

## بهینه‌سازی کاتالیست واکنش جفت شدن اکسایشی پیریدین $N$ -اکسایدها و بنزوفوران‌ها برای تهیه ترکیب‌هایی با ویژگی‌های زیستی

ابراهیم کیان‌مهر<sup>۱\*</sup>، رکسانا فضلی<sup>۲</sup> و مارال غلامحسینی<sup>۳</sup>

- ۱- دانشیار شیمی آلی، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
- ۲- کارشناس ارشد شیمی آلی، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
- ۳- دکترای شیمی آلی، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۷، بازنگری: مهر ۱۳۹۷، پذیرش: آبان ۱۳۹۷

**چکیده:** در این پژوهش، جفت شدن اکسایشی مشتق‌های پیریدین  $N$ -اکساید و مشتق‌های بنزوفوران از طریق واکنش جفت‌شدن اکسایشی کاتالیست شده با پالادیم مورد بررسی قرار گرفته است. مشتق‌های بنزوفوران، به‌خصوص ۲-آریل بنزوفوران‌ها، ویژگی کاربردی و زیستی متفاوتی مانند ضدسرطان، ضدقارچ، ضد مالاریا از خود نشان می‌دهند. این گروه از ترکیب‌ها در درمان آسم و روماتیسم نیز استفاده شده است. ۲-پیریدیل بنزوفوران‌ها دارای ویژگی الکترو لومینسنس هستند و از آن‌ها در عکس‌برداری از پلاک‌های بتا آمیلوئیدی در بیماری آلزایمر استفاده می‌شود. در این مقاله، با استفاده از شیمی آلی فلزی و با به‌کارگیری پالادیم استات به‌عنوان کاتالیست و مس استات و مس برمید به‌عنوان اکسنده، روشی با کارایی بالا برای تهیه ترکیب‌هایی با ویژگی زیستی ارائه شده است. در این سازوکار با تشکیل مستقیم یک پیوند کربن-کربن بین دو پیوند کربن-هیدروژن بین مشتق‌های بنزوفوران و پیریدین  $N$ -اکساید، با گروه‌های الکترونی متفاوت، مشتق‌های ۲-پیریدیل بنزوفوران‌ها با بازده خوبی تهیه می‌شوند.

**واژه‌های کلیدی:** فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن، جفت‌شدن اکسایشی، پالادیم

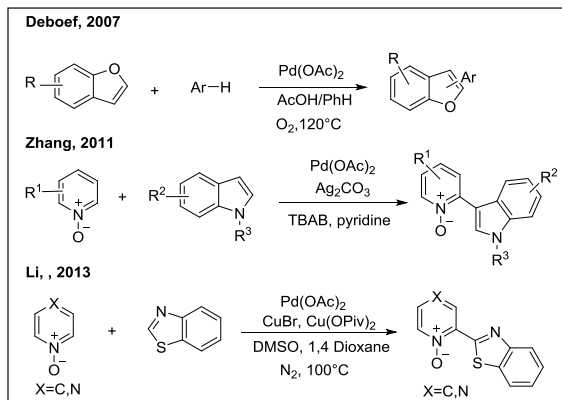
### مقدمه

ضد مالاریا و بازدارندگی در پراکسیدیشن چربی‌ها برای آن‌ها گزارش شده است. استفاده از ۲-آریل بنزوفوران‌ها در درمان آسم، روماتیسم و زخم بستر نیز گزارش شده است.

۲-پیریدیل بنزوفوران‌ها دارای ویژگی الکترو لومینسنس هستند. ۲-پیریدیل بنزوفوران‌ها مانند AZD4894 برای عکس‌برداری پلاک‌های بتا آمیلوئیدی در بیماری آلزایمر استفاده می‌شوند (شکل ۱).

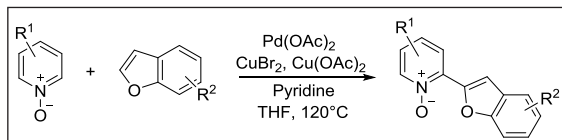
هسته بنزوفوران در ساختار بسیاری از فراورده‌های طبیعی با ویژگی زیستی یافت می‌شود. همچنین، این ترکیب‌ها نقش مهمی در تهیه رنگ‌ها و بسپارها دارند [۱ تا ۱۰]. بنزوفوران با اتصال به چارچوب بتا-آمینو هیدروکسامیک اسید در جلوگیری از فعالیت آنزیم انتقال‌دهنده عامل سلول‌های سرطانی مؤثر است [۱۱ تا ۱۳]. از بین مشتق‌های بنزوفوران، ۲-آریل بنزوفوران‌ها دارای اهمیت ویژه‌ای هستند و ویژگی‌هایی مانند ضدسرطان، ضدقارچ،

استفاده شده است. موارد گفته شده در شکل ۲ آورده شده است.



شکل ۲ گزارش‌های موجود در زمینه واکنش‌های جفت شدن متقاطع

با توجه به کاربردهای گفته شده برای مشتق‌های ۲-آریل بنزوفوران در صنایع متفاوت از جمله صنعت داروسازی، در این مقاله روشی عملی و آسان برای تهیه مشتق‌های ۲-پیریدیل بنزوفوران از طریق واکنش جفت شدن اکسایشی بنزوفوران‌ها با پیریدین *N*-اکسایدها به صورت کاتالیست شده با پالادیم ارائه شده است. با استفاده از این روش می‌توان از طریق جفت شدن مستقیم هتروسیکل‌های پیریدین *N*-اکساید و بنزوفوران ترکیب‌های متعددی با ویژگی زیستی تهیه کرد. برای فرآورده‌های این واکنش ویژگی‌هایی مانند ضدقارچ، ضدسرطان، ضد مالاریا، الکتروکولومینسنتس و غیره پیش‌بینی می‌شود. همچنین، این روش را می‌توان برای تهیه (هترو) بی‌آریل‌های دیگر با ویژگی کاربردی متنوع توسعه داد (شکل ۳).

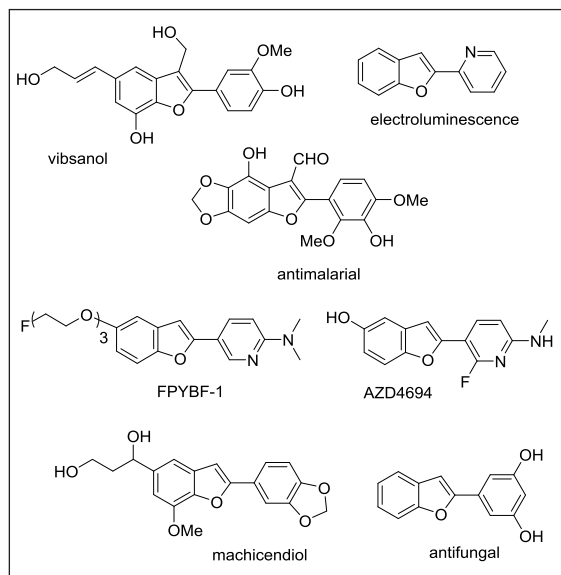


شکل ۳ روش ارائه شده در این کار برای تهیه مستقیم (هترو) بی‌آریل‌ها با ویژگی زیستی

### بخش تجربی

#### مواد شیمیایی و تجهیزات

پالادیم استات، مس استات، مشتقات پیریدین، بنزوفوران، مس برمید، و تتراهیدروفوران از شرکت شیمیایی مرک و



شکل ۱ تعدادی ۲-آریل بنزوفوران با ویژگی زیستی

جفت شدن متقاطع بین دو پیوند کربن-هیدروژن با هیبریداسیون  $sp^2$  (واکنش‌های CDC) نخستین بار توسط فوجیوارا و موریتانی گزارش شد. به دنبال آن، با تلاش‌های پژوهشگران پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه به دست آمد [۱۴]. در سال ۲۰۰۷ میلادی دبوئف موفق به انجام واکنش جفت شدن اکسایشی آریل دار کردن مستقیم بنزوفوران‌ها با استفاده از کاتالیست پالادیم شد [۱۵]. بررسی‌ها نشان داد انتخاب‌پذیری به اکسند و واکنش، بستگی دارد به طوری که استفاده از اکسند مس استات منجر آریل دار شدن بنزوفوران در موقعیت ۲ و اکسند نقره استات منجر به آریل دار شدن بنزوفوران در موقعیت ۳ می‌شود. در سال ۲۰۱۱ میلادی گروه پژوهشی ژانگ واکنش جفت شدن متقاطع بین مشتق‌های ایندول و پیریدین *N*-اکساید را گزارش کردند [۱۶]. در این واکنش از پالادیم استات به عنوان کاتالیست و از نمک نقره کربنات به عنوان اکسیدان استفاده شده است. گروه پژوهشی لی واکنش جفت شدن متقاطع اکسایشی کاتالیست شده با پالادیم بین تیاژول‌ها و مشتقات آزین *N*-اکساید را گزارش کردند [۱۷]. در این واکنش از نمک  $Cu(OPiv)_2$  به عنوان اکسیدان و از نمک مس برمید به عنوان افزودنی برای افزایش بازده واکنش

(bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152.9, 144.0, 139.9, 139.5, 136.4, 130.9, 130.0, 127.7, 124.6, 124.2, 114.1, 110.3, 22.0, 21.1, 17.0; IR 3174, 3084, 1624, 1468, 1446, 1251, 1008, 935, 823, 787 ( $\text{cm}^{-1}$ ) MS(EI) m/z (relative intensity) 287 (35)  $[\text{M}]^+$ , 271 (100), 258 (27), 236 (55), 224 (15), 208 (10), 181 (8), 103 (9), 92 (18), 65 (10).

نقطه ذوب: جامد زردرنگ:

2-(7-(tert-butyl)-5-methylbenzofuran-2-yl) pyridine 1-oxide (3b):

163-165 °C,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.72 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.34 (bs, 2H), 7.12 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9, 143.6, 140.7, 134.3, 133.5, 131.4, 129.1, 126.0, 124.0, 123.3, 120.6, 115.7, 34.3, 29.0, 21.5; IR 3081, 2956, 2922, 1611, 1467, 915, 758 ( $\text{cm}^{-1}$ ) MS(EI) m/z (relative intensity) 281 (17)  $[\text{M}]^+$ , 265 (38), 250 (100), 242 (10), 207 (7), 180 (10), 131 (16), 57 (28), 43 (19).

نقطه ذوب: جامد زردرنگ:

4-acetyl-2-(5-chloro-6-methylbenzofuran-2-yl) pyridine 1-oxide (3c):

181-183 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.8, 151.5, 144.6, 141.2, 134.1, 133.1, 129.1, 125.0, 122.6, 121.0, 120.4, 113.2, 34.2, 26.2, 21.5; IR 3415, 2959, 2923, 1666, 1419, 808 ( $\text{cm}^{-1}$ ) MS(EI) m/z (relative

سیگما آلدیریج تهیه شدند. مشتق‌های بنزوفوران به کمک روش‌های موجود در منابع تهیه شدند. خالص‌سازی فراورده به کمک کروماتوگرافی ستونی با استفاده از سلیکاژل (0.063-0.200 mm; Merck) انجام شد. طیف‌های  $^1\text{H}$ NMR و  $^{13}\text{C}$ NMR با استفاده از دستگاه بروکر ۲۵۰، ۳۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ مگاهرتز در حلال کلروفرم تهیه شدند. طیف جرمی فراورده‌ها با استفاده از دستگاه (Agilent 5975C VL MSD (Ion source: EI+, 70eV, 230°C تهیه شد.

روش کار

۰.۲۵ میلی‌مول از پالادیم استات به مخلوطی از ۰.۷۵ میلی‌مول مشتق پیریدین-N-اکساید، ۰.۲۵ میلی‌مول مشتق بنزوفوران، ۲۰ مول درصد مس برمید، ۰.۵ میلی‌مول مس استات و ۰.۲۵ میلی‌مول پیریدین در یک لوله آزمایش ویژه افزوده و سپس به مخلوط به دست آمده ۲ میلی‌لیتر حلال تتراهیدروفوران افزوده شد. در لوله آزمایش بسته و سپس، داخل حمام روغن در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس قرار داده شد. پس از ۱۸ ساعت ظرف واکنش از حمام روغن خارج شده تا دمای آن به دمای اتاق برسد. سپس، ۱۵ میلی‌لیتر آب به ازای ۱ میلی‌مول ماده محدودکننده و ۱۵ میلی‌لیتر اتیل استات برای استخراج مواد آلی به مخلوط واکنش افزوده شد. فاز آلی جدا شده با نمک سدیم سولفات خشک شد. پس از تبخیر حلال، فراورده مورد نظر به کمک ستون کروماتوگرافی با استفاده از فاز ساکن سیلیکاژل و حلال اتیل استات: هگزان: متانول، خالص‌سازی شد.

## نتیجه‌ها و بحث

داده‌های طیفی

نقطه ذوب: جامد زردرنگ:

2-(5-chloro-4,6-dimethylbenzofuran-2-yl)-4-methylpyridine 1-oxide (3a):

183-185 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.59

(6)  $[M]^+$ , 259 (100), 242 (5), 230 (23), 202 (8), 149 (15), 69 (30).

نقطه ذوب; جامد زردرنگ:

4-acetyl-2-(benzofuran-2-yl)pyridine 1-oxide (3g):

159-161 °C,  $^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

بهینه‌سازی شرایط واکنش

به منظور بهینه‌سازی شرایط، واکنش مدل با استفاده از ۴-متیل پیریدین-N-اکساید و بنزوفوران به‌عنوان واکنشگر انجام شد و تأثیر عوامل متفاوت مانند کاتالیست، اکسیدان، افزودنی و حلال برای بهینه‌سازی شرایط واکنش مورد بررسی قرار گرفت. برای دستیابی به بهترین کاتالیست، کاتالیست‌های متفاوت بر پایه فلز پالادیم در حلال تتراهیدروفوران و در مجاور افزودنی مس استات-مس برمید به‌کار گرفته شد. بهترین نتیجه در حضور ۱۰ مول درصد پالادیم استات به‌دست آمد. واکنش بالا در حلال‌های متفاوت مانند دی‌متیل‌سولفوکساید، N,N-دی‌متیل‌فرمامید، کلروبنزن، استونیتریل، تتراهیدروفوران، N-متیل‌پیرولیدین، آب و استیک اسید تکرار شد و بهترین بازده برای انجام واکنش در حلال تتراهیدروفوران به‌دست آمد. واکنش مدل با استفاده از پالادیم استات (۱۰ مول درصد) و تتراهیدروفوران به‌عنوان حلال در مجاور افزودنی‌های متفاوت در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس مورد بررسی قرار گرفت. بهترین نتیجه در حضور یک اکی‌والان از باز پیریدین به‌دست آمد. واکنش در حضور اکسندهای متفاوت تکرار شد و بهترین نتیجه در حضور ۲ اکی‌والان مس استات و ۲۰ مول درصد مس برمید به‌دست آمد. نتایج در جدول ۱ آورده شده است.

پس از مشخص شدن شرایط بهینه واکنش، تکرارپذیری این روش با استفاده از مشتق‌های متنوعی از پیریدین-N-اکساید و بنزوفوران مورد بررسی قرار گرفت و فرآورده‌های مورد نظر تحت

intensity) 301 (22)  $[M]^+$ , 314 (50), 287 (32), 285 (100), 266 (8), 250 (27), 215 (21), 159 (17), 71 (8), 57 (12).

نقطه ذوب; جامد زردرنگ:

2-(7-(tert-butyl)-5-methylbenzofuran-2-yl)-4-methylpyridine 1-oxide (3d):

181-183 °C,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 6.8 & 2.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.57 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 151.2, 145.6, 140.0, 139.7, 136.8, 133.9, 132.7, 129.4, 124.6, 124.2, 123.5, 120.2, 112.6, 34.2, 30.4, 21.5, 20.7.

نقطه ذوب; جامد زردرنگ:

2-(benzofuran-2-yl)-4-methylpyridine 1-oxide (3e):

160-162 °C,  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

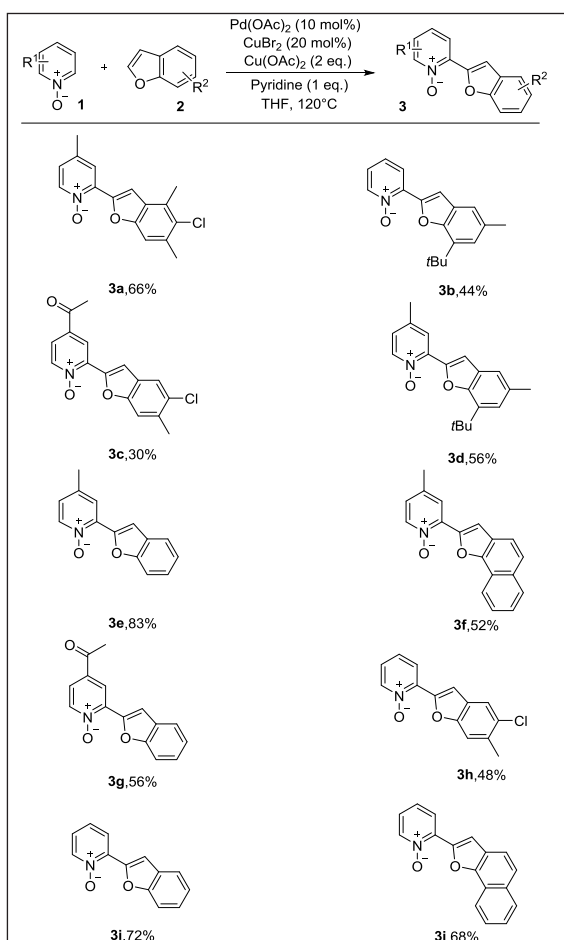
نقطه ذوب; جامد زردرنگ:

4-methyl-2-(naphtho[1,2-b]furan-2-yl)pyridine 1-oxide (3f):

183-185 °C,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.3 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 139.9, 133.5, 130.8, 128.8, 128.7, 127.4, 127.1, 125.5, 124.5, 124.4, 124.3, 123.9, 120.6, 120.2, 119.7, 28.9; IR 2923, 2853, 1624, 1272, 965 ( $cm^{-1}$ ) MS(EI) m/z (relative intensity) 275

کاتالیستی نشان داده در شکل ۴ را برای واکنش پیشنهاد کرد. ابتدا موقعیت ۲ پیریدین *N*-اکساید در مجاور کاتالیست، پالادیم‌دار می‌شود و حدواسط A ایجاد می‌شود. سپس، از طریق واکنش این حدواسط با بنزوفوران، حدواسط B ایجاد می‌شود. در نتیجه واکنش حذفی کاهشی، فرآورده C به دست می‌آید و Pd(0) تولید شده در مجاور اکسید کننده به Pd(II) تبدیل می‌شود و به چرخه واکنش برمی‌گردد (شکل ۴).

جدول ۲ بررسی تکرارپذیری\* واکنش



\* برای بررسی تکرارپذیری واکنش، مشتق‌های متنوعی از پیریدین *N*-اکساید و بنزوفوران در شرایط بهینه به کار گرفته شده‌اند. بازده واکنش با توجه به فرآورده‌های مربوط (3a-3j) تحت شرایط استاندارد به دست آمده‌اند.

شرایط استاندارد با بازده متوسط تا خوب تهیه شدند. نتایج در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

هرچند سازوکار واکنش بالا به صورت تجربی مورد بررسی کامل قرار نگرفت، ولی براساس گزارش‌های پیشین می‌توان چرخه

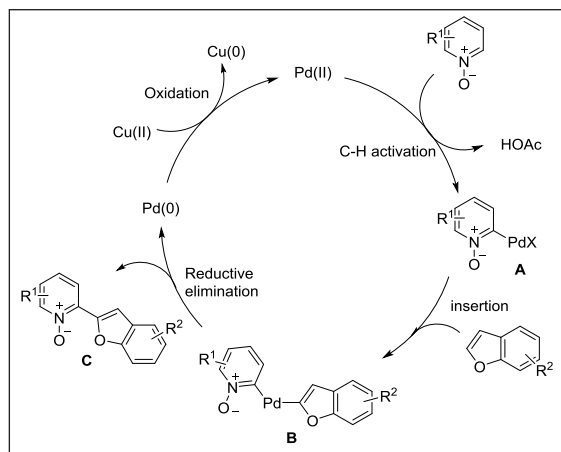
جدول ۱ بهینه‌سازی شرایط واکنش\*

Reaction scheme:  $1a + 2a \xrightarrow[\text{Additive Oxidant}]{\text{Catalyst Solvent}}$   $3e$

بازده	اکسیدان	حلال	افزودنی	کاتالیست	ردیف
۷۳	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	Pyridine	PdCl <sub>2</sub>	۱
۲۴	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	Pyridine	PdCl <sub>2</sub> (COD)	۲
۴۵	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	Pyridine	Pd(TFA) <sub>2</sub>	۳
۸۲	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۴
۵۲	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۵
۵۰	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	PhCl	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۶
۲۳	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	DMF	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۷
trace	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۸
۶۸	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	NMP	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۹
۷۲	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	DMSO	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۰
۴۳	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	AcOH	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۱
۶۱	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	-	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۲
۲۴	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	KOAc	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۳
۱۳	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۴
۶۸	Cu(OAc) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub>	THF	TBAB	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۵
۰	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	THF	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۶
۲۴	AgNO <sub>3</sub>	THF	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۷
۰	BQ	THF	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۸
۰	TBHP	THF	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	۱۹

\* شرایط واکنش: ۰.۲۵ میلی‌مول بنزوفوران (۱ کی‌والان)، ۰.۷۵ میلی‌مول پیریدین *N*-اکساید (۳ کی‌والان)، ۱۰ مول درصد کاتالیست، ۰.۲۵ میلی‌مول افزودنی (۱ کی‌والان)، ۲ میلیلیتر حلال، ۰.۵ میلیمول اکسیدان (۲ کی‌والان)، ۱۸ ساعت

و مشتق‌های بنزوفوران کاتالیست شده با پالادیم ارائه شده است. با توجه به ویژگی زیستی و کاربردهای ۲-آریل بنزوفوران‌ها، روش بالا مسیری با کارایی بالا برای تهیه آن‌ها و (هترو) بی‌آریل‌های مشابه فراهم می‌آورد. در این روش نیازی به پیش‌عامل‌دار کردن واکنشگر نیست و فراورده‌های موردنظر با بهره‌گیری از شیمی پالادیم و با تشکیل مستقیم پیوند کربن-کربن بین دو هتروسیکل که دارای پیوندهای کربن-هیدروژن هستند، تشکیل می‌شوند. این روش موجب صرفه‌جویی در وقت، هزینه‌ها و کاهش آلاینده‌های زیست‌محیطی از راه حذف مراحل اضافی برای پیش‌عامل‌دار کردن واکنشگرها می‌شود.



شکل ۴ جفت شدن اکسایشی مشتقات پیریدین *N*-اکساید و مشتقات بنزوفوران

### سپاسگزاری

از حمایت مالی دانشگاه تهران برای انجام این پروژه صمیمانه قدردانی می‌شود.

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش، روشی با کارایی بالا برای جفت شدن متقاطع اکسایشی با انتخاب‌پذیری بالا بین مشتق‌های پیریدین *N*-اکساید

### مراجع

- [1] Miao, Y.; Hu, Y.; Yang, J.; Tiu, T.; Sun, J.; Wang, X.-J. RSC Adv., 9, 27510-27540, 2019.
- [2] Boto, A.; Alvarez, L.; Synthetic studies on heterocyclic natural products 76, 99–152, 2011,
- [3] Patil, A.D.; Freyer, A.J.; Killmer, L.; Offen, P.; Carte, B.; Jurewicz, A.J.; Johnson, R.K.; Tetrahedron 53, 5047–5060, 1997.
- [4] Ward, R.S.; Natural Product Reports 14, 43–74, 1997.
- [5] McCallion, G.D.; Current Organic Chemistry 3, 67–76, 1999.
- [6] Marion, F.; Williams, D.E.; Patrick, B.O.; Hollander, I.; Mallon, R.; Kim, S.C.; Roll, D.M.; Feldberg, L.; Van Soest, R.; Andersen, R.J.; Organic Letters 8, 321–324, 2006.
- [7] Fukuyama, Y.; Nakahara, M.; Minami, H.; Kodama, M.; Chemical and Pharmaceutical Bulletin 44, 1418, 1996.
- [8] Sakai, A.; Aoyama, T.; Shioiri, T. Tetrahedron Letters 40, 4211, 1999.
- [9] Sakai, A.; Aoyama, T.; Shioiri, T.; Heterocycles 52, 643, 2000.
- [10] Schneiders, G.E.; Stevenson, R.; Journal of Organic Chemistry 44, 4710, 1979.
- [11] Ford, C.M.; Shing, H.P. Computational Tools To model Halogen Bonds in Medicinal Chemistry. J. Med. Chem. 59, 1655- 1670, 2016.
- [12] Napiórkowska, M.; Cieslak, M.; Kazmierczak-Baranska, J.; Królewska-Golinska, K.; Nawrot, B. Molecules 24, 1529, 2019.
- [13] Autier, P.; Dore, J.F.; Cesarini, J.P.; Annals of Oncology 8 (5), 435–437, 1997.
- [14] Parvatkar, P.; Manetsch, R.; Banik, B. K.

- 14,6-30, 2019.
- [15] Dwight, T.A.; Ruem, N.R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B.; Organic Letters 9, 3137–3139, 2007.
- [16] Gong, X.; Song, G.; Zhang, H.; Li, X.; Organic Letters 13, 1766–1769, 2011.
- [17] Fu, X.; Xuan, Q.Q.; Liu, Li.; Wang, D.; Chen, Y.J.; Li, C.J.; Tetrahedron 69, 4436-4444, 2013.
- [16] Gong, X.; Song, G.; Zhang, H.; Li, X.; Or-

## Optimization of catalyst for oxidative cross-coupling reaction of pyridine N-oxides and benzofurans for the synthesis of biologically active compounds

Ebrahim Kianmehr<sup>1,\*</sup>, Roxana Fazli<sup>2</sup>, Maral Gholamhosseyni<sup>3</sup>

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran.
2. M.S. in Organic Chemistry, School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran
3. Ph.D. in Organic Chemistry, School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: May 2018, Revised: October 2018, Accepted: November 2018

**Abstract:** In this study, oxidative coupling of pyridine N-oxides with benzofurans has been investigated through palladium-catalyzed oxidative coupling reactions. Benzofuran derivatives, especially 2-aryl benzofurans, exhibit many functional and biological properties such as anticancer, antifungal, and antimalaria activity. These compounds are also used to treat asthma and rheumatism. 2-Pyridyl benzofurans have electroluminescence properties and are used for imaging of beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. In this paper, a series of compounds with anticipated biological properties are prepared with high efficiency by direct formation of a carbon-carbon bond between the two carbon-hydrogen bonds of benzofuran and pyridine N-oxide derivatives bearing electron donating or withdrawing groups, using palladium acetate as a catalyst and copper acetate and bromide as oxidant.

**Keywords:** Oxidative cross coupling reaction, Palladium, Pyridine N-Oxide, Benzofuran