



سنتز مشتقات گلی اکسال با یک استخلاف کینوکسالین

محسن منیری علمداری

دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
moniri.m67@gmail.com

جبار خلفی

گروه شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه اورمیه، اورمیه، ایران
Jkhalafi@yahoo.com

چکیده

مشتقات کینوکسالین‌ها و پیرازین‌ها گروه مهمی از ترکیبات هتروسیکل نیتروژن‌دار می‌باشند که توجه زیادی را در زمینه‌های دارویی، تحقیقاتی و صنعتی به خود جلب کرده‌اند. در این کار تحقیقاتی، ابتدا ۳،۱-فنیل دی گلی اکسال از واکنش سلنیوم دی اکسید با ۳،۱-دی استیل بنزن در حضور دی اکسان به عنوان حلال تحت شرایط رفلاکس سنتز شد. در مرحله بعدی، از واکنش تراکمی ۳،۱-فنیل دی گلی اکسال با ترکیبات دی آمین تحت شرایط رفلاکس کینوکسالین‌های هتروسیکلی سنتز شدند. محصولات به دست آمده از نظر بازده و مدت زمان واکنش با یکدیگر مقایسه شدند. ساختار محصولات توسط طیف‌های H-NMR و FT-IR تایید شدند.

کلیدواژه: کینوکسالین‌ها، پیرازین‌ها، ۳،۱-فنیل دی گلی اکسال، واکنش‌های تراکمی

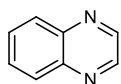
۱- مقدمه

ترکیبات آلی شناخته شده، ساختارهای گوناگونی دارند و در بسیاری از این ساختارها، حداقل یک سیستم حلقوی وجود دارد. اگر سیستم حلقوی، متشکل از اتم‌های کربن و حداقل یک هترواتم باشد این ترکیب به عنوان هتروسیکل طبقه بندی می‌شود. عناصری که معمولاً به همراه کربن در چنین سیستم حلقوی وجود دارند، نیتروژن، اکسیژن و گوگرد می‌باشند. ترکیبات هتروسیکل موارد استفاده وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامی، سموم و دفع آفات عوامل شفاف‌کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی‌ها و بسیاری از عوامل دیگر سهم عمده‌ای دارند. ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده‌اند. بسیاری از آن‌ها دارای اهمیت اساسی در سیستم‌های زنده می‌باشند. هر روز یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء کلیدی در فرآیندهای زیستی شناخته می‌شوند. به عنوان مثال، می‌توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم‌های پیریمیدین و پورین و قندهای حلقوی ریبوز و دئوکسی ریبوز هستند.

از آنجایی که مواد طبیعی به مقدار کم در طبیعت وجود دارند و جدا کردن آن‌ها به مقدار نیاز از منبع طبیعی مشکل است، شیمی‌دانان آلی با تدابیر سنتزی خود این مساله را حل کرده‌اند. تحقیقات بر روی سنتز و شناسایی مشتقات جدیدی از کینوکسالی‌ن‌ها به علت ساختار و خواص شیمیایی و بیولوژیکی فوق‌العاده این ترکیبات به طور روز افزون بیش‌تر می‌شود. مشتقات کینوکسالی‌ن‌ها به طور گسترده‌ای در طبیعت پخش شده‌اند و اکثر آن‌ها مثل آنتی‌بیوتیک‌ها^۱، لوومایسین^۲ و اکتینومایسین^۳ فعالیت بیولوژیکی فوق‌العاده‌ای نشان می‌دهند [۱].

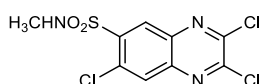
۱-۱- کینوکسالی‌ن

کینوکسالی‌ن یا ۴،۱-بنزودیازین یکی از ساختارهای مهم بین هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار است و در عمل به راحتی به دست می‌آید. در ادامه شاهد سنتز مشتقات بی‌شماری از این ترکیبات به خاطر اهمیت بیولوژیکی آن‌ها خواهیم بود.



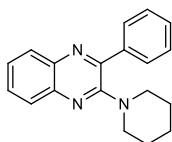
شکل ۱: ساختار کینوکسالی‌ن

در منابع علمی گزارش‌های بی‌شماری در مورد استفاده از کینوکسالی‌ن‌ها به عنوان ترکیبات ضد فشار خون دیده می‌شود [۲-۳]. گروهی از کینوکسالی‌ن‌ها نیز خاصیت ضدسرطانی و آنتی‌موتازنیکی می‌باشند [۴]. برخی از کینوکسالی‌ن‌ها نیز خاصیت ضد باکتریایی، ضد درد، ضد سل و ضد کم‌خونی دارند [۵]. پلی‌پپتیدهای فعال مانند لوومایسین و اکتینومایسین نیز یک یا تعداد بیش‌تری حلقه‌های کینوکسالی‌ن دارند [۶]. ۲، ۳، ۷-تری‌کلرو-۶-متیل سولفامو کینوکسالی‌ن یک ماده ضد سرطان مشهور است [۷].



شکل ۲: ۲، ۳، ۷-تری‌کلرو-۶-متیل سولفامو کینوکسالی‌ن

۲-فنیل-۳-پی‌پیریدین کینوکسالی‌ن و مشتقات آن نیز، علف‌هرزکشت‌های شناخته شده‌ای هستند [۸].



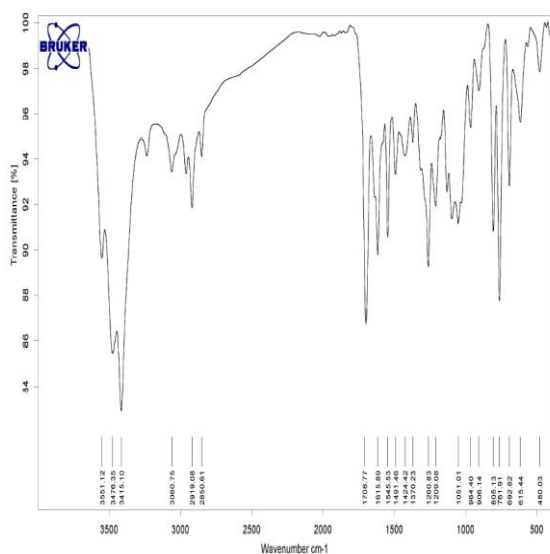
شکل ۳: ۲-فنیل-۳-پی‌پیریدین کینوکسالی‌ن

1- Quinoxaline
2- Antibiotics
3- Lomycine
4- Actinomycine

ای با نقطه ذوب ۲۶۷-۲۷۰ درجه سانتی گراد و راندمان ۹۴٪ به دست آمد.

طیف پروتون NMR این ترکیب در حلال DMSO شامل یک تک خطی در ناحیه در ۳/۷۸ ppm برای ۲ پروتون مربوط به گروه‌های هیدروکسیل، یک تک خطی در محدوده ۶/۳۳ ppm برای هیدروژن متصل به CH در حالت هیدراته، و هیدروژن‌های متصل به حلقه آروماتیک در ناحیه ۷/۶۲ ppm الی ۸/۵۰ به صورت چند تایی ظاهر شده‌اند. هیدروژن متصل به حلقه هتروسیکل در ناحیه ۹/۷۲ به صورت تک تایی ظاهر شده است.

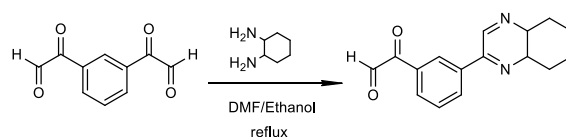
در طیف FT-IR این ترکیب پیک کششی C-H را در ۲۹۱۹ cm^{-1} و باند جذبی گروه C=N در ۱۶۱۵ cm^{-1} و باند جذبی مربوط به گروه کربونیل در ۱۷۰۸ cm^{-1} ظاهر شده است. هم-چنین باند جذبی مربوط به OH در ۳۴۱۵ cm^{-1} ظاهر شده است.



شکل ۸: طیف IR-۲-کسو-۳- (کینوکسالیین-۲-ایل) فنیل استالدهید

۲-۲-۴- سنتز ۳- (۴a، ۵، ۶، ۷، ۸، ۸a- هگزاهیدروکینوکسالیین-۲-ایل) فنیل-۲-اکسو استالدهید

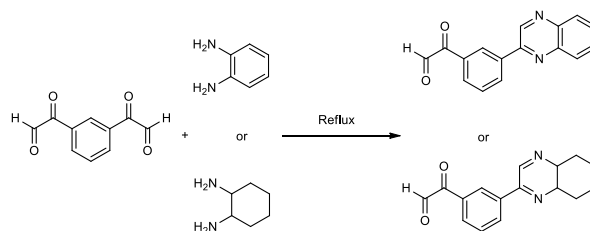
واکنش تحت شرایط عمومی با استفاده از ۱ میلی مول ۳a، فنیل دی گلی اکسال و ۱ میلی مول اورتو دی آمین سیکلو هگزان در حلال اتانول و DMF در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد انجام گرفت. پس از اتمام واکنش (کنترل با کروماتوگرافی لایه نازک) و نیولور کردن محصول مورد نظر از اتانول به صورت بلورهای زرد کم رنگ با نقطه ذوب ۲۶۶ الی ۲۶۸ درجه سانتی گراد و راندمان ۹۰ درصد حاصل شد.



شکل ۹: سنتز ۲- (۳- (۴a، ۵، ۶، ۷، ۸، ۸a- هگزاهیدروکینوکسالیین-۲-ایل) فنیل)-۲-اکسو استالدهید

۲-۲-۵- سنتز مشتقات گلی اکسال بایک استخلاف کینوکسالیین

این دسته از ترکیبات طی واکنش ۳a، فنیل دی گلی اکسال با مشتقات ۲a، دی آمین در حلال اتانول و DMF تحت شرایط دمایی حاصل گردیدند (شکل ۹).

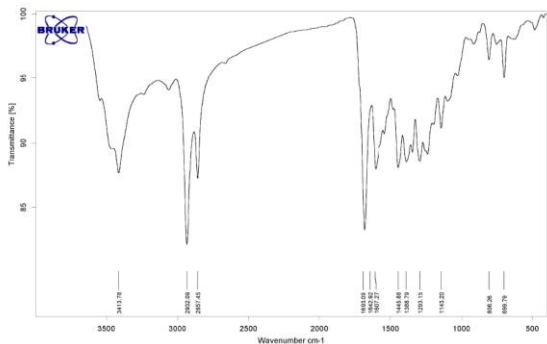


شکل ۷: واکنش ۱a، ۳- فنیل دی گلی اکسال با مشتقات ۱a، ۲- دی آمین

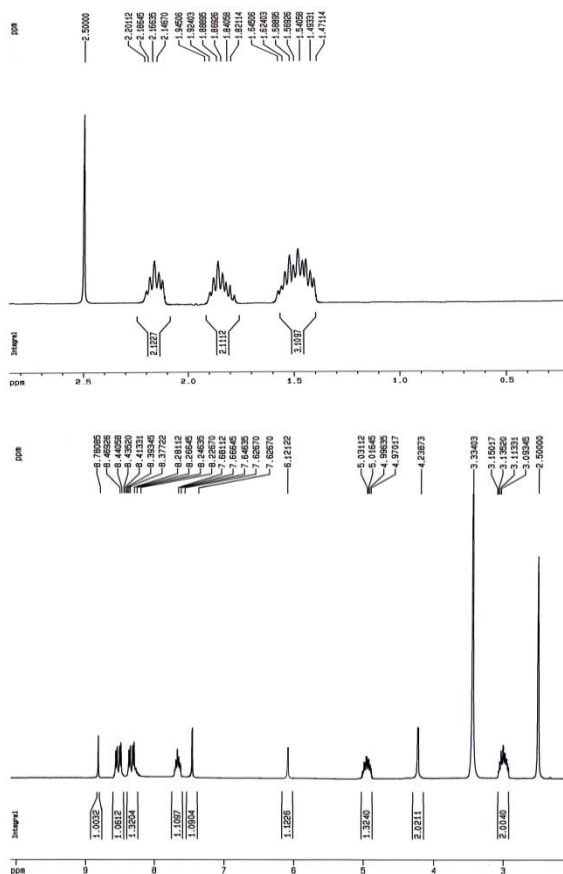
۲-۲-۶- سنتز ۲-اکسو-۳- (کینوکسالیین-۲-ایل) فنیل استالدهید

این ترکیب از واکنش ۳a، فنیل دی گلی اکسال و اورتو فنیل دی آمین در حلال اتانول و DMF در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد به مدت ۸ ساعت به صورت بلورهای زرد-قهوه-

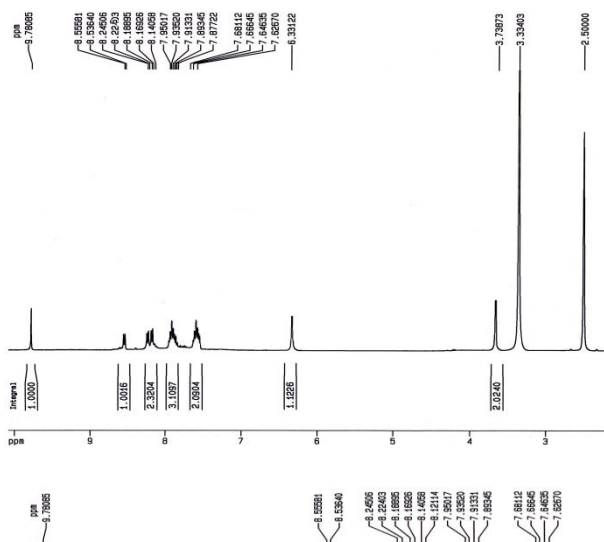
طیف FT-IR این ترکیب نیز بیک کششی هیدروژن های آلیفاتیک حلقه سیکلوهگزان را در 2857cm^{-1} الی 2932cm^{-1} ظاهر گردیده و باند جذبی گروه $\text{C}=\text{N}$ در 1642cm^{-1} و باند جذبی مربوط به گروه کربونیل در 1693cm^{-1} ظاهر شده است. هم چنین باند جذبی مربوط به OH در 3413cm^{-1} ظاهر شده است.



شکل ۱۰: طیف IR ۲-۳-(۴a) ۵، ۶، ۷، ۸، ۸a هگزاهیدرو کینو کسالیین
۲-۱(یل)فنیل-۲-اکسو استالدهید



شکل ۱۱: طیف H-NMR ۲-۳-(۴a) ۵، ۶، ۷، ۸، ۸a هگزاهیدرو کینو کسالیین ۲-۱(یل)فنیل-۲-اکسو استالدهید



شکل ۹: طیف H-NMR ۲-۲-اکسو-۳-(کینو کسالیین-۲-۱(یل)فنیل) استالدهید

۲-۲-۷- سنتز ۲-۳-(۴a) ۵، ۶، ۷، ۸، ۸a هگزاهیدرو کینو کسالیین-۲-۱(یل)فنیل-۲-اکسو استالدهید

این ترکیب از واکنش ۳،۱-فنیل دی گلی اکسال و ۲،۱-سیکلوهگزان دی آمین در حلال اتانول و DMF در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد به مدت ۸ ساعت به صورت بلورهای زرد کم رنگ با نقطه ذوب ۲۶۶-۲۶۸ درجه سانتی گراد و راندمان ۹۰٪ به دست آمد.

طیف پروتون NMR این ترکیب در حلال DMSO شامل یک تک خطی در ناحیه در ۴/۲۳ ppm برای ۲ پروتون مربوط به گروه های هیدروکسیل، یک تک خطی در محدوده ۶/۱۲ ppm برای هیدروژن متصل به CH در حالت هیدراته، و هیدروژن های متصل به حلقه آروماتیک و هیدروژن (CH=N) در ناحیه ppm ۷/۶۲ الی ۸/۷۸ به صورت چند تایی ظاهر شده اند.

- [5] Dell, A., Williams, D. H., Morris, H. R. Structure revision of the antibiotic echinomycin. J. Amer. Chem. Soc. 1957, 97, 2497.
- [6] Miyagi, T., Yamamoto, H., Improved methods for the preparation of quinoxaline derivatives. JP Patent, 17747, 1967.
- [7] Soper, Q. S. Dihydroquinoxalone-(2) derivatives and process of preparing same. U. S. Patent, 3647793, 1972.
- [8] Zellner, H., Pailer, M., Quinoxaline derivatives, U. S. Patent, 3028384, 1964.
- [9] Housley, J. S., Richards, H. C., Spooner, D. F. Process for the preparation of thiazolo[4,5-b]quinoxaline-2-one. British Patent, 867890, 1964.
- [10] Deadly, L. W., Kaye, A. J., Finlay, G. J. Synthesis and Antitumor Properties of N-[2-(Dimethylamino)ethyl]carboxamide Derivatives of Fused Tetracyclic Quinolines and Quinoxalines: A New Class of Putative Topoisomerase Inhibitors. J. Med Chem., 40, 2040, 1997
- [11] Eric, M. C., Alan, S. Quinoxaline-2(1H)-ketone compound, preparation method and application thereof. Eur. Pat. 127262701, 1997.