

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة قسنطينة 1

قسم الكيمياء

كلية العلوم

رقم الترتيب

رقم التسلسل

رسالة

مقدمة لنيل شهادة الدكتوراه في العلوم

تخصص كيمياء عضوية

تحت عنوان

اصطناع الأمينات بواسطة الألكلة و الأريلة

المحفزة بـ Ru و بواسطة تفاعل Heck

المحفز بـ Pd

تحت إشراف الأستاذة:

زهية كعبوش

من تقديم

بوديار طارق

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيسا	أستاذ بجامعة قسنطينة 1	د. كعبوش أحمد
مقررة	أستاذة بجامعة قسنطينة 1	د. كعبوش زهية
ممتحنة	أستاذة بجامعة باجي مختار عنابة	د. بروجم مليكة
ممتحنا	أستاذ بجامعة باجي مختار عنابة	د. عوف نور الدين
ممتحنا	أستاذ بجامعة بشار	د. شريطي عبد الكريم
ممتحنا	أستاذ بجامعة قسنطينة 1	د. عكال صالح

الإهداء

أهدي ثمرة جهدي هذا إلى:
أمي وأبي و خالتي يسمينة حفظهم الله
وإلى زوجتي إلهام و إخوتي شهرة ،
سهام، سامي، أميرة و بلال.
كما لا أنسى أصدقائي و المقربين خذير
محمد، زهير، فوزية ، رفيق، هشام،
علاء ، حمزة و إلى كل الأهل و الأحباب.

تشكرات

الحمد لله أولا وأخيرا الذي وفقني في إنجاز هذا العمل، أحمدك ربي حتى ترضى و أحمدك إذا رضيت وأحمدك ربي بعد الرضى

أتقدم بالشكر الجزيل إلى الأستاذة كعبوش زهية التي فتحت لي أبواب منبرها و شجعتني و قدمت لي كل الدعم المعنوي و المادي من أجل إنجاز هذا العمل خلال هذه الفترة، كما لا يفوتني أن أشكرها على كل التوجيهات و المعلومات القيمة التي قدمتني لي خلال تواجدي بالمنبر. أتوجه بالشكر الجزيل إلى الأستاذ أحمد كعبوش على قبوله رئاسة لجنة المناقشة. و الأساتذة محوض نور الدين ، محال صالح و شريطي عبد الحميد و الأستاذة مليكة بروج على قبولهم المشاركة في مناقشة هذه الرسالة.

كما أتقدم بالشكر إلى الأساتذة Henri ، Mathieu Achard ، Christian Bruneau و Doucet على استقبالهم الجيد في منبر التصنيع العضوي المعدني من أجل إنجاز جزء من هذا العمل كما أتقدم بالشكر الخاص إلى زينب ساحلي التي دعمتني في إنجاز هذا البحث بجامعة Rennes 1 في فرنسا.

أشكر كل أعضاء منبر L.O.S.T : هشام ، سميلة، آسيا زعيبي ، نجوى، آسيا خلف الله، نعيمة، وسيلة، حبيبة، الأستاذة أحمد كعبوش، عباس ، طليح، و المهندس هشام على الدعم المعنوي. كما أشكر كل الزملاء و الأصدقاء الذين شجعوني أذكر منهم: خدير، علاء، حمزة، هشام، لبيب ، سهام، أسماء، نوال، أميرة، و إلى كل الأصدقاء الذين شجعوني من قريب أو بعيد كما لا أنسى صديقي العزيز و الغالي سعيد البوسعيدي من سلطنة عمان ، و عزيز الباحسين من اليمن.

THF	Tetrahydrofuran
GC	Gas chromatography
TLC	Thin layer chromatography
AcOEt	Ethylacetate
THQ	1,2,3,4-tetrahydroquinoline
THIQ	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
HIV	anti-human immunodeficiency virus
Ru	Ruthenium
Ir	Iridium
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
COD	1,5-Cyclooctadiene
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyl
equiv	Equivalent
MHz	Megahertz
PPh ₃	Triphenyl phosphine
r.t	Room temperature
tBu	<i>tert</i> -Butyl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ppm	parts per million
Mw	Molecular Weight
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
δ	Chemical shift
EI	electronic impact
DMF	N,N-dimethylformamide
CI	Chemical ionisation
J	Coupling constant
Hz	Hertz

s	Singlet
CpMe	/
CDCl ₃	Deuterated chloroform
d	Doublet
dd	Doublet of doublet
DPPBS	2-(DiPhenylPhosphino) Benzene Sulfonic
^t BuPPBS	tert-Butyl Phenyl Phosphino Benzene Sulfonic
TfNHMe	<i>N</i> -methyltrifluoromethanesulfonamide
Et ₃ N	Triethylamine
Ph	Phenyl
DMA _C	Dimethylacetamide

33	الجدول (2.1): اختبار محفزات البلاديوم و الرتينيوم في تفاعل N-Alkylation بين Piperidine مع كحول أولي لمشتق الفيران
36	الجدول (2.2): اختبار تأثير المذيبات في تفاعل N-Alkylation للأمين الثانوي في وجود محفز الرتينيوم A
38	الجدول (2.3) تأثير درجة الحرارة في التفاعل
39	الجدول (2.4) اختبار محفزات الرتينيوم و البلاديوم في تفاعل الألكلة بين Azepane مع كحول أولي لمشتق الفيران
40	الجدول (2.5) اختبار المذيبات المختلفة لمحفز الرتينيوم A في تفاعل N-Alkylation بين Azepane مع الكحول الأولي لمشتق الفيران
42	الجدول (2.6) : عملية اختبار المعقدات في تفاعل الألكلة بين Phenylmethanol مع Pyrrolidine
44	الجدول (2.7) : عملية اختبار المذيبات لتفاعلات الألكلة بين البنزول الكحولي و البيروليدين في وجود محفز الرتينيوم A
47	الجدول (2.8) : تفاعل الألكلة بين THIQ مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرتينيوم A
50	الجدول (2.9) : اختبار مذيب الطوليان في تفاعل الألكلة بين THIQ مع الكحولات المختلفة
53	الجدول (2.10) : تفاعل الألكلة لمركب THQ مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرتينيوم A
57	الجدول (2.11) : تفاعل الألكلة بين البيريدين مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرتينيوم Ru
63	الجدول (2.12) : اختبار المحفزات في تفاعل الألكلة في الموضع C4 مع مركب الفيران ألدهيد
65	الجدول (2.13) : اختبار مذيب الطوليان في تفاعل β -Alkylation لمشتق THIQ مع الفيران ألدهيد
67	الجدول (2.14) تفاعل β -Alkylation مع مشتقات الفيران ألدهيد

70	الجدول (2.15) : تفاعل مع مشتقات البيروول المختلفة
72	الجدول (2.16): تفاعلات β -Alkylation لمركب THIO مع مشتقات الثيوفان ألدهيد
74	الجدول (2.17): تفاعل مع الألدهيدات المختلفة
77	الجدول (2.18) تفاعل β -Alkylation لمشتق THIQ مع الألدهيدات المختلفة من دون حمض الكمفور سلفونيك CSA
79	الجدول (2.19) تفاعلات β -Alkylation بين 1-methylpiperidine مع مشتقات الألدهيد
81	الجدول (2.20) تفاعلات β -Alkylation بين 1-((5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)piperidine مع مشتقات الألدهيد
140	الجدول (4.1) بين تفاعل التزاوج لـ Heck بين furan-2-ylmethanol مع الأريلات الهاليدية
142	الجدول(4.2): تفاعل الأريلية مع مشتقات الثيوفان
146	الجدول(4.3): تفاعل الأريلية مع مشتقات البيروول
150	الجدول(4.4):تفاعل الأريلية مع مشتقات الثيوفان
154	الجدول (4.5) تفاعلات الأريلية الانتقائية في الموضع C2 لمركب الثيوفان مع أريلات البروم

الجزء الأول	
7	الشكل (1.1) هياكل تمثل بعض القلويدات
8	الشكل (1.2): بعض الأدوية الأمينية المهمة
9	الشكل (1.3) الهياكل المميزة للعديد من المركبات الكيميائية
10	الشكل (1.4) الشكل العام لتفاعلات الألكلة
11	الشكل (1.5) الافراط في ألكلة الأمينات
11	الشكل (1.6) الألكلة في وسط مائي باستخدام microwave
12	الشكل (1.7) ألكلة الأمينات الثانوية في وجود triethylamine
13	الشكل (1.8) تفاعل N-Alkylation لمركب 1.33 Dimer مع amino bromide 1.34
14	الشكل (1.9) الألكلة المباشرة للأمين الثانوي مع الألكيلالهاليد في وجود قاعدة Hünig
14	الشكل (1.10) تصنيع أمينات ثلاثية الاستبدال من اليوريا
15	الشكل (1.11) تفاعل Mitsunobu بين TfNHMe مع benzoyl
16	الشكل (1.12) تفاعل الألكلة بين ثنائي المثيل أمين مع الهاليد الألكيلي
16	الشكل (1-13) الألكلة الارجاعية لثنائي المثيل أمين باستعمال NaBH ₄ و titanium(IV)isopropoxide
17	الشكل (1.14) : فصل الهيدروجين الى بروتون و هيدريد
18	الشكل (1.15) المخطط الأساسي لمنهجية الاقتران الهيدروجين
19	الشكل (1.16) تفاعل N-alkylation بين الأمين مع الكحول باستعمال محفز الألمنيوم
20	الشكل (1.17) يمثل الألكلة للأمينات الحلقية غير المتجانسة مع الكحولات باستعمال محفزات الرينيوم
20	الشكل (1.18) تفاعل N-Methyalkylation للألكيلات الأمينية
21	الشكل (1.19): مراحل تشكيل N,N-dimethylcyclohexylamine انطلاقاً من cyclohexylamine باستعمال محفز الرينيوم
22	الشكل (1.20) تفاعل N-Alkylation لمشتقات الأنيلين مع مركب الرينيوم الكاتيوني Ru(II)

23	الشكل (1.21) تفاعل N-Alkylation للأثيلين مع مجموعة مختلفة من الكحولات الأولية والثانوية
23	الشكل (1.22) تفاعلات N-Alkylation لأمينات البنزول مع مجموعة مختلفة من الكحولات الأولية والثانوية
24	الشكل (1.23) آلية تفاعل N-Alkylation
32	الشكل (2.1) تشكيل روابط من النوع C-C باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني
33	الشكل (2.2) تفاعل N-Alkylation بين piperidine مع الكحول الأولية لمشتق الفيران
35	الشكل (2.3) تفاعل N-Alkylation بين piperidine مع الكحول الأولية لمشتق الفيران في وجود مذيبات مختلفة
37	الشكل (2.4): طيف GC للتفاعل الأكلة بين المركب 2.5 و 2.6 من دون مذيبات
37	الشكل (2.5) تفاعل N-Alkylation بين piperidine مع الكحول الأولية لمشتق الفيران عند درجات حرارة مختلفة في وجود مذيب الطوليان
39	الشكل (2.6) تفاعل N-Alkylation بين Azepane مع الكحول الأولي لمشتق الفيران
42	الشكل (2.7) تفاعل N-Alkylation بين Phenylmethanol مع Pyrrolidine
43	الشكل (2.8) تفاعل N-Alkylation بين Phenylmethanol مع Pyrrolidine من أجل اختبار المذيبات
46	الشكل (2.9): صيغ المركبات الكيميائية لمشتقات THIQ ذات أصل نباتي
46	الشكل (2.10) تفاعل N-Alkylation بين THIQ مع الكحولات المختلفة
49	الشكل (2.11): طيف GC لتفاعل الأكلة بين مركب THIQ والكحولات المختلفة
50	الشكل (2-12) اختبار مذيب الطوليان في تفاعل N-Alkylation مع الكحولات المختلفة باستعمال محفز الرتينيوم A
52	الشكل (2.13): طيف GC لتفاعل الأكلة بين مركب THIQ والكحولات في وجود الطوليان
52	الشكل (2.14) تفاعل الأكلة بين THIQ مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرتينيوم B
53	الشكل (2.15) تفاعل N-Alkylation مع THQ
55	الشكل (2.16) طيف GC لتفاعل THQ مع 2- فنيل ايتانول

56	الشكل (2.17) تفاعل N-Alkylation مع البيريدين
58	الشكل (2.18) طيف GC لتفاعل الألكلة بين البيريدين و الفنيل ايتانول
59	الشكل (2.19) تشكيل الأمينات الثلاثية باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني
60	الشكل (2.20): الآلية المقترحة لتفاعل N-Alkylation للأمينات مع الكحولات الأولية
62	الشكل (2.21) β -Alkylation و أريلة بين مركب THIQ مع أريلات هاليدية و مركبات ألدهيدية في وجود محفز الرتينيوم B.
62	الشكل (2.22) تفاعل β -Alkylation بين الفيران ألدهيد مع الأمين الثلاثي
63	الشكل (2.23) طيف GC لتفاعل β -Alkylation بين THIQ مع الفيران ألدهيد
65	الشكل (2.24) تفاعل β -Alkylation بين الفيران ألدهيد مع الأمين الثلاثي في وجود كميات مختلفة من المذيب
66	الشكل (2.25) تفاعل β -Alkylation مع مشتقات الفيران ألدهيد في وجود محفز الارتينيوم B
70	الشكل (2.26) تفاعل β -Alkylation بين مشتقات البيروول ألدهيد مع الأمين الثلاثي لمشتق THIQ
72	الشكل (2-27) تفاعل β -Alkylation بين مشتقات الثيوفان ألدهيد مع الأمين الثلاثي لمشتق THIQ
74	الشكل (2.28) تفاعل β -Alkylation بين مشتقات الثيوفان، البيروول و الفيران ألدهيد مع الأمين الثلاثي لمشتق THQ
76	الشكل (2.29) طيف GC لتفاعل β -Alkylation مع الفيران ألدهيد
76	الشكل (2.30) تفاعل β -Alkylation من دون CSA
78	الشكل (2.31) تفاعل β -Alkylation للأمين مع الألدهيدات المختلفة
78	الشكل (2.32) تفاعل β -Alkylation في وجود 1-methylpyrrolidine
79	الشكل (2.33) تفاعل β -Alkylation في وجود 1-methylpiperidine
80	الشكل (2.34) تفاعل β -Alkylation في وجود 1-((5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)piperidine
131	الشكل (3.1) المقارنة بين الطريقة التقليدية و الطريقة الحديثة
133	الشكل (3.2) التمثيل العام لتفاعل Heck-Mizoroki
135	الشكل (a3.3) آلية تفاعل Heck

135	الشكل (3.4) تفاعل Heck باستعمال محفز النيكل
138	الشكل (4.1): تفاعلات الأريلية لمركبات الثيوفان أو الفيران المستبدلة في الموضع C2
139	الشكل (4.2): تأثير المذيب و القاعدة في انتقائية تفاعل الأريلية
140	الشكل (4.3) تفاعل الأريلية مع الكحول الأولي لمركب الفيران
142	الشكل (4.4) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الفيران
145	الشكل (4.5) يبين بعض مركبات البيروول الفعالة ببيولوجيا
146	الشكل (4.6) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات البيروول
150	الشكل (4.7) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الثيوفان
153	الشكل (4.8) تفاعل الأريلية الانتقائية باستعمال محفز البلاديوم
154	الشكل (4.9) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الثيوفان المستبدلة في الموضع C3.

الصفحة	الفهرس
1	1-I مقدمة عامة
3	المراجع
المحور الأول تفاعلات N-Alkylation و β-Alkylation	
6	2-I الكيمياء الخضراء
7	3-I الأمينات في مجال الصناعة
9	4-I مميزات البنى الكيميائية
9	5-I تفاعل الانتقال الهيدروجيني للأمينات و الكحولات باستعمال المحفزات المعدنية
10	6-I تصنيع الأمينات
12	1-6-I تصنيع الأمينات الثانوية
13	2-6-I تصنيع الأمينات الثلاثية
17	7-I محفزات المعادن الانتقالية و طرق التحويل الهيدروجيني
17	8-I مبدئ منهج الاستعارة الهيدروجيني
18	9-I ألكلة الأمينات مع الكحولات N-Alkylation of Amines with Alcohols
25	المراجع
النتائج و المناقشة تفاعلات N-alkylation و β-Alkylation	
31	1-II أهداف البحث
31	2-II ألكلة الأمينات مع الكحولات في وجود محفزات الرتينيوم باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني
32	3-II تفاعل N-Alkylation لمركب Piperidine مع كحول أولي لمشتق الفيران
35	4-II تحسين ظروف التفاعل
38	5-II تفاعل N-Alkylation لمركب Azepane مع كحول أولي لمشتق الفيران
42	6-II تفاعل N-Alkylation لمركب Pyrrolidine مع Phenymethanol
45	7-II مشتقات ثلاثي الهيدرو إزوكينولين
46	8-II تفاعلات N-Alkylation بين مركب THIQ مع الكحولات المختلفة باستعمال

الفهرس

	محفز الرتينيوم A
60	9-II الآلية المقترحة لتفاعل N-Alkylation
61	10-II الاجراءات العامة لتفاعل لأكلة في الموضع C-4 لمشتق THIQ
62	11-II تفاعلات β - Alkylation و Arylation بين مركب THIQ مع أريلات هاليدية و مركبات أدهيدية
66	12-II تفاعلات β -Alkylation مع مشتقات الفيران أدهيد المختلفة
70	13-II تفاعلات β -Alkylation لمركب THIQ مع مشتقات البيروول
74	14-II تفاعلات β -Alkylation لمشتق ثلاثي الهيدروكينولين مع مشتقات الفيران أدهيد المختلفة
76	15-II تفاعل β -Alkylation لمشتق THIQ مع الأدهيدات المختلفة من دون CSA
77	16-II تفاعلات β -Alkylation بين 1-Benzypyrrolidine مع مشتقات الأدهيد
78	17-II تفاعلات β -Alkylation بين 1-methylpirrolidine مع مشتقات الأدهيد
82	18-II الآلية العامة لتفاعل N-Alkylation و β -Alkylation
83	المراجع
84	ملحق : الجزء التطبيقي و الأطياف
128	الخاتمة
المحور الثاني	
تفاعل الأريلة باستعمال محفز البلاديوم أسيتات	
129	1-III مقدمة عامة حول كيمياء البلاديوم
131	2-III المحفزات المتجانسة و غير المتجانسة
132	3-III تفاعلات Heck-Mizoroki
132	1-3-III نظرة عامة
134	2-3-III الآلية التقليدية لتفاعل Heck-mizoroki
136	المراجع
137	النتائج و المناقشة للتفاعل الأريلة
138	1-IV تفاعلات الأريلة المباشرة في الموضع C5
140	2-IV تفاعلات التزاوج باستعمال محفز البلاديوم أسيتات بين furan-2-ylmethanol

الفهرس

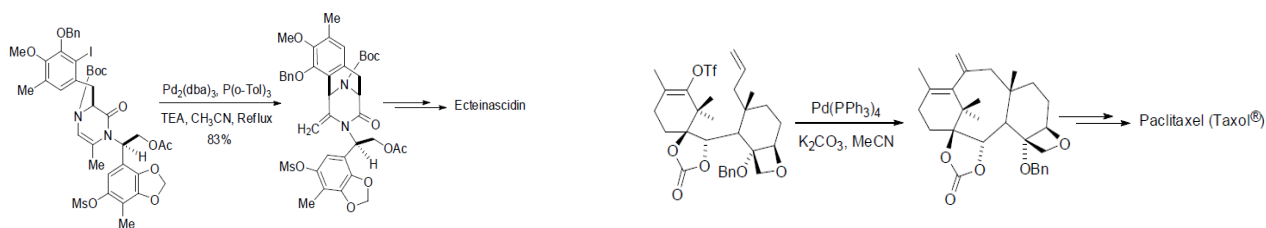
	مع الأربلات الهاليدية
141	3-IV تفاعل الأريلة في الموضع C'5 لمركب الفيران مع الهاليدات العطرية
145	4-IV تفاعلات الأريلة في الموضع C5 لمشتق البيروول مع هاليدات العطرية
149	5-IV مركبات الثيوفان
149	6-IV تفاعلات الأريلة في الموضع C'5 لمشتق الثيوفان مع هاليدات العطرية
153	7-IV تفاعلات الأريلة المباشرة باستعمال محفز البلاديوم في الموضع C2 لمركب الثيوفان المستبدل في الموضع C3
157	المراجع
161	ملحق : الجزء التطبيقي و الأطياف
162	1-V لإجراءات العامة لتفاعل الأريلة في الموضع
213	الخاتمة
	الخاتمة العامة

1-I مقدمة عامة

سمحت الكيمياء العضوية المعدنية للكيميائيين بتشكيل أنواع جديدة من الروابط من النوع C-C أو بين الكربون مع الذرات المختلفة مثل C-O، C-N و C-S باستعمال محفزات المعادن الانتقالية. تملك تفاعلات N-Alkylation للأمينات مع الكحولات عبر طريقة الانتقال الهيدروجيني باستعمال المحفزات المتجانسة و غير المتجانسة لـ ruthenium [1,2] ، iridium [3,4] ، copper [5] ، platinum [6]، nickel [7] ، rhodium [8] ، iron [9] فعالية لتشكيل روابط من النوع C-N. كذلك تمت دراسة تشكيل روابط C-C انطلاقاً من الكربونات النيكلوفيلية مع الكحولات التي تعتمد على نفس المنهجية [11-14]. هذا التحويل ينطوي على تحول الكحولات إلى ألدهيدات أو كيتونات وسطية عابرة و هذا عبر oxidative hydrogen elimination .

يوجد العديد من الأمثلة التي تعتمد على هذه الاستراتيجية موثقة تطرقت لإنشاء N-Alkylated amines [10-1] و C-Alkylated الناشئة من الكحولات [11-14] و هذا من خلال مرحلة واحدة one-step خلال هذه المرحلة C3 للأمين الثانوي يكون غير نشط، يتم تنشيطه في المرحلة التي تليه حيث تعتبر هذه التعديلات مهمة جداً للحصول على مركبات أمينية مهمة.

لقي تشكيل روابط C-C باستعمال محفز البلاتينيوم لتفاعلات cross-coupling اهتمام كبير في السنوات الأخيرة [15]. استعمل Heck الأريلات الهاليدية مع الألكينات من أجل تشكيل روابط جديدة C-C مع العلم أن Heck تحصل على جائزة نوبل للكيمياء لسنة 2010 تقاسماً مع Negishi و Suzuki. يوجد العديد من المركبات الكيميائية و الصيدلانية التي تم تصنيعها باستعمال طريقة Heck في وجود محفز البلاتينيوم و بالتالي فإن هذه الطريقة جد مهمة في التصنيع كما هو مبين في الشكل (1) [16]. تمت دراسة هذا النوع من التفاعلات مع العديد من المحفزات المتجانسة و غير المتجانسة لأنظمة التحفيز باستعمال البلاتينيوم. ومع ذلك هناك دراسات على نطاق واسع لتحسين الأساليب الاصطناعية لهذا التفاعل و تطبيقاتها لتحضير مواد جديدة [17]. الفعالية العالية للبلاديوم Pd تسمح لنا باستعمال أريلات الكلور التي هي أقل تكلفة من أريلات اليود و البروم في تفاعلات Heck. في معظم الأعمال الأخيرة يمكن استعمال طرق تحفيز خالية من الفوسفين و التي حظيت باهتمام كبير لدى الباحثين لأن هذا التفاعل الأخير لـ Heck صديق للبيئة [18-20].



Trabectidin (An anticancer drug).

Taxol® (*Paclitaxel*) (A potent anticancer natural product).

الشكل (1) بعض المركبات الهامة التي تصنع باستعمال طريقة Heck

أيضا المركبات التي تحتوي على روابط كربون ثنائية مترافقة بالخصوص aryl alkynes أصبحت ذات استخدام واسع في علوم الكيمياء و الطب و هذا لفعاليتها الكبيرة [21].

بناء على هذه المعطيات تطرقنا في هذه المذكرة إلى استعمال محفزات اقتصادية و سليمة من الناحية البيئية في تفاعلات N-Alkylation و هذا باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني من أجل تشكيل أمينات ثلاثية. كما عملنا على إجراء تفاعلات β -Ikylation للأمينات الثلاثية المصنعة من قبل مع الألدهيدات المختلفة و هذا عبر تنشيط الرابطة C-H للأمين الثلاثي من أجل تشكيل روابط من النوع C-C في الموضع C4 للحصول على أمينات تكون ذات أهمية.

المركبات المتحصل عليها من β -Ikylation استعمالها في تصنيع مركبات جديدة و هذا عبر تنشيط الرابطة C-H للمستبدلات الفيران ، الثيوفان ، البيروول مع الأريلات الهاليدية باستعمال محفز البلاديوم أسيتات في وسط مذيب ثنائي المثيل أسيتاميد .

المراجع

- [1] a) Y. Shvo, R. M. Laine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, 753; b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, 611; c) Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Oshugi, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 2667; d) S. I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 229; e) Y. Watanabe, Y. Tsuji, H. Ige, Y. Ohsugi, T. Ohta, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3359.
- [2] a) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4745; b) C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem.* 2008, 120, 8789; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8661; c) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 1766; d) A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. J. Williams, *Org. Lett.*, 2009, 11, 2039; e) J. He, J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.*, 2009, 121, 10072; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9888; f) G. W. Lamb, A. J. A. Watson, K. E. Jolley, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 3374; g) F. Shi, M. K. Tse, S. Zhou, M.-M. Pohl, J. Radnik, S. Hbner, K. Jhnisch, A. Br_ckner, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 1775; h) G. W. Lamb, F. A. Al Badran, J. M. J. Williams, *Chem. Eng. Res., Des.* 2010 doi:10.1016/j.cherd.2010.04.005; i) K. Yamaguchi, J. He, T. Oishi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, 7199.
- [3] K.-I. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 2687; b) K.-I. Fujita, T. Fuji, R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, 2004, 6, 3525; c) G. Cami-Kobeci, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.*, 2004, 1072; d) A. P. Da Costa, M. Viciano, M. San_u, S. Merino, J. Tejada, E. Peris, B. Broyo, *Organometallics*, 2008, 27, 1305; e) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-I. Fujita, *Org. Lett.*, 2008, 10, 181; f) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 3790; g) D. Gnanamgari, E. L. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics*, 2009, 28, 321; h) B. Blank, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 924; i) O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.*, 2010, 1541.

-
- [4] a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2004, 77, 909; b) K. -I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett.*, 2005, 560.
- [5] a) E. J. Schwoegler, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 3499; b) T. Yamakawa, I. Tsuchiya, D. Mitsuzuka, T. Ogawa, *Catal. Commun.*, 2004, 5, 291; c) A. Mart nez-Asencio, D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 325.
- [6] a) B. Ohtani, O. Haruyoshi, N. Nishimoto, T. Kagiya, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 308.
- [7] a) R. G. Rice, E. J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4052; b) J. L. Garciruan, A. Parra, J. Alem_n, F. Yuste, V. M. Mastranzeo, *Chem. Commun.*, 2009, 404.
- [8] N. Tanaka, M. Hatanaka, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1992, 575.
- [9] a) R. Martnez, D. J. Ramn, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7,2176; b) X. Cui, F. Shi, Y. Zhang, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 2048; c) C. Gonzalez-Arellano, K. Yoshida, R. Luque, P. L. Gai, *Green Chem.*, 2010, 12, 1281.
- [10] a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, 349, 1555; b) G. W. Lamb, J. M. J. Williams, *Chim. Oggi.*, 2008, 26, 17; c) T. D. Dixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.*, 2009, 753; d) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 681; e) G. Guillena, D. J. Ramn, M. Yus, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 1611; f) R. Yamaguchi, K.-I. Fujita, M. Zhu, *Heterocycles*, 2010, 81, 1093.
- [11] a) C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 7987; b) R. Martnez, G. J. Br., D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron Lett.*, , 2005, 46, 3683; c) R. Martnez, D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron*. 2006, 62, 8982; d) R. Martnez, D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron*. 2006, 62, 8988.
- [12] a) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4107; b) P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, , 2006, 47, 6787
- [13] a) M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem.*, 2002, 114, 4934; M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int.*, Ed. 2002, 41, 4740; b) M. G. Edwards, R. F. R. Jazzar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.*, 2004, 90.
- [14] G. Guillena, D. J. Ramn, M. Yus, *Angew. Chem.* 2007, 119, 2410; *Angew. Chem. Int.*, Ed., 2007, 46, 2358.
-

-
- [15] J. Tsuji, John Wiley & Sons, Chichester Palladium Reagents , Catalysts, ed. UK, 2nd edn, 2004.
- [16] a) T. Mizoroki, K. Mori , A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1971, 44. 3 I. P. Beletskaya , A. V. Cheprakov, Chem. Rev., 2000, 100, 3009; b) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin , D. Holder, Coord. Chem. Rev., 248, 2283; c) A. M. Trzeciak , J. J. Ziolkowski, Coord. Chem. Rev., 2005, 249, 2308.
- [17] J. P. Corbet , G. Mignani, Chem. Rev., 2006, 106, 2651.
- [18] a) C. S. Consorti, F. R. Flores , J. Dupont, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 12054; b) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson , E. Sink, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 9058; c) V. Calo, A. Nacci, L. Lopez , N. Mannarini, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 8973; d) X. Ma, Y. Zhou, J. Zhang, A. Zhu, T. Jiang , B. Han, Green Chem., 2008, 10, 59.
- [19] a) R. Wang, B. Twamley , J. M. Shreeve, J. Org. Chem., 2006, 71, 426; H. J. Li , L. Wang, Eur. J. Org. Chem., 2006, 5099; b) F. Y. Kwong, A. Klapars , S. I. Buchwald, Org. Lett., 2002, 4, 581; c) Z. Zhang, Z. Zha, C. Gan, C. Pan, Y. Zhou, Z. Wang , M. Zhou, J. Org. Chem., 2006, 71, 4339; d) R. Tao, S. Miao, Z. Liu, Y. Xie, B. Han, G. An , K. Ding, Green Chem., 2009, 11, 96; e) A. Gordillo, E. Jesus , C. L. Mardomingo, Chem. Commun., 2007, 4056; f) G. Liu, M. Hou, J. Song, T. Jiang, H. Fan, Z. Zhang , B. Han, Green Chem., 2010, 12, 65.
- [20] a) R. Arvela, S. Pasquini , M. Larhed, J. Org. Chem., 2007, 72, 6390; b) T. Kurahashi, H. Shinokubo , A. Osuka, Angew. Chem., Int. Ed., 2006, 45, 6336; c) S. Bhattacharya, A. Srivastava , S. Sengupta, Tetrahedron Lett., 2005, 46, 3557; d) J. Hierso, M. Picquet, H. Cattey , P. Meunier, Synlett, 2006, 3005; e) K. Okubo, M. Shirai , C. Yokoyama, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 7115.
- [21] a) K. Sonogashira, in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, ed. F. Diedrich, A. de Meijere, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Vol. 1, p. 319; b) K. Sonogashira, in H,book of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, ed. E. Negishi, A. deMeijere, Wiley-Interscience, New York, 2002, p. 493.

المحور الأول

تفاعلات β -Alkylation و N-Alkylation

I-2 الكيمياء الخضراء:

إن البشرية دائما تسعى نحو التطور التكنولوجي وذلك من أجل تحسين المستوى المعيشي. و لكن هذا التقدم يستهلك و بشكل كبير جدا الموارد الطبيعية للكوكب الأرض. مع المفهوم الجديد لبصمة الانسان على كوكب الأرض أصبح الحد من تزايد النفايات ذا أهمية كبيرة، و بالمقابل تم وضع اهتمام متزايد حول البحوث المتعلقة بالصناعات الكيميائية، المستحضرات الصيدلانية ، الألبسة ، الصناعات الغذائية ، مواد التجميل ، صناعة الأصبغة .. إلخ للتقليل من التلوث البيئي و ذلك باستعمال الكيمياء الخضراء.

مبادئ الكيمياء الخضراء تنطوي على تطوير عمليات كيميائية جديدة لتقليل أو القضاء نهائيا على المنتجات الثانوية مما يساعد على التقليل من الأثر البيئي [22]. و لقد تم التأكيد على المواد المتجددة، و تقليل الاعتماد على البترول و المواد الكيميائية غير المتجددة. و من أجل توجيه البحوث و التنمية في المستقبل قامت وكالة حماية البيئة بوضع 12 مبدأ خاص بالكيمياء الخضراء و هذا من طرف Anastas و زملائه سنة 1998 [23] كما هو مبين أدناه.

- 1- الوقاية من التلوث و تجنب النفايات
- 2- الاقتصاد في الدرات
- 3- التقليل من أخطار التصنيع الكيميائي
- 4- تصميم مواد كيميائية أقل سمية
- 5- استعمال المذيبات و العوامل المساعدة التي تكون أكثر أمانا
- 6- تصميم جيد لكفاءة استخدام الطاقة و الحد من التلوث
- 7- استخدام المواد الأولية المتجددة
- 8- الحد من المشتقات الناتجة.
- 9- استعمال التحفيز الكيميائي
- 10- تصميم طرق التحليل
- 11- تحليل حقيقي للزمن من أجل منع التلوث

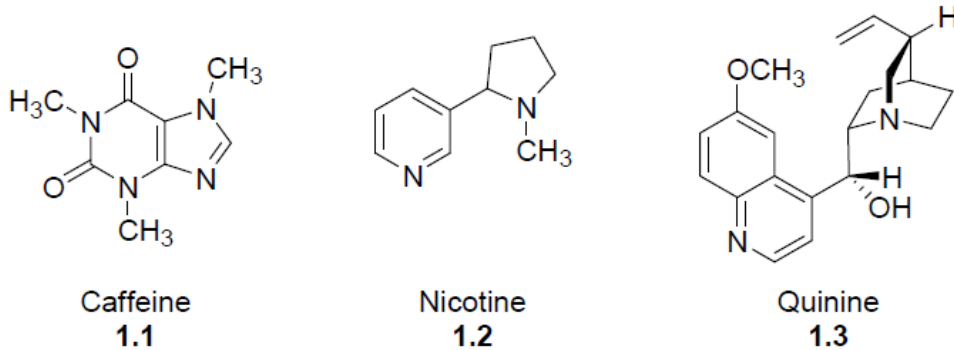
12- استعمال كيمياء آمنة بطبيعتها لمنع الحوادث

ويمكن تلخيص هذه المبادئ في بيان واحد " في الكيمياء الخضراء يفضل استعمال مركبات من مصادر متجددة والتي تؤدي إلى انتاج كميات ضئيلة من النفايات و المنتجات الثانوية السامة والتوجه نحو مركبات كيميائية لديها الحد الأدنى من السمية"

3-I- الأمينات في مجال الصناعة

إن المركبات العضوية التي تحتوي على ذرات الأزوت مهمة جدا في مجال الصناعة الصيدلانية، حيث أن الأدوية الاثنا عشر الأكثر مبيعا في الولايات المتحدة الأمريكية لسنة 2010 تحتوي على وظائف أمينية (أمينات خطية ، حلقيه، حلقات غير متجانسة) و في ظل وجود انتاج عالمي للمركبات الأمينية يزيد عن 100.000 ألف طن في السنة فإن هذا الرقم يعطي صورة تقريبية لمدا أهمية هذه المركبات [24]. الأمينات هي فئة هامة في معظم المركبات الكيميائية وأيضا بمثابة وسيط مهم في التصنيع العضوي. لدينا مثال واحد حول مركب Ethylamine مع العلم أنه يمثل الألكيل الأميني الوحيد الذي له أهمية كبيرة في التجارة حيث يمثل 35 إلى 40 % من حاجيات الطلب العالمي للألكيلات الأمينية [25].

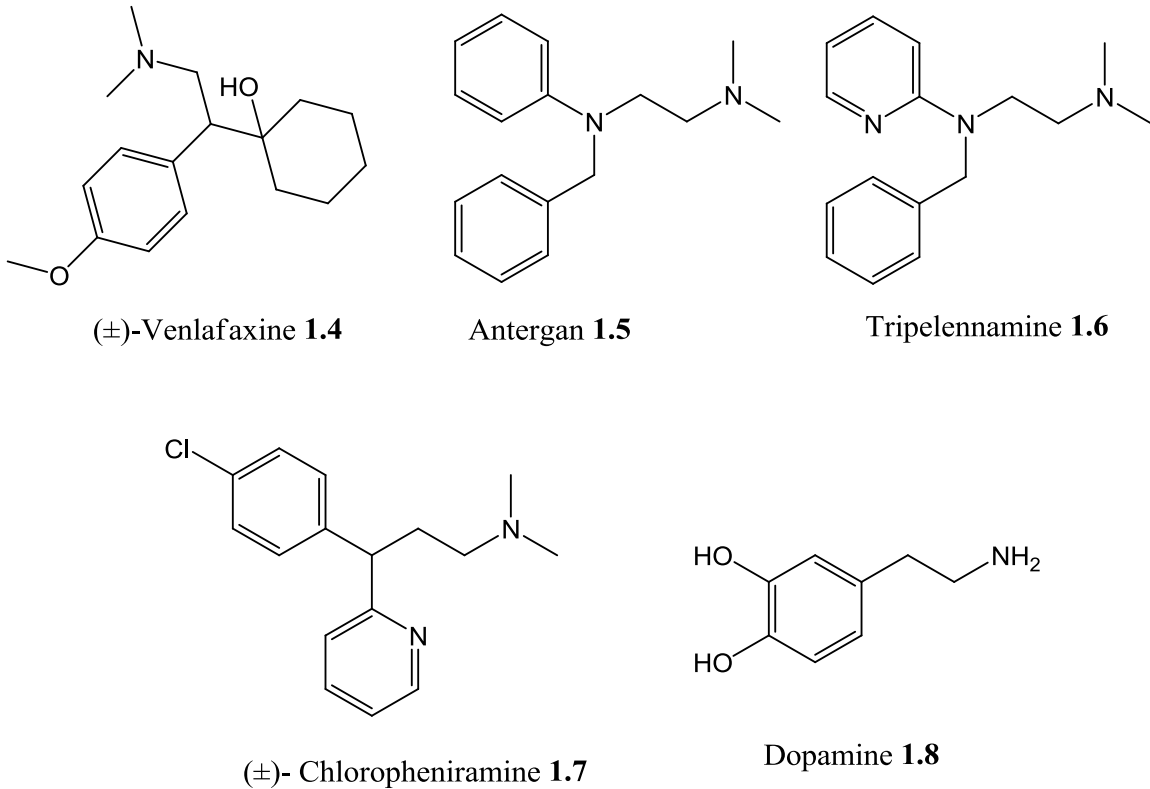
الأمينات الأساسية المستمدة من مصادر طبيعية كانت تعرف تقليديا باسم "القلويدات النباتية" و لكن الآن هي معروفة باسم القلويدات [26]. تختلف هياكل القلويدات من بسيطة ، معقدة إلى عالية التعقيد. حيث أن طبيعتها الأساسية تعطيها تأثيرا فسيولوجيا كبيرا. لدينا بعض القلويدات ممثلة في المركبات التالية: (1.1) caffeine; (1.2) nicotine; (1.3) quinine كما هو مبين في الشكل (1.1)



الشكل (1.1) هياكل تمثل بعض القلويدات

هناك عدد كبير من المركبات الهامة طبيا وبيولوجيا يرجع نشاطها إلى وجود مجموعات أمينية كما هو موضح في الشكل (1.2). حيث أن الكثير منها تمتلك نشاط فسيولوجيا قويا و البعض الآخر يمتلك مجموعة من التطبيقات البيولوجية المختلفة. حيث تستخدم كمضادات للاكتئاب، مضادات للحساسية و منشط للرسالة العصبية. فعلى سبيل المثال يملك مركب Venlafaxine أو (Effexor) وظيفه أمينية ، و على الرغم من ذلك صنف في المرتبة الثالث عشر كدواء تم وصفه لسنة 2007 [28،27]. كذلك كان مركب Antergan 1.5 أول مركب استخدمه الانسان كمضاد للهستامين و ذلك سنة 1942 [29] أما لأن يستعمل مركب Tripeleennamine 1.6 الذي يشبه مركب Antergan و الذي لا يزال يستخدم حتى اليوم في علاج مرض الربو asthma ، حمى الكلاً hay fever ، التهاب الأنف [30] rhinitis و urticarial .

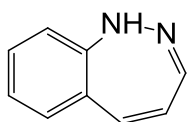
الدواء الآخر المنصوص عليه هو Chlorpheniramine 1.7 و الذي يتم عادة تسويقه باسم (commonly marketed as Piriton) حيث يستخدم لعلاج أعراض الحساسية [31]، أما مركب الدوبامين 1.8 dopamine فيعتبر ضروري جدا في تنشيط الرسالة العصبية .



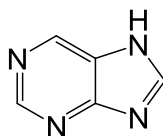
الشكل (1.2): بعض الأدوية الأمينية المهمة

4-I مميزات البنى الكيميائية

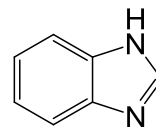
ان مصطلح (صيغة مميزة) تم عرضه من قبل Evans في سنة 1988 . الصيغة المميزة هي الجزيئة التي تمثل المركبات النشطة بيولوجيا [34-32] ،حيث يجب أن تكون البنية الدنيا هي النواة الأساسية للجزيء لكي ينظر إليها على أساس أنها جزيئة مهمة. على سبيل المثال لا يعتبر أمين بسيط هيكل مميز بالرغم من اتساع رقعة تواجده ضمن المركبات الفعالة بيولوجيا [34]. خلال السنوات الأخيرة تم تحديد هياكل مميزة عديدة مثل **1.9 benzodiazepines** ، **1.10 purines** ، **1.11 benzimidazoles** ، **1.12 benzofuranes** ، **1.13 biphenyltetrazoles** ، **1.14 piperazines** و **1.15 tetrahydroisoquinoline** [37-32] كما هو مبين في الشكل (1-3).



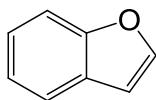
benzodiazepine **1.9**



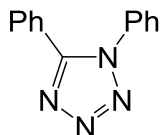
purine **1.10**



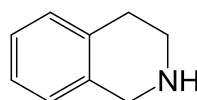
benzimidazole **1.11**



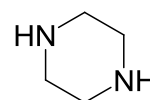
benzofurane **1.12**



biphenyltetrazole **1.13**



1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline **1.14**

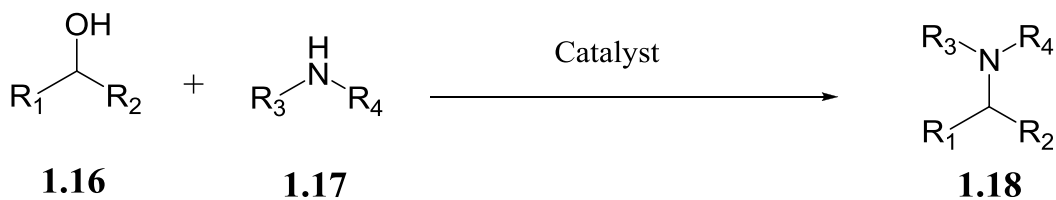


piperazin **1.15**

الشكل (1.3) الهياكل المميزة للعديد من المركبات الكيميائية

5-I تفاعل الانتقال الهيدروجيني للأمينات مع الكحولات باستعمال المحفزات المعدنية

التفاعلات التي أجريتها في المحور الأول تتم عن طريق الانتقال الهيدروجيني باستعمال محفزات المعادن و أكثر تحديدا من أجل اجراء تفاعلات N-Alkylation للأمينات مع الكحولات كما هو مبين في المثال المعمم التالي الشكل (1-4)



الشكل (1.4) الشكل العام لتفاعلات الألكلة

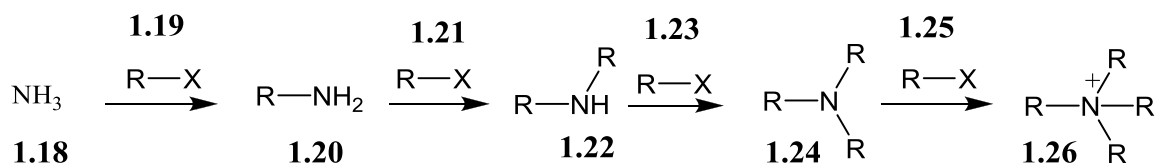
هذا النوع من التحولات تمت دراسته من قبل و لعدة عقود باستعمال محفزات مختلفة، حيث أعطي اهتمام كبير للتفاعل بين الأمين و الكحول. المعادن التي أظهرت نتائج واعدة هي محفزات الرتينيوم و الايريديوم حيث كان الرتينيوم أحد المتسابقين الأوائل في هذا النوع من التفاعلات مع العلم أنه في سنة 1981 تم اصدار أول منشور لتفاعل الألكلة [39,38] و في سنة 2003 تم نشر أول بحث حول محفز الايريديوم لنفس النوع من التفاعلات [04]. و كذلك يعتبر محفز الرتينيوم عموماً أقل ثمن بكثير من محفز الايريديوم و لهذا ركزنا في بحثنا على تطوير محفزات جديدة للرتينيوم تستعمل في تفاعلات N-Alkylation و β -Alkylation للأمينات مع الكحولات [41].

في السنوات الأخيرة أعطي اهتمام كبير من أجل استكشاف محفزات جديدة تعمل على تحسين ظروف التفاعل من أجل انتاج مجموعة واسعة من المركبات، وبالإضافة إلى ذلك تكون سليمة من الناحية البيئية و رخيصة من الناحية الاقتصادية. حتى الآن هناك عدة تقارير لطرق التحفيز محدودة التطبيق على بعض المستبدلات فقط، على سبيل المثال لا يمكن تصنيع مركبات أمينية غير حلقة لها مستبدلات مختلفة بواسطة نفس المحفز، بعض الطرق ليست متوافقة مع الأمينات الأريلية، في حين البعض الآخر غير فعال مع الأمينات الثانوية.

6-I تصنيع الأمينات

إن تشكيل الرابطة C-N مهم جدا في مجال التصنيع الكيميائي و ذلك من أجل تصنيع الجزيئات الفعالة بيولوجيا، حيث أنه في السنوات الأخيرة تم تصنيع مجموعة مختلفة من الأمينات. في بحثنا هذا قمنا بإجراء تفاعلات ألكلة N-Alkylation و β -Alkylation بين الأمينات مع الكحولات والألدهيدات و ذلك باستخدام محفزات الرتينيوم.

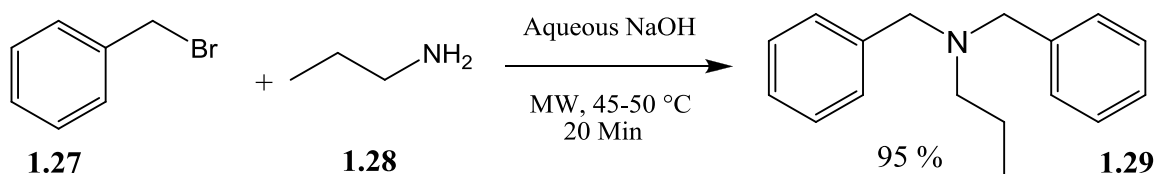
تصنع الأمينات تقليدياً عن طريق ألكلة الهاليدات الألكيلية [42]، مع غاز النشادر حيث أن الأمين الأولي الناتج يمكن أن يحدث له افراط في الألكلة مما يؤدي إلى خليط من الأمينات الأولية، الثانوية، الثلاثية أو الرباعية و هذا بتشكيل أملاح الأمونيوم كما هو مبين في الشكل (1-5).



الشكل (1.5) الافراط في ألكلة الأمينات

و لتفادي هذه المشكلة يمكن استخدام فائض كبير من الأمين الابتدائي من أجل وقف الألكلة المتعددة لكن هذه العملية مكلفة جدا و مهدرة للمواد الابتدائية [43]. هناك طريقة أخرى فعالة للتغلب على هذه المشكلة تم عرضها من طرف Varma الذي طور طريقة مباشرة لتخليق الأمينات الثلاثية وذلك باستعمال جهاز microwave للمساعدة في ألكلة الأمينات الأولية أو الثانوية مع الهاليدات الألكيلية في وسط مائي كما هو مبين في الشكل (1.6) [44]. بهذه الطريقة تتم تصنيع الأمينات الثلاثية بما في ذلك الأمينات الحلقية مع مردود جيد إلى ممتاز.

تم اجراء نفس التفاعل تحت التسخين كما هو مبين في الشكل (1.6) الذي أدى إلى تشكيل خليط من المركبات بالإضافة إلى تشكيل مركبات جانبية مثل benzyl alcohol (حصلنا عليه نتيجة التحلل المائي للهاليدات الألكيلية في وسط قاعدي). وتعتبر هذه الطريقة فعالة و لكن تتطلب استخدام معدات microwave و التي لا يمكن تطبيقها على نطاق واسع. كما أن استخدام قاعدة معدنية قوية يمكن أن يتسبب في أضرار للوظائف الأخرى.

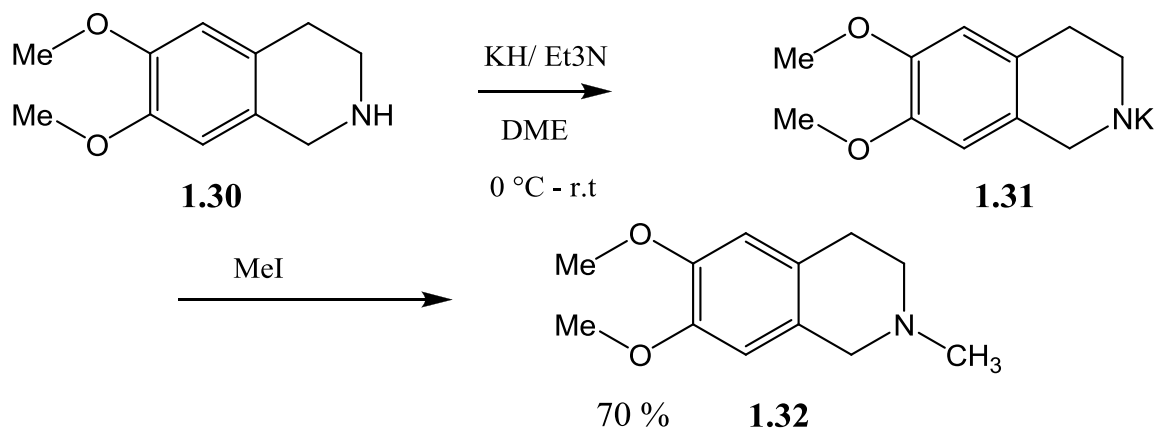


الشكل (1.6) الألكلة في وسط مائي باستخدام microwave

تستخدم كواشف النحاس Organocopper reagents كذلك في تفاعلات الألكلة N-Alkylation للأمينات الأولية و الثانوية [45].

لدينا طريقة أخرى قدمت من طرف Mohri [46] يوصف فيها التعديل الجديد لتفاعل الألكلة N-Alkylation للأمينات الثانوية مع الهاليدات الألكيلية في وجود زيادة من هيدريد البوتاسيوم و 10 مكافئات من ثلاثي الاثيل أمين (10 equiv) triethylamine لإعطاء الأمينات الموافقة و بمردود عالي كما هو مبين في الشكل (1.7). مع العلم أن مركب ثلاثي الاثيل أمين triethylamine يلعب دور حرج حيث يعمل على اصطياد الهالوجينات الزائدة للألكيل. هذه الطريقة مفيدة و لكن استخدام

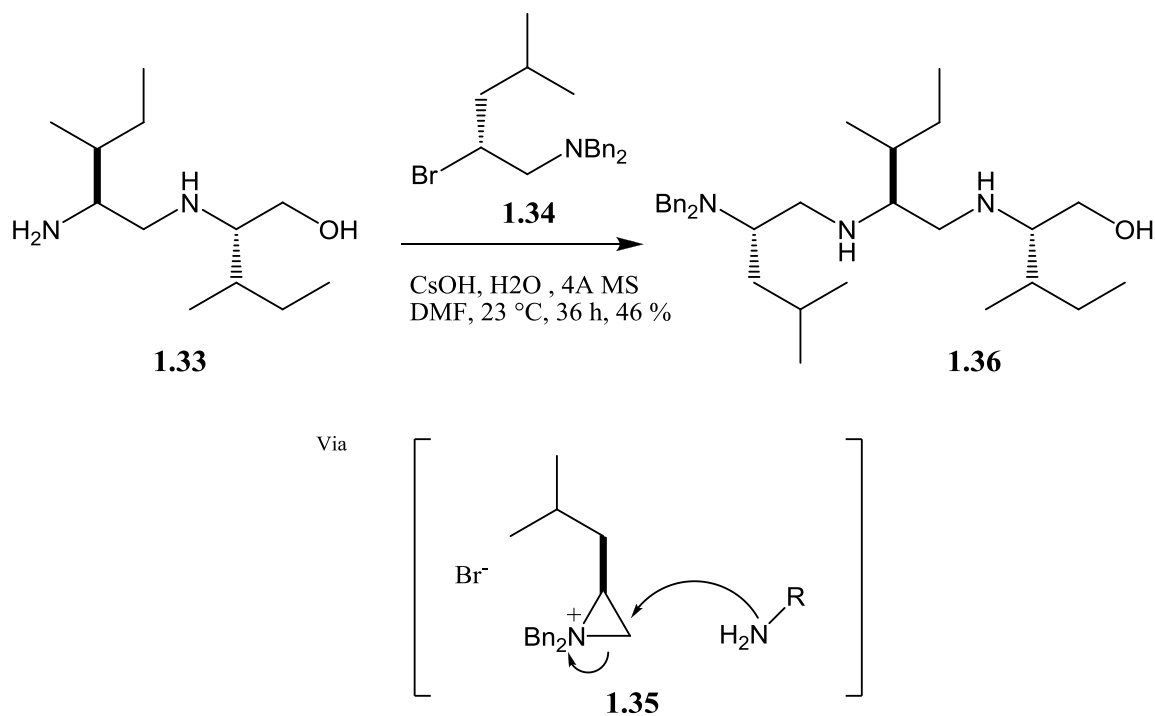
هيدريدات المعادن يطرح مشكلة أخرى أيضا خاصة إذا كان الأمين ثانوي و الهاليد الألكيلي يحوي مجموعة وظائف حمضية.



الشكل (1.7) أكلة الأمينات الثانوية في وجود triethylamine

1-6-I تصنيع الأمينات الثانوية

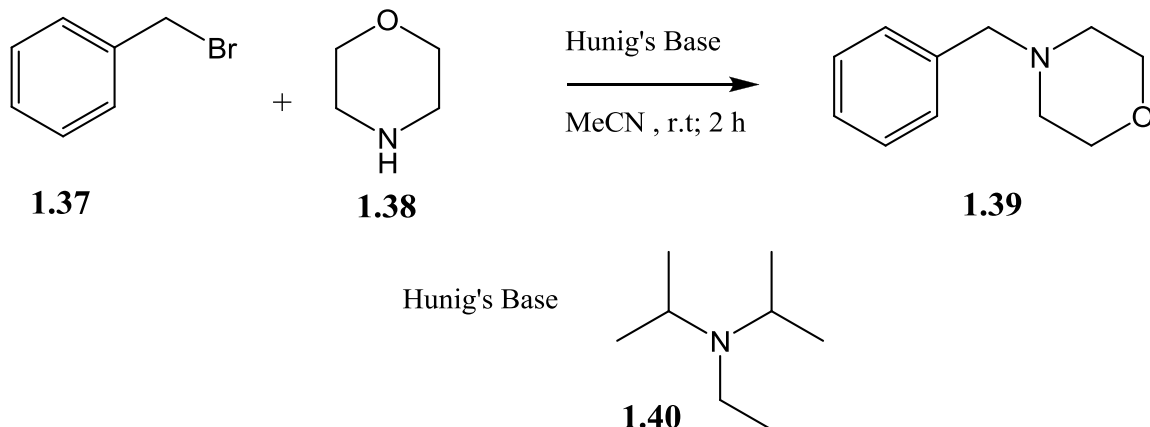
هناك بحث شامل قدمه Salvatore [47] يصف فيه طريقة تصنيع الأمينات الثانوية العطرية و الألكيلية و كذلك بعض استخداماتها الصناعية ، نفس المجموعة قامت باستعمال قواعد السيزيوم في وسط مذيب ثنائي المثيل فورماميد DMF من أجل تفاعل الأكلة N-Alkylation للأمينات الأولية، الثانوية و متعددة الأمين [48] و التي تقدم انتقائية عالية في تصنيع الأمينات الثانوية و متعددة الأمين كما هو مبين في الشكل (1.8) . الأمين الأولي 1.33 يتفاعل مع amino bromide 1.34 حيث يبقى الأمين الثانوي و الهيدروكسيل في منأى عن التفاعل (محمي) هذا يعطي المركب 1.36 في حالة نقية و وذلك في وجود وسيط 1.35 aziridinium . و على الرغم من أن هذا الطريقة مفيدة بسبب ظروف التفاعل المعتدلة و التسامح مع الوظائف غير المستقرة إلا أنها تقتصر فقط على الأمينات غير العطرية.



الشكل (1.8) تفاعل N-Alkylation لمركب **1.33** Dimer مع amino bromide **1.34**

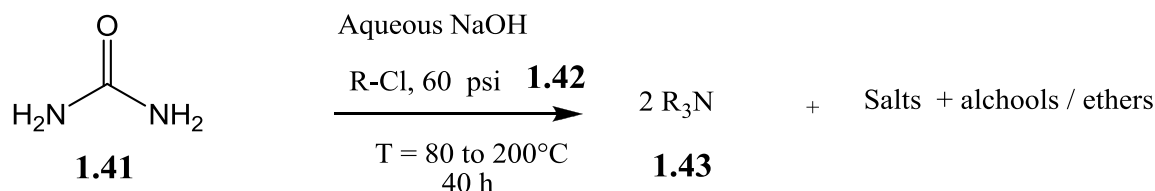
2-6-I تصنيع الأمينات الثلاثية

أحد الإجراءات الأكثر استخداماً في تصنيع الأمينات الثلاثية هي تفاعلات ألكلة N-Alkylation الأمينات الأولية، الثانوية مع الهاليدات الألكيلية في وجود قاعدة. تم نشر مقرر عن قاعدة Hünig على أساس أنها قاعدة مناسبة من أجل التشكيل المباشر للأمينات الثلاثية عن طريق ألكلة الأمينات الثنائية مع الهاليدات الألكيلية في وسط مذيب Acetonitrile كما هو مبين في الشكل (1-9) [49] ، كانت ظروف التفاعل ملائمة مقارنة مع تفاعلات أخرى سبق و أن تطرقنا إليها و كذلك مردود التفاعل جيد و طرق التحكم فيه سهلة و مريحة. و زيادة على هذا فإن استخدام كمية زائدة من القاعدة (equiv1.5) في التفاعل تكون غير مناسبة لأن القاعدة لها تأثير على المجموعات الوظيفية الأخرى.



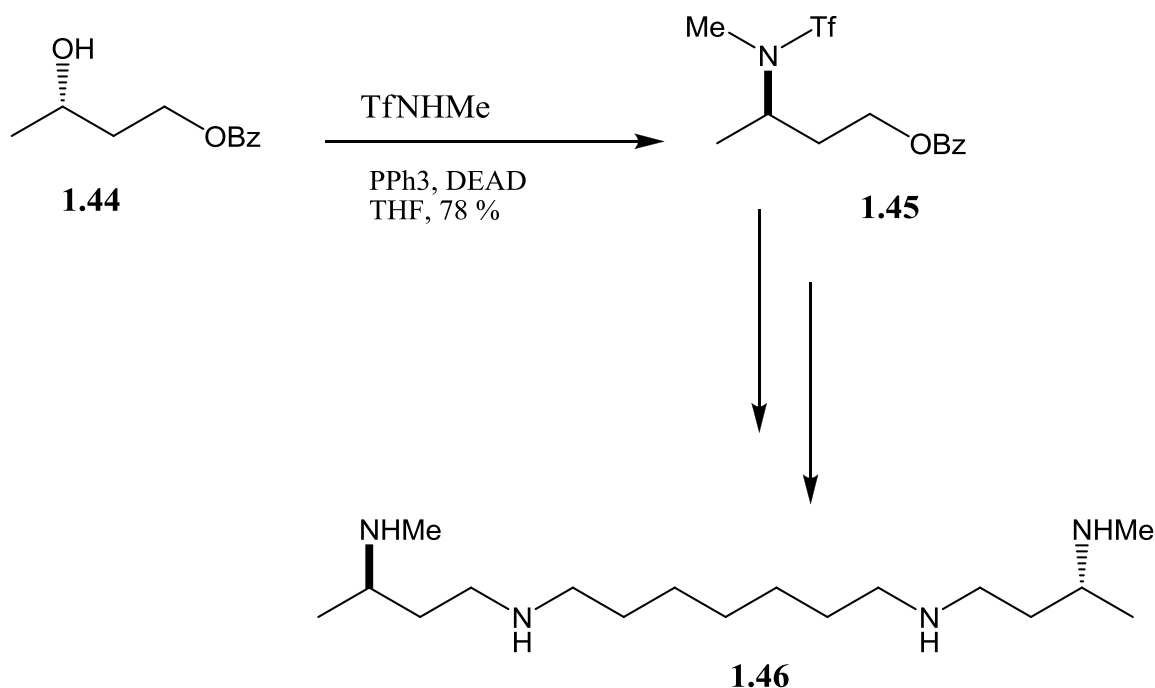
الشكل (1.9) الألكلة المباشرة للأمين الثانوي مع الألكيل الهاليد في وجود قاعدة Hünig

كذلك قام Sachinvala بتقديم بحث حول تحويل اليوريا إلى أمينات ثلاثية من خلال مرحلة واحدة one-step . تم اجراء هذا التصنيع في وسط مائي و ذلك باستعمال هيدروكسيد الصوديوم حيث تتفكك اليوريا إلى غاز النشادر ، ازوسيانات، و أملاح الكربونات [50]. يمكن ألكلة ازوسيانات الصوديوم لكي تكون ألكيل ازوسيانات و التي بدورها يمكن تحويلها إلى حمض N-alkylcarbamic ثم تخضع لنزع الكربوكسيل. الألكيل الأميني الناتج يمكن أن يتفاعل لتشكيل المزيد من الأمينات الثلاثية. و بالتالي الطريقة العامة لتصنيع الأمينات ثلاثية الاستبدال من اليوريا مبينة في الشكل (1.10).



الشكل (1.10) تصنيع أمينات ثلاثية الاستبدال من اليوريا

أما تفاعل Mitsunobu يستعمل مشتق أميني منشط [51] و الذي يستعمل في تصنيع الأمينات. حيث أن هذا التفاعل هو عبارة عن تزاوج بين الكحولات الأولية أو الثانوية مع المركبات التي تحتوي على بروتونات حمضية مثل (sulfonamide) و تتم الألكلة في وجود ثلاثي الفوسفين triphenylphosphine و diethylazodicarboxylate (DEAD) كما هو مبين في الشكل (1.11)

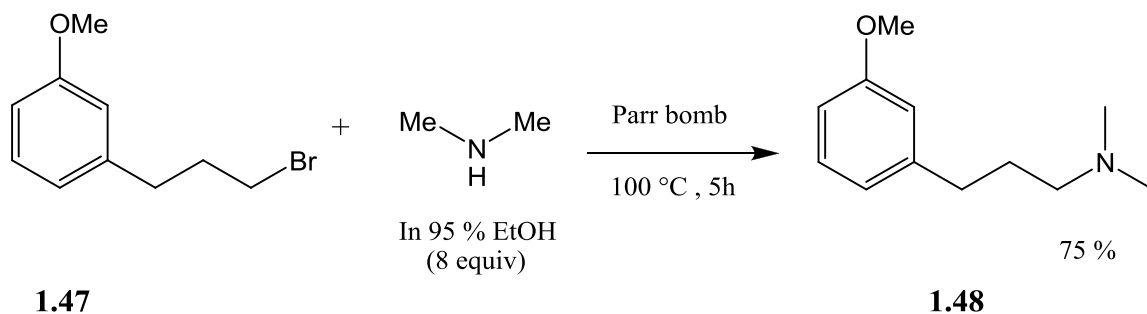


TfNHMe = N-Methyltrifluoromethanesulfonamide

الشكل (1.11) تفاعل Mitsunobu بين TfNHMe مع benzoyl

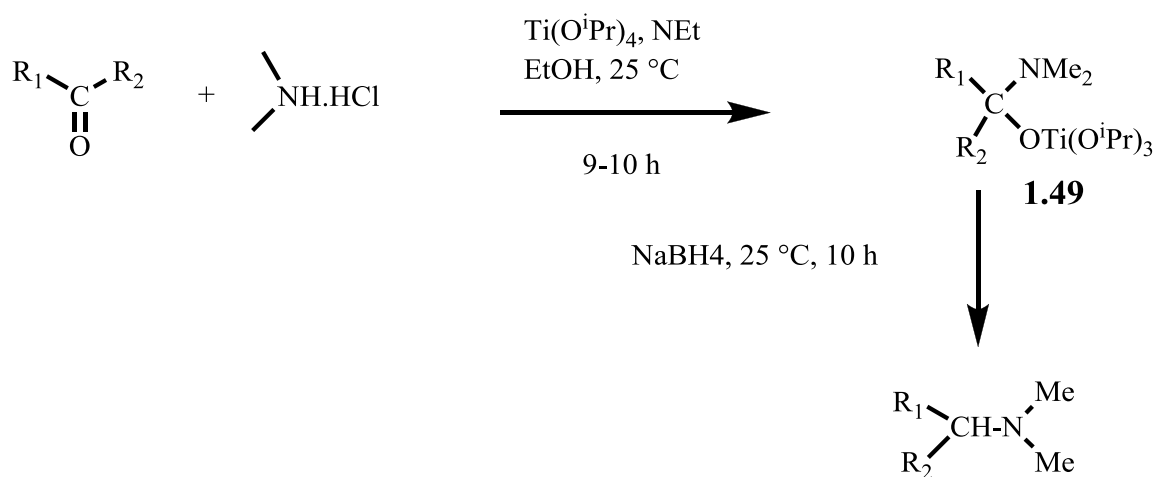
هذا التفاعل الخاص الشكل (1.11) يؤدي إلى تشكيل أمينات متعددة لها فعالية بيولوجية مضادة للأورام مثل المركب 46.1 و هذا بعد سلسلة من مراحل التصنيع [51]. بعدها تم تطوير كواشف Mitsunobu [52] و لكن بشكل عام تفاعلات Mitsunobu لا تستعمل على نطاق واسع بسبب الأخطار الحرارية المرتبطة مع تواجد مركب azodicarboxylates [53].

الأمينات الثلاثية التي تحتوي على مجموعة وظائف dimethylamino وجد أنها تملك فعاليات بيولوجية مختلفة، و تستعمل كذلك كمخالب في تفاعلات التحفيز المتجانسة [54]. أما النهج التقليدي لتصنيع مركبات dimethylamines يعتمد على تفاعل الألكلة لمركب dimethylamine مع الألكيلات الهاليدية عند درجة حرارة و ضغط عاليين، لدينا مثال على هذا التفاعل الذي يتطلب استعمال زيادة كبيرة من مركب dimethylamine [55] الشكل (1.12).



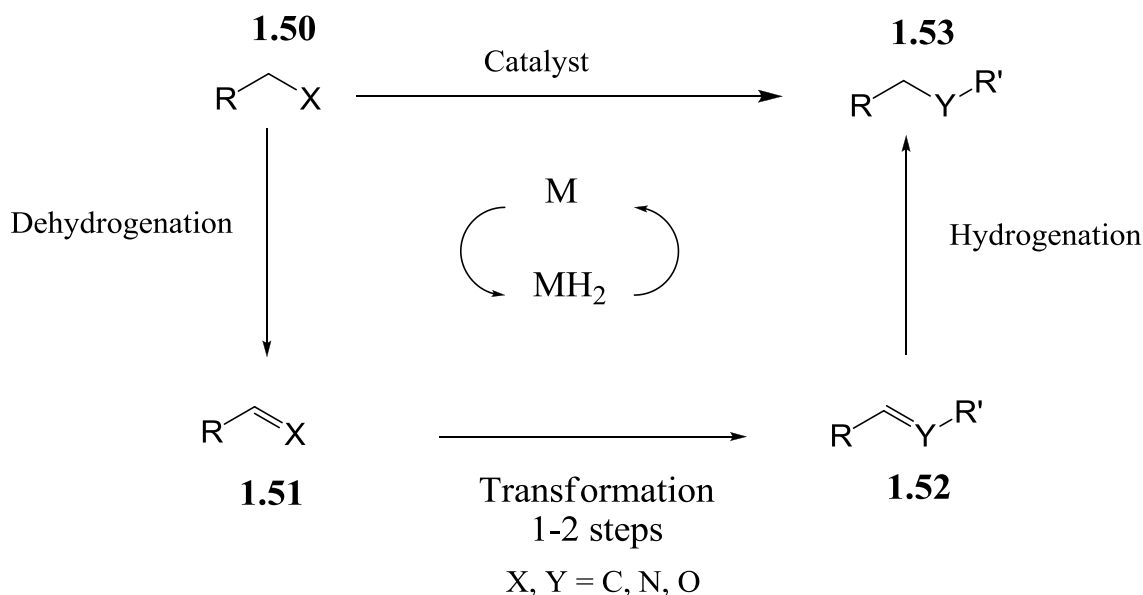
الشكل (1.12) تفاعل الألكلة بين ثنائي المثيل أمين مع الهاليد الألكيلي

زيادة على هذا، ثمة نهج آخر يتمثل في الأمينة الارجاعية للألدهيدات أو الكيتونات و ذلك باستخدام مزيج من titanium (IV) isopropoxide و هيدريد الصوديوم . يستعمل خليط هيدروكلوريد ثنائي المثيل أمين و ثلاثي المثيل أمين كمصدر لمركب ثنائي المثيل أمين [56] . التفاعل يؤدي إلى تشكيل معقد التيتانيوم **1.49** titanium(IV) complex كما هو مبين في الشكل (1.13).



الشكل (1.13) الألكلة الارجاعية لثنائي المثيل أمين باستعمال titanium(IV)isopropoxide و





الشكل (1.15) المخطط الأساسي لمنهجية الاقتراض الهيدروجين

9-I أكلة الأمينات مع الكحولات N-Alkylation of Amines with Alcohols

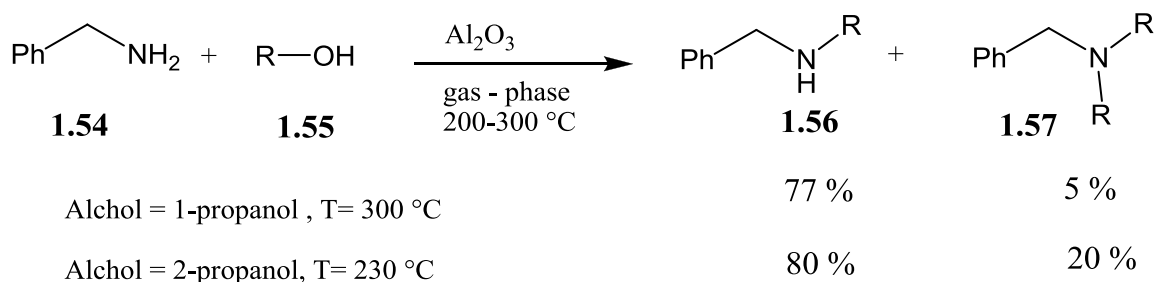
إن أكلة N-Alkylation الأمينات مع الكحولات هي طريقة فعالة لتشكيل الروابط من النوع كربون-أزوت C-N و الذي ينطوي على التكتيف المباشر بين الكحول و الأمين، و تعتبر هذه الطريقة جذابة و بديلا و اعدا للإجراءات التقليدية للأكلة بسبب عدة عوامل منها:

- 1- هذا الاجراء آمن و غير سام
- 2- ينتج الماء كمركب ثانوي و يقلل من انتاج الملوثات الجانبية
- 3- تعتبر الكحولات غير مكلفة و يمكن التحكم فيها بسهولة أكثر من المركبات الهاليدية السامة أو المركبات الكربونيلية [59،60].
- 4- الانتقائية يمكن مراقبتها و التحكم بها باستعمال المعقدات

في الوقت الحاضر، لا يزال هناك اعتماد كبير على استخدام عوامل مؤلفة خاصة لتشكيل الروابط كربون - نيتروجين و ذلك من أجل تصنيع المركبات الصيدلانية على المستوى الصناعي [53]. عرفت الأكلة المباشرة للأمينات مع الكحولات مند بداية القرن العشرين عندما قدم Sabatier أول عرض حول أكلة الأمينات مع الكحولات و هذا باستعمال محفز [61] ThO₂. غير أن ظروف التفاعل كانت صعبة التطبيق في المجال الصناعي [62] ومنذ ذلك الحين، تم تطوير هذه الطريقة

التي أصبحت تستخدم على نطاق واسع و ذلك باستخدام المضافات المختلفة مثل حمض الكبريتيك H_2SO_4 [63]، استعمال الزيوليت [64] zeolites، استعمال [65] Silca أو γ -alumina [66] في المفاعل و عند ضغط ثابت كما هو مبين في الشكل (1-16).

قدم كذلك [62] Valot عرضا حول الألكلة الانتقائية للأمينات (العطرية أو الأليفاتية، أحادية أو ثنائية الألكلة) مع مجموعة مختلفة من الكحولات باستعمال محفز γ -alumina عند الضغط الجوي الذي يؤدي إلى ألكلة انتقائية من أجل تشكيل ألكيلات أحادية، بالإضافة إلى ذلك فإن شروط التفاعل تسمح بتشكيل مركب نقي غير راسمي.



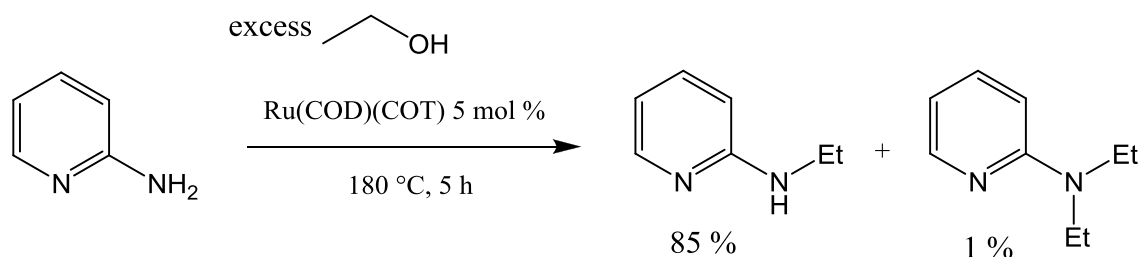
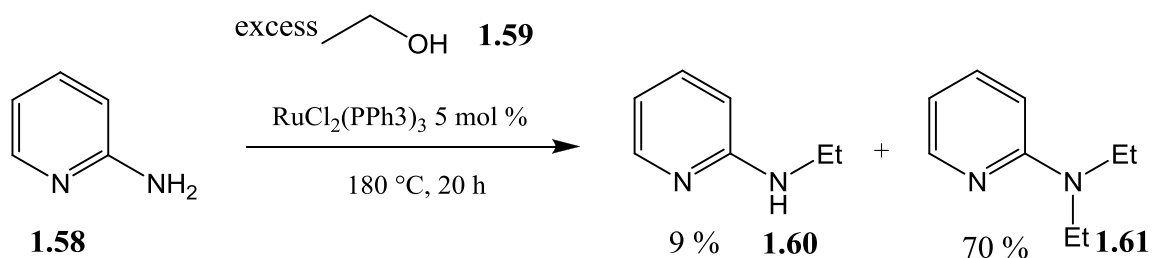
الشكل (1.16) تفاعل N-alkylation بين الأمين مع الكحول باستعمال محفز الألمنيوم

محفزات المعادن الانتقالية معروفة في تحفيز تفاعلات الألكلة للأمينات مع الكحولات، بما في ذلك استعمال محفز النيكل اللامتجانس في هذا التفاعل [67] ، حتى الآن ألكلة الأمينات مع الكحولات تجري عند درجة حرارة و ضغط عاليين مع العلم أن درجة الحرارة تفوق 200 درجة مئوية [68].

المحفزات المتجانسة الأولى التي تم استعمالها في أمينة الكحولات عرضت من قبل [69] Grigg و [70] Watanabe و هذا سنة 1981. فيما بعد استخدمت معقدات الرينيوم [71،72]، الروديوم [73]، البلاتينيوم [74] و الايريديوم [75] في أنظمة التحفيز.

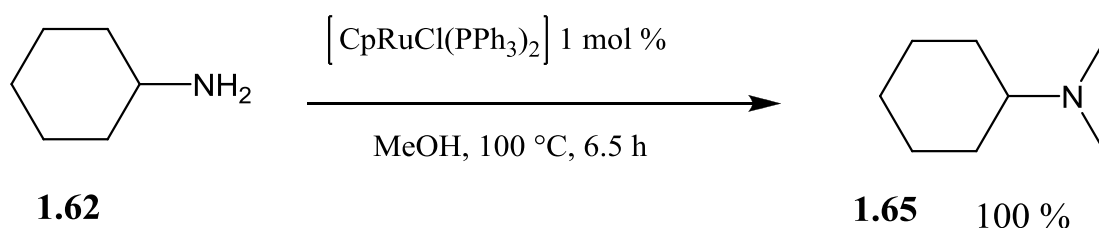
المساوي المعروفة عن المحفزات المتجانسة مماثلة لأنظمة التحفيز غير المتجانسة و التي تتمثل في درجات الحرارة العالية و طول مدة التفاعل و التي عادة ما تكون ضرورية من أجل الحصول على مردود أحسن ، على سبيل المثال في سنة 1996 Watanabe قدم أول مثال عن الألكلة الأمينات الحلقية غير المتجانسة مع الكحولات، باستعمال هذه الطريقة.

كما يمكن التحكم في الألكلة الأحادية و الألكلة الثنائية للمركبات الأمينوبيريدين aminopyridines باستعمال المحفزات التالية $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ و $[(\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT}))]$ [71] كما هو مبين في الشكل (1.17).



الشكل (1.17) يمثل الألكلة للأمينات الحلقية غير المتجانسة مع الكحولات باستعمال محفزات الرuthenium

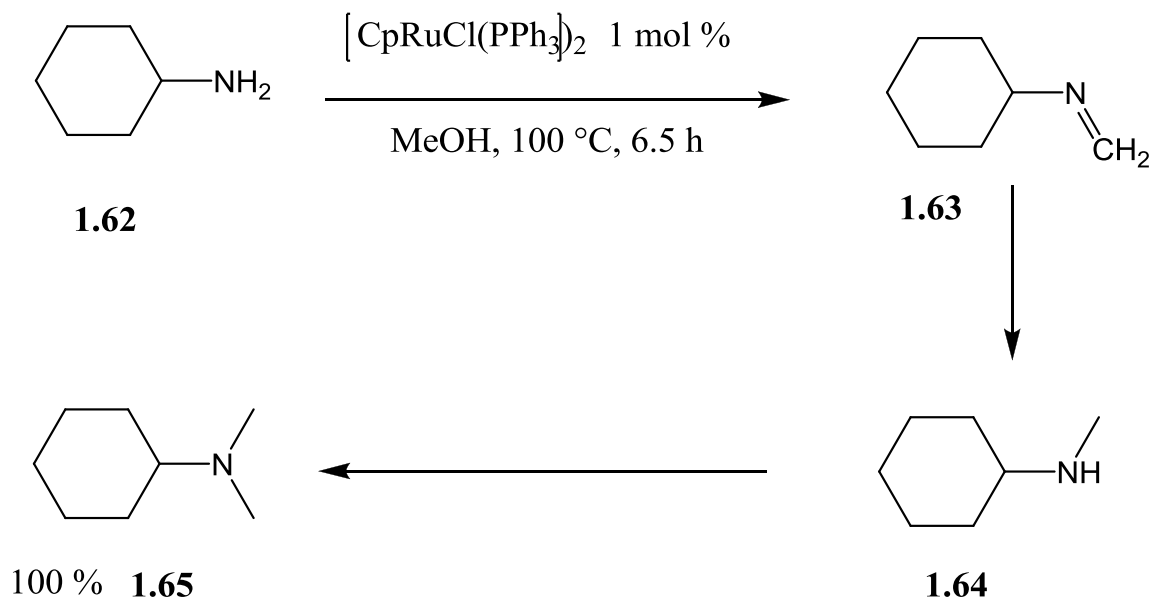
في الآونة الأخيرة، تم عرض عدة محفزات للرuthenium و الايريديوم و التي كانت فعالة في أمينة الكحولات عند درجات حرارة معتدلة (80-100) درجة مئوية. كما قدم Del Zotto [76] عرض حول ألكلة الأمينات مع الميثانول باستعمال محفز الرuthenium(II) و نصف-half [CpRuCl(PPh₃)₂] s,wich complex كما هو مبين في الشكل (1.18). مع العلم أن هذه الطريقة فعالة جداً، في التحويل الكمي السريع للمركب الابتدائي.



الشكل (1.18) تفاعل N-Methylation للألكيلات الأمينية

هذا التفاعل بين الميثانول و حلقي الهكسيل أمين تمت مراقبته بواسطة GC-MS من أجل دراسة عملية N-methylation بالتفصيل. تبين المراقبة بواسطة GC-MS أن التفاعل تدريجي و يمر عبر عدة مراحل. أولاً يتحول الأمين الابتدائي 62.1 إلى إمين 63.1 cyclo-C₆H₁₁-N=CH₂ 63.1، بعدها تتم عملية الهدرجة المتتالية التي تحول المركب 63.1 إلى مشتق 64.1 N-monomethyl

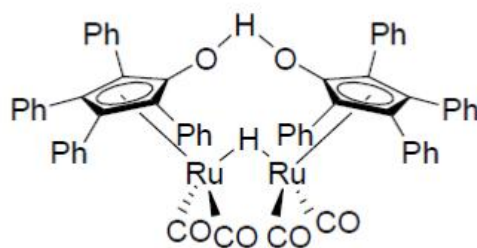
التي هي بدورها تتحول إلى مركب **65.1** *N,N*-dimethyl. في هذه الخطوة النهائية لا توجد مركبات وسطية يمكن الكشف عنها بواسطة GC-MS. هذه الطريقة فعالة من أجل تحول المركب **62.1** إلى **65.1** في تفاعلات *N*-Alkylation مع الأمينات اللاتلقية و لا يمكن تطبيقها في تفاعلات *N*-Alkylation مع الأريلات الأمينية.



الشكل (1.19): مراحل تشكيل *N,N*-dimethylcyclohexylamine انطلاقاً من

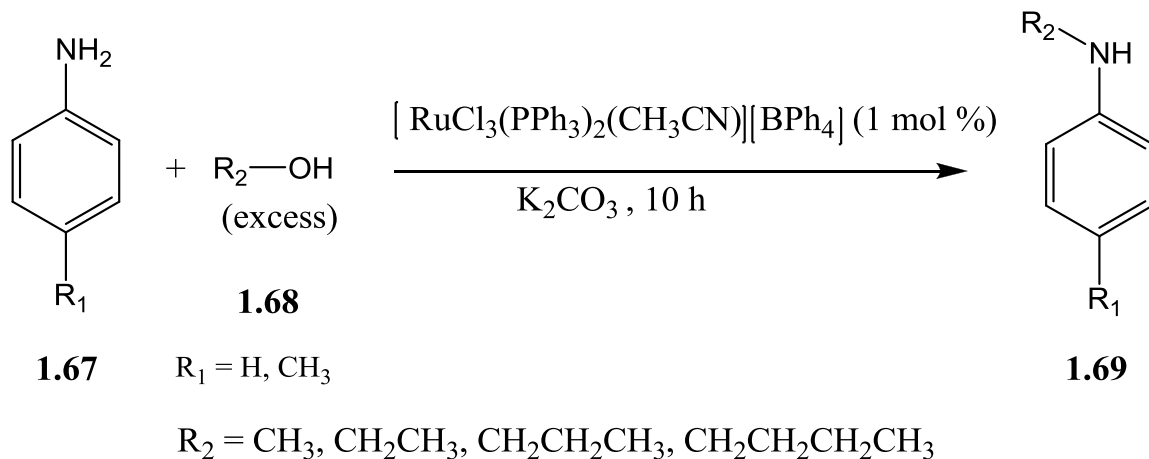
cyclohexylamine باستعمال محفز الرuthينيوم

مؤخراً Beller قدم بحث حول ألكلة الأمينات في وجود محفزات الروثينيوم المختلفة [77،78]. تم اختبار هذه المحفزات بما في ذلك محفز **66.1** Shvo و محفز روثينيوم كربونيل $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ الذي استعمل في ألكلة *n*-hexylamine إلى حد كبير.



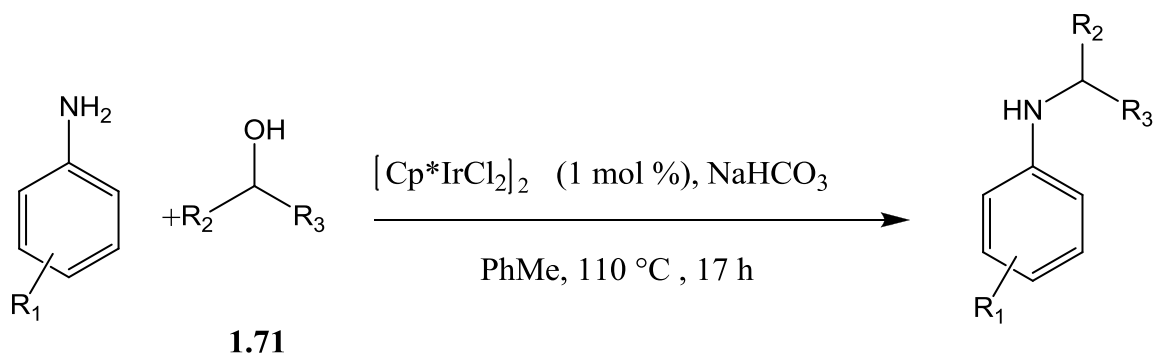
66.1

كذلك في الآونة الأخيرة قدم Naskar و Bhattacharjee عرض حول الألكلة الانتقائية الأحادية *N*-monoalkylation لمركبات الأنيلين المحفزة بواسطة مركب الرينيوم الكاتيوني ruthenium(II) ، كما وجد أيضا أن معقد الرينيوم الكاتيوني ruthenium(II) له فاعلية انتقائية في ارجاع الأمينات الأحادية لمركب الأنيلين بواسطة الكحولات الأولية [79]. كما أن الكحولات الأولية فعالة جدا في عملية الألكلة مثل الميثانول ، لكن مركب البنزيل الكحولي يعطي مركبات أحادية - ثنائية الألكيل جنبا إلى جنب مع الإمينات الموافقة.



الشكل (1-20) تفاعل *N*-Alkylation لمشتقات الأنيلين مع مركب الرينيوم الكاتيوني Ru(II)

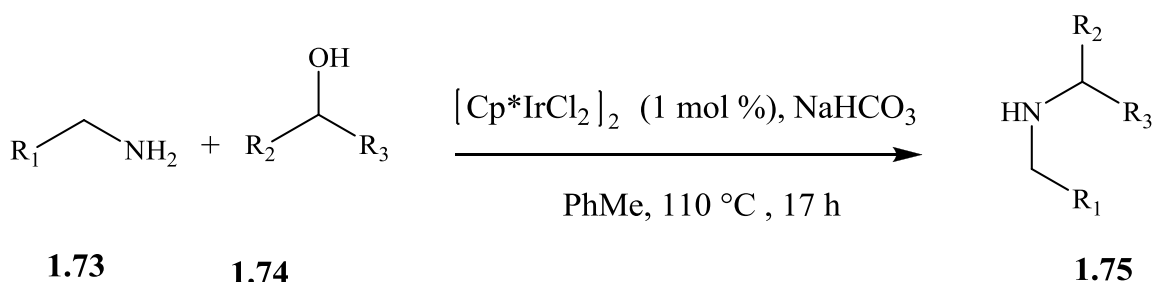
تم وصف مجموعة من الشروط من أجل تفاعل *N*-Alkylation للأمينات الأولية و الثانوية باستعمال محفز الايريديوم في وجود كميات متساوية لعدد المولات للأمين و الكحول في وجود قاعدة. يستعمل الأنيلين مع البنزيل الكحولي كمرجع لهذا التفاعل [80] و ذلك في وجود قاعدة كربونات الصوديوم NaHCO₃ حيث تؤدي إلى مردود جيد بنسبة 94 % الشكل (1-20)، وجد كذلك أن القواعد الضعيفة مثل Na₂CO₃ و KHCO₃ غير فعالة في تفاعل الألكلة في حين القواعد القوية مثل كربونات السيزيوم Cs₂CO₃ و ثلاثي بثانوات الصوديوم NaOtBu كانت تأخر التفاعل. عندما أجري التفاعل من دون قاعدة حصل على مردود ضعيف بنسبة 32 % فمن أجل تحسين ظروف الألكلة لمركبات الأنيلين مع الكحولات الأولية و الثانوية المختلفة نأخذ كمية تتراوح بين 1 و 3 مول % من المحفز حتى نتحصل على مردود جيد، نفس الشيء عندما نأخذ نفس العدد من مكافئات قاعدة بيكربونات الصوديوم NaHCO₃ [80] ، [81].



1.70 $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Ph, 94 \%$
 $R_1 = Cl, R_2 = H, R_3 = Ph, 92 \%$
 $R_1 = H, R_2, R_3 = CH_2(CH_2)_4CH_2, 92 \%$

1.72

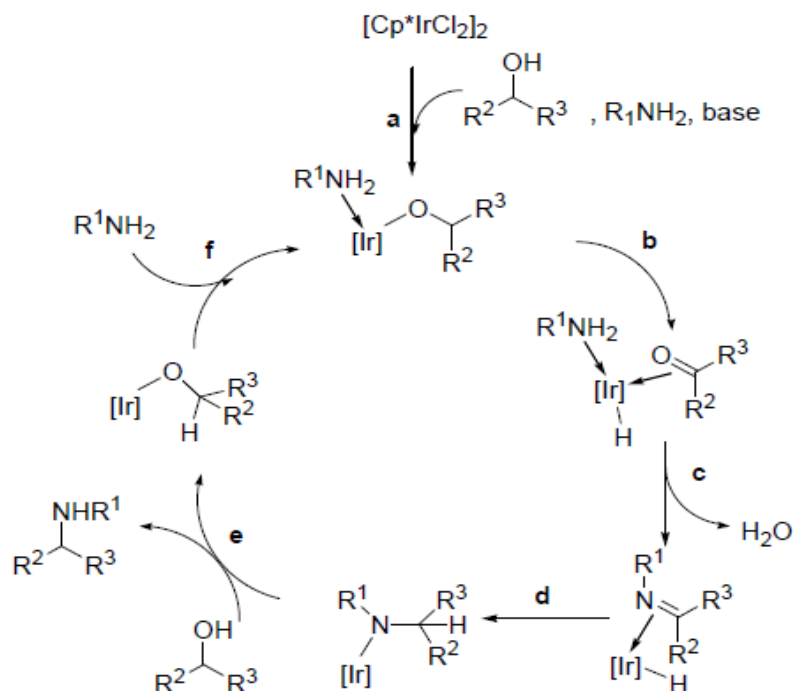
الشكل (1.21) تفاعل N-Alkylation للأنيولين مع مجموعة مختلفة من الكحولات الأولية والثانوية كما أن أكلة الأمينات الأولية الأخرى مثل benzylamine، phenethylamine و octylamine مع الكحولات الأولية والثانوية يعطي مردود حسن إلى ممتاز [80] ، عند أخذ كمية كبيرة من محفز الايريديوم 3 % mol و عند درجة حرارة عالية تسمح لنا بالحصول على مردود جيد مع كل من phenethylamine و octylamine على التوالي الشكل (1.22)



$R_1 = Bn, R_2 = H, R_3 = Ph, 93 \%$
 $R_1 = Bn, R_2 = H, R_3 = n-C_7H_{15}, 86 \%$
 $R_1 = CH_2Bn, R_2, R_3 = CH_2(CH_2)_3CH_2, 71 \%$

الشكل (1.22) تفاعلات N-Alkylation لأمينات البنزيل مع مجموعة مختلفة من الكحولات الأولية والثانوية

يعتقد كذلك أن أكلة الأمينات تتم عن طريق نزع الهيدروجين من الكحولات والتي تتحول إلى ألدهيدات و هذا عن طريق انتقال الهيدروجين من الكحول إلى معقد الايريديوم الذي يعطي ألدهيد و معقد ايريديوم هيدريد ، ويتبع ذلك تشكيل إيمينات من الألدهيدات والأمينات وأخيرا تتم هدرجة الإيمينات إلى الأمينات . الآلية الممكنة لتفاعل N-Alkylation للأمينات مع الكحولات الأولية والثانوية في وجود محفز الإيريديوم Cp*Ir مبينة في الشكل (1-23)



الشكل (1.23) آلية تفاعل N-Alkylation

في الخطوة الأولى، أولاً تشكل القاعدة نوع من iridium alkoxide الذي بدوره يرتبط مع الأمين (الخطوة a)، تحدث عملية حذف للهيدروجين من النوع β -Hydrogen elimination لمركب الألكوكسيد الذي يسمح بتشكيل هيدريد الايريديوم و يرتبط مع الأمين و الأدهيد أو (الكيتون) (الخطوة b). بعد هذا يتم تشكيل هيدريد الايريديوم-إمين عن طريق التكتيف بين الأمين و الأدهيد (أو الكيتون) في نفس حلقة الترابط مع الايريديوم (الخطوة c). يتم إدخال Insertion الرابطة الثنائية C=N للإمين في هيدريد الايريديوم (المرحلة d) بعدها يتم حذف ارجاعي لكي ينتج المركب الأميني (المرحلة e) و يتم تجديد المعقد.

المراجع

- [1] a) Y. Shvo, R. M. Laine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, 753; b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, 611; c) Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Oshugi, *Tetrahedron Lett.*, , 1981, 22, 2667; d) S.- I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.*, , 1982, 23, 229; e) Y. Watanabe, Y. Tsuji, H. Ige, Y. Ohsugi, T. Ohta, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3359.
- [2] a) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4745; b) C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem.* 2008, 120, 8789; *Angew. Chem. Int.*, Ed. 2008, 47, 8661; c) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 1766; d) A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. J. Williams, *Org. Lett.*, 2009, 11, 2039; e) J. He, J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* 2009, 121, 10072; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9888; f) G.W. Lamb, A. J. A. Watson, K. E. Jolley, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 3374; g) F. Shi, M. K. Tse, S. Zhou, M.-M. Pohl, J. Radnik, S. H_bner, K. J_hnisch, A. Br_ckner, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 1775; h) G.W. Lamb, F. A. Al Badran, J. M. J. Williams, *Chem. Eng. Res., Des.* 2010 doi:10.1016/j.cherd.2010.04.005; i) K. Yamaguchi, J. He, T. Oishi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, 7199.
- [3] K.-I. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 2687; b) K.-I. Fujita, T. Fuji, R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, 2004, 6, 3525; c) G. Cami-Kobeci, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.*, 2004, 1072; d) A. P. Da Costa, M. Viciano, M. San_u, S. Merino, J. Tejada, E. Peris, B. Broyo, *Organometallics.* 2008, 27, 1305; e) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-I. Fujita, *Org. Lett.*, 2008, 10, 181; f) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 3790; g) D. Gnanamgari, E. L. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics.* 2009, 28, 321; h) B. Blank, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 924; i) O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.*, 2010, 1541.

- [4] a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2004, 77, 909; b) K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett*. 2005, 560.
- [5] a) E. J. Schwoegler, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 3499; b) T. Yamakawa, I. Tsuchiya, D. Mitsuzuka, T. Ogawa, *Catal. Commun.*, 2004, 5, 291; c) A. Martinez-Asencio, D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 325.
- [6] a) B. Ohtani, O. Haruyoshi, N. Nishimoto, T. Kagiya, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 308.
- [7] a) R. G. Rice, E. J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4052; b) J. L. Garci_Ruano, A. Parra, J. Alemn, F. Yuste, V. M. Mastranzeo, *Chem. Commun.*, 2009, 404.
- [8] N. Tanaka, M. Hatanaka, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1992, 575.
- [9] N-alkylation of amines or sulfonamides: a) R. Martinez, D. J. Ramn, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 2176; b) X. Cui, F. Shi, Y. Zhang, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 2048; c) C. Gonzalez-Arellano, K. Yoshida, R. Luque, P. L. Gai, *Green Chem.*, 2010, 12, 1281.
- [10] a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, 349, 1555; b) G. W. Lamb, J. M. J. Williams, *Chim. Oggi.*, 2008, 26, 17; c) T. D. Dixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans*, 2009, 753; d) G. E. Dobreiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 681; e) G. Guillena, D. J. Ramn, M. Yus, *Chem. Rev.* 2010, 110, 1611; f) R. Yamaguchi, K. I. Fujita, M. Zhu, *Heterocycles*. 2010, 81, 1093.
- [11] a) C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 7987; b) R. Martinez, G. J. Br., D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 3683; c) R. Martinez, D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron*. 2006, 62, 8982; d) R. Martinez, D. J. Ramn, M. Yus, *Tetrahedron*, 2006, 62, 8988.
- [12] a) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4107; b) P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, , 2006, 47, 6787
- [13] a) M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem.*, 2002, 114, 4934; *Angew. Chem. Int., Ed.*, 2002, 41, 4740; b) M. G. Edwards, R. F. R. Jazzar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.*, 2004, 90.
- [14] G. Guillena, D. J. Ramn, M. Yus, *Angew. Chem.*, 2007, 119, 2410; G. Guillena, D. J. Ramn, M. Yus. *Angew. Chem. Int., Ed.* 2007, 46, 2358.

- [15] J. Tsuji, John Wiley & Sons, Chichester Palladium Reagents , Catalysts, ed. UK, 2nd edn, 2004.
- [16] a) T. Mizoroki, K. Mori , A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1971, 44, 3 I. P. Beletskaya , A. V. Cheprakov, Chem. Rev., 2000, 100, 3009; b) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin , D. Holder, Coord. Chem. Rev., 248, 2283; c) A. M. Trzeciak , J. J. Ziolkowski, Coord. Chem. Rev., 2005, 249, 2308.
- [17] J. P. Corbet , G. Mignani, Chem. Rev., 2006, 106, 2651.
- [18] a) C. S. Consorti, F. R. Flores , J. Dupont, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 12054; b) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson , E. Sink, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 9058; c) V. Calo, A. Nacci, L. Lopez , N. Mannarini, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 8973; d) X. Ma, Y. Zhou, J. Zhang, A. Zhu, T. Jiang , B. Han, Green Chem., 2008, 10, 59.
- [19] a) R. Wang, B. Twamley , J. M. Shreeve, J. Org. Chem., 2006, 71, 426; H. J. Li , L. Wang, Eur. J. Org. Chem., 2006, 5099; b) F. Y. Kwong, A. Klapars , S. I. Buchwald, Org. Lett., 2002, 4, 581; c) Z. Zhang, Z. Zha, C. Gan, C. Pan, Y. Zhou, Z. Wang , M. Zhou, J. Org. Chem., 2006, 71, 4339; d) R. Tao, S. Miao, Z. Liu, Y. Xie, B. Han, G. An , K. Ding, Green Chem., 2009, 11, 96; e) A. Gordillo, E. Jesus , C. L. Mardomingo, Chem. Commun., 2007, 4056; f) G. Liu, M. Hou, J. Song, T. Jiang, H. Fan, Z. Zhang , B. Han, Green Chem., 2010, 12, 65.
- [20] a) R. Arvela, S. Pasquini , M. Larhed, J. Org. Chem., 2007, 72, 6390; b) T. Kurahashi, H. Shinokubo , A. Osuka, Angew. Chem., Int. Ed., 2006, 45, 6336; c) S. Bhattacharya, A. Srivastava , S. Sengupta, Tetrahedron Lett., 2005, 46, 3557; d) J. Hierso, M. Picquet, H. Cattey , P. Meunier, Synlett., 2006, 3005; e) K. Okubo, M. Shirai , C. Yokoyama, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 7115.
- [21] a) K. Sonogashira, in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, ed. F. Diedrich, A. de Meijere, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Vol. 1, p 319; b) K. Sonogashira, in H, book of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, ed. E. Negishi, A. deMeijere, Wiley-Interscience, New York, 2002, p 493.
- [22] R. A. Sheldon, Chem. Ind. 1992, 903.
- [23] P. T. Anastas, J. C. Warner, In Green Chemistry Theory , Practice, Oxford University Press, Oxford, 1998.

- [24] A. A. N. Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.*, 2007, 3154.
- [25] S. A. Lawrence, *Amines, Synthesis, Properties, Applications*, Cambridge University Press, New York, 2004.
- [26] J. McMurry, *Organic Chemistry*, Brooks/Cole, 5th Edition, USA, 2000.
- [27] A. Humphreys, *Med. Ad. News*, 2007, 26, 14.
- [28] K. Wellington, C. M. Perry, *CNS Drugs*, 2001, 15, 643.
- [29] M. E. Parsons, C. R. Ganellin, *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 147, S127.
- [30] F. Estelle, R. Simons, K. J. Simons, *Drug Therapy*, 1994, 330, 1663.
- [31] B. C. Charlton, *Medical Hypothesis*, 2005, 65, 823.
- [32] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S.erson, *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 2235.
- [33] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Mol. Diversity*, 2002, 5, 289.
- [34] R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, J. W. Darrow, D. A. Pippin, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2004, 7, 473.
- [35] J. S. Mason, I. Morize, P. R. Menard, D. L. Cheney, C. Hulme, R. F. Labaudiniere, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 3251.
- [36] Q. Hong, R. K. Bakshi, J. Dellureficio, S. He, Z. Ye, P. H. Dobbelaar, I. K. Sebhat, L. Guo, J. Liu, T. Jian, R. Tang, R. N. Kalyani, T. MacNeil, A. Vongs, C. I. Rosenblum, D. H. Weinberg, Q. Peng, C. Tamvakopoulos, R. R. Miller, R. A. Stearns, D. Cashen, W. J. Martin, A. S. Chen, J. M. Metzger, H. Y. Chen, A. M. Strack, T. M. Fong, E. MacIntyre, L. H. T. Van der Ploeg, M. J. Wyvratt, R. P. Nargund, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 4483.
- [37] C. D. Duarte, E. J. Barreiro, C. A. Fraga, *Mini Rev. Med. Chem.*, 2007, 7, 1108.
- [38] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 2667.
- [39] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. J. Tongpenyai, *Chem. Commun.*, 1981, 611.
- [40] K. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 2687.
- [41] R. Yamaguchi, K. Fujita, M. Zhu, *Heterocycles*. 2010, 81, 1093.
- [42] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, USA, 2001.
- [43] G. Solomons, C. Fryhle, *Organic Chemistry*, Wiley, New York, 2000.
- [44] Y. Ju, R. S. Varma, *Green Chem.*, 2004, 6, 219.

- [45] H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 2739.
- [46] K. Mohri, K. Suzuki, M. Usui, K. Isobe, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 159.
- [47] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron*, 2001, 57, 7785.
- [48] R. N. Salvatore, A. S. Nagle, K. W. Jung, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 674.
- [49] J. L. Moore, S. M. Taylor, V. A. Soloshonok, *ARKIVOC*, 2005, (vi), 287.
- [50] N. Sachinvala, D. L. Winsor, K. Maskos, C. Grimm., O. Hamed, T. L. Vigo, N. R. Bertoniere, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 9234.
- [51] O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 679.
- [52] M. Wada, T. Sano, O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, 46, 2833.
- [53] O. Mitsunobu, J. Kimura, K.-I. Iizumi, N. Yanagida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1976, 49, 510.
- [54] A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 497.
- [55] R. A. Glennon, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 678.
- [56] S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4928.
- [57] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, United Kingdom, 2005, references therein.
- [58] E. A. Braude, R. P. Linstead, L. M. Jackman, P. W. D. Mitchell, K. R. H. Wooldridge, *Nature (London)*, 1952, 169, 100.
- [59] K. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron*, 2008, 64, 1943.
- [60] B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 749.
- [61] P. Sabatier, A. Mailhe, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 1909, 148, 898.
- [62] F. Valot, F. Fache, R. Jacquot, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron. Lett.*, 1999, 40, 3689.
- [63] T. Kyuma, M. Nakazawa, *CA 86:29469w*, Japan Kokai, 1976, 101, 929.
- [64] P. R. Rao, P. Massiani, D. Barthomeuf, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1994, 84, 1449.
- [65] S. Narayanan, B. P. Prasad, *Chem. Commun.*, 1992, 17, 1204.
- [66] H. Matsuhashi, K. Arata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, 64, 2605.
- [67] C. F. Winans, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 306.
- [68] a) S. Narayanan, K. Deshpande, *Appl. Catal. A. General.*, 2000, 199, 1; b) A. Narayanan Sultana, *Appl. Catal. A. General.*, 1998, 167, 103.

-
- [69] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Chem. Commun.*, 1981, 611.
- [70] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 2667.
- [71] Y. Watanabe, Y. Morisaki, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4214.
- [72] a) T. Kondo, S. Yang, K.-T. Huh, M. Kobayashi, S. Kotachi, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1991, 1275; b) S. Ganguly, D. M. Roundhill, *Polyhedron*, 1990, 9, 2517; c) S. Ganguly, F. L. Joslin, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.*, 1989, 28, 4562.
- [73] N. Tanaka, M. Hatanka, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1992, 575.
- [74] Y. Tsuji, R. Takeuchi, H. Ogawa, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1986, 293.
- [75] K.-I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett*, 2005, 4, 560.
- [76] A. Del Zotto, W. Baratta, M. Sri, G. Verardo, P. Rigo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2004, 524.
- [77] D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.*, 2007, 2, 403.
- [78] A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 8881.
- [79] S. Naskar, M. Bhattacharjee, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 3367.
- [80] a) T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muniz, G. Hilt, C. Kabuto, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 6508; b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Diez, S. E. Garcia-Garrido, J. Gimeno, *Organometallics*, 2004, 23, 4836.

النتائج و المناقشة
تفاعلات β -Alkylation و N-alkylation

1-II أهداف البحث

كما هو موضح في الفصل الأول هناك العديد من محفزات الرثينيوم التي تم ذكرها سابقا في المؤلفات [1] و التي تصف تفاعلات N-Alkylation للأمينات و التي عادة ما تكون عند درجات حرارة عالية كما لا يمكن تطبيقها على مختلف الأمينات. من أجل هذا نحن نبحت عن محفزات محسنة متعددة الاستعمال يمكن تطبيقها في ظروف معتدلة و ذلك في تفاعلات N-Alkylation و β -Alkylation للأمينات في المجال الصناعي. و عليه يمكن تلخيص أهداف البحث الذي أجريناه في ما يلي:

1- ايجاد نظام أكثر كفاءة من أجل أكلة الأمينات باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني و بالتالي تحسين ظروف تفاعلات الأكلة.

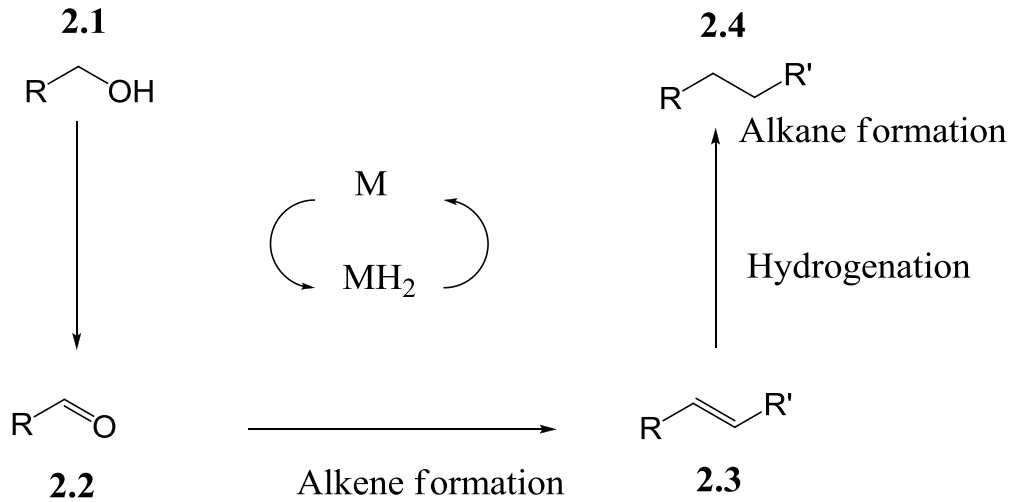
2- تحقيق التطبيق الأمثل لنظام تصنيع الأمينات المختلفة ودراسة فعاليتها البيولوجية

2-II أكلة الأمينات مع الكحولات في وجود محفزات الرثينيوم باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني

قام Fujita بعرض بحث حول أكلة الأمينات مع الكحولات باستعمال معقد الايريديوم Cp^*Ir و هذا من أجل تصنيع الأمينات الثانوية و الثلاثية [2] كما هو مبين في المحور الأول. و على الرغم من أن هذا المحفز فعال جدا في تنشيط هذا النوع من التفاعلات، إلا أنه لا يمكن تطبيقه على شكل واسع خاصة في مجال الصناعة لأنه مكلف كثيرا و عليه يجب البحث عن محفزات أخرى يكون لها نفس التأثير و لكن تكون رخيصة الثمن و يمكن استعمالها على المستوى الصناعي. ولهذا كان لدينا اهتمام كبير حول محفزات الرثينيوم لعدة أسباب من بينها:

- 1- تعتبر محفزات الرثينيوم أقل تكلفة من محفزات الايريديوم و الروديوم... إلخ
- 2- وجود مجموعة كاملة و متنوعة من أنظمة الأكسدة التي تتمحور حول محفزات الرثينيوم وهي في الغالب متاحة تجاريا.
- 3- محفزات الرثينيوم تتوافق مع العديد من المخالب ligands و بالتالي هناك مجال واسع لتشكيل معقدات كثيرة يمكن تطبيقها في التفاعلات المختلفة.

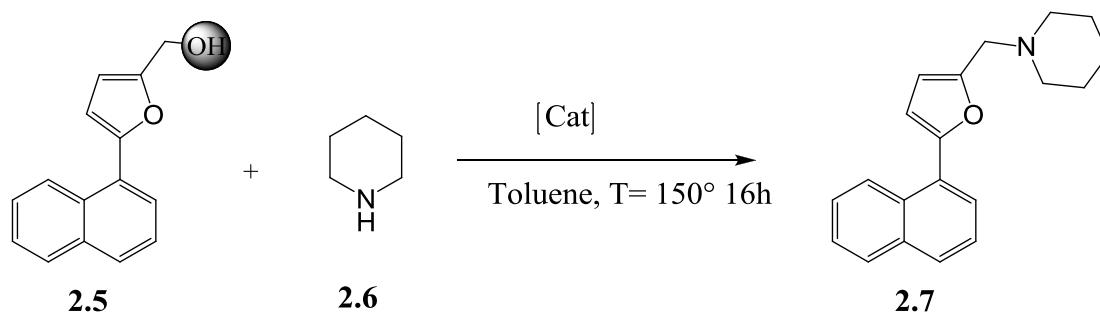
بالإضافة إلى هذا قدم Williams و مجموعته عرض حول معقدات الرثينيوم في وجود مخالب bidentate phosphines و الذي يملك فعالية في تشكيل روابط من النوع C-C انطلاقا من الكحولات التي تتحول إلى ألدهيدات أو كيتونات [3] كما هو مبين في الشكل (2.1).



الشكل (2.1) تشكيل روابط من النوع C-C باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني

3-II تفاعل N-Alkylation لمركب Piperidine مع كحول أولي لمشتق الفيران

من أجل إظهار امكانية تطبيق محفزات الرثينيوم و البلاديوم في تفاعلات N-Alkylation باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني للأمينات الثانوية مع الكحولات الأولية في وسط خامل و ذلك باستخدام غاز الأرغون. تجري تفاعل ألكلة بين مركب Piperidine (2.6) مع كحول أولي لمشتق الفيران (2.5). وهذا في وجود محفزات مختلفة بكمية (2.5 mol %) من أجل معرفة المعقد الذي يعطينا تفاعل كلي و مردود جيد. أجريت هذه التفاعلات عند درجة حرارة 150 ° درجة مئوية لمدة 15 ساعة في وجود مذيب الطوليان المقطر في وسط خامل تحت ضغط غاز الأرغون كما هو مبين في الجدول (1.1) الشكل (2.2).



الشكل (2.2) تفاعل N-Alkylation بين piperidine مع الكحول الأولية لمشتق الفيران

كما هو موضح في الجدول (2،1) تم اختبار مجموعة واسعة من معقدات البلاديوم و الرثينيوم لتفاعل الألكلة بين مركب Piperidine مع كحول أولي لمشتق الفيران باستعمال مذيب الطولين، مع العلم أن المركب (2.5) تم تصنيعه مخبريا انطلاقا من 1-Bromonaphtalene مع Furan-2-ylmethanol و هذا باستعمال محفز أسيتات البلاديوم في وجود مذيب ثنائي المثيل أسيتاميد DMAc كما هو مبين في المحور الثاني الجدول (3.1).

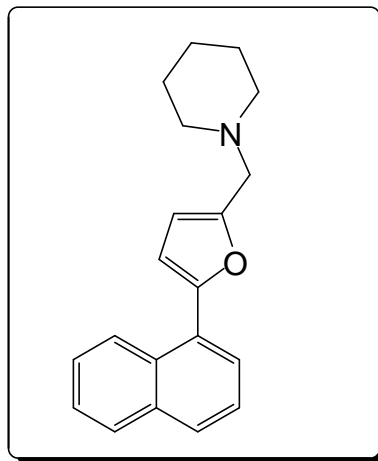
الجدول (2.1): اختبار محفزات البلاديوم و الرثينيوم في تفاعل N-Alkylation بين Piperidine مع كحول أولي لمشتق الفيران

المدخل	المحفز	المردود %
1	[Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl] (A)	64.63
2	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl] (B)	7.5
3	Pd(OAc) ₂	0.0
4	PdCl ₂	0.0
5	[Ru(p-cymene)Cl ₂] ₂	0.0
6	[CpRu(PPh ₃) ₂ Cl] ₂	0.0
7	[Cp* ₂ Ru(dppe)Cl] ₂	0.0

أعطى التفاعل الأول (الجدول 2.1 المدخل 1) نتائج جيدة في وجود محفز الرثينيوم A . تمت تنقية المركب الناتج باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال و باستعمال مملص Et₂O/P.E بنسبة (8:2). بعد التحليل باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الشكل 1) المركب (2.7) نلاحظ ظهور مجموعة من الاشارات على شكل متعدد في المجال (1.47-1.67

و بتكامل 6H تدل على وجود 3 CH₂ خاصة بالبروتونات ⁵،⁴،³ H ، تظهر إشارة أخرى على شكل متعدد عند 2.56 ppm و بتكامل 4 H تدل على وجود 2 CH₂ خاصة بالبروتونات ⁶،² H و بما أن الإزاحة الكيميائية معتبرة يقودنا هذا إلى القول بأن الكربون الحامل للبروتون مرتبط مع ذرة الأزوت، تظهر إشارة أخرى عند 3.71 ppm على شكل أحادي و بتكامل 2H تدل على وجود CH₂ خاصة بالبروتونات ⁷ H في جوار وظيفة أمينية و رابطة ثنائية ، ظهور اشارتين الأولى عند 6.42 ppm على شكل ثنائي و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J = 2.7 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتون ⁴ H أما الإشارة الثانية تظهر عند 6.69 ppm و بتكامل 1H على شكل ثنائي و بثابت تزاوج $J = 2.7 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتون ³ H للحلقة غير المتجانسة لمركب الفيران. طيف الكربون (الشكل 2 المركب 2.7) يبين وجود 20 ذرة كربون مع العلم أنه تظهر اشارتين بكثافة عالية الأولى عند 24.7 ppm خاصة بالكربونات ⁵،³ C و الثانية عند 52.8 ppm خاصة بالكربونات ⁶،² C تدل على وجود 4 درات كربون متطابقة تملك نفس الإزاحة الكيميائية. يبين طيف الكربون J_{mode} وجود 6 كربونات من النوع CH₂ في المجال (22 – 54 ppm).

من أجل التأكد من الصيغة المجملة للمركب أجرينا التحليل باستعمال مطيافية الكتلة التي تظهر صيغة مجملة 292.17014 : [M+H]⁺ C₂₀H₂₂NO التي توافق صيغة المركب المنشود و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب هي:



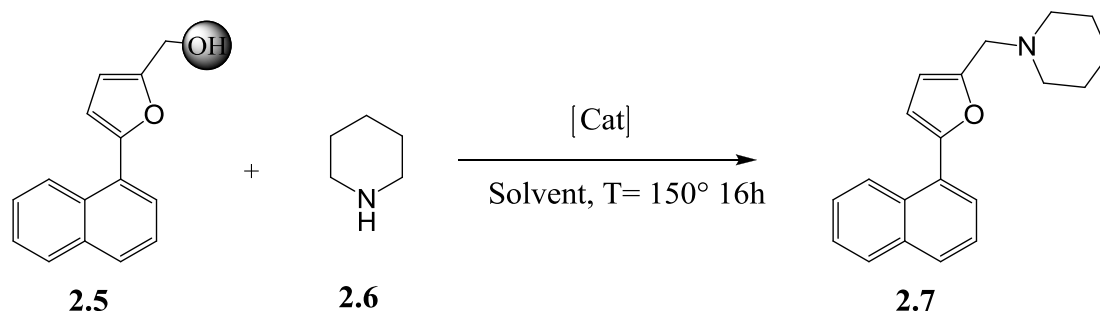
2.7

1-[(5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]piperidine

أجري نفس التفاعل في وجود محفز الرثينيوم (B) [Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl] (الجدول 2.1 المدخل 2) و في نفس الشروط. بعد التحليل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة تبين أن التفاعل غير تام. بعد التنقية كانت نسبة مردود التفاعل 7.5 % مما يدل على أن محفز الرثينيوم (A) أكثر كفاءة و فاعلية في تنشيط تفاعل N-Alkylation مقارنة مع المحفز (B). فيما يخص بقيت المحفزات الأخرى لم يحدث أي تفاعل مما يعني أن المحفزات المستعملة ليست لها القدرة على تشكيل روابط جديدة من النوع C-N.

4-II تحسين ظروف التفاعل

بعد معرفة أنظمة التحفيز الجيدة قمنا بدراسة تأثير المذيبات المختلفة في تفاعل الألكلة بين الأمين الثانوي مع الكحول الأولي. تمت هذه الدراسة في وجود محفز الرثينيوم A الذي أعطى فعالية جيدة في تفاعل N-Alkylation كما هو مبين في (الجدول 2.2 المدخل 1) نتائج التفاعلات المحصل عليها مبينة في الجدول (2.2) الشكل (2.3).



الشكل (2.3) تفاعل N-Alkylation بين piperidine مع الكحول الأولية لمشتق الفيران في وجود مذيبات مختلفة

بعد الرجوع إلى النتائج الأولى المبينة في الجدول (2.1) نجد أن محفز الرثينيوم A أكثر فاعلية حيث أعطى نتائج جيدة لتفاعل الألكلة N-Alkylation مقارنة مع المحفز (B) و المحفزات الأخرى و عليه لجأنا إلى معرفة مدى تأثير المذيبات في تفاعلات N-Alkylation للمحفز A حيث أخذنا مجموعة مختلفة من المذيبات بكمية 3 مل كما هو موضح في (الجدول 2.2).

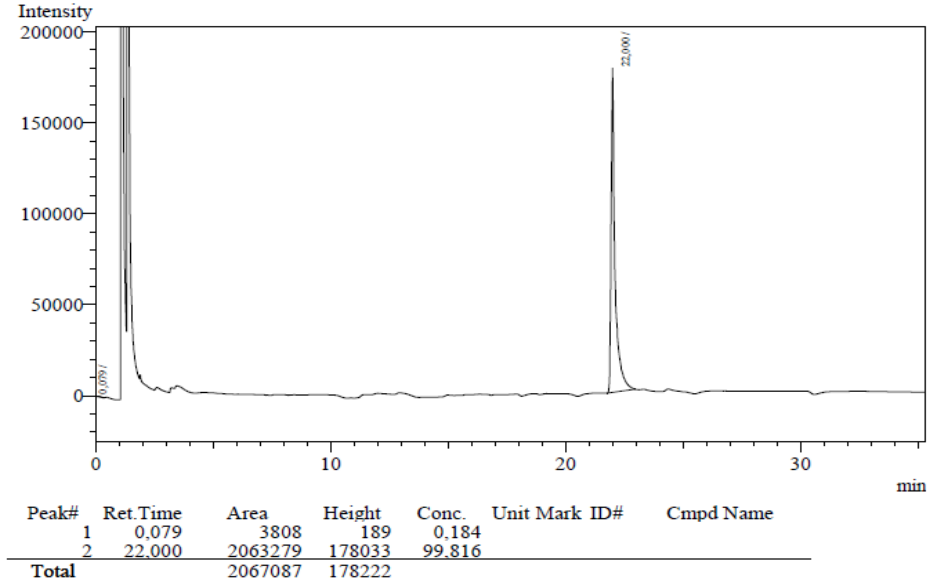
الجدول(2.2): اختبار تأثير المذيبات في تفاعل N-Alkylation للأمين الثانوي في وجود محفز الرتنيوم (A)

المدخل	المذيب	المردود %
1	بلا مذيب	80
2	Toluene	64.63
3	CpMe	3,4
4	Et ₂ O	0,0
5	THF	0,0
6	DMF	0,0
7	1,4dioxane	0,0
8	CH ₂ Cl ₂	0,0
9	CH ₃ CN	0,0
10	Isopropanol	0,0
11	Xylene	33.45

من بين المذيبات القليلة التي تمت دراستها ، يبدو أن استخدام المذيبات القطبية (DMF, THF) أو المذيبات القطبية البروتونية (Isopropanol) ليست مناسبة لهذا النوع من التفاعلات (المدخل 5 ، 6 ، 10)

من خلال التجارب التي أجريناها أفضل نتيجة تم الحصول عليها كانت عند اجراء التفاعل من دون مذيب (الجدول 2.2 المدخل 1) . بعد التحليل بواسطة GC ظهرت لدينا اشارة جديدة عند 22 دقيقة و بتركيز 100 % مع اختفاء كلي لمواد البدء الشكل (2.4). بعد التنقية باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال تحصلنا على مردود جيد بنسبة 80 % أما في وجود مذيب الطوليان (المدخل 2) لم يكن التفاعل تام و بعد الفصل و التنقية تحصلنا على مردود معتبر بنسبة 64.63 % . في وجود مذيب CpMe (المدخل 3) كان مردود التفاعل ضعيف جدا مقارنة مع مذيب الطوليان حيث قدر مردود التفاعل بنسبة 3.4% (الجدول 2.2 المدخل 3). لدينا تفاعل ألكلة متوسط المردود و هذا مع مذيب Xylene حيث كان مردود نسبة التفاعل 33.45 %

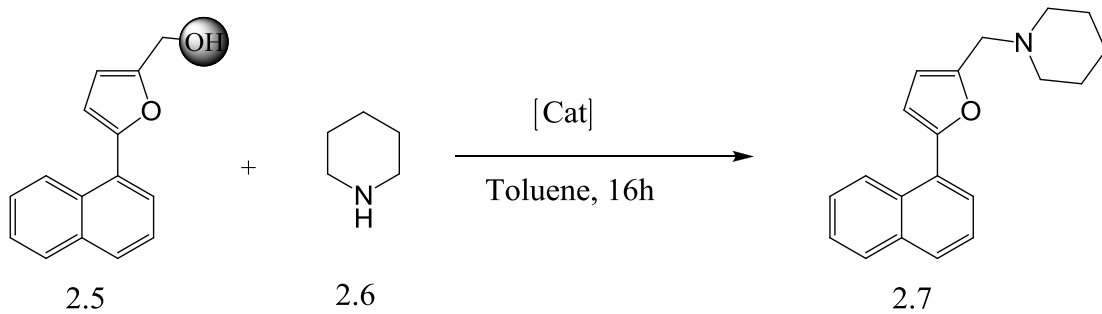
(الجدول 2.2 المدخل 11). أما في ما يخص بقيت المذيبات الأخرى التي قمنا بدراستها كانت التفاعلات سلبية و ذلك بعد التحليل بواسطة TLC. من خلال كل هذه الاختبارات نستنتج أن محفز الرتينيوم A كان أكثر فاعلية في عدم وجود مذيبات.



الشكل (2.4): طيف GC لتفاعل الألكلة بين المركب 2.5 و 2.6 من دون مذيبات

من المثير للاهتمام كذلك أن تجرى التفاعلات من دون مذيب مع الحفاظ على فعالية المحفز (المدخل 1) و التحول يكون كلياً كما هو مبين من خلال طيف GC. عدم وجود المذيب له فوائد بيئية و اقتصادية لكنه يمكن أن يشكل بعض المشاكل في حالة استعمال مواد ابتدائية صلبة في التفاعل و لهذا يمكن استعمال الطوليان في التفاعل إذا اقتضت الضرورة.

قمنا كذلك بدراسة تأثير درجة الحرارة لتحديد الحد الأدنى المطلوب للتفاعل من أجل الحصول على أفضل الشروط التي تعطينا مردود جيد كما هو مبين في الجدول (2.3) الشكل (2.5)



الشكل (2.5) تفاعل N-Alkylation بين piperidine مع الكحول الأولية لمشتق الفيران عند درجات حرارة مختلفة في وجود مذيب الطوليان

الجدول (2.3) تأثير درجة الحرارة في التفاعل

تجدر الإشارة هنا إلى أن درجة حرارة التفاعل هي درجة حرارة الحمام الزيتي الذي يغمر فيه أنبوب الشلنك و أن درجة حرارة التفاعل الحقيقية لا يمكن قياسها عمليا بدقة (المفاعل تحت الضغط).

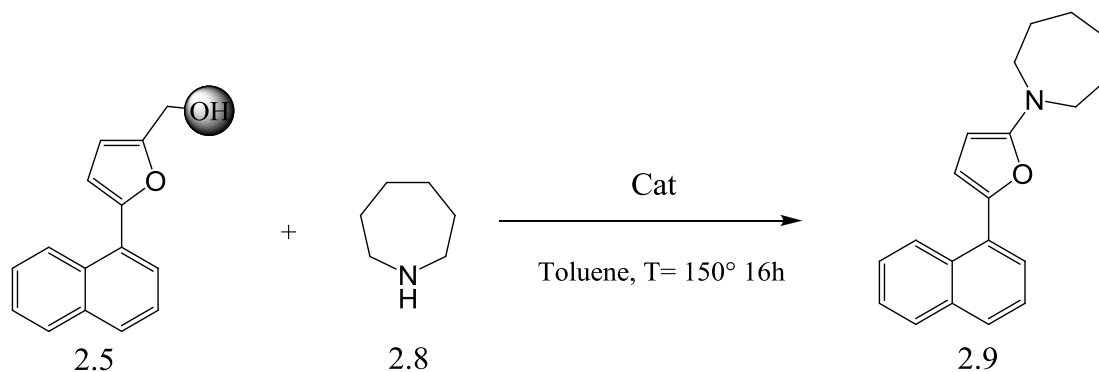
المدخل	درجة الحرارة C°	زمن التفاعل	المردود %
1	150	h16	64.63
2	140	h20	43.42
3	130	h20	24.23
4	100	h20	9.52

أظهرت هذه النتائج أنه عند استعمال درجات حرارة منخفضة 100، 130 و 140 درجة مئوية تسمح بتشكيل المركب و لكنه يوجد انخفاض في فعالية المحفز . و بالتالي يتناقص مردود التفاعل كلما انخفضت درجة الحرارة أما عند الرفع من درجة الحرارة إلى 150° C تكون مناسبة لهذا التفاعل مع مراعاة حساسية المركبات الأخرى.

في الأخير الشروط الجيدة المختارة من أجل إجراء تفاعل N-Alkylation للأمين الثانوي مع الكحول الأولي هي على النحو التالي، نظام التحفيز يحتوي على 2.5 مول % من محفز الرتينيوم A ، و استعمال الطوليان كمذيب في التفاعل عند درجة حرارة 150° درجة مئوية.

5-II تفاعل N-Alkylation لمركب Azepane مع كحول أولي لمشتق الفيران

أجرينا تفاعلات الألكلة بين Azepane مع المشتق الكحولي لمركب الفيران باستعمال محفز الرتينيوم Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl (A) في وسط مذيب الطوليان حيث تم التأكد من حدوث التفاعل باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون كما هو مبين في الجول (2.4) الشكل (2.6).



الشكل (2.6) تفاعل N-Alkylation بين Azepane مع الكحول الأولي لمشتق الفيران

الجدول (2.4) اختبار محفزات الرتينيوم و البلاديوم في تفاعل الألكلة بين Azepane مع كحول أولي لمشتق الفيران.

المردود %	المحفز	المدخل
34.89	[Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl] (A)	1
1.1	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl] (B)	2
0.0	Pd(OAc) ₂	3
0.0	PdCl ₂	4
0.0	[Ru(p-cymene)Cl ₂] ₂	5
3.2	[CpRu(PPh ₃) ₂ Cl]	6
0.0	[Cp* ₂ Ru(dppe)Cl]	7

بعد التنقية باستعمال CC تحصلنا على مردود ضعيف بنسبة 34.89 % (الجدول 2.4 المدخل 1) ، أما عند استعمال محفز الرتينيوم [Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl] (B) لم يكن فعال في تفاعل الألكلة (المدخل 2) حيث كان مردود التفاعل ضعيف جدا 1.1 % . في ما يخص محفز البلاديوم أسيتات Pd(OAc)₂ و البلاديوم كلوريد PdCl₂ لم تكن لهم أي فعالية في تنشيط تفاعل الألكلة N-Alkylation (المدخلين 3،4).

محفز الرتينيوم [CpRu(PPh₃)₂Cl] كان ضعيف الفعالية في تفاعل ألكلة حيث كانت نسبة مردود التفاعل ضعيفة جدا 3.2 % (المدخل 6) . كذلك كان مردود التفاعل ضعيف جدا في وجود محفزي الرتينيوم [Ru(p-cym)Cl₂]₂ و [Cp*₂Ru(dppe)Cl] (المدخلين 5،7) مع

العلم أن نفس المحفزين كانت لديهم فعالية جيدة في تفاعل الألكلة بين Pyrrolidine مع phenylmethanol (الجدول 1.1 المدخل 5 ، 7).

من خلال النتائج المحصل عليها في (الجدول 2.4) اخترنا محفز الرتينيوم Ru(p-(cymene)(DPPBS)Cl (A) من أجل دراسته مع مختلف المذيبات لتحسين فعاليته في تفاعل الألكلة و الزيادة في نسبة المردود.

الجدول(2.5) اختبار المذيبات المختلفة لمحفز الرتينيوم A في تفاعل N-Alkylation بين Azepane مع الكحول الأولي لمشتق الفيران

المدخل	المذيب	التحول %	المردود %
1	بلا مذيب	/	58.77
2	Toluene	/	34.89
3	CpMe	/	5.26
4	Et ₂ O	0,0	0,0
5	THF	0,0	0,0
6	DMF	0,0	0,0
7	dioxane 1,4	0,0	0,0
8	CH ₂ Cl ₂	0,0	0,0
9	CH ₃ CN	0,0	0,0
10	Isopropanol	0,0	0,0
11	Xylene	/	18.2

أجرينا هذا الاختبار لمعرفة مدى تأثير المذيبات المختلفة في تفاعل N-Alkylation بين الأمين الثانوي مع الكحول الأولي لمشتق الفيران في وجود محفز الرتينيوم A الذي أثبتت فعاليته في تفاعل الألكلة لتشكيل الأمينات الثلاثية.

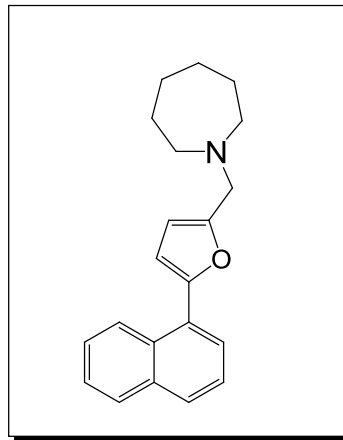
من خلال التجارب التي أجريناها أفضل نتيجة تم الحصول عليها كانت عند إجراء التفاعل من دون مذيب (الجدول 2.5 المدخل 1) بعد التحليل باستعمال TLC وجدنا أن التفاعل غير تام، و بعد الفصل و التنقية باستعمال CC كان مردود التفاعل 58.77 %.

تم اختبار محفز الرتينيوم A أيضا في وجود مذيب CpMe و Xylene الذي أدى إلى تفاعل N-Alkylation و لكن نسبة مردود التفاعل ضعيفة جدا كما هو مبين في (الجدول 2.5 المدخل 3،11). أما المذيبات الأخرى المتبقية التي تم اختبارها لم تكن فعالة في تنشيط تفاعل الألكلة .

من أجل التأكد من الصيغة المفصلة للمركب أجرينا تحليل باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (الشكل 3 المركب 2.9). تظهر اشارة على شكل أحادي عند ppm 3.88 و بتكامل 2H تدل على وجود CH_2 خاصة بالبروتونات "H-8" مع اراحة كيميائية معتبرة مما يدل على أن البروتونات مجاورة لوظيفتين صاحبتين للإلكترونات و هما الوظيفة الأمينية و الرابطة الثنائية ، ظهور اشارة أخرى على شكل ثلاثي و بتكامل 4H و اراحة كيميائية معتبرة عند ppm 2.83 تدل على وجود $2CH_2$ متكافئة مجاورة للوظيفة الأمينية خاصة بالبروتونات "H-2"، "7".

ظهر اشارتين الأولى عند ppm 6.42 على شكل ثنائي و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J= 3.1$ Hz خاصة بالبروتون "H-4" أما الاشارة الثانية تظهر عند ppm 6.69 بتكامل 1H على شكل ثنائي و بثابت تزاوج $J= 3.1$ Hz خاصة بالبروتون "H-3" للحلقة غير المتجانسة لمركب الفيران. يبين طيف الكربون C^{13} وجود 18 ذرة كربون مع العلم أنه توجد 6 ذرات كربون متكافئة خاصة بجزيئة Azepane و بالتالي تظهر فقط 3 اشارات عند و لكن بكثافة عالية مقارنة مع الاشارات الأخرى و عليه فإن المجموع الكلي لعدد ذرات الكربون هو 21 ذرة.

تدعم معطيات طيف الكتلة النتائج السابقة إذ تظهر قمة الأيون الجزيئي عند $m/z = 291.1676$ موافقة للصيغة الجزيئية المجملة $C_{21}H_{23}NO$ و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب الناتج هي:

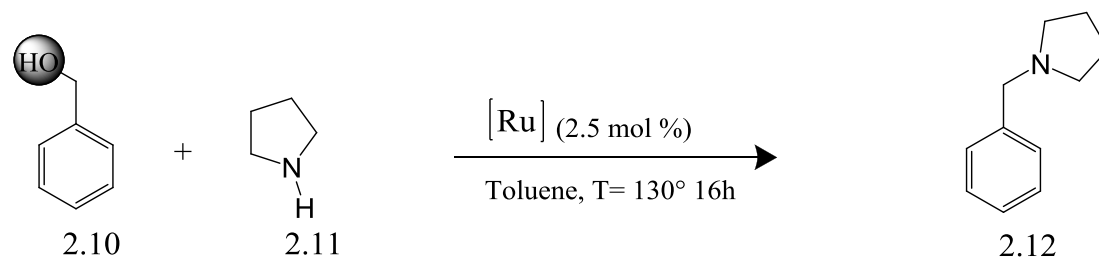


2.9

1-((5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)azepane

6-II تفاعل N-Alkylation لمركب Pyrrolidine مع Phenymethanol

إن تفاعل ألكلة بين Pyrrolidine مع Phenymethanol في وجود معقدات الرينيوم المختلفة يعطي أمين ثلاثي و لكن بنسب مختلفة و هذا حسب فعالية كل معقد كما هو مبين في الجدول (2.6) الشكل (2.7).



الشكل (2.7) تفاعل N-Alkylation بين Phenylmethanol مع Pyrrolidine

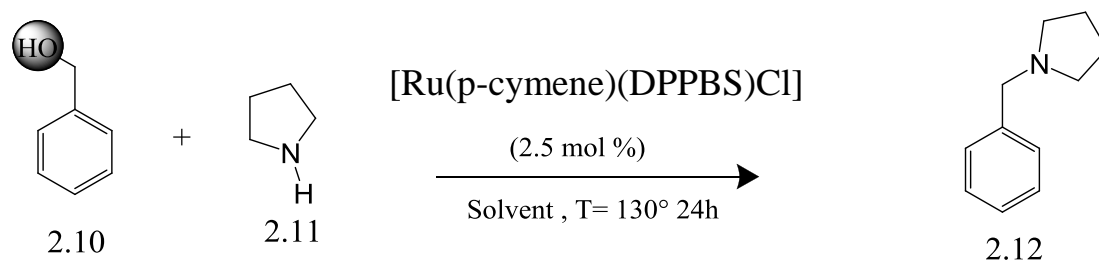
الجدول(2.6): اختبار المعقدات في تفاعل الألكلة بين Phenylmethanol مع Pyrrolidine

المدخل	المحفز	المردود
1	من دون محفز	0
2	$[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$	12.3
3	$[\text{Ru}(\text{p-cymene})(\text{DPPBS})\text{Cl}]$ (A)	77
4	$[\text{Ru}(\text{p-cymene})(\text{tBuPPBS})\text{Cl}]$ (B)	56.7
5	$[(\text{p-cymene})\text{Ru}(\text{N,O-nol})\text{Cl}]$	0
6	$[(\text{p-cymene})\text{Ru}(\text{pco})\text{Cl}]$	30.2
7	$[(\text{p-cymene})\text{Ru}(\text{N,O-km})\text{Cl}]$	29.6
8	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{pso})(\text{allyl})]\text{PF}_6$	18.2
9	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{pco})(\text{allyl})]\text{PF}_6$	0
10	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$	12.3
11	$[\text{Cp}\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$	56.7
12	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{dppe})_2\text{Cl}]$	75.4

18.2	[(p-cym)Ru(N,O-PAI)Cl]	13
31.8	[(p-cymene)Ru(diimine)Cl]SbF ₄	14
0	[(cod)Ru(CF ₃ COO) ₂] + pso(6mol%)	15
6.1%	[Cp*Ru(pco)(allyl)]PF ₆	16

تم استعمال محفزات الرتينيوم المختلفة في تفاعلات الألكلة N-Alkylations بين المركب 10.2 مع المركب 11.2 ، مع العلم أن المواد الأولية المستعملة في التفاعل تم اقتنائها من مصادر تجارية ، أجريت التفاعلات في وسط خامل تحت ضغط غاز الأرغون و عند درجة حرارة 150° لمدة 16 ساعة في وجود مذيب الطوليان، النتائج المحصل عليها موضحة في (الجدول 2.6). أجرينا أول تفاعل للألكلة من دون محفز بين المركب الكحولي مع الأمين الثانوي في وسط مذيب الطوليان تم تحليل خليط التفاعل باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC التي أظهرت عدم وجود تفاعل كما هو موضح في (الجدول 2.6 المدخل 1). أعدنا نفس التجربة و لكن هذه المرة في وجود محفزات مختلفة. عند استعمالنا محفز الرتينيوم A في تفاعل الألكلة و بعد التحليل باستعمال TLC تحصلنا على أثر جديد يدل على حدوث تفاعل . بعد التنقية باستعمال عمود الكروماتوغرافيا تحصلنا على المركب الجديد في صورته النقية بمردود جيد 77% كما هو مبين في (المدخل 3). لدينا تفاعل آخر جيد وذلك عند استعمال محفز الرتينيوم [Cp*Ru(dppe)₂Cl] حيث كان مردود التفاعل 75.4 % الذي يقارب مردود التفاعل المذكور في المدخل الثاني بينما مردود التفاعل كان ضعيفا في المداخل الأخرى (2،6،7،8،10،13،14،16) إذ لا يتجاوز مردود التفاعل نسبة 31 % في المداخل (5، 9، 15)، لم يكن لدينا تفاعل.

قمنا باختبار المذيبات المختلفة على محفز الرتينيوم A من أجل تحسين مردود التفاعل كما هو مبين في الشكل (2.8). النتائج المحصل عليها موضحة في (الجدول 2.7).



الشكل (2.8) تفاعل N-Alkylation بين Phenylmethanol مع Pyrrolidine من أجل

اختبار المذيبات

الجدول(2.7): اختبار المذيبات في تفاعلات الألكلة بين البنزويل الكحولي مع البيروليدين في وجود محفز الرتينيوم (A).

المدخل	المذيب	المردود %
1	DCE	0
2	Dioxane	0
3	DMF	3.1%
4	THF	0
5	Isopropanol	16.1
6	DEC	11.6
7	/	92.2
8	Acetone	44.6
9	Toluene	77.1
10	Xylene	56.7

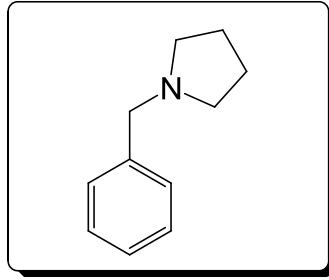
أجريت هذه التفاعلات في وسط عازل تحت ضغط غاز الأرغون و عند درجة حرارة 150° درجة مئوية لمدة 16 ساعة و في وجود كمية (2.5 mol%) من محفز الرتينيوم A. بعد انتهاء التفاعل استعملنا عمود الكروماتوغرافيا سيليكجال من أجل تنقية المركب الناتج.

من بين المذيبات التي استعملت أعطى مذيب الطوليان أفضل النتائج حيث كان مردود التفاعل 77.1% و لكن أفضل نتيجة تم التوصل إليها هي عند إجراء تفاعل من دون مذيب حيث كان لدينا أحسن مردود في كل التفاعلات التي أجريناها و ذلك بنسبة 92.2% ، أما بقيت المذيبات كانت نسب المردود متفاوتة. عند استعمال مذيبات DCE, Dioxane, THF لم نحصل على أي تفاعل كما هو مبين في المداخل (1،4،2) بينما في وجود مذيبات DEC, Isopropanol, DMF (المداخل 3، 5، 6) كان لدينا تفاعلات و لكن المردود ضعيف جدا وذلك بنسبة (16.1، 11.6، 3.1%) على التوالي. أما في وجود مذيبات Acetone,

Xylene بدأ المردود يتحسن كما هو مبين في (المدخلين 8، 10) حيث كانت نسبة مردود التفاعل (44.6، 56 %) على التوالي.

جاءت نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$ لتأكد حدوث تفاعل الكلة الشكل (5 المركب 2.12). حيث تظهر اشارة على شكل أحادي عند 3.66 ppm و بتكامل 2H تدل على وجود CH_2 مع قيمة الازاحة معتبرة تدل على أن CH_2 مجاورة لوظيفة أمينية و رابطة ثنائية. تظهر اشارة أخرى على شكل أحادي رباعية التكامل عند 2.55 ppm تدل على وجود 2CH_2 في جوار وظيفة ساحبة للإلكترونات (الوظيفة الأزوتية). ظهور حزمة من الاشارات على شكل متعدد عند 7.35 ppm و بتكامل 5H خاصة ببروتونات الحلقة العطرية.

معطيات طيف الكتلة تدعم النتائج السابقة إذ تظهر قمة الأيون الجزيئي عند $m/z = 161.12$ موافقة للصيغة الجزيئية المجملة $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب الناتج هي:



2.12

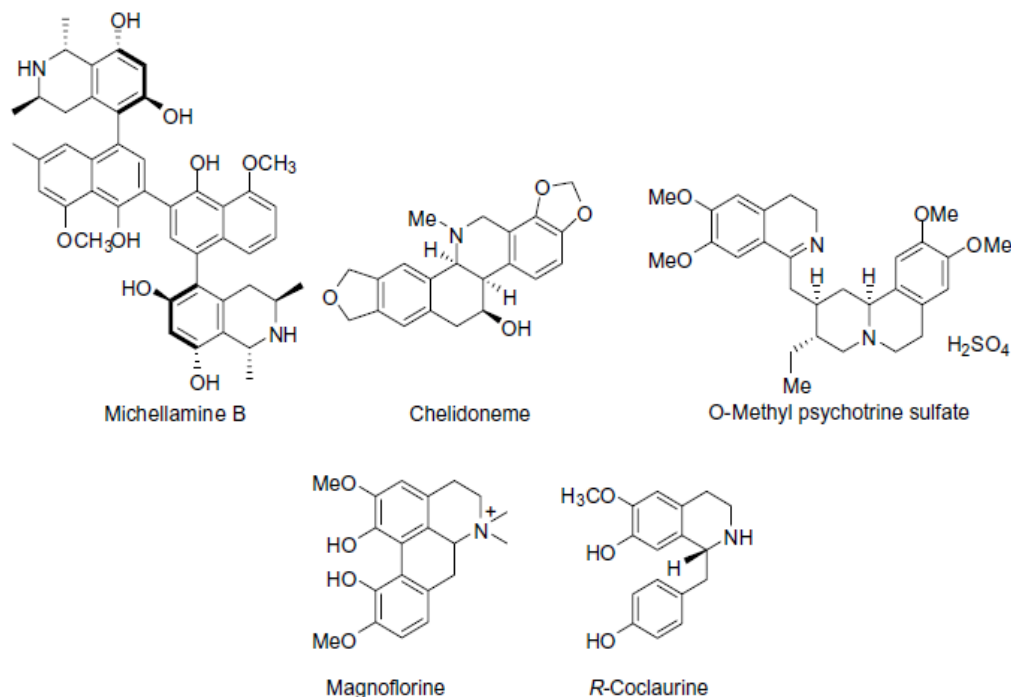
1-benzylpyrrolidine

7-II مشتقات ثلاثي الهيدرو إزوكينولين

إن مركب 1،2،3،4 ثلاثي الهيدرو إزوكينولين يمثل البنية المشتركة للعديد من القلويدات التي تم عزلها من مصادر طبيعية و التي تملك فاعلية بيولوجية مضادة للسرطان، مضاد للميكروبات و فاعليات بيولوجية أخرى مختلفة [4-8]. مع العلم أنه قد تحقق في الآونة الأخيرة نجاح كبير في تصنيع مشتقات THIQ ذات الأصل النباتي.

توجد العديد من مشتقات THIQ التي أجريت لها اختبارات سريرية مثل michellamine B ضد فيروس فقدان المناعة HIV الذي أعطى نتائج جيدة في تثبيط تكاثر الفيروس، مع العلم أن المركب المدروس تم استخلاصه من نبتة *Anclidoclatus koripunus* ، كما أجريت تجارب سريرية أخرى على فيروس فقدان المناعة HIV₁ لمركب O-methyl psychotrine حيث أظهرت نتائج جيدة في تثبيط فيروس HIV₁ ، كما أجريت sulfate و magnoflorine حيث أظهرت نتائج جيدة في تثبيط فيروس HIV₁ ، كما أجريت

سلسلة من التجارب على مشتقات ثلاثي الهيدروإزوكينولين التي تم عزلها من نبتة *Nelumbo nucifera* و منها على سبيل المثال مركب R-coclaurine الذي يقوم بتنشيط تكاثر فيروس HIV. المركبات المذكورة سابقا موضحة في الشكل (2.9).

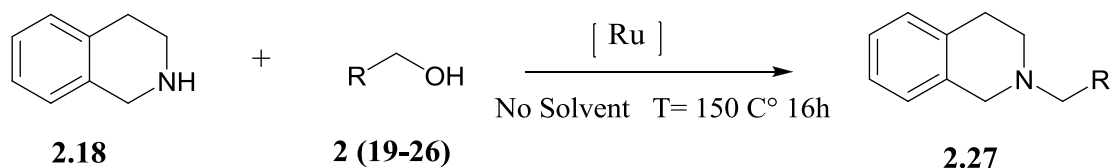


الشكل (2.9): صيغ المركبات الكيميائية لمشتقات THIQ ذات أصل نباتي

8-II تفاعلات N-Alkylation بين مركب THIQ مع الكحولات المختلفة باستعمال محفز

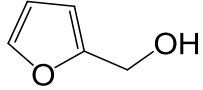
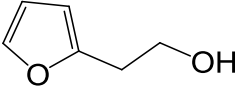
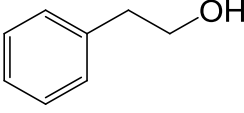
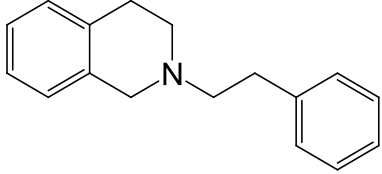
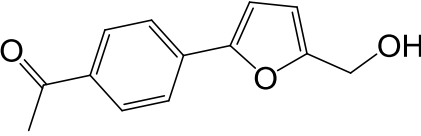
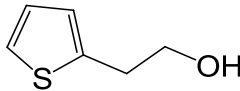
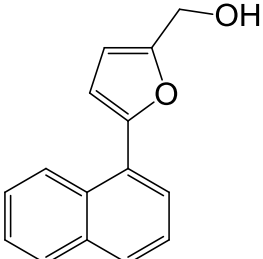
الرتينيوم A

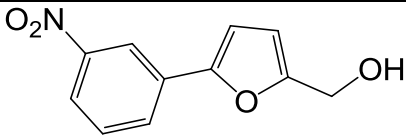
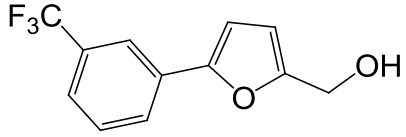
قمنا باستعمال كحولات أولية مختلفة لمشتقات الفيران و الثيوفان مع العلم أنه تم اقتناء البعض منها من مصادر تجارية بينما تم تصنيع البعض الآخر مخبريا و هذا من أجل تصنيع أمينات ثلاثية باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني.



الشكل (2.10) تفاعل N-Alkylation بين THIQ مع الكحولات المختلفة

الجدول(2.8): تفاعل الألكلة بين THIQ مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرتينيوم A

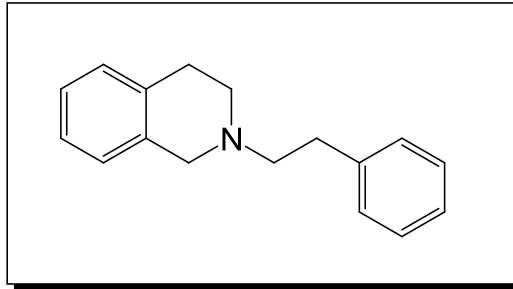
المدخل	المستبدلات	المركب الناتج	المردود %
1	 2.19	لا يوجد	0,0
2	 2.20	لا يوجد	0,0
3	 2.21	 2.27	48,7
4	 2.22	لا يوجد تفاعل	0,0
5	 2.23	لا يوجد تفاعل	0,0
6		لا يوجد تفاعل	0,0

		2.24	
0,0	لا يوجد تفاعل	 <p>2.25</p>	7
0,0	لا يوجد تفاعل	 <p>2.26</p>	8

أجرينا مجموعة من تفاعلات N-Alkylation لاختبار محفز الرتينيوم A بين مركب THIQ مع مجموعة مختلفة من الكحولات الأولية (26-19) من دون مذيب، النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (2.8). أولاً لدينا تفاعل ألكلة جيد بين مركب THIQ مع الفينيل ايتانول المدخل (2،4) إذ أعطى مردود بنسبة (48.7 %)، تم تحليل خليط التفاعل باستعمال كروماتوغرافيا الغازية GC، حيث تظهر اشارة عند 14.58 دقيقة بتركيز 37 % خاصة بالمركب الناتج الشكل (2.11). بينما تظهر اشارتين عند 3.28 و 5.19 دقيقة بتركيز (34 و 28 % خاصة بمركبات البدء، مما يدل على أن التفاعل غير تام عند هذه الشروط، أما بقية المداخل الأخرى لا يوجد أي تفاعل و من تمت نستنتج أن محفز الرتينيوم (A) غير فعال مع الكحولات الأولية لمشتقات الثيوفان المستبدلة في الكربون C5.

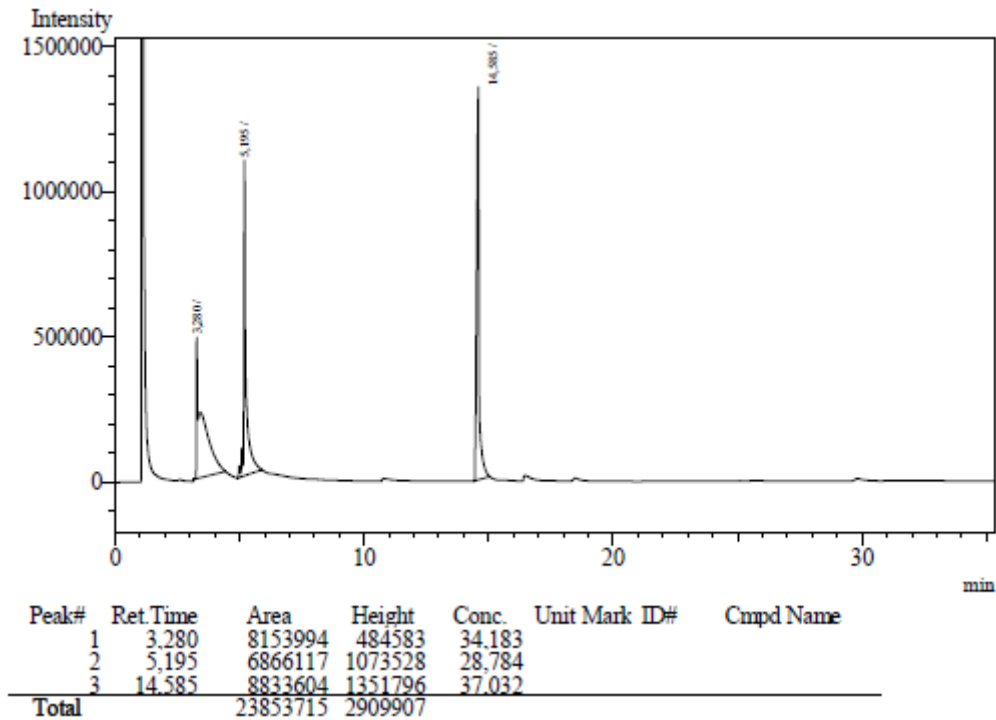
تم التأكد من الصيغة المفصلة للمركب الناتج باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الشكل (6 المركب 2.27). تظهر اشارة على شكل أحادي عند 3.94 ppm و بتكامل 2H تدل على وجود وظيفة CH₂ مجاورة لذرة الأزوت و الحلقة العطرية خاصة بالبروتونات H-1، بينما تظهر اشارتين غير متكافئتين عند 3.15 ppm و 3.17 ppm و بتكامل 4H تدل على وجود 2CH₂ في جوار وظيفة آزوتية خاصة بالبروتونات H-3,4، ظهور حزمة من الاشارات على شكل متعدد عند (7.30-7.54 ppm) خاصة ببروتونات الوظيفة العطرية للمركبين أما طيف C¹³ الشكل (7 المركب 2.27) للمركب الناتج يبين وجود 15 ذرة كربون، تظهر اشارتين ذات كثافة عالية عند 128.4 و 128.7 ppm التي تدل على وجود 4 درات كربون متطابقة و عليه فإن المجموع الكلي لعدد درات الكربون هو 17 ذرة. أما طيف J_{mode} يبين وجود 5 درات كربون من النوع CH₂.

معطيات طيف الكتلة تدعم النتائج السابقة إذ تظهر قمة الأيون الجزيئي عند $m/z = 237.15$ موافقة للصيغة الجزيئية المجملة $C_{17}H_{19}N$ و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب الناتج هي:



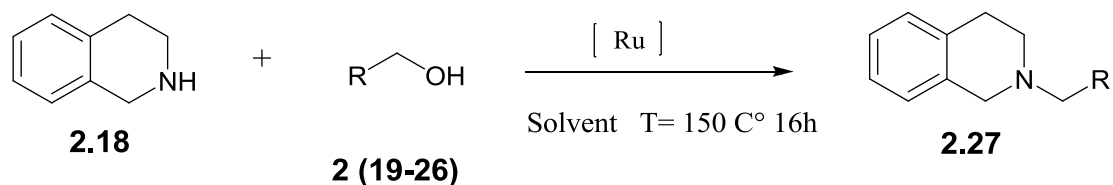
2.27

2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline



الشكل (2.11): طيف GC لتفاعل الأكلة بين مركب THIQ والكحولات المختلفة

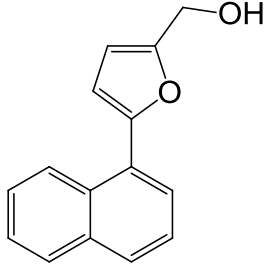
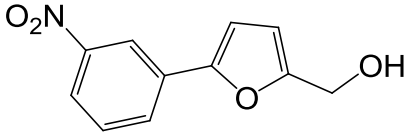
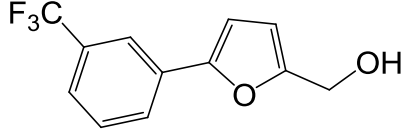
قمنا بدراسة مدى تأثير مذيب الطوليان في تفاعلات الأكلة بين مركب ثلاثي الهيدروازوكينولين مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرتينيوم A كما هو مبين الشكل (2.12) و النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (2.9).



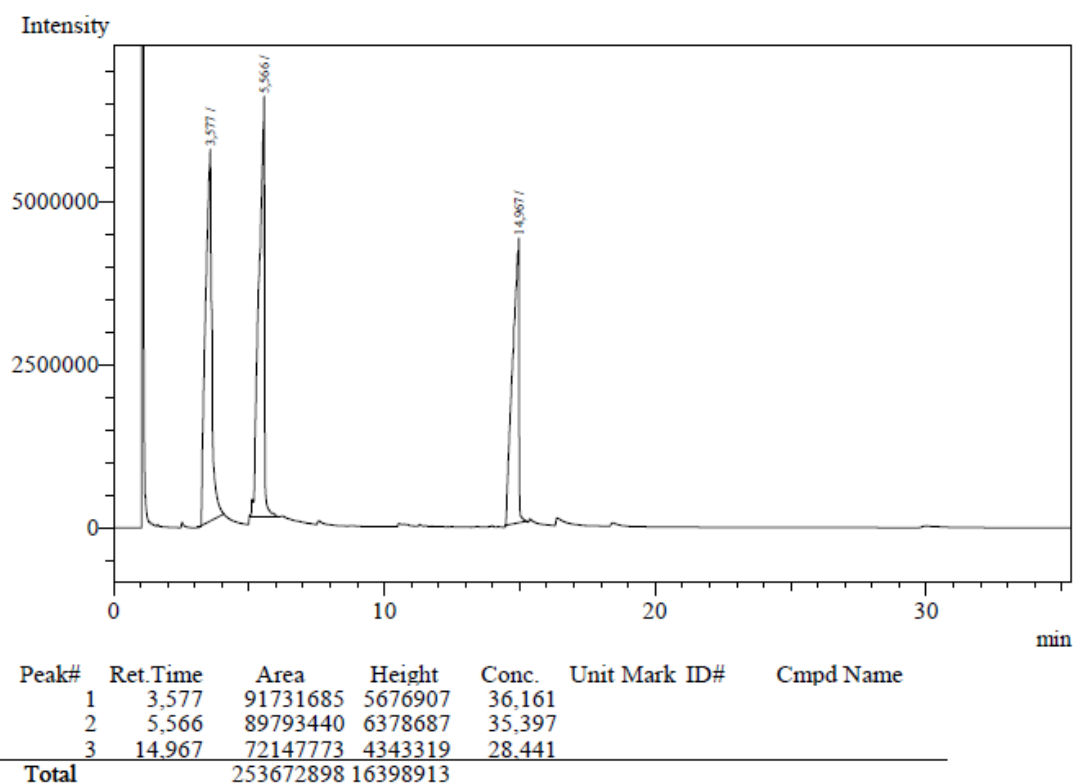
الشكل (2.12) اختبار مذيب الطوليان في تفاعل N-Alkylation مع الكحولات المختلفة باستعمال محفز الرينيوم A

الجدول (2.9): اختبار مذيب الطوليان في تفاعل الألكلة بين THIQ مع الكحولات المختلفة

المد خل	المستبدلات	المذيب	المركب الناتج	المردود %
1	 2.19	الطوليان	لا يوجد	0,0
2	 2.20	الطوليان	لا يوجد	0,0
3	 2.21	الطوليان	 2.27	29.6
4	 2.22	الطوليان	لا يوجد تفاعل	0,0
5	 2.23	الطوليان	لا يوجد تفاعل	0,0

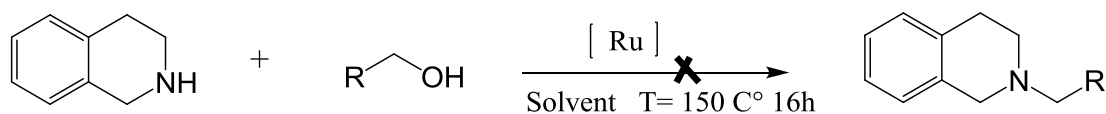
0,0	لا يوجد تفاعل	الطوليان	 <p style="text-align: center;">2.24</p>	6
0,0	لا يوجد تفاعل	الطوليان	 <p style="text-align: center;">2.25</p>	7
0,0	لا يوجد تفاعل	الطوليان	 <p style="text-align: center;">2.26</p>	8

من خلال طيف GC الشكل (2.13) تظهر اشارة عند 14.96 دقيقة بتركيز 28.44 % خاصة بالمركب الجديد بينما تظهر اشارتين عند (5.56 ، 3.57 دقيقة) خاصة بمركبات البدء التي تدل على أن التحول ليس كلي. عندما نقارن بين الشكل (2.11) و الشكل (2.13) نلاحظ وجود تناقص في نسبة مردود المركب الناتج وذلك عن استعمال مذيب الطوليان من خلال هذه النتيجة نستنتج أن تفاعل الألكلة في وسط مركز (دون مذيب) يكون أفضل بكثير من استعمال مذيب.



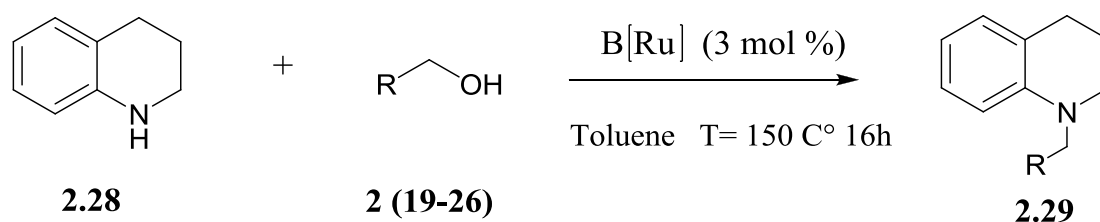
الشكل (2.13): طيف GC لتفاعل الألكلة بين مركب THIQ والكحولات في وجود الطوليان

بعدها أجرينا مجموعة من تفاعلات الألكلة من أجل اختبار محفز الرينيوم B و ذلك بين مركب THIQ مع مجموعة مختلفة من الكحولات (نفس الكحولات الموجودة في الجدول 2.9) من دون مذيبات و في وجود مذيبات و لكن كل النتائج كانت سلبية مما يدل على أن محفز الرينيوم B سلبي في تفاعلات N-Alkylation .



الشكل (2.14) تفاعل الألكلة بين THIQ مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرينيوم B

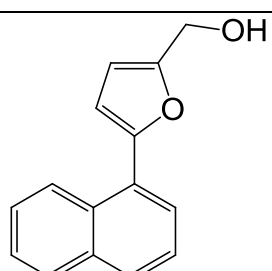
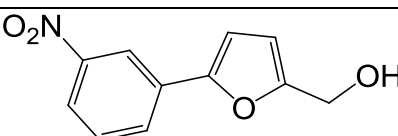
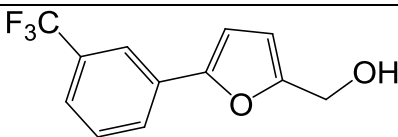
أجرينا تفاعلات N-Alkylation لمركب 1,2,3,4-الكينولين مع الكحولات المختلفة التي استعملت سابقا في تفاعل الألكلة مع 1,2,3,4- ثلاثي الهيدرو إزوكينولين في نفس الشروط من درجة حرارة و مذيب كما هو مبين في الشكل (2.15) و النتائج المحصل عليها موضحة في الجدول (2.10).



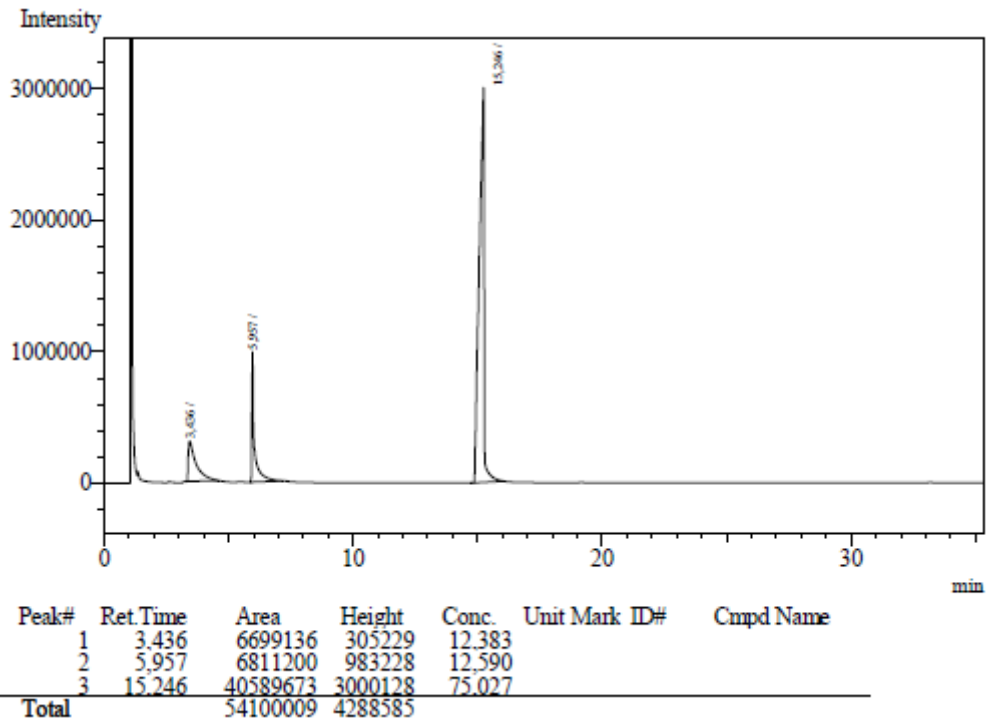
الشكل (2.15) تفاعل N-Alkylation مع THQ

الجدول (2.10): تفاعل الألكلة لمركب THQ مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرuthينيوم : A

المرودود %	المركب الناتج	المستبدلات	المدخل
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.19	1
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.20	2
60.9	 2.29	 2.21	3
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.22	4
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.23	5

		2.23	
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.24	6
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.25	7
0,0	لا يوجد تفاعل	 2.26	8

عند المقارنة نلاحظ أن تفاعل الألكلة السابق (الجدول 2.8 المدخل 3) بين مركب THIQ مع 2- فنيل ايتانول أعطى مردود بنسبة 48.7 % بينما تفاعل الألكلة بين مركب THQ مع 2- فنيل ايتانول و في نفس الشروط أعطى مردود بنسبة أعلى من التفاعل الأول 60.9 % (المدخل 3) كما هو مبين في طيف GC الشكل (2.16) و هذا راجع إلى الفعل الميزوميري للحلقة العطرية الذي يؤثر مباشرة على بروتون ذرة الأزوت المجاورة للحلقة العطرية مما يجعل الزوجين الالكترونيين الحرين لذرة الأزوت يدخلان في تأثير هذا الفعل و بالتالي تكون الكثافة الالكترونية حول بروتون ذرة الهيدروجين الملتصقة مع ذرة الأزوت ضعيف و من تم تسهل عملية الألكلة .



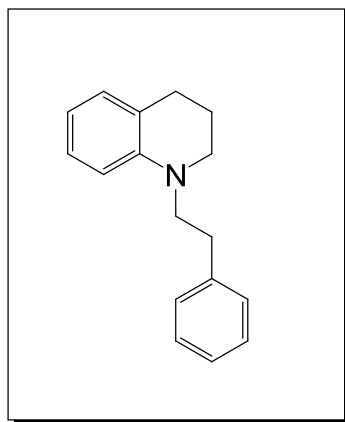
الشكل (2.16) طيف GC لتفاعل THQ مع 2- فنيل ايتانول

من خلال طيف GC نلاحظ أن المواد الأولية الداخلة في تفاعل الألكلة تم تفاعلها تقريبا كليا و ذلك مقارنة مع تفاعل الألكلة بين مركب THIQ و 2- فنيل ايتانول .

تم التأكد من الصيغة الجزيئية للمركب الناتج باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ، الكربون 13 و مطيافية الكتلة.

من خلال طيف البروتون الشكل (8 المركب 2.29) نلاحظ ظهور اشارة عند 2.06 ppm على شكل أحادي و بتكامل 2H تدل على وجود CH_2 خاصة بالبروتونات **H-3**، ظهور اشارتين عند 2.9 - 3.03 ppm تدل على وجود $2CH_2$ في جوار وظيفتين عطريتين خاصة بالبروتونات **H-4** و **H-7'**، ظهور اشارتين عند 3.55 و 3.64 ppm على شكل أحادي و بتكامل 2H تدل على وجود $2CH_2$ في جوار و ضيفة أمينية ساحبة للإلكترونات خاصة بالبروتونات **H-2** و **H-8'**، ظهور حزمة من الاشارات في المجال (6.75- 7.46 ppm) و بتكامل 9H تدل على وجود حلقتين عطريتين. طيف الكربون الشكل (9 المركب 2.29) يبين وجود 15 ذرة كربون. ظهور اشارتين عند 129.1 و 129.5 بكثافة عالية مما يدل على وجود 4 درات كربون متكافئة و عليه فإن عدد درات الكربون هو 17 ذرة. طيف J_{mode} يبين وجود 5 درات كربون من النوع CH_2 في المجال (22.7- 54.0 ppm) .

معطيات طيف الكتلة تدعم النتائج السابقة إذ تظهر قمة الأيون الجزيئي عند $m/z = 237.154$ موافقة للصيغة الجزيئية المجملية $C_{17}H_{19}N$ و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب الناتج هي:

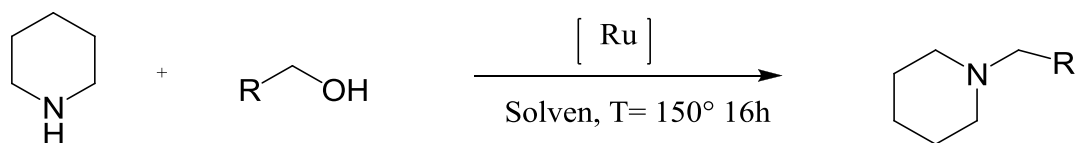


2.29

1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

أما في بقية المداخل الأخرى لا يوجد تفاعل مع الكحولات الأولية المختلفة لمركبات الفيران أو الثيوفان الكحولية المستبدلة في الموضع C5.

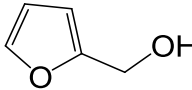
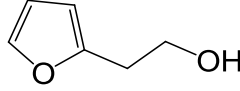
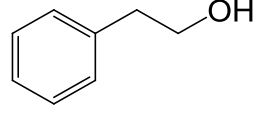
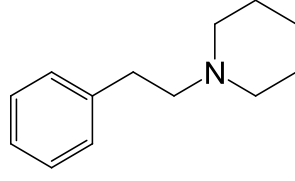
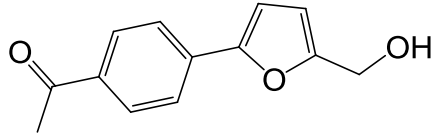
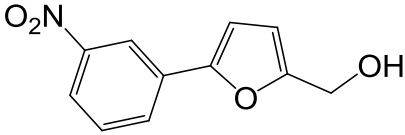
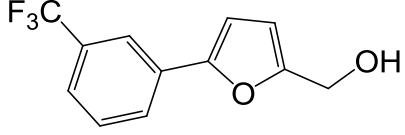
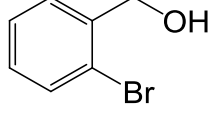
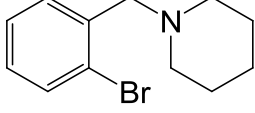
أجرينا تفاعلات N-Alkylation بين البيريدين مع مجموعة مختلفة من الكحولات الأولية باستعمال محفز الرينيوم A كما هو مبين في الشكل (2.17) و النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (2.11).



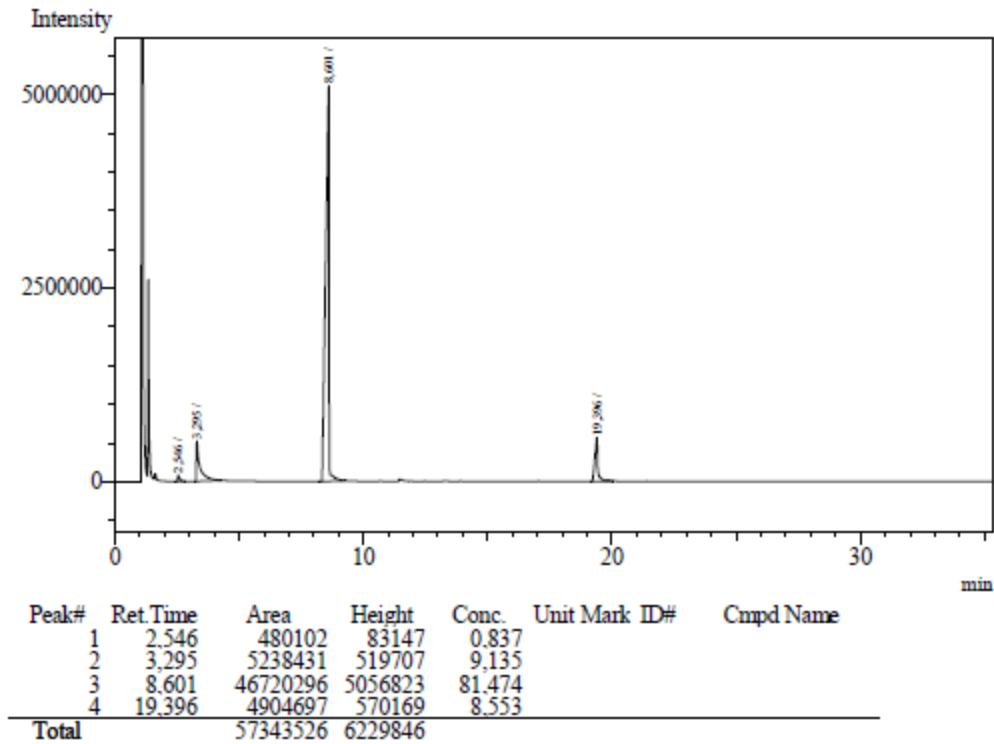
الشكل (2.17) تفاعل N-Alkylation مع البيريدين

الجدول (2.11): تفاعل الأكلية بين البيريدين مع الكحولات المختلفة في وجود محفز الرثينيوم

Ru

المدخل	المستبدلات	المركب الناتج	المردود %
1	 2.19	لا يوجد تفاعل	0,0
2	 2.20	لا يوجد تفاعل	0,0
3	 2.21	 2.31	48,7
4	 2.25	لا يوجد تفاعل	0,0
5	 2.25	لا يوجد تفاعل	0,0
6	 2.26	لا يوجد تفاعل	0,0
7	 2.30	 2.33	25

من خلال النتائج الموضحة في (الجدول 2.11) نلاحظ وجود تفاعل في المدخلين (3،7) فقط. بالنسبة لتفاعل الألكلة بين البيريدين و الفنيل ايتانول كان مردود التفاعل ضعيف 48.7 % و ذلك بسبب حدوث ألكلة ثنائية كما هو مبين في طيف GC الشكل (2.18). تظهر اشارة أولى عند 8.60 دقيقة خاصة بالمركب المراد تصنيعه بينما تظهر اشارة أخرى عند 19.39 دقيقة تدل على حدوث ألكلة ثنائية في الموضع β و لكن بنسبة قليلة . ظهور اشارتين عند (2.54، 3.29) دقيقة خاصة بالمركبات الابتدائية.

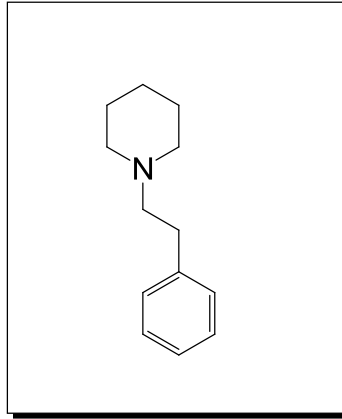


الشكل (2.18) طيف GC لتفاعل الألكلة بين البيريدين و الفنيل ايتانول

بعد تنقية المركب المصنع باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال CC حصلنا على المركب في صورته النقية على شكل سائل ، وللتأكد من الصيغة المفصلة للمركب أجرينا تحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون ^{13}C ، من خلال طيف البروتون الشكل (10 المركب 2.31) لدينا اشارة عند 1.46 ppm على شكل متعدد و بتكامل 2H تدل على وجود CH_2 خاصة بالبروتونات '4-H'، ظهور اشارة عند 1.63 ppm على شكل متعدد و بتكامل 4H تدل على وجود $2CH_2$ متكافئين خاصة بالبروتونات '5', '3'-H، ظهور اشارة في المجال 2.46 - 2.60 ppm على شكل متعدد و بتكامل 6H تدل على وجود $3CH_2$ في

جوار وظيفة أمينية خاصة بالبروتونات $3',5\text{-H}$ ، ظهور اشارة في المجال ppm 2.78-2.86 بتكامل 2H تدل على وجود CH_2 في جوار الوظيفة الأمينية خاصة بالبروتونات 8-H .

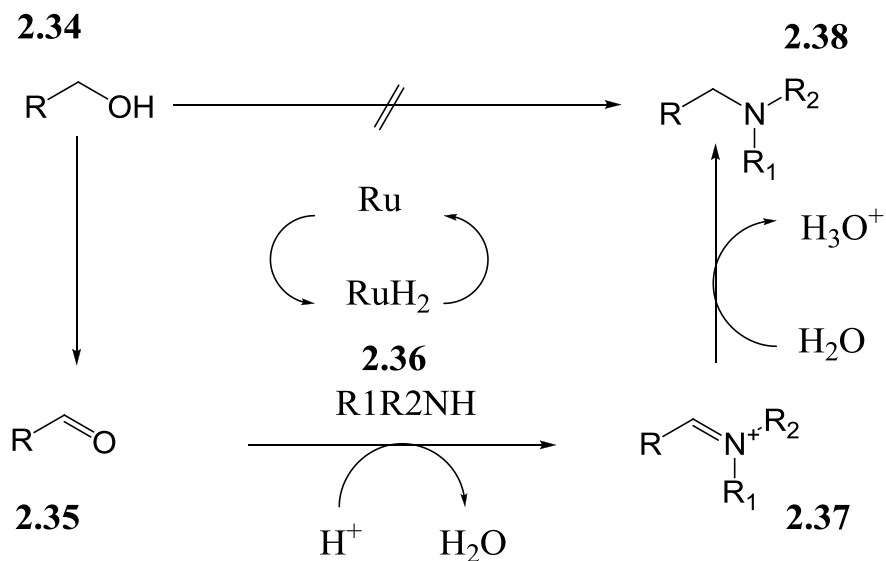
معطيات طيف الكتلة تدعم النتائج السابقة إذ تظهر قمة الأيون الجزيئي عند $m/z = 189.154$ موافقة للصيغة الجزيئية المجملية $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$ و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب الناتج هي:



2.31

1-phenethylpiperidine

من أجل تشكيل الأمينات الثلاثية نعتمد على منهجية الاقتراض الهيدروجيني كما هو مبين في الشكل (2.19)، حيث أن إزالة الهيدروجين من الكحول يعطي مؤقتاً ألدهيد ، و الذي بدوره يتفاعل ليعطي مركبات الإمين الوسطية و التي يتم تحويلها إلى أمين ثلاثي باسترجاع الهيدروجين.



الشكل (2.19) تشكيل الأمينات الثلاثية باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني

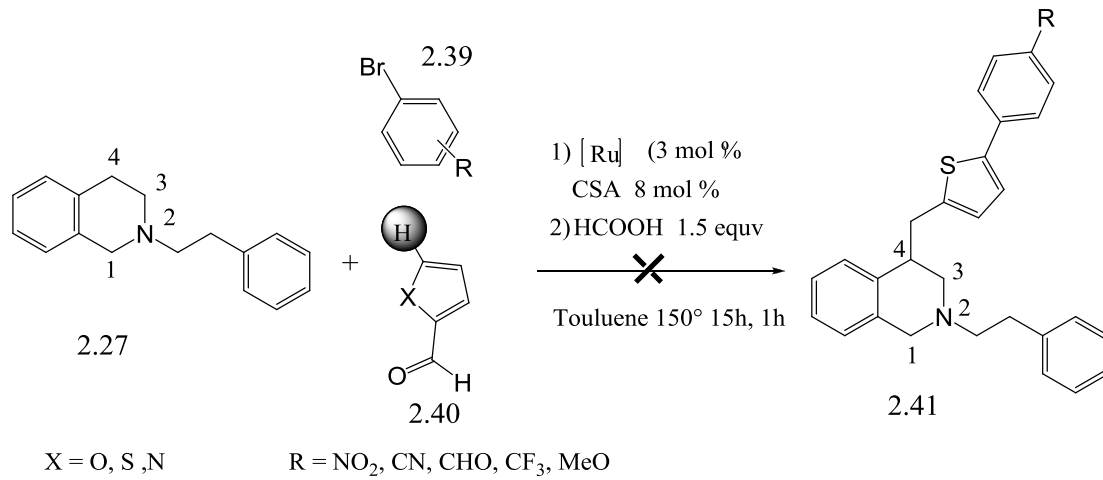
تكون آلية التفاعل ممكنة من أجل تفاعل ألكلة بين الأمين مع الكحول و ذلك عند استعمال محفز الرتينيوم A كما هو مبين في الشكل (2.9) . يمكن تنشيط المعقد (A) لكي يعطي معقد الرتينيوم (B) (0) و ذلك عبر التبادل بين الكلور مع ألكوكسيد و فقدان HCl ، يتم انتقال β -Hydrure من معقد الألكوكسي لتشكيل LnRuHCl(O=CHR) و التي تؤدي بعد ذلك لتشكيل المعقد (B) عن طريق فقدان ألدهيد و HCl. الاضافة الأوكسدية للكحول يعطي معقد هيدريد ألكوكسي (C) و التي تخضع لاحقا إلى تحول β -Hydride من أجل تشكيل معقد ألدهيدي (D) . معقد الإمين (F) يتكون من تفكك الألدهيد ، تشكيل الإمين و إعادة التعقد re-complexation فرضا تتم عن طريق dihydride complex (E) ، بعدها يحدث β -hydride tranfer لكي تعطي معقد الأمينو (G) amino complexe و بعدها يتم حذف ارجاعي الذي يعطي مركب الأمينو و يجدد معقد الرتينيوم (B) (0).

10-II الاجراءات العامة لتفاعل لألكلة في الموضع C-4 لمشتق THIQ

قبل إجراء التفاعل قمنا بتعقيم أنبوب العمل shlenk و ذلك باستعمال غاز الأرغون بعدها نأخذ كمية من 2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.84 ml mol, 1equiv) و نأخذ كمية من الألدهيد (1.2ml mol, 1equiv) ثم نظيف 4 مل من الطوليين و من بعدها نظيف (2.5 mol %) من المحفز ثم في الأخير نظيف (8 مول %) من حمض الكمفور سلفونيك نخلط جيدا باستعمال محرك مغناطيسي ثم نضع الخليط في حمام زيتي عند درجة حرارة 150° درجة مئوية ، يترك التفاعل لمدة 15 ساعة بعدها يخرج أنبوب التفاعل ليبرد عند درجة حرارة الغرفة ثم نظيف له (1.5 equiv) من حمض الفورميك ثم يعاد الشلنك إلى وسط الحمام الزيتي يترك التفاعل لمدة ساعة أخرى وهذا من أجل إكمال protonation للمركب الوسطي الناتج (imine). نخرج أنبوب الاختبار و يركز الخليط باستعمال Rotavap ثم نجري عملية الفصل و التنقية باستعمال عمود كروماتوغرافيا سيليكجال و باستعمال مملص ($\text{Et}_2\text{O/P.E}$) للحصول على المركب الناتج في صورته النقية.

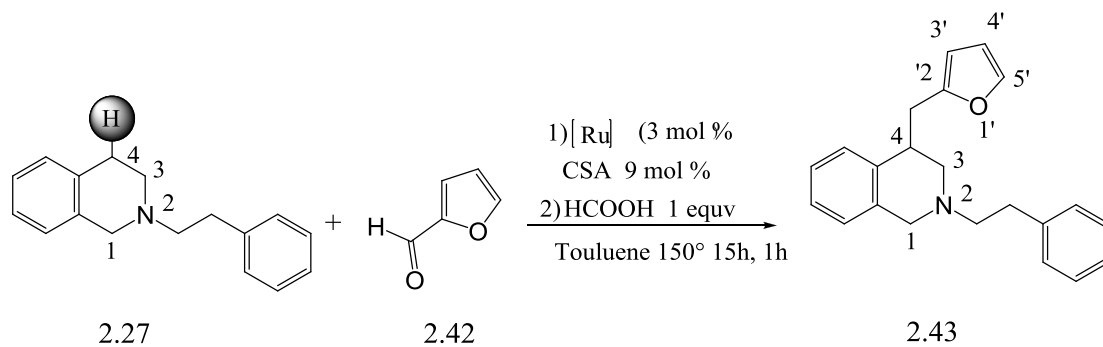
11-II تفاعلات β - Alkylation و Arylation بين مركب THIQ مع أريلات هاليدية و مركبات ألدهيدية

قمنا باختبار تفاعل β -Alkylation في الموضع C4 لمركب THIQ مع المركبات الحلقية غير المتجانسة في وجود محفز الرينيوم A و B في نفس الوقت الأريلة المباشرة في وجود أريلات هاليدية و التي تحتوي على وظائف ساحبة للإلكترونات مثل النيترو NO_2 السيانو CN و وظائف ألدهيدية . أجرينا هذه التفاعلات في خطوة واحدة باستعمال محفز الرينيوم كما هو مبين في الشكل (2.21) وبعد التحليل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC للتفاعل تبين أن التفاعل سلبي (غير ممكن).



الشكل (2.21) β - Alkylation و أريلة بين مركب THIQ مع أريلات هاليدية و مركبات ألدهيدية في وجود محفز الرينيوم B.

بما أن التفاعل الأول سلبي قمنا بإجراء عبر مرحلتين كما هو مبين في الشكل (2.22) و النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (2.13).

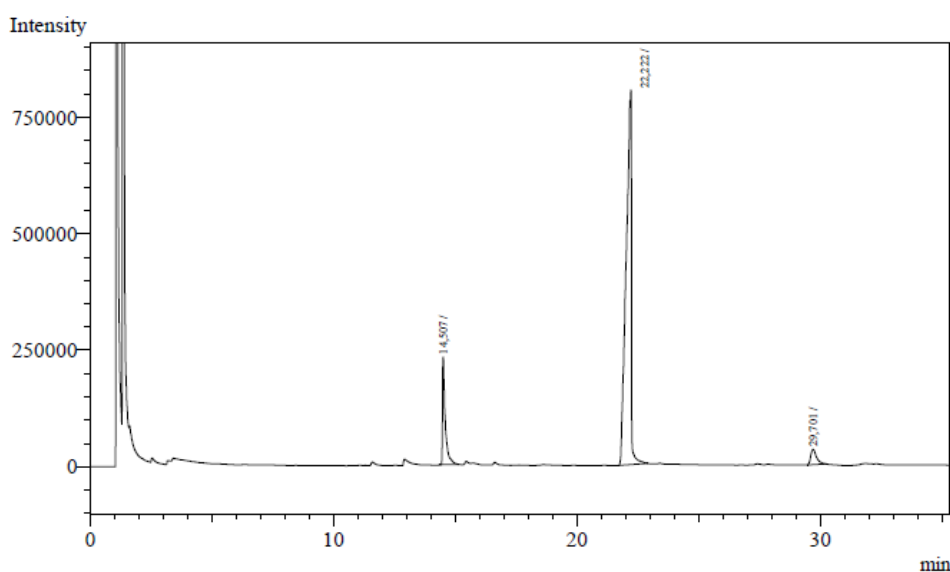


الشكل (2.22) تفاعل β -Alkylation بين الفيران ألدهيد مع الأمين الثلاثي

الجدول (2.12): اختبار المحفزات في تفاعل الألكلة في الموضع C4 مع مركب الفيران ألدهيد

المدخل	المحفز	المذيب	% CSA	المرودود %
1	[Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl] (A)	الطوليان	8 مول	0.0
2	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl](B)	الطوليان	8 مول	68

أجرينا تفاعلات β -Alkylation بين مشتق ثلاثي الهيدروإزوكينولين مع الفيران ألدهيد في وجود (3 mol %) من محفز الرتينيوم A أو B وذلك حسب الاجراءات العامة لتفاعل β -Alkylation. بعد نهاية التفاعل تم تحليل الخليط باستعمال جهاز الكروماتوغرافيا الغازية GC. من خلال طيف GC الشكل (2.23) تفاعل المدخل (2) نلاحظ ظهور اشارة جديدة عند 22.22 دقيقة ذات كثافة عالية و بتركيز 83.60 % تدل على تشكل مركب جديد و لكن التحول ليس كلي ، تظهر اشارة أخرى عند 29.70 دقيقة تدل على احتمال أنه قد حدث تفاعل ثنائي الألكلة في الموضع C-4 مما يؤدي إلى استهلاك كل كمية الفيران ألدهيد و الدليل على ذلك، ظهور اشارة واحدة فقط عند 14.50 دقيقة خاصة بمركب البدء THIQ الذي انطلقنا منه لإجراء تفاعل β -Alkylation مع اختفاء كلي لمركب الفيران ألدهيد. أما في وجود المحفز A فبعد التحليل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC كانت النتيجة سلبية ولم تظهر أي آثار جديدة ما عدا آثار المركبات التي انطلقنا منها لإجراء هذا التفاعل مما يدل على أن محفز الرتينيوم A عاجز كلياً عن تنشيط هذا النوع من التفاعلات.



الشكل (2.23) طيف GC لتفاعل β -Alkylation بين THIQ مع الفيران ألدهيد

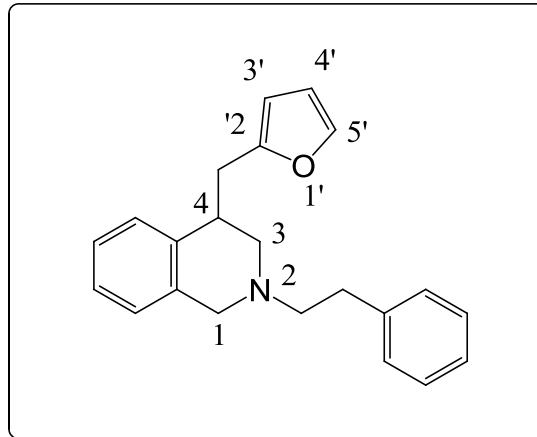
بعد التنقية باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال تحصلنا على المركب في صورته النقية، بعدها أجرينا التحليل باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الشكل (11) المركب (2.43) و الكربون (الشكل 13 المركب 2.43) من أجل التعرف على الصيغة المفصلة للمركب.

تظهر اشارة على شكل ثنائي و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J = 2.8 \text{ Hz}$ عند 6.11 ppm تدل على وجود CH خاصة ببروتون **H-3'** ، كذلك ظهور اشارة أخرى عند 6.44 ppm على شكل ثنائي- ثنائي و بثابت تزاوج (dd, $J = 1.8, 2.8 \text{ Hz}$) تدل على وجود CH خاص ببروتون **H-4'** من خلال طيف الكربون C^{13} تظهر لدينا 20 ذرة كربون بينما الصيغة الجزيئية للمركب تحتوي على 22 ذرة كربون هذا يعني أنه توجد 4 ذرات كربون متطابقة. مع العلم أنه تظهر اشارتين الأولى عند 128.6 ppm و الاشارة الثانية عند 128.9 ppm بكثافة عالية. يأتي طيف الكربون J_{mode} ليفصل بين الكربونات حيث يبين وجود خمس ذرات كربون من النوع CH_2 في المجال ($33.0 - 60.22 \text{ ppm}$) كما تظهر اشارة عند 38.4 ppm من النوع CH خاصة بالكربون C-4.

اضافة إلى هذا فإن طيف الكتلة أعطى الصيغة المجملة $C_{22}H_{23}NO$ وهذا من خلال القمة

التي تثمن كل المعطيات السابقة و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب

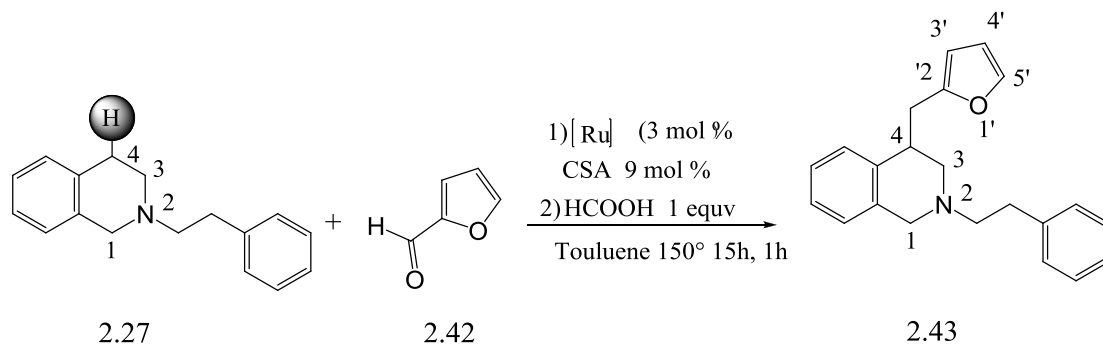
هي:



2.43

4-(furan-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

قمنا كذلك بدراسة مدى تأثير المذيب في تفاعل β -Alkylation بين الفيران أدهيد مع مشتق THIQ و هذا باستعمال كميات مختلفة من مذيب الطوليان كما هو مبين في الشكل (2.24) و النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (2.13).



الشكل (2.24) تفاعل β -Alkylation بين الفيران أدهيد مع الأمين الثلاثي في وجود كميات مختلفة من المذيب

الجدول (2.13): اختبار مذيب الطوليان في تفاعل β -Alkylation لمشتق THIQ مع الفيران أدهيد :

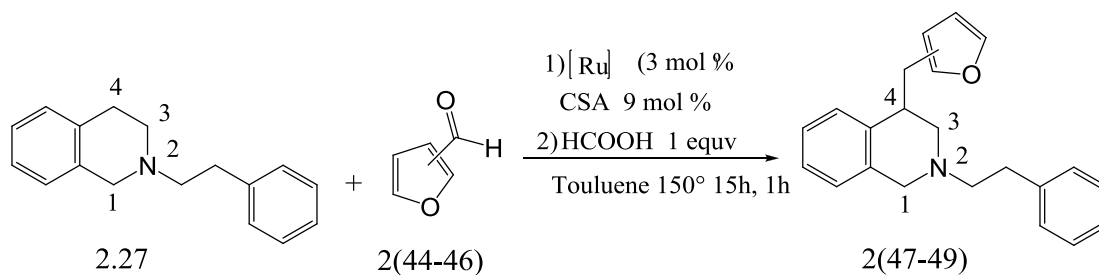
المدخل	المحفز	% CSA	المذيب	المردود %
1	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]	8 مول	0 مل	0.0
2	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]	8 مول	1 مل	2.3
3	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]	8 مول	3 مل	18
4	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]	8 مول	4 مل	51
5	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]	8 مول	5 مل	68
6	[Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]	8 مول	6 مل	59

أولا أجرينا تفاعل من دون مذيب كما هو مبين في (الجدول 1.11 المدخل 1) لكن التفاعل كان سلبي مما يدل على أن محفز الرتينيوم غير فعال عند التراكيز العالية، بعدها أخذنا 1 مل من مذيب الطوليان المدخل (2) و لكن بعد الفصل و التنقية كان مردود التفاعل ضعيف جدا 2.3 % ، زدنا في كمية المذيب حيث أخذنا 3 مل المدخل 3 و بعد الفصل تحصلنا على مردود أحسن

مقارنة مع المردود الأول حيث قدر بـ 18 % ، أجرينا تفاعل آخر و ذلك باستعمال 4 مل من مذيب الطوليان المدخل 4 بعد الفصل و التنقية تحصلنا على مردود أفضل بكثير من التفاعل السابق حيث قدر بـ 51 % هذا يعني أن هذا النوع من التفاعلات يكون جيد عند التراكيز الخفيفة ، أجرينا تفاعل آخر حيث أخذنا 5 مل من المذيب المدخل (5) ، بعد الفصل و التنقية تحصلنا على مردود جيد بنسبة 68 % ، أجرينا تفاعل أخير حيث أخذنا 6 مل من مذيب الطوليان المدخل 6 و بعد الفصل و التنقية تحصلنا على مردود أقل هذا يعني أن أفضل شروط التفاعل هي عند استعمال 5 مل من المذيب.

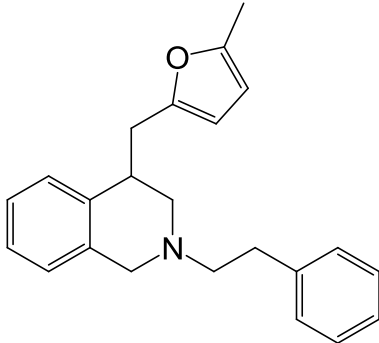
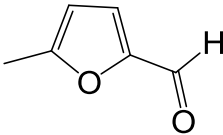
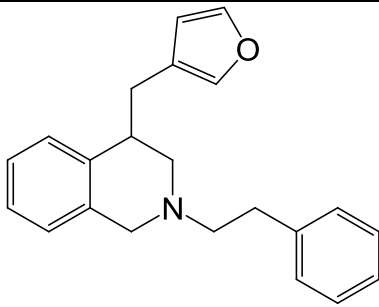
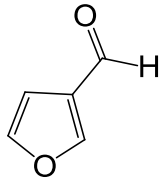
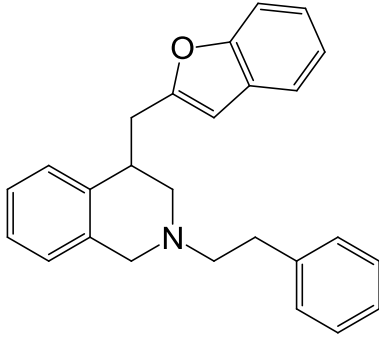
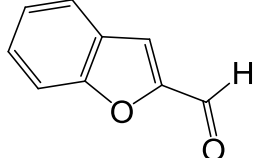
12-II تفاعلات β -Alkylation مع مشتقات الفيران أدهيد المختلفة

من أجل تطبيق تفاعل β -Alkylation في الموضع C4 لمشتق ثلاثي الهيدروإزوكينولين مع مشتقات الفيران أدهيد المختلفة استخدمنا 2.5 mol % من محفز [Ru(p-محفز) (tBuPPBS)Cl] و 8 mol % من حمض الكمفور سلفونيك في وجود 5 مل مذيب الطوليان لمدة 15 ساعة، بعدها أضفنا 1equiv من حمض النمل HCOOH تم تركنا التفاعل لمدة 1 ساعة من أجل اكمال التفاعل. المركبات الناتجة تمت تنقيتها باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال باستعمال مملص (6:4) (Et₂O/P.E) كما هو مبين في الشكل (2.25) و النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (2.14) .



الشكل (2.25) تفاعل β -Alkylation مع مشتقات الفيران أدهيد في وجود محفز الارتيبيوم B

الجدول (2.14) تفاعل β -Alkylation مع مشتقات الفيران ألدهيد

المرود %	النتاج	المستبدلات	المدخل
69	 <p style="text-align: center;">2.47</p>	 <p style="text-align: center;">2.44</p>	1
90	 <p style="text-align: center;">2.48</p>	 <p style="text-align: center;">2.45</p>	2
62	 <p style="text-align: center;">2.49</p>	 <p style="text-align: center;">2.46</p>	3

أجرينا تفاعل بين 5-methylfuran-2-carbaldehyde مع 2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline عند الشروط العامة . بعد انتهاء التفاعل أجرينا التحليل بواسطة GC للتفاعل الأول (الجدول 2.14 المدخل 1) حيث تظهر اشارة جديدة عند 23.89 دقيقة بتركيز 88.89 % التي تدل على حدوث تفاعل و تشكل مركب جديد. بينما تظهر اشارة أخرى عند 14.54 بتركيز ضعيف يقدر بـ 7.97 % خاص بمركب THIQ الذي انطلقنا منه. بعد

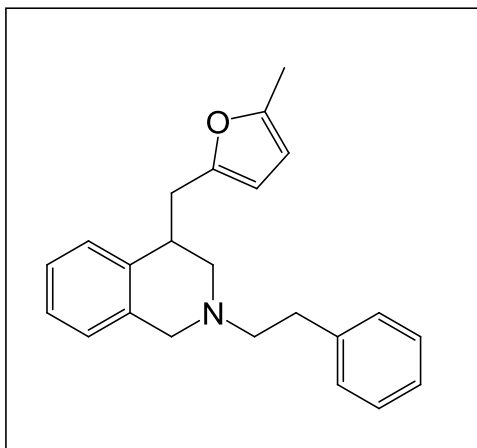
التنقية باستعمال عمود كروماتوغرافيا سيليكجال تحصلنا على المركب في صورته النقية بنسبة 69%.

بالنسبة لتفاعل الثاني (الجدول 2.14 المدخل 2) بعد انتهاء التفاعل أجرينا تحليل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC و التي تبين اشارة جديدة واحدة فقط مما يعني أن التفاعل كلي ، بعد الفصل و التنقية تحصلنا على المركب في صورته النقية بنسبة 90% .

نفس الشيء بالنسبة للتفاعل الأخير (الجدول 2.14 المدخل 3) فبعد التحليل بواسطة TLC ظهر مركب جديد مع ظهور المواد التي انطلقنا منها ، بعد الفصل و التنقية تحصلنا على المركب في صورته النقية بنسبة 62% .

للتأكد من الصيغ المفصلة للمركبات المصنعة أجرينا التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الشكل (13 المركب 2.47) و الكربون C^{13} الشكل (14 المركب 2.47). بالنسبة للمركب الأول (المدخل 1) تظهر اشارة على شكل أحادي عند 2.36 ppm و بتكامل 3H خاصة بالبروتونات $H-7'$ تدل على وجود CH_3 ، ظهور اشارة عند 5.90 ppm و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J = 2.6 \text{ Hz}$ تدل على وجود CH خاصة ببروتون ، ظهور اشارة عند 5.93 ppm و بتكامل 1H خاصة ببروتون الحلقة الخماسية لمركب الفيران $H-3'$ ، ظهور حزمة من الاشارات في المجال (7.39-7.11 ppm) بتكامل 9H خاصة بالبروتونات العطرية للمركب المصنع. طيف الكربون يبين وجود 21 ذرة كربون مع العلم أنه توجد اشارتين متطابقتين حيث تظهر الاشارة الأولى عند 128.5 ppm و الاشارة الثانية عند 128.8 ppm و عليه فإن عدد درات الكربون هو 23 ذرة، أما طيف J_{mode} يبين وجود 6 درات كربون من النوع CH_2 .

اضافة إلى هذا فان طيف الكتلة أعطى الصيغة المجملة $C_{23}H_{25}NO$ وهذا من خلال القيمة 331.1904 $[M + H]^+$ التي تثمن كل المعطيات السابقة و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب هي:

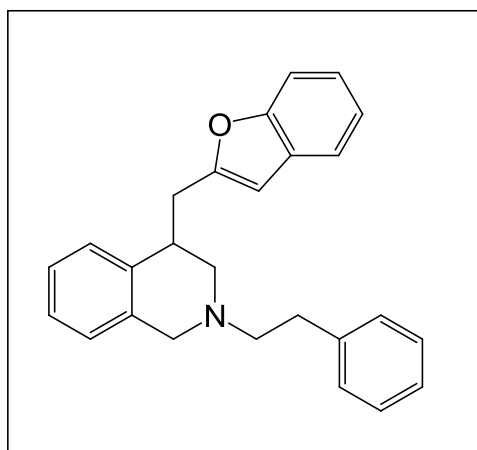


2.47

4-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

بالنسبة لتفاعل المدخل (3) الشكل (15) المركب (2.49) تظهر اشارة مميزة عند 6.36 ppm خاصة ببروتون حلقة الفيوران 'H-3' ، كما تظهر مجموعة من الاشارات في المجال (7.15- ppm) بتكامل 13H خاصة ببروتونات الحلقات العطرية. أما طيف الكربون ^{13}C الشكل (16) المركب (2.49) يبين وجود 26 ذرة كربون مع العلم أنه توجد 4 درات متشابهة و بالتالي تظهر اشارتين فقط و لكن بكثافة عالية حيث تظهر الاشارة الأولى عند 128.4 ppm و تظهر الاشارة الثانية عند 128.8 ppm. كما يبين طيف الكربون Jmode وجود 6 درات كربون من النوع CH_2 .

اضافة إلى هذا فان طيف الكتلة أعطى الصيغة المجملة $C_{26}H_{25}NO$ وهذا من خلال القمة التي تثمن كل المعطيات السابقة و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب هي $[M + H]^+ = 368.2015$

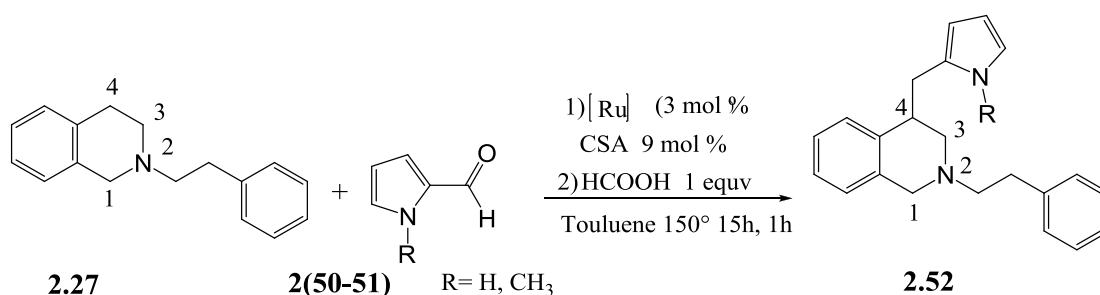


2.49

4-(benzofuran-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

13-II تفاعلات β -Alkylation لمركب THIQ مع مشتقات البيروول

أجرينا مجموعة من التفاعلات في وجود محفز الرثينيوم B بين مشتقات البيروول ألدهيد مع مشتق THIQ وهذا بتطبيق الاجراءات العامة لتفاعل β -Alkylation .

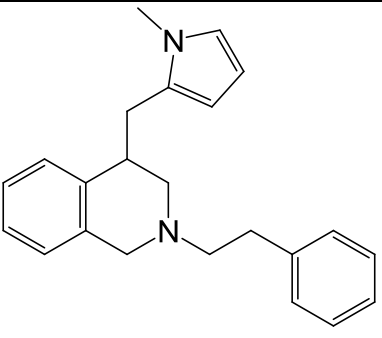
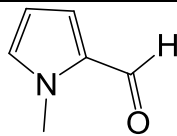


الشكل (2.26) تفاعل β -Alkylation بين مشتقات البيروول ألدهيد مع الأمين الثلاثي لمشتق

THIQ

الجدول (2.15): تفاعل مع مشتقات البيروول المختلفة

المدخل	المستبدلات	المركب الناتج	المردود %
1		لا يوجد تفاعل	0.0

		2.50	
30			2
	2.52	2.51	

أجرينا التفاعل الأول (الجدول 2.15 المدخل 1) بين *H*-pyrrole-2-carbaldehyde مع الأمين الثلاثي عند الشروط العامة لتفاعل β -Alkylation ، بعد التحليل بواسطة TLC لخليط التفاعل لم نجد أي أثر جديد يدل على حدوث تفاعل مما يعني أن التفاعل سلبي عندما تكون ذرة الأزوت مستبدلة بذرة الهيدروجين ، بينما في (المدخل 2) أجرينا تفاعل بين methyl-1*H*-1 pyrrole-2-carbaldehyde مع الأمين الثلاثي ، بعد التحليل بواسطة TLC ظهر أثر جديد يدل على حدوث تفاعل و بعد الفصل و التنقية تحصلنا على مركب صلب في صورته النقية و لكن بمرودود ضعيف نسبيا قدر بـ 30 % .

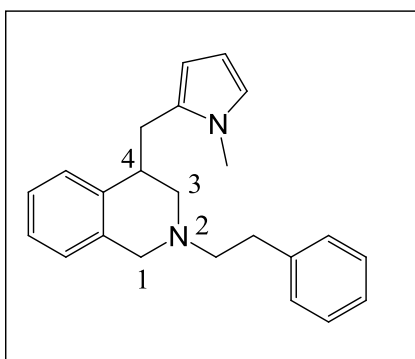
للتأكد من الصيغ المفصلة للمركب أجرينا التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الشكل (17 المركب 2.52) و الكربون C^{13} الشكل (18 المركب 2.52). ظهور إشارة على شكل أحادي و بتكامل 3H و بإزاحة كيميائية معتبرة عند 3.51 ppm خاصة بالبروتونات $H-7'$. ظهور إشارة عند 6.61 ppm و بتكامل 1H خاصة بالبروتون $H-5'$ ، ظهور إشارة عند 6.16 ppm و بتكامل 1H على شكل أحادي خاصة بالبروتون $H-4'$ ، ظهور إشارة على شكل أحادي بتكامل 1H عند 6.03 ppm خاصة بالبروتون $H-3'$.

يبين طيف الكربون ^{13}C وجود 21 ذرة كربون مع العلم أنه توجد درتي كربون بنفس الكثافة و عليه فإن عدد درات الكربون هو 23 ذرة ، طيف الكربون J_{mode} يبين وجود 5 درات كربون من النوع $5CH_2$.

اضافة إلى هذا فان طيف الكتلة أعطى الصيغة المجملة $C_{23}H_{26}N_2$ وهذا من خلال القمة

التي تثمن كل المعطيات السابقة و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب $[M + H]^+$ 331.2168

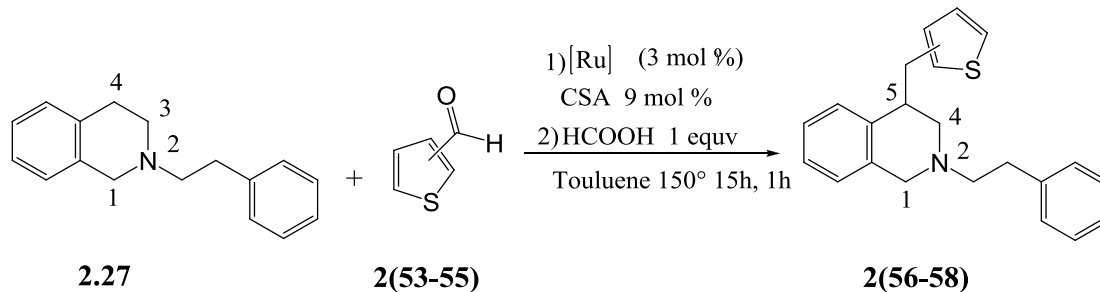
هي:



2.52

4-((1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

أجرينا مجموعة من تفاعلات β -Alkylation بين الأمين الثلاثي مع مجموعة من مشتقات الثيوفان ألدهيد المختلفة كما هو مبين في الشكل (2.27) و النتائج المحصل عليها مبينة في (الجدول 2.16).

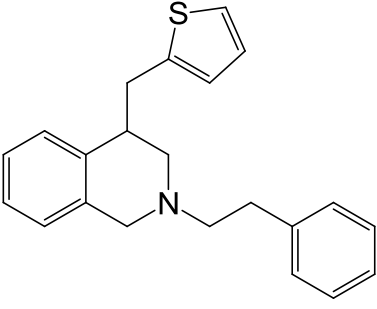
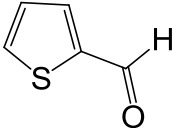
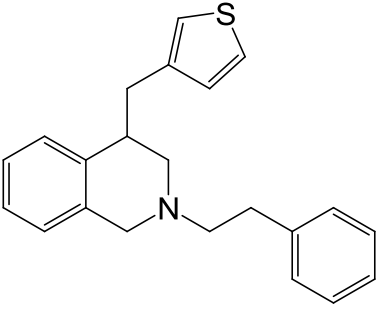
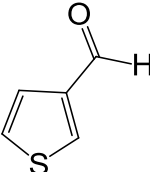
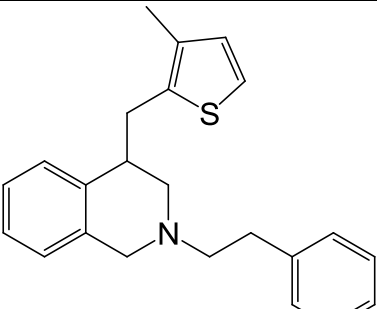
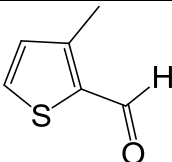


الشكل (2.27) تفاعل β -Alkylation بين مشتقات الثيوفان ألدهيد مع الأمين الثلاثي لمشتق

THIQ

الجدول(2.16): تفاعلات β -Alkylation لمركب THIO مع مشتقات الثيوفان ألدهيد

المدخل	المستبدلات	المركب الناتج	المردود %

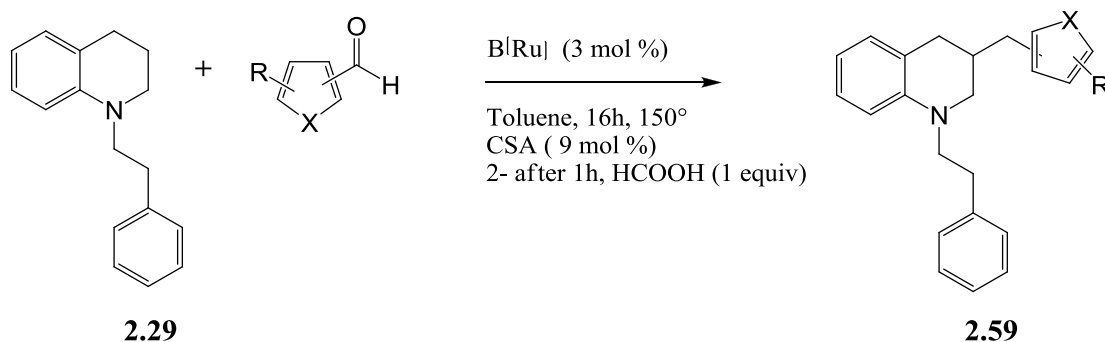
71	 <p style="text-align: center;">2.56</p>	 <p style="text-align: center;">2.53</p>	1
83	 <p style="text-align: center;">2.57</p>	 <p style="text-align: center;">2.54</p>	2
95	 <p style="text-align: center;">2.58</p>	 <p style="text-align: center;">2.55</p>	3

كما هو مبين في (الجدول 2.16 المدخل 1) أجرينا تفاعل بين thiophene-2-carbaldehyde مع الأمين الثلاثي بعد التحليل بواسطة TLC تبين أن التفاعل غير تام بعدها أجرينا عملية الفصل و التنقية حيث حصلنا على مركب نقي بمرود جيد 71 % (2.56)، أجرينا تفاعل آخر بين مشتق الثوفان ألدهيد المستبدل في الموضع C3 مع الأمين الثلاثي ، بعد التحليل باستعمال TLC تبين أن التفاعل غير تام ، قمنا بعملية الفصل و التنقية باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال حيث حصلنا على المركب في صورته النقية بنسبة 83 % (2.57). التفاعل الأخير تم بين مشتق الثيوفان ألدهيد المتبدل في الموضع C3 بجزيئة المثل CH_3 ، بعد التحليل باستعمال TLC تبين أن المواد الابتدائية إختفت كلية مما يعني أن التفاعل كلي و بعد الفصل و التنقية حصلنا على المركب في صورته النقية بنسبة 95 %.

للتأكد من الصيغ المفصلة للمركبات أجرينا التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون C^{13} و تم التأكيد على الصيغ المجملة بواسطة مطيافية الكتلة.

14-II تفاعلات β -Alkylation لمشتق ثلاثي الهيدروكينولين مع مشتقات الأدهيد المختلفة

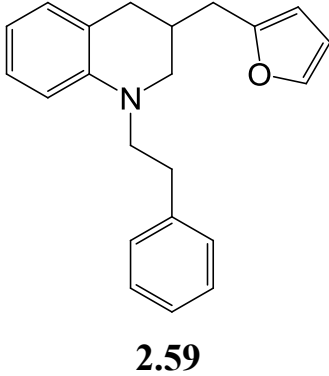
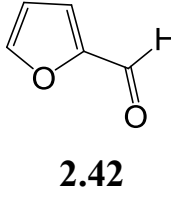
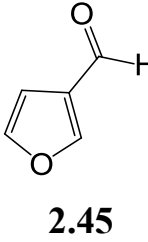
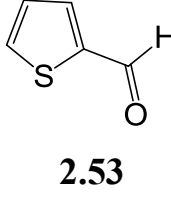
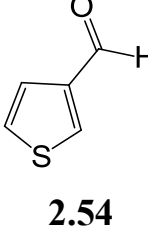
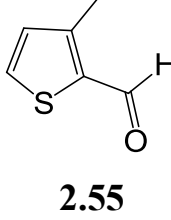
أجرينا مجموعة من التفاعلات في وجود محفز الرثينيوم B بين مشتقات البيروول ، الفيران ، الثيوفان أدهيد المختلفة مع مشتق THQ و هذا عند الشروط العامة لتفاعل β -Alkylation كما هو مبين في الشكل (2.28) و النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (2.17).



الشكل (2.28) تفاعل β -Alkylation بين مشتقات الثيوفان، البيروول و الفيران أدهيد مع الأمين الثلاثي لمشتق THQ

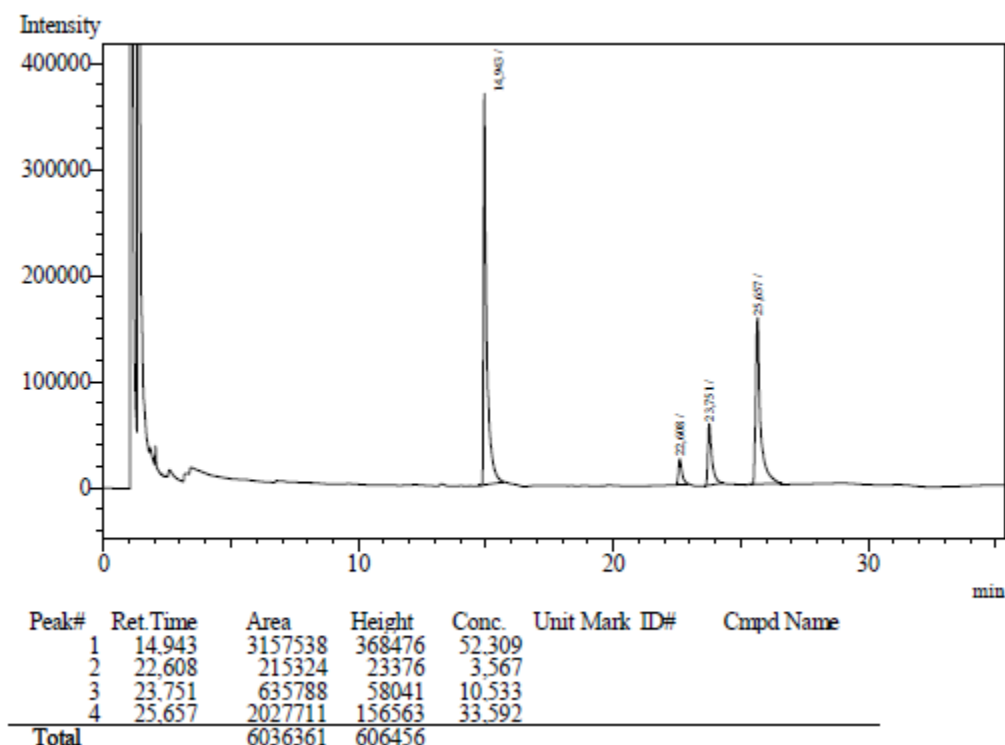
الجدول (2.17): تفاعل β -Alkylation مع الأدهيدات المختلفة

المدخل	الأدهيدات	المركب الناتج	المذيب	المردود %
1	 2.50	لا يوجد تفاعل	الطوليان	0.0
2	 2.51	لا يوجد تفاعل	الطوليان	0.0

13.2	الطوليان	 2.59	 2.42	3
0.0	الطوليان	لا يوجد تفاعل	 2.45	4
0.0	الطوليان	لا يوجد تفاعل	 2.53	5
0.0	الطوليان	لا يوجد تفاعل	 2.54	6
0.0	الطوليان	لا يوجد تفاعل	 2.55	7

من بين كل التفاعلات التي أجريناها في وجود محفز الرتينيوم B تفاعل بين مشتق THQ مع المركبات الحلقية غير المتجانسة لم نحصل على نتائج جيدة ماعدا تفاعل واحدا في وجود مركب الفيران ألدهيد المدخل (3) و لكن بمرود ضعيف (13.2 %) كما هو مبين في طيف GC الشكل (2.29) حيث تظهر ثلاث اشارت الأولى عند 22.60 دقيقة و الثانية و الثالثة عند (25.67،23.75) دقيقة بتركيز ضعيفة بينما تظهر اشارة عند 14.94 دقيقة بتركيز جيد

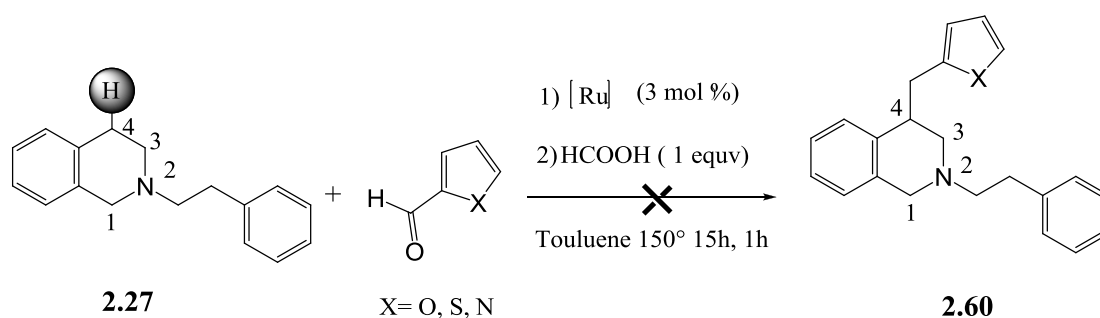
52.09 % خاصة بمشتق THQ ، أما مركب الفيران أدهيد يختفي كلية من التفاعل رغم أن التحول غير كلي و هذا ما يفسر ظهور إشارات أخرى .



الشكل (2.29) طيف GC لتفاعل β -Alkylation مع الفيران أدهيد

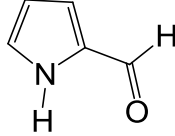
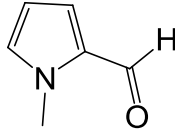
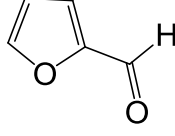
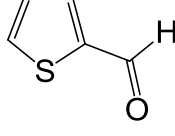
15-II تفاعل β -Alkylation لمشتق THIQ مع الأدهيدات المختلفة من دون CSA

أجرينا تفاعلات β -Alkylation لمشتق THIQ مع الأدهيدات المختلفة من دون حمض الكمفور سلفونيك CSA في وجود معقد الرتينيوم A ثم في وجود معقد الرتينيوم B ، و باستعمال مذيب الطوليان عند 150 درجة مئوية و لمدة 15 ساعة من أجل اختبار تأثير الحمض في التفاعل، بعد التحليل بواسطة الطبقة الرقيقة TLC لم تظهر أي اشارة جديدة تدل على حدوث تفاعل و عليه نستنتج أن محفز الرتينيوم يصبح غير فعال من دون حمض الكمفور سلفونيك CSA كما هو مبين في الشكل (2.30) و النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (2.18).



الشكل (2.30) تفاعل β -Alkylation من دون CSA

الجدول (2.18) تفاعل β -Alkylation لمشتق THIQ مع الألدهيدات المختلفة من دون حمض الكمفور سلفونيك CSA

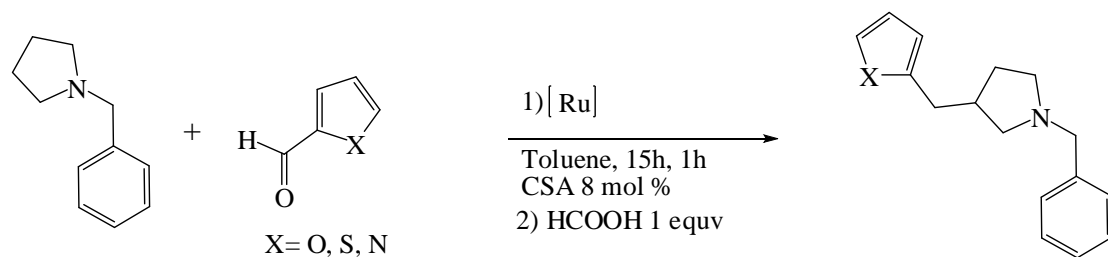
المدخل	الألدهيدات	المركب الناتج	المذيب	CSA	المردود %
1	 2.50	لا يوجد تفاعل	الطوليان	لا شيء	0.0
2	 2.51	لا يوجد تفاعل	الطوليان	لا شيء	0.0
3	 2.42	لا يوجد تفاعل	الطوليان	لا شيء	0.0
4	 2.53	لا يوجد تفاعل	الطوليان	لا شيء	0.0

نتائج التفاعلات موضحة في الجدول (2.18) و الذي يبين عدم وجود تفاعل مع مركبات methyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde ، البيرول و الثيوفان .

16-II تفاعلات β -Alkylation بين 1-Benzylpyrrolidine مع مشتقات الألدهيد

أجرينا تفاعلات β -Alkylation بين مركب 1-Benzylpyrrolidine مع مركبات الألدهيد خماسية الحلقة و ذلك في وجود مذيب الطوليان و حمض الكمفور سلفونيك باستعمال محفز الرتينيوم A و B لمدة 15 ساعة ثم نضيف بعد ذلك حمض النمل من أجل اكمال التفاعل ، لكن

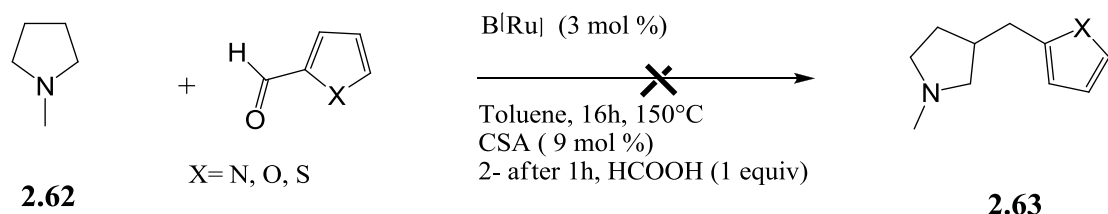
بعد التحليل باستعمال GC تبين لنا أنه لم يحدث أي تفاعل مما يعني أن معقد الرتينيوم A و B غير فعال على هذا النوع من المركبات الشكل (2.31).



الشكل (2.31) تفاعل β -Alkylation للأمين مع الألدھيدات المختلفة

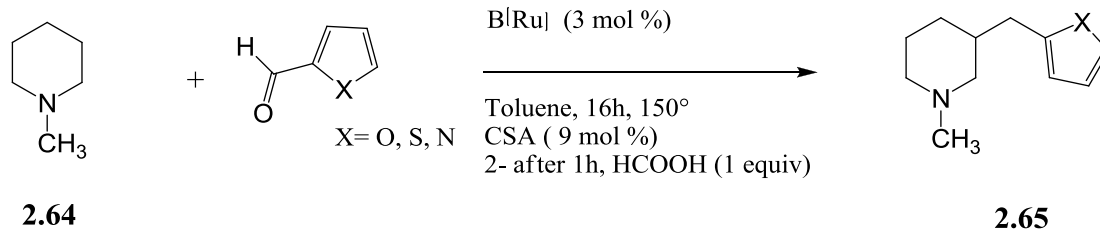
17-II تفاعلات β -Alkylation بين 1-methylpyrrolidine مع مشتقات الألدھيد

قمنا باختبار محفز الرتينيوم A و B في تفاعلات β -Alkylation بين مشتقات الألدھيد مع مركب 1-methylpyrrolidine و ذلك عند الشروط العامة لتفاعلات β -Alkylation. بعد التحليل بواسطة مطيافية GC للتفاعلات التي أجريت كانت كلها سلبية مما يعني أن المحفزين A و b و غير قادرين على تنشيط الرابطة C-H في الموضع β لمركب 1-methylpyrrolidine كما هو مبين في الشكل (2.32).



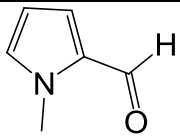
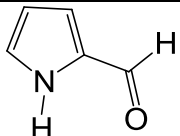
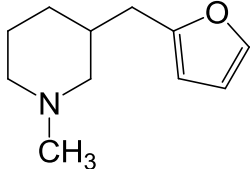
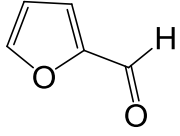
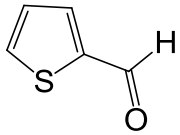
الشكل (2.32) تفاعل β -Alkylation في وجود 1-methylpyrrolidine

أجرينا عدة تفاعلات مختلفة في وجود محفز الرتينيوم B الذي أثبتت فعاليته في تفاعلات β -Alkylation كما هو مبين في الشكل (2.33) ، النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (2.19).



الشكل (2.33) تفاعل β -Alkylation في وجود 1-methylpiperidine

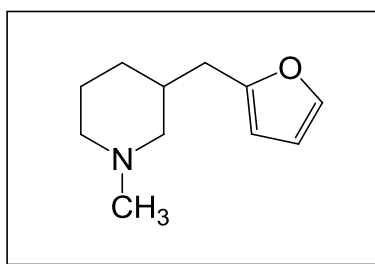
الجدول (2.19) تفاعلات β -Alkylation بين 1-methylpiperidine مع مشتقات الألدريد

المردود %	المركب الناتج	الألديدات	المدخل
0.0	لا يوجد تفاعل		1
0.0	لا يوجد تفاعل		2
41.2	 2.65		3
0.0	لا يوجد تفاعل		4

في هذا التفاعل كل التفاعلات كانت سلبية ما عدا التفاعل المبين في (المدخل 3) و ذلك بين التفاعل غير تام ، بعد الفصل و التنقية حصلنا على المركب في صورته النقية و لكن المردود ضعيف 41.2 % .

للتأكد من الصيغ المفصلة للمركبات أجرينا التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون.

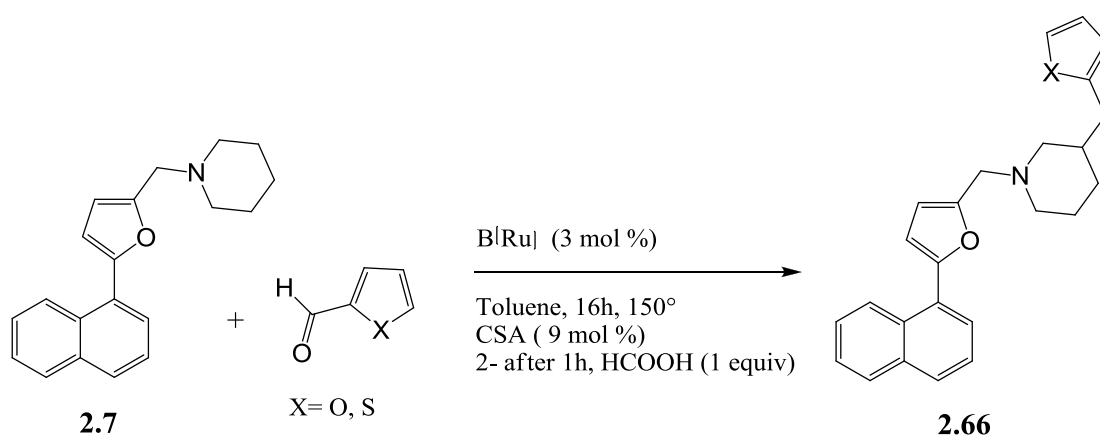
ظهر إشارة على شكل أحادي عند 2.30 ppm و بتكامل 3H تدل على CH_3 في جوار وظيفة أمينية، ظهور إشارة عند 5.96 ppm و بثابت تزاوج $J = 3.0 \text{ Hz}$ تدل على وجود CH ، ظهور إشارة أخرى عند 6.23 ppm و بتكامل 1H تدل على وجود CH ، ظهور إشارة أخرى عند 7.25 ppm و بتكامل 1H تدل على وجود CH حيث أن هذه البروتونات خاصة بالحلقة الخماسية لمركب الفيران و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب هي:



2.65

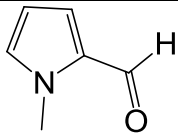
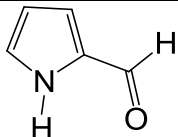
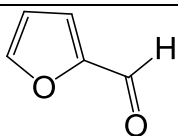
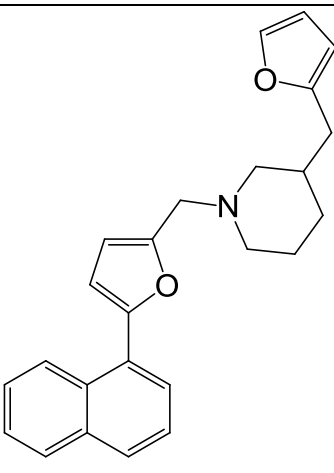
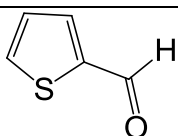
3-(furan-2-ylmethyl)-1-methylpiperidine

كما أجرينا مجموعة من التفاعلات بين 1-((5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)piperidine مع مجموعة مختلفة من الألدهيدات كما هو مبين في الشكل (2.34) ، نتائج التفاعل مبينة في (الجدول 2.21).

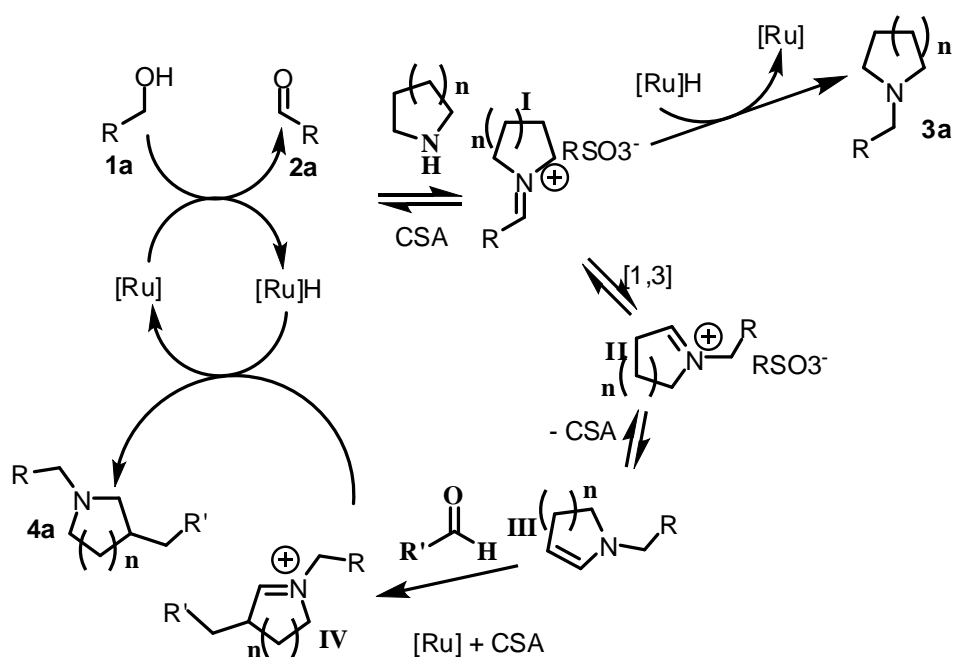


الشكل (2.34) تفاعل β -Alkylation في وجود 1-((5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)piperidine

الجدول (2.20) تفاعلات β -Alkylation بين 1-((5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)piperidine مع مشتقات الألدheid

المدخل	الألدheidات	المركب الناتج	المردود %
1		لا يوجد تفاعل	0.0
2		لا يوجد تفاعل	0.0
3		 2.66	21.56
4		لا يوجد تفاعل	0.0

كل التفاعلات كانت سلبية ما عدا التفاعل الموجود في (المدخل 3) فبعد التحليل باستخدام TLC تحصلنا على مركب جديد مع وجود لمركبات البدء ما يعني أن التفاعل غير تام، أجرينا عملية الفصل و التنقية باستخدام عمود كروماتوغرافيا السيليكجال حيث تحصلنا على المركب في صورته النقية بنسبة 21.56 %.

18-II الآلية العامة لتفاعل β -Alkylation و N-Alkylation

يتحول الكحول الأولي 1a إلى ألدهيد 2a و فقا للآلية المتعارف عليها ، بعد ذلك يتفاعل المركب 2a مع الأمين ليعطي مركب الامينيوم الوسطي و الذي تحدث له عملية ارجاع ليعطي المركب 3a.

زيادة على هذا، في وجود حمض السيلفونيك ، يمكن أن تحدث اعادة الترتيب و هذا بتشكيل امينيوم II عن طريق تحول الهيدريد. نزع البروتون من المركب II يؤدي إلى تشكل المركب III . و في النهاية مركب الانمين III من شأنه أن يؤدي إلى استبدال نيكليوفيلي مع المركب الألهيدي و الذي يؤدي إلى تشكيل المركب IV و الذي يحدث له ارجاع في وجود محفز هيدريد الرثينيوم لكي يؤدي إلى تشكل مركب ثنائي الألكلة.

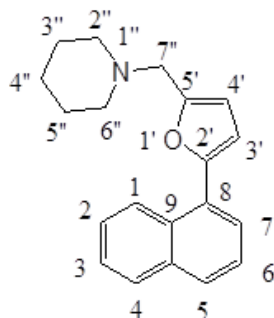
المراجع

- [1] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 2667.
- [2] R. Yamaguchi, K. Fujita, M. Zhu, *Heterocycles*. 2010, 81, 1093.
- [3] J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 1669.
- [4] D. L. Minor, S. D. Wyrick, P. S. Charifson, V. J. Watts, D. E. Nichols, R. B. J. Mailman, *Med. Chem.*, 1994, 37, 4317.
- [5] G. T. Tan, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, S. H. Hughes, *J. Nat. Prod.*, 1991, 54, 143.
- [6] V. C. Pham, J. Ma, S. J. Thomas, Z. Xu, S. M. Hecht, *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 1147.
- [7] N. Oku, S. Matsunaga, R. W. M. van Soest, Fusetani, *N. J. Nat. Prod.*, 2003, 66, 1136.
- [8] R. Naito, Y. Y. onetoku, Y. Okamoto, A. Toyoshima, K. Ikeda, M. J. Takeuchi, *Med. Chem.*, 2005, 48, 6597.

ملحق : الجزء التطبيقي و الأطياف

1-[(5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]piperidine] **2.7**

(المدخل 1، الجدول 1-2)



الكتلة المولية: 291.39 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE) حيث كان المردود 69 % (184 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

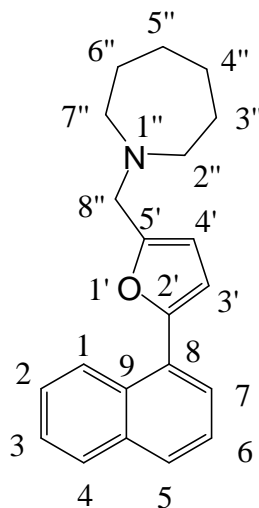
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.7: δ 8.47 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, **H-2**), 7.85 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 6.69 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, **H-3'**), 6.42 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, **H-4'**), 3.72 (s, 2H, **H-7''**), 2.56 (m, 4H, **H-2'',6''**), 1.65 (m, 4H, **H-3'',5''**), 1.47 (s, 2H, **H-4''**)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 151.4, 150.8, 132.7, 129.0, 127.4, 127.2, 127.0, 125.2, 124.8, 124.6, 124.3, 124.0, 109.3, 108.7, 54.4, 52.8, 24.7, 22.9.

HMRS calculated for C₂₀H₂₂NO [M+H]⁺ 292.17014, found [M+H]⁺ 292.17014.

1-[(5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]azepane] **2.9**

(المدخل 1، الجدول 2-4).



الكتلة المولية: 305.41 غ/مول

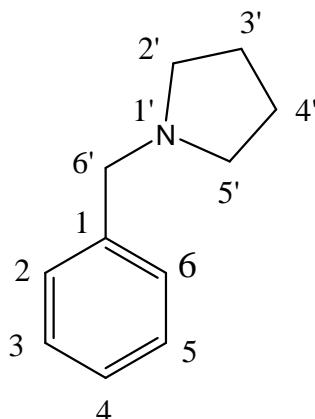
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE) حيث كان المردود 69 % (184 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **2.9**: δ 8.49 (dd, *J*= 7.9, 1.1 Hz 1H, **H-1**), 7.92 (m, 1H), 7.85 (d, *J*= 8.2Hz,1H), 7.78 (dd, *J*= 7.2, 1.2 Hz,1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 6.71 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H, **H-3'**), 6.42 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, **H-4'**), 3.88 (s, 2H, **H-8''**), 2.83 (2t, *J*= 5.5, Hz, 4H, **H-2'',7''**), 1.76-1.73 (m, 4H, **H-3'',6''**), 1.69-1.66 (m, 4H, **H-4'',5''**)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 75.0, 74.4, 55.8, 52.1, 50.6, 50.3, 48.3, 47.8, 47.7, 47.4, 47.2, 31.8, 31.7, 22.8.

HMRS calculated for C₂₁H₂₄NO [M+H]⁺ 306.1802, found [M+H]⁺ 306.1802.

1-benzyl-1H-pyrrole **2.12** (المدخل 1 ، الجدول 2-6)



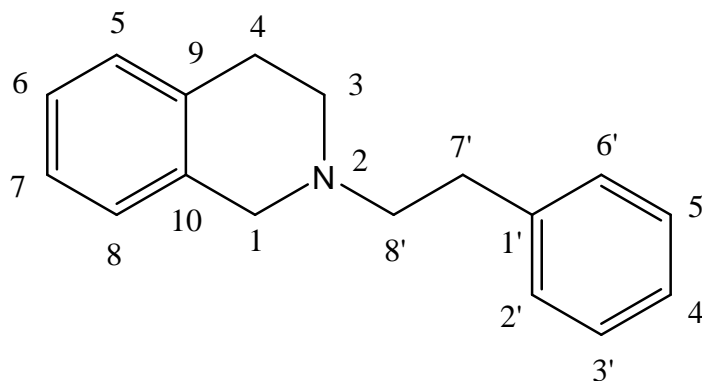
الكتلة المولية: 151,24 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE) حيث كان المردود 92.2 % و لون المركب سائل زيتي شفاف تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) و مطيافية الكتلة ،قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **2.12**: δ 7.38-7.27 (m, 5H), 3.66 (s, 2H, H6'), 2.57 (m, 4H, H-2',5'), 1.83 (m, 4H, H-3',4').

HMRS calculated for C₁₁H₁₅N [M+H]⁺ 162,0954, found [M+H]⁺ 162,0954

2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **2.27** (المدخل 3، الجدول 2-8)



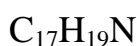
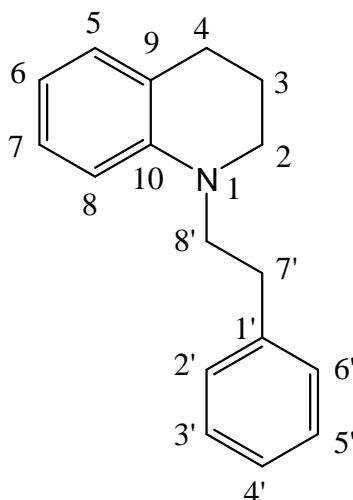
الكتلة المولية: 237.34 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE) حيث كان المردود 69 % (184 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **2.27**: δ 7.62-7.30 (m, 9H), 3.94 (s, 2H, **H-1**), 3.17-3.15 (m, 4H, **H-3,4**), 3.02-3.00 (m, 4H, **H-7',8'**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 140.4, 134.8, 134.3, 128.8, 128.7, 128.4, 126.6, 126.2, 126.1, 125.6, 60.3, 56.1, 51.0, 34.0, 29.2.

1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **2.29** (المدخل 3 ، الجدول 11-2)



الكتلة المولية: 237.34 غ/مول

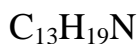
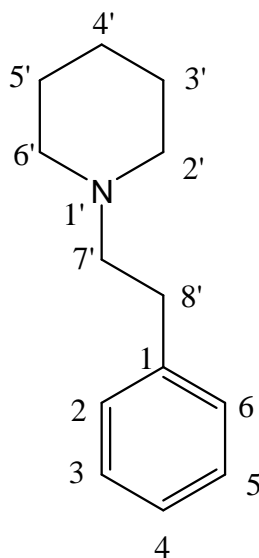
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (5:5) (Et_2O/PE) حيث كان المردود 60.9 % (18 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) **2.29**: δ 7.55-7.32 (m, 5H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.89-6.67 (m, 2H), 3.64 (m, 2H, **H-8'**), 3.35 (m, 2H, **H-2**), 3.03 (m, 2H, **H-7'**), 2.90 (m, 2H, **H-4**), 2.06 (m, 2H, **H-3**).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.4, 140.6, 129.9, 129.5, 129.1, 127.9, 126.8, 122.9, 116.9, 111.1, 54.0, 50.2, 33.1, 28.9, 22.9.

HMRS calculated for $C_{17}H_{20}N$: $[M+H]^+$ 238.15957, found $[M+H]^+$ 238.15957.

(المدخل 3، الجدول 2-12) 2.31 1-phenethylpiperidine



الكتلة المولية: 189.30 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE) حيث كان المردود 69 % (184 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

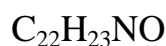
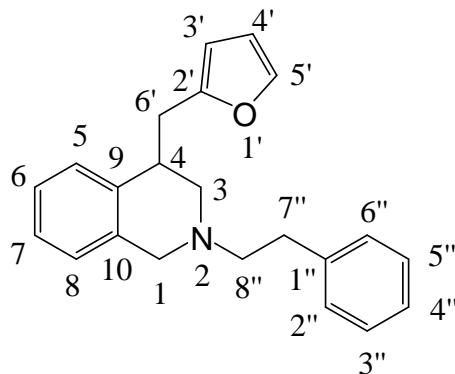
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.31: δ 7.22-7.27 (m, 5H), 2.86-2.2.78 (m, 2H, **H-8'**), 2.60-2.46 (m, 6H, **H-2',6',7'**), 1.63 (m, 4H, **H-3',5'**), 1.46 (m, 2H, **H-4'**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 151.4, 150.8, 127.2,127.0, 125.2, 124.8, 124.6, 124.3, 124.0, 109.3, 108.7, 54.3, 52.7, 24.7, 22.8

HMRS calculated for C₁₃H₂₀N [M+H]⁺= 190.15957, found [M+H]⁺ 190.15957.

4-(Furan-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **2.43**

(المدخل 2 ، الجدول 2-13)



الكتلة المولية: 317.42 غ/مول

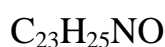
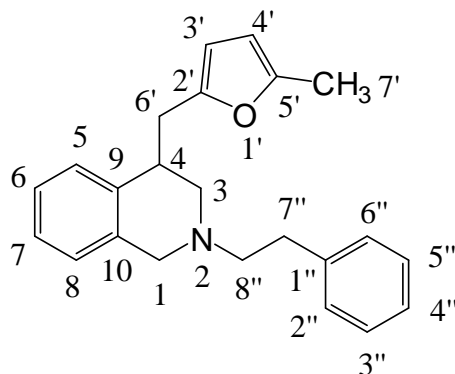
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE) حيث كان المردود 69 % (184 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **2.43**: δ 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 5H), 7.33–7.26 (m, 3H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 1.8, 2.8 Hz, 1H, **H-4'**), 6.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H-3'**), 4.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, **H-1**), 3.62 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, **H-1**), 3.35–3.30 (m, 1H, **H-4**), 3.28–3.21 (m, 2H), 3.11–2.76 (m, 5H), 2.63 (dd, *J* = 3.2, 11.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ **2.43**: 154.6, 140.9, 140.5, 137.8, 134.9, 128.7, 128.4, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 110.1, 106.5, 60.0, 56.6, 54.0, 38.2, 34.7, 33.7.

HRMS calcd for **C₂₂H₂₄NO** [M + H]⁺ = 318.18579, found [M + H]⁺ 318.1859.

4-[(5-methylfuran-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline] **2.47** (المدخل 1 ، الجدول 15-2)



الكتلة المولية: 331.45 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 4:6) حيث كان المرذود 58 % (80 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

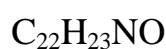
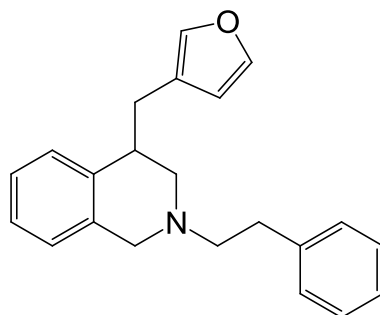
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **2.47**: δ 7.39-7.12 (m, 9H), 5.90 (d, J = 2.6 Hz ,1H, **H-4'**), 5.93 (s, 1H, **H-3'**), 3.96 (d, J = 14.7 Hz,1H, **H-1**), 3.57 (d, J = 14.7 Hz, 1H, **H-1**), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.13-2.69 (m, 2H), 2.78 (m, 6H), 2.36 (s, 3H, **H-7'**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.9, 150.5, 140.7, 138.1, 135.0, 128.8, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 107.2, 105.9, 60.1, 56.8, 54.2, 38.3, 34.9, 33.8, 13.6.

HMRS calculated for C₂₃H₂₅NO [M+H]⁺ 332.1985, found [M+H]⁺ 332.1972.

4-(Furan-3-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **2.48**

(المدخل 2، الجدول 2-15)



الكتلة المولية: 317.42 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المردود 90 % (238 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

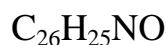
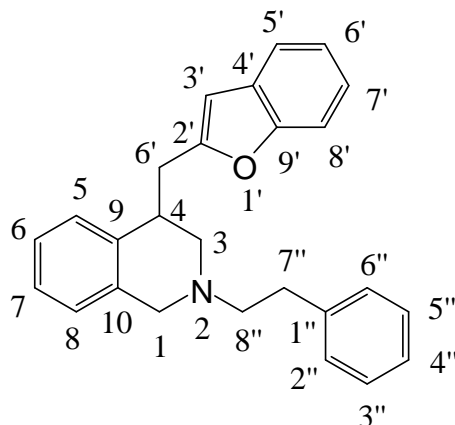
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.48: δ 7.29 (s, 1H), 7.20–7.06 (m, 8H), 7.02 (s, 1H), 6.98–6.97 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.80–2.57 (m, 7H), 2.44 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 142.8, 140.5, 139.9, 138.3, 134.9, 128.7, 128.3, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 123.3, 111.1, 60.1, 56.6, 54.0, 39.4, 33.7, 31.1.

HRMS calcd for C₂₂H₂₄NO [M + H]⁺ 318.18579, found [M + H]⁺ 318.1856.

4-(Benzofuran-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4 tetrahydroisoquinoline

2.49 (المدخل 3 ، الجدول 15-2)



الكتلة المولية: 367.48 غ/مول

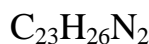
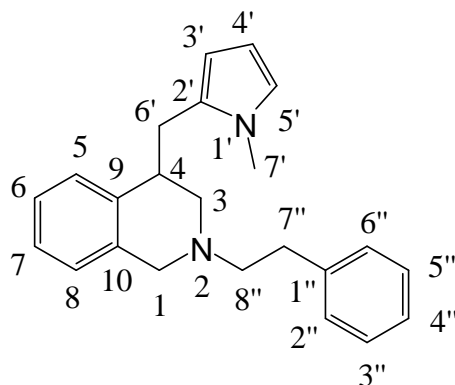
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المردود 62 % (190 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.49: δ 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39–7.20 (m, 10 H), 7.17–7.11 (m, 1H), 6.33 (s, 1H, **H-3'**), 3.98 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, **H-1**), 3.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.44–3.36 (m, 1H, **H-4**), 3.27 (dd, *J* = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 3.8, 14.3 Hz, 1H), 2.96–2.81 (m, 4H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 3.4, 11.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.7, 154.7, 140.5, 137.7, 134.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 123.2, 122.4, 120.3, 110.7, 103.6, 59.9, 56.5, 54.0, 37.9, 35.3, 33.7.

HRMS calcd for C₂₆H₂₆NO [M + H]⁺ 368.20144, found [M + H]⁺ 368.2015

4-[(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline] **2.52** (المدخل 2 ، الجدول 2-16)



الكتلة المولية: 330.47 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المرودود 30 % (82 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 500 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

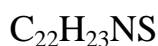
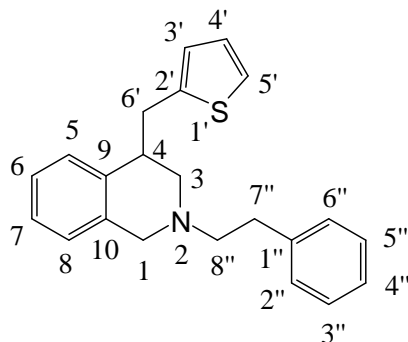
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.16: δ 7.40–7.28 (m, 5H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.18–7.10 (m, 2H), 6.61 (br s, 1H, **H-5'**), 6.16 (br s, 1H, **H-4'**), 6.03 (br s, 1H, **H-3'**), 4.03 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.51 (s, 3H, **H-7'**), 3.17–3.05 (m, 1H), 3.00–2.86 (m, 3H), 2.83–2.75 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 3.0, 11.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 2.16: δ 140.5, 138.1, 134.9, 131.9, 128.7, 128.3, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 120.9, 106.9, 106.5, 60.2, 56.4, 54.2, 39.4, 33.6, 33.5, 32.9.

HRMS calcd for C₂₃H₂₇N₂ [M + H]⁺ 331.21742, found [M + H]⁺ 331.2168.

2-Phenethyl-4-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **2.56**

(المدخل 1 ، الجدول 2-17)



الكتلة المولية: 333.47 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المردود 71 % (198 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 500 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

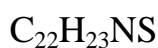
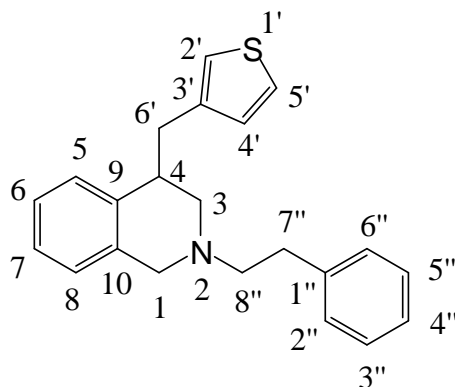
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.56: δ 7.35–7.15 (m, 9H), 7.12–7.07 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 3.3, 5.2 Hz, 1H, **H-4'**), 6.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-3'**), 3.93 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1'**), 3.53 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.31 (dd, *J* = 10.8, 14.3 Hz, 1H), 3.20–3.07 (m, 2H), 2.94–2.78 (m, 3H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 3.6, 11.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 143.5, 140.5, 137.8, 134.8, 128.7, 128.4, 128.3, 126.7, 126.5, 126.3, 126.0, 125.9, 125.6, 123.5, 60.0, 56.5, 53.6, 41.4, 36.3, 33.7.

HRMS calcd for C₂₂H₂₄NS [M + H]⁺ 334.16295, found [M + H]⁺ 334.1631.

2-Phenethyl-4-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **2.57**

(المدخل 2 ، الجدول 2-17)



الكتلة المولية: 333.49 غ/مول

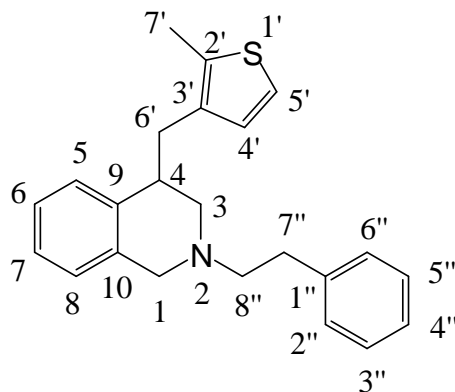
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المردود 83 % (232 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 500 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.57: δ 7.35–7.27 (m, 5H), 7.26–7.17 (m, 4H), 7.14–7.08 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, **H-4'**), 6.88 (s, 1H, **H-2'**), 3.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.55 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.10–3.00 (m, 3H), 2.91–2.64 (m, 5H), 2.52 (dd, *J* = 3.1, 11.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.1, 140.5, 138.2, 134.8, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 126.5, 126.2, 125.9, 125.8, 125.3, 121.5, 60.1, 56.5, 54.0, 40.1, 36.7, 33.7.

HRMS calcd for C₂₂H₂₃NNaS [M + Na]⁺ 356.14489, found [M + Na]⁺ 356.1451

4-[(3-Methylthiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline] **2.58** (المدخل 3 الجدول 17-2)



الكتلة المولية: 347.52 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المردود 95 % (278 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 500 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

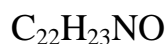
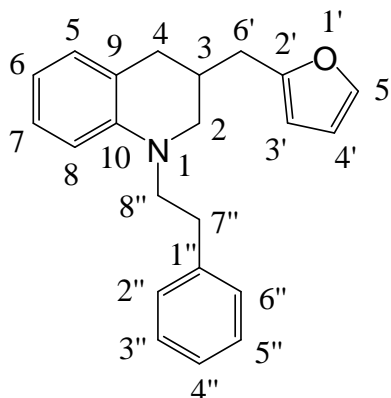
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.58: δ 7.37–7.09 (m, 9H), 7.12–7.09 (m, 1H), 6.60 (dq, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H, **H-5'**), 6.55 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **H-4'**), 3.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.23 (dd, *J* = 10.9, 14.8 Hz, 1H, **H-4**), 3.13–3.04 (m, 2H), 2.96–2.64 (m, 5H), 2.54 (dd, *J* = 3.8, 11.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H, **H-7'**).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.3, 140.6, 138.0, 137.8, 134.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 125.9, 125.3, 124.7, 60.1, 56.6, 53.6, 41.3, 36.6, 33.8, 15.3.

HRMS calcd for C₂₃H₂₆NS [M + H]⁺ 348.1786, found [M + H]⁺ 348.1782.

3-(furan-2-ylmethyl)-1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

(الجدول 18-2 المدخل 3)

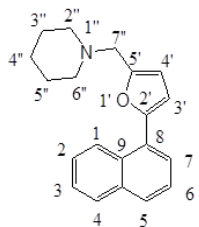


الكتلة المولية: 317.42 غ/مول

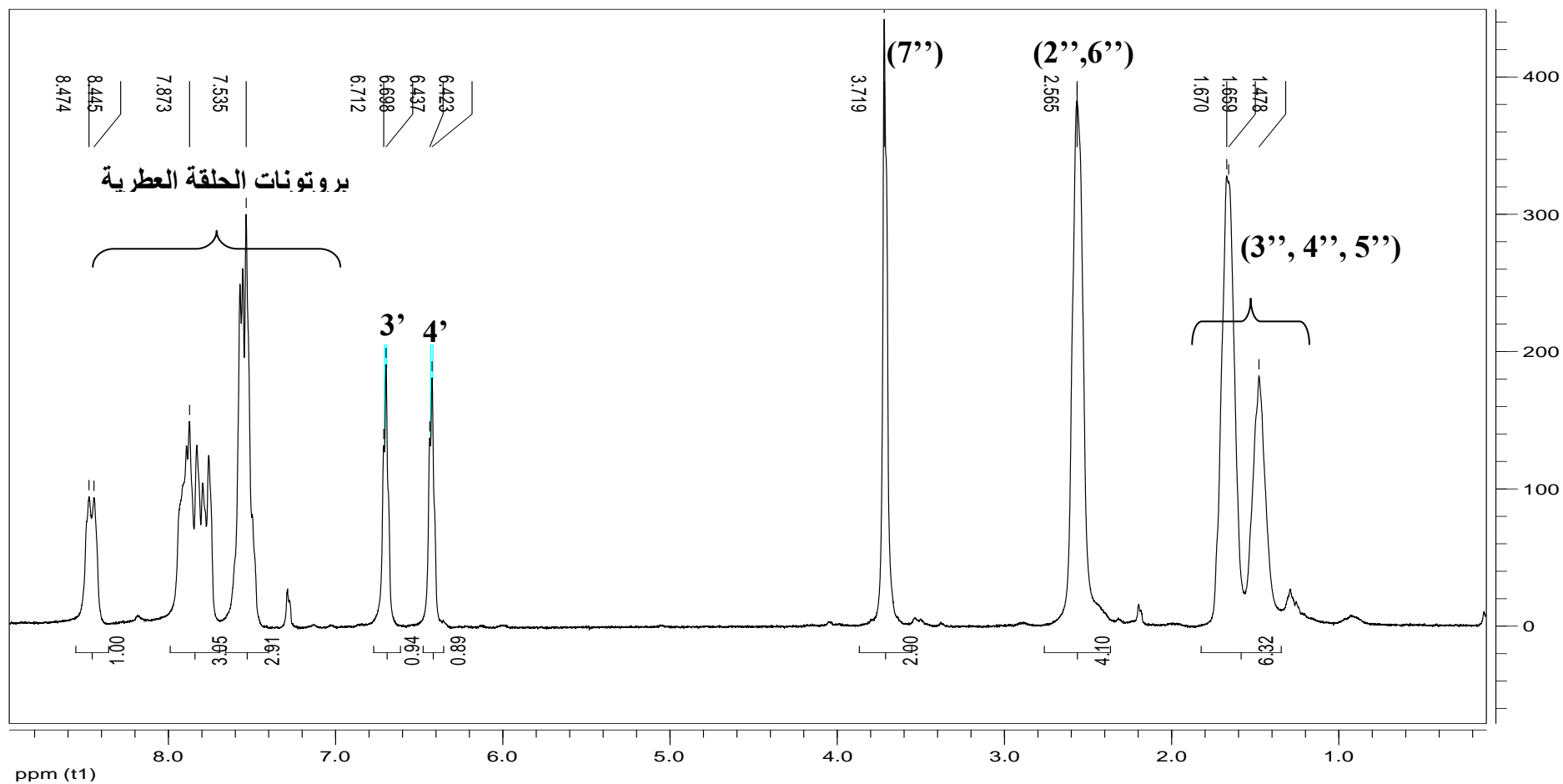
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المردود 13.2 % (.. مغ)، تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 500 MHz CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

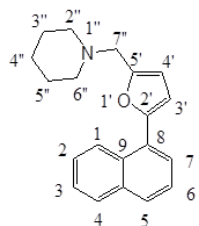
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.59: δ 7.34–6.61 (m, 6H), 6.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H, **H-4'**), 6.02 (s, 1H, **H-3'**), 3.86 (s, 2H, **H-8''**), 3.49 (m, 2H, **H-2**), 3.21 (m, 2H, **H-7''**), 2.87 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 1.91 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ 155.7, 143.4, 141.2, 140.0, 129.5, 128.8, 128.49, 128.3, 127.2, 126.1, 124.9, 122.5, 110.5, 110.1, 105.6, 63.5, 49.6, 33.51, 32.5, 28.1, 22.2.

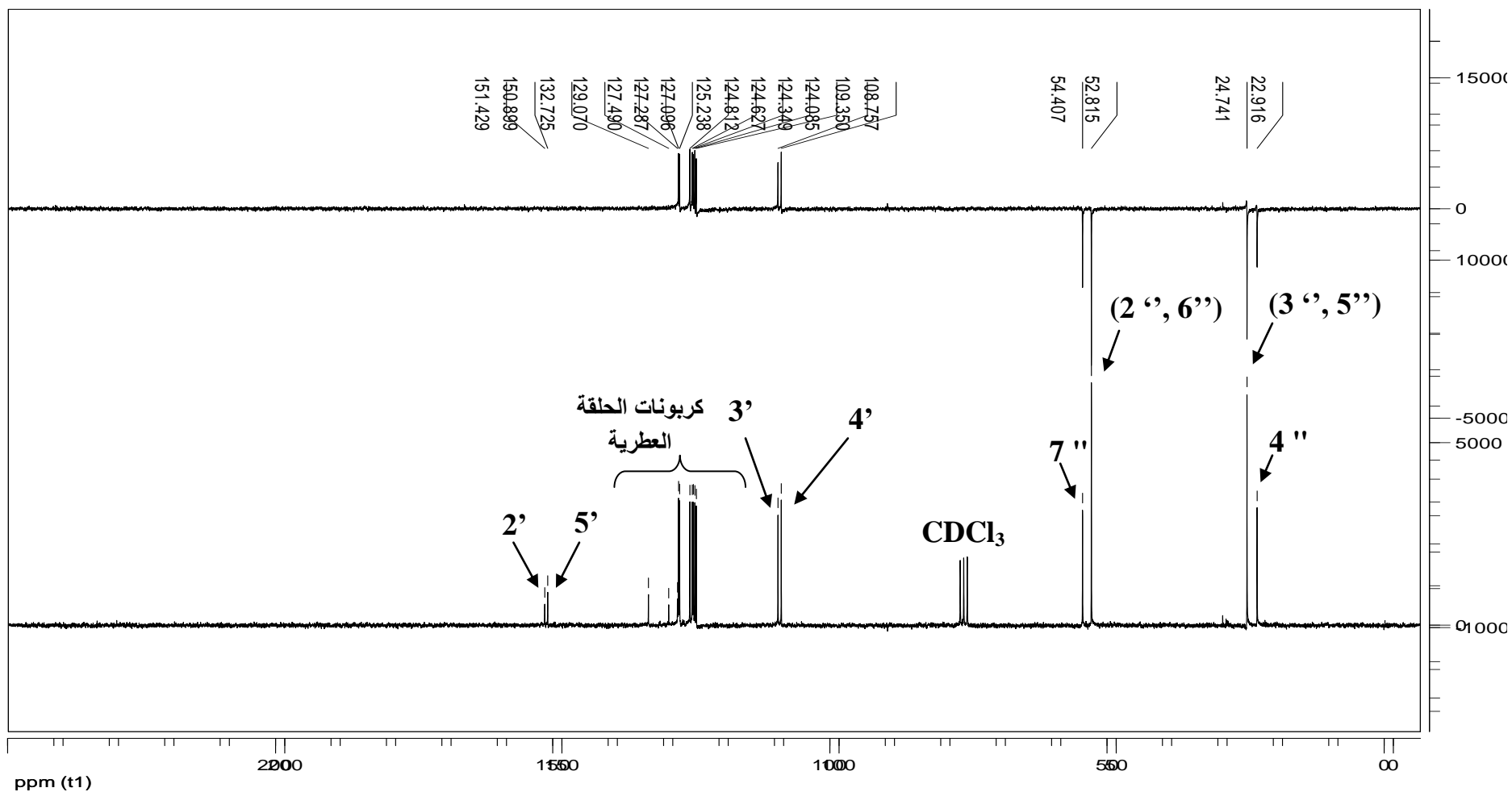


الشكل (1) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.7

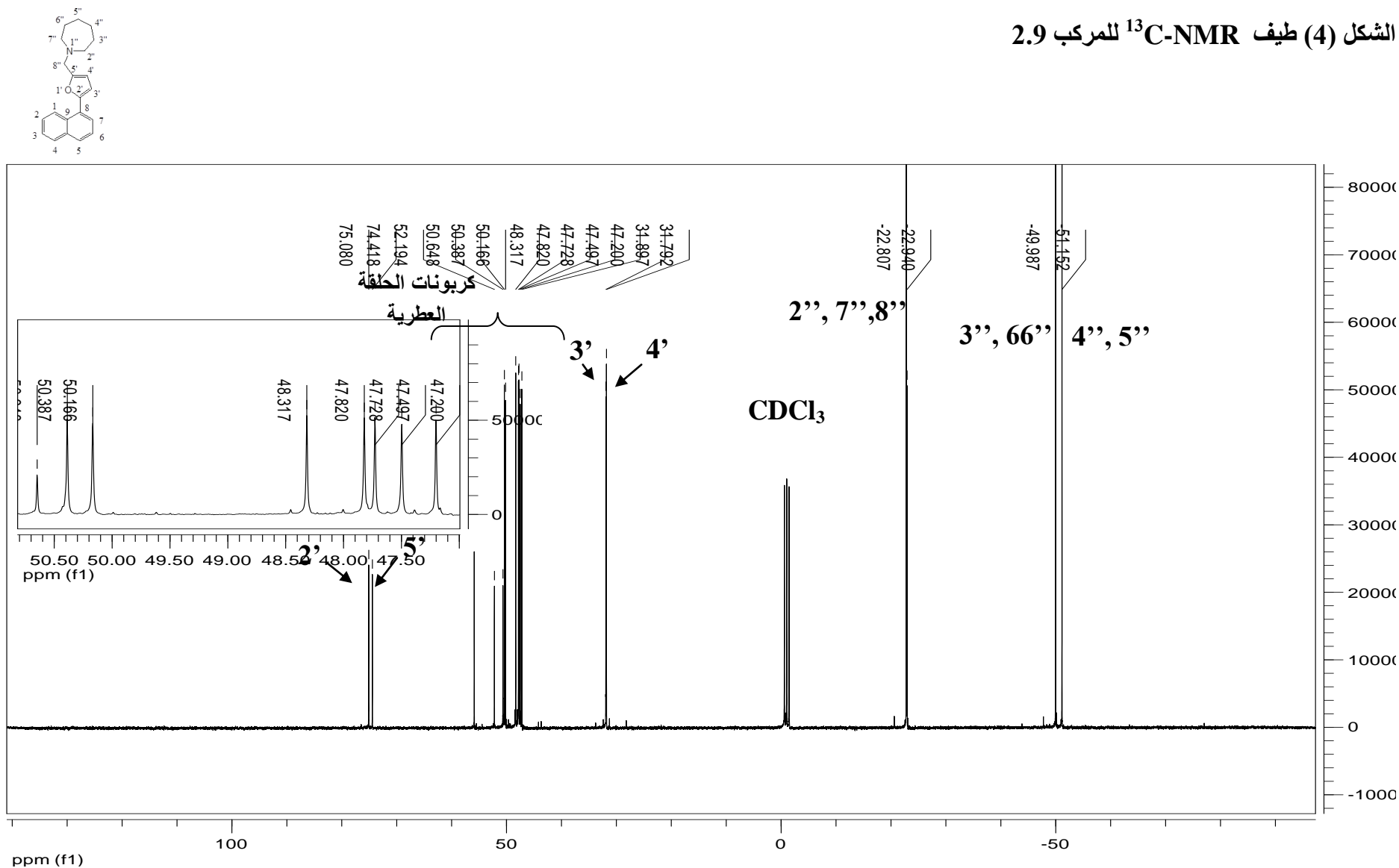


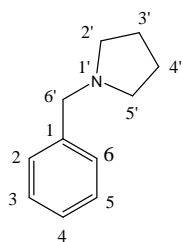
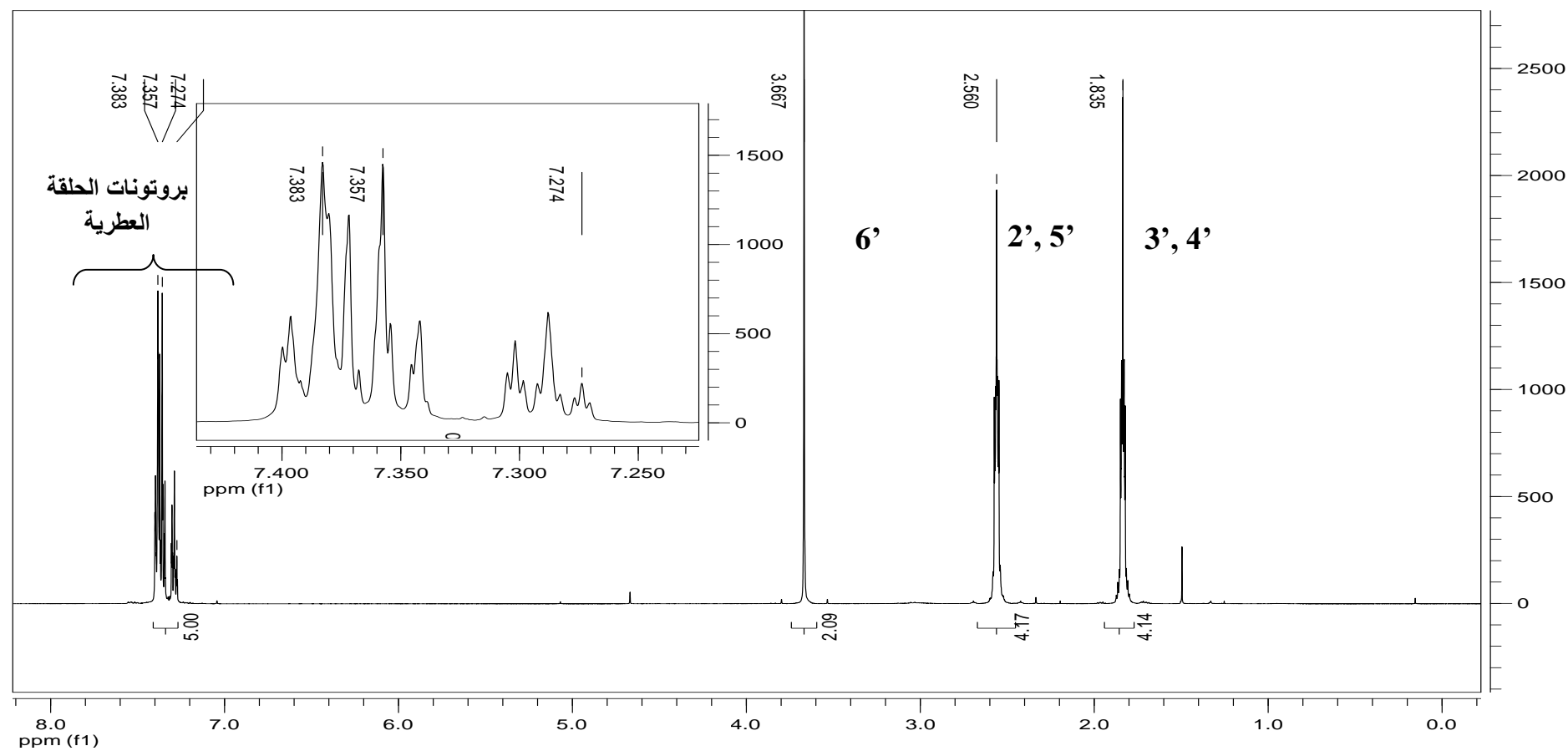


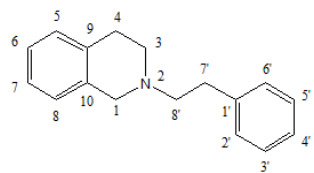
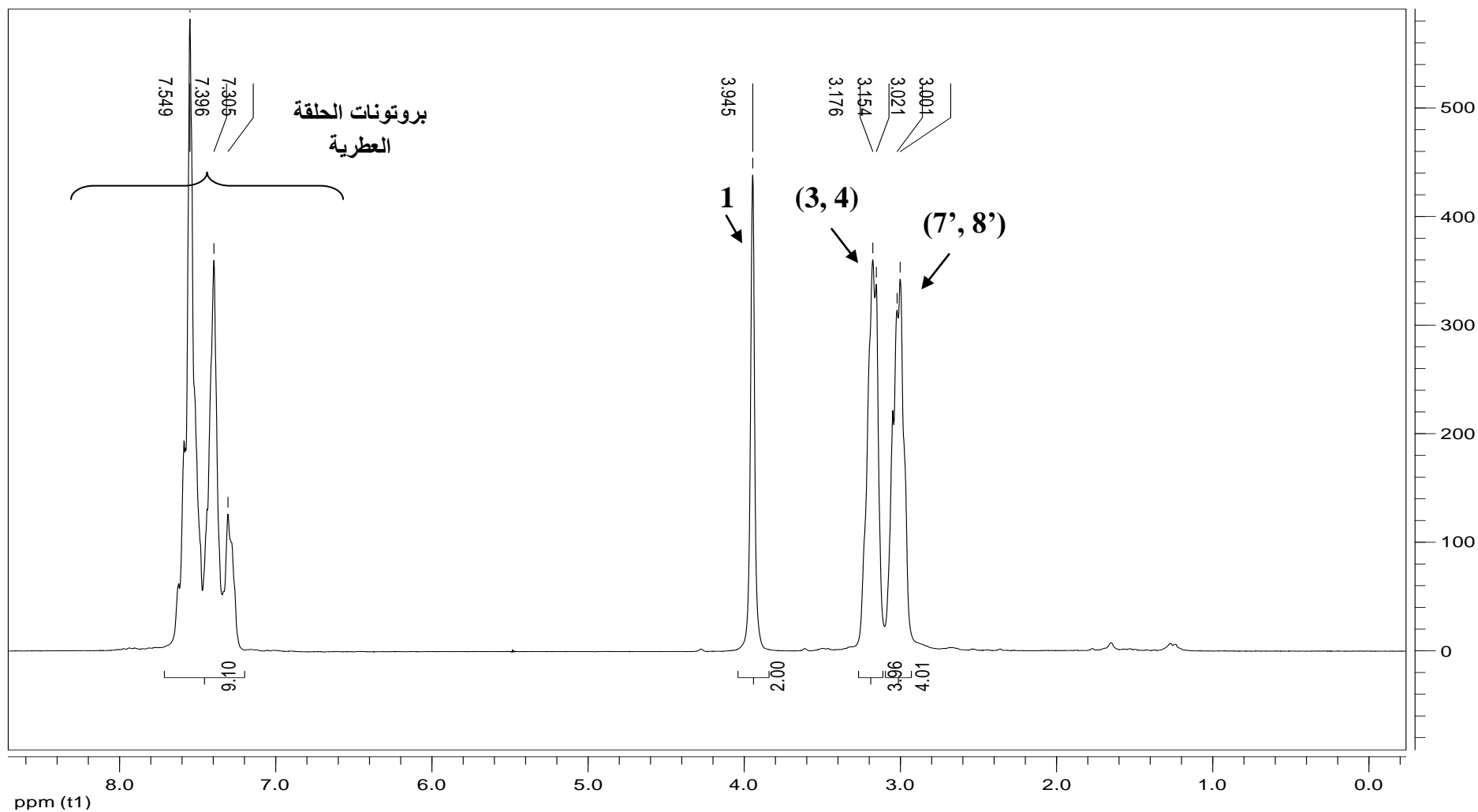
الشكل (2): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.7

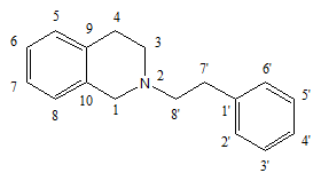
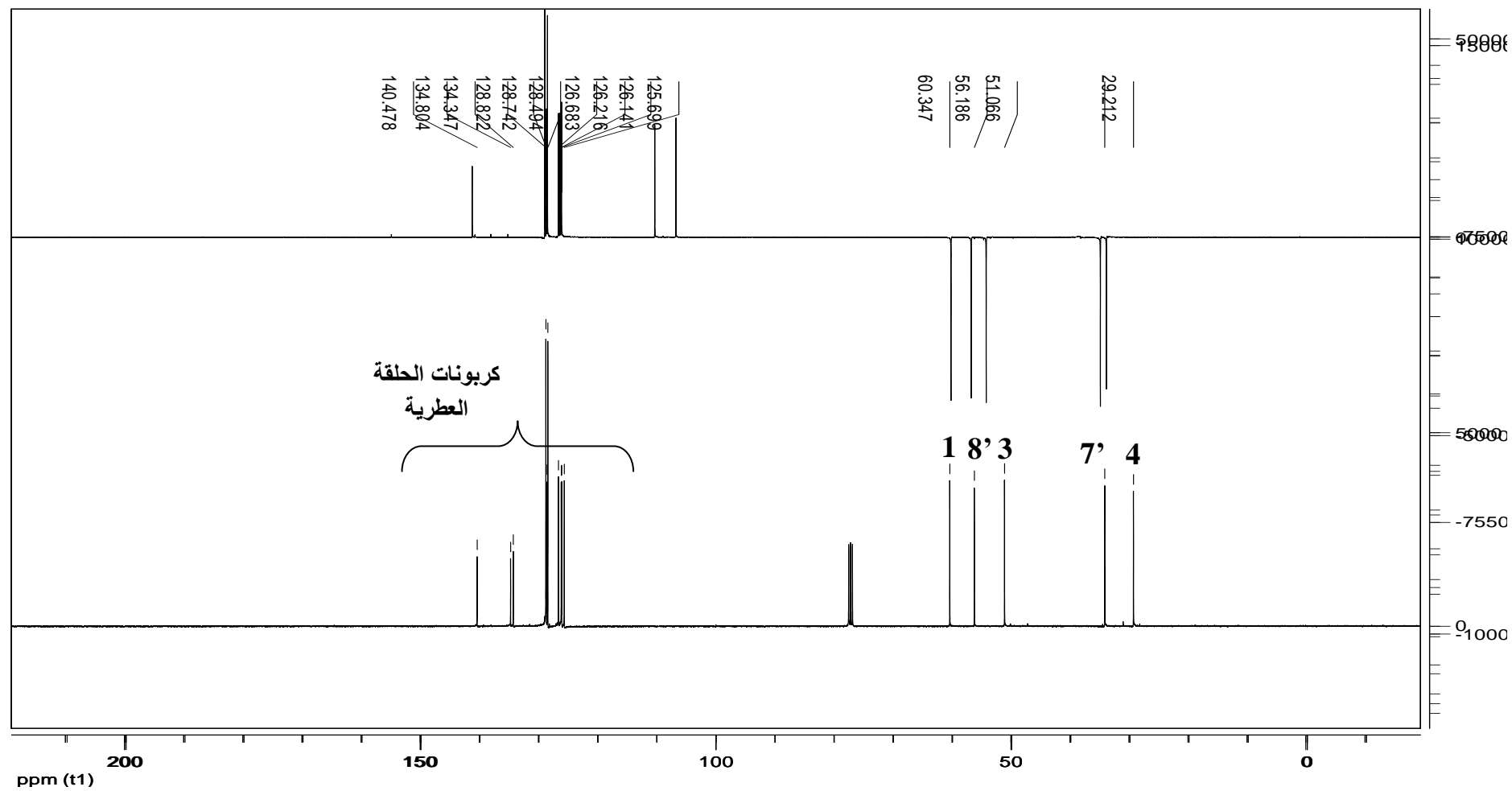


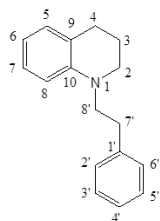
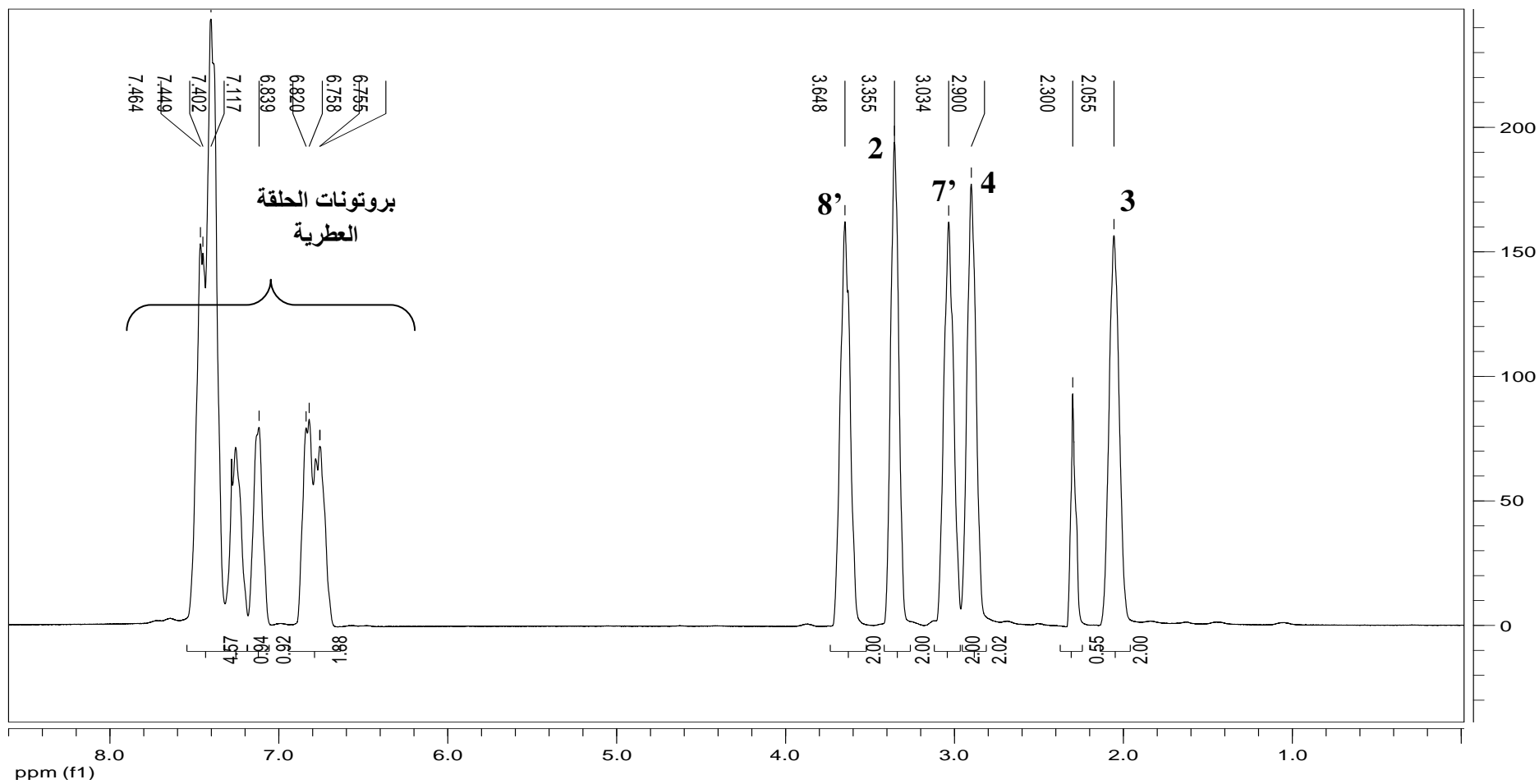
الشكل (4) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.9

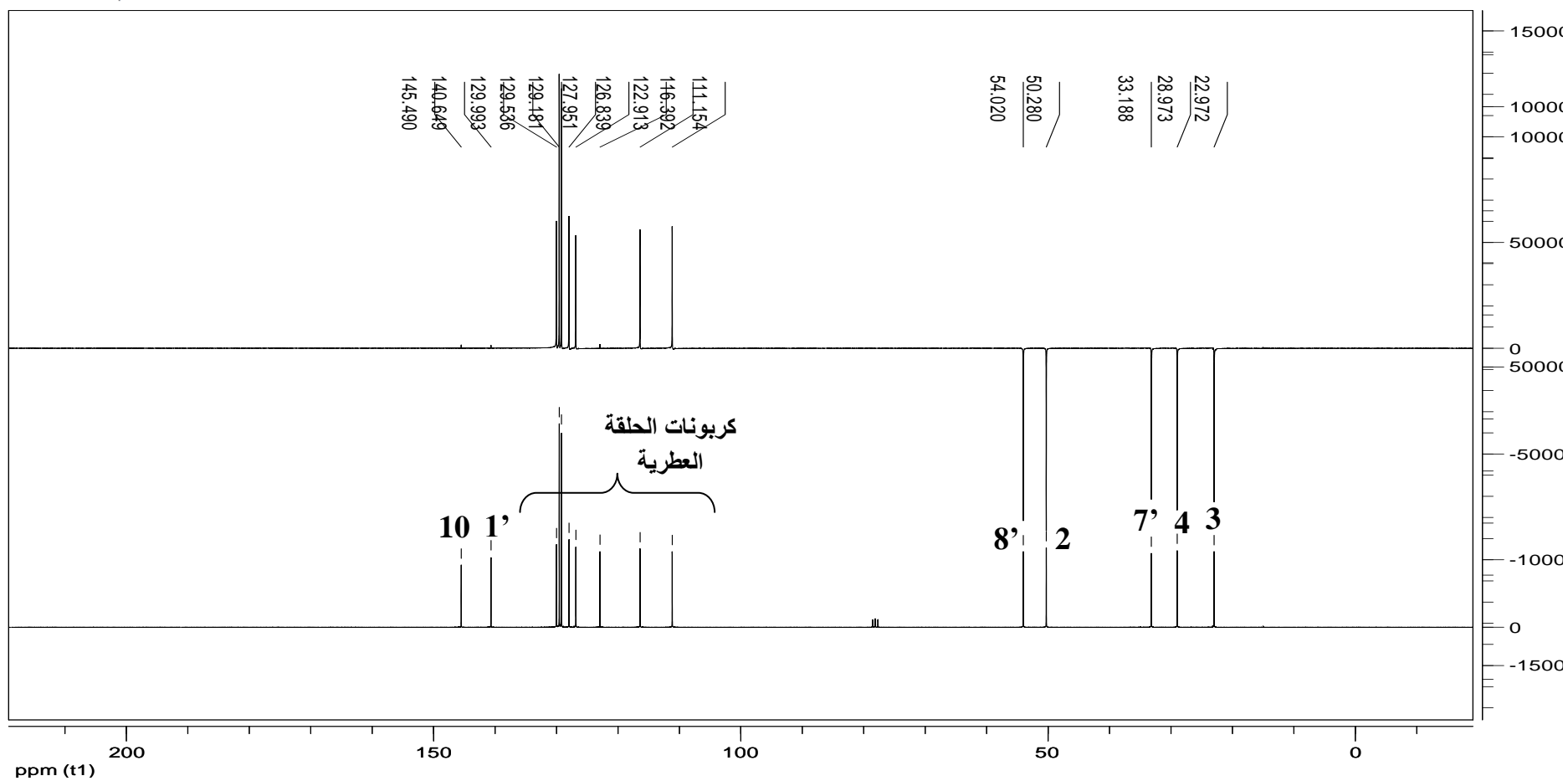
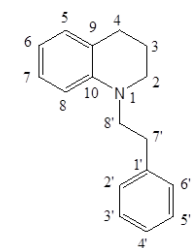


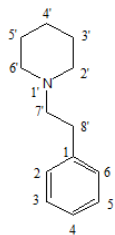
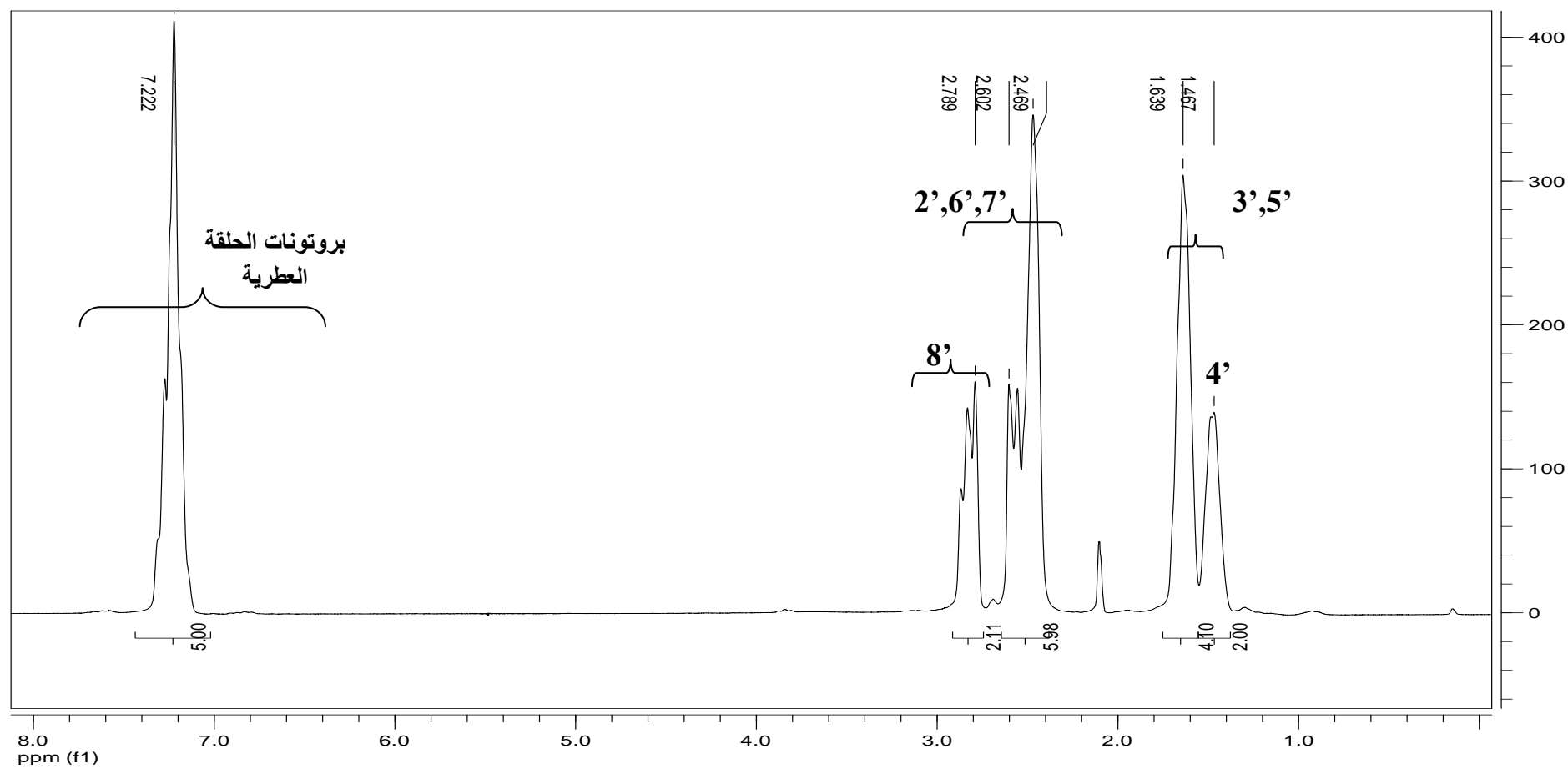
الشكل (5) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.12

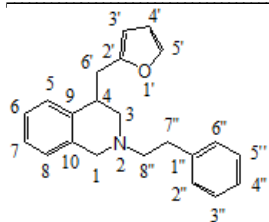
الشكل (6) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.27

الشكل (7) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.27

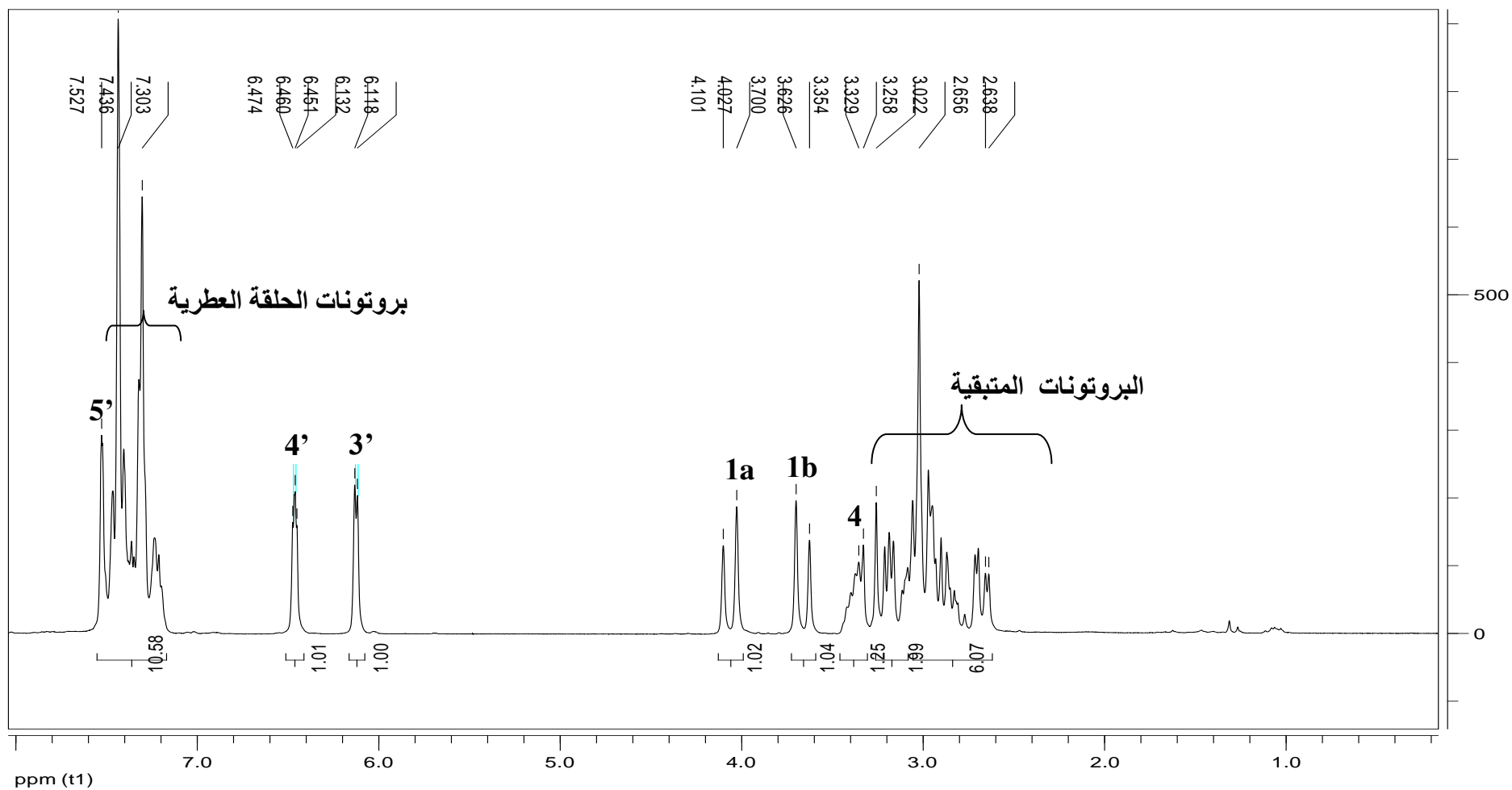
الشكل (8) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.29

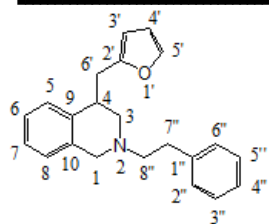
الشكل (9) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.29

الشكل (10) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.31

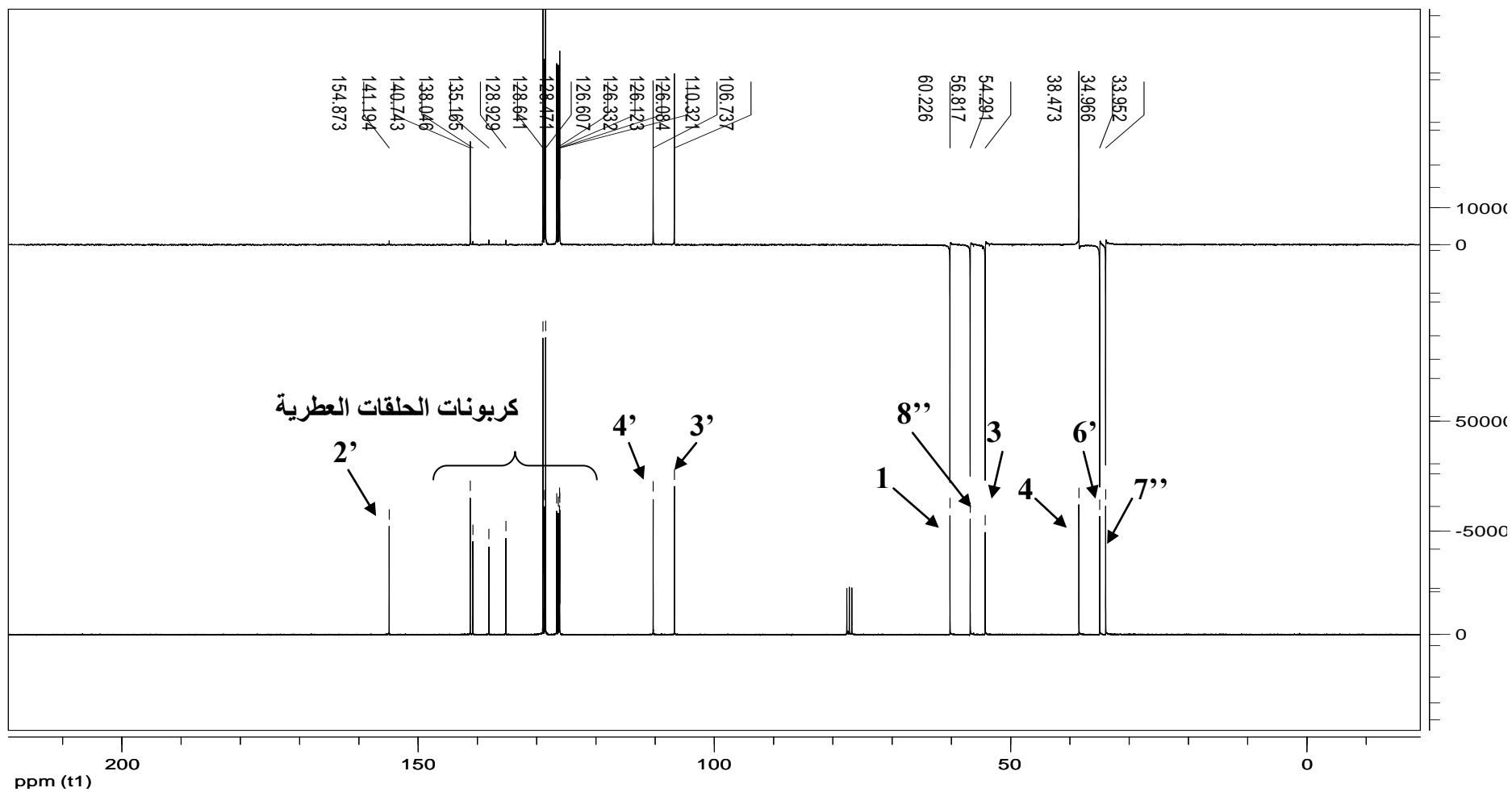


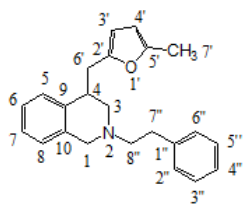
الشكل (11) : طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.43



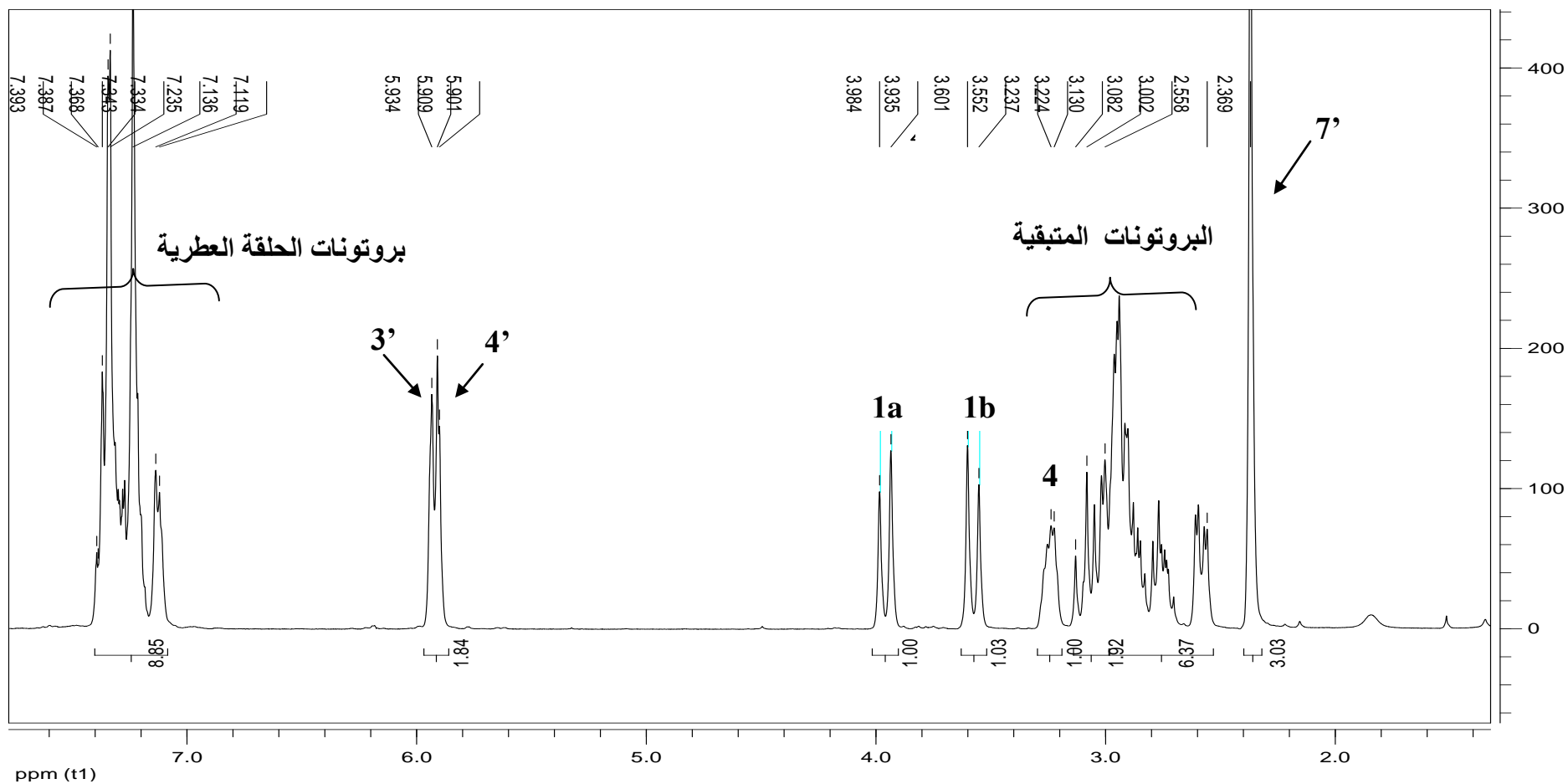


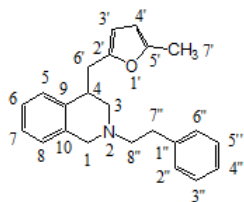
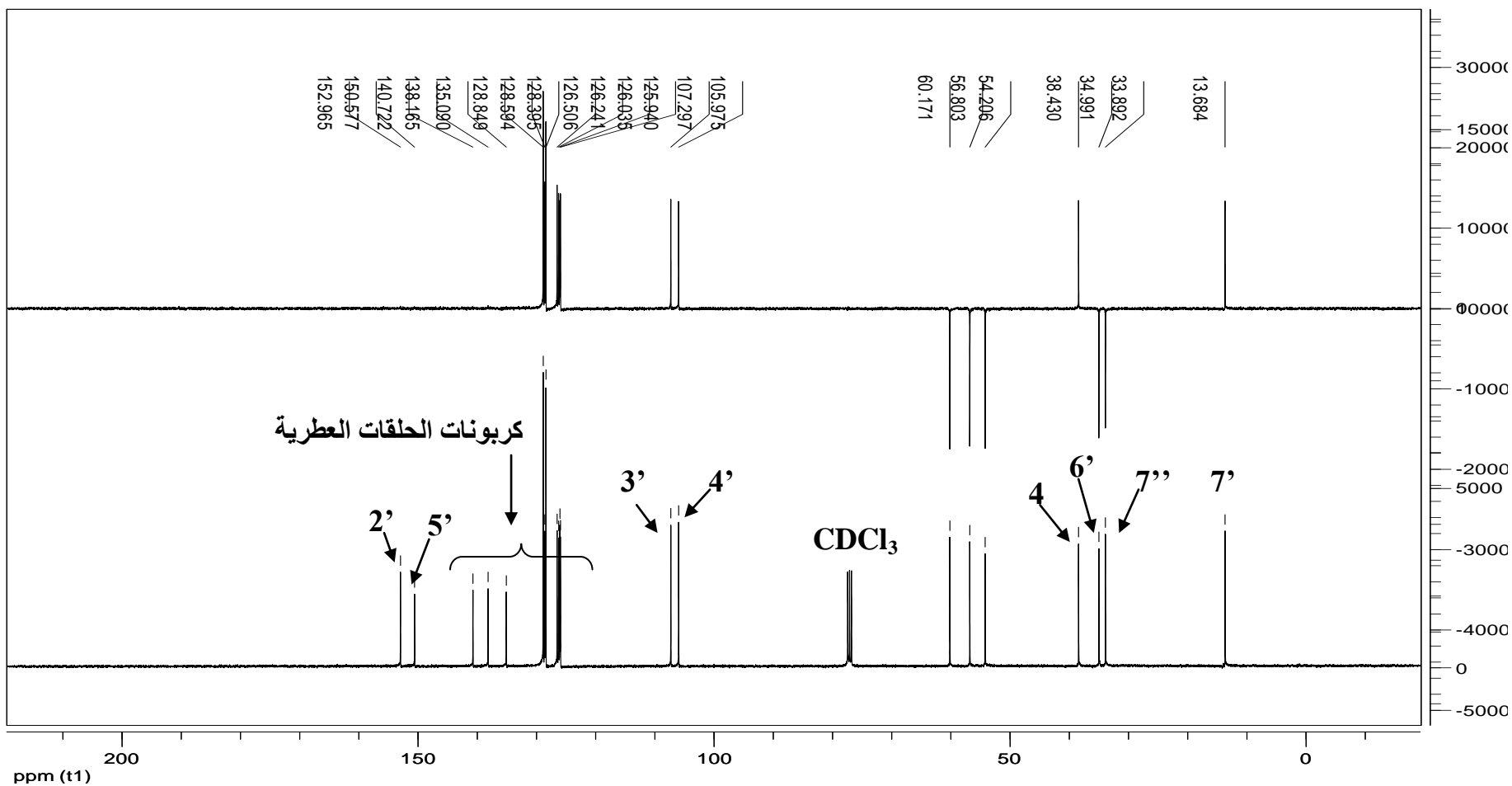
الشكل (12) : طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.43

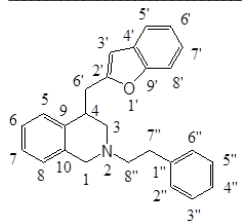




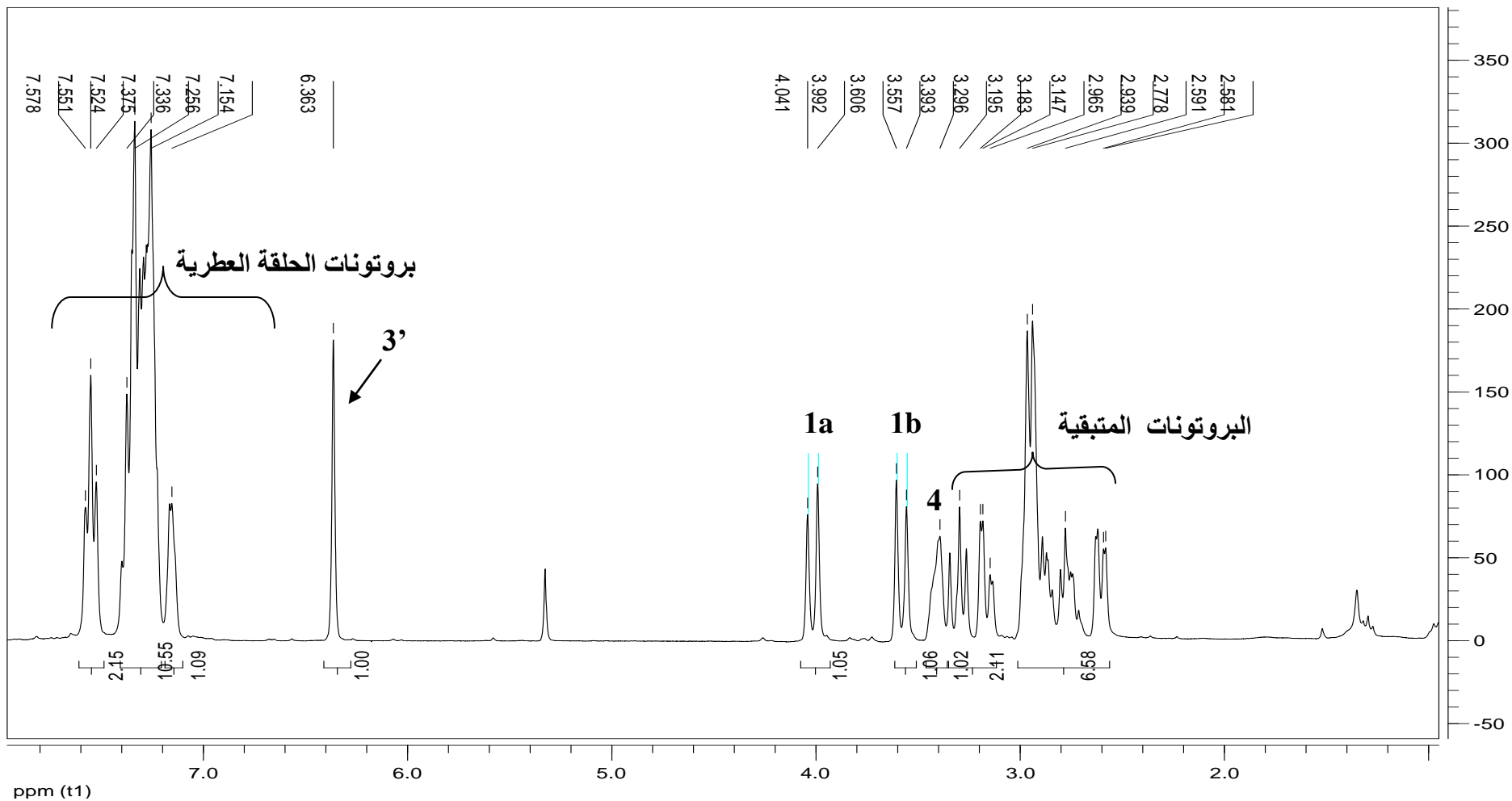
الشكل (13) : طيف ¹H-NMR للمركب 2.47

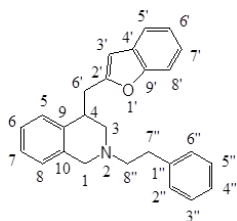
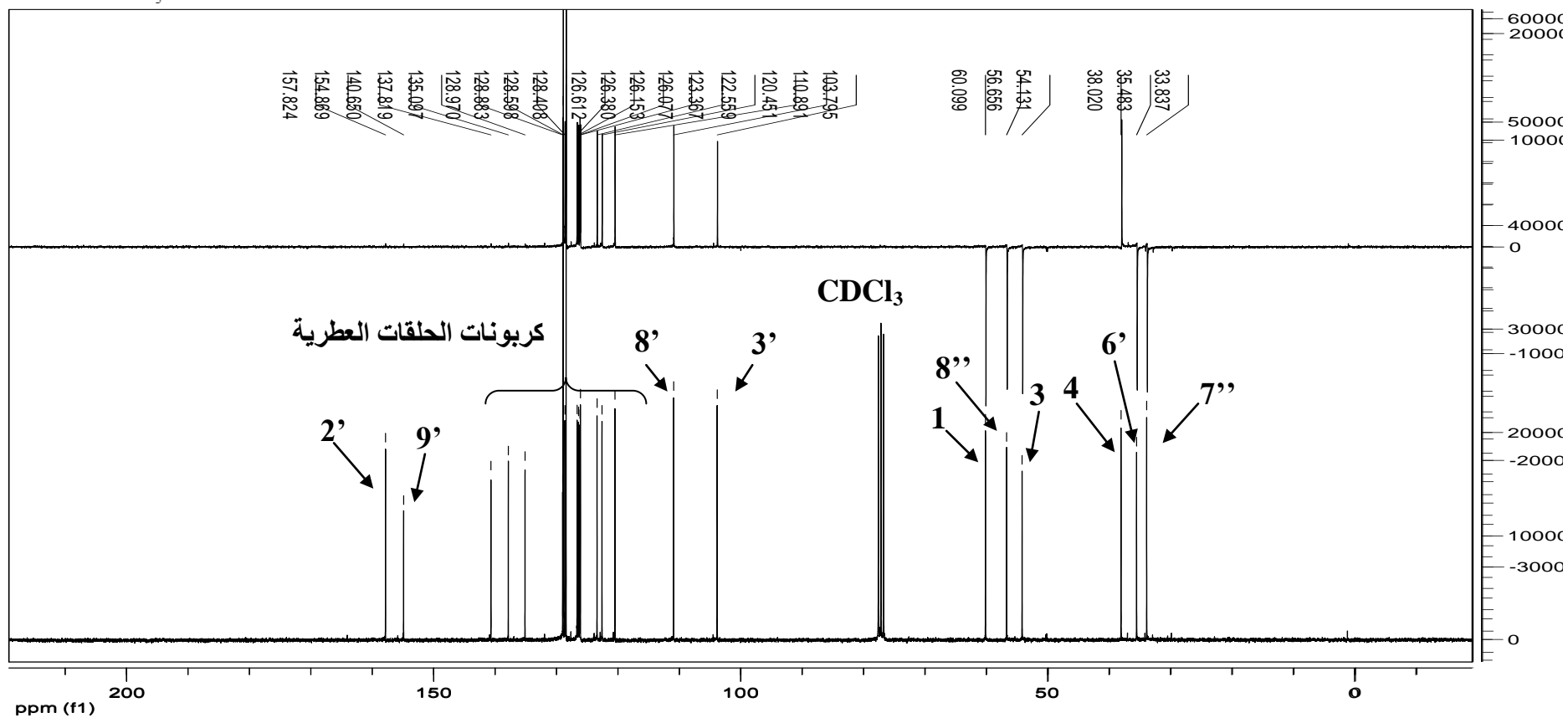


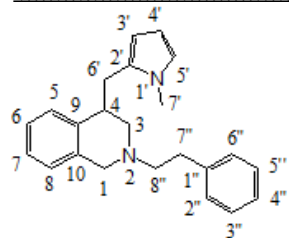
الشكل (14) : طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.47



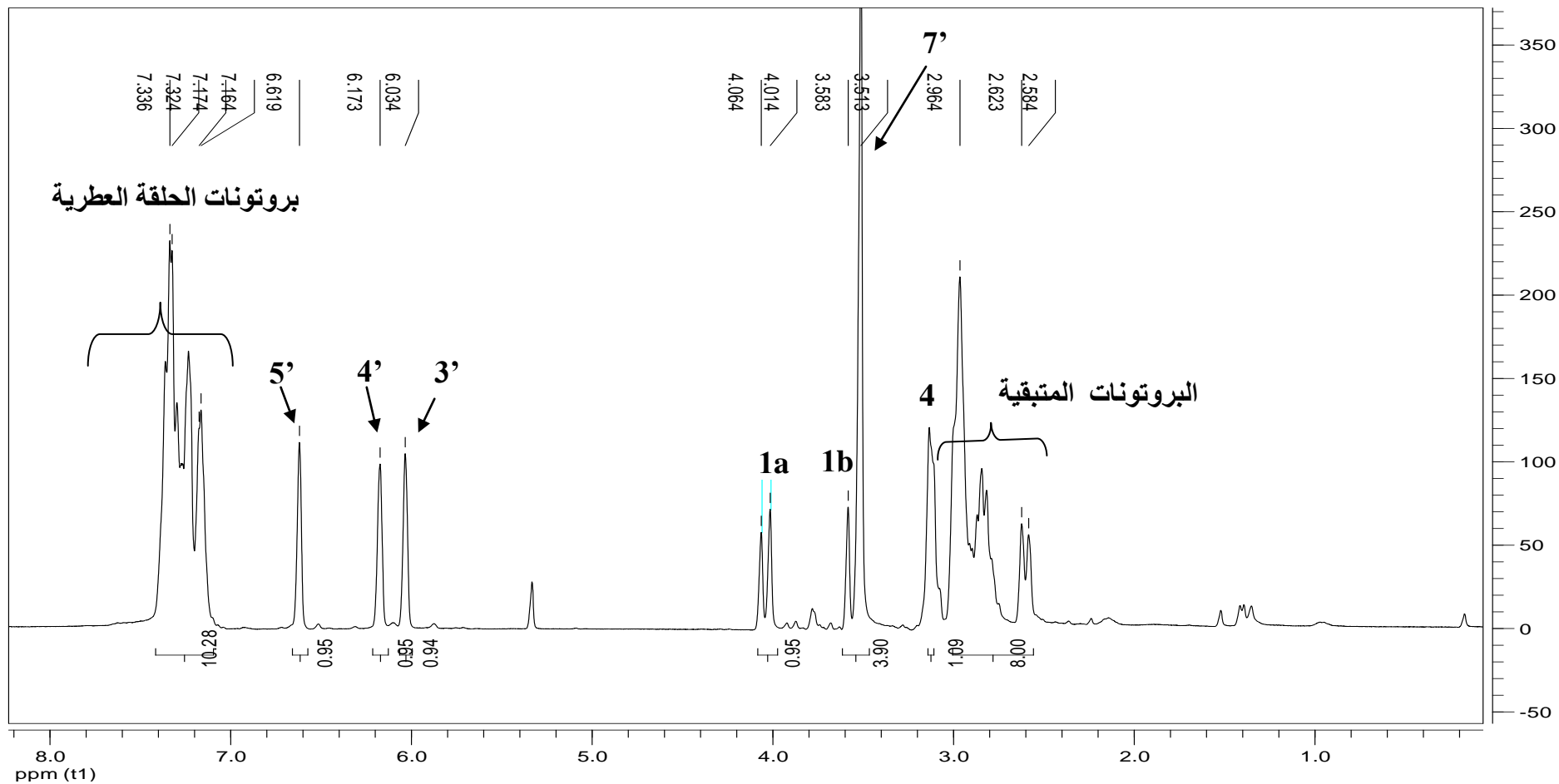
الشكل (15) : طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.49

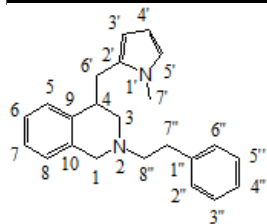


الشكل (16) : طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.49

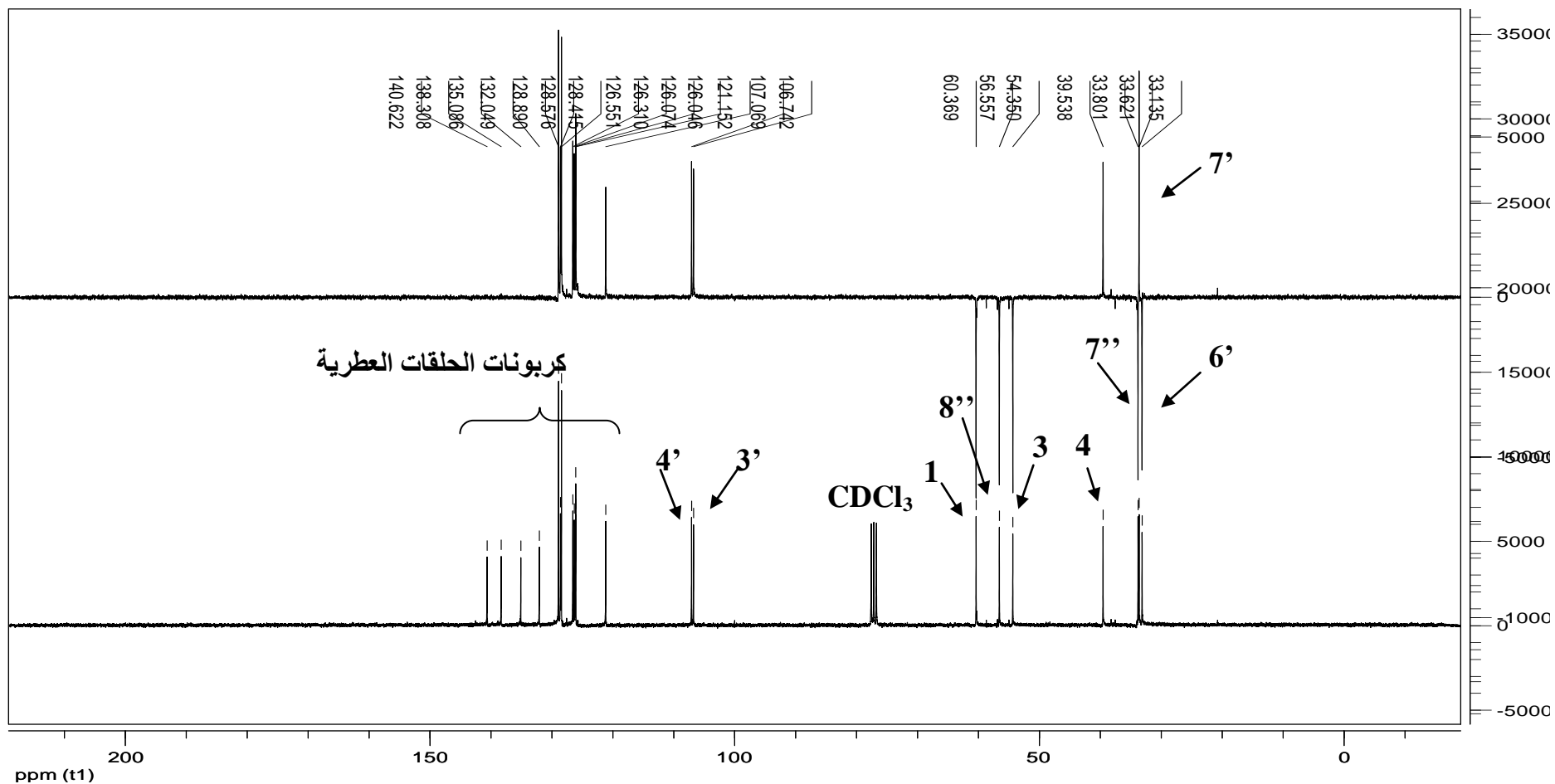


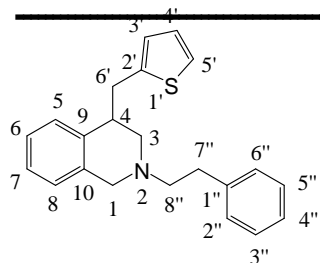
الشكل (17) : طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.52



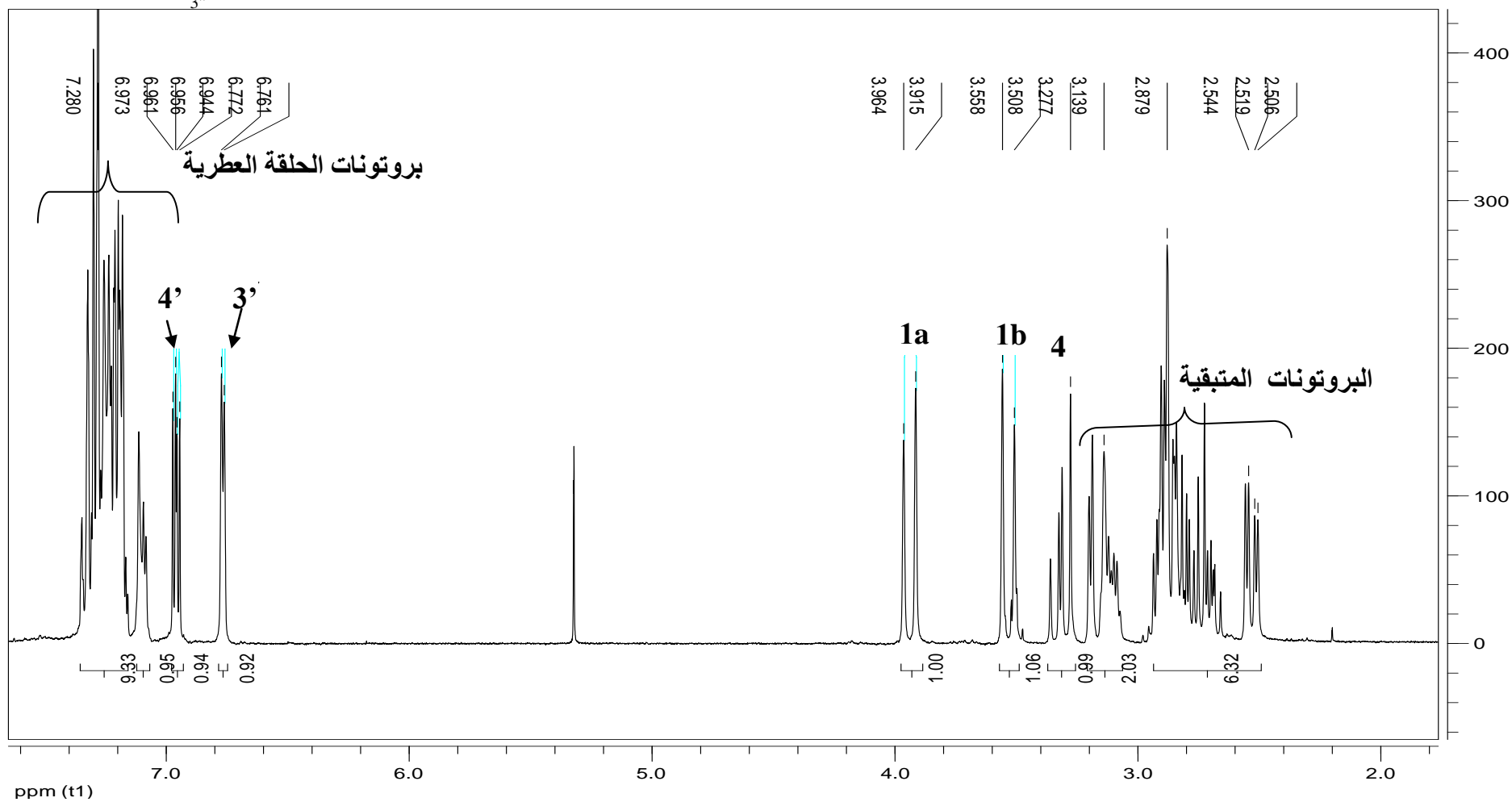


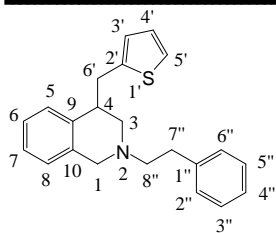
الشكل (18) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.52



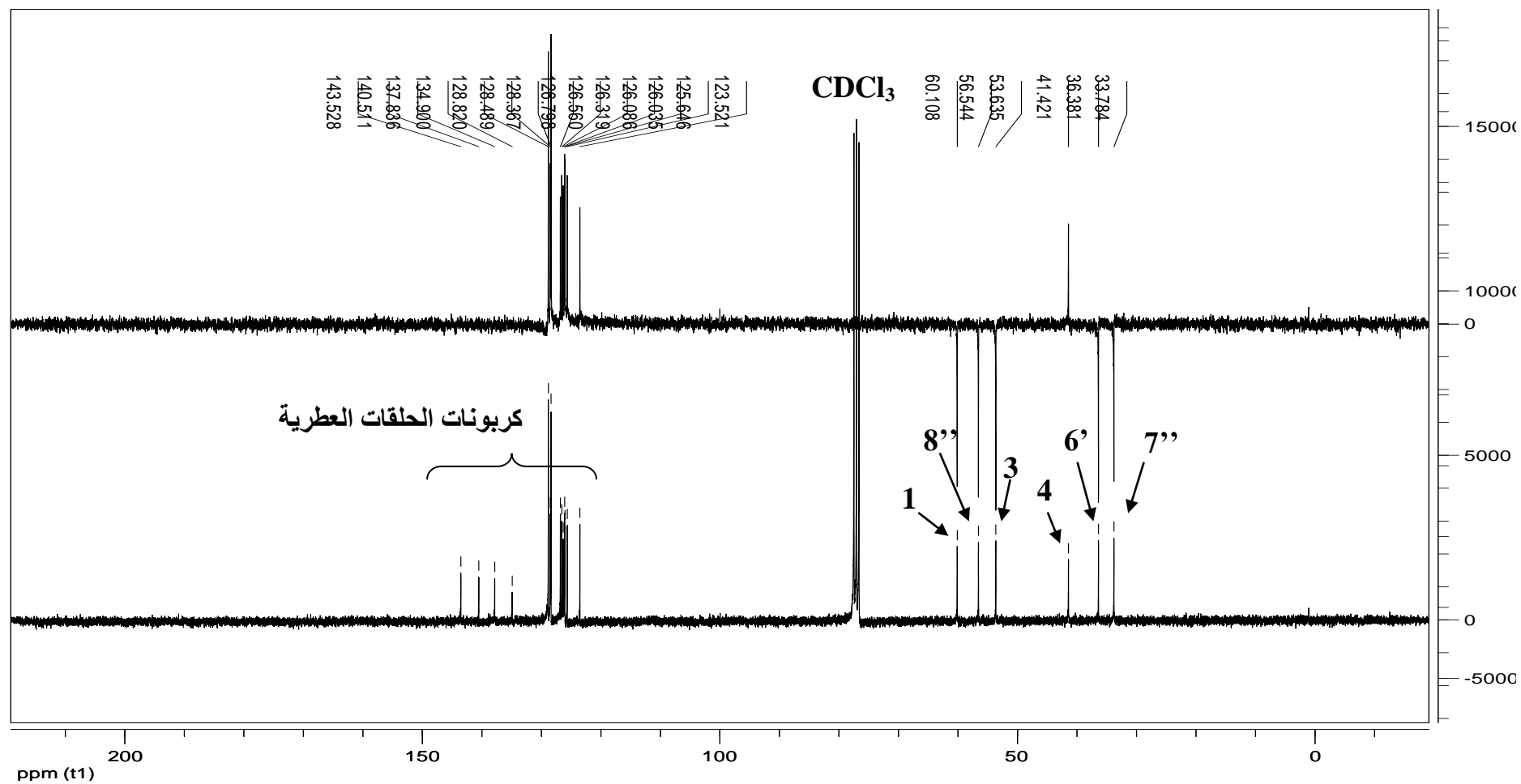


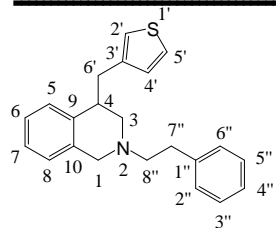
الشكل (19) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.56



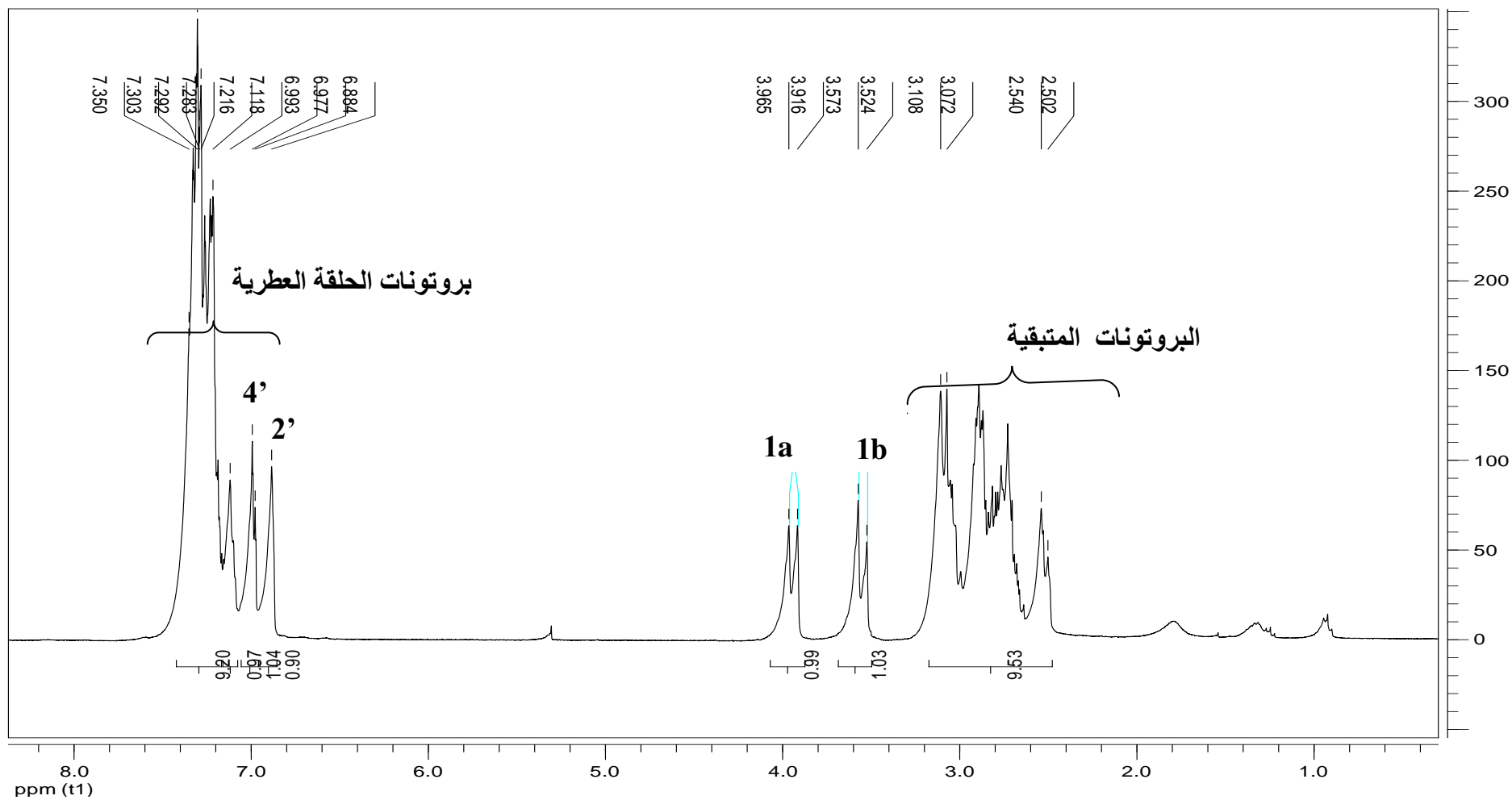


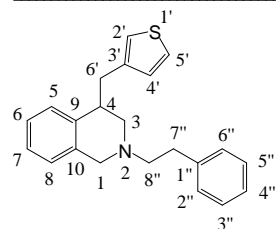
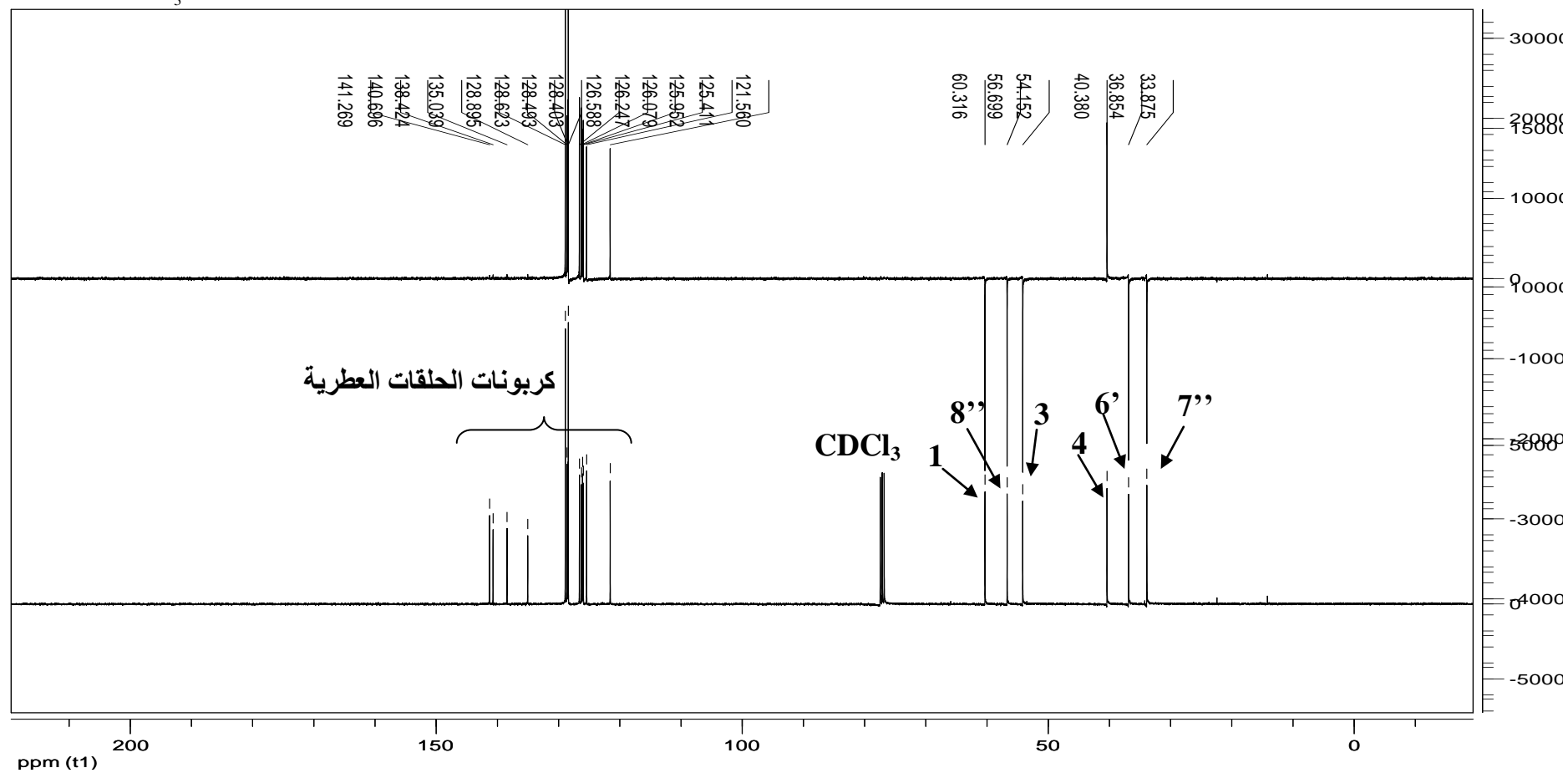
الشكل (20) : طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.56

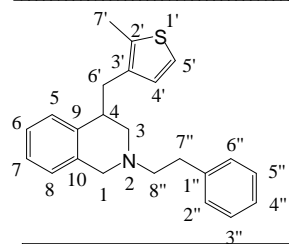




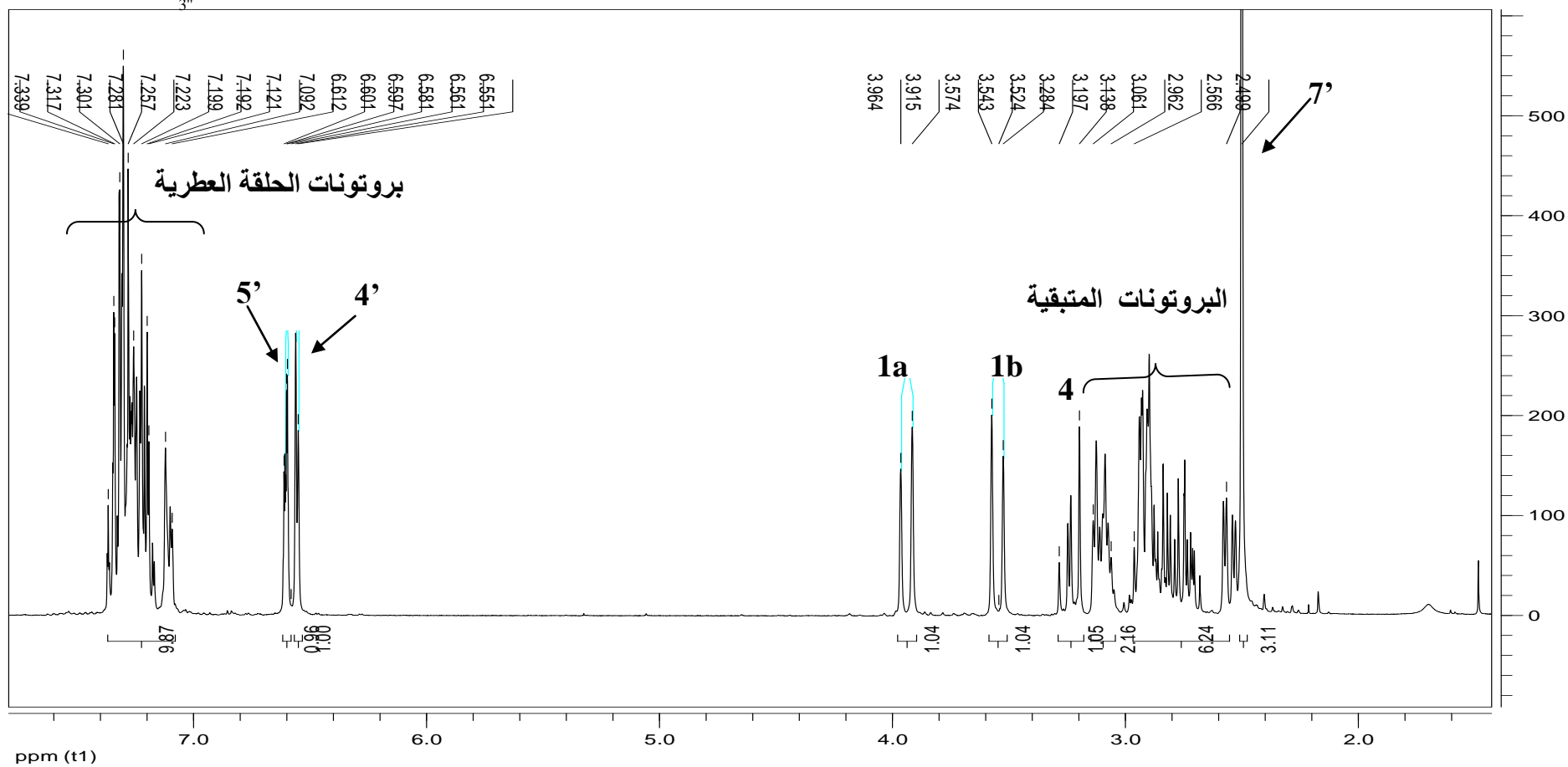
الشكل (21): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.57

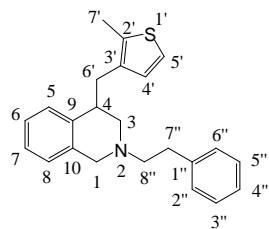
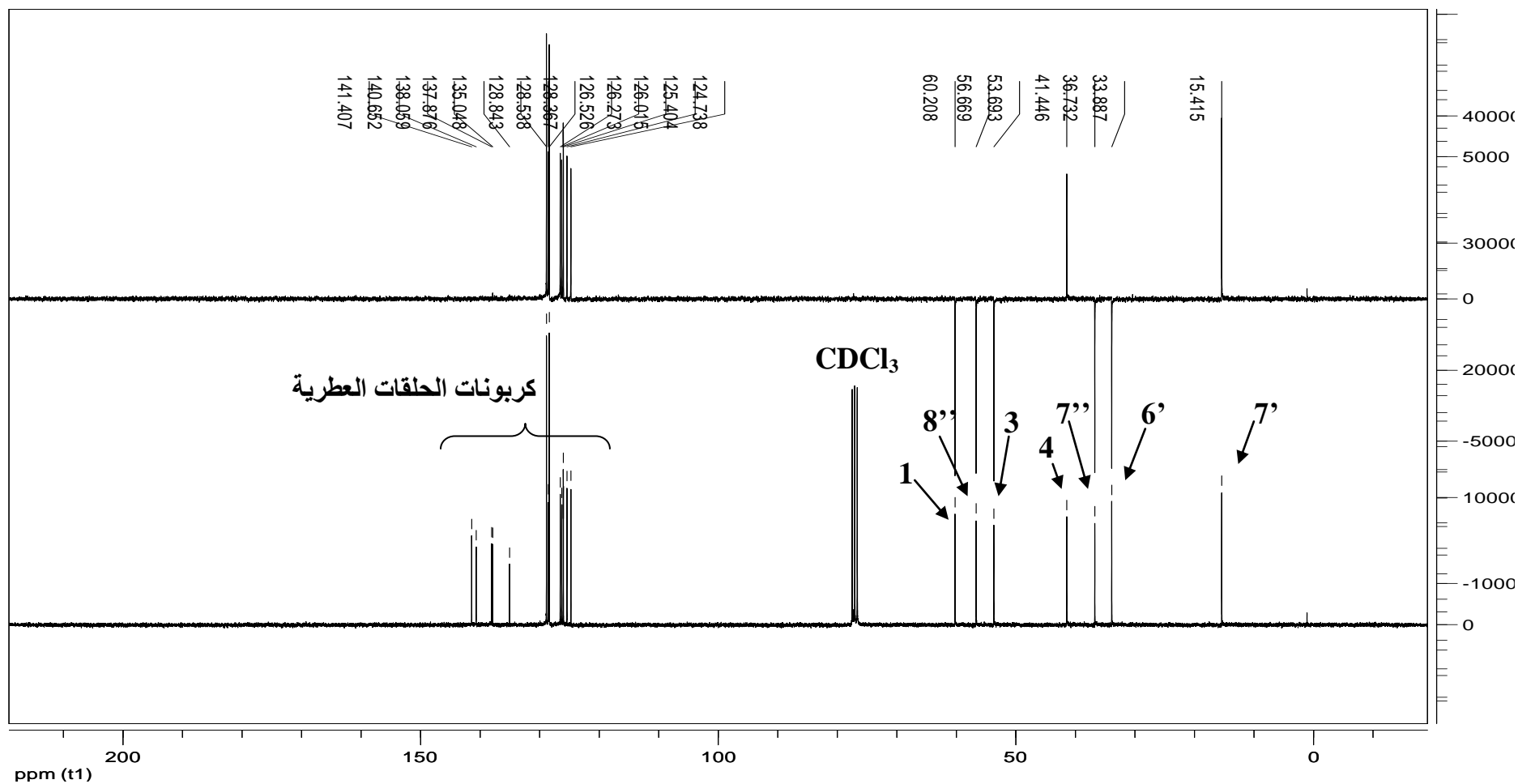


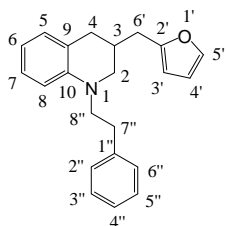
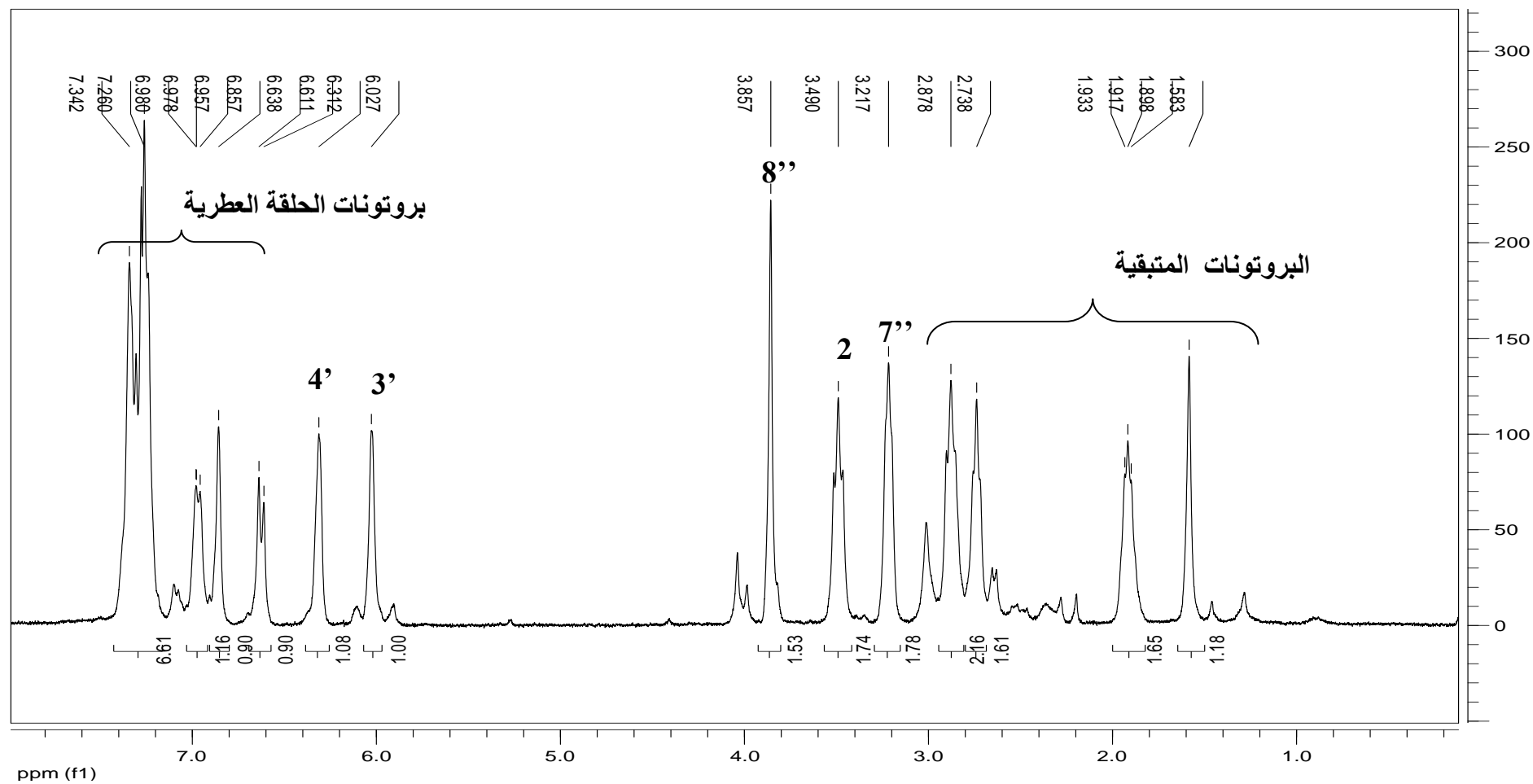
الشكل (22): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.57

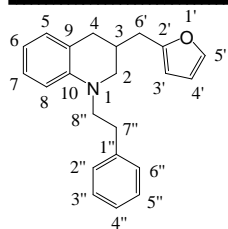


الشكل (23): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.58

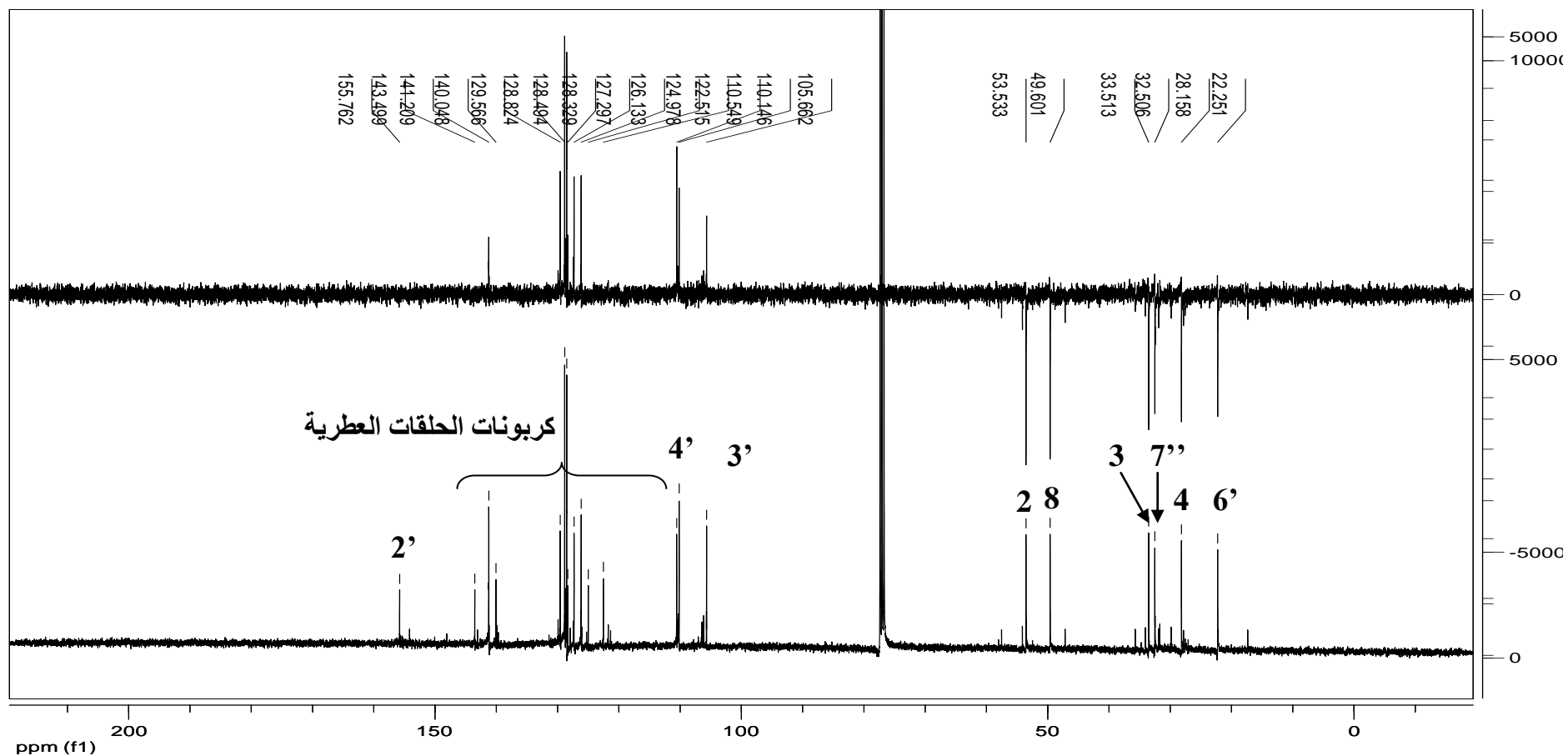


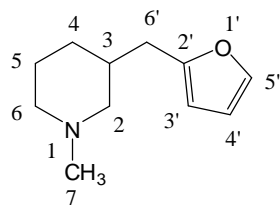
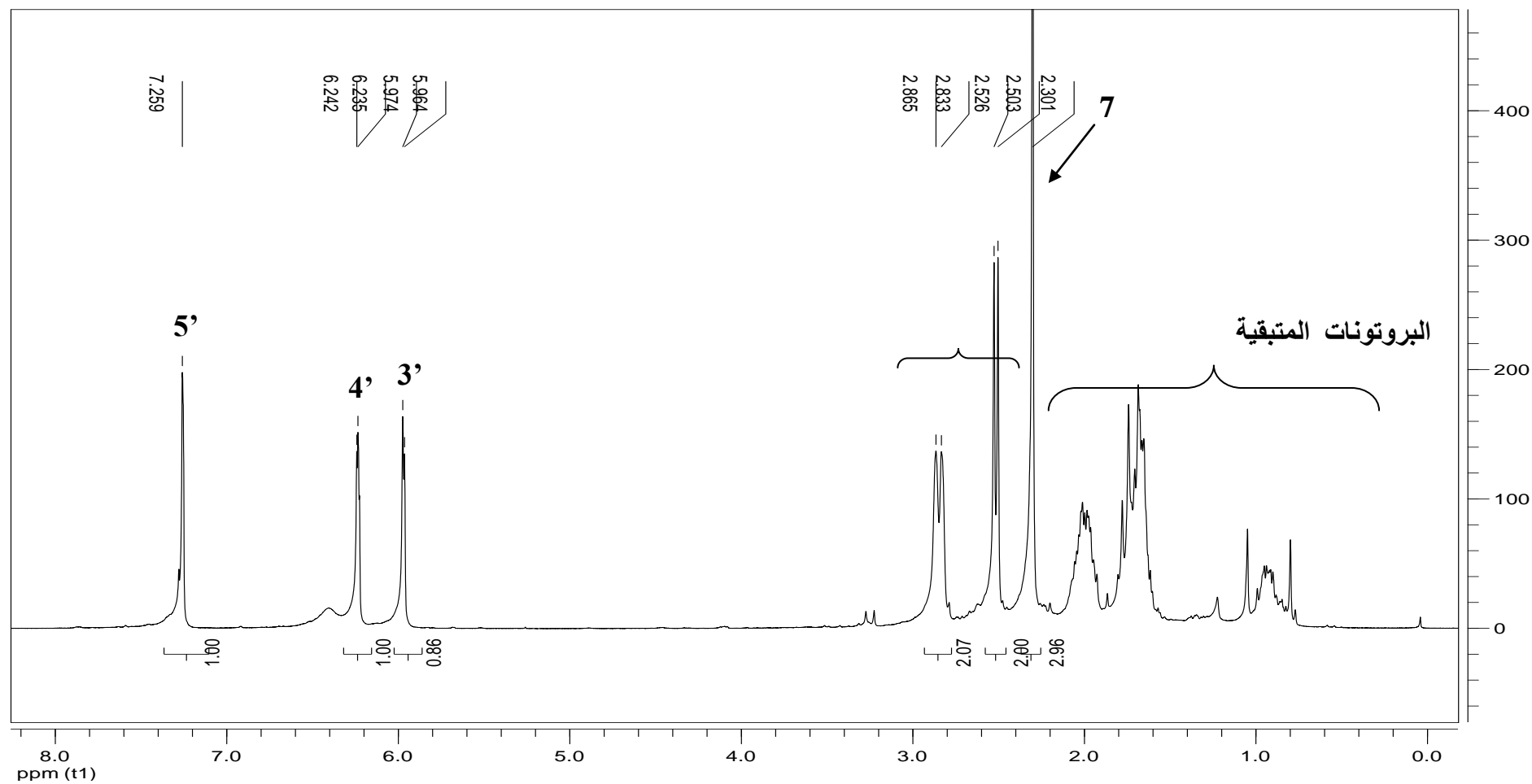
الشكل (24): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.58

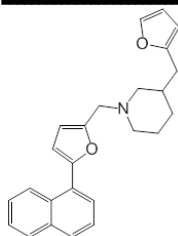
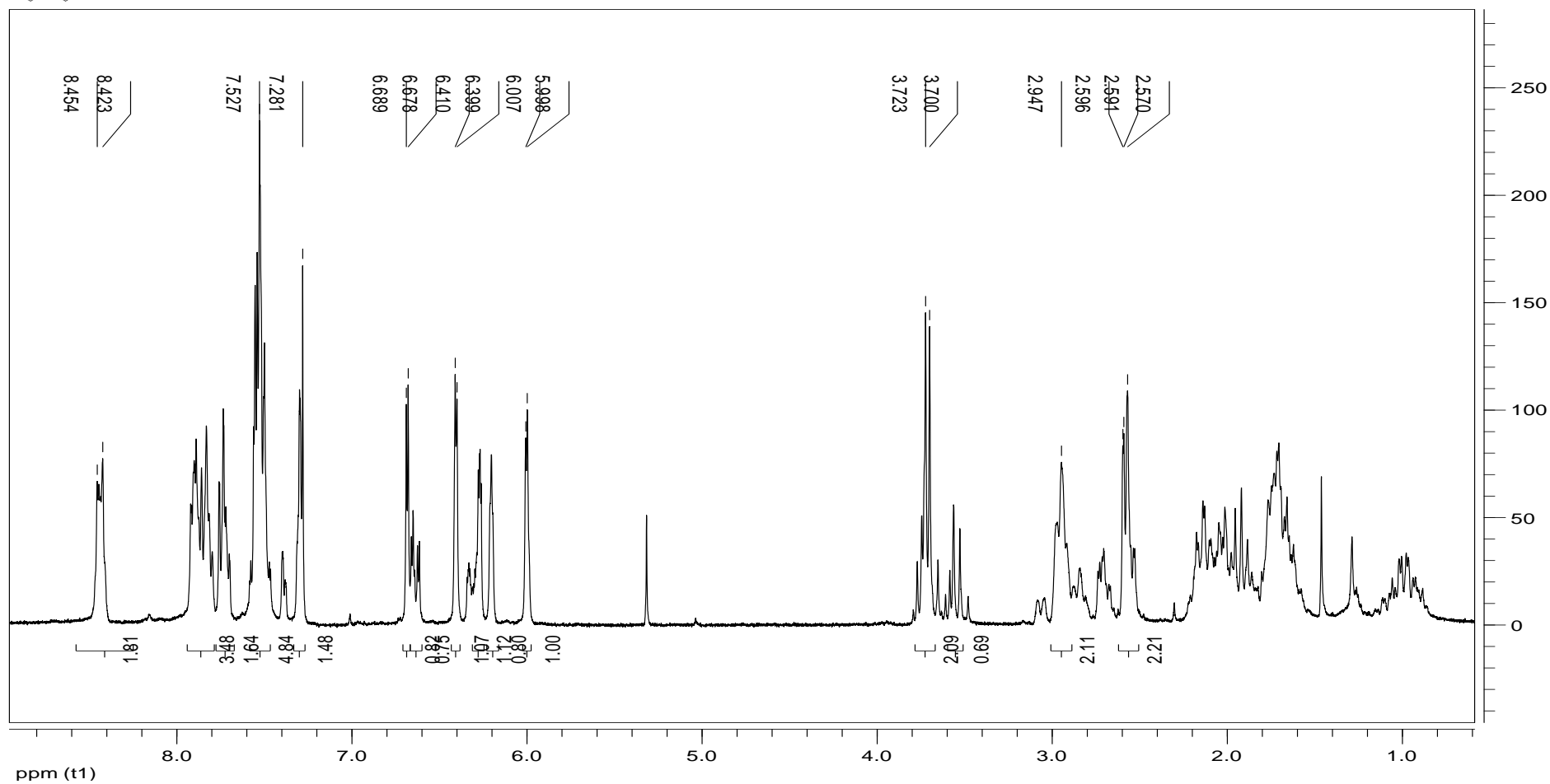
الشكل (25): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.59



الشكل (26): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 2.59



الشكل (27): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.65

الشكل (28): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 2.66

 الخاتمة

في هذا المحور قمنا بإجراء تفاعلات N-Alkylation و β -Alkylation بين الكحولات الأولية مع الأمينات الثانوية و بالخصوص مع مركب THIQ و هذا باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني في وجود محفز الرثينيوم A و B. حيث تمكنا من تصنيع 6 مركبات معروفة و لكن لأول مرة تصنع باستعمال المحفز A بينما تم تصنيع 9 مركبات جديدة لأول مرة باستعمال المحفز B.

4-[(Furan-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-[(5-methylfuran-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-(Furan-3-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

4-(Benzofuran-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4 tetrahydroisoquinoline

4-[(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4
Tetrahydroisoquinoline]

2-Phenethyl-4-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2-Phenethyl-4-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

4-[(3-Methylthiophen-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

3-(furan-2-ylmethyl)-1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

المحور الثاني

تفاعل الأرييلة باستعمال محفز البلاديوم أسيتات

III-1 مقدمة عامة حول كيمياء البلاتينيوم

في القرن 21 ، تم وضع طرق فعالة لتطوير الجزيئات العضوية و تكوين جزيئات معقدة تملك تطبيقات متنوعة يتم استعمالها في مجال الصناعة، الكيمياء الطبية، مستحضرات التجميل، و مواد الزراعة الكيميائية ، المواد العضوية التي تنطوي على تطوير طرق فعالة جديدة من أجل تشكيل روابط جديدة من النوع C-C و C-X . في هذا السياق الكيمياء العضوية المعدنية (التي تم اكتشافها في نهاية القرن 19 عن طريق ادخال الفلزات القلوية الترابية و القلويات في التصنيع العضوي) أعطت حلول و طرق جديدة في مجال التصنيع الكيميائي.

شكل استخدام محفزات جديدة ثورة في عالم التصنيع العضوي الكلاسيكي . حيث أعطت المحفزات مداخل جديدة لتصنيع مركبات كانت غير ممكنة أو مستحيلة. هذه المداخل الجديدة في التصنيع الكيميائي كانت مهمة جدا على مدى السنوات 10 الماضية إلى جانب ذلك كانت معقدات البلاتينيوم الأكثر دراسة و استخداما . يوجد اهتمام كبير في مجال التصنيع العضوي حول كيمياء البلاتينيوم التي تتبع من عملية اكتشاف Wacker في الخمسينيات من القرن الماضي. بعد عدة سنوات من هذا الاكتشاف نجح الباحثون في مجال الكيمياء العضوية من اكتشاف تفاعلات جديدة من النوع chemo- and stereo-selective عن طريق محفزات البلاتينيوم.

يعتبر عنصر البلاتينيوم أقل تكلفة من الروديوم، البلاتينيوم، و إلى حد أقصى أرخص بكثير من الذهب. لأجل هذا تم استخدام البلاتينيوم و لمدة تزيد عن القرن في الكيمياء العضوية باعتباره أداة قوية في مجال التصنيع العضوي. كما استخدمت هذه المعادن المفيدة و لعدة سنوات في الهدرجة hydrogenation ، بواسطة الهيدروجين hydrogenolysis .

في الآونة الأخيرة اكتسبت التفاعلات المحفزة باستعمال البلاتينيوم من أجل تشكيل روابط من النوع C-C مكانة كبيرة في الكيمياء العضوية مثل تفاعلات Suzuki, Heck, Sonogashira, Tsuji-Trost التي تعتبر مهمة.

في السنوات 20 الأخيرة شهد استخدام معقدات البلاتينيوم كمحفزات متجانسة في التصنيع العضوي تطورات هائلة . كما هو معلوم أيضا أن المحفزات هي مواد تعمل على تحويل الكواشف إلى مركبات من خلال دورة متكررة دون انقطاع للخطوات الأولية. حيث يعمل المحفز المشارك في التفاعل على إعادة التجديد لشكله الأصلي في نهاية كل دورة خلال فترة حياته [1] . و مع ذلك تعمل المحفزات على تغيير حركية التفاعل و لكن من دون أن تغير في التفاعل ترموديناميكيا. كما أصبح استخدام معقدات البلاتينيوم أداة قوية جدا في جميع أنحاء العالم كمحفزات في كل المختبرات الأكاديمية و الصناعية [2]. تتوافق

معقدات البلاديوم مع مجموعة من الوظائف المختلفة مثل الكيتونات، الألدهيدات، الكحولات و مستبدلات الكبريت. و زيادة على هذا فإن معقدات البلاديوم غير سامة كثيرا كما يمكن ازالة الآثار الموجودة بسهولة [3]. و هذا ما يسمح باستعمالها في المجال الصناعي على سبيل المثال في مجال صناعة الأدوية [4]. كما تم تطوير محفزات جديدة تسمح بالوصول إلى اجراء تفاعلات كيميائية كانت خطيرة جدا من قبل كما هو مبين في الشكل (3-1) .

تجري الطريقة التقليدية المستخدمة لتصنيع هذه المركبات Diene عبر أربعة مراحل أساسية و التي تتطلب تنقية المركبات الوسطية الحساسة للتخلص من مركبات الكبريت الثانوية (غير المرغوب فيها). أما الآن الاستراتيجية الأكثر أهمية لتطوير الصناعة تنطوي على تفاعلات Heck المحفزة بواسطة البلاديوم Pd⁰. [5-6] حيث تعتبر هذه التفاعلات تسلسلية و قصيرة جدا و تتم عبر مرحلتين كما لا تحتاج لتنقية المركبات الوسطية . كما لها أيضا ميزتين مزدوجتين وهما:

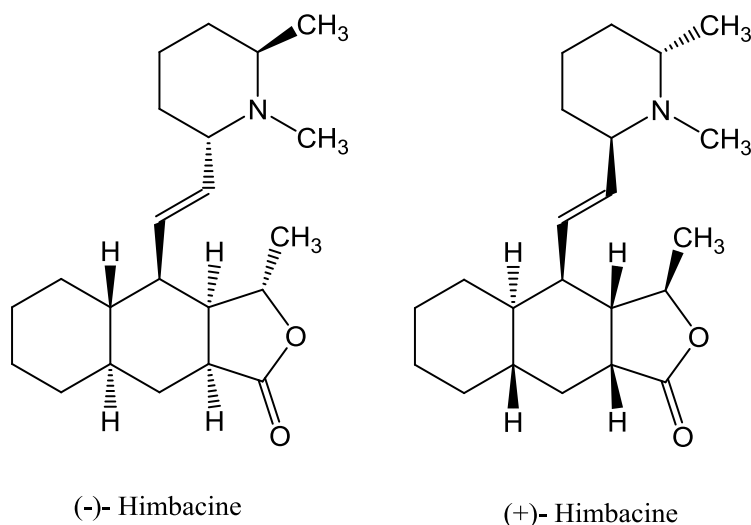
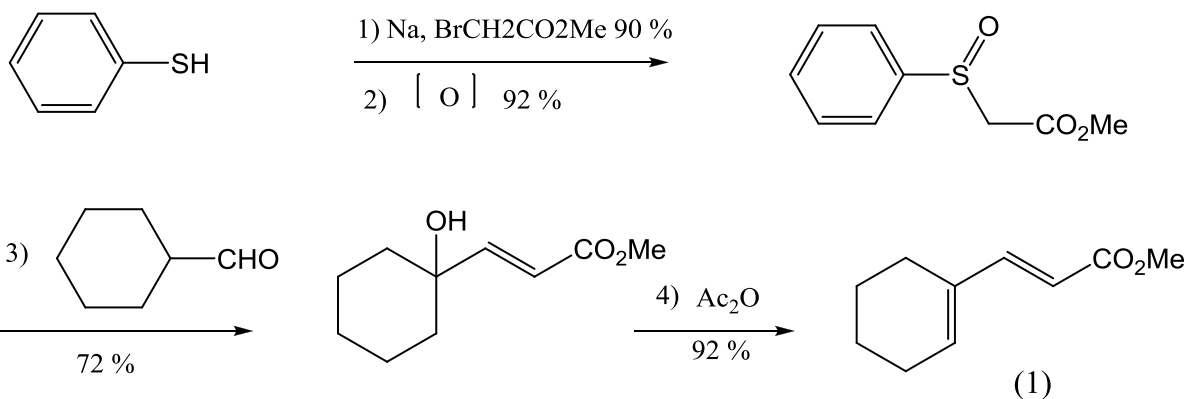
1- غير مكلفة من الناحية الاقتصادية

2- صديقة للبيئة (انتاج مركبات مع نفايات أقل).

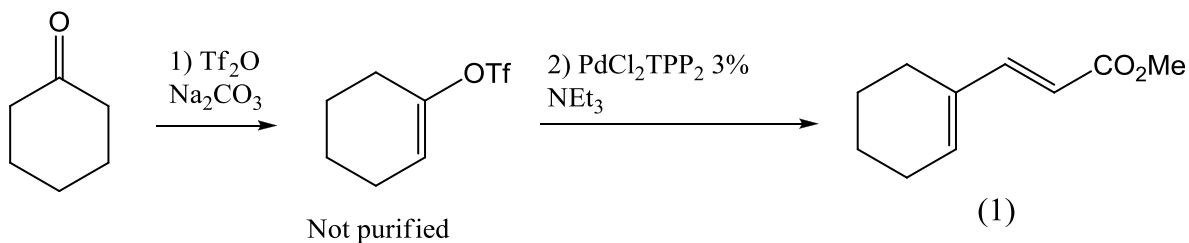
a- الطريقة التقليدية لتصنيع Diene

b- الطريقة الحديثة لتصنيع Diene

A = Classical methode



B= new methode



الشكل (3.1) المقارنة بين الطريقة التقليدية و الطريقة الحديثة

III-2 المحفزات المتجانسة و غير المتجانسة

يوجد عدد كبير من محفزات البلاتينيوم متاحة تجاريا و مستقرة تملك فاعلية و انتقائية عالية حيث يمكن ضبطها من خلال وجود مخالب ligands مثل الفوسفينات، الأمينات، الكربينات. في السنوات القليلة التي مضت تم الاستعمال المكثف لمحفزات البلاتينيوم المتجانسة التي أظهرت درجة عالية من الكفاءة

في تحولات لم تكن ممكنة باستعمال طرق التصنيع العادية ولهذا تركزت معظم الدراسات حول المحفزات المتجانسة و التي توفر نشاط و انتقائية ممتازة.

على الرغم من الفوائد التي تتميز بها المحفزات المتجانسة إلا أنها لا تخلو من السلبيات، و تكمن هذه السلبيات في الحساسية العالية، إعادة الاستخدام، و أيضا ازالة المحفز من المركبات الناتجة الذي يمكن أن يتسبب في عدة مشاكل. مع العلم أن استعمال المركبات الفعالة بيولوجيا في اختبارات من النوع *in vivo* يتطلب مركبات منخفضة التلوث بمعدن البلاديوم (في أحسن الأحوال أقل من 4 ppm).

يمكن ازالة المحفزات غير المتجانسة التي تكون مثبت على دعامة باستعمال الترشيح و ذلك للحصول على مركبات نقية من آثار البلاديوم و بناء على هذا يمكن إعادة استخدام المحفز حيث تعتبر هذه العملية مهمة جدا من الناحية الاقتصادية و البيئية [7].

تعتبر المحفزات غير المتجانسة ذات أهمية حيوية في الاقتصاد العالمي ، حيث تسمح لنا بتحويل المواد الخام إلى مواد كيميائية و وقود و الذي يعتبر ذو أهمية اقتصادية كبيرة و سليمة من الناحية البيئية. كما تمتلك المحفزات غير المتجانسة العديد من التطبيقات في المجال الصناعي حيث تستعمل في الصناعات الكيماوية، الغذائية، صناعة الأدوية، السيارات و الصناعة البتروكيميائية [8-9] ، كما تشير التقديرات أن 90 % من جميع العمليات الكيميائية تستعمل المحفزات غير المتجانسة ، و لهذا مطلوب منا زيادة البحث حول المحفزات غير المتجانسة و ذلك لتصدي للقضايا البيئية و التي تزداد تعقيدا و كذلك مشاكل الطاقة التي تعاني منها معظم الشركات.

الميزة الرئيسية لاستخدام المحفزات غير المتجانسة كونها مادة صلبة و بالتالي تسهل عملية فصلها بواسطة الترشيح. أما العيب الرئيسي حول المحفزات غير المتجانسة تكمن في الحركية و التي عادة ما تكون أقل من تلك المتجانسة.

III-3 تفاعلات Heck-Mizoroki

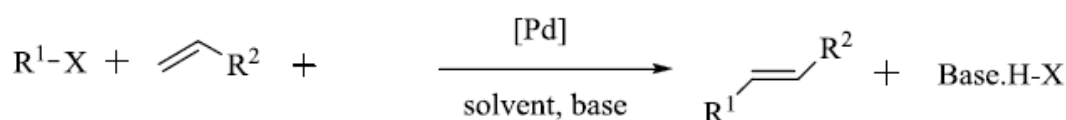
III-3-1 نظرة عامة

تعرف الفئيلة المحفزة بواسطة البلاديوم للمجموعات غير المشبعة (Aryl, Alkenyl) الحاملة للهالوجينات أو أشباه الهالوجينات (tosylate, triflate, diazonium salts, ...) باسم تفاعل Heck-Mizoroki [10] الذي تحصل في سنة 2010 على جوائز نوبل. مع العلم أن هذا النوع من

التفاعلات قوي و يطبق بشكل واسع في المجال الصناعي و الأكاديمي، و خصوصا التزاوج بين الهاليدات الأريلية مع الأوليفينات [12،11].

الجدير بالذكر أن الفئيلة لـ Heck-Mizoroki تاريخيا هي واحدة من أولى التفاعلات المحفزة بواسطة البلاديوم لتنشيط الرابطة C-H و تشكيل رابطة تزاوج من النوع C-C مما يجعل هذا الاقتران ذا أهمية كبيرة في الكيمياء العضوية.

في الوقت الحاضر وجد أن هذا التفاعل له العديد من التطبيقات التجارية لأجل تصنيع المواد الكيميائية الجميلة (عدة أطنان / سنة) التي تستعمل كمبيدات للأعشاب الضارة [14،13]، مضادات للالتهاب أو كعوامل antiasthma [15,16]. تم تطوير العديد من المحفزات غير المتجانسة في السنوات الأخيرة و التي تستعمل في تفاعلات Heck. يستعمل محفز البلاديوم Pd⁰ في أريلة الألكينات مع الهاليدات العضوية الشكل (3.2) حيث تم نشر أول بحث من قبل Heck و Mizoroki سنة 1970 مع العلم أن التفاعل الكلاسيكي ينطوي على تشكيل رابطة C- sp² centres بمجموعة من المستبدلات CH للألسين (المستبدلات فقيرة إلكترونيا) و ذلك بواسطة مستبدلات R¹-X (R¹= aryl, vinyl X= I, Br) أما (R²) تمثل مجموعة ساحبة للإلكترون أو مجموعة مانحة للإلكترونات) تحت ظروف قاعدية. حيث أصبح التحول معروف كأحد الطرق الأكثر أهمية و المفضلة لتشكيل روابط من النوع C-C.



الشكل (3.2) التمثيل العام لتفاعل Heck-Mizoroki

مند هذا الاكتشاف تبين أنه يمكن تطبيق هذه المنهجية على مجموعة واسعة من الأريلات الهاليدية Ar-X حيث X= Cl, Br, I, OTs, OTf and N₂. كما توجد أيضا مجموعة من الأوليفينات تخضع لتفاعلات Heck. بدأت تزدهر شعبية تفاعلات Heck في منتصف الثمانينات عندما وجد الكيميائيين أنه يمكن السيطرة على الانتقائية باستعمال بروتوكولات معينة لتعطي نتائج يمكن التنبؤ بها.

لهالوجينات غير المشبعة يمكن أن تكون aryl, benzyl أو هاليدات الفينيل. مركبات البروم و بالخصوص الكلور هي الأكثر ممانعة من أجل الخضوع للتفاعلات التحفيزية مقارنة مع مشتقات اليود و ذلك بسبب

الرابطية القوية C-X، و المشكلة أكثر تعقيدا في حالة ما إذا كان المركب يحمل مستبدلات غنية بالإلكترونات . و مع ذلك تبقى مستبدلات البروم و الكلور مفيدة جدا في الاصطناع الكيمائي لأنها أرخص من اليود [17].

III-2-3 الآلية التقليدية لتفاعل Heck-mizoroki

الآلية التقليدية لتفاعل Heck مبينة في الشكل (3-3a) [18-19] التي توضح الدورة التحفيزية للبلاديوم. حيث يتم استخدام عدة مصادر في تفاعلات Heck و لكن عادة يفضل استعمال محفزات precatalyst Pd^{II} مثل Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ أو PdCl₂CH₃CN و التي ترتبط مع مخالب معينة (L) مثل الفوسفينات، الكربينات مع العلم أنها غالبا ما تستخدم لتحسين استقرار المحفز كما أن هذه الدورة التحفيزية تخضع إلى 4 مراحل:

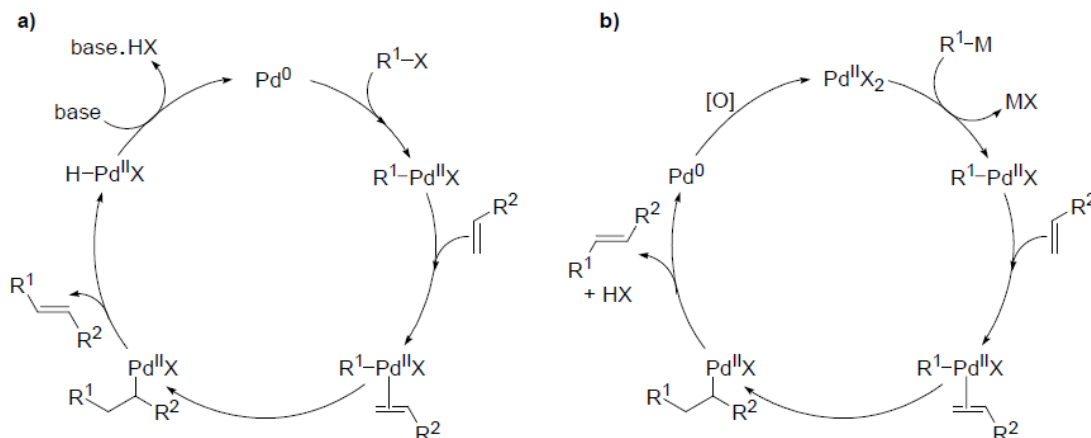
أ- تشكيل الأنواع التحفيزية

ب- تشكيل أنواع Organopalladium (الاضافة الأكسدية)

ت- عملية insertion of the organopalladium إلى الأوليفين

ث- حذف البلاديوم (β-elimination) و تجديد الأنواع التحفيزية Pd⁰L₂.

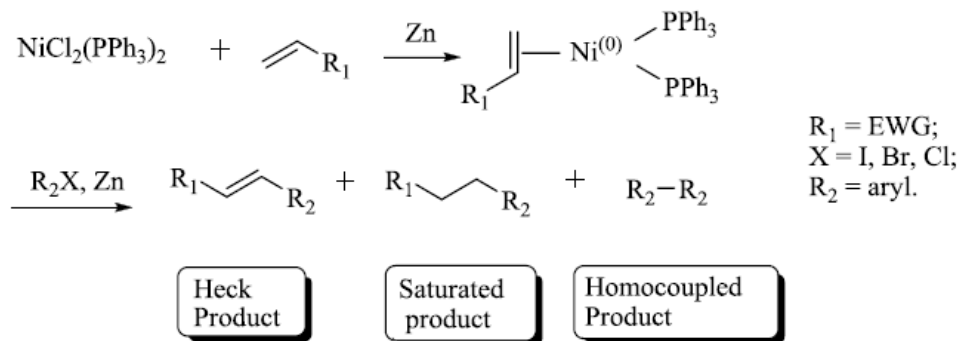
الخطوة الأولية تعتمد على الاضافة الأكسدية للبلاديوم (0) مع رابطة من النوع C-X (X= Cl, Br, I, OTf, N₂⁺ التي تؤدي إلى تشكيل الوسيط R-Pd(II)-X كما هو مبيّن في الشكل (3-3a) [9] ، [23]. يشكل الأوليفين معقد مع البلاديوم و يتم إدخاله لتشكيل رابطة من النوع C-Pd من أجل تشكيل معقد σ-alkylpalladium . بعدها يتبع بـ β-elimination للهيدريد syn مما يؤدي إلى تشكيل مركب Heck و نوع من H-Pd-X بعدها تتم إعادة استعماله بواسطة قاعدة حتى نتحصل على المعقد الأولي للبلاديوم (0).



الشكل (a-b3.3) آلية تفاعل Heck

في الآونة الأخيرة تم نشر عدة أبحاث حول استخدام الكيمياء المعدنية التي تستعمل كبديل للاستخدام المشتقات الهالوجينية أو أشباه الهالوجينات الشكل (b3.3). الاختلاف الرئيسي بين هذه الطريقة و الطريقة الكلاسيكية لتفاعل Heck-Mizoroki حقيقة يكمن في معقد alkylpalladium و الذي يتكون من transmetallation بين organometallic و معقد البلاتيوم (II). و تتسلسل الآلية كما كان من قبل حيث يؤدي إلى تشكيل مركب Heck و معقد البلاتيوم (0).

توجد معادن أخرى استعملت في تفاعل Heck مثل النيكل و لكن مع انخفاض في الفعالية . في سنة 1986 تم تطوير نظام ثنائي المعدن من أجل تطبيق تفاعل Heck و ذلك باستخدام $NiCl_2(PPh_3)_2$ و في وجود الزنك باعتباره عنصر مرجع الشكل (3.4). [22] حيث نلاحظ تشكل مركبات مشبعة و homocoupled by-products إلى جانب تشكل مركبات Heck، و لهذا يكون مردود التفاعل ضعيف.



الشكل (3.4) تفاعل Heck باستخدام محفز النيكل

المراجع

- [1] M. Boudart, Perspectives in catalysis, J. M. Thomas, K. I. zamaraev (Eds.), Blackwell, Oxford, 1992, p. 183.
- [2] a) V. Farina, Adv. Synth. Catal., 2004, 346, 1553; b) H.-U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, Adv. Synth. Catal., 2004, 346, 1583; c) A. Zapf, M. Beller, Chem. Commun., 2005, 431; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 4442 e) G. Zeni, R. C. Larock, Chem. Rev., 2006, 106, 4644.
- [3] V. W. Rosso, D. A. Lust, P. J. Bernot, J. A. Grosso, S. P. Modi, A. Rusowicz, T. C. Sedergam, J. H. Simpson, S. K. Srivastava, M. J. Humora, N. G. Anderson, Org. Proc. Res. Dev., 1997, 1, 311.
- [4] R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Liebrman, P. J. Reider, Y. S. Lo, L. T. Rossano, A. S. Brookes, D. Meloni, R. J. Moore, J. F. Arnett, J. Org. Chem., 1994, 59, 6391.
- [5] S. Chackalamannil, R. J. Davies, T. Asberom, D. Doller, D. Leone, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 9812.
- [6] G. Lai, T. McAllister, Synth. Comm., 1999, 29, 409.
- [7] J. A. Gladysz, Pure Appl. Chem., 2001, 73, 1319.
- [8] a) F.-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, Eur. J. Org. Chem. 2006, 2679-2690; b) M. Seki, Synthesis., 2006, 2975; c) L. Jin, J. Liebscher, Chem. Rev., 2007, 107, 133.
- [9] a) J. M. Thomas, W. J. Thomas, Principles and practice of Heterogeneous Catalysis, 1997, 669; b) J. N. Armor, Appl. Catal., A, 2001, 222, 407; c) I. Chorkendorff, J. W. Neimantsverdriet, Concepts of Modern Catalysis and Kinetics, 2003, 452; d) R. J. Farrauto, C. H. Bartholomew, Fundamentals of Industrial Catalytic Processes, 1997, 754; d) R. A. van Santen, P. W. N. M. v. Leeuwen, J. A. Mooulijn, B. A. Avrerill, Catalysis: Integrated Approach, 1999, 574.
- [10] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581 – 582; b) R. F. Heck, J. P. Nolley Jr, J. Org. Chem., 1972, 37, 2320.
- [11] N. T. S. Pham, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, Adv. Synth. Catal., 2006, 348, 609.
- [12] a) G. T. Crisp, Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 427; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, Chem. Rev., 2000, 100, 3009; c) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, Tetrahe-

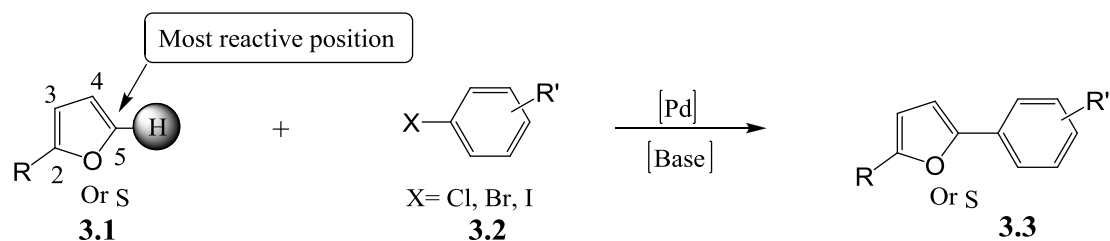
- dron, 2001, 57, 7449; d) J. G. de Vries, *Can. J. Chem.*, 2001, 79, 1086; e) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 2945; f) J. P. Knowles, A. Whiting, *A. Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 31; g) V. Polshettiwar, A. Molnár, *Tetrahedron*, 2007, 63, 6949.
- [13] C. E. Tucker, J.G. de Vries, *Top. Catal.*, 2002, 19, 111; b) M. Beller, A. Zapf, in: E.-i. Negishi (Ed.), *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, vol. 1, Wiley, Hoboken, 2002, p. 1209.
- [14] P. Baumeister, W. Meyer, K. Oertle, G. Seifert, H. Steiner. *Chimia*. 1997, 51, 144.
- [15] J. McChesney, *Spec. Chem.*, 1999, 6, 98.
- [16] I. Shinkai, A. O. King, R. D. Larsen, *Pure Appl. Chem.*, 1994, 66, 1551.
- [17] M. Qadir, T. Möchel, K. K. Hii, *Tetrahedron*, 2000, 56, 7975.
- [18] F.-X. Feplin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron*, 2011, 67, 2815.
- [19] M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, 346, 1533.
- [20] M. Ohff, A. Ohff, M. E. van der Boom, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 11687.
- [21] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 1995, 103, 133.
- [22] G. P. Boldrini, D. Savoio, E. Taglivini, C. Trombini, A. U. Ronchi, *J. Organomet. Chem.*, 1986, 301, C62-C64.

النتائج و المناقشة للتفاعل الأرييلة

1-IV تفاعلات الأريلية المباشرة في الموضع C5

إن التفاعلات الكلاسيكية التي تحفز باستعمال البلاديوم تسمح بتشكيل مجموعة واسعة من المركبات ثنائية الأريل ، نأخذ على سبيل المثال تفاعلات Suzuki ، Still و تفاعلات التزاوج Negeshi [1]. زيادة على هذا فإن هذه التفاعلات تنتج كمية من المركبات الستيكوميترية الجانبية التي تكون لها تأثيرات غير مرغوب فيها في المواد الناتجة التي تستعمل في الزراعة ، الصيدلة و في التطبيقات البيولوجية المختلفة.

في سنة 1985 قدم Ohta و زملائه تقريرا حول محفز البلاديوم رباعي الفوسفين $[Pd(PPh_3)_4]$ الذي يستعمل في أريلة مركبات الثيوفان و الفيران مع مركبات الأريل الهاليدية من أجل تشكيل مجموعة واسعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة [2]. غير أن مراقبة الانتقائية Regioselectivity لتفاعل التزاوج يظل مفتاح المشكلة بالنسبة لمثل هذه التفاعلات و ذلك بسبب وجود عدة روابط من النوع C-H في معظم الحلقة غير المتجانسة [3-6]. خلال مرحلة الأريلة بواسطة محفز البلاديوم لمركبي الثيوفان أو الفيران المستبدلين في الموضع C2 ، عادة ما تكون ذرة الكربون C5 أكثر فاعلية من ذرة الكربون C3 كما هو مبين في الشكل (1-4). توجد بعض التفاعلات الخاصة تحدث عند شروط جد دقيقة لكي تشكل أريلة انتقائية في الموضع C3 لبعض مركبات الثيوفان [7].

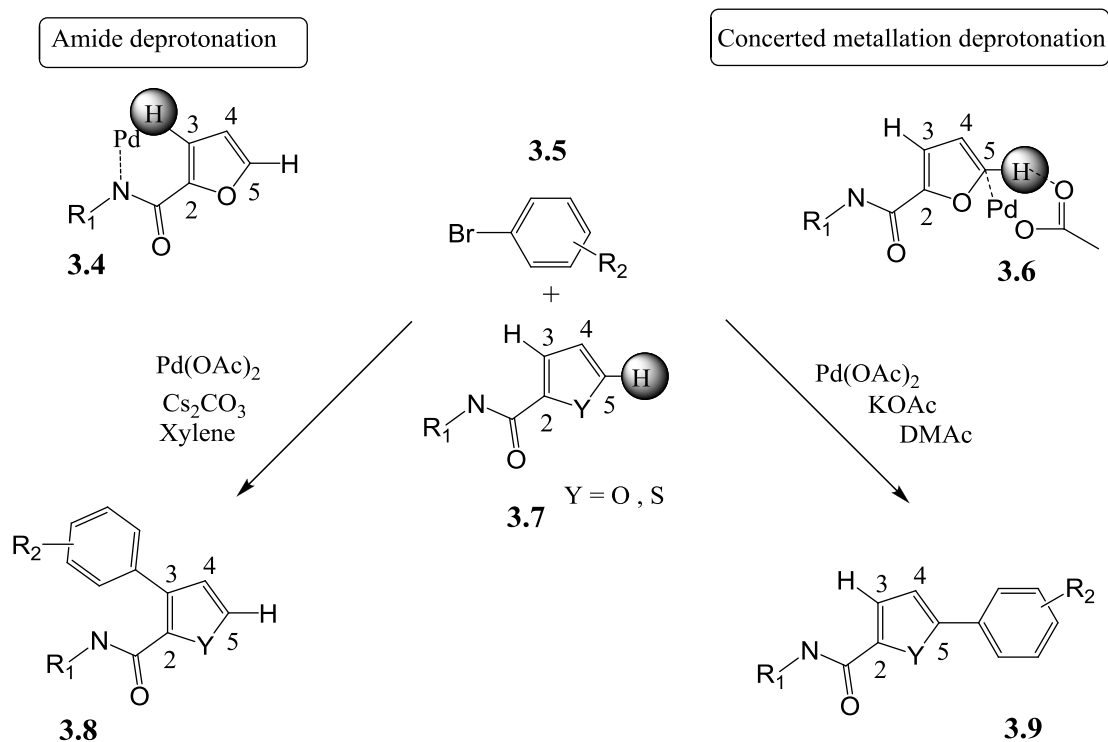


الشكل (4.1): تفاعلات الأريلة لمركبات الثيوفان أو الفيران المستبدلة في الموضع C2 .

تعتبر المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على مستبدلات أميدية لها فاعلية عالية للأريلة في الموضع C3 [9.8]. قام Miura و زملائه بتقديم عرض حول الأريلة المباشرة لمركب الثيوفان الذي يحتوي على مجموعة carboxanilide في الموضع C2 مع البرومو بنزان و ذلك باستعمال 10 mol % من محفز البلاديوم أسيتات $Pd(OAc)_2$ و 20 mol % من $[P(o\text{-biphenyl})(tBu)_2]$ [8a,8b] حيث تعتمد الانتقائية في تفاعل phenylation على طبيعة مجموعة carboxanilide .

إن توجيه تفاعل أريلة في الموضع C3 يعتمد على طبيعة المستبدلات التي تحتوي على مجموعة أميدات ثانوية في الكربون C2 و ذلك في وسط قاعدة كربونات السيزيوم Cs₂CO₃ [8]. في حين إجراء تفاعل أريلة في الموضع C5 يحدث في وجود قاعدة أسيتات البوتاسيوم و مذيب ثنائي الميثيل أسيتاميد من خلال آلية concerted-metalation-deprotonation [10].

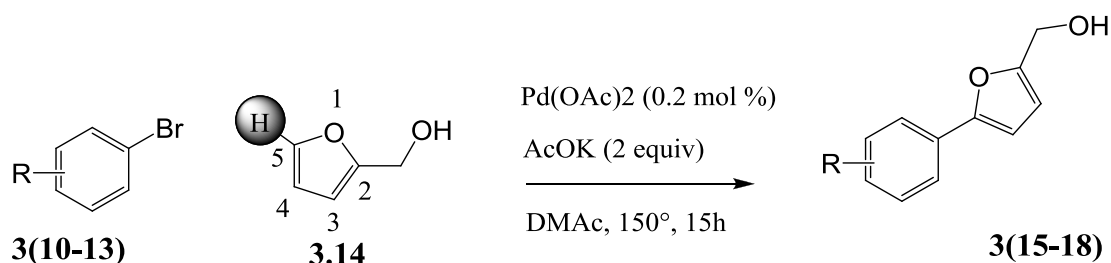
و عليه فإن استعمال قاعدة كربونات السيزيوم Cs₂CO₃ في وسط مذيب Xylene و محفز البلاتيوم تؤدي إلى تفاعل الأريلة انتقائية في الموضع C3 كما هو مبين في الشكل (2-4)، تحت هذه الظروف لا تحدث أريلة في الموضع C5 بينما في و جدود أسيتات البوتاسيوم KOAc و مذيب ثنائي الميثيل أسيتات أميد DMAc مع محفز البلاتيوم أسيتات تحدث أريلة انتقائية في الموضع C5 و عليه فإن الظروف الأساسية في اختيار موضع تفاعل الأريلة يرجع إلى طبيعة المذيب و القاعدة المستعملة كما هو مبين في الشكل (4.2).



الشكل (4.2): تأثير المذيب و القاعدة في انتقائية تفاعل الأريلة

2-IV تفاعلات التزاوج باستعمال محفز البلاتينيوم أسيتات بين furan-2-ylmethanol مع الأريلات الهاليدية

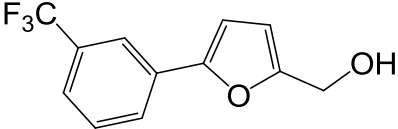
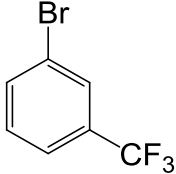
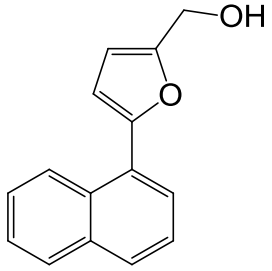
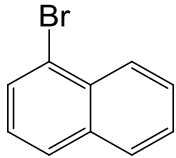
أجرينا تفاعلات تزاوج من النوع C-C بين furan-2-ylmethanol مع الأريلات الهاليدية المختلفة في وسط مذيب ثنائي المثيل أسيتاميد DMAc و محفز البلاتينيوم أسيتات $Pd(OAc)_2$ في وجود قاعدة أسيتات البوتاسيوم AcOK حيث تحدث أريلة انتقائية مباشرة في الكربون C5 مما يؤدي إلى تشكيل كحولات أولية لمشتق الفيران التي نستعملها فيما بعد في تفاعلات الألكلة N-Alkylation مع الأمينات المختلفة باستعمال محفزات الرينيوم كما هو مبين الشكل (4.3)، النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (4.1).



الشكل (4.3) تفاعل الأريلة مع الكحول الأولي لمركب الفيران

الجدول (4.1) بين تفاعل التزاوج ل Heck بين furan-2-ylmethanol مع الأريلات الهاليدية

المرودود %	المركب الناتج	المستبدلات	المدخل
92.22	 3.15	 3.10	1
74.23	 3.16	 3.11	2

87.33	 <p style="text-align: center;">3.17</p>	 <p style="text-align: center;">3.12</p>	3
80.25	 <p style="text-align: center;">3.18</p>	 <p style="text-align: center;">3.13</p>	4

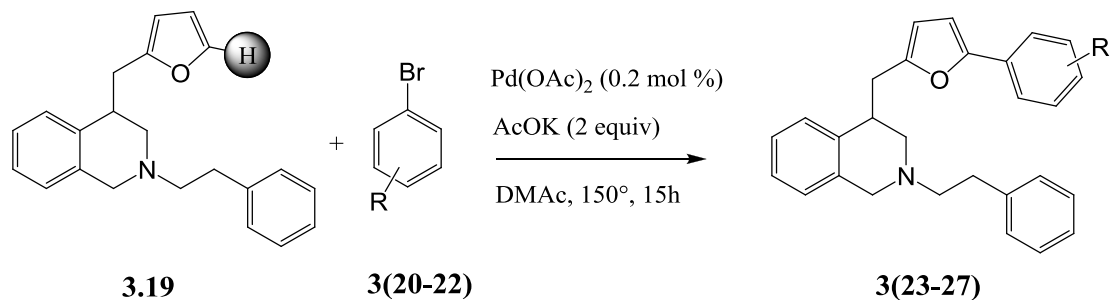
شروط التفاعل المستعملة أثبتت فعاليتها في تفاعل الأريلة على مركب furan-2-ylmethanol الجدول (4.1). يتفاعل مركب 1-Bromo-3-nitrobenzene مع furan-2-ylmethanol وكذلك 1-Bromo-3-(trifluoromethyl)benzene مع furan-2-ylmethanol لإعطاء مركبات Heck بمردود جيد (87.33، 92.22 %) على التوالي وهذا راجع إلى وجود وظيفة النيترو و ثلاثي الفلور مثل الساحبين للإلكترونات الموجودتين في الموضع ميتا (meta) مما يجعل التفاعل سهل و المردود جيد المدخلين (1، 3) دون أن ننسى أن هذا النوع من التفاعل بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الفوران عموما يمكن تطبيقه و بسهولة، التفاعل بين 1-bromonaphtalene مع furan-2-ylmethanol يعطي مركب Heck و ذلك بمردود أقل 80.25 %. أما التفاعل بين 1-(4-Bromophenyl)ethanone مع furan-2-ylmethanol يعطي مردود أقل و ذلك بنسبة 74.23 % المدخل (2) و هذا راجع إلى وجود وظيفة الأستون (لها فعل ميزوميري ساحب للإلكترونات ضعيف) .

تم التأكد من صيغ الجزيئات المصنعة باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون.

3-IV تفاعل الأريلة في الموضع C'5 لمركب الفيران مع الهاليدات العطرية

يتم تفاعل التزاوج المباشر لمشتق الفيران الذي تم تصنيعه سابقا كما هو مذكور في المحور الأول مع أريلات البروم عبر تنشيط الرابطة C-H و ذلك باستعمال محفز البالاديوم أسيتات بكميات قليلة و التي تكون فعالة و رخيصة من حيث التكلفة و سليمة من الناحية البيئية. بما أن

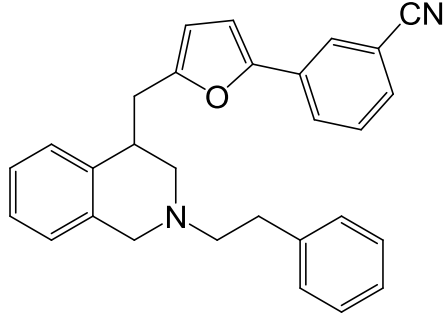
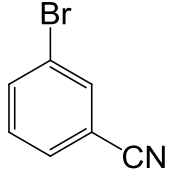
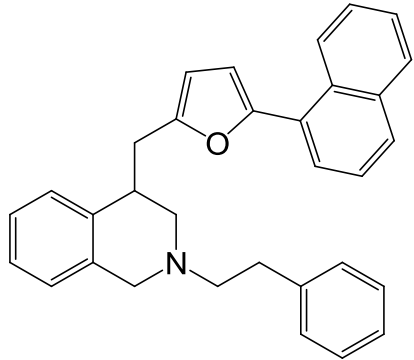
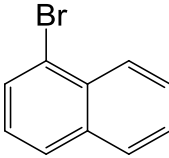
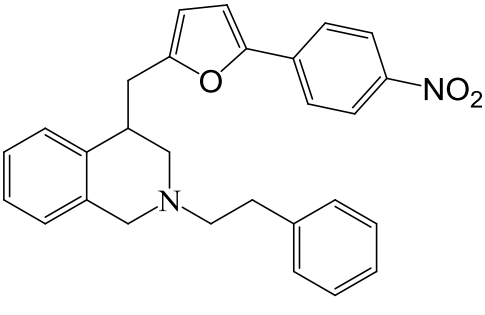
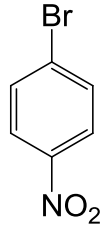
الأريلية المباشرة في الموضعين C3 أو C5 لمركبات الفيران مؤيدة و بشدة حيث يوجد العديد من الأمثلة الناجحة في تفاعلات الأريلية في هذين الموضعين و ذلك في وجود محفز البلاتينيوم أسيتات. في تجربتنا هذه تتم الأريلية المباشرة في الموضع C5 و هذا راجع إلى وجود قاعدة أسيتات البوتاسيوم و مذيب ثنائي الميثيل أسيتاميد الذي تم ذكره من قبل و الذي يؤدي إلى الأريلية المباشرة في الكربون C5 كما هو مبين في الشكل (4.4)، النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (4.2).



الشكل (4.4) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الفيران

الجدول (4.2): تفاعل الأريلية مع مشتقات الفيران

المرود %	المركب الناتج	المستبدلات	المدخل
67	 3.23	 3.20	1
64	 3.24	 3.21	2

64	 <p style="text-align: center;">3.25</p>	 <p style="text-align: center;">3.22</p>	3
67	 <p style="text-align: center;">3.26</p>	 <p style="text-align: center;">3.10</p>	4
95	 <p style="text-align: center;">3.27</p>	 <p style="text-align: center;">3.12</p>	5

من أجل إعداد هذه المركبات أجرينا تفاعلات أريلة بين المركب **3.19** مع مشتقات أريل بروميد المختلفة في وجود محفز البلاتينيوم أسيتات $Pd(OAc)_2$ و مذيب ثنائي الميثيل أسيتاميد DMAc مع قاعدة أسيتات البوتاسيوم AcOK من أجل نزع البروتون deprotonation والتي تؤدي إلى الأريلة المباشرة على الكربون C5. بعد نهاية التفاعل قمنا بحقن خليط التفاعل في جهاز كروماتوغرافيا الغازية GC وجهاز كروماتوغرافيا الغازية المتزاوجة مع جهاز مطيافية الكتلة GC-MS لمعرفة مستوى التحول حيث لم تظهر أي إشارة و هذا يدل على اختفاء المواد الأولية و تشكل مركبات جديدة درجة تبخرها تفوق درجة حرارة فرن الجهاز ، بعدها قمنا باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC للتأكد من حدوث التفاعل و التي أظهرت بقع جديدة تدل

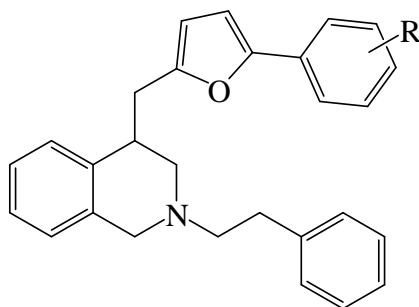
على تشكل مركبات جديدة مع اختفاء كلي للمركبات الأولية، تم التأكد من هذه الملاحظة بتحليل خليط التفاعل باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الذي يظهر اشارات جديدة تدل على حدوث التفاعل، بعدها أجرينا عملية الفصل و التنقية باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال و باستعمال مملص (6:4), (Et₂O/P.E) حيث تحصلنا على مركبات في صورتها النقية بنسب تتراوح بين (64-95 %) الفرق في المردود راجع إلى المستبدلات الخاصة بالهاليدات الأريلية ، نلاحظ أن تفاعل الأريلية المدخل (5) بين المركب 3.12 مع 3.19 أعطى أحسن مردود بنسبة 95% و هذا من بين كل التفاعلات التي أجريت مع المركب 3.19 و يرجع هذا إلى و ضيفة النيترو NO₂ التي تملك الفعل الميزوميري الساحب للإلكترونات و هذا يشجع على حدوث تفاعل في الموضع para المستبدل بوظيفة البروم (المدخل 5) ، تم التأكد من الصيغة المجملة للمركب الناتج باستعمال مطيافية الكتلة $C_{20}H_{22}NO [M+H]^+$ 292.17014.

الصيغة المفصلة للمركب تم التأكد منها باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون ثلاثة عشر ¹³C. نلاحظ ظهور اشارات الحلقة العطرية الهاليدية على شكل ثنائي، ثنائي و التي تشكل فعل السقف ، تظهر الاشارة الأولى على شكل ثنائي عند 8.28 ppm و بثابت تزاوج $J=8.9$ Hz خاصة بالبروتونات $5''',3'''$ بينما ترن الاشارة الثانية عند 7.76 ppm على شكل ثنائي و بثابت تزاوج $J= 8.9$ Hz خاصة بالبروتونات $6''',2'''$ كما نلاحظ كذلك عدم اختفاء بروتونات الفيران $3',4'''$ الشكل (9) وهذا يدل على أنه قد تم تفاعل تزاوج في الموضع C'5. أما التفاعلات الأخرى كانت نسب مردود التفاعل متفاوتة و ذلك راجع إلى طبيعة المستبدلات الخاصة بالمركبات الهاليدية.

كما هو معلوم أن وظيفة السيانو CN تملك خاصية ساحبة للإلكترونات و لكن ليس بنفس القوة مقارنة مع وظيفة النيترو NO₂ و عليه من المفترض أن يكون مردود التفاعل المداخل (1,3) أقل من مردود تفاعل (المدخل 5).

بعد اجرائنا لتفاعل التزاوج تحصلنا بالفعل على مردود أقل كما كان متوقع نظريا و ذلك بنسبة 64 و 67 % على التوالي (المدخل 1,3) مع فارق صغير في المردود وهذا راجع إلى موضع الاستبدال meta و para لوظيفتي السيانو، نفس الشيء كذلك في (المدخلين 2,4) حيث كانت نسبة التفاعل 64 و 67 % على التوالي.

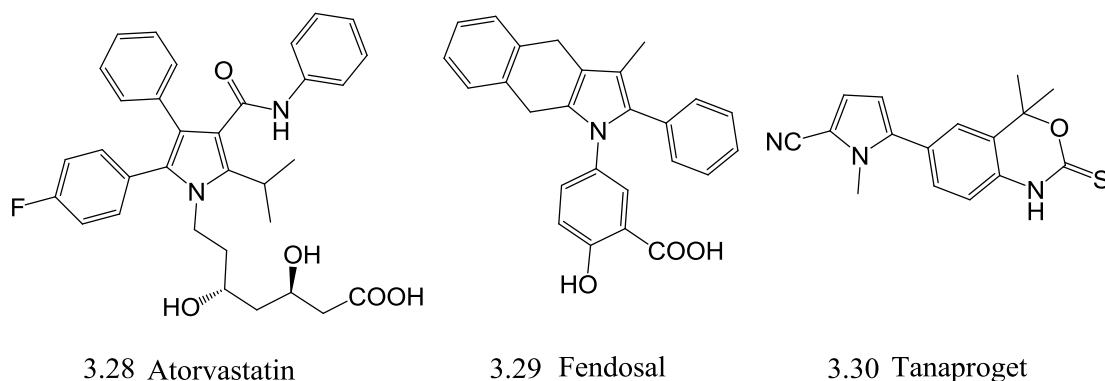
و بالتالي صيغ المركبات الناتجة هي كالتالي:



R= CN, Benzene, NO₂, CHO

4-IV تفاعلات الأريل في الموضع C'5 لمشتق البيروول مع الهاليدات العطرية

إن إدخال مجموعات الأريل في الموضعين C2 أو C5 لمركبات البيروول مهم جدا في مجال التصنيع العضوي، كما هو معروف في الوقت الحاضر هناك العديد من المركبات الفعالة بيولوجيا تحتوي على البيروول مثل Atorvastatin والذي يستعمل في تخفيض الكوليستيرول من الدم، Fendosal الذي يستعمل ضد الالتهابات و Tanaproget يستعمل كمستقبل لهرمون progesterone كما هو مبين في الشكل (4.5)



3.28 Atorvastatin

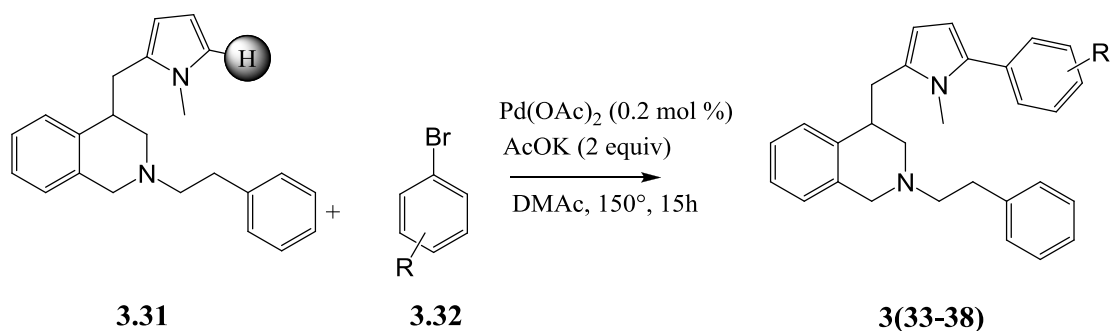
3.29 Fendosal

3.30 Tanaproget

الشكل (4.5) يبين بعض مركبات البيروول الفعالة بيولوجيا

قمنا بإجراء تفاعلات تزاوج بين مشتق البيروول مع مشتقات الأريل الهاليدية باستعمال محفز البلاديوم أسيتات (Pd(OAc)₂ (0.5 mol %) و مذيب ثنائي مثيل أسيتاميد DMAC و أسيتات

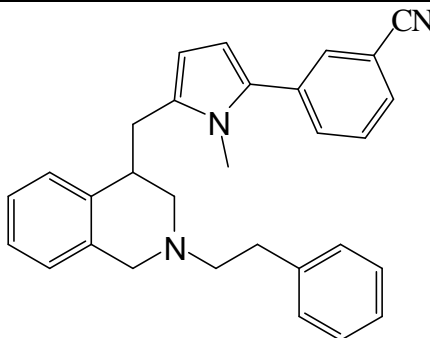
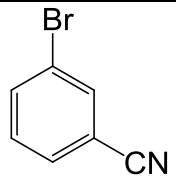
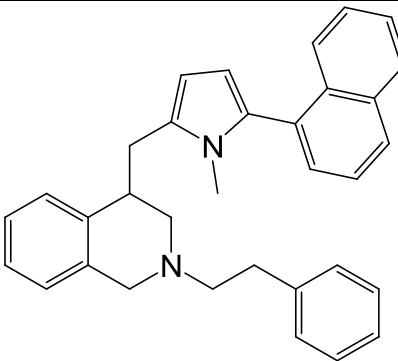
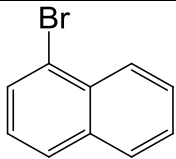
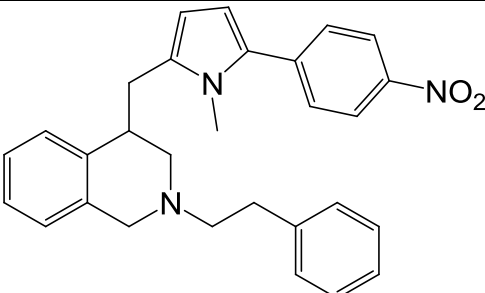
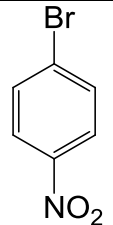
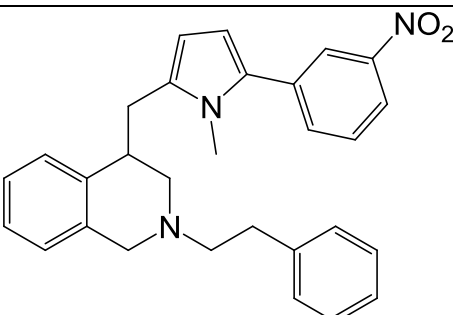
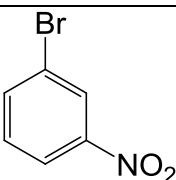
البوتاسيوم كقاعدة AcOK من أجل المساعدة على نزع البروتون deprotonation لمستبدلات الحلقات غير المتجانسة ، بعد اختبار محفز البلاتين أسيتات Pd(OAc)₂ أظهرت النتائج أن استعمال 0.5 mol % من المحفز فعالة لإجراء التفاعل كما هو مبين في الشكل (4.6) ، النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (4.3).



الشكل (4.6) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات البيروول

الجدول (4.3) : تفاعل الأريلية مع مشتقات البيروول

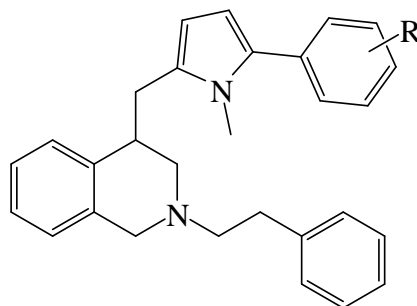
المرود %	المركب الناتج	المستبدلات	المدخل
60.92	<p style="text-align: center;">3.33</p>	<p style="text-align: center;">3.20</p>	1
40		<p style="text-align: center;">3.21</p>	2

	3.34		
أثر	 <p>3.35</p>	 <p>3.22</p>	3
67	 <p>3.36</p>	 <p>3.10</p>	4
99.65	 <p>3.37</p>	 <p>3.12</p>	5
47.99	 <p>3.38</p>	 <p>3.32</p>	6

من خلال التجارب التي قمنا بها نلاحظ تباين كبير في نسبة المردود و هذا راجع إلى الوظائف الموجودة في الوضع meta و para للأريلات الهاليدية، فمثلا في تفاعل الأريلية المدخل (3) بين مركب 3-برومو بنزو نيتريل مع مشتق البيروول تحصلنا على مردود بنسبة ضعيفة 26.63 % بينما مع المركب المستبدل في الموضع بار (4- برومو بنزو بيتريل) كان مردود التفاعل أفضل 60.92 % ، نفس الشيء كان مع مركب 1-برومو 4- نيترو بنزان حيث كان مردود التفاعل بنسبة 99.65 % بينما مع مركب 1-برومو 3- نيترو بنزان كان مردود نسبة التفاعل أقل و ذلك بنسبة 47.99 % .

قمنا بعملية الفصل للمركبات الناتجة باستعمال عمود كروماتوغرافيا السيليكجال و مملص (Et₂O/P.E) بنسبة (8:2). بعد الفصل تحصلنا على المركبات الناتجة في صورتها النقية .

قمنا بإجراء التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للتحديد الصيغة المفصلة للمركبات الناتجة و للتأكد من الصيغة المجملية أجرينا تحليل باستعمال مطيافية الكتلة نأخذ على سبيل المثال التفاعل المذكور في المدخل (5)، يبين طيف البروتون وجود اشارت على شكل ثنائي لها فعل السقف خاص بالحلقة العطرية للمركب الهاليدي. حيث ترن الاشارة الأولى عند 8.15 ppm على شكل ثنائي بثابت تزاوج $J = 8.8 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتونات ^3H ، ^5H ، ترن الاشارة الثانية عند 7.49 ppm على شكل ثنائي و بثابت تزاوج $J = 8.8 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتونات ^2H ، ^6H . ظهور اشارة على شكل ثنائي عند 6.08 ppm و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J = 3.6 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتون ^4H . من خلال هذه المعطيات نستنتج أن التفاعل قد تم على الكربون ^5C و عليه فإن الصيغة المفصلة للمركب الناتج و المركبات الأخرى التي تم تصنيعها بنفس الطريقة هي كالتالي.



R = CN, Benzene, NO₂, CHO

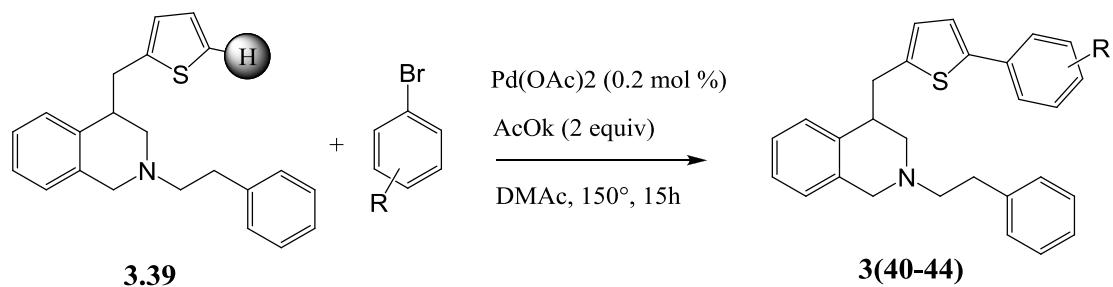
5-IV مركبات الثيوفان

ينتمي مركب الثيوفان إلى فئة من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على حلقة خماسية و تحتوي على ذرة واحدة من الكبريت. يتواجد مركب الثيوفان و مشتقاته في البترول و الفحم. صيغته الجزيئية هي C_4H_4S . اشتقت كلمة ثيوفان من من الكلمة اليونانية *theion* التي تعني الكبريت و *phaino* التي تعني التسلق. تحتوي بعض المنتجات الطبيعية على مركبات الثيوفان و هي مدرجة مع العديد من المركبات النشطة بيولوجيا.

6-IV تفاعلات الأريلية في الموضع C'5 لمشتق الثيوفان مع هاليدات العطرية

أعطي اهتمام كبير من قبل لتصنيع مركبات أريل ثيوفان و يرجع ذلك إلى الخصائص البيولوجية و الفيزيائية التي أظهرها هذا الصنف من المركبات. إن تفاعلات *cross-coupling* لمركبات الثيوفان مع الأريلات الهاليدية تسمح لنا بتوفير طرق فعالة لتصنيع مجموعات واسعة من مركبات أريل ثيوفان. في تفاعلات *cross-coupling* عموما ما يفضل استعمال مشتقات *organometallic* لمركبات الثيوفان مع الأريلات الهاليدية أو استعمال مشتقات *organometallic* للمركبات الأريلية مع مركبات هالوثيوفان .

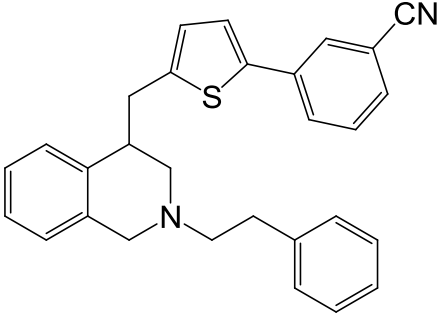
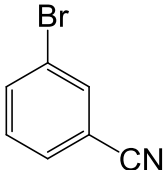
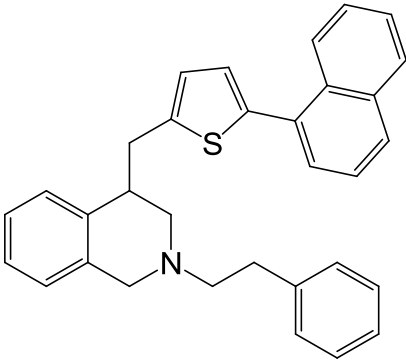
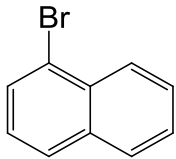
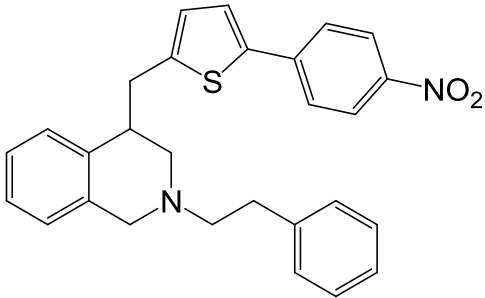
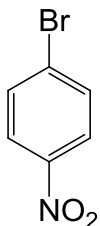
في سنة 1990 قام Ohta و زملائه بتقديم بحث حول الأريلية المباشرة لمركبات الفيران، الثيوفان و الثيازول مع الأريلات الهاليدية عبر تنشيط الرابطة C-H لمركب الثيوفان في وجود كمية قليلة من محفز البلاديوم [2] $Pd(PPh_3)_4$ الذي أعطى مردود جيد. و بما أن هذه النتائج مثيرة للاهتمام فإن الأريلية المباشرة لمشتقات الأريل الحلقية مع الأريلات الهاليدية أثبتت أنها طريقة قوية لتصنيع مركبات *heterobiaryls* النتائج الأخيرة هذه تم عرضها من قبل Miura, Sanford, Fagnou, Lemaire. بالنسبة للتفاعل الذي قمنا به النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (4.4) الشكل (4.7).



الشكل (4.7) تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الثيوفان

الجدول (4.4): تفاعل الأريلية مع مشتقات الثيوفان

المردود %	المركب الناتج	المستبدلات	المدخل
34	<p style="text-align: center;">3.40</p>	<p style="text-align: center;">3.20</p>	1
61.3	<p style="text-align: center;">3.41</p>	<p style="text-align: center;">3.21</p>	2

69	 <p style="text-align: center;">3.42</p>	 <p style="text-align: center;">3.32</p>	3
73	 <p style="text-align: center;">3.43</p>	 <p style="text-align: center;">3.10</p>	4
96	 <p style="text-align: center;">3.44</p>	 <p style="text-align: center;">3.12</p>	5

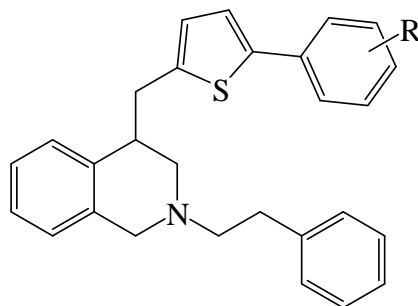
في بحثنا هذا قمنا بإجراء تفاعلات تزواج بين مشتقات الثيوفان مع الأريلات الهاليدية باستعمال محفز البلاتينيوم أسيتات 0.5 mol % $Pd(OAc)_2$ و في وجود مذيب ثنائي مثيل أسيتاميد DMAC و قاعدة أسيتات البوتاسيوم AcOK من أجل المساعدة على نزع البروتون deprotonation لمستبدلات الحلقات غير المتجانسة ، بعد اختبار محفز البلاتينيوم أسيتات $Pd(OAc)_2$ أظهرت النتائج أن استعمال 0.5 mol % من المحفز أعطت أفضل النتائج في تفاعل الأريلية بين الأريلات الهاليدية مع مشتق الثيوفان.

تتميز تفاعلات الأريلية في الموضع C5 للثيوفان الحلقي غير المتجانس بسلاسة حصرية في تشكيل مركبات أريلية، بنسب مردود جيدة تتراوح بين 54-95 % مع تشكل مركبات ثانوية غير

مرغوب فيها من نوع Ullmann-type aryl bromide homocoupling. و لقد تم ذكر هذا النوع من التفاعل لأول مرة سنة 1901 حيث استخدمه الكيميائيون لفترات طويلة من أجل تخليق روابط جديدة من النوع C-C بين نوى عطرية ، عادة ما يكون التفاعل بين جزيئين متكافئين من الأريلات الهاليدية.

عند المقارنة بين تفاعل المدخل (1) و المدخل (3) نجد أن تفاعل المدخل (3) أعطى مردود جيد قدر بـ 69 % و ذلك راجع إلى استعمال أريل هاليدى مستبدل في الموضع meta بينما التفاعل الآخر المدخل (1) كان مردود التفاعل أقل 34 % و ذلك راجع إلى استعمال أريل هاليدى مستبدل في الموضع para. بالنسبة لتفاعلات الأخرى المتبقية كانت نسبة مردود التفاعل جيدة كما هو مبين في الجدول (4.4).

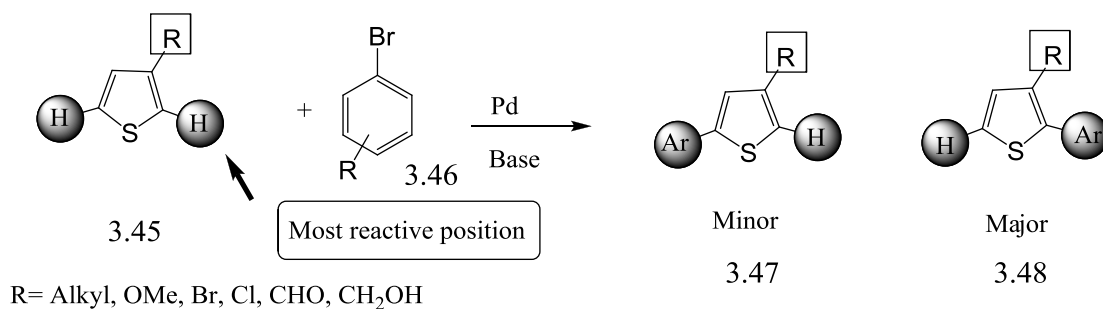
استعملنا مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$ و الكربون ^{13}C و كذلك مطيافية الكتلة من أجل تحديد البنية الجزيئية للمركبات الناتجة. بالنسبة للمركب 5.41 (المدخل 2) نلاحظ ظهور اشارة على شكل أحادي عند 10.01 ppm و بتكامل 1H خاصة ببروتون وظيفه الأدهيد للحلقة العطرية "H-7"، تظهر اشارتين على شكل ثنائي كما تشكل فعل السقف، حيث ترن الأولى عند 7.86 ppm و بتكامل 2H و ثابت تزاوج $J = 8.2 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتونات "H-3", "5"، ترن الاشارة الثانية عند 7.72 ppm و بتكامل 2H و ثابت تزاوج $J = 8.2 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتونات "H-2", "6"، ظهور اشارة عند 6.71 ppm بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J = 3.3 \text{ Hz}$ خاصة بالبروتون "H-3"، أما في طيف الكربون ^{13}C تظهر اشارة عند 191.4 ppm خاصة بالكربون الحامل للوظيفة الأدهيدية "C-7"، كل هذه المعطيات تدل على أنه قد حدث تفاعل تزاوج أدى إلى تشكيل رابطة جديدة من النوع C-C في الكربون "C-5"، قمنا كذلك بتحديد البنيوي للمركبات الناتجة باستعمال نفس الطريقة و بالتالي فإن الصيغة المفصلة للمركبات الناتجة هي كالتالي.



R = CN, Benzene, NO₂, CHO

7-IV تفاعلات الأريلية المباشرة باستعمال محفز البلاديوم في الموضع C2 لمركب الثيوفان المستبدل في الموضع C3

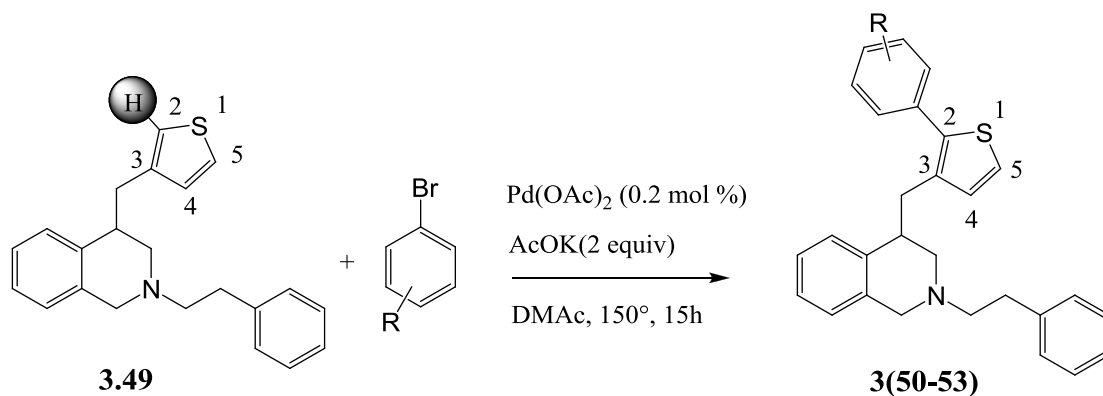
إن الأريلية المباشرة باستعمال محفز البلاديوم لعدة درات مختلفة عبر تنشيط الروابط C-H باستعمال هاليدات الأريل كانت ناجحة و بشكل جيد في السنوات الماضية [11،12]. و مع هذا لاتزال هناك قيود وصعوبات لهذه التفاعلات تتمثل في الانتقائية regioselectivity و أيضا التسامح بين مجموعة الوظائف المختلفة heteroaromatics functional group tolerance [18-13] ، في الآونة الأخيرة تم نشر بحث حول مركبات الثيوفان المستبدلة في الموضع C3 بمجموعة SO₂R و التي تؤدي إلى أريلية انتقائية مباشرة في الكربون C5 [19] عموما محفزات البلاديوم تؤدي إلى الأريلية الانتقائية في الموضع C2 للمركبات الثيوفان المستبدلة في الموضع C3 [20] على الرغم أيضا من أن الأريلية في الموضع C5 تكون ممكنة [21] . كما هو مبين في الشكل (4.8)



الشكل (4.8) تفاعل الأريلية الانتقائية باستعمال محفز البلاديوم

على سبيل المثال في سنة 2003 قدم Sharp عرض حول الظروف التي تسمح بالأريلية الانتقائية لمركب methy-3-thiophane carboxylate باستعمال محفز البلاديوم Pd(PPh₃)₄ في وجود مذيب الطوليان في الموضع C2 لمركب الثيوفان [21]. و في سنة 1998 قدم Lemaire عرض حول الأريلية المباشرة في الموضع C2 للمركب 3-3- formyl-, 3-cyano , nitrothiophene مع الأريلات اليودية [22] ، كذلك قام Bilodeau باختبار الانتقائية الكيميائية للأريلية للمركب 3-methylthiophene مع bromobenzene باستعمال محفز البلاديوم Pd[(P(t-Bu)₃)₂] والذي أدى إلى الأريلية في الموضع C2 بنسبة 30 % وفي الموضع C5 بنسبة 9 % [21].

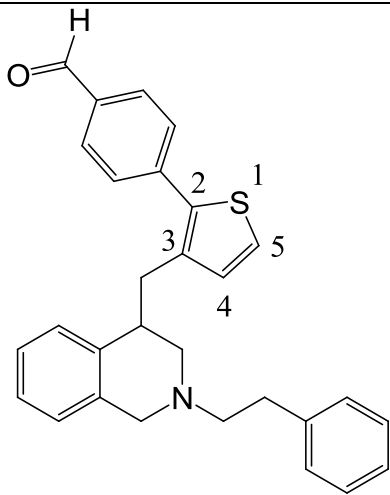
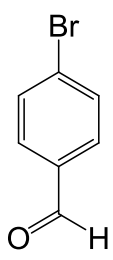
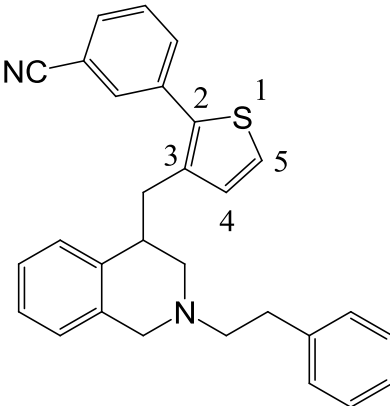
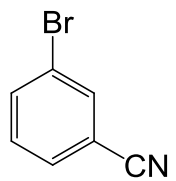
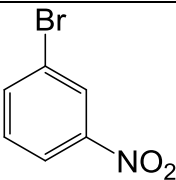
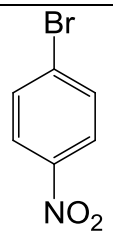
أجرينا تفاعلات أريلة انتقائية مباشرة باستعمال محفز البلاتينيوم أسيتات لمركب الثيوفان المستبدل بمجموعة THIQ في الموضع C3 مع أريلات البروم في وسط مذيب ثنائي المثل أسيتاميد و في وجود قاعدة أسيتات البوتاسيوم AcOK التي أدت إلى أريلة انتقائية في الموضع C2 كما هو مبين في الشكل (4.9)، النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (3.5).



الشكل (4.9) تفاعل الأريلة بين الأريلات الهاليدية مع مشتقات الثيوفان المستبدلة في الموضع C3.

الجدول (4-5) تفاعلات الأريلة الانتقائية في الموضع C2 لمركب الثيوفان مع أريلات البروم

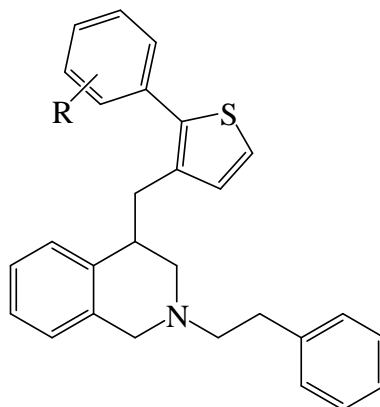
المردود %	المركب الناتج	المستبدلات	المدخل
60.92	<p style="text-align: center;">3.50</p>		1

53.34	 <p style="text-align: center;">3.51</p>		2
72.01	 <p style="text-align: center;">3.52</p>		3
0.0	لا شيء		4
0.0	لا شيء		5

في بحثنا هذا قمنا بإجراء تفاعلات تزواج بين مشتق الثيوفان المستبدل في الموضع C3 مع الأريلات الهاليدية باستعمال محفز البالاديوم أسيتات ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.5 mol %) و في وجود مذيب ثنائي مثيل أسيتاميد DMAC و قاعدة أسيتات البوتاسيوم AcOK النتائج المحصل عليها مبينة في الجدول (4.5). بالنسبة لتفاعل الأول (الجدول 4.5 المدخل 1) تحصلنا على تفاعل جيد،

بعد الفصل و التنقية حصلنا على مردود 60.92 % ، عند المقارنة بين هذا التفاعل مع تفاعل الأريلة لمركب الثيوفان المستبدل في الموضع C2 (الجدول 4.4 المدخل 1) نستنتج أن تغير موضع المستبدل له تأثير في المردود و امكانية حدوث التفاعل. بالنسبة لتفاعل الأريلة المدخل (2) كان مردود التفاعل متوسط وهذا راجع إلى وجود وظيفه أدهيدية في الموضع para تملك فعل ميزوميري ضعيف ساحب للإلكترونات و هذا ما يفسر قلة المردود الذي يقدر بـ 53.34 % ، أما تفاعل الأريلة المذكور في المدخل (3) أعطى مردود جيد مقارنة مع التفاعلات الأولى ، 72.01 % . بالنسبة لتفاعلات المذكورة في المدخلين (4،5) كانت سلبية مع الأريلات الهاليدية المستبدلة بمجموعة النيترو في الموضعين meta و para. عند مقارنة هذا التفاعل الأخير مع تفاعل الأريلة المذكور في (الجدول 4.4 المدخل 5) نجد أن موضع الاستبدل يلعب دورا حاسما في مردود التفاعل و امكانية حدوثه.

تم التعرف على الصيغ المفصلة للمركبات المصنعة باستعمال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون و كذلك مطيافية الكتلة. نأخذ التفاعل المذكور في المدخل (1)، من خلال طيف البروتون تظهر اشارة على شكل متعدد عند 7.66 ppm بتكامل 4H خاصة بالبروتونات $2''',3''',5''',6'''$ H-2 ، تظهر اشارة عند 6.72 ppm و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J= 3.2$ Hz خاصة بالبروتون H-4' ، ظهور اشارة عند 3.97 ppm و بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J= 15.2$ Hz خاصة بالبروتون H-1 ، ظهور اشارة أخرى عند 3.52 ppm بتكامل 1H و ثابت تزاوج $J= 15.2$ Hz خاصة بالبروتون H-1 . أما طيف الكربون يبين وجود 29 ذرة كربون ، بينما طيف الكربون Jmode يبين وجود 5 درات كربون من النوع CH_2 . قمنا كذلك بتحليل كل المركبات الناتجة باستعمال نفس الطريقة و بالتالي فإن الصيغة المفصلة للمركبات الناتجة هي كالتالي.



R= CN, Benzene, CHO

المراجع

- [1] a) J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, 2000; b) H,book of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Part III (Ed.; E. Negishi), Wiley, New York, 2002, 213.
- [2] a) Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles*, 1985, 23, 2327; b) A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles*, 1990, 31, 1951.
- [3] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* 2007, 107, 174; b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.*, 2007, 36, 200; c) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta.*, 2007, 40, 35; d) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, 36, 1173; e) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett.*, 2008, 949; f) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron*. 2009, 65, 10269; g) L. Ackermann, R. Vicente, A. Kapdi, *Angew. Chem.*, 2009, 121, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 9792; h) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Chem-CatChem.*, 2010, 2, 20; i) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 677; j) C. Fischmeister, H. Doucet, *Green Chem.*, 2011, 13, 741.
- [4] a) Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, *ChemSusChem*. 2009, 2, 153; b) J. Roger, S. Mom, M. Beaup_rin, S. Royer, P. Meunier, V. V. Ivanov, H. Doucet, J.-C. Hierso, *Chem.Cat.Chem.*, 2010, 2, 296; c) J. J. Dong, J. Roger, C. Verrier, T. Martin, R. Le Goff, C. Hoarau, H. Doucet, *Green Chem.*, 2010, 12, 2053; d) L. Chen, J. Roger, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, H. Doucet, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 1872; e) K. Beydoun, H. Doucet, *ChemSusChem*. 2011, 4, 526.
- [5] a) E. David, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron*, 2007, 63, 8999; b) H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.*, 2007, 9, 1449; c) P. Amaladass, J. A. Clement, A. K. Mohanakrishnan, *Tetrahedron*, 2007, 63, 10363; d) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, 2008, 10, 1851; e) J. J. Dong, J. Roger, H. Doucet, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2778; f) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *J. Organomet. Chem.*, 2009, 694, 455; g) B. Liegault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 1826; h) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *Org. Lett.*, 2010, 12,

- 4320; i) B. Liegault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 1047; j) J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 611.
- [6] a) M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 7578; b) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.*, 2007, 9, 3137; c) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Synthesis*, 2008, 136; d) R. V. Smaliy, M. Beaup_rin, H. Cattey, P. Meunier, J.-C. Hierso, J. Roger, H. Doucet, Y. Coppel, *Organometallics*, 2009, 28, 3152; e) B. Li_gaut, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 1826; f) B. Liegault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 1826; g) J. J. Dong, J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green Chem.*, 2009, 11, 1832; h) M. Ionita, J. Roger, H. Doucet, *ChemSusChem.*, 2010, 3, 367; i) J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 696.
- [7] K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. itami, *Angew. Chem.*, 2010, 122, 9130; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 8946.
- [8] a) T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 5286; b) A. Yokooji, T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron*, 2003, 59, 5685.
- [9] a) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, G. Paladino, C. Zoni, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2091.
- [10] a) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 13754; b) D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.*, 2010, 39, 1118.
- [11] (a) Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles*, 1985, 23, 2327; (b) A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles*, 1990, 31, 1951.
- [12] (a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, 2007, 107, 174; (b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.*, 2007, 36, 200; (c) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett*, 2008, 949; (d) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron*, 2009, 65, 10269; (e) L. Ackermann, R. Vincente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, 48, 9792; (f) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Chem. Cat. Chem.*, 2010, 2, 20; (g) C. Fischmeister, H. Doucet, *Green Chem.*, 2011, 13, 741.

- [13] (a) M. Parisien, D. Valette , K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 7578; (b) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli , S. Sottocornola, *Synthesis*, 2008, 136; (c) B. Lie´gaut, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova , K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 1826; (d) J. J. Dong, J. Roger, F. Poz´gan , H. Doucet, *Green Chem.*, 2009, 11, 1832; (e) M. Ionita, J. Roger , H. Doucet, *ChemSusChem*, 2010, 3, 367; (f) R. V. Smaliy, M. Beaupe´rin, H. Cattey, P. Meunier, J.-C. Hierso, J. Roger, H. Doucet , Y. Coppel, *Organometallics*, 2009, 28, 3152; (g) J. Roger, F. Pozgan , H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 696; (h) L. Franchi, M. Rinaldi, G. Vignaroli, A. Innitzer, M. Radi , M. Botta, *Synthesis*, 2010, 3927; (i) D. Lapointe, T. Markiewicz, C. J. Whipp, A. Toderian , K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 749.
- [14] (a) K. Masui, A. Mori, K. Okano, K. Takamura, M. Kinoshita , T. Ikeda, *Org. Lett.*, 2004, 6, 2011(b) E. David, S. Pellet-Rostaing , M. Lemaire, *Tetrahedron*, 2007, 63, 8999; (c) H. A. Chiong , O. Daugulis, *Org. Lett.*, 2007, 9, 1449; (d) P. Amaladass, J. A. Clement , A. K. Mohanakrishnan, *Tetrahedron*, 2007, 63, 10363; (e) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh , M. Miura, *Org. Lett.*, 2008, 10, 1851; (f) J. J. Dong, J. Roger , H. Doucet, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2778; (g) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar , H. Doucet, *Org. Lett.*, 2010, 12, 4320; (h) L. Chen, J. Roger, C. Bruneau, P. H. Dixneuf , H. Doucet, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 1872; (i) D. J. Schipper , K. Fagnou, *Chem. Mater.*, 2011, 23, 1594.
- [15] (a) F. Bellina, S. Cauteuruccio , R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1379(b) X. Wang, D. V. Gribkov , D. Sames, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 1476; (c) N. Lebrasseur , I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 2926; (d) J. Roger , H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, 1977; (e) E. T. Nadres, A. Lazareva , O. Daugulis, *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 471.
- [16] (a) A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto , T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 1700; (b) A. Yokooji, T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura , M. Nomura, *Tetrahedron*, 2003, 59, 5685; (c) G. L. Turner, J. A. Morris , M. F. Greaney, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, 46, 7996; (d) L.-C. Campeau, M. Bertr-Laperle, J.-P. Leclerc, E. Villemure, S. Gorelsky , K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 3276; (e) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar , H. Doucet, *J. Organomet. Chem.*, 2009, 694, 455; (f) J. J.

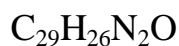
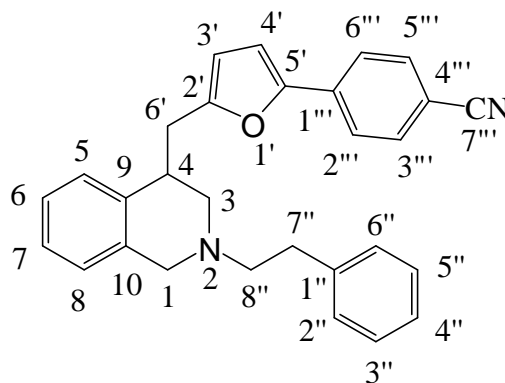
- Dong, J. Roger, C. Verrier, T. Martin, R. Le Goff, C. Hoarau , H. Doucet, *Green Chem.*, 2010, 12, 2053; (g) K. Beydoun , H. Doucet, *ChemSusChem*, 2011, 4, 526.
- [17] (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Flore , R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 5436; (b) F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Flore, C. Marchietti , R. Rossi, *Tetrahedron*, 2008, 64, 6060; (c) J. Roger , H. Doucet, *Tetrahedron*, 2009, 65, 9772.
- [18] Y. Fall, C. Reynaud, H. Doucet , M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4041.
- [19] C. B. Bheeter, J.K. Bera , H. Doucet, *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 6407.
- [20] (a) L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva , M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.*, 1998, 567, 49; (b) J. Fournier dit Chabert, B. Marquez, L. Neville, L. Joucla, S. Broussous, P. Bouhours, E. David, S. Pellet-Rostaing, B. Marquet, N. Moreau , M. Lemaire, *Bioorg.Med. Chem.*, 2007, 15, 4482; (c) A. Borghese, G. Geldhof , L. Antoine, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 9249; (d) O. Rene , K. Fagnou, *Org. Lett.*, 2010, 12, 2116.
- [21] (a) B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp , M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.*, 2003, 5, 301; (b) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey , F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 11350; (c) B. Lie´gault, I. Petrov, S. I. Gorlesky , K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 1047; (d) J. J. Dong, D. Roy, R. Jacob Roy, M. Ionita , H. Doucet, *Synthesis*, 2011, 3530; (e) J. J. Dong , H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 611; (f) S. Tanaka, S. Tamba, D. Tanaka, A. Sugie , A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 16734.
- [22] J. Hassan, M. Se´vignon, C. Gozzi, E. Schulz , M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 1359.

ملحق : الجزء التطبيقي و الألياف

1-V لإجراءات العامة لتفاعل الأريل في الموضع

نأخذ كمية من الأمين (30 mg, 1.5 equiv) و أريل بروميد (4 equiv) في 2 مل من N,N-dimethylacetamide (DMAc) التي تضاف على التسلسل ، نضيف أسيتات البوتاسيوم (2 equiv) ثم نأخذ كمية من محفز البلااديوم (0.5 mol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ % . يحرك الخليط الناتج عند 150 درجة مئوية لمدة 15 ساعة. بعدها يبخر المذيب باستعمال Rotavap، و في النهاية ينقى الخليط الخام بواسطة كروماتوغرافيا العمود في وجود مملص ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P.E}$) للحصول على المركب في صورته النقية.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzonitrile **3.23** (المدخل 1 ، الجدول 2 . 3)



الكتلة المولية: 418,53 غ/مول

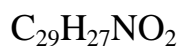
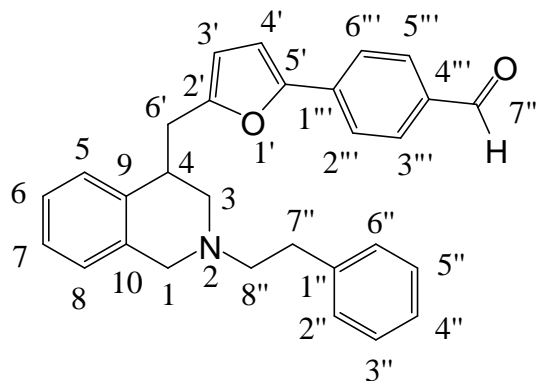
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المردود 67 % (17.9 مغ) ولون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, **H-2'''**,**6'''**), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, **H-3'''**,**5'''**), 7.33–7.09 (m, 9H), 6.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-4'**), 6.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-3'**), 3.92 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.28–3.06 (m, 3H), 2.98–2.64 (m, 5H), 2.56 (dd, *J* = 2.9, 13.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 151.0, 140.8, 137.9, 135.4, 135.2, 132.9, 129.1, 128.8, 128.7, 126.9, 126.7, 126.5, 126.5, 123.8, 119.5, 110.0, 109.6, 60.4, 56.9, 54.6, 38.8, 35.4, 34.2.

HRMS calcd for C₂₉H₂₇N₂O [M + H]⁺ 419.21234, found [M + H]⁺ 419.2124.

4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)furan-2-yl]benzaldehyde **3.24** (المدخل 2 ، الجدول 2 . 3)



الكتلة المولية: 421,53 غ/مول

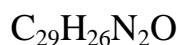
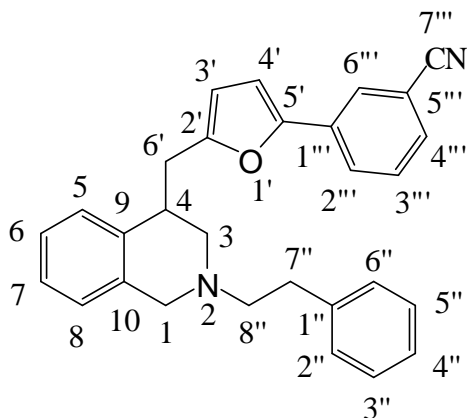
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المردود 64 % (17.1 مغ) ولون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.00 (s, 1H, **H-7'''**), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **H-6'''**, **2'''**), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **H-5'''**, **3'''**), 7.33–7.05 (m, 9H), 6.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **H-4'**), 6.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **H-3'**), 3.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.34–3.22 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 2H), 2.94–2.68 (m, 5H), 2.63 (dd, *J* = 3.6, 11.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.5, 156.5, 142.3, 140.4, 138.9, 137.5, 136.3, 134.4, 130.3, 128.7, 128.4, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 126.0, 123.4, 109.6, 109.2, 60.0, 56.5, 54.2, 38.4, 35.0, 33.7.

HRMS calcd for C₂₉H₂₈NO₂ [M + H]⁺ 422.21200, found [M + H]⁺ 422.2117.

3-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzonitrile **3.25** (المدخل 3 ، الجدول 2 . 3)



الكتلة المولية: 418,53 غ/مول

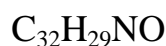
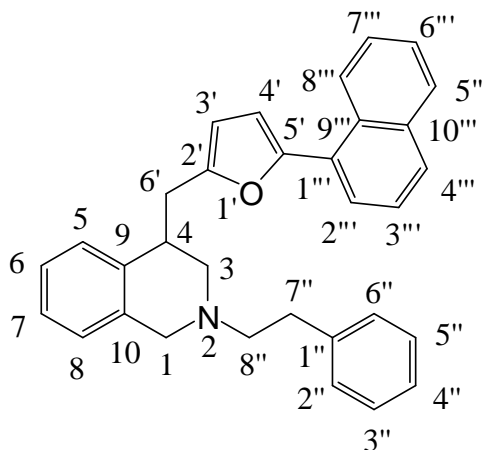
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المردود 67 % (17.8 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-2'''**), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-4'''**), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-3'''**), 7.42–7.16 (m, 10H), 7.14–7.06 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H-3'**), 3.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.39–3.26 (m, 1H, **H-4**), 3.18–3.06 (m, 2H), 3.06–2.70 (m, 5H), 2.60 (dd, *J* = 3.6, 11.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 148.4, 141.0, 140.5, 137.6, 134.9, 134.1, 133.5, 132.8, 128.7, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 125.5, 119.1, 111.4, 109.6, 106.3, 59.9, 56.5, 54.2, 38.3, 34.9, 33.7.

HRMS calcd for C₂₉H₂₇N₂O [M + H]⁺ 419.21234, found [M + H]⁺ 419.2122.

4-[(5-(Naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **3.26** (المدخل 4 ، الجدول 2 . 3)



الكتلة المولية: 443,58 غ/مول

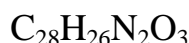
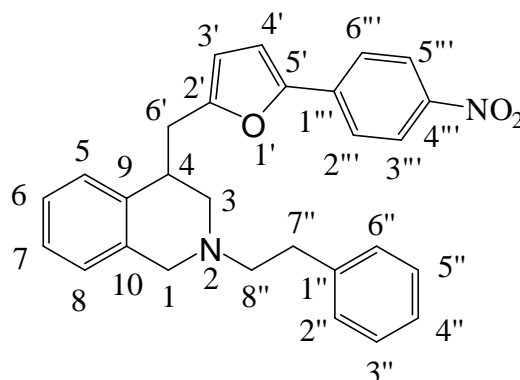
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المردود 67 % (18.7 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47–8.43 (m, 1H), 7.91–7.73 (m, 3H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.33–7.06 (m, 9H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.38–3.27 (m, 1H), 3.20–3.05 (m, 2H), 2.99–2.69 (m, 5H), 2.61 (dd, *J* = 3.3, 11.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.8, 151.9, 140.4, 137.7, 134.9, 133.9, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 126.5, 126.4, 126.2, 125.9, 125.9, 125.8, 125.6, 125.5, 125.3, 125.3, 110.0, 108.6, 60.0, 56.6, 54.3, 38.4, 34.9, 33.7.

HRMS calcd for C₃₂H₃₀NO [M + H]⁺ 444.23274, found [M + H]⁺ 444.2329.

4-((5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **3.27** (المدخل 5 ، الجدول 2 . 3)



الكتلة المولية: 438,52 غ/مول

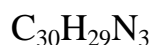
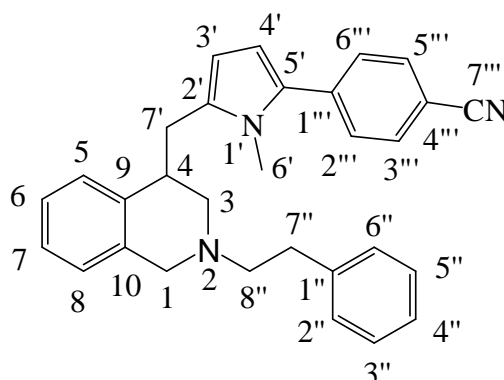
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المرودود 95 % (26 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H-3'''**,**5'''**), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H-2'''**,**6'''**), 7.35–7.18 (m, 9H), 7.12–7.10 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H-4'**), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H-3'**), 3.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.33–3.26 (m, 1H, **H-4**), 3.24–3.17 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.97–2.68 (m, 5 H), 2.60 (dd, *J* = 3.3, 11.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.3, 150.3, 145.9, 140.5, 137.5, 136.6, 135.0, 128.7, 128.4, 128.3, 126.5, 126.2, 126.1, 126.0, 124.3, 123.3, 110.0, 109.8, 60.0, 56.5, 54.3, 38.5, 35.0, 33.8.

HRMS calcd for C₂₈H₂₇N₂O₃ [M + H]⁺ 439.20217, found [M + H]⁺ 439.2022.

4-(1-methyl-5-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzonitrile **3.33** (المدخل 1 ، الجدول 3 . 3)



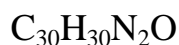
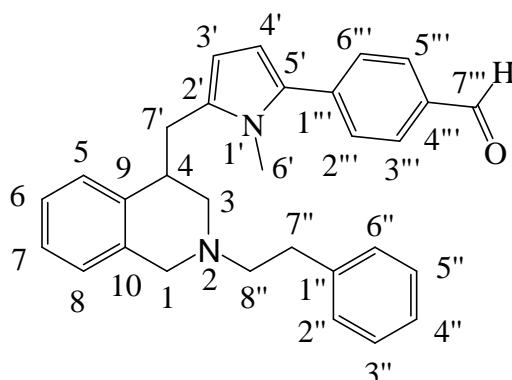
الكتلة المولية 431,57 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/Pentane 2:8) حيث كان المرودود 48.26 % (18 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, J=8.2 Hz, 2H, **H-2'''**,**6'''**), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H, **H-3'''**,**5'''**), 6.328 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.08 (d, 1H J=3.6 Hz), 7.078-7.308 (m, 9H), 4.033 (d, 1H, J=14.8 Hz, **H-4'**), 3.51 (d, J=14.1 Hz, 1H,**H-3'**), 3.405 (s, 3H, **H-6'**), 3.17-2.56 (m, 8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 140.4, 138.2, 137.8, 136.0, 135.0, 132.3, 132.2, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 126.5, 126.1, 126.0, 119.1, 110.0, 109.2, 108.0, 60.1, 56.3, 54.4, 39.5, 33.7, 33.6, 32.0.

4-(1-methyl-5-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzaldehyde **3.34** (المدخل 2 ، الجدول 3 . 3)



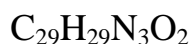
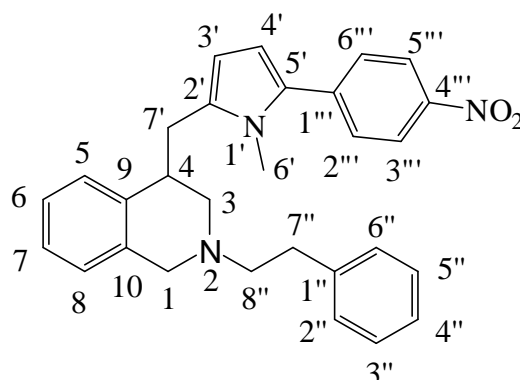
الكتلة المولية: 434,57 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/Pentane 2:8) حيث كان المردود 40 % (15 مغ) و لون المركب سائل زيتي أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz (CDCl₃) قيم مطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.52 (s, 1H, **H-7'''**), 9.40 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, **H-3'''**,**5'''**), 9.02 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, **H-2'''**,**6'''**), 8.81-8.55 (m, 9H), 7.85 (d, *J*=3.6 Hz, 1H,**H-4'**), 7.57 (d, , *J*=3.6 Hz, 1H, **H-3'**), 5.51 (d, *J*= 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 5.01 (d, *J*= 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 4.93 (s, 3H, **H-6'**) 4.65-4.07 (m, 8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.1, 140.9, 138.2, 136,4 ,135.4, 134.3, 133.4, 130.8, 130.4, 129.2, 128.9, 128.7,128.6, 128.4, 126.9, 126.6, 126.5, 110.4, 108.4, 60.6, 56.7, 54.7, 39.7, 34.2, 34.0, 32.5.

4-[(1-methyl-5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-2-phenethyl-
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **3.37**



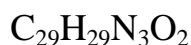
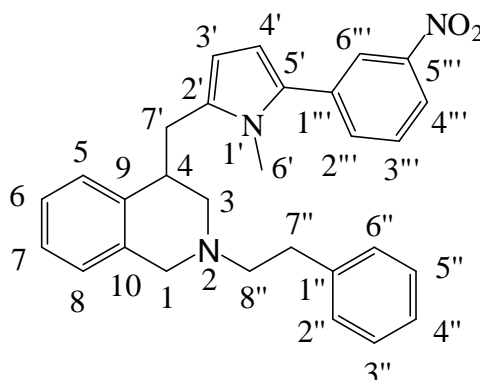
الكتلة المولية 451,56 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/Pentane 4:6) حيث كان المردود 48 % (35.1 مغ) و لون المركب صلب أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H-3'''**,**5'''**), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H-2'''**,**6'''**), 7.32–7.02 (m, 10H), 6.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-3'**), 4.03 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.56 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.41 (s, 3H, **H-6'**), 3.16–3.09 (m, 1H, **H-4**), 2.99–2.58 (m, 8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 140.5, 140.1, 137.7, 136.8, 135.1, 132.0, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 126.5, 126.2, 126.1, 126.0, 123.9, 110.7, 108.3, 60.1, 56.3, 54.4, 39.5, 33.7, 33.7, 32.1.

4-[(1-methyl-5-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **3.38** (المدخل 6 ، الجدول 3 . 3)



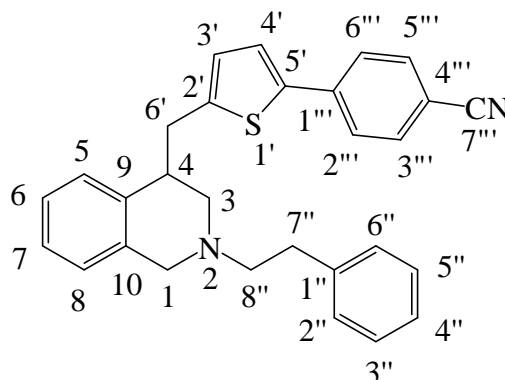
الكتلة المولية 451,56 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/Pentane 4:6) كان المرذود 48 % (35.1 مغ) و لون المركب صلب أصفر تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz (CDCl₃ قيم أطياف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H, **H-6'''**), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H-2'''**), 7.70(d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H-4'''**), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H-3'''**), 7.35-7.06 (m, 9H), 6.33 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, **H-4'**), 6.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, **H-3'**), 4.05 (d, *J* = 14.8 Hz ,1H, **H-1**), 3.53 (d, *J* = 14.8 Hz ,1H, **H-1**), 3.41 (s, 3H, **H-6'**), 3.18-2.60 (m, 9H).

¹³ C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 140.5, 137.9, 135.5, 135.4, 135.1, 134.0, 131.6, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 122.8, 120.9, 109.4, 107.7, 60.2, 56.4, 54.4, 39.6, 33.7, 33.7, 31.8.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile **3.40** (المدخل 1 ، الجدول 4 . 3)



الكتلة المولية: 434,60 غ/مول

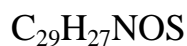
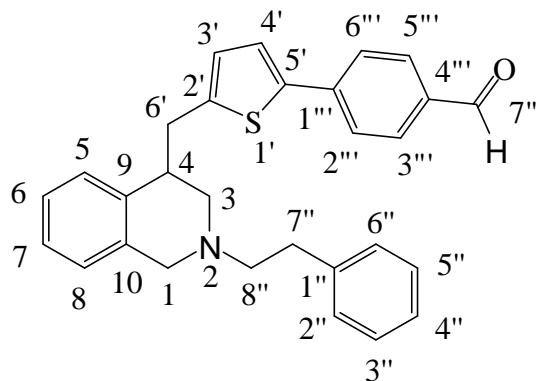
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المردود 54% (14.1 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (m, 4H, H-(2'''-6''')), 7.36–7.08 (m, 10H), 6.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 3.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-1), 3.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-1), 3.32 (dd, *J* = 11.0, 14.6 Hz, 1H, H-4), 3.20–3.03 (m, 2H), 2.88–2.67 (m, 5H), 2.56 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.1, 140.5, 139.9, 138.8, 137.5, 134.9, 132.6, 128.8, 128.4, 128.3, 127.2, 126.6, 126.2, 126.1, 126.0, 125.5, 124.9, 118.9, 110.0, 60.0, 56.4, 53.6, 41.4, 36.8, 33.7.

HRMS calcd for C₂₉H₂₇N₂S [M + H]⁺ 435.1895, found [M + H]⁺ 435.1891.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde **3.41** (المدخل 2 ، الجدول 4 . 3)



الكتلة المولية: 437,60 غ/مول

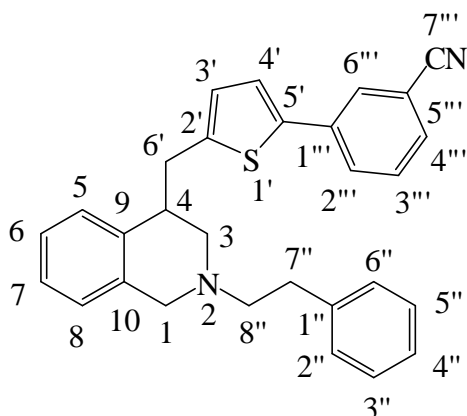
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 1:9) حيث كان المرودود 61 % (16 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (s, 1H, **H-7'''**), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H-3'''**, **5'''**), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H-2'''**, **6'''**), 7.30–7.17 (m, 10H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-3'**), 3.97 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H-1**), 3.32 (dd, *J* = 11.6, 15.4 Hz, 1H, **H-4**), 3.19–3.09 (m, 2H), 2.92–2.65 (m, 5H), 2.56 (dd, *J* = 3.5, 11.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.4, 145.9, 140.6, 140.5, 140.3, 137.6, 135.0, 134.7, 130.4, 128.8, 128.4, 128.3, 127.2, 126.6, 126.3, 126.1, 126.0, 125.5, 124.9, 60.1, 56.4, 53.7, 41.4, 36.8, 33.8.

HRMS calcd for C₂₉H₂₈NOS [M + H]⁺ 438.18916, found [M + H]⁺ 438.1893.

3-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile **3.42** (المدخل 3 ، الجدول 4 . 3)



الكتلة المولية: 434,60 غ/مول

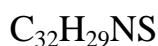
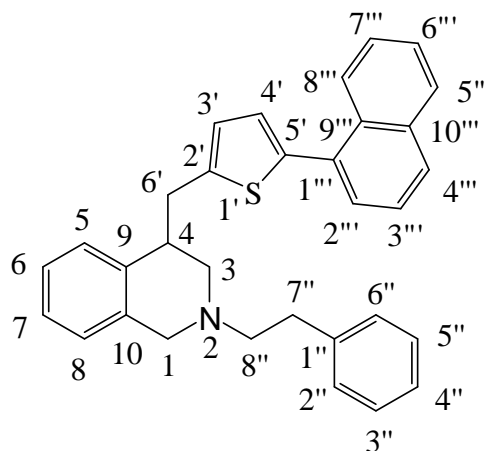
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 1:9) حيث كان المرودود 69 % (18 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53–7.42 (m, 2H), 7.33–7.08 (m, 10H), 6.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, **H-3'**), 3.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.53 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.30 (dd, *J* = 11.3, 15.4 Hz, 1H, **H-4**), 3.17–3.09 (m, 2H), 2.93–2.67 (m, 5H), 2.57 (dd, *J* = 2.6, 11.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.6, 140.9, 139.9, 137.9, 136.2, 135.2, 130.6, 130.1, 129.9, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 127.5, 127.0, 126.7, 126.6, 126.4, 124.6, 113.5, 60.5, 56.8, 54.0, 41.8, 37.2, 34.2.

HRMS calcd for C₂₉H₂₇N₂S [M + H]⁺ 435.1895, found [M + H]⁺ 435.1893.

4-[(5-(Naphthalen-1-yl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **3.43** (المدخل 4، الجدول 4 . 3)



الكتلة المولية: 459,64 غ/مول

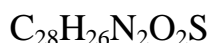
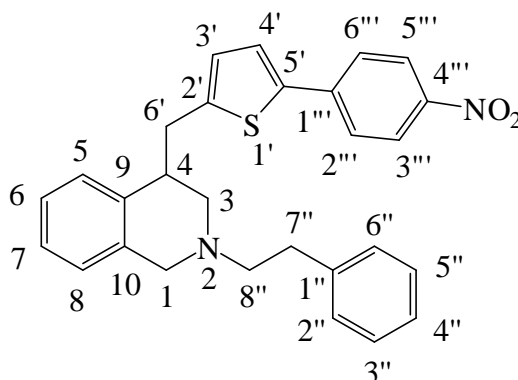
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المردود 733 % (20.3 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz (CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.31–8.29 (m, 1H), 7.91–7.83 (m, 2H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 3H), 7.32–7.22 (m, 4H), 7.21–7.16 (m, 5H), 7.08 (s,1H), 6.80 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.23–3.17 (m, 2H), 2.96–2.73 (m, 5H), 2.61–2.53 (m,1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 144.1, 140.5, 139.8, 137.9, 135.0, 133.8, 132.7, 131.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.0, 126.5, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 125.9, 125.7, 125.2, 123.4, 59.2, 55.5, 52.7, 40.5, 35.7, 32.8.

GC–MS m/z (%) 459 (M⁺, 3%), 398 (12%), 357 (21%), 333 (60%).

4-[(5-(4-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **3.44** (المدخل 5 ، الجدول 4 . 3)



الكتلة المولية: 454,58 غ/مول

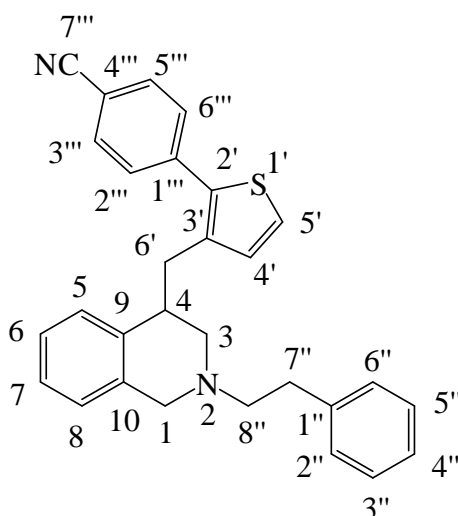
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 1:9) حيث كان المرودود 96 % (26.1 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H-3'''**,**5'''**), 9.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H-2'''**,**6'''**), 8.83–8.68 (m, 9H), 8.63–8.59 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-3'**), 5.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 5.03 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 4.83 (dd, *J* = 10.1, 13.7 Hz, 1H, **H-4**), 4.70–4.59 (m, 2H), 4.43–4.18 (m, 5H), 4.07 (dd, *J* = 3.0, 11.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.9, 146.3, 140.8, 140.5, 139.5, 137.5, 135.0, 128.8, 128.4, 128.3, 127.5, 126.6, 126.3, 126.2, 126.0, 125.6, 125.4, 124.4, 60.1, 56.4, 53.6, 41.5, 36.9, 33.8.

HRMS calcd for C₂₈H₂₇N₂O₂S [M + H]⁺ 455.17933, found [M + H]⁺ 455.1795.

4-(3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile **3.50** (المدخل 1 ، الجدول 5 . 3)



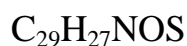
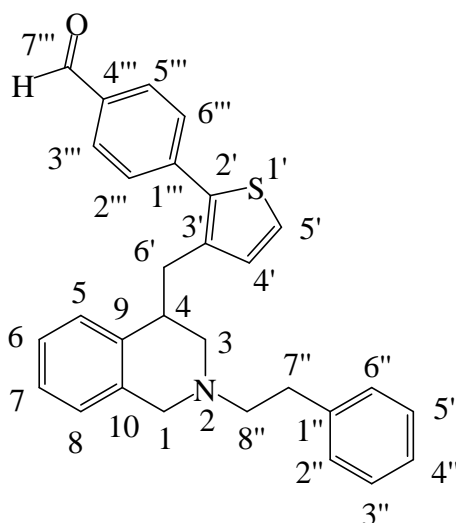
الكتلة المولية: 434,60 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 2:8) حيث كان المرودود 34 % (30 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (m, 4H, H-2''',3''',5''',6'''), 7.25 (m, 10H), 6.72 (d, J= 3.2 Hz,1H, H-4'), 3.97 (d, 1H, J= 15.2 Hz), 3.52 (d, 1H, J= 15.3 Hz), 3.33 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.74 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ146.0, 140.4, 140.0, 138.8, 137.5, 134.93, 132.7, 128.8, 128.4, 128.3, 127.3, 126.6, 126.3, 126.2, 126.0, 125.5, 125.0, 118.9, 110.0, 60.1, 56.4, 53.6, 41.3, 36.8, 33.7.

4-(3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde **3.51** (المدخل 2 ، الجدول 5 . 3)



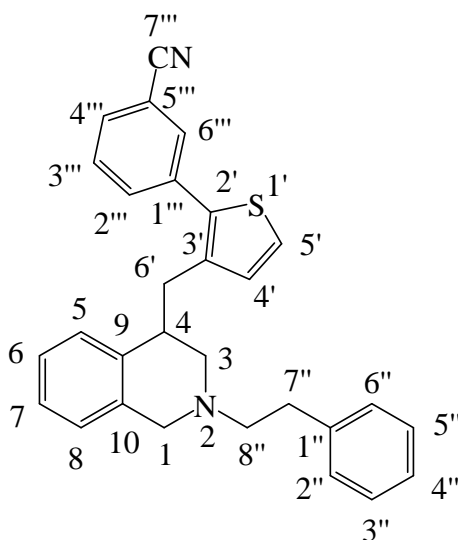
الكتلة المولية: 437,60 غ/مول

تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 3:7) حيث كان المرودود 48 % (15 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (s, 1H, **H-7'''**), 7.89 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, **H-3'''**,**5'''**), 7.73 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, **H-2'''**,**6'''**), 7.34-7.17 (m, 9H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.73 (d, *J*= 3.4 Hz, 2H, **H-4'**), 3.96 (d, *J*= 14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.53 (d, *J*=14.8 Hz, 1H, **H-1**), 3.36-3.26 (m, 1H, **H-4**), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.93-2.67 (m, 5H), 2.56 (dd, *J*= 3.4, 11.6 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.8, 145.2, 139.9, 139.8, 136.8, 134.2, 134.0, 129.8, 128.1, 127.7, 127.6, 126.6, 125.9, 125.6, 125.5, 125.3, 124.8, 124.8, 124.2, 59.4, 55.7, 52.9, 40.7, 36.1 33.1.

3-(3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile **3.52** (المدخل 3، الجدول 5 . 3)

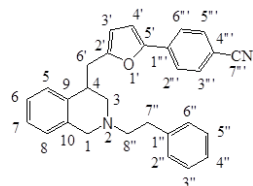


الكتلة المولية: 434,60 غ/مول

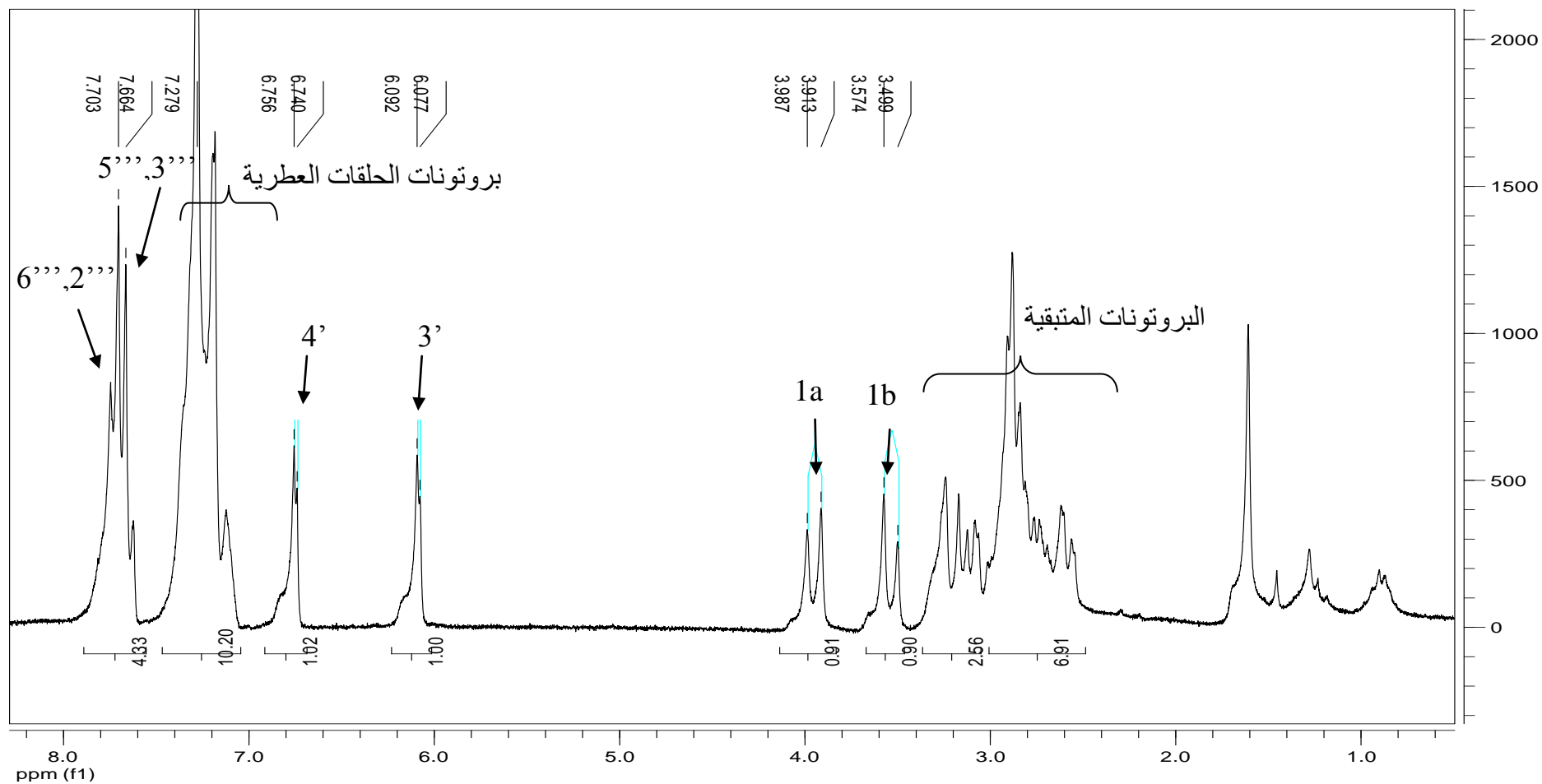
تم تصنيع المركب وفقا للإجراءات العامة الثانية بعد التنقية من خلال كروماتوغرافيا العمود باستعمال مملص (Et₂O/PE 1:9) حيث كان المرودود 48 % (18 مغ) و لون المركب سائل زيتي تم التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (NMR 300 MHz CDCl₃) قيم أطيف الرنين موضحة كما يلي:

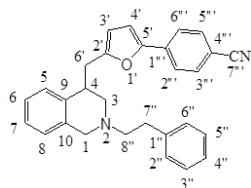
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.81-7.77 (d, J= 7.61 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 9H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.72 (d, J= 3.3 Hz, 1H, **H-4'**), 3.97 (d, J= 14.6 Hz, 1H, **H-1**), 3.55 (d, J= 14.6 Hz, 1H, **H-1**), 3.36-3.27 (m, 1H, **H-4**), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.94-2.56 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.6, 140.9, 139.9, 137.9, 136.2, 135.3, 130.6, 130.1, 129.9, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 127.5, 127.0, 126.7, 126.6, 126.4, 124.6, 119.1, 113.5, 60.5, 56.7, 54.0, 41.8, 37.2, 34.3.

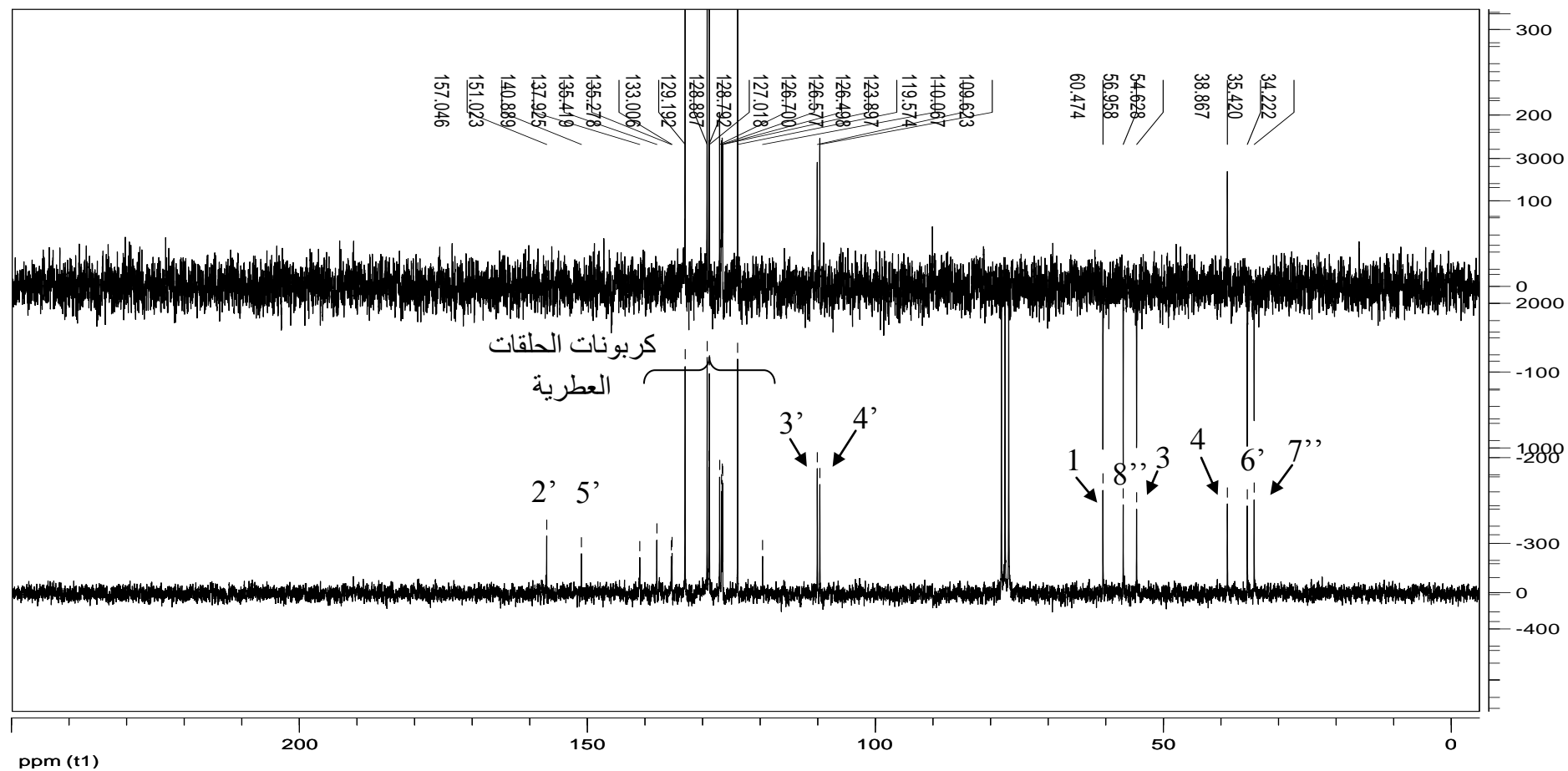


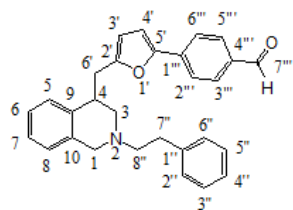
الشكل (1): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.23



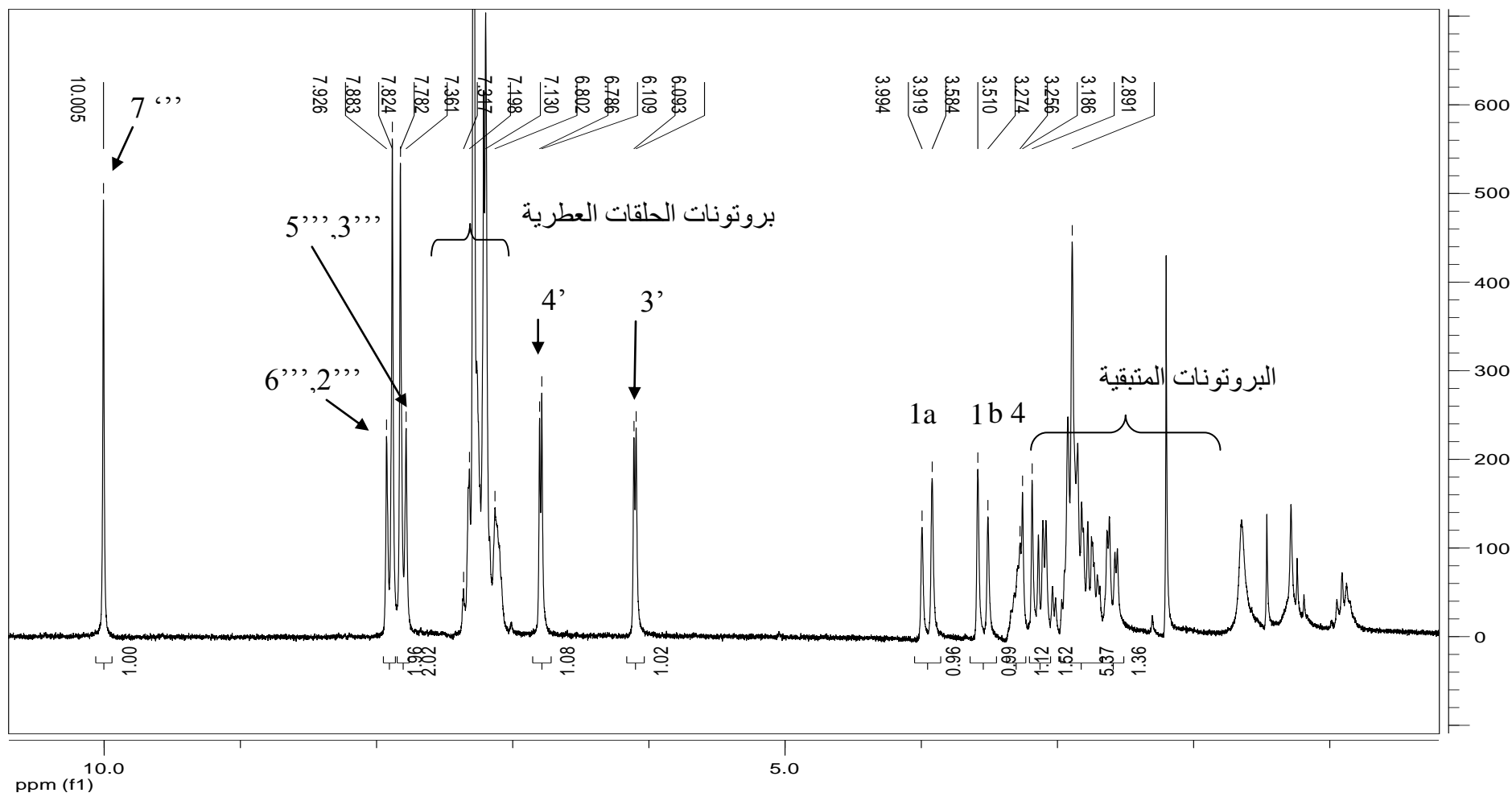


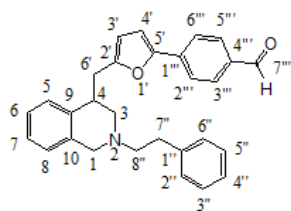
الشكل (2): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.23



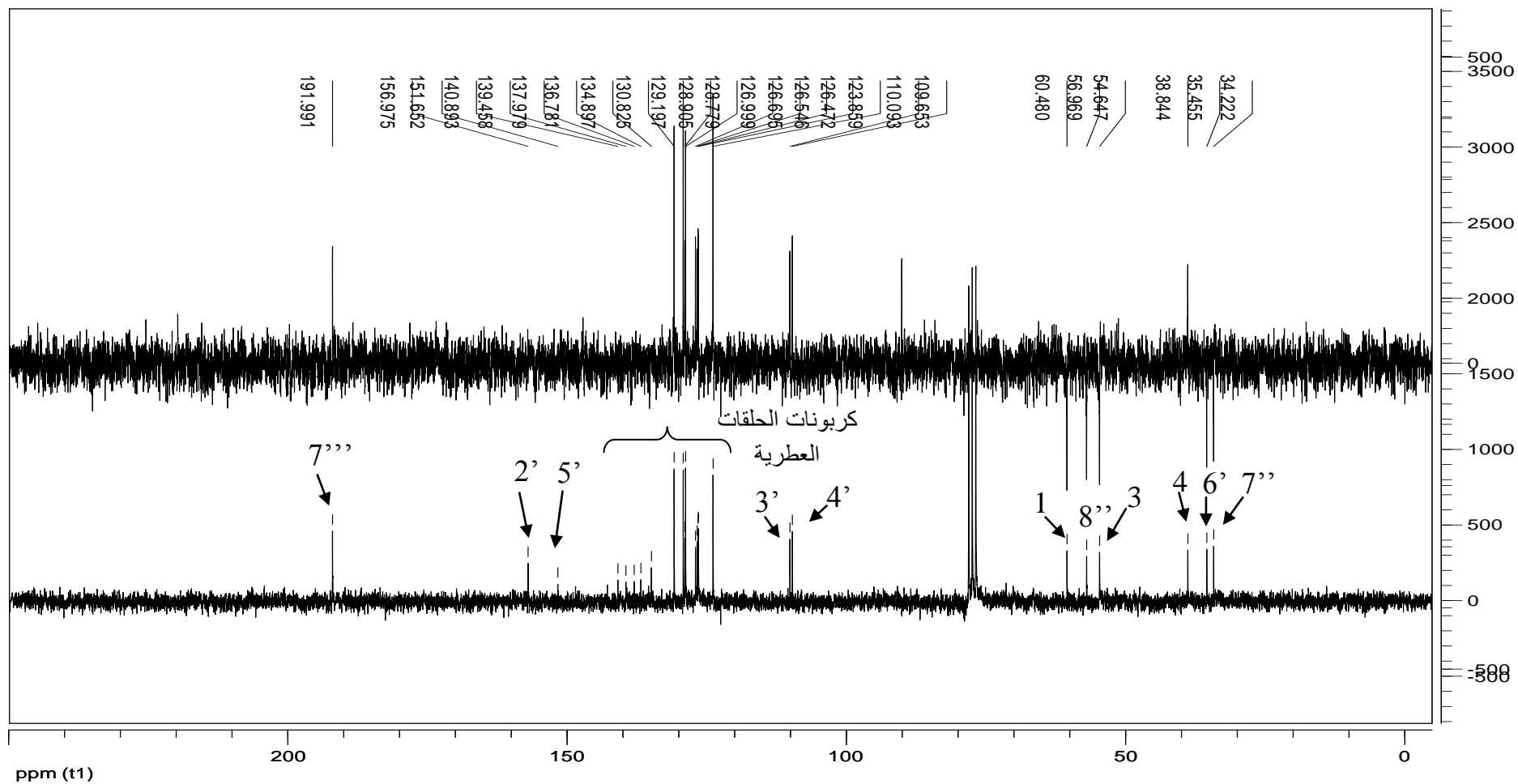


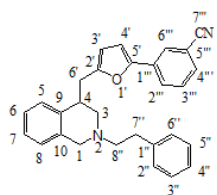
الشكل (3): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.24



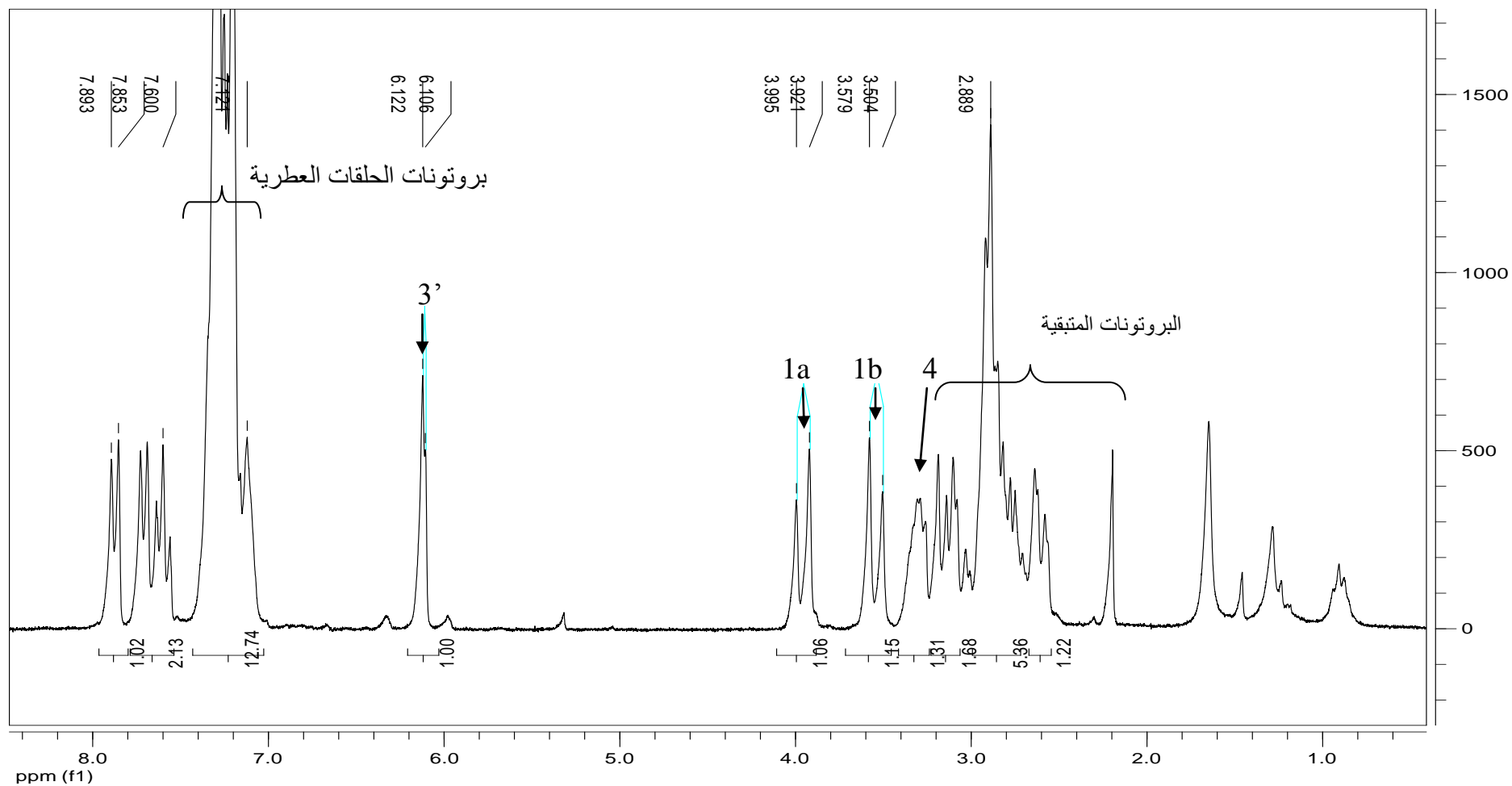


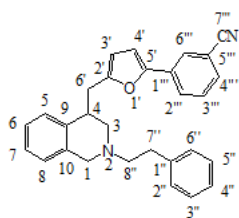
الشكل (4): طيف C-NMR13 للمركب 3.24



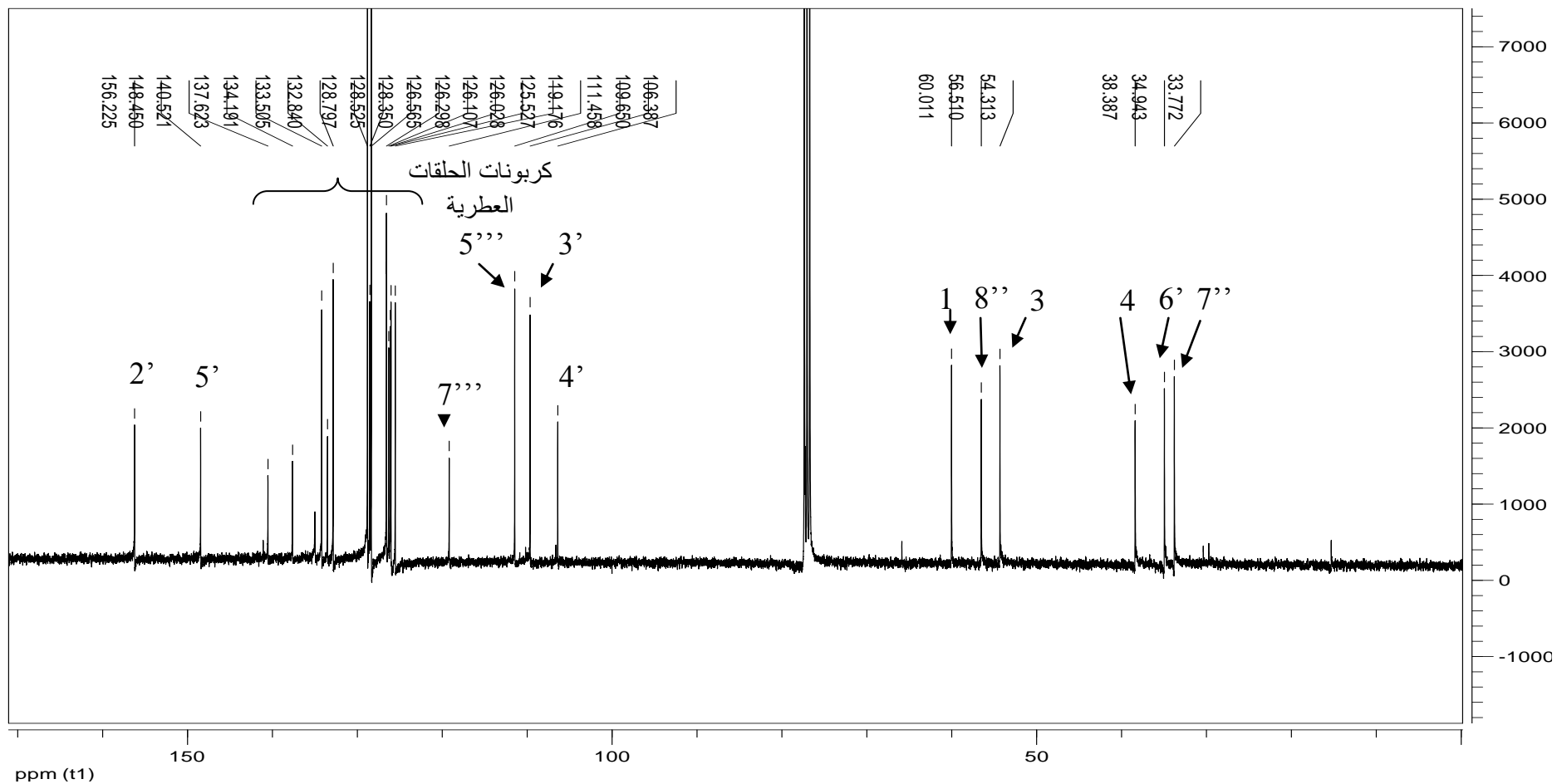


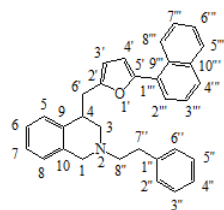
الشكل (5): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.25



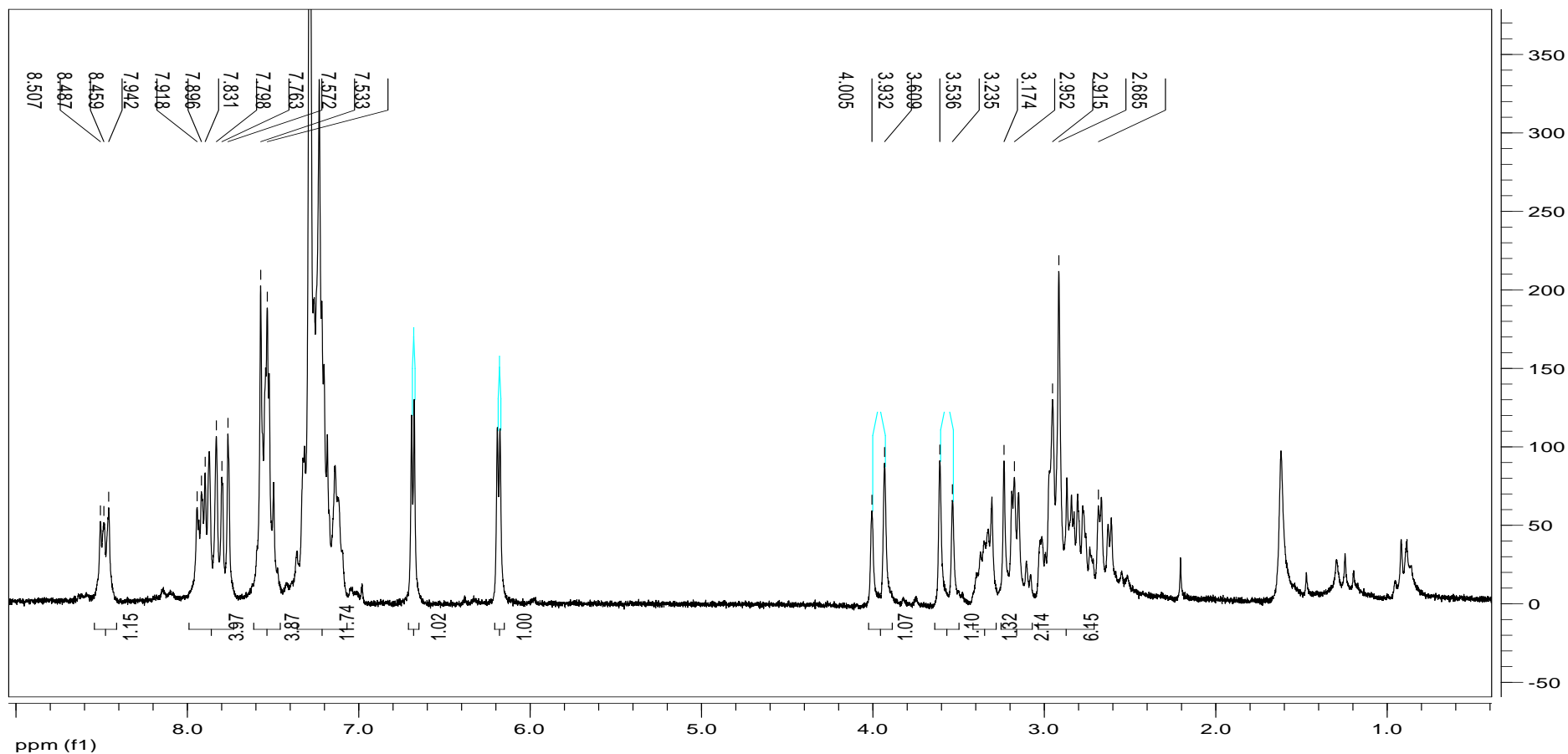


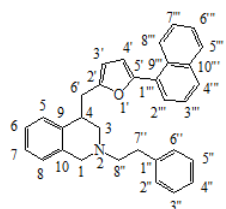
الشكل (6): طيف : C-NMR13 للمركب 3.25



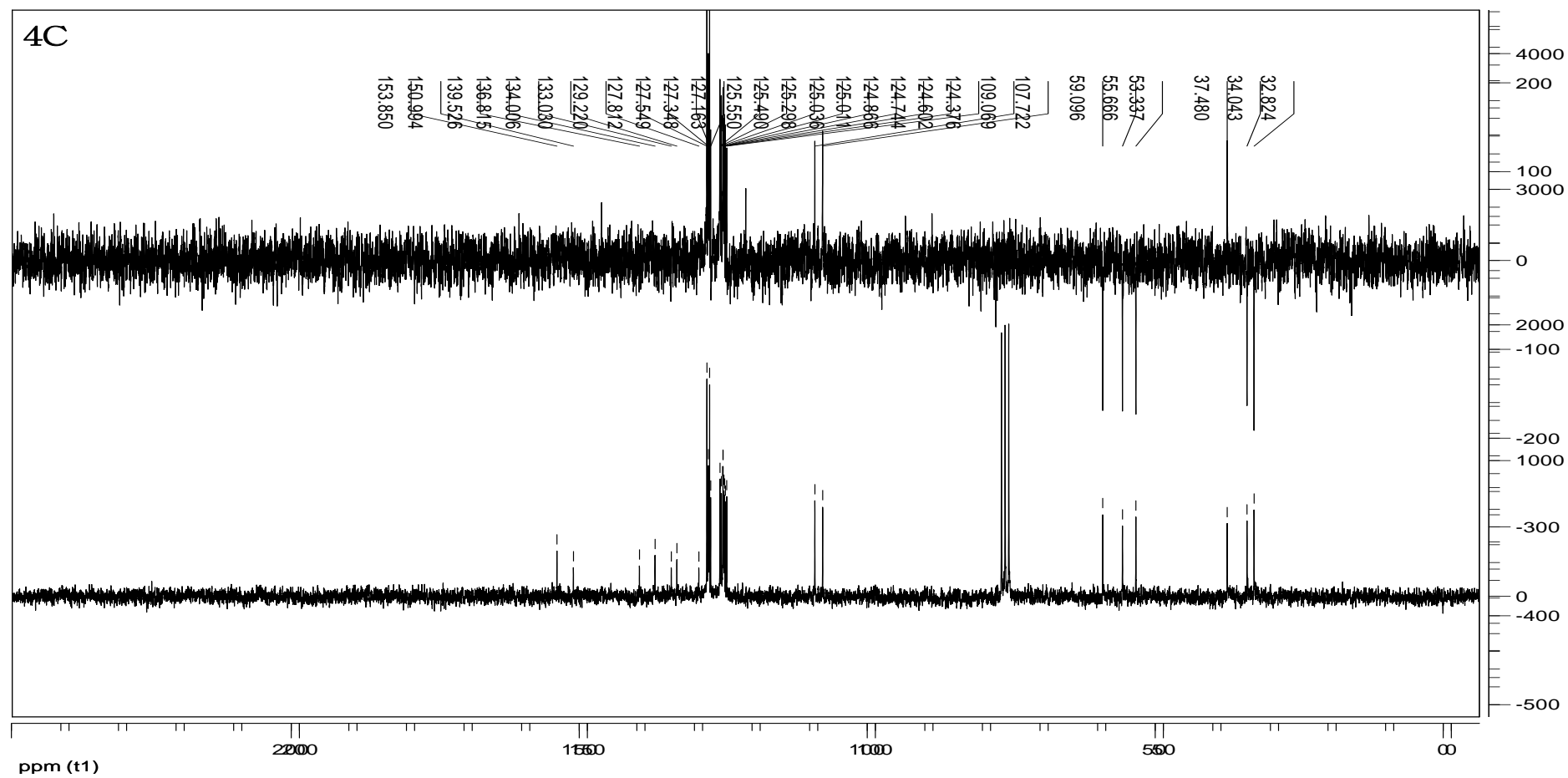


الشكل (7): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.26

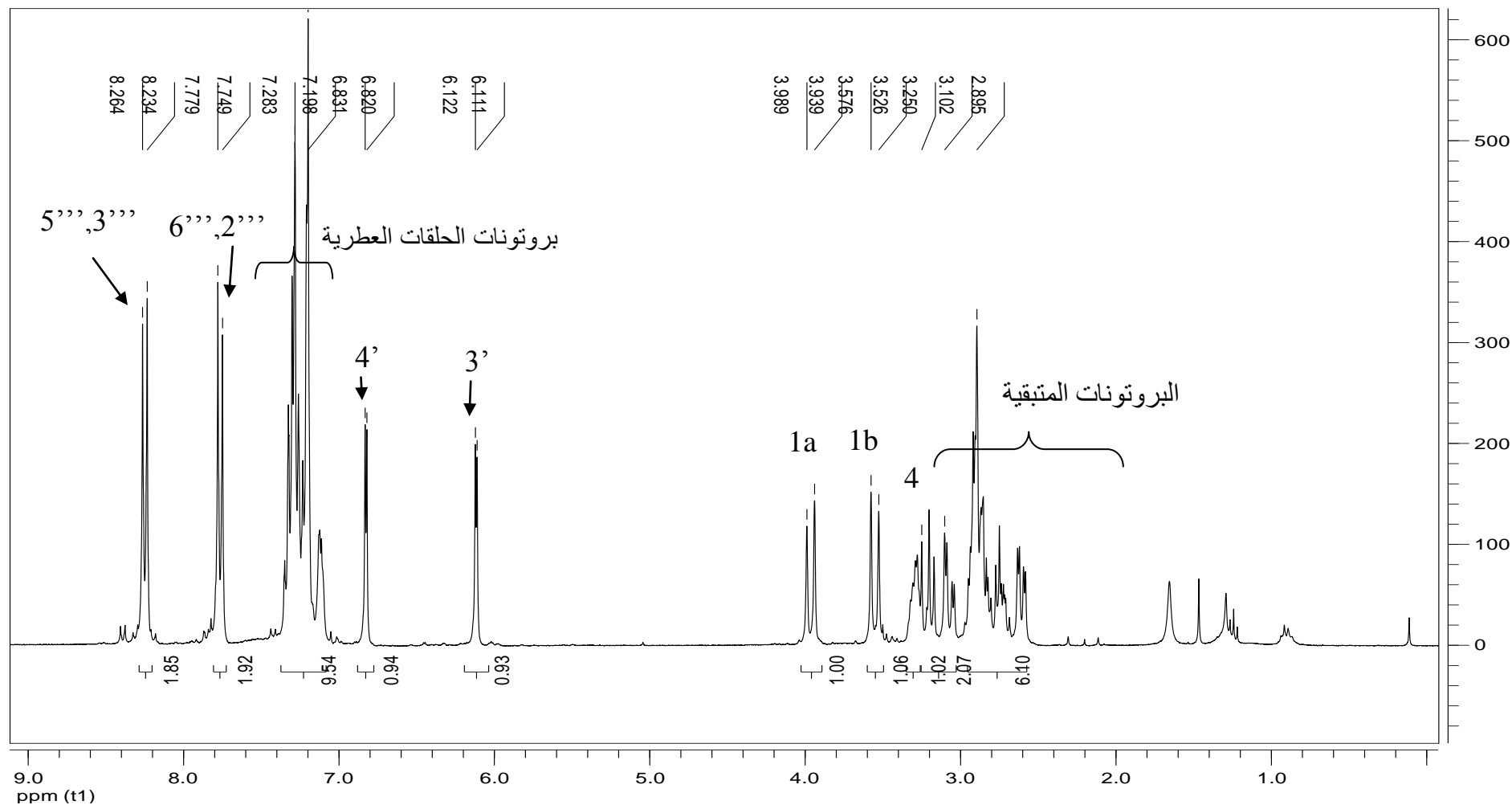
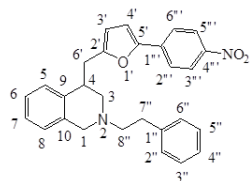


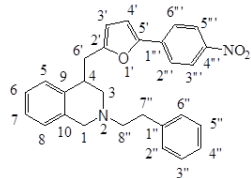


الشكل (8): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.26

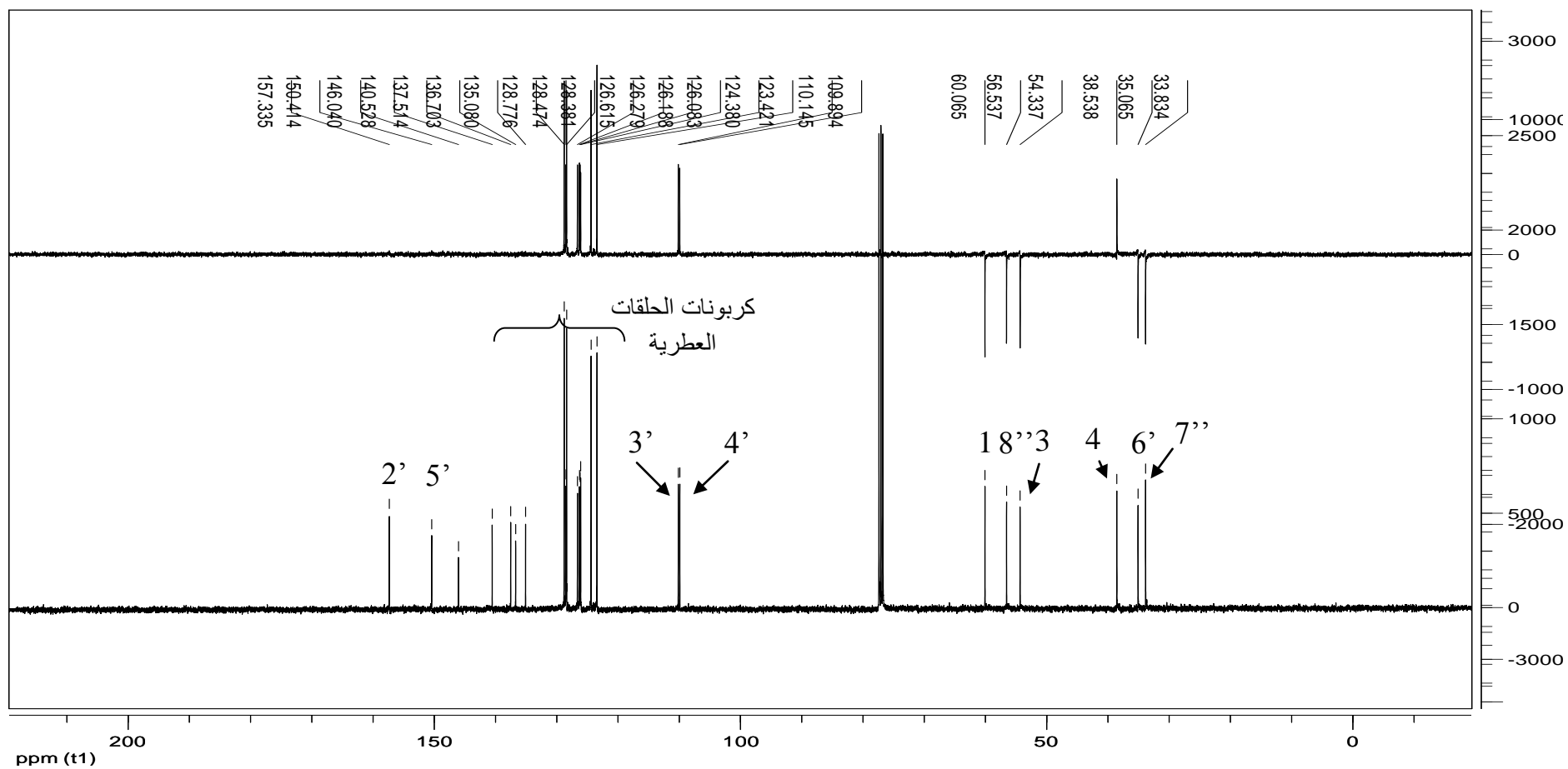


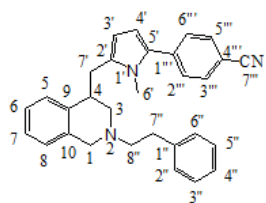
الشكل (9): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.27



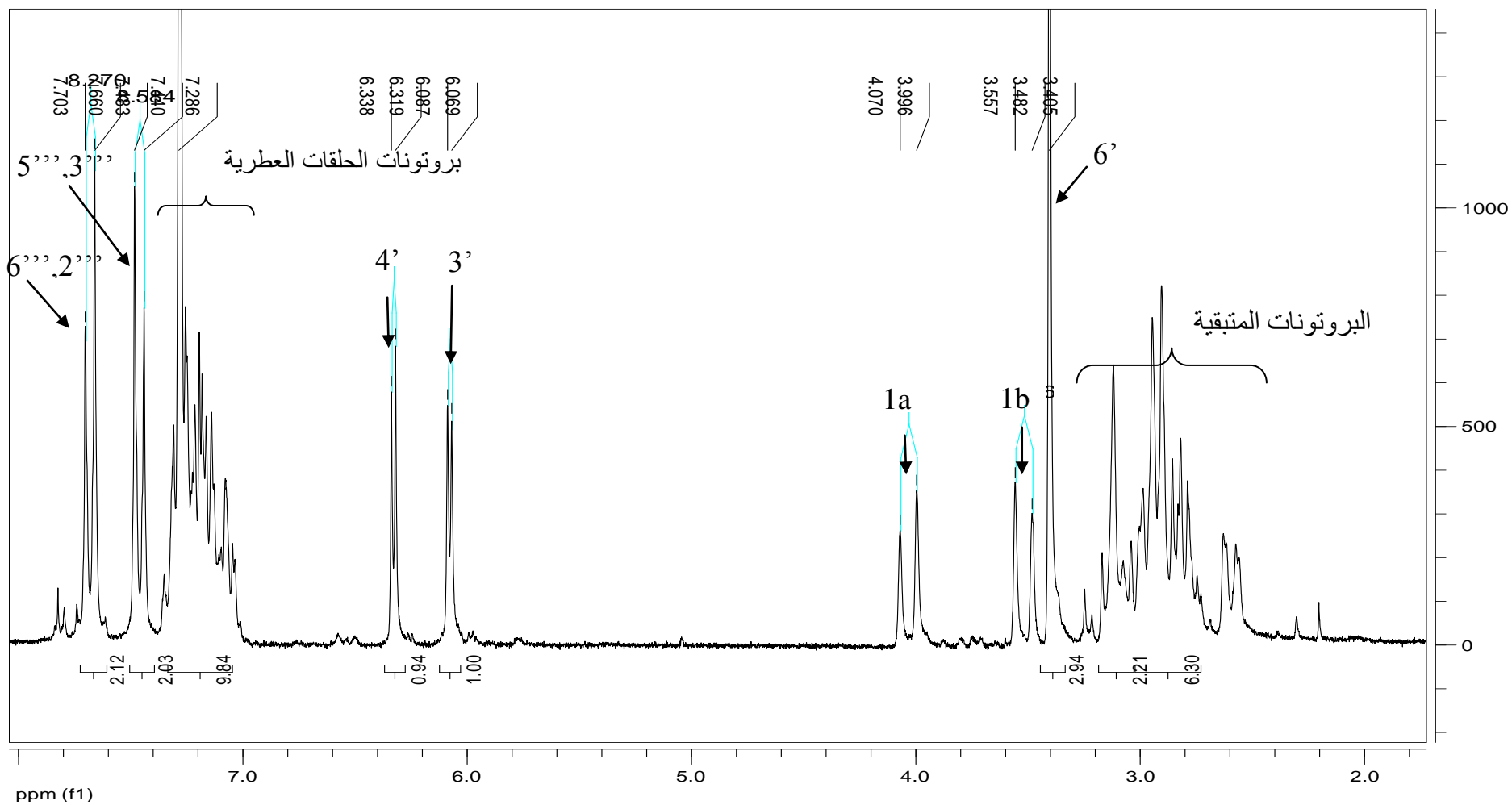


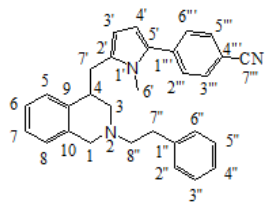
الشكل (10): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.27



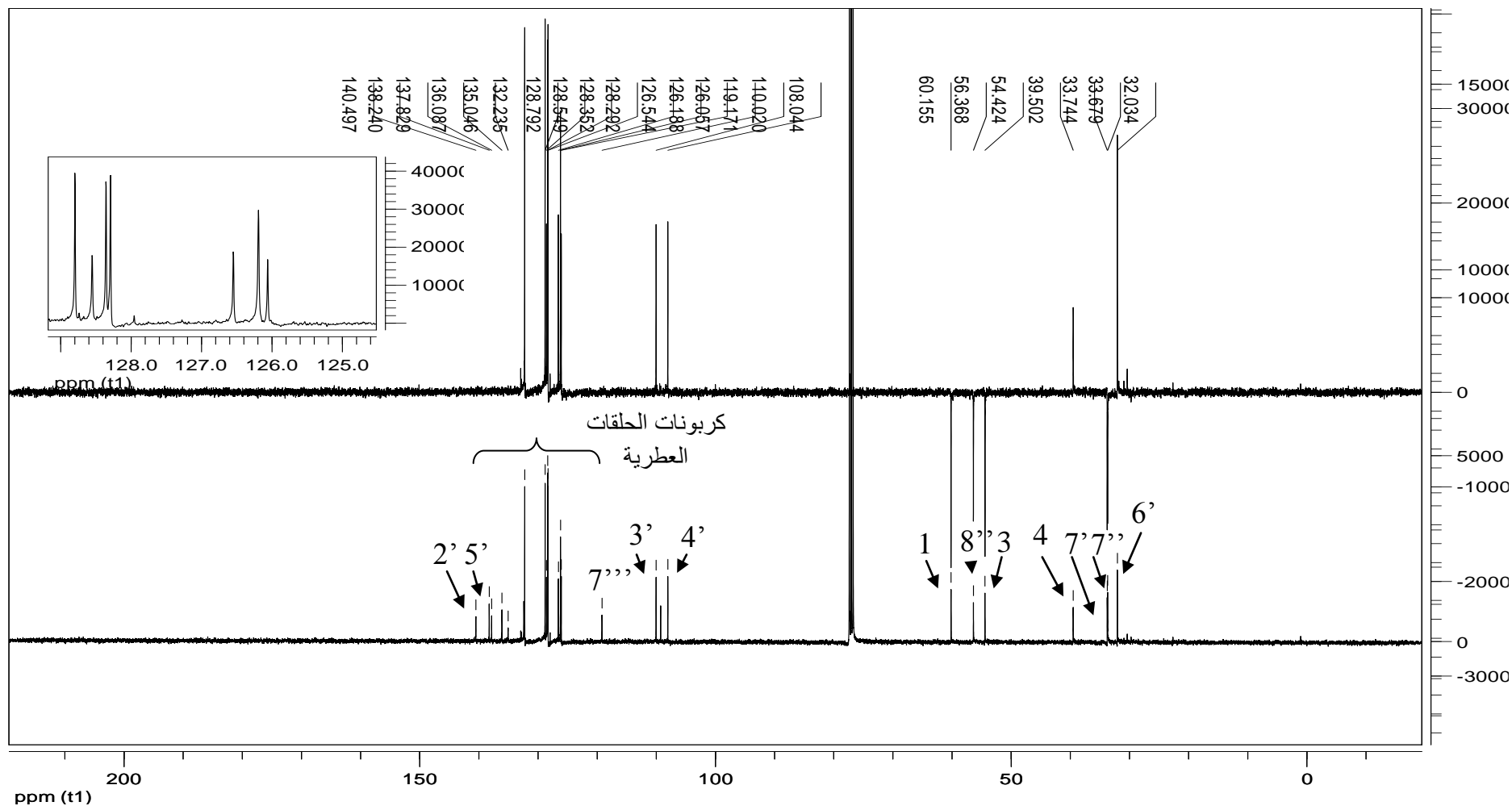


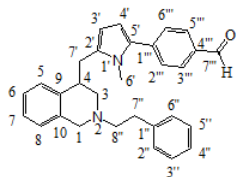
الشكل (11): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.33



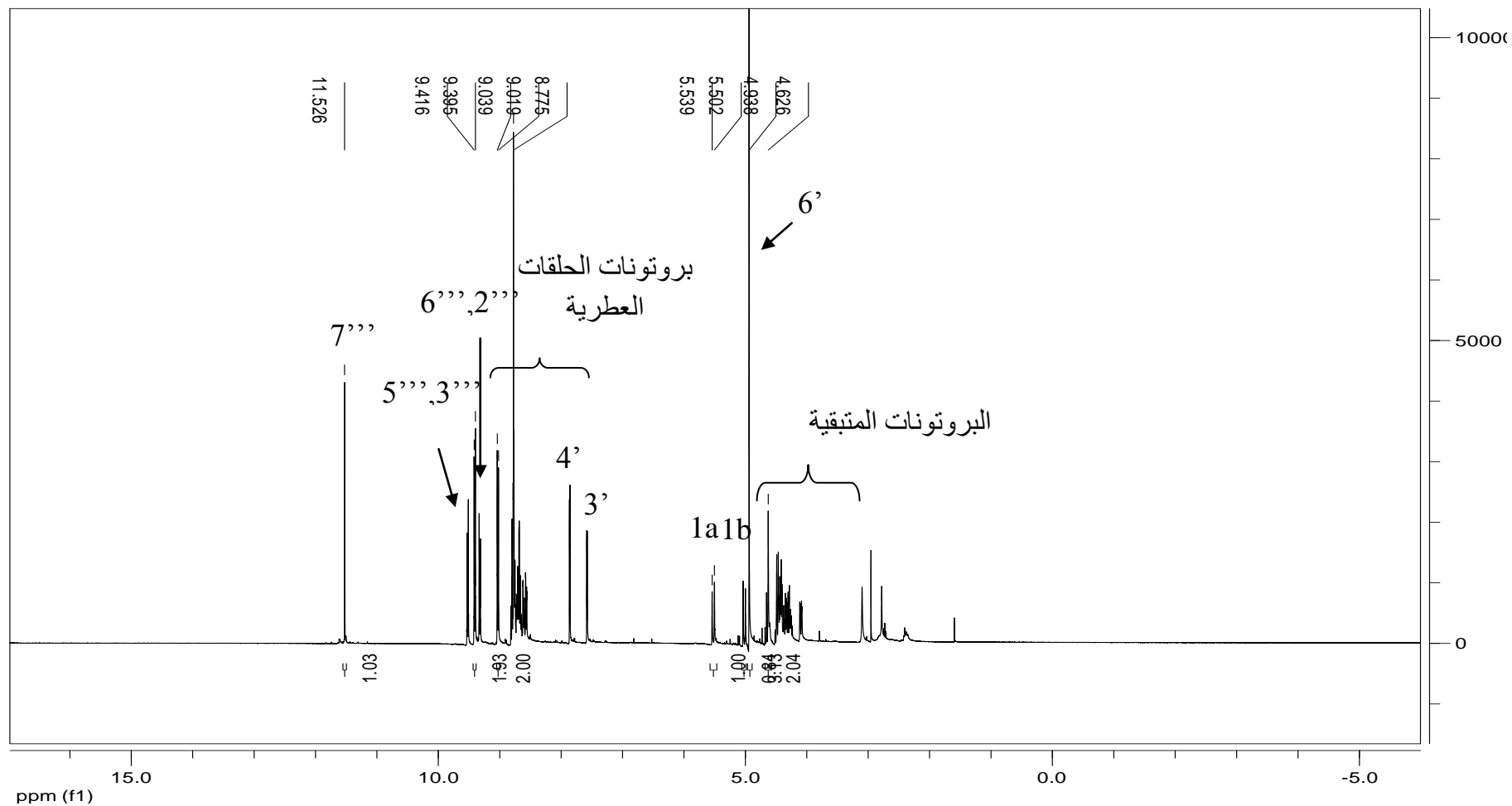


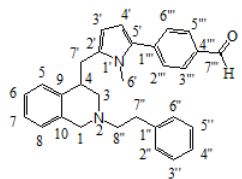
الشكل (12): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.33



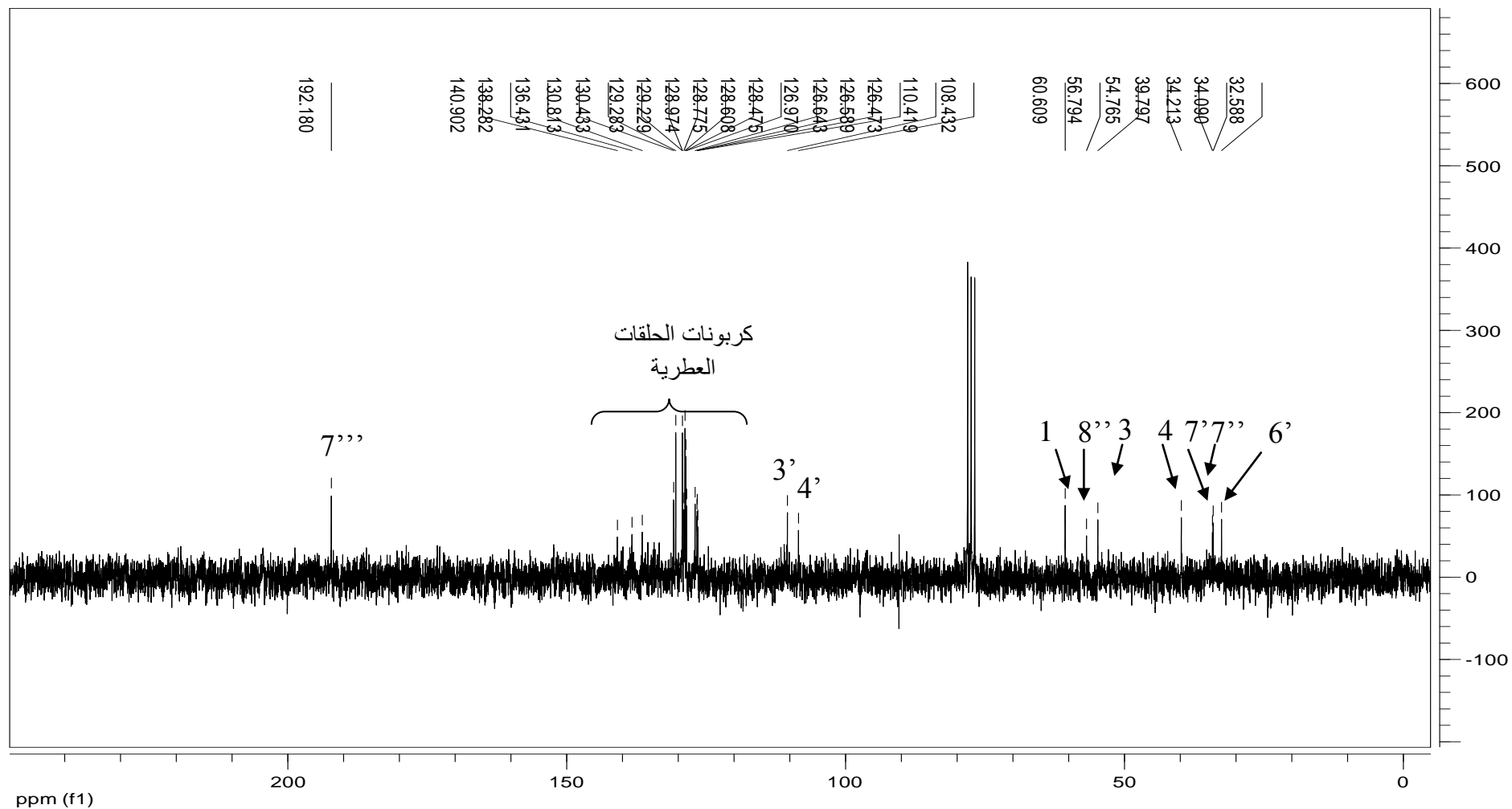


الشكل (13): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.34

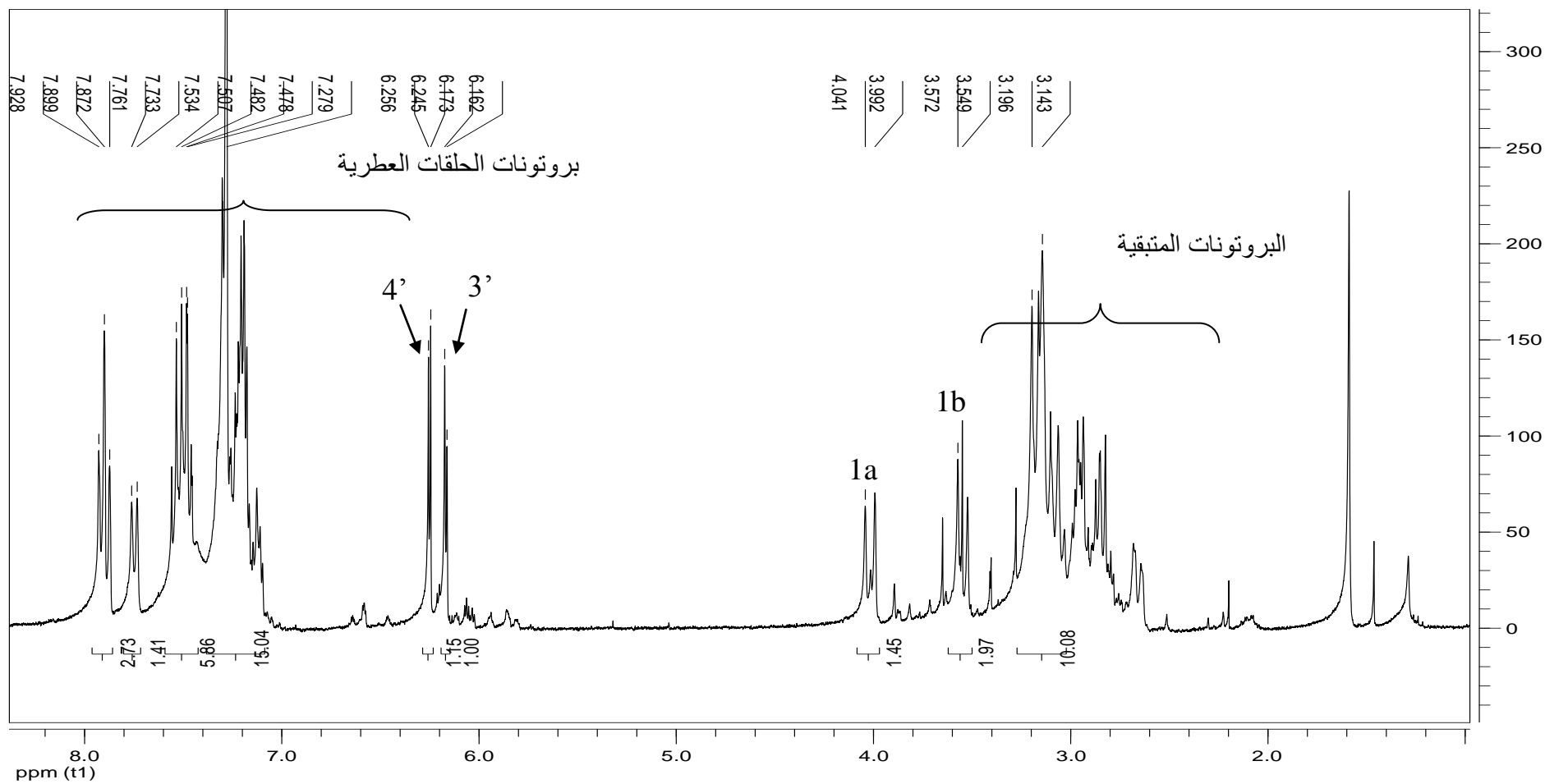
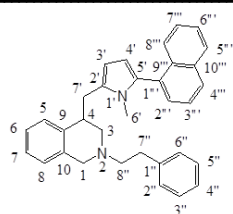




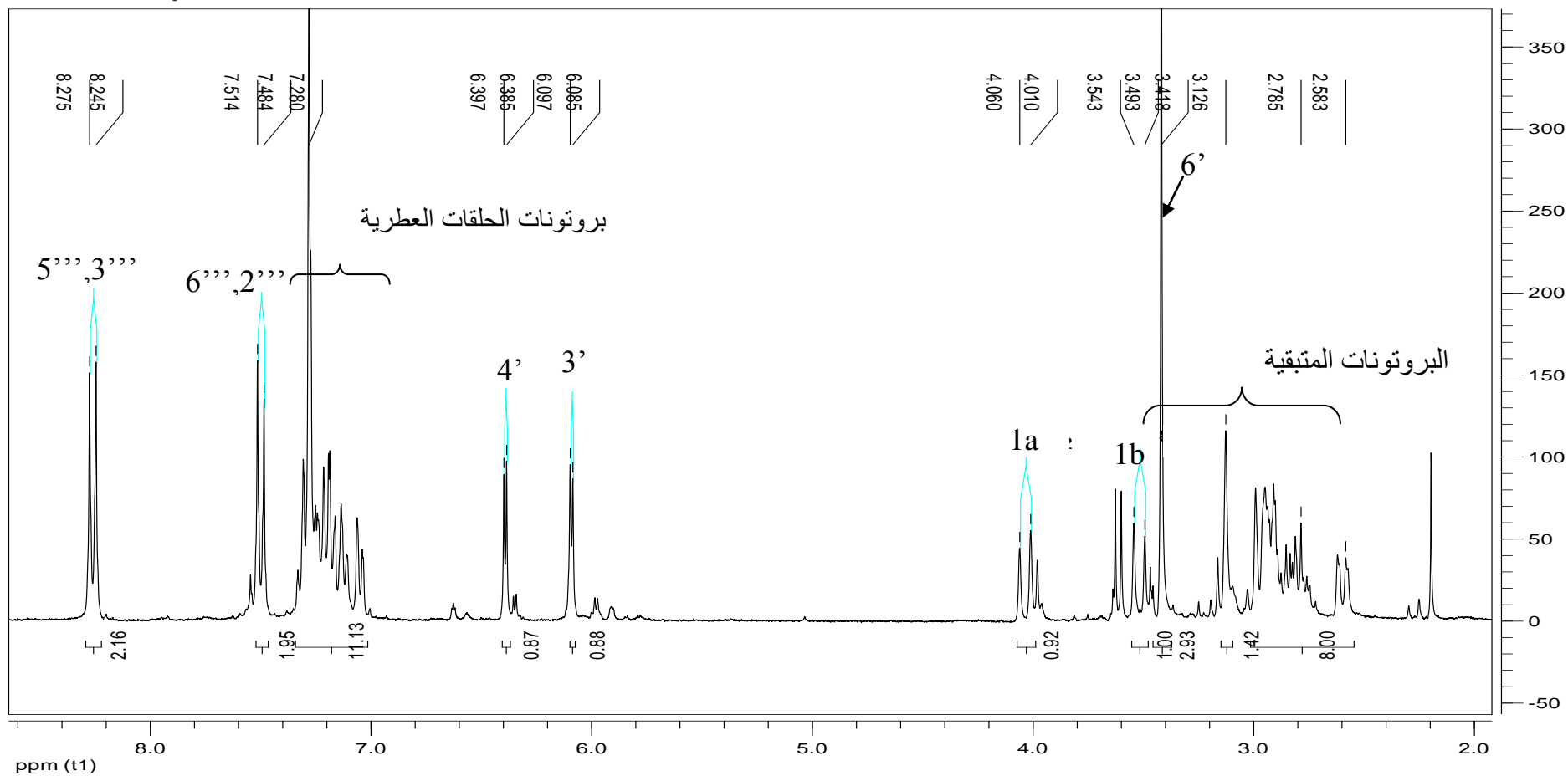
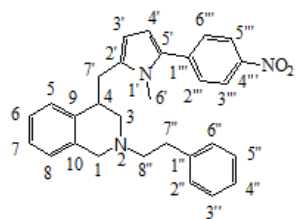
الشكل (14): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.34



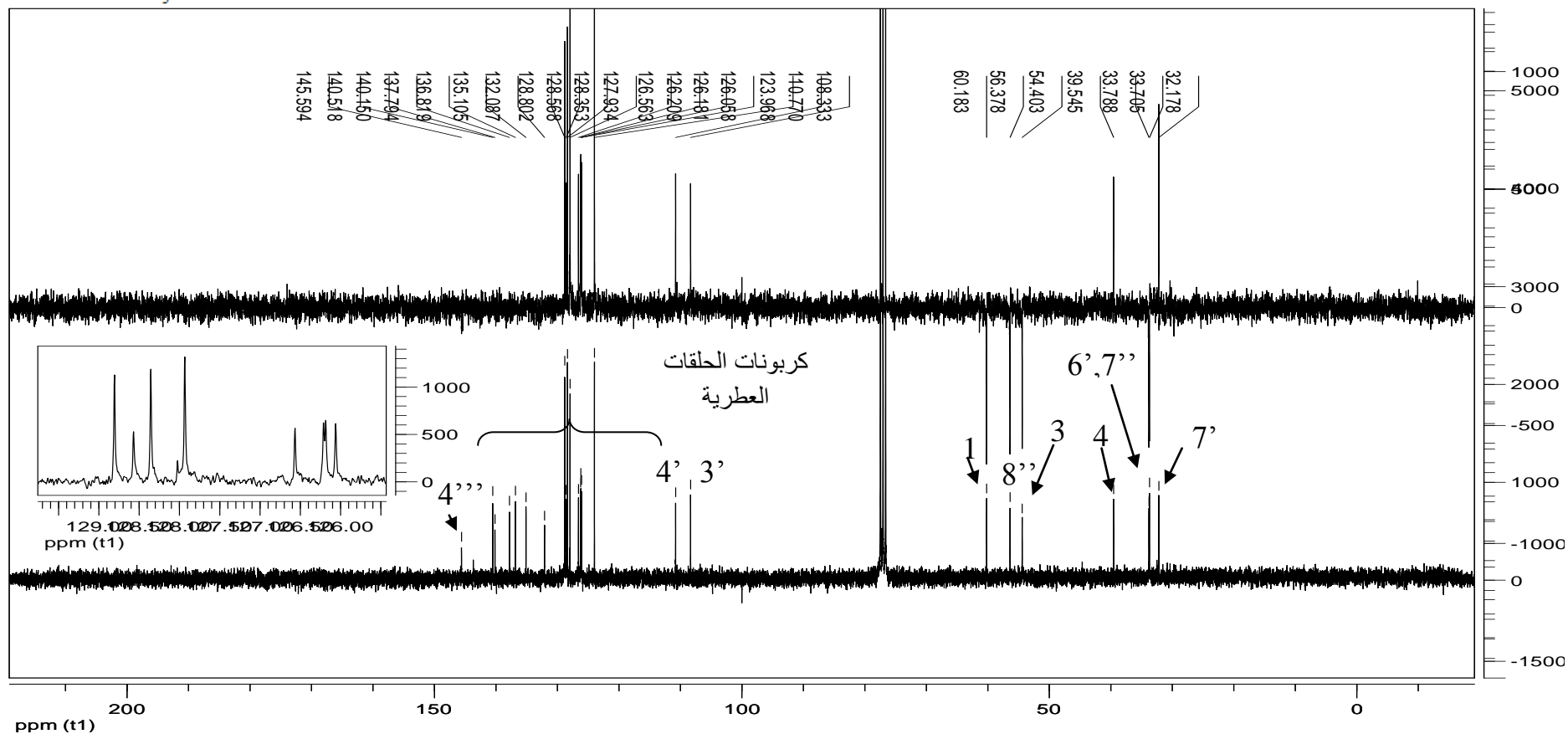
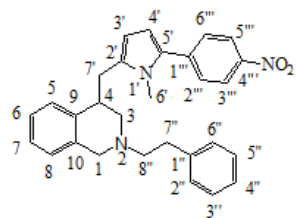
الـ (15): طيف :¹H-NMR للمركب 3.36



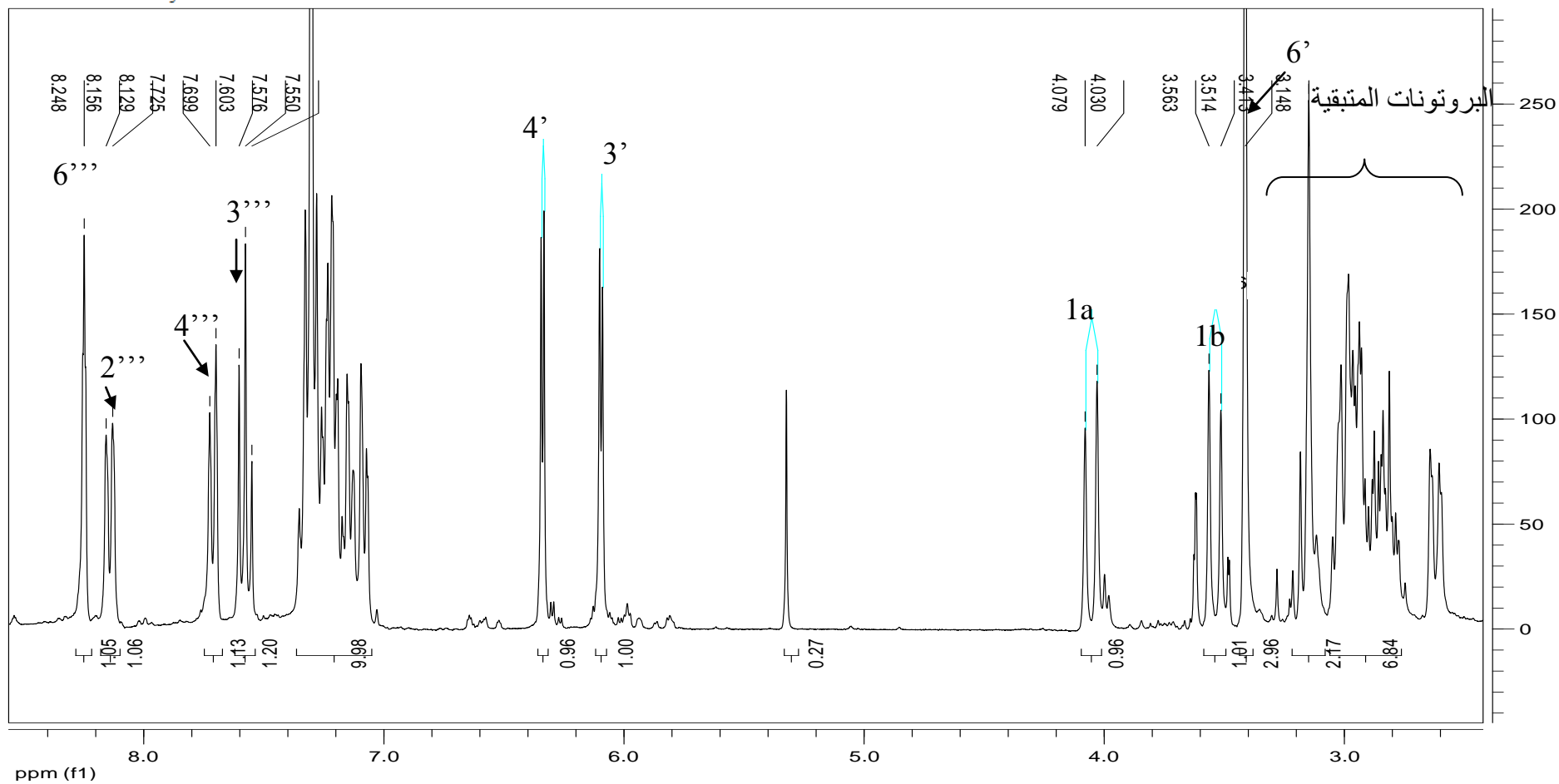
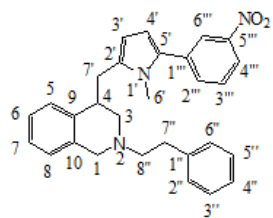
الشكل (16): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.37

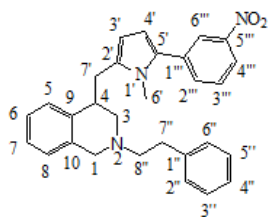


الشكل (17): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.37

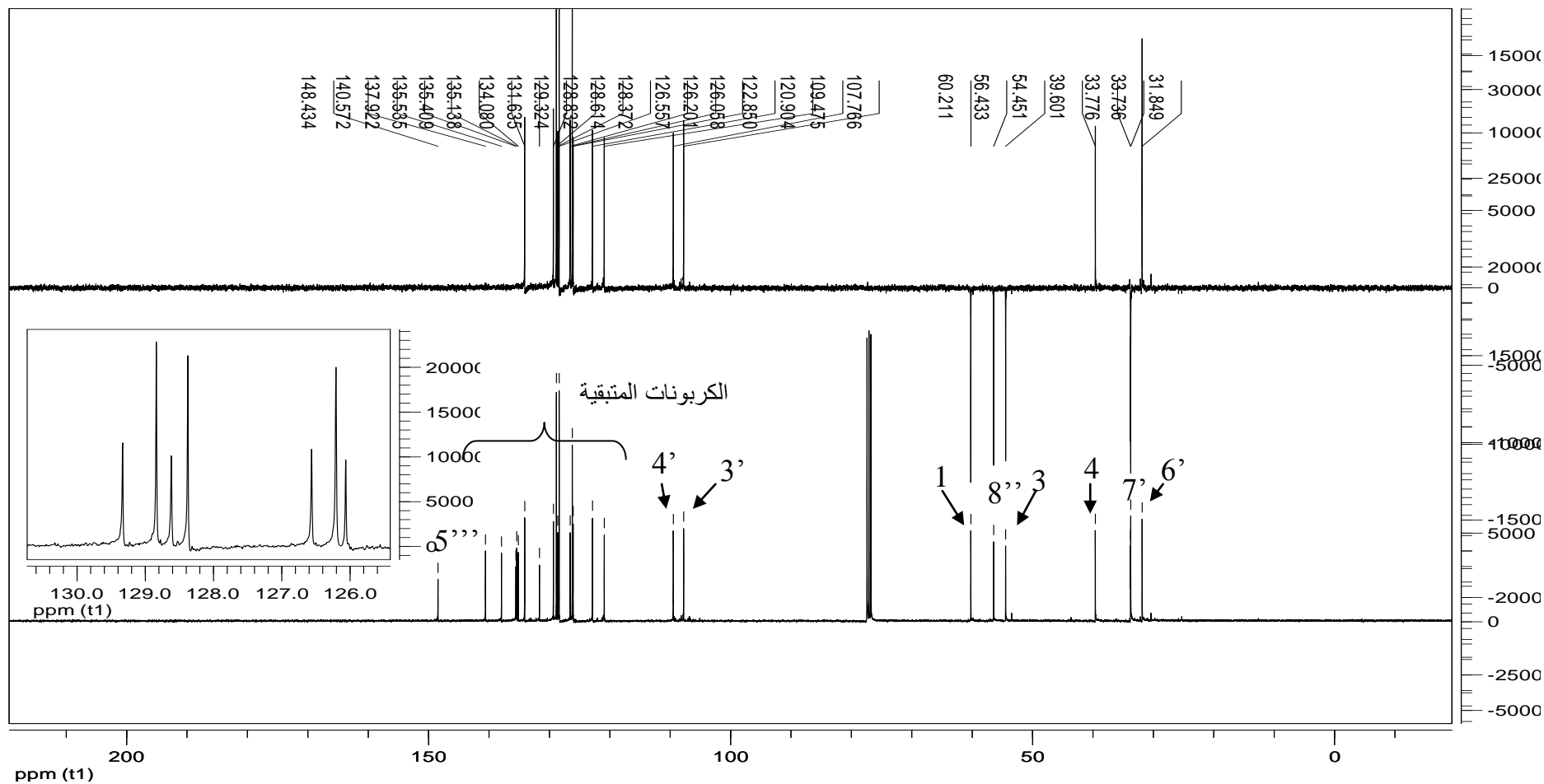


الشكل (18): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.38

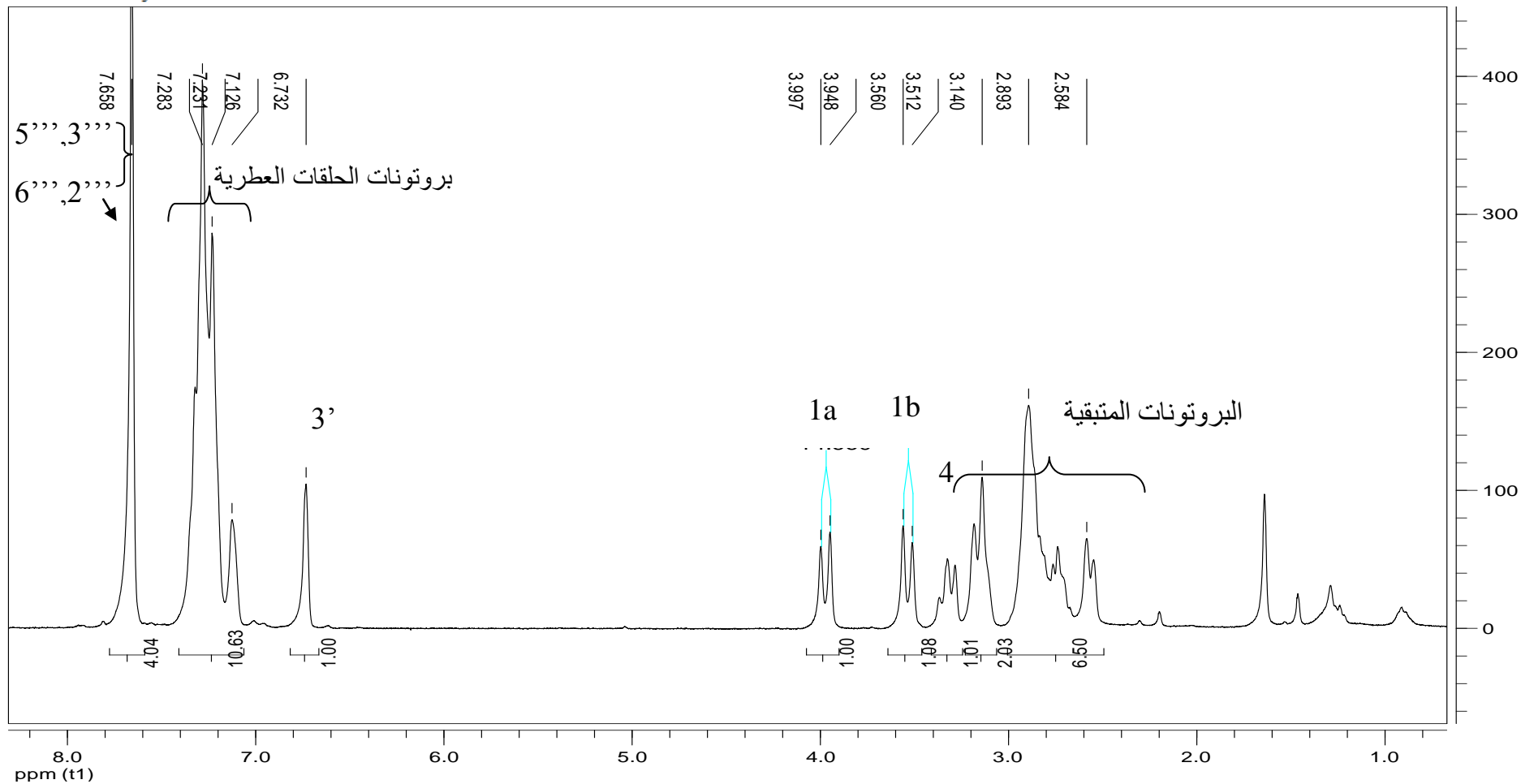
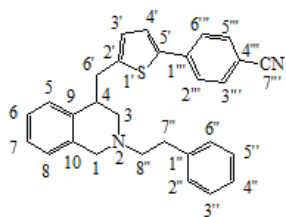




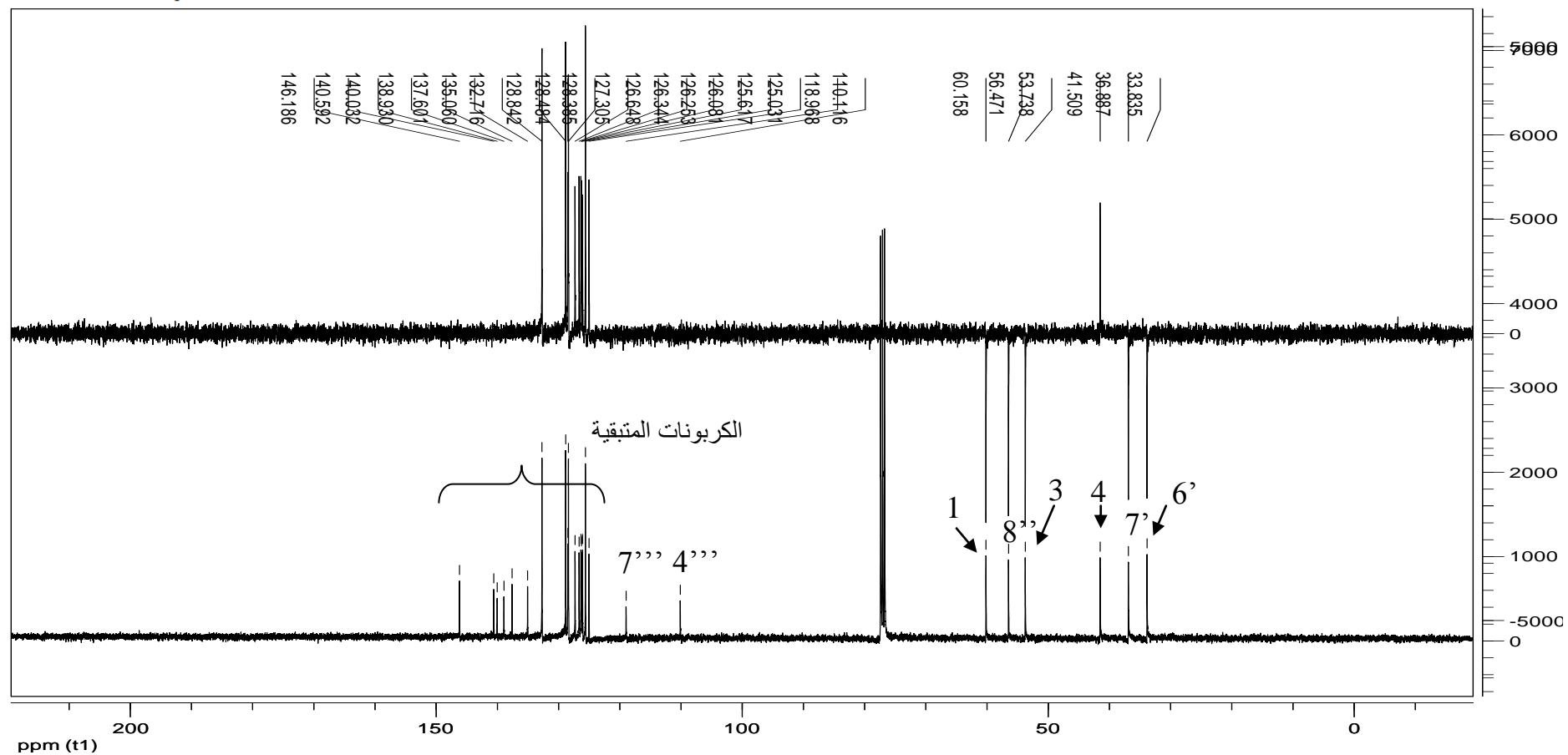
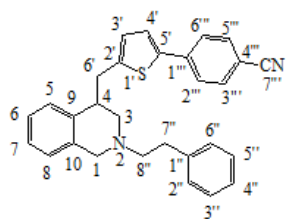
الشكل (19): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.38

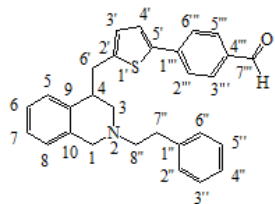


الشكل (20): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.40

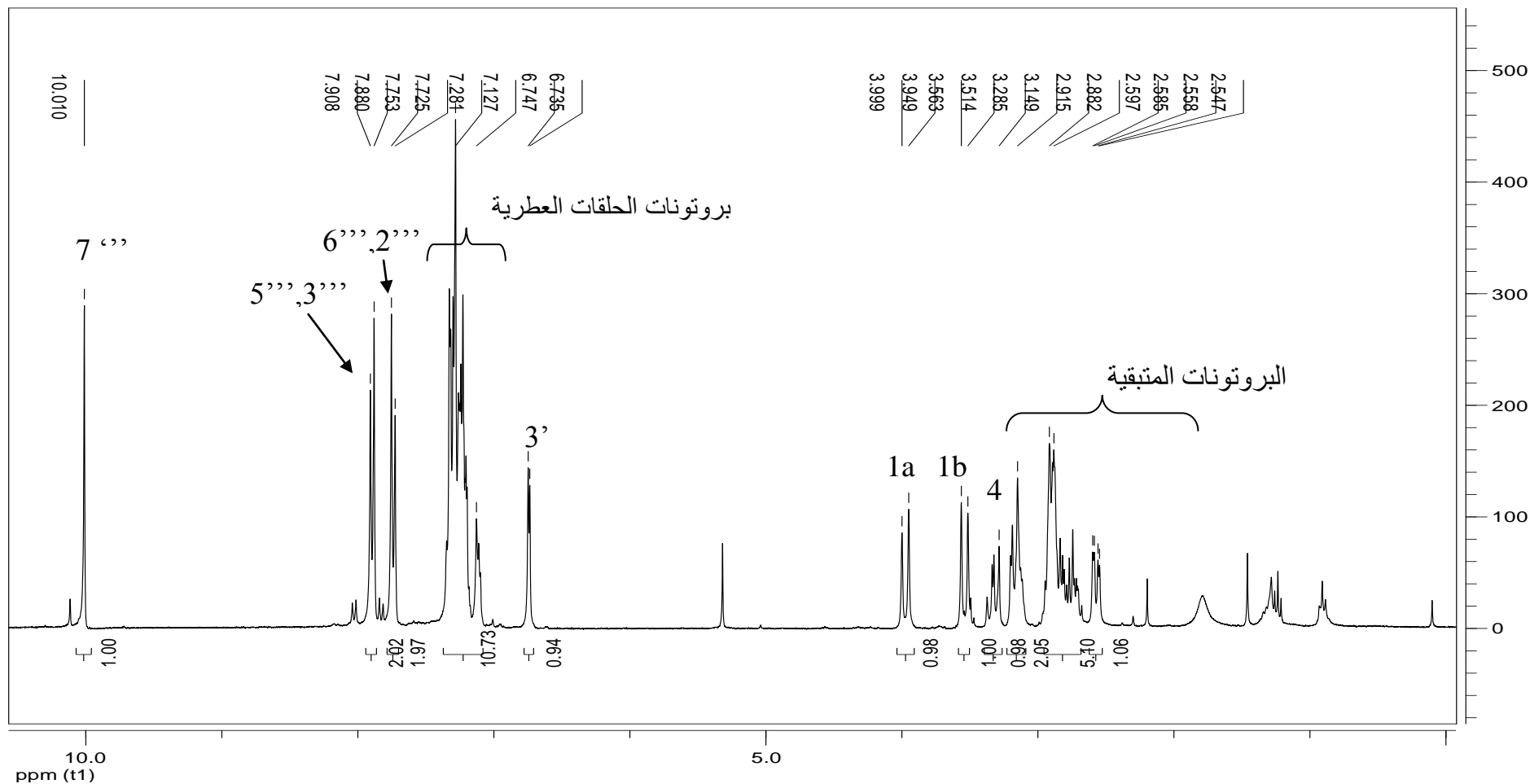


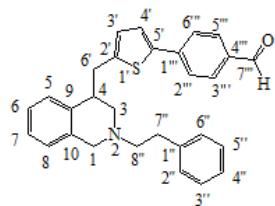
الشكل (21): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.40



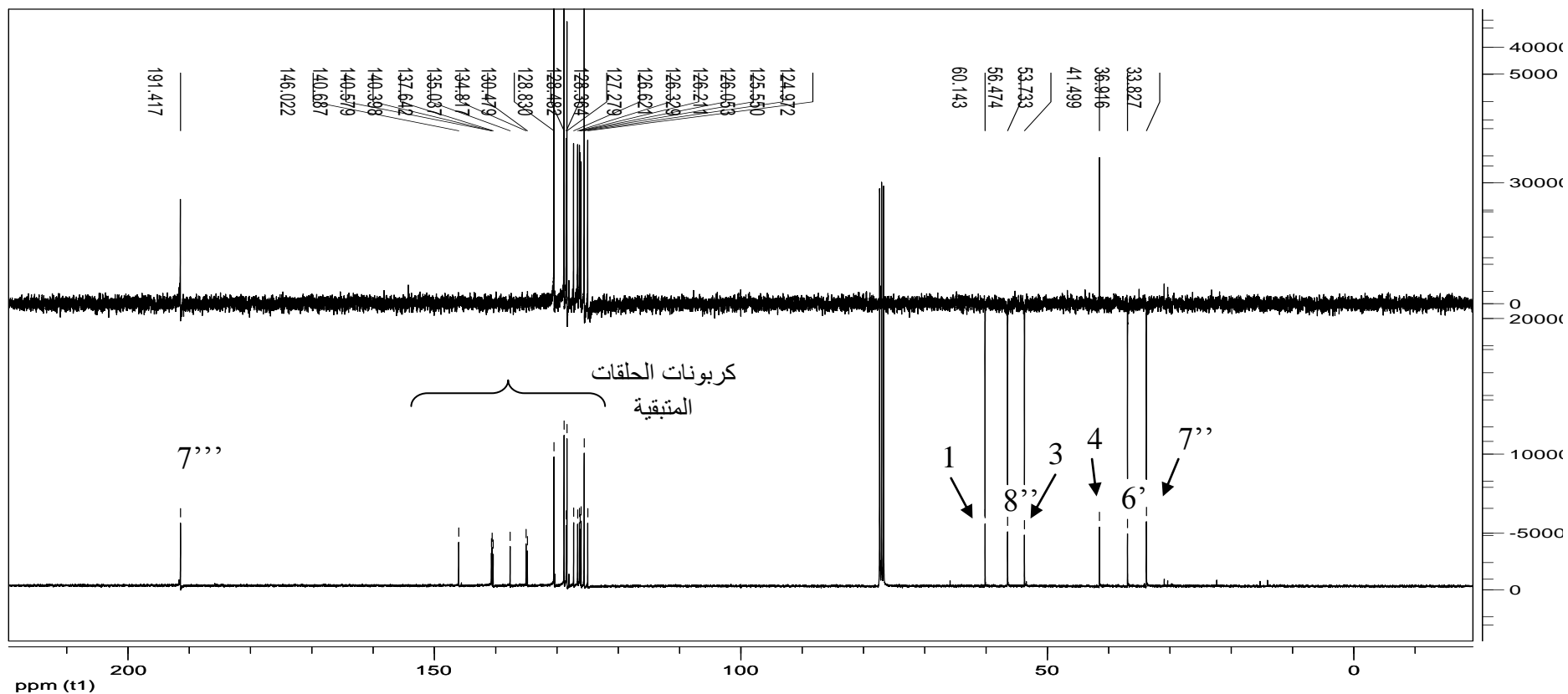


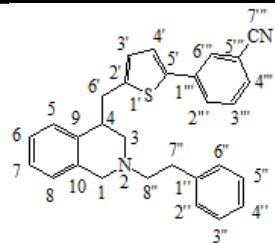
الشكل (22): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.41



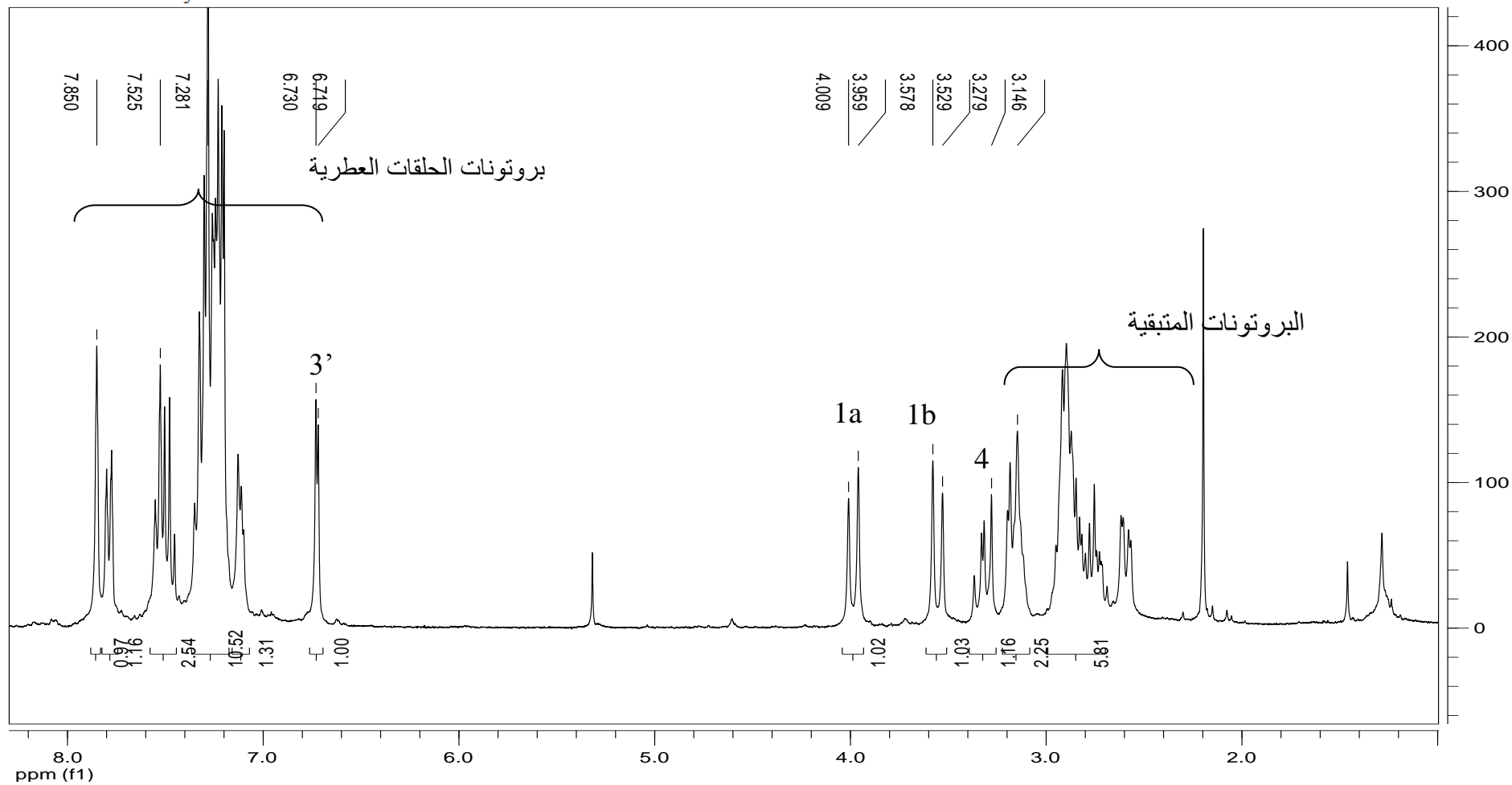


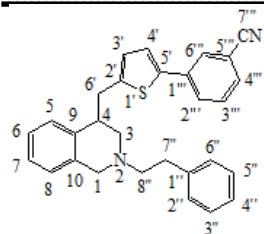
الشكل (23): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.41



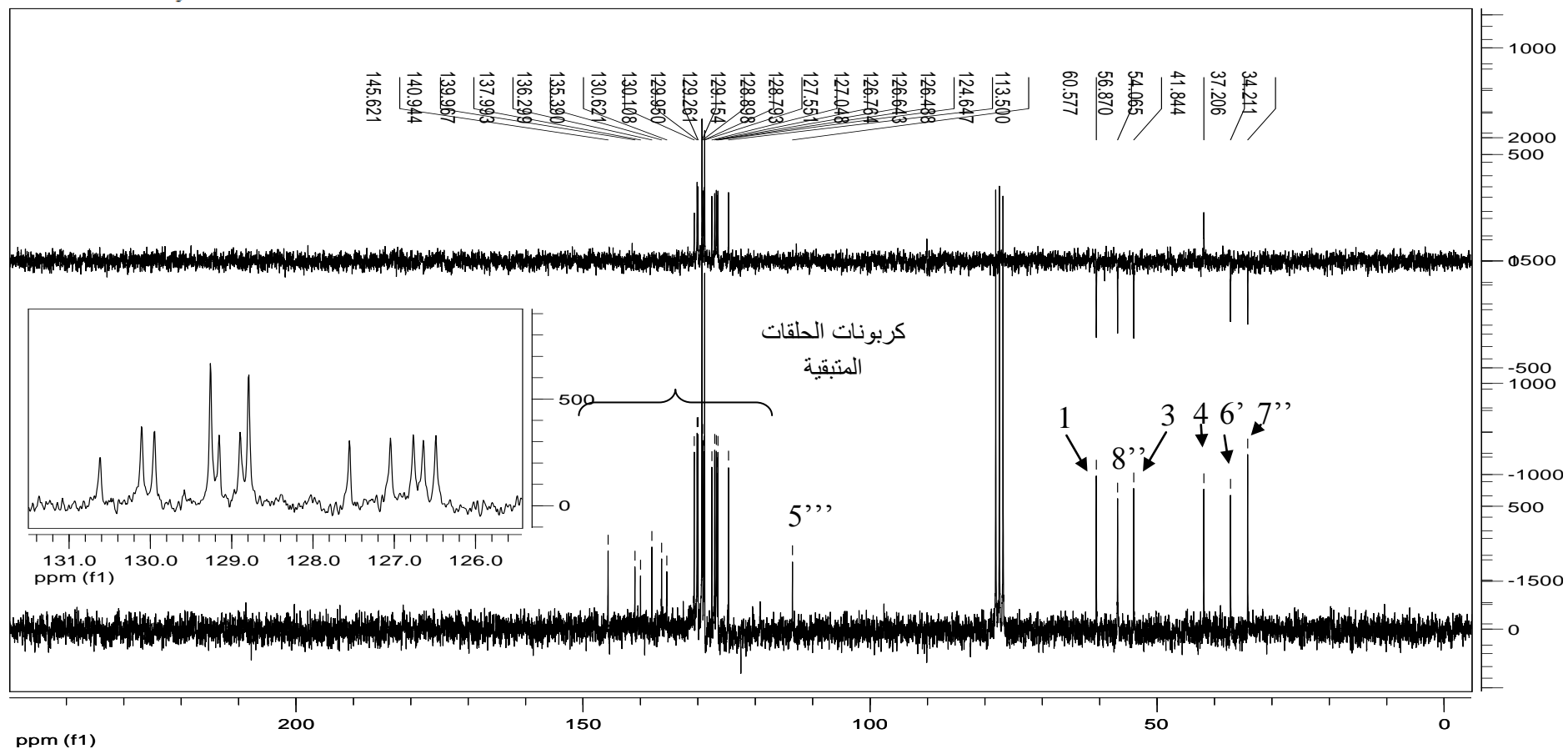


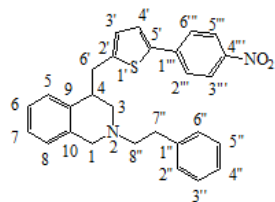
الشكل (24): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.42



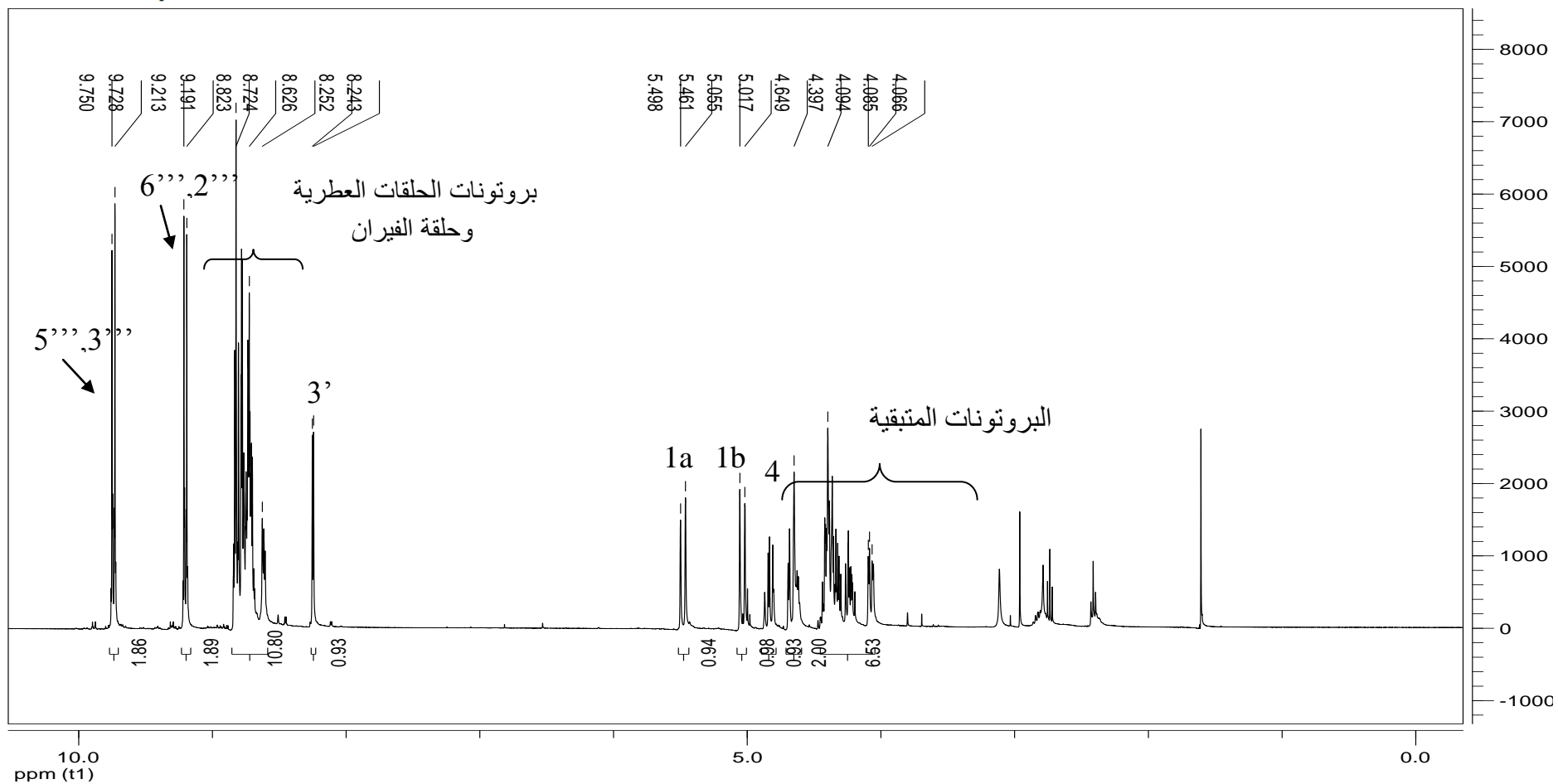


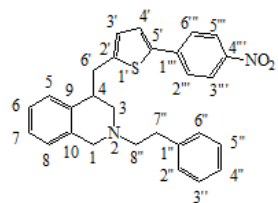
الشكل (25): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.42



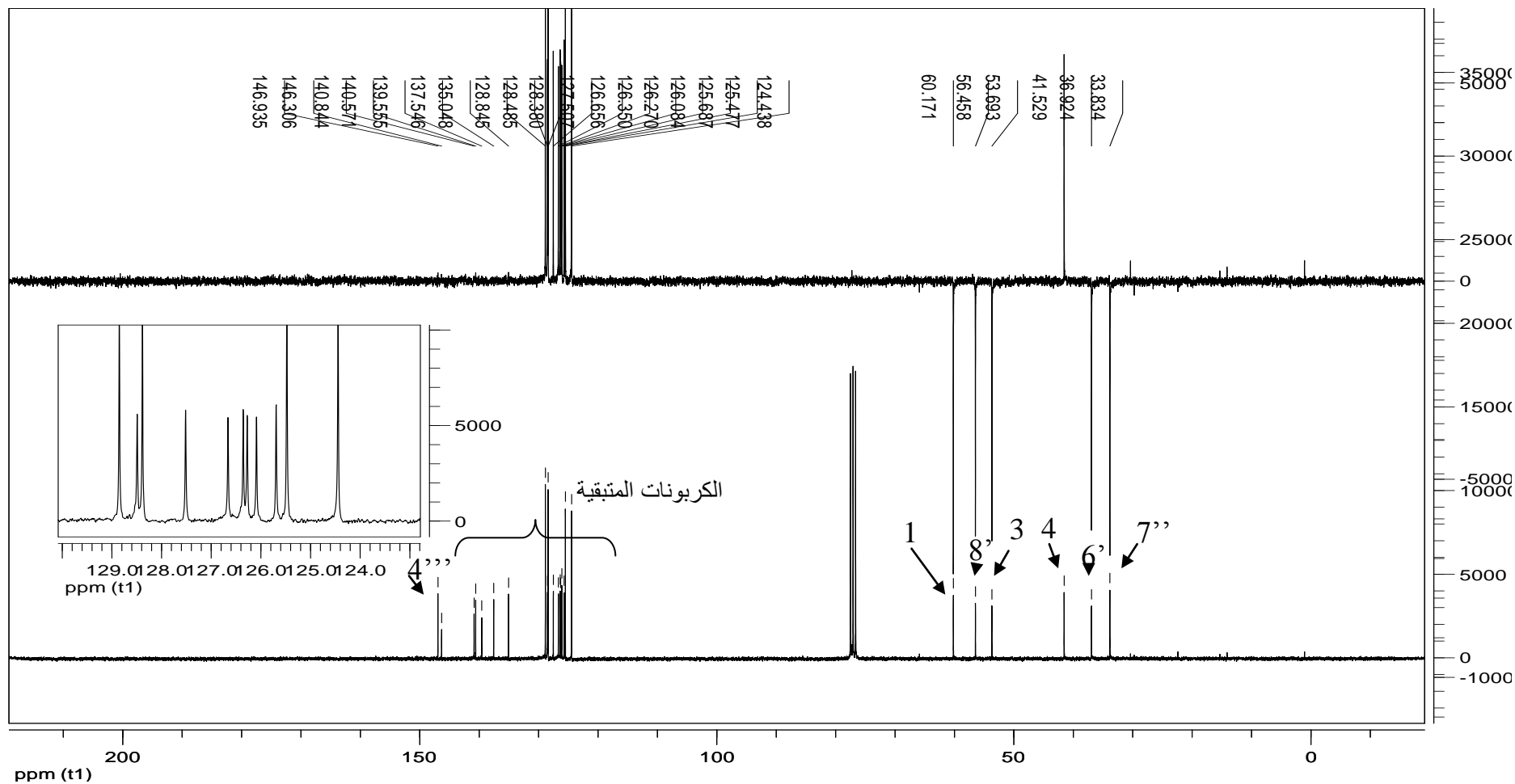


الشكل (26): طيف ¹H-NMR للمركب 3.44

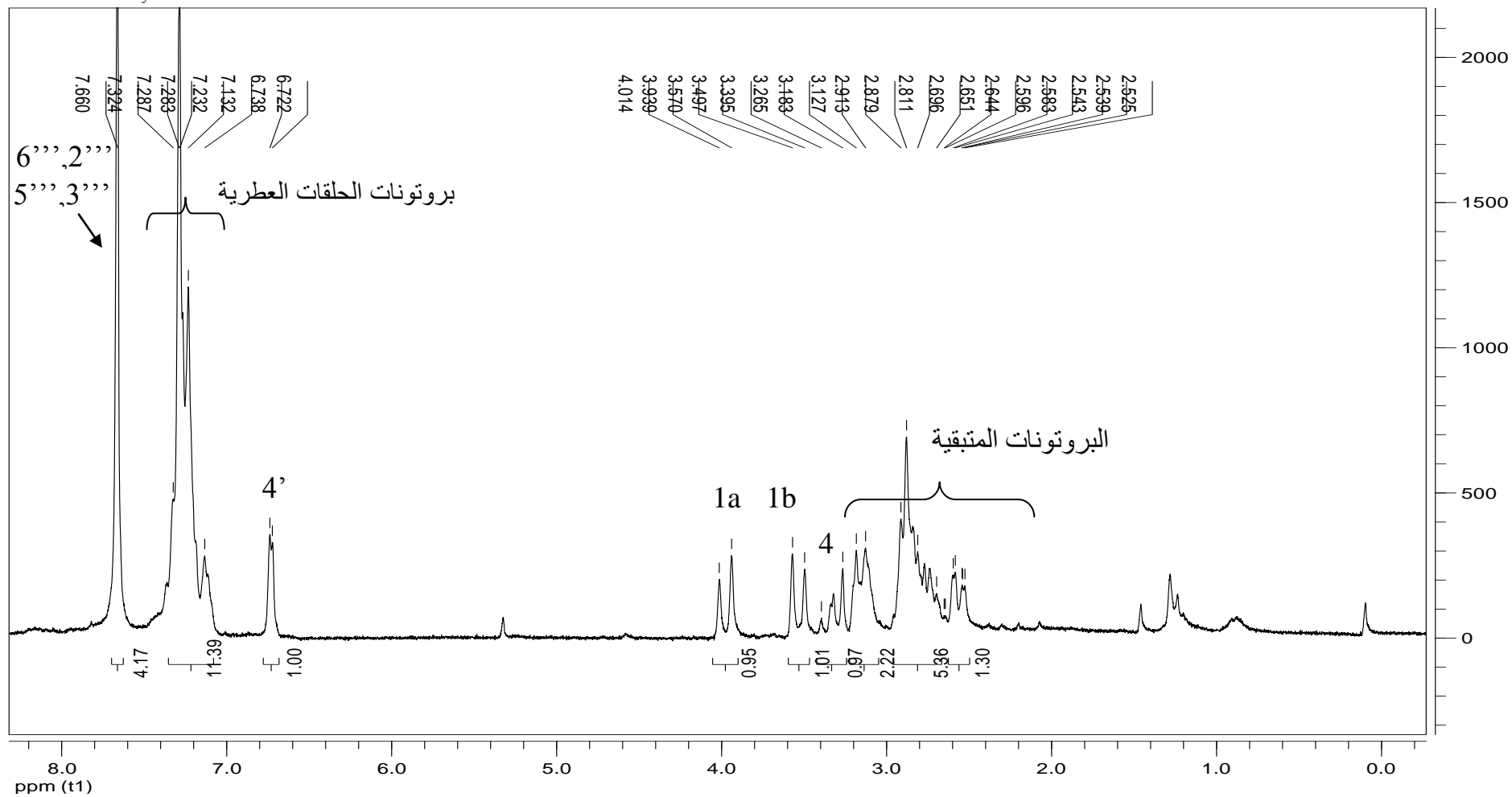
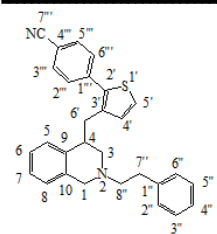




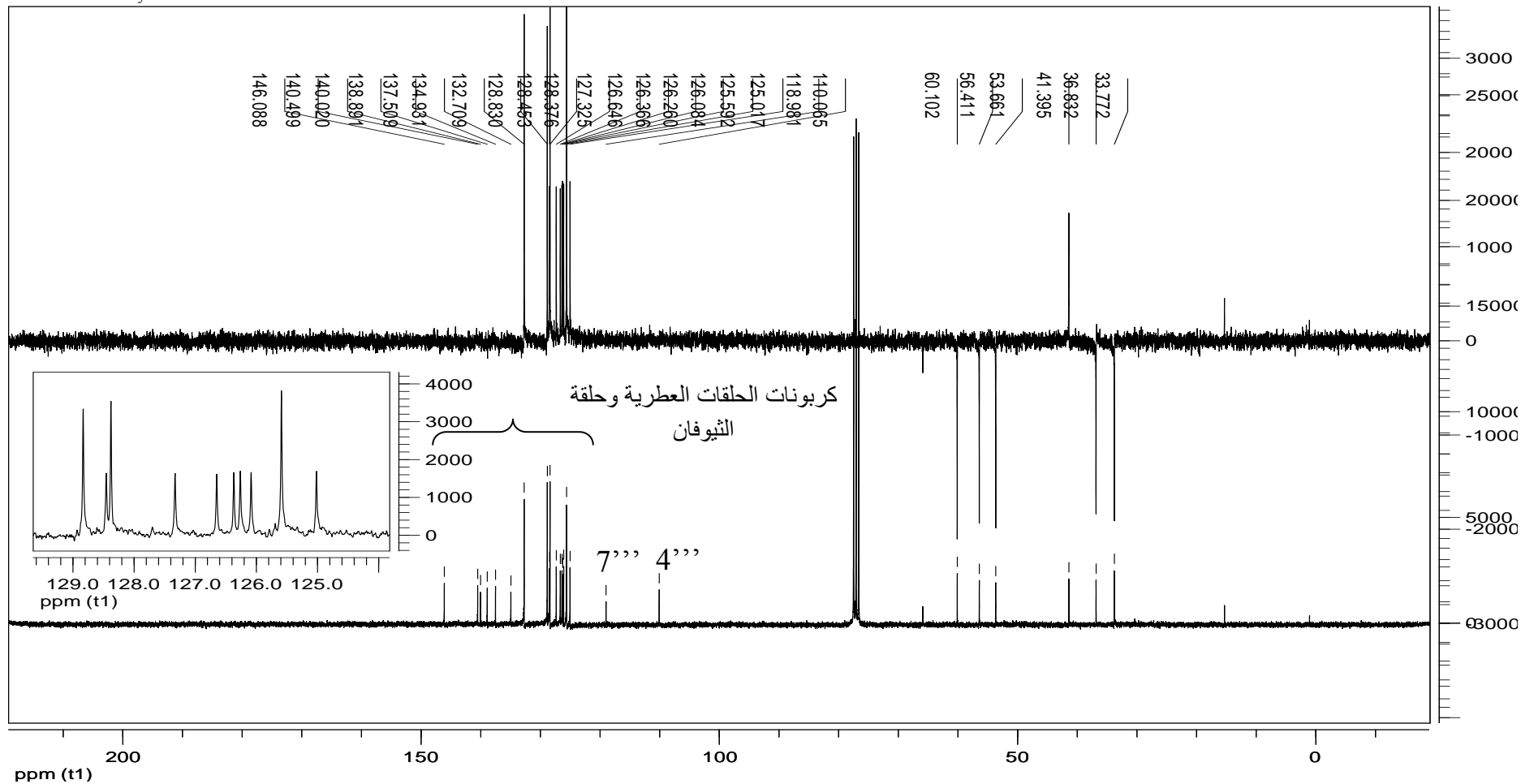
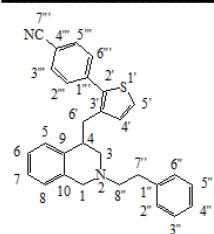
الشكل (27): طيف ¹³C-NMR للمركب 3.44

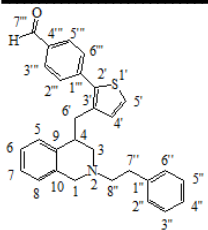


الشكل (28): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.50

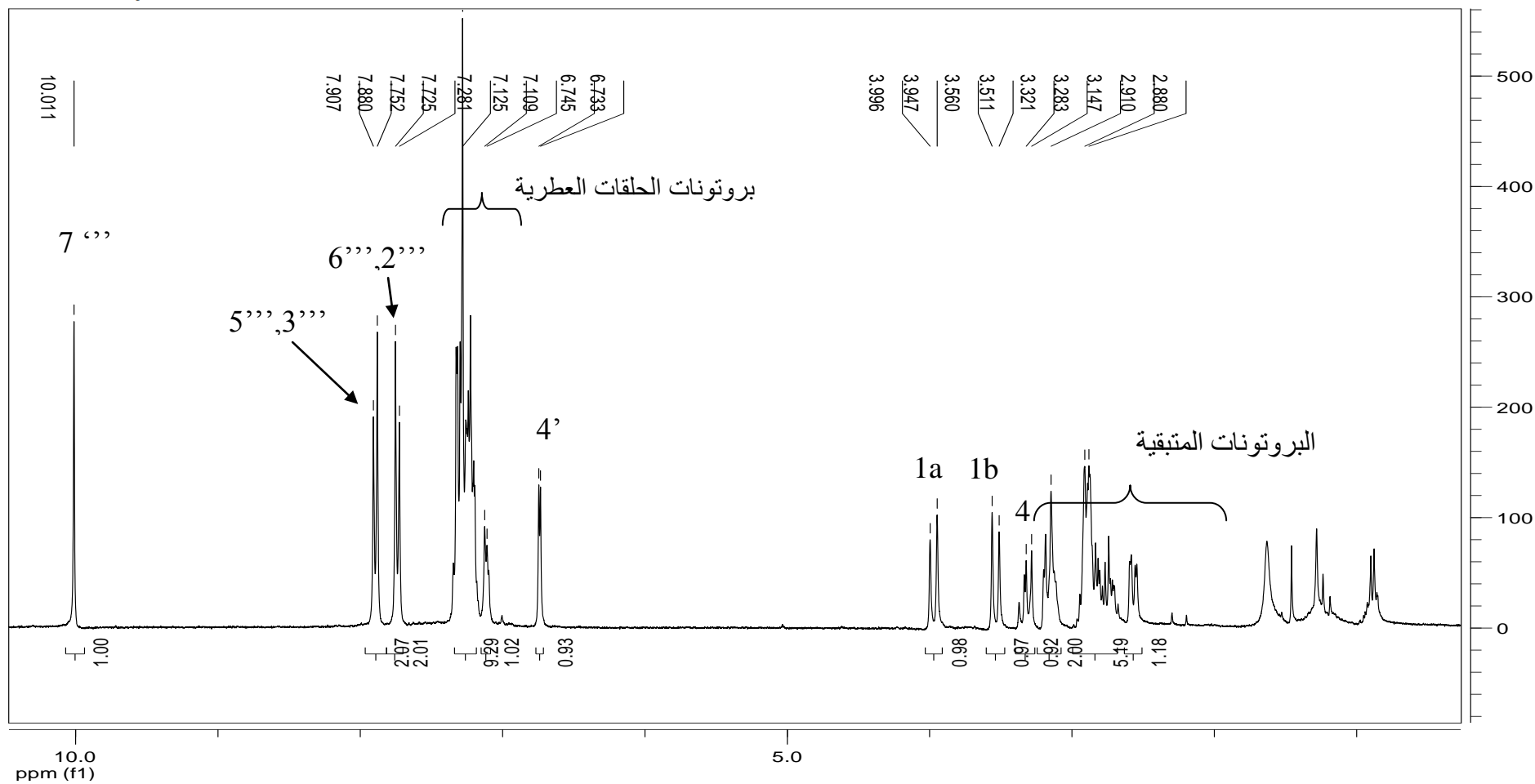


الشكل (29): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.50

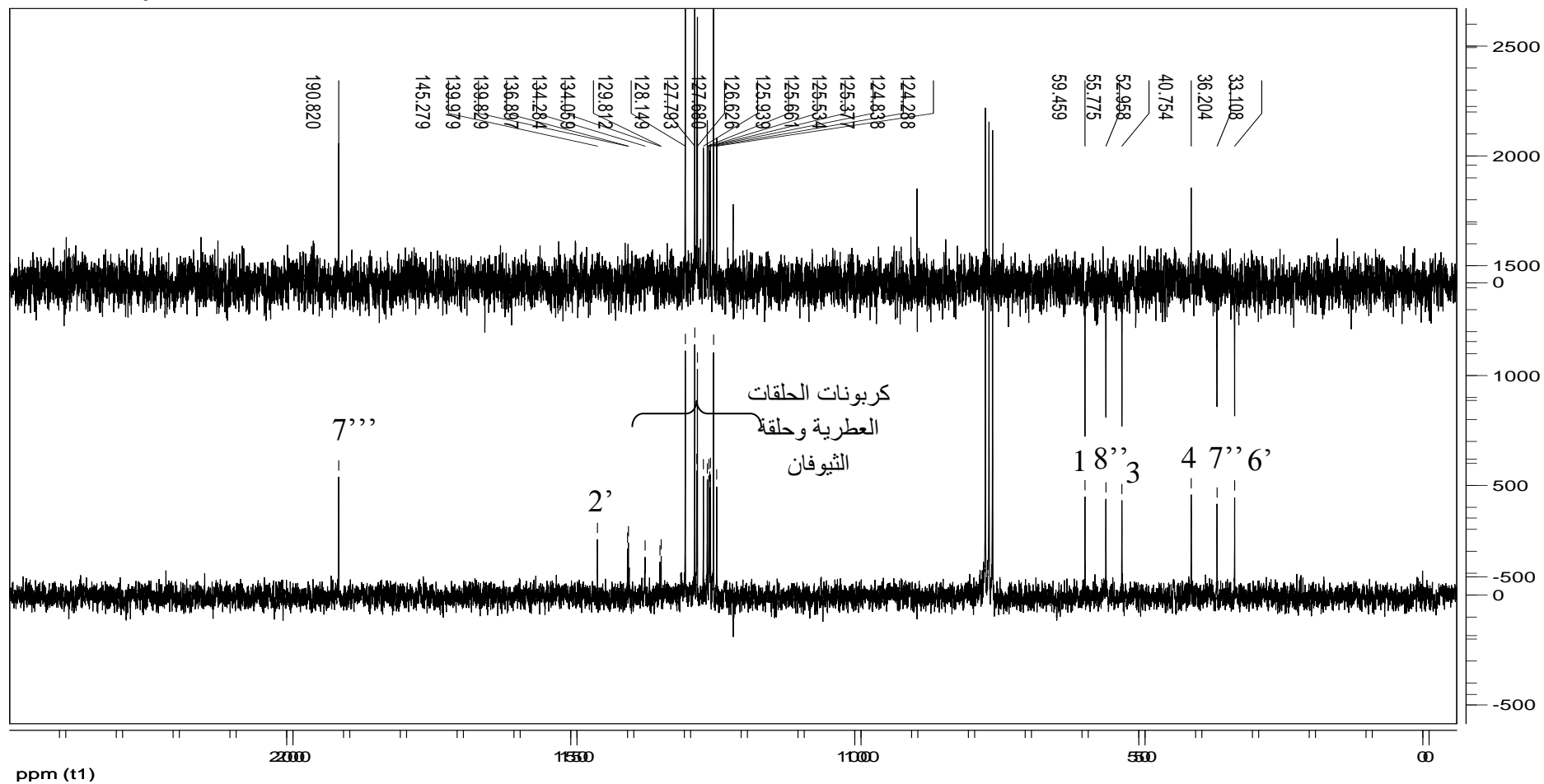
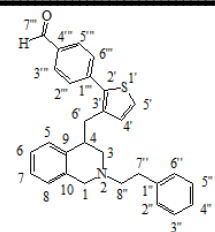


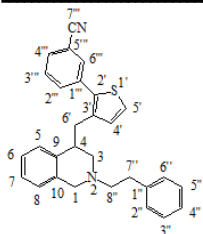


الشكل (30): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.51

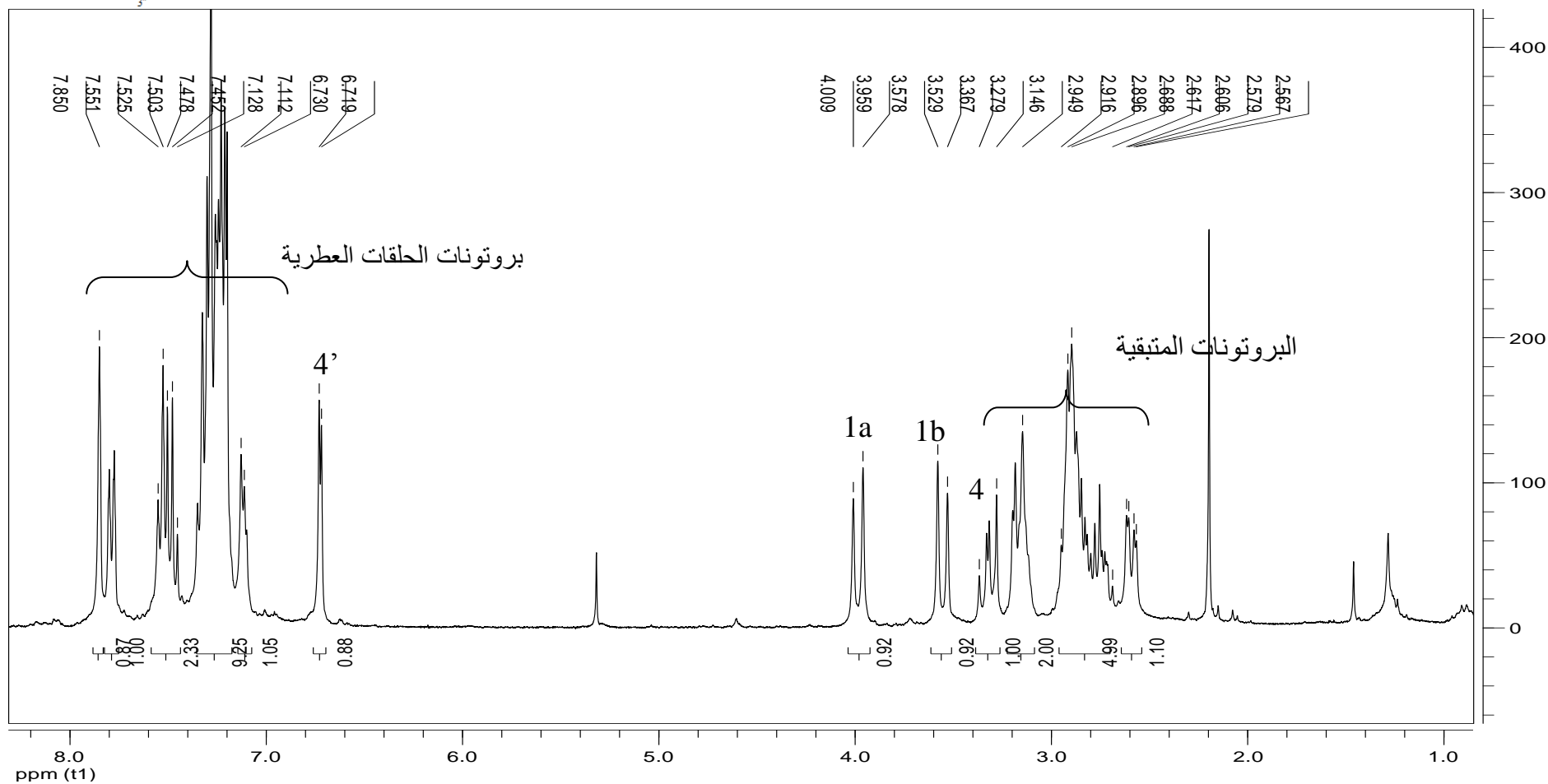


الشكل (31): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.51

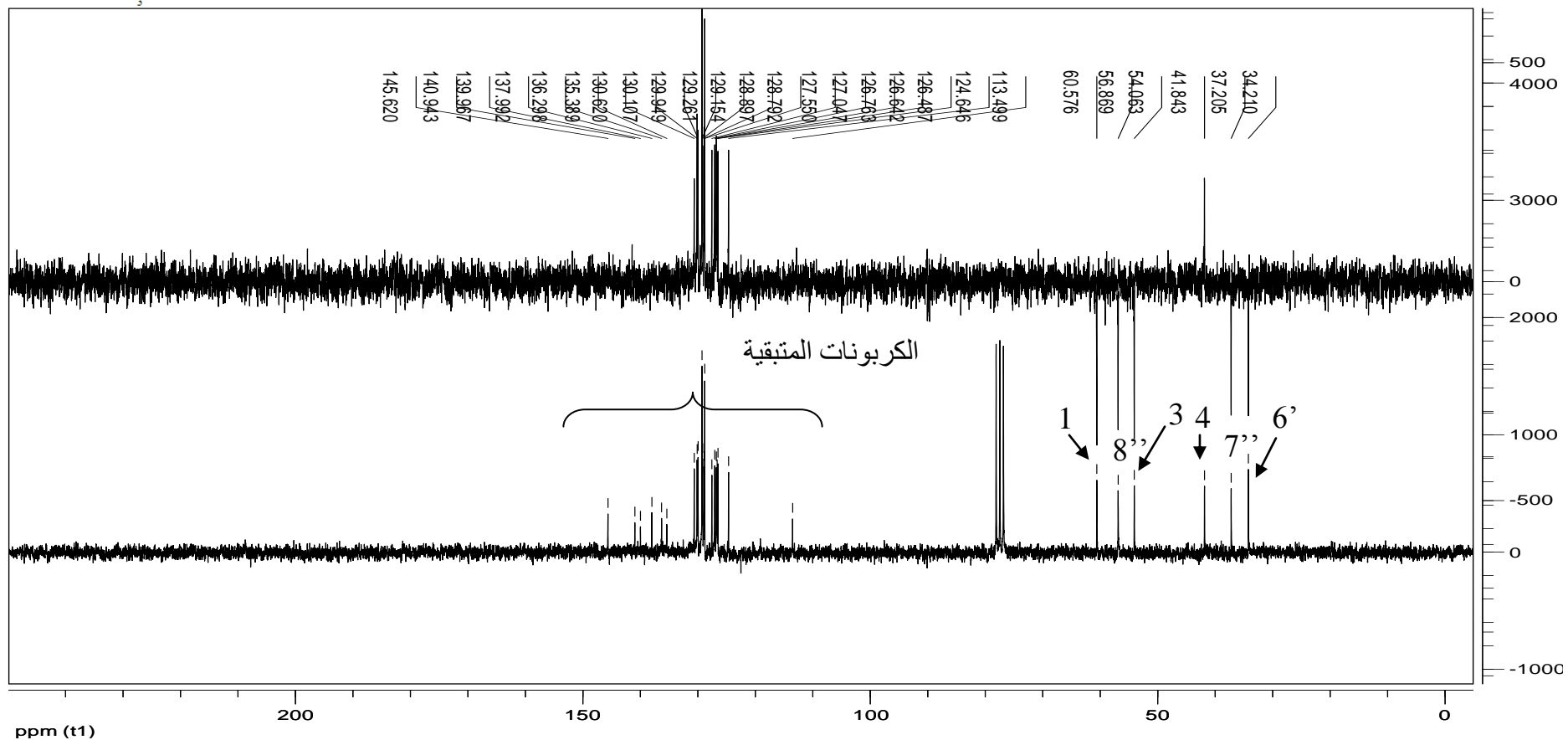
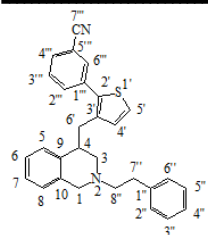




الشكل (32): طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب 3.52



الشكل (33): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب 3.52



الخاتمة

في هذا المحور قمنا بإجراء تفاعلات الأريلة بين مشتقات الفيران، الثيوفان و البيروول المستبدلة في الموضع C2 أو C3 مع الأريلات الهاليدية المختلفة في وجود محفز البلاديوم أسيتات و مذيب ثلاثي المثل أسيتاميد DMAc الذي يؤدي إلى حدوث أريلة انتقائية. من خلال هذا التفاعل حصلنا على **18** مركب جديد.

- 4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)furan-2-yl)benzaldehyde]
 4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzonitrile]
 3-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzonitrile]
 4-[(5-(Naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]
 4-[(5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]
 4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde]
 4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]
 3-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]
 4-[(5-(Naphthalen-1-yl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]
 4-[(5-(4-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]
 4-[3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde]
 3-[3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]
 4-[3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]
 4-[2-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-3-yl)benzaldehyde]
 4-[(3-(4-nitrophenyl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]
 4-(1-methyl-5-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzaldehyde
 4-(1-methyl-5-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzonitrile
 4-[(1-methyl-5-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

الخاتمة العامة

إن تفاعل N-Alkylation للأمينات مع الكحولات عبر طريقة الانتقال الهيدروجيني باستعمال المحفزات المتجانسة أو غير المتجانسة ، للرثينيوم ، الأيريديوم ، النحاس ، البلاتينيوم ، النيكل ، الروديوم أو الإيرون تملك فعالية من أجل تشكيل الروابط C-N . و بنفس الطريقة يمكن تشكيل الروابط C-C و ذلك انطلاقاً من تفاعل الكربونات النيكيليفيلية أو مع الكحولات.

يحدث تفاعل β -Alkylation مع الأمينات الثانوية بعد أن تتحول إلى ثلاثية في الوضع C3 حيث يتم تنشيط الرابطة C-H و تعتبر هذه الطريقة جد مهمة لتصنيع مركبات فعالة بيولوجيا و اختصار عدة مراحل من التصنيع.

في المرحلة الأولى من البحث قمنا بإجراء تفاعلات N-Alkylation و β -Alkylation بين الكحولات الأولية مع الأمينات الثانوية و بالخصوص مع مركب THIQ و هذا باستعمال طريقة الانتقال الهيدروجيني في وجود محفز الرثينيوم A و B. حيث تمكنا من تصنيع 6 مركبات معروفة و لكن لأول مرة تصنع باستعمال هذا المحفز A بينما تم تصنيع 9 مركبات جديدة لأول مرة باستعمال المحفز B.

المركبات الناتجة من تفاعل N-Alkylation

1-[(5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]piperidine]

1-[(5-(naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]azepane]

1-benzyl-1H-pyrrole

2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

1-phenethylpiperidine

المركبات الناتجة من تفاعل β -Alkylation

4-[(Furan-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-[(5-methylfuran-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-(Furan-3-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

4-(Benzofuran-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4 tetrahydroisoquinoline

4-[(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4
Tetrahydroisoquinoline]

2-Phenethyl-4-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2-Phenethyl-4-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

4-[(3-Methylthiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

3-(furan-2-ylmethyl)-1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

في المرحلة الثانية من البحث استعملنا المركبات المصنعة في المحور و استعمالها في تفاعلات الأريلة بين مشتقات الفيران، الثيوفان و البيروول المستبدلة في الموضع C2 أو C3 مع الأريلات الهاليدية المختلفة في وجود محفز البلاديوم أسيتات و مذيب ثلاثي المثل أسيتاميد DMAc الذي يؤدي إلى حدوث أريلة انتقائية. من خلال هذا التفاعل تحصلنا على **18 مركب جديد**.

4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)furan-2-yl)benzaldehyde]

4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzonitrile]

3-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzonitrile]

4-[(5-(Naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-[(5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline]

4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde]

4-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]

3-[5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)- methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]

4-[(5-(Naphthalen-1-yl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-[(5-(4-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-[3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde]

3-[3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]

4-[3-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-2-yl)benzonitrile]

4-[2-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)thiophen-3-yl)benzaldehyde]

4-[(3-(4-nitrophenyl)thiophen-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

4-(1-methyl-5-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzaldehyde

4-(1-methyl-5-((2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2-yl)benzonitrile

4-[(1-methyl-5-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

Isoquinoline Derivatives via Stepwise Regioselective sp^2 and sp^3 C–H Bond Functionalizations

Tarek Boudiar,^{†,‡} Zeyneb Sahli,[§] Basker Sundararaju,[§] Mathieu Achard,[§] Zahia Kabouche,[‡] Henri Doucet,[§] and Christian Bruneau^{*,§}

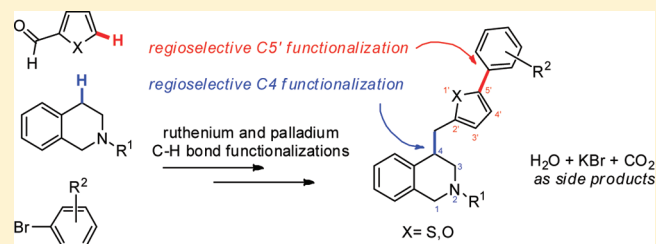
[†]Centre de Recherche en Biotechnologies, BPE 73, Ali Mendjli, Nouvelle Ville, 25000 Constantine, Algeria

[‡]Laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques (LOST), Département de chimie, Université Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algeria

[§]UMR 6226 CNRS, Université de Rennes 1, Sciences Chimiques-Catalyse et Organométalliques, Campus de Beaulieu-35042 Rennes Cedex, France

Supporting Information

ABSTRACT: Efficient and practically attractive stepwise ruthenium- and palladium-catalyzed regioselective C–H bond functionalizations were achieved to produce 4-substituted tetrahydroisoquinoline derivatives featuring various heteroaromatic substructures in moderate to good yields. Both ruthenium- and palladium-based catalytic processes generated nontoxic and easily separable side products.



Considering the importance of cyclic amines and alkaloids in industry as dyes and as pharmaceutical and agrochemical drugs, straightforward and environmentally benign approaches for the preparation of these compounds still represents a challenging task for chemists.^{1,2} Among them, tetrahydroisoquinoline (THIQ) derivatives constitute an important class of compounds with numerous biological properties such as anti-HIV,³ antitumor,⁴ and antipsychotic⁵ activities. They are actually produced by multistep methods, and new direct synthetic routes to access THIQ derivatives are highly desired and at the center of active research activities. Main THIQ derivatives arise from the functionalization at position 1 via cross dehydrogenative coupling (CDC)^{6–8} or at position 3 with multistep syntheses.^{4b,9} In contrast, functionalization at position 4 is scarce.¹⁰ In recent years, C–H bond functionalization involving activation of inert C–H bonds to allow direct C–C coupling has attracted considerable attention since this type of reaction minimizes the reaction steps and therefore the number of purification processes and the production of wastes and fulfills the criteria of sustainability and green chemistry. In our laboratory, we have recently described, on one hand, the first ruthenium-catalyzed C(β)–H functionalization of various cyclic amines and highlighted the formation of reactive enamine intermediates via hydrogen autotransfer processes^{11–13} (Figure 1) and, on the other hand, the regioselective palladium-catalyzed C(5) functionalization of five-membered heterocycles.^{14,15}

In order to take advantage of these two catalytic transformations, we evaluated the reactivity of the THIQ core structure with unexplored formyl heterocycles. Herein, we report on environmentally attractive and selective transformations of the tetrahydroisoquinoline core providing access

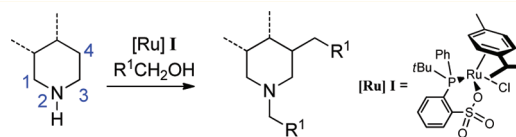


Figure 1. C(β)–H alkylation of cyclic amines via multi-hydrogen transfer processes.

to diverse C(4)-substituted products containing functionalized heteroaromatic subunits via stepwise ruthenium and palladium C–H bond functionalizations.

We started our study by examining the feasibility of the C(4) alkylation of the tetrahydroisoquinoline **1a** with various heteroaromatic aldehydes **2**. Selective alkylation was carried out in toluene at 150 °C using 2.5 mol % of the ruthenium catalyst **I** (Figure 1) and formic acid as the final hydrogen donor to fully convert enamine and iminium intermediates (Table 1). After optimizing the amount of camphorsulfonic acid (CSA), it was found that the best reaction conditions were obtained using 8 mol % of CSA leading to 69% isolated yield of **3a** starting from 2-furaldehyde **2a** (Table 1, entry 1). Similar results were obtained with substituted furaldehyde **2g** reaching 62% yield (entry 7). Interestingly, reaction of 3-furaldehyde **2f** stabilized with BHT afforded 4-substituted THIQ **3f** in excellent yield (entry 6). 1-Methyl-2-carboxaldehyde pyrrole **2b** exhibited lower reactivity, affording the expected product **3b** in 30% yield along with noticeable amounts of byproducts resulting from the partial hydrogenation and hydrolysis of the pyrrole structure (entry 2). The influence of the position of the

Received: February 13, 2012

Published: March 15, 2012

Table 1. Ruthenium-Catalyzed C(4) Alkylation of 1a^a

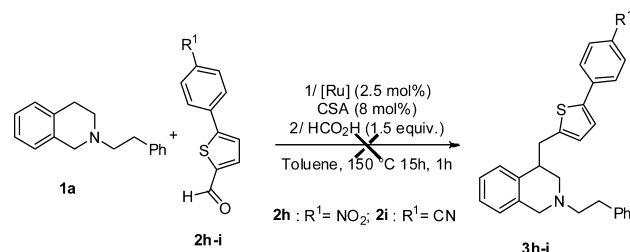
Entry	2	product 3	Yield ^b
1			69
2			30
3			71
4			83
5			95
6			90
7			62

^aAll reactions were carried out at 0.2 M concentration in toluene at 150 °C for 15 h under an inert atmosphere with 2/1a/[Ru]/CSA in 1/1/0.025/0.08 molar ratio. ^bIsolated yield.

carboxaldehyde substituent on the starting thiophene ring was next investigated. After purification, the 2-formylthiophenes **2c** and **2e** afforded the expected C(4)-alkylated compounds **3c** and **3e** in 71 and 95% yield, respectively (Table 1, entries 3 and 5). The same reactivity was observed with 3-thiophenecarboxaldehyde **2d**, and **3d** was isolated in 83% yield (Table 1, entry 4).

C(4) Alkylation of **1a** with heterocycles **2h** and **2i** containing electron-withdrawing groups such as cyano and nitro groups led to the formation of the expected compounds in only little amounts, and byproducts featuring amino groups resulting from the reduction of these hydrogen acceptors under our reaction conditions were detected (Scheme 1). In order to gain access to highly functionalized C(4)-alkylated tetrahydroisoquinolines, we investigated a sequential selective sp² C–H functionalization of the heteroaromatic moieties with a range of aryl bromides via palladium-catalyzed regioselective arylation (Table 2). Thus, tetrahydroisoquinolines **3a** and **3c** (1.5 equiv)

Scheme 1. Incompatible Substrates for C(4) Alkylation of 1a



and aryl bromides **4** (1 equiv) were reacted in the presence of Pd(OAc)₂ using dimethylacetamide as the solvent in the presence of potassium acetate acting as base to assist the deprotonation of the heteroaromatic substrates **3**. Examination of the Pd(OAc)₂ loading showed that 0.5 mol % was the best condition affording the expected arylated THIQ **5**, whereas higher catalyst loading inhibited the reaction.¹⁶ For the substrate **3a** featuring a furan heterocycle, reactions proceeded smoothly, affording exclusively the C'(5)-arylated products **5a–e** in 64–95% isolated yields along with only trace amounts of the undesired Ullmann-type aryl bromide homocoupling byproducts (Table 2, entries 1–5). With *para*-substituted electron-deficient aryl bromides, moderate yields were obtained with **4a** and **4b** (Table 2, entries 1 and 2). The highly electron-deficient 4-bromonitrobenzene **4e** gave the best result, yielding **5e** in 95% isolated yield (Table 2, entry 5). The *meta*-substituted bromobenzonitrile **4c** exhibited a reactivity similar to that of **4b** (Table 2, entry 3). In addition, to further explore the scope of the arylation postfunctionalization, we selected the substrate **3c** containing a 2'-substituted thiophene structure to test the arylation reaction. Good reactivities and high regioselectivities with formation of the carbon–carbon bond at C(5) were obtained in all cases, and products **5f–i** were isolated in 54–73% yields (Table 2, entries 6–9). Again 4-bromonitrobenzene **4e** gave the best result, yielding **5j** in 96% yield (Table 2, entry 10). In contrast, reactions of 3'-substituted thiophene **3d** were more sluggish. The major formation of homocoupling byproducts was observed, together with the formation of two arylated compounds in almost equimolar ratio resulting from the C'(2) and C'(5) functionalization of **3d** in low yields¹⁷ (not presented in Table 2). A crucial advantage of the sequential procedure is illustrated by the formation of the aldehydes **5a** and **5f** in good yields, whereas the direct ruthenium-catalyzed reaction starting from a dialdehyde substrate and **1a** would have led to a mixture of products resulting from the two different possible C–C bond formations.

In summary, a sequence involving two consecutive and highly regioselective metal-catalyzed functionalizations of THIQ and heteroaromatics is reported. The reactions occur through sp³ C–H and sp² C–H bond functionalization and generate KBr, carbon dioxide, and water as the major side products. The overall sequential procedure also represents a double functionalization of aromatic heterocycles. It is noteworthy that the two-step procedure makes possible the preparation of products **5g** and **5j**, which was not possible from the direct ruthenium-catalyzed reaction (**3h** and **3i** in Scheme 1), pointing out the complementarity of the two catalytic transformations. These achievements also demonstrate the potential of C–H functionalization as a viable and eco-friendly tool toward the access to various alkaloids.

Table 2. Palladium-Catalyzed C'(5) Arylation of 3^a

Entry	3	4	product 5	Yield ^b
1	3a	4a	5a	64
2	3a	4b	5b	67
3	3a	4c	5c	67
4	3a	4d	5d	67
5	3a	4e	5e	95
6	3c	4a	5f	61
7	3c	4b	5g	54
8	3c	4c	5h	69
9	3c	4d	5i	73
10	3c	4e	5j	96

^aAll reactions were carried out at 0.04 M concentration in DMAc at 150 °C for 15 h under an inert atmosphere with 3/4/AcOK/Pd(OAc)₂ in 1.5/1/2/0.005 molar ratio. ^bIsolated yield.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information: All reactions were carried out under argon atmosphere in dried glassware with magnetic stirring. Toluene was distilled under conventional methods and stored under argon atmosphere. Unless otherwise noted, all reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further

purification. Proton magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on 400, 300, and 500 MHz spectrometers, and carbon magnetic resonance (¹³C NMR) spectra were performed at 100 and 75 MHz. CDCl₃ was the solvent used for the NMR analysis. Chemical shifts were reported in parts per million downfield from internal Me₄Si. HRMS were recorded on a Q-TOF2 mass spectrometer with an ESI source.

General Procedure I for the C4 Alkylation of 1a: To a stirred solution of tetrahydroisoquinoline 1a (0.840 mmol, 1 equiv) and aldehyde 2 (1 mmol, 1.2 equiv) in 4 mL of toluene were added sequentially catalyst I (2.5 mol %) and camphorsulfonic acid (8 mol %). Then the reaction mixture was stirred at 150 °C for 15 h. After cooling the reaction mixture, formic acid (1.5 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at 150 °C for an additional hour. After concentration, the residue was directly purified by column chromatography (Et₂O/PE (petroleum ether)) to afford the C4-alkylated amines 3.

4-(Furan-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3a: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography (Et₂O/PE 2:8) in 69% yield (184 mg) as a colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 5H), 7.30–7.23 (m, 3H), 7.20–7.15 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 1.8, 3.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.38–3.27 (m, 1H), 3.21–3.11 (m, 2H), 3.07–2.76 (m, 5H), 2.63 (dd, *J* = 3.2, 11.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 140.9, 140.5, 137.8, 134.9, 128.7, 128.4, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 110.1, 106.5, 60.0, 56.6, 54.0, 38.2, 34.7, 33.7; HRMS calcd for C₂₂H₂₄NO [M + H]⁺ 318.18579, found [M + H]⁺ 318.1859.

4-((1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3b: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography (Et₂O/PE 2:8) in 30% yield (82 mg) as a colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.23 (m, 5H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.16–7.10 (m, 2H), 6.58 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.01 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.10–3.02 (m, 1H), 3.00–2.86 (m, 3H), 2.83–2.75 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 3.0, 11.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.5, 138.1, 134.9, 131.9, 128.7, 128.3, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 120.9, 106.9, 106.5, 60.2, 56.4, 54.2, 39.4, 33.6, 33.5, 32.9; HRMS calcd for C₂₃H₂₇N₂ [M + H]⁺ 331.21742, found [M + H]⁺ 331.2168.

2-Phenethyl-4-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3c: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography (Et₂O/PE 2:8) in 71% yield (198 mg) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.15 (m, 9H), 7.08–7.06 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 3.3, 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 10.8, 14.3 Hz, 1H), 3.17–3.07 (m, 2H), 2.91–2.75 (m, 3H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 3.6, 11.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 140.5, 137.8, 134.8, 128.7, 128.4, 128.3, 126.7, 126.5, 126.3, 126.0, 125.9, 125.6, 123.5, 60.0, 56.5, 53.6, 41.4, 36.3, 33.7; HRMS calcd for C₂₂H₂₄NS [M + H]⁺ 334.16295, found [M + H]⁺ 334.1631.

2-Phenethyl-4-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3d: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography (Et₂O/PE 2:8) in 83% yield (232 mg) as a colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.24 (m, 5H), 7.21–7.15 (m, 4H), 7.09–7.08 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.10–2.98 (m, 3H), 2.89–2.63 (m, 5H), 2.50 (dd, *J* = 3.1, 11.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.1, 140.5, 138.2, 134.8, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 126.5, 126.2, 125.9, 125.8, 125.3, 121.5, 60.1, 56.5, 54.0, 40.1, 36.7, 33.7; HRMS calcd for C₂₂H₂₃NNaS [M + Na]⁺ 356.14489, found [M + Na]⁺ 356.1451.

4-(3-Methylthiophen-2-yl)methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3e: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography (Et₂O/PE 2:8) in 95% yield (278 mg) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.13 (m, 9H), 7.08–7.06 (m, 1H), 6.57 (dq, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* =

15.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 10.9, 14.8$ Hz, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.93–2.64 (m, 5H), 2.51 (dd, $J = 3.8, 11.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 140.6, 138.0, 137.8, 134.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 125.9, 125.3, 124.7, 60.1, 56.6, 53.6, 41.3, 36.6, 33.8, 15.3; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348.1786, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348.1782.

4-(Furan-3-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3f: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 2:8) in 90% yield (238 mg) as a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 7.20–7.06 (m, 8H), 7.02 (s, 1H), 6.98–6.97 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.80–2.57 (m, 7H), 2.44 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 140.5, 139.9, 138.3, 134.9, 128.7, 128.3, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8, 123.3, 111.1, 60.1, 56.6, 54.0, 39.4, 33.7, 31.1; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318.18579, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318.1856.

4-(Benzofuran-2-ylmethyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3g: Prepared according to general procedure I after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 2:8) in 62% yield (190 mg) as a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37–7.20 (m, 10 H), 7.13–7.11 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 3.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.44–3.36 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 3.8, 14.3$ Hz, 1H), 2.96–2.81 (m, 4H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 3.4, 11.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 154.7, 140.5, 137.7, 134.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 123.2, 122.4, 120.3, 110.7, 103.6, 59.9, 56.5, 54.0, 37.9, 35.3, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 368.20144, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 368.2015.

General Procedure II for the C'5 Arylation of Amines 3: To a stirred solution of amine **3** (30 mg, 1.5 equiv) and arylbromides **4** (1 equiv) in 2 mL of *N,N*-dimethylacetamide were added sequentially potassium acetate (2 equiv) and PdOAc_2 (0.5 mol %), and the resulting mixture was stirred at 150 °C for 15 h. After evaporation of the solvent, the crude mixture was suspended on silica and purified by column chromatography to afford the C'5-arylated compounds **5**.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzaldehyde 5a: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 3:7) in 64% yield (17.1 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33–7.05 (m, 9H), 6.77 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.31–3.22 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 2H), 2.94–2.68 (m, 5H), 2.58 (dd, $J = 3.6, 11.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.5, 156.5, 142.3, 140.4, 138.9, 137.5, 136.3, 134.4, 130.3, 128.7, 128.4, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 123.4, 109.6, 109.2, 60.0, 56.5, 54.2, 38.4, 35.0, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422.21200, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422.2117.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzotrile 5b: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 3:7) in 67% yield (17.9 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33–7.09 (m, 9H), 6.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.28–3.06 (m, 3H), 2.98–2.64 (m, 5H), 2.56 (dd, $J = 2.9, 13.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 151.0, 140.8, 137.9, 135.4, 135.2, 132.9, 129.1, 128.8, 128.7, 126.9, 126.7, 126.5, 126.5, 123.8, 119.5, 110.0, 109.6, 60.4, 56.9, 54.6, 38.8, 35.4, 34.2; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 419.21234, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 419.2124.

3-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)furan-2-yl)benzotrile 5c: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 3:7) in 67% yield (17.8 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42–7.16 (m, 10H), 7.14–7.06 (m, 1H), 6.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.39–3.26 (m, 1H), 3.18–3.06 (m, 2H), 3.06–2.70 (m, 5H), 2.60 (dd, $J = 3.6, 11.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 148.4,

141.0, 140.5, 137.6, 134.9, 134.1, 133.5, 132.8, 128.7, 128.5, 128.3, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 125.5, 119.1, 111.4, 109.6, 106.3, 59.9, 56.5, 54.2, 38.3, 34.9, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 419.21234, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 419.2122.

4-((5-(Naphthalen-1-yl)furan-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 5d: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 2:8) in 67% yield (18.7 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47–8.43 (m, 1H), 7.91–7.73 (m, 3H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.33–7.06 (m, 9H), 6.65 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.38–3.27 (m, 1H), 3.20–3.05 (m, 2H), 2.99–2.69 (m, 5H), 2.61 (dd, $J = 3.3, 11.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 151.9, 140.4, 137.7, 134.9, 133.9, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 126.5, 126.4, 126.2, 125.9, 125.9, 125.8, 125.6, 125.5, 125.3, 125.3, 110.0, 108.6, 60.0, 56.6, 54.3, 38.4, 34.9, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 444.23274, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 444.2329.

4-((5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 5e: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 2:8) in 95% yield (26 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35–7.18 (m, 9H), 7.12–7.10 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.33–3.26 (m, 1H), 3.24–3.17 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 4.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.97–2.68 (m, 5 H), 2.60 (dd, $J = 3.3, 11.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 150.3, 145.9, 140.5, 137.5, 136.6, 135.0, 128.7, 128.4, 128.3, 126.5, 126.2, 126.1, 126.0, 124.3, 123.3, 110.0, 109.8, 59.9, 56.4, 54.2, 38.4, 34.9, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 439.20217, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 439.2022.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)thiophen-2-yl)benzaldehyde 5f: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:9) in 61% yield (16 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 10H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 11.6, 15.4$ Hz, 1H), 3.17–3.09 (m, 2H), 2.92–2.65 (m, 5H), 2.54 (dd, $J = 3.7, 12.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 145.9, 140.6, 140.5, 140.3, 137.6, 135.0, 134.7, 130.4, 128.8, 128.4, 128.3, 127.2, 126.6, 126.3, 126.1, 126.0, 125.5, 124.9, 60.1, 56.4, 53.7, 41.4, 36.8, 33.8; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NOS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 438.18916, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 438.1893.

4-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)thiophen-2-yl)benzotrile 5g: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:9) in 54% yield (14.1 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (m, 4H), 7.36–7.16 (m, 10H), 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 11.0, 14.6$ Hz, 1H), 3.20–3.03 (m, 2H), 2.88–2.67 (m, 5H), 2.53 (dd, $J = 2.5, 10.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.1, 140.5, 139.9, 138.8, 137.5, 134.9, 132.6, 128.8, 128.4, 128.3, 127.2, 126.6, 126.2, 126.1, 126.0, 125.5, 124.9, 118.9, 110.0, 60.0, 56.4, 53.6, 41.4, 36.8, 33.7; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435.1895, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435.1891.

3-(5-((2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-methyl)thiophen-2-yl)benzotrile 5h: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:9) in 69% yield (18 mg); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.76 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.53–7.42 (m, 2H), 7.33–7.08 (m, 10H), 6.70 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 11.3, 15.4$ Hz, 1H), 3.17–3.09 (m, 2H), 2.93–2.67 (m, 5H), 2.57 (dd, $J = 2.6, 11.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 139.4, 138.5, 136.5, 134.8, 133.9, 129.1, 128.6, 128.4, 127.8, 127.6, 127.4, 127.3, 126.0, 125.6, 125.3, 125.1, 125.0, 123.1, 112.0, 59.1, 55.3, 52.6, 40.3, 35.7, 32.7; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435.1895, found $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435.1893.

4-((5-(Naphthalen-1-yl)thiophen-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 5i: Prepared according to general

procedure II after purification through column chromatography (Et₂O/PE 3:7) in 73% yield (20.3 mg); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31–8.29 (m, 1H), 7.91–7.83 (m, 2H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 3H), 7.32–7.22 (m, 4H), 7.21–7.16 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.23–3.17 (m, 2H), 2.96–2.73 (m, 5H), 2.61–2.53 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 140.5, 139.8, 137.9, 135.0, 133.8, 132.7, 131.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.0, 126.5, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 125.9, 125.7, 125.2, 123.4, 59.2, 55.5, 52.7, 40.5, 35.7, 32.8; GC–MS *m/z* (%) 459 (M⁺, 3%), 398 (12%), 357 (21%), 333 (60%).

4-((5-(4-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)methyl)-2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 5j: Prepared according to general procedure II after purification through column chromatography (Et₂O/EP 1:9) in 96% yield (26.1 mg); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62–7.06 (m, 9H), 7.05–7.04 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 11.0, 14.0 Hz, 1H), 3.13–3.05 (m, 2H), 2.85–2.63 (m, 5H), 2.50 (dd, *J* = 3.0, 11.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.8, 145.2, 139.8, 139.5, 138.5, 136.5, 133.9, 127.7, 127.4, 127.3, 126.4, 125.6, 125.3, 125.2, 125.0, 124.6, 124.4, 123.3, 59.1, 55.4, 52.6, 40.4, 35.8, 32.7; HRMS calcd for C₂₈H₂₇N₂O₂S [M + H]⁺ 455.17933, found [M + H]⁺ 455.1795.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

¹H NMR and ¹³C NMR spectra for all new compounds 3 and 5. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: christian.bruneau@univ-rennes1.fr.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the ANDRS and DG-RSDT for the financial support to T.B., and The Ministry of Higher Education and Research of Algeria for a PNE fellowship to Z.S. Thanks are also due to CEFIPRA/IFCPAR (IFC/A/3805-2/2008/1720) for a grant to B.S.

■ REFERENCES

- (1) General references: (a) Lawrence, S. A. *Amines: Synthesis, Properties and Applications*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2004. (b) Nugent, T. C. *Chiral Amine Synthesis: Methods, Development and Applications*; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, Germany, 2010.
- (2) (a) Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795. (b) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795. (c) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- (3) (a) Cheng, P.; Huang, N.; Jiang, Z.-Y.; Zhang, Q.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J.; Zhang, X.-M.; Ma, Y.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2475. (b) Kashiwada, Y.; Aoshima, A.; Ikeshiro, Y.; Chen, Y.; Furukawa, H.; Itoifawa, M.; Fujioka, T.; Mihashi, K.; Cosentino, L. M.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 443.
- (4) (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669. (b) Zhang, Y.; Feng, J.; Jia, Y.; Wang, X.; Zhang, L.; Liu, C.; Fang, H.; Xu, W. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2823.
- (5) Quinn, G. P.; Shore, P. A.; Brodie, B. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1959**, *127*, 103.
- (6) Reviews: (a) Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069. (b) Murahashi, S.-I.; Zhang, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1490. (c) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335. (d) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**,

43, 581. (e) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215. (f) Jones, K. M.; Klussmann, M. *Synlett* **2012**, 159.

(7) Pionering work: (a) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H.; Nakae, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312. (b) Li, Z.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997.

(8) Selected recent examples: (a) Ghobrial, M.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8781. (b) Jones, K. M.; Karier, P.; Klussmann, K. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 51. (c) Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94. (d) Son, Y. W.; Kwon, T. H.; Lee, J. K.; Pae, A. N.; Lee, J. Y.; Cho, Y. S.; Min, S.-J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6500.

(9) Selected transformations: (a) Monsees, A.; Laschat, S.; Dix, I.; Jones, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10018. (b) Hanessian, S.; Demont, E.; van Otterlo, W. A. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4999. (c) Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935. (d) Dardau, V.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1992. (e) Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394.

(10) (a) Blagg, J.; Davies, S. G.; Mobbs, B. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 619. (b) Hara, H.; Hoshino, O.; Umezawa, B. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2705. (c) Blagg, J.; Coote, S. J.; Davies, S. G.; Mobbs, B. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2257. (d) Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Venugopalan, P.; Kaur, A.; Mahendru, M.; Kapoor, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6753. (e) Abarca, B.; Adam, R.; Ballesteros, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1826.

(11) Sundararaju, B.; Tang, Z.; Achard, M.; Sharma, G. V. M.; Toupet, L.; Bruneau, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3141.

(12) Sundararaju, B.; Achard, M.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10340.

(13) Reviews: (a) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. *J. Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555. (b) Dobreiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681. (c) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611. (d) Yamaguchi, R.; Fujita, K.-I.; Zhu, M. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1093.

(14) (a) Požgan, F.; Roger, J.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 404. (b) Dong, J. J.; Roy, D.; Roy, R. J.; Ionita, M.; Doucet, H. *Synthesis* **2011**, 3530.

(15) Reviews: (a) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200. (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (c) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949. (d) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269. (e) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.

(16) (a) de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421. (b) de Vries, A. M. H.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. M. H.; Hendrickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285.

(17) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301.

Résumé

Les travaux décrits visent à réaliser des réactions basées sur l'auto-transfert d'hydrogène. Ce concept fait appel à l'hydrogénation et à la déshydrogénation dans plusieurs transformations organiques.

Actuellement, plusieurs travaux sur l'activation C-C, C-O, C-H et C-N sont décrits. Nous avons effectué des réactions de N-Alkylation, par transfert d'hydrogène conduisant à des amines tertiaires à partir d'alcools primaires et d'amines secondaires, en utilisant le catalyseur du ruthénium (A) (mono alkylation). Ainsi, 6 molécules nouvelles ont été synthétisées.

En outre, nous avons réalisé des réactions de β -Alkylation en utilisant le catalyseur du ruthénium (B) qui est efficace dans l'activation de C-H des amines tertiaires en position C4 avec les dérivés aldéhydes. A travers ces travaux, 9 molécules nouvelles ont été synthétisées.

A: [Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl]

B: [Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]

Nous avons également synthétisé une série de composés organiques à partir de la réaction de dérivés du thiophène, furane et pyrrole avec des halogénures d'aryle, en présence de l'acétate de palladium dans le diméthylacétamide, conduisant à une arylation sélective. A travers ces travaux 18 molécules nouvelles ont été synthétisées.

Mot Clés : Catalyseur, Ruthenium, Palladium, Heck, transfert d'hydrogène, , N-Alkylation, β -Alkylation, l'amines tertiaire.

Abstract

In this study, we have realized several reactions; depending on *Borrowing Hydrogen Auto Transfer Methodology*. This concept combines hydrogenation and dehydrogenation together with several organic transformations. In present time there are many researches on the activation of the links C-C, C-O, C-H and C-N. We have been able to apply *Hydrogen Transfer* in *N-Alkylation* reactions to produce tertiary amines from primary alcohols and secondary amines using ruthenium (A) catalyst which led to mono-alkylation. Thus, we have been able to synthesize 6 new compounds. In addition, We have been able to achieve β -Alkylation reactions using ruthenium B catalyst which is efficient in the activation of the C-H bond of the tertiary amines in C4 position with aldehyde derivatives. Through this study we have synthesized 9 new compounds.

A: [Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl]

B: [Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]

We also synthesized a wide range of organic compounds from thiophen, Furan and Pyrrole derivatives with different aryl halides using Palladium Acetate catalyst and DMAc solvent which led to a selective arylation. Through this study we synthesized 18 new compounds.

Key words: Catalyst, Ruthenium, Heck, Hydrogen transfer, Palladium, *N*-Alkylation, β -Alkylation, tertiary amines.

الملخص

خلال هذا البحث أجرينا عدة تفاعلات اعتمادا على منهجية الاقتراض الهيدروجيني. هذا المفهوم يجمع بين نزع الهيدروجين و الهدرجة مع العديد من التحولات العضوية، يوجد في الوقت الحالي العديد من البحوث من خلال تنشيط الروابط C-C، C-O، C-H و C-N. لقد تمكنا من تطبيق طريقة الانتقال الهيدروجيني في تفاعلات N-Alkylation من أجل تصنيع الأمينات الثلاثية انطلاقا من الكحولات الأولية و الأمينات الثانوية و هذا باستعمال محفز الرثينيوم A الذي يؤدي إلى ألكلة أحادية. حيث تمكنا من تصنيع مركبات جديدة بواسطة هذا و عددها 6 مركبات . كما تمكنا من تنفيذ تفاعلات β -Alkylation و هذا باستعمال محفز الرثينيوم B الذي يعمل على تنشيط الرابطة C-H للأمين الثلاثي في الموضع C4 مع مشتقات الألهيد. من خلال هذه الدراسة تمكنا من تصنيع 9 مركبات جديدة.

A: [Ru(p-cymene)(DPPBS)Cl]

B: [Ru(p-cymene)(tBuPPBS)Cl]

قمنا كذلك بتصنيع مجموعة واسعة من المركبات العضوية و هذا انطلاقا من مشتقات الثيوفان ، الفيران و البيروول مع الأريلات الهاليدية المختلفة باستعمال محفز البلاديوم أسيتات و مذيب DMAc الذي يؤدي إلى أريلة انتقائية. من خلال هذه الدراسة تمكنا من تصنيع 18 مركب أريلي جديد.

الكلمات المفتاحية: المحفز، الرثينيوم، Heck ، الانتقال الهيدروجيني، البلاديوم، الأمينات الثلاثية، تفاعلات الألكلة.