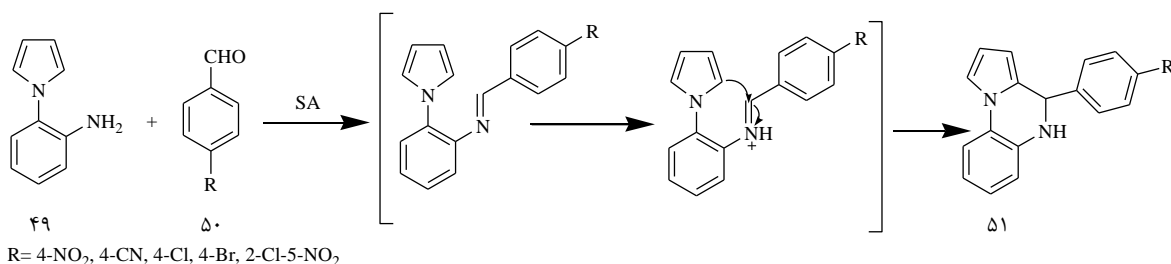
فسفات و مواد اولیه اورتو آمینوآلدهید (۶۷) و ۱-H-پیرولو-۲-کربالدهید (۶۸) موفق به سنتز مشتقات

گوناگونی از پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالین (۶۹) شده‌اند [۳۲].

¹ Jingjing Zhang

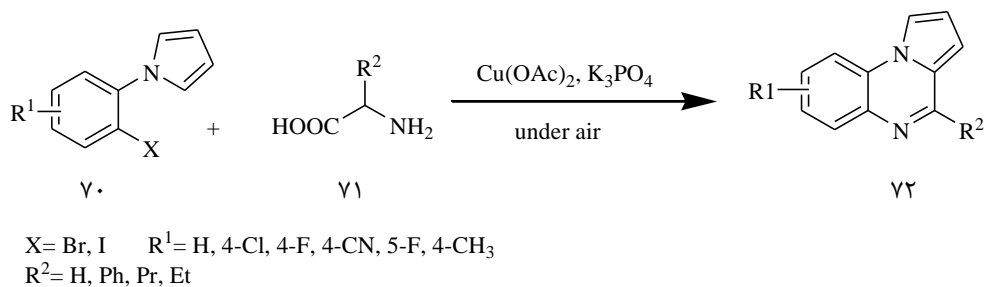


در سال ۲۰۱۵، مشتقاتی از ۵،۴-دی هیدرو پیرولو[۲،۱-*a*]کینوکسالیین (۵۱) با استفاده از ۱-۲-آمینوفنیل) پیرولو (۴۹) و آلدهیدهای آروماتیک (۵۰) در مجاورت کاتالیزگر سولفامیک اسید طبق مکانیسم زیر سنتز شده است [۳۳].



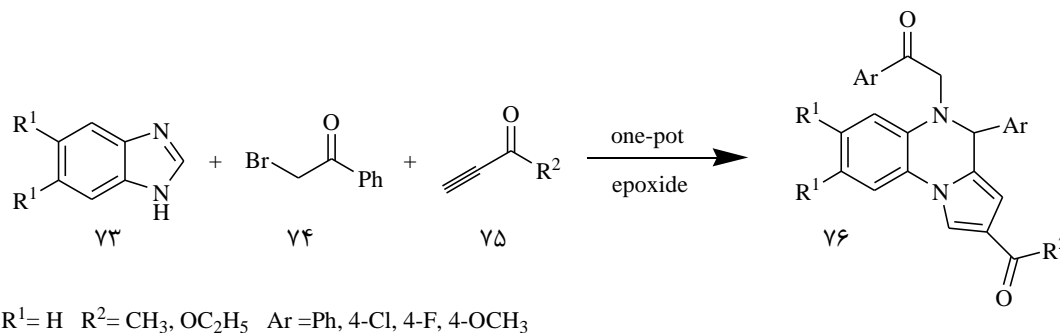
در این واکنش از سولفامیک اسید به عنوان یک کاتالیزگر سبز و قابل بازیافت در حلال آب استفاده شده است.

همچنین لیو^۱ و همکارانش با استفاده از ۱-۲-هالوفنیل)-(H۱-پیرولوها (۷۰) و α -آمینو اسیدها (۷۱) در حضور مس(II) استات و فسفات پتاسیم مطابق واکنش زیر موفق به سنتز مشتقاتی از پیرولو[۲،۱-*a*]کینوکسالیین شده اند [۳۴].



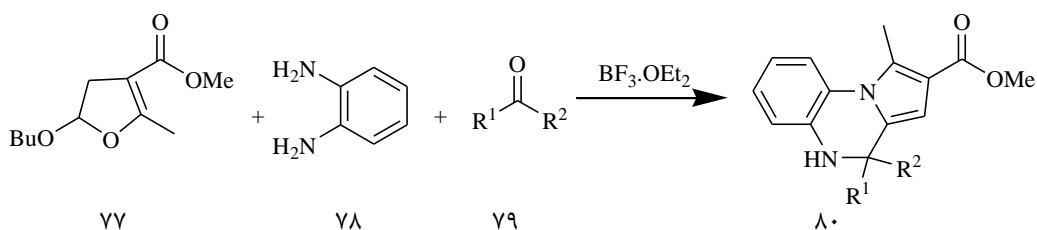
¹ Huanhuan Liu

در پژوهشی دیگر در یک واکنش سه جزئی تک ظرفی با استفاده از ترکیبات هتروسیکلی نیتروژن دار، مشتقاتی از α -برموکربونیلها (۷۴) و آلکینهای فعال (۷۵) و در حضور یک اپوکسید مشتقاتی از پیرولو[a -۲،۱]کینوکسالیین (۷۶) سنتز شده است [۳۵].



در سال ۲۰۱۶، مشتقاتی از پیرولو[a -۲،۱]کینوکسالیین (۸۰) از مواد اولیه ۲-آلکوکسی-۳،۲-دی

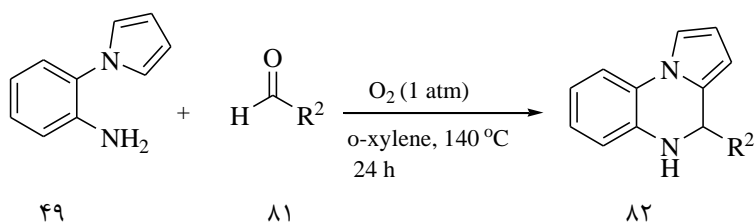
هیدرو فوران (۷۷)، اورتو فنیل دی آمین (۷۸) و کتون (۷۹) مطابق روش زیر سنتز شده است [۳۶].



وانگ^۱ و همکارانش با استفاده از ۱-(۲-آمینوفنیل)پیرول (۴۹) و آلدهیدها (۸۱) در حضور اکسیژن

و در حلال زایلن بدون استفاده از کاتالیزگر طی ۲۴ ساعت موفق به سنتز مشتقاتی از پیرولو[a -۲،۱]-

a کینوکسالیین (۸۲) شده است [۳۷].

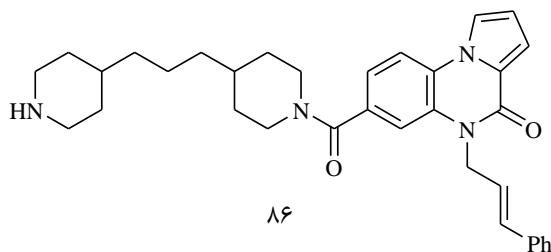
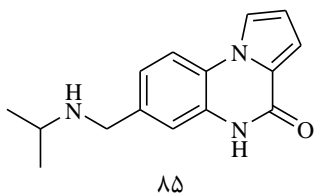
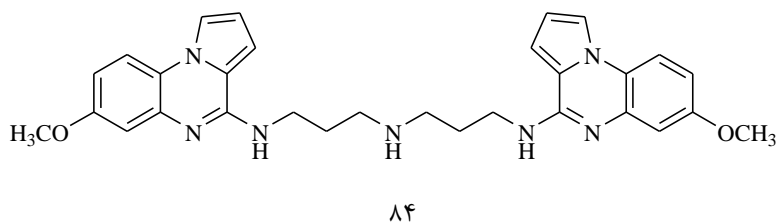
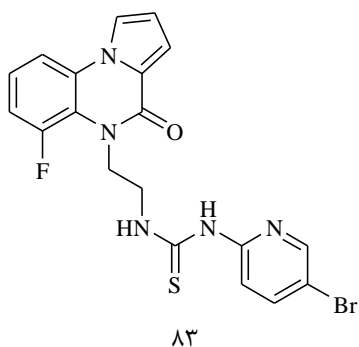


¹Wang

۱-۵-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین

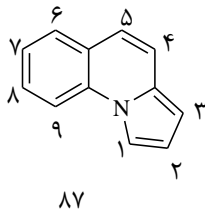
از میان طبقات مختلف ترکیبات هتروسیکلی، کینوکسالین‌ها یکی از مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکلی دارای اتم نیتروژن می‌باشند که به دلیل دامنه گسترده فعالیت‌های بیولوژیکی خود نظیر اثرات ضد انگل [۳۸]، ضد سل [۳۹]، ضد دیابت [۴۰] و ضد سرطان [۴۱] به خوبی شناخته شده‌اند.

جوش خوردن سیستم کینوکسالین با سایر سیستم‌های هتروسیکلی می‌تواند ترکیبات هتروسیکلی جدیدی را ایجاد نمایند که از لحاظ خواص بیولوژیکی فعال‌تر باشند. در این میان ساختار پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین (۳۴) در شیمی دارویی اهمیت زیادی دارد. مشتقات پیرولو[۱،۲-a]کینوکسالین می‌توانند به عنوان عوامل ضد ایدز (۸۳) [۴۲]، ضد مالاریا (۸۴) [۴۳]، ضد سرطان (۸۵) [۴۴] و بازدارنده PARP- 1 (۸۶) [۴۵] عمل کنند.

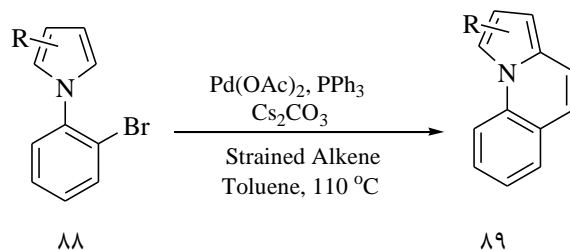


۱-۶- شیمی پیرولو[۲،۱-*a*]کینولین‌ها

پیرولو[۲،۱-*a*]کینولین (۸۷)، یک سیستم سه حلقه‌ای جوش‌خورده می‌باشد که در آن حلقه‌ی پیرولی از طریق پل نیتروژنی به سیستم کینولین متصل شده است. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری پیرولو[۲،۱-*a*]کینولین به صورت زیر می‌باشد:

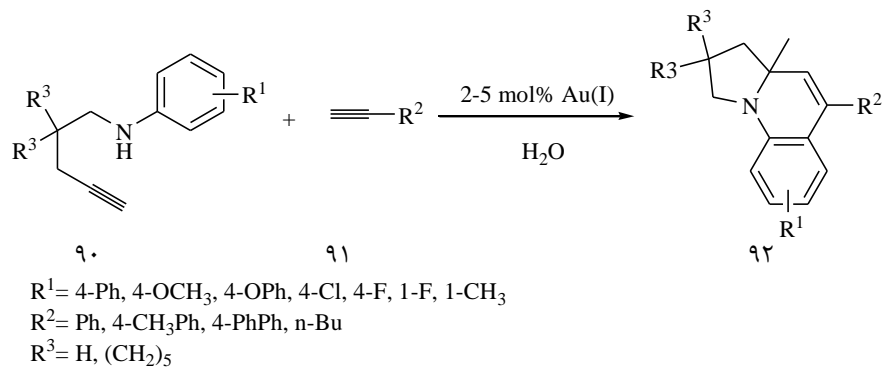


در سال ۲۰۰۷، با استفاده از کاتالیزگر پالادیم‌استات در حلال تولوئن و دمای 110°C از ماده اولیه ۱-(۲-برموفنیل)-*H*۱-پیرولو (۸۸) مشتقاتی از پیرولو[۲،۱-*a*]کینولین (۸۹) تهیه شده است. در این واکنش از نوربورنن به عنوان لیگاند اصلی و تری‌فنیل‌فسفین به عنوان لیگاند کمکی استفاده شده است [۴۶].

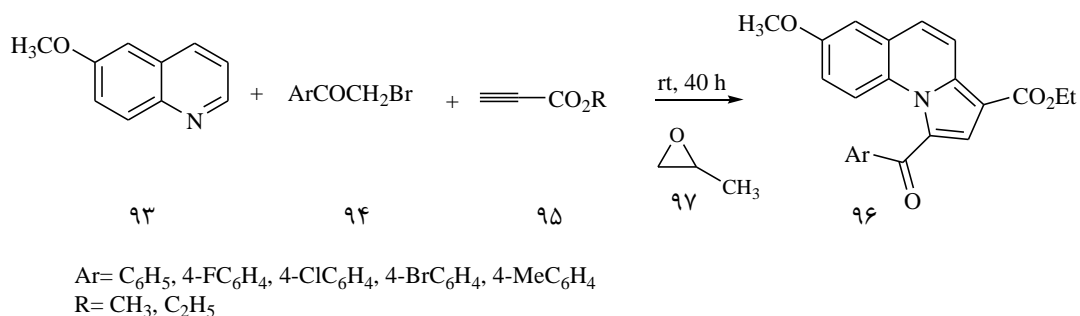


در سال ۲۰۰۸، لی‌یو^۱ و همکارانش با استفاده از ۴،۱-آمینوآلکین‌ها (۹۰) و آلکن‌ها (۹۱) در حلال آب و در مجاورت کاتالیزگر طلا مشتقاتی از پیرولو[۲،۱-*a*]کینولین‌ها (۹۲) را سنتز کرده‌اند. در این روش تشکیل دو پیوند کربن-کربن و یک پیوند کربن-نیتروژن منجر به سنتز دو حلقه جدید در یک واکنش تک ظرفی شده است [۴۷].

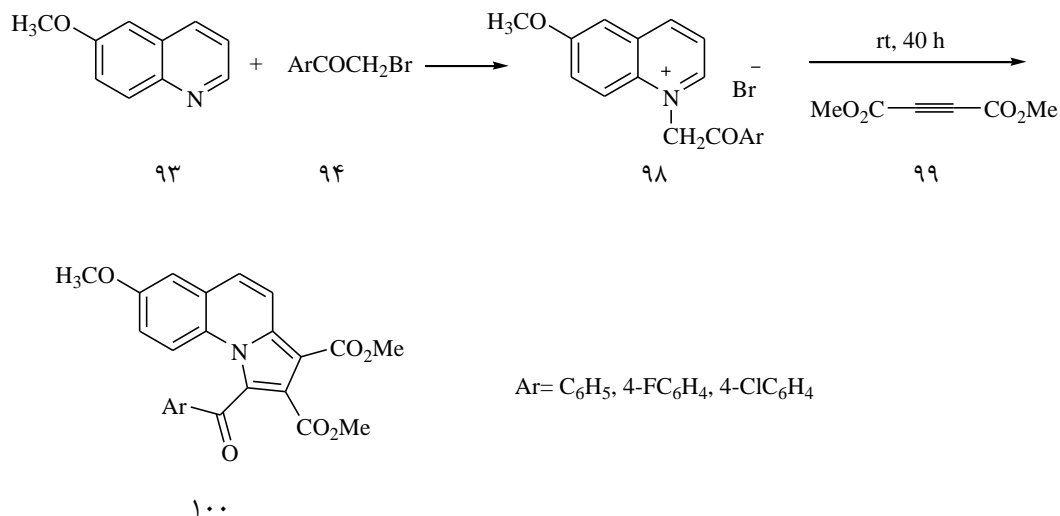
¹ Huanhuan Liu



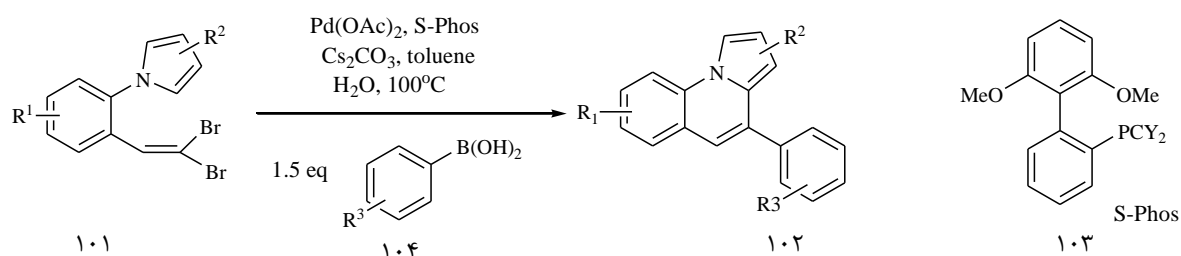
در سال ۲۰۰۹، در پژوهشی از طریق حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی کینولینیوم *N*-ایلیدها در واکنش سه جزئی تک ظرفی در حلال پروپیلن اکسید مشتقاتی از ۳،۱-دی استخلافی-۷-متوکسی پیرولو[۱،۱-*a*]کینولین (۹۶) سنتز گردیده است [۴۸].



در این واکنش اگر از دی‌متیل استیلن‌دی کربوکسیلات (DMAD) (۹۹)، به عنوان حلال استفاده شود، مشتقات ۳،۲،۱-سه استخلافی-۷-متوکسی پیرولو[۱،۱-*a*]کینولین (۱۰۰) تشکیل می‌گردد.



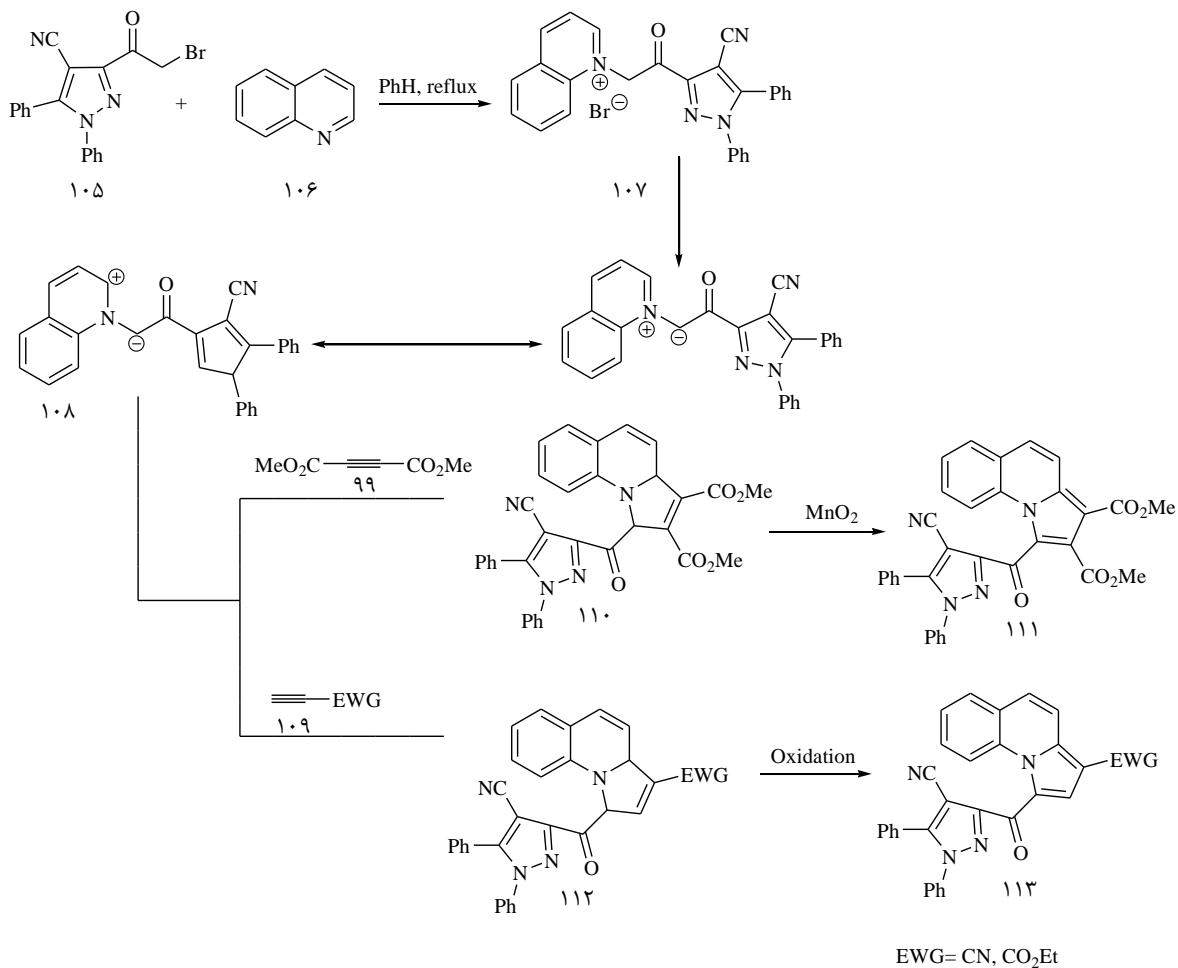
در پژوهشی دیگر، مشتقاتی از پیرولو[۱،۲-*a*]کینولین با استفاده از دی‌برمووینیل‌های مجاور (۱۰۱) طی واکنش‌های جفت‌شدن سوزوکی-میاورا^۱ و آریل‌دار شدن مستقیم با استفاده از لیگاند S-Phos (۱۰۳) در حضور کاتالیزگر پالادیم‌استات و نمک سزیم کربنات در حلال تولوئن و دمای ۱۸۰ °C تهیه شده است [۴۹].



در مطالعه‌ای دیگر، داوود^۲ و همکارانش از واکنش کینولین با ۳-برمواستیل-۵،۱-دی‌فنیل-*H*-پیرازول-۴-کربونیتریل (۱۰۵) در حلال بنزن خشک موفق به سنتز نمک‌های کینولین (۱۰۸) شدند. سپس این نمک در واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی با ترکیبات اتیلنی و یا استیلنی (۹۹) مشتقاتی از پیرولو[۱،۲-*a*]کینولین (۱۰۹) را ایجاد می‌کند [۵۰].

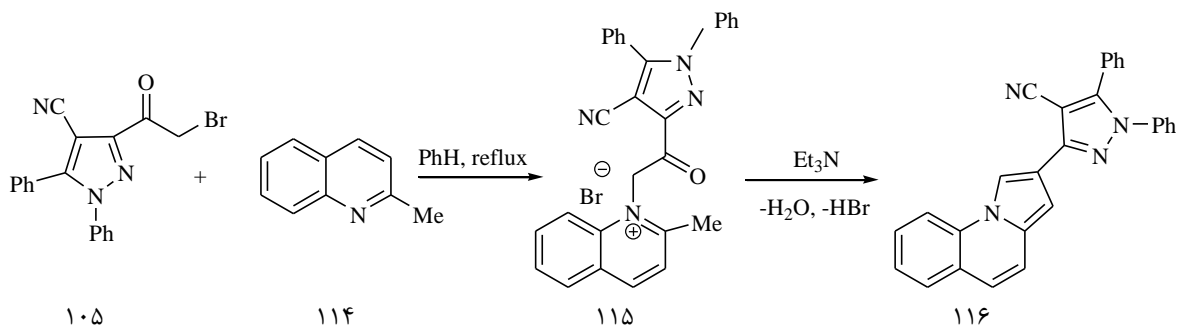
¹ Suzuki-Miyaura

² Dawood

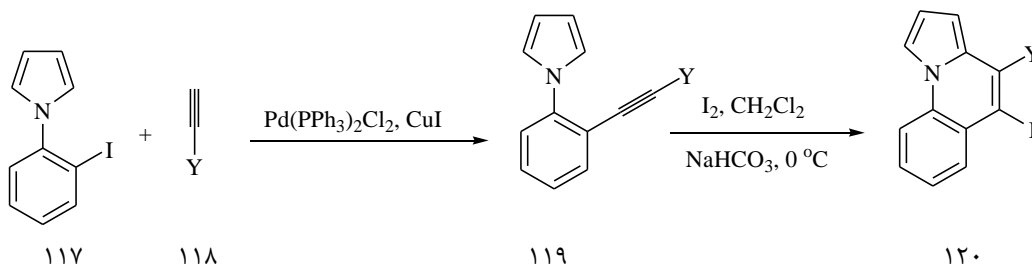


همچنین نمک‌های کینولین در حضور باز تری‌اتیل‌آمین مطابق زیر، می‌توانند مشتقات پیرولو[۲،۱]-

a کینولین (۱۱۶) را تولید کنند.

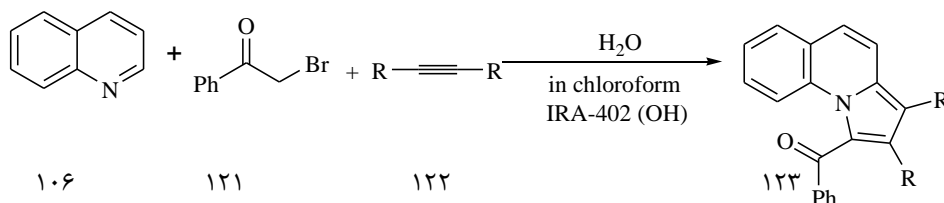


در سال ۲۰۱۱، ورما^۱ و همکارانش، با استفاده از مشتقات ۱-(۲-یدوفنیل)-H۱-پیرول (۱۱۷) طی یک واکنش دو مرحله‌ای که شامل واکنش‌های سونوگاشیرا و حلقه‌زایی درون مولکولی با استفاده از کاتالیزگر ید موفق به سنتز مشتقات ۵-یدوپیرولو[۲،۱-a]کینولین (۱۲۰) شدند. در این روش از ید به عنوان الکتروفیل جهت فعال نمودن پیوند سه گانه استفاده شده است [۵۱].



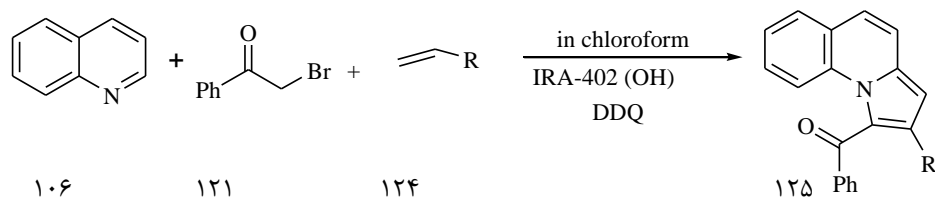
Y = Ph, 4-MePh, 4-EtPh, 4-OMePh, 3-MePh

در پژوهشی دیگر، با استفاده از واکنش ۲-برمواستوفنون (۱۲۱)، کینولین (۱۲۲) و آلکن‌ها (۱۲۴) و یا آلکین‌ها (۱۲۲) با استفاده از کاتالیزگر آمبرلیت (Amberlite-IRA-402(OH)) که یک رزین تبادل یون می‌باشد و دارای خاصیت بازی می‌باشد، مشتقاتی از پیرولو[۲،۱-a]کینولین تهیه شده است [۵۲].



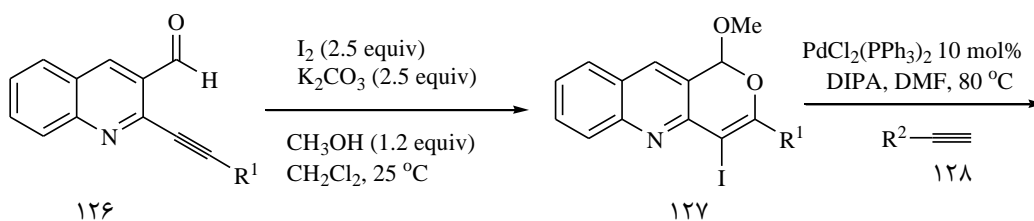
R = CO₂Me, CO₂Et

¹ Akhilesh Kumar Verma

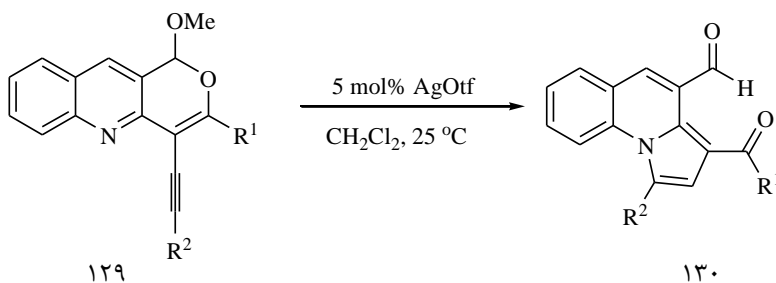


R = CO₂Me, CO₂Et, CN

در سال ۲۰۱۲، مشتقاتی از پیرولو[*a*-۲،۱]کینولین با استفاده از ۴-آلکینیل-پیرانو[*b*-۴،۳] کینولین ها (۱۲۹) طبق مکانیسم زیر تهیه شده است. در این روش ابتدا از ۴-یدوپیرانو[*b*-۴،۳] کینولین (۱۲۷)، ترکیب ۴-آلکینیل-پیرانو[*b*-۴،۳] کینولین (۱۲۹) سنتز گردیده است [۵۳].

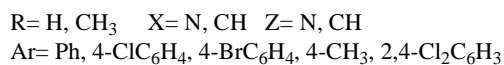
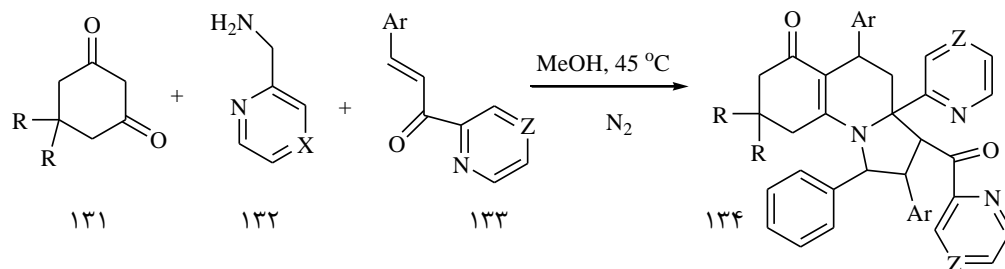


R¹ = alkyl, aryl
R² = substituted aryl, alkyl



در پژوهشی دیگر، طی یک واکنش چند جزئی زیر جو نیتروژن طبق واکنش زیر در حلال متانول،

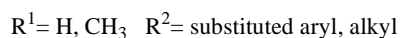
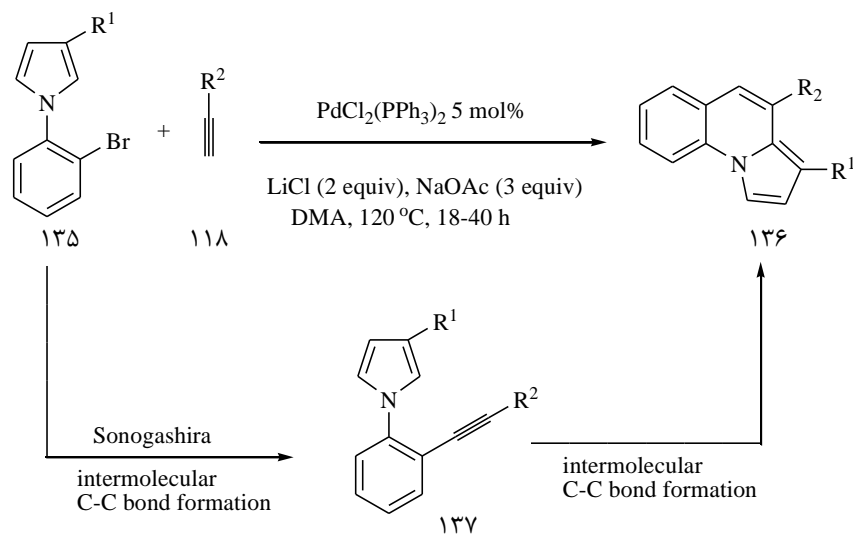
مشتقاتی از پیرولو[*a*-۲،۱]کینولین (۱۳۴) سنتز شده است [۵۴].



در مطالعه‌ای دیگر، شوکا^۱ و همکارانش با استفاده از ۱-(۲-برموفنیل)-H-پیرول (۱۳۵) و ترکیبات

استلینی (۱۱۸) طی یک واکنش سونوگاشیرا و تشکیل پیوند کربن-کربن درون مولکولی مشتقاتی از

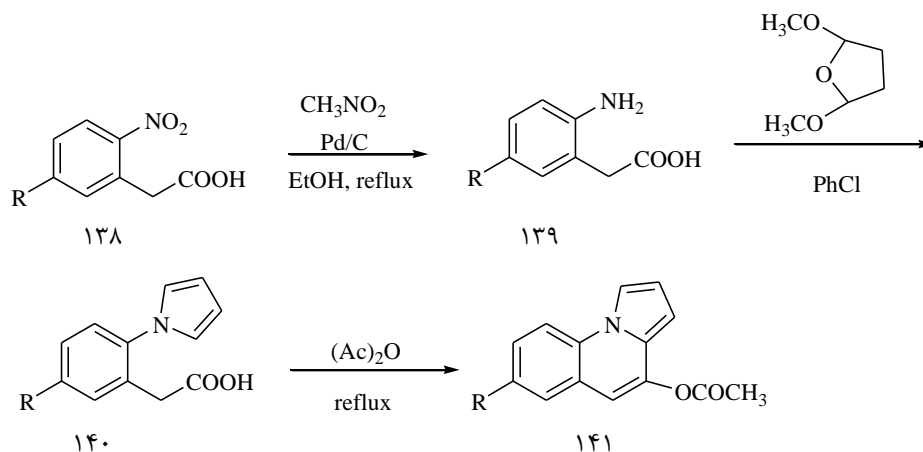
پیرولو [a-۲,۱]کینولین (۱۳۶) را مطابق زیر سنتز کرده‌اند [۵۵].



در سال ۲۰۱۳، مشتقاتی از پیرولو [a-۲,۱]کینولین-۴-یل استات (۱۴۲) با استفاده از ماده اولیه ۲-

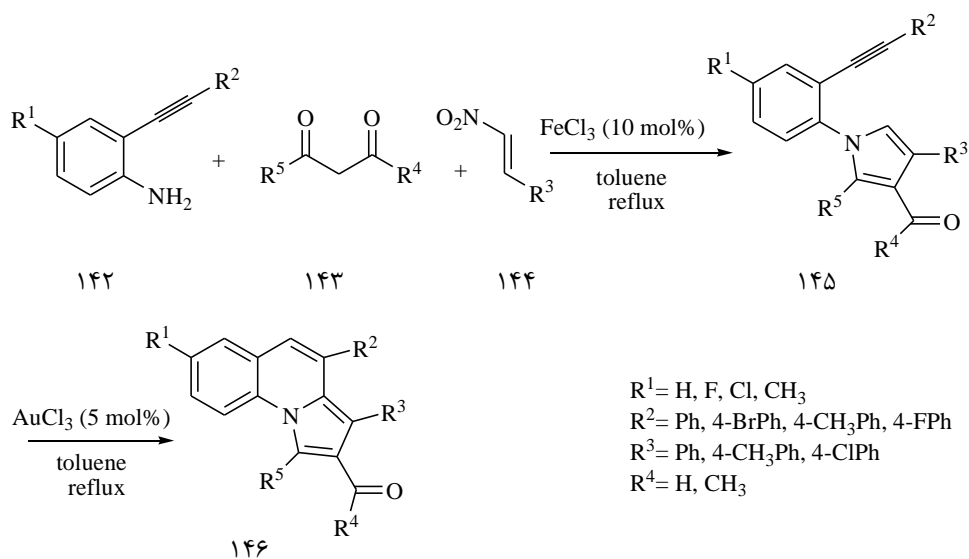
نیتروفنیل استیک اسید (۱۳۸) طی واکنش چند مرحله‌ای زیر سنتز شده است [۵۶].

¹ Satya Prakash Shukla



R = H, CH₃, Cl

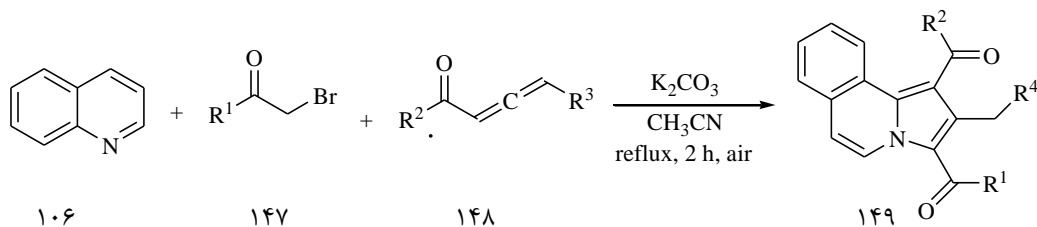
همچنین در پژوهشی دیگر، سارکار^۱ و همکارانش روشی آسان و موثر برای سنتز پیرولو[۱،۲]-*a* کینولین‌ها ارائه دادند که در آن ابتدا به وسیله‌ی کاتالیزگر آهن (III) طی یک واکنش تک ظرف سه جزئی *N*-(۲-آلکینیل)پیرول‌ها (۱۴۲) سنتز گردید و در ادامه در یک واکنش حلقه‌زایی درون مولکولی در حضور کاتالیزگر طلا، پیرولوکینولین‌ها (۱۴۶) با بهره‌ی بالا سنتز شدند [۵۷].



در مطالعه‌ای دیگر، با استفاده از مواد اولیه کینولین، α -برموکتون‌ها (۱۴۷) و آلنیل کتون‌ها (۱۴۸) در

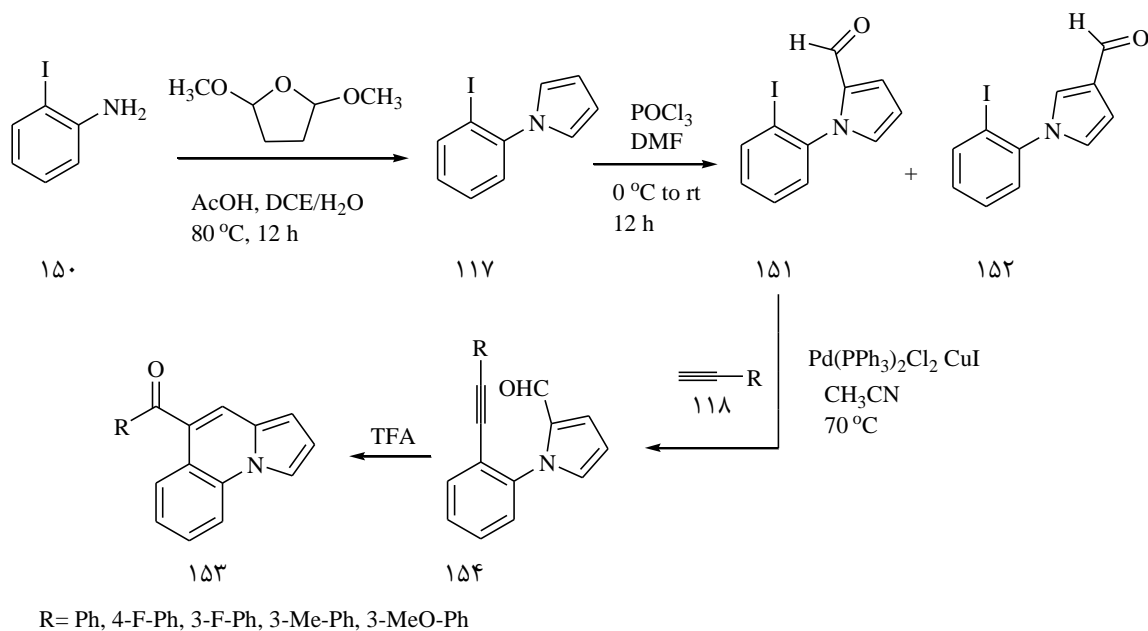
¹ Souman Sarkar

حلال استونیتریل و در حضور کاتالیزگر پتاسیم کربنات مطابق روش زیر موفق به سنتز مشتقاتی از پیرولو [a-2,1]کینولین (۱۴۹) با خاصیت دارویی و بیولوژیکی شده‌اند [۵۸].



$R^1 = \text{Ph, 2-BrPh, 4-FPh, 4-OEtPh}$
 $R^2 = \text{Ph, 4-FPh, 4-CNPh, 4-ClPh, PhCH}_2$
 $R^3 = \text{H, Me}$

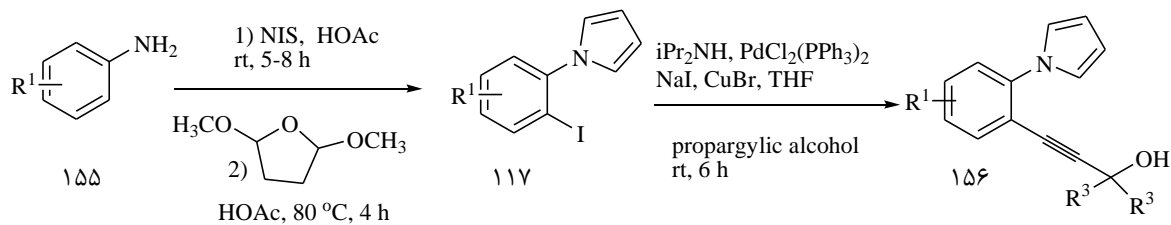
همچنین در سال ۲۰۱۵، طی یک واکنش جفت شدن سونوگاشیرا و حلقه‌زایی درون مولکولی مطابق مکانیسم زیر مشتقاتی پیرولو [a-2,1]کینولین (۱۵۳) با استخلاف در موقعیت ۵ سنتز شده است [۵۹].



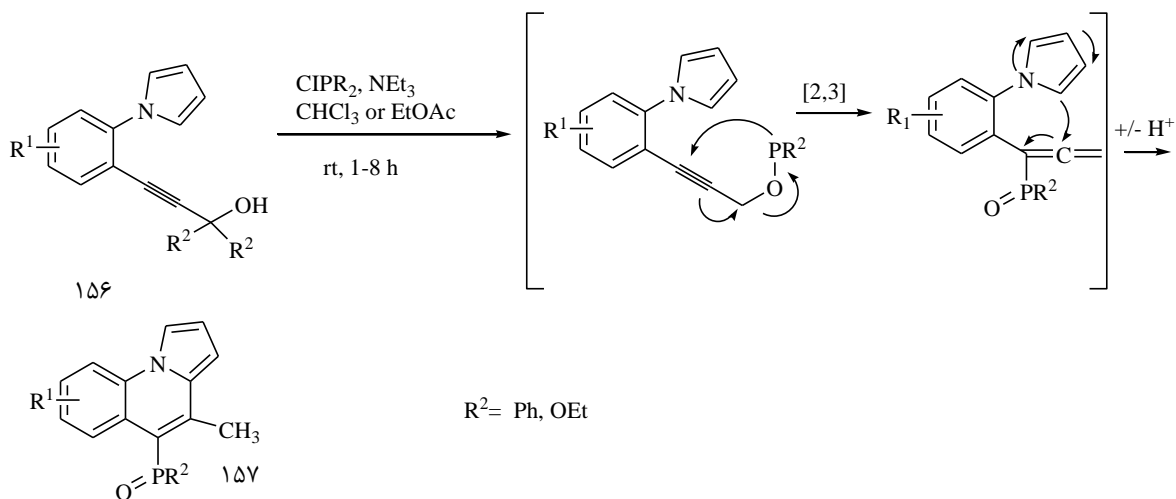
همچنین در پژوهشی دیگر، بومان^۱ و همکارانش با استفاده از ۱-(۲-یدوفنیل)پیرولوها (۱۱۷) و

¹ Baumann

پروپارژیل الکلها طی واکنش چند مرحله‌ای زیر مشتقاتی از پیرولو[۱-۲،a-کینولین (۱۵۷) که حاوی گروه‌های فسفونات و یا فسفین اکسید می‌باشند را سنتز کرده‌اند [۶۰].



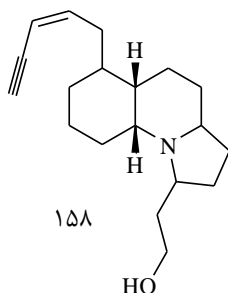
$R^1 = 4-Cl, 4-Br, 4-CH_3, 3-Cl-4-F, 2,4-F_2, \dots$
 $R^3 = H, CH_3$



۱-۶-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی پیرولو [a-۲،۱]کینولین‌ها

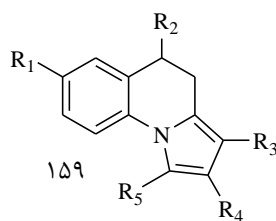
هتروسیکل‌های نیتروژنی جوش خورده به دلیل حضور در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی و کاربرد وسیع آن‌ها در صنعت دارویی و علم مواد اهمیت زیادی دارند. از میان ترکیبات هتروسیکلی نیتروژنی، پیرولو [a-۲،۱]کینولین‌های استخلاف شده و مشتقات اکسایش و یا کاهش یافته آن، محدوده وسیعی از ترکیبات طبیعی و بیولوژیکی را شامل می‌شوند.

ترکیبات پیرولو [a-۲،۱]کینولین در بسیاری از آکالوئیدها نظیر جفیروتوکسین^۱ موجود است [۶۲]. این آکالوئید که یک پلی هیدرو پیرولو [a-۲،۱]کینولین استخلاف‌دار است، که در سنتز داروهای عصبی کاربرد دارد [۶۳]. علاوه بر این پیرولو [a-۲،۱]کینولین‌ها دارای خواص شناخته شده‌ای نظیر ضد تومور [۶۴]، ضد باکتری [۶۵]، ضد قارچی [۶۶] و ضد ویروسی [۶۷] می‌باشند.

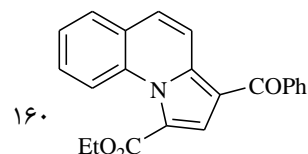


دارو درمان‌کننده مشکلات

عصبی



داروی ضد قارچ

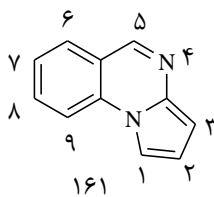


داروی ضد باکتری

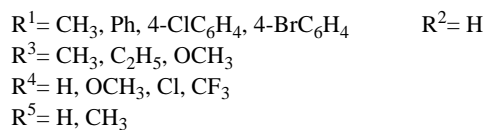
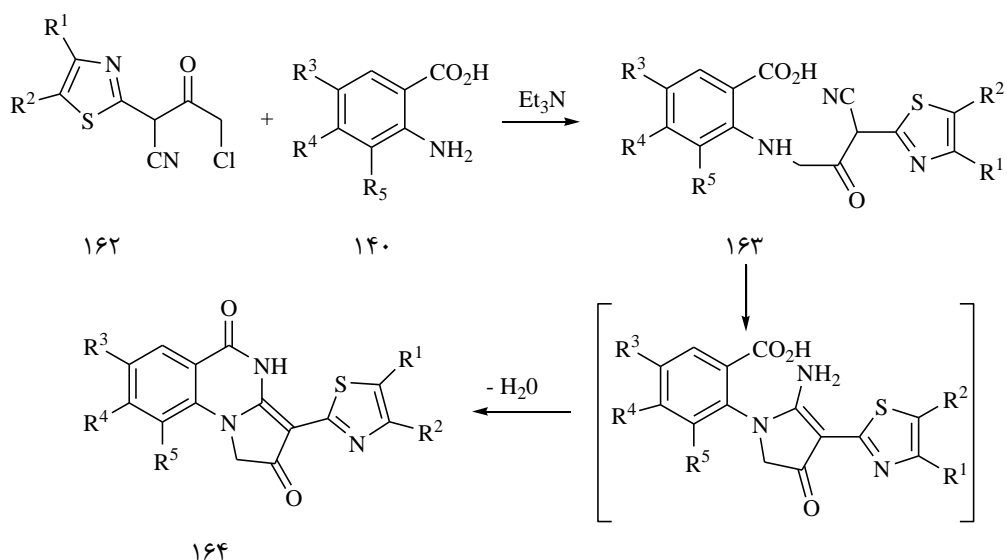
¹ Gephyrotoxin

۱-۷- شیمی پیرولو [a-۲,۱]کینازولین‌ها

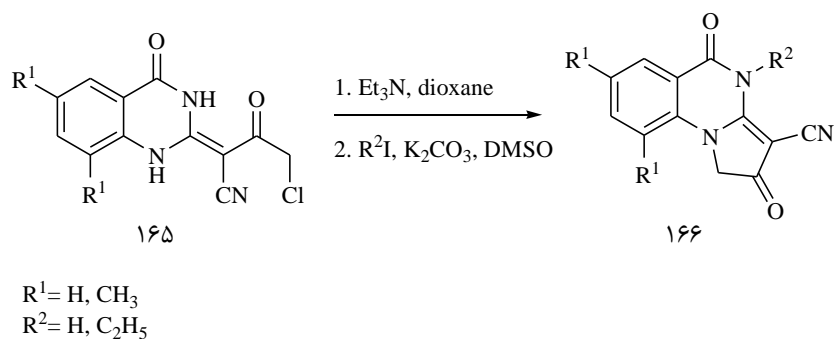
پیرولو [a-۲,۱]کینازولین (۱۶۱)، یک سیستم سه حلقه‌ای جوش خورده می‌باشد که در آن حلقه‌ی پیرولی از طریق پل نیتروژنی به سیستم کینازولین متصل شده است. ساختار و ترتیب شماره‌گذاری پیرولو [a-۲,۱]کینازولین به صورت زیر می‌باشد:



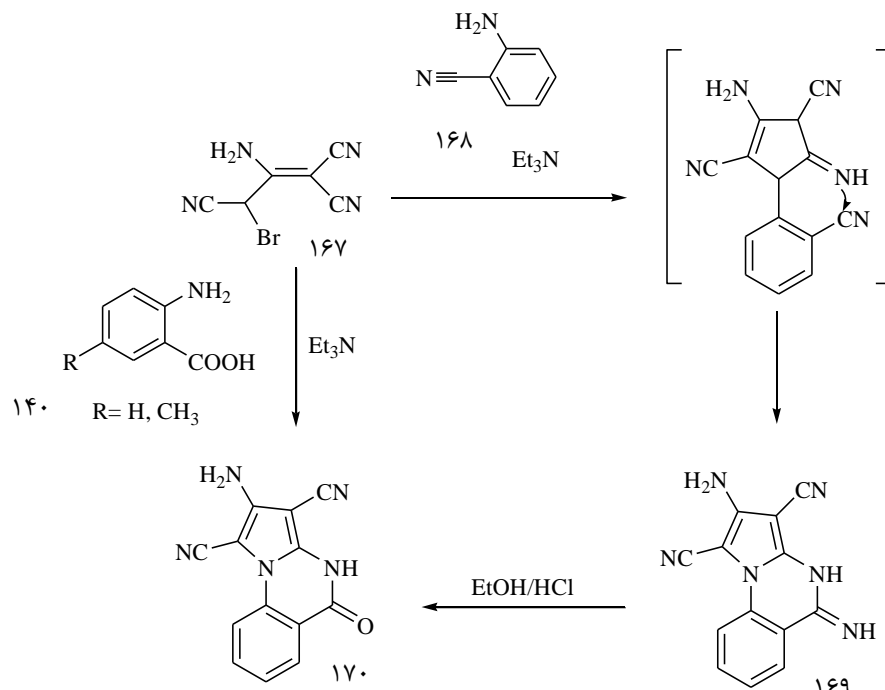
در سال ۲۰۰۲، از واکنش ۴-کلرو-۲-هتروآریل-۳-اکسوبوتیرونیتریل‌ها (۱۶۲) با آنترانیلیک اسیدهای استخلاف شده (۱۴۰) مشتقاتی از ۳-هتروآریل-۵,۴,۲,۱-تتراهیدرو پیرولو [a-۲,۱]کینازولین-۵,۲-دی‌ان‌ها (۱۶۴) با بهره‌ی بالا در حضور باز تری‌اتیل‌آمین در حلال دی‌اکسان سنتز شده است [۶۷].



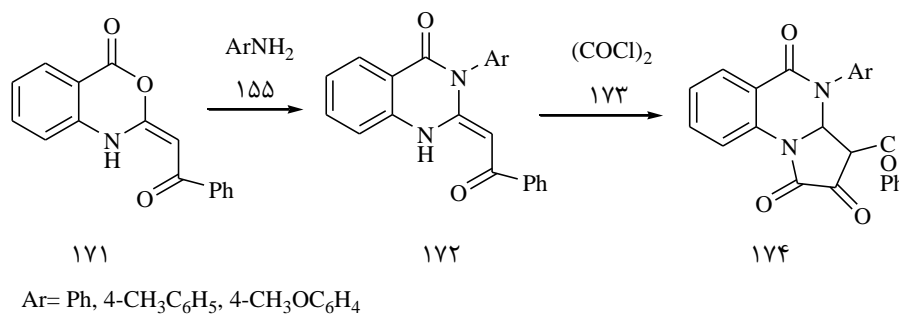
در مکانیسم این واکنش، در مرحله اول جایگزینی نوکلئوفیلی هالوژن توسط نیتروژن گروه آمینی رخ داده و سپس یک محصول آلکیل دار شده ایجاد می‌نماید. در ادامه در اثر افزایش درون مولکولی گروه آمینی به گروه نیتریل، ترکیب ۱-آریل-۲-آمینو-۳-هتروآریل-۴-(H۵)-اکسوپیرول (۱۶۳) ایجاد می‌شود که در انتها از واکنش گروه اسیدی و گروه آمینی به همراه حذف آب محصول اصلی ایجاد می‌شود. در پژوهشی دیگر، از واکنش هترو حلقوی شدن جهت گزین ترکیب ۲-(۴-اکسو-۳-دی‌هیدرو-۲-کینازولینیل)استونیتریل‌ها (۱۶۵) و آلکیل یدیدها ترکیب ۲،۵-دی‌اکسو-۴،۵،۱-تتراهیدرو پیرولو[۲،۱-*a*]کینازولین-۳-کربونیتریل (۱۶۶) تهیه شده است [۶۸].



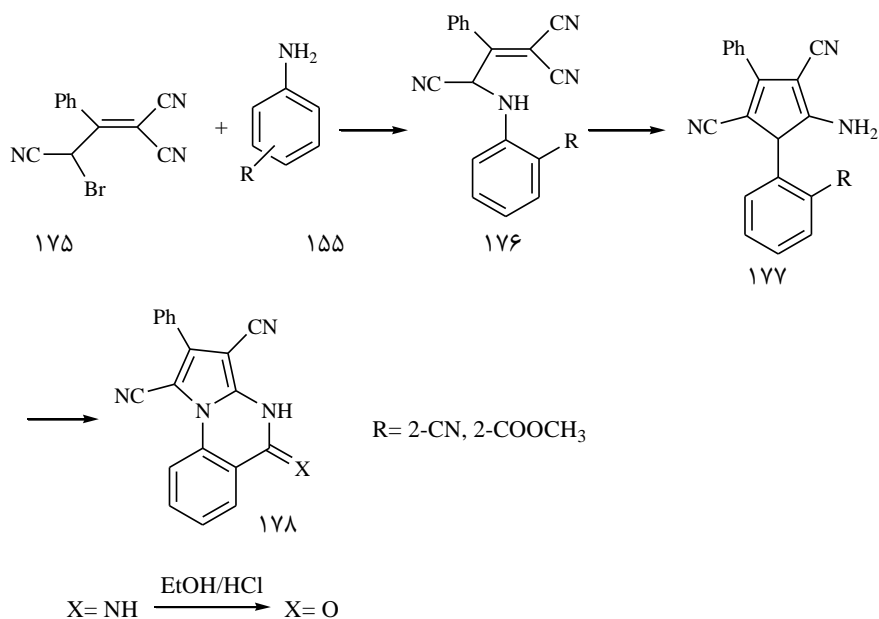
در سال ۲۰۰۳، از واکنش ۲-آمینو-۳،۱،۱-تری‌سیانو-۳-برموپروپین با مشتقات آنترانلیک اسید نظیر آنترانیلونیتریل، آنترانیک اسید و متیل آنترانیلات در حضور تری‌اتیل‌آمین، مشتقاتی از ۲-آمینو-۳،۱-دی‌سیانو-۵،۴-دی‌هیدرو پیرولو[۲،۱-*a*]کینازولین-۵-ایمین (۱۶۹) و ۲-آمینو-۳،۱-دی‌سیانو-۵،۴-دی‌هیدرو پیرولو[۲،۱-*a*]کینازولین-۵-اون (۱۷۰) تهیه شده است [۶۹].



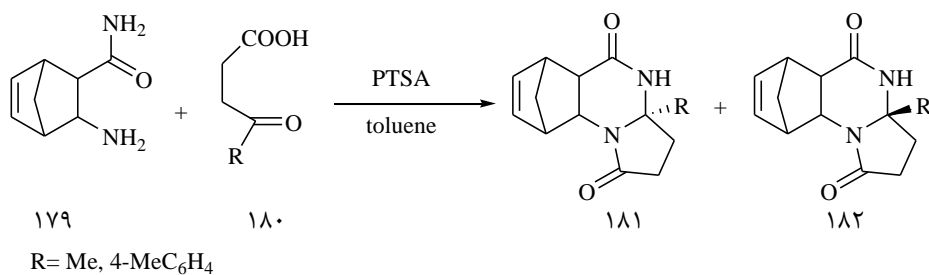
در سال ۲۰۰۴، از واکنش ۲-فناسیلیدن-۲،۱-دی‌هیدرو-۴-*H*-۳،۱-بنزواکسازین-۴-ان (۱۷۱) با آمین‌های آروماتیک (۱۵۵) و اگزالیل کلراید (۱۷۳) طی دو مرحله مطابق زیر مشتقاتی از پیرولو[۲،۱]-*a* کینازولین (۱۷۴) تهیه شده است [۷۰].



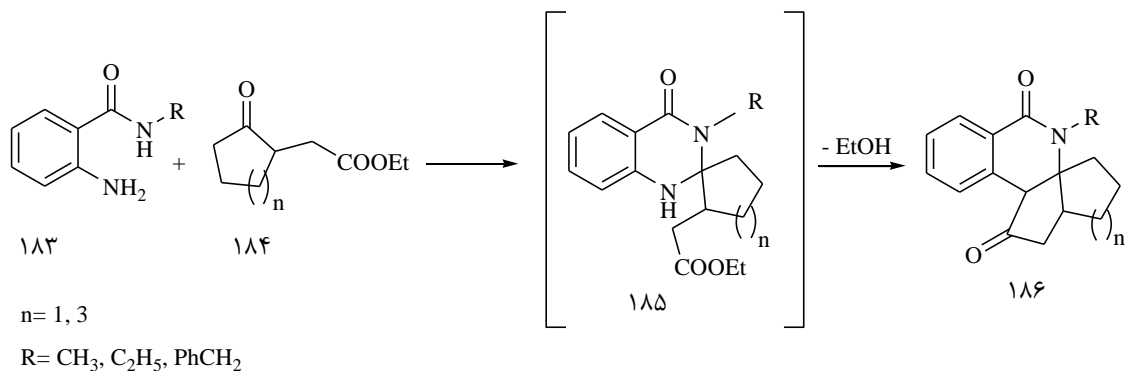
در سال ۲۰۰۶، از واکنش ۲-فنیل-۲،۱-تری‌سیانو-۳-برموپروپین (۱۷۵) با آمین‌های آروماتیک (۱۵۵)، پیرولوهای استخلاف‌دار تهیه شده است که در ادامه با حلقوی‌شدن مشتقاتی از پیرولو[۲،۱]-*a* کینازولین (۱۷۸) سنتز شده است. در این واکنش ترکیباتی با ارزش بیولوژیکی از روش آزمایشگاهی تقریباً ساده و از مواد در دسترس تهیه گردیده است [۷۱].



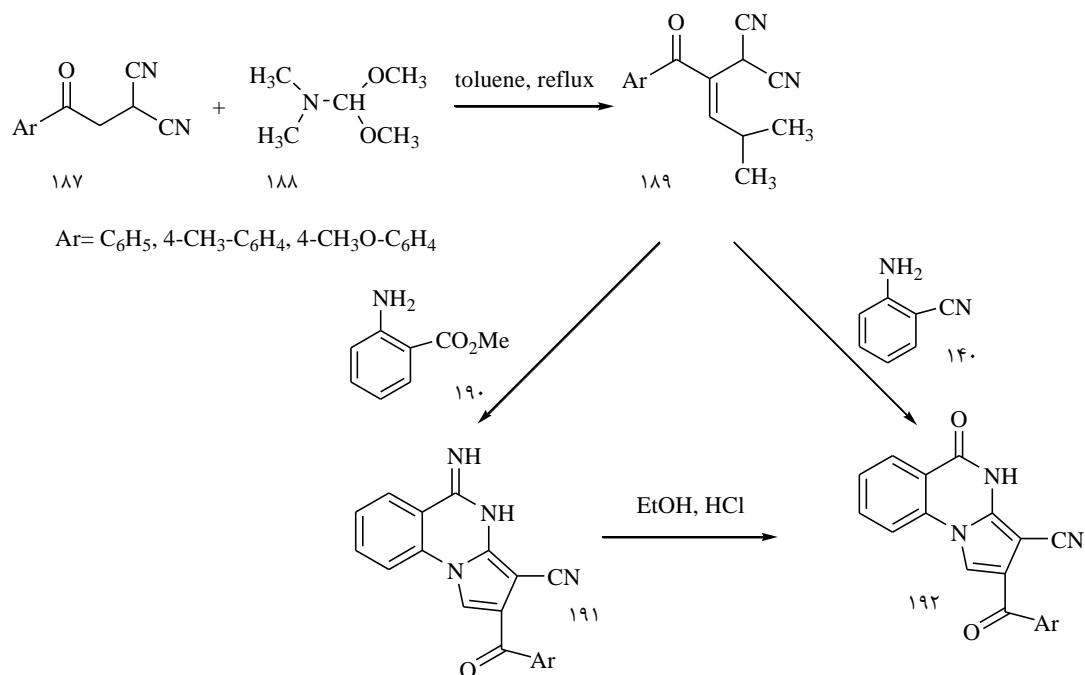
همچنین در سال ۲۰۰۸، مشتقاتی از پیرولو[۱-۲،a]کینازولین (۱۸۲) از واکنش دی‌اگزو-۳-آمینو نوربورنان-۲-کربوکسامید (۱۷۹) با (۴-متیل-بنزوئیل) پروپیونیک اسید و یا ۴-اکسوپنتانویک اسید (۱۸۰) در حضور پاراتولون سولفونیک اسید (PTSA) مطابق زیر سنتز گردیده است [۷۲].



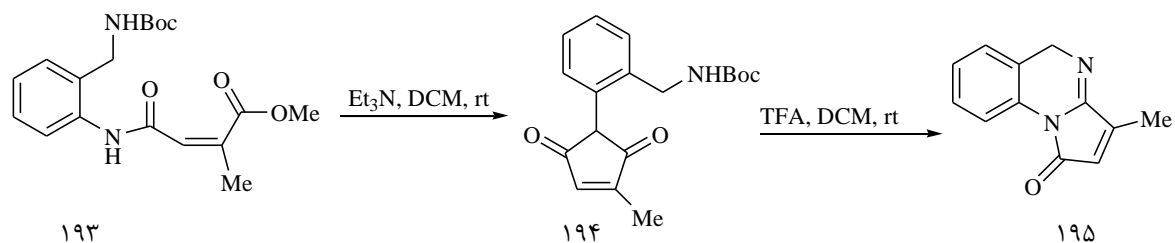
در سال ۲۰۰۹، مشتقاتی از پیرولو[۱-۲،a]کینازولین (۱۸۶) که دارای استخلاف حلقه سیکلوآلکان بودند از واکنش ۲-آمینوبنزامیدها (۱۸۳) با ۲-(۲-اکسوسیکلوپنتیل)استات و ۲-(۲-اکسوسیکلوپنتین)استات (۱۸۴) در حلال استیک اسید به صورت جهت‌گزینه تهیه شده است [۷۳].



در مطالعه‌ای دیگر، از واکنش مشتقات فناسیل مالونونیتریل‌ها (۱۸۷) با دی‌متیل‌فرماید (DMFDMA) (۱۸۸) در حلال تولوئن انامینون‌های مربوطه سنتز گردید. سپس از واکنش انامینون‌ها با ۲-آمینوبنزونیتریل (۱۴۰) و یا متیل-۲-آمینوبنزوات (۱۹۰) مشتقاتی از پیرولو[۱،۲-*a*]کینازولین (۱۹۱ و ۱۹۲) با بهره‌ی بالا به دست آمد [۷۴].



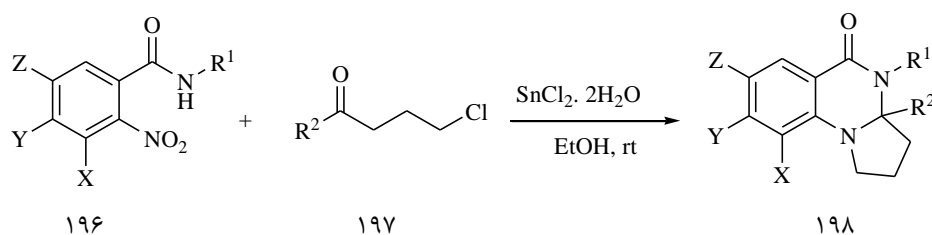
در پژوهشی دیگر، با استفاده از آنیلیک استرهای استخلاف شده طی مراحل زیر مشتقات جدیدی از پیرولو[۱،۲-*a*]کینازولین (۱۹۵) سنتز شده است [۷۵].



در سال ۲۰۱۰، نیز مشتقاتی از ۴،۳a،۳،۲-تتراهیدروپیرولو[۱-۲،۱]کینازولین-۵-(H۱)-ان (۱۹۸) با

بهره‌ی بالا از واکنش حلقوی شدن کاهشی ۲-نیتروبنزآمیدها (۱۹۶) با هالوکتون‌ها (۱۹۷) در حضور

کاتالیزگر $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ مطابق زیر سنتز شده است [۷۶].

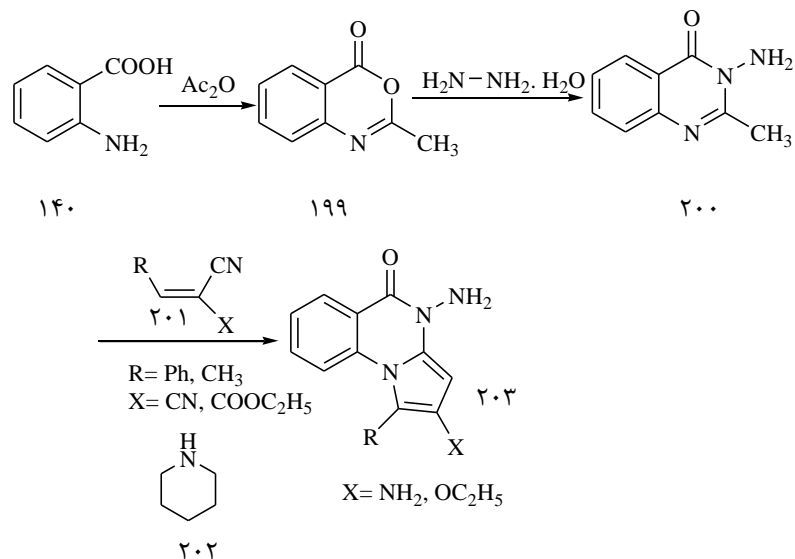


$X = \text{H, CH}_3$ $Y = \text{OCH}_3, \text{H, Cl}$ $Z = \text{H, CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Cl}$
 $R^1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 $R^2 = \text{CH}_3, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

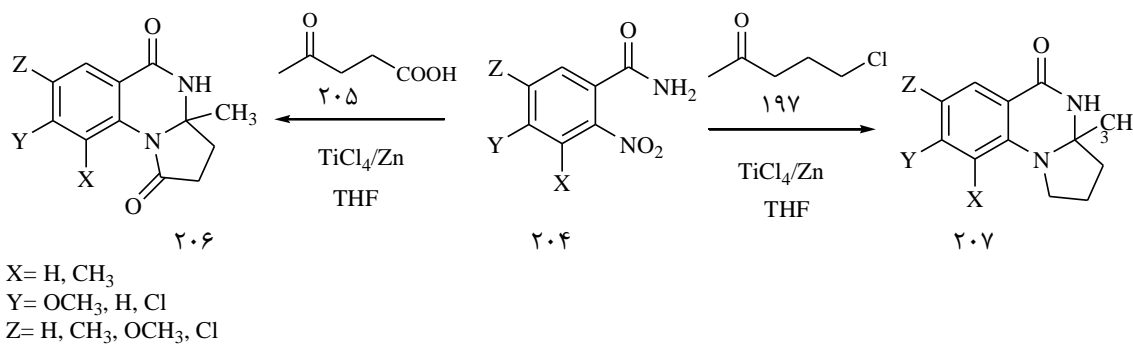
در سال ۲۰۱۱، مطابق مکانیسم زیر مشتقاتی از پیرولو[۱-۲،۱]کینازولین (۲۰۳) از واکنش ۳-

آمینو-۲-متیل کینازولین-۴-(H۳)-ون (۲۰۰) و ایلیدن سینامونیتریل (۲۰۱) در حضور پای پیریدین (۲۰۲)

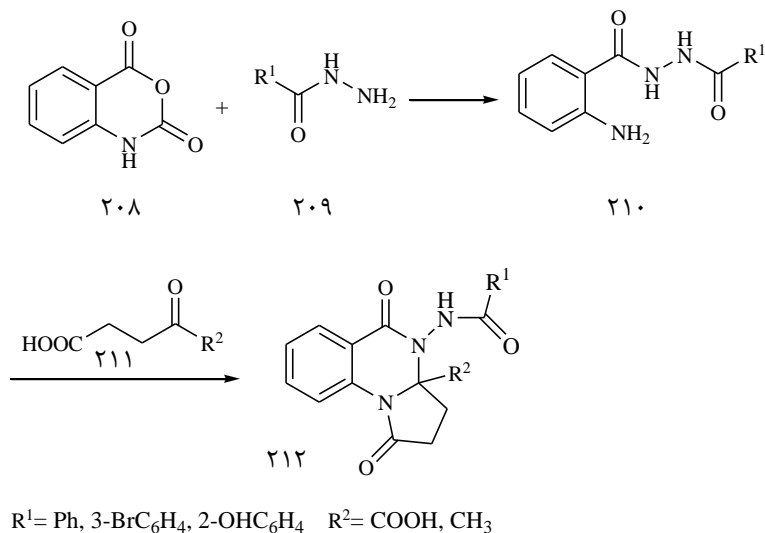
به عنوان کاتالیزگر سنتز شده است [۷۷].



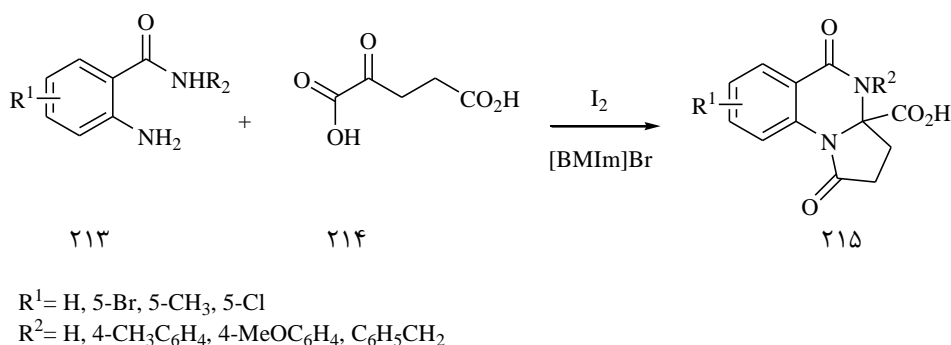
در پژوهشی دیگر، از واکنش ۲-نیتروبنزآمیدها (۲۰۴) با هالوکتون‌ها (۱۹۷) و یا ۴-اکسوپنتانویک اسید (۲۰۵) در حضور کاتالیزگر TiCl₄ طی واکنش حلقوی شدن کاهشی مشتقاتی از ۴،۳a،۳،۲-تتراهیدروپیرولو[۱-a-۲،۱]کینازولین-۵(۱H)-اون (۲۰۷) و ۴،۳a،۳،۲-تتراهیدروپیرولو[۱-a-۲،۱]کینازولین-۵،۱-دی‌اون‌ها (۲۰۶) با بهره‌ی بالا سنتز شده است [۷۸].



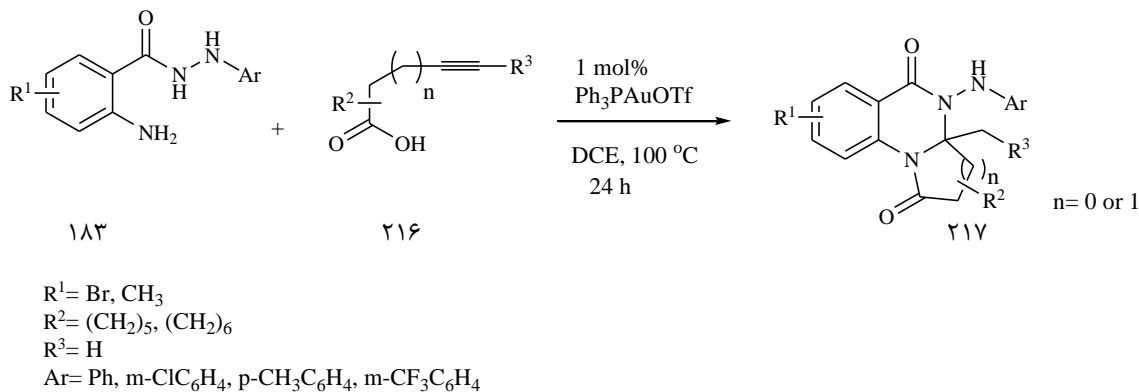
همچنین در سال ۲۰۱۲، از واکنش میان ۱H-بنزو[۳،۱][b]اکسازین-۴،۲-دی‌ون (۲۰۸)، بنزوهیدریدها (۲۰۹) و ۴-اکسوپنتانویک اسید و یا ۲-اکسوپنتانیدیویک اسید (۲۱۱) طی یک واکنش تک‌ظرفی سه‌جزئی مشتقاتی از پیرولو[۱-a-۲،۱]کینازولین (۲۱۲) تهیه شده است [۷۹].



در مطالعه‌ای دیگر، مشتقاتی از ۵،۱-دی‌اکسو-۲،۱-۳،۴،۵-هگزاهیدروپیرولو[۲،۱-*a*]کینازولین-۳*a*-کربوکسیلیک اسید (۲۱۵) با بهره بالا از واکنش ۲-اکسوپنتاندیویک اسید (۲۱۴) و ۲-آمینوبنزآمید (۲۱۳) با استفاده از کاتالیزگر ید در حلال مایع یونی و دمای ۸۰ °C تهیه شده است [۸۰].

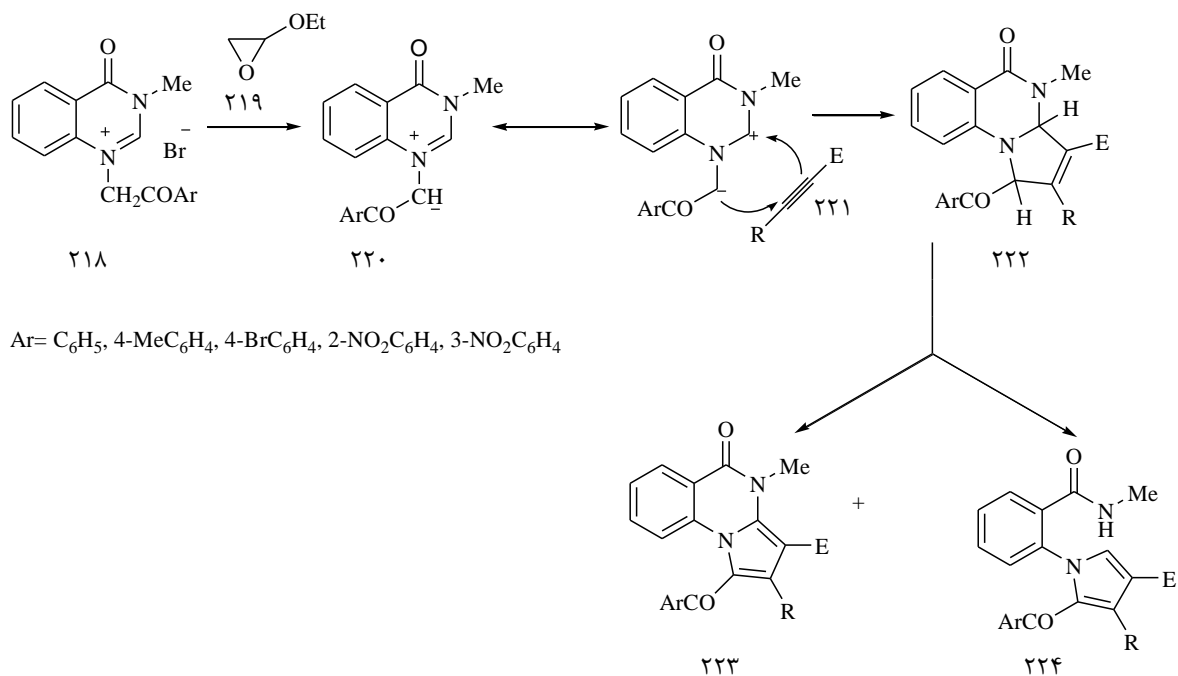


در پژوهشی دیگر، با استفاده از کاتالیزگر $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ در حلال دی‌کلرو اتان از واکنش ۲-آمینو-*N'*-آریل‌بنزوهیدرازید (۱۸۳) با آلکینویک اسیدها (۲۱۶) زیر جو نیتروژن مشتقاتی از پیرولو[۲،۱-*a*]کینازولین سنتز شده است (۷۸) [۸۱]. ترکیبات سنتز شده از جهت بازدارندگی پیشرفت سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که همگی با درصد بالایی پیشرفت سلول‌های سرطانی را کند می‌کنند.

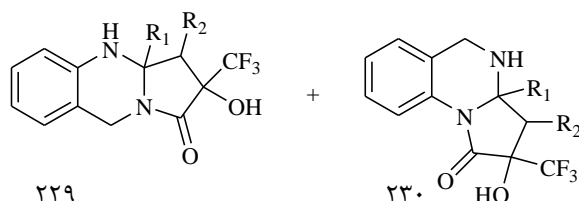
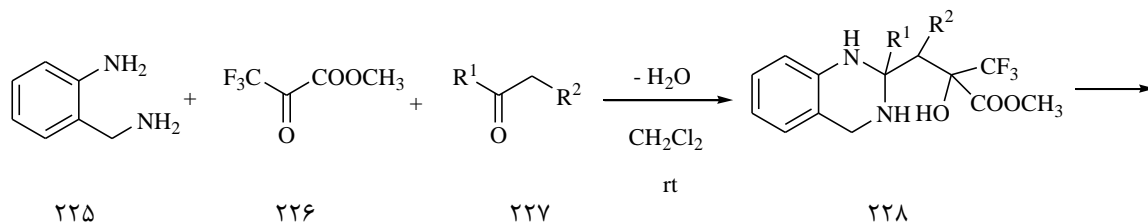


در سال ۲۰۱۳، از واکنش حلقوی شدن ۳،۱-دوقطبی نمک‌های *N*-ایلیدهای کینوزولیوم (۲۱۸) با ترکیب‌های استیلنی دو قطبی (۲۲۱) در حلال ۲،۱-اپوکسی بوتان مطابق مکانیسم زیر مشتقاتی از پیرولو[*a*-۲،۱]کینازولین (۲۲۳ و ۲۲۴) سنتز شده است [۸۲].

در مکانیسم این واکنش، ابتدا حلقه اکسیران توسط حمله یون برمید باز شده و در ادامه اکسیژن با بار منفی یک هیدروژن از گروه متیلن جدا می‌کند. سپس واکنش حلقوی شدن ترکیب استیلنی با نمک‌های *N*-ایلید کینوزولیوم (۲۲۰) اتفاق افتاده و حد واسط حلقوی دی‌هیدرو ایجاد می‌گردد (۲۲۲) که در این حالت دو امکان برای رسیدن به محصول پایدار دارد: تشکیل ترکیب *N*-آریل پیرول (۲۲۴) و اکسایش به پیرولو[*a*-۲،۱]کینازولین (۲۲۳)



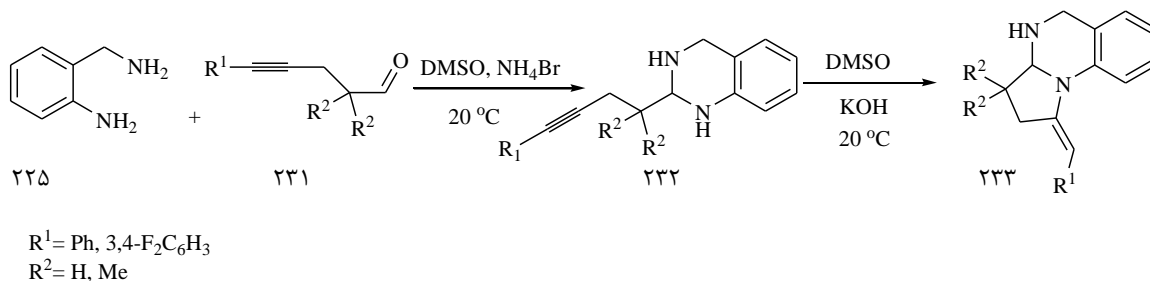
در پژوهشی دیگر، با استفاده از یک واکنش حلقوی شدن سه جزئی از واکنش میان ۲- (آمینومتیل) آنیلین (۲۲۵) با دو ترکیب دارای گروه اکسو، که یکی از ترکیبات دارای گروه اکسو فعال (۲۲۶) و دیگری دارای گروه اکسو معمولی (۲۲۷) می باشد، طی سه مرحله زیر مشتقات پیرولو[۲،۱]-۲-*a* کینازولین (۲۳۰) سنتز شده است [۸۳].



$R^1 = \text{Ph, 4-MeOPh, 4-NO}_2\text{Ph}$
 $R^2 = \text{H}$

در مرحله اول، یک واکنش سریع میان ترکیب اکسو فعال با گروه آمین بنزیلی برای تشکیل یک همی آمینال (نه یک ایمین) اتفاق می افتد. در مرحله بعد واکنش میان گروه آمین آروماتیک و گروه اکسو معمولی برای تشکیل ایمین که با فرم انامینی خود در تعادل است رخ می دهد. در مرحله سوم حمله ی درون مولکولی کربن همی آمینال به کربن انامین صورت گرفته که در ادامه یک نوآرایی نوکلئوفیلی رخ داده و حلقه ی پیرولوکینازولین سنتز می گردد. همان طور که مشاهده می شود این روش دارای جهت گزینی نبوده و هر دو نوع ساختار پیرولوکینازولین تشکیل می شود.

در سال ۲۰۱۵، با استفاده از واکنش اورتو آمینو بنزیل آمین ها (۲۲۵) و ۵-آریل پنت-۴-ین آل (۲۳۱) در حلال دی متیل سولفوکسید و در حضور آمونیوم برماید و پتاسیم هیدروکسید مشتقاتی از (E)-۱-آریل متیلیدن-۱،۲،۳،۴،۵-هگزاهیدرو پیرولو[۱،۲-a]کینازولین (۲۳۳) سنتز شده است [۸۴].

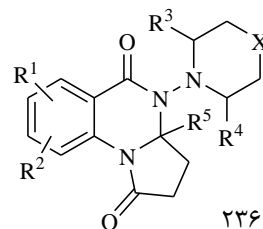
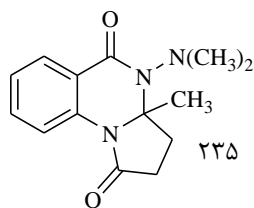
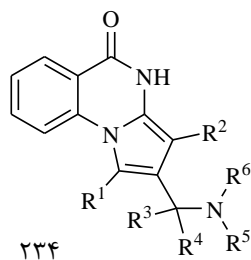


۱-۷-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی پیرولو [۲،۱- α]کینازولین‌ها

کینازولین یکی از ترکیبات هتروسیکلی نیتروژن‌دار هستند که به دلیل دامنه‌ی وسیع فعالیت‌های بیولوژیکی به طور وسیع در شیمی دارویی استفاده می‌شوند. ساختار کینازولین در ترکیبات طبیعی نظیر پورین^۱ [۸۵]، آلکالوئیدها و بسیاری از ترکیبات فعال بیولوژیکی مشاهده می‌شود. این ترکیبات دارای فعالیت‌های دارویی نظیر ضد باکتری [۸۶]، ضد قارچ [۸۷]، ضد ایدز [۸۸]، ضد انگل [۸۹]، ضد افسردگی [۹۰]، می‌باشند. همچنین ترکیبات پیرولی نیز دارای خواص بیولوژیکی فراوانی بوده و در سنتز داروهای زیادی به کار رفته‌اند [۹۱]، از این رو تلاش زیادی برای اتصال این دو حلقه‌ی هتروسیکل به یکدیگر صورت گرفته است. پیرولوکینازولین‌ها یکی از هسته‌های ساختاری مهم بوده که در ترکیبات طبیعی گوناگونی مشاهده می‌شود و فعالیت‌های دارویی زیادی نظیر ضد تومور [۹۲]، تعدیل‌کننده فعالیت مولکول‌های سیگنال‌ساز چموکین^۲ (این مولکول‌ها موجب انتقال سرطان از یک نقطه به نقطه دیگر بدن می‌شوند) [۹۳] و ضد التهاب [۹۴] را دارا می‌باشند.

¹ Purine

² Chemokine



R = X, CN, NO₂, OH, RO, alkyl;
 R¹, R² = H, X, alkyl;
 R³, R⁴ = H, D, C=O, alkyl;
 R⁵ and R⁶ i.e cycloalkyl, piperazine, etc

R¹ = H, X, NH₂, NO₂
 R² = H, X, NH₂, NO₂
 R³, R⁴ = H, alkyl
 R⁵ = alkyl
 X = O, (CH₂)_m (m = 0, 1, 2)

ترکیب شماره ۲۳۴ خواص درمانی نظیر ضد سرطان و بازدارندگی PARP (پلی آدنوزین دی فسفات ریبوز پلی مرز)^۱ را داراست [۷۵]، ترکیب شماره ۲۳۵ دارای خواص دارویی آرام بخش، ضد تشنج، تعدیل کننده بی خوابی و درمان کننده اختلالات روانی بوده [۷۵] و ترکیب شماره ۲۳۶ نیز دارای خاصیت ضد ورم و ضد التهاب می باشد [۹۵].

¹ Poly Adenosine diphosphate ribose polymerase

۱-۸ - واکنش کلیک

مولکول‌هایی که به وسیله سیستم‌های زنده در طبیعت تولید می‌شوند، همیشه برای دانشمندان شیمی آلی جذاب و الهام بخش بوده‌اند. این مولکول‌های طبیعی دارای تعداد زیادی پیوندهای کربن-کربن و کربن-هترواتم در ساختار خود هستند. آزمایش‌های انجام شده بر روی مولکول‌های طبیعی، برتری خاصی را برای تشکیل پیوندهای کربن-هترواتم نسبت به پیوندهای کربن-کربن نشان می‌دهد.

امروزه گسترش سریع شیمی ترکیبی، به تولید سریع ترکیب‌ها در پژوهش‌های بیولوژیکی کمک کرده است. بنابراین با توجه به این هدف، یک مجموعه از واکنش‌های معتبر و شناخته شده با مقیاس معین با عنوان واکنش‌های کلیک به وسیله شارپلس و تیم تحقیقاتی وی، با هدف تسریع در سنتز مولکول‌های شبه دارویی معرفی شدند [۹۶]. شرایط یک واکنش کلیک به صورت زیر بیان شده است:

- ۱- واکنشی که بسیار هدفمند باشد و بازده بالایی از محصول تولید کند.
- ۲- در طی انجام واکنش، محصول‌های جانبی تولید نشود، و اگر محصول جانبی در واکنش حاصل می‌شود، بتوان آن را به وسیله روش‌های غیر کروماتوگرافی از واکنش حذف کرد.
- ۳- واکنش باید فضا ویژه^۱ باشد.
- ۴- شرایط انجام واکنش، باید کاملاً ساده باشد. به عبارتی شرایط ایده‌آل و مراحل انجام واکنش باید غیر حساس به اکسیژن و آب باشد.
- ۵- مواد اولیه و معرف‌ها باید در دسترس باشند.
- ۶- برای انجام واکنش از هیچ حلالی استفاده نشود و اگر وجود حلال الزامی است، از یک حلال بی‌خطر و سبز (همانند آب و اتانول) استفاده شده، که به آسانی از واکنش حذف شود.
- ۷- جداسازی محصول‌ها ساده و آسان باشد و اگر خالص‌سازی نیاز است، باید از روش‌های غیر

¹ Regioselective

کروماتوگرافی مانند، نوبلور کردن و یا تقطیر استفاده شود و محصول‌های به‌دست آمده باید پایدار باشند.

۸- مراحل انجام واکنش باید بصورت سریع، به سوی کامل شدن پیش رود، به‌طوری‌که واکنش دارای

گزینه‌پذیری^۱ برای تولید یک محصول واحد باشد [۹۷].

۹-۱- حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی

واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی که به حلقه‌زایی هویزگن^۲ نیز شهرت دارد [۹۸]، از واکنش‌های مهم شیمی آلی به شمار می‌آید و از مهم‌ترین مباحث سنتز نوین در شیمی آلی می‌باشد. این واکنش شامل برهم‌کنش‌های یک دوقطبی‌دوست با یک ترکیب ۳،۱-دوقطبی است و منجر به تشکیل حلقه‌ی پنج‌عضوی می‌شود. سهولت تشکیل دوقطبی‌ها، تنوع و گوناگونی دوقطبی‌دوست‌ها و سهولت انجام واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی‌ها از جمله دلایل اهمیت این واکنش می‌باشد.

هر ترکیب ۳،۱-دوقطبی شامل یک سیستم الکترونی با چهار الکترون π است که روی سه اتم بطور غیر مستقر قرار گرفته است و می‌توان آن را به صورت ساختار a-b-c نشان داد. طی واکنش حلقه‌زایی، این سیستم به یک پیوند دوگانه یا سه‌گانه با دو الکترون π (دوقطبی‌دوست) افزوده می‌شود و یک حلقه پنج‌عضوی را به‌وجود می‌آورد.



¹ Selectivity

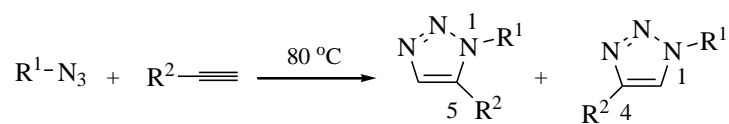
² Huisgen Cycloaddition

۱۰-۱- شیمی ۳،۲،۱-تری آزولها

۳،۲،۱-تری آزولها هتروسیکل‌های مهم پنج عضوی می‌باشند که طیف گسترده‌ای از کاربردهای صنعتی مانند مانع در برابر خوردگی، رنگ، درخشان کننده نوری و خواص جالب بیولوژیکی را شامل می‌شوند [۹۹].

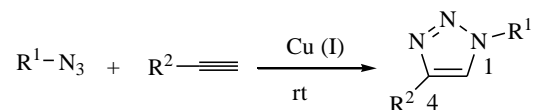
نام تری آزول برای اولین بار توسط بلادین^۱ برای ساختار حلقوی با فرمول $C_2N_3H_3$ به کار گرفته شد [۱۰۰]. وی اولین بار در سال ۱۸۸۵ اولین مشتقات تری آزول را از واکنش سیانوژن و فنیل هیدرازین و متعاقب آن حلقوی کردن ترکیب حاصل در حضور استیک اسید به دست آورد. این حلقه‌ی هتروسیکل به علت داشتن سه اتم الکترون‌گاتیو نیتروژن دارای کمبود الکترون است. واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی در این سیستم‌های حلقوی تقریباً غیر معمول است، زیرا تعداد اتم‌های کربن کمتر است و الکترون دوست‌ها ترجیحاً به نیتروژن حمله می‌کنند.

در سال ۱۹۶۳ واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی آزید و آلکین، توسط رولف هویزگن کشف شد. این واکنش مخلوطی از دو ایزومر ۳،۲،۱-تری آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۴،۱ و ۵،۱ ایجاد می‌کند.

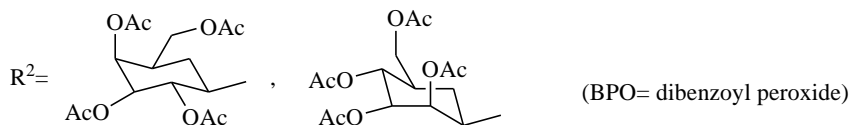
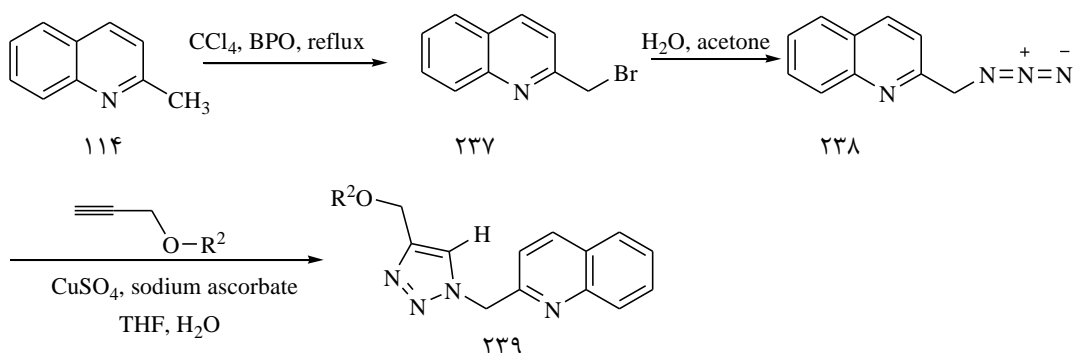


این حلقه‌زایی در سال ۲۰۰۲، توسط ملدال^۲ و شارپلس^۳ از طریق استفاده از کاتالیزگر مس بهبود داده شد که در اثر آن، ایزومر استخلاف شده در موقعیت‌های ۴،۱ به طور گزینش‌پذیر تشکیل می‌شود [۹۶].

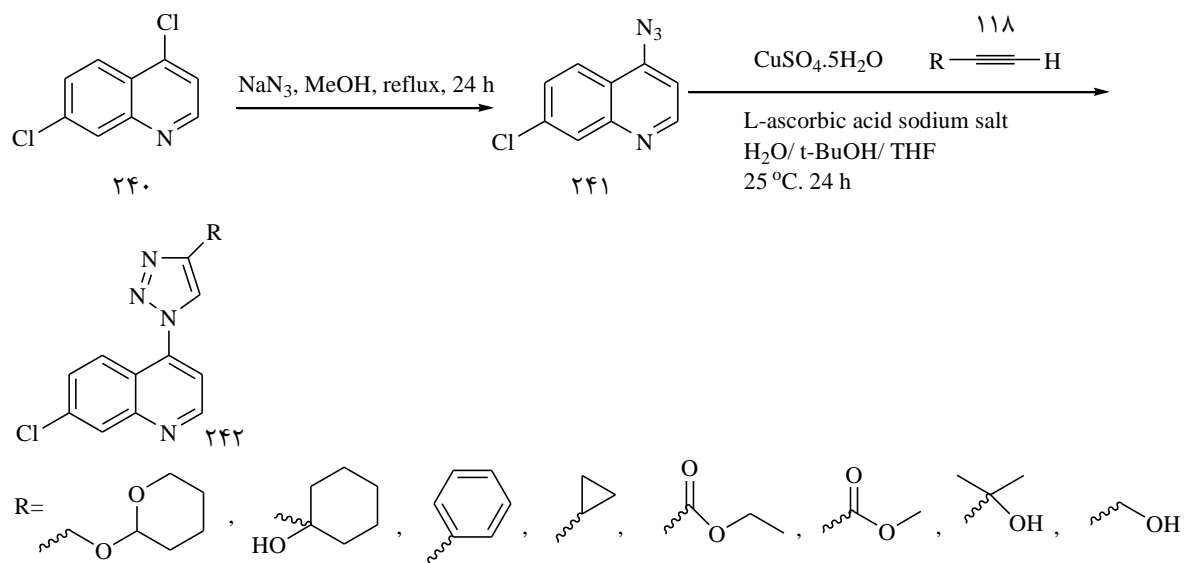
¹ Bladin
² Meldal
³ Sharpless



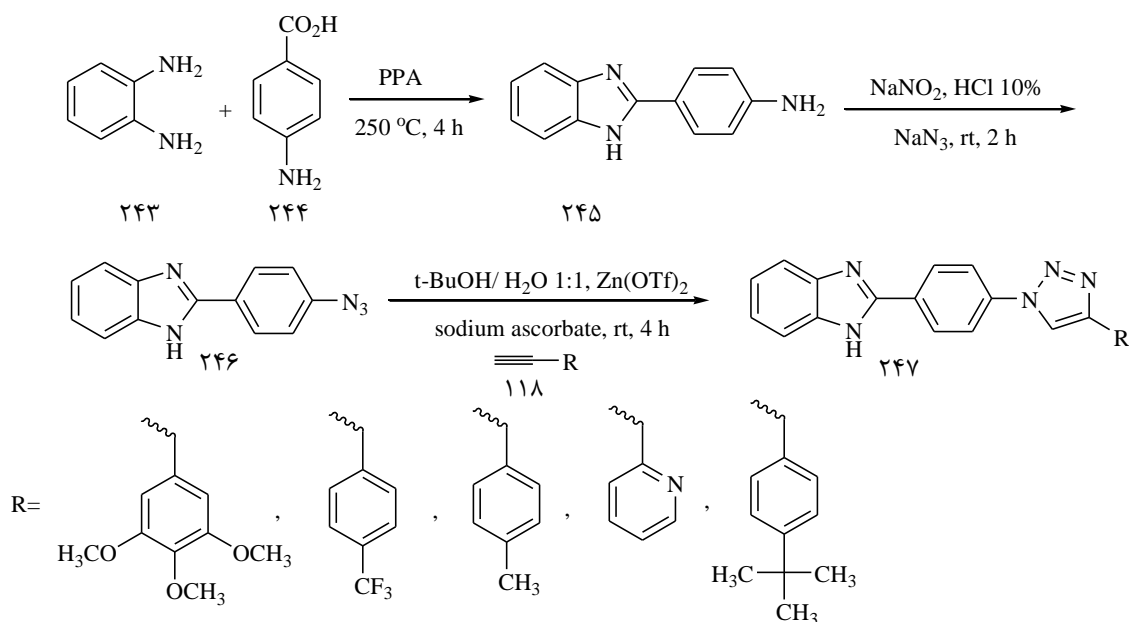
در سال ۲۰۱۱، مشتقات جدیدی از کینولین متصل شده به حلقه ۳،۲،۱-تری‌آزول (۲۳۹) به‌وسیله‌ی واکنش کلیک از آزید متیل کینولین (۱۱۴) و آلکین‌های گوناگون طبق واکنش زیر سنتز شده است. ترکیبات سنتز شده دارای خواص بیولوژیکی ضد باکتری و ضد سل می‌باشند [۱۰۱].



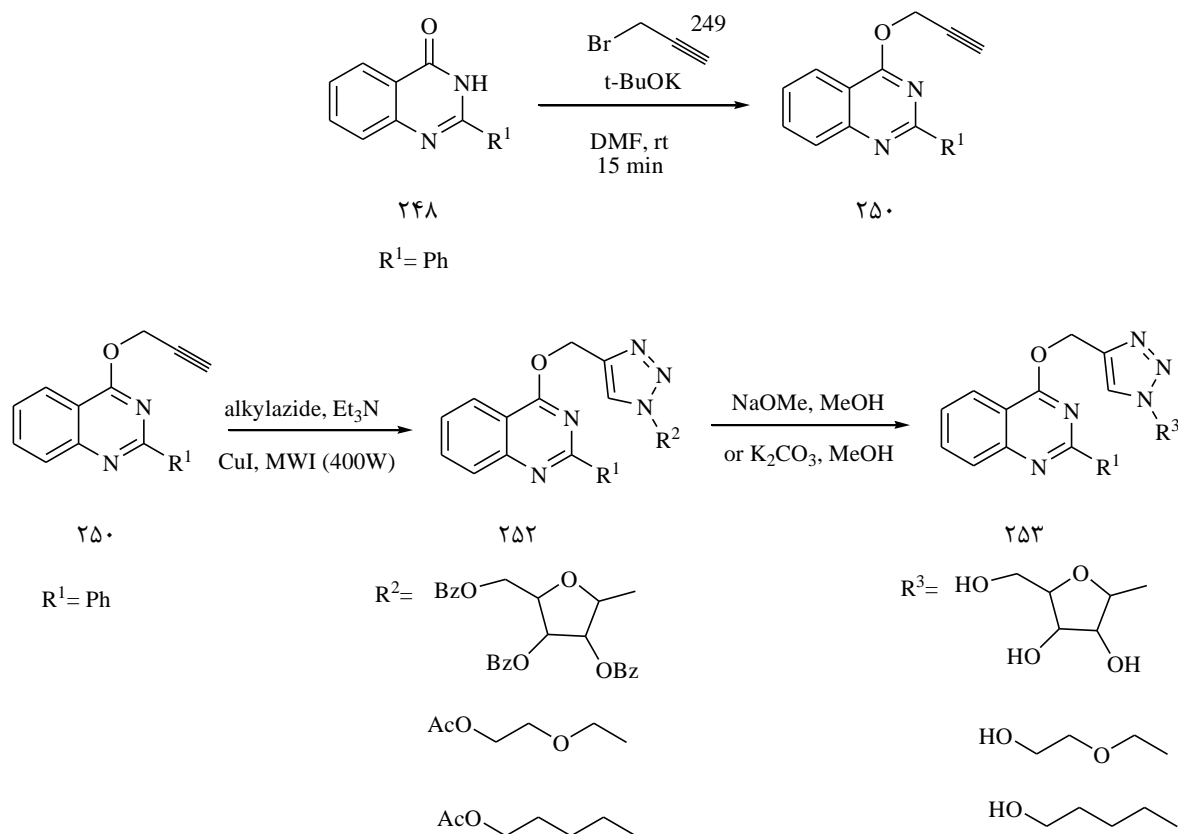
در پژوهشی دیگر، مشتقات جدیدی از کینولین-۱-*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول (۲۴۲) با استخلاف‌های گوناگون در موقعیت ۴ حلقه تری‌آزول مطابق روش زیر سنتز شده است. ترکیبات سنتز شده دارای خاصیت ضد مالاریا می‌باشند [۱۰۲].



در سال ۲۰۱۵، از واکنش ۲-(۴-آزیدوفنیل)-۱-بنزو[d]ایمیدازول (۲۴۶) با آلکین‌های انتهایی (۱۱۸) در حلال t-BuOH/H₂O و با استفاده از کاتالیزگر Zn(OTf)₂ مشتقات جدیدی از بنزایمیدازول‌های متصل شده به ۳،۲،۱-تری‌آزول (۲۴۷) با بهره‌ی بالا سنتز شده است. ترکیبات تهیه شده دارای خاصیت از بین بردگی سلول‌های سرطان ریه می‌باشند [۱۰۳].



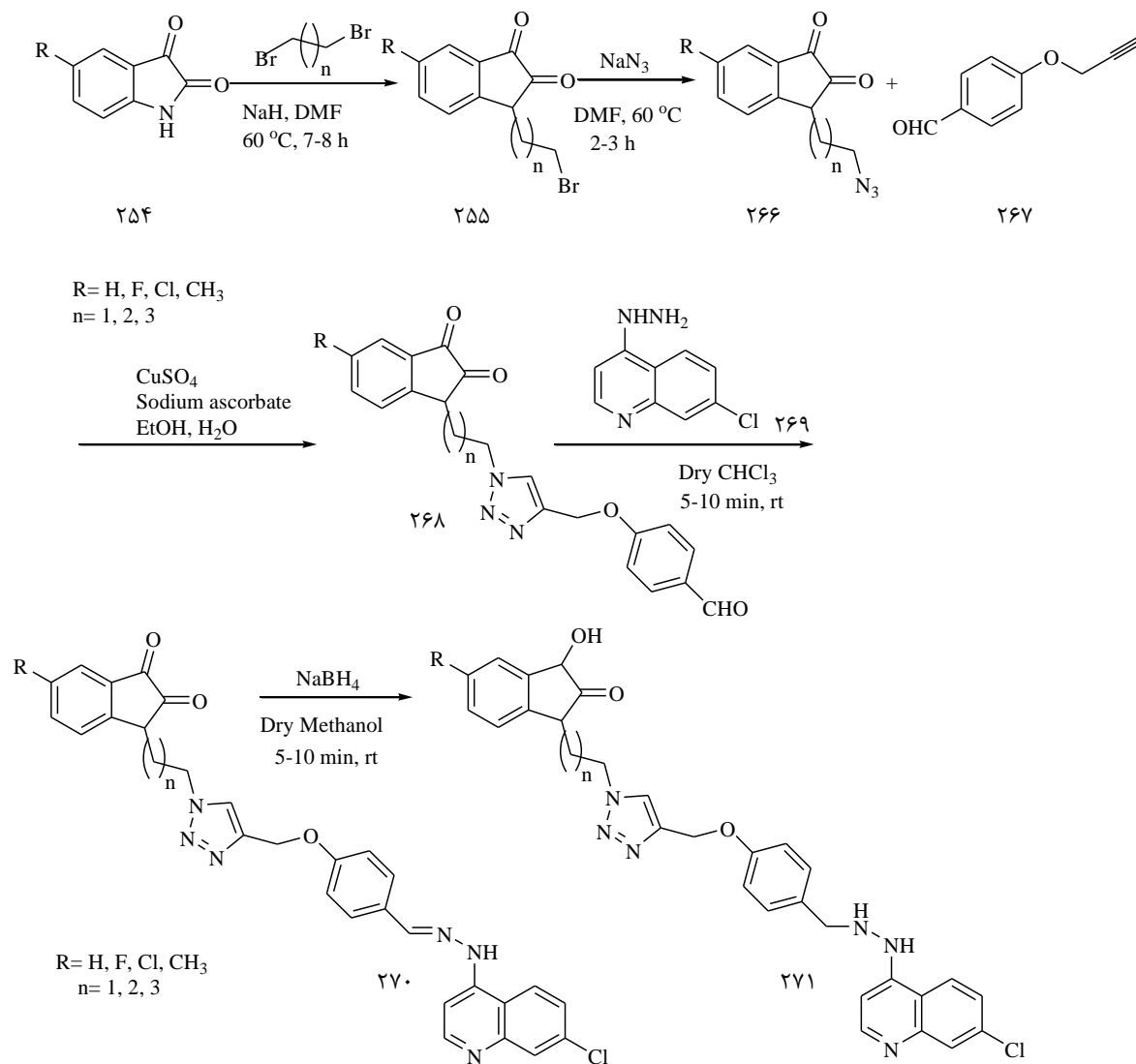
در پژوهشی دیگر، از واکنش حلقوی شدن ۳،۱-دو قطبی میان کینازولین‌های پروپارژیله شده (۲۵۰) با آلکیل آزیدها (حاوی گروه‌های قند یا شبه قند) به وسیله امواج ماکروویو مشتقات جدیدی از ۴،۱-دواستخلافی-۳،۲،۱-تری‌آزولوکینازولین ریبونوکلئوزید یا سیکلونوکلئوزید (۲۵۲ و ۲۵۳) سنتز شده است [۱۰۴].



مشتقاتی از $H1-3,2,1$ -تری‌آزول (۲۷۱) که به ایزاتین-۷-کلروکینولین و ۳-هیدروکسی-ایندول-۷-کلروکینولین متصل شده است، طی واکنش چند مرحله‌ای مطابق زیر تهیه شده است. ترکیبات سنتز شده از جهت خواص ضد مالاریا مورد بررسی قرار گرفته‌اند و نتایج حاصل نشان داده است که این مشتقات قابلیت رقابت با داروهای ضد مالاریا موجود در بازار نظیر کلروکویین^۱ و آرتمیسینین^۲ را دارا می‌باشند

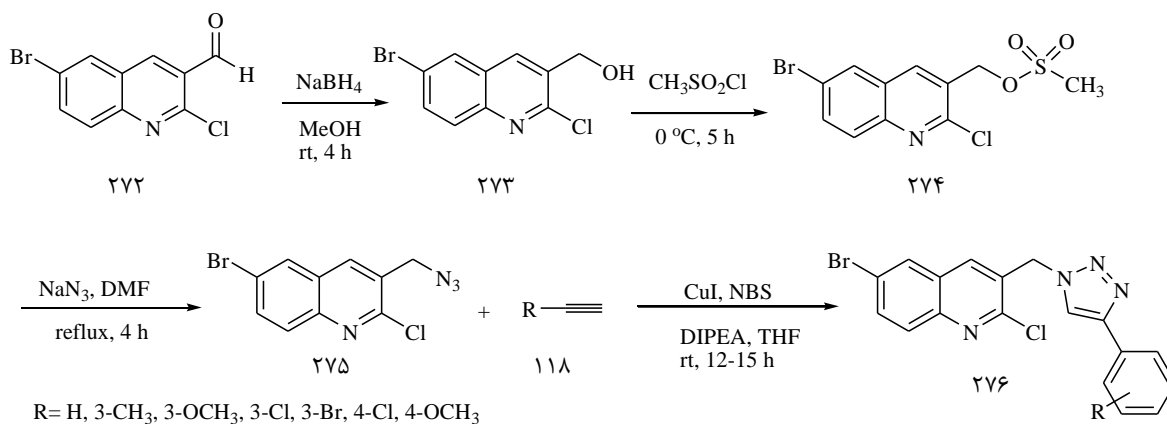
¹ Chloroquine

² Artemisinin

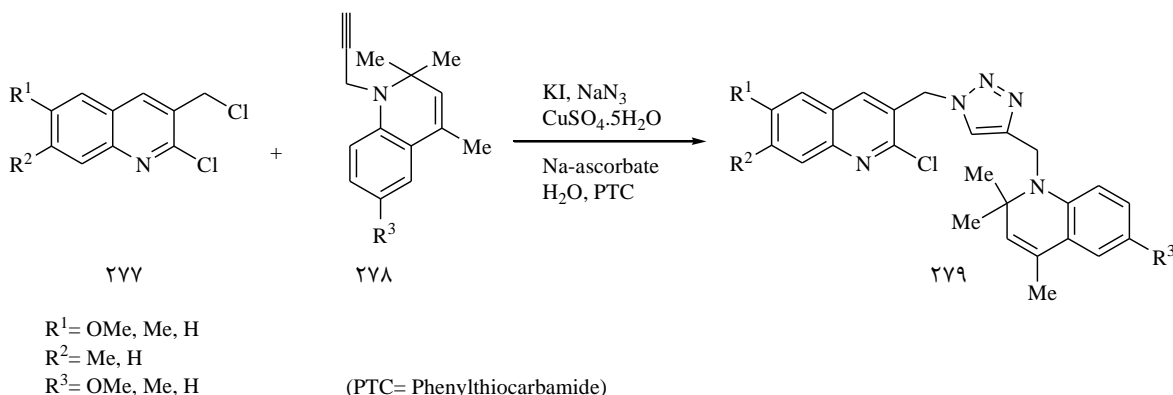


در سال ۲۰۱۵، مشتقات ۶-برمو-۲-کلرو-۳-(۴-استخلافی- [۳،۲،۱]-تری آزول-ایل متیل)-کینازولین (۲۷۶) مطابق مراحل زیر سنتز شده است. در این روش ابتدا از واکنش (۶-برمو-۲-کلروکینولین-۳-ایل)متانول (۲۷۳) با متان سولفونیک اسید، ترکیب (۶-برمو-۲-کلروکینولین-۳-ایل)متیل متان سولفونات تهیه شده (۲۷۴)، در ادامه واکنش، از اثر سدیم آزید بر این ترکیب، مشتق آزیدار این ترکیب (۲۷۵) به دست آمده که در اثر واکنش با ترکیبات استیلنی در حضور مس و *N*-برموسوکسین ایمید، مشتقات

کینولین متصل به حلقه تری‌آزول (۲۷۵) تهیه شده است [۱۰۶].



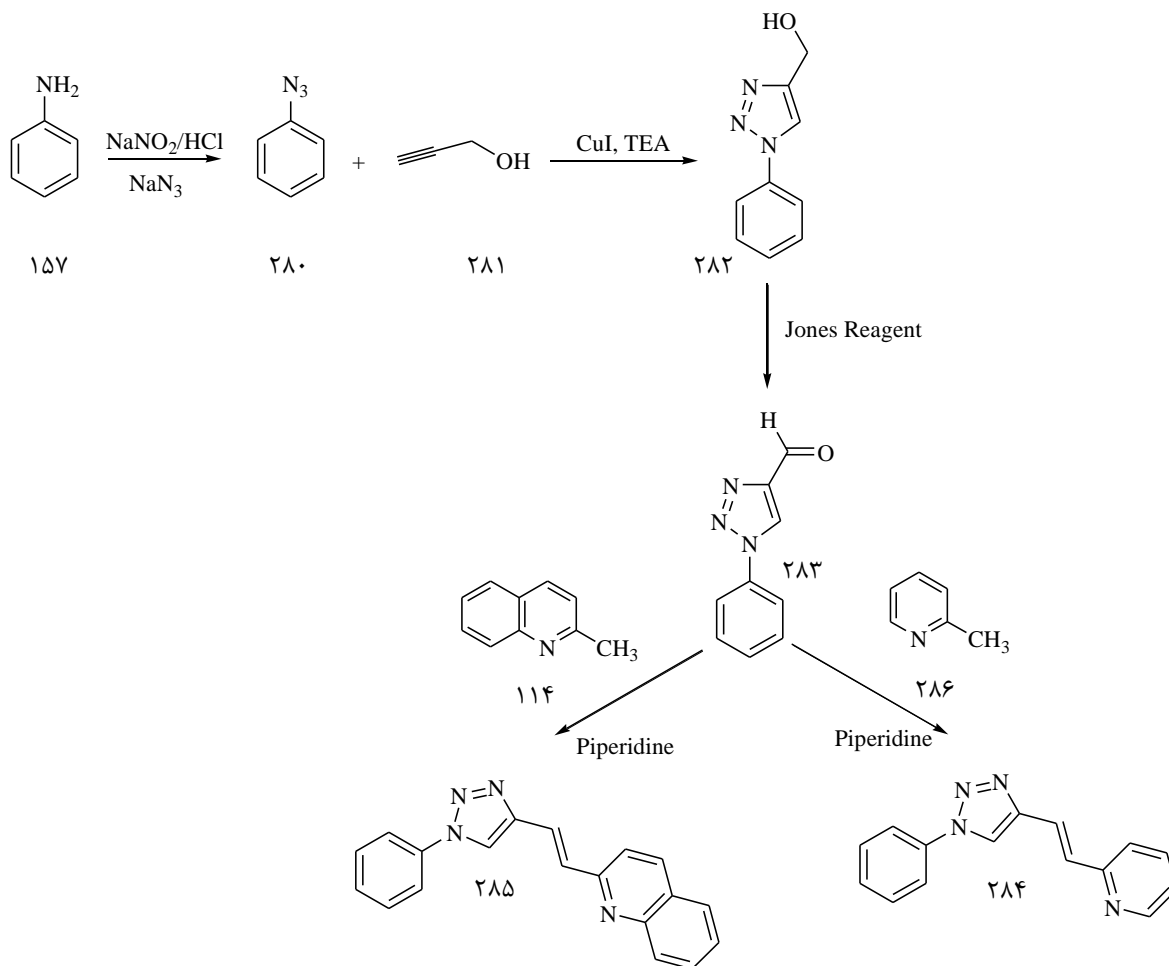
در سال ۲۰۱۴، از جوش خوردن سیستم‌های کینولین، تری‌آزول و دی‌هیدروکینولین به یکدیگر ترکیبات پلی‌آزا هتروسیکلی‌ای سنتز شده است که دارای خواص بیولوژیکی از بین برنده سلول‌های سرطان ریه و بازدارندگی^۱ PDE4 (بیماری مزمن انسدادی ریه) می‌باشند. در این روش مشتقات ۱-۴-دو استخلافی-۳،۲،۱-تری‌آزول که دارای گروه‌های کینولینی (۲۷۸) در موقعیت ۱ و ۴ می‌باشند از طریق واکنش کلیک در حلال آب تهیه شدند. [۱۰۷].



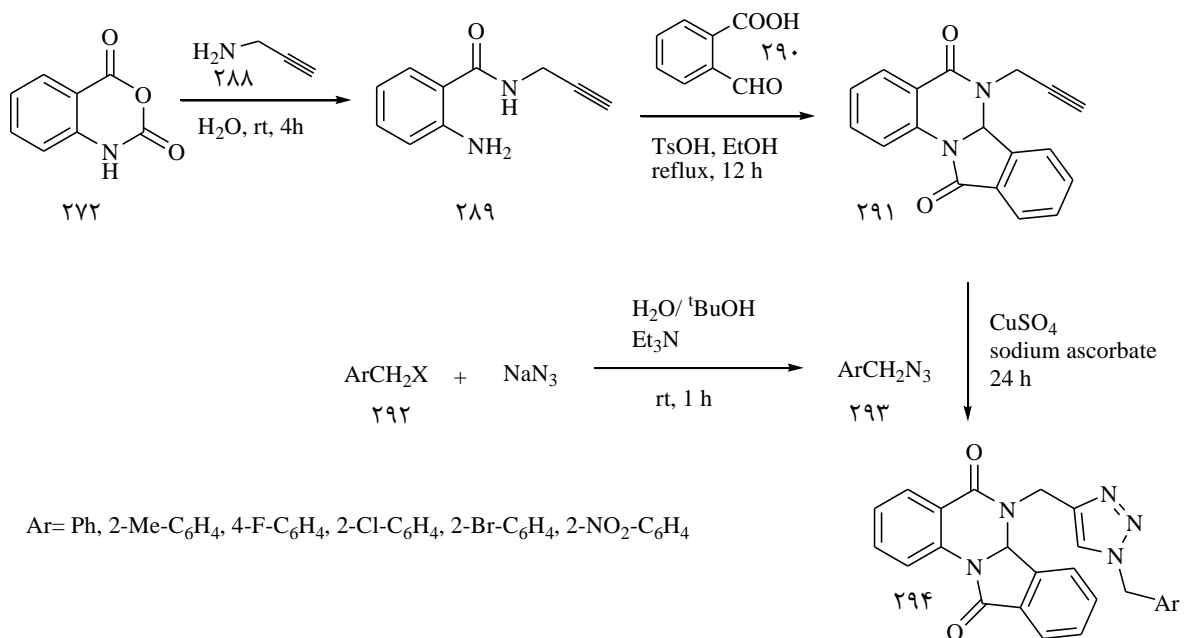
در مطالعه‌ای دیگر، از واکنش میان (۱-فنیل-۳،۲،۱-تری‌آزول)-۴-کربآلدهید (۲۸۳) با α-پیکولین (۲۸۶) و یا ۲-متیل کینولین (۱۱۴) مطابق واکنش زیر مشتقاتی از تری‌آزول‌های متصل به

¹ Pharmacological inhibition of phosphodiesterase type 4

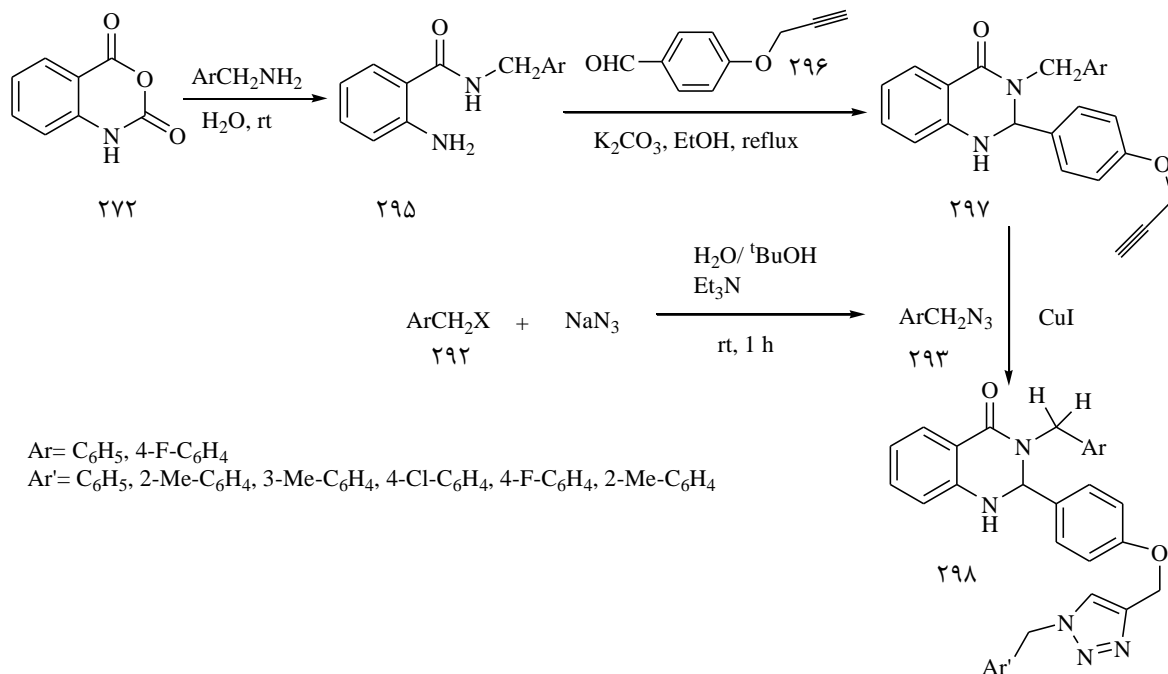
پیریدین و یا کینولین که دارای خواصی مشابه رنگینه‌های سیانین (در برجسب‌های فلورسنت کاربرد دارند) می‌باشند، سنتز شده است [۱۰۸].



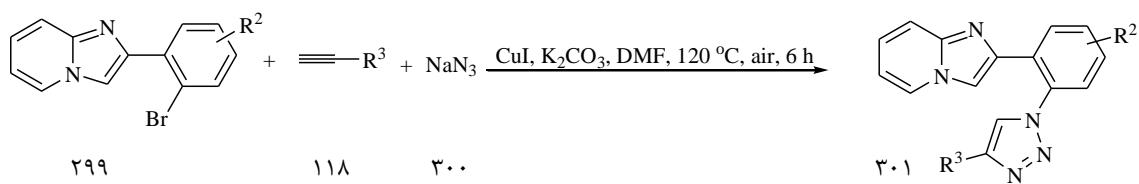
در سال ۲۰۱۶، مردانی و همکارانش از واکنش ایزاتونیک انیدرید (۲۷۲)، پروپارژیل آمین (۲۸۸) و ۲-فرمیل بنزویک اسید (۲۹۰)، ترکیب ایزوایندولو [a-۱,۲]کینازولین-۵,۱۱-دیون (۲۹۱) را سنتز کرده‌اند. از واکنش پیوند سه‌گانه کربن-کربن این ترکیب با آزیده‌های آروماتیک طی واکنش کلیک، مشتقاتی از ایزوایندولو [a-۱,۲]کینازولین-دیون (۲۹۴) که حاوی سیستم حلقه‌ی ۳,۲,۱-تری‌آزول می‌باشند تهیه شده است [۱۰۹].



در پژوهشی دیگر، روش جدیدی برای سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول متصل به ۳،۲-دی‌هیدرو کینازولین-۴-(H۱)-ون از ماده اولیه ایزاتونیک انیدرید طی واکنش سه مرحله‌ای ارائه شده است. در این روش ابتدا از واکنش ایزاتونیک انیدرید (۲۷۲) با بنزیل آمین‌ها ترکیبات ۲-آمینو-N-استخلافی بنزآمیدها (۲۹۵) به دست آمده است که در مرحله بعد از واکنش این ترکیب با ۴-(پروپ-۲-این-۱-ایل‌اکسی)بنزآلدئید (۲۹۶) مشتقاتی از ۳-استخلافی-۲-(۴-(پروپ-۲-این-۱-ایل‌اکسی)فنیل)-۳،۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(H۱)-ون (۲۹۸) سنتز شده است. در انتها از واکنش کلیک این مشتقات با آزیدهای آلی، ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول متصل به ۳،۲-دی‌هیدرو کینازولین-۴-(H۱)-ون (۲۹۸) با بهره‌ی بالا سنتز شده است [۱۱۰].

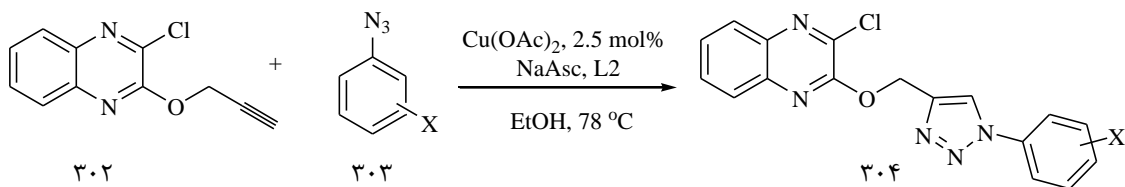


در مطالعه‌ای دیگر، توسط کاتالیزگر مس، مشتقات جدیدی ۲-(۲-(۴-فنیل-۱-*H*-۳,۲-تری‌آزول-۱-یل)فنیل)ایمیدازولو[*a*-۲,۱-پیریدین (۳۰۱) از مواد اولیه ۲-(۲-برموفنیل)ایمیدازولو[۲,۱-*a*]پیریدین (۲۹۹)، فنیل استیلن‌های استخلاف‌دار (۱۱۸) و سدیم آزید (۳۰۰) در حلال DMF و در حضور باز پتاسیم کربنات سنتز شده است [۱۱۱].

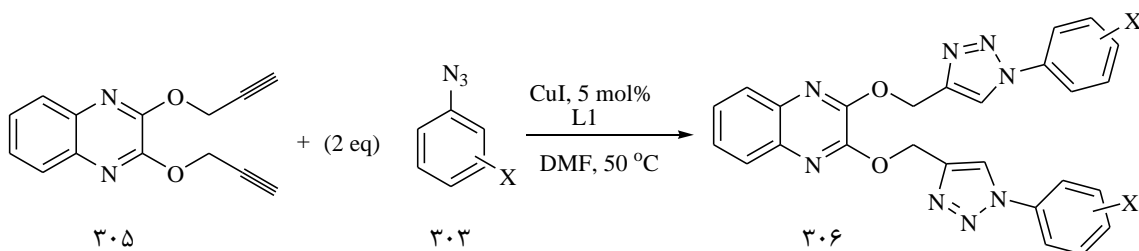


مشتقات جدیدی از سیستم کینوکسالیین متصل شده به ۳,۲,۱-تری‌آزول از واکنش ۲-کلرو-۳-پروپ-۲-اینیل‌اکسی)کینوکسالیین (۳۰۵) با ۲-اینیل‌اکسی)کینوکسالیین (۳۰۲) و یا ۳,۲-بیس(پروپ-۲-اینیل‌اکسی)کینوکسالیین (۳۰۵) با آزیدهای آروماتیک توسط کاتالیزگر مس و در حضور شیف بازها تهیه شده است. از مزایای این روش می‌توان

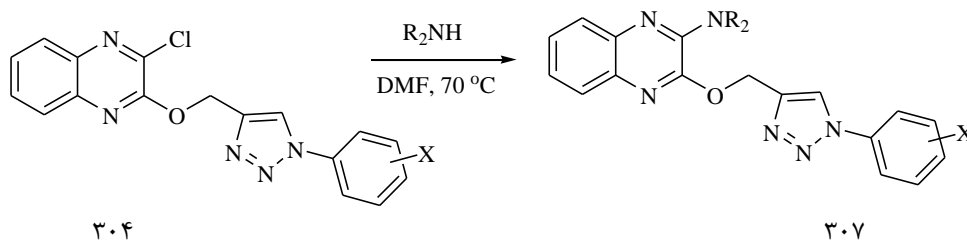
به زمان کوتاه واکنش و بهره بالا محصولات اشاره کرد. ترکیبات سنتز شده دارای خواص ضد باکتریایی می‌باشند [۱۱۲].



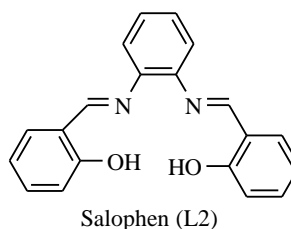
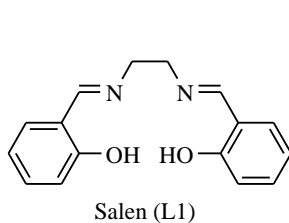
X = 4-NO₂, 3-NO₂, 3-Cl, 3-NO₂-4-Cl



X = 4-NO₂, 3-NO₂, 3-Cl, 3-NO₂-4-Cl

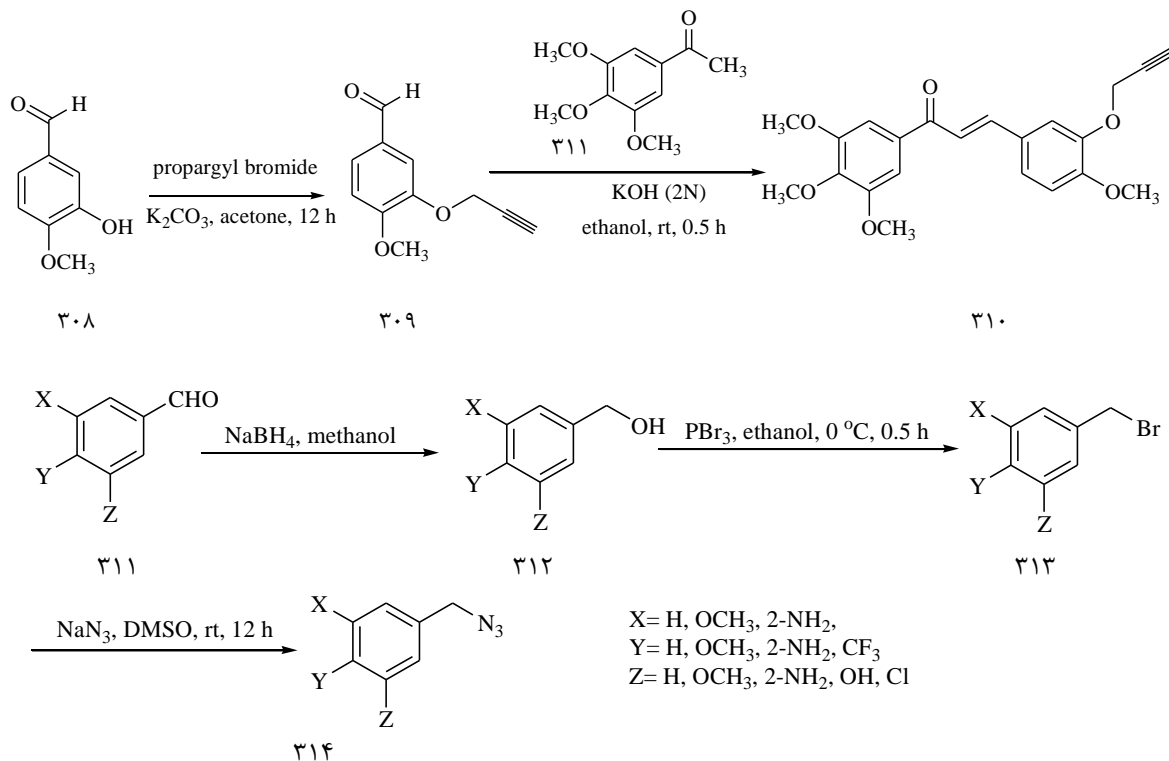


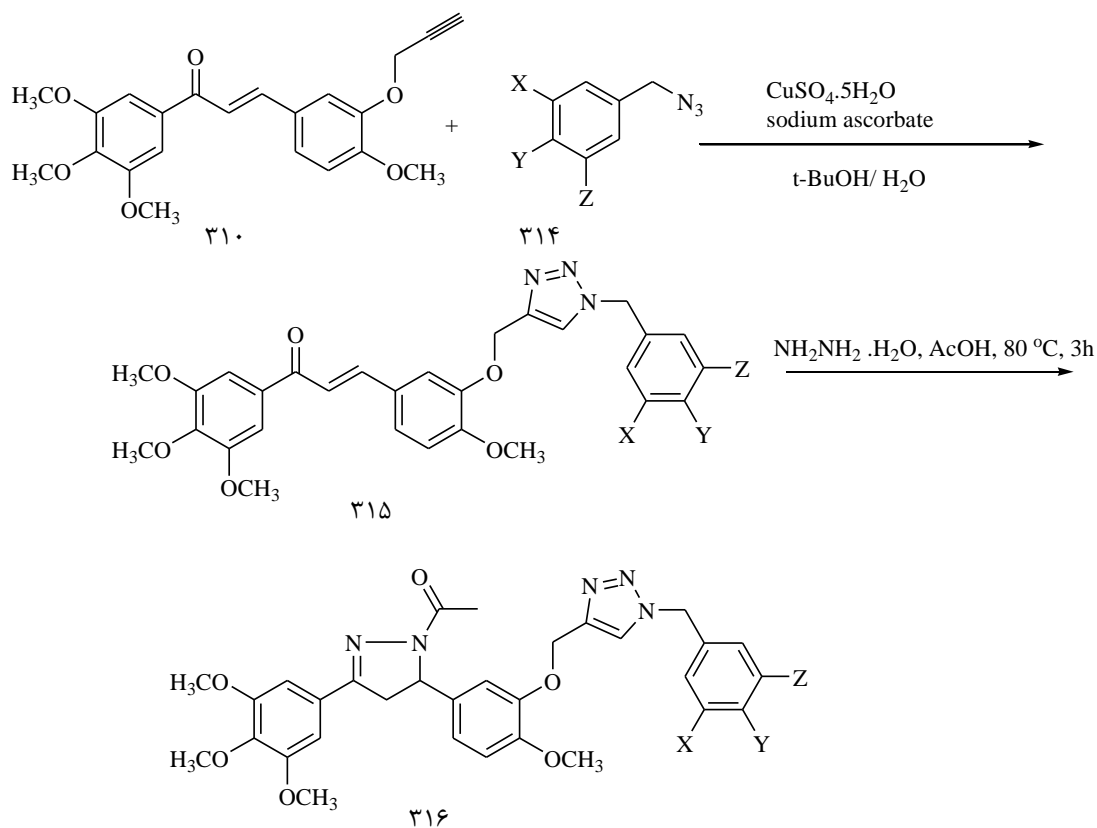
R₂NH = Morpholine, Dimethylamine, Pipiridine



در پژوهشی دیگر، مشتقات تری‌آزول متصل شده به ۱-استیل-۳-دی‌آریل-۵،۴-دی‌هیدروپیرازول (۳۱۶) طی واکنش چند مرحله‌ای زیر سنتز شده است. طی این واکنش ایزووانیلین (۳۰۸) و پروپارژیل برمید واکنش داده و آلدئید پروپارژیل شده (۳۰۹) را ایجاد می‌نماید. سپس این ترکیب با ۵،۴،۳-

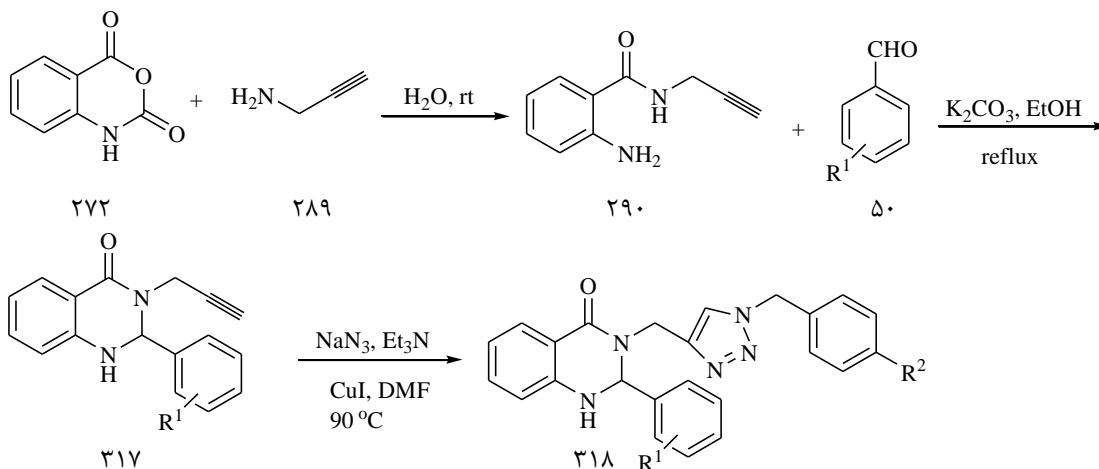
تری متوکسی استوفنون (۳۱۱) واکنش داده و مشتقات چالکون دارای گروه استیلنی سنتز می‌شوند (۳۱۰). همچنین مشتقات آزید (۳۱۲) از ترکیب بنزالدهید (۳۱۱) طی مراحل زیر ایجاد می‌شود، که در مرحله‌ی بعد از واکنش آریل آزیدها (۳۱۴) و چالکون‌های آلکین‌دار (۳۱۰)، تری‌آزول چالکون‌های به هم جوش خورده (۳۱۵) سنتز می‌شود [۱۱۳].





در روشی دیگر مشتقاتی از کینازولین‌های حاوی حلقه تری‌آزول که دارای خواص بیولوژیکی می‌باشند از واکنش پروپارژیل آمین (۲۸۹) ، ایزوتیک انیدرید (۲۷۲) ، آلدهیدهای آروماتیک (۵۰) و سدیم آزید طی مراحل زیر تهیه شده است. ترکیبات سنتز شده دارای خاصیت بازدارندگی آنزیم لیپواکسیژناز^۱ (آنزیم تولیدکننده هایپر اکسید اسید چرب) می‌باشند [۱۱۴].

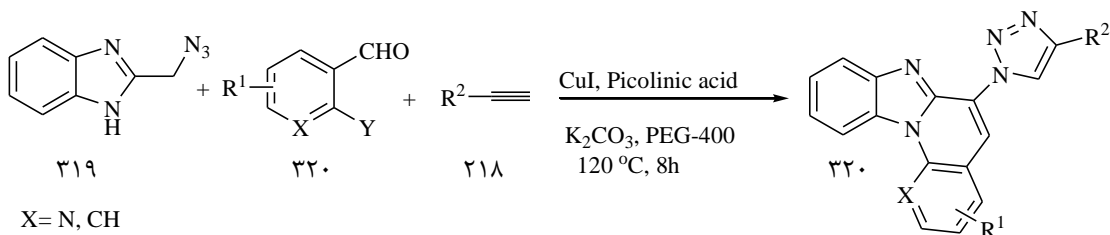
¹ Lipoxygenases



$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-OMe}, 4\text{-Cl}, 3,4\text{-di OMe}, 3,4,5\text{-tri OMe}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}$

در مطالعه‌های دیگر، طی واکنش چند جزئی همراه با واکنش کلیک، مشتقات ۱،۲،۳-تری‌آزول متصل شده به بنزایمیدازو [۱،۲-*a*] کینولین (۳۲۰) تهیه شده است. در این واکنش یک پیوند کربن-کربن و سه پیوند کربن-نیتروژن ایجاد می‌گردد. ترکیبات سنتز شده به ترتیب طی انجام واکنش‌های کلیک، المن و تراکم نووناگل ایجاد می‌شوند [۱۱۵].



$\text{X} = \text{N}, \text{CH}$

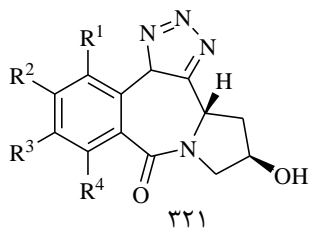
$\text{Y} = \text{Br}, \text{Cl}$

$\text{R}^1 = 5\text{-OMe}, 5\text{-Cl}, 5\text{-F}$

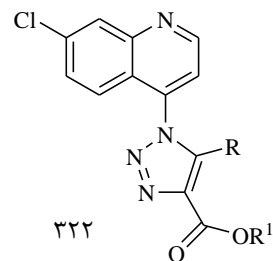
$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MePh}, 4\text{-OMePh}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-FPh}, \text{CH}_2\text{OH}$

۱-۱۰-۱- خواص دارویی و بیولوژیکی ۳،۲،۱- تری آزولها

۳،۲،۱- تری آزولها ترکیبات مهم هتروسیکلی ۵ عضوی نیتروژن دار می باشند که به عنوان دارو، حد واسطه های سنتزی در مواد شیمیایی کشاورزی، براق کننده های نوری و یا به عنوان بازدارنده های خوردگی کاربرد گسترده ای پیدا کرده اند [۱۱۶]. بر اساس مطالعات انجام شده، متصل کردن ساختارهای گوناگون هتروسیکلی به یکدیگر باعث بالا رفتن پتانسیل درمانی و دارویی ترکیب حاصله شده است. بنابراین اتصال گروه ۳،۲،۱- تری آزول به یک ساختار هتروسیکلی یک راهکار مهم در طراحی دارو است [۱۱۷].



داروی ضد HIV



ضد اکسیدان

فصل دوم

بحث و بررسی

نتایج

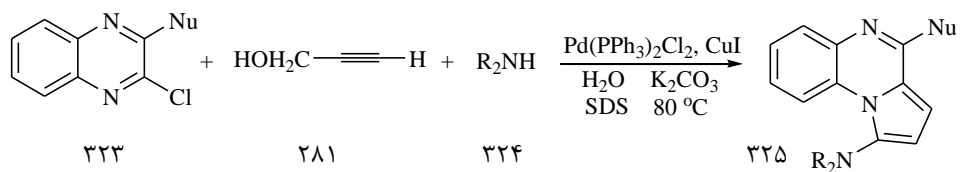
۲- بحث و بررسی نتایج

۲-۱- سنتز پیرولو [a-۱،۲] کینوکسالیین‌ها

ترکیبات هتروسیکل از بزرگترین و متنوع‌ترین خانواده ترکیبات آلی هستند. کینوکسالیین‌ها از مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکلی نیتروژن‌دار می‌باشند که به علت داشتن خواص بیولوژیکی فراوان در صنایع داروسازی کاربردهای وسیعی دارند. همچنین پیرولو [a-۱،۲] کینوکسالیین‌ها کاربردهای فراوانی به عنوان داروهای بازدارنده‌ی پیشرفت تومورهای سرطانی، ضد ایدز، ضد باکتری دارا می‌باشند. بنابراین با توجه به ویژگی‌های ذکر شده، در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۱،۲] کینوکسالیین در مجاورت کاتالیزگر پالادیم در حلال آب سنتز شد.

حلال‌های آلی مورد استفاده در سنتز، تهدید بزرگی برای محیط زیست هستند. اغلب حلال‌های پرکاربرد در واکنش‌های شیمیایی، حلال‌های آلی هستند که بالقوه، موادی آلاینده و سمی هستند. این حلال‌ها از طریق فرآیند تبخیر وارد محیط زیست می‌شوند. به دلیل استفاده از مقادیر زیاد حلال در سنتز، میزان آلوده‌کنندگی آن‌ها چشمگیر است. این در حالی است که این مواد آلاینده و سمی، محیط معمول برای سنتز صنعتی مواد آلی (مواد پتروشیمی و دارویی) نیز می‌باشند. در این پژوهش به منظور کاهش آلاینده‌گی، از آب به عنوان حلال واکنش استفاده شده است.

در این تحقیق مشتقات جدید ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱] کینوکسالیین (۳۲۵) به صورت تک ظرفی از واکنش ۲-کلرو-۳-استخلافی کینوکسالیین (۳۲۳) با پروپارژیل الکل (۲۸۱)، آمین نوع دوم (۳۲۴) در حضور باز پتاسیم کربنات و با استفاده از کاتالیزگر بیس‌تری‌فنیل‌فسفین پالادیم (II) کلرید و کمک کاتالیزگر مس (I) دیدید در حلال آب تهیه شد.



NuH: morpholine, pyrrolidine, piperidine, methanol, ethanol

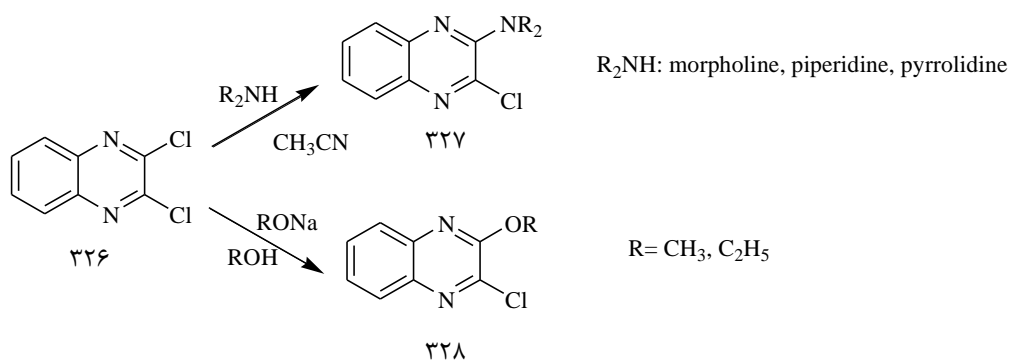
R₂NH: morpholine, piperidine, pyrrolidine

(طرح ۱-۲)

ابتدا از واکنش ۳،۲-دی‌کلرو‌کینوکسالیین (۳۲۶) با آمین‌های نوع دوم در استونیتریل در دمای

۸۰ °C و یا با سدیم آلکوکسید در الکل و در دمای اتاق، مشتقات ۲-کلرو-۳-استخلافی کینوکسالیین

(۳۲۳) با بهره‌ی بالا سنتز شد که نتایج در جدول شماره ۲-۱ مشاهده می‌شود.



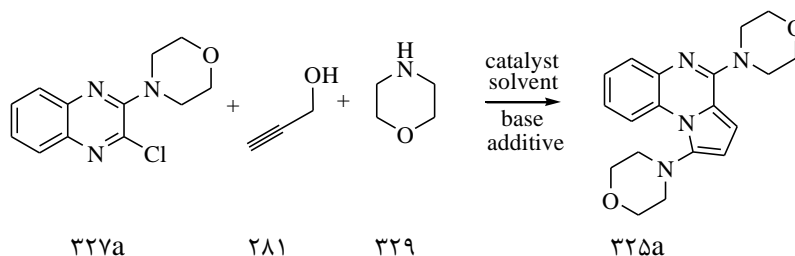
(طرح ۲-۲)

جدول ۱-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب ۲-کلرو-۴-استخلافی کینوکسالیین (۳۲۷ و ۳۲۸)

| ترکیب | آمین/آلکوکسید | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|-------|---------------|--------------------|---------------------|
| ۳۲۷a | مورفولین | ۷۷-۷۹ | ۹۰ |
| ۳۲۷b | پای پیریدین | ۶۴-۶۶ | ۸۵ |
| ۳۲۷c | پیرولیدین | ۷۱-۷۳ | ۷۵ |
| ۳۲۸a | متوکسید | ۶۵-۶۷ | ۸۵ |
| ۳۲۸b | اتوکسید | ۵۲-۵۴ | ۷۰ |

۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی، واکنش ۲-کلرو-۳-مورفولینوکینوکسالیین (۳۲۷a)، پروپارژیل الکل (۲۸۱) و مورفولین (۳۲۹) به عنوان واکنش مبنای استفاده شد (طرح ۳-۲) برای خالص‌سازی محصول از ستون کروماتوگرافی با حلال شویش کلروفرم-متانول (۱:۹۹) استفاده شد. پس از حذف حلال با توزین رسوب به دست آمده میزان بهره‌ی واکنش تعیین گردید.



(طرح ۳-۲)

هنگامی که ۲-کلرو-۳-مورفولینوکیونوکسالیین (۳۲۷a) با پروپارژیل الکل (۲۸۱) و مورفولین (۳۲۹) در مجاورت (۰/۰۵ mmol) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ ، (۰/۱ mmol) CuI و تری اتیل آمین در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد و در حلال دی متیل فرماید واکنش می دهد، ۴،۱-دی(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالیین (۳۲۵a) با بازده ۶۰٪ به دست می آید. اثرات حلال، کاتالیزگر و نوع باز مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲-۲ نشان داده شده است.

حلال های DMF ، CH_3CN و H_2O در حضور بازهای آلی و غیر آلی مانند تری اتیل آمین، مورفولین، دی ایزوپروپیل اتیل آمین و پتاسیم کربنات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می دهد آب در مجاورت سورفکتانت سدیم دودسیل سولفونات (SDS) بهترین عملکرد را به عنوان حلال واکنش دارا می باشد. و پتاسیم کربنات به عنوان مناسب ترین باز که محصول با بهره بالاتری ایجاد می کند، شناسایی شد. در میان کاتالیزگرهای مورد بررسی قرار گرفته، $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ ، به عنوان بهترین کاتالیزگر شناخته شد. استفاده از مس(I) دیدید برای پیشرفت واکنش ضروری می باشد به طوری که انجام واکنش در غیاب آن محصول با بهره ی ۲۰٪ را ایجاد کرد.

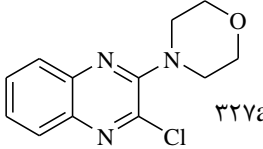
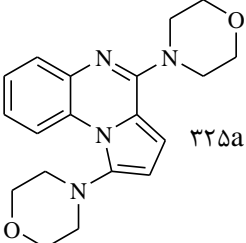
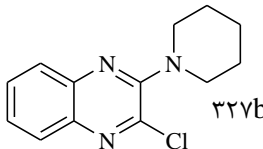
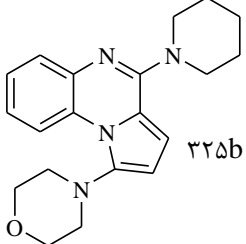
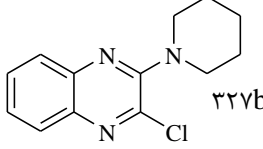
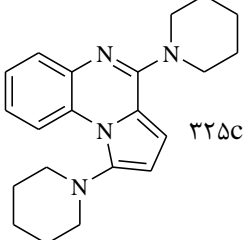
جدول ۲-۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [۱،۲-*a*]کینوکسالیین (۳۲۵a)

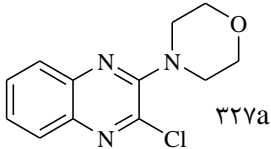
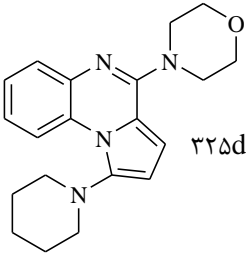
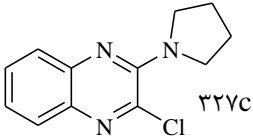
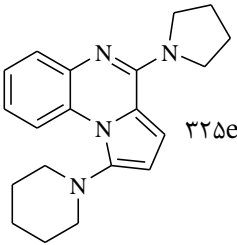
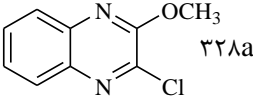
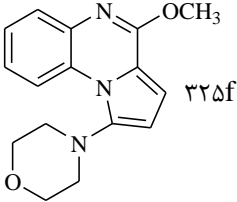
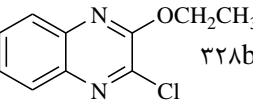
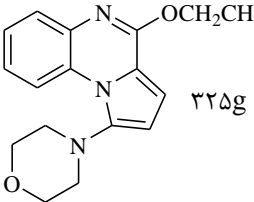
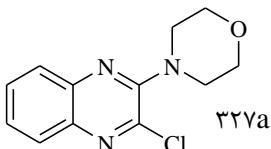
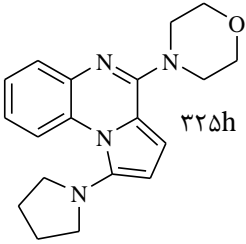
| ردیف | حلال | باز | کاتالیزگر | کمک کاتالیزگر | SDS | بهره (%) |
|------|--------------------|---------------------------------|--|------------------|---------|----------|
| ۱ | DMF | Et ₃ N | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۶۰ |
| ۲ | DMF | Morpholine | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۷۵ |
| ۳ | DMF | K ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۴۵ |
| ۴ | CH ₃ CN | Et ₃ N | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۶۰ |
| ۵ | CH ₃ CN | Morpholine | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۷۵ |
| ۶ | CH ₃ CN | DIPEA | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۵۵ |
| ۷ | CH ₃ CN | Et ₃ N | Pd/(10 mol%) | CuI | - | ۳۰ |
| ۸ | H ₂ O | K ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۵ mol% | ۶۶ |
| ۹ | H ₂ O | K ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۱۰ mol% | ۸۷ |
| ۱۰ | H ₂ O | K ₂ CO ₃ | Pd/(10 mol%) | CuI | ۱۰ mol% | ۱۰ |
| ۱۱ | H ₂ O | K ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | - | ۱۰ mol% | ۲۰ |
| ۱۲ | H ₂ O | K ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | - | ۲۵ |
| ۱۳ | H ₂ O | Na ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۱۰ mol% | ۴۰ |

۳-۲- سنتز مشتقات ۴،۱-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-ا]کینوکسالین

مشتقات ۲-کلرو-۳-آمینوکینوکسالین (۳۲۷) و ۲-کلرو-۳-آلکوکسی کینوکسالین (۳۲۵ا) که ابتدا تهیه گردید در واکنش با پروپارژیل الکل در حضور باز پتاسیم کربنات در شرایط بهینه واکنش داده و مشتقات ۴،۱-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-ا]کینوکسالین (۳۲۵) را با بهره خوب تا عالی تولید کردند که نتایج در جدول ۳-۲ نشان داده شده است.

جدول ۳-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات ۴،۱-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-ا]کینوکسالین (۳۲۵a-h)

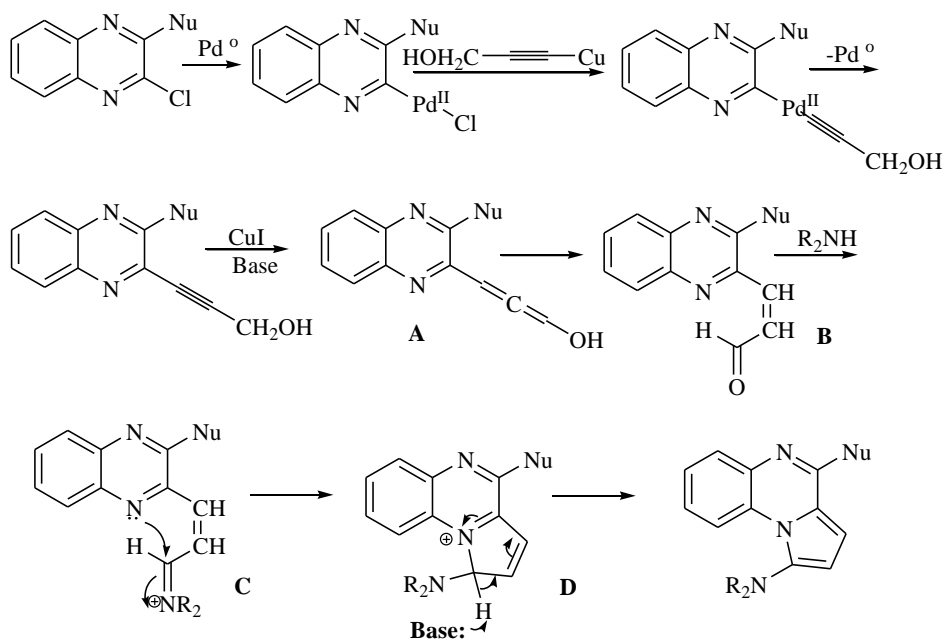
| ردیف | ماده اولیه | محصول | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|---|--|--------------------|------------------------|
| ۱ |  |  | ۱۳۳-۱۳۵ | ۸۷ |
| ۲ |  |  | ۱۱۶-۱۱۷ | ۶۵ |
| ۳ |  |  | ۱۱۹-۱۲۰ | ۷۱ |

| | | | | |
|---|---|--|---------|----|
| 4 |  327a |  325d | 122-123 | 68 |
| 5 |  327c |  325e | 121-122 | 70 |
| 6 |  328a |  325f | 116-118 | 75 |
| 7 |  328b |  325g | 123-125 | 70 |
| 8 |  327a |  325h | 119-121 | 78 |

۴-۲- مکانیسم واکنش

برای واکنش تهیه ترکیبات ۱،۴-دو استخلافی پیرولو [۱،۲-*a*]کینوکسالین (۳۲۵) مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌گردد (طرح ۴-۲).

در مرحله اول یک واکنش جفت شدن سونوگاشیرا به وسیله کاتالیزگر بیس تری‌فنیل فسفین (II) کلرید و مس (I) یدید اتفاق می‌افتد، در ادامه ایزومری شدن به آلن (A) صورت می‌گیرد. سپس به ترتیب یک انون آلدئید (B) و یون ایمینیوم (C) تشکیل می‌شود که در نهایت حلقه زایی درون مولکولی منجر به تشکیل حلقه پیرولی (D) می‌شود که توسط باز موجود در محیط ترکیب آروماتیک می‌گردد و مشتقات پیرولو [۱،۲-*a*]کینوکسالین تشکیل می‌شود.



۲-۵- شواهد طیفی مشتقات ۴،۱-دو استخلافی پیرولولو[۲،۱]-

a کینوکسالیین:

۴،۱-دی (مورفولین-۱۴ ایل) پیرولولو[۲،۱]- a کینوکسالیین (۳۲۵a)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه‌ی مورفولین موقعیت ۴، به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۲/۹۲-۳/۰۵ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن متصل به اکسیژن مورفولین موقعیت ۴ و پروتون‌های چهار گروه متیلن حلقه مورفولین موقعیت ۱ که با یکدیگر همپوشانی کرده‌اند به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دوازده پروتون در ۳/۶۷-۴/۰۳ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرولول به صورت دوتایی و با ثابت جفت‌شدن ۴/۴ Hz به ترتیب در ۶/۳۸ و ۶/۷۱ ppm هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالیین به صورت سه دسته، یکی به صورت چندتایی در محدوده‌ی ۷/۲۵-۷/۴۶ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در ۷/۶۷-۷/۷۴ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دو تا دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۷/۶ Hz در ۹/۰۵ ppm دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۴۹/۲، ۵۲/۸، ۶۶/۸ و ۶۷/۰ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۱، ۱۰۵/۵، ۱۱۵/۹، ۱۱۶/۹، ۱۲۳/۶، ۱۲۴/۸، ۱۲۷/۳، ۱۲۷/۶ و ۱۳۶/۹ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی

مربوط به پیوندهای C-H در 2950 و 2840 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1410 و 1610 cm^{-1} و جذب کششی C-O در 1120 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۱- (مورفولین-۴-ایل)-۴- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو [a-۲,۱] کینوکسالیین (۳۲۵b)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در $2/05-1/63$ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن (متصل به نیتروژن) حلقه مورفولین در دو دسته چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $3/00-2/94$ ppm و $3/19-3/16$ ppm ظاهر شده است. سایر پروتون‌های متیلن حلقه پای پیریدین در $3/79-3/61$ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های متیلن (متصل به اکسیژن) حلقه مورفولین در $4/01-3/90$ ppm ظاهر شده اند. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرول به صورت دوتا دوتایی و با ثابت جفت‌شدن 4 Hz در $6/35$ ppm و $6/72$ ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالیین به صورت سه دسته، یکی به صورت چندتایی در $7/31-7/20$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در محدوده $7/73-7/64$ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $7/6$ Hz در $9/03$ ppm دیده می‌شوند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $25/1$ ، $26/1$ ، $49/8$ ، $52/8$ و $66/8$ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/8$ ، $105/6$ ، $115/9$ ، $117/3$ ، $122/9$ ، $124/7$ ، $126/9$ ، $127/4$ ، $137/2$ ، $142/7$ و $154/1$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۶) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی

مربوط به پیوندهای C-H را در 2940 و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C=C آروماتیک را در 1400 و 1600 cm^{-1} و جذب کششی C-O در 1100 cm^{-1} نشان می‌دهد.

دی(پای پیریدین -۱۱یل) پیرولولو[۱،۲- α]کینوکسالین (۳۲۵c)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه‌های متیلن حلقه‌های پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چند تایی با سطح زیر پیک دوازده پروتون در $2/10$ - $1/95$ ppm، پروتون‌های متیلن متصل به نیتروژن حلقه پای پیریدین موقعیت ۱ در دو دسته چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/97$ - $2/91$ ppm و $3/16$ - $3/19$ و متیلن‌های متصل به نیتروژن حلقه پای پیریدین موقعیت ۴ با سطح زیر پیک چهار پروتون در $3/93$ - $3/99$ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرولول به صورت دو تا دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در $6/33$ ppm با ثابت جفت شدن 4 Hz و $6/79$ ppm با ثابت جفت شدن $4/4$ Hz مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، یکی به صورت چندتایی در $7/11$ - $7/07$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در $7/30$ - $7/22$ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $8/4$ در $9/01$ ppm دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $24/0$ ، $25/1$ ، $25/1$ ، $26/2$ ، $49/9$ و $53/8$ ppm، ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/4$ ، $105/7$ ، $116/2$ ، $116/8$ ، $122/8$ ، $124/4$ ، $126/6$ ، $127/7$ ، $137/0$ ، $144/5$ و $154/1$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۱۰) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی

مربوط به پیوندهای C-H را در 2930 و 2850 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1400 و 1605 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۴- (مورفولین-۴-ایل)-۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو [a-2,1] کینوکسالین (۳۲۵d)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه پروه متیلن حلقه پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) با سطح زیر پیک شش پروتون در $1/95-1/82$ ppm و سایر پروتون‌های حلقه پای پیریدین در دو دسته چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/70-2/62$ و $3/36-3/28$ ppm مشاهده شده است. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت چندتایی در $3/72$ ppm و سایر پروتون‌های متیلن حلقه مورفولین نیز در $3/92-3/91$ ppm به صورت چندتایی و سطح زیر پیک چهار پروتون دیده شده است. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرول به صورت دوتا دوتایی و هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در $6/33$ ppm با ثابت جفت شدن $3/6$ Hz و $6/71$ ppm با ثابت جفت شدن $3/9$ Hz مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، یکی به صورت چندتایی در $7/34-7/26$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در $7/68-7/66$ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $7/8$ ppm در $9/06$ دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $24/0$ ، $25/7$ ، $49/2$ ، $53/8$ و $67/0$ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/5$ ، $105/4$ ، $116/2$ ، $116/4$ ، $123/4$ ، $124/5$ ، $127/0$ ، $127/9$ ، $136/8$ ، $144/7$ و $153/6$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۱۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2950 و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1405 و 1615 cm^{-1} جذب کششی C-O در 1105 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۱- (پای پیریدین-۱-ایل)-۴- (پیرولیدین-۱-ایل) پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالین (۳۲۵e)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه‌های پیرولیدین و پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند، به صورت چندتایی با سطح زیر پیک ده پروتون در $1/94-1/90$ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه پای پیریدین (متصل به نیتروژن) در دو دسته چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/95-2/78$ و $3/10-3/06$ ppm و سایر پروتون‌های حلقه پیرولیدین نیز به صورت چندتایی در $3/87-3/81$ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرول به صورت دوتا دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در $6/23$ ppm با ثابت جفت‌شدن $4/5$ Hz و $6/81$ ppm با ثابت جفت‌شدن $4/6$ Hz مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت چهار دسته، یکی به صورت چندتایی در $6/97-7/03$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، دیگری در $7/20-7/12$ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون، در $7/47$ ppm به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $7/5$ Hz در $8/92$ ppm دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $49/1$ ، $45/8$ ، $40/6$ ، $25/5$ و $52/6$ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/5$ ، $106/8$ ، $115/9$ ، $116/8$ ، $121/0$ ، $124/8$ ، $125/5$ ، $126/3$ ، $138/1$ ، $143/0$ و $150/0$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد

که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۴- متوکسی-۱-(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالین (۳۲۵f)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۸۵-۲/۹۲ و ۳/۱۰-۳/۰۶ ppm، دیگر پروتون‌های متیلن حلقه مورفولین به صورت چندتایی در ۳/۸۱-۳/۶۰ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های متیل به صورت یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۳/۸۸ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرول به صورت دوتا دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در ۶/۲۸ ppm با ثابت جفت‌شدن ۳/۶ Hz و ۶/۶۱ ppm با ثابت جفت‌شدن ۳/۹ Hz مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت سه دسته، یکی به صورت چندتایی در ۷/۲۵-۷/۱۵ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در ۷/۵۹-۷/۵۶ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۷/۸ Hz در ۸/۹۶ ppm دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۵۲/۸، ۵۵/۲ و ۶۶/۶ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۳، ۱۰۵/۶، ۱۱۵/۷، ۱۱۶/۹، ۱۲۳/۵، ۱۲۴/۹، ۱۲۷/۳، ۱۲۷/۶، ۱۳۶/۸، ۱۴۳/۰ و ۱۵۳/۵ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۴- اتوکسی-۱-(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۱،۲-*a*]کینوکسالین (۳۲۵g)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ۱/۲۶-۱/۱۷ ppm، پروتون‌های دو

گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی به ترتیب در ۲/۸۷-۲/۸۸ و ۳/۰۶-۳/۱۰ ppm و دیگر پروتون‌های متیلن حلقه مورفولین و پروتون‌های متیلن گروه اتیل به صورت چند تایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۳/۵۵-۳/۹۱ ppm مشاهده شده است. پروتون‌های مربوط به حلقه پیرول به صورت دوتا دوتایی و با ثابت جفت شدن Hz ۴/۲ در ۶/۲۸ و ۶/۶۲ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت چهار دسته، یکی به صورت چندتایی در ۷/۱۶-۷/۲۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، دیگری در ppm ۷/۳۰-۷/۴۰ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون، در ۷/۴۴-۷/۶۴ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۲ در ۸/۹۵ ppm دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۱۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۴/۸، ۵۲/۸، ۶۶/۴ و ۶۶/۹ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۱، ۱۰۵/۸، ۱۱۵/۹، ۱۱۶/۹، ۱۲۳/۶، ۱۲۴/۸، ۱۲۷/۲، ۱۲۷/۵، ۱۳۶/۶، ۱۴۳/۱ و ۱۵۳/۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۴- (مورفولین-۴-ایل)-۱- (پیرولیدین-۱-ایل) پیرولو[۲،۱]کینوکسالین (۳۲۵h)

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۲۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پیرولیدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۱/۸۹-۱/۹۴ ppm، سایر پروتون‌های متیلن حلقه پیرولیدین در دو دسته چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۸۰-۲/۸۸ و ۳/۰۶-۳/۱۰ ppm و پروتون‌های متیلن‌های حلقه مورفولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک هشت پروتون در ۳/۸۰-۳/۸۷ ppm ظاهر شده است.

پروتون‌های مربوط به حلقه پیرویل به صورت دوتا دوتایی و با ثابت جفت‌شدن $4/2 \text{ Hz}$ در $6/23 \text{ ppm}$ و $6/80$ ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک کینوکسالین به صورت چهار دسته، یکی به صورت چندتایی در $6/97-7/03 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، دیگری در $7/12-7/18 \text{ ppm}$ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون، در $7/44-7/47 \text{ ppm}$ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $7/8 \text{ Hz}$ در $8/91 \text{ ppm}$ دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $25/6$ ، $49/1$ ، $52/6$ و $66/81 \text{ ppm}$ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/4$ ، $106/6$ ، $115/9$ ، $116/9$ ، $121/0$ ، $124/8$ ، $125/6$ ، $126/4$ ، $138/3$ ، $142/9$ و $150/1 \text{ ppm}$ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

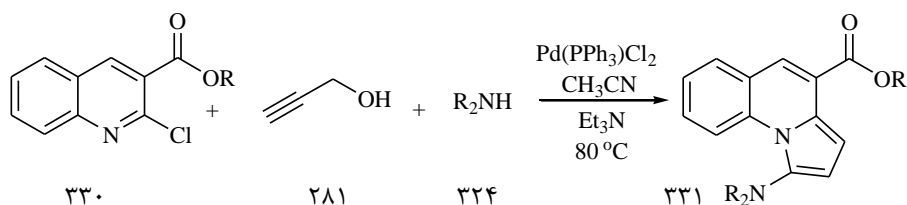
۲-۶- سنتز پیرولو[۱،۲-a]کینولین‌ها

ترکیب کینولین با توجه به حضور در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات دارویی و خواص دارویی جالب آن، بخش مهمی از هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار را تشکیل داده است. هم‌چنین این ترکیب دارای خواص بیولوژیکی نظیر ضد تومور، ضد باکتری، ضد قارچ و ضد آلرژی می‌باشد. علاوه بر این، هتروسیکل‌های جوش خورده به کینولین نظیر پیرولو[۱،۲-a]کینولین، ترکیبات مهمی می‌باشند که دارای خواصی نظیر درمان‌کننده مشکلات عصبی و ضد تومور هستند. بنابراین با توجه به این خواص بیولوژیکی مهم، تلاش‌های زیادی به منظور گسترش روش‌های نوین سنتز برای پیرولو[۱،۲-a]کینولین‌ها صورت گرفته است. در این میان، مطالعات کمی برای سنتز این ترکیبات بر اساس تشکیل پیوند کربن-کربن توسط فلزات واسطه طی واکنش‌های جفت شدن صورت گرفته است. معمولاً سیستم کاتالیزگری برای واکنش جفت شدن سونوگاشیرا، کمپلکس‌های فسفین-پالادیم و کمک کاتالیزگر مس‌یدید و مقدار زیادی آمین می‌باشد. با توجه به اهمیت زیاد واکنش سونوگاشیرا در سنتزهای آلی، همواره تلاش برای بهبود شرایط این واکنش وجود داشته است. از طرفی واکنش جفت شدن هومو آلکین‌ها که به واکنش گلاسر^۱ معروف است، همواره در واکنش سونوگاشیرا به عنوان واکنش جانبی با واکنش اصلی رقابت می‌کند [۱۱۸]. جلوگیری از تشکیل محصول واکنش گلاسر در واکنش سونوگاشیرا یک موضوع مهم است. نمک‌های مس(I) یدید که به عنوان کمک کاتالیزور در واکنش سونوگاشیرا استفاده می‌شوند، می‌توانند موجب جفت شدن آلکین‌ها شده و دی‌این‌های متقارن را ایجاد کنند که در نتیجه بهره‌ی محصول واکنش سونوگاشیرا کاهش یافته و جداسازی آن دشوار خواهد بود. در سال‌های اخیر نتایج متفاوتی از واکنش سونوگاشیرا به دست آمده که ناشی از به‌کار بردن شرایط متفاوت در این واکنش می‌باشد. هدف بیشتر این روش‌ها افزایش بهره‌ی واکنش جفت شدن با حذف کاتالیزور کمکی مس(I) یدید از محیط واکنش می‌باشد.

¹ Glaser Reaction

هر چند واکنش‌های سونوگاشیرا بدون استفاده از مس گسترش یافته است، اما گزارش‌های اندکی از واکنش آریل کلریدها یا هتروآریل کلریدهایی مانند پیریدیل کلرید و ۲-کلروکینولین با آلکین‌های انتهایی موجود است. در این پژوهش مشتقات جدیدی از آلکیل‌پیرولو [a-۲,۱]کینولین-۴-کربوکسیلات که دارای استخلاف آمین در موقعیت ۱ هستند توسط واکنش سونوگاشیرا در غیاب مس سنتز شد.

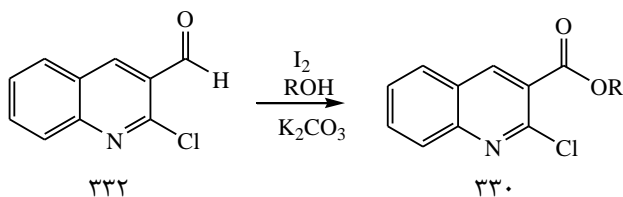
در این روش مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو [a-۲,۱]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱) به صورت تک ظرفی از واکنش ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰) با پروپارژیل الکل (۲۸۱) و آمین نوع دوم (۳۲۴) در حضور باز تری‌اتیل‌آمین و با استفاده از کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ در حلال استونیتریل سنتز شد.



R: Methyl, Ethyl, Propyl
 R_2NH : morpholine, piperidine, pyrrolidine

(طرح ۲-۵)

ابتدا از اکسایش ۲-کلروکینولین-۳-کربآلدهید (۳۲۲) در حلال الکل توسط ید در حضور پتاسیم کربنات در دمای اتاق، مشتقات آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰) تهیه شد. نتایج در جدول ۲-۴ نشان داده شده است (طرح ۲-۶).



R = CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7

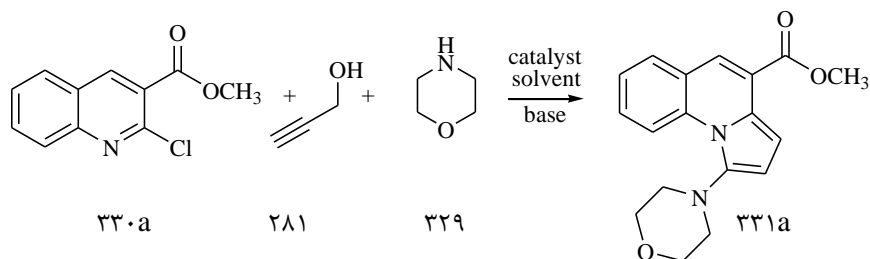
(طرح ۲-۶)

جدول ۲-۴: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰ a-c)

| ترکیب | الکل | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|-------|----------|-----------------|------------------|
| ۳۳۰ a | متانول | ۹۶ | ۹۰ |
| ۳۳۰ b | اتانول | ۱۰۶ | ۸۰ |
| ۳۳۰ c | پروپانول | ۱۱۲ | ۸۰ |

۲-۷- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی، واکنش متیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰a)، پروپارژیل الکل (۲۸۱) و مورفولین (۳۲۹) به عنوان واکنش مینا استفاده شد (طرح ۲-۷). برای خالص‌سازی محصول از ستون کروماتوگرافی با حلال شویش کلروفرم استفاده شد. بعد از حذف حلال با توزین رسوب به‌دست آمده میزان بهره‌ی واکنش تعیین گردید.



(طرح ۲-۷)

برای سنتز متیل ۱-مورفولینوپیرولو[۲,۱-a]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱a) حلال، باز و کاتالیزگر بررسی گردید. نتایج در جدول ۲-۵ نشان داده شده است. هنگامی که واکنش در حلال DMF و باز تری اتیل آمین انجام گرفت، محصول با بهره ۶۰٪ ایجاد گردید. در حلال استونیتریل و در شرایط یکسان، محصول با بهره ۷۷٪ تولید شد. در شرایط بدون حلال نیز محصول واکنش با بهره ۴۰٪ تشکیل شد، انجام

واکنش در دمای محیط هیچ محصولی تولید نکرد. همچنین بازهای معدنی نظیر پتاسیم کربنات و سدیم کربنات در مقایسه با بازهای آلی همانند تری‌اتیل‌آمین و دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین محصول با بهره‌ی کمتری ایجاد کردند. با توجه به نتایج به دست آمده از جدول، استفاده از حلال استونیتریل، تری‌اتیل‌آمین و کاتالیزگر $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ به عنوان شرایط بهینه در نظر گرفته شد.

جدول ۵-۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات متیل ۱-مورفولینو پیرولو[۱،۲-a]کینولین-۴-کربوکسیلات

(۳۳۱a)

| ردیف | حلال | باز | کاتالیزگر | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|------------------------|--------------------------|---|------------------|
| ۱ | CH_3CN | K_2CO_3 | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۳۵ |
| ۲ | CH_3CN | DIPEA | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۴۴ |
| ۳ | CH_3CN | Et_3N | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۷۷ |
| ۴ | DMF | K_2CO_3 | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۳۵ |
| ۵ | DMF | Na_2CO_3 | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۳۰ |
| ۶ | DMF | Et_3N | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۶۰ |
| ۷ | CH_3CN | Et_3N | Pd/C | ۲۰ |
| ۸ | CH_3CN | DIPEA | Pd/C | ۱۷ |
| ۹ | DMF | K_2CO_3 | Pd/C | - |
| ۱۰ | H_2O | K_2CO_3 | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | - |
| ۱۱ | H_2O | Et_3N | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۲۵ |
| ۱۲ | CH_3CN | Et_3N | - | ۰ |
| ۱۳ | - | Et_3N | $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ | ۴۰ ^a |

^a Et₃N (6 mmol)^b rt

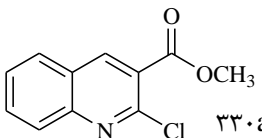
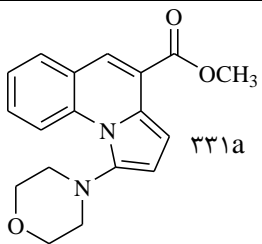
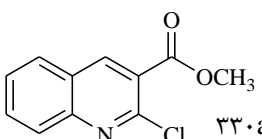
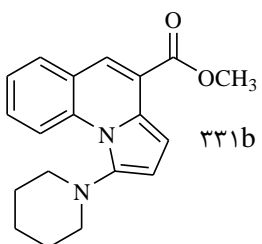
۲-۸- سنتز مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو[۲,۱-a]کینولین-۴-

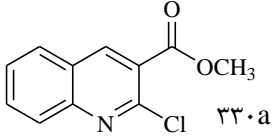
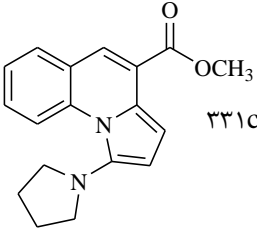
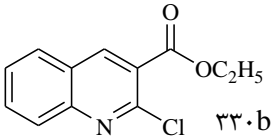
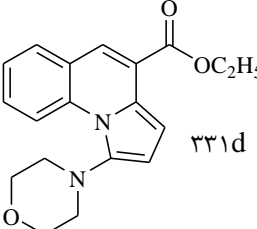
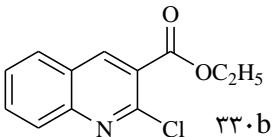
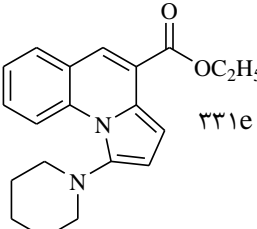
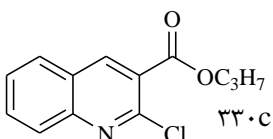
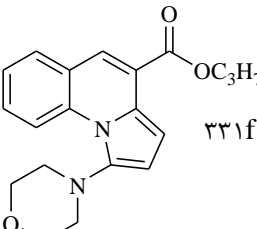
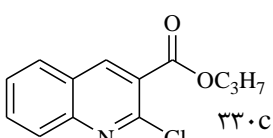
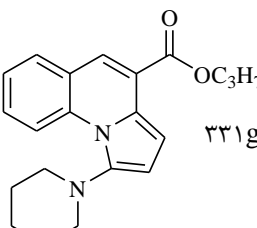
کربوکسیلات

مشتقات آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰) در واکنش با پروپارژیل الکل در حضور باز تری‌اتیل‌آمین در شرایط بهینه واکنش داده و مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو[۲,۱-a]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱) را با بهره بالا تولید کردند که نتایج در جدول ۲-۶ نشان داده شده است.

جدول ۲-۶: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو[۲,۱-a]کینولین-۴-کربوکسیلات

(۳۳۱ a-g)

| ردیف | ماده اولیه | محصول | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|---|---|-----------------|------------------|
| ۱ |  |  | ۱۰۱-۱۰۲ | ۷۷ |
| ۲ |  |  | ۷۷-۸۰ | ۷۵ |

| | | | | |
|---|---|--|-------|----|
| ۳ |  ۳۳۰.a |  ۳۳۱c | ۸۵-۸۷ | ۷۰ |
| ۴ |  ۳۳۰.b |  ۳۳۱d | ۸۸-۹۰ | ۸۰ |
| ۵ |  ۳۳۰.b |  ۳۳۱e | ۷۹-۸۱ | ۷۹ |
| ۶ |  ۳۳۰.c |  ۳۳۱f | ۹۲-۹۴ | ۷۵ |
| ۷ |  ۳۳۰.c |  ۳۳۱g | ۸۹-۹۱ | ۸۰ |

۲-۹- مکانیسم واکنش

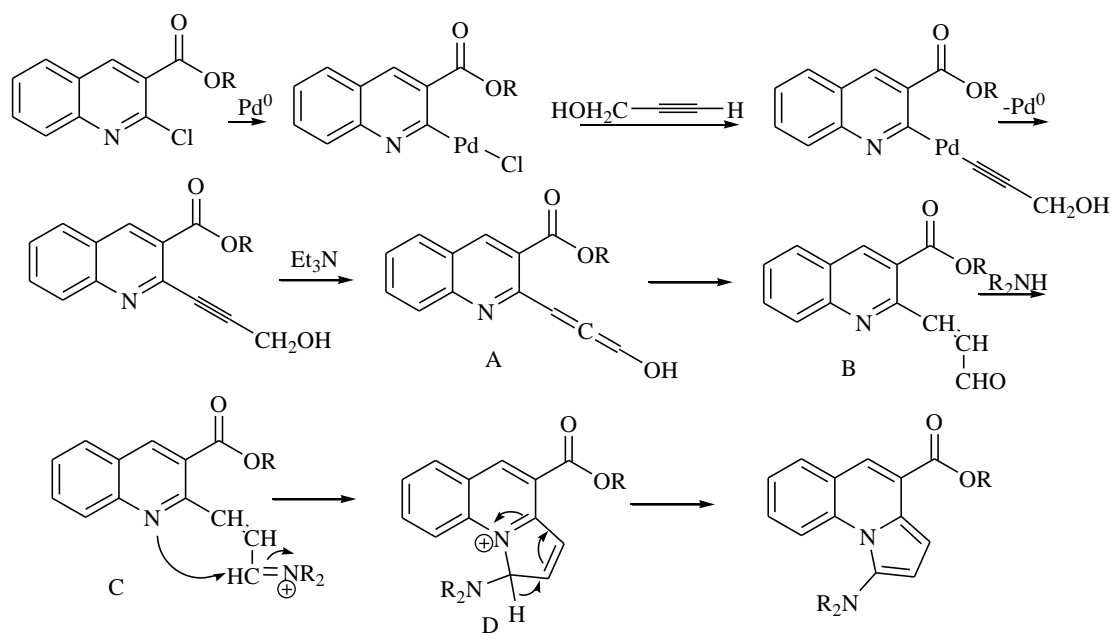
مرحله اساسی واکنش سونوگاشیرا، تشکیل پیوند کربن-کربن یا جفت شدن به وسیله کاتالیزگر

پالادیم و مس می‌باشد. مس (I) دیدید با ترکیب استیلنی انتهایی واکنش داده و استیلید مس (I) را ایجاد

می‌کند که یک ترکیب آلی فلزی فعال در مرحله ترانس فلزدار کردن است. در واکنش‌های سونوگاشیرا بدون مس، بعد از فرآیند افزایش اکسایشی پالادیم در پیوند کربن-هالوژن، کثوردینه شدن آلکین با فلز اتفاق می‌افتد و در ادامه با پروتون‌زدایی و حذف کاهشی واکنش تکمیل می‌شود.

در واکنش سنتز مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو[۱،۲-*a*]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱) مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌گردد (طرح ۸-۲).

در مرحله اول یک واکنش جفت شدن سونوگاشیرا بدون مس توسط کاتالیزگر بیس‌تری‌فنیل‌فسفین (II) کلرید اتفاق می‌افتد، در ادامه حد واسط آلن (A) توسط ایزومری شدن ایجاد می‌گردد. سپس به ترتیب یک انون آلدئید (B) و یون ایمینیوم (C) تشکیل می‌شود که در نهایت حلقه زایی درون مولکولی منجر به تشکیل حلقه پیرولی (D) می‌شود که توسط باز موجود در محیط ترکیب آروماتیک می‌گردد و مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو[۱،۲-*a*]کینولین-۴-کربوکسیلات تشکیل می‌شود.



(طرح ۸-۲)

۲-۱۰- شواهد طیفی مشتقات آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-

کربوکسیلات

متیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰a)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۲) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در ۳/۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های حلقه بنزنی سیستم کینولین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۷/۲-۷/۹ و پروتون موقعیت ۴ این سیستم به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۹ ppm مشاهده می‌شود.

اتیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰b)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۳) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک سه پروتون و ثابت جفت‌شدن Hz ۷/۰ در ۱/۳ ppm، پروتون‌های متیلن مربوط به گروه اتیل به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت‌شدن Hz ۷/۰ در ۴/۴ ppm مشاهده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌ی بنزنی سیستم کینولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک چهار پروتون در ۷/۳-۷/۷ ppm و پروتون موقعیت ۴ این سیستم به صورت یکتایی در ۸/۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

پروپیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۳۳۰c)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۴) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک سه پروتون و ثابت جفت‌شدن Hz ۷/۳ در ۱/۰ ppm، پروتون‌های گروه متیلن به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۱/۸ ppm-

۱/۶ و دیگر پروتون‌های متیلن (متصل به اکسیژن) به صورت سه‌تایی و ثابت جفت‌شدن $6/8 \text{ Hz}$ با سطح زیر پیک دو پروتون در $4/32 \text{ ppm}$ مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه بنزنی سیستم کینولین به صورت چندتایی در $7/2-7/6 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون موقعیت ۴ این سیستم به صورت یکتایی و سطح زیر پیک یک گروتون در $8/9 \text{ ppm}$ ظاهر شده است.

۲-۱۱- شواهد طیفی مشتقات آلکیل ۱-آمینوپیرولو[۲,۱-a]کینولین-

۴-کربوکسیلات

متیل ۱-مورفولینوپیرولو[۲,۱-a]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱a)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/96-3/05 \text{ ppm}$ و $3/16-3/20 \text{ ppm}$ دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیل و دو گروه متیلن دیگر حلقه‌ی مورفولین (متصل به اکسیژن) که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند با سطح زیر پیک هفت پروتون به صورت چندتایی در $3/92-4/04 \text{ ppm}$ مشاهده می‌گردد. پروتون‌های حلقه‌ی پیرول به ترتیب در $6/54 \text{ ppm}$ با ثابت جفت‌شدن $3/9 \text{ Hz}$ به صورت دوتا دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در $7/23 \text{ ppm}$ با ثابت جفت‌شدن $4/2 \text{ Hz}$ به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. سه پروتون از حلقه‌ی کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در $7/32-7/37$ ، $7/54-7/60$ و $7/71-7/72 \text{ ppm}$ قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۵ این ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در $7/78 \text{ ppm}$ و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $8/7 \text{ Hz}$ و سطح زیر پیک یک پروتون در $9/47 \text{ ppm}$ ظاهر شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۲۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۵۱/۰۶، ۵۲/۰۲ و ۶۵/۸۵ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۳۹، ۱۰۲/۳۴، ۱۱۵/۹۹، ۱۱۹/۸۵، ۱۲۲/۵۲، ۱۲۲/۵۵، ۱۲۳/۴۴، ۱۲۳/۷۵، ۱۲۸۵/۰۲، ۱۲۵۸/۶۸، ۱۳۵/۳۲، ۱۴۰/۹۵ و ۱۶۴/۹۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۲۷) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2928 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O در 1720 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C=C را در 1400 و 1600 cm^{-1} نشان می‌دهد.

متیل ۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو [۱-۲، a] کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱b)

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۲۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۹۵-۱/۶۹ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه در دو دسته، هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۷۱-۲/۶۳ ppm و ۳/۳۱-۳/۳۵ ppm و پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در ۳/۹۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی پیرول به ترتیب در ۶/۴۶ ppm با ثابت جفت‌شدن $4/2\text{ Hz}$ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در ۷/۲۰ ppm با ثابت جفت‌شدن $3/9\text{ Hz}$ به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شده است. سه پروتون از حلقه‌ی کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۷/۳۵-۷/۲۸، ۷/۵۸-۷/۵۳ و ۷/۶۹-۷/۶۶ ppm قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۵ ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۷۴ ppm و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $8/7\text{ Hz}$ و سطح زیر پیک یک پروتون در ۹/۴۷ ppm ظاهر

شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۲۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۲۳/۰۷، ۲۴/۸۱، ۵۱/۰۰ و ۵۲/۹۰ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۰/۸۲، ۱۰۲/۱۵، ۱۱۶/۳۶، ۱۱۹/۸۶، ۱۲۲/۲۹، ۱۲۵/۶۱، ۱۲۳/۳۰، ۱۲۷/۸۱، ۱۲۸/۳۹، ۱۳۵/۵۷، ۱۴۲/۷۱ و ۱۶۵/۱۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۳۰) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2920 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O در 1721 cm^{-1} نشان می‌دهد.

متیل ۱- (پیرولیدین-۱-یل) پیرولو[۱،۲-ا] کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱c)

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۳۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه‌ی پیرولیدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۱/۴۵-۱/۲۸ ppm، پروتون‌های متیلن دیگر حلقه در دو دسته، هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۷۰-۲/۸۶ و ۳/۲۰-۳/۳۸ ppm و پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در ۳/۹۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی پیرول به ترتیب در ۶/۵۳ ppm با ثابت جفت‌شدن ۳/۹ Hz به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در ۷/۲۰ ppm با ثابت جفت‌شدن ۳/۹ Hz به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شده است. سه پروتون از حلقه‌ی کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۷/۳۴-۷/۳۱، ۷/۵۴-۷/۵۷ و ۷/۶۴-۷/۶۹ ppm قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۵ ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۷۴ ppm و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۸/۷ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون در ۹/۲۲ ppm ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۲۴/۵۰، ۵۱/۰۰ و ۵۲/۰۸ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۰/۵۷، ۱۰۲/۱۷، ۱۱۶/۳۴، ۱۱۹/۸۰، ۱۲۲/۲۶، ۱۲۳/۳۶، ۱۲۷/۷۱، ۱۲۸/۳۲، ۱۲۹/۸۶، ۱۳۵/۵۷، ۱۴۰/۲۳ و ۱۶۶/۷۴ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

اتیل ۱-مورفولینوپیرولو[۱،۲-a]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱d)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک سه پروتون و ثابت جفت‌شدن ۷ Hz در ۱/۴۸ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۹۶-۳/۰۵ و ۳/۱۶-۳/۲۰ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به اکسیژن) به صورت چند تایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm جفت‌شدن ۳/۹۲-۴/۰۴ و پروتون‌های گروه متیلن گروه اتیل به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت‌شدن ۷/۰ Hz در ۴/۷۷ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های حلقه‌ی پیرول به ترتیب در ppm جفت‌شدن ۶/۵۴ با ثابت جفت‌شدن ۴/۲ Hz به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در ۷/۲۳ ppm با ثابت جفت‌شدن ۴/۲ Hz به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شده است. سه پروتون از حلقه‌ی کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۷/۳۲-۷/۳۸، ۷/۵۴-۷/۶۰ و ۷/۷۰-۷/۷۵ ppm قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۵ ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۷۸ ppm و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۸/۷ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون در ۹/۴۸ ppm ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است،

پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۴/۳۹، ۵۳/۰۶، ۶۱/۰۹ و ۶۸/۱۵ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۲/۳۸، ۱۰۳/۳۸، ۱۱۷/۰۳، ۱۲۱/۲۲، ۱۲۳/۵۵، ۱۲۴/۳۷، ۱۲۸/۸۲، ۱۲۸/۹۹، ۱۲۹/۷۰، ۱۳۰/۹۰، ۱۳۶/۳۳، ۱۴۱/۹۷ و ۱۶۷/۷۷ ppm قابل مشاهده است. طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۳۵) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2940 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O در 1733 cm^{-1} نشان می‌دهد.

اتیل ۱-(پای پیریدین-۱-ایل) پیرولول [۲،۱-a] کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱e)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک سه پروتون و ثابت جفت‌شدن $7/2\text{ Hz}$ در $1/37\text{ ppm}$ ، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای پیریدین (غیرمتصل به نیتروژن) به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک شش پروتون در $1/80-1/65\text{ ppm}$ ، پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه پای پیریدین در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/60-2/51\text{ ppm}$ و $3/23-3/20\text{ ppm}$ دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن گروه اتیل به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت‌شدن $7/2\text{ Hz}$ در $4/35\text{ ppm}$ قابل مشاهده است. پروتون‌های حلقه‌ی پیرولول به ترتیب در $6/37\text{ ppm}$ با ثابت جفت‌شدن $4/2\text{ Hz}$ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در $7/10\text{ ppm}$ با ثابت جفت‌شدن $4/5\text{ Hz}$ به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. سه پروتون از حلقه کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در $7/23-7/18$ ، $7/47$ ، $7/41$ و $7/55-7/61\text{ ppm}$ قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۵ ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در $7/63\text{ ppm}$ و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $8/7\text{ Hz}$ و سطح زیر پیک یک پروتون در $9/36\text{ ppm}$ ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است،

پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۴/۱۵، ۲۵/۸۵، ۲۹/۶۸، ۵۳/۹۴ و ۶۱/۰۲ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۸۰، ۱۰۳/۱۷، ۱۱۷/۳۹، ۱۲۱/۲۲، ۱۲۳/۳۱، ۱۶۷/۷۹، ۱۲۴/۴۳، ۱۲۸/۷۷، ۱۲۹/۴۱، ۱۳۰/۹۰، ۱۳۶/۵۸، ۱۴۳/۷۳ و ppm ۱۶۷/۷۹ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

پروپیل ۱-مورفولینوپیرولو[۱،۲-*a*]کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱۴)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت سه تایی با سطح زیر پیک سه پروتون و ثابت جفت‌شدن $7/5 \text{ Hz}$ در $1/11 \text{ ppm}$ ، پروتون‌های گروه متیلن پروپیل (غیر متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در $1/85-1/92 \text{ ppm}$ ، پروتون‌های گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/96-3/05 \text{ ppm}$ و $3/20-3/16 \text{ ppm}$ ، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در $3/92-4/03 \text{ ppm}$ و پروتون‌های گروه متیلن پروپیل (متصل به اکسیژن) به صورت سه تایی با ثابت جفت‌شدن $6/6 \text{ Hz}$ و سطح زیر پیک دو پروتون در $4/38 \text{ ppm}$ ظاهر شده است.

پروتون‌های حلقه‌ی پیرول به ترتیب در $6/54 \text{ ppm}$ با ثابت جفت‌شدن $4/2 \text{ Hz}$ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در $7/23 \text{ ppm}$ با ثابت جفت‌شدن $4/2 \text{ Hz}$ به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. سه پروتون از حلقه‌ی کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در $7/32-7/39$ ، $7/54-7/60$ و $7/70-7/75 \text{ ppm}$ قابل مشاهده است.

پروتون موقعیت ۵ ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در $7/78 \text{ ppm}$ و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت‌شدن $8/7 \text{ Hz}$ و سطح زیر پیک یک پروتون در $9/48 \text{ ppm}$ ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۹/۶۴، ۲۱/۱۲، ۵۲/۰۲، ۶۵/۷۰ و ۶۵/۸۶ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۳۵، ۱۰۲/۳۳، ۱۱۵/۹۹، ۱۲۰/۲۳، ۱۲۲/۵۰، ۱۲۲/۶۲، ۱۲۳/۳۳، ۱۲۳/۸۸، ۱۲۸/۶۷، ۱۲۹/۸۵، ۱۳۵/۳۰، ۱۴۰/۹۳ و ۱۶۴/۶۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

پروپیل ۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولولو [a-۲، ۱] کینولین-۴-کربوکسیلات (۳۳۱g)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت سه تایی با سطح زیر پیک سه پروتون و ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در ۱/۱۰ ppm، پروتون‌های گروه متیلن پروپیل (غیر متصل به اکسیژن) و پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک هشت پروتون در ۱/۹۴-۱/۴۷ ppm مشاهده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه پای پیریدین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۷۱-۲/۶۲ و ۳/۴۶-۳/۳۱ ppm و پروتون‌های گروه متیلن پروپیل (متصل به اکسیژن) به صورت سه تایی با ثابت جفت شدن ۶/۶ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۳۶ ppm ظاهر شده است.

پروتون‌های حلقه‌ی پیرولول به ترتیب در ۶/۴۷ ppm با ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در ۷/۲۰ ppm با ثابت جفت شدن ۴/۲ Hz به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. سه پروتون از حلقه‌ی کینولین هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۷/۳۴-۷/۲۹، ۷/۵۸-۷/۵۵ و ۷/۷۱-۷/۶۷ قابل مشاهده است. پروتون موقعیت ۵ ترکیب، به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۷۸ ppm و پروتون موقعیت ۹ ترکیب به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون در ۹/۴۷ ppm ظاهر

شده است.

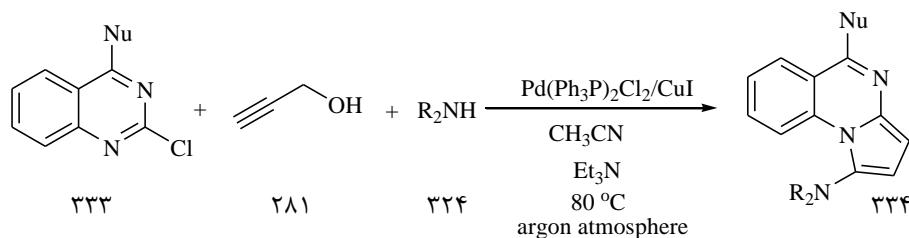
در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۴۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۰/۶۹، ۲۲/۱۷، ۲۵/۶۸، ۲۹/۷۲، ۵۳/۴۹، ۶۶/۶۷ و ۶۸/۱۷ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۱/۸۲، ۱۰۳/۱۹، ۱۱۷/۳۹، ۱۲۱/۲۷، ۱۲۳/۳۱، ۱۲۳/۶۱، ۱۲۳/۹۹، ۱۲۴/۴۵، ۱۲۸/۶۱، ۱۲۹/۴۱، ۱۳۶/۵۸، ۱۴۳/۷۲ و ۱۶۵/۸۵ ppm قابل مشاهده است.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۴۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2925 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O در 1720 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۲-۱۲- سنتز پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین‌ها

پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین‌ها به دلیل فعالیت بیولوژیکی بالای خود همواره در شیمی آلی و شیمی دارویی مورد توجه قرار داشته‌اند. این ترکیبات دارای خواص دارویی نظیر بازدارنده پیشرفت سلول‌های سرطانی، ضد التهاب و ضد باکتری هستند. بر اساس بررسی‌های صورت گرفته در متون علمی، گزارش‌های محدودی از سنتز پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین با استخلاف در موقعیت ۱ و ۵ گزارش شده است، با توجه به این موضوع در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۱،۵-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین (۳۳۴) در حضور کاتالیزگر پالادیم در حلال استونیتریل سنتز شد. همچنین به علت خواص دارویی فراوانی که برای این ترکیبات گزارش شده است، مشتقات سنتز شده پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین با این روش را از لحاظ خواص ضد باکتریایی و ضد اکسیدانت مورد بررسی قرار گرفت.

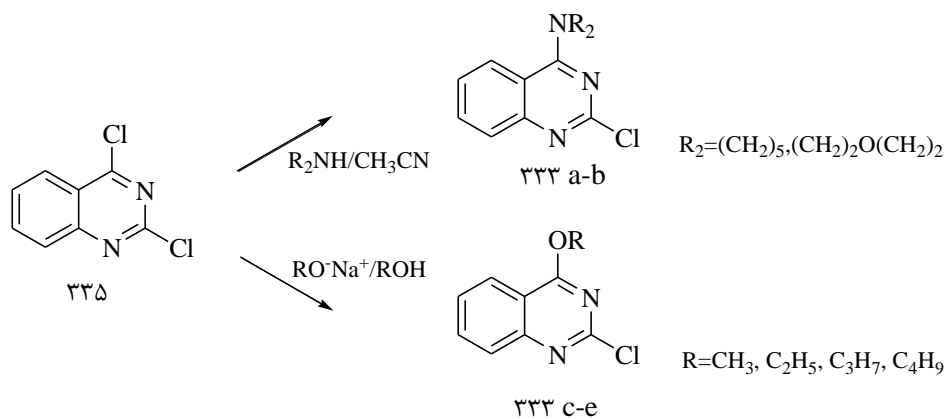
در این تحقیق مشتقات جدید ۱،۵-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین (۳۳۴) به صورت تک‌ظرفی از واکنش ۲-کلروکینازولین‌های استخلاف‌شده (۳۳) در موقعیت ۴ با پروپارژیل الکل (۲۸۱)، آمین نوع دوم (۳۲۴) در مجاورت باز تری‌اتیل‌آمین و با استفاده از کاتالیزگر بیس‌تری‌فنیل‌فسفین پالادیم (II) کلرید و کمک کاتالیزگر مس (I) دیدید در حلال استونیتریل تهیه گردید.



(طرح ۲-۹)

واکنش ۴،۲-دی‌کلروکینازولین (۳۳۵) با آمین‌های نوع دوم در استونیتریل در دمای 80°C و یا با سدیم آلکوکسید در الکل و در دمای اتاق، مشتقات ۲-کلرو-۴-استخلافی کینازولین (۳۳۳) را با بهره‌ی

بالا تولید شد (طرح ۲-۱۰) که نتایج در جدول شماره ۲-۷ گزارش شده است.



(طرح ۲-۱۰)

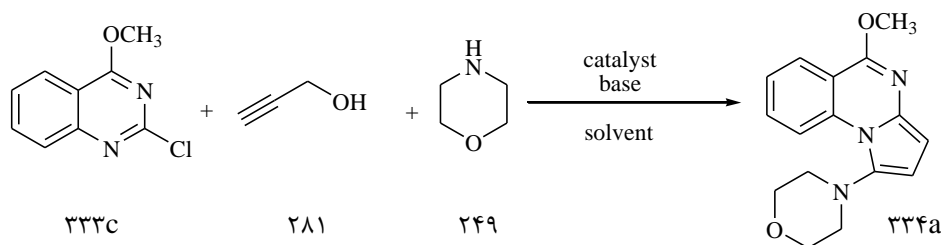
جدول ۲-۷: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوبی مشتقات ۲-کلرو-۴-استخلافی کینازولین (۳۳۳ a-f)

| ترکیب | آمین/آلکوکسید | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|-------|----------------|-----------------|------------------|
| ۳۳۳a | مورفولین | ۱۱۲-۱۱۴ | ۹۰ |
| ۳۳۳b | پای‌پیریدین | ۱۲۰-۱۲۵ | ۸۰ |
| ۳۳۳c | متوکسید سدیم | ۹۹-۱۰۰ | ۹۰ |
| ۳۳۳d | اتوکسید سدیم | ۹۲-۹۳ | ۸۵ |
| ۳۳۳e | پروپوکسید سدیم | ۸۹-۹۱ | ۸۰ |
| ۳۳۳f | بوتوکسید سدیم | ۸۷-۹۰ | ۸۰ |

۲-۱۳- بهینه کردن شرایط واکنش:

هنگامی که ۲-کلرو-۴-متوکسی کینازولین (۳۳۳c) با پروپارژیل الکل (۲۸۱) و مورفولین در حضور $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ و CuI در دمای 80°C و در حلال استونیتریل واکنش می‌دهد، ۵-متوکسی-۱-مورفولینو-*H*-پیرولو[۲,۱-*a*]کینازولین (۳۳۴a) با بهره ۵۰٪ به دست آمد.

برای بهینه‌سازی، از واکنش ۲-کلرو-۴-متوکسی کینازولین، پروپارژیل الکل و مورفولین به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۲-۱۱).



(طرح ۲-۱۱)

اثرات حلال، کاتالیزگر و نوع باز مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲-۸ نشان داده شده است. حلال‌های DMF ، CH_3CN و H_2O در حضور بازهای آلی و غیر آلی مانند تری‌اتیل‌آمین، مورفولین، دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین، پتاسیم کربنات و سزیم کربنات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد، استونیتریل بهترین حلال و تری‌اتیل‌آمین به عنوان مناسب‌ترین باز می‌باشد. همچنین $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ ، به عنوان بهترین کاتالیزگر شناخته شد. استفاده از مس (I) دیدید برای پیشرفت واکنش ضروری می‌باشد به طوری که انجام واکنش در غیاب CuI ، محصول با بهره‌ی ۱۰٪ را ایجاد کرد.

جدول ۲-۸: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیب ۵-متوکسی-۱-مورفولینو-*H*-پیرولو[۱,۲-*a*]کینازولین

(۳۳۴a)

| ردیف | حلال | باز | کاتالیزگر | کمک کاتالیزگر | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|--------------------|--------------------------------------|--|---------------|------------------|
| ۱ | DMF | Et ₃ N | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۷۵ |
| ۲ | DMF | Morpholine | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۴۵ |
| ۳ | DMF | K ₂ CO ₃ | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۵۰ |
| ۴ | DMF | DIPEA | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۶۵ |
| ۵ | CH ₃ CN | Et ₃ N | PdCl ₂ | CuI | ۳۳ |
| ۶ | CH ₃ CN | Et ₃ N | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۷۹ |
| ۷ | CH ₃ CN | Et ₃ N | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | - | ۱۰ |
| ۸ | CH ₃ CN | Morpholine | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۵۰ |
| ۹ | CH ₃ CN | DIPEA | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۶۵ |
| ۱۰ | CH ₃ CN | Et ₃ N | Pd/C (۱۰ mol%) | CuI | ۲۵ |
| ۱۱ | H ₂ O | K ₂ CO ₃ /SDS | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۱۰ |
| ۱۲ | H ₂ O | CS ₂ CO ₃ /SDS | Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ | CuI | ۱۰ |

۲-۱۴- سنتز مشتقات ۱،۵-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-*a*]کینازولین

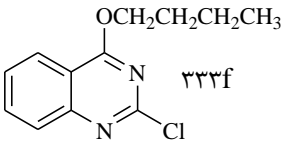
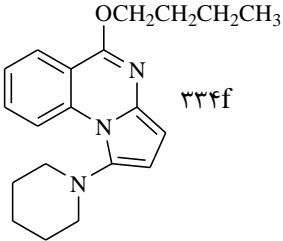
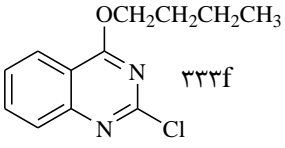
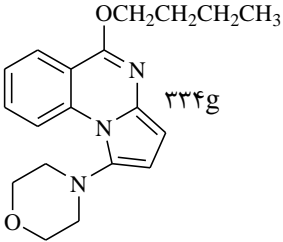
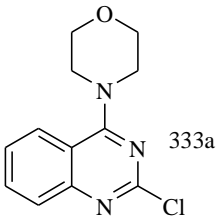
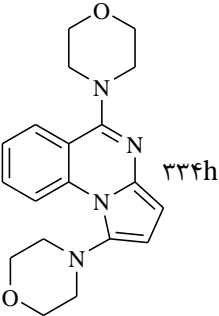
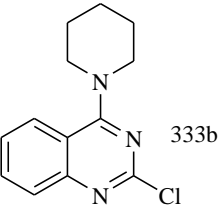
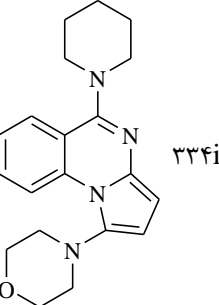
مشتقات ۴-آمینو-۲-کلروکینازولین (۳۳۳a-b) و ۴-آلکوکسی-۲-کلروکینازولین (۳۳۳c-e) در

واکنش با پروپارژیل الکل و آمین‌های نوع دوم در حضور باز تری‌اتیل‌آمین در شرایط بهینه واکنش داده و

مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو[۱-۲،a-کینازولین (۳۳۴) را با بهره‌ی بالا تولید کردند که نتایج در جدول ۲-۹ نشان داده شده است.

جدول ۲-۹: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو[۱-۲،a-کینازولین (۳۳۴ a-i)

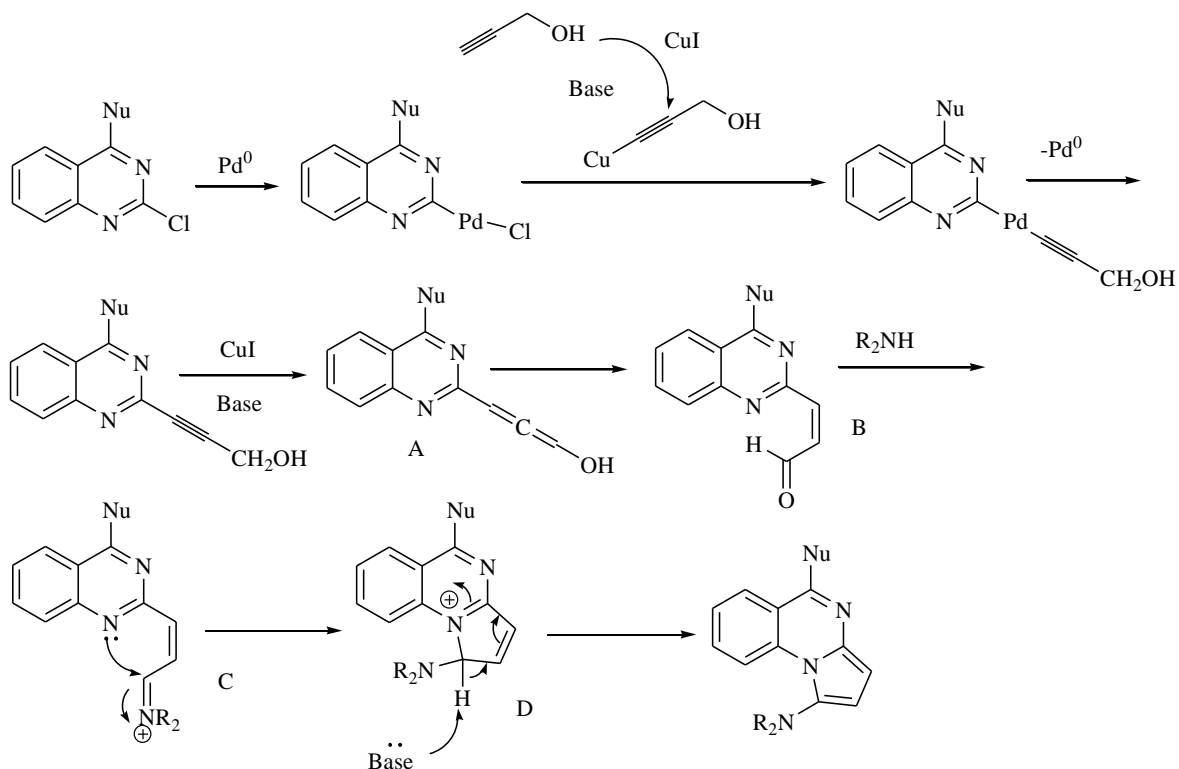
| ردیف | ماده اولیه | محصول | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|------------|-------|-----------------|------------------|
| ۱ | | | ۱۴۵-۱۴۷ | ۷۹ |
| ۲ | | | ۱۳۹-۱۴۱ | ۷۲ |
| ۳ | | | ۱۳۹-۱۴۱ | ۸۰ |
| ۴ | | | ۱۲۷-۱۲۹ | ۷۵ |
| ۵ | | | ۱۲۵-۱۲۶ | ۶۹ |

| | | | | |
|---|---|---|---------|----|
| ۶ |  |  | ۱۱۷-۱۱۹ | ۷۲ |
| ۷ |  |  | ۱۲۱-۱۲۳ | ۶۵ |
| ۸ |  |  | ۱۴۹-۱۵۱ | ۷۵ |
| ۹ |  |  | ۱۴۵-۱۴۷ | ۷۰ |

۲-۱۵- مکانیسم واکنش

برای سنتز ۵،۱-دو استخلافی پیرولولو[۱،۲-*a*]کینازولین مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌گردد. در مرحله اول یک واکنش جفت شدن سونوگاشیرا به وسیله کاتالیزگر پالادیم و مس اتفاق می‌افتد، در ادامه در حضور مس(I) و باز حد واسطه آلن از طریق ایزومری شدن ایجاد می‌گردد. سپس به

ترتیب یک انون آلدهید و یون ایمینیوم تشکیل می‌شود که در نهایت حلقه زایی درون مولکولی منجر به تشکیل حلقه پیرولی می‌شود که توسط باز موجود در محیط ترکیب آروماتیک می‌گردد و مشتقات پیرولو [a-2,1]کینازولین تشکیل می‌شود (طرح ۲-۱۲).



(طرح ۲-۱۲)

۲-۱۶- شواهد طیفی مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو [a-2,1]-

a کینازولین

۵-متوکسی-۱-(مورفولین-۴-یل) پیرولو [a-2,1]کینازولین (۳۳۴a)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است،

پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه‌ی مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته به صورت چندتایی هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۴۵-۳/۳۹ ppm و ۳/۲۵-۳/۳۹ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه‌ی مورفولین (متصل به اکسیژن) و پروتون‌های گروه متیل که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک هفت پروتون در ۳/۸۴-۴/۰۵ ppm مشاهده می‌گردد. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیروول، هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz در ۶/۲۴ و ۶/۶۴ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین به صورت سه دسته، یکی به صورت چندتایی در ۷/۱۵-۷/۳۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در ۷/۶۵-۷/۷۳ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۹۶ ppm دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۵۲/۴۵، ۶۵/۳۵ و ۶۷/۲۷ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۰/۲۱، ۱۰۴/۳۴، ۱۱۵/۲۷، ۱۲۲/۶۳، ۱۲۵/۶۰، ۱۲۵/۸۸، ۱۲۷/۸۱، ۱۳۴/۸۷، ۱۵۲/۵۴، ۱۶۳/۶۵ و ۱۷۵/۳۶ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۵- متوکسی-۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولول (۲-ا) کینازولین (۳۳۴b)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه‌ی پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۵۱-۱/۹۱ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه پای پیریدین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در ۲/۵۱-۲/۵۸ و ۳/۲۱-۳/۴۳ ppm و پروتون‌های گروه متیل به صورت یک‌تایی با سطح زیر پیک سه

پروتون در ۴/۰۲ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های مربوط به حلقه‌ی پیرویل به صورت دو پیک دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در ۶/۲۱ ppm با ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz و ۶/۶۳ ppm با ثابت جفت شدن ۴/۲ Hz مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین در چهار دسته هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در ۷/۰۴-۷/۲۱، ۷/۳۱-۷/۴۷ و ۷/۶۴-۷/۵۶ ppm به صورت چندتایی و در ۸/۹۳ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸ Hz ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۲۴/۷۱، ۲۵/۱۵، ۵۲/۷۷ و ۶۷/۱۲ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۹۹/۳۹، ۱۰۴/۵۳، ۱۱۵/۱۴، ۱۲۱/۸۶، ۱۲۵/۱۰، ۱۲۵/۴۸، ۱۲۷/۴۱، ۱۳۵/۴۰، ۱۶۳/۷۵ و ۱۷۵/۳۲ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۴۸) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در ۲۹۴۴ و ۲۸۳۰ cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C=C آروماتیک را در ۱۴۰۵ و ۱۶۱۰ cm^{-1} ، جذب کششی C-O در ۱۱۱۰ cm^{-1} نشان می‌دهد.

۵- اتوکسی-۱-(پای پیریدین-۱-یل)-پیرویل [a-۲,۱]کینازولین (۳۳۴c)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz و سطح زیر پیک سه پروتون در ۱/۳۳ ppm، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی و سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۸۰-۱/۶۰ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه پای پیریدین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۲/۴۷-۲/۵۴ و ۳/۱۸-۳/۲۲ ppm و پروتون‌های گروه متیلن گروه اتوکسی به صورت چهارتایی و

ثابت جفت شدن $6/9$ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون در $4/44$ ppm ظاهر شده است. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرویل هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن $4/2$ Hz در $6/17$ و $6/58$ ppm مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین در چهار دسته هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در $7/19-7/10$ ، $7/32-7/21$ و $7/61-7/53$ ppm به صورت چندتایی و در $8/91$ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن 9 Hz ظاهر شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۵۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $14/43$ ، $24/87$ ، $25/94$ ، $53/85$ و $62/36$ ppm و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/39$ ، $105/63$ ، $116/21$ ، $122/86$ ، $126/11$ ، $126/76$ ، $127/75$ ، $136/50$ ، $154/22$ ، $162/51$ و $176/62$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۵۱) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2950 و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C=C آروماتیک را در 1610 و 1410 cm^{-1} ، جذب کششی C-O در 1110 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۱- (مورفولین-۴-یل)-۵-پروپوکسی پیرویل [۲،۱]-کینازولین (۳۳۴d)

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۵۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت سه‌تایی و ثابت جفت شدن $7/3$ Hz و سطح زیر پیک سه پروتون در $0/81$ ppm، پروتون‌های گروه متیلن گروه پروپوکسی (غیر متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی با ثابت جفت شدن $6/9$ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون در $1/67$ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) در دو دسته به صورت چندتایی و هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/44-2/58$ و $3/29-3/32$ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه مورفولین (متصل به

اکسیژن) به صورت چندتایی و سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm ۳/۷۴-۳/۹۲ ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیلن دیگر گروه پروپوکسی (متصل به اکسیژن) به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۶/۶ و با سطح زیر پیک دو پروتون در ppm ۴/۲۴ مشاهده شده است. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن Hz ۴/۲ در ۶/۱۸ و ppm ۶/۵۹ مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین به صورت سه‌دسته، یکی به صورت چندتایی در ppm ۷/۲۳-۷/۴۷ با سطح زیر پیک دو پروتون، دیگری در ppm ۷/۵۳-۷/۶۵ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته آخر به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در ppm ۸/۹۳ دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۰/۹۰، ۱۴/۷۶، ۵۲/۰۳، ۶۶/۱۹ و ppm ۶۸/۲۶ ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۰/۳۶، ۱۰۴/۲۲، ۱۱۷/۸۹، ۱۲۱/۰۰، ۱۲۶/۱۲، ۱۲۶/۴۲، ۱۲۸/۹۰، ۱۳۶/۷۶، ۱۵۴/۱۹، ۱۶۳/۳۷ و ppm ۱۷۵/۴۲ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۵۴) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در ۲۹۵۰ و cm^{-1} ۲۸۴۰، جذب کششی پیوند آروماتیک C=C را در ۱۴۱۰ و cm^{-1} ۱۶۱۰ و جذب کششی C-O در cm^{-1} ۱۱۱۰ نشان می‌دهد.

۱- (پای پیریدین-۱-ایل)-۵- پروپوکسی پیرولول[۱-۲،a]کینازولین (۳۳۴e)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۳ و سطح زیر پیک سه پروتون در ppm ۰/۸۲، پروتون‌های گروه متیلن گروه پروپوکسی (غیر متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی با ثابت

جفت شدن $6/9$ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون در $1/27$ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای‌پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی و سطح زیر پیک شش پروتون در ppm $1/71-1/57$ ، پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه پای‌پیریدین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/59-2/51$ و $3/25-3/2$ ppm مشاهده می‌شود. پروتون گروه متیلن دیگر گروه پروپوکسی (متصل به اکسیژن) به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $6/6$ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون در $4/14$ ppm مشاهده شده است. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن $4/2$ Hz در $6/21$ و $6/63$ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین در چهار دسته هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی به ترتیب در $7/15-7/18$ ، $7/47-7/43$ و $7/63-7/55$ ppm و در $8/93$ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $8/4$ Hz رویت شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $10/98$ ، $14/08$ ، $23/76$ ، $25/77$ ، $53/83$ و $68/16$ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $100/40$ ، $104/38$ ، $116/19$ ، $122/87$ ، $126/61$ ، $127/68$ ، $128/81$ ، $135/46$ ، $154/11$ ، $165/78$ و $175/28$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۵- بوتوکسی-۱-(پای‌پیریدین-۱-یل)پیرولول[۱،۲-*a*]کینازولین (۳۳۴f)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/4$ Hz و سطح زیر پیک سه پروتون در $0/85$ ppm، پروتون‌های گروه متیلن گروه بوتوکسی (غیر متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک چهار پروتون در $1/47-1/17$ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه پای‌پیریدین

(غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی و سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۶۵-۱/۷۹ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه پای‌پیریدین (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۲/۵۱-۲/۵۸ و ۳/۲۱-۳/۲۵ ppm مشاهده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن دیگر بوتوکسی (متصل به اکسیژن) به صورت سه‌تایی و با ثابت جفت شدن Hz ۶/۶ و سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۱۴ ppm دیده می‌شود. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در ۶/۲۱ ppm با ثابت جفت شدن Hz ۴/۲ و ۶/۶۲ ppm با ثابت جفت شدن Hz ۳/۹ ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین در سه دسته به ترتیب در ۷/۱۲-۷/۱۸ ppm به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون، در ۷/۵۶ ppm- ۷/۴۴ به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون و در ۸/۹۳ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۸ و سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۵۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۰/۹۶، ۱۳/۹۴، ۱۹/۳۴، ۲۴/۰۶، ۲۶/۲۰، ۵۷/۳۴ و ۶۸/۰۴ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۰/۳۸، ۱۰۵/۶۹، ۱۱۶/۲۰، ۱۲۲/۸۵، ۱۲۶/۶۶، ۱۲۷/۷۱، ۱۲۸/۸۲، ۱۳۵/۰۵، ۱۵۴/۱۸، ۱۶۸/۲۰ و ۱۷۵/۱۸ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۵- بوتوکسی-۱-(مورفولین-۴-ایل)پیرولو[۱،۲-*a*]کینازولین (۳۳۴g)

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۵۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۴ و سطح زیر پیک سه پروتون در ۰/۸۲ ppm، پروتون‌های گروه متیلن بوتوکسی (غیر متصل به اکسیژن) در دو دسته هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۱/۲۶ ppm با ثابت جفت شدن Hz ۷/۱ و ۱/۶۴ ppm

با ثابت جفت شدن $7/0$ Hz دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) هر یک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/51-2/56$ ppm و $2/22-2/57$ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن دیگر حلقه مورفولین (متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی و سطح زیر پیک چهار پروتون در $3/78-3/89$ ppm ظاهر می‌شود. دیگر پروتون‌های گروه متیلن بوتوکسی (متصل به اکسیژن) به صورت سه‌تایی و با ثابت جفت شدن $6/6$ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون در $4/14$ ppm مشاهده شده است. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن $4/2$ Hz در $6/21$ و $6/64$ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین در چهار دسته هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی به ترتیب در $7/21-7/17$ ، $7/43-7/47$ و $7/55-7/66$ ppm و در $8/93$ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1$ Hz ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $10/98$ ، $14/08$ ، $19/38$ ، $57/56$ ، $66/75$ و $68/17$ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $10/184$ ، $104/14$ ، $116/31$ ، $121/44$ ، $126/43$ ، $126/72$ ، $128/82$ ، $136/36$ ، $155/01$ ، $167/80$ و $175/83$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۵،۱-دی(مورفولین-۴-یل)پیرولو[۲،۱- α]کینازولین (۳۳۴h)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه‌ی مورفولین موقعیت ۱ (متصل به نیتروژن) در دو دسته هر یک به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون به ترتیب در $2/45-2/60$ و $3/16-3/18$ ppm، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه‌ی مورفولین موقعیت ۵ (متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک

چهار پروتون در ppm ۳/۳۳-۳/۵۶ دیده می‌شود. پروتون‌های چهار گروه متیلن دیگر حلقه‌های مورفولین (متصل به اکسیژن) که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند به صورت چندتایی با سطح زیر پیک هشت پروتون در ppm ۳/۶۸-۴/۱۰ مشاهده شده است.

دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرویل هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن Hz ۴/۰ در ppm ۶/۳۸ و ppm ۶/۸۳ مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین در چهار دسته هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی به ترتیب در ppm ۷/۲۷-۷/۲۵، ۷/۵۰-۷/۴۸ و ppm ۷/۶۷-۷/۶۵ و در ppm ۸/۹۰ به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۹/۰ ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ppm ۵۲/۱۲، ۵۴/۳۸، ۶۶/۲۵ و ppm ۶۴/۳۷ ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ppm ۱۰۰/۲۶، ۱۰۵/۳۱، ۱۱۵/۲۳، ۱۲۲/۵۱، ۱۲۵/۳۷، ۱۲۶/۱۱، ۱۲۷/۴۸، ۱۳۶/۰۵، ۱۵۲/۸۹، ۱۶۲/۲۸ و ppm ۱۷۱/۲۳ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۶۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در 2950 cm^{-1} و 2850 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C آروماتیک را در 1410 cm^{-1} و جذب کششی C-O در 1110 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۱- (مورفولین-۴-یل)-۵- (پای پیریدین-۱-یل) پیرولول [۲،۱- α] کینازولین (۳۳۴i)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیلن حلقه‌ی پای پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک شش پروتون در ppm ۱/۸۵-۱/۶۱، پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به

نیترژن) در دو دسته هر یک با سطح زیر پیک دو پروتون و به صورت چندتایی به ترتیب در ۲/۳۴-۲/۴۹ و ۳/۱۰-۳/۲۱ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه‌ی پای‌پیریدین (متصل به نیترژن) به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۳/۶۱-۳/۷۲ ppm و پروتون‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به اکسیژن) به صورت چندتایی و سطح زیر پیک چهار پروتون در ۴/۰۹-۳/۹۶ ppm مشاهده شده است. دو پروتون مربوط به حلقه‌ی پیرول هر یک به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۴/۲ Hz در ۶/۳۸ و ۶/۷۵ ppm مشاهده شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک کینازولین به ترتیب در ۷/۱۹-۷/۴۲ ppm به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک دو پروتون، در ۷/۶۴-۷/۶۹ ppm به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و در ۸/۸۶ ppm به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۰ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۲۴/۸۴، ۲۵/۹۴، ۵۱/۲۰، ۵۳/۳۷ و ۶۶/۴۲ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۰۰/۳۹، ۱۰۴/۸۳، ۱۱۵/۴۲، ۱۲۲/۷۴، ۱۲۵/۵۳، ۱۲۶/۱۲، ۱۳۵/۸۴، ۱۵۳/۰۷، ۱۶۱/۲۷ و ۱۷۱/۱۳ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ نوع پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۶۶) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوندهای C-H را در ۳۰۰۵ و 2920 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C=C آروماتیک را در 1610 cm^{-1} و 1420 cm^{-1} ، جذب کششی C-O در 1110 cm^{-1} نشان می‌دهد.

۲-۱۷- بررسی خاصیت ضد باکتری مشتقات ۵،۱-دو استخلافی

پیرولو[۱،۲-*a*]کینازولین

با توجه به برخی گزارش‌ها، ترکیبات پیرولوکینازولین دارای فعالیت ضد باکتریایی می‌باشند. برای مثال سینگ^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۳، خواص ضد باکتریایی برای پیرولوکینازولین‌هایی که تشکیل دهنده ساختار برخی از آکالوئیدها بودند را گزارش کرده‌اند. در این مطالعه مشاهده شد که این ترکیبات علیه باکتری باسیلوس سابتیلیس و برخی دیگر از باکتری‌ها فعال می‌باشند [۱۱۹].

بر این اساس، خاصیت ضد باکتریایی ترکیبات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو[۱،۲-*a*]کینازولین، علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد مطالعه قرار گرفت. باکتری‌های میکروکوکوس لوتئوس، سودوموناس آئروژینوزا و باسیلوس سابتیلیس به عنوان باکتری‌های نمونه در نظر گرفته شدند. DMSO به عنوان کنترل گر منفی و پنی‌سیلین به عنوان کنترل گر مثبت استفاده گردید. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۱۰ گزارش شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود، ترکیبات ۳۳۴a، ۳۳۴e و ۳۳۴h علیه هر سه باکتری ذکر شده، ترکیبات ۳۳۴e و ۳۳۴h علیه باکتری سودوموناس آئروژینوزا فعال هستند. ترکیب ۳۳۴h بیش‌ترین فعالیت را علیه باکتری میکروکوکوس لوتئوس را دارا می‌باشد.

¹ Singh

جدول ۲-۱۰: فعالیت ضد باکتریایی پیرولو [a-۲،۱] کینازولین‌های استخلاف شده (۱۰۰۰ میکروگرم/لیتر) به عنوان
 هاله عدم رشد در مقیاس نانومتر

| ترکیب | ب. سابتیلیس | م. لوتئوس | س. آئروژینوژا |
|--------------|-------------|-----------|---------------|
| ۳۳۴e | ۸ | ۸ | ۸ |
| ۳۳۴h | ۷ | ۱۰ | ۸ |
| ۳۳۴a | ۸ | ۸ | ۷ |
| ۳۳۴d | ۷ | ۸ | - |
| ۳۳۴f | ۸ | ۹ | - |
| DMSO | - | - | - |
| Penicillin G | ۲۵ | ۵۵ | - |

۲-۱۸- بررسی خاصیت ضد اکسیدان مشتقات ۱،۵-دو استخلافی

پیرولو [a-۲،۱] کینازولین

آنتی اکسیدان مولکولی است که قابلیت آهسته کردن یا جلوگیری از اکسید شدن سایر مولکول‌ها را دارد. اکسایش یک واکنش شیمیایی است که الکترون‌ها از یک ماده به ماده اکسید کننده منتقل می‌شود. این واکنش‌ها رادیکال‌های آزادی تولید می‌کنند که شروع کننده یک سری واکنش‌های آسیب رسان به سلول هستند. آنتی اکسیدان‌ها با حذف رادیکال‌های آزاد واسطه، می‌توانند باعث پایان دادن

به این زنجیره از واکنش‌ها شوند و از سوی دیگر با اکسید شدن خودشان، سایر واکنش‌های اکسایشی را مهار می‌کنند. با وجود اینکه واکنش‌های اکسیداسیون می‌توانند باعث آسیب سلول شوند اما برای زندگی حیاتی‌اند، بنابراین گیاهان و جانوران سیستم‌های پیچیده‌ای آنتی‌اکسیدانی دارند که این اثرات مضر را خنثی می‌کنند.

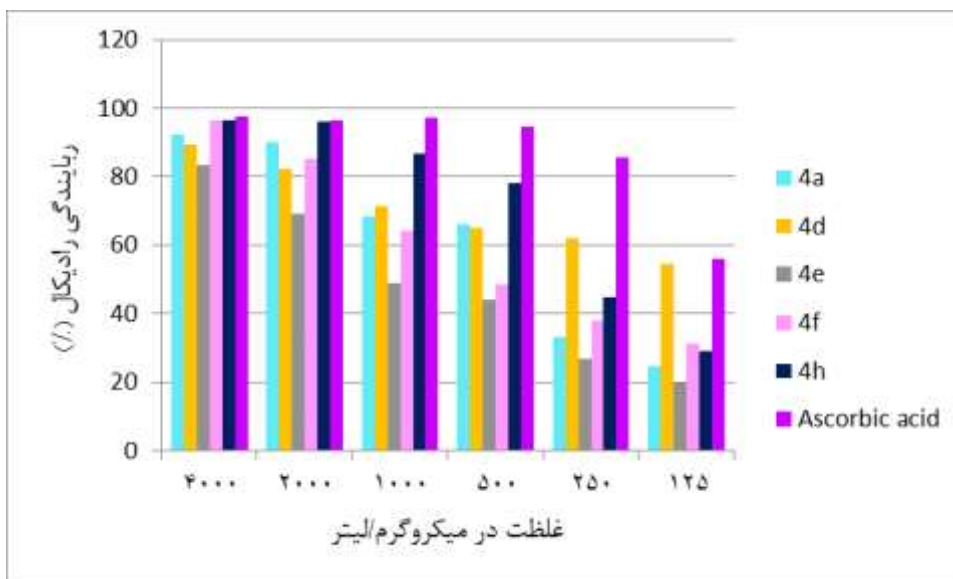
در این مطالعه از DPPH (دی‌فنیل‌پیکریل‌هیدرازیل) که ساده‌ترین روش برای تعیین خاصیت ضد اکسیدان می‌باشد، استفاده شده است. DPPH یک رادیکال آزاد پایدار دارای جذب در طول موج بنفش است. وقتی این رادیکال در مجاورت ترکیب دهنده‌ی رادیکال اتم هیدروژن باشد، DPPH کاهش پیدا کرده، بنابراین شدت جذب DPPH کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر هر چه ترکیبی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری باشد، بیش‌تر از شدت رنگ بنفش کاسته می‌شود. فعالیت ضد اکسیدانی تعدادی از ترکیبات ۵،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲،۱]کینازولین (۳۳۴a، ۳۳۴d، ۳۳۴e، ۳۳۴f و ۳۳۴h) توسط روش DPPH اندازه‌گیری شده است. نتایج در جدول ۲-۱۱ گزارش شده است. کاهش جذب در ۵۱۷ nm نشان می‌دهد که این ترکیبات دارای خاصیت ضد اکسیدانی می‌باشد. خاصیت رباینده‌ی رادیکال برای ترکیبات ذکر شده در غلظت‌های ۱۲۵-۴۰۰۰ میکروگرم بر لیتر در ۵۱۷ nm بررسی شده است و فاکتور IC₅₀ (رباینده‌ی در غلظت ۵۰ درصدی رادیکال DPPH) توسط معادله‌ی خط محاسبه شده است. از اسکوربیک اسید به عنوان استاندارد استفاده شده است، مقادیر IC₅₀ به دست آمده در محدوده ۰/۲۷-۰/۵۹ میکرو مولار می‌باشد. در میان ترکیبات بررسی شده ترکیب ۳۳۴d پایین‌ترین مقدار IC₅₀ (۰/۲۷ میکرو مولار) و ترکیب ۳۳۴e بالاترین مقدار IC₅₀ (۰/۵۹ میکرو مولار) را در مقایسه با استاندارد اسکوربیک اسید (۰/۱۳ میکرو مولار) دارا می‌باشد. با توجه به اینکه بالاترین خاصیت ضد اکسیدانی متعلق به ترکیبی است که کمترین مقدار IC₅₀ را داراست، بنابراین ترتیب قدرت ضد اکسندگی ترکیبات بررسی شده به ترتیب ۳۳۴d، ۳۳۴h، ۳۳۴a، ۳۳۴e و ۳۳۴f از راست به چپ می‌باشد.

جدول ۱-۲: مقدار IC_{50} برای فعالیت رابندگی رادیکال DDPH ترکیبات پیرولو [α -۲،۱] کینازولین‌های استخلاف

شده

| ترکیب | IC_{50} (μM) |
|-------|-----------------------|
| ۳۳۴a | ۰/۳۷ |
| ۳۳۴d | ۰/۲۷ |
| ۳۳۴e | ۰/۵۹ |
| ۳۳۴f | ۰/۵۲ |
| ۳۳۴h | ۰/۲۹ |

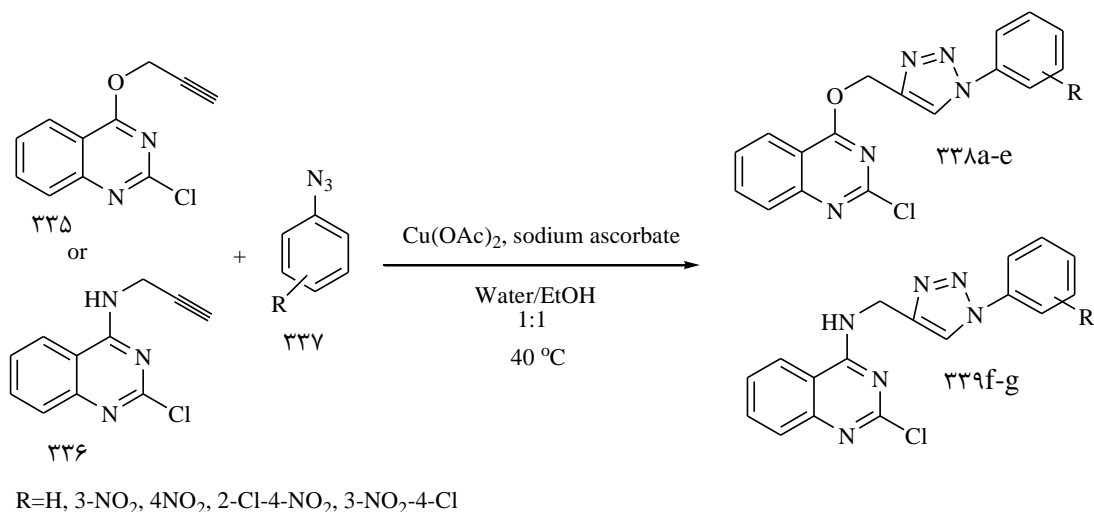
نمودار ۱-۲: فعالیت رابندگی رادیکال DDPH ترکیبات پیرولو [α -۲،۱] کینازولین‌های استخلاف شده (۳۳۴)



۲-۱۹- سنتز ۱،۲،۳-تری آزول های متصل شده به کینازولین

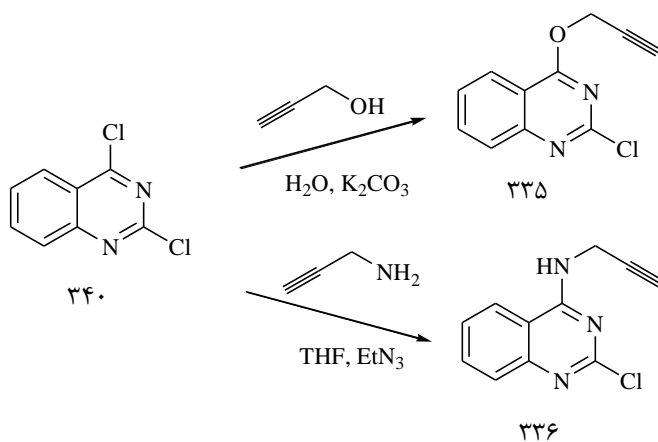
با توجه به طیف وسیعی از کاربردهای ترکیبات ۱،۲،۳-تری آزول و خواص دارویی و بیولوژیکی مشتقات کینازولین، در این تحقیق مشتقات جدیدی از ترکیبات دو استخلافی ۱،۲،۳-تری آزول متصل به حلقه‌ی کینازولین، به وسیله‌ی واکنش کلیک سنتز شد.

در این تحقیق مشتقات جدیدی از ۲-کلرو-۴-((۱-آریل-۱H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-یل)متوکسی) کینازولین (۳۳۸a-e) و ۲-کلرو-N-((۱-آریل-۱H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-یل)متیل) کینازولین-۴-آمین (f-) (۳۳۹g) در حلال آب/اتانول سنتز شد (طرح ۲-۱۳).



(طرح ۲-۱۳)

واکنش ۲،۴-دی کلروکینازولین (۳۴۰) با پروپارژیل الکل در حضور باز پتاسیم کربنات در حلال آب و در دمای اتاق مشتقات ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل اکسی) کینازولین (۳۳۵) و با پروپارژیل آمین در حضور باز تری اتیل آمین در حلال THF خشک مشتقات ۲-کلرو-N-(پروپ-۲-اینیل) کینازولین-۴-آمین را با بهره‌ی بالا تولید کرد (۳۳۶). نتایج در جدول ۲-۱۲ مشاهده می‌شود.



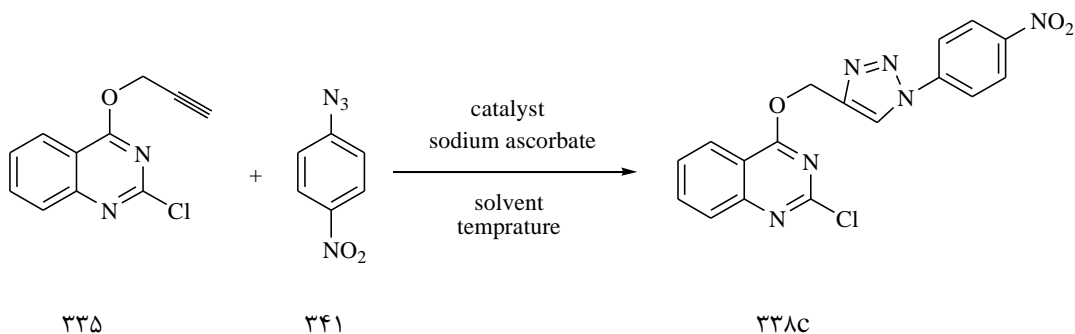
(طرح ۲-۱۴)

جدول ۲-۱۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات کینازولین پروپارژیل شده (۳۳۵ و ۳۳۶)

| ردیف | ترکیب استیلنی | محصول | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|----------------|-------|-----------------|------------------|
| ۱ | پروپارژیل الکل | ۳۳۵ | ۱۴۸-۱۵۰ | ۸۵ |
| ۲ | پروپارژیل آمین | ۳۳۶ | ۱۷۴-۱۷۶ | ۹۰ |

۲-۲۰- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی، واکنش ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل‌اکسی)کینازولین (۳۳۵) و ۱-آزیدو-۴-نیتروبنزن (۳۴۱) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۲-۱۵). برای خالص‌سازی محصول رسوب حاصل با آب و اتانول شست‌وشو شد و بعد از خشک شدن با توزین رسوب به‌دست آمده بهره‌ی واکنش محاسبه شد.



(طرح ۲-۱۵)

هنگامی که ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل اکسی)کینازولین (۳۳۵) با ۱-آزیدو-۴-نیترобенزن (۳۴۱) در حلال متانول و در حضور ۵ mol% از کاتالیزگر مس(II) استات و ۲۰ mol% سدیم اسکوربات در دمای اتاق واکنش داده شد، بهره‌ی واکنش ۵۰٪ به دست آمد. در این شرایط از حلال‌های استونیتریل، دی‌کلرومتان و استون استفاده شد اما محصول با بهره‌ی پایین تشکیل گردید. در حلال اتانول محصول ۲-کلرو-۴-((۴-نیتروفنیل-۱-*H*-۳,۲-تری‌آزول-۴-یل)متوکسی)کینازولین (۳۳۸c) با بهره‌ی ۷۰٪ ایجاد شد. همچنین در سیستم حلالی آب/اتانول نیز بهره‌ی واکنش ۷۲٪ مشاهده شد. به منظور بهبود بخشیدن میزان بهره‌ی واکنش، مقدار و نوع کاتالیزگر استفاده شده و نیز دمای انجام واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۲-۱۳ نشان داده شده است. در حلال آب/اتانول (۱:۱)، مقدار کاتالیزگر استفاده شده به ۱۰ mol% افزایش داده شد، محصول با بهره‌ی ۸۱٪ تشکیل شد در ادامه با افزایش دمای به ۴۰ °C محصول واکنش در زمان ۲۰ دقیقه با بهره ۹۷٪ ایجاد شد. بنابراین شرایط حلال آب/اتانول (۱:۱)، مس(II) استات ۱۰ mol% و سدیم اسکوربات ۲۰ mol% به عنوان شرایط بهینه در نظر گرفته شد.

جدول ۲-۱۳: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیب ۲-کلرو-۴-(۴-نیتروفنیل-۱-*H*-۳,۲,۱-تری آزول-۴-

ایل)متوکسی(کینازولین (۳۳۸C)

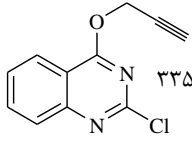
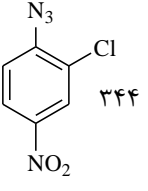
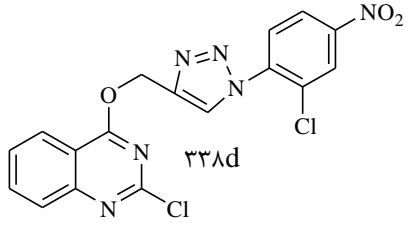
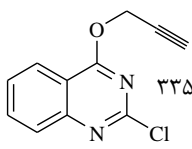
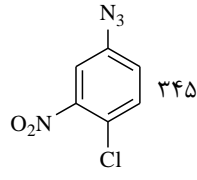
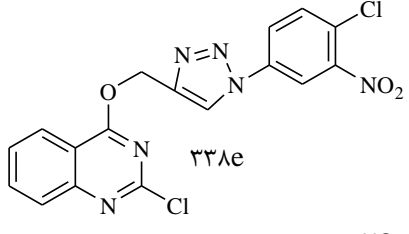
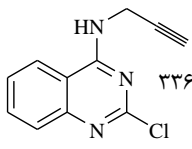
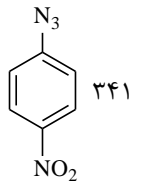
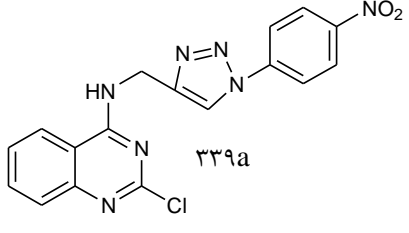
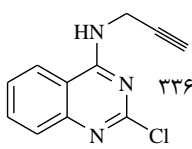
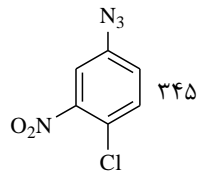
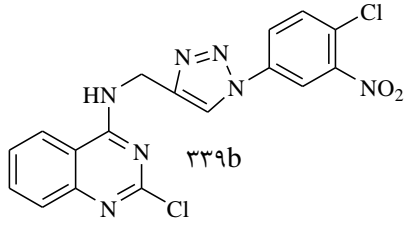
| ردیف | حلال | کاتالیزگر | دما °C | زمان (دقیقه) | بهره (%) |
|------|---------------------------------|---|--------|--------------|----------|
| ۱ | CH ₃ OH | Cu(OAc) ₂ ۵mol% | rt | ۶۰ | ۵۰ |
| ۲ | CH ₂ Cl ₂ | Cu(OAc) ₂ ۵mol% | rt | ۶۰ | ۲۵ |
| ۳ | CH ₃ CN | Cu(OAc) ₂ ۵mol% | rt | ۶۰ | ۳۵ |
| ۴ | EtOH | Cu(OAc) ₂ ۵mol% | rt | ۶۰ | ۷۰ |
| ۵ | H ₂ O | Cu(OAc) ₂ ۵mol% | rt | ۶۰ | ۶۵ |
| ۶ | H ₂ O/EtOH | Cu(OAc) ₂ ۵mol% | rt | ۶۰ | ۷۲ |
| ۷ | H ₂ O/EtOH | Cu(OAc) ₂ ۱۰ mol% | rt | ۶۰ | ۸۱ |
| ۸ | H ₂ O/EtOH | Cu(OAc) ₂ ۱۰ mol% | ۴۰ | ۲۰ | ۹۷ |
| ۹ | CH ₃ OH | Cu(SO ₄) ₂ ۱۰ mol% | ۴۰ | ۶۰ | ۴۵ |
| ۱۰ | H ₂ O/EtOH | Cu(SO ₄) ₂ ۱۰ mol% | ۴۰ | ۶۰ | ۷۰ |
| ۱۱ | H ₂ O | Cu(SO ₄) ₂ ۱۰ mol% | ۴۰ | ۶۰ | ۵۵ |
| ۱۲ | CH ₃ OH | CuI ۱۰ mol% | ۴۰ | ۶۰ | ۵۸ |
| ۱۳ | H ₂ O/EtOH | CuI ۱۰ mol% | ۴۰ | ۶۰ | ۷۵ |
| ۱۴ | H ₂ O/EtOH | Cu(OAc) ₂ ۱۰ mol% | ۵۰ | ۲۰ | ۹۷ |

۲-۲۱ - سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول متصل شده به کینازولین

مشتقات ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل اکسی)کینازولین (۳۳۵) و ۲-کلرو-N-(پروپ-۲-اینیل)کینازولین-۴-آمین (۳۳۶) در واکنش با آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس(II)سولفات و سدیم اسکوربات واکنش داده و به ترتیب مشتقات ۲-کلرو-۴-((۱-آریل-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متوکسی) کینازولین (۳۳۸a-e) و ۲-کلرو-N-((۱-آریل-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)کینازولین-۴-آمین (۳۳۹f-g) را با بهره‌ی بالا تولید کردند. نتایج در جدول ۲-۱۴ نشان داده شده است.

جدول ۲-۱۴: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل-کینازولین (۳۳۸ a-e و ۳۳۹ a-b)

| ردیف | ماده اولیه | آزید | محصول | نقطه‌ی ذوب (°C) | بهره‌ی واکنش (%) |
|------|------------|------|-------|-----------------|------------------|
| ۱ | | | | ۱۲۸-۱۲۹ | ۹۰ |
| ۲ | | | | ۱۸۰-۱۸۷ | ۹۲ |
| ۳ | | | | ۱۶۵-۱۶۶ | ۹۵ |

| | | | | | |
|---|---|---|--|---------|----|
| ۴ |  |  |  | ۱۹۷-۱۹۸ | ۸۶ |
| ۵ |  |  |  | ۱۸۰-۱۸۱ | ۹۰ |
| ۶ |  |  |  | ۲۵۳-۲۵۵ | ۹۲ |
| ۷ |  |  |  | ۲۵۸-۲۶۰ | ۸۸ |

۲-۲۲- مکانیسم واکنش

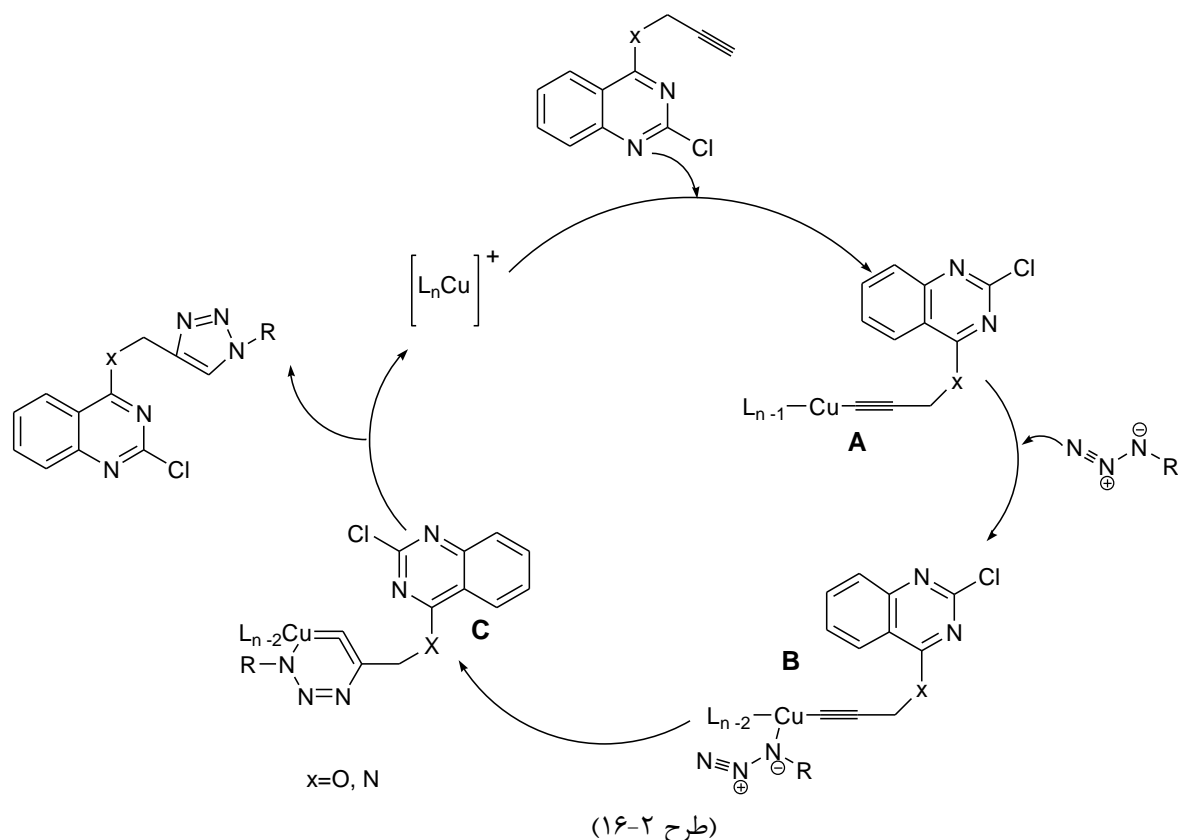
برای واکنش سنتز ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول متصل به کینازولین مکانیسم چند مرحله‌ای زیر

پیشنهاد می‌گردد که در طرح ۲-۱۶ نشان داده شده است.

در مرحله اول در واکنش با مس (I) که به صورت درجا از کاهش مس (II) به وسیله‌ی سدیم اسکورات

ایجاد می‌شود، واسطه استیلید مس (A) تشکیل می‌شود. این ترکیب با آزید وارد واکنش شده و از طریق

کمپلکس آزید-مس استیلید (B) حدواسط حلقوی ۶ عضوی (C) که دارای مس (III) می‌باشد را ایجاد می‌کند که بعد از پروتونه شدن و خروج مس، تری‌آزول تشکیل می‌گردد.



۲-۲۳- شواهد طیفی کینازولین‌های پروپارژیله شده

۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل‌اکسی)کینازولین (۳۳۵)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۷) که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک مربوط به هیدروژن استیلنی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۳/۷ ppm و پیک مربوط به گروه متیلن در ۵/۳-۵/۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۷/۵-۸/۳ ppm مشاهده می‌شود.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۶۸) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوند C-H استیلنی را در 3200 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به C-H را در 2900 cm^{-1} نشان می‌دهد. جذب کششی پیوند C-C سه‌گانه را در 2100 cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به C=C را در 1420 cm^{-1} و 1610 cm^{-1} و جذب کششی C-O در 1100 cm^{-1} مشاهده می‌شود.

۲-کلرو-N-(پروپ-۲-ینیل)کینازولین-۴-آمین (۳۳۶)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۹) که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک مربوط به هیدروژن استیلنی که با پیک مربوط به آب هم‌پوشانی کرده است را در $3/5\text{ ppm}$ و پیک مربوط به گروه متیلن در $4/2-4/5\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌ی کینازولین در دو دسته، یکی به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک سه پروتون در $7/4-8/0\text{ ppm}$ و دیگری در $8/1-8/4\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون مربوط به هیدروژن گروه آمینی در $9/2-8/9\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

۲-۲۴- شواهد طیفی مشتقات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل‌شده به

کینازولین

۲-کلرو-۴-((۱-فنیل-*H*)-۱-*H*)-۲،۱،۳-تری‌آزول-۴-ایل(متوکسی)کینازولین (۳۳۸a)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در $5/89\text{ ppm}$ و پروتون‌های حلقه فنیل (متصل به تری‌آزول) به صورت چندتایی و با سطح زیر پیک ۵ پروتون در $7/49-7/61\text{ ppm}$ دیده می‌شود.

پروتون‌های حلقه‌ی کینازولین در سه دسته یکی در $7/78-7/74\text{ ppm}$ به صورت چندتایی با سطح

زیر پیک یک پروتون، دیگری در $7/87-7/89$ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و آخری به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن $8/4$ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون در $8/19$ ppm مشاهده می‌شود. پروتون حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در $8/30$ ppm ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در $61/50$ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $111/84$ ، $120/66$ ، $123/94$ ، $124/37$ ، $127/07$ ، $128/58$ ، $129/38$ ، $130/42$ ، $135/98$ ، $143/01$ ، $152/10$ ، $155/20$ و $167/72$ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲- کلرو-۴-((۱-۳-نیتروفنیل)-H1-۲،۱-۳-تری‌آزول-۴-ایل)متوکسی)کینازولین

(۳۳۸b)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در $5/88$ ppm، پروتون موقعیت ۶ حلقه کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در $7/52-7/47$ ppm، پروتون موقعیت ۵ حلقه استخلاف فنیل به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در $7/73-7/67$ ppm مشاهده می‌شود. پروتون‌های موقعیت ۷ و ۸ حلقه کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون در $7/79-7/80$ ppm، پروتون‌های موقعیت ۴ و ۶ استخلاف فنیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دوتایی و ثابت جفت شدن $8/0$ Hz در $8/09$ ppm ظاهر شده است. پروتون موقعیت ۵ حلقه کینازولین به صورت دوتایی و سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت شدن $8/1$ Hz در $8/25$ ppm، پروتون موقعیت ۲ استخلاف فنیل به صورت یکتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در $8/32$ ppm و پروتون حلقه تری‌آزول به

صورت یکتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۸/۵۷ دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در ppm ۶۱/۳۹ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۱۴/۸۰، ۱۱۵/۴۵، ۱۲۳/۷۹، ۱۲۴/۳۱، ۱۲۶/۷۸، ۱۲۷/۰۷، ۱۲۸/۵۷، ۱۳۲/۰۵، ۱۳۵/۹۷، ۱۴۳/۴۹، ۱۴۸/۹۹، ۱۵۲/۱۰، ۱۵۵/۱۸ و ppm ۱۶۷/۶۶ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-کلرو-۴-((۱-۴-نیتروفنیل)-(H)-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-یل)متوکسی)کینازولین

(۳۳۸c)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ppm ۵/۹۰، پروتون موقعیت ۶ حلقه کینازولین با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی در ppm ۷/۶۲-۷/۵۶ و پروتون‌های موقعیت ۷ و ۸ حلقه کینازولین با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ppm ۷/۸۴-۷/۸۹ مشاهده می‌شود. پروتون موقعیت ۲ استخلاف فنیل به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت‌شدن ۱۴/۷ در ppm ۸/۰۲، پروتون موقعیت ۵ حلقه کینازولین به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن ۸/۱ Hz در ppm ۸/۱۸ دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۳ استخلاف فنیل به صورت دوتایی و سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت‌شدن ۹/۰ Hz در ppm ۸/۴۳ و پروتون حلقه‌ی تری‌آزول با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۸/۴۷ ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۵) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در ppm ۶۰/۴۷ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۱۴/۷۵، ۱۲۰/۶۸، ۱۲۳/۱۶، ۱۲۵/۶۱، ۱۲۷/۰۰، ۱۲۷/۶۲، ۱۳۵/۰۴، ۱۴۰/۹۳، ۱۴۳/۶۱،

۱۴۷/۳۸، ۱۵۲/۲۹، ۱۵۵/۲۷ و ۱۶۷/۳۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲- کلرو-۴-(۱)-(۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-

(ایل متوکسی) کینازولین (۳۳۸d)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۶) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۵/۹۱ ppm، پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۶۳-۷/۵۷ ppm و پروتون‌های موقعیت ۷ و ۸ به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون در ۷/۹۰-۷/۸۹ ppm مشاهده می‌شود. پروتون موقعیت ۶ استخلاف فنیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی و ثابت جفت‌شدن Hz ۸/۷ در ۷/۹۸ ppm و پروتون موقعیت ۵ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن Hz ۸/۲۰ دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۵ استخلاف فنیل به صورت دوتایی دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت‌های جفت‌شدن Hz ۱۱/۱ و Hz ۲/۴ در ppm ۸/۳۵، پروتون موقعیت ۳ استخلاف فنیل و پروتون تری‌آزول که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ppm ۸/۵۳-۸/۵۲ ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در ppm ۶۰/۴۶ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۲۸/۸۰، ۱۲۸/۲۰، ۱۲۷/۶۰، ۱۲۷/۰۳، ۱۲۶/۹۵، ۱۲۶/۵۰، ۱۲۳/۹۳، ۱۲۳/۱۹، ۱۱۴/۷۹، ۱۳۹/۲۳، ۱۴۲/۵۲، ۱۴۸/۰۶، ۱۵۲/۳۲ و ۱۵۵/۳۱ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲- کلرو-۴-(۱)-(۳-کلرو-۳-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-

ایل(متوکسی)کینازولین (۳۳۸e)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۵/۷۹ ppm، پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۴۵-۷/۵۱ ppm، پروتون موقعیت ۵ استخلاف فنیل به صورت دوتایی و سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت‌شدن ۸/۷ Hz در ۷/۶۷ ppm و پروتون‌های موقعیت ۷ و ۸ حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک دو پروتون در ۷/۷۵-۷/۷۸ ppm دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۶ استخلاف فنیل به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت‌های جفت‌شدن ۱۱/۴ Hz و ۲/۴ Hz در ۷/۹۱ ppm، پروتون موقعیت ۵ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن ۸/۱ Hz در ۸ ppm مشاهده می‌شود. پروتون موقعیت ۲ استخلاف فنیل به صورت دوتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن ۲/۴ Hz در ۸/۲۸ ppm و پروتون حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ۸/۳۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در ۶۱/۳۴ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۱۴/۷۷، ۱۱۷/۶۹، ۱۲۴/۲۷، ۱۲۵/۱۶، ۱۲۵/۲۹، ۱۲۷/۰۸، ۱۲۸/۵۷، ۱۳۳/۶۴، ۱۳۵/۹۸، ۱۳۶/۱۳، ۱۴۲/۱۷، ۱۴۳/۵۹، ۱۴۸/۵۱، ۱۵۲/۰۹، ۱۵۵/۱۷ و ۱۶۷/۶۲ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف IR این ترکیب (طیف شماره ۸۰) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوند C-H تری‌آزول را در 3100 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=C را در 1400 cm^{-1} و 1610 cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به گروه NO_2 را در 1335 cm^{-1} و 1525 cm^{-1} و جذب کششی C-O در 1100 cm^{-1}

نشان می‌دهد.

۲- کلرو-N-(۱-(۴-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)کینازولین-۴-آمین

(۳۳۹a)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۸۱) که در حلال DMSO گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون وثابت جفت‌شدن $5/40 \text{ Hz}$ در $4/87 \text{ ppm}$ ، پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در $7/35-7/40 \text{ ppm}$ و پروتون‌های موقعیت ۷ و ۸ حلقه‌ی کینازولین با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در $7/55-7/67 \text{ ppm}$ دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۲ استخلاف فنیل به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت‌شدن $9/0 \text{ Hz}$ در $8/02 \text{ ppm}$ ، پروتون موقعیت ۵ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن $8/1 \text{ Hz}$ در $8/14 \text{ ppm}$ و پروتون موقعیت ۳ استخلاف فنیل به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن $8/3 \text{ Hz}$ در $8/32 \text{ ppm}$ مشاهده می‌شود. پروتون حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در $8/52 \text{ ppm}$ و پروتون NH با سطح زیر پیک یک پروتون در $9/02 \text{ ppm}$ ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۸۲) که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در $36/65 \text{ ppm}$ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $114/12$ ، $120/96$ ، $122/35$ ، $123/72$ ، $126/03$ ، $126/71$ ، $127/16$ ، $134/26$ ، $141/31$ ، $146/54$ ، $147/10$ ، $150/84$ ، $157/24$ و $161/54 \text{ ppm}$ قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲- کلرو-N-(۱-(۳-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)کینازولین-

۴-آمین (۳۳۹b)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۸۳) که در حلال DMSO گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۹۸ ppm، پروتون موقعیت ۶ حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۵۸-۷/۶۰ ppm، پروتون موقعیت ۵ استخلاف فنیل به صورت دوتایی و سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت‌شدن ۷/۵ Hz در ۷/۶۷ ppm دیده می‌شود. پروتون موقعیت ۷ حلقه‌ی کینازولین به صورت چندتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۸۱-۷/۸۴ ppm، پروتون موقعیت ۸ حلقه‌ی کینازولین به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت‌شدن ۸/۴ Hz در ۸/۱ ppm و پروتون‌های موقعیت ۷ حلقه‌ی کینازولین و پروتون موقعیت ۶ استخلاف فنیل که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند به صورت چندتایی در ۸/۲۸-۸/۳۳ ppm مشاهده می‌شود. پروتون موقعیت ۲ استخلاف فنیل به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۶۸ ppm، پروتون حلقه‌ی تری‌آزول در ۸/۸۹ ppm سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی و پروتون NH با سطح زیر پیک یک پروتون در ۹/۳۸ ppm ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۸۴) که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن آلیفاتیک در ۳۶/۶۴ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۱۴/۸۰، ۱۱۵/۴۵، ۱۲۳/۷۹، ۱۲۴/۳۱، ۱۲۶/۷۸، ۱۲۷/۰۷، ۱۲۸/۵۷، ۱۳۲/۰۵، ۱۳۵/۹۷، ۱۳۷/۵۵، ۱۴۳/۴۹، ۱۴۸/۹۹، ۱۵۲/۱۰، ۱۵۵/۱۸ و ۱۶۷/۶۶ ppm قابل مشاهده است. مجموعاً ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-۲۵- بررسی خاصیت ضد باکتری ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل شده

به کینازولین

با توجه به خواص دارویی گزارش شده برای تری آزول‌ها، خاصیت ضد باکتری ترکیبات سنتز شده مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس، خاصیت ضد باکتریایی ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول متصل به کینازولین، علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد مطالعه قرار گرفت. باکتری‌های میکروکوکوس لوتئوس، سودوموناس آئروژینوزا و باسیلوس سابتیلیس به عنوان باکتری‌های نمونه در نظر گرفته شدند. DMSO به عنوان کنترل گر منفی و پنی‌سیلین به عنوان کنترل گر مثبت استفاده گردید. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۱۵ گزارش شده اند.

همان‌طور که مشاهده می‌شود، هیچ‌یک از ترکیبات علیه باکتری سودوموناس آئروژینوزا فعال نمی‌باشند. ترکیب ۳۳۸d بیش‌ترین فعالیت را علیه باکتری باسیلوس سابتیلیس و ترکیب ۳۳۸a بیش‌ترین فعالیت را علیه میکروکوکوس لوتئوس دارا هستند. ترکیب ۳۳۸c فقط علیه باکتری میکروکوکوس لوتئوس خاصیت ضد باکتریایی دارد.

جدول ۲-۱۵: فعالیت ضد باکتریایی ۱،۲،۳-تری آزول‌های متصل به کینازولین (۱۰۰۰ میکروگرم/لیتر) به عنوان هاله

عدم رشد در مقیاس نانومتر

| ترکیب | ب. سابتیلیس | م. لوتئوس | س. آئروژینوژا |
|--------------|-------------|-----------|---------------|
| ۳۳۸a | ۸ | ۸ | ۸ |
| ۳۳۸b | ۷ | ۱۰ | ۸ |
| ۳۳۸c | ۸ | ۸ | ۷ |
| ۳۳۸d | ۷ | ۸ | - |
| ۳۳۸e | ۸ | ۹ | - |
| ۳۳۵a | ۸ | ۱۰ | - |
| ۳۳۵b | ۷ | ۹ | - |
| DMSO | - | - | - |
| Penicillin G | ۲۵ | ۵۵ | - |

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای ^1H NMR با میدان ۳۰۰ MHz و ^{13}C NMR با قدرت ۷۵ MHz در بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده بوعلی مشهد و رزونانس مغناطیس هسته‌ای ^1H NMR با میدان ۴۰۰ MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه کاشان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته‌ای به صورت یک تایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

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

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

داده‌های مربوط به طیف گرمی توسط دستگاه 5975C spectrometer manufactured by Agilent Technologies company دانشگاه تهران انجام شده است.

داده‌های مربوط به خواص ضد باکتری و ضد اکسیدانت در آزمایشگاه آنالیز آب و بیوتکنولوژی شرکت کاوشگران طبیعت پاک رشت انجام شده است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس، فلوکا و مرک خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته و حلال‌ها از شرکت‌های داخلی تهیه شده است. پیشرفت واکنش‌ها توسط

کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل کنترل شد و ترکیبات توسط تابش‌دهی با نور ماوراء بنفش (UV) و یا بوسیله نشر با بخارات ید مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده توسط کروماتوگرافی ستون خالص سازی شدند.

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

۳-۳-۱- سنتز ۲-کلرو-۳-آمینو کینوکسالیین

مخلوطی از ۳،۲-دی‌کلرو کینوکسالیین (۱ mmol، ۰/۲ g) و آمین نوع دوم (۲ mmol) در استونیتریل (۵ mL) به مدت ۵ ساعت رفلکس گردید. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC^۱) دنبال شد و پس از اتمام واکنش حلال حذف گردید. رسوب حاصل توسط آب (۳×۵ mL) شست و شو شد و بدون نیاز به خالص‌سازی بیش‌تر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت [۱۲۰].

۳-۳-۲- سنتز ۲-کلرو-۳-آلکوکسی کینوکسالیین

مخلوطی از سدیم (۱ mmol، ۰/۲۳ g) و الکل (۳ mL) به مدت پانزده دقیقه در دمای اتاق به هم‌زده شد. سپس ۳،۲-دی‌کلرو کینوکسالیین (۱ mmol، ۰/۱۹ g) به آن افزوده شد. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد و پس از اتمام واکنش و حذف حلال رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شست و شو گردید و بدون نیاز به خالص‌سازی بیش‌تر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت [۱۲۱].

۳-۳-۳- سنتز ۴،۱-دو استخلافی پیرولو [a-۲,۱] کینوکسالیین

مخلوطی از ۲-کلرو-۳-استخلافی کینوکسالیین (۱ mmol)، آمین نوع دوم (۳ mmol)،

¹ Thin Layer Chromatography

پتاسیم کربنات (۳ mmol، ۰/۴۱۴ g) در حلال آب (۵ mL) و دمای اتاق زیر جو آرگون به هم زده شد. سپس پروپارژیل الکل (۱/۲ mmol، ۰/۰۶۷ g) به آن افزوده شد و مخلوط واکنش در دمای ۸۰ °C به مدت ۱۸ ساعت حرارت داده شد. بعد از اتمام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شسته شد و خشک گردید. محصول خالص توسط کروماتوگرافی ستون (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده کلروفرم/متانول (۱:۹۹) به دست آمد.

(۳۲۵a): ۴،۱-دی (مورفولین-۴-یل) پیرولو [۱،۲-ا] کینوکسالین

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۳-۱۳۵ °C بهره‌ی واکنش: ۸۷٪

Yellow solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.92-3.05 (m, 4H), 3.67-4.03 (m, 12H), 6.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 49.24, 52.85, 66.80, 66.80, 67.02, 101.10, 105.53, 115.96, 116.92, 123.62, 124.84, 127.36, 127.63, 136.90, 153.54; IR (KBr): 2950, 2840, 1610, 1500, 1120 cm⁻¹.

(۳۲۵b): ۱- (مورفولین-۴-یل) -۴- (پای پیریدین-۱-یل) پیرولو [۲،۱-ا] کینوکسالین

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۶-۱۱۷ °C بهره‌ی واکنش: ۶۵٪

Yellow solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.63-2.05 (m, 6H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.61-3.79 (m, 4H), 3.90-4.01 (m, 4H), 6.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.64-7.73 (m, 1H), 9.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.13, 26.17, 49.83, 52.88, 66.82, 100.87, 105.66, 115.90, 117.34, 122.97, 124.72, 126.98, 127.44, 137.27, 142.78, 154.11; IR (KBr): 2940, 2850, 1600, 1510, 1100 cm⁻¹.

(۳۲۵c): ۴،۱-دی (پای پیریدین-۱-یل) پیرولو [۲،۱-ا] کینوکسالین

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۹-۱۲۰°C

بهره‌ی واکنش: ۷۱٪

Light brown solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.95-2.10 (m, 12H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 4H), 6.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 9.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.07, 25.17, 25.78, 26.22, 49.90, 53.84, 100.41, 105.74, 116.21, 116.87, 122.87, 124.49, 126.69, 127.72, 137.09, 144.58, 154.17; IR (KBr): 2930, 2850, 1615, 1510, 1490 cm^{-1} .

(۳۲۵d): ۴-(مورفولین-۴-ایل)-۱-(پای پیریدین-۱-ایل) پیرولولو [۱-۲،a] کینوکسالیین

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۳-۱۳۵°C

بهره‌ی واکنش: ۶۸٪

Brown solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.82-1.95 (m, 6H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.71-3.72 (m, 2H), 3.91-3.92 (m, 2H), 6.33 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 9.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.04, 25.75, 49.28, 53.80, 67.06, 100.59, 105.47, 116.26, 116.46, 123.47, 124.59, 127.07, 127.90, 136.82, 144.71, 153.64; IR (KBr): 2950, 2850, 1615, 1520, 1105 cm^{-1} .

(۳۲۵e): ۱-(پای پیریدین-۱-ایل)-۴-(پیرولیدین-۱-ایل) پیرولولو [۱-۲،a] کینوکسالیین

نقطه‌ی ذوب: ۱۲۱-۱۲۲°C

بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

Yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.90-1.94 (m, 10H), 2.84 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 4H), 6.23 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.90-8.94 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 25.59, 40.61, 45.81, 49.15, 52.65, 100.52, 106.87, 115.93, 116.88, 121.06, 124.89, 125.50, 126.36, 138.13, 143.05, 150.05.

(۳۲۵f): متوکسی-۱-(مورفولین-۴-ایل) پیرولولو [۱-۲،a] کینوکسالیین

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۶-۱۱۸°C

بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

Light brown solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.85-2.92 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.60-3.81 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 8.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 52.84, 55.24, 66.60, 101.31, 105.68, 115.76, 116.95, 123.53, 124.95, 127.33, 127.65, 136.85, 143.05, 153.50.

(۳۲۵g): ۴-اتوکسی-۱-(مورفولین-۴-ایل) پیرولو[۱,۲-*a*]کینوکسالیین

نقطه‌ی ذوب: ۱۲۳-۱۲۵°C

بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

Dark yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17-1.26 (m, 3H), 2.87-2.88 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.55-3.91 (m, 7H), 6.28 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.44-7.64 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.80, 52.80, 66.41, 66.95, 101.14, 105.80, 115.93, 116.98, 123.61, 124.82, 127.20, 127.53, 136.60, 143.12, 153.14; IR (KBr): 2950, 2850, 1610, 1500, 1115 cm^{-1} .

(۳۲۵h): ۴-(مورفولین-۴-ایل)-۱-(پیرولیدین-۱-ایل) پیرولو[۱,۲-*a*]کینوکسالیین

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۹-۱۲۱°C

بهره‌ی واکنش: ۷۸٪

Yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.89-1.94 (m, 4H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 8H), 6.23 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 25.62, 49.10, 52.68, 66.81, 100.47, 106.66, 115.94, 116.98, 121.01, 124.88, 125.66, 126.41, 138.34, 142.99, 150.14; IR (KBr): 2940, 2850, 1615, 1520, 1110 cm^{-1} .

۳-۴- تهیه پیرولو [a-۲,۱]کینولین ها

۳-۴-۱- سنتز ۲-کلروکینولین-۳-کربآلدهید

به محلولی از استانیلید (۵ mmol، ۰/۶۸ g) در DMF خشک (۱۵ mmol، ۱/۰۹ g) در دمای °C در ۰-۵ فسفریل کلراید (۶۰ mmol، ۹/۲۰ g) قطره قطره و به آهستگی اضافه گردید و سپس مخلوط واکنش در دمای °C ۸۰-۹۰ به مدت ۱۶ ساعت همزده شد. پس از اتمام واکنش، مخلوط واکنش بر روی یخ ریخته شد و با شدت همزده شد. رسوب حاصل صاف و توسط آب سرد شست و شو داده شده و پس از خشک شدن در حلال استونیتریل نوبلور گردید. نقطه دوب ترکیب °C ۱۴۸-۱۵۰ می باشد [۱۲۲].

۳-۴-۲- سنتز آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات

مخلوطی از ۲-کلروکینولین-۳-کربآلدهید (۵ mmol، ۰/۰۹۶ g)، پتاسیم کربنات (۳ mmol، ۳ g) و ید (۲ mmol، ۰/۵۱ g) در الکل (۳ mL) در دمای اتاق همزده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از اتمام واکنش، ابتدا حلال حذف گردید و سپس رسوب حاصل با محلول اشباع سدیم سولفیت شست و شو داده و صاف گردیده و پس از خشک شدن بدون نیاز به خالص سازی بیشتر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت [۱۲۳].

۳-۴-۳- سنتز مشتقات آلکیل ۱-آمینو پیرولو [a-۲,۱]کینولین-۴-

کربوکسیلات

مخلوطی از آلکیل ۲-کلروکینولین-۳-کربوکسیلات (۱ mmol)، Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (۰/۰۵ mmol، ۰/۰۳۶ g) و تری اتیل آمین (۳ mmol، ۰/۳ g) در حلال استونیتریل (۵ mL) در دمای اتاق و زیر جو

آرگون همزده شد. سپس پروپارژیل الکل (1/25 mmol، 0/07 g) به آن اضافه گردید و مخلوط واکنش در دمای 80 °C به مدت 3 ساعت همزده شد. سپس آمین نوع دوم (3 mmol) به آن اضافه گردید و واکنش به مدت 12 ساعت دیگر در همین دما همزده شد. پس از اتمام واکنش ابتدا حلال حذف گردید و رسوب حاصل با آب شست و شو داده شد (3x5 mL). محصول خالص توسط کروماتوگرافی ستون (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شوینده کلروفرم حاصل گردید.

(330a): متیل 2-کلروکینولین-3-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: 96°C بهره‌ی واکنش: 90%

Yellow solid; ¹H NMR (80 MHz, DMSO): δ 3.9 (s, 3H), 7.1-7.9 (m, 4H), 8.8 (s, 1H).

(330b): اتیل 2-کلروکینولین-3-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: 106°C بهره‌ی واکنش: 80%

Dark yellow solid; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.32-7.70 (m, 4H, 4Ar-H), 8.91 (s, 1H, 4-H).

(330c): پروپیل 2-کلروکینولین-3-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: 112°C بهره‌ی واکنش: 80%

Brown solid; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.21-7.68 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).

(331a): متیل 1-مورفولینوپیرولو[2,1-a]کینولین-4-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: 91-92°C بهره‌ی واکنش: 77%

Light orange solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.96-3.05 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 7H), 6.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.2 Hz), 7.32-7.37 (m, 1H),

7.54-7.60 (m, 1H), 7.71-7.72 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.47 (d, 8.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 51.06, 52.01, 65.85, 101.39, 102.34, 115.99, 119.85, 122.52, 122.55, 123.44, 123.75, 128.68, 128.02, 135.32, 140.95, 164.93; IR (KBr): 2928, 1720, 1600 cm^{-1} .

(331b): متیل ۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو [a-2,1] کینولین-۴-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: $77-80^\circ\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

Light orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.69-1.95 (m, 6H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 23.07, 24.81, 51.00, 52.90, 100.82, 102.15, 116.36, 119.86, 122.29, 125.61, 123.05, 123.30, 127.81, 128.39, 135.57, 142.71, 165.11; IR (KBr): 2920, 1721 cm^{-1} .

(331c): متیل ۱- (پیرولیدین-۱-ایل) پیرولو [a-2,1] کینولین-۴-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: $85-87^\circ\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

Yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.28-1.45 (m, 4H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.50, 51.00, 52.08, 100.57, 102.17, 116.34, 119.80, 122.26, 122.69, 123.36, 127.71, 128.32, 129.86, 135.57, 140.23, 166.74.

(331d): اتیل ۱- مورفولینوپیرولو [a-1,2] کینولین-۴-کربوکسیلات

نقطه‌ی ذوب: $89-90^\circ\text{C}$ بهره‌ی واکنش: ۸۱٪

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 4H), 4.77 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.48 (d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.39, 53.06, 61.09, 68.15, 102.38, 103.38, 117.03, 121.22, 123.55, 124.37, 128.82, 128.99, 129.70, 130.90,

136.33, 141.97, 167.77; IR (KBr): 2940, 1733 cm^{-1} .

(۳۳۱e): اتیل-۱-(پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو[۱،۲- α]کینولین-۴-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش: ۷۸٪

نقطه‌ی ذوب: ۷۹-۸۱ $^{\circ}\text{C}$

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.65-1.80 (m, 6H), 2.51-2.60 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.15, 25.85, 29.68, 53.94, 61.02, 101.80, 103.17, 117.39, 121.22, 123.31, 167.79, 124.43, 128.77, 129.41, 130.90, 136.58, 143.73, 167.79.

(۳۳۱f): پروپیل-۱-مورفولینوپیرولو[۱،۲- α]کینولین-۴-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۹۲-۹۴ $^{\circ}\text{C}$

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.11(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 4H), 4.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 4.2$ Hz), 7.23 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 9.64, 21.12, 52.02, 65.70, 65.86, 101.35, 102.33, 115.99, 120.23, 122.50, 122.62, 123.33, 123.88, 128.67, 129.85, 135.30, 140.93, 164.63.

(۳۳۱g): پروپیل-۱-(پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو[۱،۲- α]کینولین-۴-کربوکسیلات

بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۸۹-۹۱ $^{\circ}\text{C}$

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.47-1.94 (m, 8H), 2.62-2.71 (m, 2H), 3.31-3.46 (m, 2H), 4.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 10.69, 22.17, 25.68, 29.72, 53.49, 66.67, 68.17, 101.82, 103.19, 117.39, 121.27, 123.31, 123.61, 123.99, 124.45, 128.61, 129.41, 136.58, 143.72, 165.85; IR (KBr): 2925, 1720 cm^{-1} .

۳-۵- تهیه ۴-استخلافی-۲-کلروکینازولین

۳-۵-۱- سنتز ۴-آلکوکسی-۲-کلروکینازولین

مخلوطی از سدیم (۱ mmol، ۰/۲۳ g) و الکل (۳ mL) به مدت پانزده دقیقه در دمای اتاق هم زده شد. سپس ۲،۴-دی کلروکینازولین (۱ mmol، ۰/۱۹۹ g) به آن افزوده شد. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از اتمام واکنش و حذف حلال رسوب حاصل با آب شست و شو (۳×۵ mL) و بدون نیاز به خالص سازی بیش تر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت [۹۰].

۳-۵-۲- سنتز ۴-آمینو-۲-کلروکینازولین

مخلوطی از ۲،۴-دی کلروکینازولین (۱ mmol، ۰/۲ g) و آمین نوع دوم (۲ mmol) در استونیتریل (۳×۵ mL) به مدت پنج ساعت رفلکس گردید. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد و پس از اتمام واکنش، حلال حذف گردید. رسوب حاصل توسط آب شست و شو شد و بدون نیاز به خالص سازی بیش تر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت [۱۲۴].

۳-۵-۳- سنتز مشتقات ۵،۱-دو استخلافی پیرولولو[۱-۲،a-کینازولین

۲-کلروکینازولین های استخلاف شده (۱ mmol)، آمین نوع دوم (۳ mmol)، $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (۳ mmol)، CuI (۰/۱ mmol، ۰/۰۳۶ g)، Et_3N (۴ mmol، ۰/۴ g) در حلال استونیتریل در دمای اتاق زیر جو آرگون به مدت ۱۵ دقیقه هم زده شد. سپس پروپارژیل الکل (۱/۲ mmol، ۰/۰۶۷ g) به آن افزوده شد. مخلوط واکنش در دمای 80°C مدت ۱۵ ساعت رفلکس گردید. بعد از اتمام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل با آب شسته و خشک گردید. محصول خالص توسط کروماتوگرافی ستون (سیلیکاژل) با استفاده از حلال شویش کلروفرم/متانول (۱:۹۹) به دست آمد.

(۳۳۴a): ۵-متوکسی-۱- (مورفولین-۴-ایل) پیرولو [a-۲,۱] کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۷۹٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۷-۱۴۵ °C

Dark Yellow solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.59 (m, 2H, NCH₂), 3.25-3.39 (m, 2H, NCH₂), 3.84-4.05 (m, 7H, 2OCH₂, OCH₃), 6.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.64 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.15-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.65-7.73 (m, 1H, Ar-H), 8.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 9-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.45, 66.35, 67.27, 100.21, 104.34, 115.27, 122.63, 125.60, 125.88, 127.81, 134.87, 152.54, 163.65, 175.36.

(۳۳۴b): ۵-متوکسی-۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو [a-۲,۱] کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۷۲٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۱-۱۳۹ °C

Orange solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.91 (m, 6H, 3CH₂), 2.51-2.58 (m, 2H, NCH₂), 3.21-3.43 (m, 2H, NCH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 6.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.63 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.04-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.64 (m, 1H, Ar-H), 8.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 9-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.71, 25.15, 52.77, 67.12, 99.39, 104.53, 115.14, 121.86, 125.10, 125.48, 127.41, 135.40, 152.54, 163.75, 175.32; IR (KBr): 2944, 2830, 1620, 1505, 1125 cm⁻¹.

(۳۳۴c): ۵-اتوکسی-۱- (پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو [a-۲,۱] کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۱-۱۳۹ °C

Orange solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.60-1.80 (m, 6H, 3CH₂), 2.47-2.54 (m, 2H, NCH₂), 3.18-3.22 (m, 2H, NCH₂), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 6.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.10-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.21-7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.53-7.61 (m, 1H, Ar-H), 8.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 9-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.43, 24.87, 25.94, 53.85, 62.36, 100.39, 105.63, 116.21, 122.86, 126.11, 126.76, 127.75, 136.50, 154.22, 162.51, 176.62; IR (KBr): 2950, 2850, 1615, 1510, 1120 cm⁻¹.

(۳۳۴d): ۱-(مورفولین-۴-ایل)-۵-پروپوکسی پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۲۷-۱۲۹ °C

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.58-1.77 (m, 2H, CH_2), 2.44-2.58 (m, 2H, NCH_2), 3.29-3.32 (m, 2H, NCH_2), 3.74-3.92 (m, 4H, 2OCH_2), 4.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 6.18 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole); 7.23-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.65 (m, 1H, Ar-H), 8.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 9-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 10.90, 14.76, 52.03, 66.19, 68.26, 100.36, 104.22, 117.89, 121.00, 126.12, 126.42, 128.90, 136.76, 154.19, 163.37, 175.42.

(۳۳۴e): ۱-(پای پیریدین-۱-ایل)-۵-پروپوکسی پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۶۹٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۲۵-۱۲۶ °C

Brown solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.18-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.71 (m, 6H, 3CH_2), 2.51-2.59 (m, 2H, NCH_2), 3.22-3.25 (m, 2H, NCH_2), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 6.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.63 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.15-7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.43-7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.55-7.63 (m, 1H, Ar-H), 8.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 9-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 10.98, 14.08, 23.76, 25.77, 53.83, 68.16, 100.40, 104.38, 116.19, 122.87, 126.61, 127.68, 128.81, 135.46, 154.11, 165.78, 175.28.

(۳۳۴f): ۵-بوتوکسی-۱-(پای پیریدین-۱-ایل) پیرولو[۱،۲-ا]کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۷۲٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۷-۱۱۹ °C

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.17-1.47 (m, 4H, 2CH_2), 1.65-1.79 (m, 6H, 3CH_2), 2.51-2.58 (m, 2H, NCH_2), 3.21-3.25 (m, 2H, NCH_2), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 6.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.12-7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.44-7.56 (m, 2H, Ar-H), 8.93 (d,

$J = 7.8$ Hz, 1H, 9-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 10.96, 13.94, 19.34, 24.06, 26.20, 57.34, 68.04, 100.38, 105.69, 116.20, 122.85, 126.66, 127.71, 128.82, 135.05, 154.18, 168.20, 175.18; IR (KBr): 2950, 2850, 1615, 1525, 1110 cm^{-1} .

(334g): ۵-بوتوکسی-۱-(مورفولین-۴-ایل)پیرولو[۲,۱- a]کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۶۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۲۱-۱۲۳ °C

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.15-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.72 (m, 2H, CH_2), 2.51-2.56 (m, 2H, NCH_2), 3.22-3.57 (m, 2H, NCH_2), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 6.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.17-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.43-7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.55-7.64 (m, 1H, Ar-H), 8.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 9-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 10.98, 14.08, 19.38, 57.56, 66.75, 68.17, 101.84, 104.14, 116.31, 121.44, 126.43, 126.72, 128.82, 136.36, 155.01, 167.80, 175.83.

(334h): ۵,۱-دی(مورفولین-۴-ایل)پیرولو[۲,۱- a]کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۹-۱۵۱ °C

Yellow solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.45-2.60 (m, 2H, NCH_2), 3.16-3.18 (m, 2H, NCH_2), 3.33-3.56 (m, 4H, 2NCH_2), 3.68-4.10 (m, 8H, 4OCH_2), 6.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.25-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.48-7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.67 (m, 1H, Ar-H), 8.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 9-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 52.12, 54.38, 66.25, 64.37, 100.26, 105.31, 115.23, 122.51, 125.37, 126.11, 127.48, 136.05, 152.89, 162.28, 171.23; IR (KBr): 2950, 2850, 1610, 1520, 1115 cm^{-1} .

(334i): ۵-متوکسی-۱-(پای پیریدین-۱-ایل)پیرولو[۲,۱- a]کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۵-۱۴۷ °C

Yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.61-1.85 (m, 6H, 3CH_2), 2.34-2.49 (m,

2H, NCH₂), 3.10-3.21 (m, 2H, NCH₂), 3.61-3.72 (m, 4H, 2NCH₂), 3.96-4.09 (m, 4H, 2OCH₂), 6.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH of pyrrole), 6.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH of pyrrole), 7.19-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.64-7.69 (m, 1H, Ar-H), 8.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 9-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.84, 25.94, 51.20, 53.37, 66.42, 100.39, 104.83, 115.42, 122.74, 125.53, 126.12, 135.84, 153.07, 161.27, 171.13; IR (KBr): 2950, 2850, 1600, 1510, 1100 cm⁻¹.

۳-۶- سنتز کینازولین‌های پروپارژیل شده

۳-۶-۱- سنتز ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل‌اکسی)کینازولین

مخلوطی از پتاسیم کربنات (۳ mmol، ۰/۴۱ g) و پروپارژیل الکل (۱/۲ mmol، ۰/۰۷ g) در حلال آب و دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه به هم‌زده شد، سپس ۴،۲-دی‌کلروکینازولین (۱ mmol، ۰/۱۹ g) به آن افزوده شد. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد و پس از اتمام واکنش و حذف حلال رسوب حاصل با آب (۳×۵ mL) شست و شو گردید و بدون نیاز به خالص‌سازی بیش‌تر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت.

۳-۶-۲- سنتز ۲-کلرو-N-(پروپ-۲-اینیل)کینازولین-۴-آمین

مخلوطی از ۴،۲-دی‌کلروکینازولین (۱ mmol، ۰/۱۹ g) و تری اتیل آمین (۲ mmol، ۰/۲۰ g) به مدت ۱۵ دقیقه در حلال THF و دمای اتاق هم‌زده شد. سپس پروپارژیل آمین (۱/۲ mmol، ۰/۰۷ g) قطره قطره به آن افزوده شد. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از اتمام واکنش حلال حذف گردید. رسوب حاصل توسط آب شست و شوشد و بدون نیاز به خالص‌سازی بیش‌تر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت.

۳-۷- سنتز مشتقات ۲-کلرو-۴-(۱-استخلافی)-۱-H-۲،۱-۳-

تری آزول (۴-ایل)متوکسی)کینازولین

مخلوطی از ۲-کلرو-۴-(پروپ-۲-اینیل‌اکسی)کینازولین (۱ mmol، ۰/۲۲ g)، آرینیل آزید (۱ mmol، ۰/۰۴ g) و سدیم اسکوربات (۰/۲ mmol، ۰/۰۲ g) در حلال آب/اتانول با $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (۰/۱ mmol، ۰/۰۲ g) و سدیم اسکوربات (۰/۲ mmol، ۰/۰۴ g) در حلال آب/اتانول با

نسبت (۱:۱) در دمای °C ۴۰ همزده شد. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال و پس از اتمام واکنش رسوب حاصل صاف و توسط آب (۳×۵ mL) و سپس اتانول (۳×۵ mL) شست و شو شد.

۳-۸- سنتز مشتقات ۲-کلرو-N-((۱-استخلافی-H۱-۳،۲،۱-

تری آزول-۴-ایل)متیل)کینازولین-۴-آمین

مخلوطی از ۲-کلرو-N-(پروپ-۲-اینیل)کینازولین-۴-آمین (۱ mmol، ۰/۲۱ g)، آریل آزید (mmol ۱/۱)، Cu(OAc)₂ (۰/۱ mmol، ۰/۱ g) و سدیم اسکوربات (۰/۲ mmol، ۰/۰۴ g) در حلال آب/اتانول با نسبت (۱:۱) در دمای °C ۴۰ همزده شد. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال و پس از اتمام واکنش رسوب حاصل صاف و توسط آب (۳×۵ mL) و سپس اتانول (۳×۵ mL) شست و شو شد.

(۳۳۸a): ۲-کلرو-۴-((۱-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متوکسی)کینازولین

نقطه‌ی ذوب: °C ۱۲۹-۱۲۸ بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

Dark Yellow solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.89 (s, 2H, CH₂), 7.49-7.61 (m, 5H, Ar-H), 7.74-7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.87-7.89 (m, 2H, Ar-H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (s, 1H, H-Triazole); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 61.50, 114.84, 120.66, 123.94, 124.37, 127.07, 128.58, 129.38, 130.42, 135.98, 143.01, 152.10, 155.20, 167.72.

(۳۳۸b): ۲-کلرو-۴-((۱-نیتروفنیل-۳-تری آزول-۴-ایل)متوکسی)کینازولین

ایل)متوکسی)کینازولین

نقطه‌ی ذوب: °C ۱۸۷-۱۸۵ بهره‌ی واکنش: ۹۲٪

Yellow solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.88 (s, 2H, CH₂), 7.47-7.52 (m, 1H, Ar-

H), 7.67-7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.79-7.80 (m, 2H, Ar-H), 8.09 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H), 8.57 (s, 1H, H-Triazole); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 61.39, 114.80, 115.45, 123.79, 124.31, 126.78, 127.07, 128.57, 132.05, 135.97, 137.55, 143.49, 148.99, 152.10, 155.18, 167.66.

(۳۳۸c): ۲-کل-۴-رو-۴-((۱-۴-نیتروفنیل)-۱- H)-۳,۲,۱-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی)کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۹۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۶۶-۱۶۵ °C

Orange solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (s, 2H, CH_2), 7.50-7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.84-7.89 (m, 2H, Ar-H), 8.02 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 8.43 (d, $J = 0.9$, 2H, Ar-H), 8.47 (s, 1H, H-Triazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 60.47, 114.75, 120.68, 123.16, 125.61, 127.00, 127.62, 135.04, 140.93, 143.61, 147.38, 152.29, 155.27, 167.31.

(۳۳۸d): ۲-کل-۴-رو-۴-((۱-۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱- H)-۳,۲,۱-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی)کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۸۶٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۹۸-۱۹۷ °C

Brown solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (s, 2H, CH_2), 7.57-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.89-7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d of d, $J = 11.1$ and 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.52-8.53 (m, 2H, Ar-H, H-Triazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 60.46, 114.79, 123.19, 123.93, 126.50, 126.95, 127.03, 127.60, 128.20, 128.80, 135.02, 139.23, 142.52, 148.06, 152.32, 155.31, 167.32; IR (KBr): 3100, 2850, 1600, 1525, 1420, 1335, 1100 cm^{-1} .

(۳۳۸e): ۲-کل-۴-رو-۴-((۱-۳-کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱- H)-۳,۲,۱-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی)کینازولین

بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۱-۱۸۰ °C

Dark Yellow solid; mp 180-181 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.79 (s, 2H, CH₂), 7.45-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.75-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.91 (d of d, *J* = 11.4 and 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (s, 1H, H-Triazole); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 61.34, 114.77, 117.69, 124.27, 125.16, 125.29, 127.08, 128.57, 133.64, 135.98, 136.13, 142.17, 143.59, 148.51, 152.09, 155.17, 167.62.

(۳۳۹a): ۲-کلرو-N-(۱-(۴-نیتروفنیل)-۳،۲،۱-H)-تری آزول-۴-ایل(متیل)کینازولین-

۴-آمین

بهره‌ی واکنش: ۹۲٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۵۶-۲۵۷ °C

Brown solid; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4.86-4.88 (d, 2H, CH₂), 7.35-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.55-7.67 (m, 2H, Ar-H), 8.02 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar-H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 8.52 (s, 1H, H-Triazole), 9.02 (b, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 36.65, 114.12, 120.96, 122.35, 123.72, 126.03, 126.71, 127.16, 134.26, 141.31, 146.54, 147.10, 150.84, 157.24, 161.54; IR (KBr): 3300, 3100, 2850, 1600, 1525, 1420, 1335 cm⁻¹.

(۳۳۹b): ۲-کلرو-N-(۱-(۴-کلرو-۳-نیتروفنیل)-۳،۲،۱-H)-تری آزول-۴-ایل

ایل(متیل)کینازولین-۴-آمین

بهره‌ی واکنش: ۸۸٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۵۸-۲۶۰ °C

Light brown solid; mp 256-257 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4.91 (d, 2H, CH₂), 7.58-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.81-7.84 (m, 2H, Ar-H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.28-8.33 (m, 2H, Ar-H), 8.86 (s, 1H, Ar-H), 8.30 (s, 1H, H-Triazole), 9.38 (b, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 36.64, 114.80, 115.45, 123.79, 124.31, 126.78, 127.07, 128.57, 132.05, 135.97, 137.55, 143.49, 148.99, 152.10, 155.18, 167.66.

پیوست‌ها

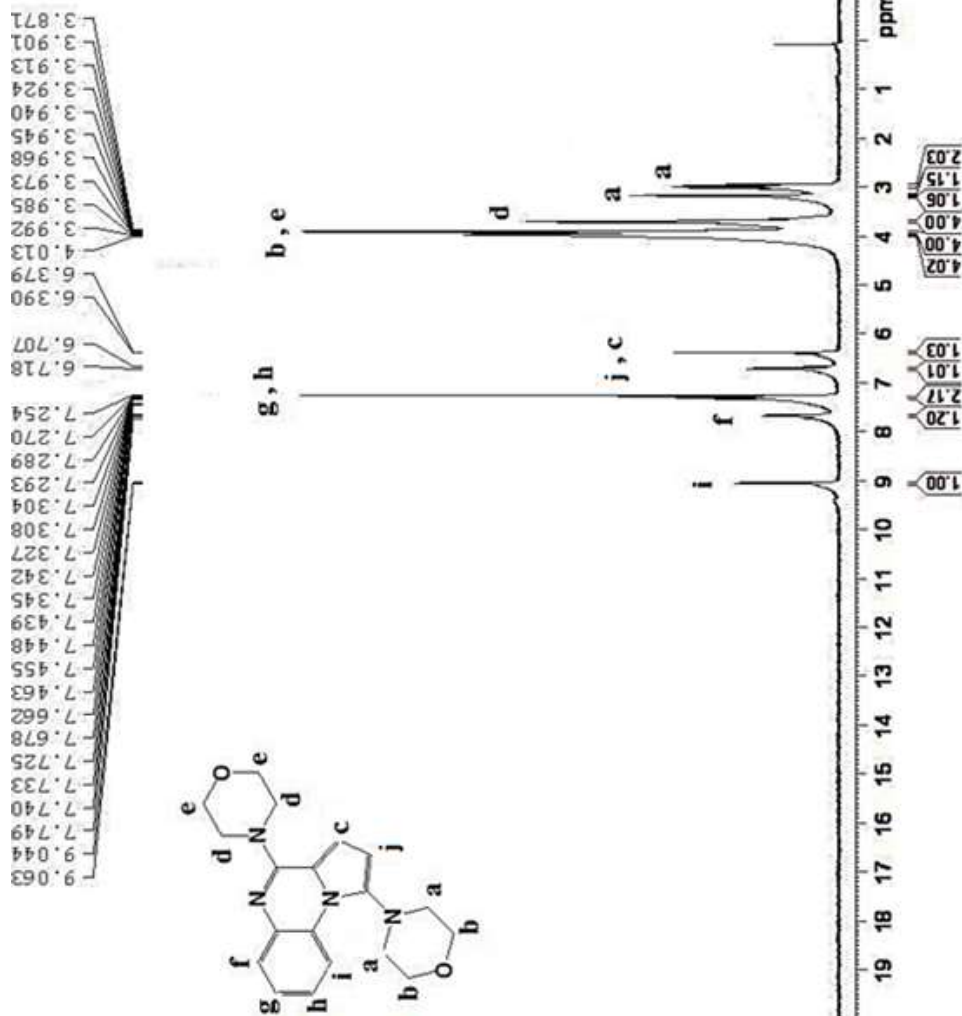


Current Data Parameters
 NAME: 3H1
 EXPNO: 1763
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20141206
 Time: 18.50
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm Multinuc1
 PULPROG: zg
 TD: 32768
 SOLVENT: CDC13
 NS: 16
 DS: 0
 SWH: 11574.074 Hz
 FIDRES: 0.353213 Hz
 AQ: 1.4156276 sec
 RG: 812.7
 DW: 43.200 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.0 K
 D1: 5.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1: 1H
 P1: 9.00 usec
 PL1: -6.00 dB
 SF01: 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 400.1300045 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 27
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160213
Time 12.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FAPBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 544
DS 4
SWH 18115.941 Hz
AQ 0.276427 Hz
RG 1.8067935 sec
RO 202
LW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 0 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

CHANNEL F1
SF01 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.0000000 W

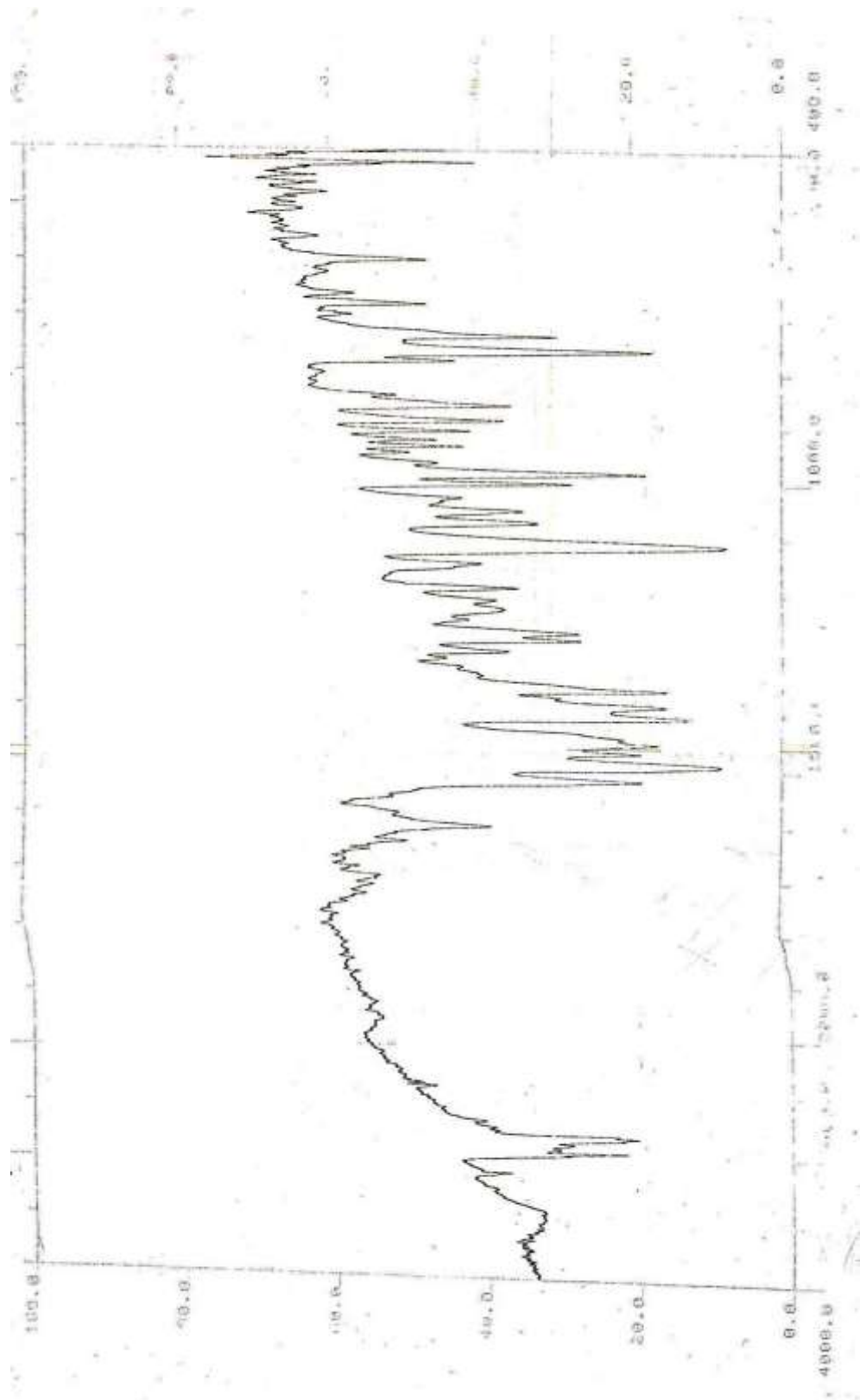
CHANNEL F2
SF02 300.6477518 MHz
NUC2 1H
CPEPRG12 Waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.4000010 W
PLW12 0.1778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
FC 1.40

159.54
142.99
136.90
127.63
127.36
124.84
123.62
116.92
115.96
105.53
101.10
77.50
77.08
76.66
67.02
66.80
52.89
49.24



ppm





Current Data Parameters
 NAME 3H-1
 EXPNO 1784
 PROCNO 1

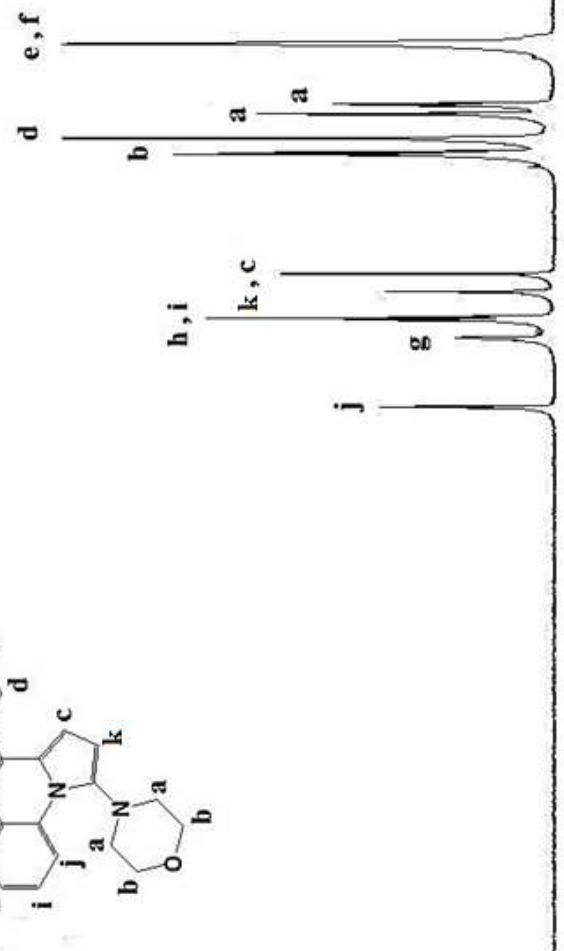
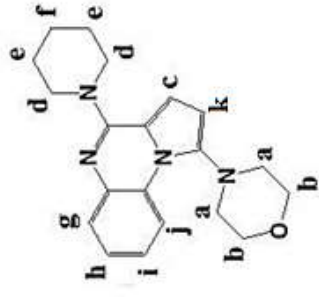
F2 - Acquisition Parameters

Date 20141206
 Time 18.55
 INSTRUM spect
 PROBD 5 mm Multinucl
 PULPROG zg
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 11574.074 Hz
 FIDRES 0.353213 Hz
 AQ 1.4156276 sec
 RG 512
 DW 43.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 5.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUCL1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300045 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

9.045
9.027
9.024
7.731
7.708
7.660
7.643
7.553
7.545
7.539
7.531
7.471
7.317
7.314
7.296
7.279
7.276
7.271
7.245
7.242
7.224
7.221
7.207
7.203
6.731
6.721
6.369
6.359
4.012
4.005
3.984
3.977
3.970
3.964
3.941



19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

6.08
2.06
2.02
4.06
1.01
3.14
1.01
1.00
1.19
1.10
1.14
1.17



Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 18
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

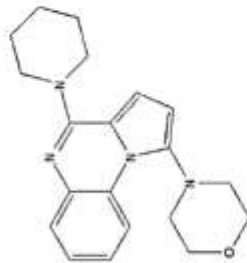
Date_ 20160204
Time 14.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 442
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

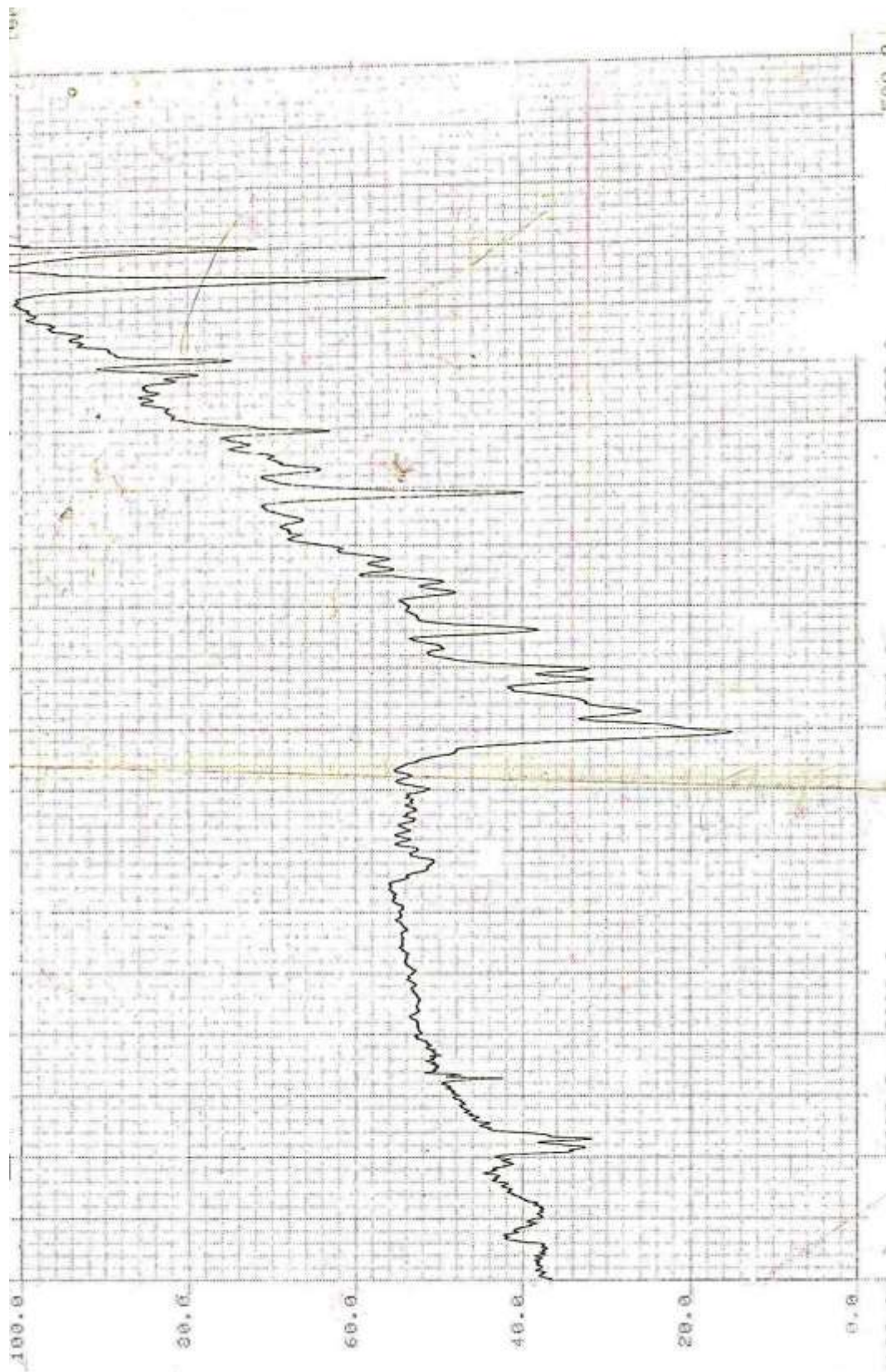
CHANNEL f2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17780000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

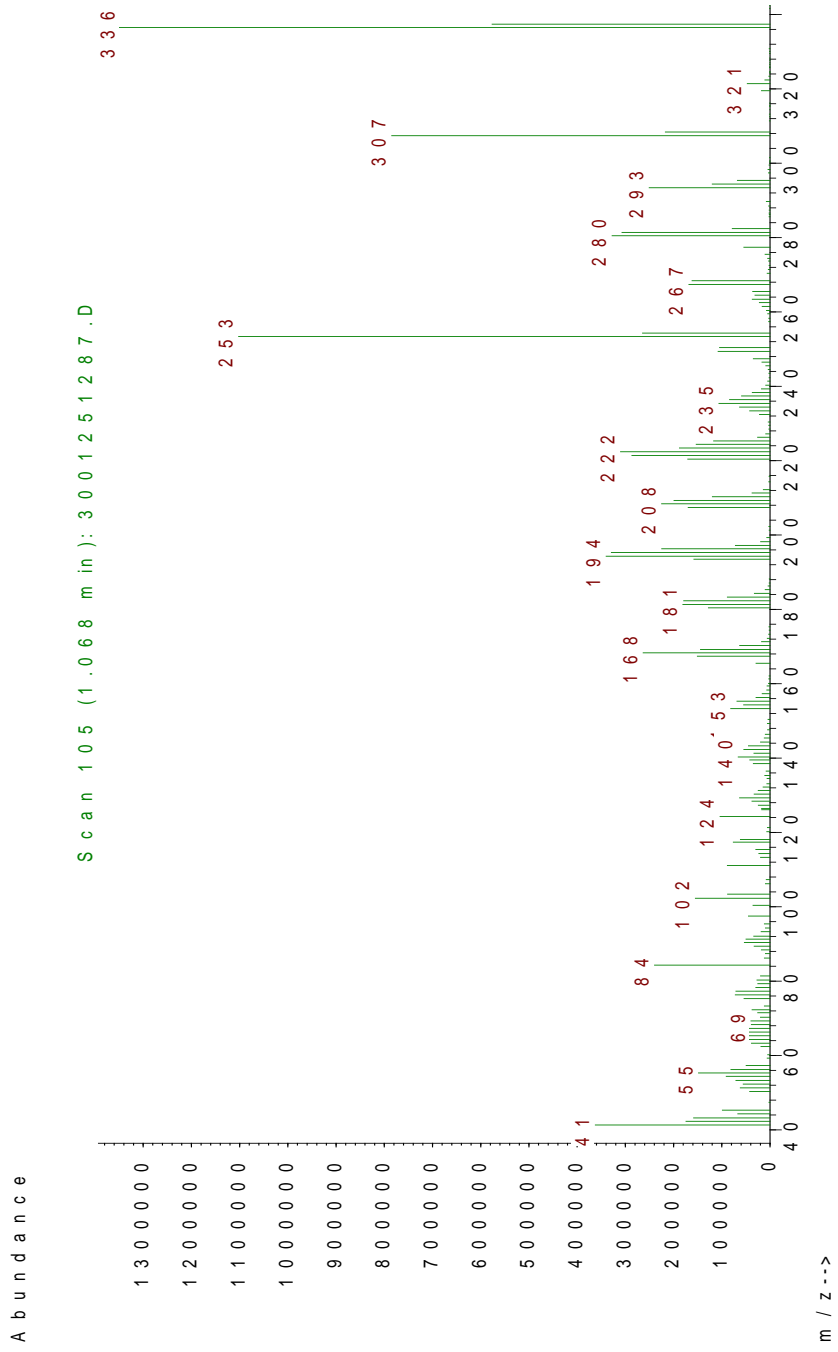
154.11
142.78
137.27
127.44
126.98
124.72
122.97
117.34
115.90
105.66
100.87
77.51
77.08
76.66
66.82
52.88
49.83
26.17
25.13



ppm



ANALYSIS REPORT





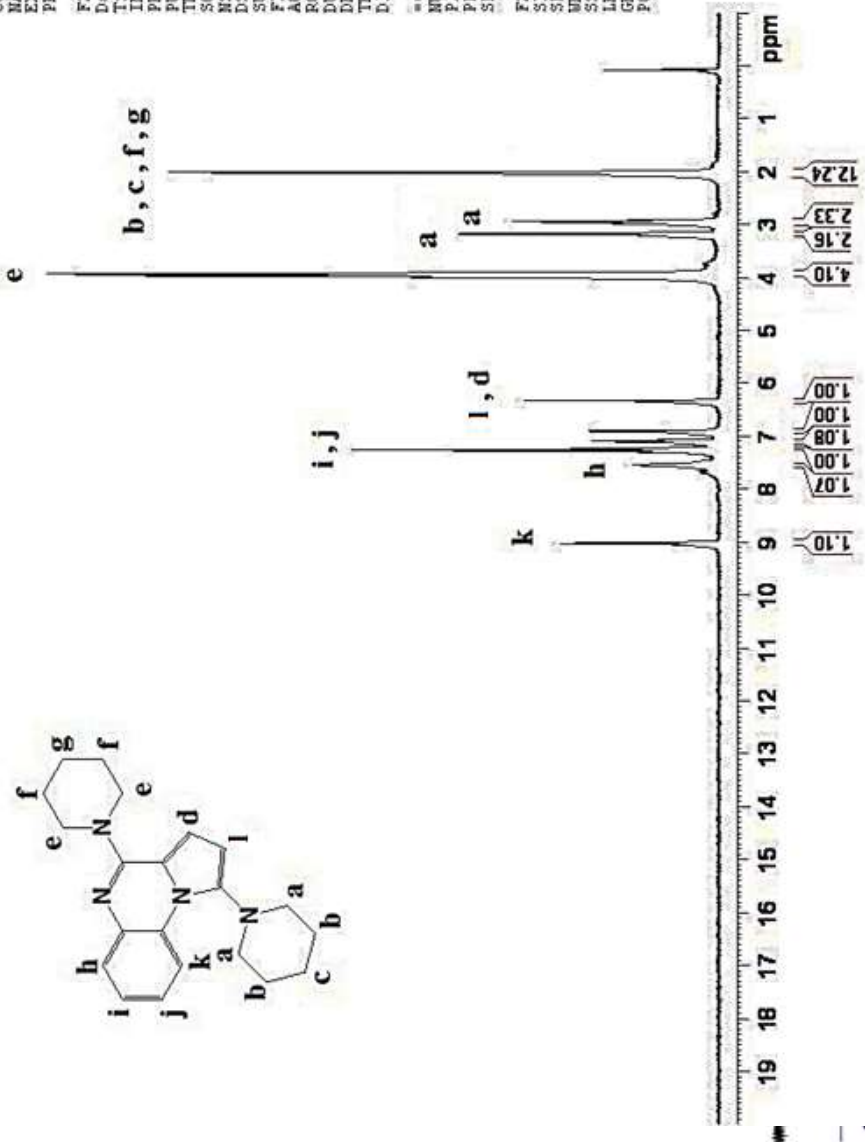
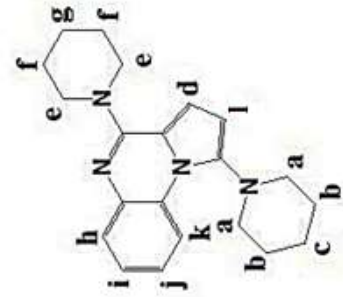
Current Data Parameters
 NAME 3H-1
 EXPNO 1785
 PROCNO 1

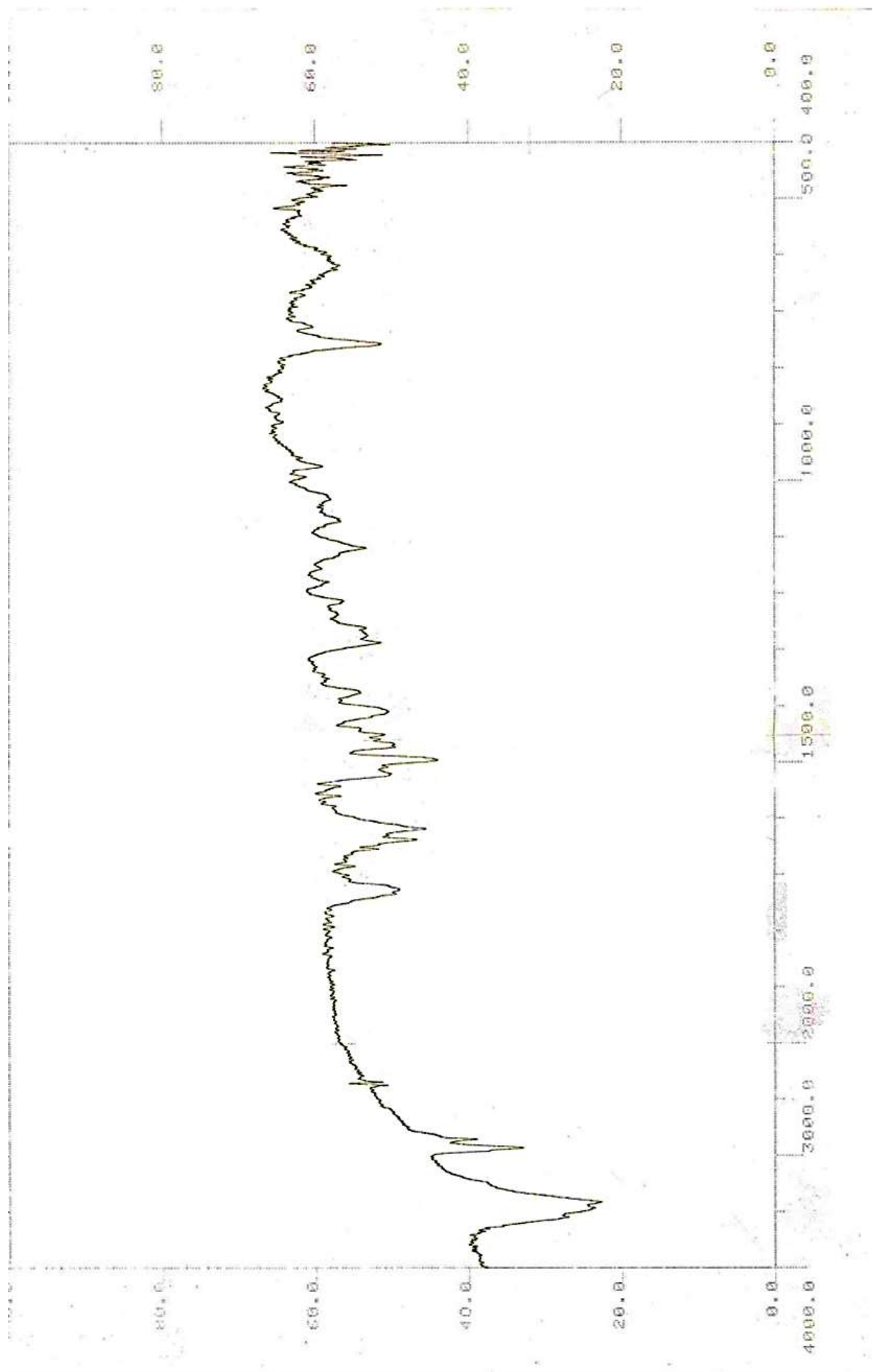
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141206
 Time_ 19.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zg
 TD 32768
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SFO1 11574.074 Hz
 FIDRES 0.353213 Hz
 AQ 1.4156276 sec
 RG 312.3
 DE 43.200 usec
 TE 6.00 usec
 D1 300.0 K
 D11 5.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 PL1 9.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300045 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

9.027
9.006
7.544
7.474
7.300
7.271
7.242
7.223
7.114
7.095
7.078
6.905
6.801
6.790
6.337
6.327
6.994
6.965
6.932
6.487
6.192
6.163
6.978
6.970
6.949
6.942
6.922
6.913







Current Data Parameters
 NAME Shahrhoud U
 EXPNO 25
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160213
 Time 10.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 80
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 79.22
 DW 83.000 usec
 DE 0 K 6.50 usec
 TE 0 K 1.00000000 sec
 D1 1
 TD0 1

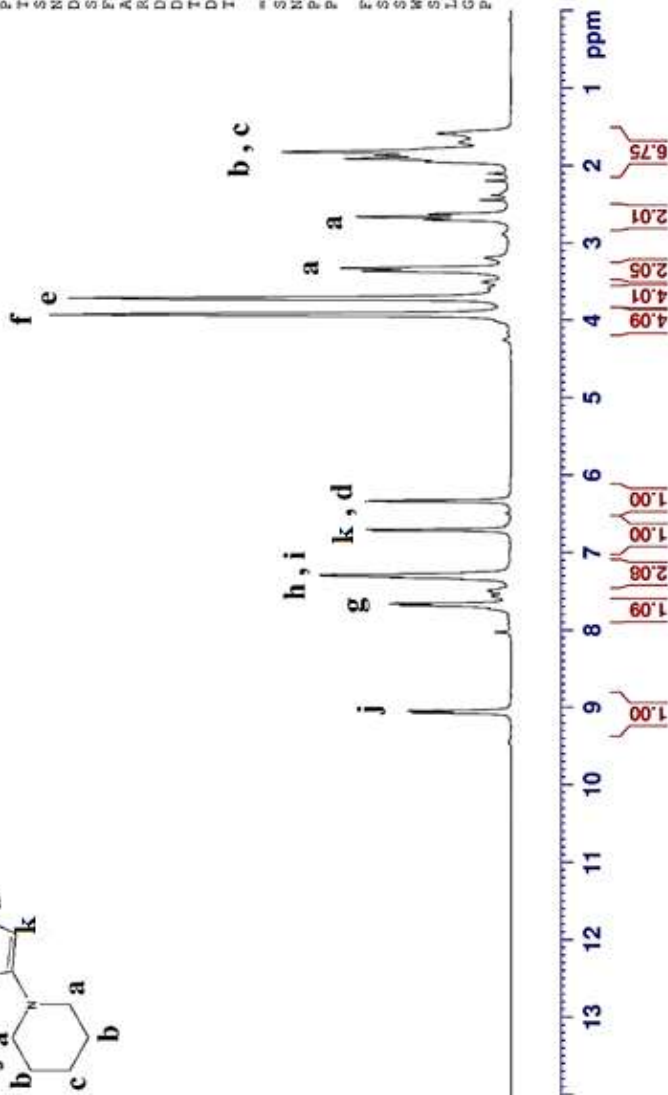
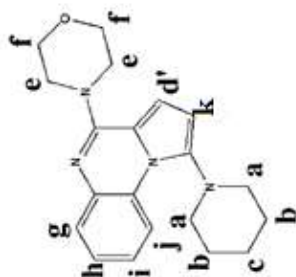
***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

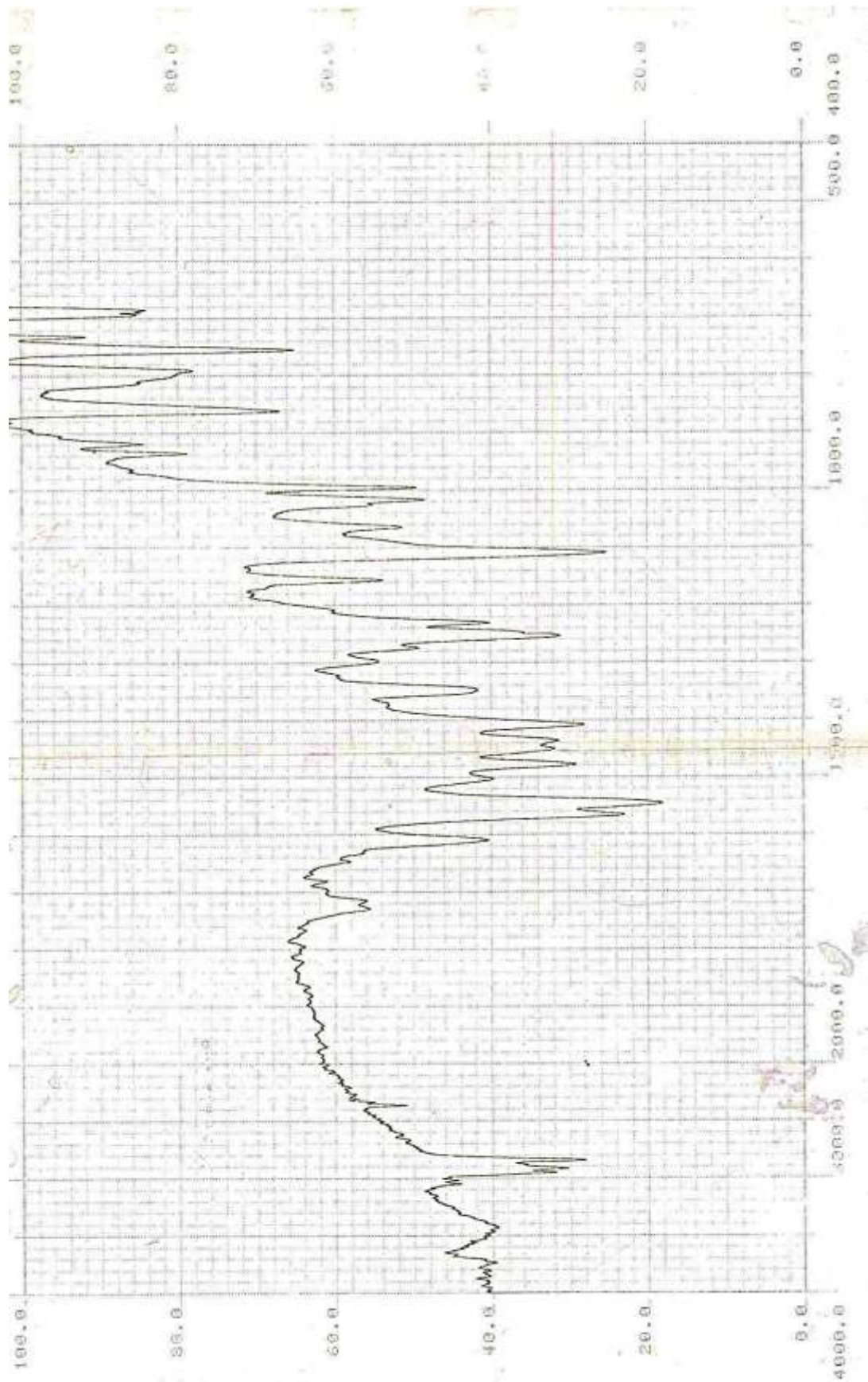
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465480 MHz
 KFM EM
 SSB 0 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1.826
1.871
1.913
1.952
2.627
2.664
2.701
3.328
3.365
3.715
3.728
3.915
3.928

6.329
6.341
6.705
6.718
7.261
7.291
7.304
7.327
7.349
7.665
7.688

9.076
9.050







Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 32
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160214
 Time 9.11
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO B9-
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 144
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.991920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 64.01
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 300.8464063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465748 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

1.900
1.922
1.943
2.849
3.060
3.100
3.810
3.831
3.853
3.866
3.873

6.224
6.239
6.808
6.822
6.979
7.003
7.020
7.031
7.123
7.147
7.171
7.202
7.461
7.486
8.905
8.907
8.932
8.935



b, c, f

e

k, d

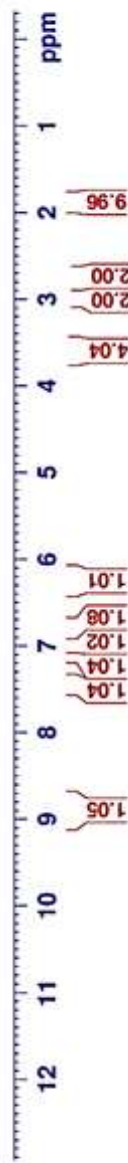
h, i

g

a

a

j





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 33
PROCNO 1

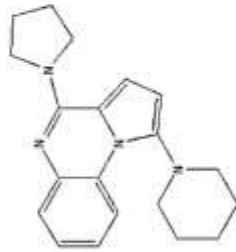
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160214
Time 9.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 240
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17780000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.40

150.05
143.05
138.13
126.36
125.50
124.09
121.06
116.88
115.93
106.87
100.52
77.56
77.14
76.72
52.65
49.15
45.81
40.61
25.59



200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm



Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 28
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

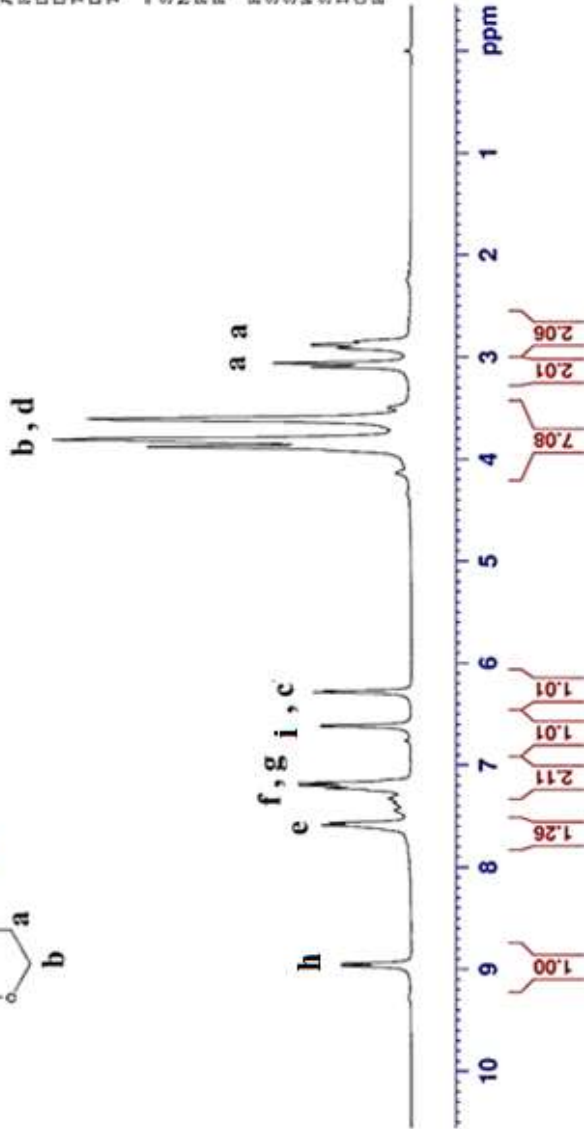
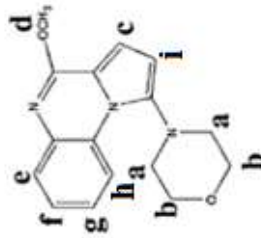
Date_ 20160213
 Time_ 18.03
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 32
 DS 2
 SSB 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 72.14
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01 300.8464063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.4000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465817 MHz
 WDM EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

2.850
2.877
2.885
2.912
2.922
3.062
3.100
3.608
3.620
3.801
3.812
3.880

6.277
6.289
6.611
6.624
7.153
7.178
7.202
7.228





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 29
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

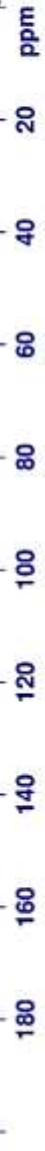
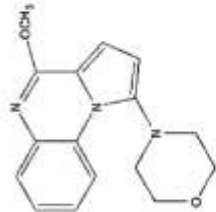
Date_ 20160213
Time 18.42
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 592
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waitz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17780000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.40

153.50
143.05
136.95
127.65
127.33
124.95
123.53
116.95
115.76
105.68
101.31
77.53
77.10
76.68
66.50
55.24
52.84

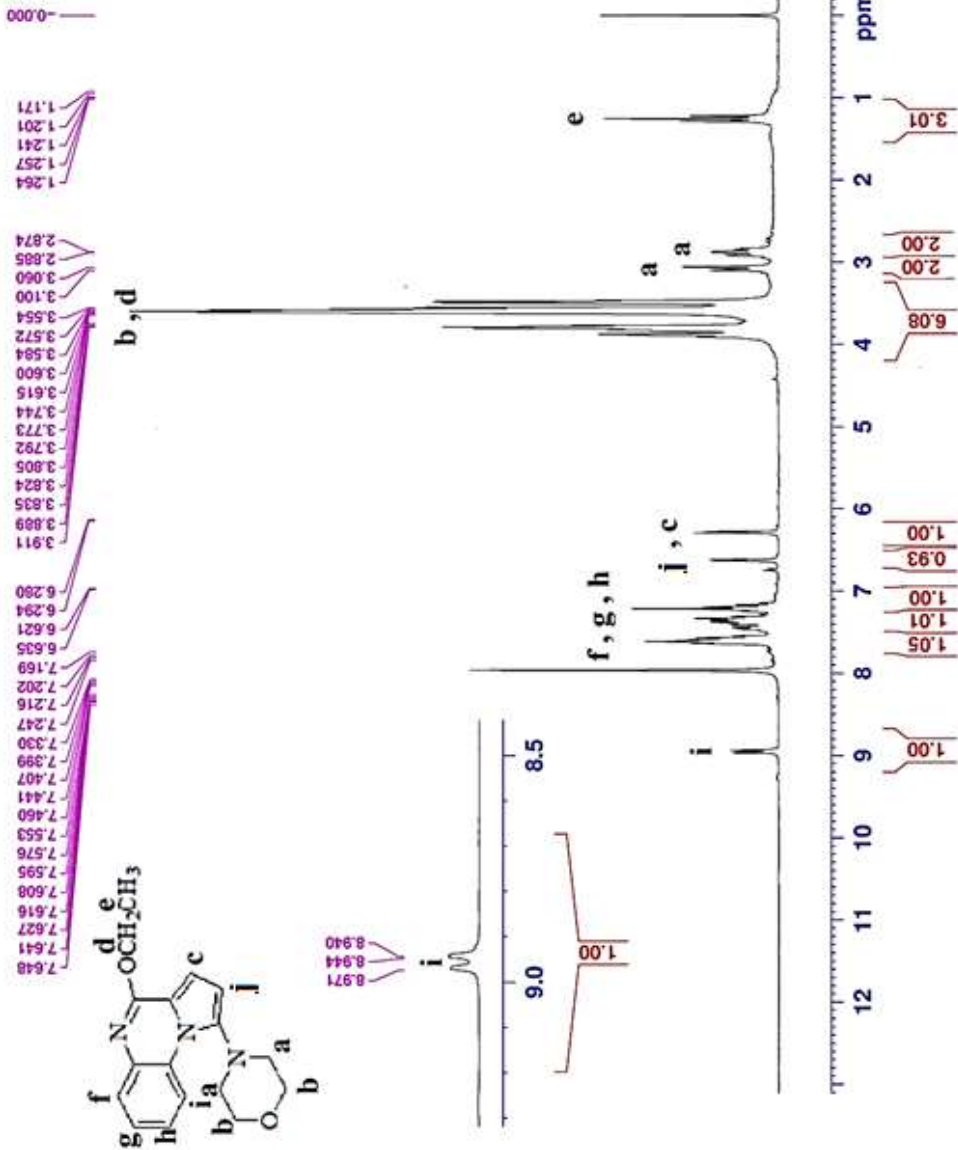




Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 24
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160209
 Time 11.14
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 33.22
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PL1 6.40000010 M
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465706 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





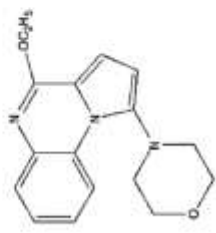
Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 23
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160209
Time 11.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FAPBO BB-
PULPROG zgpg30
ID 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1200
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 0 K
TE 2.00000000 sec
D1 0.03000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W
CHANNEL f2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.1778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

14.80
52.60
66.41
66.95
101.14
105.80
115.93
116.98
123.61
124.82
127.20
127.53
136.60
143.12
153.54



ppm
200 180 160 140 120 100 80 60 40 20



Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 30
PROCNO 1

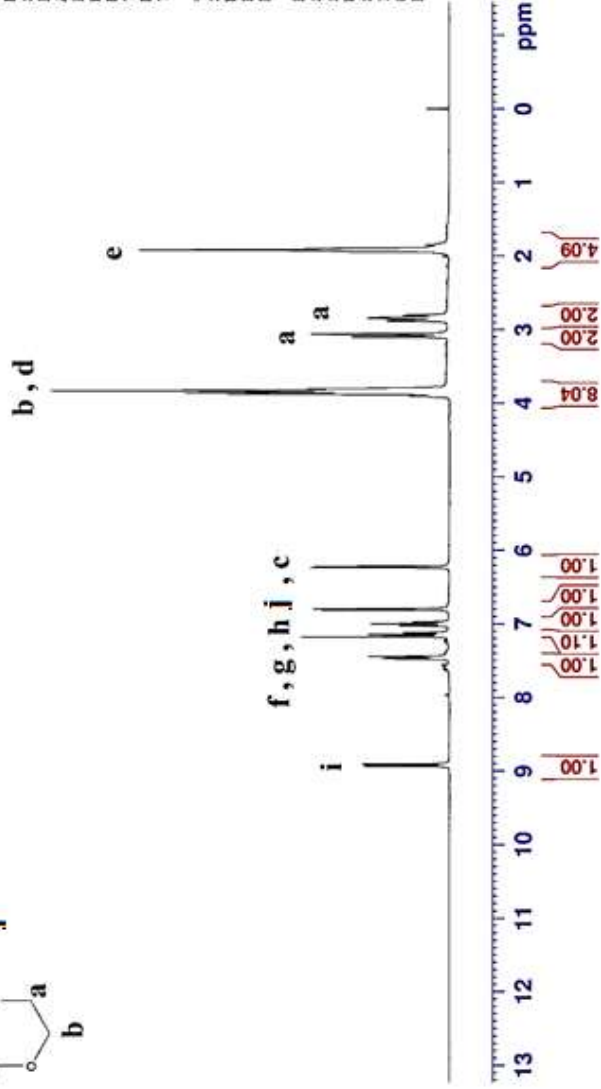
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160214
Time 8.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6024.096 Hz
FIDRES 0.091920 Hz
AQ 5.4394879 sec
RG 79.22
DW 83.000 usec
DE 0 K 6.50 usec
TE 0 K 1.00000000 sec
D1 1
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8464063 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLM1 6.40000010 M

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8465815 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

8.937
8.912
8.909
7.475
7.449
7.180
7.149
7.126
7.123
7.030
7.027
7.003
6.979
6.975
6.814
6.800
6.237
6.223
3.876
3.866
3.853
3.831
3.809
3.102
3.061
2.889
2.875
2.851
2.840
2.815
2.801
1.941
1.920
1.898





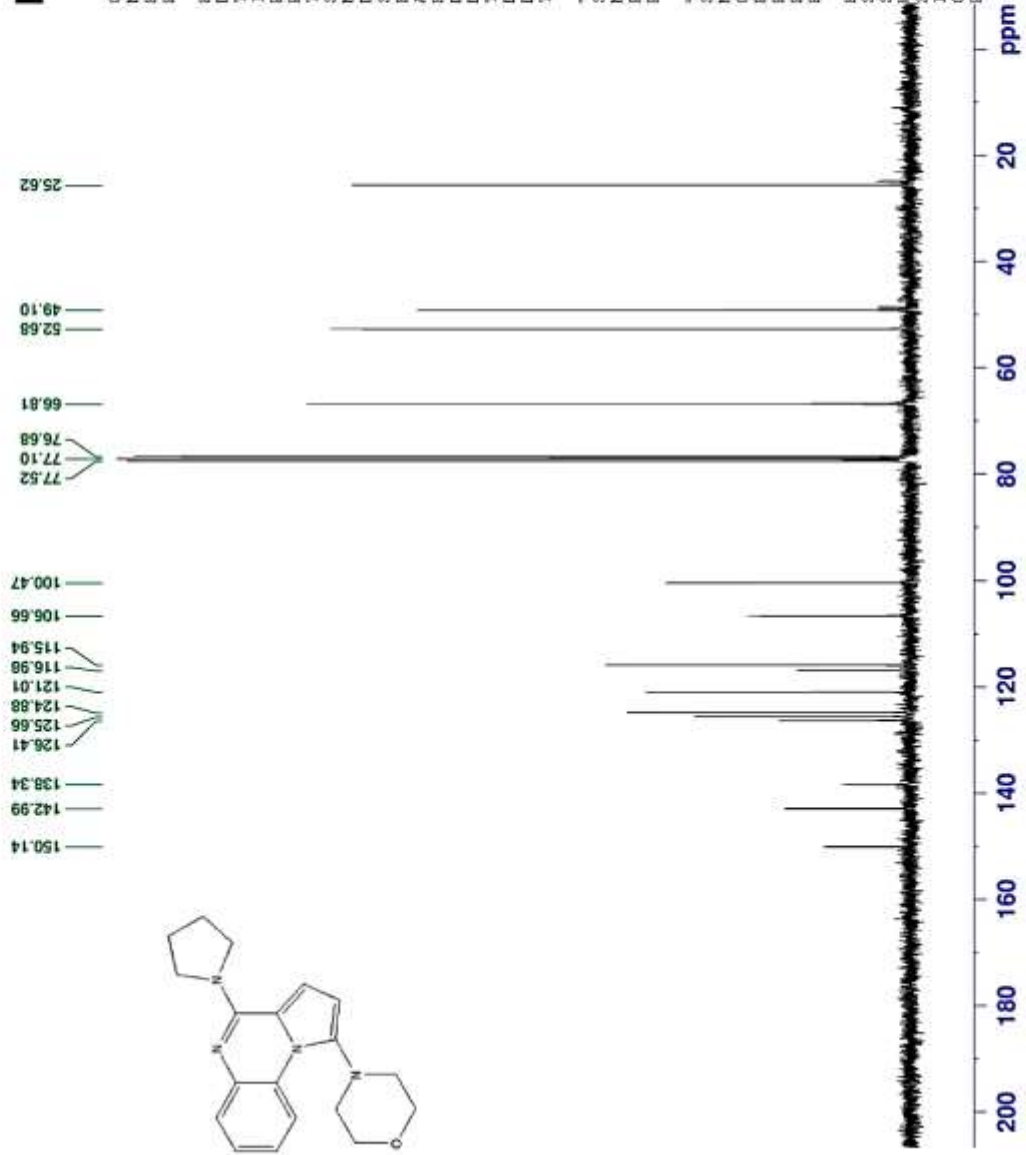
Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 31
PROCNO 1

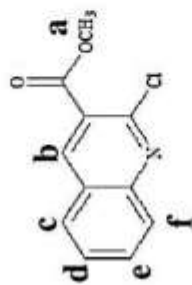
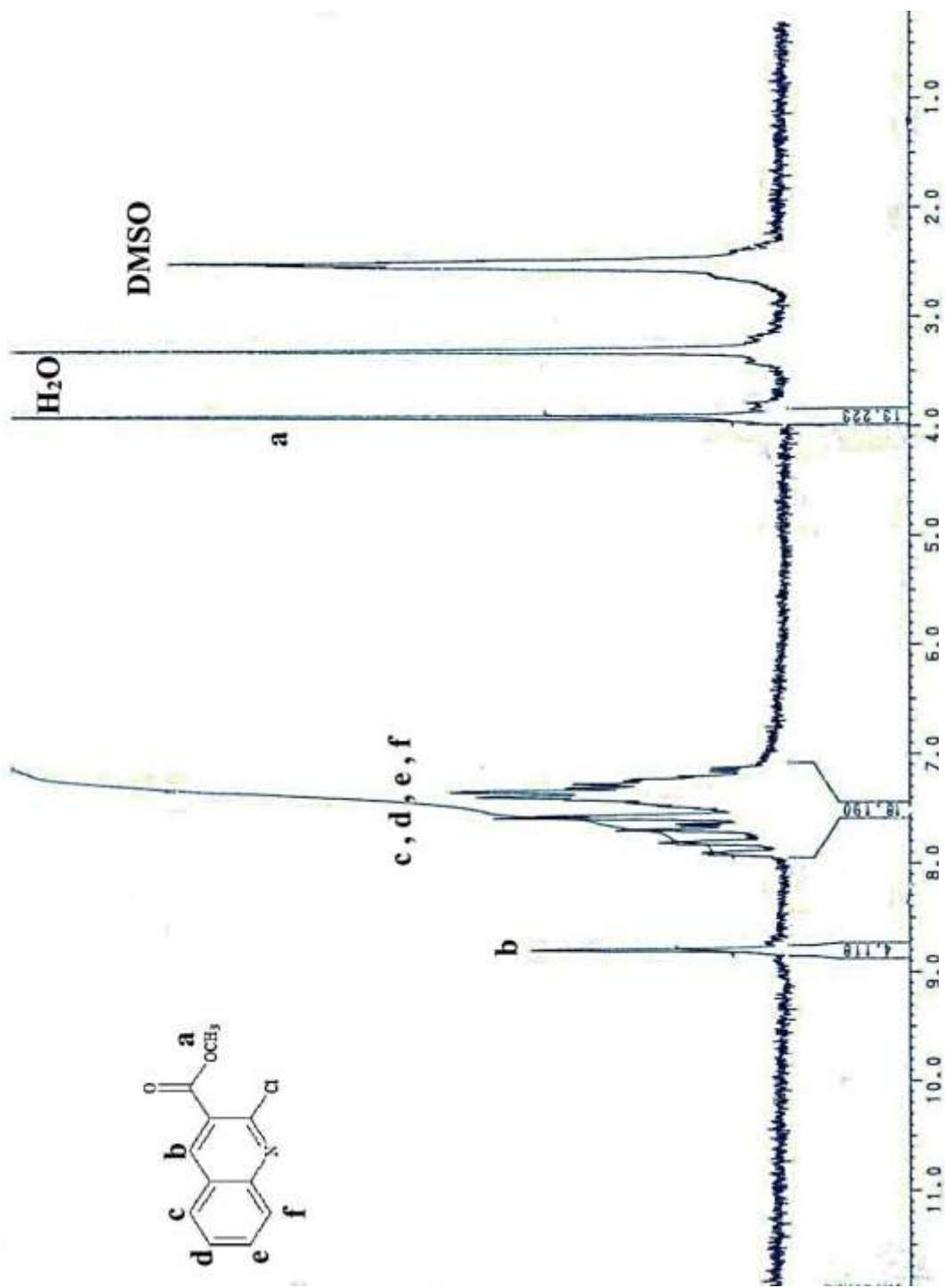
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160216
Time 8.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 240
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
RC 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

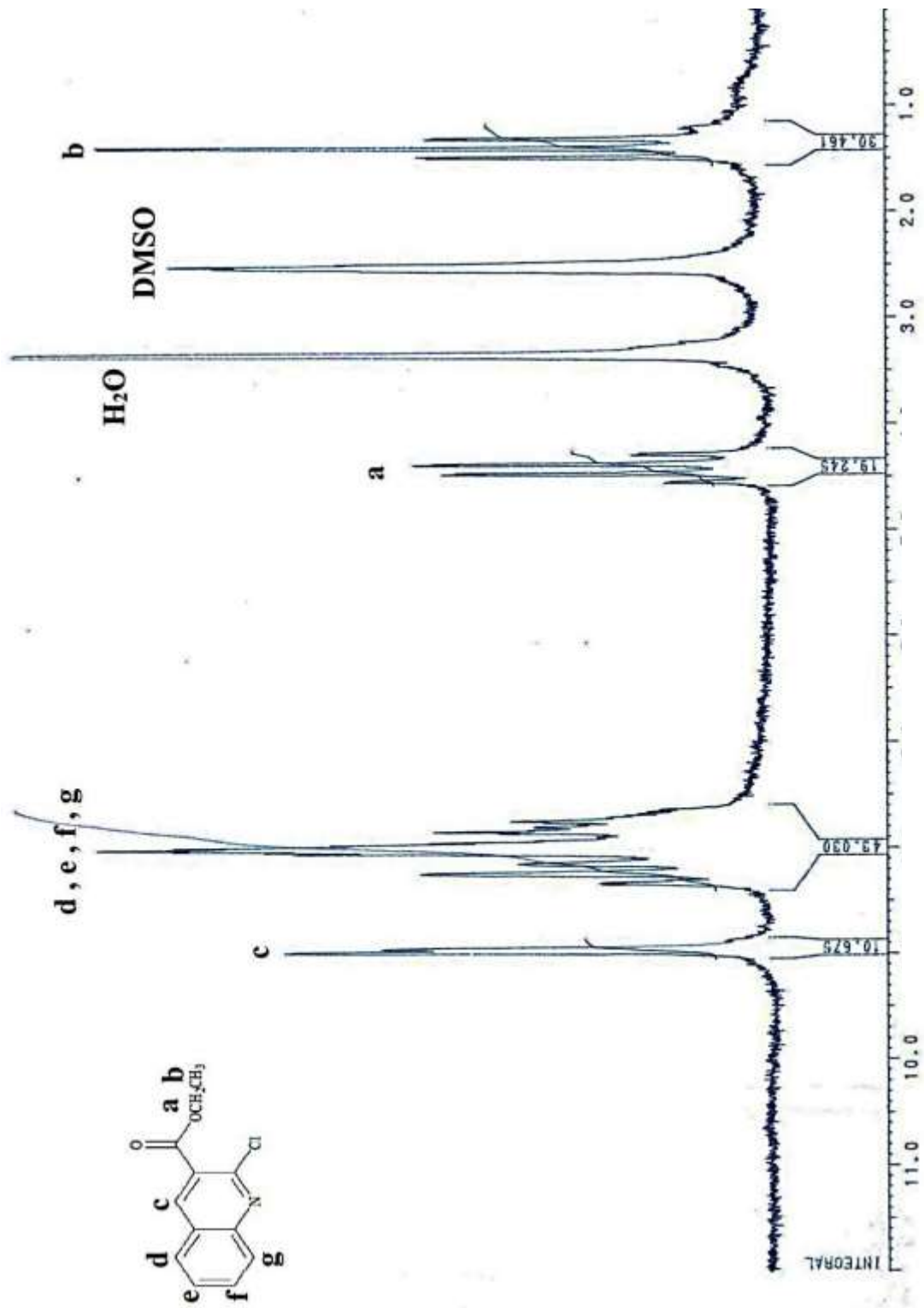
CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

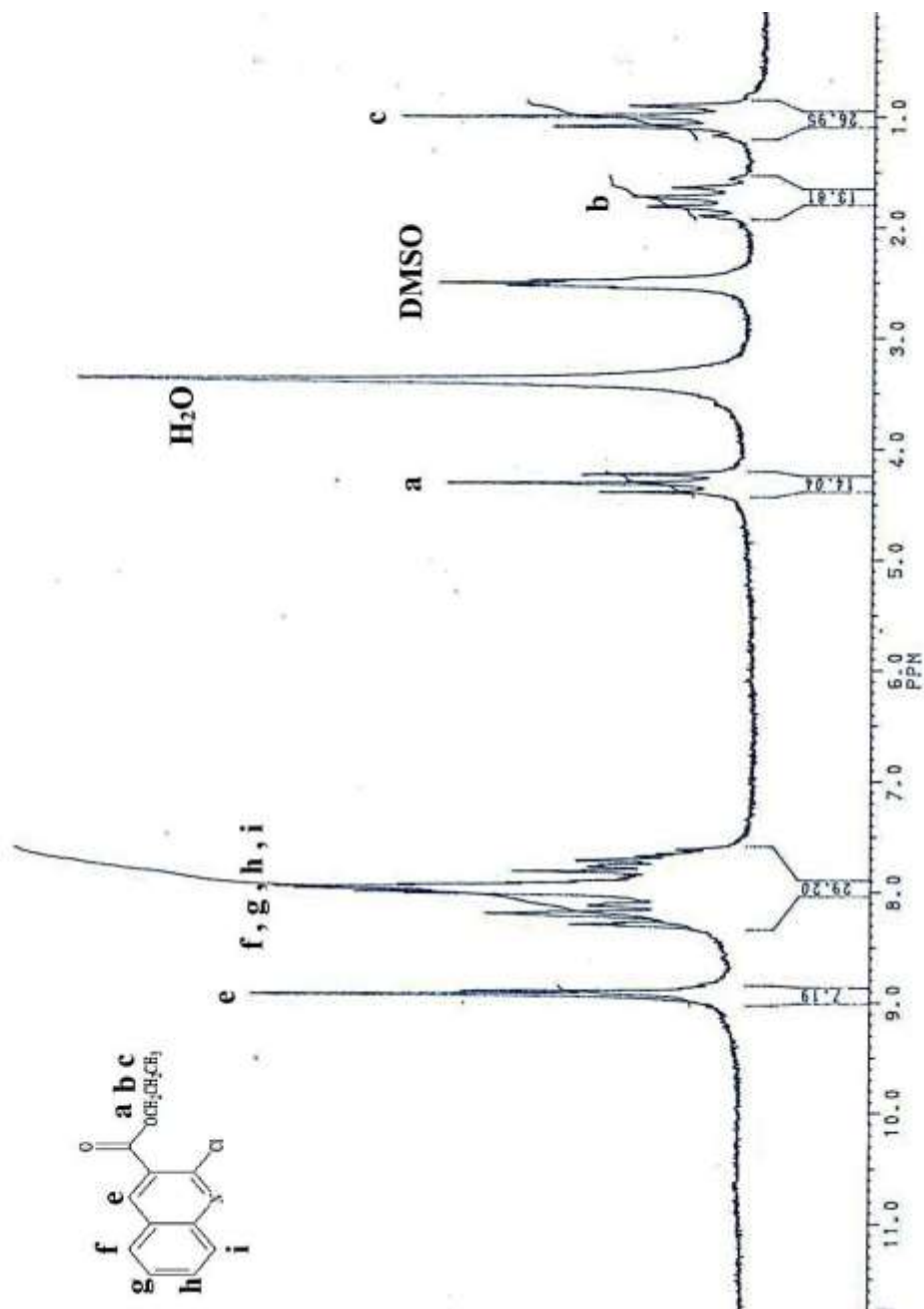
CHANNEL f2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17780000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40









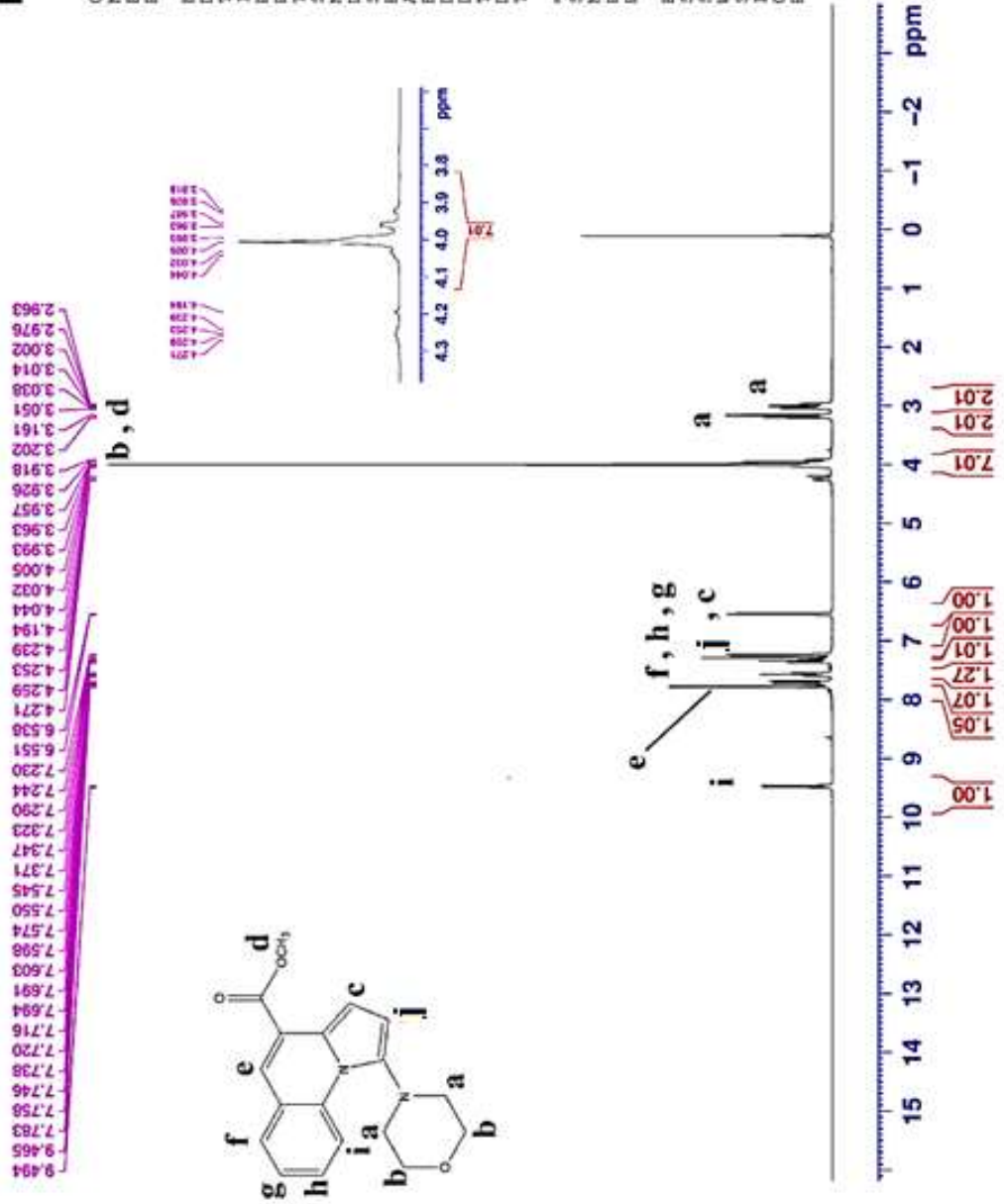


Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 13
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20151230
 Time 22:23
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SMR 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 99.22
 DM 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.7 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLH1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465484 MHz
 WDM EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





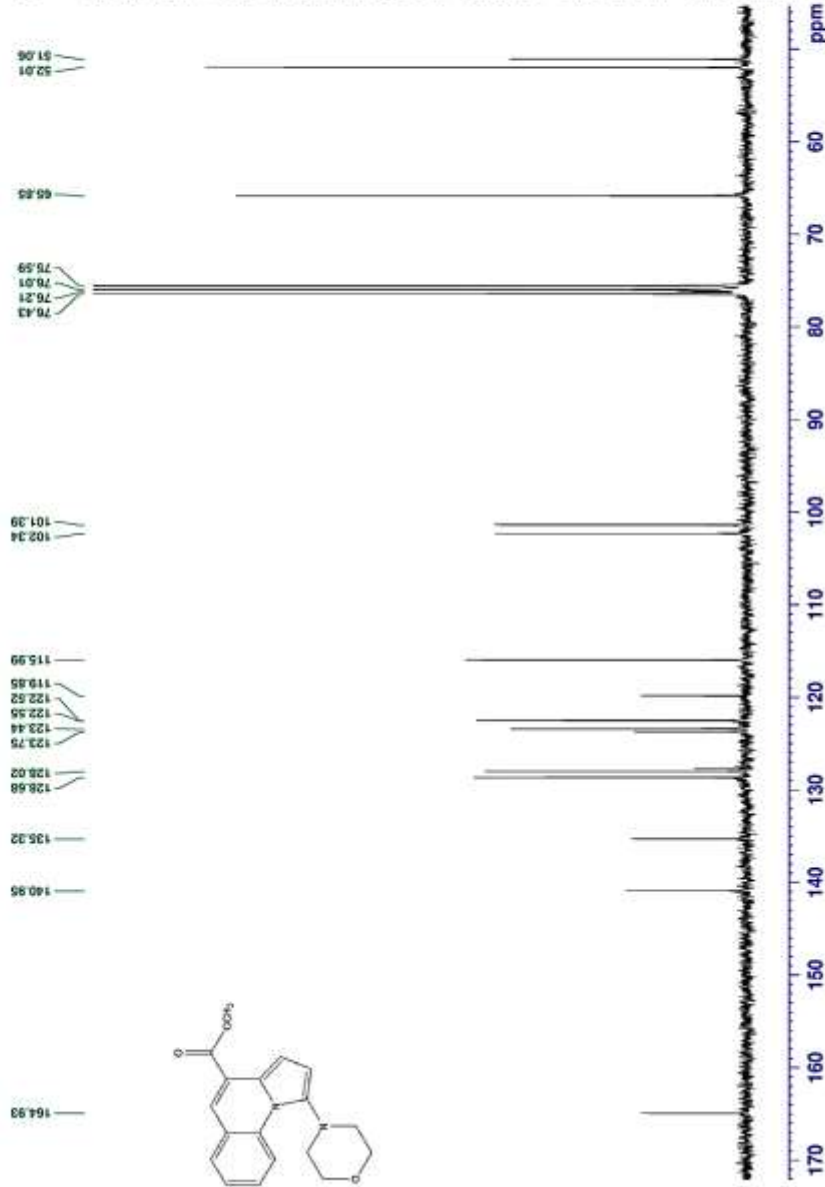
Current Date Parameters
NAME: Shantou01
EXPERO: 14
PROCNO: 1

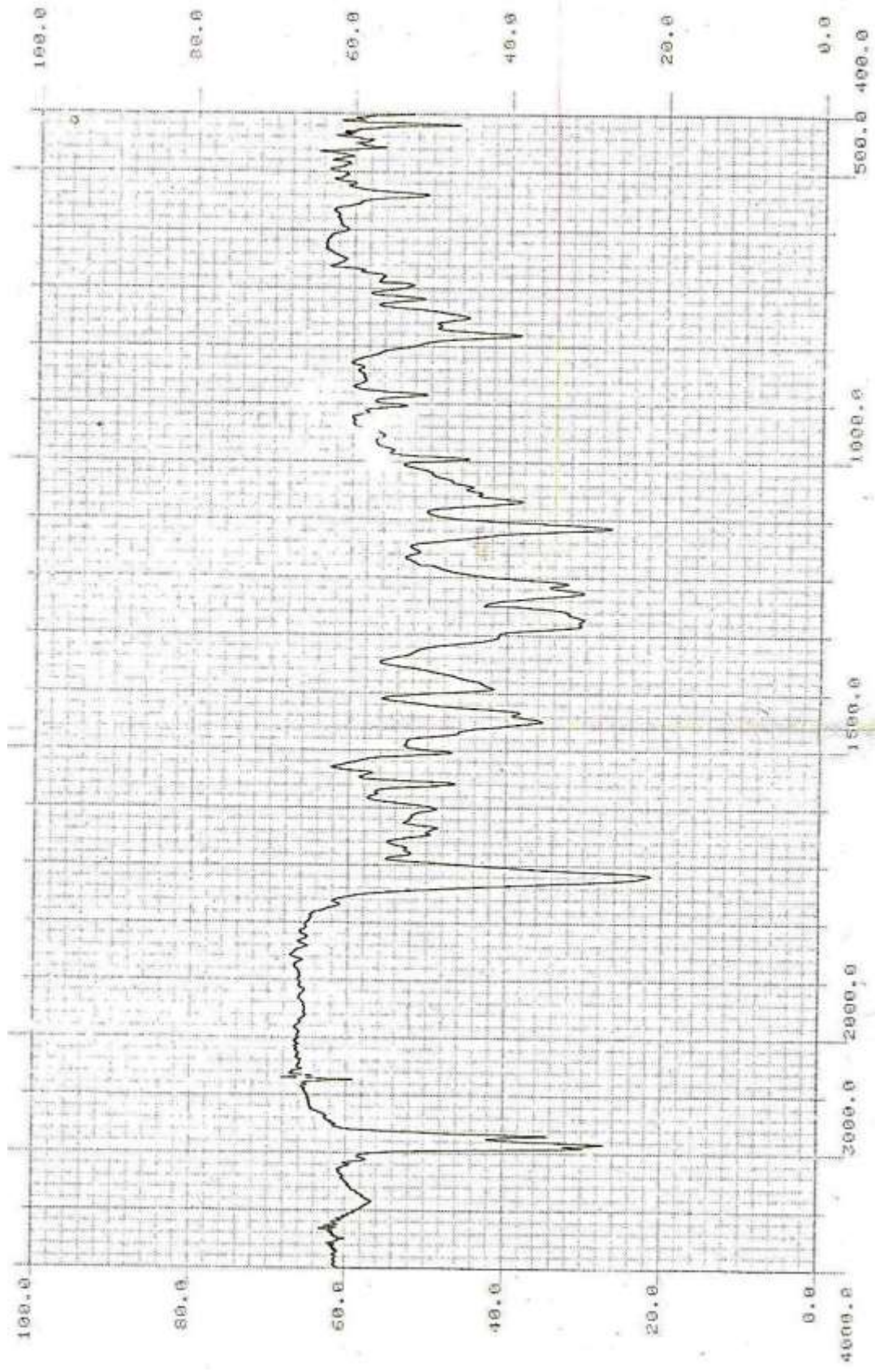
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20151230
Time: 22.54
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm FANBO BB-
PULPROG: zgpg30
AQ: 1.8081935 sec
RG: 202
RG2: 202
DM: 27.600 usec
DE: 6.50 usec
TE: 300.6 K
D1: 2.0000000 sec
D11: 0.3000000 sec
TD0: 1

===== CHANNEL F1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 30.00000000 W

===== CHANNEL F2 =====
SFO2 300.6417518 MHz
NUC2 1H
PCPD2 wait1216
PCPD2 90.00 usec
PLM2 6.40000010 W
PLM12 0.17778000 W
PLM13 0.14329999 W

F2 - Processing parameters
SI 32760
SF 75.6480067 MHz
MSM 2H
SGB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





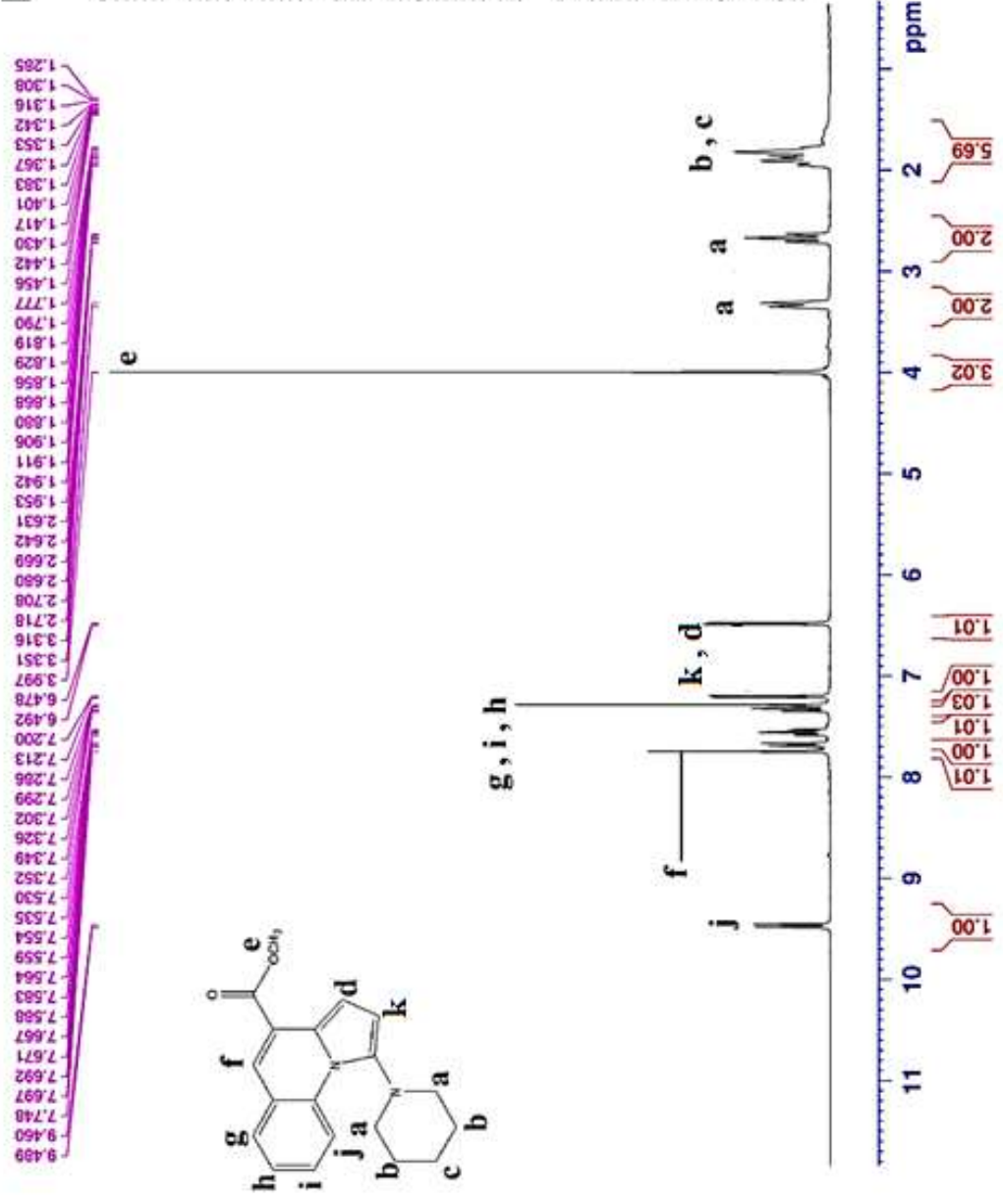


Current Data Parameters
 NAME Birjand U
 EXPNO 141
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160107
 Time_ 21.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 143.92
 BW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 S1 65536
 SF 300.8465498 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



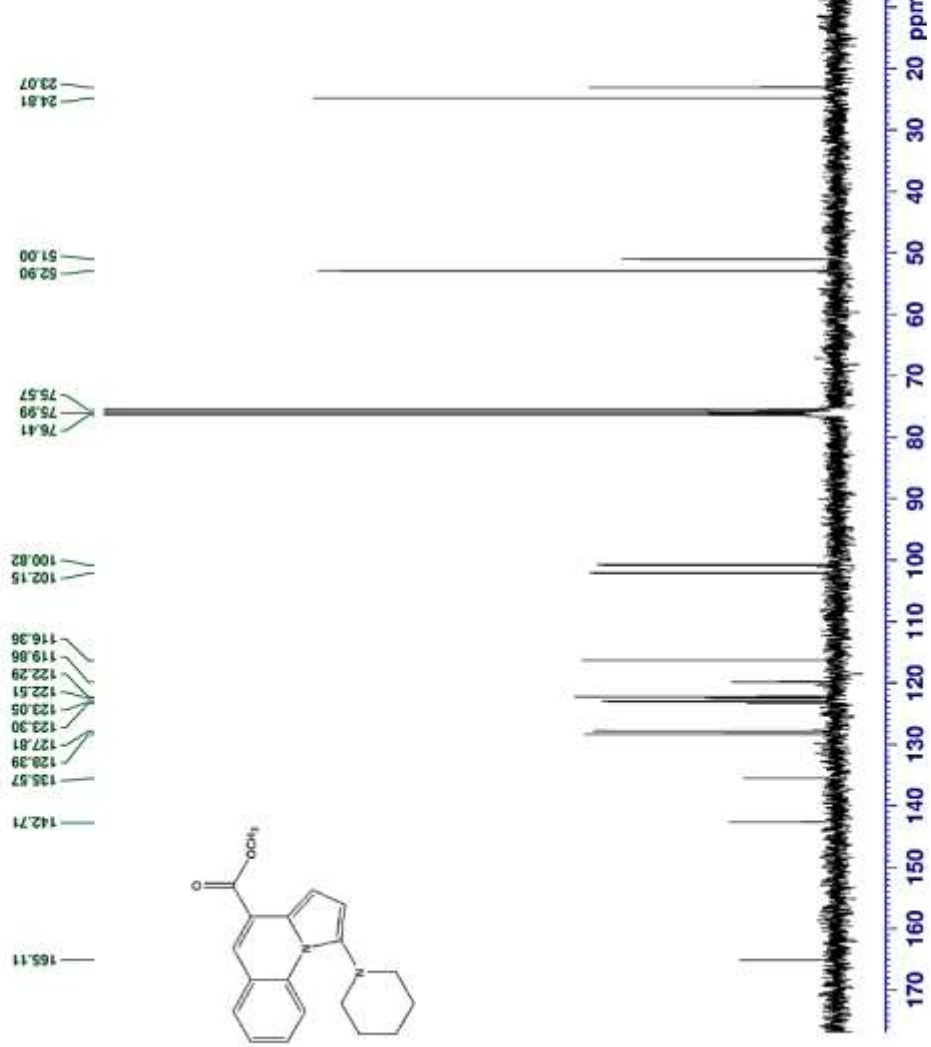


Current Data Parameters
NAME Bifjand U
EXPNO 142
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160107
Time 21.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 464
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
RW 27.600 usec
DZ 5.50 usec
TE 296.1 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 30.0000000 W
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CDEPRG12 waitz16
PCPD2 90.00 usec
PLM2 6.40000010 W
PLM12 0.17778000 W
PLM13 0.14399999 W

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 75.6480041 MHz
EM
NCH 0
SSB 0
LA 0
GB 0
PC 1.40



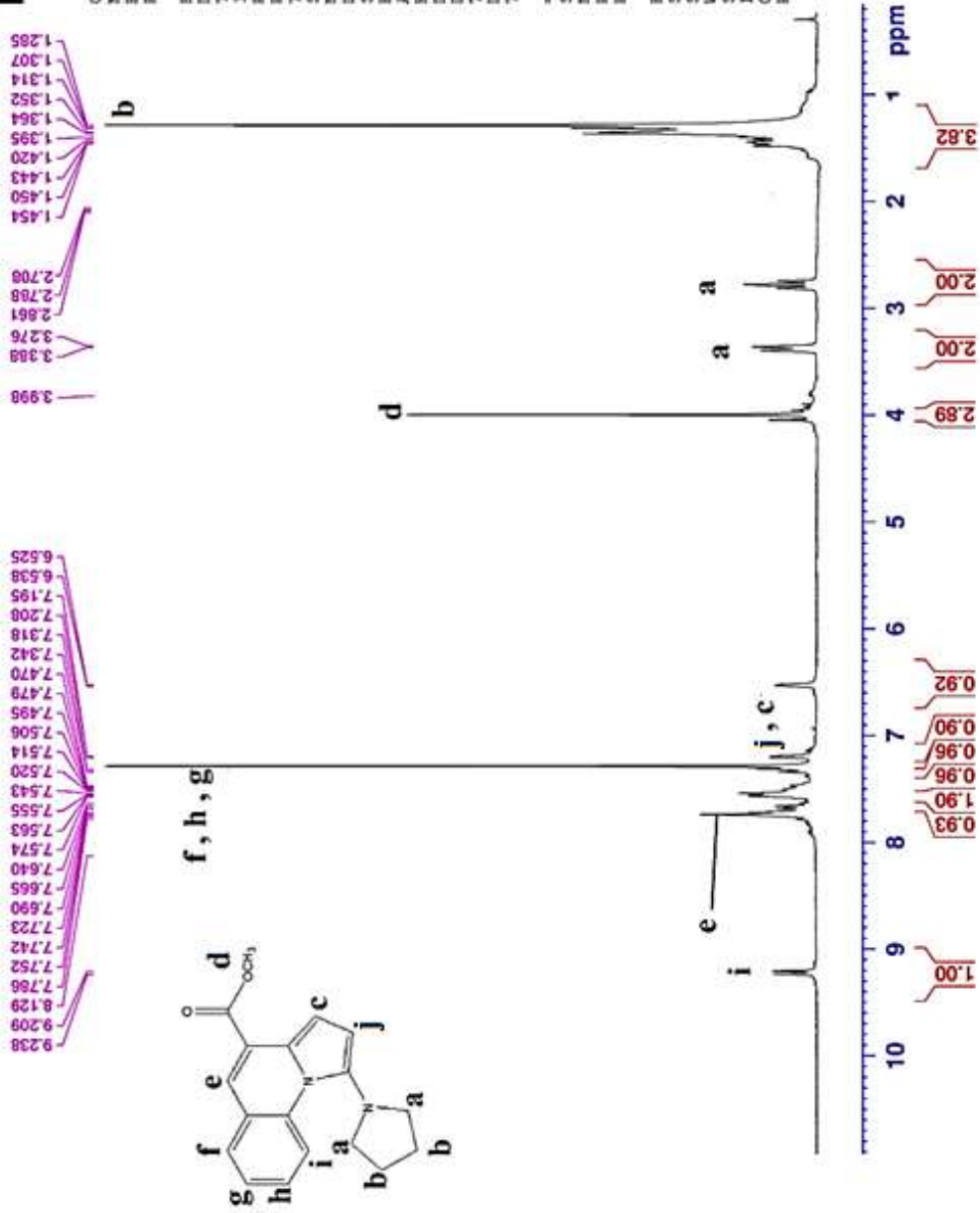


Current Data Parameters
NAME Birjand U
EXPNO 143
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160107
Time 22.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 6024.096 Hz
FIDRES 0.091920 Hz
AQ 5.4394879 sec
RG 127.27
DM 83.000 usec
DE 6.50 usec
TE 295.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
SF01 300.8484063 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8465491 MHz
KDM EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.00





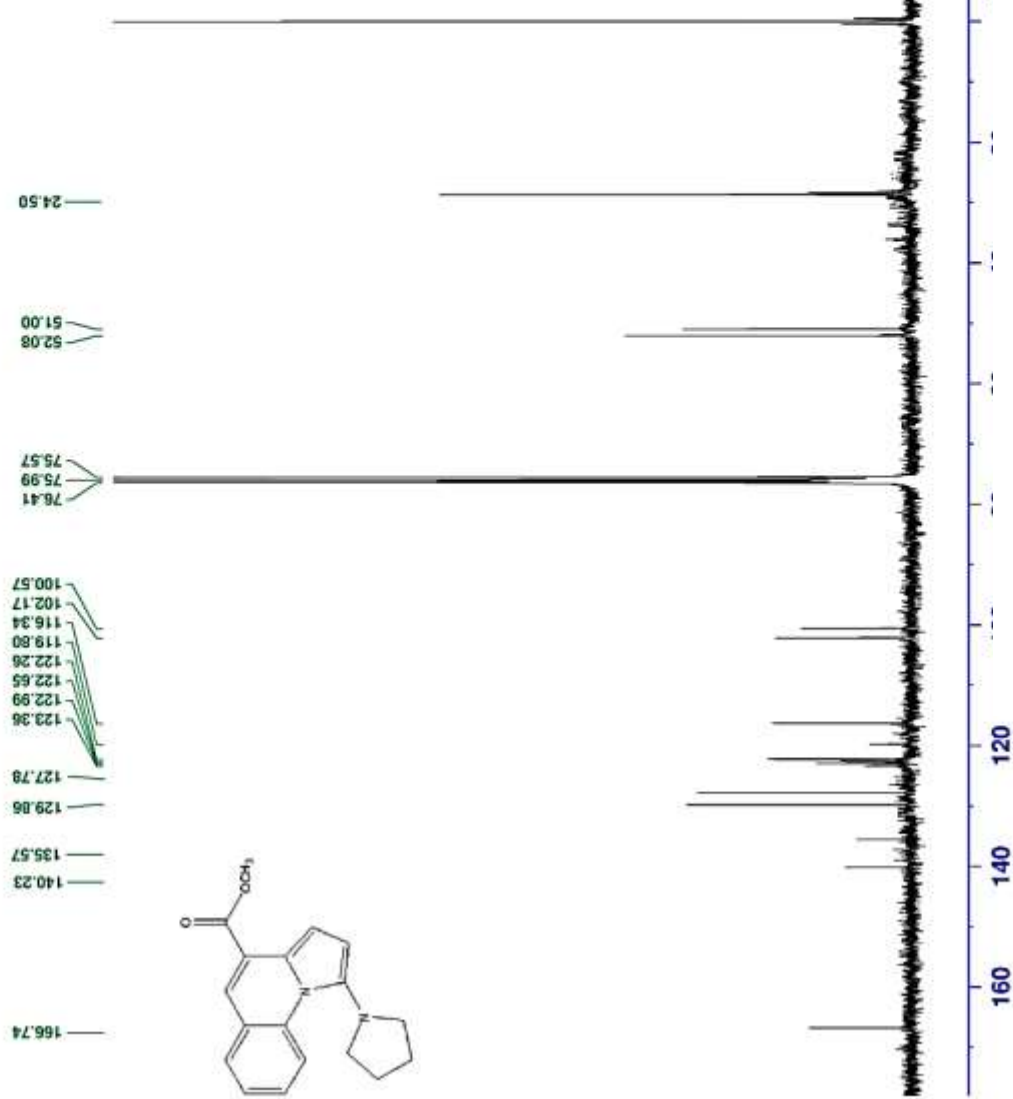
Current Data Parameters
NAME Birjand U
EXPNO 145
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160108
Time 8.16
INSTRUM spect
PROBRD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 8000
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DM 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.7 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17780000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 75.6480035 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





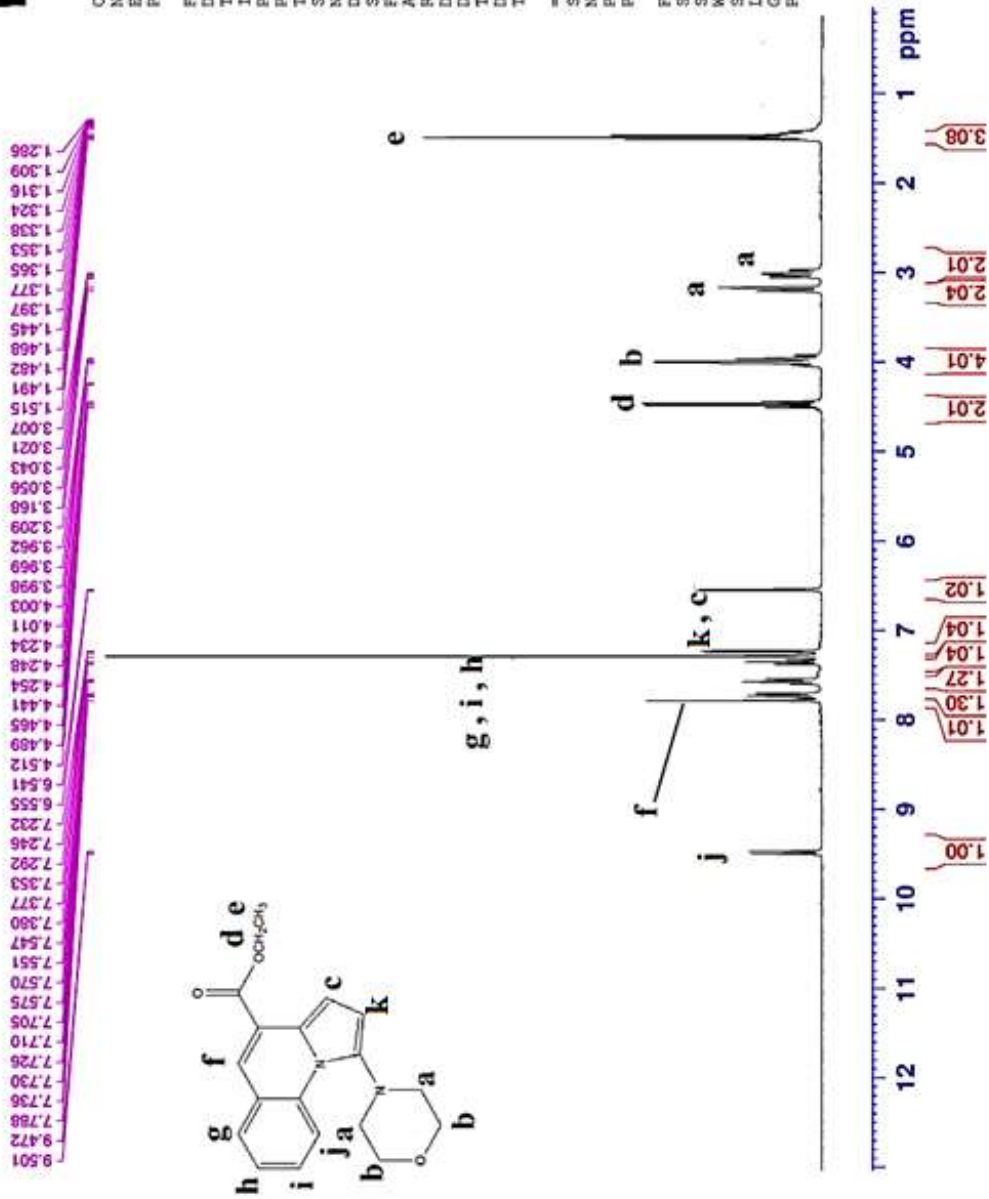
Current Data Parameters
 NAME Birjand U
 EXPNO 146
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160108
 Time 11.40
 INSTRUM spect
 PROSHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 64
 DS 2
 SMH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 158.22
 DM 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.2 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465478 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 19
PROCNO 1

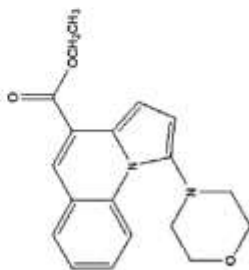
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160206
Time 10.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
MS 800
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DM 27.600 usec
DE 0 K
TE 5.50 usec
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D10 1

***** CHANNEL f1 *****
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

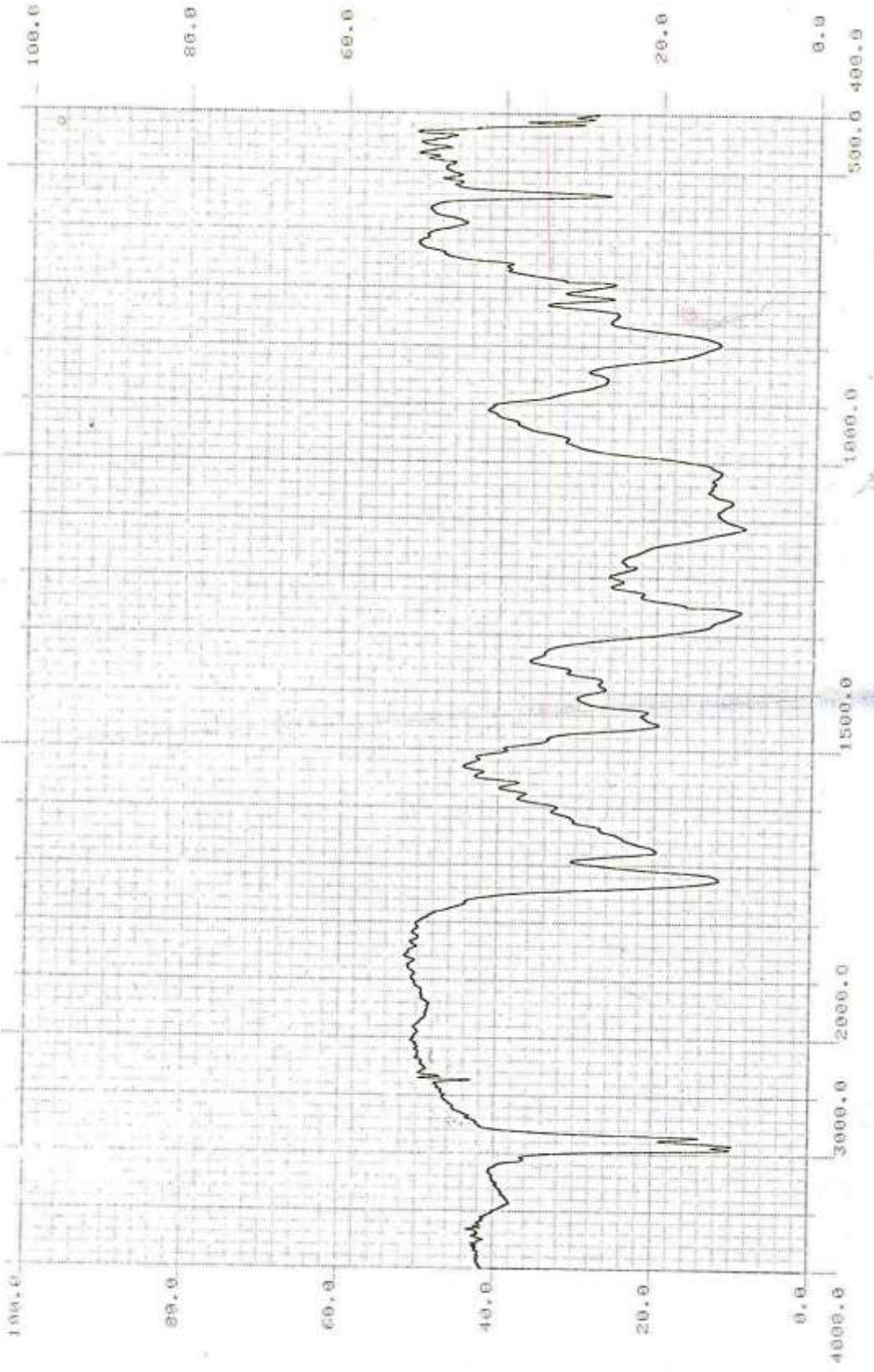
***** CHANNEL f2 *****
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

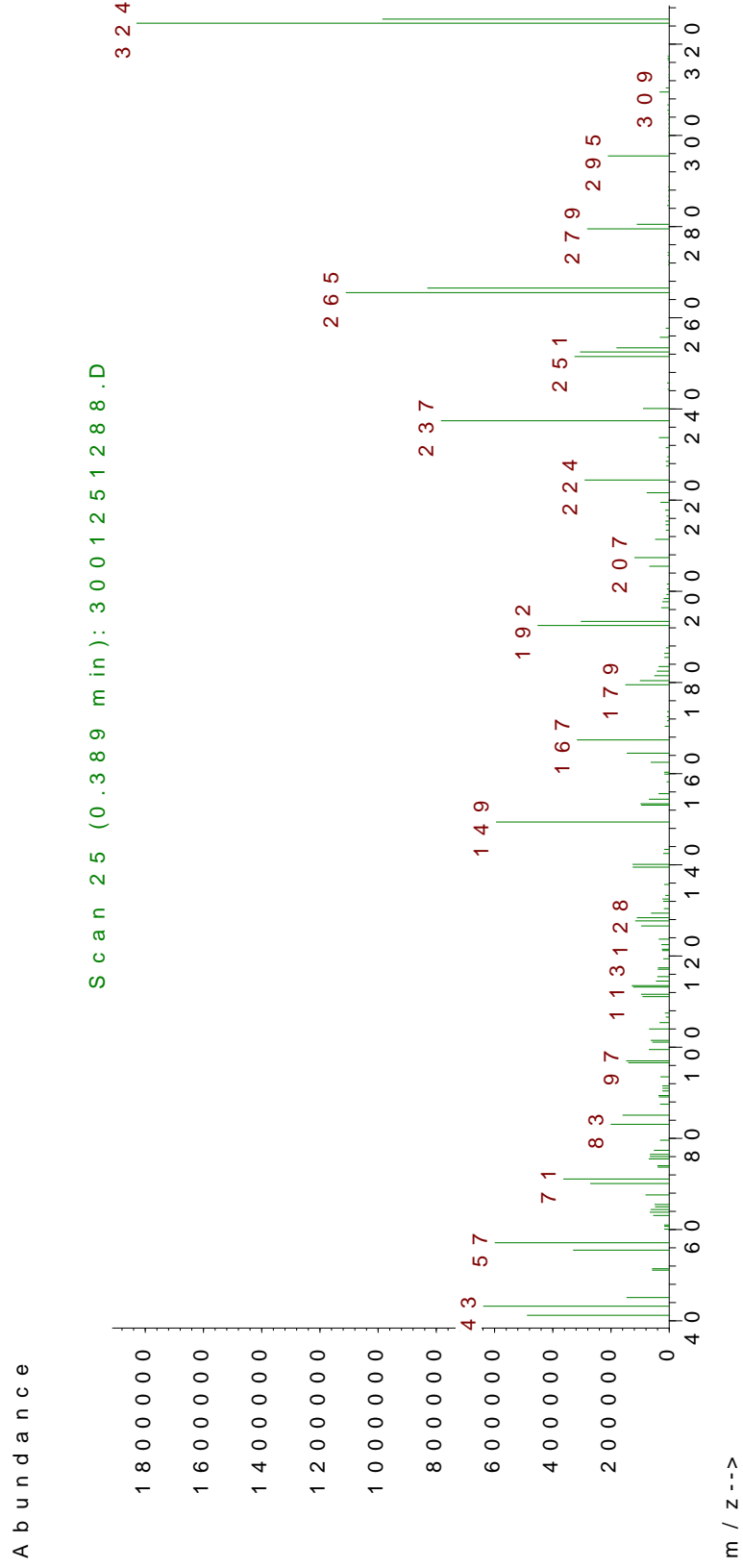
F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

14.39
53.06
61.09
68.15
76.65
77.07
77.49
102.38
103.38
117.03
121.22
123.55
124.37
128.82
128.99
129.70
130.90
136.33
141.97
167.77



200 180 160 140



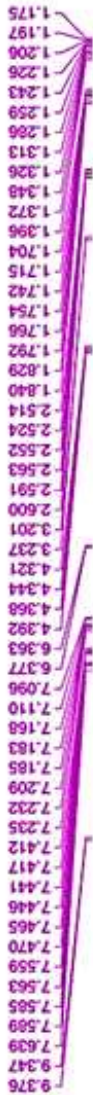




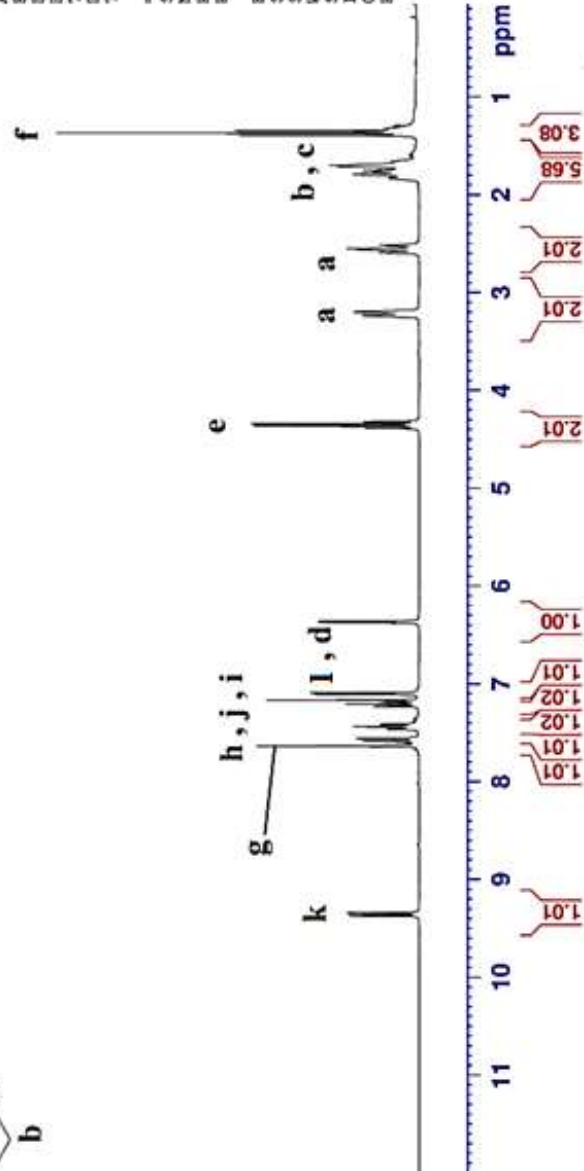
Current Data Parameters
 NAME BirJand U
 EXPNO 147
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160108
 Time 11.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 64
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 72.14
 DM 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465848 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00



181





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 20
PROCNO 1

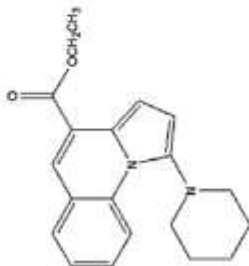
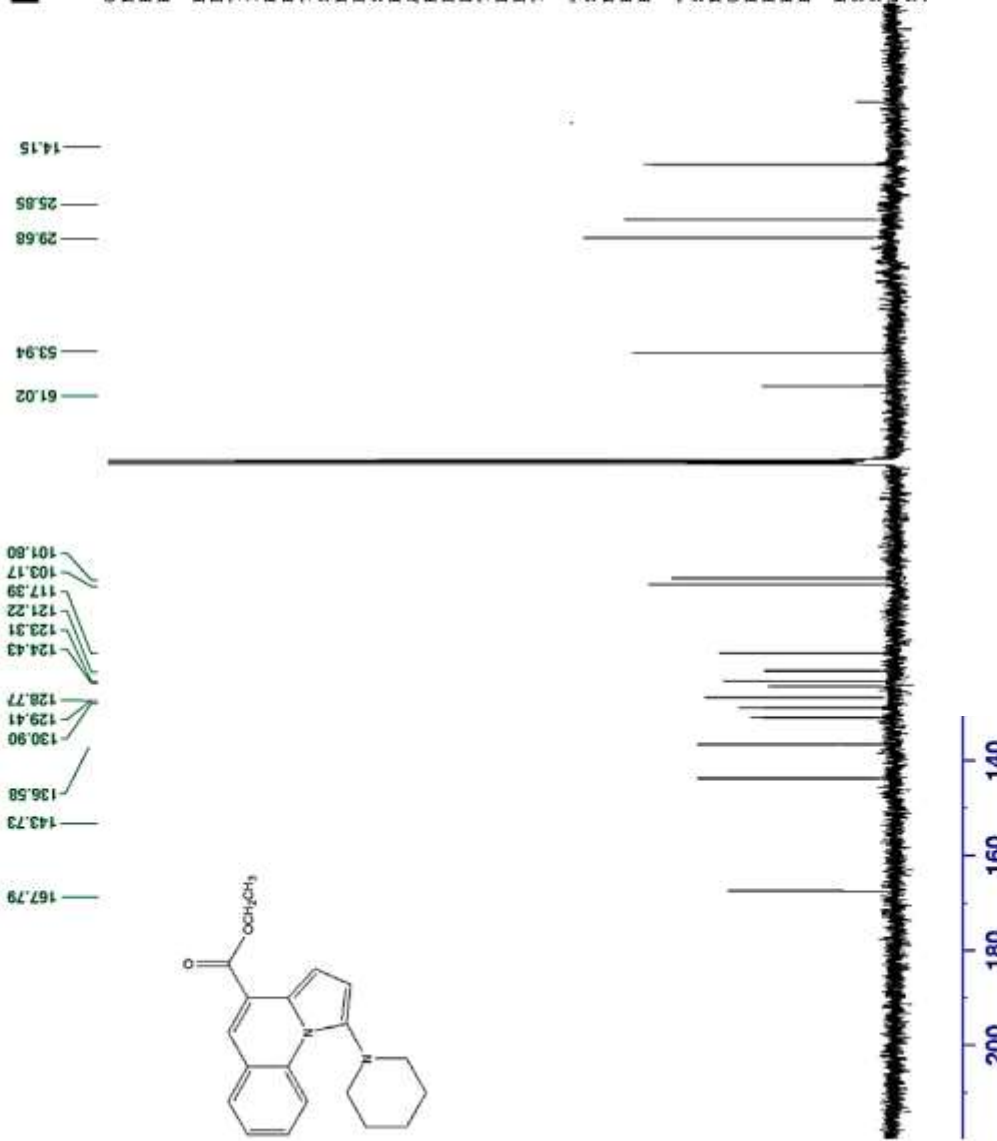
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160206
Time 13.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2400
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CFPRG[2] waitz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.1778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
EM
SSB 0
WDW 0
SS 1.00 Hz
GB 1.40



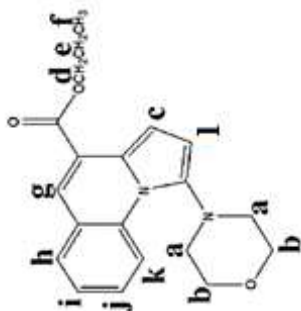
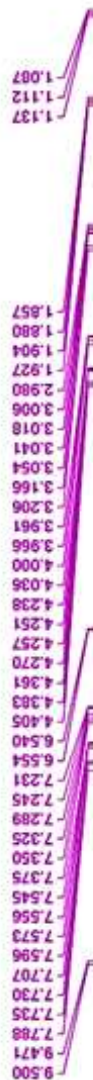


Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 15
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20151230
 Time 21.02
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 8
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 72.14
 DM 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.7 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465487 MHz
 WDM EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00





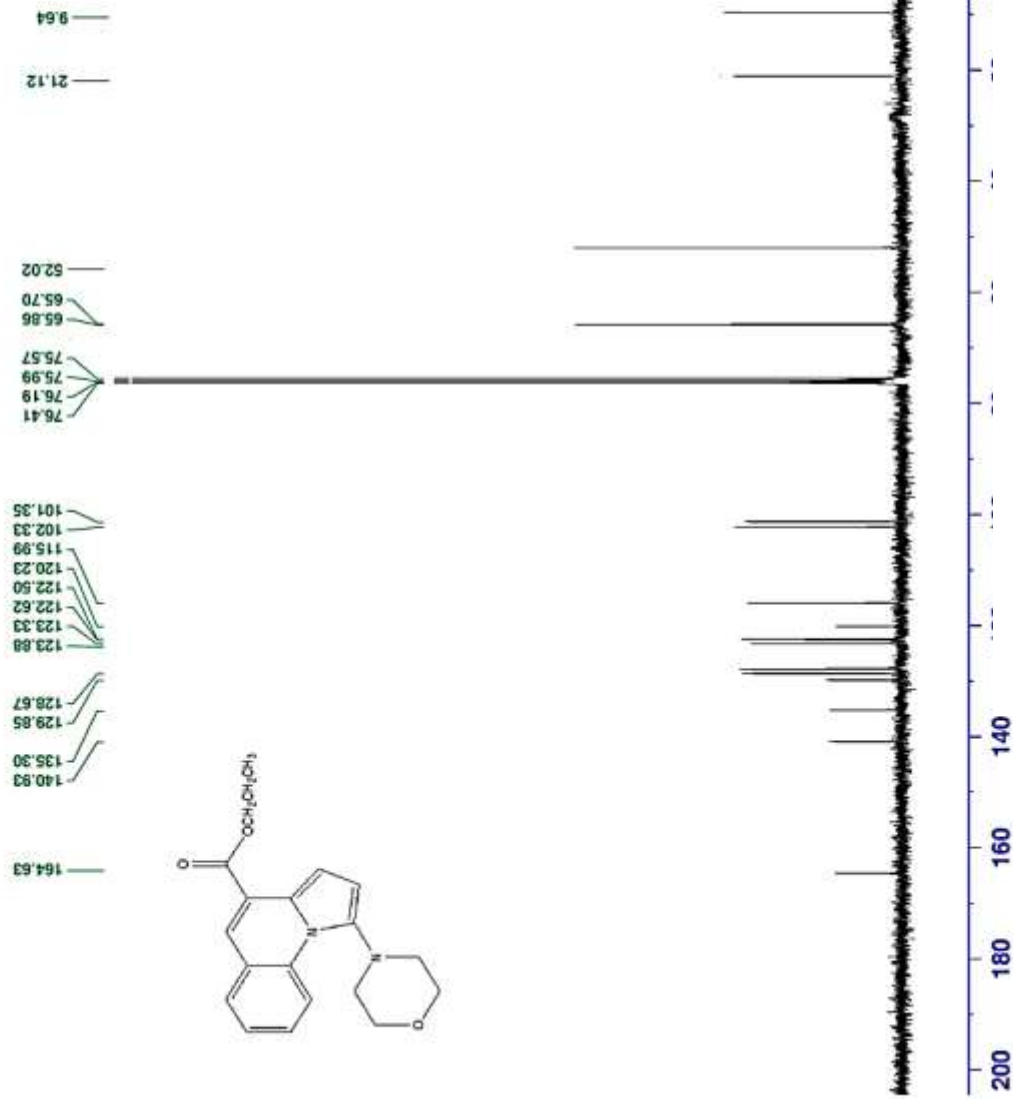
Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 16
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20151230
Time 23.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
MS 640
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DM 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.6 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

***** CHANNEL F1 *****
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

***** CHANNEL F2 *****
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 75.6480040 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
CB 0
PC 1.40



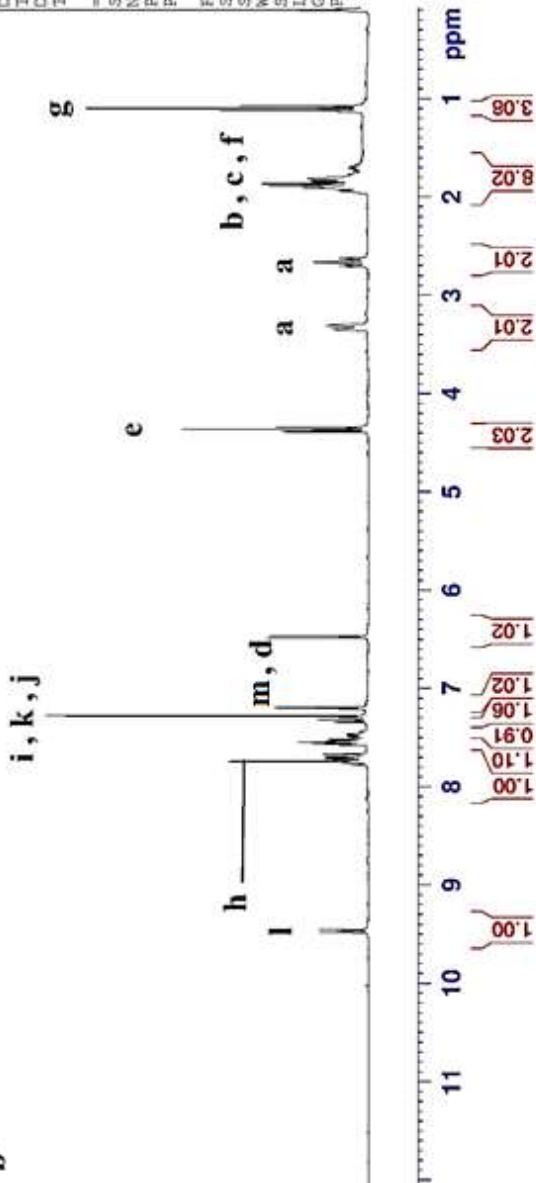
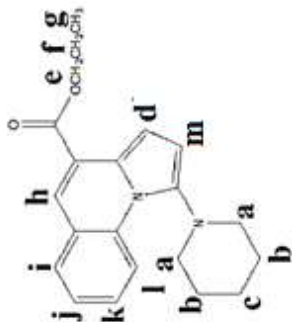


Current Data Parameters
 NAME FUM
 EXPNO 1382
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160108
 Time 15.50
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 24
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 127.27
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.4 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8464507 MHz
 MCM 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00





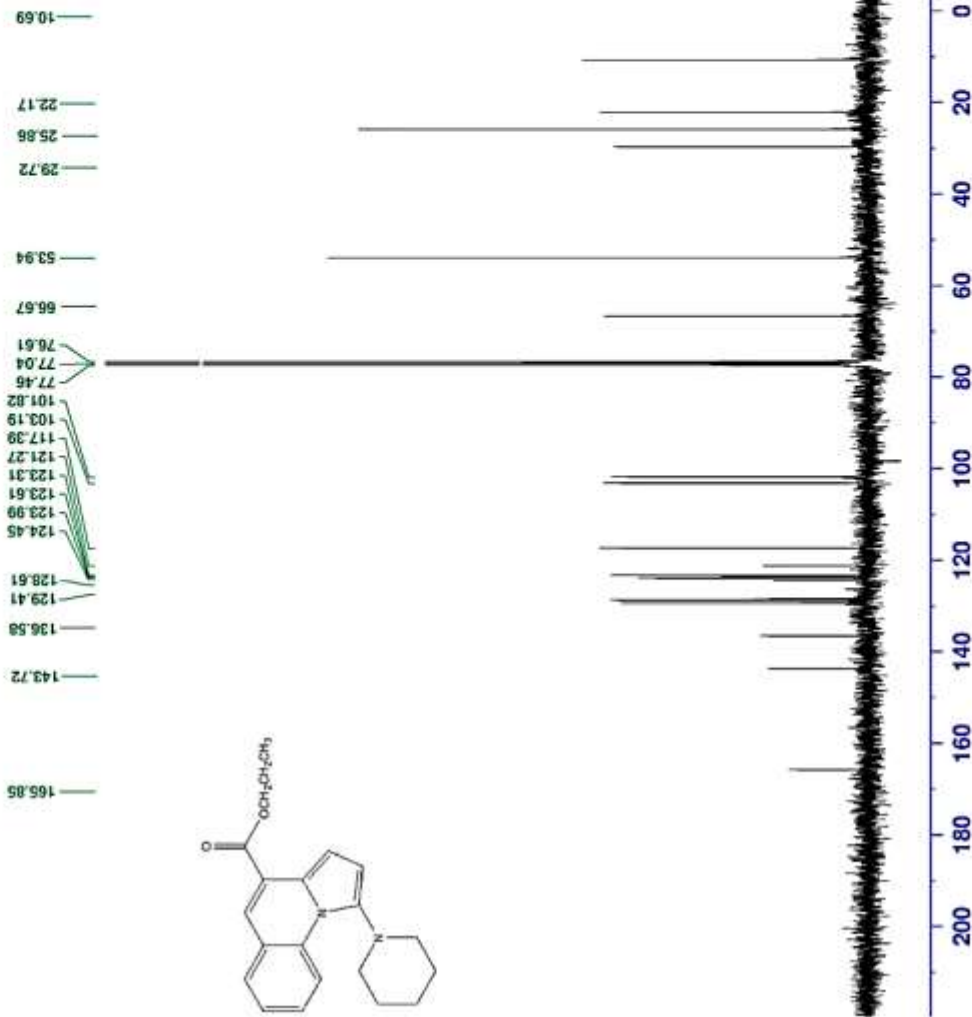
Current Data Parameters
NAME PGU
EXPNO 14
PROCNO 1

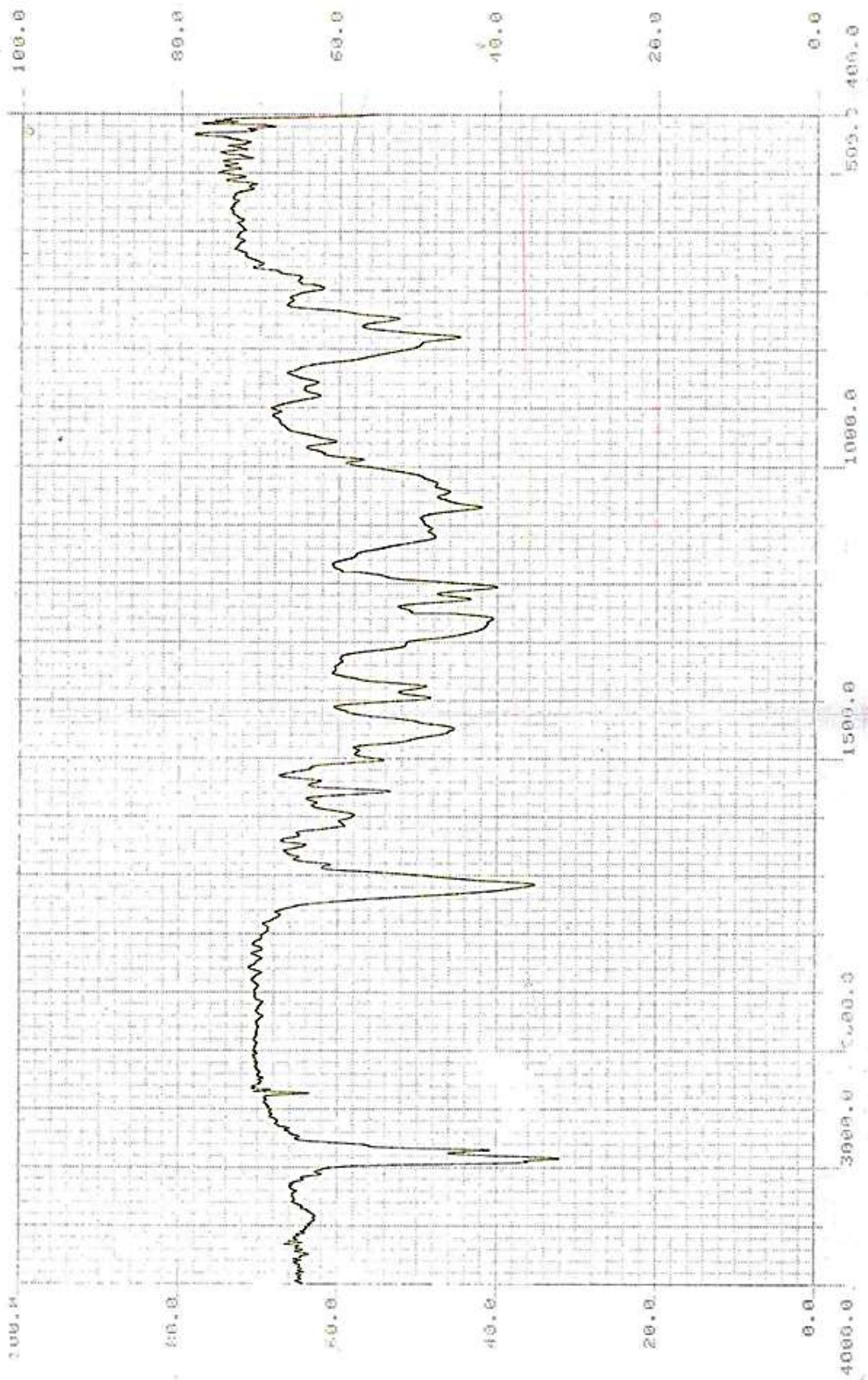
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160114
Time_ 22:16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BBO
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 768
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8687935 sec
RG 202
DM 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.3 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 300.8477018 MHz
NUC2 1H
CPCPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
EM
SSB 0
LA 0
GB 0
PC 1.40







Current Data Parameters
 NAME Shahroud 0
 EXPNO 57
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160511
 Time 12.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SMH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 89.13
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 297.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

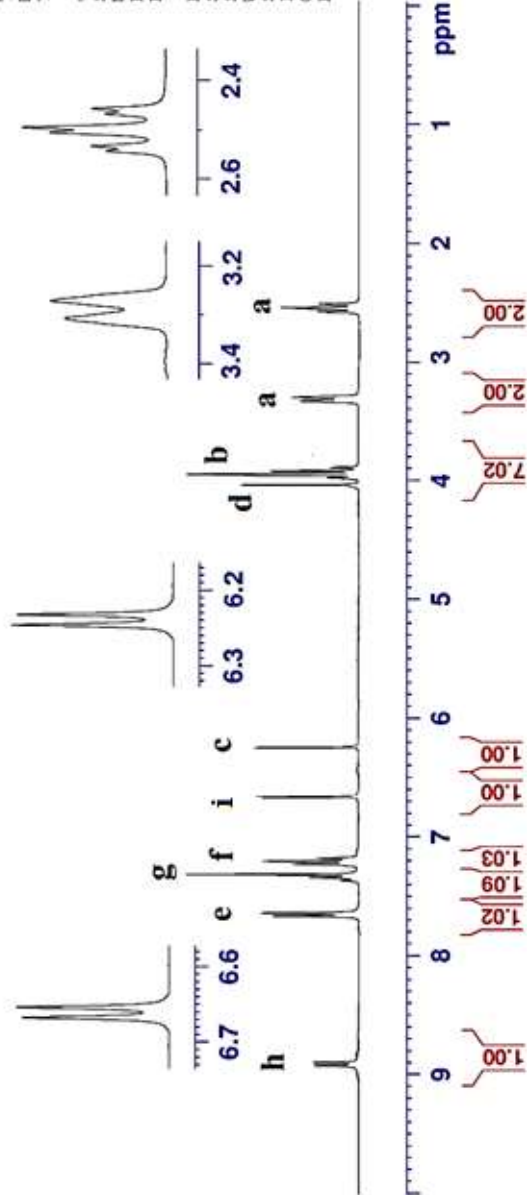
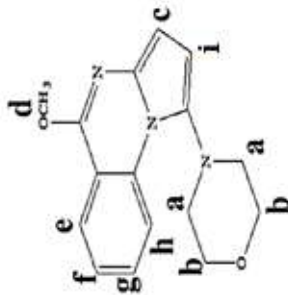
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465748 MHz
 MDW 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

4.052
3.868
3.853
3.845
3.841
3.395
3.258
2.591
2.568
2.459

7.773
7.657
7.383
7.349
7.292
7.275
7.250
7.194
7.155
6.648
6.635
6.252
6.239

8.951





Current Data Parameters
NAME Shahrood U
EXPNO 69
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

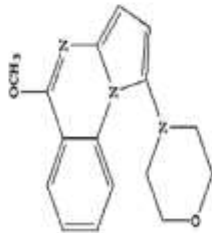
Date_ 20160312
Time 13.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 1456
DS 4
SWH 18115.941 Hz
AQ 0.216427 Hz
FIDRES 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 293.8 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

***** CHANNEL f2 *****
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PLW2 90.00 usec
PLW1 6.40000010 W
PLW2 0.17778000 W
PLW3 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

175.36
163.65
152.54
134.87
127.81
125.08
125.60
122.63
115.27
104.34
100.21
77.51
77.08
76.66
67.27
66.36
52.45





Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 70
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160314
 Time 9.02
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO NS-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 72.14
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.7 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLM1 6.4000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465814 MHz
 XDM 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

1.510
1.607
1.744
1.910
2.513
2.551
2.561
2.589
3.219
3.431
4.025

6.208
6.221
6.627
6.641
7.040
7.078
7.084
7.090
7.100
7.106
7.115
7.123
7.151
7.158
7.161
7.167
7.181
7.211
7.318
7.413
7.434
7.444
7.452
7.463
7.478
7.565
7.592
7.617
7.627
7.636
7.646
8.916
8.920
8.947



b, c

6.6
6.2

3.3 3.2

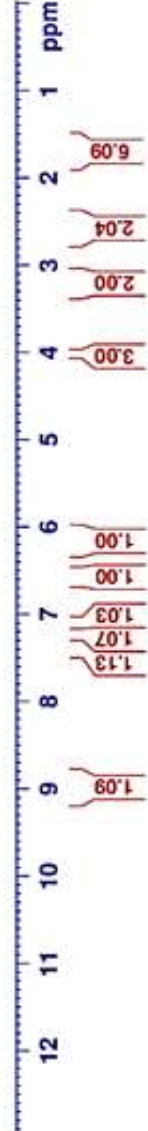
2.5

e

a

a

b, c





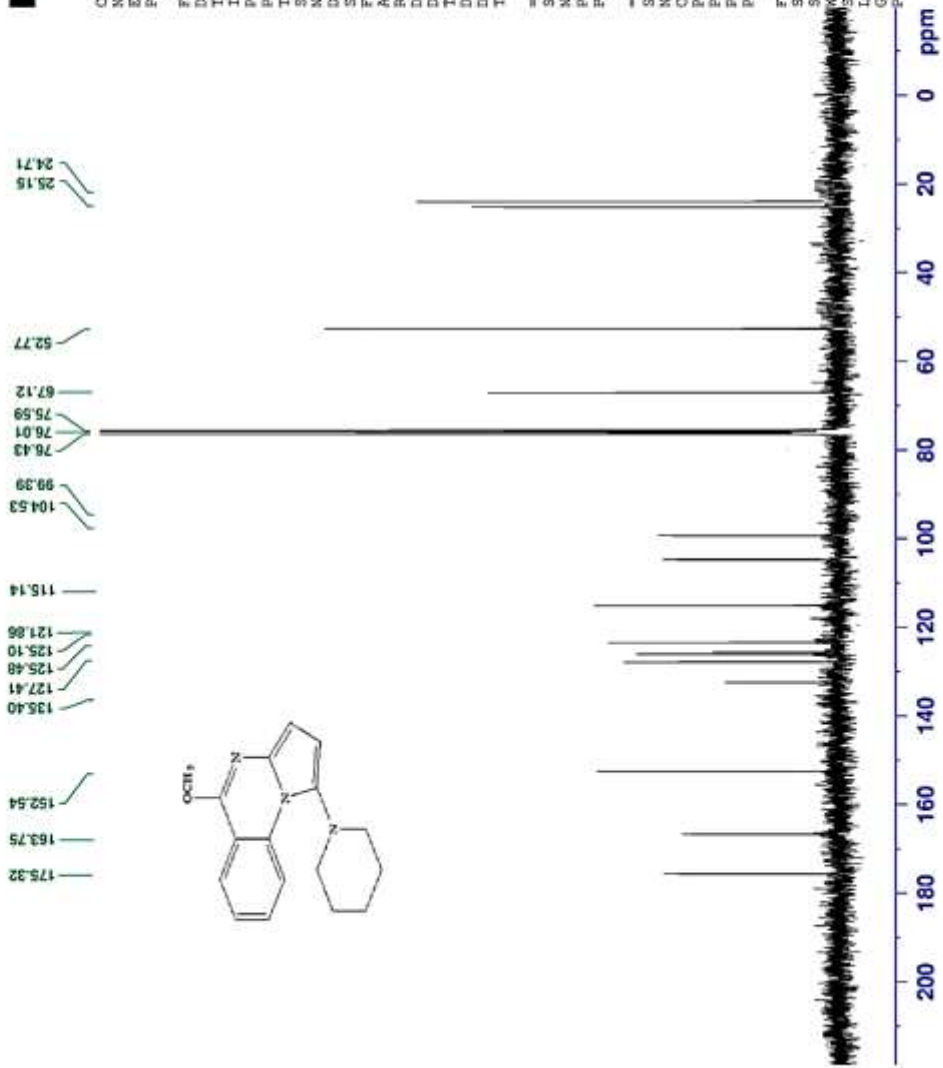
Current Data Parameters
NAME Shahrhoud U
EXPNO 71
PROCNO 1

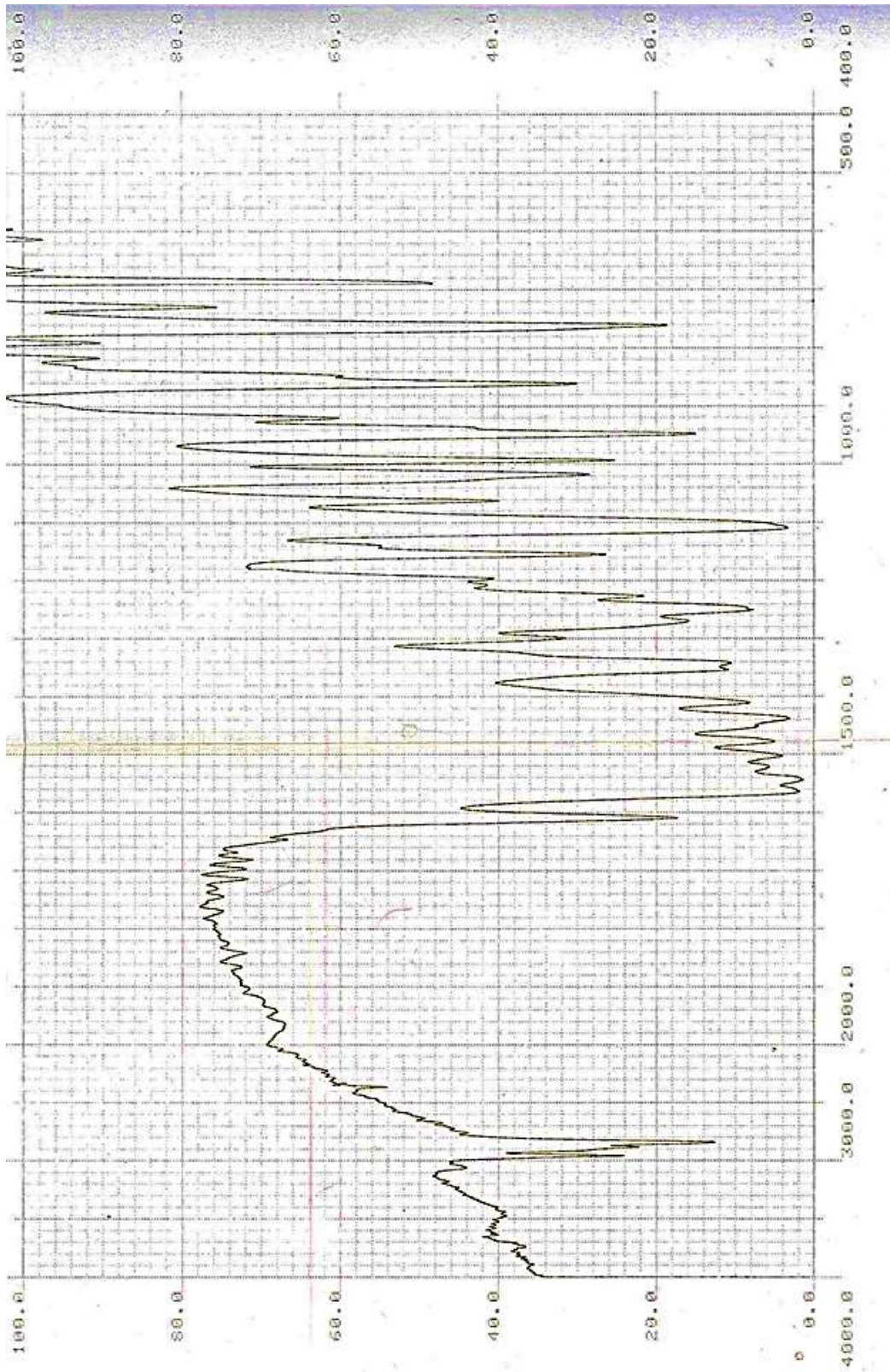
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160514
Time 10.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.275427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.4 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
waltz16
CFPRG12
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6486047 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40







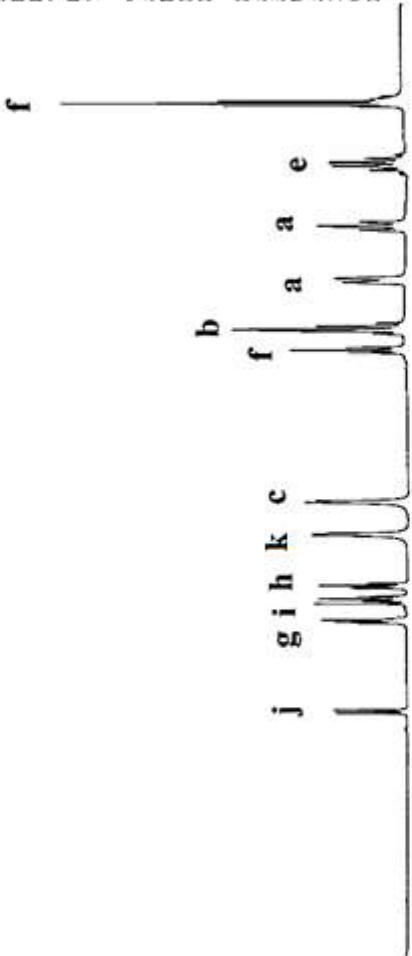
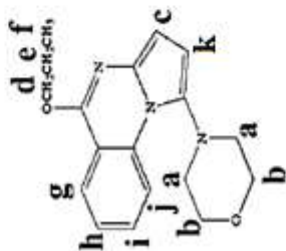
Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 57
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160511
 Time 8.53
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 32
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 127.27
 DW 83.000 usec
 DE 6.80 usec
 TE 295.8 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465741 MHz
 NCM EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

8.945
8.918
7.655
7.635
7.577
7.535
7.477
7.465
7.353
7.233
6.599
6.585
6.191
6.177
4.351
4.329
4.213
4.130
3.921
3.824
3.748
3.322
3.315
3.290
2.580
2.447
1.778
1.682
1.580
0.867
0.856
0.841
0.800
0.774





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 58
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

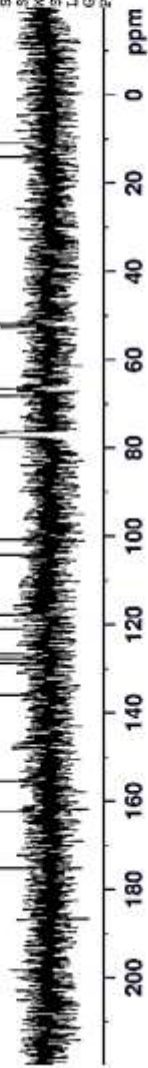
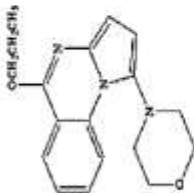
Date_ 20160511
Time 9.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 800
DS 4
SWH 16115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
EW 27.606 usec
DE 5.50 usec
TE 296.4 K
TD0 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

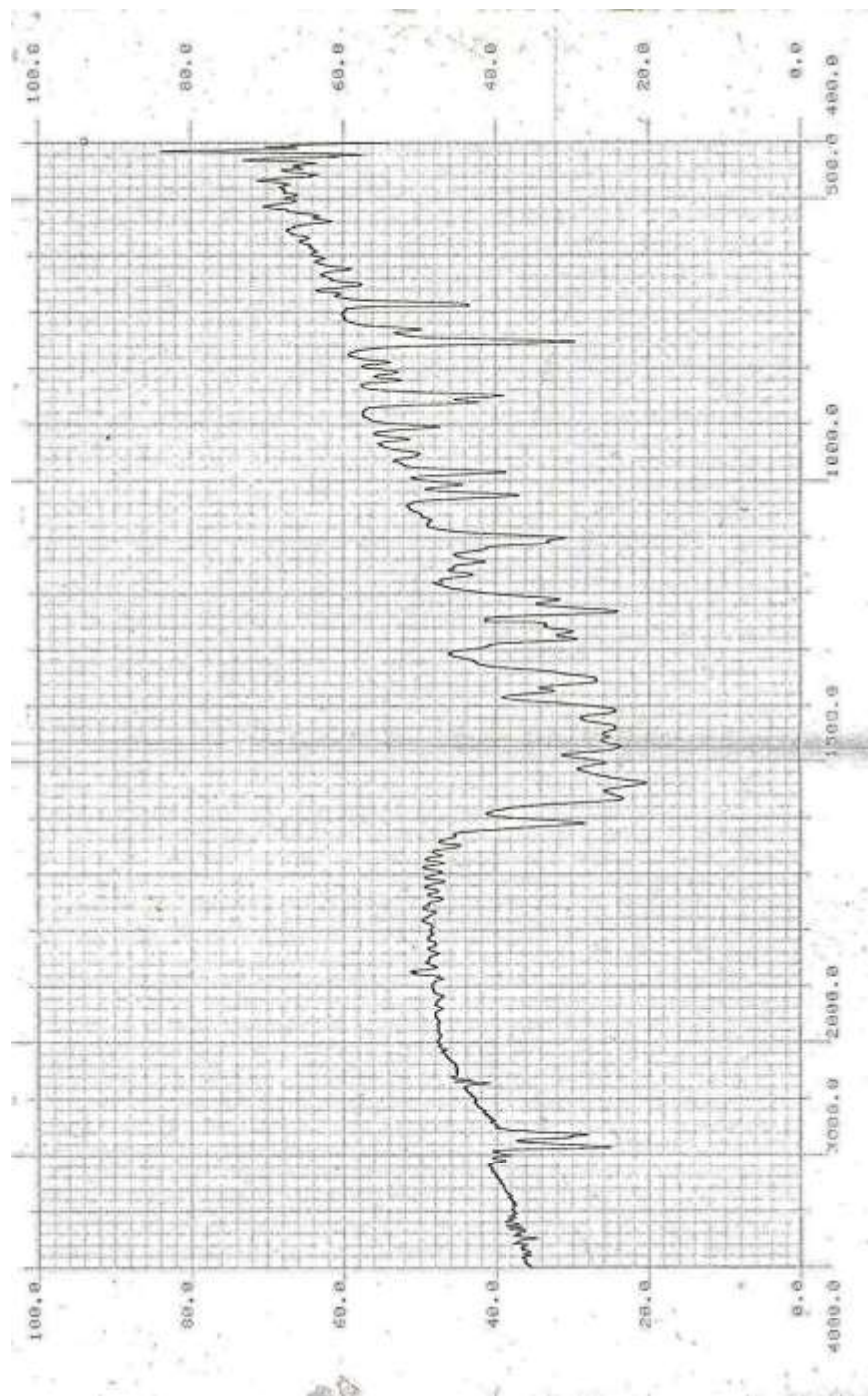
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
waltz16
PCPD2 96.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW3 0.1778000 W
PLW4 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

175.42
163.37
154.19
136.76
128.90
126.42
126.12
121.00
117.89
104.22
100.36
77.48
77.06
76.63
68.26
66.19
52.03
14.76
10.90







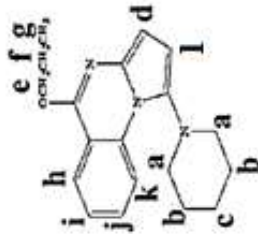
Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 59
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160511
 Time 9.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 75.22
 DM 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.7 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1

***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8463795 MHz
 NQW 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

8.924
7.647
7.636
7.628
7.617
7.583
7.578
7.557
7.553
7.478
7.465
7.454
7.446
7.435
7.186
7.170
7.158
6.637
6.623
6.223
6.209
4.161
4.149
4.142
4.129
3.572
3.555
3.254
3.220
2.564
2.553
1.719
1.708
1.701
1.665
1.654
1.631
1.611
1.591
1.571
1.375
1.361
1.345
1.337
1.324
1.315
1.291
1.270
1.260
1.247
1.209
1.201
1.100
0.870
0.846
0.821
0.804
0.781



b, c g

f

e

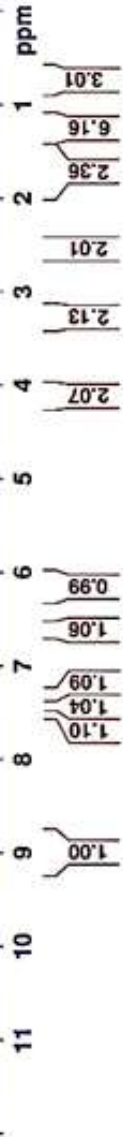
h j i

l d

k

a

a





Current Data Parameters
 NAME: Shahrhoud D
 EXPNO: 62
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters

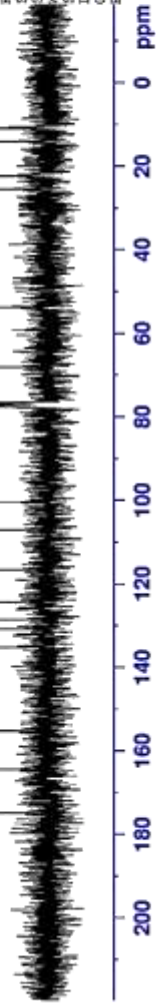
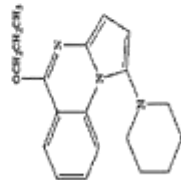
Date_: 20160511
 Time: 10.15
 INSTRUM: spect
 PROBRID: 5 mm PABBO BB-
 PULPROG: zgpg30
 ID: 65536
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 304
 DS: 4
 SMH: 18115.941 Hz
 FIDRES: 0.276427 Hz
 AQ: 1.8087935 sec
 RG: 202
 DM: 27.600 usec
 DE: 6.50 usec
 TE: 296.2 K
 D1: 2.0000000 sec
 D11: 0.03000000 sec
 TDO: 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01: 75.6554892 MHz
 NUC1: 13C
 P1: 10.00 usec
 PL1: 30.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SF02: 300.8477518 MHz
 NUC2: 1H
 CPDPRG2: waltz15
 PCPD2: 90.00 usec
 PL12: 6.40000010 W
 PL112: 0.17778000 W
 PL113: 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 75.6479250 MHz
 WDW: RM
 LB: 0
 GB: 0
 PC: 1.00 Hz
 SC: 1.40

- 10.98
- 14.08
- 23.76
- 25.77
- 53.83
- 68.18
- 76.65
- 77.49
- 77.07
- 100.40
- 104.38
- 116.19
- 122.87
- 126.61
- 127.68
- 128.81
- 135.46
- 154.11
- 165.78
- 175.28





Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 66
 PROCNO 1

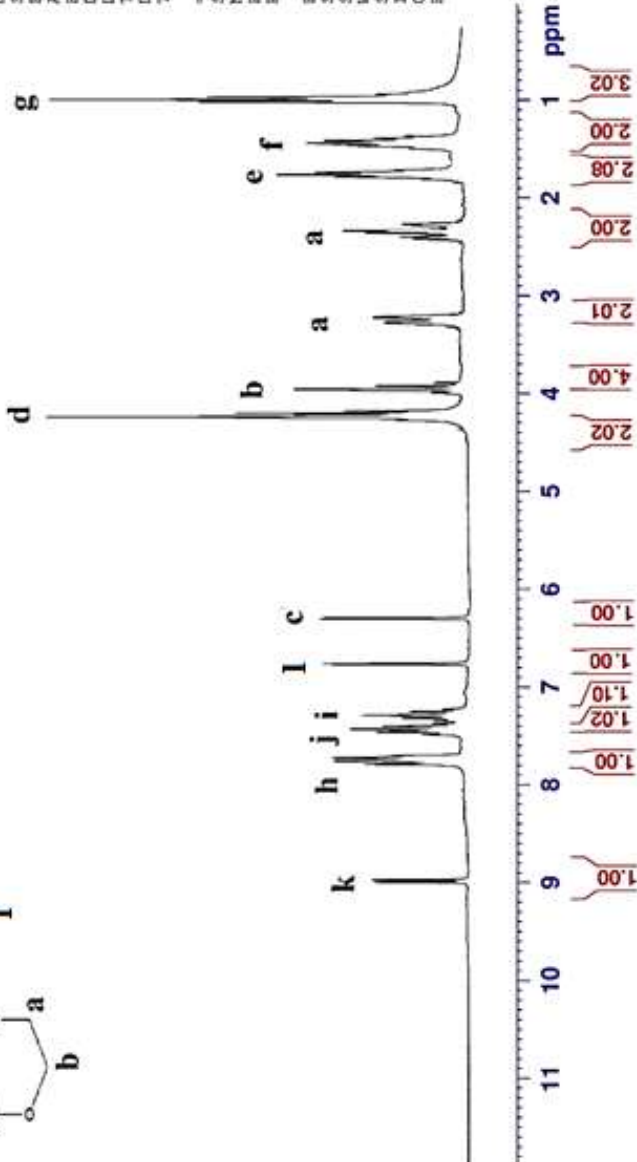
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160511
 Time 13.03
 INSTRUM Spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 99.22
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465797 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

8.924
7.647
7.636
7.628
7.617
7.585
7.580
7.559
7.466
7.455
7.447
7.436
7.195
7.187
7.170
6.638
6.624
6.224
6.210
4.161
4.149
4.142
4.129
3.573
3.555
3.555
3.255
3.220
2.554
1.720
1.709
1.701
1.686
1.655
1.632
1.611
1.591
1.571
1.376
1.361
1.345
1.337
1.324
1.314
1.291
1.271
1.247
1.233
1.209
1.201
1.180
1.157
0.870
0.845
0.820
0.780





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 67
PROCNO 1

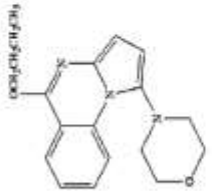
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160511
Time 14.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1600
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL F1
SF01 75.6554692 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

CHANNEL F2
SF02 300.8477518 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17780000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
TB 0
GB 0
FC 1.40

10.98
14.08
19.38
57.56
66.75
68.17
76.63
77.06
77.48
101.84
104.14
116.31
121.44
126.43
126.72
128.82
136.36
155.01
167.80
175.83



ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200



Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 63
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

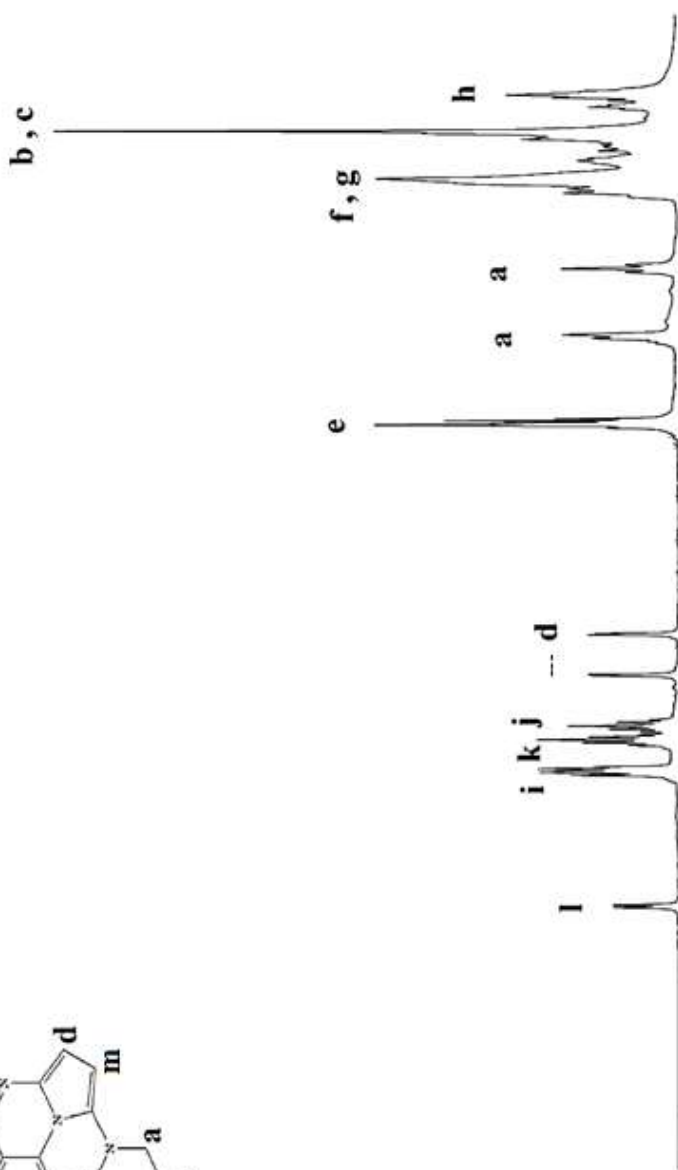
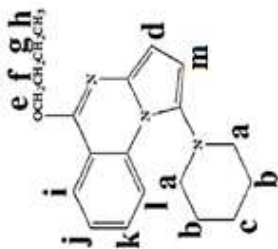
Date_ 20160511
 Time 10.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 24
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 79.22
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.5 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

CHANNEL f1
 SF01 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
 SF 300.8465811 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

8.948
 8.922
 7.567
 7.544
 7.449
 7.183
 7.161
 7.156
 7.126
 6.628
 6.615
 6.218
 6.204
 4.163
 4.152
 4.133
 3.252
 3.215
 2.587
 2.556
 2.519
 2.511
 1.797
 1.755
 1.695
 1.653
 1.474
 1.451
 1.374
 1.290
 1.259
 1.246
 1.200
 1.178
 0.935





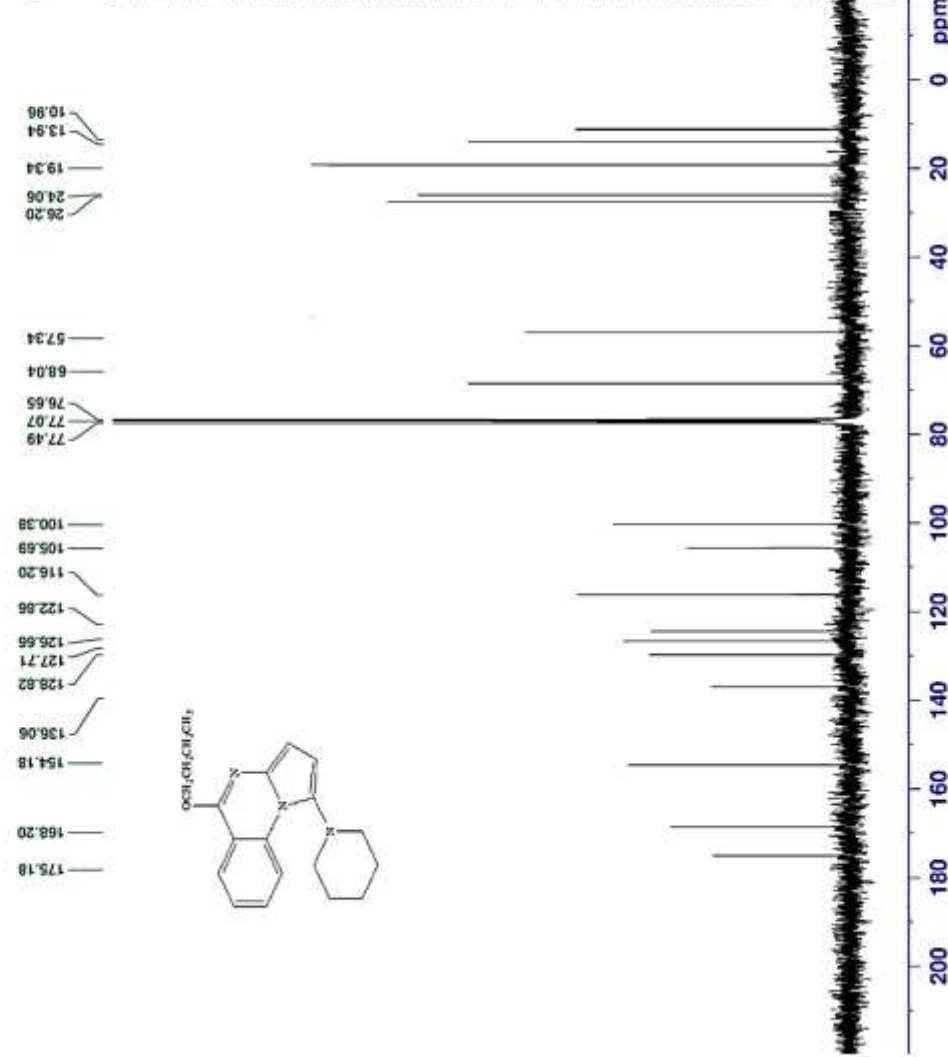
Current Data Parameters
NAME Shahrhoud V
EXPNO 64
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160511
Time 10.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 480
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.275427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
waltz16
CFPRG12
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6478250 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40





```

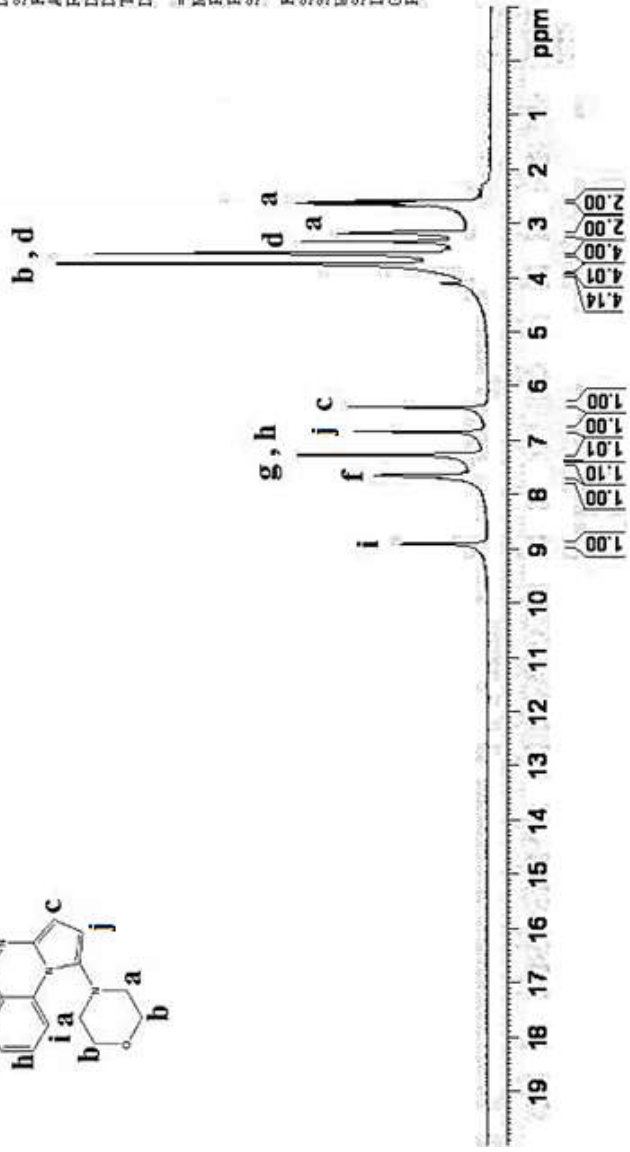
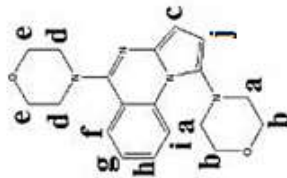
Current Data Parameters
NAME      3H-1
EXPNO    1782
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20141206
Time      16.05
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   zg
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SFO1      11574.074 Hz
FIDRES    0.353213 Hz
AQ         1.4156276 sec
RG         322.5
DU         43.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         5.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         9.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1      400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1300045 MHz
SDU        EN
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

8.919
8.911
8.896
7.678
7.656
7.509
7.500
7.494
7.486
7.273
7.264
7.258
7.250
6.844
6.834
6.390
6.380
4.103
3.744
3.680
3.562
3.554
3.451
3.337
3.188
3.160
2.700
2.608
2.500
2.481
2.454





Current Data Parameters
NAME Shahrhoud U
EXPNO 56
PROCNO 1

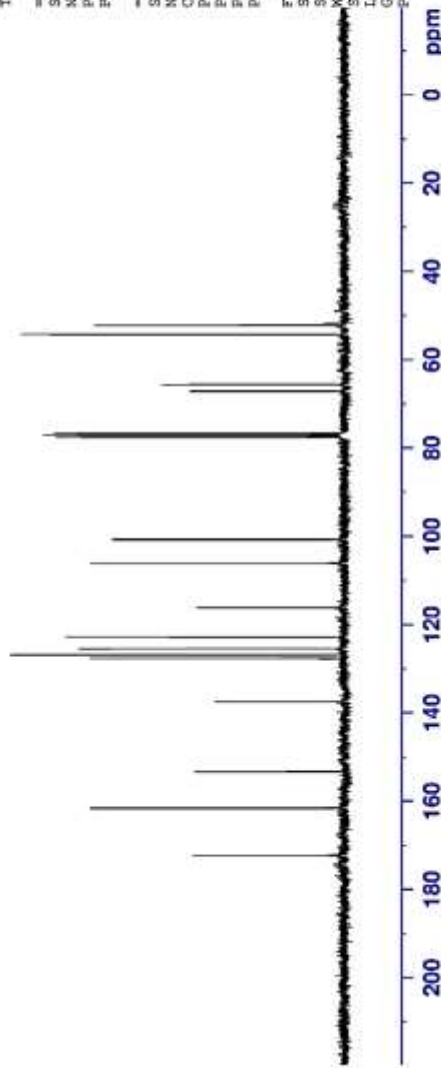
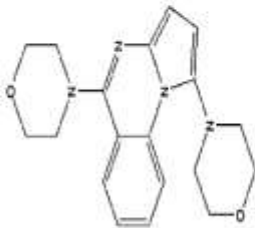
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160511
Time 16.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PARBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 208
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.275427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.5 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

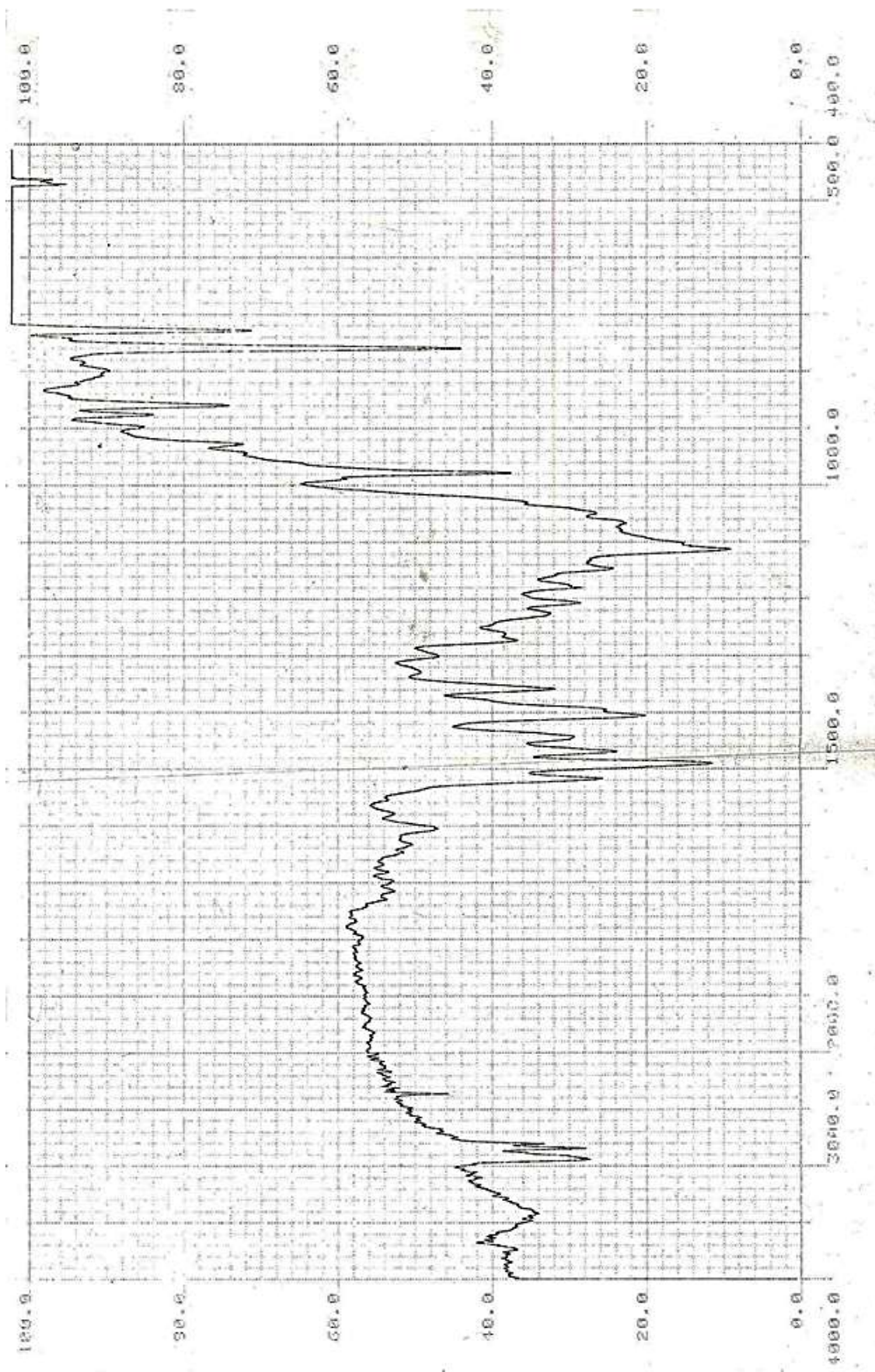
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waitz16
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
SSE 0 EM
LB 0
GB 0
FC 1.40

- 52.12
- 54.38
- 64.25
- 66.73
- 76.71
- 77.14
- 77.56
- 100.26
- 105.31
- 115.23
- 122.51
- 125.37
- 126.11
- 127.48
- 136.05
- 154.89
- 162.28
- 171.23







Current Data Parameters
NAME Shahroud D
EXPNO 137
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160811
Time 15:30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6024.096 Hz
FIDRES 0.091920 Hz
AQ 5.4394879 sec
RG 202
DM 83.000 usec
DE 6.30 usec
TE 296.8 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

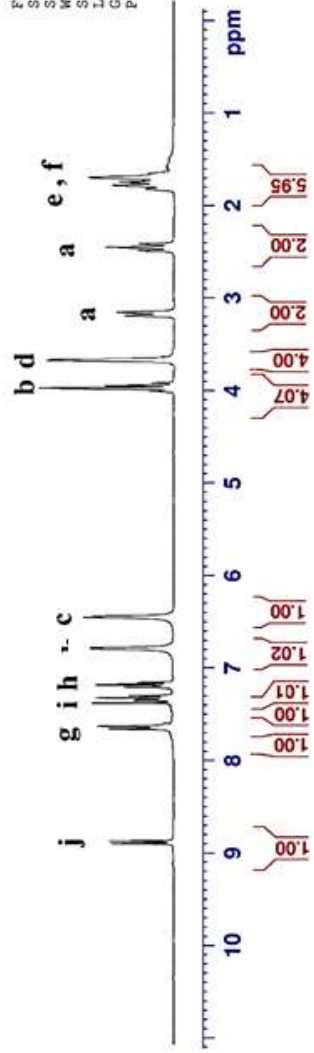
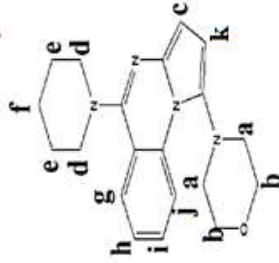
CHANNEL f1
SFO1 300.8484063 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8465779 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

4.096
4.050
3.969
3.960
3.724
3.721
3.655
3.626
3.611
3.212
3.105
2.495
2.346
1.857
1.794
1.717
1.615

7.695
7.644
7.425
7.315
7.252
7.195
6.764
6.751
6.395
6.382

8.878
8.851





Current Data Parameters
NAME Shahrood U
EXPNO 72
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160514
Time_ 11:14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 304
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8687935 sec
RG 202
DM 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.3 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D10 1

CHANNEL f1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

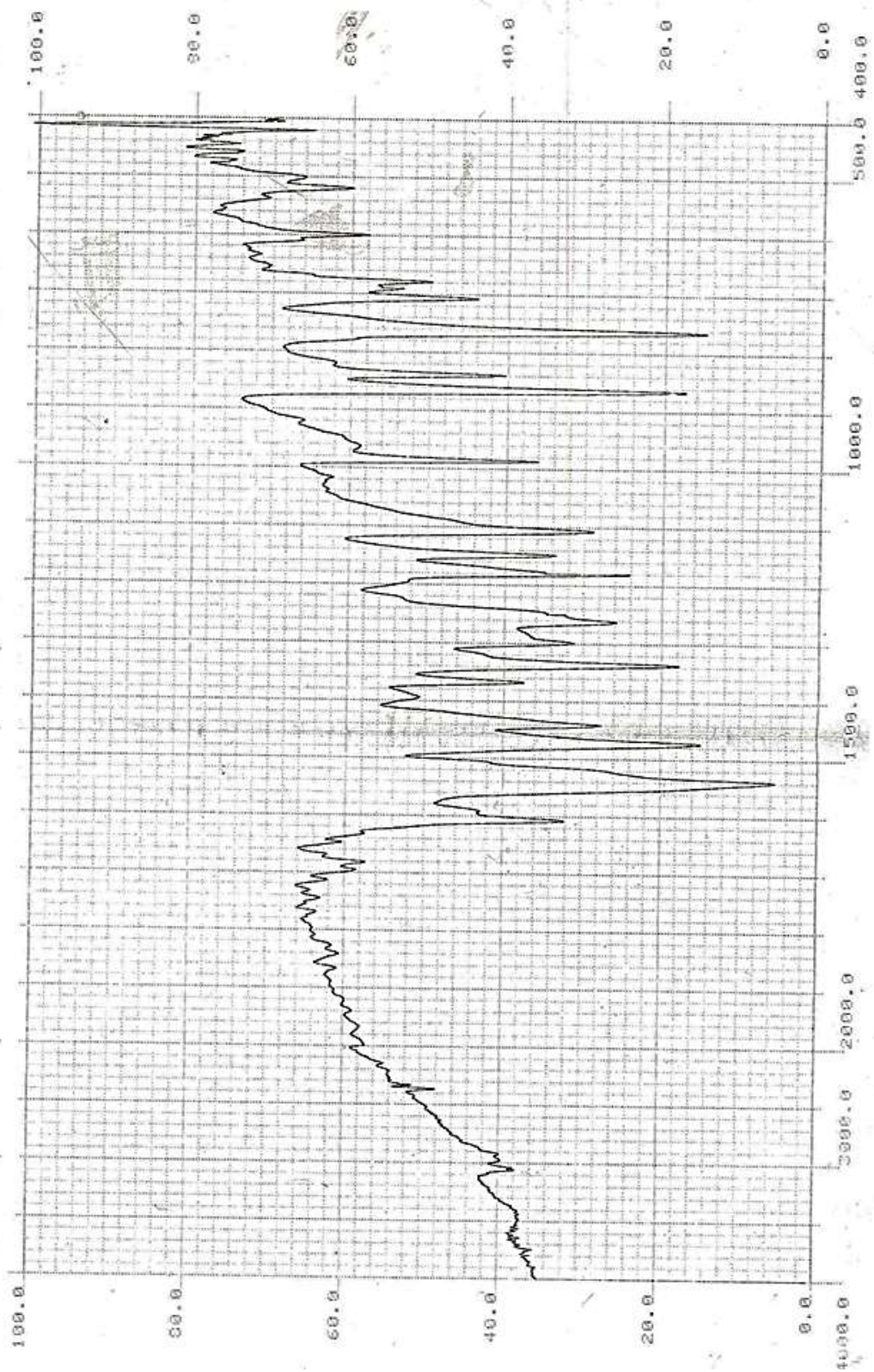
CHANNEL f2
SFO2 300.8477018 MHz
NUC2 1H
PCPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.40000010 W
PLW12 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

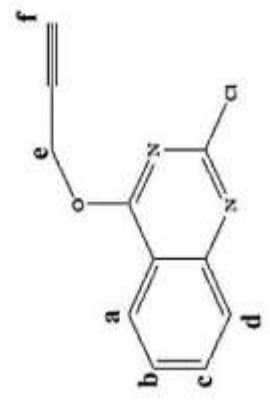
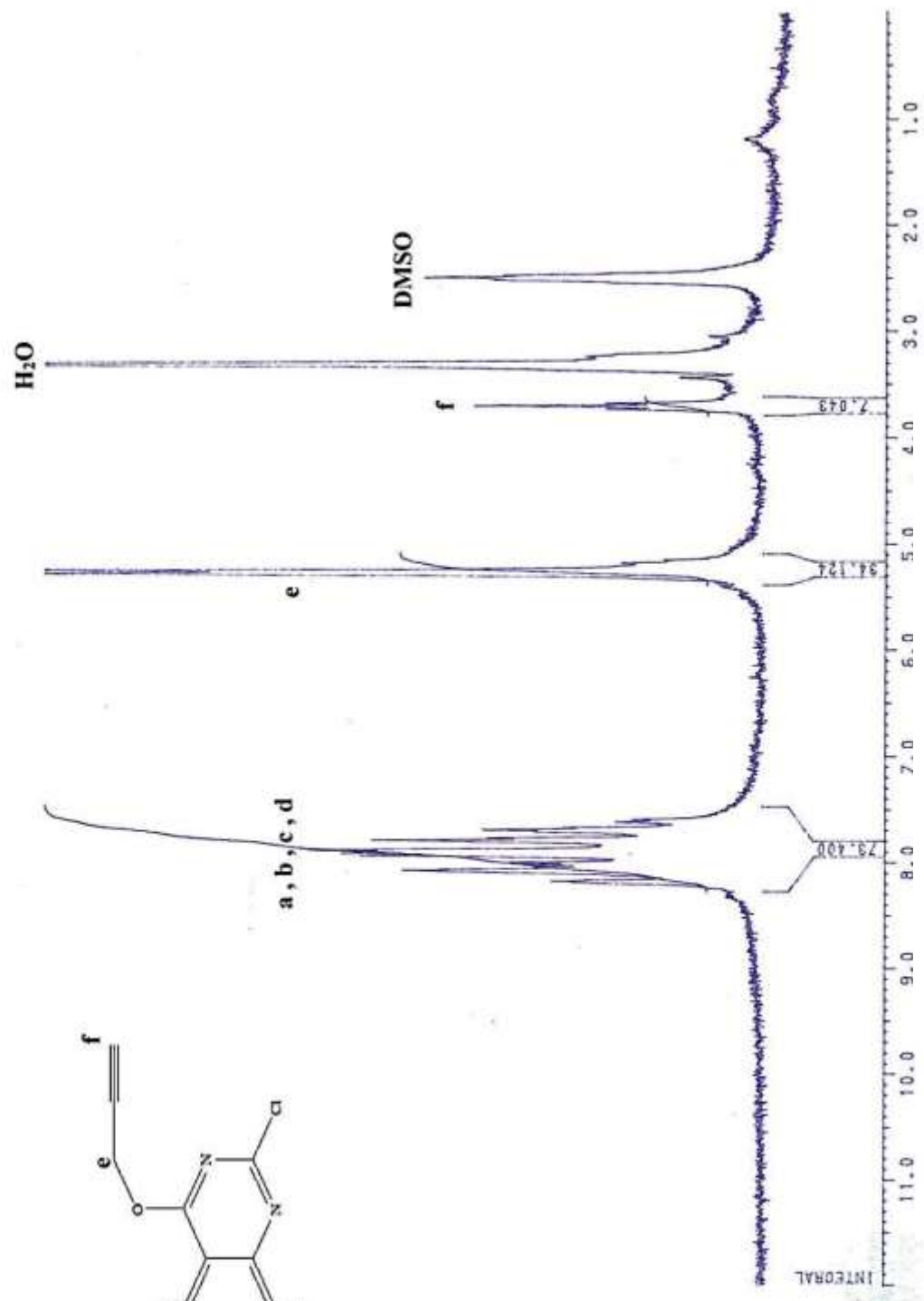
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
SSB 0
LA 0
GB 0
PC 1.40

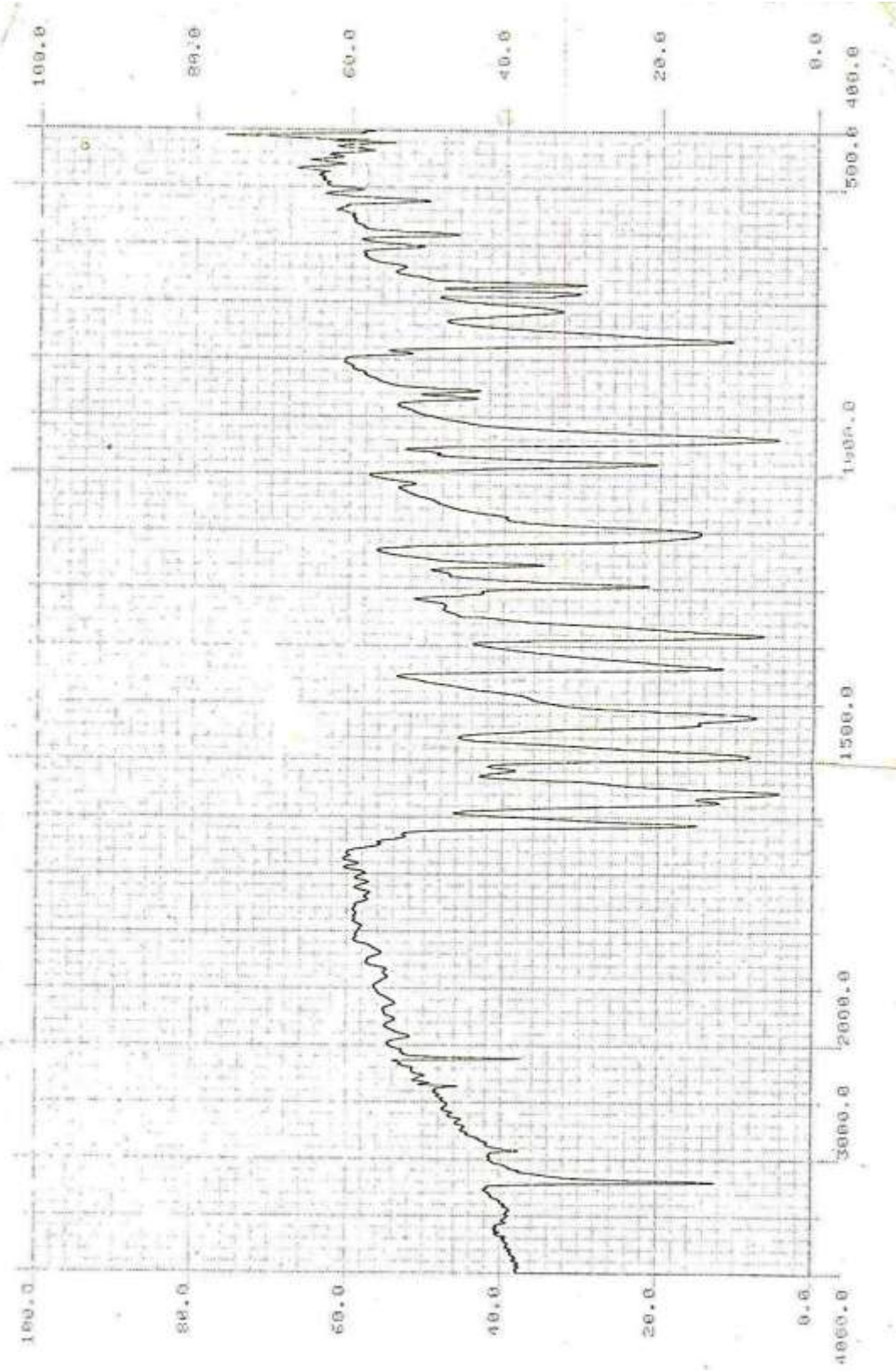
171.13
161.27
153.07
135.84
127.62
126.12
125.53
122.74
115.42
104.83
100.39
77.50
77.00
76.86
66.42
53.37
51.20
25.94
24.86

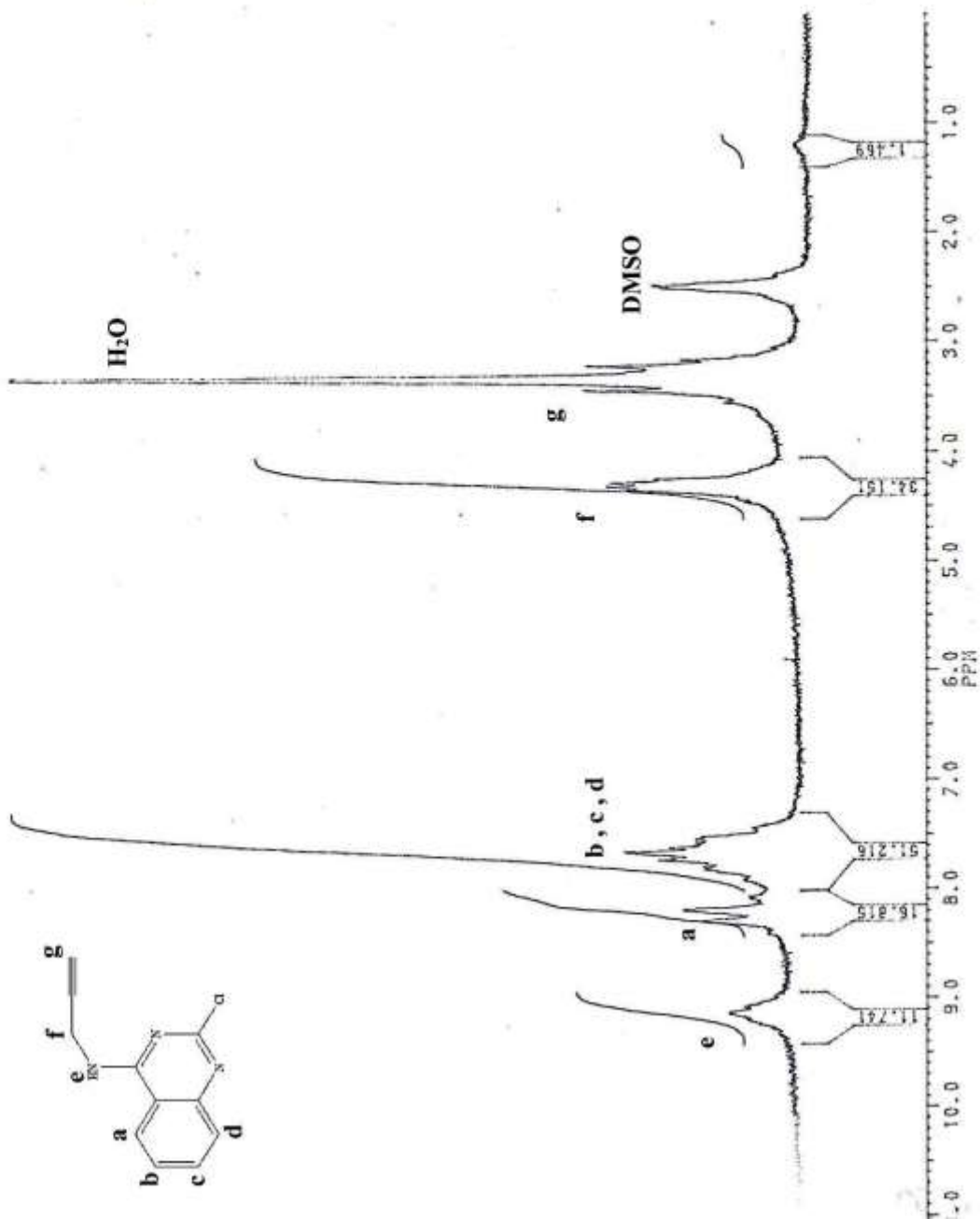


200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm











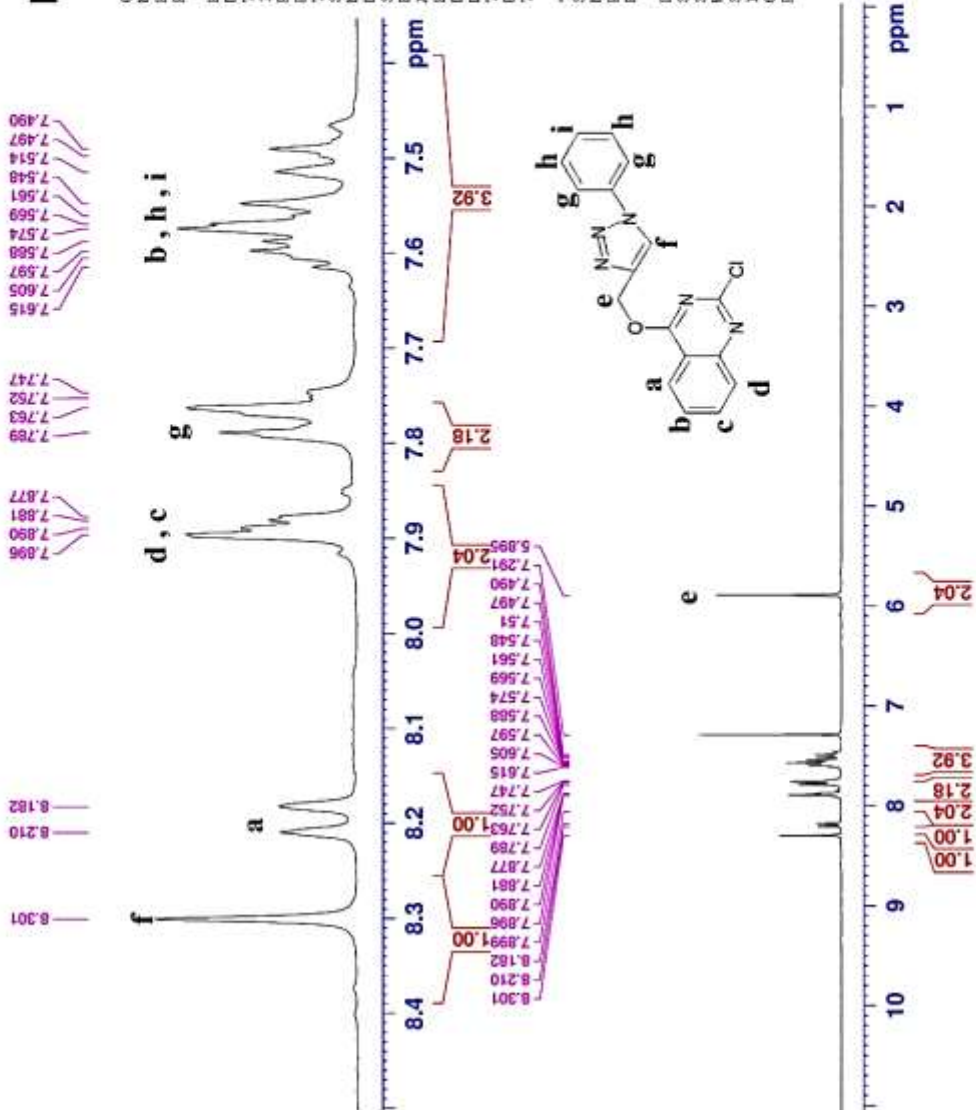
Current Data Parameters
 NAME Shahrhoud U
 EXPNO 131
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160628
 Time 23.37
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 202
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.8 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

CHANNEL f1
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8484063 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 167
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160905
Time 16.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2280
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.500 usec
DE 6.50 usec
TE 296.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.0000000 W

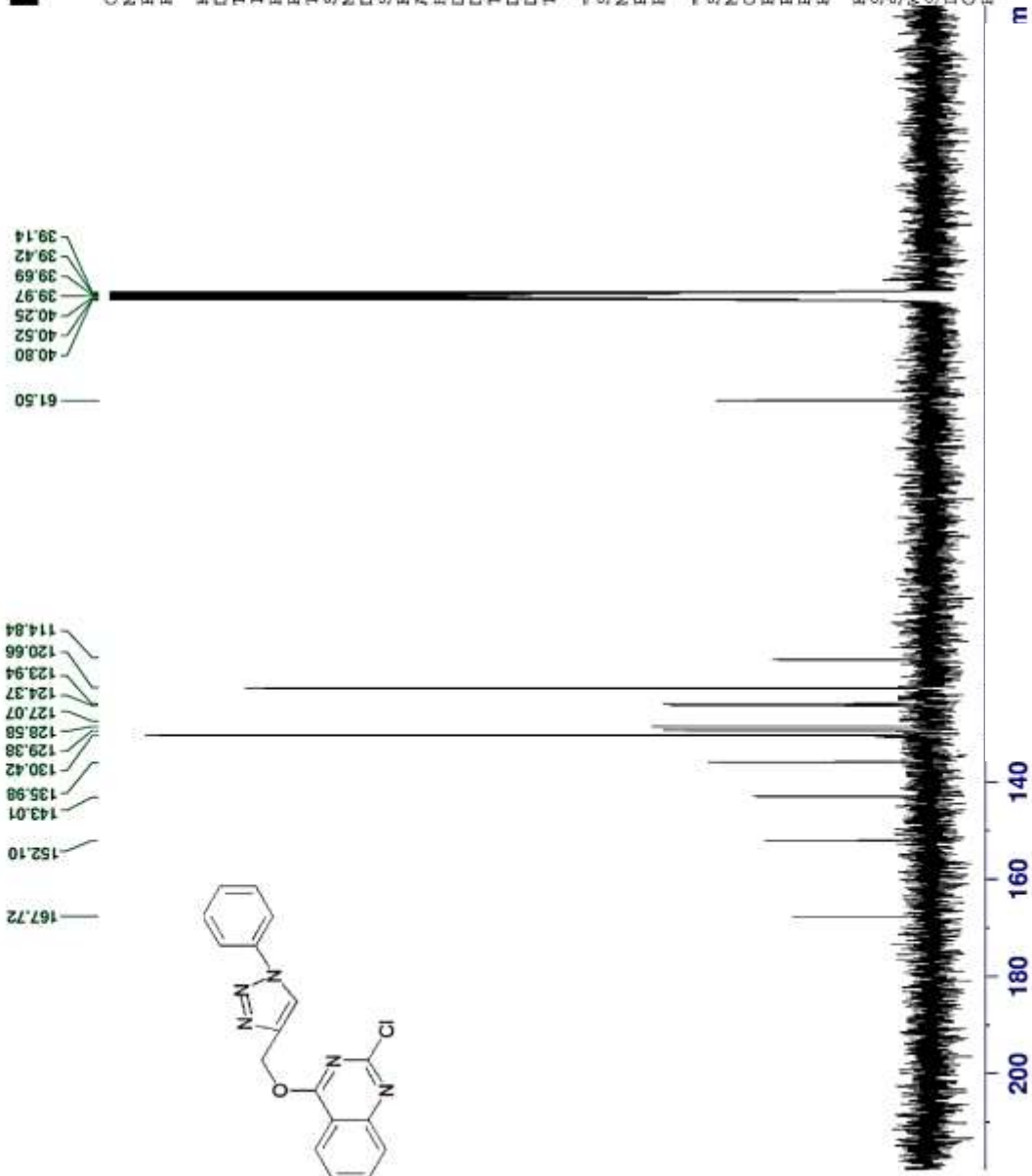
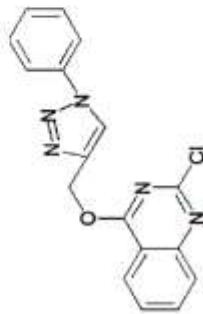
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CFPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.4000010 W
PLW12 0.1778000 W
PLW13 0.143999999 W

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.6479250 MHz
EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

61.50
40.80
40.52
40.25
39.97
39.69
39.42
39.14

167.72
152.10
143.01
135.98
130.42
129.38
128.58
127.07
124.37
123.94
120.66
114.84





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 161
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160903
Time 20.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 6000
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.500 usec
DE 6.50 usec
TE 308.6 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

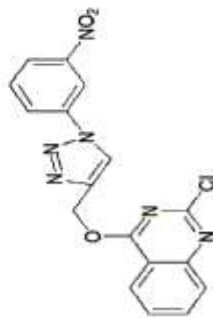
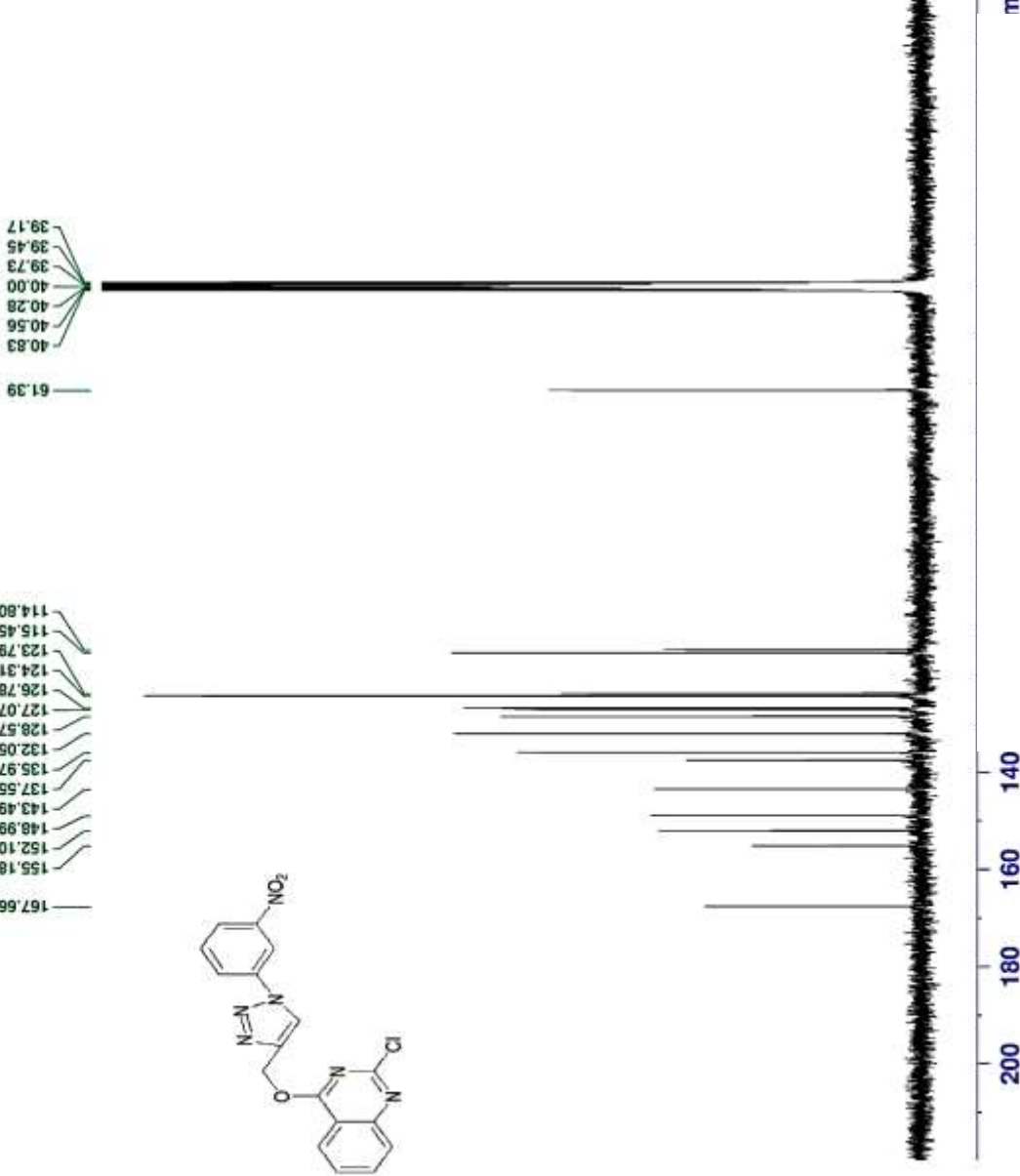
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CFPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.4000010 W
PLW12 0.1778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.6479250 MHz
ICM 0
SSB 0 EM
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

167.66
155.18
152.10
148.99
143.49
137.55
135.97
132.05
128.57
127.07
126.78
124.31
123.79
115.45
114.80





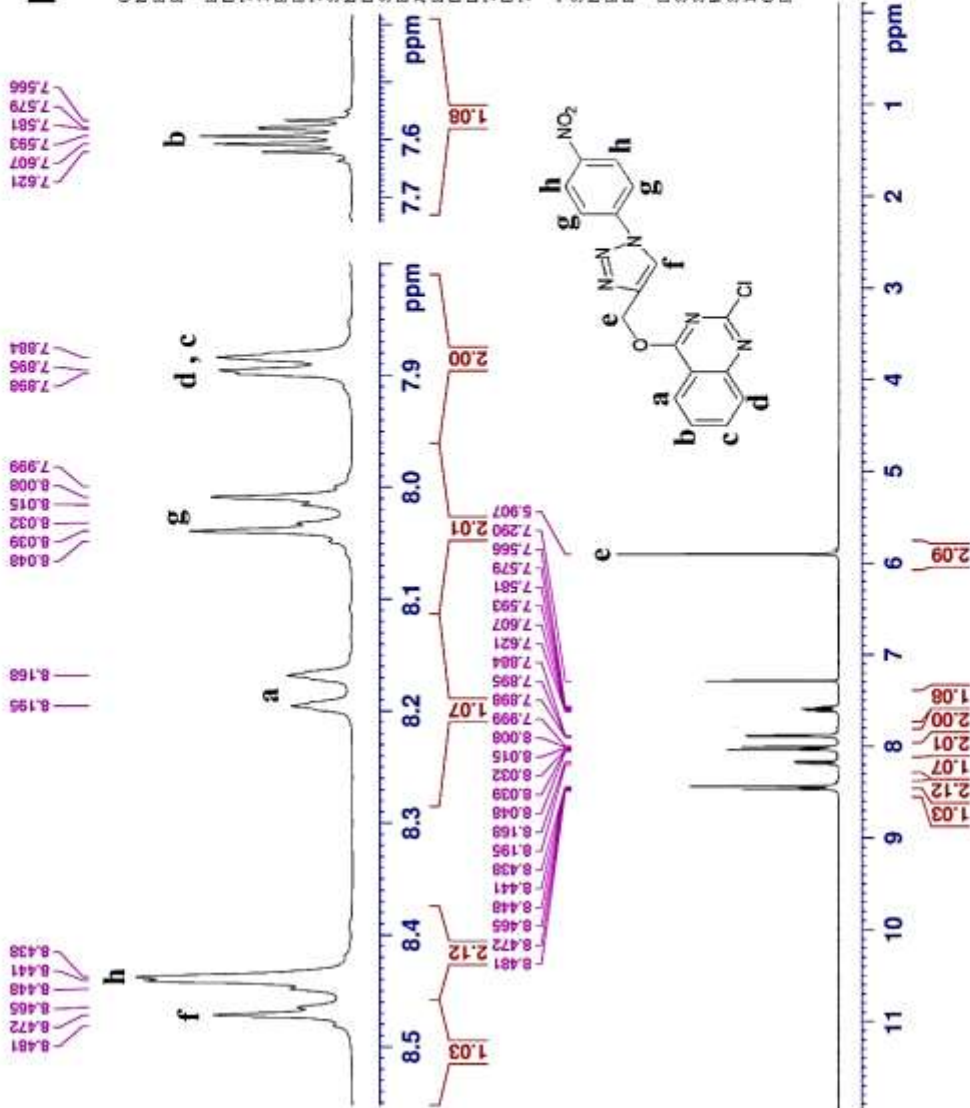
Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 130
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160628
Time 23.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 80
DS 2
SWH 6024.096 Hz
FIDRES 0.091920 Hz
AQ 5.4394879 sec
RG 202
DW 83.000 usec
DE 6.50 usec
TE 296.6 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 300.8484063 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8465483 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 72
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160514
Time 11.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 304
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.500 usec
DE 6.50 usec
TE 295.5 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

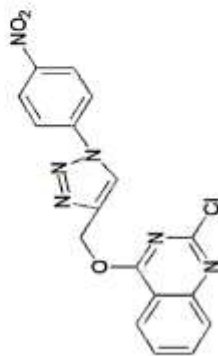
==== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.0000000 W

==== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CFPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.4000010 W
PLW12 0.1778000 W
PLW13 0.143999999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
ICM 0
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

167.31
155.27
152.29
147.38
143.61
140.93
135.04
127.62
127.00
125.61
123.86
123.16
120.68
114.75

77.50
77.08
76.66
60.47



200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0

nmol ... 1.30 : 1.00 : 1.00 : 1.00 : 1.00



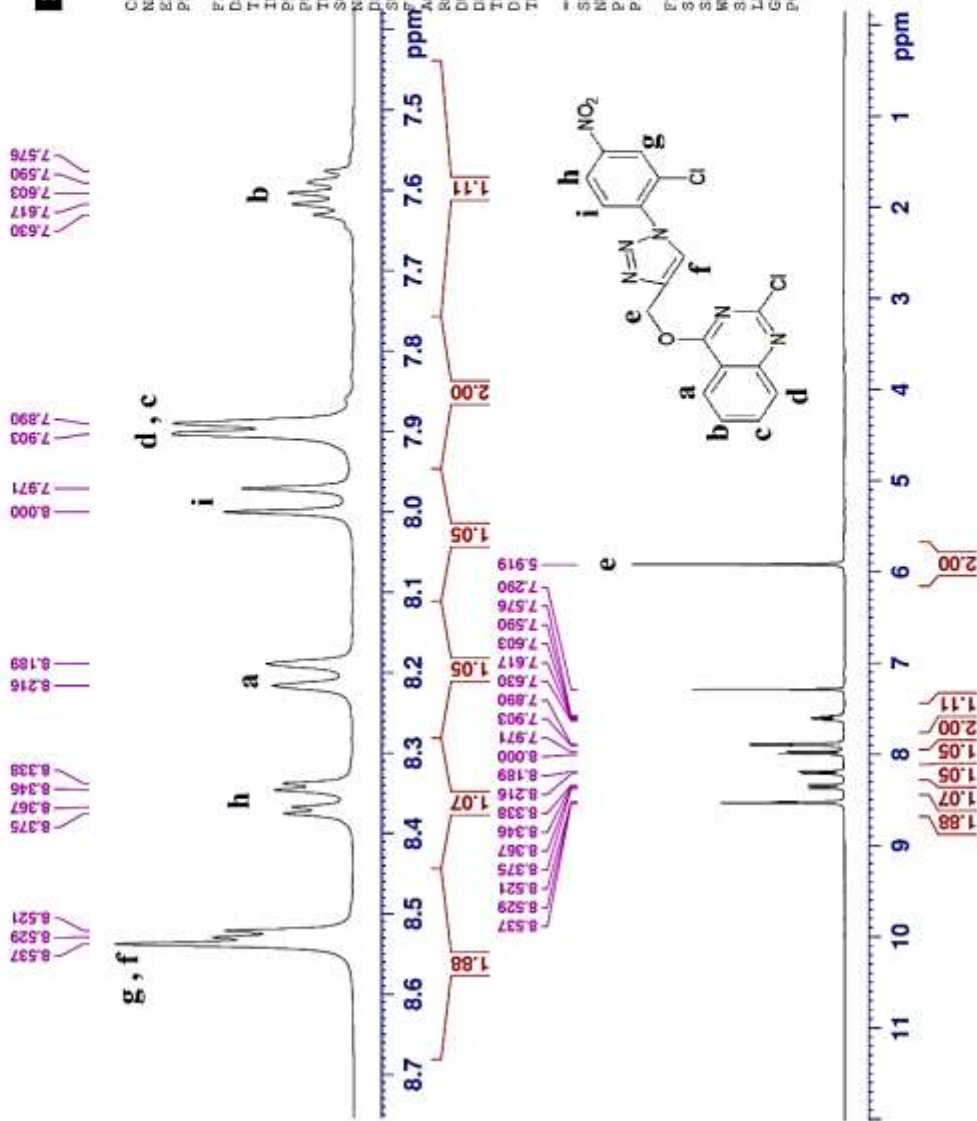
Current Data Parameters
NAME Shahrhoud U
EXPNO 129
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160628
Time 23.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 140
DS 2
SWH 6024.096 Hz
AQ 0.091920 Hz
RG 5.4394879 sec
RG 202
DW 83.000 usec
DE 6.50 usec
TE 296.6 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 300.8484063 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8465483 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 69
PROCNO 1

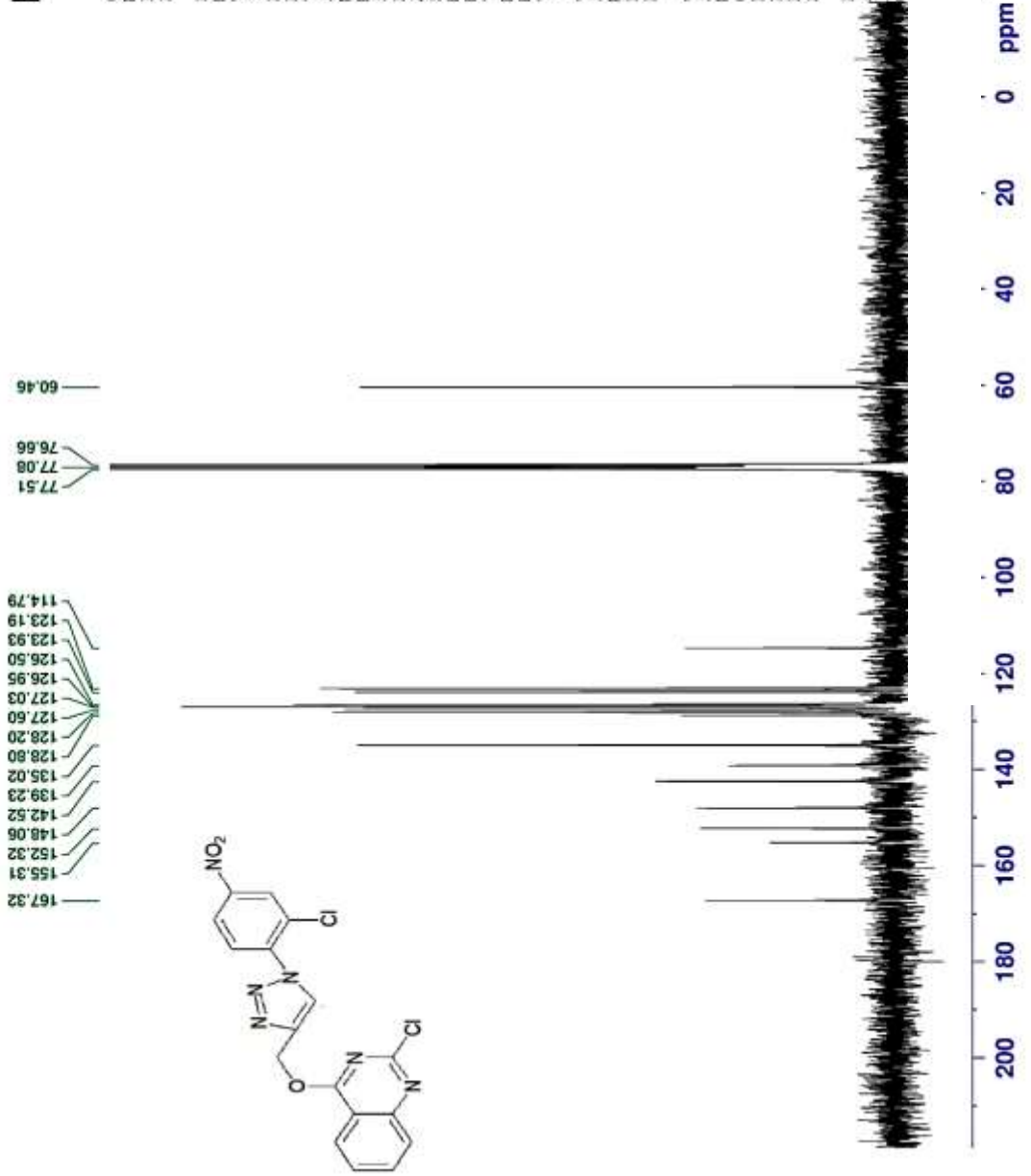
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160512
Time_ 13.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1456
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.8 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL F1
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

CHANNEL F2
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waitz16
PLW2 90.00 usec
PLW12 6.40000010 W
PLW13 0.17778000 W
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
WDW EM
B 0
0 1.00 Hz
1.40





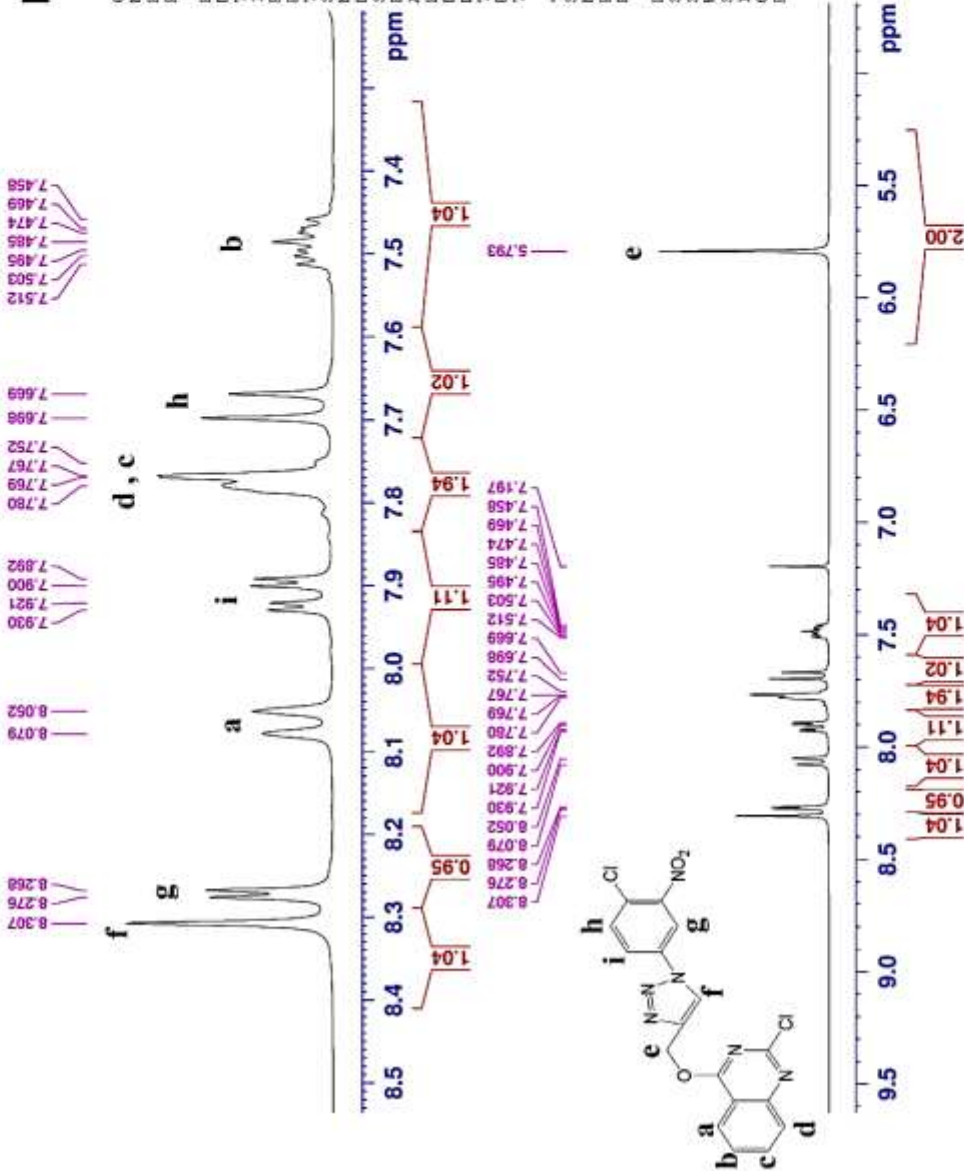
Current Data Parameters
 NAME Shahroud U
 EXPNO 74
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160514
 Time_ 12:24
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 202
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.8 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

CHANNEL f1
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8463766 MHz
 WDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





Current Data Parameters
NAME Shahroud U
EXPNO 164
PROCNO 1

F2 - Requisition Parameters
Date_ 20160904
Time 15.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO RS-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8687935 sec
RG 202
DM 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 307.8 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

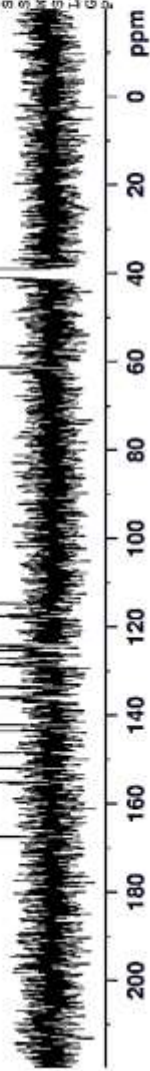
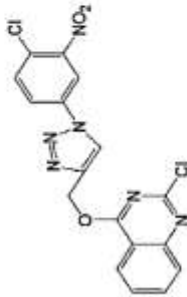
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6554892 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

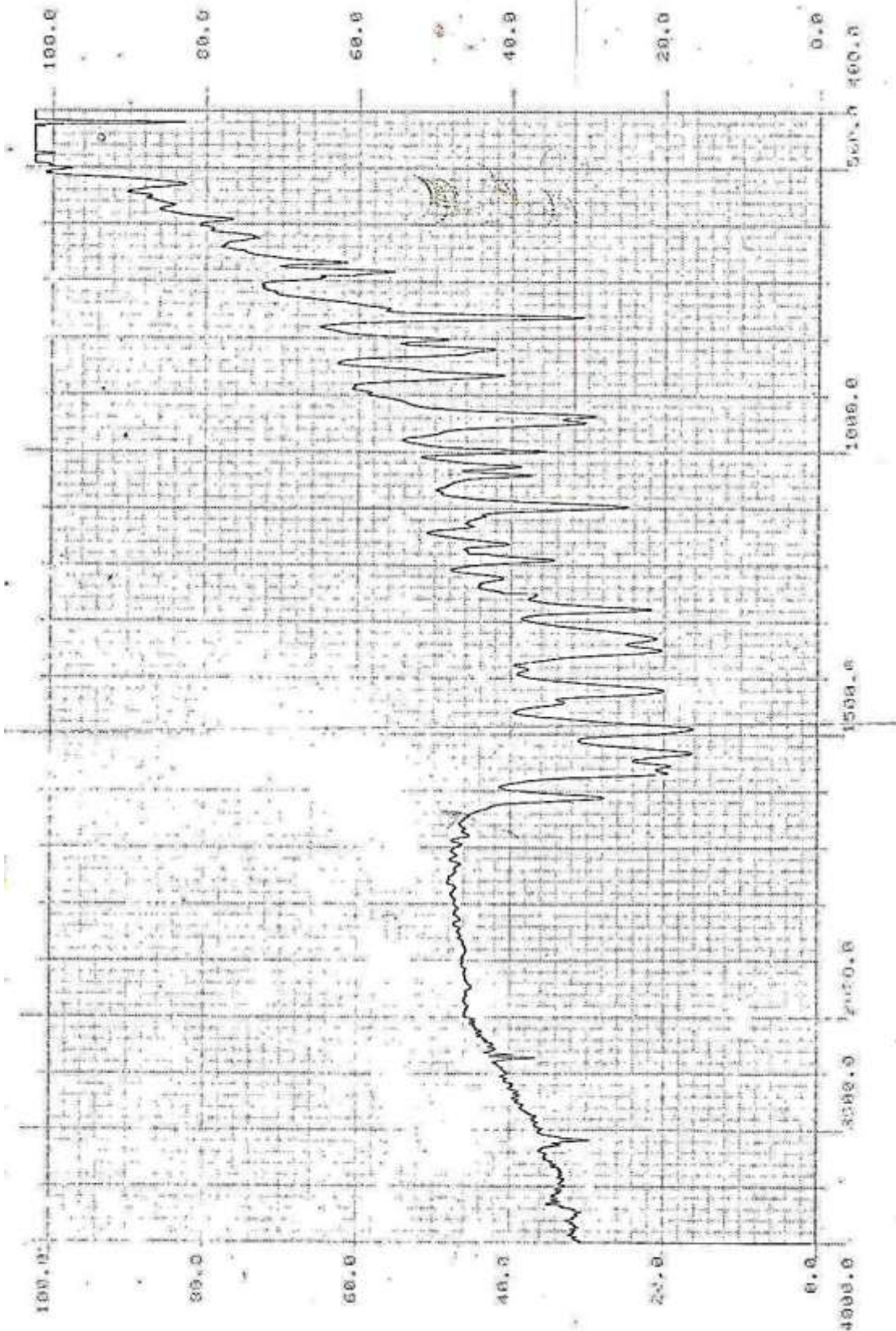
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8477518 MHz
NUC2 1H
CFPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLM2 6.40000010 W
PLM12 0.1778000 W
PLM13 0.14399999 W

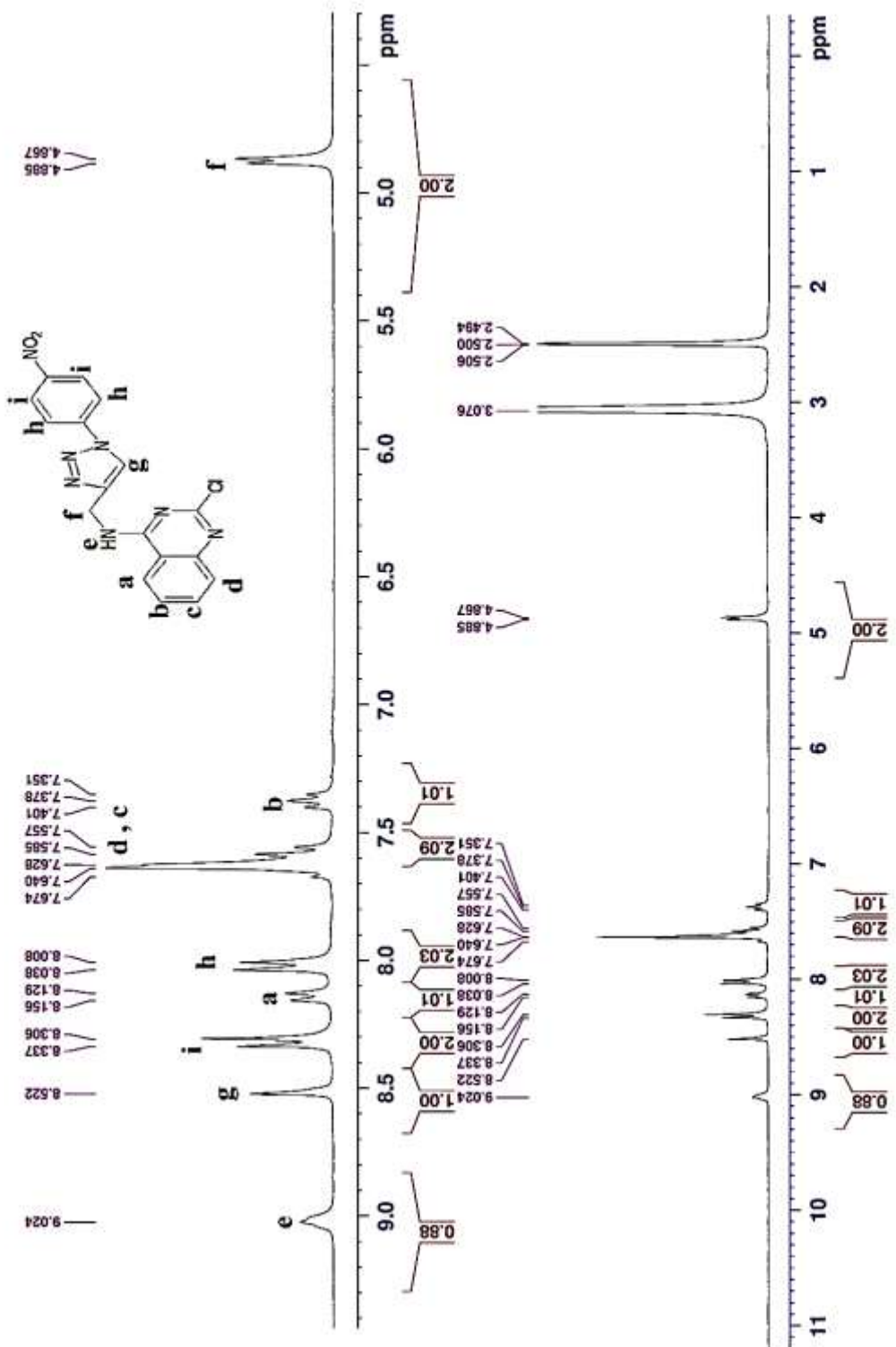
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6479250 MHz
MCOM EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.40

99.16
39.43
39.71
39.99
40.27
40.54
40.82
61.34

114.77
117.69
124.27
125.16
125.39
127.00
128.57
133.64
135.98
136.13
142.17
143.76
147.72
152.02
155.16
167.66









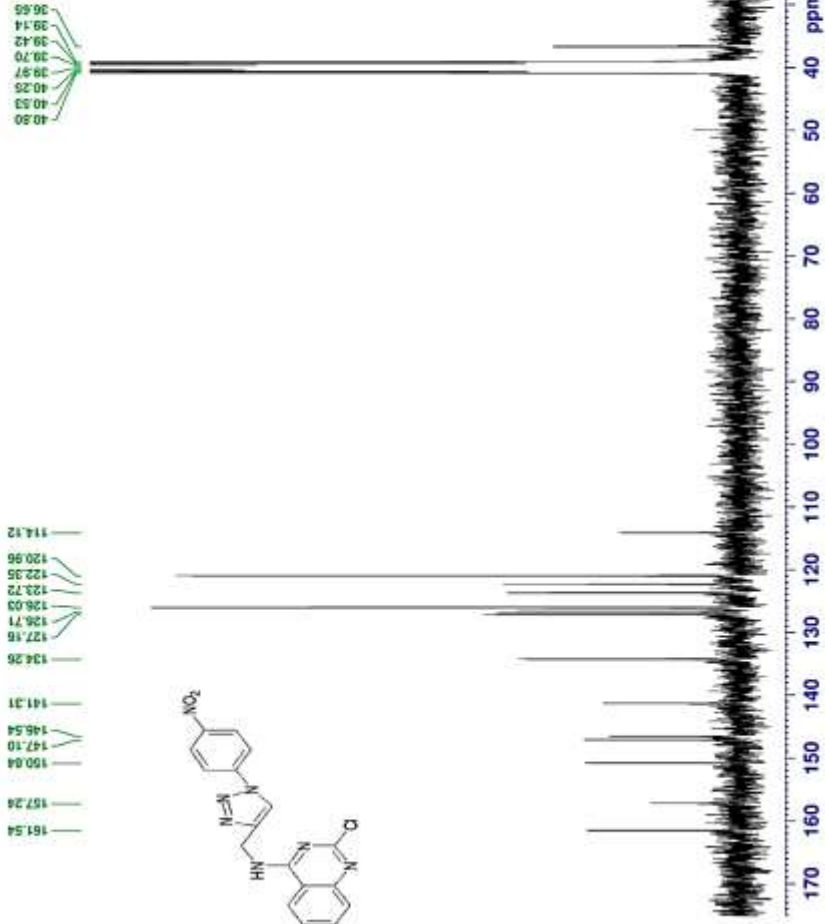
Current Data Parameters
NAME: Shahrudin
EXPNO: 163
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20160905
Time: 11.20
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm PABBO BB-
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: DMSO
NS: 2000
DS: 4
SWH: 18115.941 Hz
FIDRES: 0.276427 Hz
AQ: 1.8087935 sec
RG: 202
DM: 27.600 usec
DE: 6.50 usec
TE: 309.1 K
D1: 2.0000000 sec
D11: 0.0300000 sec
TD0: 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 10.00 usec
PLA1: 30.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
NUC2: 13C
P2: 300.847518 usec
PLA2: 0.0000000 W
PCPD2: 90.00 usec
PLA2: 6.4000010 W
PLA12: 0.1778000 W
PLA13: 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 75.6479250 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
CB: 0
SC: 1.00 Hz
GC: 1.40





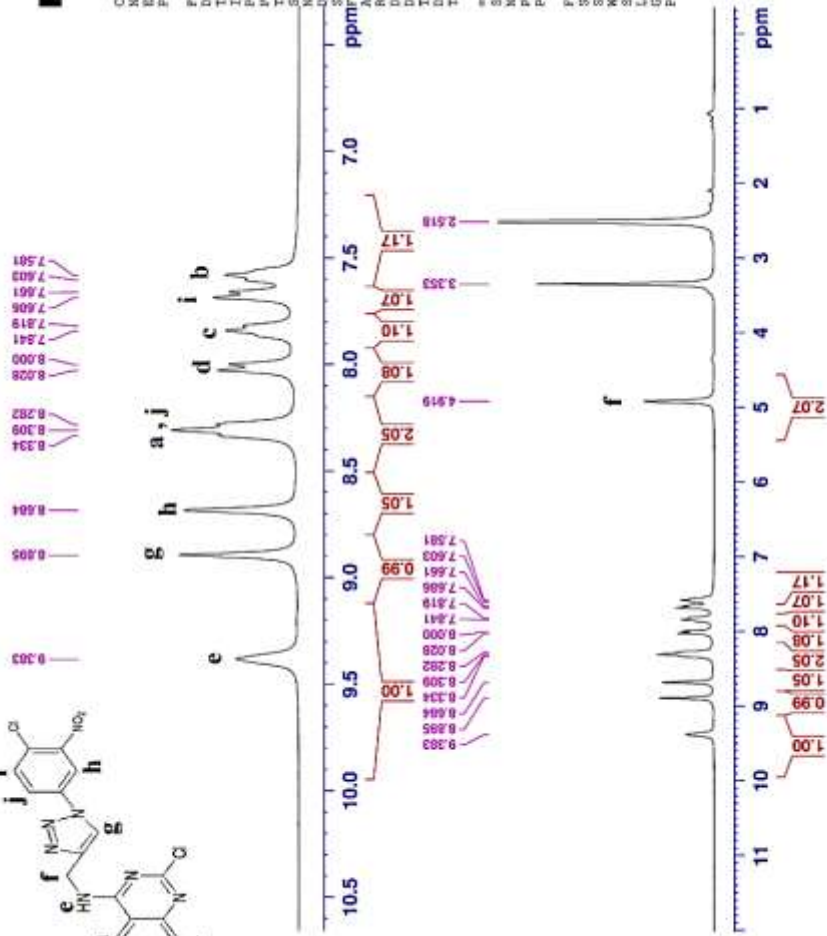
Current Data Parameters
 NAME: Shabroud D
 EXPNO: 134
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20160630
 Time: 0.48
 SYSTEM: SPSCC
 PULPROG: 5 nm PABPO
 TO: 65536
 SOLVENT: DMSO
 NS: 128
 DS: 2

SMH: 6024.096 Hz
 AQ: 0.091920 sec
 RG: 5.4394879 sec
 DM: 202
 DE: 83.202 usec
 TE: 296.3 K sec
 D1: 296.3 K sec
 TD0: 1.00000000 sec
 I: 1

***** CHANNEL f1 *****
 SF01: 300.8464063 MHz
 NUC1: 13
 P1: 15.00 usec
 PLW1: 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
 SI: 65536
 SF: 300.846480 MHz
 NCM: EM
 SSB: 0
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 EC: 1.00





Current Data Parameters
NAME: Shalroud D
EXPNO: 166
PROCNO: 1

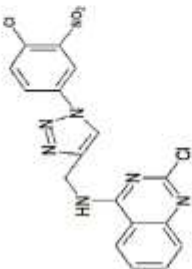
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20160905
Time: 13.31
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm FAREBO BBO
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: DMSO
NS: 1808
DS: 4
SWH: 18115.941 Hz
FIDRES: 0.276427 Hz
AQ: 1.8087935 sec
RG: 27.202
DN: 27.600 usec
TE: 300.1 K
SFO1: 75.654892 MHz
D1: 2.00000000 sec
d11: 0.03000000 sec
TD0: 1

CHANNEL F1
SFO1: 75.654892 MHz
NUC1: 13C
P1: 10.00 usec
PLM1: 30.00000000 W

CHANNEL F2
SFO2: 300.6477518 MHz
NUC2: 1H
P2: 18
PLM2: 18
PCPD012: waltz16
PCPD02: 90.00 usec
PLM3: 6.40000010 W
PLM4: 0.1778000 W
PLM5: 0.14399999 W

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 75.6479250 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 1.00 Hz
GB: 0
PC: 1.40

161.52
157.26
150.84
148.52
146.52
136.25
134.27
133.57
127.17
126.72
125.05
124.81
123.69
122.23
117.31
114.09



40.81
40.54
40.28
39.98
39.72
39.43
39.15
38.84

170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 ppm

منابع

1. Gronowitz, S. P. Björk, J. Malm, and A.-B. Hörnfeldt, **1993**, The effect of some additives on the Stille Pd⁰-catalyzed cross-coupling reaction, *J. Organomet. Chem.* 460, 127-129.
2. Stuart, D.R. and K. Fagnou, **2007**, The catalytic cross-coupling of unactivated arenes, *Science*. 316, 1172-1175.
3. Jiang, L. S. Buchwald, A. De MeiJere, and F. Diederich, **2004**, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, *For reviews, see:(2nd ed.) Wiley-VCH, Weinheim. 2*,
4. Negishi, E., **1980**, *Organometallics in organic synthesis*. Wiley.
5. Nair, V., S. Vellalath, and B.P. Babu, **2008**, Recent advances in carbon–carbon bond-forming reactions involving homoenolates generated by NHC catalysis, *Chem. Soc. Rev.* 37, 2691-2698.
6. Firouzabadi, H., N. Iranpoor, and M. GholineJad, **2010**, 2-Aminophenyl diphenylphosphinite as an easily accessible ligand for heterogeneous palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction in water in the absence of any organic co-solvent, *J. Organomet. Chem.* 695, 2093-2097.
7. Dupont, J. and M. Pfeffer, **2008**, *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*. John Wiley & Sons.
8. Cope, A.C. and R.W. Siekman, **1965**, Formation of covalent bonds from platinum or palladium to carbon by direct substitution, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3272-3273.
9. Lewis, L.N., **1986**, Enhancement of catalytic activity through orthometalation. Synthesis, structure, and catalytic activity of a new orthometalated ruthenium complex, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 743-749.
10. Consorti, C.S., F.R. Flores, F. Rominger, and J. Dupont, **2006**, A Simple and Efficient Copper-Free Catalytic System Based on a Palladacycle for the Arylation of Alkynes, *Adv. Synth. Catal.* 348, 133-141.
11. Ullmann, F. and J. Bielecki, **1901**, Ueber synthesen in der biphenylreihe, *Ber. deu. chem. Ges.* 34, 2174-2185.

12. Sonogashira, K., Y. Tohda, and N. Hagihara, **1975**, A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Lett.* 16, 4467-4470.
13. Negishi, E.-i. and L. Anastasia, **2003**, Palladium-catalyzed alkynylation, *Chem. Rev.* 103, 1979-2018.
14. Thorand, S. and N. Krause, **1998**, Improved procedures for the palladium-catalyzed coupling of terminal alkynes with aryl bromides (Sonogashira coupling), *J. Org. Chem.* 63, 8551-8553.
15. Novák, Z., P. Nemes, and A. Kotschy, **2004**, Tandem Sonogashira coupling: An efficient tool for the synthesis of diarylalkynes, *Org. Lett.* 6, 4917-4920.
16. Frigoli, S., C. Fuganti, L. Malpezzi, and S. Serra, **2005**, A practical and efficient process for the preparation of tazarotene, *Org. Process Res. Dev.* 9, 646-650.
17. Wagner, F.F. and D.L. Comins, **2006**, Expedient five-step synthesis of SIB-1508Y from natural nicotine, *J. Org. Chem.* 71, 8673-8675.
18. Silvestri, R., A. Pifferi, G. De Martino, S. Massa, C. Saturnino, and M. Artico, **2000**, Reductive smiles rearrangement of 1-[(5-chloro-2-nitrophenyl) sulfonyl]-1H-pyrrole-2-carbohydrazide to 1-amino-6-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl) benzimidazole, *Heterocycles.* 53, 2163-2174.
19. Armengol, M. and J.A. Joule, **2001**, Synthesis of thieno [2, 3-b] quinoxalines and pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines from 2-haloquinoxalines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 978-984.
20. Komatsu, M., Y. Kasano, S. Yamaoka, and S. Minakata, **2003**, Novel generation of pyridinium ylides from N-(silylmethyl) pyridone analogs via 1, 4-silatropy and their 1, 3-dipolar cycloadditions leading to N-heteropolycycles, *Synthesis.* 2003, 1398-1402.
21. Mamedov, V. and A. Kalinin, **2010**, Pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines based on quinoxalines (Review), *Chem. Heterocycl. Compd.* 46, 641-664.
22. Harrak, Y., S. Weber, A. Gómez, G. Rosell, and M. PuJol, **2007**, Two alternatives for the synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives, *Arkivoc.* 4, 251-259.
23. Yuan, Q. and D. Ma, **2008**, A one-pot coupling/hydrolysis/condensation process to

- pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline, *J. Org. Chem.* 73, 5159-5162.
24. Patil, N.T., R.D. Kavthe, V.S. Shinde, and B. Sridhar, **2010**, Pt (IV)-Catalyzed hydroamination triggered cyclization: a strategy to fused pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, indolo [1, 2-a] quinoxalines, and indolo [3, 2-c] quinolines, *J. Org. Chem.* 75, 3371-3380.
 25. Huang, A., F. Liu, C. Zhan, Y. Liu, and C. Ma, **2011**, One-pot synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, *Org. Biomol. Chem.* 9, 7351-7357.
 26. Verma, A.K., R.R. Jha, V.K. Sankar, T. Aggarwal, R.P. Singh, and R. Chandra, **2011**, Lewis Acid-Catalyzed Selective Synthesis of Diversely Substituted Indolo-and Pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines and Quinoxalinones by Modified Pictet–Spengler Reaction, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6998-7010.
 27. Patil, N.T., P.G. Lakshmi, and V. Singh, **2010**, AuI-Catalyzed Direct Hydroamination/Hydroarylation and Double Hydroamination of Terminal Alkynes, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 4719-4731.
 28. Pereira, M.d.F. and V. Thiéry, **2012**, One-pot synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives via iron-promoted aryl nitro reduction and aerobic oxidation of alcohols, *Org. Lett.* 14, 4754-4757.
 29. Ammermann, S., C. Hrib, P.G. Jones, W.-W. du Mont, W. Kowalsky, and H.-H. Johannes, **2012**, Pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines: Novel Synthesis via Annulation of 2-Alkylquinoxalines, *Org. Lett.* 14, 5090-5093.
 30. Nicolescu, A., C. Deleanu, E. Georgescu, F. Georgescu, A.-M. Iurascu, S. Shova, and P. Filip, **2013**, Unexpected formation of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives during the multicomponent synthesis of pyrrolo [1, 2-a] benzimidazoles, *Tetrahedron Lett.* 54, 1486-1488.
 31. Piltan, M., **2014**, One-pot synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline and pyrrolo [1, 2-a] pyrazine derivatives via the three-component reaction of 1, 2-diamines, ethyl pyruvate and α -bromo ketones, *Chin. Chem. Lett.* 25, 1507-1510.
 32. Jiang, Z., J. Zhang, Y. Tong, X. Shi, D. Miao, and S. Han, **2014**, One-Pot Synthesis of Pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline Derivatives through Copper-Catalyzed Cascade Reactions, *Chin. J. Org. Chem.* 9, 016.
 33. Kamal, A., K.S. Babu, S.A. Hussaini, P. Srikanth, M. Balakrishna, and A. Alarifi,

- 2015**, Sulfamic acid: an efficient and recyclable solid acid catalyst for the synthesis of 4, 5-dihydropyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, *Tetrahedron Lett.* 56, 4619-4622.
34. Liu, H., T. Duan, Z. Zhang, C. Xie, and C. Ma, **2015**, One-Pot Synthesis of Pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline Derivatives via a Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Domino Reaction, *Org. Lett.* 17, 2932-2935.
35. Georgescu, E., A. Nicolescu, F. Georgescu, F. Teodorescu, D. Marinescu, A.-M. Macsim, and C. Deleanu, **2014**, New highlights of the syntheses of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin-4-ones, *Beil J Org Chem.* 10, 2377-2387.
36. Wang, M., C. Liu, and Y. Gu, **2016**, Expedient synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines through one-pot three-component reactions of o-phenylenediamines, 2-alkoxy-2, 3-dihydrofurans and ketones, *Tetrahedron.* 72, 6854-6865.
37. Wang, C., Y. Li, J. Zhao, B. Cheng, H. Wang, and H. Zhai, **2016**, An environmentally friendly approach to pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines using oxygen as the oxidant, *Tetrahedron Lett.* 57, 3908-3911.
38. Guillon, J., P. Dallemagne, B. Pfeiffer, P. Renard, D. Manechez, A. Kervran, and S. Rault, **1998**, Synthesis of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines: potential non-peptide glucagon receptor antagonists, *Eur. J. Med. Chem.* 33, 293-308.
39. Guillon, J., R.C. Reynolds, J.-M. Leger, M.-A. Guie, S. Massip, P. Dallemagne, and C. Jarry, **2004**, Synthesis and preliminary in vitro evaluation of antimycobacterial activity of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline-carboxylic acid hydrazide derivatives, *J Enzyme Inhib Med Chem.* 19, 489-495.
40. Rault, S., J. Guillon, and P. Dallemagne, **1998**, Pfeiffer. B.; Renard, P.; Manechez, D.; Kervran, A, *Eur. J. Med. Chem.* 1998, 293-308.
41. Alleca, S., P. Corona, M. Loriga, G. Paglietti, R. Loddo, V. Mascia, B. Busonera, and P. La Colla, **2003**, Quinoxaline chemistry. Part 16. 4-substituted anilino and 4-substituted phoxymethyl pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines and N-[4-(pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin-4-yl) amino and hydroxymethyl] benzoyl glutamates. Synthesis and evaluation of in vitro biological activity, *Il Farmaco.* 58, 639-650.
42. Maga, G., S. Gemma, C. Fattorusso, G.A. Locatelli, S. Butini, M. Persico, G. Kukreja, M.P. Romano, L. Chiasserini, and L. Savini, **2005**, Specific targeting of hepatitis C virus NS3 RNA helicase. Discovery of the potent and selective

- competitive nucleotide-mimicking inhibitor QU663, *Biochemistry*. 44, 9637-9644.
43. Guillon, J., P. Grellier, M. Labaied, P. Sonnet, J.-M. Léger, R. Déprez-Poulain, I. Forfar-Bares, P. Dallemagne, N. Lemaître, and F. Péhourcq, **2004**, Synthesis, antimalarial activity, and molecular modeling of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, bispyrrolo [1, 2-a] quinoxalines, bispyrido [3, 2-e] pyrrolo [1, 2-a] pyrazines, and bispyrrolo [1, 2-a] thieno [3, 2-e] pyrazines, *J. Med. Chem.* 47, 1997-2009.
44. Desplat, V., A. Geneste, M.-A. Begorre, S.B. Fabre, S. BraJot, S. Massip, D. Thiolat, D. Mossalayi, C. Jarry, and J. Guillon, **2008**, Synthesis of new pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives as potential inhibitors of Akt kinase, *J Enzyme Inhib Med Chem.* 23, 648-658.
45. Miyashiro, J., K.W. Woods, C.H. Park, X. Liu, Y. Shi, E.F. Johnson, J.J. Bouska, A.M. Olson, Y. Luo, and E.H. Fry, **2009**, Synthesis and SAR of novel tricyclic quinoxalinone inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1), *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 4050-4054.
46. Hulcoop, D.G. and M. Lautens, **2007**, Palladium-Catalyzed Annulation of Aryl Heterocycles with Strained Alkenes, *Org. Lett.* 9, 1761-1764.
47. Liu, X.Y. and C.M. Che, **2008**, A Highly Efficient and Selective AuI-Catalyzed Tandem Synthesis of Diversely Substituted Pyrrolo [1, 2-a] quinolines in Aqueous Media, *Angew. Chem.* 120, 3865-3870.
48. Caira, M.R., E. Georgescu, F. Georgescu, M.M. Popa, and F. Dumitraşcu, **2009**, 7-Methoxypyrrolo [1, 2-a] quinolines via quinolinium N-ylides, *Arkivoc.* 12, 242-253.
49. Chai, D.I. and M. Lautens, **2009**, Tandem Pd-Catalyzed Double C– C Bond Formation: Effect of Water, *J. Org. Chem.* 74, 3054-3061.
50. Kheder, N.A., E.S. Darwish, and K.M. Dawood, **2009**, Synthesis and Some New Indolizine and Pyrrolo (1, 2-a) quinoline Derivatives via Nitrogen Ylides, *Heterocycles.* 78, 177.
51. Verma, A.K., S.P. Shukla, J. Singh, and V. Rustagi, **2011**, Synthesis of 5-Iodopyrrolo [1, 2-a] quinolines and Indolo [1, 2-a] quinolines via Iodine-Mediated Electrophilic and Regioselective 6-endo-dig Ring Closure, *J. Org. Chem.* 76, 5670-5684.
52. Hazra, A., S. Mondal, A. Maity, S. Naskar, P. Saha, R. Paira, K.B. Sahu, P. Paira, S.

- Ghosh, and C. Sinha, **2011**, Amberlite–IRA-402 (OH) ion exchange resin mediated synthesis of indolizines, pyrrolo [1, 2-a] quinolines and isoquinolines: Antibacterial and antifungal evaluation of the products, *Eur. J. Med. Chem.* 46, 2132-2140.
53. Aggarwal, T., S. Kumar, D.K. Dhaked, R.K. Tiwari, P.V. Bharatam, and A.K. Verma, **2012**, Site-Selective Electrophilic Cyclization and Subsequent Ring-Opening: A Synthetic Route to Pyrrolo [1, 2-a] quinolines and Indolizines, *J. Org. Chem.* 77, 8562-8573.
54. Li, T.-J., H.-M. Yin, C.-S. Yao, X.-S. Wang, B. Jiang, S.-J. Tu, and G. Li, **2012**, A one-pot multicomponent strategy for stereospecific construction of tricyclic pyrrolo [1, 2-a] quinolines, *Chem. Commun.* 48, 11966-11968.
55. Shukla, S.P., R.K. Tiwari, and A.K. Verma, **2012**, Palladium-Catalyzed Sonogashira-Coupling ConJined C–H Activation: A Regioselective Tandem Strategy to Access Indolo-and Pyrrolo [1, 2-a] quinolines, *J. Org. Chem.* 77, 10382-10392.
56. Ech-chahad, A., H. Farah, and A. Lamiri, 2013, An Expeditious Synthesis Some Pyrrolo [1, 2-a] Quinoline Derivatives, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 5, 1664-1669.
57. Sarkar, S., K. Bera, S. Jalal, and U. Jana, **2013**, Synthesis of Structurally Diverse Polyfunctional Pyrrolo [1, 2-a] quinolines by Sequential Iron-Catalyzed Three-Component Coupling and Gold-Catalyzed Hydroarylation Reactions, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 6055-6061.
58. Fan, X., Y. Wang, Y. He, S. Guo, and X. Zhang, **2014**, Synthesis of 1, 2, 3-Trisubstituted Indolizines, Pyrrolo [1, 2-a] quinolines, and Pyrrolo [2, 1-a] isoquinolines from 1, 2-Allenyl Ketones, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 713-717.
59. Nayak, M. and I. Kim, **2015**, Alkyne Carbonyl Metathesis As a Means to Make 4-Acyl Chromenes: Syntheses of (±)-Deguelin and (±)-Munduserone, *J. Org. Chem.* 80, 11460-11467.
60. Baumann, M. and I.R. Baxendale, **2015**, Batch and Flow Synthesis of Pyrrolo [1, 2-a]-quinolines via an Allene-based Reaction Cascade, *J. Org. Chem.* 80, 10806-10816.
61. Pearson, W.H. and W.-k. Fang, **2000**, Synthesis of Benzo-Fused 1-Azabicyclo [m. n. 0] alkanes via the Schmidt Reaction: A Formal Synthesis of Gephyrotoxin, *J.*

- Org. Chem.* 65, 7158-7174.
62. Souccar, C., W. Varanda, J. Daly, and E. Albuquerque, **1984**, Interactions of gephyrotoxin with the acetylcholine receptor-ionic channel complex. I. Blockade of the ionic channel, *Mol. Pharmacol.* 25, 384-394.
 63. Alqasoumi, S.I., A.M. Al-Taweel, A.M. Alafeefy, E. Noaman, and M.M. Ghorab, **2010**, Novel quinolines and pyrimido [4, 5-b] quinolines bearing biologically active sulfonamide moiety as a new class of antitumor agents, *Eur. J. Med. Chem.* 45, 738-744.
 64. Rise, F. and O.B. Ostby, **2003**, Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 336, 191-195.
 65. Weide, T., L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann, and H. Kessler, **2006**, 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 59-63.
 66. Joshi, A. and C. Viswanathan, **2006**, Recent developments in antimalarial drug discovery, *Anti-Infective Age Med Chem (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Infective Agents)*. 5, 105-122.
 67. Volovenko, Y.M., E. Resnyanskaya, and A. Tverdokhlebov, **2002**, Synthesis of 3-Hetaryl-1, 2, 4, 5-tetrahydropyrrolo [1, 2-a] quinazoline-2, 5-diones, *Chem. Heterocycl. Compd.* 38, 324-330.
 68. Volovenko, Y.M. and E.V. Resnyanskaya, **2002**, Regioselective heteroannulation in quinazolin-4-one derivatives. Synthesis of 2, 5-dioxo-1, 2, 4, 5-tetrahydropyrrolo [1, 2-a] quinazoline-3-carbonitriles, *Mendeleev Commun.* 12, 119-120.
 69. Eldin, A.M.S., **2003**, Pyridazine, oxazine, pyrrole, and pyrrolo [1, 2-a] quinazoline derivatives from malononitrile dimer, *Heteroat. Chem.* 14, 612-616.
 70. Vostrov, E., D. Gilev, and A. Maslivets, **2004**, Novel synthesis route for pyrrolo [1, 2-a] quinazolines, *Chem. Heterocycl. Compd.* 40, 532-533.
 71. Abdelrazek, F.M. and N.H. Metwally, **2006**, Synthesis of Some New N-Substituted Pyrroles, Pyrrolo [1, 2-a] quinazoline, and Diaza-as-indacene Derivatives, *Synth. Commun.* 36, 83-89.
 72. Fülöp, F., F. Miklós, and E. Forró, **2008**, Diexo-3-aminonorbornane-2-carboxylic acid as highly applicable chiral source for the enantioselective synthesis of

- heterocycles, *Synlett*. 2008, 1687-1689.
73. Iminov, R.T., A.V. Tverdokhlebov, A. A. Tolmachev, Y.M. Volovenko, S.V. Shishkina, and O.V. Shishkin, **2009**, Synthesis of structurally constrained 4-quinazolinone derivatives with a tetrahedral C-2 atom present in three rings, *Tetrahedron*. 65, 8582-8586.
 74. Abdelrazek, F.M. and N.H. Metwally, **2009**, Novel Synthesis of N-Arylpyrrole, Pyrrolo [1, 2-a] quinazoline, and Pyrrolo [3, 4-d] pyridazine Derivatives, *Synth. Commun.* 39, 4088-4099.
 75. Dumitrascu, F. and M.M. Popa, **2014**, Pyrrolo [1, 2-a] quinazolines. Synthesis and biological properties, *Arkivoc*. 1, 428-452.
 76. Wang, M., G. Dou, and D. Shi, **2010**, Efficient and convenient synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinazoline derivatives with the aid of tin (II) chloride, *J. Comb. Chem.* 12, 582-586.
 77. Soleiman, H., 2011, Some Fused/Isolated Heterocyclic of Pyrimidine,-Lactam, Thiazolidine and Triazine Derivatives, *The Open Catal. Journal*. 4, 18-26.
 78. Zhao, X. and D.Q. Shi, **2011**, An efficient synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinazolin-5 (1H)-one derivatives with the aid of low-valent titanium reagent, *J. Heterocycl. Chem.* 48, 634-638.
 79. Zicane, D., I. Ravina, Z. Tetere, and M. Turks, **2012**, Pyrolo[1, 2-a]quinazolin atvasināJumu sintēze no N-acilantranilskābes hidrazīdiem un α -ketoskābēm, *Mater.Sie & App. Chem.* 25, 22-25.
 80. Zhang, M.-M., L. Lu, Y.-J. Zhou, and X.-S. Wang, **2013**, Iodine-catalyzed synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinazoline-3a-carboxylic acid derivatives in ionic liquids, *Res. Chem. Intermed.* 39, 3327-3335.
 81. Patil, N.T., P.G. Lakshmi, B. Sridhar, S. Patra, M. Pal Bhadra, and C.R. Patra, **2012**, New Linearly and Angularly Fused Quinazolinones: Synthesis through Gold (I)-Catalyzed Cascade Reactions and Anticancer Activities, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 1790-1799.
 82. Dumitrescu, D., P. Marcel Mirel, F. Georgescu, E. Georgescu, L. Barbu, and F. Dumitrascu, **2013**, New substituted pyrroles obtained in serching for pyrrolo[1, 2-a] quinoxaline framework, *Rev. Roum. Chim.* 58, 785-790.

83. Paleta, O., B. Dolenský, J. Paleček, and J. Kvíčala, **2014**, New nucleophilic rearrangement in the mechanism of the three-component domino cyclisation affording fluoroalkylated (pyrrolo) quinazolines, *J. Fluor. Chem.* 157, 1-11.
84. Gvozdev, V.D., K.N. Shavrin, M.P. Egorov, and O.M. Nefedov, **2015**, One-pot synthesis of 1-arylmethylidene-1, 2, 3, 3a-tetrahydro-5H-pyrrolo [1, 2-a]-[3, 1] benzoxazines and 1-arylmethylidene-1, 2, 3, 3a, 4, 5-hexahydropyrrolo [1, 2-a]-quinazolines from 5-arylalk-4-ynals and o-aminobenzyl alcohol/amine, *Mendeleev Commun.* 25, 329-331.
85. Dreyer, D.L. and R. Brenner, **1980**, Alkaloids of some Mexican *Zanthoxylum* species, *Phytochem.* 19, 935-939.
86. Malamas, M.S. and J. Millen, **1991**, Quinazolineacetic acids and related analogs as aldose reductase inhibitors, *J. Med. Chem.* 34, 1492-1503.
87. Teter, Z., D. Zicane, I. Ravina, I. Mierina, and I. Rijkure, **2014**, Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Quinazoline Derivatives, *Scie. J. of Riga Tech. Uni. com. pub.* 30,
88. Alagarsamy, V., R. Giridhar, M. Yadav, R. Revathi, K. Ruckmani, and E. De Clercq, **2006**, AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1, 4-disubstituted-1, 2, 4-triazolo [4, 3-a] quinazolin-5 (4 h)-ones, *Indian J Pharm Sci.*
89. Gupta, D., S. Ahmad, A. Kumar, and K. Shanker, Newer quinazolinone derivatives as anthelmintic agents, 1988, council scientific industrial research publ & info directorate, new delhi india.1060-1062.
90. Wang, H.J., C.X. Wei, X.Q. Deng, F.L. Li, and Z.S. Quan, **2009**, Synthesis and Evaluation on Anticonvulsant and Antidepressant Activities of 5-Alkoxy-tetrazolo [1, 5-a] quinazolines, *Arch. Pharm.* 342, 671-675.
91. ToJa, E., A. Depaoli, G. Tuan, and J. Kettenring, **1987**, Synthesis of 2-amino-3-ethoxycarbonylpyrroles, *Synthesis.* 1987, 272-274.
92. BarraJa, P., V. Spanò, P. Diana, A. Carbone, and G. Cirrincione, **2009**, Synthesis of the new ring system 6, 8-dihydro-5H-pyrrolo [3, 4-h] quinazoline, *Tetrahedron Lett.* 50, 5389-5391.
93. RioJa, I., M.C. Terencio, A. Ubeda, P. Molina, A. Tárraga, A. Gonzalez-TeJero, and M.J. Alcaraz, **2002**, A pyrroloquinazoline derivative with anti-inflammatory

- and analgesic activity by dual inhibition of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase, *Eur. J. Pharmacol.* 434, 177-185.
94. Zhou, J.X., L. Lu, T.J. Li, C.S. Yao, and X.S. Wang, **2014**, A Green Synthesis of Pyrrolo [1, 2-a] quinazolin-5 (1H)-one Derivatives in Ionic Liquids Catalyzed by Iodine, *J. Heterocycl. Chem.* 51, 1472-1475.
 95. Soleiman, H., **2011**, Some fused/isolated heterocyclic of pyrimidine, β -lactam, thiazolidine and triazine derivatives, *Open Catal J.* 4, 18-26.
 96. Kolb, H.C., M. Finn, and K.B. Sharpless, **2001**, Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2004-2021.
 97. Liang, L. and D. Astruc, **2011**, The copper (I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview, *Coord. Chem. Rev.* 255, 2933-2945.
 98. Huisgen, R., **1989**, Kinetics and reaction mechanisms: Selected examples from the experience of forty years, *Pure Appl. Chem.* 61, 613-628.
 99. Zhao, Y.-B., Z.-Y. Yan, and Y.-M. Liang, **2006**, Efficient synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles in ionic liquid/water system, *Tetrahedron Lett.* 47, 1545-1549.
 100. Potts, K., **1961**, The Chemistry of 1, 2, 4-Triazoles, *Chem. Rev.* 61, 87-127.
 101. Kumar, K.K., S.P. Seenivasan, V. Kumar, and T.M. Das, **2011**, Synthesis of quinoline coupled [1, 2, 3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents, *Carbohydr. Res.* 346, 2084-2090.
 102. Boechat, N., M.d.L.G. Ferreira, L. Pinheiro, A.M. Jesus, M.M. Leite, C. Júnior, A.C. Aguiar, I.M. Andrade, and A.U. Krettli, **2014**, New Compounds Hybrids 1H-1, 2, 3-Triazole-Quinoline Against Plasmodium falciparum, *Chem. Biol Drug Des.* 84, 325-332.
 103. Harkala, K.J., L. Eppakayala, and T.C. Maringanti, **2014**, Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-linked 1, 2, 3-triazole congeners as agents, *Org. Med. Chem. Lett.* 4, 1.
 104. Ouahrouch, A., M. Taourirte, J.W. Engels, S. BenJelloun, and H.B. Lazrek, **2014**, Synthesis of new 1, 2, 3-triazol-4-yl-quinazoline nucleoside and acyclonucleoside analogues, *Molecules.* 19, 3638-3653.

105. RaJ, R., J. Gut, P.J. Rosenthal, and V. Kumar, **2014**, 1H-1, 2, 3-Triazole-tethered isatin-7-chloroquinoline and 3-hydroxy-indole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and antimalarial evaluation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 756-759.
106. Parthasaradhi, Y., S. Suresh, R. Kumar B, and S. Jyostna T, **2015**, Design and Synthesis of Some New Quinoline Based 1, 2, 3-Triazoles as Antimicrobial and Antimalarial Agents, *Electron. J. Chem.* 7, 264-269.
107. Praveena, K.S.S., E.V.V.S. Ramarao, N.Y.S. Murthy, S. Akkenapally, C.G. Kumar, R. Kapavarapu, and S. Pal, **2015**, Design of new hybrid template by linking quinoline, triazole and dihydroquinoline pharmacophoric groups: A greener approach to novel polyazaheterocycles as cytotoxic agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25, 1057-1063.
108. Parvathy, S., P.T. LiJi, A. Kalaiyarasi, and B.R. Venkatraman, **2015**, Synthesis and characterization of heterocyclic cyanine dyes, *Der Chemi Sinica.* 6, 4.
109. Esmaeili-Marandi, F., M. Saeedi, I. Yavari, M. Mahdavi, and A. Shafiee, **2016**, Synthesis of Novel Isoindolo [2, 1-a] quinazolinedione Derivatives Containing a 1, 2, 3-Triazole Ring System, *Helv Chimi Acta.* 99, 37-40.
110. Mahdavi, M., M. Saeedi, M. Karimi, N. Foroughi, F. Hasanshahi, H. Alinezhad, A. Foroumadi, A. Shafiee, and T. Akbarzadeh, **2016**, Synthesis of novel 1, 2, 3-triazole derivatives of 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1H)-one, *Monatsh. Chem.* 147, 2151-2157.
111. Pasquinelli, V., A.I. Rovetta, I.B. Alvarez, J.O. Jurado, R.M. Musella, D.J. Palmero, A. Malbrán, B. Samten, P.F. Barnes, and V.E. García, **2013**, Phosphorylation of mitogen-activated protein kinases contributes to interferon γ production in response to mycobacterium tuberculosis, *J. Infect Dis.* 207, 340-350.
112. Keivanloo, A., M. Bakherad, F. Abbasi, T. Besharati-Seidani, and A.H. Amin, **2016**, Efficient synthesis of novel 1, 2, 3-triazole-linked quinoxaline scaffold via copper-catalyzed click reactions, *RSC Adv.* 6, 105433-105441.
113. Hussaini, S.M.A., P. Yedla, K.S. Babu, T.B. Shaik, G.K. Chityal, and A. Kamal, **2016**, Synthesis and Biological Evaluation of 1, 2, 3-triazole tethered Pyrazoline and Chalcone Derivatives, *Chem. Biol Drug Des.* 88, 97-109.
114. Nagesh, H.N., A. Suresh, M.N. Reddy, N. Suresh, J. Subbalakshmi, and K.V.G.C. Sekhar, **2016**, Multicomponent cascade reaction: dual role of copper in the synthesis

- of 1, 2, 3-triazole tethered benzimidazo [1, 2-a] quinoline and their photophysical studies, *RSC Adv.* 6, 15884-15894.
115. Khan, I., A. Ibrar, N. Abbas, and A. Saeed, **2014**, Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: synthetic approaches and multifarious applications, *Eur. J. Med. Chem.* 76, 193-244.
116. Zhou, S., H. Liao, M. Liu, G. Feng, B. Fu, R. Li, M. Cheng, Y. Zhao, and P. Gong, **2014**, Discovery andw biological evaluation of novel 6, 7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives possessing 1, 2, 3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 22, 6438-6452.
117. Glaser, C., **1869**, Beiträge zur kenntniss des acetenylbenzols, *Ber deu chem Ges.* 2, 422-424.
118. Singh, B. and R.A. Sharma, **2013**, Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees, *Phytomedicine.* 20, 441-445.
119. Keivanloo, A., M. Bakherad, and A. Rahimi, **2010**, Synthesis of Unexpected Pyrrolo [2, 3-b] quinoxaline-2-carbaldehydes via Sonogashira Coupling Reaction, *Synthesis.* 2010, 1599-1602.
120. Brown, D.J., E.C. Taylor, and J.A. Ellman, **2004**, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoxalines: Supplement II.* Vol. 61, John Wiley & Sons.
121. Meth-Cohn, O., B. Narine, and B. Tarnowski, **1981**, A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1520-1530.
122. Sharma, N., M. Asthana, D. Nandini, R. Singh, and R.M. Singh, **2013**, An economical nucleophilic route toward facile synthesis of pyrano [4, 3-b] quinolin-1-ones via 6-endo-dig cyclization of o-alkynylquinoline esters, *Tetrahedron.* 69, 1822-1829.
123. Odingo, J., T. O'Malley, E.A. Kesicki, T. Alling, M.A. Bailey, J. Early, J. Ollinger, S. Dalai, N. Kumar, and R.V. Singh, **2014**, Synthesis and evaluation of the 2, 4-diaminoquinazoline series as anti-tubercular agents, *Bioorg. Med. Chem.* 22, 6965-6979.

Abstract

Heterocyclic compounds are one of the largest and most diverse family of organic compounds. Nitrogen heterocycles play a fundamental role in biological processes, pharmaceutical industry, materials science, and they are widespread in natural products. In this research work, some new nitrogen heterocycles were synthesized *via* carbon-carbon and carbon-nitrogen coupling reactions in the presence of the palladium and copper catalysts.

1. Multi-component synthesis of a new 1,4-disubstituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines from 3-substituted 2-chloroquinoxaline, propargyl alcohol, and secondary amines in water in the presence of the palladium catalyst.

2. One-pot synthesis of a new 1-amino-substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoline-4-carboxylate esters from copper-free Sonogashira coupling reaction of alkyl 2-chloroquinoline-3-carboxylates, propargyl alcohol, and secondary amines in the presence of triethylamine in CH₃CN.

3. A novel pathway synthesis of 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines using 2-chloro-4-substituted quinazolines, propargyl alcohol, and secondary amines in the presence of triethylamine in CH₃CN through palladium-copper-catalyzed reactions.

4. Synthesis of a new derivatives of 1,2,3-triazole-linked quinazoline scaffold from 2-chloro-*N*-(prop-2-ynyloxy)quinazoline-4-amine or 2-chloro-*N*-(prop-2-ynyloxy)quinazoline-4-amine with aromatic azides using the copper-catalyzed click reaction in aqueous ethanol.

The structures of all the synthesized compounds were confirmed by the spectroscopic data. For some derivatives of the synthesized compounds, the pharmaceutical and biological properties such as the anti-oxidant and anti-bacterial activities were examined.

Keywords: Palladium catalyst, copper free, Sonogashira Coupling, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline, pyrrolo[1,2-*a*]quinolone, pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline, 1,2,3-triazole, anti-oxidant, anti-bacterial.



Faculty of Chemistry

Ph.D. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of New Heterocyclic Derivatives Based on Diazines
and Quinolone by Using of Palladium Catalyst**

By: Shaghayegh Sadat Kazemi

Supervisor(s):

Dr Ali Kievanloo

Dr Hossein Nasr-Isfahani

Advisor:

Dr Abdolhamid Bamoniri

February 2017