

الله الرحمن

Evaluation



پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

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

امین رحیمی

اساتید راهنما:

دکتر علی کیوانلو

دکتر محمد باخرد

شهریور ۱۳۸۸

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

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

قدردانی و سپاس

صمیمانه‌ترین تشکر و سپاس خود را تقدیم اساتید بزرگوار **جناب آقای دکتر علی کیوانلو** و **جناب آقای دکتر جعفر باخرد** 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 حسین نصرافهانی** و **جناب آقای دکتر سید علینقی طاهری** برای تمامی حمایت‌ها و راهنمایی‌هایی که نسبت به اینجانب ارزانی داشتند.

در پایان از تمامی دوستان و عزیزانی که در بهت و کمبودهای اینجانب از هیچ کوششی کوتاهی ننمودند بویژه آقایان قربانیان و کلی و سرکار خانم جعفری قدردانی می‌نمایم.



دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

امین رحیمی

تحت عنوان

سنتز مشتقات پیروکسالیکن با استفاده از کاتالیزگر پالادیم مس

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

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

فصل اول: مقدمه

۲	۱-۱ شیمی کینوکسالیپین و پیرولو کینوکسالیپین ها
۲	۱-۱-۱ کینوکسالیپین
۲	۱-۱-۲ سنتز کینوکسالیپین و مشتقات آن
۹	۱-۱-۳ واکنش های کینوکسالیپین و مشتقات آن
۱۳	۱-۱-۴ پیرولو کینوکسالیپین ها
۱۸	۱-۱-۵ واکنش های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم
۱۸	۱-۲-۱ شیمی پالادیم
۱۸	۱-۲-۱-۱ حالت اکسایشی +۲
۲۰	۱-۲-۱-۲ حالت اکسایشی صفر
۲۳	۱-۲-۱-۳ هتروسیکل شدن از طریق واکنش افزایش اکسایشی کاتالیز شده با پالادیم
۲۰	۱-۲-۲-۱ واکنش هک
۲۷	۱-۲-۲-۲ واکنش سونوگاشیرا

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۳۴	۲- بحث و بررسی نتایج
----	----------------------

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

فصل سوم: بخش تجربی

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

مراجع

- مراجع ۵۴

Evaluation

چکیده

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

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

ترکیبات سنتز شده (۱۰۹a-f) با ۳-مو ۱-پروپین و مورفولین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس کلرید، در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد و در اتمسفر آرگون واکنش داده، مشتقات جدیدی از ۱-آلکیل-۱-H- پیرو لوکینوکسالیین [b-۱۰] کربالدهید (۱۱۰a-f) سنتز گردید.

در مکانیسم پیشنهاد شده Pd(۰) در کاتالیزگر کاهش Pd(II) در مخلوط واکنش بوجود می آید واکنش را کاتالیز می کند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی های این روش شرایط ملایم، تک ظرفی بودن و بهره ی بالای مشتقات بدست آمده می باشد.

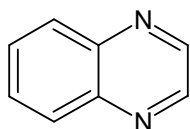
تعمیر اول

مقدمہ

۱-۱ شیمی کینوکسالیین‌ها و پیرولوکینوکسالیین‌ها

۱-۱-۱ کینوکسالیین

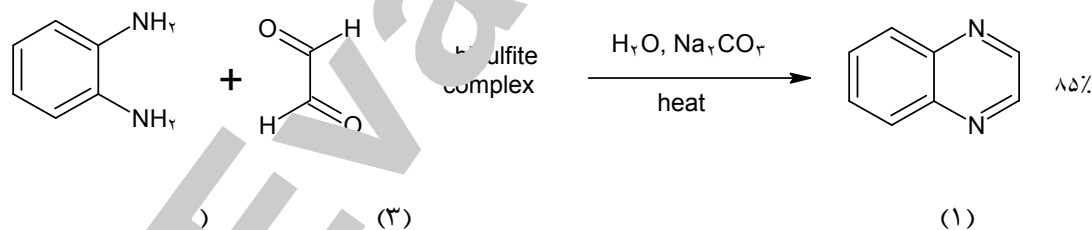
کینوکسالیین (۱) یک ترکیب هتروسیکل دو حلقه‌ای جوش خورده از خانواده دی‌آزین‌ها است. این ترکیب و مشتقاتش خواص دارویی و تغذیه‌ای متنوعی دارند.



(۱)

۱-۱-۲ سنتز کینوکسالیین و مشتقات آن

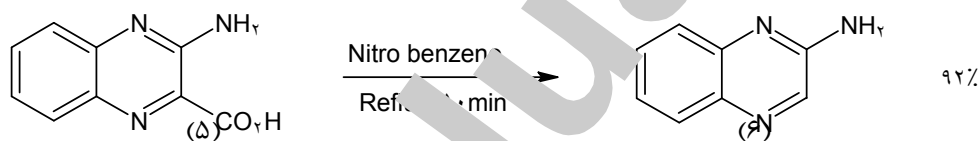
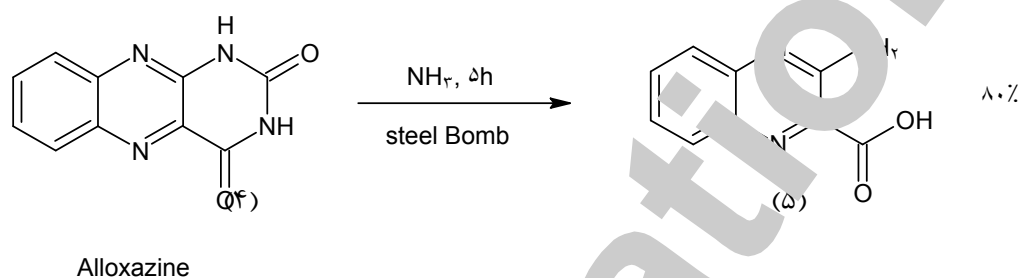
کینوکسالیین اولین بار توسط آر.جی. جونز^۱ و همکارانش در سال ۱۹۶۳ از واکنش بین اورتوفنیلین دی‌آمین (۲) و گلی‌اکسال بیس (سدیم هیدروژن سولفیت) (۳) در حین تهیه آن^۱ است [۱].



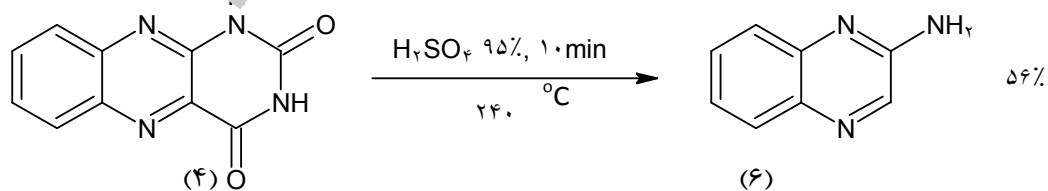
مشتقات کینوکسالیین نیز عمدتاً از واکنش بین اورتوفنیلین دی‌آمین‌ها و یک ترکیب عاملی آلفا دی‌کربونیل تهیه شده‌اند. البته مدارک بسیار محدودی از سنتز این دسته ترکیبات از طریق فروپاشی حلقه‌های هتروسیکلی بزرگتر وجود دارد. در این فصل به بررسی مشتقات کینوکسالیین و پیرولوکینوکسالیین، کاربردها و روش‌های سنتزی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

^۱. R. J. Jones

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



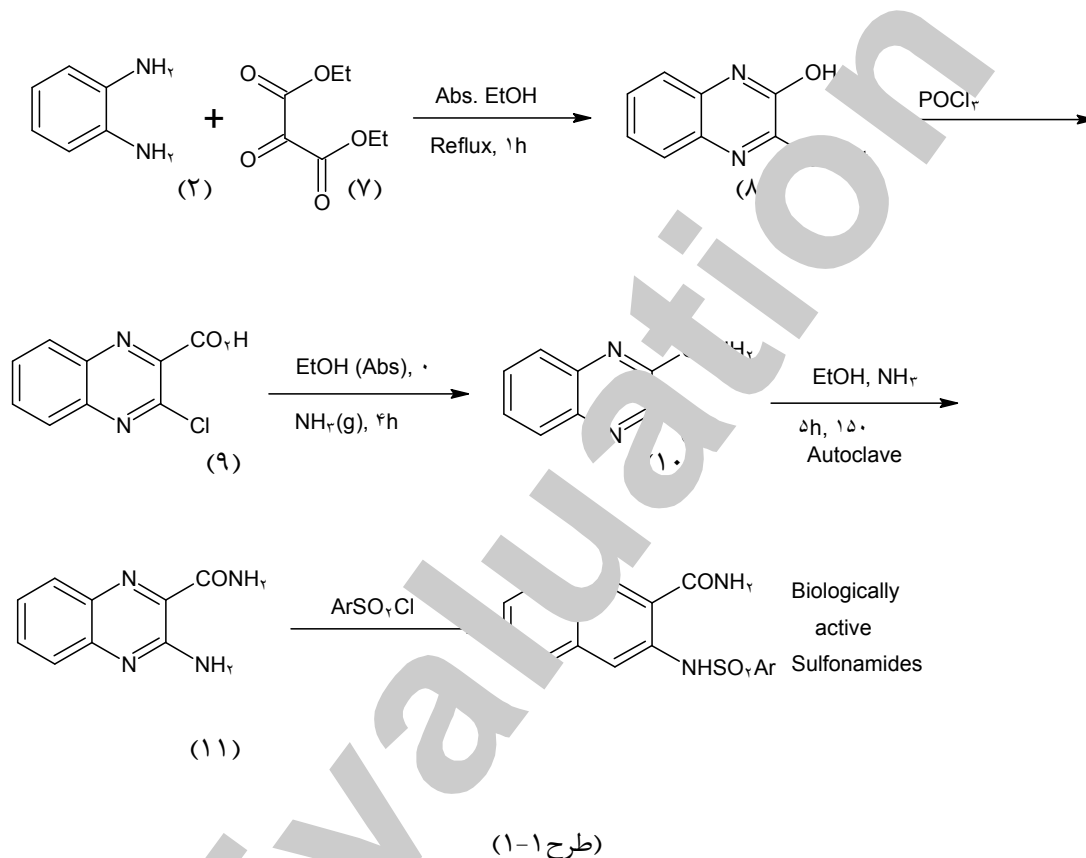
البته آنها همچنین موفق شدند این ترکیب را از تجزیه آلوکسازین در سولفوریک ۹۵ درصد و دمای ۲۴۰ تا ۲۴۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه تهیه کنند که این روش بسیار عملی است. نیاز به سیستم تحت فشار نسبت به روش اول بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۲].



^۲ . John Wejlard

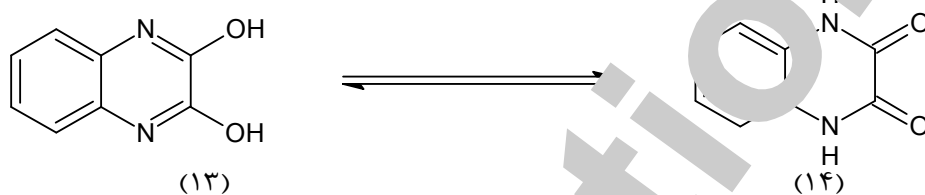
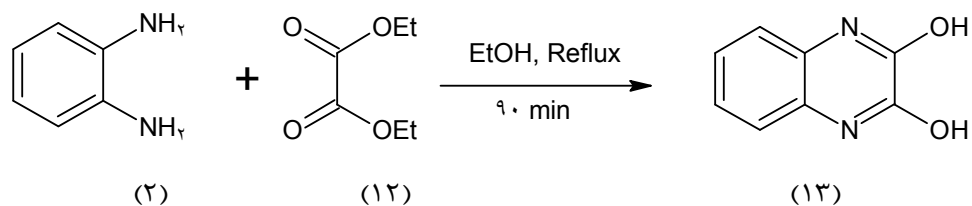
^۳ . Alloxazine

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

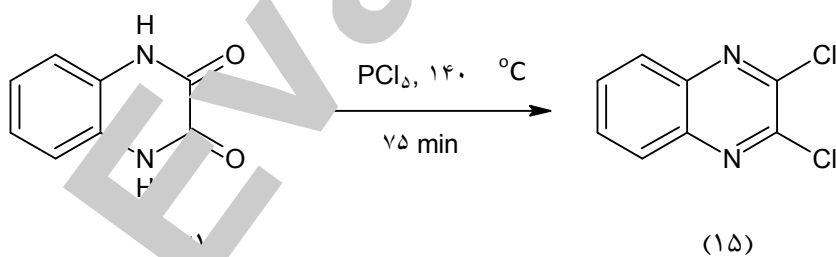


در سال ۱۹۴۶ تعدادی از مشتقات کینوکسالیین توسط جی. آر. استونس^۴ تهیه شده است که آنها در بسیاری از کارهای سنتزی مورد استفاده قرار گرفت [۴]. آنها ابتدا اورتوفیلین دی‌آمین (۲) را با دی‌اتیل اکسلات (۱۲) در اتانول به مدت ۹۰ دقیقه رفلکس کرده و از آن دی‌هیدروکسی کینوکسالیین (۱۳) را تهیه کردند که بعدها با بکارگیری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

۱. R. J. Stevens

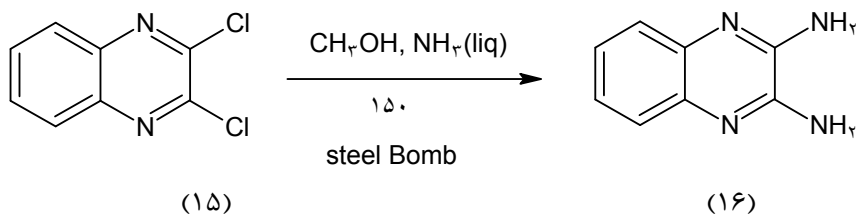


سپس این ترکیب را با PCl_5 در دمای 140°C درجه سانتیگراد و به مدت ۷۵ دقیقه رفلکس کرده و ۲ و ۳-دی کلروکینوکسالیین (۱۴) تهیه کردند. (بکارگیری شیشه رفلکس باعث برگرداندن POCl_3 ایجاد شده به محیط واکنش می‌شود).

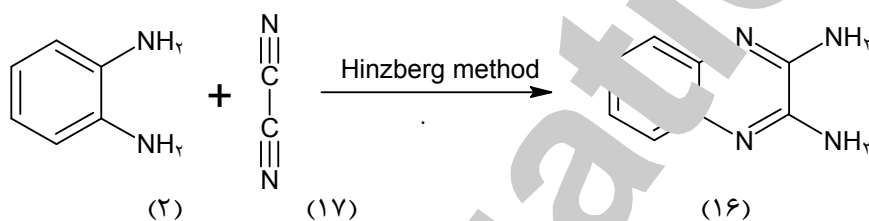


آنها ۲ و ۳-دی کلروکینوکسالیین (۱۵) را به همراه آمونیاک مایع در متانول و در بمب فولادی^۵ به مدت ۱۲ ساعت در دمای 150°C درجه سانتیگراد حرارت داده و ۲ و ۳-دی آمینوکینوکسالیین (۱۶) را به دست آوردند.

^۵ . Steel Bomb

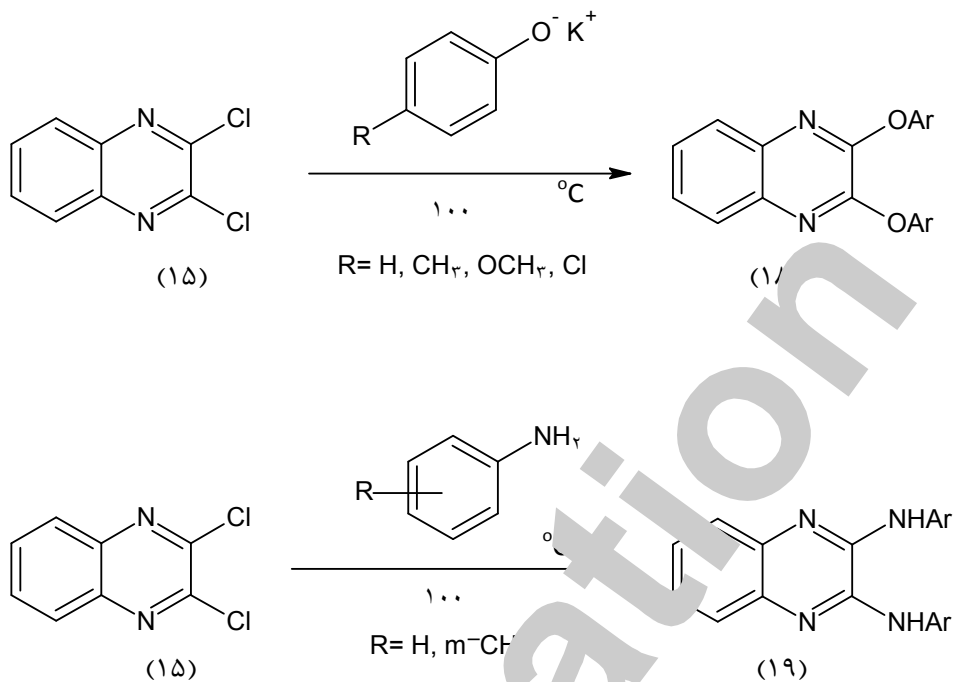


همچنین آنها این ترکیب را از واکنش اورتوفنیلین دی آمین (۲) با سیانوژن (۱۷) به روش هینزبرگ^۶ تهیه کردند
اند.



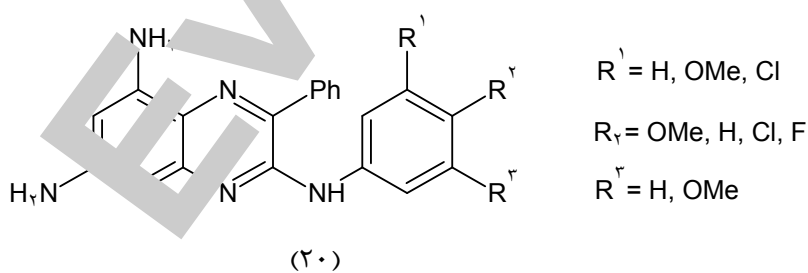
در سال ۱۹۴۷ طی یک فرآیند ۲ و ۳-دی کلروکینازولین کسالتین^۷ را با تعدادی از فنول ها و آمین های آروماتیک
وارد واکنش کردند [۵] (طرح ۱-۲).

^۶. Hinzberg method

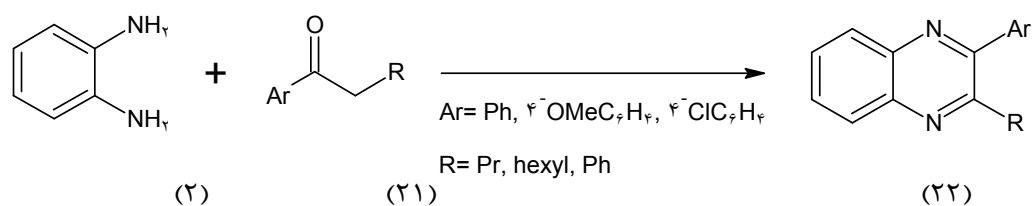


رئح (۲-۱)

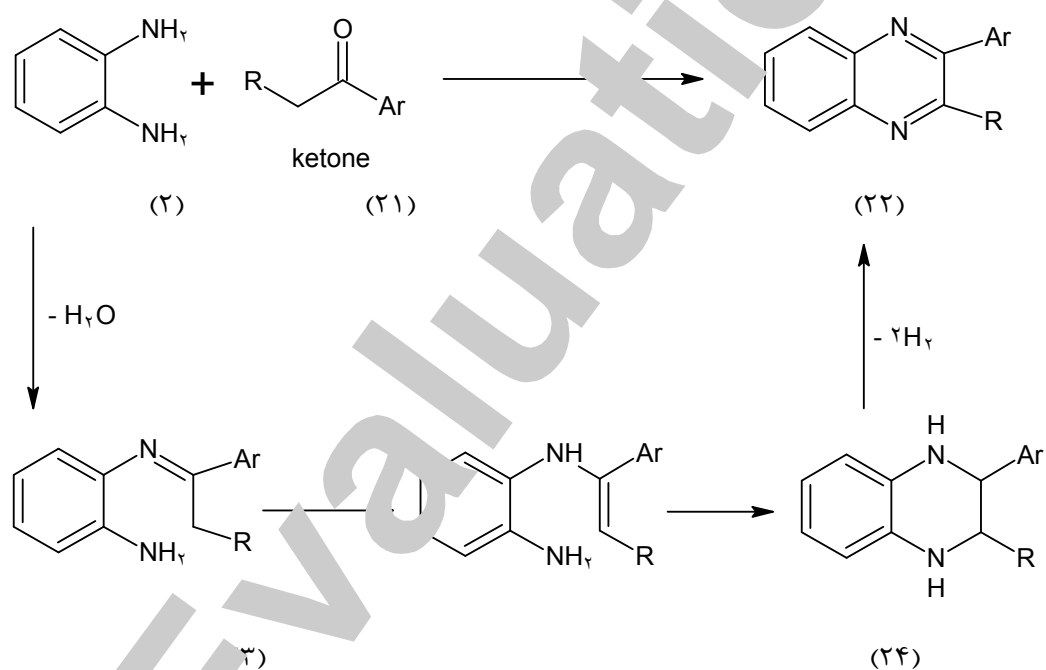
در سال ۲۰۰۷ مشتقات جدیدی از کینوکسالیین شناخته شده عییت ضدسرطانی آنها مورد بررسی قرار گرفته است، این مشتقات ساختار زیر را دارند [۶].



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

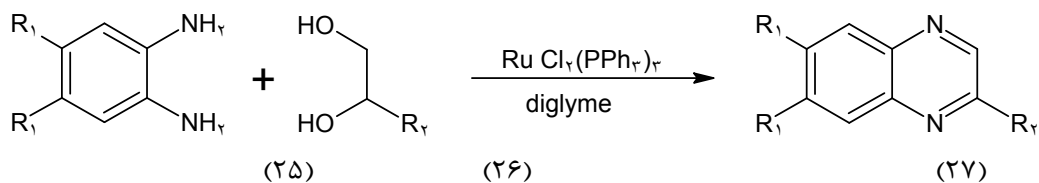


طرح ۳-۱ مکانیسم این واکنش را نشان می‌دهد.



(طرح ۳-۱)

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

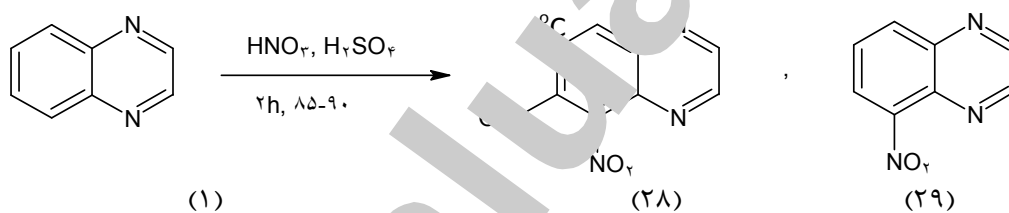


$\text{R}_1 = \text{H, H-Me, Me}$

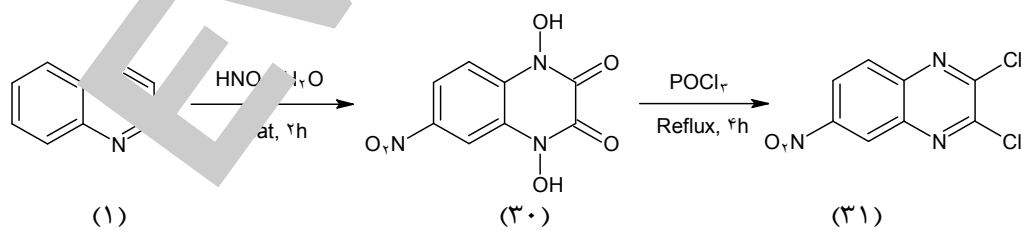
$\text{R}_2 = \text{p-MeC}_6\text{H}_4, \text{o-Me C}_6\text{H}_4$

۳-۱-۱ واکنش‌های کینوکسالیین مشتقات آن

در سال ۱۹۵۷ دوار^۷ و همکار^۸ کینوکسالیین (۱) را در محیط اسید سولفوریک توسط اسیدنیتریک، نیترو کرده اند. در این مورد کینوکسالیین نیز مانند سایر رین‌ها در واکنش نیتراسیون در شرایط سخت تجزیه شد و بهره واکنش نسبتاً پایین بود [۹].



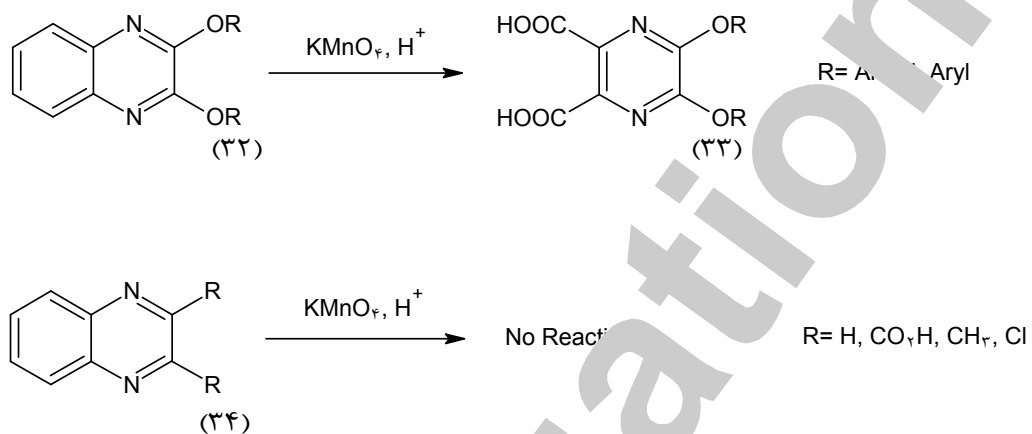
موتوجی آسائی^۸ و همکارانش با اکسایش کینوکسالیین (۱) در محیط اسید نیتریک جوشان، مشتقات جالبی را از آن تهیه کرده اند [۱۰].



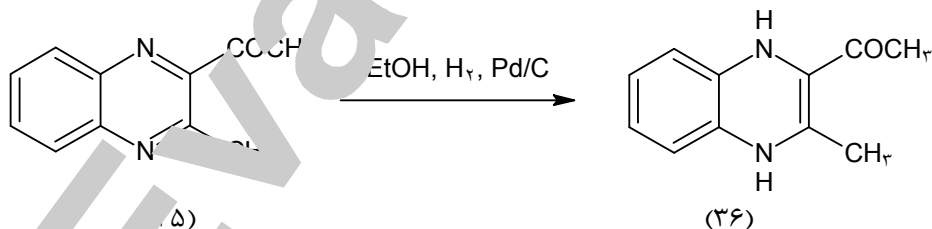
^۷ J. S. Dewar

^۸ Motoji Asai

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

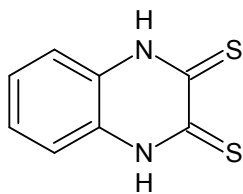


بارلتروپ^۹ و همکارانش با بکارگیری کاتالیزگر پالادیم روی کربن توانستند کینوکسالیین را کاهش دهند [۱۲].

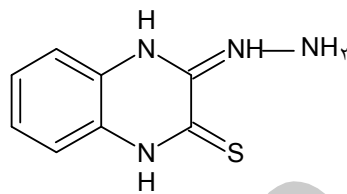


کازائو آسونو^{۱۰} و همکارانش خواص بیولوژیکی ۲ و ۳-کینوکسالیین دی‌تیون (۳۷) و ۲-هیدرازون کینوکسالیین-۳-تیون (۳۸) را روی طیف وسیعی از باکتریها آزمایش کرده و خصلت ضد میکروبی آنها را به اثبات رسانده‌اند [۱۳].

^۹ J. A. Barttrop

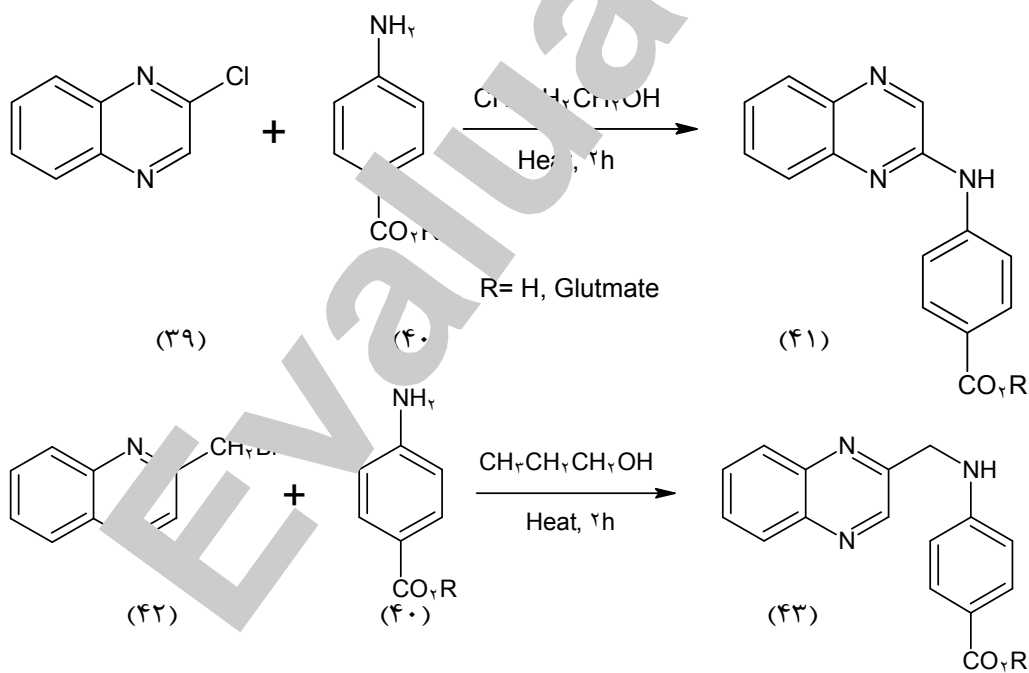


(۳۷)



(۳۸)

آرام. آکلسون^{۱۱} تعدادی از ترکیبات آروماتیک را در موقعیت شماره ۲ کینوکسالیین جایگزین کرده و اثر ضد بازاریندگی آن را روی لاکتاسیلوس کاسی^{۱۲} که نقش مهمی در بیماری‌های عفونی منجر به دهیدراتاسیون^{۱۳} شدید (اسهال) دارد به اثبات رسانده است.



^{۱۰}. Kazuo Asono

^{۱۱}. R. M. Acleson

^{۱۲}. Lactobacillus Casei

^{۱۳}. dehydration