

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین‌های استخلاف شده در حضور کاتالیزگر پالادیم

سمانه برات نیا

استاد راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر سید علینقی طاهری

بهمن ۱۳۸۹



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سمانه برات نیانوخندان

رشته شیمی آلی

تحت عنوان

سنتز پیرو لول [۲ و ۳-b] کینوکسالین های استخلاف شده در حضور کاتالیز گر پالادیوم

در تاریخ ۸۹/۱۱/۱۷ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش

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

امضاء	مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیأت داوران
	استادیار	علی کیوانلو	استاد راهنمای اول
	--	--	استاد راهنمای دوم
	استادیار	سیدعلینقی طاهری	استاد مشاور
	دانشیار	منصور عرب چم جنگلی	نماینده شورای تحصیلات تکمیلی
	دانشیار	محمد باخرد	استاد ممتحن
	دانشیار	حسین نصراففانی	استاد ممتحن

سپاس باد یزدان جان آفرین را که نور امیدش فراخنای وجودم را زندگی دوباره
بخشید.

تقدیم به روح پاک و سترگ دو گوهر تابناک زندگییم پدر و مادر عزیزم، که
وجود شریفشان همواره مایه آرامش من بود آنگاه که در مدت عمر کوتاه
اما پربارشان از هیچ جد و جهدی مضایقه ننمودند و نیز با تشکر از همسر
عزیز و مهربانم که مهر و محبتش را تکیه گاهی مستدام برای وصول به
آمال و آماجم نمود.

قدردانی و سپاس

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

همچنین تشکر ویژه از اساتید گرامی **جناب آقای دکتر محمد باخرد** و **جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی** برای تمامی حمایت‌ها و راهنمایی‌هایی که نسبت به اینجانب ارزانی داشتند. در پایان از تمامی دوستان و عزیزانی که در جهت کمک به اینجانب از هیچ کوششی کوتاهی ننمودند بویژه سرکار خانم جعفری قدردانی می‌نمایم.

تعهد نامه

اینجانب **سید مرتضیٰ نوحیان** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد / دکتری رشته **شیمی آلی** دانشکده **شیمی** دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه / رساله **سنتز پیرول [۳،۴،۵-ط]** **دکتر علی لیلی** تحت راهنمایی **دکتر علی لیلی** متعهد می شوم .

- تحقیقات در این پایان نامه / رساله 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 / رساله 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 / رساله تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه / رساله رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه / رساله ، 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 / رساله ، 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: ۸۹/۱۲/۱۰

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 صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه / رساله بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

* متن این صفحه نیز باید در ابتدای نسخه های تکثیر شده پایان نامه / رساله وجود داشته باشد .

چکیده

در این تحقیق، مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲]کینوکسالیین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم سنتز گردید.

از واکنش ۲،۳-دی کلروکینوکسالیین با آلکیل آمین های نوع اول مختلف در استونیتریل، ترکیبات ۲-آلکیل آمینو-۳-کلروکینوکسالیین با بهره ی بالا بدست آمد.

ترکیبات سنتز شده با آلکین های انتهایی در حلال مورفولین، در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید، در دمای 70°C و در اتمسفر آرگون واکنش داده، مشتقات جدیدی از ۱-آلکیل-۲-فنیل (بوتیل)-H۱-پیرولو [b-۲،۳]کینوکسالیین سنتز گردید.

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

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
فصل اول: مقدمه	
۲	۱-۱ شیمی کینوکسالیین ها و پیرولوکینوکسالیین ها
۲	۱-۱-۱ کینوکسالیین
۲	۲-۱-۱ فعالیت بیولوژیکی مشتقات کینوکسالیین
۳	۳-۱-۱ سنتز کینوکسالیین و مشتقات آن
۸	۴-۱-۱ پیرولوکینوکسالیین ها
۱۱	۲-۱ واکنش های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم
۱۲	۱-۲-۱ شیمی پالادیم
۱۲	۱-۱-۲-۱ حالت اکسایشی +۲
۱۳	۲-۱-۲-۱ حالت اکسایشی صفر
۱۵	۲-۲-۱ سنتز ترکیبات هتروسیکل از طریق واکنش افزایش اکسایشی کاتالیز شده با پالادیم
۱۷	۳-۲-۱ واکنش هک
۱۹	۴-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا
فصل دوم: بحث و بررسی نتایج	
۲۵	۲ بحث و بررسی نتایج
۲۵	۱-۲ بهینه کردن شرایط واکنش
۲۷	۲-۲ سنتز مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین
۲۸	۳-۲ شواهد طیفی مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین
	۴-۲ سنتز مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل(آلکیل)-H ₁ -پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیین با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم(II) کلرید
۳۱	
۳۳	۵-۲ شواهد طیفی
۳۷	۶-۲ مکانیسم واکنش
۳۸	۷-۲ سنتز سه جزئی مشتقات ۱،۲-دو استخلافی پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیین
۴۶	۸-۲ نتیجه گیری
۴۶	۹-۲ آینده نگری

فصل سوم: بخش تجربی

- ۳- بخش تجربی ۴۸
- ۳-۱ دستگاه ها ۴۸
- ۳-۲ مواد اولیه ۴۸
- ۳-۳ تهیه مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیپ-۲-آمین ۴۹
- ۳-۴ تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ۵۰
- ۳-۵ تهیه مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل (آلکیل)-H₁-پیرولو [b-۳,۲] کینوکسالیپ ۵۱
- ۳-۶ تهیه ترکیب ۱-بنزیل-۲-(مورفولین-۴-یل متیل)-H₁-پیرولو [b-۲,۳] کینوکسالیپ ۵۳

مراجع

- مراجع ۵۵

ضمیمه

- طیف‌های IR و NMR ۵۸

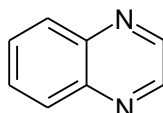
فصل اول

مقدمه

۱-۱ شیمی کینوکسالیین ها و پیرولوکینوکسالیین ها

۱-۱-۱ کینوکسالیین

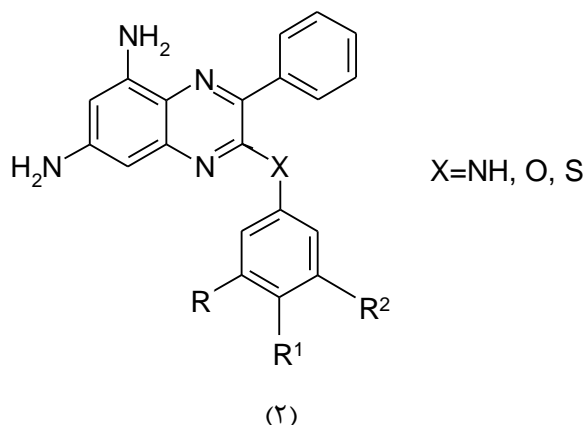
کینوکسالیین (۱) که بنزوپیرازین نیز نامیده می‌شود یک ترکیب دو حلقه‌ای، شامل یک حلقه بنزن جوش خورده به حلقه پیرازین می‌باشد.



(۱)

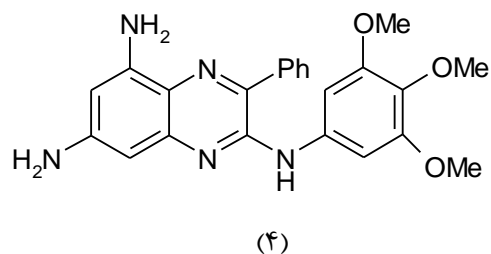
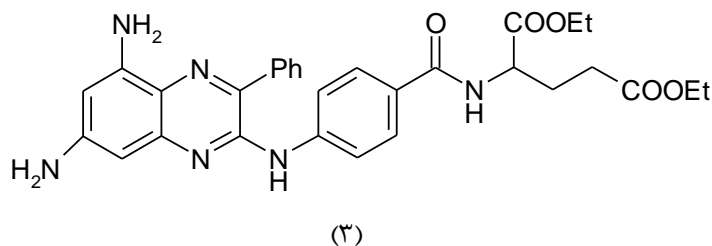
۲-۱-۱ فعالیت بیولوژیکی مشتقات کینوکسالیین

کینوکسالیین و مشتقاتش فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی نشان می‌دهند که عبارتند از ضد درد، ضد باکتری، ضد افسردگی و ضد تومور. همچنین ترکیبات دارای سیستم حلقوی کینوکسالیین فعالیت‌های ضد التهاب، ضد سل، ضد میکروبی، ضد ایدز، ضد مالاریا و ضد تشنج دارند. در سال ۲۰۰۸ کرونا^۱ و همکارانش، چندین مشتق از کینوکسالیین (۲) را سنتز نموده و فعالیت ضد توموری آن‌ها را به اثبات رساندند [۱].

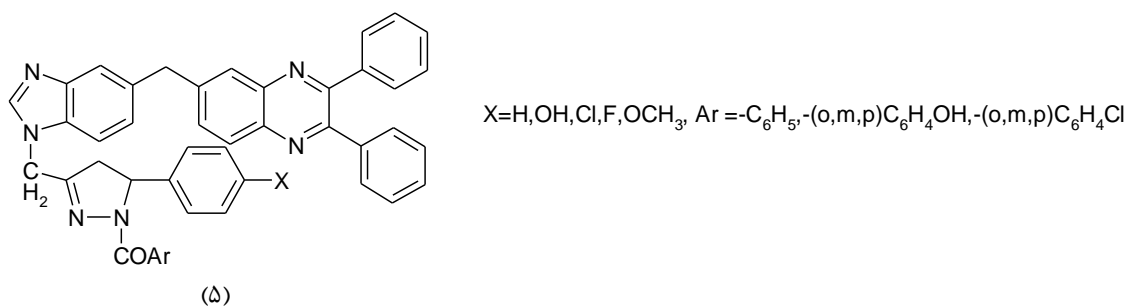


1. corona

همزمان، همین دانشمندان در آزمایشی دیگر مشتقاتی از آمینوکینوکسالیین (۳) و (۴) با فعالیت ضد سرطان را کشف کردند [۲].

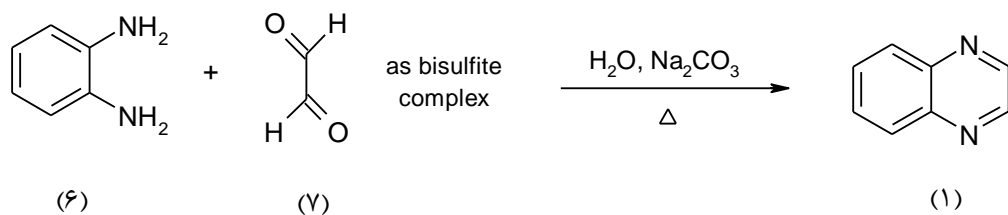


در سال ۲۰۰۹ مشتقاتی از کینوکسالیین با فعالیت ضد حساسیت سنتز گردید [۳].

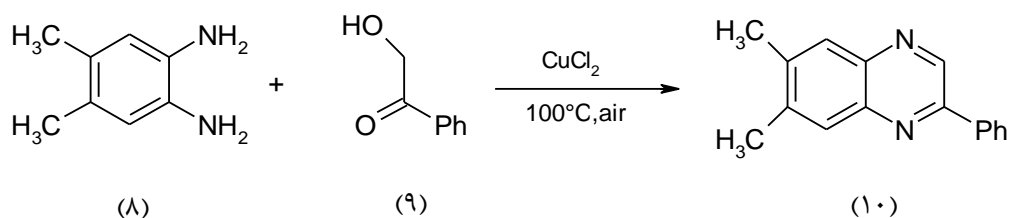


۳-۱-۱ سنتز کینوکسالیین و مشتقات آن

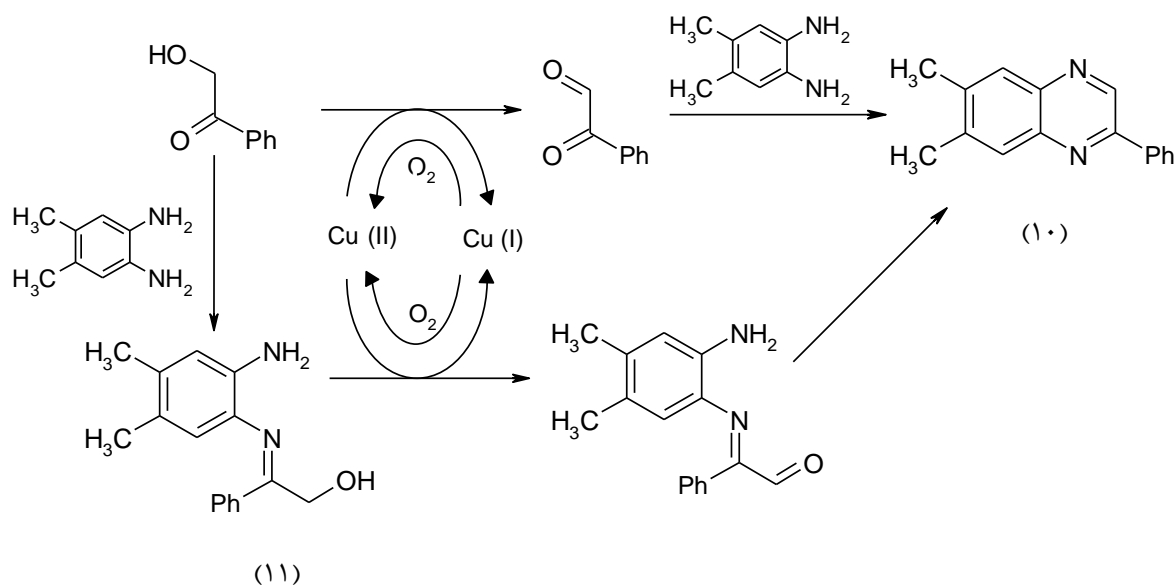
کینوکسالیین اولین بار در سال ۱۹۶۳ توسط آر.جی. جونز^۲ و همکارانش از واکنش ۱،۲-دی‌آمینوبنزن (۶) و گلی‌اکسال بیس (سدیم‌هیدروژن سولفیت) (۷) در محیط آبی تهیه گردید [۴].



در سال ۲۰۰۷، از واکنش α -هیدروکسی کتون (۹) با مشتق ۱،۲-دی آمینوبنزن (۸) در تولوئن خشک و دمای 100°C ، در هوای آزاد و در حضور مقدار کاتالیزوری از یک نمک مس، مشتقات کینوکسالین (۱۰) با راندمان بالا سنتز گردید [۵].

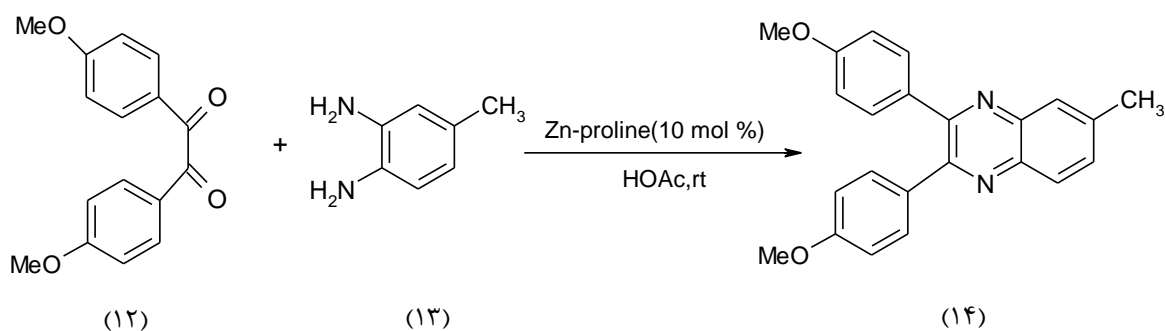


طرح (۱-۱) مکانیسم واکنش را نشان می دهد.

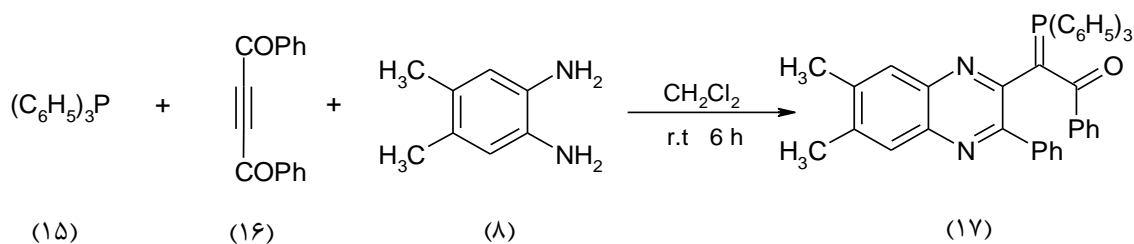


طرح (۱-۱)

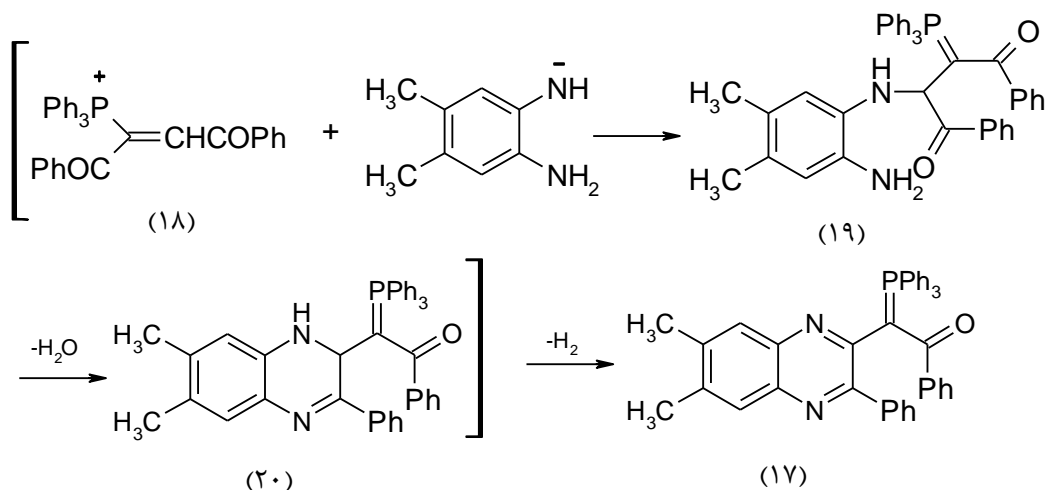
از واکنش مشتق ۱،۲-دی‌آمینوبنزن (۱۳) با ترکیب ۱،۲-دی‌کربونیل (۱۲) در حضور کاتالیزگر Zn[(L)proline] به مدت ۱۰ دقیقه و در دمای اتاق مشتقات سه استخلافی کینوکسالین (۱۴) سنتز گردیده است. از مزیت‌های این کاتالیزگر عبارت است از: ارزان است، به هر دو فرم آنانتیومتری موجود است، در آب محلول است و می‌تواند به آسانی توسط استخراج آبی از مخلوط واکنش جدا شود و مهم‌تر آنکه این کاتالیزگر قابل بازیافت^۳ بوده و می‌تواند بدون کاهش قابل ملاحظه‌ای در فعالیت، مورد استفاده مجدد قرار گیرد [۶].



در سال ۲۰۰۷ از واکنش تری‌فنیل فسفین (۱۵)، دی‌بنزوئیل استیلن (۱۶) و مشتق ۱،۲-دی-آمینوبنزن (۸) در دی‌کلرومتان و در دمای محیط، ۲-۲-کینوکسالیلیل-تری‌فنیل فسفرانیلیدین-۱-تانون (۱۷) با راندمان ۹۷-۸۹٪ سنتز گردید [۷].

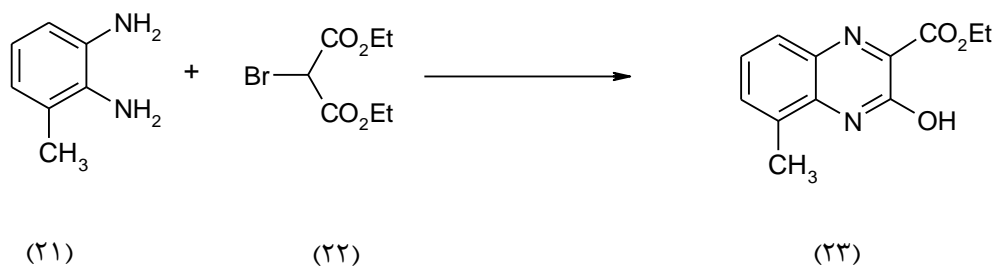


طرح (۲-۱) مکانیسم این واکنش را نشان می‌دهد.



طرح (۲-۱)

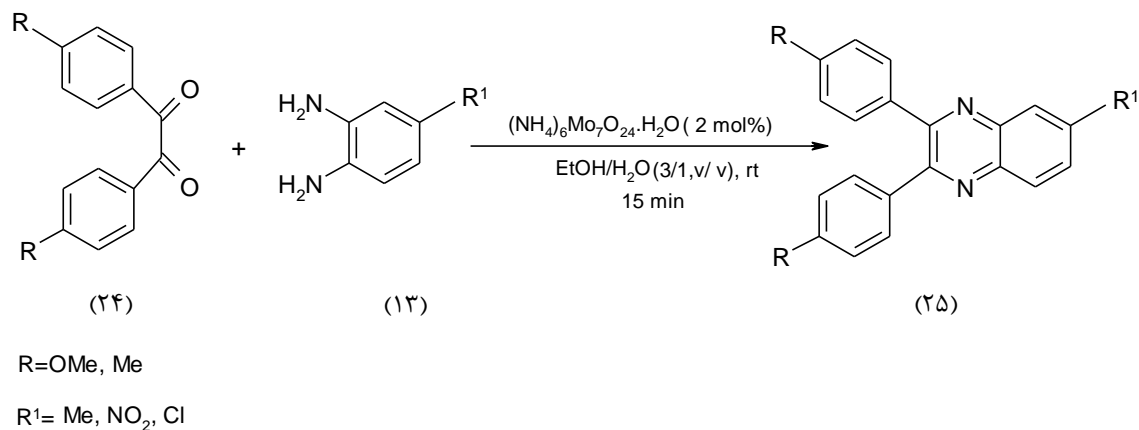
در سال ۲۰۰۷ در یک فرایند تک ظرفی^۴، مشتق جدیدی از کینوکسالیین، تحت شرایط بدون حلال^۵ و بدون کاتالیست^۶ سنتز گردید. از واکنش مخلوط ۱:۱ از ۱،۲-دی‌آمینوبنزن (۲۱) و دی‌اتیل-برومالونات (۲۲) تحت شرایط خلأ و در دمای اتاق طی ۶ ساعت، ترکیب اتیل-۳-هیدروکسی-کینوکسالیین-۲-کربوکسیلات (۲۳) سنتز شد [۸].



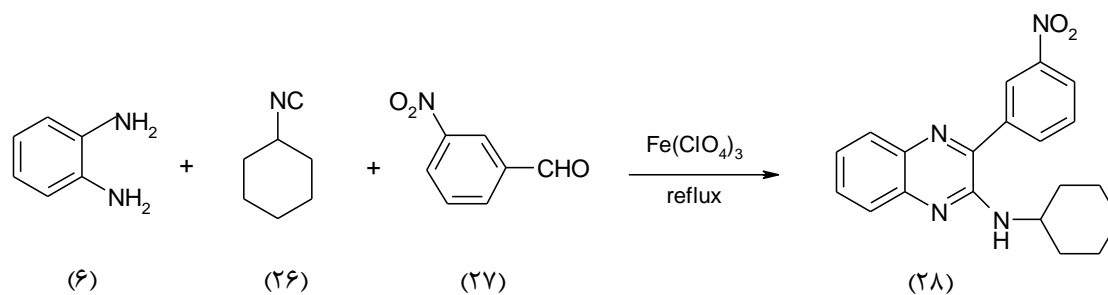
در سال ۲۰۰۸ سنتز مشتقات کینوکسالیین (۲۵) با استفاده از کاتالیزگر آمونیوم‌هپتامولیبیدات-تتراهیدرات از طریق تراکم ۱،۲-دی‌آمین‌های آروماتیک (۱۳) با ۱،۲-دی‌کتون‌های (۲۴) در مخلوط

-
- 4. One-pot
 - 5. Solvent free
 - 6. Catalyst free

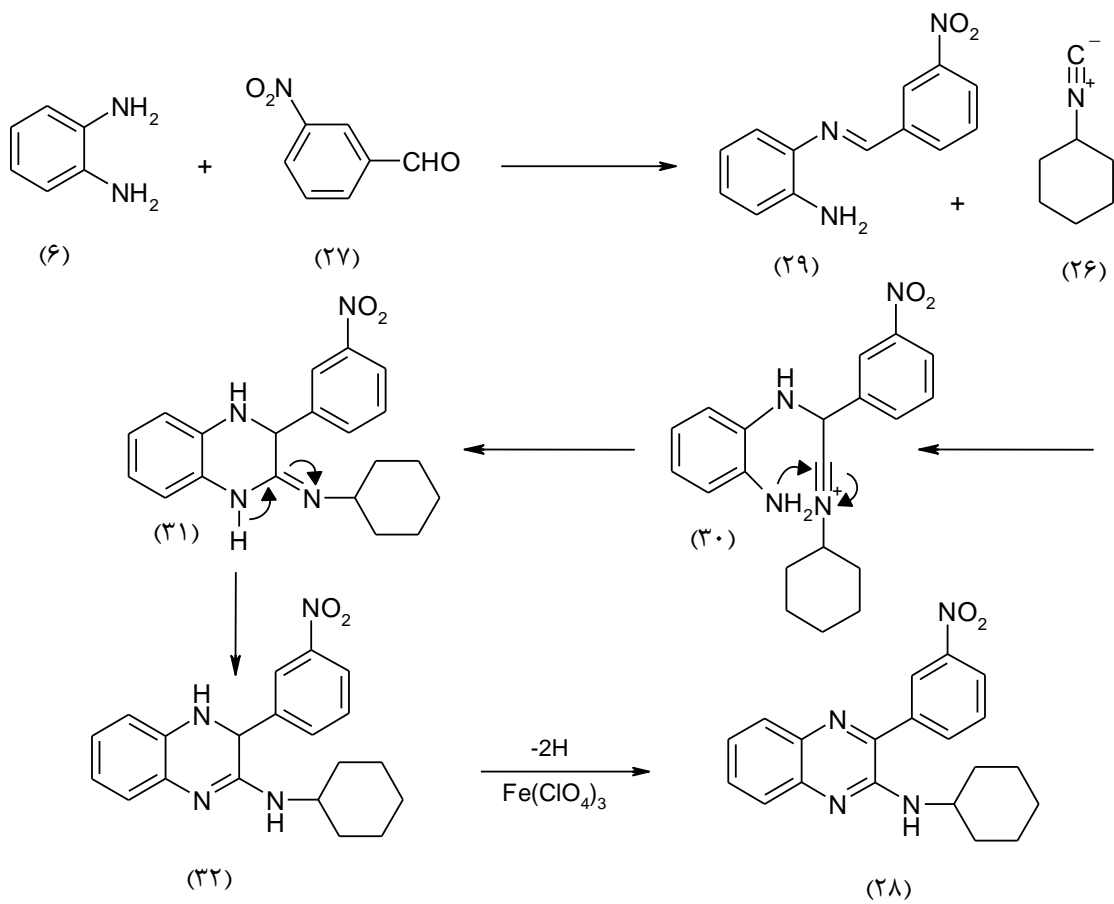
اتانول-آب و در دمای اتاق انجام گرفت. از جمله مزیت های این روش قابل بازیافت بودن کاتالیزگر می باشد [۹].



در سال ۲۰۰۹، از واکنش سیکلوهگزیل ایزوسیانیید (۲۶)، ۳-نیتروبنزالدهید (۲۷) و ۱،۲-دی آمینو-بنزن (۶) در حضور مقدار کاتالیزوری فریک پرکلرات در استونیتریل و بعد از ۲ ساعت رفلاکس، محصول N-سیکلوهگزیل-۳-آریل کینوکسالین-۲-آمین (۲۸) با راندمان بالا تولید شد [۱۰].



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



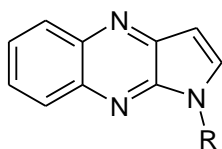
(طرح-۱-۳)

۴-۱-۱ پیرولوکینوکسالیین‌ها

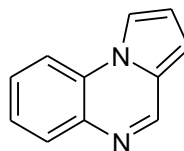
پیرولوکینوکسالیین‌ها از مشتقات سه حلقه‌ای کینوکسالیین‌ها می‌باشند که خواص

بیولوژیکی و دارویی فراوانی دارند. دو دسته مهم از آنها شامل پیرولو [a-۱،۲] کینوکسالیین

(۳۳) و پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین (۳۴) می‌باشد.

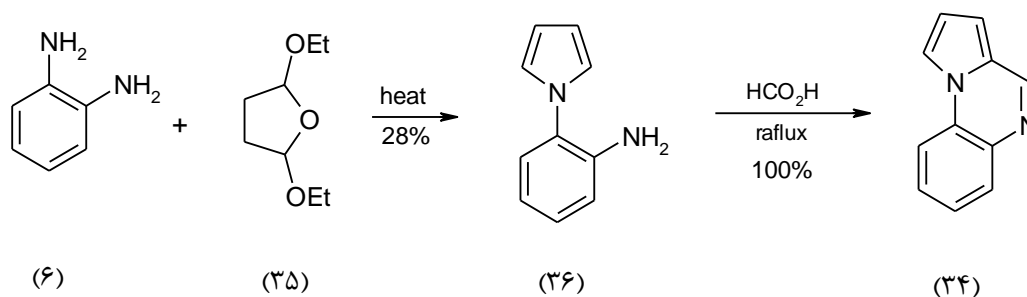


(۳۴)

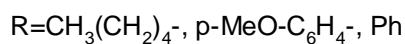
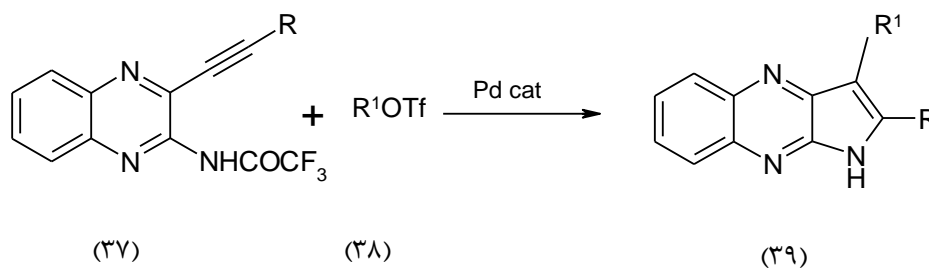


(۳۳)

پیرولوکینوکسالیین‌ها بخاطر خواص دارویی و بیولوژیکی فراوان در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته و کارهای زیادی بر روی سنتز و خواص دارویی آنها انجام شده است. پیرولو [a-۱,۲]کینوکسالیین اولین بار توسط چیزمن^۷ و تاک^۸ در سال ۱۹۶۵ از حرارت دادن ۱,۲-دی‌آمینوبنزن (۶) و دی‌اتوکسی‌تتراهیدروفوران (۳۵) و سپس رفلکس ترکیب (۳۶) در فرمیک اسید سنتز گردید [۱۱].



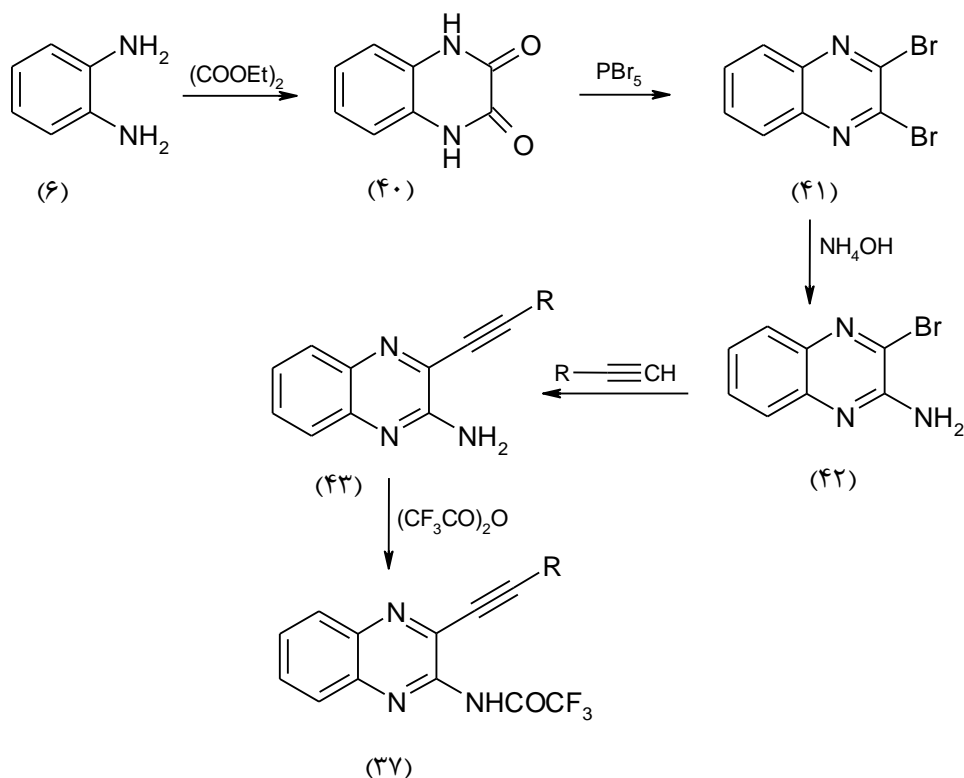
مشتقاتی از پیرولو [b-۲,۳]کینوکسالیین (۳۹) از واکنش ۲-آلکینیل-۳-تری‌فلوئورواستامیدوکینوکسالیین‌های (۳۷) با آریل یا وینیل تریفلات‌های (۳۸) در حضور K_2CO_3 و $Pd(PPh_3)_4$ در حلال استونیتریل و دمای $100^\circ C$ سنتز شده است [۱۲].



۲-آلکینیل-۳-تری‌فلوئورواستامیدوکینوکسالیین (۳۷) خود مطابق طرح (۱-۴) از ۱,۲-دی‌آمینوبنزن (۶) سنتز می‌شود [۱۲].

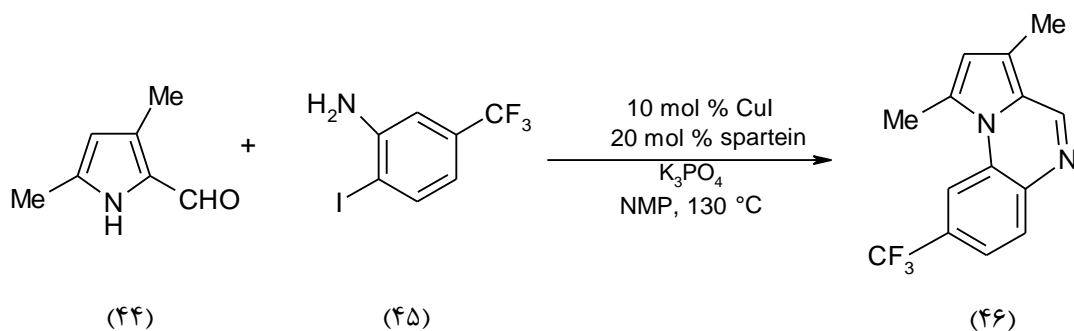
7. Cheeseman

8. Tuck



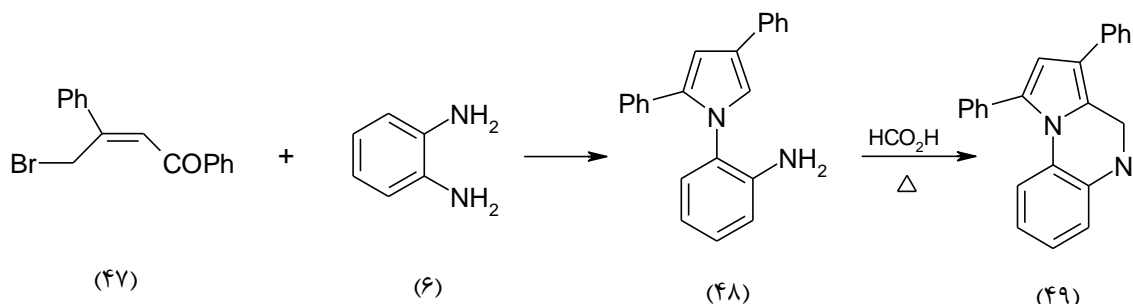
طرح (۴-۱)

در سال ۲۰۰۹ از واکنش مشتق ۲-فرمیل پیرول (۴۴) و اورتویدوآنیلین استخلاف شده (۴۵)، در حضور مقادیر کاتالیزوری CuI و اسپارتین و در دمای 130°C ، مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۲,۳] کینوکسالین (۴۶) تهیه شد [۱۳].

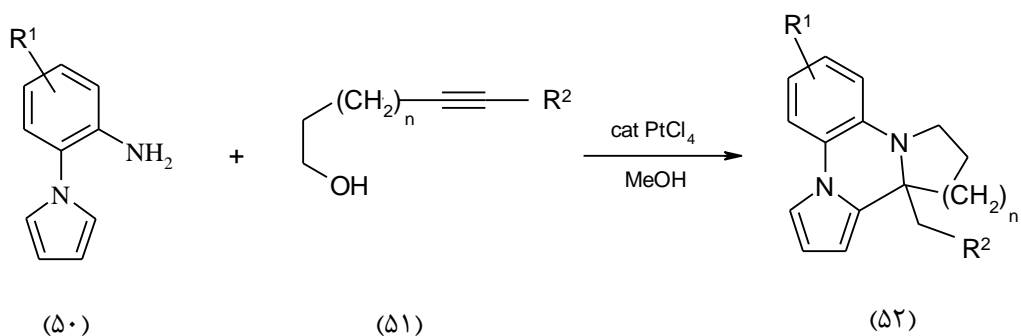


در سال ۲۰۰۹ واکنش تراکمی ۱,۳-دی فنیل-۴-برمو-۲-بوتن-۱-اون (۴۷) با ۱,۲-دی-آمینوبنزن (۶) منجر به تولید ۲-[۲,۴-دی آریل-۱-پیرول-۱-یل]فنیل آمین (۴۸) گردید.

سپس، گرم کردن این ترکیب در فرمیک اسید، در اثر فرمیله شدن و تراکم درون مولکولی، منجر به تهیه ی ۱،۳-دی آریل پیرولو [a-۱،۲] کینوکسالین (۴۹) شد [۱۴].



در سال ۲۰۱۰ مشتقات جدیدی از پیرولو [a-۱،۲] کینوکسالین (۵۲)، از واکنش مشتقات ۱-(۲-آمینوفنیل) پیرول (۵۰) و یک آلکین دارای گروه هیدروکسیل (۵۱) در حضور کاتالیزگر $PtCl_4$ سنتز شده است [۱۵].



$R^1 = Me, MeO_2C-, MeO, Cl$

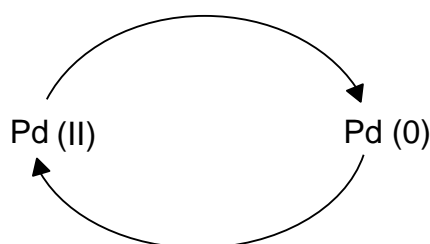
$R^2 = H, Me, Hex, Et$

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

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

۱-۲-۱ شیمی پالادیم

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



۱-۲-۱-۱ حالت اکسایشی $+2$ ؛ Pd(II)

کمپلکس‌های پالادیم (II) الکتروفیل هستند و تمایل به واکنش با ترکیبات آلی غنی از الکترون به ویژه اولفین‌ها و آلکین‌ها را دارند. ماده‌ی اولیه‌ی تهیه کمپلکس‌های پالادیم، پالادیم کلرید، $[\text{PdCl}_2]_n$ ، می‌باشد که به طور تجاری در دسترس است و دارای ساختار اولیگومری با پل‌های کلر است. پالادیم کلرید در بیشتر حلال‌های آلی نامحلول است. این ساختار اولیگومری به وسیله لیگاندهای دهنده الکترون^۹ به راحتی شکسته شده و کمپلکس-های منومری PdCl_2L_2 پایدار و محلول در بیشتر حلال‌های آلی را ایجاد می‌کند (طرح ۱-۵) [۱۶].

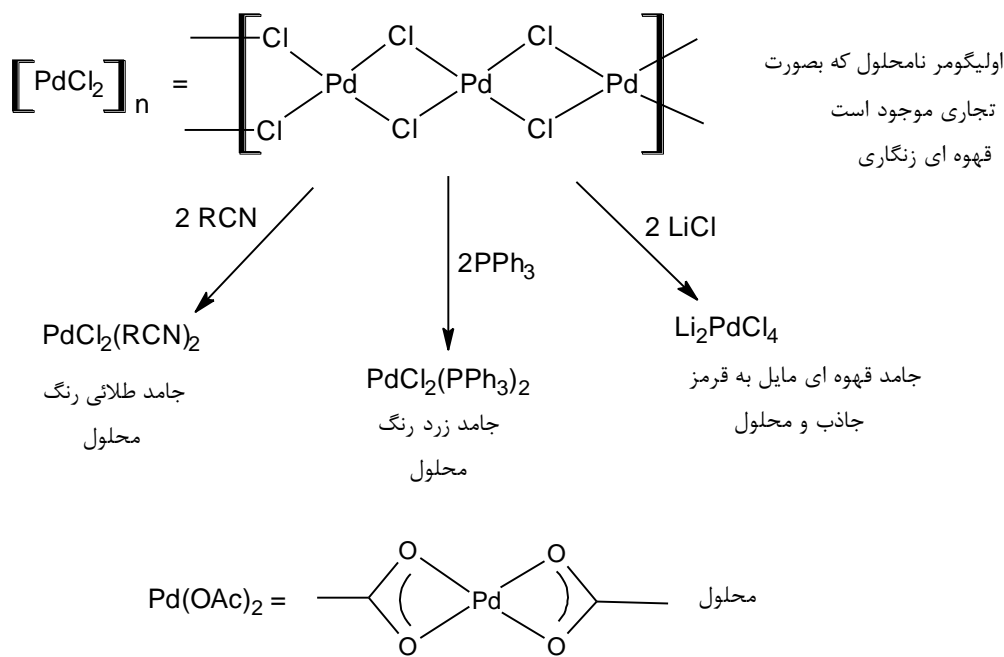
کمپلکس‌های نیتریلی، کاتالیزگرهای مناسبی برای واکنش‌هایی هستند که با Pd(II) کاتالیز می‌شوند؛ چون لیگاندهای نیتریل به اندازه کافی فعال^{۱۰} هستند و نسبت به ایجاد محل‌های خالی برای کئوردیناسیون در طول واکنش فعال می‌باشند. بیس(بنزونیتریل)

9. Electron donor

10. Labile

پالادیم (II) کلرید، $PdCl_2(PhCN)_2$ به دلیل حلالیت بهتر در حلال‌های آلی، بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. کمپلکس‌های بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید به دلیل اینکه لیگاندهای فسفین نسبت به نیتریل فعالیت کمتری دارند برای سیستم‌هایی که با $Pd(II)$ کاتالیز می‌شوند مناسب نمی‌باشند. این کمپلکس پیش ماده‌ی انتخابی برای فرآیندهایی است که با پالادیم صفر، $Pd(0)$ ، کاتالیز می‌شوند.

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



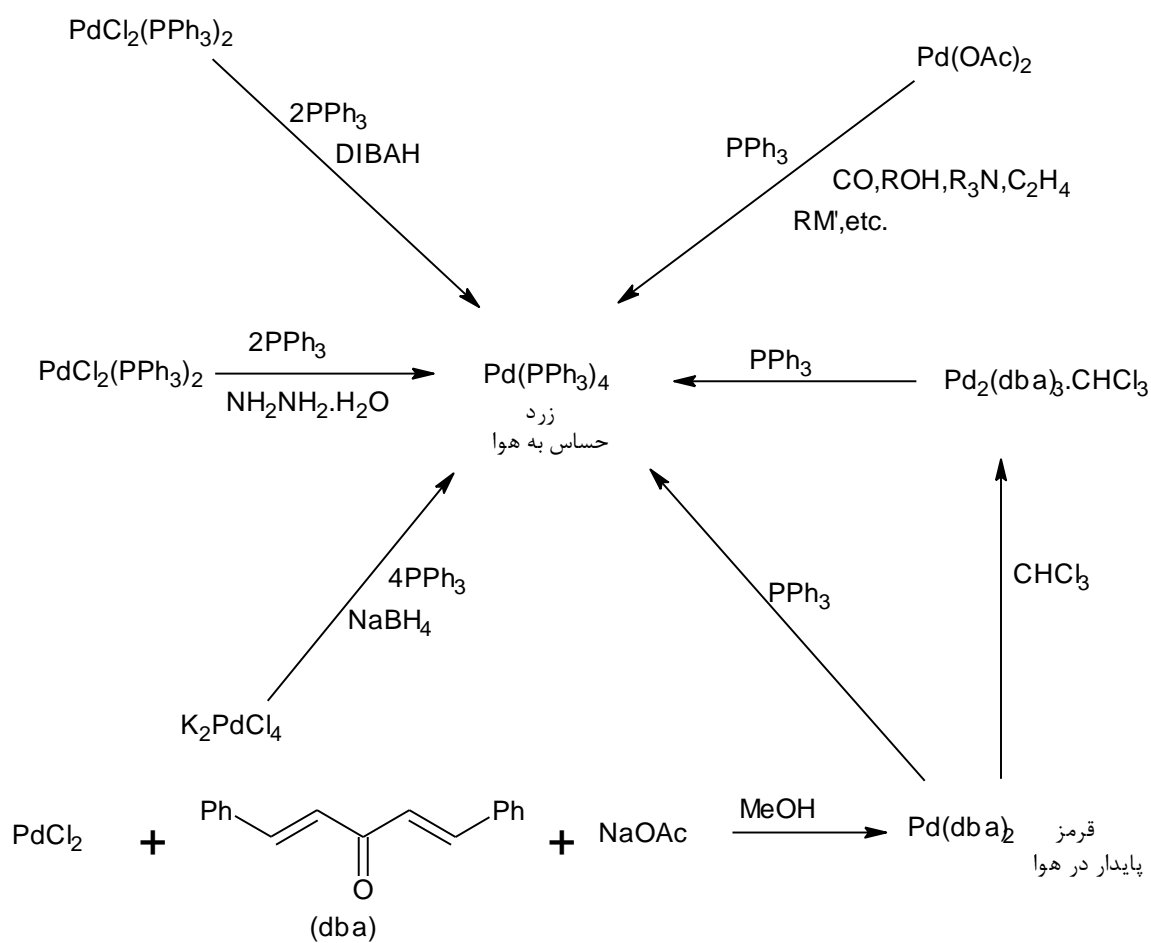
(طرح ۱-۵)

۲-۱-۲-۱ حالت اکسایشی صفر؛ $Pd(0)$

کمپلکس‌های پالادیم (0)، نوکلئوفیل‌ها و بازهای بسیار قوی هستند و بهترین کاتالیزگر برای واکنش‌های شامل هالیدهای آلی، استات‌ها و تریفلات‌ها می‌باشند. معمول‌ترین و مرسوم‌ترین کمپلکس پالادیم صفر، تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، $Pd(PPh_3)_4$ می‌باشد. این ماده‌ی

زرد رنگ، نسبت به هوا حساس است و با گذشت زمان فعالیت خود را از دست می‌دهد (با داشتن چهار لیگاند فسفین و جرم مولکولی ۱۰۴۸ دارای مقدار ناچیزی پالادیم با ارزش و مقدار زیادی فسفین ارزان قیمت است، این کمپلکس به طور تجاری قابل دسترس است).

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ به آسانی از کاهش کمپلکس‌های پالادیم (II) در حضور مقدار زیاد تری-فنیل فسفین تهیه می‌شود؛ در بیشتر موارد این ترکیب به صورت درجا^{۱۱} تولید می‌شود و بدون جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد (طرح ۱-۶) [۱۶].

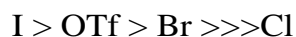


(طرح ۱-۶)

یکی دیگر از کمپلکس‌های Pd(0) که در هوا پایدار است، بیس‌دی‌بنزیلیدین‌استون پالادیم یعنی کمپلکس Pd(dba)₂ می‌باشد. این کمپلکس با جوشاندن پالادیم(II) کلرید و دی‌بنزیلیدین‌استون (dba) در حضور متانول به دست می‌آید. این کمپلکس برای فرآیندهایی که با Pd(0) کاتالیز می‌شوند بسیار مفید است، زیرا به سادگی حمل و نگهداری می‌شود و برای سالها بدون مراقبت خاص می‌تواند ذخیره شود.

شاید گسترده‌ترین پیش ماده‌ی کاتالیزوری در واکنش‌های کاتالیز شده به وسیله Pd(0)، پالادیم استات، Pd(OAc)₂ باشد. این کمپلکس Pd(II) به سادگی تقریباً با هر ترکیبی شامل کربونیل، الکل‌ها، آمین‌های نوع سوم، اولفین‌ها، ترکیبات آلی فلزی گروه‌های اصلی و حتی فسفین‌ها به صورت درجا به Pd(0) کاهش می‌یابد [۱۶].

Pd(0) واکنش‌های جفت شدن آریل هالیدها، وینیل هالیدها و تریفلات‌ها را با ترکیبات آلی فلزی از طریق مراحل افزایش اکسایشی^{۱۲}، تعویض فلز^{۱۳} و حذف کاهشی^{۱۴} کاتالیز می‌کند. تنها و مهم‌ترین واکنش کمپلکس‌های پالادیم(0) در واکنش با آریل هالیدها، وینیل هالیدها و تریفلات‌ها می‌باشد که منجر به تشکیل کمپلکس‌های σ-آلکیل پالادیم(II) می‌گردد. این فرایند به عنوان افزایش اکسایشی شناخته شده است و ترتیب فعالیت لیگاندهای مختلف پالادیم در آن به صورت زیر است:



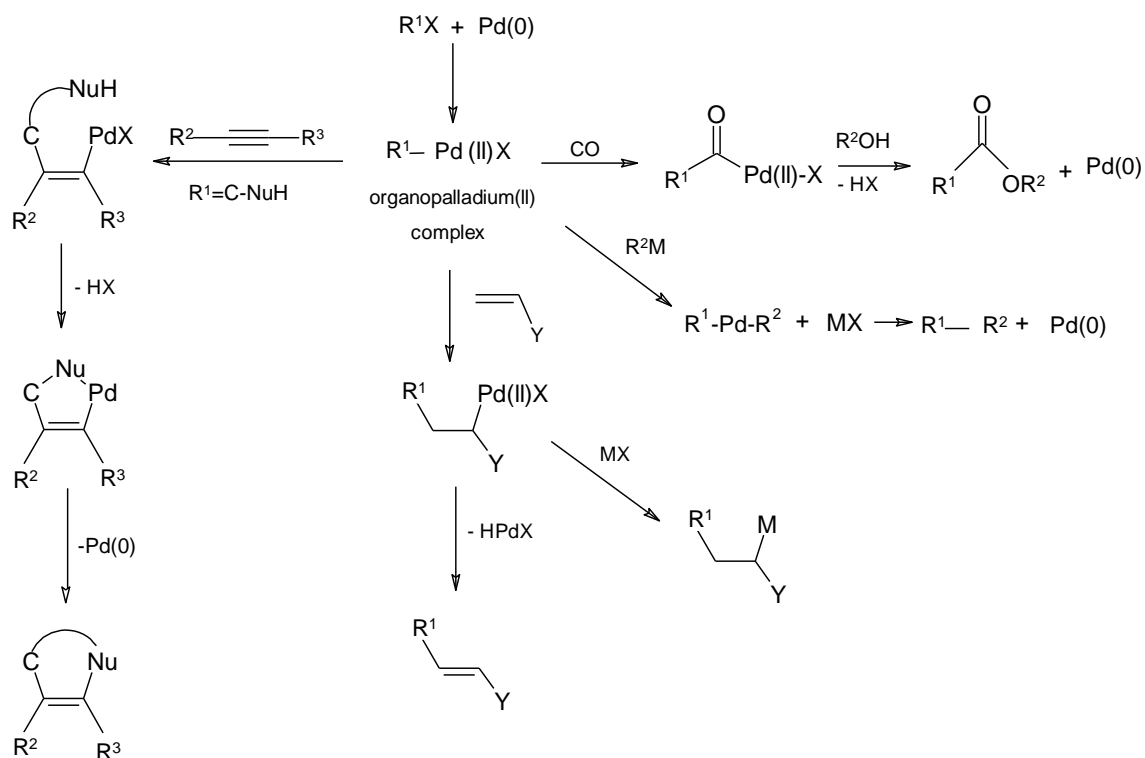
۲-۲-۱ سنتز ترکیبات هتروسیکل از طریق واکنش افزایش اکسایشی کاتالیز شده

با پالادیم

-
12. Oxidative addition
 13. Trans metallation
 14. Reductive elimination

یک شیوه مفید برای ساختن هتروسیکل‌ها، حلقوی شدن به وسیله فرآیند افزایش اکسایشی-حذف کاهشی^{۱۵} کاتالیز شده با پالادیم است. این فرآیند عموماً شامل افزایش اکسایشی یک مولکول به یک کمپلکس Pd(0) و سپس شکسته شدن پیوند کووالانسی و اکسایش Pd(0) به Pd(II)، برای ایجاد یک کمپلکس σ -اورگانوپالادیم(II) هالید یا تریفلات است. این فرآیند با تداخل یک گونه غیر اشباع در پیوند آلکیل-پالادیم مطابق طرح (۷-۱) دنبال می‌شود. پس از حذف کاهشی و حلقوی شدن، Pd(0) خارج شده و کاتالیست دوباره وارد چرخه واکنش می‌شود [۱۷].

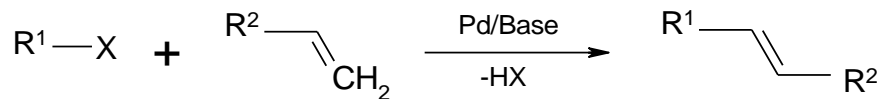
طرح (۷-۱) علاوه بر فرآیند درون مولکولی که منجر به تشکیل حلقه می‌گردد، فرایند-های بین مولکولی را نیز نشان می‌دهد.



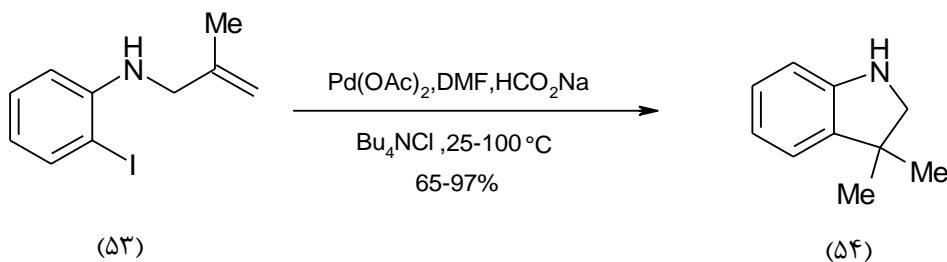
طرح (۷-۱)

۱-۲-۳ واکنش هک^{۱۶}

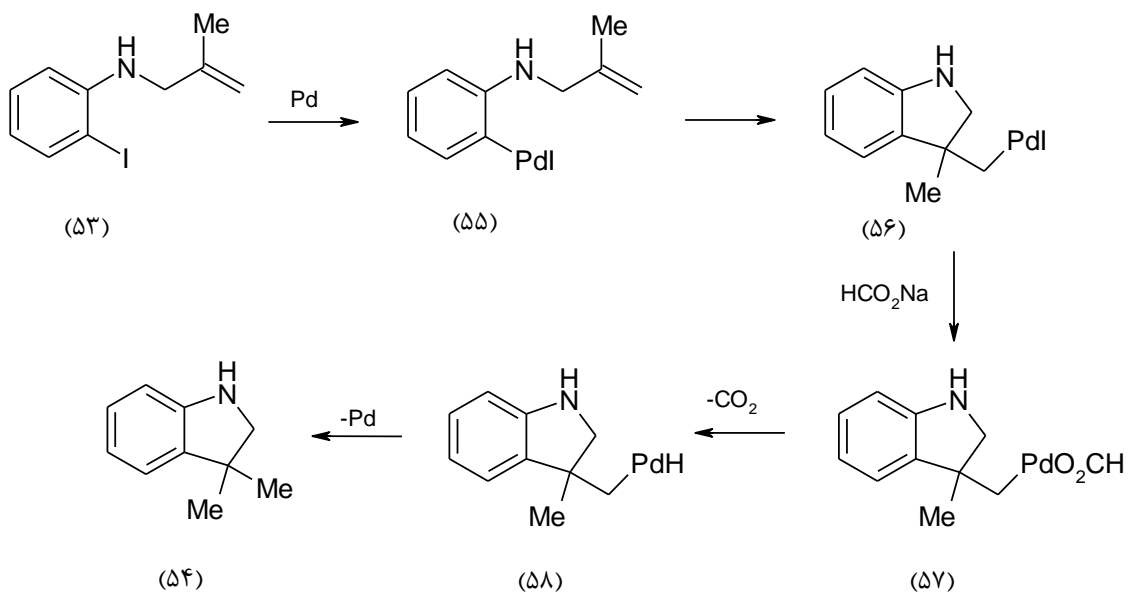
واکنش جفت شدن کاتالیز شده با پالادیم بین آریل یا وینیل هالیدها یا تریفلات‌ها با آلکن‌ها برای تهیه آلکن‌های با استخلاف بیشتر به واکنش هک مشهور است [۱۸]. این واکنش در حضور کمپلکس‌های آلی پالادیم انجام می‌شود و حضور بازهای آلی یا معدنی مثل تری‌اتیل‌آمین و پتاسیم کربنات برای انجام آن ضروری است.



نوع درون مولکولی واکنش هک از اهمیت نسبتاً بالایی برخوردار است. زیرا یک روش کارآمد برای سنتز ترکیبات نا جور هسته می‌باشد. به عنوان مثال ایندول (۵۴) به وسیله‌ی واکنش حلقوی شدن درون مولکولی هک از مشتق اورتو-یدوآنیلین (۵۳) تهیه شده است [۱۹].

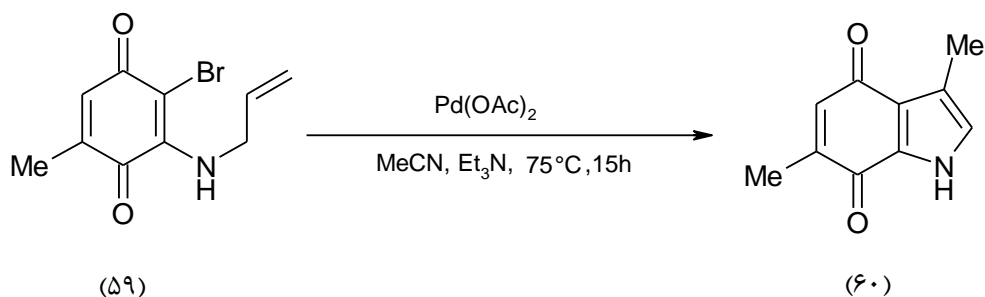


مکانیسم این واکنش در طرح (۱-۸) آمده است. افزودن سدیم فرمات مقدار محصول ایندول را افزایش می‌دهد که این افزایش بهره احتمالاً به دلیل تولید مجدد پالادیم صفر می‌باشد.

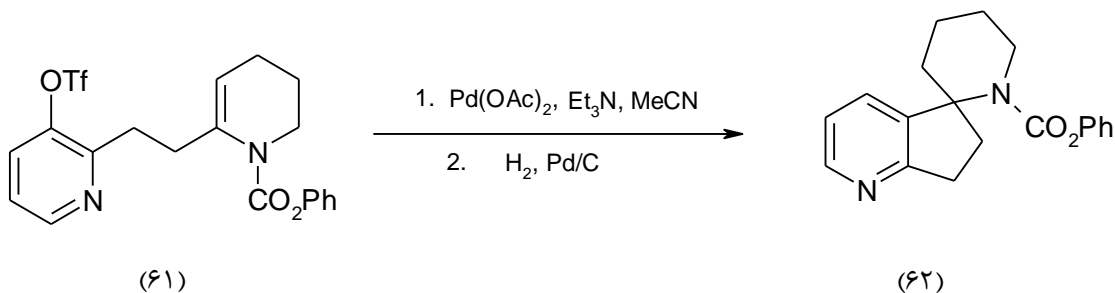


طرح (۸-۱)

هگداس^{۱۷} و همکارانش، ایندولوکینون (۶۰) را به وسیله‌ی واکنش حلقوی شدن درون مولکولی هک از برموکینون (۵۹) تهیه کردند [۲۰].

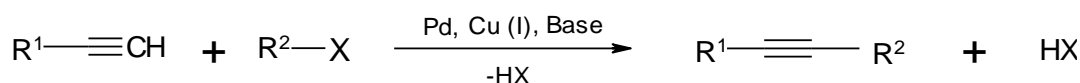


یک مثال دیگر برای سنتز هتروسیکل‌ها استفاده از تریفلات‌ها است. واکنش آریل-تریفلات (۶۱) با مقدار استوکیومتری از $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ و پس از هیدروژن‌دار کردن با Pd/C محصول (۶۲) را با راندمان متوسط ایجاد می‌کند [۲۱].



۱-۲-۴ واکنش سونوگاشیرا^{۱۸}

تشکیل پیوند کربن-کربن بین آلکین‌های انتهایی با آریل یا وینیل‌هالیدها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم که اولین بار توسط سونوگاشیرا و هاگیهارا^{۱۹} انجام شد، جفت شدن سونوگاشیرا نامیده می‌شود [۲۲].



X= I, Br, Cl, OTf

R₂= Ar, Alkenyl

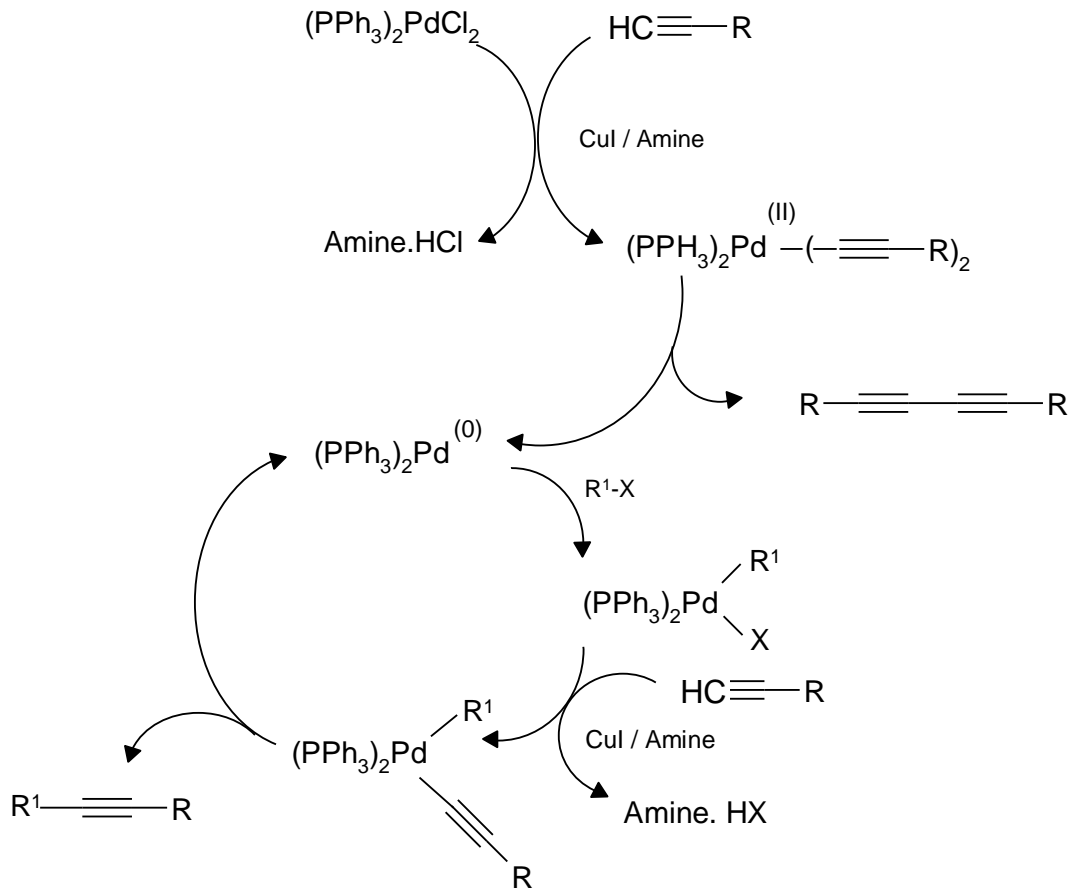
کاتالیزگرهایی که برای این واکنش مورد استفاده قرار می‌گیرد، کمپلکس پالادیم-فسفین و مس (I) یدید است. کمپلکس پالادیم مورد استفاده، بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید است. پالادیم (II) در محیط واکنش توسط آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. پالادیم صفر در این واکنش از طریق مکانیسم «افزایش اکسایشی»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

18. Sonogashira coupling

19. Hagihara

طرح (۹-۱) مکانیسم واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل

فسفین) پالادیم (II) کلرید و کاتالیزگر کمکی مس (I) یدید و باز آلی نشان می دهد.



طرح (۹-۱)

وجود بازهای آلی یا معدنی نظیر سزیم کربنات و آمین برای خنثی کردن هیدروژن

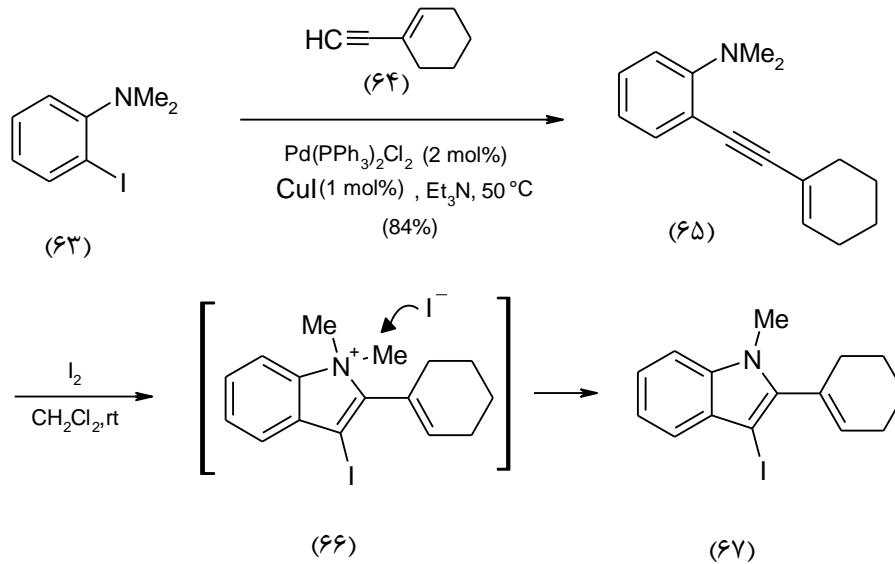
هالید که محصول جانبی سونوگاشیرا می باشد ضروری است. این واکنش باید در جو خنثی

انجام گیرد تا از اکسید شدن پالادیم صفر جلوگیری گردد [۲۲].

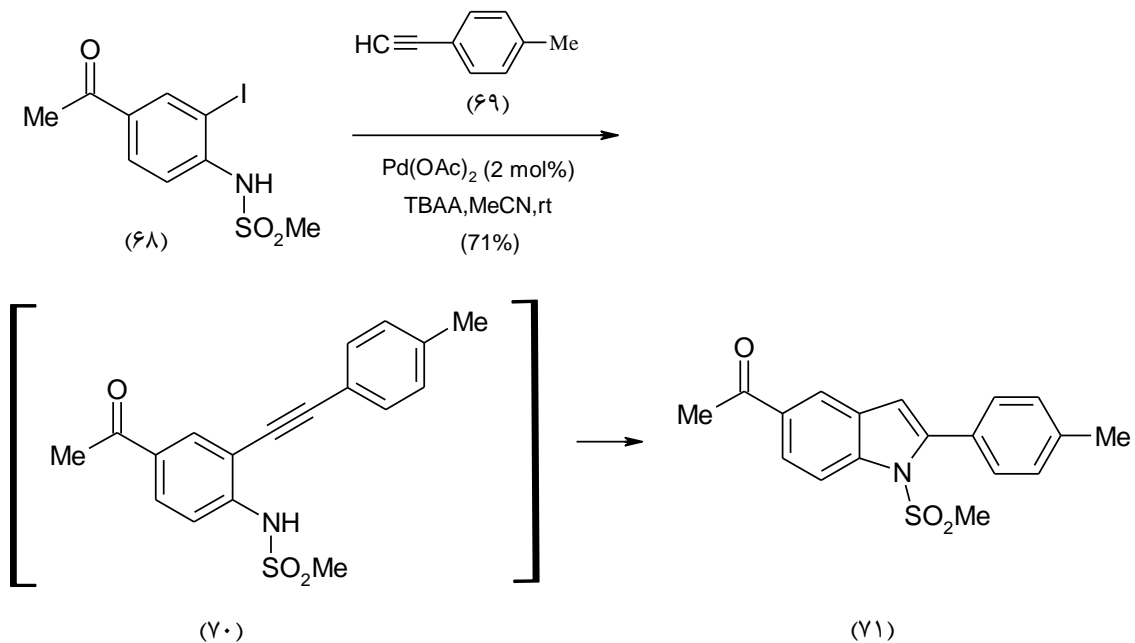
یک مثال جالب از سنتز هتروسیکل هایی که دارای نیتروژن در حلقه می باشند و در

آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، واکنش N,N-دی متیل-۲-یدوآنیلین (۶۳)

با آلکین (۶۴) در حضور کاتالیزگر پالادیم است که ابتدا آلکین آریل (۶۵) تولید شده و سپس با حلقوی شدن در حضور ید، ایندول (۶۷) سنتز گردیده است [۲۳].

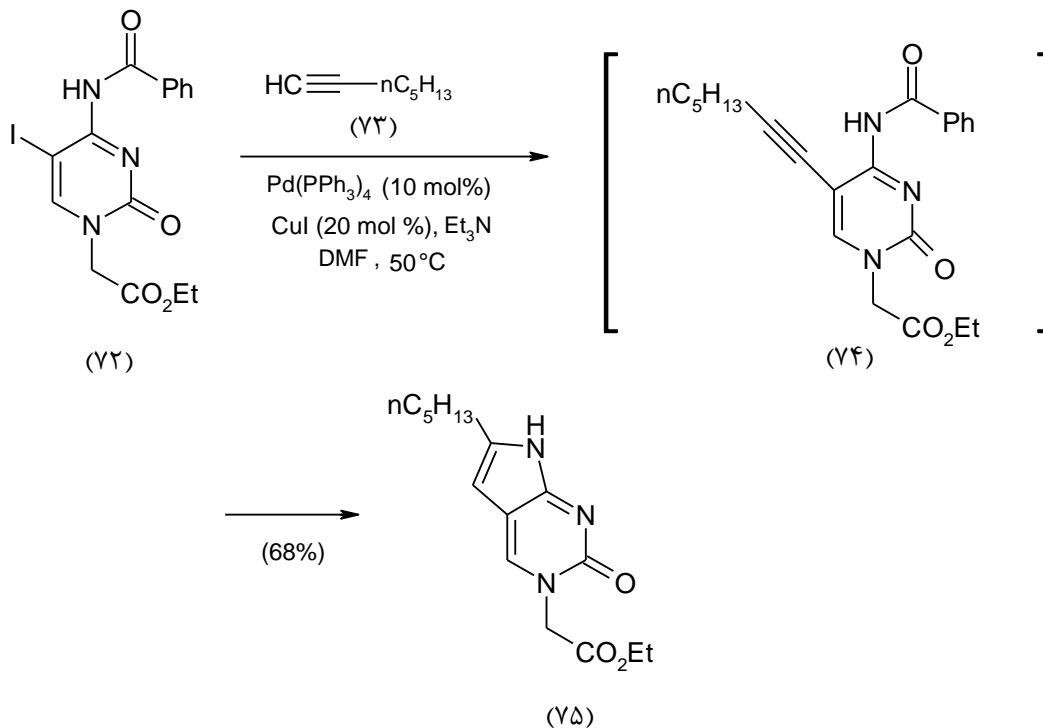


ایندول‌ها هم‌چنین می‌توانند از اورتو‌هالوآنیلین‌های سولفون‌شده (۶۸) توسط واکنش سونوگاشیرای کاتالیز شده با پالادیم و به دنبال آن حلقوی شدن درون مولکولی سنتز شوند [۲۴].



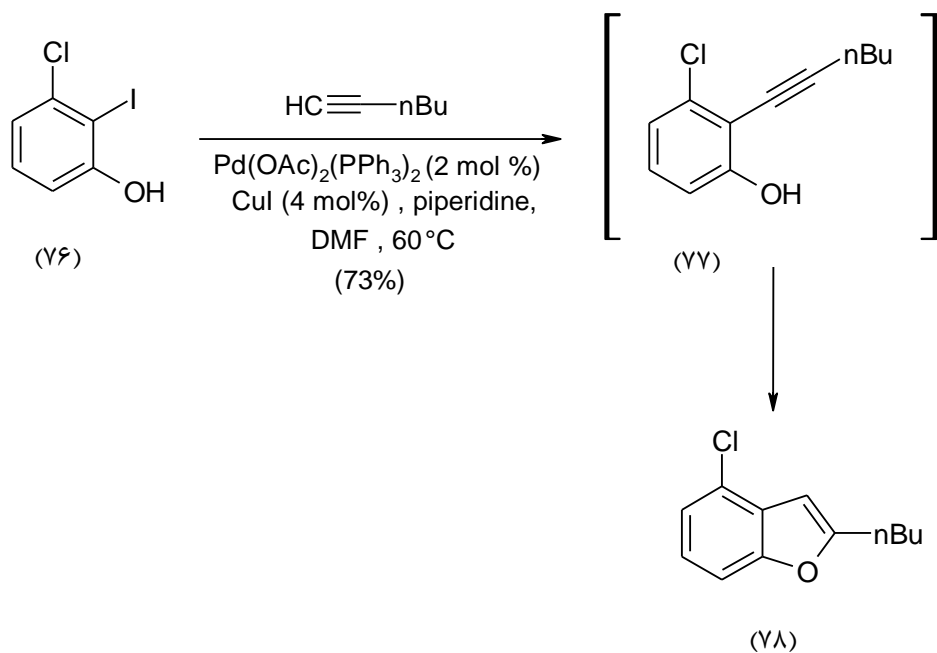
یکی از روش‌های سنتز دی‌آزپورین‌ها استفاده از ۵-یدوسیتوزین (۷۲) و ۱-اکتین (۷۳) تحت

شرایط جفت شدن سونوگاشیرا می‌باشد که ۷-دی‌آزپورین (۷۵) را می‌دهد [۲۵].



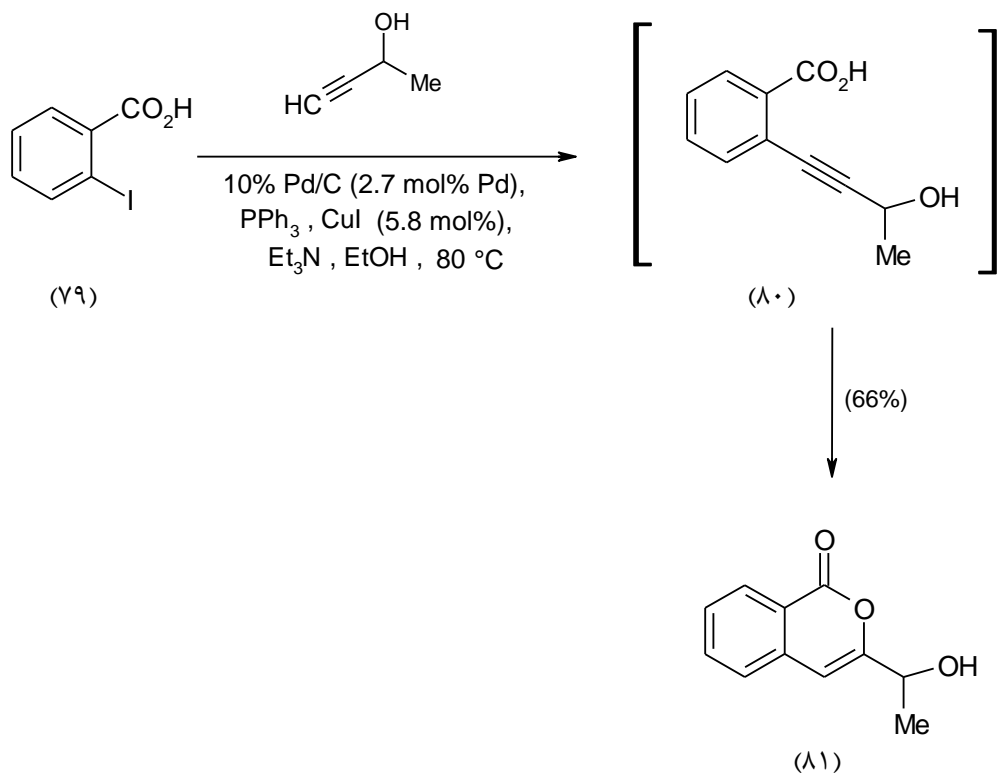
مشتق ۴-کلروبنزو[b]فوران (۷۸) توسط جفت شدن سونوگاشیرای ۳-کلرو-۲-یدوفنل

(۷۶) با ۱-هگزين و سپس حلقوی شدن (۷۷) سنتز می‌شود [۲۶].



یک روش مناسب برای سنتز ایزوکومارین (۸۱)، حلقوی شدن ۱-آلکینیل-۲-بنزوئیک اسید

(۸۰) بدست آمده از اورتویدوبنزوئیک اسید (۷۹) توسط جفت شدن سونوگاشیرا می باشد [۲۷].



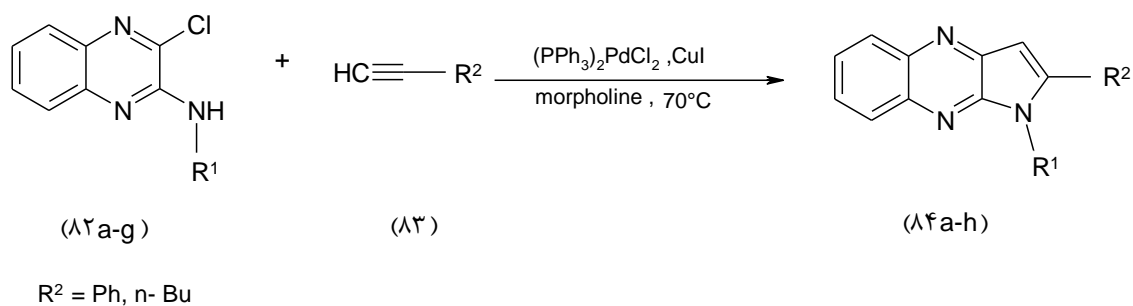
فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲ بحث و بررسی نتایج

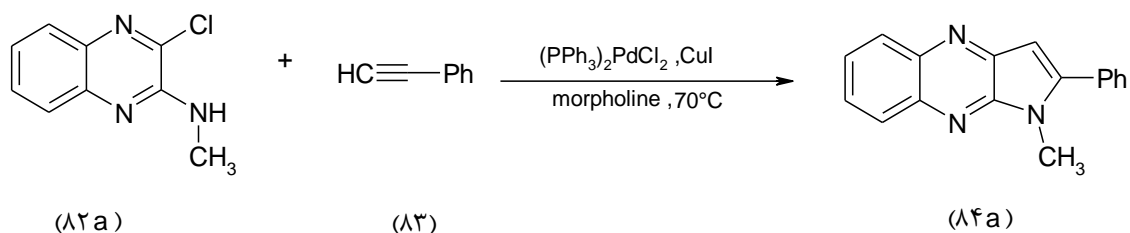
پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی، ضدسرطان، ضد ایدز، ضد التهاب و دیگر خواص دارویی، در صنایع داروسازی کاربردهای وسیعی دارند. بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین (۸۴ a-h) با استفاده از کاتالیزگر پالادیم سنتز گردید.

در این پروژه، مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین دو استخلافی (۸۴ a-h) از واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۸۲ a-g) با آلکین‌های انتهایی (۸۳) و مورفولین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) با بهره بالا تهیه شد.



۱-۲ بهینه کردن شرایط واکنش

در این جا واکنش N-متیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۸۲ a) با فنیل استیلن به عنوان واکنش مبنا برای بررسی واکنش‌های سونوگاشیرا و همچنین بهینه کردن شرایط واکنش انتخاب شد و اثرات حلال‌ها و بازهای مختلف روی این واکنش بررسی گردید که نتایج در جدول (۱-۲) نشان داده شده است [۲۸].



جدول (۱-۲): اثرات حلال‌ها و بازهای مختلف روی واکنش حلقوی شدن کاتالیز شده با پالادیم ترکیب (82 a) با فنیل استیلن

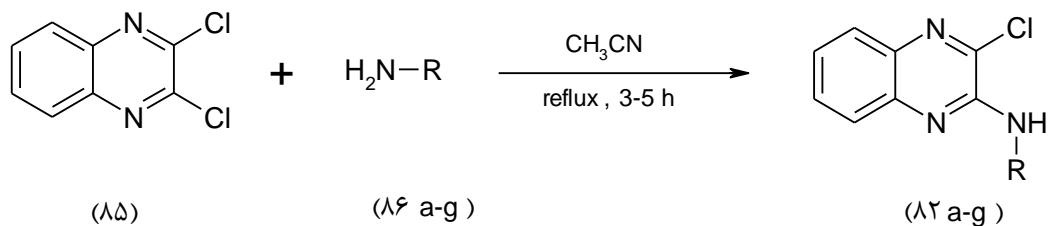
ردیف	حلال	باز	بازده٪
۱	DMF	Et ₃ N	۳۷
۲	DMF	DIEA	۴۰
۳	DMF	Morpholine	۵۶
۴	DMF	Et ₃ NH	۴۸
۵	DMF	Pyrrolidine	۵۲
۶	CH ₃ CN	Et ₃ N	۳۲
۷	CH ₃ CN	DIEA	۵۵
۸	CH ₃ CN	Morpholine	۵۸
۹	CH ₃ CN	Pyrrolidine	۴۲
۱۰	CH ₃ CN	Et ₂ NH	۳۹
۱۱	Dioxan	Morpholine	۳۸
۱۲	Dioxan	Et ₃ N	۲۲
۱۳	Dioxan	DIEA	۱۸
۱۴	Dioxan	Et ₂ NH	۳۲
۱۵	Ee ₃ N	-	۴۸
۱۶	Et ₂ NH	-	۶۷
۱۷	Morpholine	-	۸۶
۱۸	Pyrrolidine	-	۷۵

طبق نتایج بدست آمده، آمین‌های حلقوی نوع دوم همانند مورفولین و پیرولیدین

مناسب‌ترین حلال‌ها و بازها برای این واکنش می‌باشند (جدول ۱-۲ مورد ۱۷ و ۱۸).

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

از واکنش دی کلروکینوکسالین (۸۵) با آمین‌های مختلف (۸۶ a-g) در شرایط رفلکس در حلال استونیتریل، ترکیبات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۸۲ a-g) با بهره بالا تهیه گردید.



جدول (۲-۲) دمای ذوب و بهره واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-

آمین (۸۲ a-g) را نشان می‌دهد.

جدول (۲-۲) دمای ذوب و بهره واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۸۲ a-g)

ت	R	ب	دمای ذوب (°C)
ر		ه	
ک		ر	
ی		ه	
ب		و	
		ا	
		ک	
		ن	
		ش	

) % (
	meth yl	᠑ ᠔	᠕᠑-᠑᠐
b ᠕ ᠢ	2- met hox yeth yl	᠕ ᠢ	᠔᠔-᠔ᠷ
c ᠕ ᠢ	ethy l	᠕ ᠕	ᠷ᠔-ᠷ᠕
d ᠕ ᠢ	hex yl	ᠷ ᠕	ᠴ᠑-ᠴᠳ
e ᠕ ᠢ	octy l	ᠶ ᠑	ᠳᠲ-ᠳᠴ
᠕	ben zyl	᠑	ᠶ᠑-ᠷ᠑

۲		۲	
<i>g</i> ۸۲	<i>n</i> - pr op yl	۸۰	۴۳-۴۵

۳-۲ شواهد طیفی

(۸۲a): شواهد طیفی ترکیب N-متیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۲a) در حلال دی‌کلرومتان دوتره، پروتون‌های متیل به صورت دو تایی $\delta^{3/2}$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. پروتون NH به صورت قله‌ی پهنی در $\delta^{5/9}$ - $\delta^{5/5}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیلین به صورت چندتایی در $\delta^{8/1}$ - $\delta^{7/4}$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱).

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

(۸۲b): شواهد طیفی ترکیب N-(۲-متوکسی اتیل)-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۲b) در حلال کلروفرم دوتره، پروتون‌های گروه متیل را به صورت یکتایی در $\delta^{3/45}$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن را به صورت سه تایی در $\delta^{3/68}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به اکسیژن را به صورت سه تایی در $\delta^{3/83}$ با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. پروتون گروه NH به صورت یکتایی در $\delta^{5/94}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک

حلقه کینوکسالیین به صورت چندتایی در $\delta 7/28-7/82$ با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شوند (طیف شماره ۳) و (طیف شماره ۳ الف).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH را در 3380 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۴).

(۸۲c): شواهد طیفی ترکیب N-اتیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH در 3410 cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۵).

(۸۲d): شواهد طیفی ترکیب N-هگزیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۲d) در حلال کلروفرم دوتره، پروتون‌های گروه متیل را به صورت سه‌تایی در $\delta 0/92$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به گروه NH را به صورت سه‌تایی در $\delta 3/61$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 شماره ۲ را به صورت چندتایی در $\delta 1/76$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های سایرگروه‌های CH_2 را به صورت چندتایی در $\delta 1/34-1/51$ با سطح زیر پیک شش پروتون نشان می‌دهد. پروتون گروه NH به صورت یکتایی در $\delta 5/66$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیین به صورت چندتایی در $\delta 7/37-7/81$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۶) و (طیف شماره ۶ الف).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است جذب مربوط به NH را در 3380 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۷).

(۸۲e): شواهد طیفی ترکیب N-اکتیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۲e) در حلال کلروفرم دوتره، پروتون‌های گروه CH_3 را به صورت سه‌تایی در $\delta 0.9$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به گروه NH را به صورت سه‌تایی در $\delta 3.60$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 شماره ۲ را به صورت چندتایی در $\delta 1.74$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های سایر گروه‌های CH_2 را به صورت چندتایی در $\delta 1.31-1.46$ با سطح زیر پیک ده پروتون نشان می‌دهد. پروتون گروه NH به صورت یکتایی در $\delta 5.61$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالین به صورت چندتایی در $\delta 7.37-7.81$ با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۸) و (طیف شماره ۸ الف).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است جذب مربوط به NH را در 3405cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۹).

(۸۲f): شواهد طیفی ترکیب N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۲f) که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های CH_2 گروه بنزیل را به صورت دوتایی در $\delta 4.75$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالین و گروه فنیل و پروتون گروه NH را به صورت چندتایی در $\delta 7.1-8.2$ با سطح زیر پیک ده پروتون نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۰).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH در 3400cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۱۱).

(۸۲g): شواهد طیفی ترکیب N-پروپیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۲g) در حلال DMSO-d_6 ، پروتون‌های گروه متیل را به صورت سه‌تایی در $\delta 1$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 دوم پروپیل را به

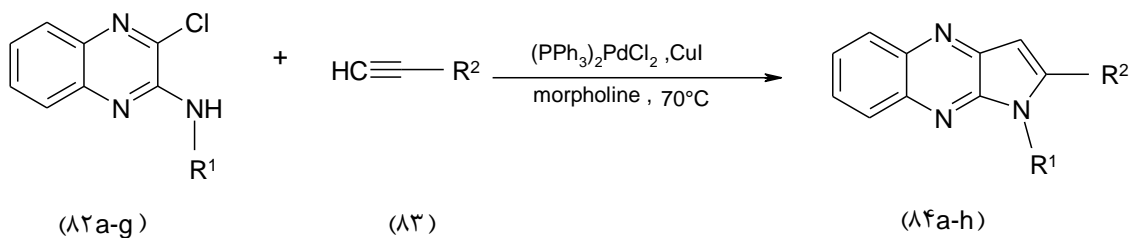
صورت چندتایی در $\delta 1/7$ با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های گروه CH_2 متصل به گروه NH به صورت سه‌تایی در $\delta 3/5$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالین و گروه NH به صورت چندتایی در $\delta 7/1-7/8$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۲).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است جذب مربوط به NH را در 3390 cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۳).

۴-۲ سنتز مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل(بوتیل)-H۱-پیرولو[۲،۳-b] کینوکسالین با استفاده از کاتالیزگر بیس(تری‌فنیل‌فسفین)پالادیم(II) کلرید.

از واکنش مشتقات N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۸۲ a-g) با آلکین‌های انتهایی (۸۳) در حضور کاتالیزگرهای بیس(تری‌فنیل‌فسفین)پالادیم(II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال مورفولین در دمای 70°C و زیر جو آرگون، مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل(بوتیل)-H۱-پیرولو[۲،۳]کینوکسالین (۸۴ a-h) تهیه گردید.

پس از انجام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل در حلال (۵/۰ درصد متانول در کلروفرم) حل و توسط ستون کروماتوگرافی خالص‌سازی گردید.

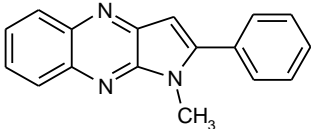
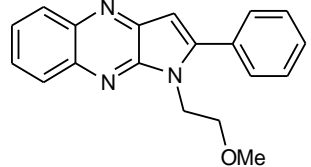
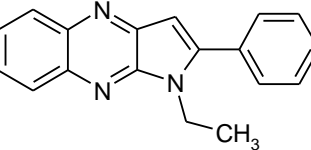
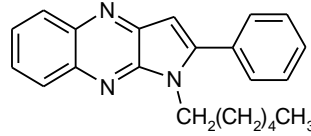
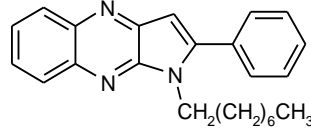


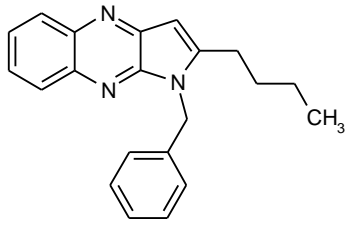
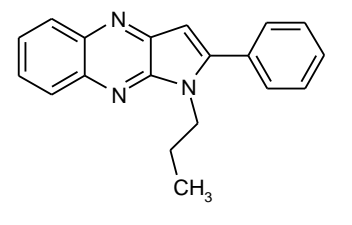
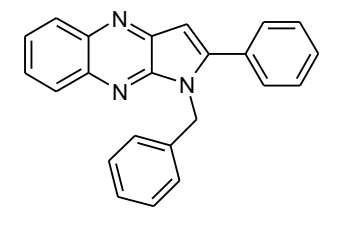
$\text{R}^2 = \text{Ph, n-Bu}$

جدول (۳-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل(بوتیل)-H۱-پیرولو

[b-۲,۳]کینوکسالیین (۸۴ a-h) را نشان می‌دهد.

جدول (۳-۲) : بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل(بوتیل)-H۱-پیرولو [b-۲,۳]کینوکسالیین (۸۴ a-h).

ترکیب	ساختار	بهره واکنش(%)	دمای ذوب(°C)
۸۴a		۹۲	۱۴۵
۸۴b		۷۶	۱۰۱
۸۴c		۸۷	۱۰۹
۸۴d		۶۵	روغنی
۸۴e		۷۵	۵۹

۸۴۴		۸۳	۹۹
۸۴g		۷۰	۸۱
۸۴h		۸۷	۱۷۳

۲-۵ شواهد طیفی

(۸۴a): شواهد طیفی ترکیب ۱-متیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴a) که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 3/94$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/97$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل و حلقه کینوکسالین به صورت دو مجموعه چندتایی در $\delta 7/55-7/81$ و $\delta 8/08-8/18$ مجموعاً با سطح زیر پیک نه پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۴).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۱۵).

(۸۴b): شواهد طیفی ترکیب ۱- (۲-متوکسی اتیل) -۲- فنیل -H۱- پیرولو [b-۲،۳]

کینوکسالین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴b) در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. در این طیف، پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 3/23$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به اکسیژن به صورت سه‌تایی در $\delta 3/83$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت سه‌تایی در $\delta 4/64$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/88$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل و حلقه کینوکسالین به صورت چندتایی در $\delta 7/57-8/29$ با سطح زیر پیک نه پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۶).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۱۷).

(۸۴c) شواهد طیفی ترکیب ۱- اتیل -۲- فنیل -H۱- پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴c) در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های CH_3 گروه متیل به صورت سه‌تایی در $\delta 1/35$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن به صورت چهارتایی در $\delta 4/53$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/84$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالین و گروه فنیل به صورت دو مجموعه چندتایی در $\delta 7/56-8/25$ و $\delta 8/18-8/25$ مجموعاً با سطح زیر پیک نه پروتون مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۱۸).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۱۹).

(۸۴d): شواهد طیفی ترکیب ۱-هگزیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴d) در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است. پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت سه‌تایی در $\delta 4/45$ با سطح زیر پیک دو پروتون و سایر پروتون‌های CH_2 و CH_3 گروه هگزیل به صورت دو مجموعه چندتایی در $1/15 - 0/65$ و $1/5 - 1/2$ مجموعاً با سطح زیر پیک یازده پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل و حلقه کینوکسالیین به صورت دو مجموعه چندتایی در $7/9 - 7/6$ و $8 - 8/21$ مجموعاً با سطح زیر پیک نه پروتون مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۲۰).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۲۱).

(۸۴e): شواهد طیفی ترکیب ۱-اکتیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴e) در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است. پروتون‌های گروه CH_3 به صورت سه‌تایی در $\delta 0/7$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت سه‌تایی در $\delta 4/45$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های سایر گروه‌های CH_2 اکتیل به صورت دو مجموعه چندتایی در $1/15 - 0/9$ و $1/42 - 1/2$ مجموعاً با سطح زیر پیک دوازده پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/93$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل و حلقه

کینوکسالیلین به صورت دو مجموعه چندتایی در $\delta 7/51-7/9$ و $\delta 8-8/25$ مجموعاً با سطح زیر پیک نه پروتون مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۲۲).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۲۳).

(۸۴f): شواهد طیفی ترکیب ۱-بنزیل-۲-بوتیل-۱-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیلین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴f) در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است. پروتون‌های CH_3 گروه متیل به صورت سه‌تایی در $\delta 0/86$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های اولین CH_2 گروه بوتیل به صورت سه‌تایی در $\delta 2/81$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های CH_2 دوم و سوم گروه بوتیل به صورت چندتایی در $\delta 1/2-1/8$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن به صورت یکتایی در $\delta 5/72$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون CH پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/73$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل و حلقه کینوکسالیلین به صورت چندتایی در سه ناحیه $\delta 7/12-7/27$ و $\delta 7/61-7/75$ و $\delta 8-8/12$ مجموعاً با سطح زیر پیک نه پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۲۴).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۲۵).

(۸۴g): شواهد طیفی ترکیب ۱-پروپیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالیلین

طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴g) که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل را به صورت سه‌تایی در $\delta 0/71$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن را به صورت سه‌تایی در $\delta 4/39$ با سطح زیر پیک

دو پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 دوم پروپیل را به صورت چندتایی در $\delta 1/62$ با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 6/88$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل و حلقه کینوکسالین به صورت دو مجموعه چندتایی در $\delta 7/44-7/83$ و $\delta 8/05-8/29$ مجموعاً با سطح زیر پیک نه پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۲۶).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۲۷).

(۸۴h): شواهد طیفی ترکیب ۱-بنزیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲،۳-b]کینوکسالین

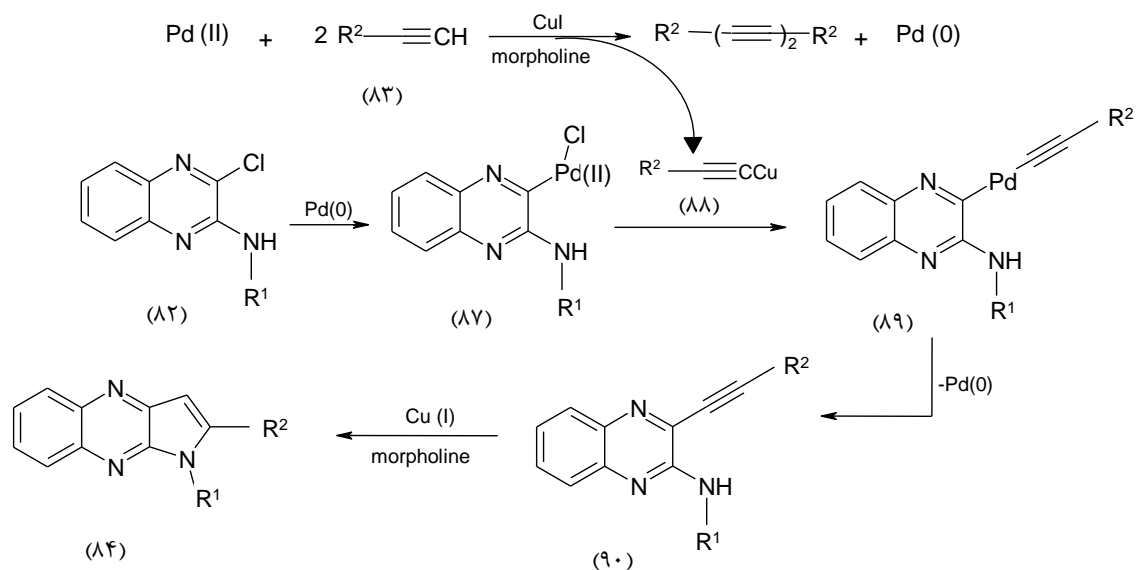
در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۸۴h) که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های CH_2 گروه بنزیل به صورت یکتایی در $\delta 5/70$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر می‌شوند. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 7/03$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه‌های فنیل و حلقه کینوکسالین به صورت چندتایی در $\delta 8/16-8/91$ با سطح زیر پیک چهارده پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۲۸).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دلیلی بر تشکیل حلقه پیرول می‌باشد (طیف شماره ۲۹).

۲-۶ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش در طرح (۱-۲) نشان داده شده است.

در این مکانیسم، پالادیم صفر و یدیدمس (I) نقش اساسی در مرحله جفت شدن سونوگاشیرا دارند.



طرح (۱-۲)

ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با آلکین انتهایی (۸۳) به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر تولید شده، در پیوند کربن-کلر ترکیب آمینو کینوکسالیین (۸۲) تداخل کرده و کمپلکس (۸۷) را ایجاد می‌کند و خود دوباره به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. از طرف دیگر، آلکین انتهایی (۸۳) در محیط بازی (مورفولین) و در حضور کاتالیزگر کمکی یدیدمس (I) به نمک مس (۸۸) تبدیل می‌گردد. در ادامه از واکنش (۸۸) با کمپلکس (۸۷)، ترکیب (۸۹) به دست می‌آید. در مرحله بعد ترکیب حاصل از جفت شدن سونوگاشیرا (۹۰) طی فرایند حلقوی شدن درون مولکولی، ترکیب (۸۴) را می‌دهد.

۷-۲ سنتز سه جزئی^{۲۰} مشتقات ۱،۲-دواستخلافی پیرولو [b-۲،۳]

کینوکسالیین

در ادامه‌ی پژوهش‌های انجام شده در این پروژه به منظور سنتز سه جزئی، واکنش مشتقات N-آکیل-۳-کلرو کینوکسالیین-۲-آمین (۸۲) با پروپارژیل برمید و یک نوکلئوفیل (آمین‌های حلقوی نوع دوم مانند مورفولین و پیرولیدین) مورد بررسی قرار گرفت. این واکنش در حضور کاتالیزگر

پالادیم کلرید، تری فنیل فسفین، یدیدمس (I) و SDS به عنوان کمک حلال، در دمای 70°C و در حلال آب و تحت شرایط جو آرگون انجام شد.

پس از انجام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل در حلال (۲ درصد متانول در کلروفرم) حل و توسط ستون کروماتوگرافی خالص سازی گردید.

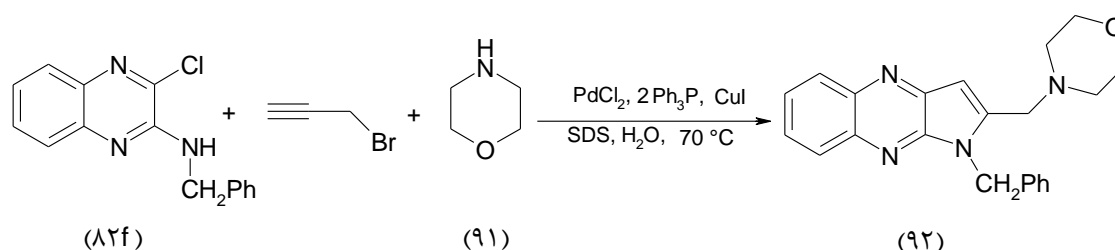
نکته قابل توجه این است که تحت شرایط کاملاً یکسان سه نوع محصول متفاوت سنتز گردید.

۲-۷-۱-۱ ترکیب ۱-بنزیل-۲-(مورفولین-۴-ایل متیل)-H۱-پیرولو [b-۲,۳]

کینوکسالیین

از واکنش سه جزئی N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۸۲ f) با پروپارژیل برمید و

مورفولین (۹۱) طبق شرایط زیر، محصول (۹۲) بدست آمد.



۲-۷-۱-۲ شواهد طیفی ترکیب ۱-بنزیل-۲-(مورفولین-۴-ایل متیل)-H۱-پیرولو

[b-۲,۳] کینوکسالیین (۹۲)

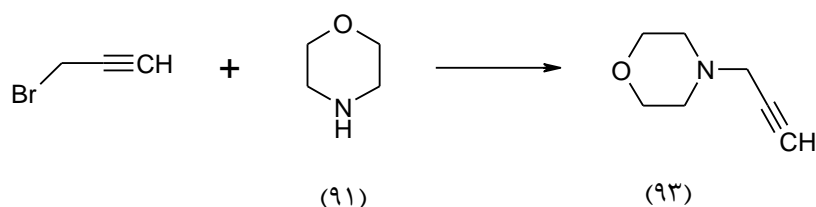
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۹۲) در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های حلقه مورفولین به صورت دو تا پیک سه تایی در $\delta 3.67$ و $\delta 2.48$ هر کدام با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن حلقه مورفولین به صورت یکتایی در $\delta 3.61$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به نیتروژن حلقه پیرولی به صورت یکتایی در $\delta 5.85$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون CH حلقه

پیروول به صورت یکتایی در $\delta 6/70$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک گروه فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7/11-7/31$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون‌های حلقه کینوکسالیین به صورت چندتایی در $\delta 7/67-8/23$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۳۰) و (طیف شماره ۳۰ الف).

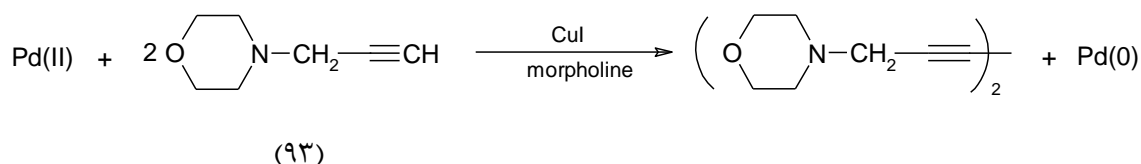
در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، نبود جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} و ارتعاشات کششی C-O اتری در 1100 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۳۱).

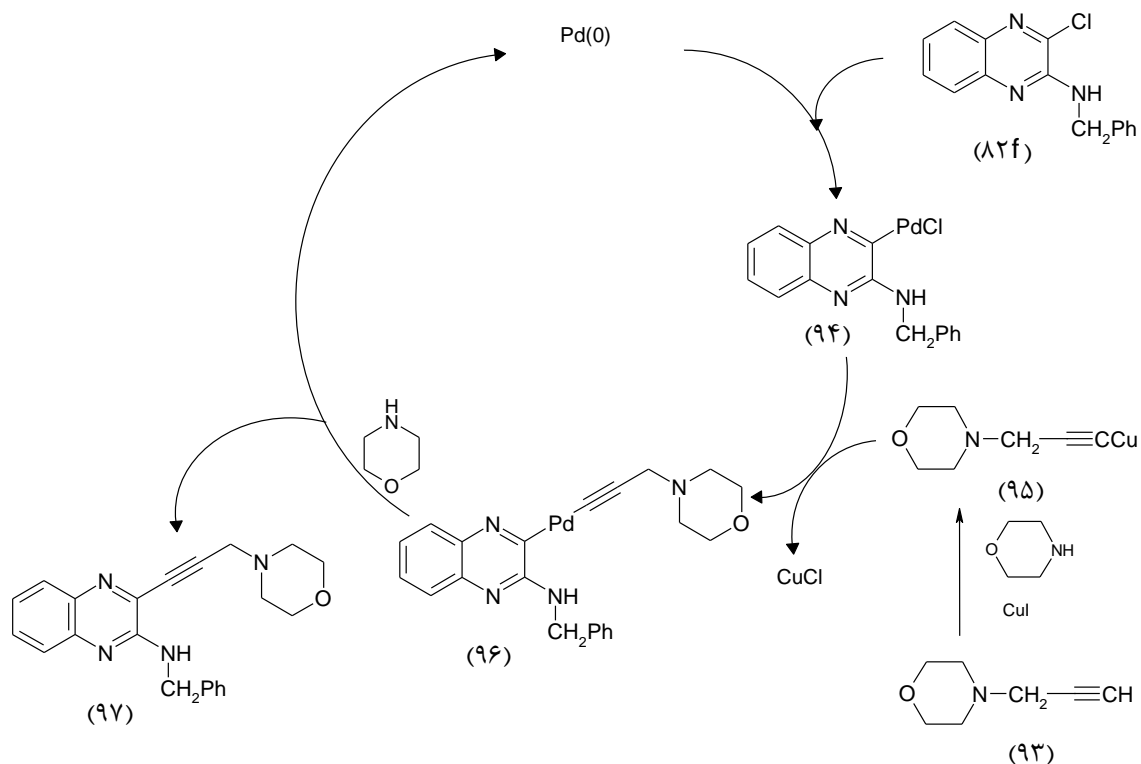
۳-۱-۷-۲ مکانیسم پیشنهادی واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم چند مرحله‌ای است که در آن پالادیم صفر، یدید مس (I) و مورفولین نقش اساسی در مرحله جفت شدن دارند. در ابتدا از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی مورفولین (۹۱) با پروپارژیل برمید ترکیب پروپارژیل آمین (۹۳) تشکیل می‌شود.



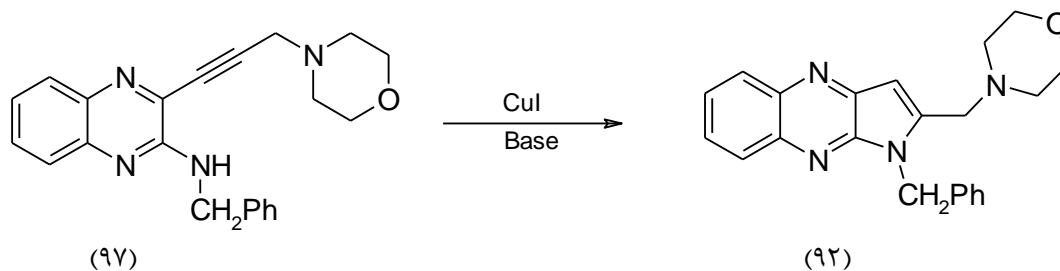
در مرحله بعدی، واکنش جفت شدن سونوگاشیرا انجام می‌شود (طرح ۲-۲).





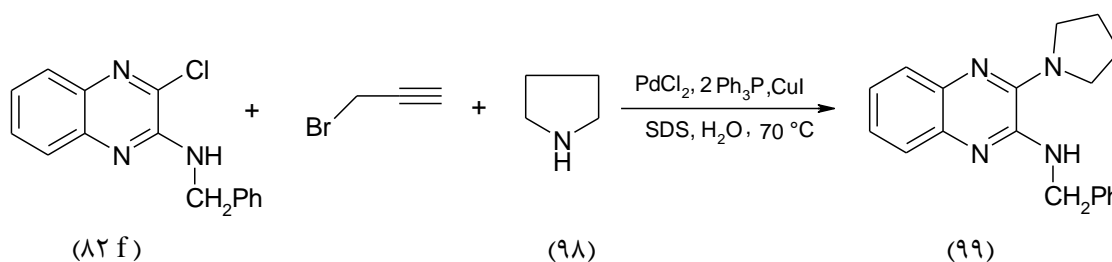
طرح (۲-۲)

در این مرحله، ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با پروپارژیل آمین (۹۳) که در مرحله‌ی قبل تولید شده بود، به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر تولید شده در پیوند کربن-کربن ترکیب آمینو کینوکسالیین (۱۰۴ f) تداخل کرده و کمپلکس (۹۴) را ایجاد می‌کند و خود دوباره به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. از طرف دیگر، ترکیب پروپارژیل آمین (۹۳) در محیط بازی (مورفولین) و در حضور کاتالیزگر کمکی یدید مس (I) به نمک مس (۹۵) تبدیل می‌گردد. در ادامه، از واکنش (۹۵) با کمپلکس (۹۴)، ترکیب (۹۶) به دست می‌آید. در مرحله بعد، ترکیب حاصل از جفت شدن سونوگاشیرا (۹۷) طی فرایند حلقوی شدن ترکیب (۹۲) را می‌دهد.



۲-۷-۱-۲ ترکیب N-بنزیل-۳-پیرولیدینیل کینوکسالیین-۲-آمین

از واکنش N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۸۲ f) با پروپارژیل برمید و پیرولیدین (۹۸) تحت شرایط کاملا مشابه محصول N-بنزیل-۳-پیرولیدینیل کینوکسالیین-۲-آمین (۹۹) در اثر جانشینی نوکلئوفیلی پیرولیدین با کلر تولید شد.



۲-۷-۲ شواهد طیفی ترکیب N-بنزیل-۳-پیرولیدینیل کینوکسالیین-۲-آمین (۹۹)

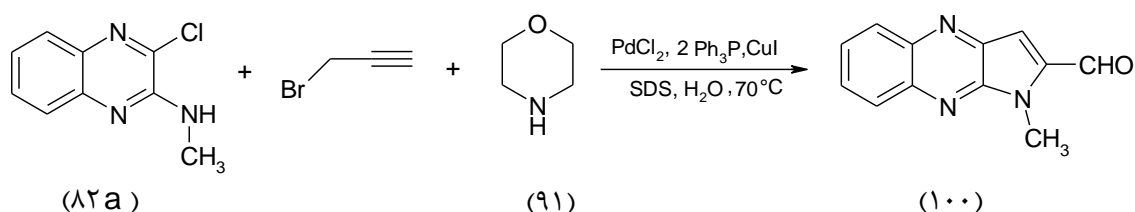
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۹۹) در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است. پروتون‌های حلقه پیرولیدین به صورت یک پیک سه‌تایی در $\delta 1.97$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و یک پیک سه‌تایی در $\delta 3.62$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های CH_2 گروه بنزیل به صورت دوتایی در $\delta 4.79$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون NH به صورت سه‌تایی در $\delta 5.19$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیین و گروه فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7.67-7.28$ با سطح زیر پیک نه پروتون ظاهر می‌شوند (طیف شماره ۳۲).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH در

3400 cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۳۳).

۲-۳-۷-۱ ترکیب ۱-متیل-H۱-پیرولو[b-۲,۳]کینوکسالیین-۲-کربالدهید

از واکنش N-متیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (۸۲ a) با پروپارژیل‌برمید و مورفولین (۹۱) تحت شرایط مشابه، محصول ۱-متیل-H۱-پیرولو[b-۲,۳]کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۰۰) سنتز گردید.



۲-۳-۷-۲ شواهد طیفی ترکیب ۱-متیل-H۱-پیرولو[b-۲,۳]کینوکسالیین-۲-کربالدهید (۱۰۰)

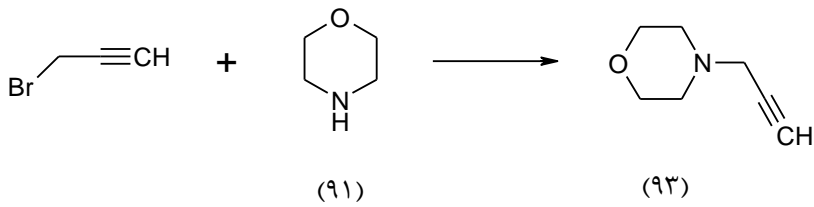
در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۰۰) که در حلال DMSO-d₆ گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 4/13$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون CH حلقه پیرول به صورت یکتایی در $\delta 7/76$ با سطح زیر پیک یک پروتون، و پروتون‌های آروماتیک حلقه کینوکسالیین و گروه فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7/78-8/21$ با سطح زیر پیک نه پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون گروه CHO به صورت یکتایی در $\delta 10/23$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۳۴).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه C=O آلدیدی در 1665 cm^{-1} و ارتعاشات کششی CH آلدیدی در 2750 و 2800 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۳۵).

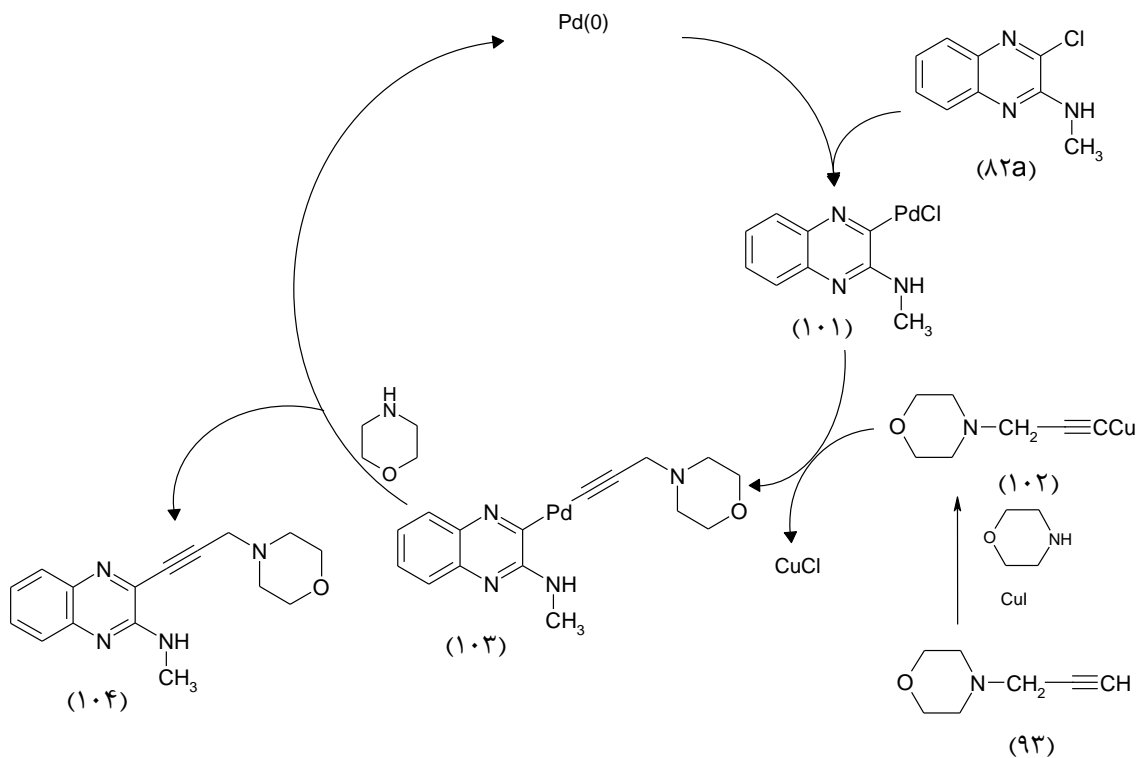
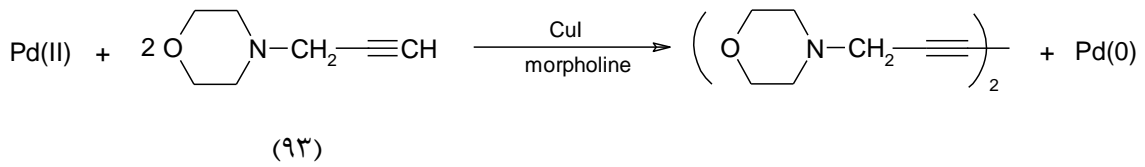
۳-۳-۷-۲ مکانیسم پیشنهادی واکنش

در ابتدا از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی مورفولین (۹۱) با پروپارژیل برمید ترکیب

پروپارژیل آمین (۹۳) تشکیل می‌شود.

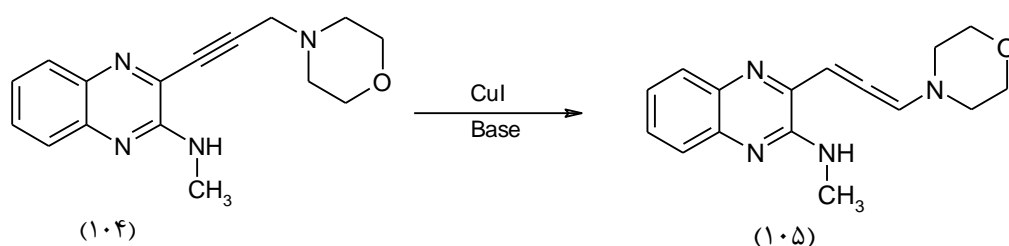


مرحله بعدی این واکنش یک جفت شدن سونوگاشیرا می‌باشد (طرح ۳-۲)

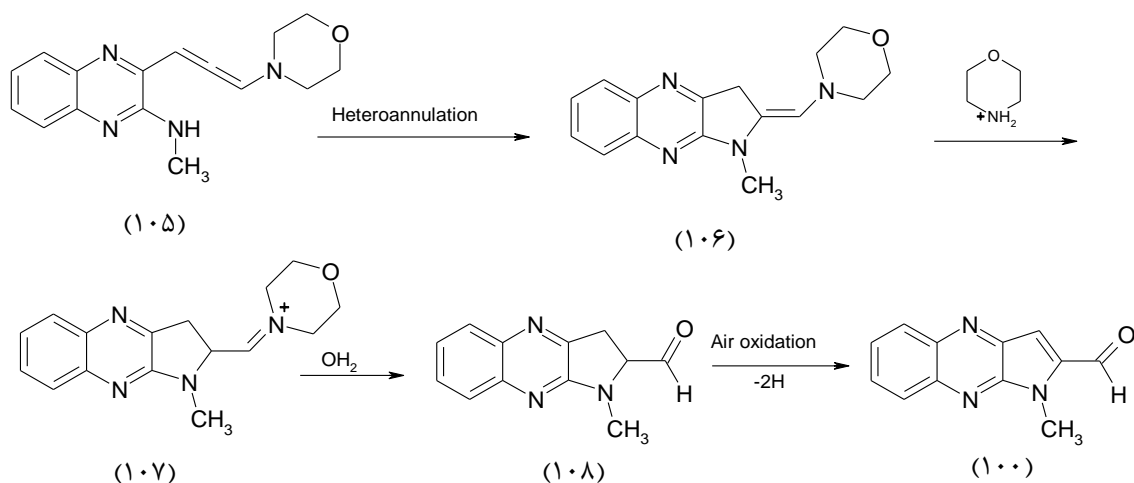


طرح (۳-۲)

در این مرحله ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با پروپارژیل آمین (۹۳) که در مرحله قبل تولید شده بود، به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. این پالادیم صفر تولید شده سپس در پیوند کربن-کالر ترکیب آمینو کینوکسالیین (۸۲ a) تداخل کرده و کمپلکس (۱۰۱) را ایجاد می‌کند و خود دوباره به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. از طرف دیگر، ترکیب پروپارژیل آمین (۹۳) در محیط بازی (مورفولین) و در حضور کاتالیزگر کمکی یدید مس (I) به نمک مس (۱۰۲) تبدیل می‌گردد. در ادامه، از واکنش (۹۳) با کمپلکس (۱۰۱)، ترکیب (۱۰۳) به دست می‌آید. در مرحله بعد، ترکیب حاصل از جفت شدن سونوگاشیرا (۱۰۴) ایزومره شده و آلن (۱۰۵) را می‌دهد.



مراحل بعدی این مکانیسم به ترتیب شامل حلقوی شدن به وسیله هیدروآمیناسیون، تشکیل ایمین به وسیله پروتوناسیون و در نهایت هیدرولیز شدن آن به آلدهید می‌باشد. این ترکیب در اثر اکسایش هنگام خالص سازی آروماتیک می‌گردد.



۲-۸ نتیجه گیری

هدف انجام این کار پژوهشی با توجه به تنوع خواص بیولوژیکی پیرولوکینوکسالیین‌ها، سنتز ترکیبات جدید آن بوده است. ما موفق شدیم مشتقات جدیدی از پیرولو[۲،۳]-b کینوکسالیین را با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم سنتز کنیم. از ویژگی‌های این کار تک ظرفی و ساده بودن واکنش می‌باشد.

۲-۹ آینده‌نگری

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

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

۲- سنتز مشتقات پیرولو[۲،۳]-b کینوکسالیین دو استخلافی در مایعات یونی.

فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۱-۳ دستگاه‌ها

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

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

نقطه ذوب ترکیبات به وسیله دستگاه Barnstead اندازه‌گیری و تصحیح نشده^{۲۱} است.

۲-۳ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^{۲۲}، فلوکا^{۲۳} و مرک^{۲۴} خریداری شده‌اند.

21. Uncorrected

22. Across

23. Fluka

24. Merck

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

ترکیب دی کلروکینوکسالیلین (۱ میلی مول) در استونیتریل (۵ میلی لیتر) با گرما حل شد. آلکیل آمین (۸۶ a-g) به آرامی به محلول در حال چرخش اضافه و به مدت چهار ساعت رفلکس گردید. پس از حذف حلال، رسوب حاصل با آب شسته و توسط اتانول متبلور گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

(۸۲a): N-متیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: ۸۹-۹۰°C بهره واکنش: ۹۵٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz, CD_2Cl_2): ۳/۲ (d, ۳H, CH_3), ۵/۵-۵/۹ (br, ۱H, NH), ۷/۴-۸/۱

(m, ۴ H, ArH); IR: ۳۴۱۰ cm^{-1} (NH), ۱۵۸۰, ۱۰۸۰, ۷۵۰ cm^{-1} .

(۸۲b): N-(۲-متوکسی اتیل)-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: ۵۵-۵۷°C بهره واکنش: ۸۳٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰ MHz, CDCl_3): ۳/۴۵ (s, ۳H, CH_3), ۳/۶۸ (t, ۲H, CH_2), ۳/۸۳ (t,

۲H, CH_2), ۵/۹۴ (br, ۱H, NH), ۷/۲-۷/۸ (m, ۴ H, ArH); IR: ۳۳۸۰ cm^{-1} (NH), ۱۵۰۰,

۱۱۱۰, ۷۴۵ cm^{-1} .

(۸۲c): N-اتیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: ۷۵-۷۸°C بهره واکنش: ۸۸٪

IR: ۳۴۱۰ cm^{-1} (NH), ۱۰۸۰, ۱۵۸۰, ۷۵۰ cm^{-1} .

(۸۲d): N-هگزیل-۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آمین

دمای ذوب: ۴۱-۴۳°C بهره واکنش: ۷۸٪

$^1\text{H NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3): 0/92 (t, 3H, CH_3), 1/34-1/76 (m, 8H, CH_2), 3/61 (t, 2 H, CH_2), 5/66 (br, 1H, NH), 7/37-7/81 (m, 4H, ArH); IR: 3380 cm^{-1} (NH), 1509, 1060, 750 cm^{-1} .

(82e) : N-اکتیل-3-کلروکینوکسالیلین-2-آمین

دمای ذوب: 32-34°C بهره واکنش: 69%

$^1\text{H NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3): 0/9 (t, 3H, CH_3), 1/31-1/76 (m, 12H, CH_2), 3/60 (t, 2 H, CH_2), 5/61 (br, 1H, NH), 7/37-7/81 (m, 4 H, ArH); IR: 3405 cm^{-1} (NH), 1510, 1050, 750 cm^{-1} .

(82f) : N-بنزیل-3-کلروکینوکسالیلین-2-آمین

دمای ذوب: 69-71°C بهره واکنش: 92%

$^1\text{H NMR}$, δ (80 MHz, DMSO-d_6): 4/75 (d, 2H, CH_2), 7/1-8/2 (m, 10H, ArH, NH); IR: 3400 cm^{-1} (NH), 1550, 1500, 1065 cm^{-1} .

(82g) : N-پروپیل-3-کلروکینوکسالیلین-2-آمین

دمای ذوب: 43-45°C بهره واکنش: 80%

$^1\text{H NMR}$, δ (80 MHz, DMSO-d_6): 1 (t, 3H, CH_3), 1/7 (m, 2H, CH_2), 3/5 (t, 2H, CH_2), 7/1-7/8 (m, 5 H, ArH, NH), IR: 3390 cm^{-1} (NH).

3-4 تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

مخلوط پالادیم(II) کلرید (0/05 مول و 8/85g) و LiCl (0/1 مول و 4/25g) در متانول هم زده شد. تری فنیل فسفین (0/11 مول و 27/5g) به آرامی به مخلوط در حال همزدن اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده در حمام آب تا 80 °C گرم

شد تا رسوب زردرنگ نامحلول تشکیل گردید. مخلوط سرد شده جامد پس از صاف شدن با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۲۹].

۵-۳ تهیه مشتقات ۱-آلکیل-۲-فنیل(بوتیل)-H۱-پیرولو [b-۲،۳]

کینوکسالیین

مخلوطی از N-آلکیل-۳-کلروکینوکسالیین-۲-آمین (f-۱۱۲a) (۰/۵۶ میلی مول)، کمپلکس بیس(تری فنیل فسفین)پالادیم(II) کلرید (۰/۰۲۸ میلی مول و ۰/۵ مولی) و یدید مس (۰/۰۵۶ میلی مول و ۰/۱۰ مولی) در مورفولین (۲ ml) در جو آرگون به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. ترکیب آلکین انتهایی (۱/۱۲ میلی مول) به مخلوط واکنش اضافه و در دمای ۷۰°C در جو آرگون به مدت ۲۲ ساعت واکنش ادامه یافت. پس از انجام واکنش، محلول حاصل تغلیظ شد و پس از افزایش هیدروکلریک اسید ۰/۱۰ (۵ میلی لیتر) مخلوط حاصله با کلروفرم استخراج شد. پس از حذف حلال، توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۰/۰۵ متانول در کلروفرم) خالص سازی گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

(۸۴a): ۱-متیل-۲-فنیل-H۱-پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین

دمای ذوب: ۱۴۵°C بهره واکنش: ۰/۹۲

¹HNMR, δ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۳/۹۴ (s, ۳H, CH₃), ۶/۹۷ (s, ۱H, CH, pyrrole),

۷/۵۵-۸/۱۸ (m, ۹H, ArH); IR: ۱۵۴۰, ۱۴۵۰, ۷۴۰ cm⁻¹.

(۸۴b): ۱-(۲-متوکسی اتیل)-۲-فنیل-H۱-پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین

دمای ذوب: ۱۰۱°C بهره واکنش: ۰/۷۶

¹HNMR, δ (۵۰۰ MHz, CDCl₃): ۳/۲۳ (s, ۳H, CH₃), ۳/۸۳ (t, ۲H, CH₂), ۴/۶۴ (t, ۲H,

CH₂), ۶/۸۸ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۵۷-۸/۲۹ (m, ۹ H, ArH); IR: ۱۵۱۰, ۱۱۱۰, ۷۵۰ cm⁻¹.

(۸۴c): ۱-اتیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین

دمای ذوب: ۱۰۹°C بهره واکنش: ۸۷٪

¹HNMR, δ (۵۰۰ MHz, CDCl₃): ۱/۳۵ (t, ۳H, CH₃), ۴/۵۳ (m, ۲H, CH₂), ۶/۸۴ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۵-۸/۲ (m, ۹ H, ArH); IR: ۱۵۵۰, ۱۵۰۰, ۱۰۶۵ cm⁻¹.

(۸۴d): ۱-هگزیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین

دمای ذوب: wax بهره واکنش: ۶۵٪

¹HNMR, δ (۸۰ MHz, DMSO-d₆): ۰/۶۵-۱/۵ (m, ۱۱H, CH₂, CH₃), ۴/۴۵ (t, ۲H, CH₂), ۶/۹ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۶-۸/۲۱ (m, ۹H, ArH); IR: ۱۷۳۰, ۱۴۱۵ cm⁻¹.

(۸۴e): ۱-اکتیل-۲-فنیل-۱-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین

دمای ذوب: ۵۹°C بهره واکنش: ۷۵٪

¹HNMR, δ (۸۰ MHz, DMSO-d₆): ۰/۷ (t, ۳H, CH₃), ۰/۹-۱/۴۲ (m, ۱۲ H, CH₂), ۴/۴۵ (t, ۲ H, CH₂), ۶/۹۳ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۵۱-۸/۲۵ (m, ۹H, ArH); IR: ۱۷۳۰, ۱۳۸۰, ۷۵۰ cm⁻¹.

(۸۴f): ۱-بنزیل-۲-بوتیل-۱-پیرولو[۲,۳-b]کینوکسالین

دمای ذوب: ۹۹°C بهره واکنش: ۸۳٪

¹HNMR, δ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۰/۸۶ (t, ۳H, CH₃), ۱/۲۱-۱/۸۳ (m, ۴ H, CH₂), ۲/۸۱ (t, ۲H, CH₂), ۵/۷۲ (s, ۲ H, CH₂), ۶/۷۳ (s, ۱ H, CH, pyrrole), ۷/۱۲-۸/۱۲ (m, ۹H, ArH); IR: ۱۵۵۰, ۱۴۱۰, ۷۶۰ cm⁻¹.

(۸۴g): ۱-پروپیل-۲-فنیل-H۱-پیرولو[b-۲,۳]کینوکسالین

دمای ذوب: ۸۱°C بهره واکنش: ۷۰٪

¹HNMR, δ (۵۰۰ MHz, CDCl₃): ۰/۷۱ (t, ۳H, CH₃), ۱/۶۲ (m, ۲H, CH₂), ۴/۳۹ (t, ۲H, CH₂), ۶/۸۸ (s, ۱ H, CH, pyrrole), ۷/۴۴-۸/۲۹ (m, ۹ H, ArH); IR: ۱۵۵۰, ۱۴۱۰, ۷۶۰ cm⁻¹.

(۸۴a): ۱-بنزیل-۲-فنیل-H۱-پیرولو[b-۲,۳]کینوکسالین

دمای ذوب: ۱۷۳°C بهره واکنش: ۸۷٪

¹HNMR, δ (۵۰۰ MHz, DMSO-d₆): ۵/۷۰ (s, ۲H, CH₂), ۷/۰۳ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۶/۹۱-۸/۱۶ (m, ۱۴H, ArH); IR: ۱۴۰۰, ۷۵۰ cm⁻¹.

۳-۶ تهیه ترکیب ۱-بنزیل-۲-(مورفولین-۴-ایل متیل)-H۱-پیرولو[b-۲,۳]

کینوکسالین

مخلوطی از N-بنزیل-۳-کلروکینوکسالین-۲-آمین (۸۲a-g) (۰/۵۶ میلی مول)، کمپلکس پالادیم(II) کلرید (۰/۰۲۸ میلی مول و ۰/۵ مولی)، تری فنیل فسفین (۰/۰۵۶ میلی مول و ۱۰٪ مولی)، یدیدمس (۰/۰۵۶ میلی مول و ۱۰٪ مولی) و SDS (۰/۰۳۹ میلی مول و ۷٪ مولی) در آب (۵ml) و مورفولین (۰/۷ml و ۵/۶ میلی مول) در جو آرگون به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. ترکیب آلكین انتهایی (۱/۱۲ میلی مول) به مخلوط واکنش اضافه و در دمای ۷۰°C در جو آرگون به مدت ۲۲ ساعت واکنش ادامه یافت. پس از انجام واکنش، محلول حاصل تغلیظ شده و پس از افزایش هیدروکلریک اسید (۱۰٪) (۵ میلی لیتر) مخلوط حاصله با کلروفرم استخراج شد. پس از حذف حلال، توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۲٪ متانول در کلروفرم) خالص سازی گردید. لازم به ذکر است در صورت استفاده از پیرولیدین به جای مورفولین محصول N-بنزیل-۳-پیرولیدینیل کینوکسالین-۲-آمین و در صورت

استفاده از مشتق متیل، محصول ۱-متیل-۱-پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین-۲-کربالدهید سنتز گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

(۹۲): ۱-بنزیل-۲-(مورفولین-۴-ایل متیل)-H۱-پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین

دمای ذوب: ۱۵۷°C بهره واکنش: ۸۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۴۰۰ MHz, CDCl_3): ۲/۴۸ (t, ۴H, CH_2), ۳/۶۱ (s, ۲ H, CH_2), ۳/۶۷ (t, ۴H, CH_2), ۵/۸۵ (s, ۲ H, CH_2), ۶/۷ (s, ۱ H, CH, pyrrole), ۷/۱۱-۸/۲۳ (m, ۹H, ArH); IR: ۱۴۰۰, ۱۱۰۰, ۷۵۰ cm^{-1} .

(۹۹): N-بنزیل-۳-پیرولیدینیل کینوکسالیین-۲-آمین

دمای ذوب: ۹۶°C بهره واکنش: ۷۹٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۴۰۰ MHz, CDCl_3): ۱/۹۷ (m, ۴H, CH_2), ۳/۶۲ (t, ۴ H, CH_2), ۴/۷۹ (d, ۲ H, CH_2), ۵/۱۹ (br, ۱ H, NH), ۷/۲۸-۷/۶۷ (m, ۹ H, ArH); IR: ۳۴۰۰ cm^{-1} (NH), ۱۴۹۰, ۷۴۰ cm^{-1} .

(۱۰۰): ۱-متیل-۱-پیرولو [b-۲،۳] کینوکسالیین-۲-کربالدهید

دمای ذوب: ۱۷۶°C بهره واکنش: ۸۷٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۵۰۰ MHz, DMSO-d_6): ۴/۱۳ (s, ۳H, CH_3), ۷/۷۶ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۷۸-۸/۲۱ (m, ۴ H, ArH), ۱۰/۲۳ (s, ۱H, CHO); IR: ۱۶۶۵ cm^{-1} (CHO), ۱۰۹۰, ۷۷۰ cm^{-1} .

مراجع

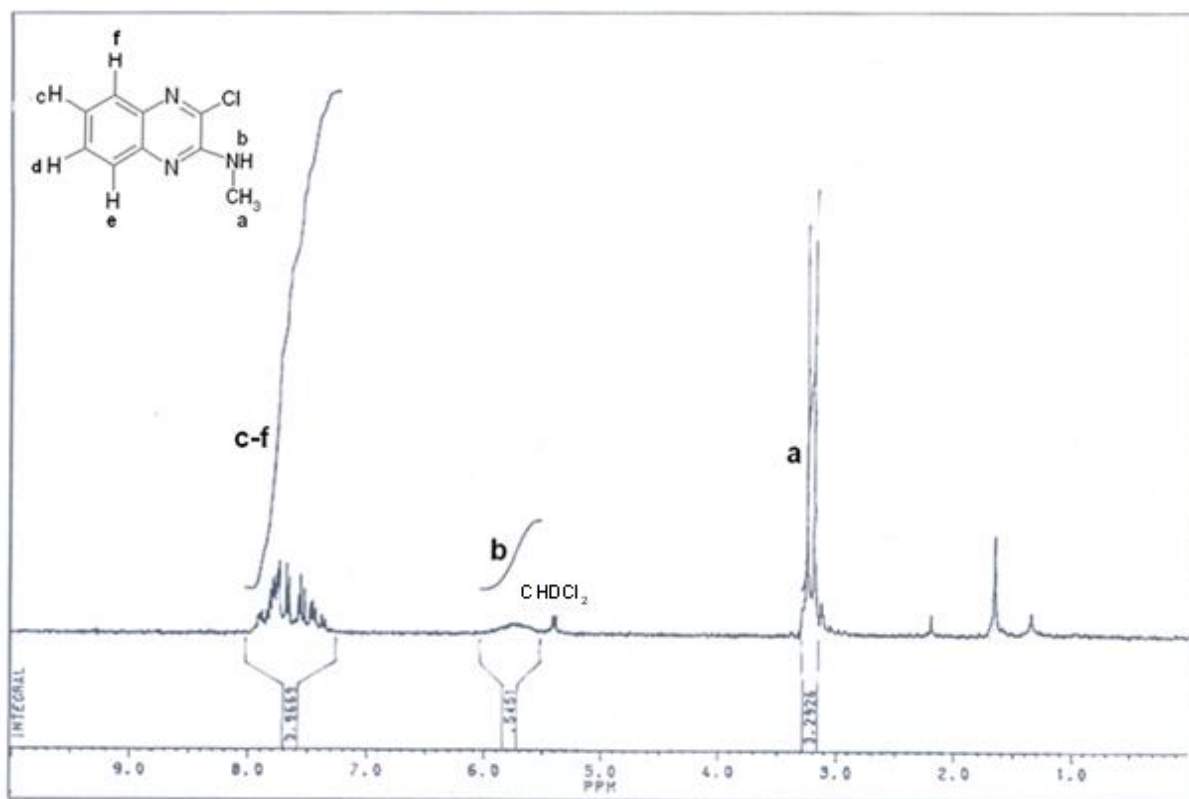
1. P. Corona. A. Carta. M. Loriga. G. Vitale. G. Paglietti. (2008) *J. Med. Chem.*, Vol. 30, pp. 1.
2. P. Corona. M. Loriga. M. P. Costi. S. Ferrari. G. Paglietti. (2008) *J. Med. Chem.*, Vol. 43, pp. 189.
3. C. H. Sridevi. K. Balaji. A. Naidu. R. Sudhakaran. (2010) *E. J. Chem.*, Vol. 7, pp. 234.
4. R. J. Jones. P. Smith. (1963) *J. Chem. Soc.* pp. 237.
5. C. S. Cho. S. G. Oh. (2007) *J. Molecular catalysis.*, Vol. 276, pp. 205.
6. M. M. Heravi. M. H. Tehrani. K. Bakhtiari. H. A. Oskooie. (2007) *J. Catalysis Communications.*, Vol. 8, pp. 1341.
7. M. Adib. E. Sheibani. A. R. Abbasi. H. R. Bijanzadeh. (2007) *J. Tetrahedron Lett.*, Vol. 48, pp. 1179.
8. P. Haldar. B. Dutta, J. Guin. J. K. Ray. (2007) *J. Tetrahedron Lett.*, Vol. 48, pp. 5855.
9. A. Hasaninejad. A. Zare. M. R. Mohammadizadeh. Z. Karami. (2009) *J. Iran. Chem. Soc.*, Vol. 6, No. 1, pp. 153.
10. M. M. Heravi. B. Baghernejad. H. A. Oskooie. (2009) *J. Tetrahedron Lett.*, Vol. 50, pp. 767.
11. G. W. H. Cheseman. B. Tuck. (1965) *Chem. Ind.*, pp. 1382.
12. A. Arcadi. S. Cacchi. G. Fabrizi. L. M. Parisi. (2004) *J. Tetrahedron Lett.*, Vol. 45, pp. 2431.
13. J. I. Reeves. D. R. Fandrick. Z. Tan. J. J. Song. (2010) *J. Org. Chem.*, Vol. 75, No. 3, pp. 992.
14. L. M. Potikha. V. A. Kortunencko. (2009) *Chemistry Of Heterocyclic Compounds.*, Vol. 45, No. 11. pp. 1734.
15. N. T. Patil. R. D. Kavthe. V. S. Shind. B. Sridhar. (2010) *J. Org. Chem.*, Vol. 75, No. 10, pp. 3371.
16. Louis. S. H. (1994) “ *Palladium in organic synthesis*”, Vol. 1, Colorado state university.

17. (a) P. M. Maitlis. *“The Organic Chemistry of Palladium”*; Academic Press: New York. (1971), Vols. 1 and 2. (b) J. Tsuji. *“Organic Synthesis with Palladium Compounds”*; Springer-Verlag: New York. (1980). (c) R. F. Heck. *“Palladium Reagents in Organic Synthesis”*; Academic Press: New York. (1985). (d) R. C. Larock. *“Advances in Metal-Organic Chemistry”*, L. S. Liebeskind. Ed; JAI Press: London, (1994), Vol. 5, Chapter 3. (e) J. Tsuji. *“Palladium Reagents and Catalysts”*: *Innovations in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York. (1995). (f) J. J. Li. G. W. Gribble. *“Palladium in Heterocyclic Chemistry”*; Pergamon: New York. (2000). (g) E. Negishi. *“Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis”*; Wiley and Sons: New York. (2002); Vols. 1 and 2.
18. (a) R. F Heck. (1968) *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 90, pp. 5518. (b) R. F Heck. J. P. Nolley. (1972) *J. Org. Chem.*, Vol. 37, pp. 2320. (c) R. F. Heck. (1982) *Org. React.*, Vol. 27, pp. 345. (d) R. F. Heck. *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost. I. Fleming. Eds.; Pergamon Press: Oxford, (1991), Vol. 4. (e) A. deMeijere. F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol. 33, pp. 2379.
19. P. Bar. I. Buchman. (1986) *J. Org. Chem.*, Vol. 51, pp. 734.
20. L. S. Hegedus. T. A. Mulhern. A. Mori. (1985) *J. Org. Chem.*, Vol. 50, pp. 4282.
21. S. Lindstrom. L. Ripa. A. Hallberg. (2000) *J. Org. Lett.*, Vol. 2, pp. 2297.
22. K. Sonogashira. Y. Tonha. N. Hagihara. (1975) *J. Tetrahedron Lett.*, Vol. 16, pp. 446.
23. D. Yue. T. Yao. R. C. Larock. (2006) *J. Org. Chem.*, Vol. 71, pp. 62.
24. S. S. Palimkar. P. H. KumR. R. J. Lahoti. K. V. Srinivasau. (2006) *J. Tetrahedron Lett.*, Vol. 62, pp. 5109.
25. R. H. E. Hudson. A. K. Dambenieks. R. D. Viirre. (2004) *J. Synth. Lett.*, pp. 2400.
26. Z. R. San. M. P. Castroviejo. Y. Fernandez. F. J. Fananas. (2005) *J. Org. Chem.*, Vol. 70, pp. 6548.
27. V. Subramanian. V. R. Batchu. D. Barange. M. Pal. (2005) *J. Org. Chem.*, Vol. 7, pp. 4778.
28. A. Keivanloo. M. Bakherad. A. Rahimi. M. Rahmani. (2010) *J. Synth. Lett.*, Vol. 7, pp. 3587.
29. J. L. Moore. M. Stephen. S. M. Taylor. V. A. Soloshonok. *Arkivoc* (2005), (vi), 287.

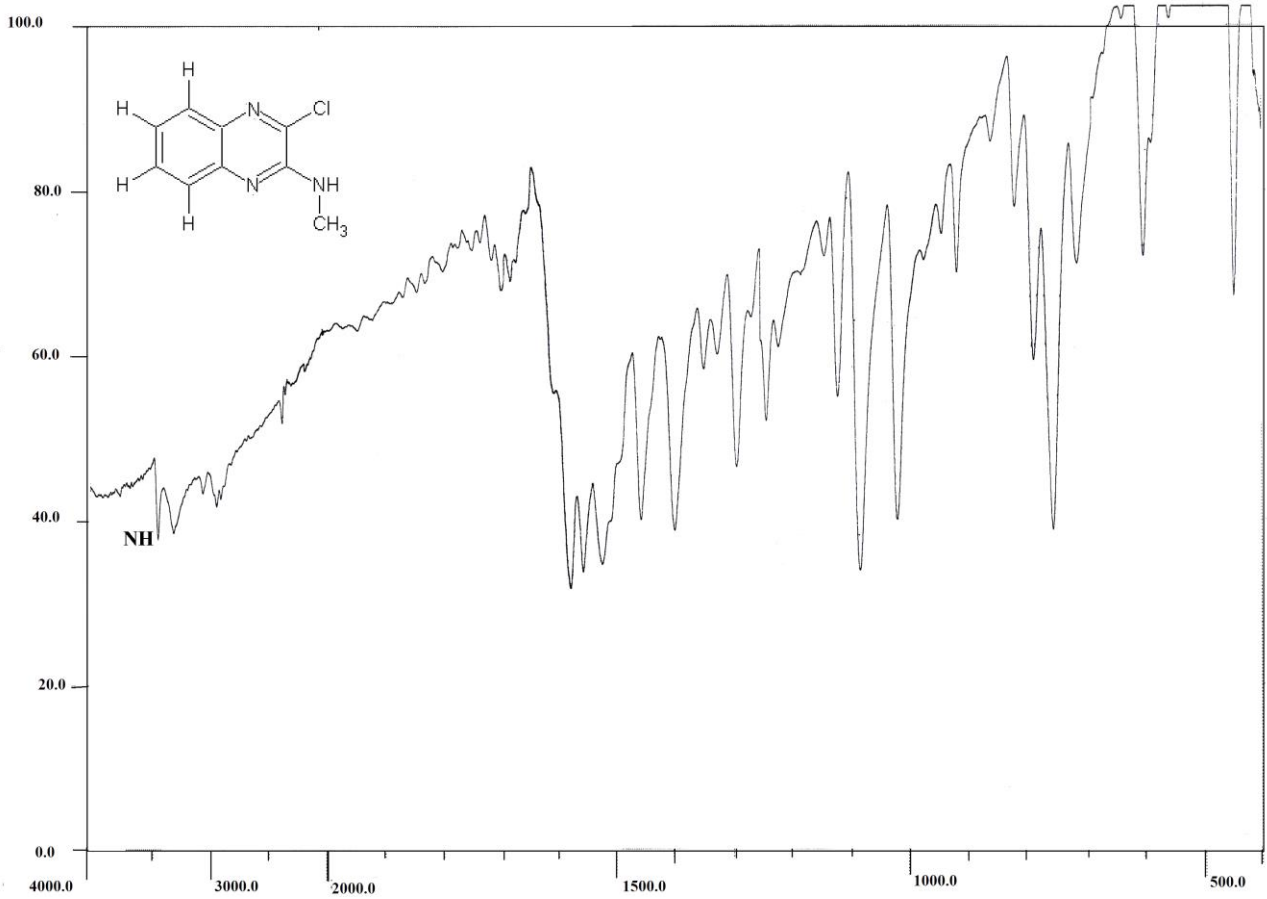
ضمیمہ

ضمیمه

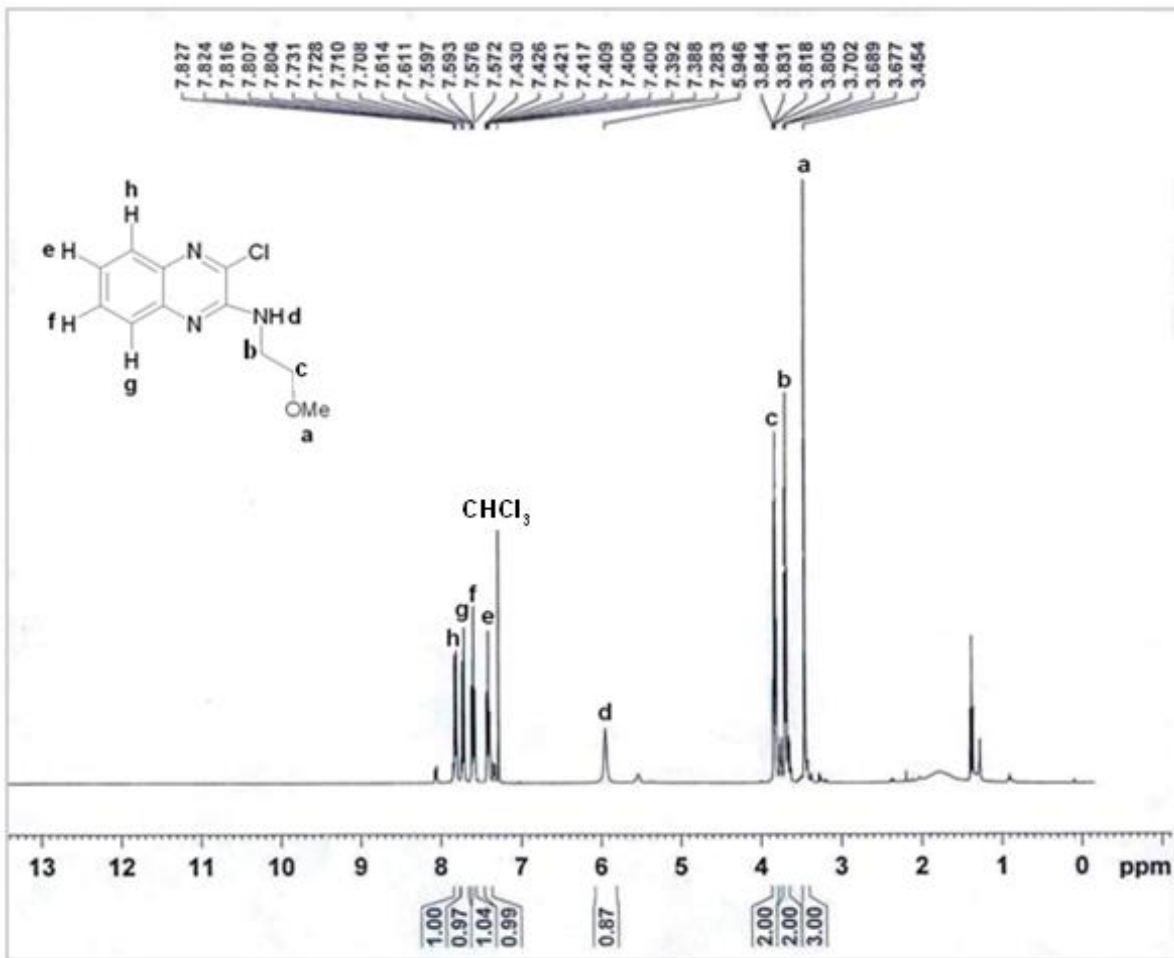
طیف های IR و ^1H NMR



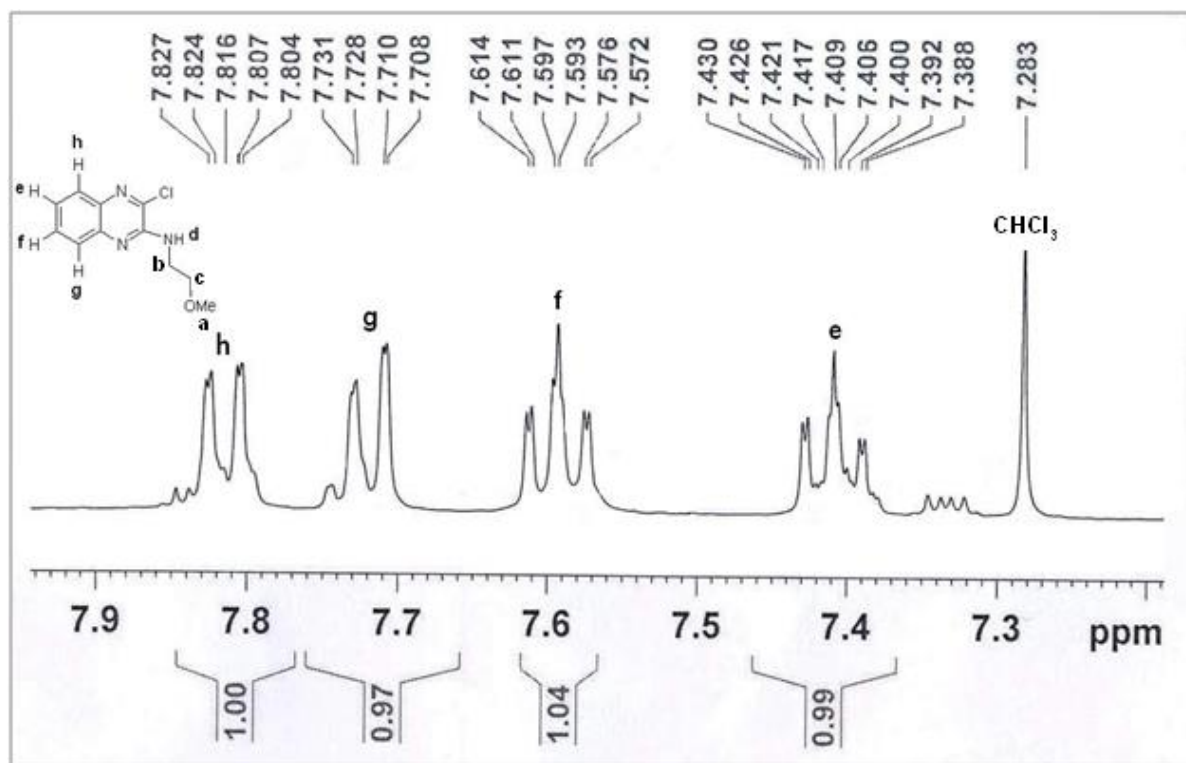
(طیف شماره ۱)



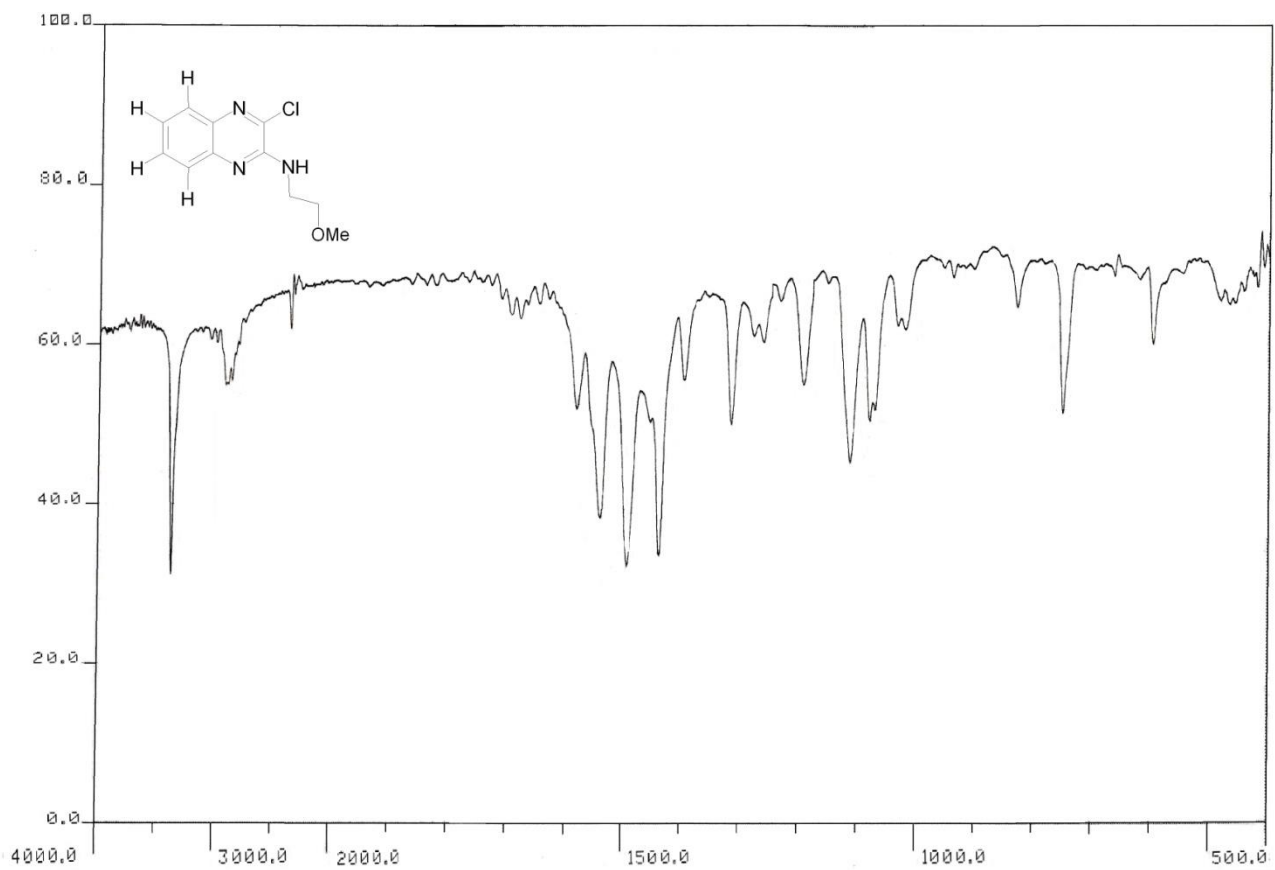
(طيف شماره ۲)



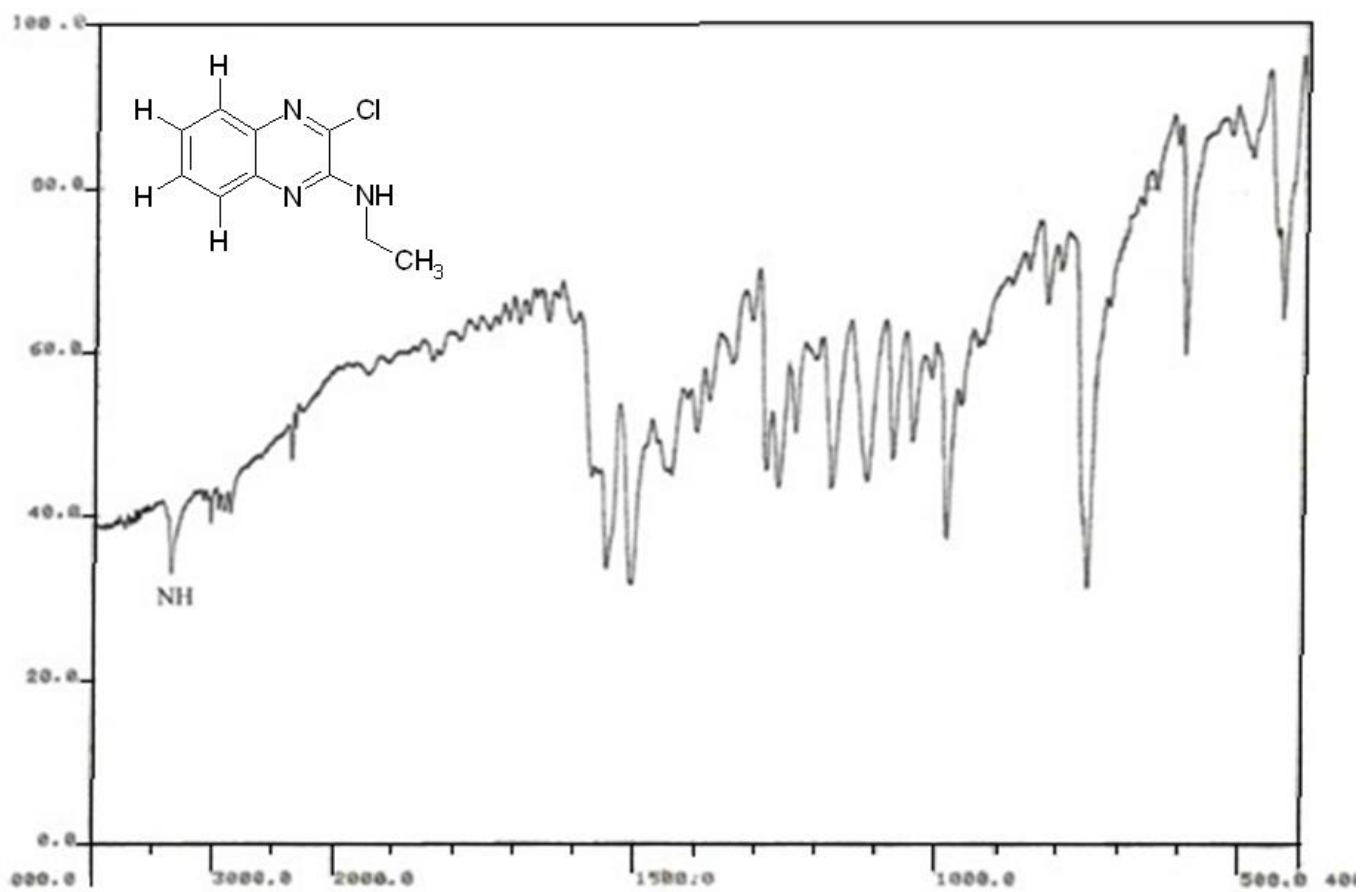
(طیف شماره ۳)



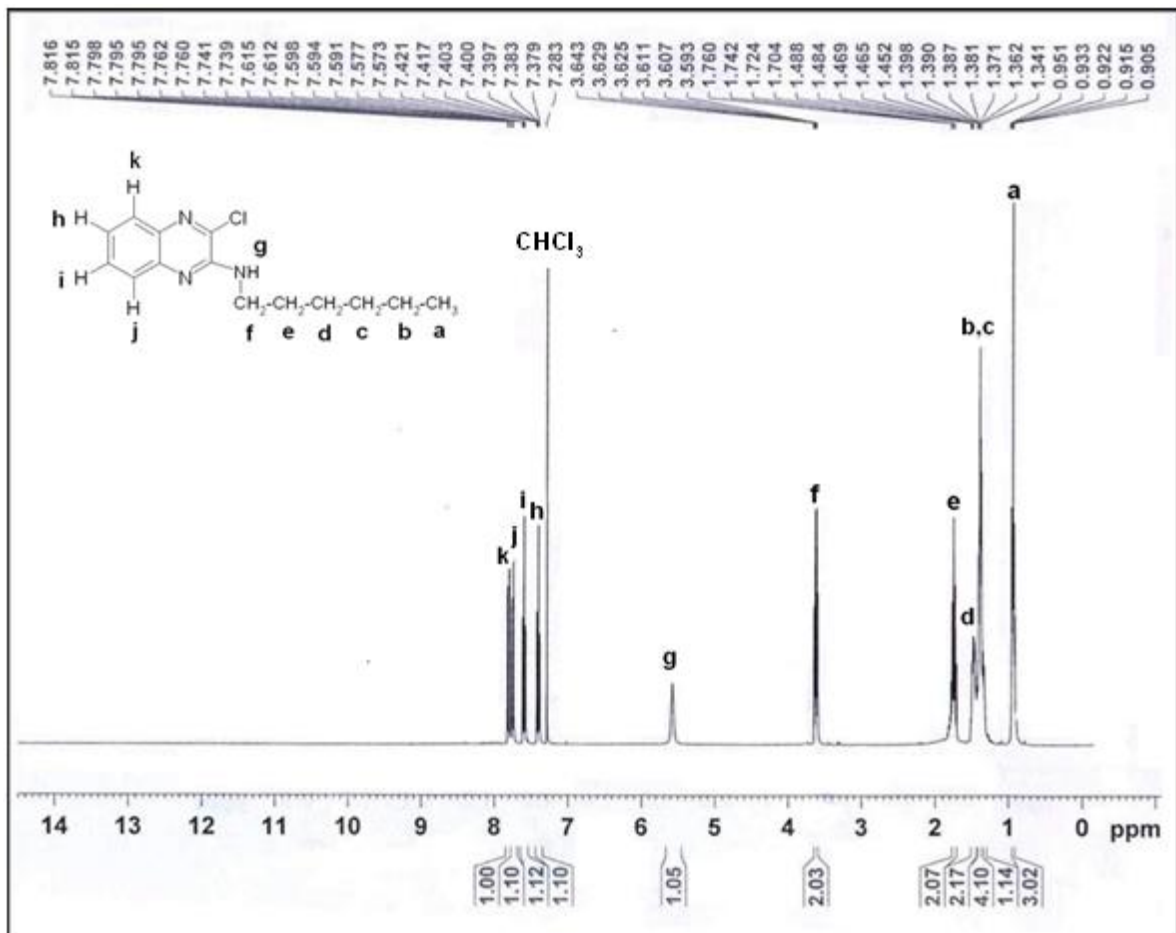
(طيف شماره ۳ الف)



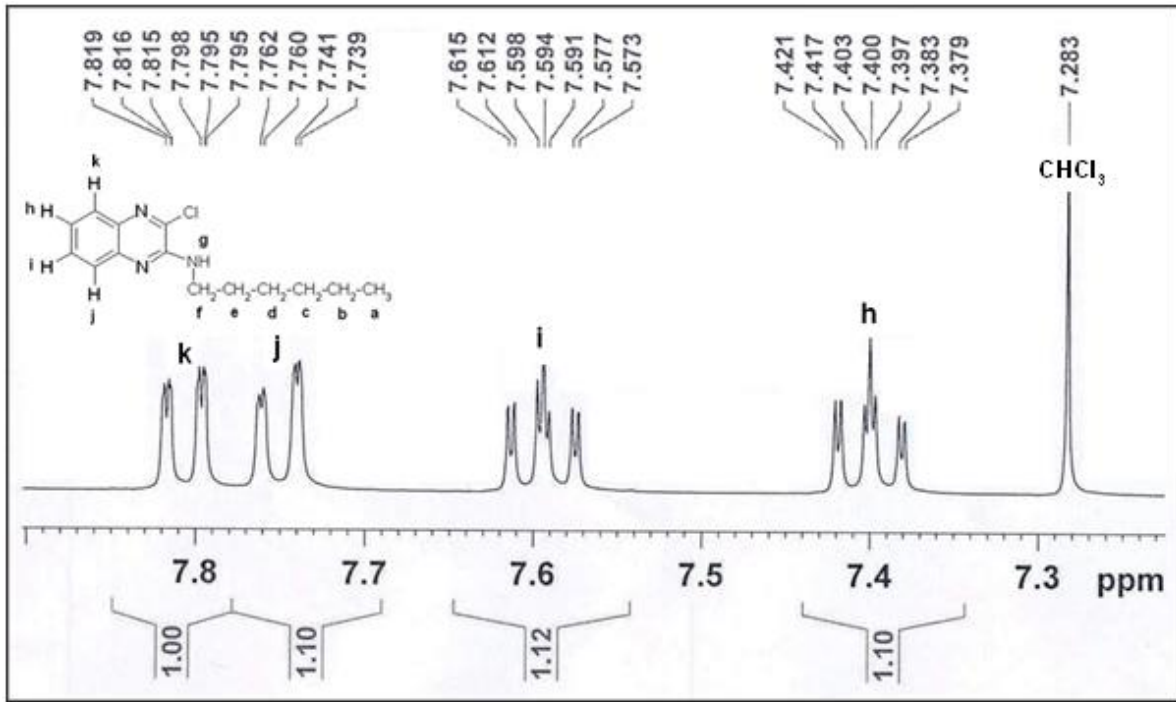
(طيف شماره ۴)



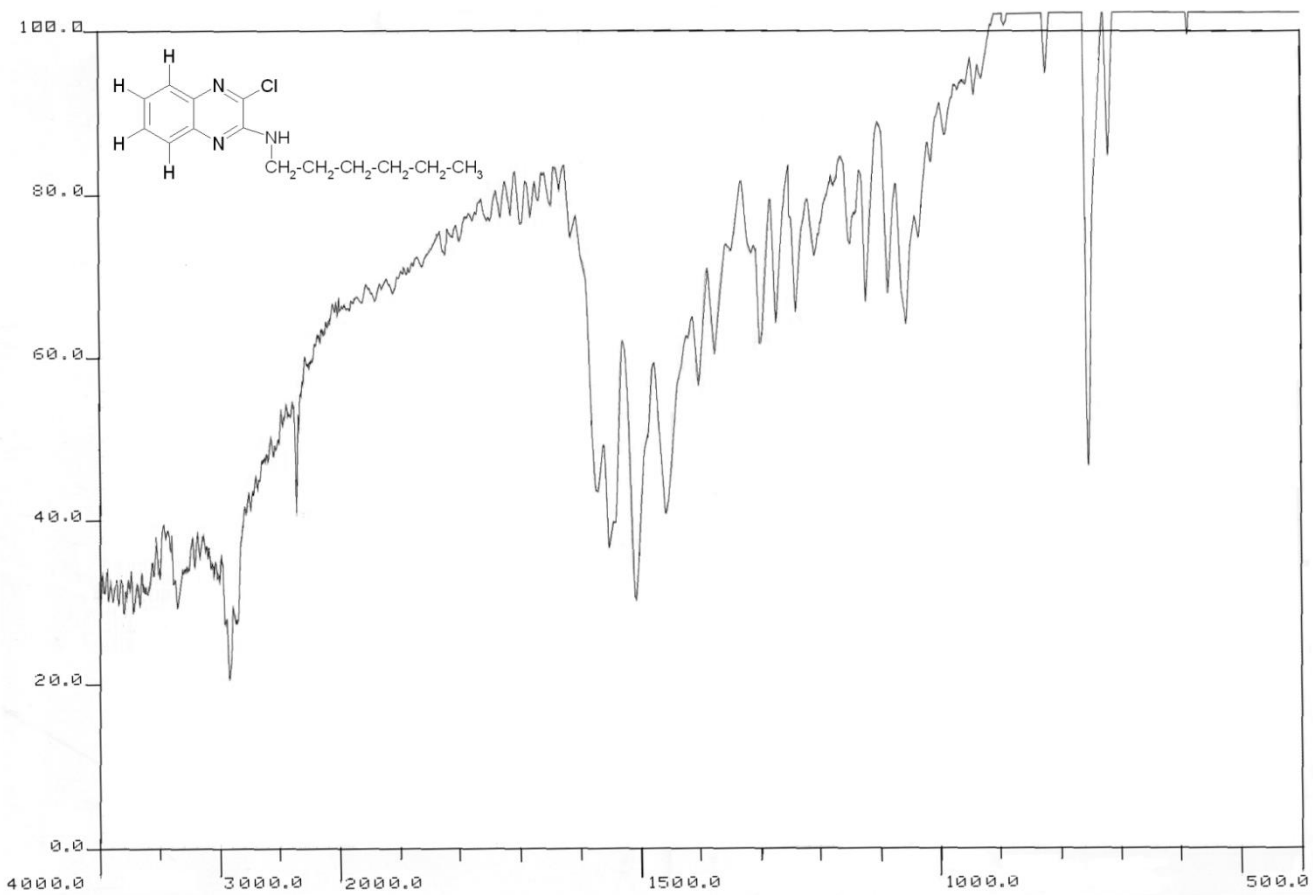
(طیف شماره ۵)



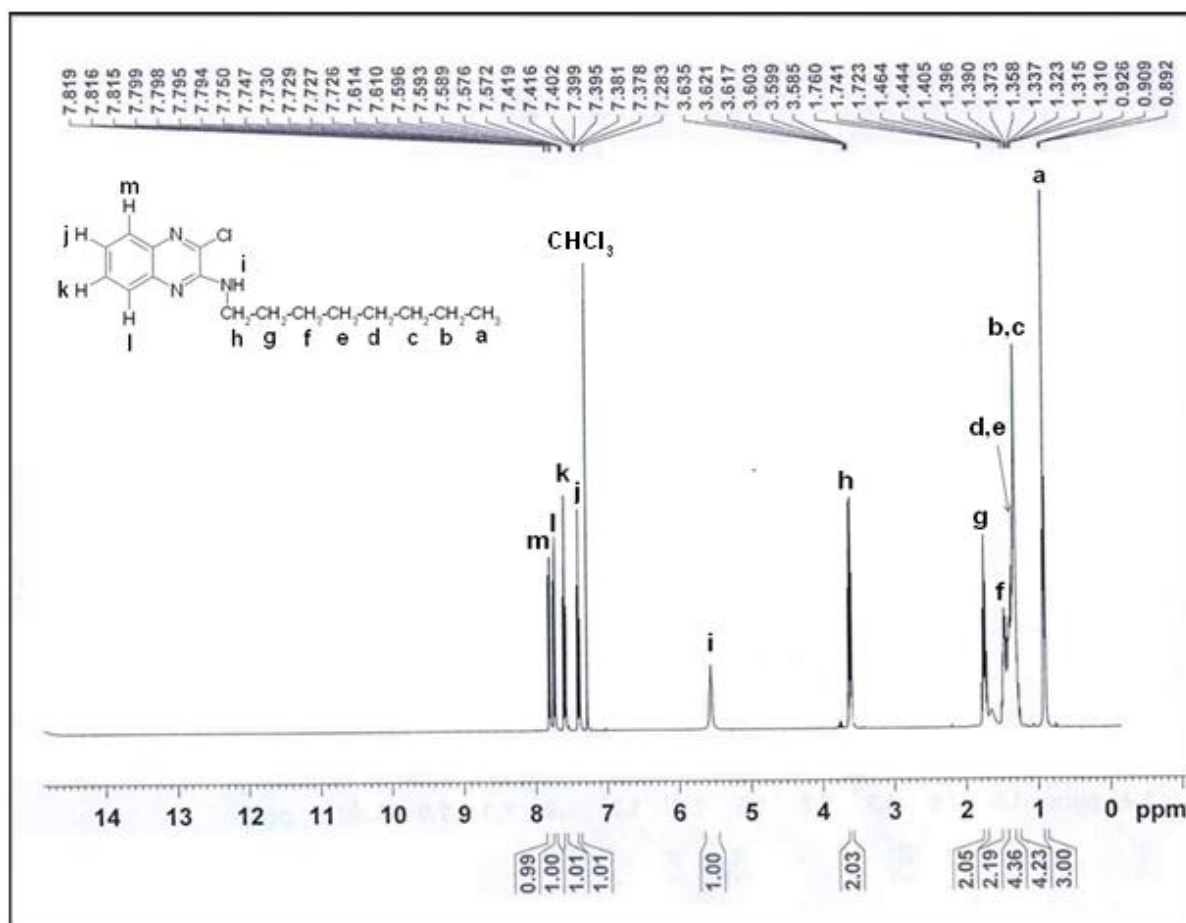
(طیف شماره ۶)



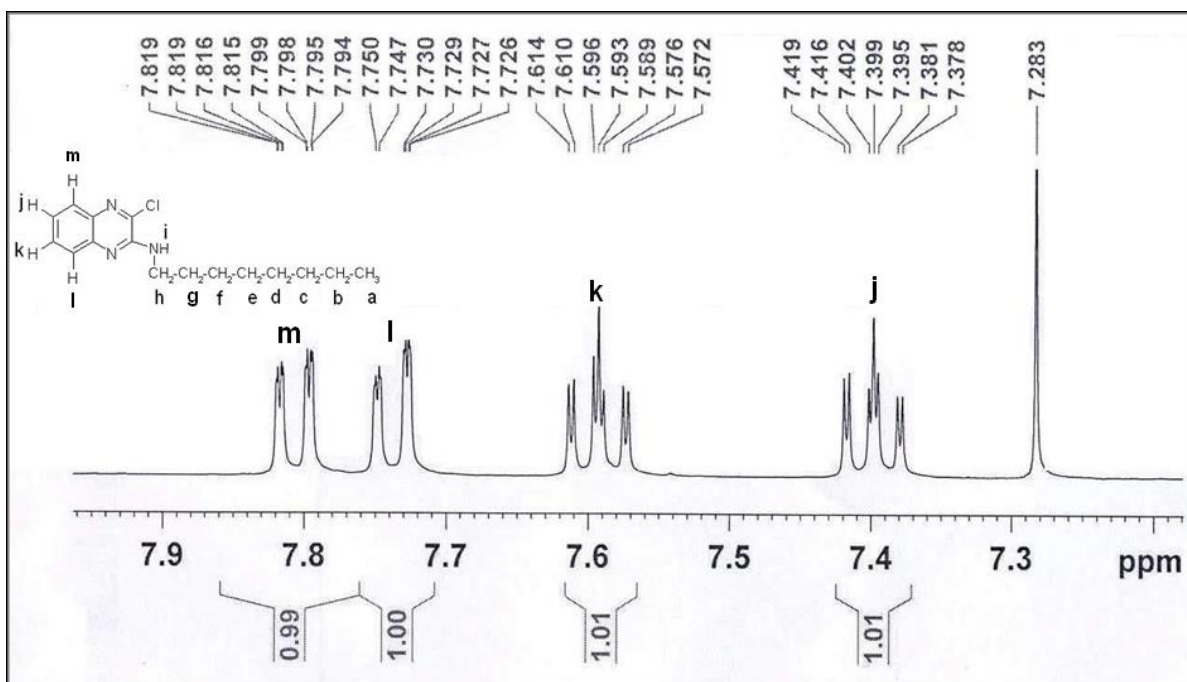
(طيف شماره ۶ الف)



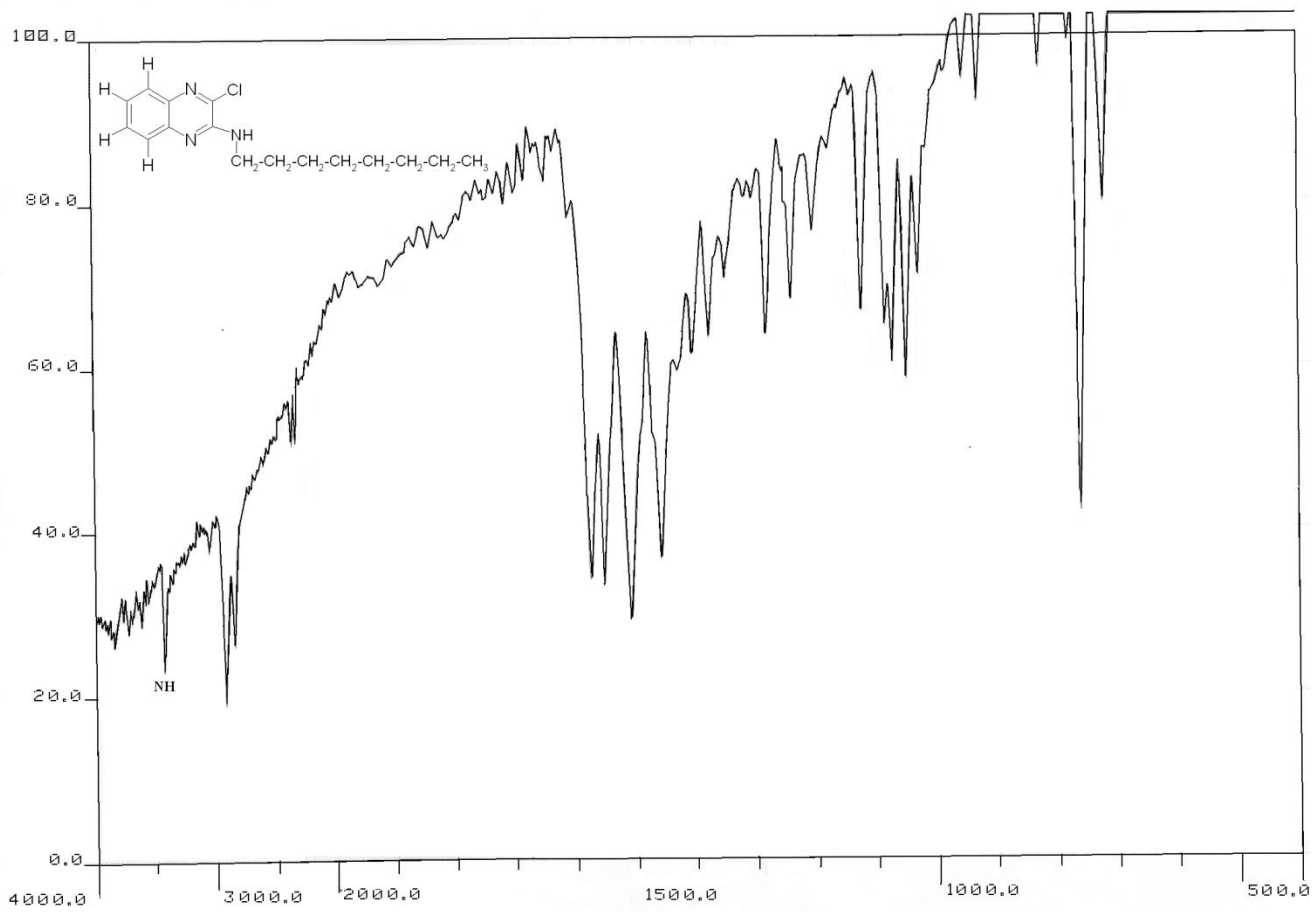
(طيف شماره ۷)



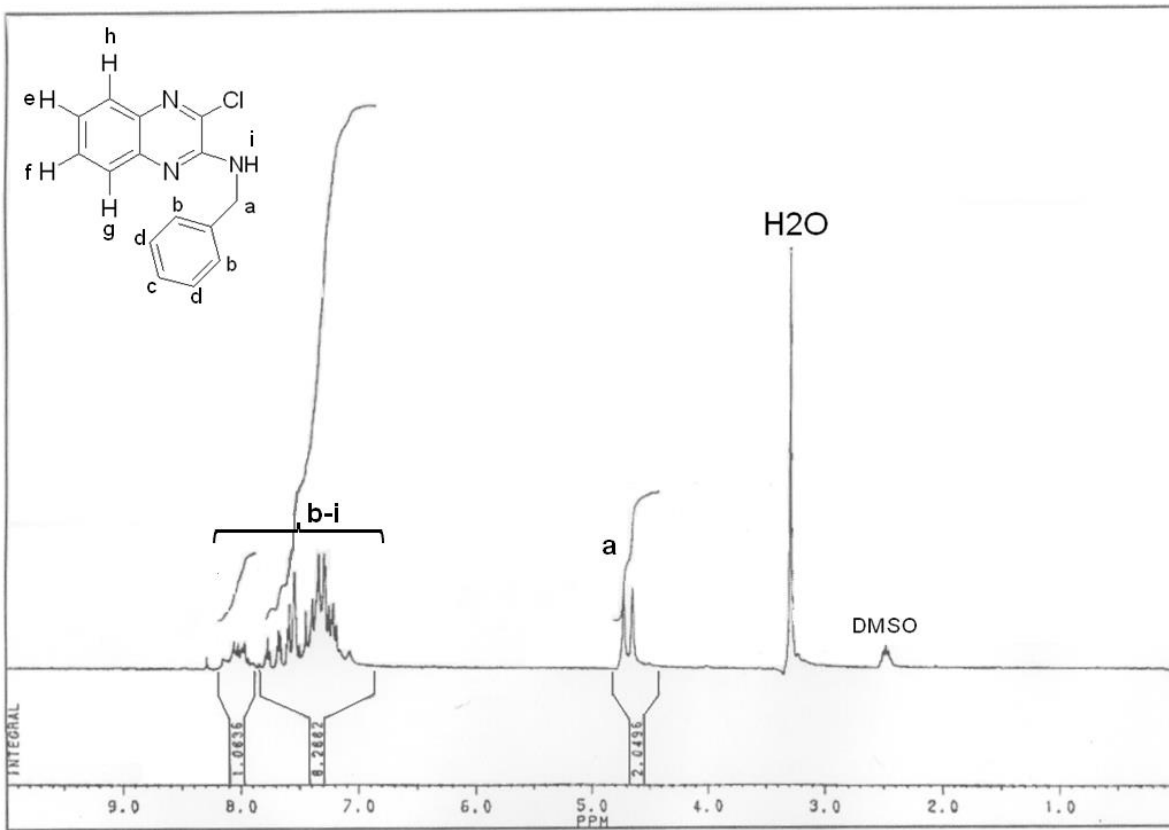
(طیف شماره ۸)



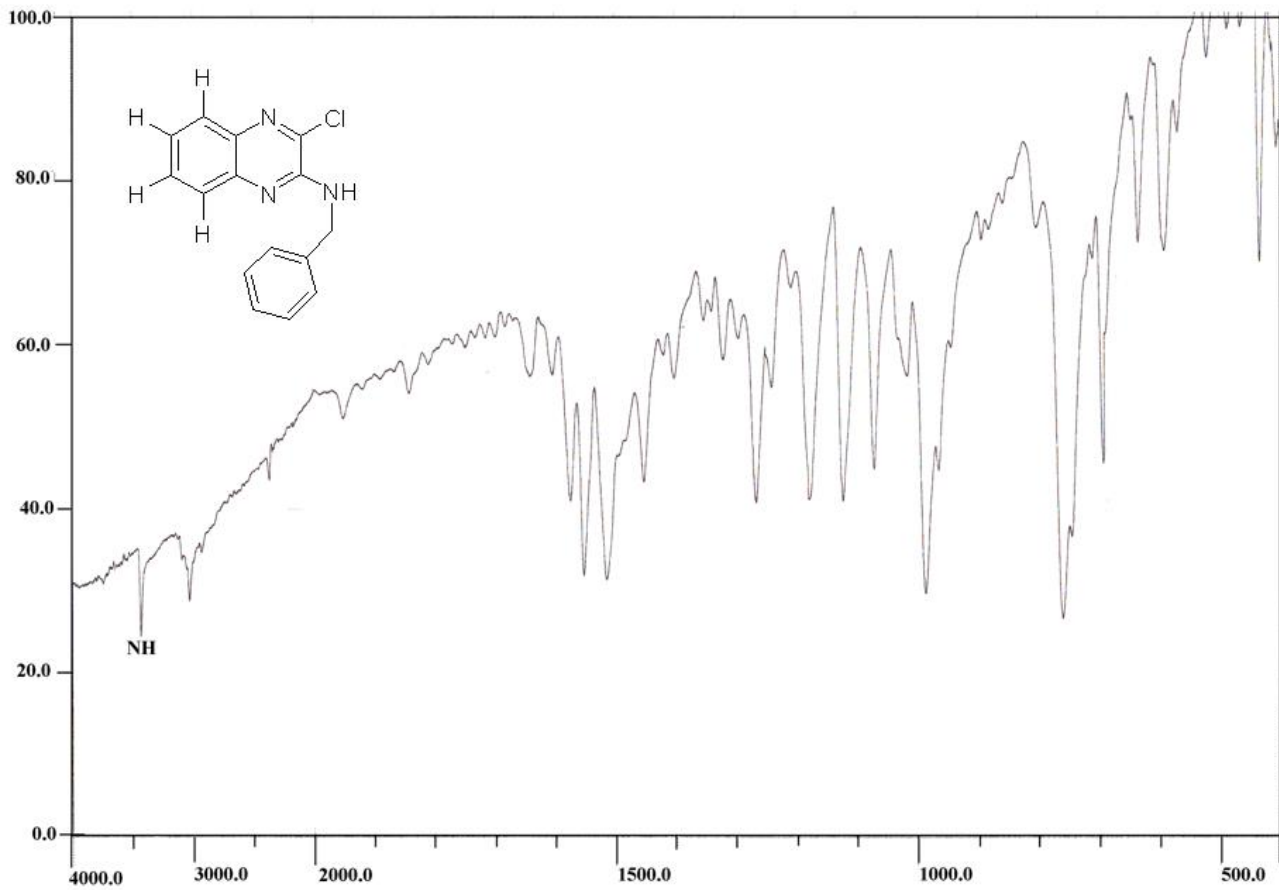
(طيف شماره ٨ الف)



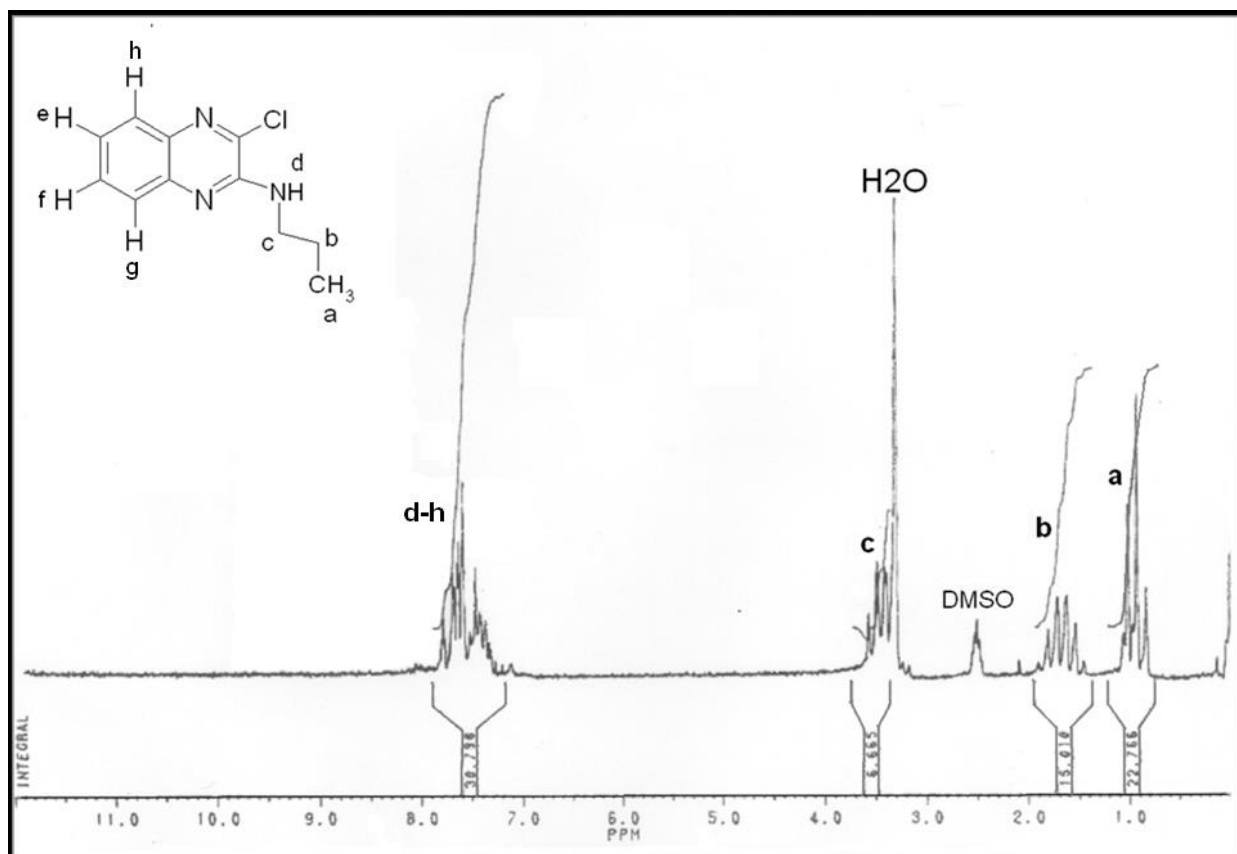
(طيف شماره ۹)



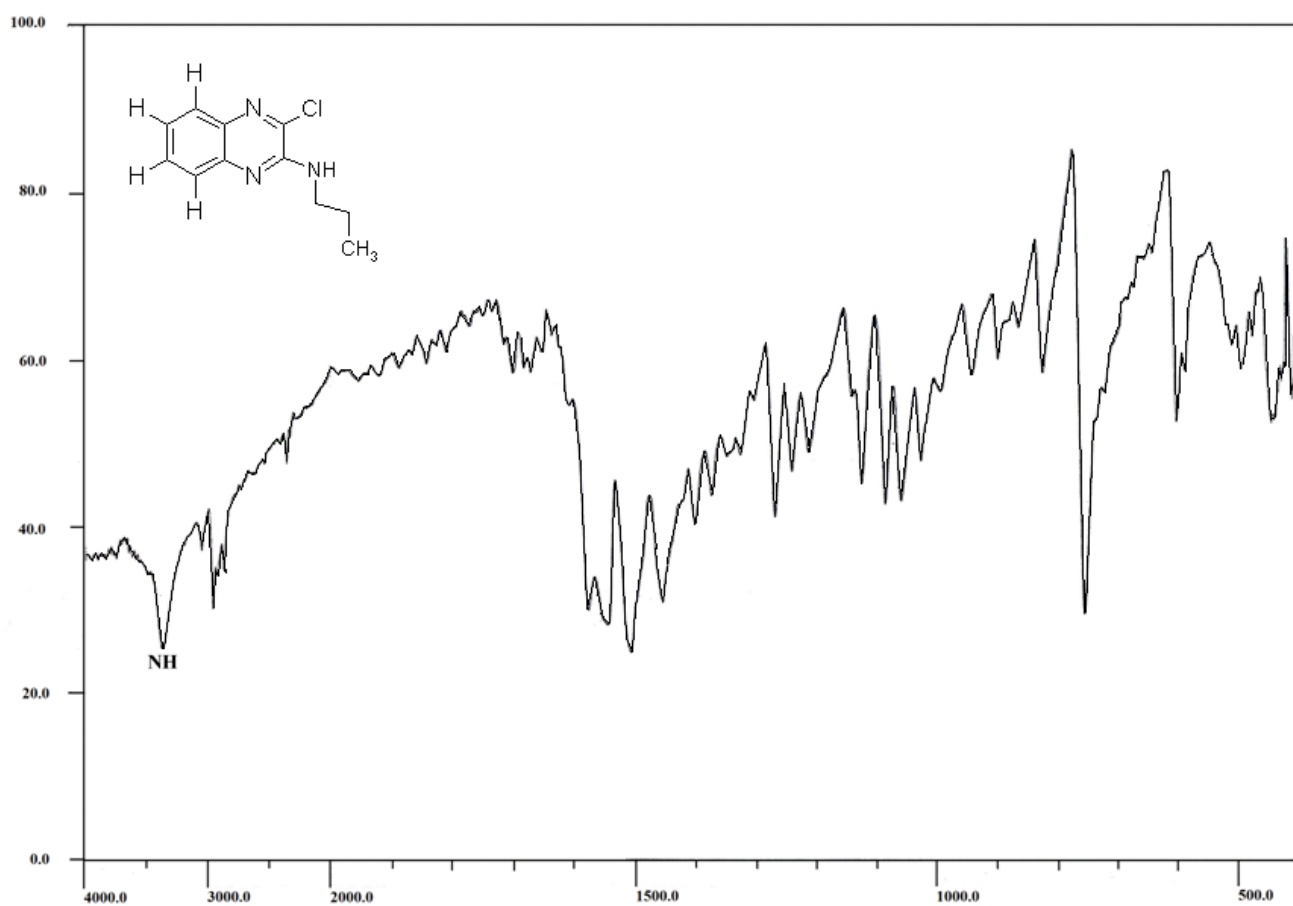
(طیف شماره ۱۰)



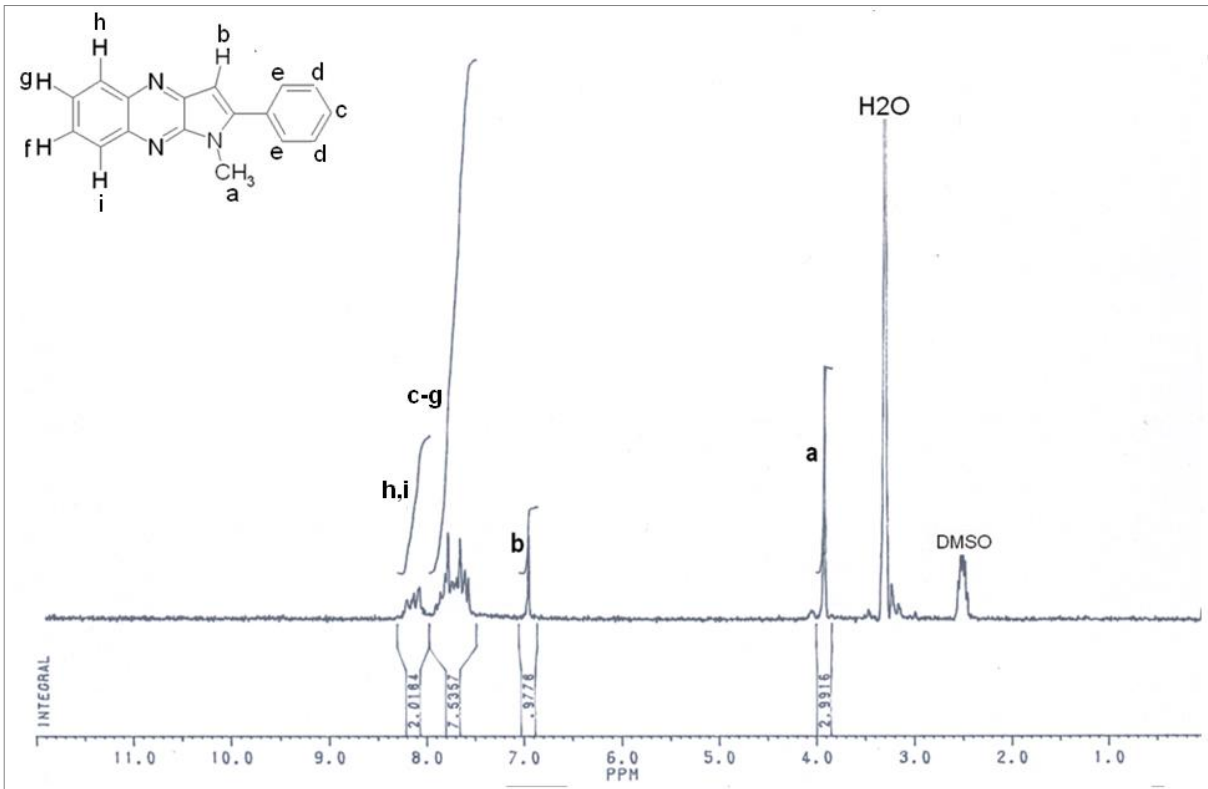
(طیف شماره ۱۱)



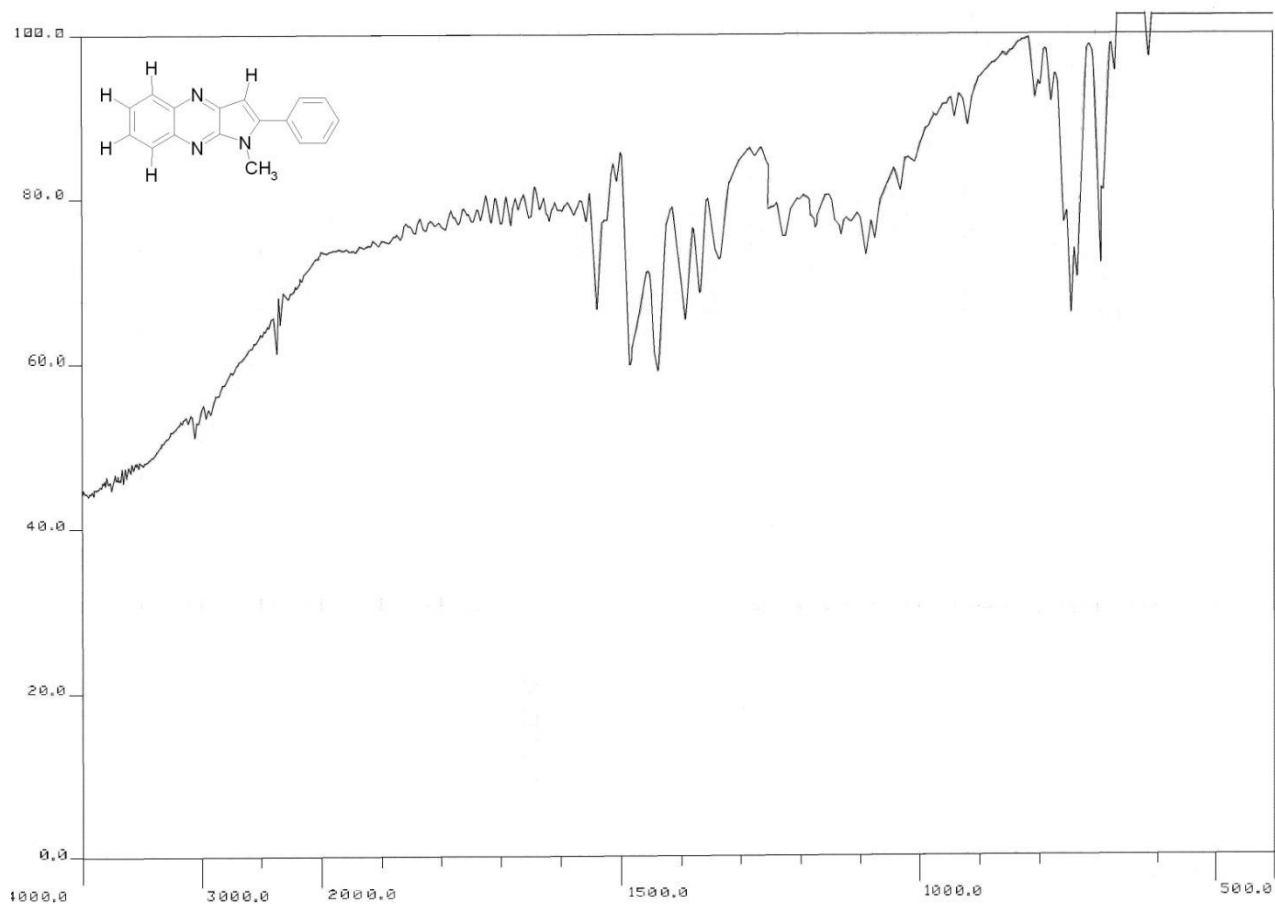
(طیف شماره ۱۲)



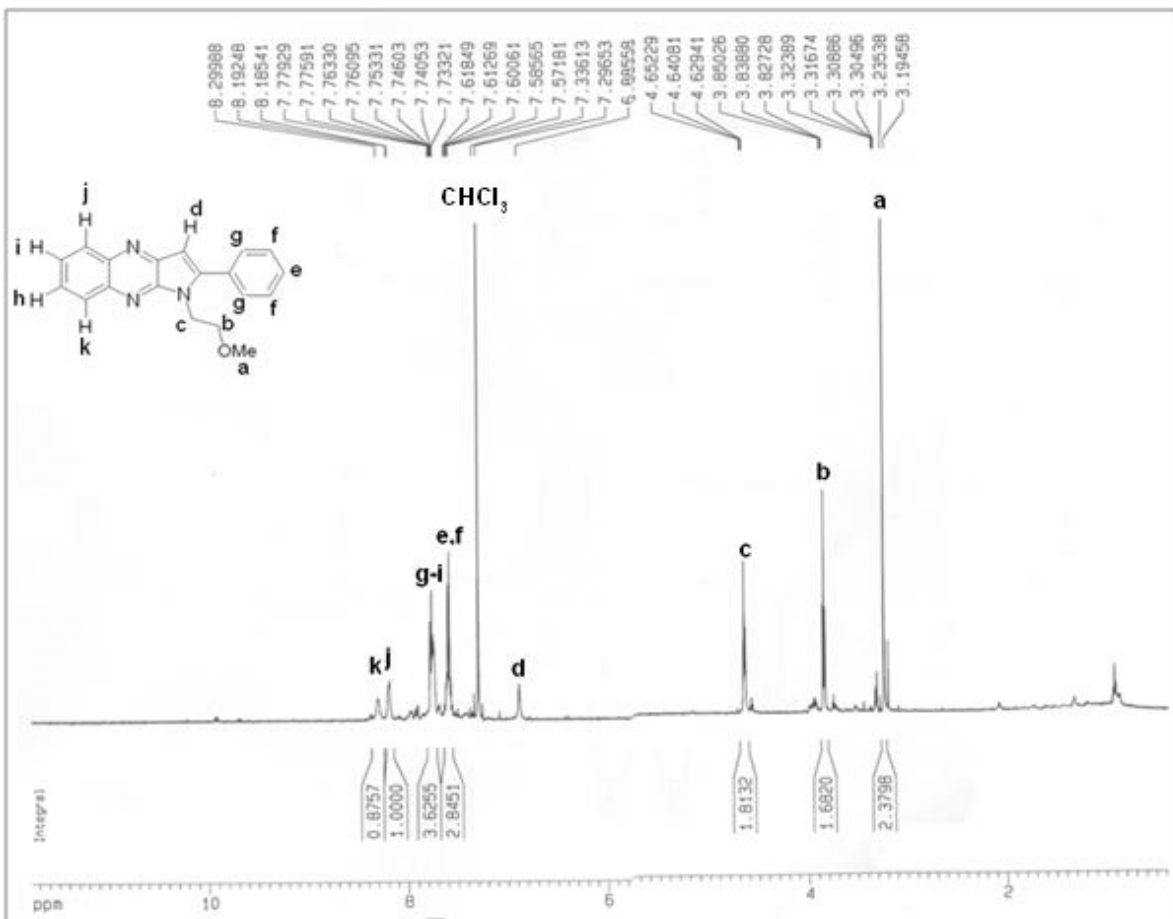
(طيف شماره ۱۳)



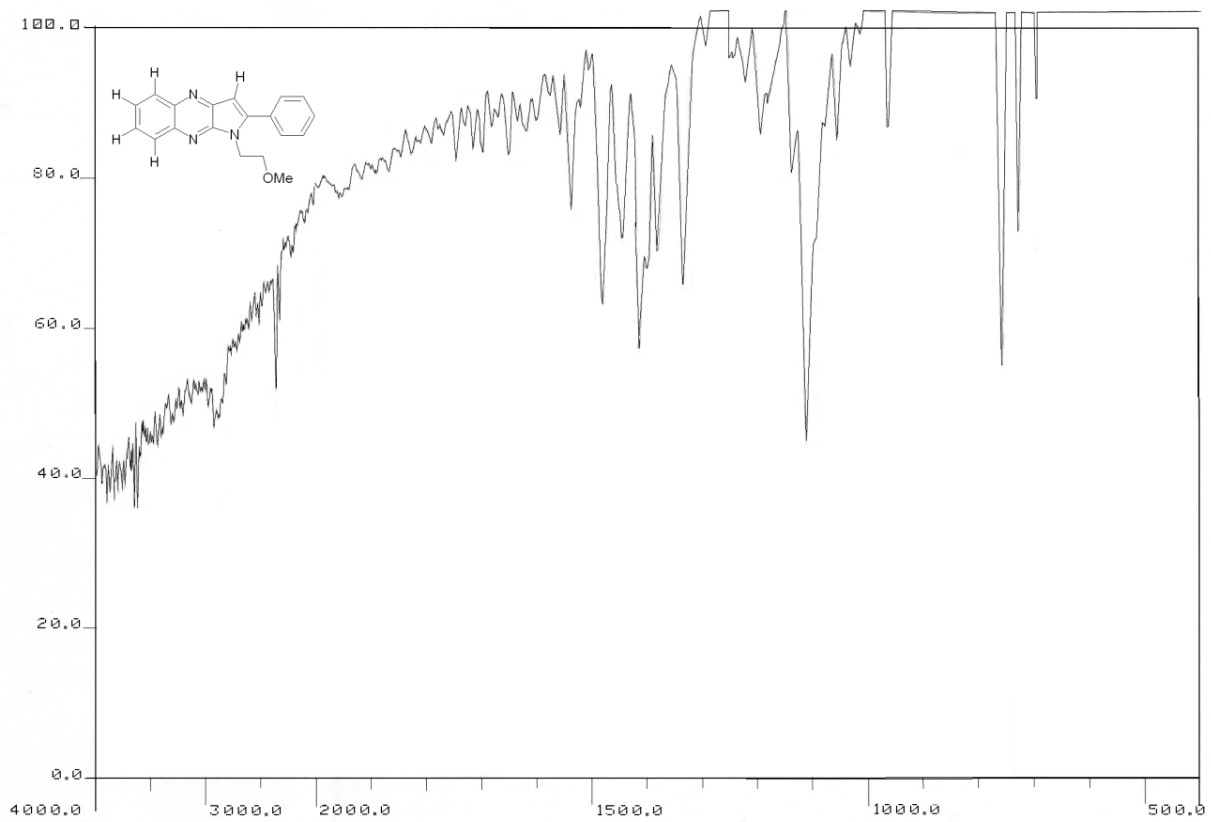
(طیف شماره ۱۴)



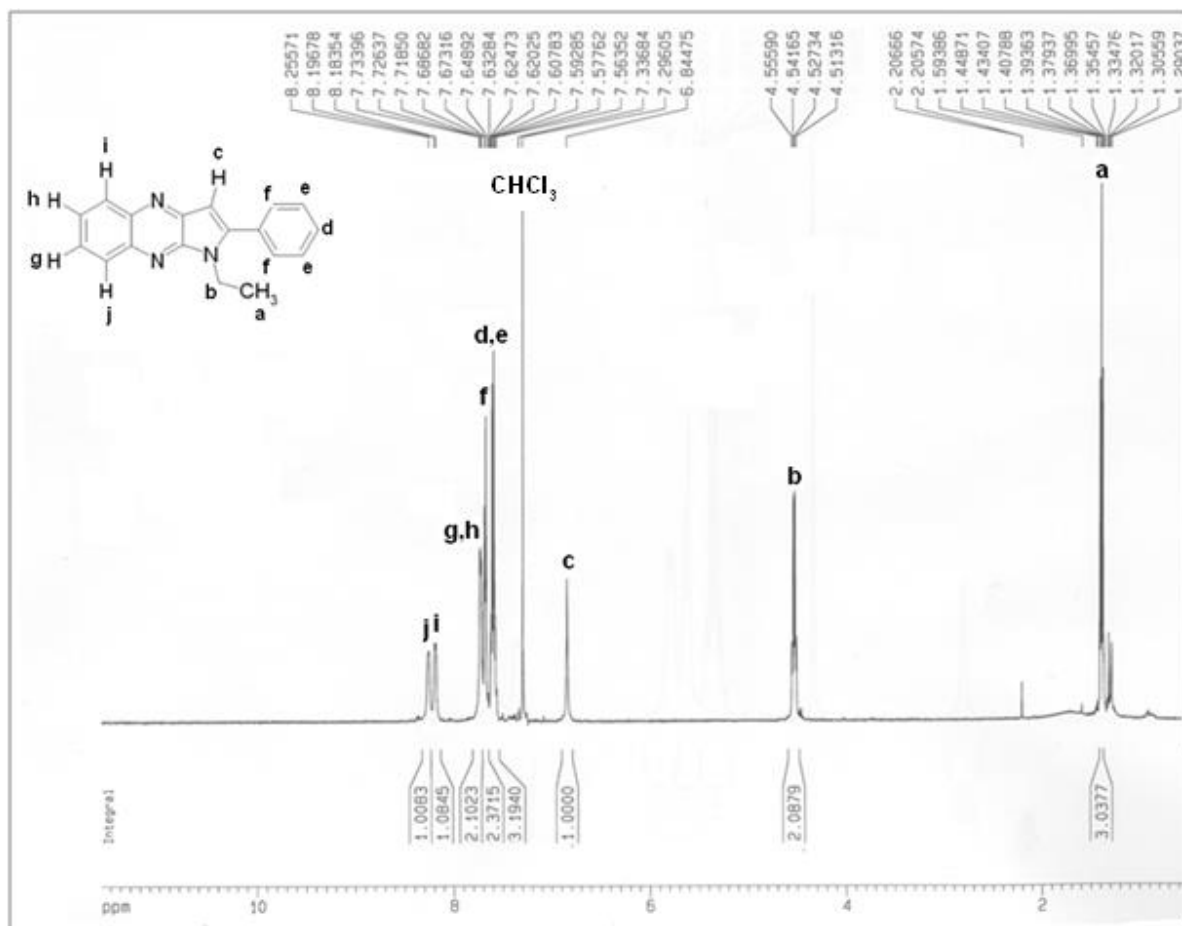
(طیف شماره ۱۵)



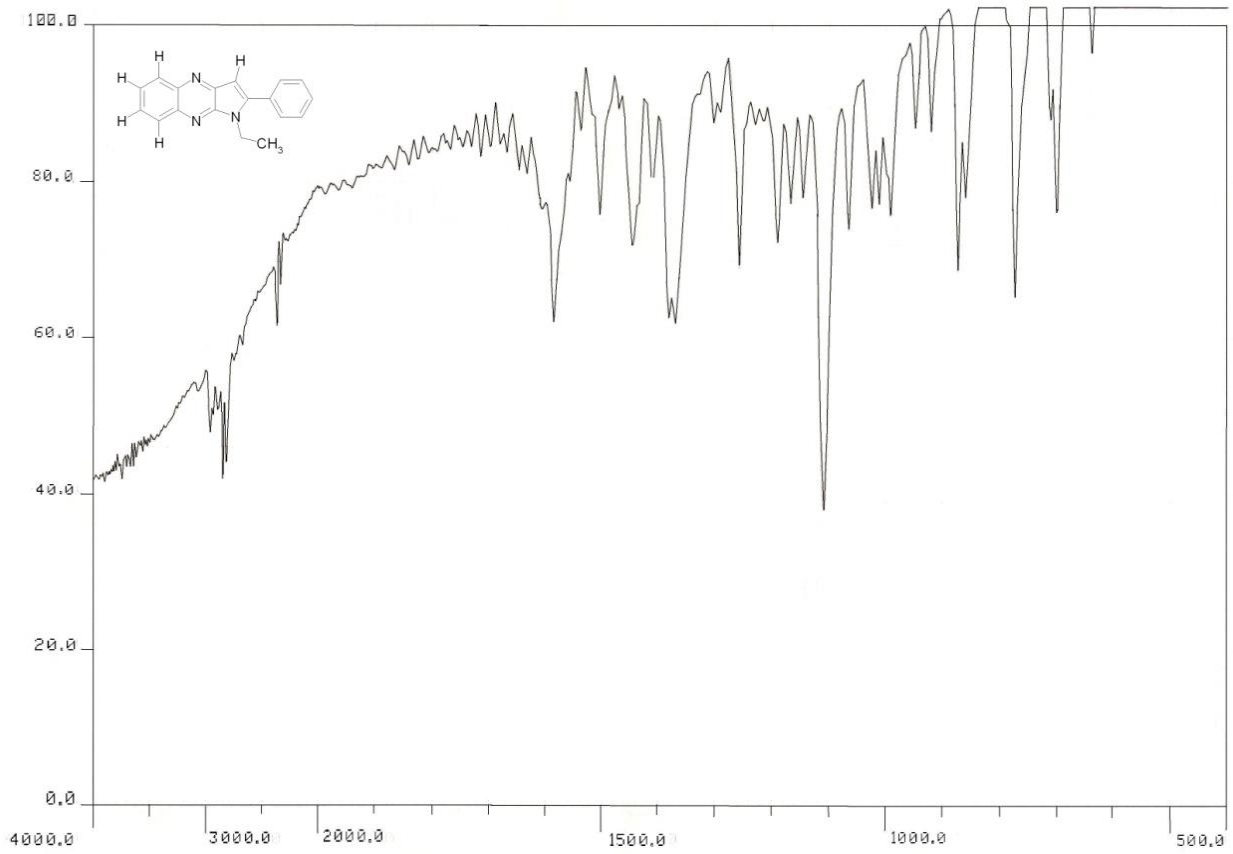
(طیف شماره ۱۶)



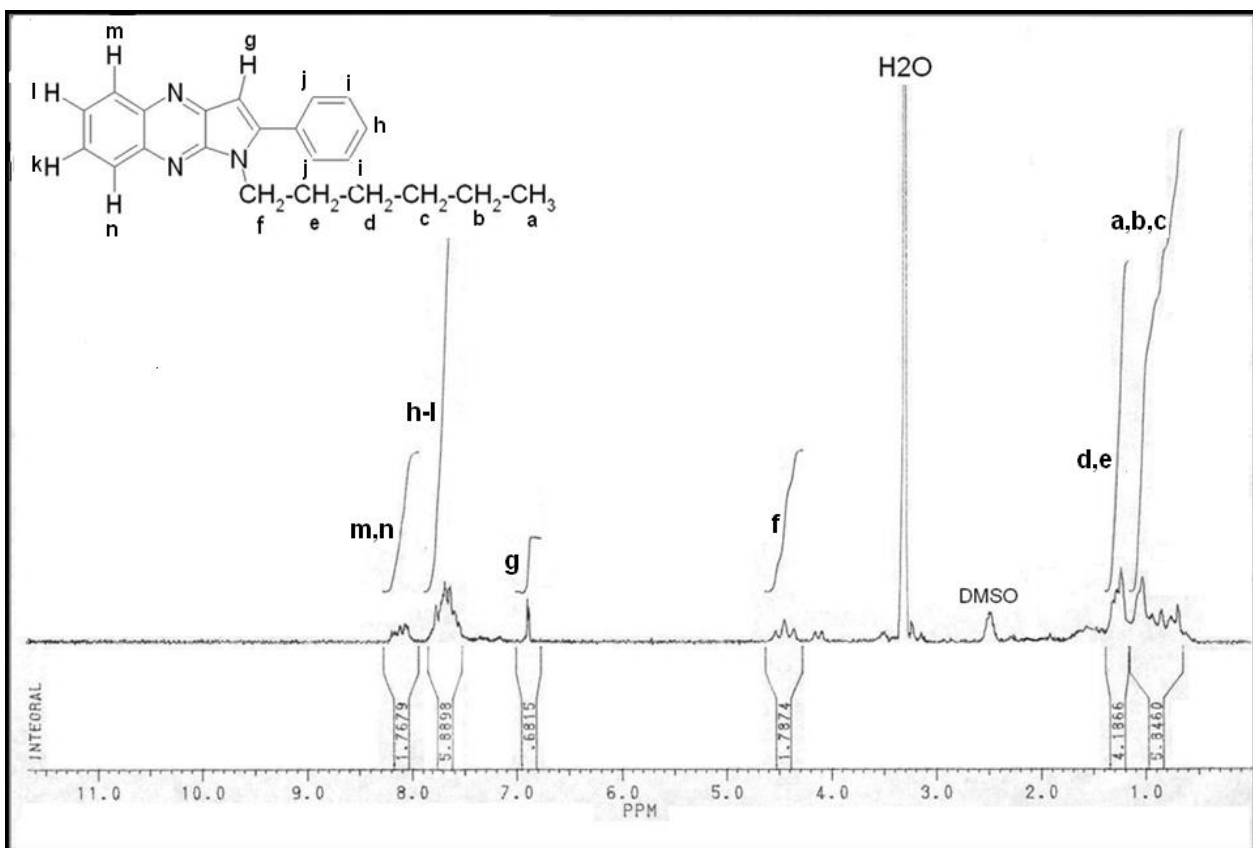
(طیف شماره ۱۷)



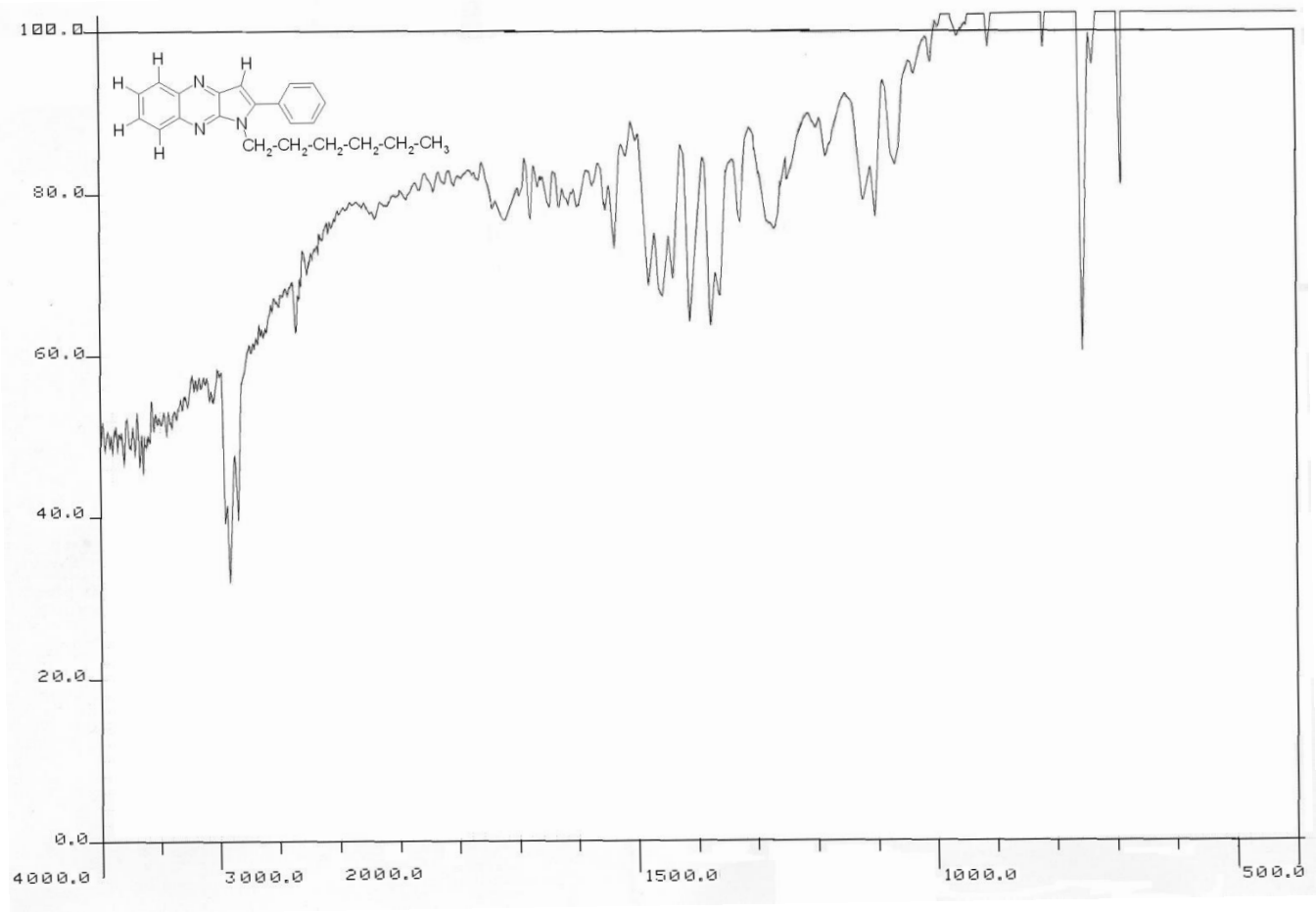
(طیف شماره ۱۸)



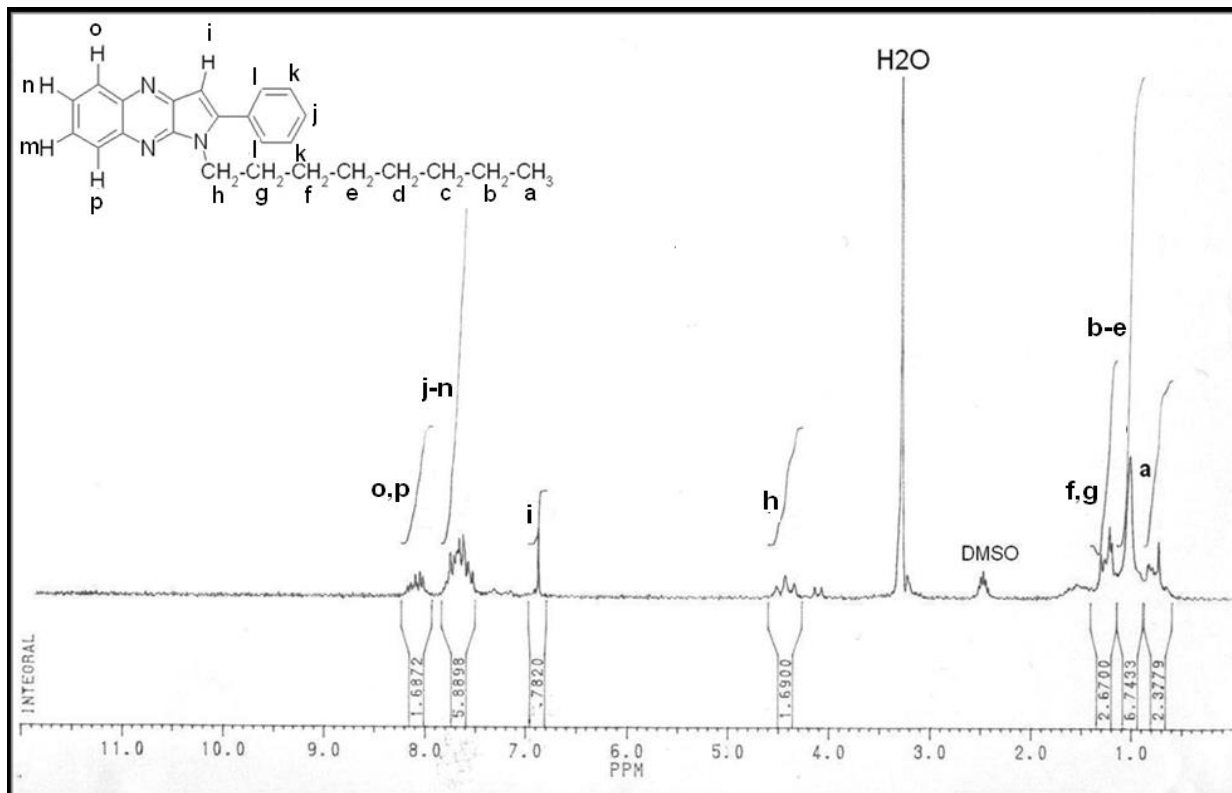
(طيف شماره ۱۹)



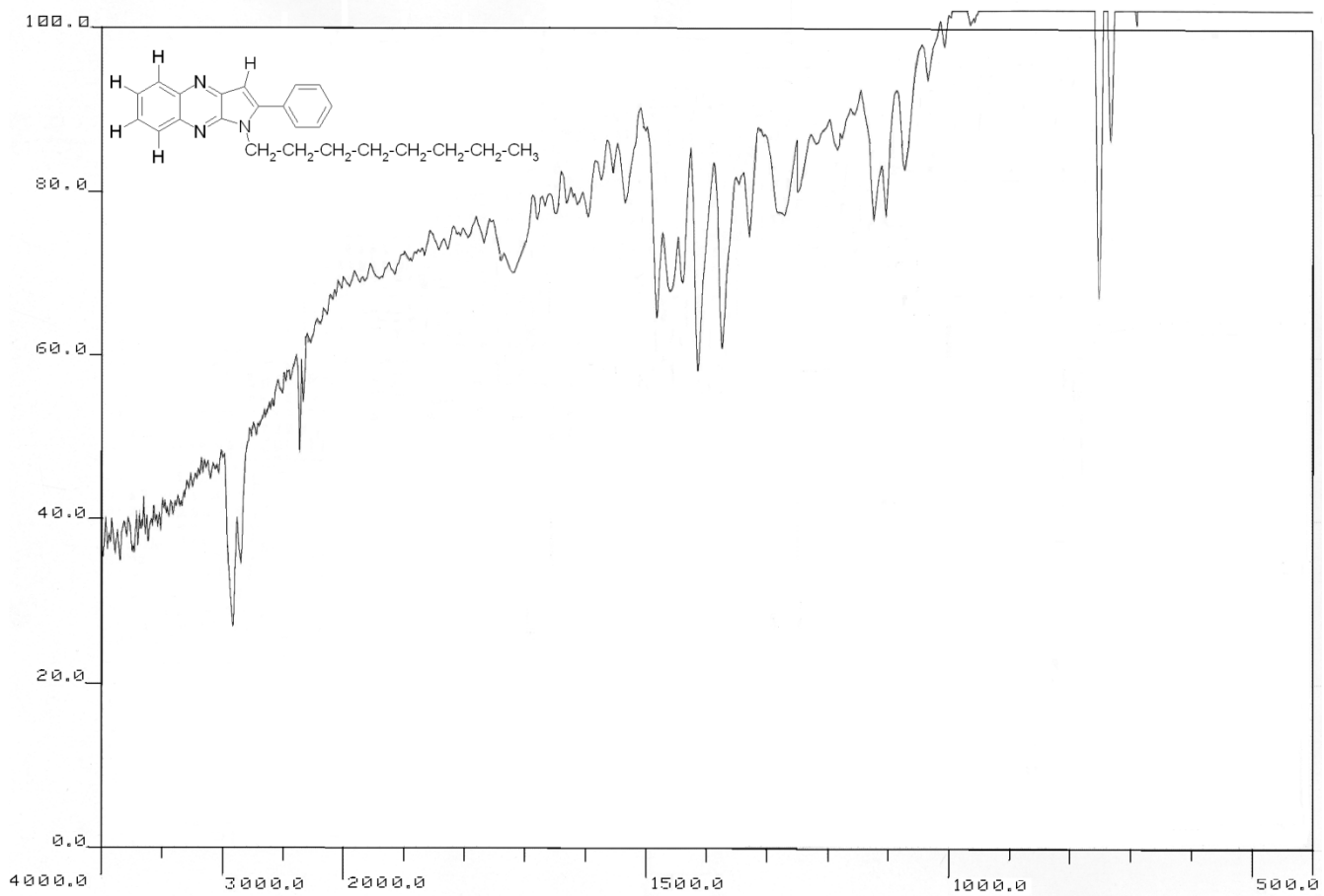
(طيف شماره ۲۰)



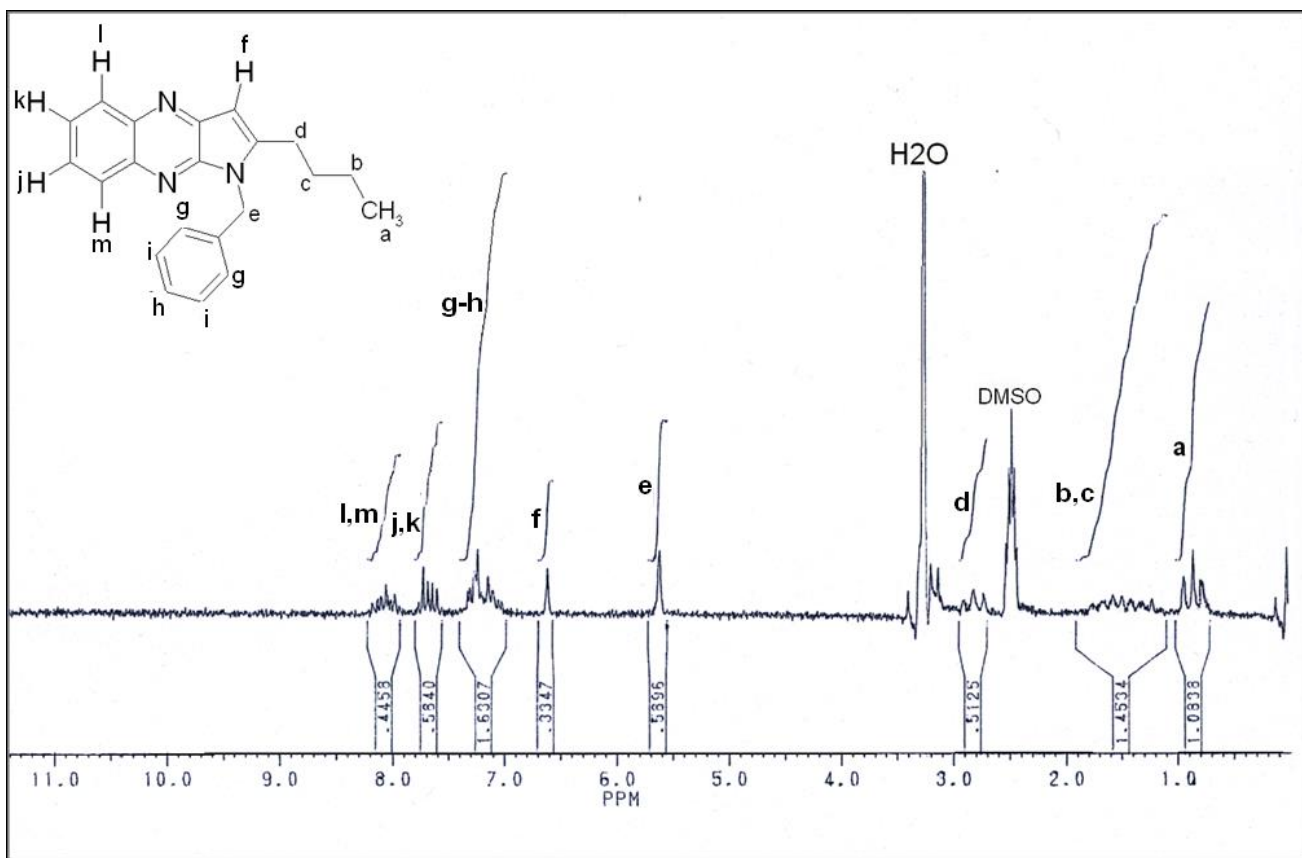
(طیف شماره ۲۱)



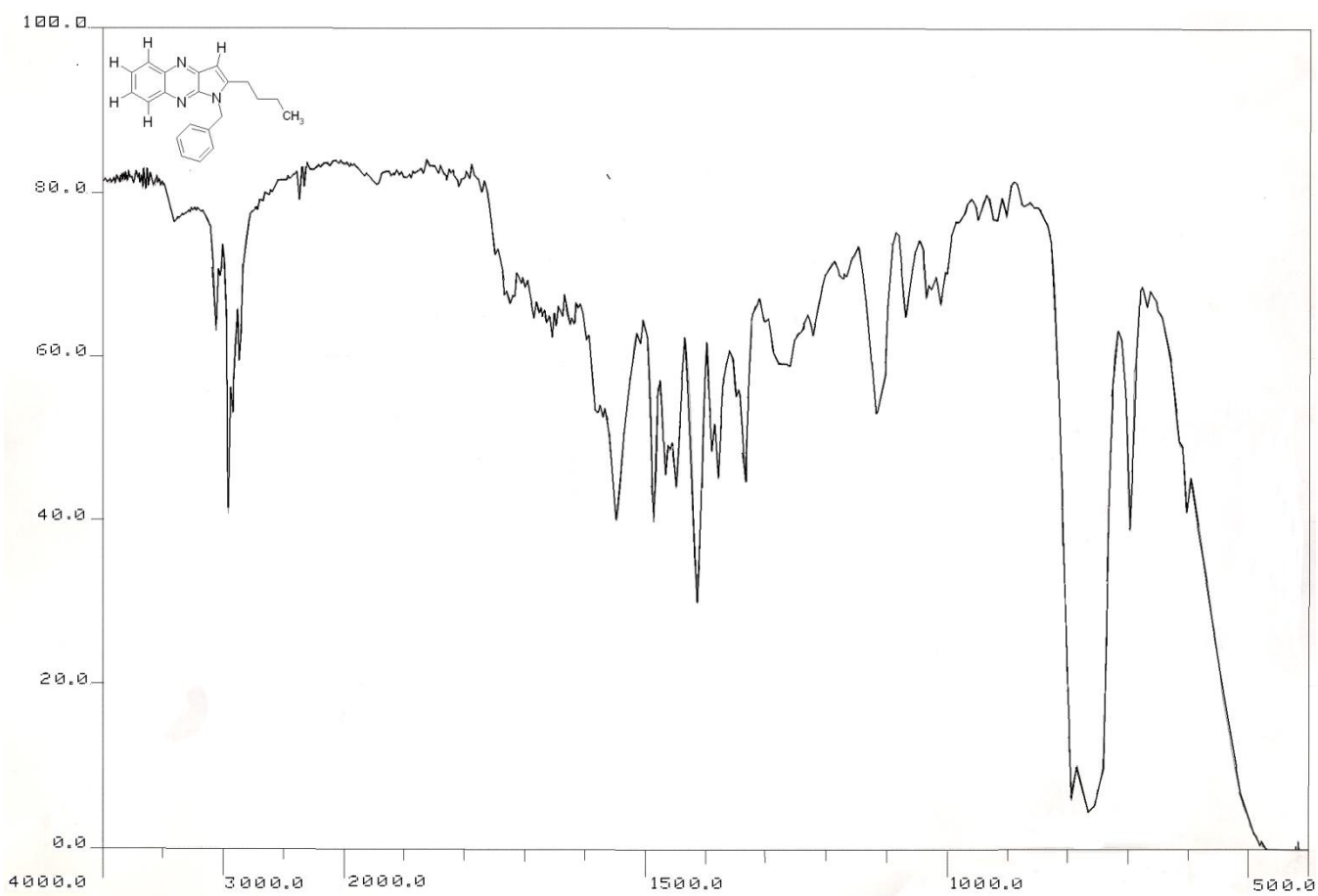
(طيف شماره ۲۲)



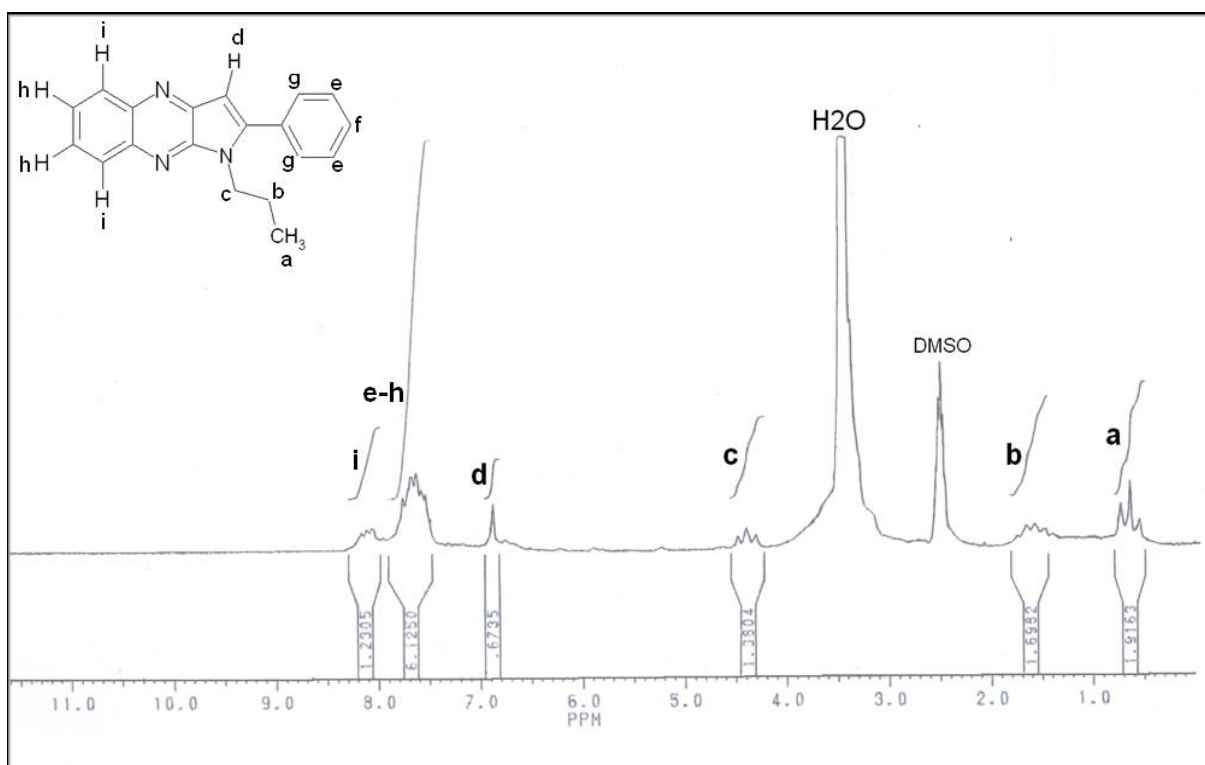
(طیف شماره ۲۳)



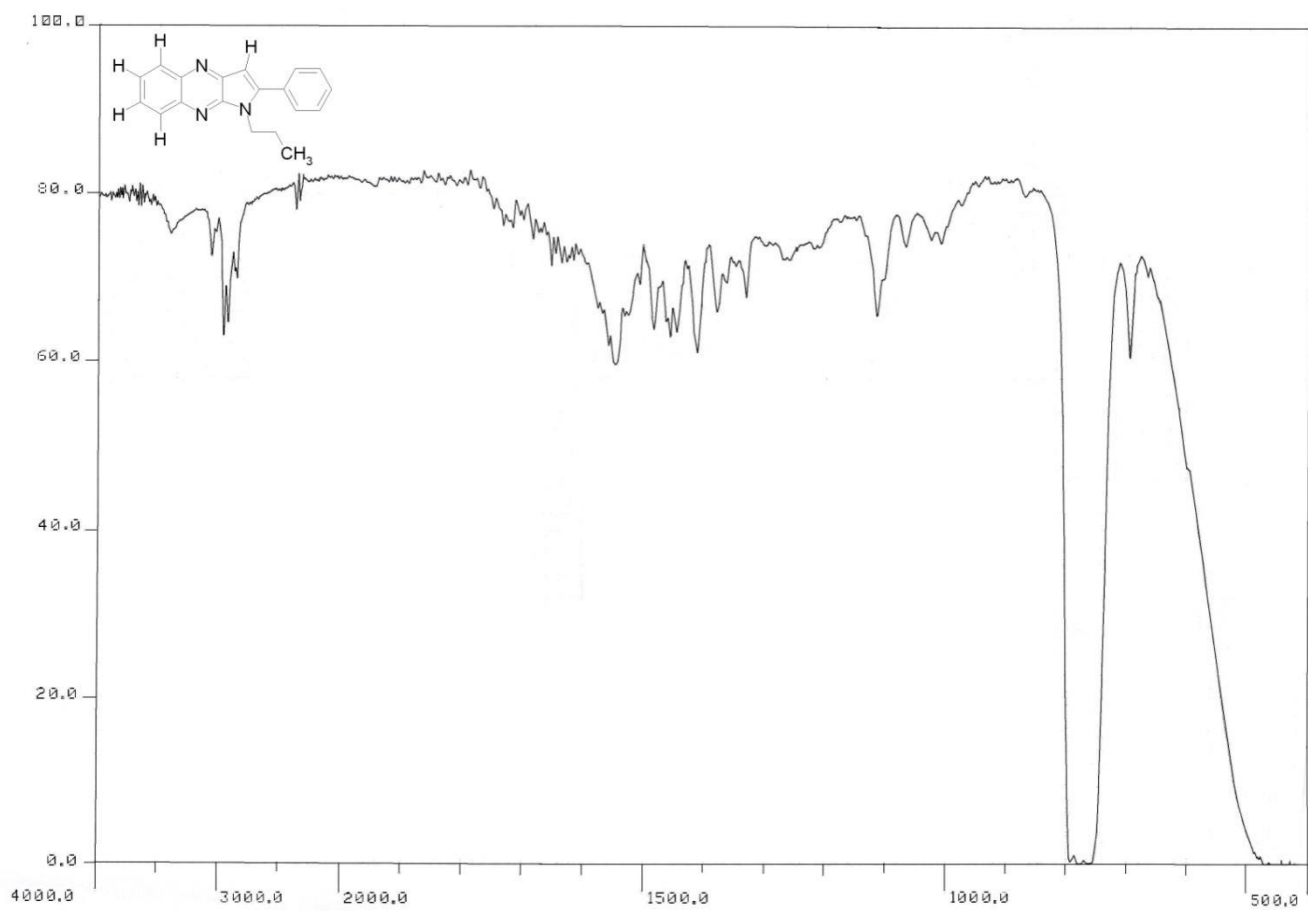
(طيف شماره ۲۴)



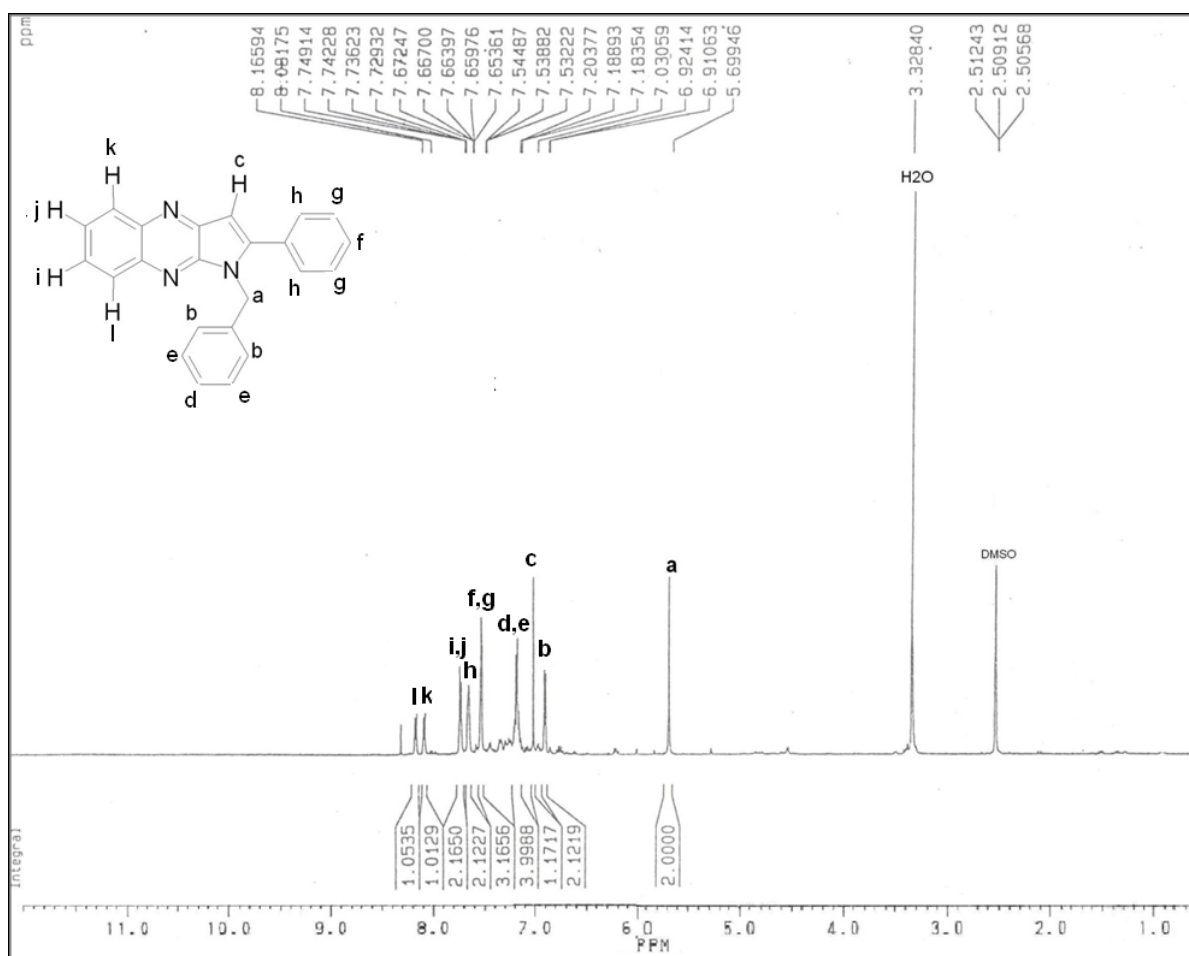
(طيف شماره ۲۵)



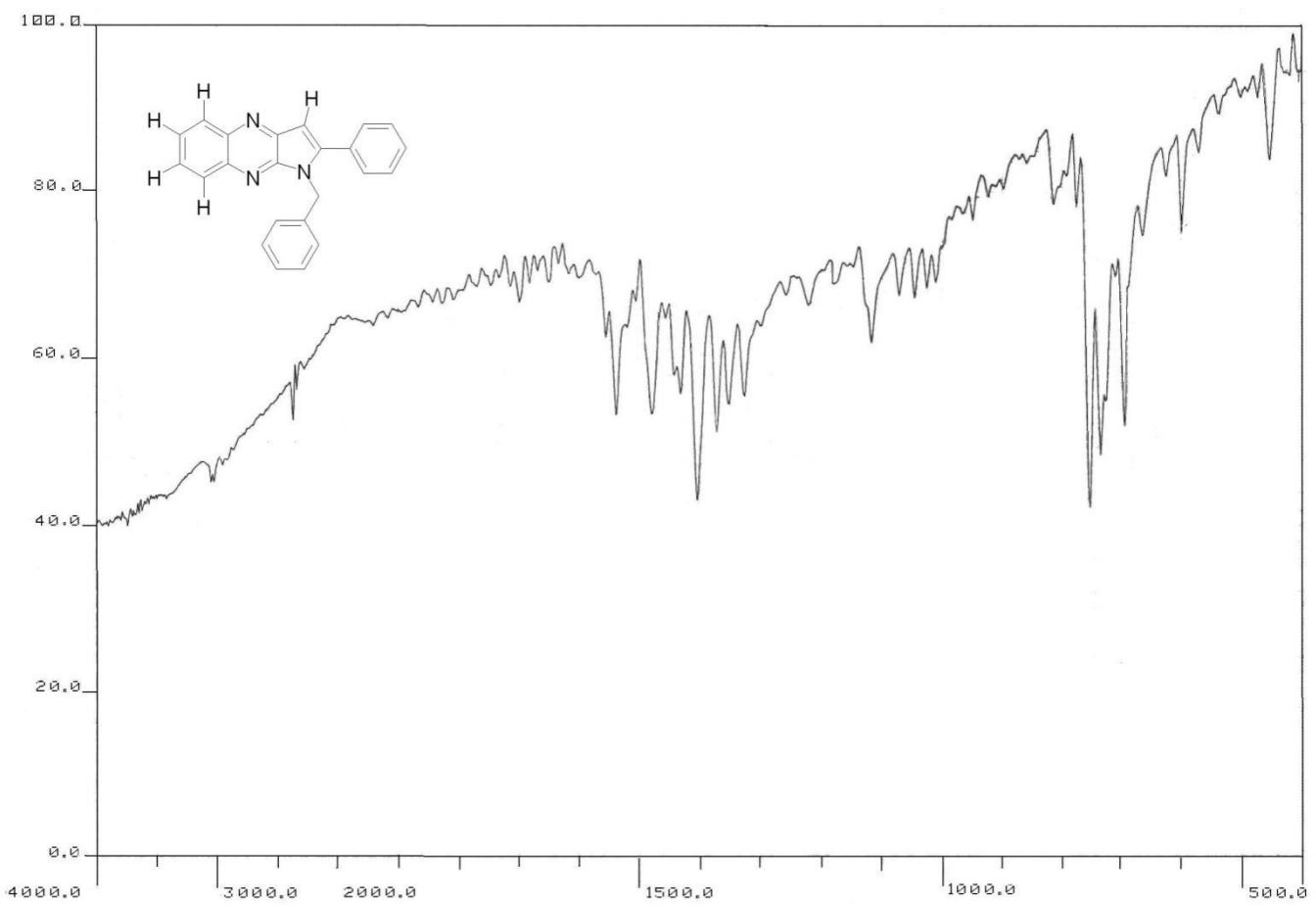
(طیف شماره ۲۶)



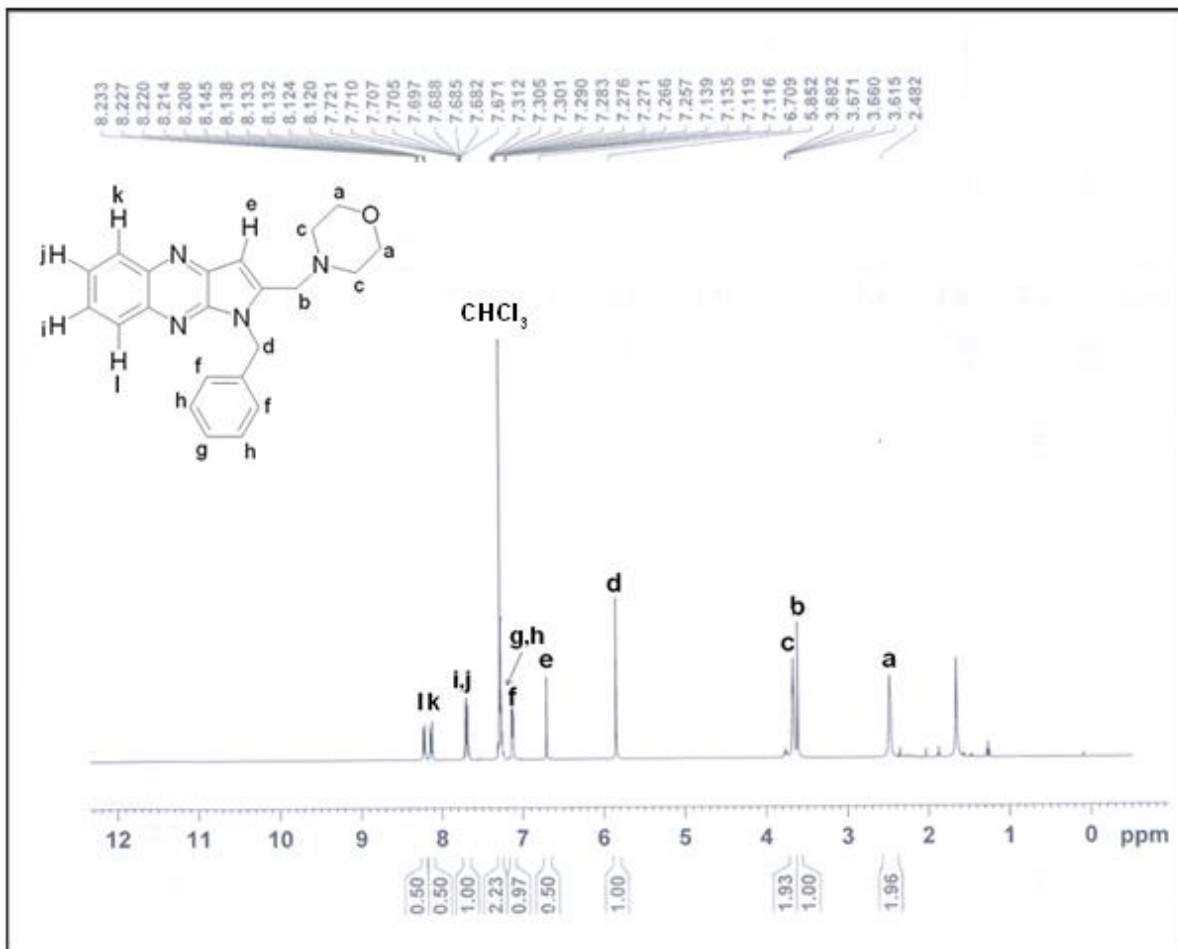
(طیف شماره ۲۷)



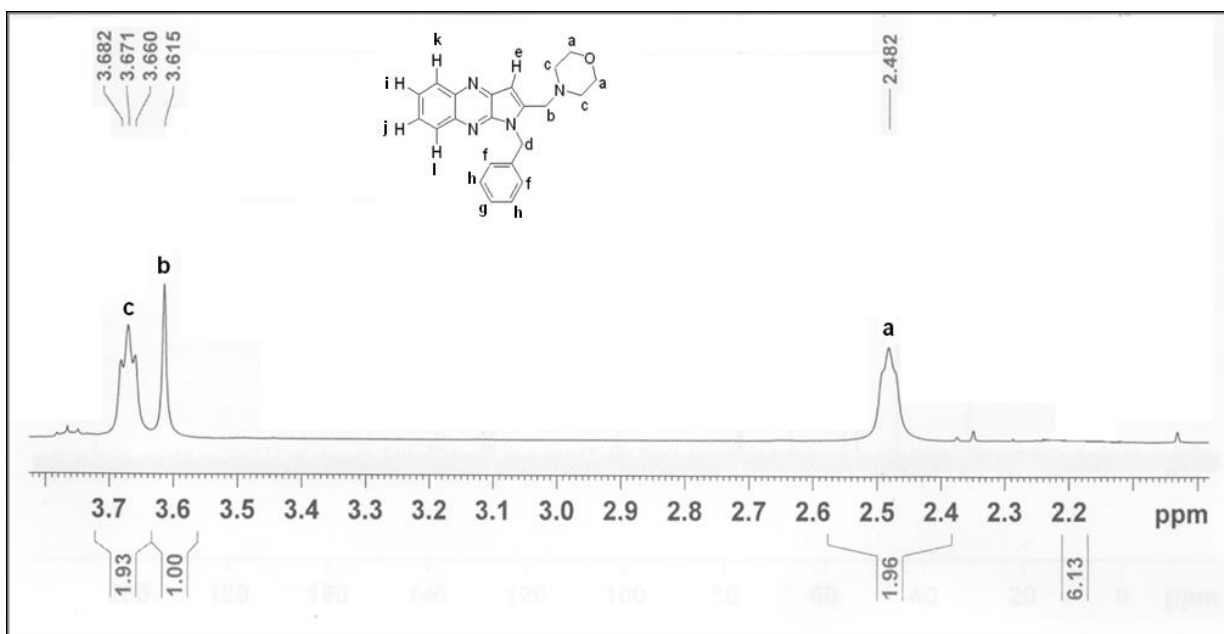
(طیف شماره ۲۸)



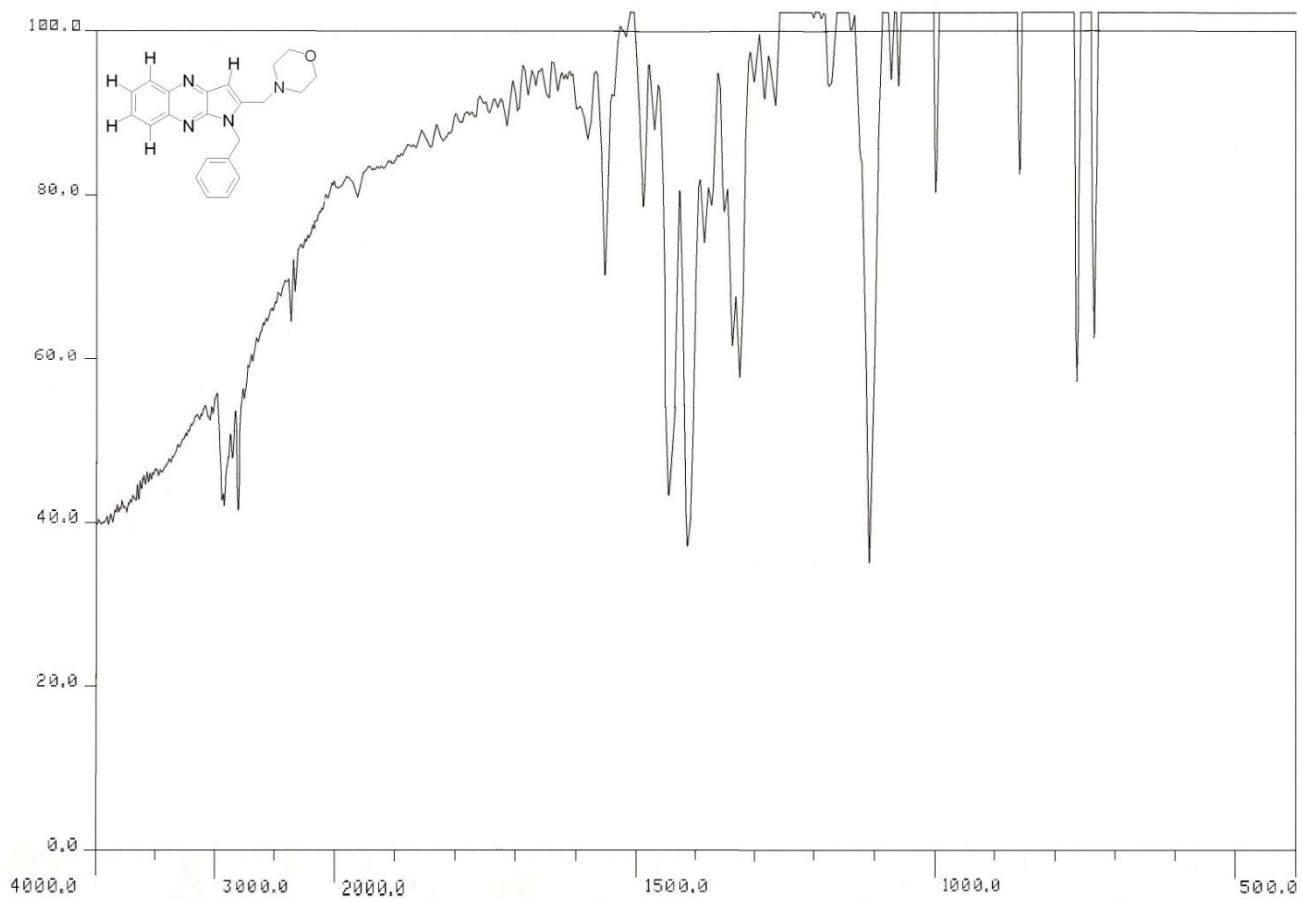
(طيف شماره ۲۹)



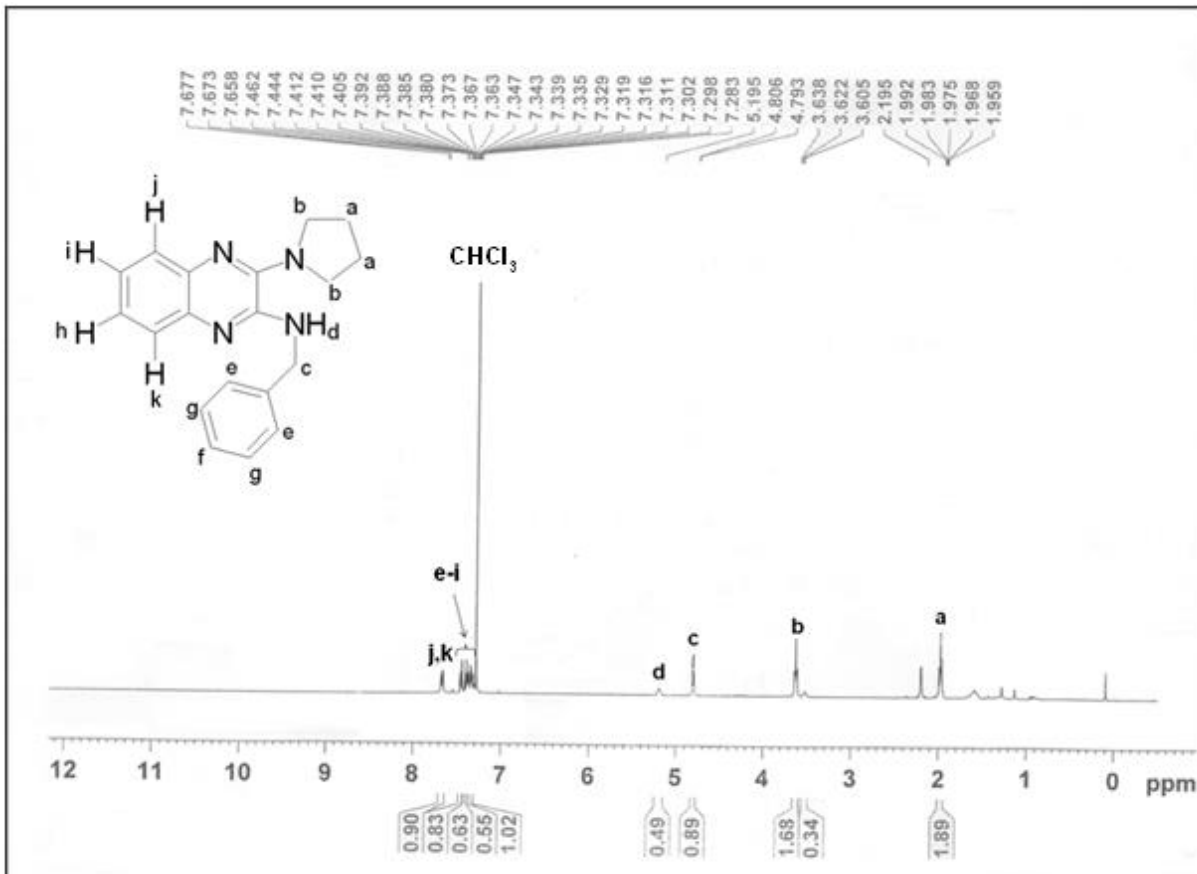
(طیف شماره ۳۰)



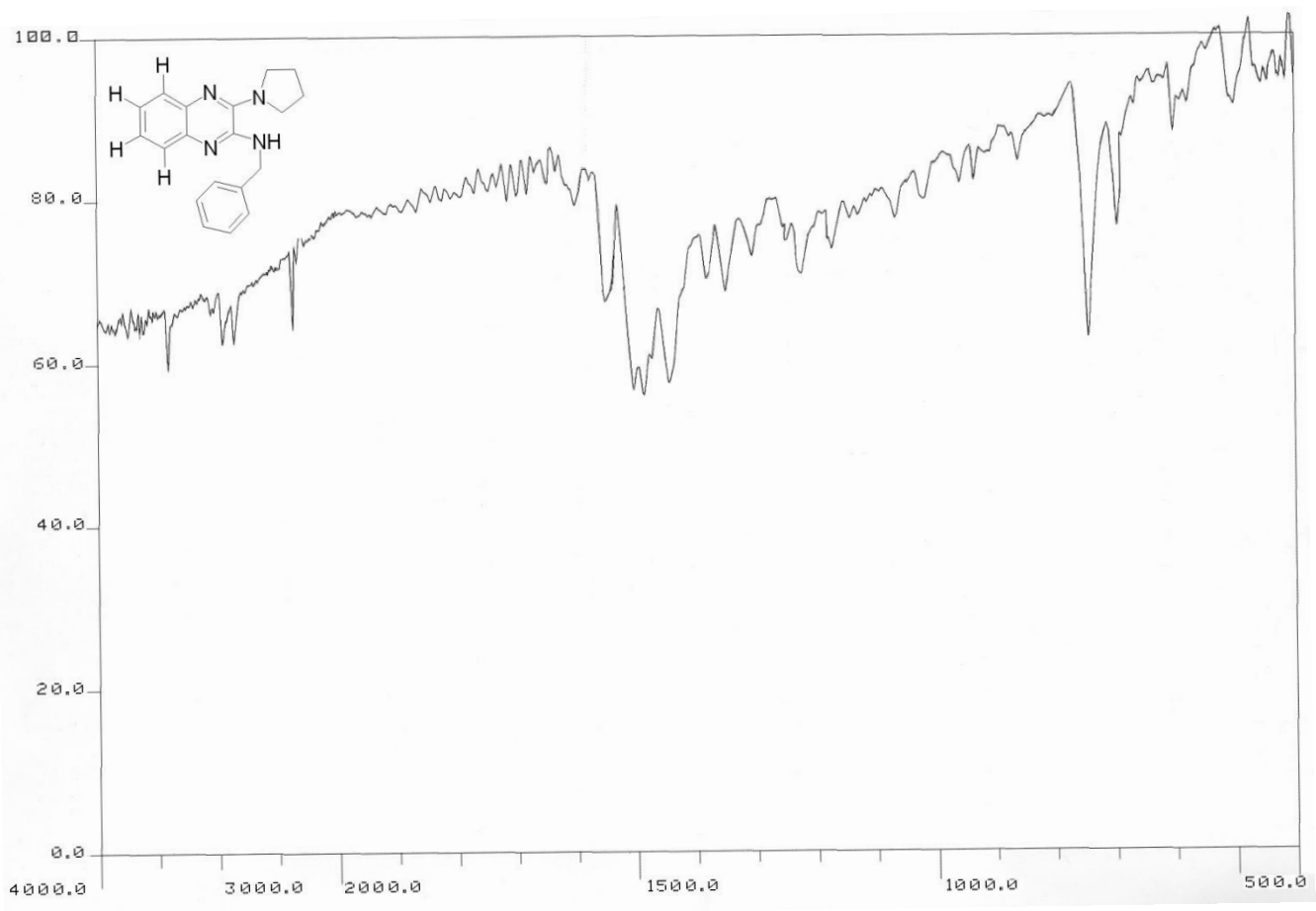
(طيف شماره ۳۰ الف)



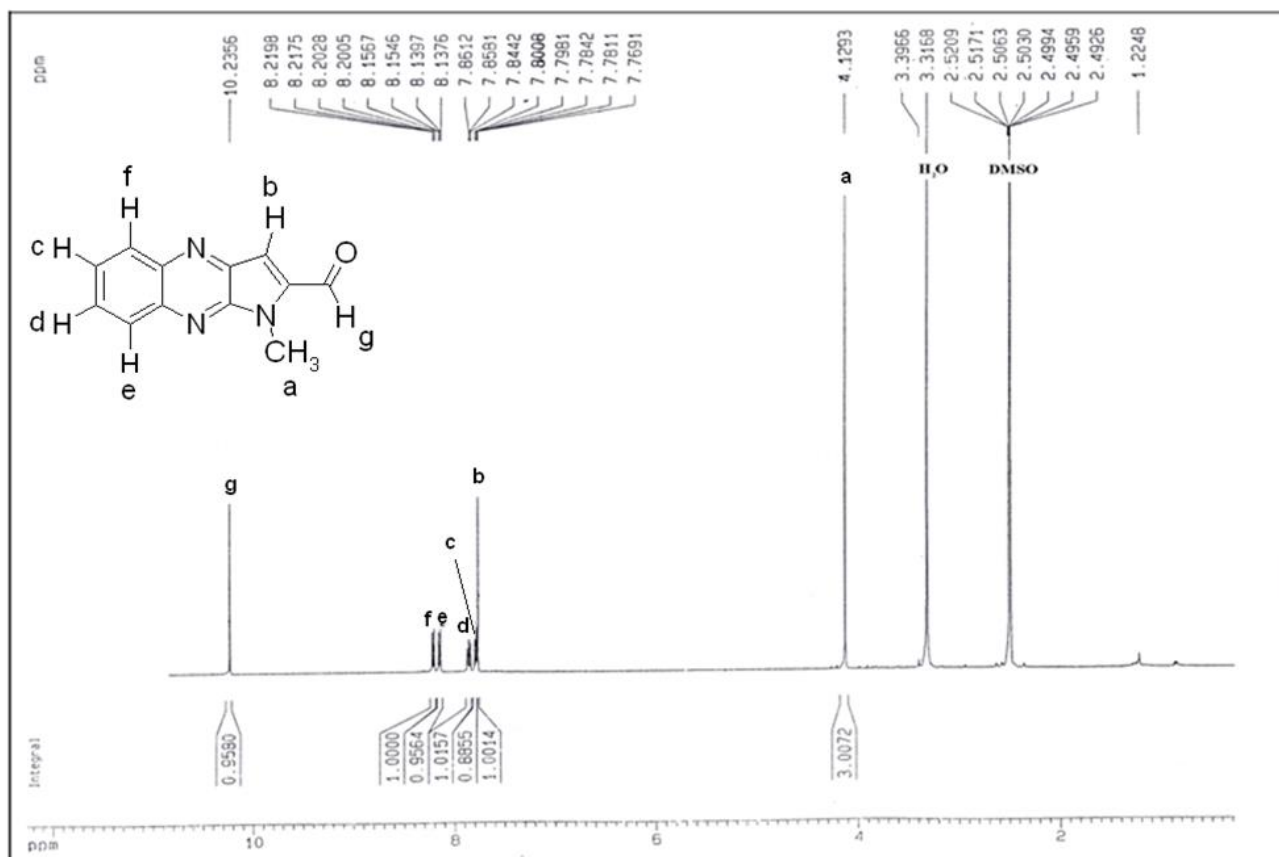
(طيف شماره ۳۱)



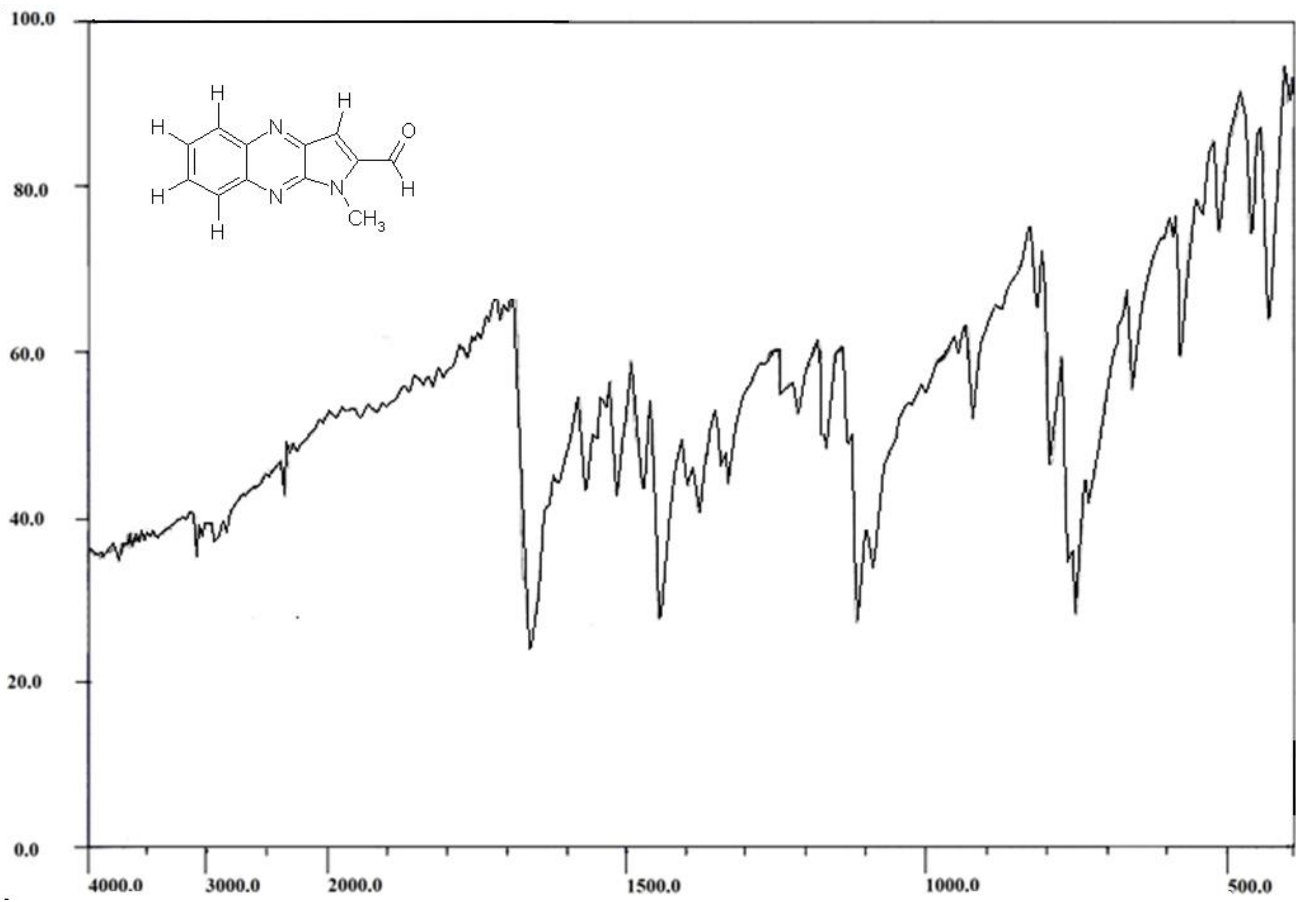
(طیف شماره ۳۲)



(طيف شماره ۳۳)



(طیف شماره ۳۴)



(طيف شماره ۳۵)

Abstract

The quinoxaline nucleus which is present in many pharmaceutical agents exhibit a broad spectrum of biological activities such as antiviral, antiglucoma, and anti-cancer.

In this work an efficient synthesis of [2,3-b] pyrroloquinoxalines through palladium-catalyzed heteroannulation is reported. The reaction of 2,3-dichloroquinoxaline (85) with various primary alkylamines in refluxing acetonitrile give rise to 2-alkylamino-3-chloroquinoxalines (82 a-g) in high yields.

When compounds (82 a-g) were treated with terminal alkynes in morpholine in the presence of bis(triphenylphosphine)palladiumchloride and cuprous iodide at 70 °C, new derivatives of 1-alkyl-2-phenyl(buthyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxalines (84 a-h) were obtained in good to high yields. In this reaction which was carried out under an argon atmosphere, morpholine acted as both solvent and base.

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

In conclusion, the described method for the synthesis of N-substituted pyrroloquinoxalines is an easy and one-pot procedure which affords the products with good to high yields, and can be extended to the synthesis of other heterocyclic compounds.



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of substituted pyrrolo[2,3-b] quinoxalines in peresence of Pd catalyst

Samaneh baratnia

Supervisors:

Dr. A. Keivanloo

Dr. S. A. N. Taheri

February 2011