

الله الرحمن



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

سنتز مشتقات پیرولو پیرازین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم

سمیه اسماعیلی

اساتید راهنما:

دکتر علی کیوانلو

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ۱۳۹۰



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سمیه اسماعیلی اسفه

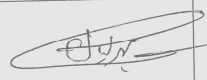
رشته شیمی آلی

تحت عنوان

سنتز مشتقات پیرولوپیرازین با استفاده از کاتالیز گر پالادیم

در تاریخ ۱۳۹۰/۱۱/۱۷ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد رشته

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

امضاء	مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیأت داوران
	دانشیار	علی کیوانلو	استاد راهنمای اول
	دانشیار	محمد باخرد	استاد راهنمای دوم
	دانشیار	حسین نصراففهانى	استاد مشاور
	استادیار	زینب موسوی تکیه	نماینده شورای تحصیلات تکمیلی
	استادیار	سیدعلینقی طاهری	استاد ممتحن
	دانشیار	بهرام بهرامیان	استاد ممتحن

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

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

قدردانی و سپاس

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

همچنین تشکر ویژه از اساتید بزرگوارم **جناب آقای دکتر محمد باخرد، جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی، جناب آقای دکتر سید علینقی طاهری، جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان و جناب آقای دکتر مهدی میرزایی** برای تمامی حمایت‌ها و راهنمایی‌هایی که نسبت به اینجانب ارزانی داشتند.

همچنین از دایی عزیزم **جناب آقای مهندس یوسف کاظمی و شوهر خواهرم جناب آقای محمدحسن کاظمی** قدردانی می‌کنم که همواره یار و پشتیبانم بودند.

در پایان از کسانی که در جهت کمک به اینجانب از هیچ کوششی کوتاهی ننمودند به ویژه آقایان مؤمنی و مهندس کلی و خانم‌ها جعفری، برنجی، مریم شامقلی، ماهرخ رحمانی، سعیده جاجرمی، راحله دوستی، لیلا نیکوکار، شهرزاد ثمن‌گویی، ندا معافی، سیده آمنه هادی و آتنا سوزنی تشکر می‌کنم.

تعهد نامه

اینجانب .سمیه اسماعیلی اسفه... دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته ... شیمی گرایش آلی دانشکده شیمی... دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقات پیرولو پیرازین با استفاده از کاتالیز گر پالادیم... تحت راهنمائی آقای دکتر علی کیوانلو... متعهد می شوم .

• تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .

• در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .

• مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .

• کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .

• حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.

• در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .

• در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

با توجه به خواص بیولوژیکی متنوع پیرولوپیرازین‌ها، در این تحقیق مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲] پیرازین با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و مس سنتز گردید. از واکنش ۵،۶-دی‌کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل با آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک نوع اول در THF، ترکیبات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل با بهره‌ی بالا به دست آمد. ترکیبات سنتز شده با فنیل استیلن، در حضور کاتالیزگرهای $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ و CuI و دمای ۷۰ درجه سانتیگراد و در اتمسفر آرگون واکنش داده، مشتقات جدیدی از ۵-آلکیل (آریل)-۶-فنیل-۵H-پیرولو [۳،۲-b] پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل سنتز گردید. در مکانیسم پیشنهاد شده $\text{Pd}(0)$ که از کاهش Pd(II) در مخلوط واکنش بوجود می‌آید، واکنش را کاتالیز می‌کند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تأیید گردید. از ویژگی‌های این روش؛ شرایط ملایم، تک ظرفی بودن، استفاده از آب به عنوان حلالی بی‌خطر و سازگار با محیط زیست و ارزان قیمت و همچنین بهره‌ی بالای مشتقات سنتز شده می‌باشد.

کلمات کلیدی: پیرولوپیرازین، کاتالیست پالادیم، آلکین انتهایی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱ شیمی پیرازین‌ها و پیرولوپیرازین‌ها.....	۲
۱-۱-۱ پیرازین.....	۲
۲-۱-۱ فعالیت بیولوژیکی مشتقات پیرازین.....	۲
۳-۱-۱ سنتز پیرازین و مشتقات آن.....	۳
۴-۱-۱ واکنش‌های پیرازین.....	۶
۵-۱-۱ پیرولوپیرازین.....	۹
۶-۱-۱ خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین.....	۹
۷-۱-۱ سنتز پیرولو [۲، ۳-b] پیرازین و مشتقات آن.....	۱۰
۲-۱ واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم.....	۱۲
۱-۲-۱ شیمی پالادیم.....	۱۲
۲-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا.....	۱۶
۳-۲-۱ سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از کاتالیزگر پالادیم.....	۱۸
فصل دوم: بحث و بررسی نتایج	
۲ بحث و بررسی نتایج.....	۲۴
۱-۲ سنتز مواد اولیه.....	۲۴
۲-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل.....	۲۵
۳-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل (آریل) -۶-فنیل -H۵-پیرولو [۲، ۳-b] پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل.....	۲۶

۴-۲ شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده ۲۸

۵-۲ مکانیسم واکنش ۳۲

۶-۲ دیگر ترکیبات سنتز شده در اثر تغییر شرایط واکنش ۳۳

۷-۲ اثر کاتالیزگر ۳۶

۸-۲ نتیجه گیری ۳۶

۹-۲ آینده نگری ۳۷

فصل سوم: بخش تجربی

۳ بخش تجربی ۳۹

۱-۳ دستگاه ها ۳۹

۲-۳ مواد اولیه ۳۹

۳-۳ تهیهی مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل ۴۰

۴-۳ تهیهی مشتقات ۵-آلکیل (آریل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو [b-۳،۲] پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل ۴۱

۵-۳ تهیهی کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید ۴۴

ضمیمه

ضمیمه ۴۵

مراجع

مراجع ۸۱

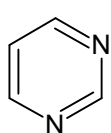
فصل اول

مقدمه

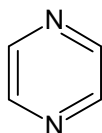
۱-۱ شیمی پیرازین‌ها و پیرولوپیرازین‌ها

۱-۱-۱ پیرازین

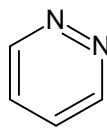
دی‌آزین‌ها دسته‌ای از ترکیبات مشتق شده از بنزن هستند که در آن‌ها دو اتم کربن در یک حلقه‌ی شش عضوی به وسیله‌ی دو اتم نیتروژن جایگزین شده است. تمامی این ترکیبات، آروماتیک هستند. با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن، دی‌آزین‌ها شامل پیریمیدین (۱)، پیرازین (۲)، و پیریدازین (۳) می‌باشند. در پیرازین اتم‌های نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۴ قرار دارند [۱].



(۱)



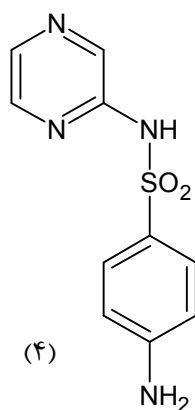
(۲)



(۳)

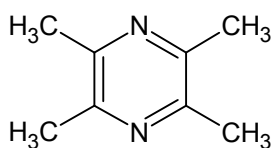
۱-۱-۲ فعالیت بیولوژیکی مشتقات پیرازین

پیرازین‌ها فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی نشان می‌دهند. ۲-سولفونامیدوپیرازین (۴) به عنوان یک آنتی‌باکتریال قوی به کار می‌رود [۱].



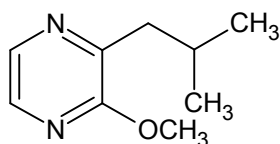
(۴)

طعم گردو از تترامتیل‌پیرازین (۵) ناشی می‌شود [۲].



(۵)

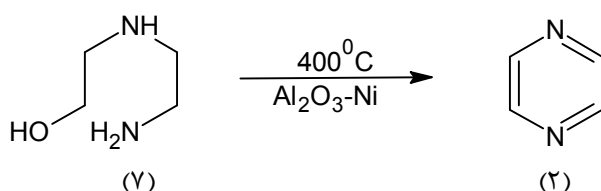
۲-متوکسی-۳-(۲-متیل پروپیل)پیرازین (۶)، یکی از ترکیبات نیتروژن دار در اسانس گیاه باریجه است که باعث بوی تند آن می شود. گیاه باریجه اثر ضد تشنج دارد [۳].



(۶)

۳-۱-۱ سنتز پیرازین و مشتقات آن

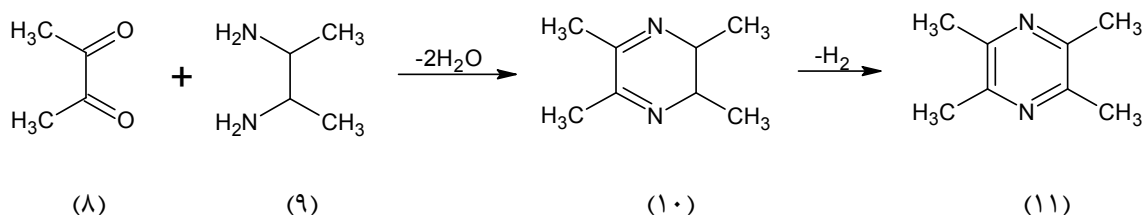
پیرازین (۲) در صنعت از حرارت دادن هیدروکسی اتیل اتیلن دی آمین (۷) در دمای 400°C و در حضور کاتالیزگر $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ni}$ سنتز می شود [۱].



(۲)

به طور کلی پیرازین ها از واکنش ترکیبات ۲،۱-دی کربونیل با ۲،۱-دی آمین ها و یا خود تراکمی α -آمینوکتون ها تهیه می شوند.

در سال ۱۹۷۲ از واکنش ۳،۲-بوتان دی اون (۸) با ۳،۲-دی آمینوبوتان (۹)، دی هیدروپیرازین (۱۰) سنتز گردید. اکسایش این ترکیب تترامتیل پیرازین (۱۱) را ایجاد کرد.



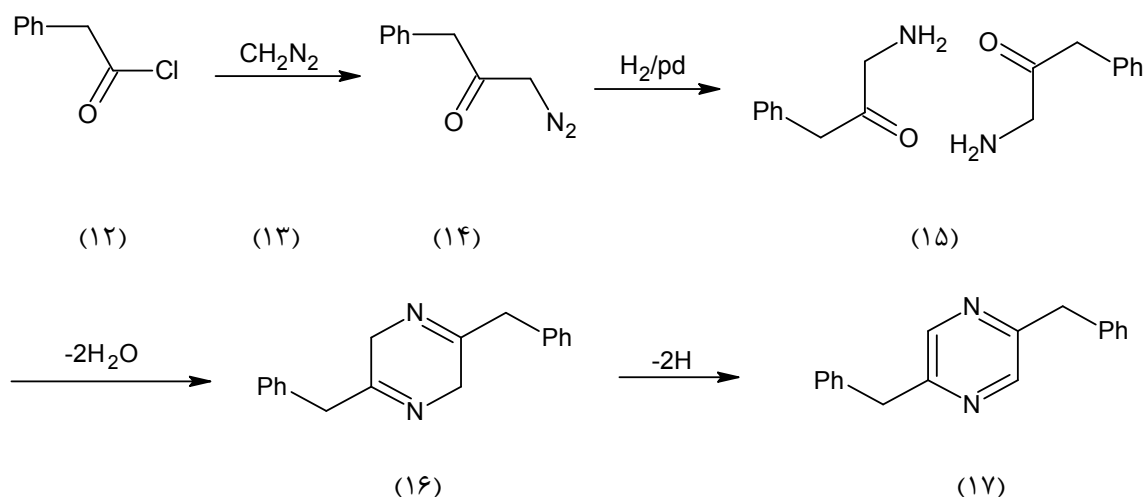
(۸)

(۹)

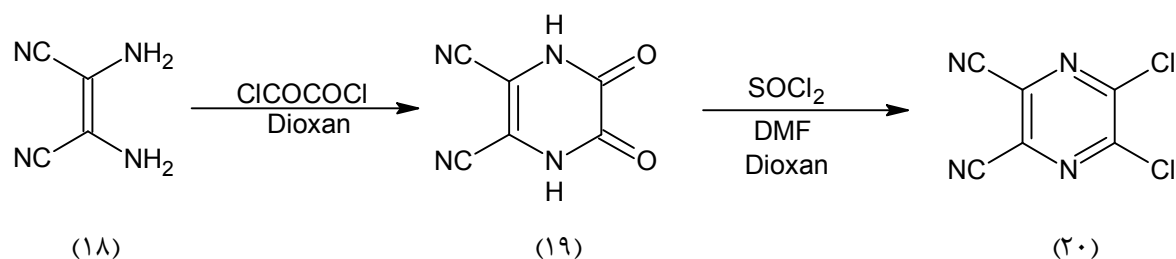
(۱۰)

(۱۱)

واکنش آسیل کلریدها (۱۲) با دی آزومتان (۱۳) و سپس کاهش ترکیبات حاصل (۱۴)، α -آمینو کربونیل (۱۵) را تولید می کند. این ترکیبات در اثر تراکم و به دنبال آن اکسایش به پیرازین های استخلاف شده (۱۷) تبدیل می شوند [۱].



در سال ۱۹۸۶ ترکیب ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتрил (۲۰) از واکنش دی آمینومالئونیتрил (۱۸) با اگزالیل کلرید و سپس کلردار کردن محصول دی اکسو حاصل (۱۹) با تیونیل کلرید در دی اکسان، سنتز شد [۴].

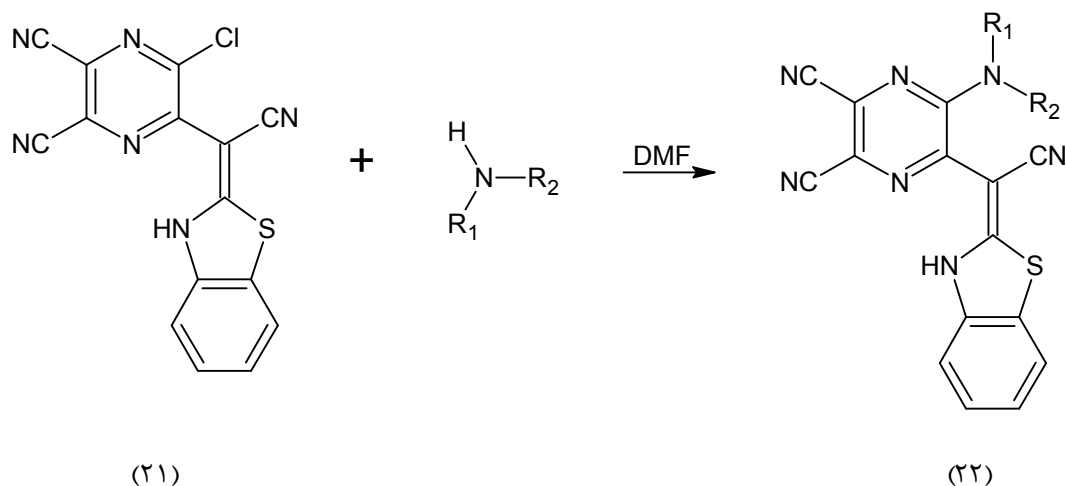


در سال ۲۰۰۲ یو. ام. وولونکو^۱ و جی. جی. دابینانا^۲ به مطالعه‌ی واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی بر روی مشتقات هالوژنه علاقه‌مند شدند. در مشتقات پیرازین (۲۱)، اثر فعال‌کنندگی گروه‌های نیتрил بر روی حلقه‌ی پیرازین باعث می‌شود تا اتم کلر به آسانی توسط نوکلئوفیل‌ها جابجا شود.

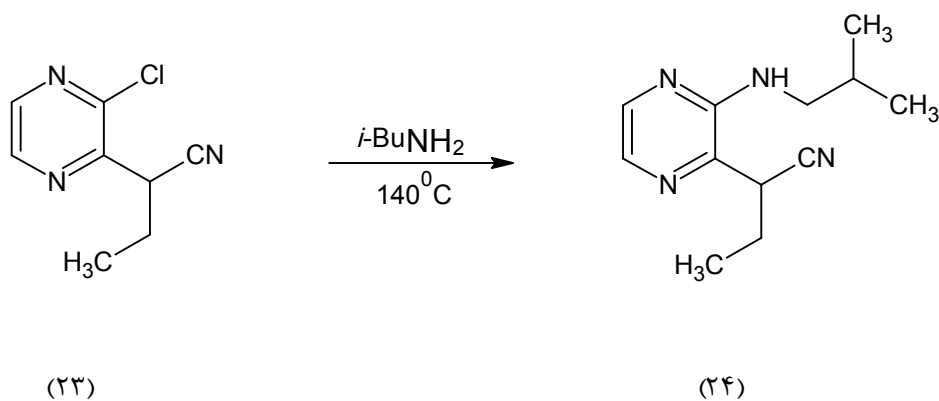
واکنش این ترکیب با آمین نوع دوم در دمای اتاق انجام می‌شود و ترکیب (۲۲) با بازدهی بالایی تشکیل می‌گردد [۵].

1. Yu. M. Volovenko

2. G. G. Dubinana

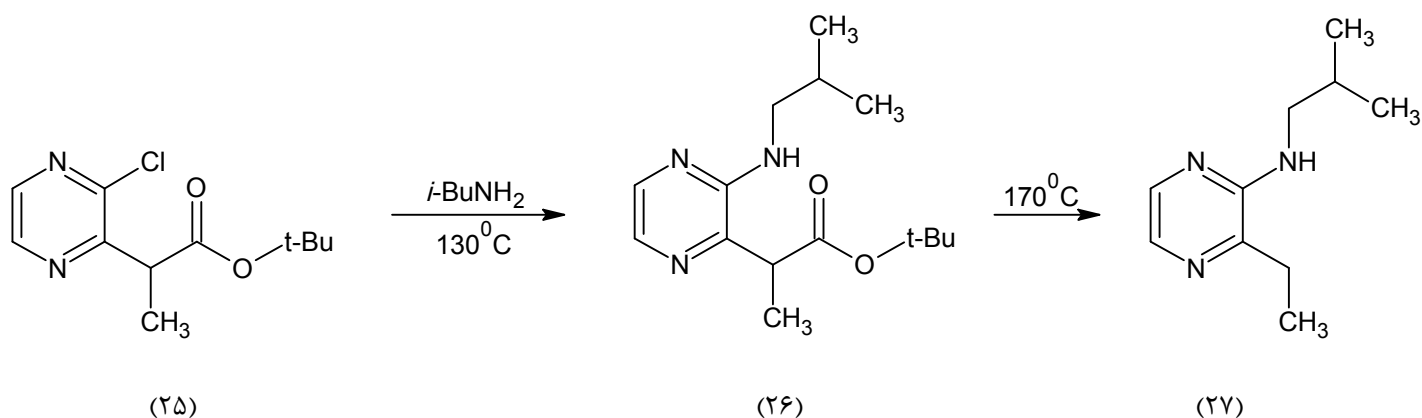


در سال ۲۰۰۴، ۲- $\{3-[(2\text{-متیل پروپیل})\text{آمینو}]پیرازین-۲-یل\}$ بوتان نیتریل (۲۴) از جایگزینی اتم کلر در موقعیت ۳ حلقه‌ی پیرازین (۲۳) با *i*-بوتیل آمین در دمای 140°C سنتز شد [۶].



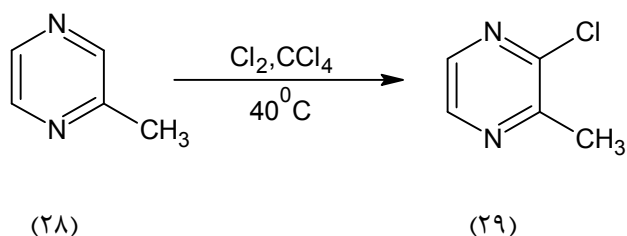
در سال ۲۰۰۶، واکنش دیگری توسط الکساندر^۱ و همکارانش گزارش شد. *t*-بوتیل کلرواستر (۲۵) زمانی که با *i*-بوتیل آمین در 130°C وارد واکنش می‌شود، *t*-بوتیل-۲- $\{3-[(2\text{-متیل پروپیل})\text{آمینو}]پیرازین-۲-یل\}$ -۲-ایل پروپانوات (۲۶) را تولید می‌کند. گرمایش بعدی مخلوط واکنش در 170°C منجر به کربوکسیل زدایی و تشکیل محصول ۳-اتیل-N-(۲-متیل پروپیل)پیرازین-۲-آمین (۲۷) می‌شود [۷].

1. Alexander

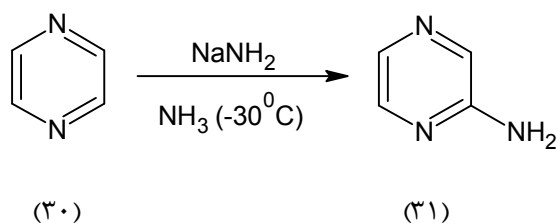


۱-۴ واکنش‌های پیرازین

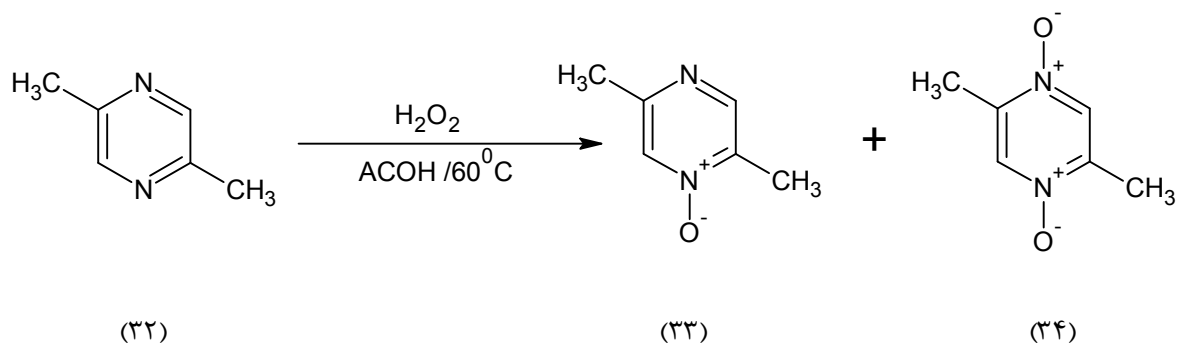
به دلیل خاصیت الکترون‌گاتیوی بالای دو اتم نیتروژن، دی‌آزین‌های استخلاف نشده در برابر واکنش‌های جایگزینی الکتروفیلی مقاوم‌اند. برم‌دار کردن پیرازین گزارش نشده است اما وجود گروه آلکیل باعث فعال شدن حلقه می‌گردد به طوری که کلردار شدن موضع ۳ مشتق ۲-متیل‌پیرازین (۲۸) تحت شرایط ملایم با بهره‌ی ۶۷٪ به راحتی رخ می‌دهد [۱].



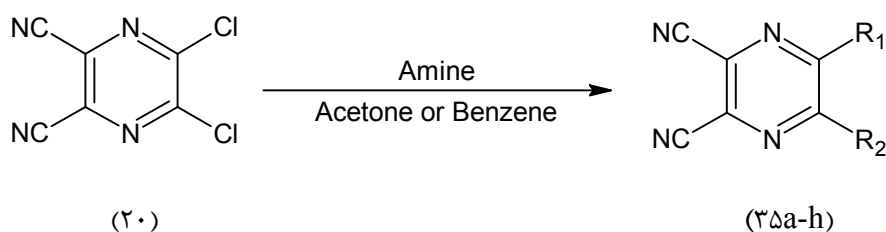
مهمترین جنبه‌ی شیمی دی‌آزین‌ها شامل واکنش آن‌ها با عوامل نوکلئوفیلی است. نوکلئوفیل به موضع ۲ حلقه‌ی پیرازین حمله می‌کند، چون بار منفی به وسیله‌ی اتم الکترون‌گاتیو نیتروژن پایدار می‌شود. واکنش پیرازین با سدیم آمید در آمونیاک مایع (واکنش چی‌چی‌باین) مثالی از این نوع واکنش‌ها است [۱].



یکی دیگر از واکنش‌های پیرازین، اکسایش به N-اکسیدها توسط هیدروژن پراکسید در حلال استیک اسید می‌باشد. مونو N-اکسید (۳۳) محصول اصلی این واکنش است که با بهره‌ی ۶۲٪ تولید می‌شود و دی N-اکسید (۳۴) که یک محصول جانبی است با بهره‌ی ۲۴٪ تولید می‌گردد [۱].



ترکیب ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتрил (۲۰) با توجه به اثر قوی الکترون کشندگی گروه سیانو روی حلقه‌ی پیرازین، برای جایگزینی نوکلئوفیلی، بسیار مطلوب است. انواع آمین‌ها، تیول‌ها و سایر نوکلئوفیل‌ها با این ترکیب وارد واکنش شده و محصولات یک یا دو استخلافی تولید می‌کند. واکنش ترکیب (۲۰) با آمین‌های متفاوت در استون یا بنزن و در دمای اتاق، محصولات بیس-آلکیل آمینو یا مونوآلکیل آمینوپیرازین-۳،۲-دی کربونیتрил (۳۵a-h) را با بهره‌ی خوب (۷۴-۹۲٪) تولید می‌کند. نتایج به دست آمده در جدول ۱ خلاصه شده است [۸].

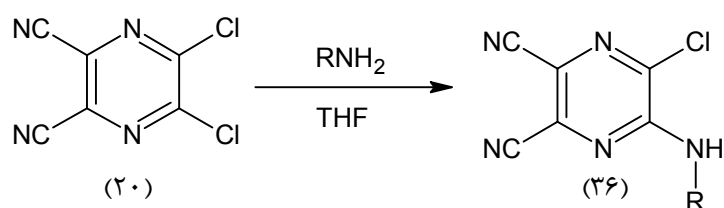


جدول (۱-۱): محصولات بیس-آلکیل آمینو یا مونوآلکیل آمینوپیرازین-۳،۲-دی کربونیتрил (۳۵a-h)

	۳۵a	۳۵b	۳۵c	۳۵d	۳۵e	۳۵f	۳۵g	۳۵h
R ₁	NH ₂	NH ₂	NHMe	NEt ₂	NHBu-n	NMe ₂	Pyrrolidino	Morpholino
R ₂	Cl	NH ₂	NHMe	NEt ₂	NHBu-n	NMe ₂	Cl	Cl

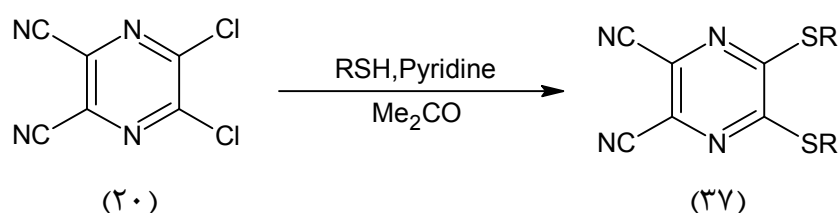
همچنین از واکنش این ترکیب (۲۰) با آمین‌ها در THF و در دمای پایین، محصول (۳۶) با بهره‌ی

(۷۲-۸۴٪) تولید می‌شود [۹].



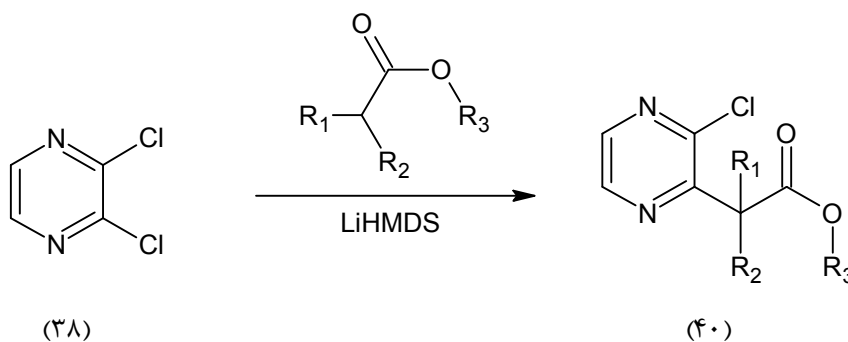
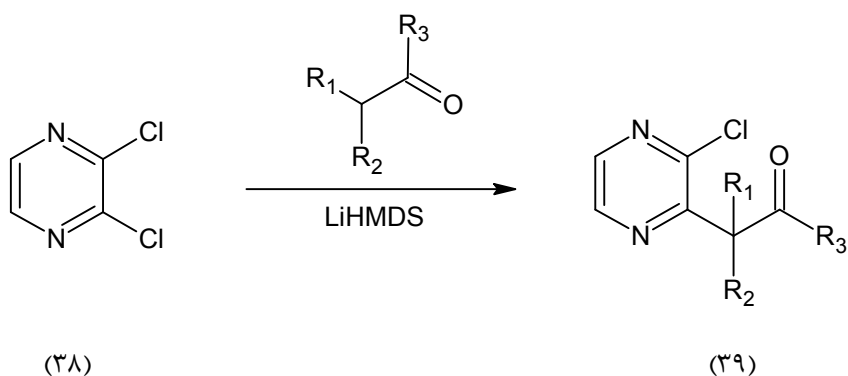
ترکیب (۲۰)، به راحتی با تیول‌ها در حضور پیریدین به عنوان باز واکنش داده و مشتقات دو

استخلاfi مربوطه را ایجاد می‌کند [۱۰].

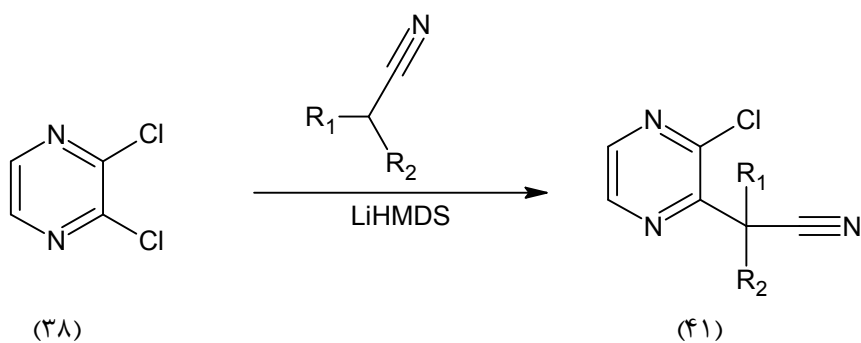


واکنش ۳،۲-دی‌کلروپیرازین (۳۸) با کتون‌ها، استرها و نیتریل‌های مختلف در حضور باز^۱ LiHMDS

منجر به تشکیل گزینشی محصولات تک استخلاfi (۳۹)، (۴۰) و (۴۱) می‌گردد [۱۱].

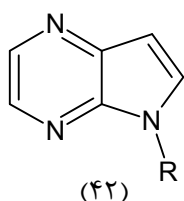


1. Lithium hexamethyldisilazide



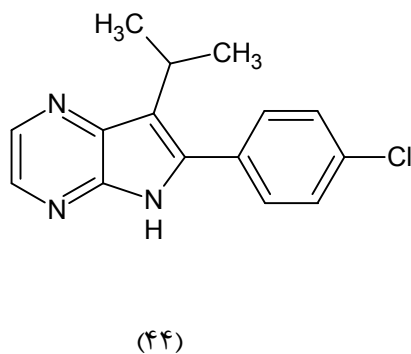
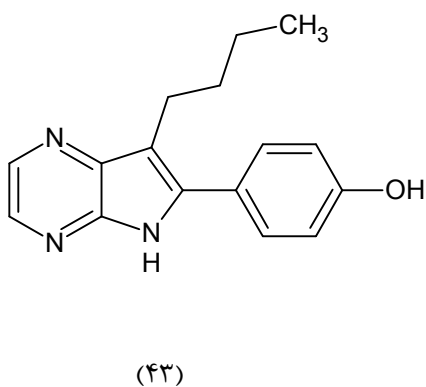
۱-۵ پیرولوپیرازین

از اتصال حلقه‌ی پیرول به حلقه‌ی پیرازین در موقعیت ۲ و ۳، پیرولو[۲،۳-b]پیرازین (۴۲) تشکیل می‌شود.

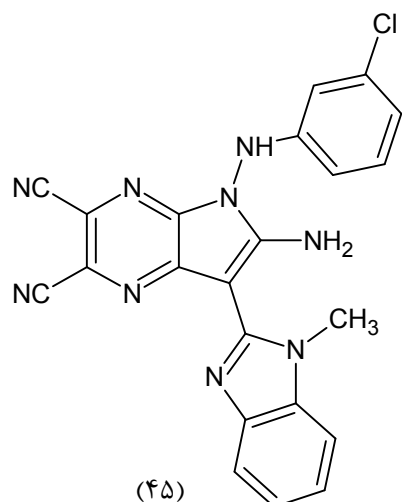


۱-۶ خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین

پیرولوپیرازین‌ها از جمله هتروسیکل‌های دوحلقه‌ای به شمار می‌روند که خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی دارند، از جمله می‌توان به ترکیباتی با نام آلوزین^۱ اشاره کرد که به عنوان مهارکننده‌های عوامل اختلالات بازسازی سلول‌های عصبی، در بیماری آلزایمر به کار می‌روند [۷]. نمونه‌هایی از این مهارکننده‌ها ترکیبات (۴۳) و (۴۴) می‌باشند [۱۲].

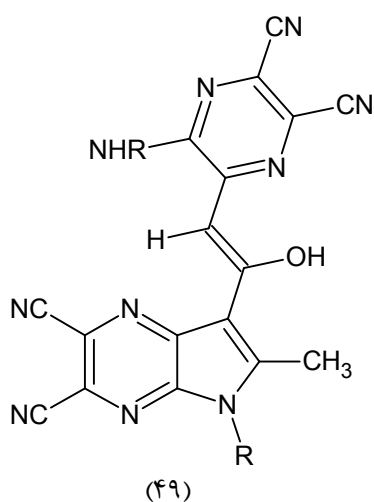
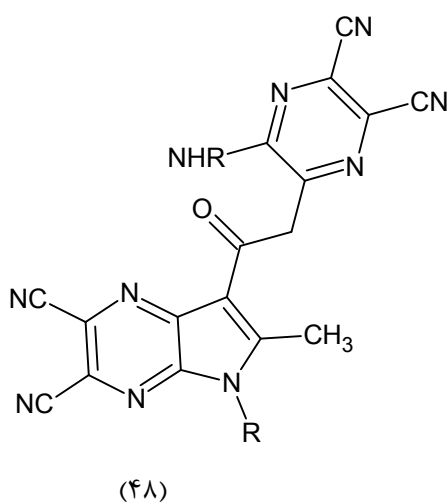
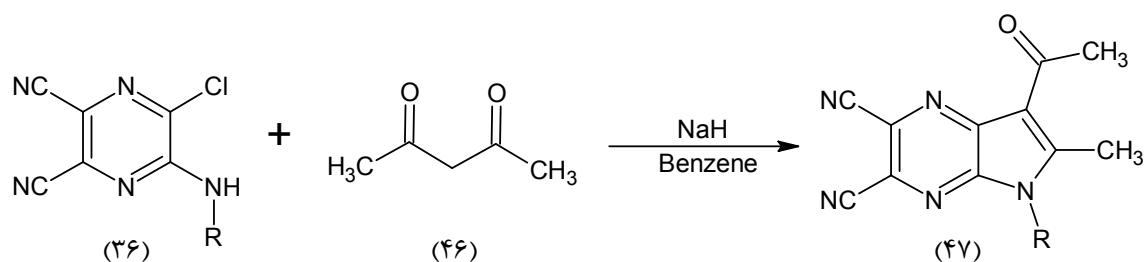


همچنین در سال ۲۰۰۶، مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲] پیرازین‌ها (۴۵) سنتز شدند و فعالیت ضد توموری آن‌ها به اثبات رسید [۱۳].

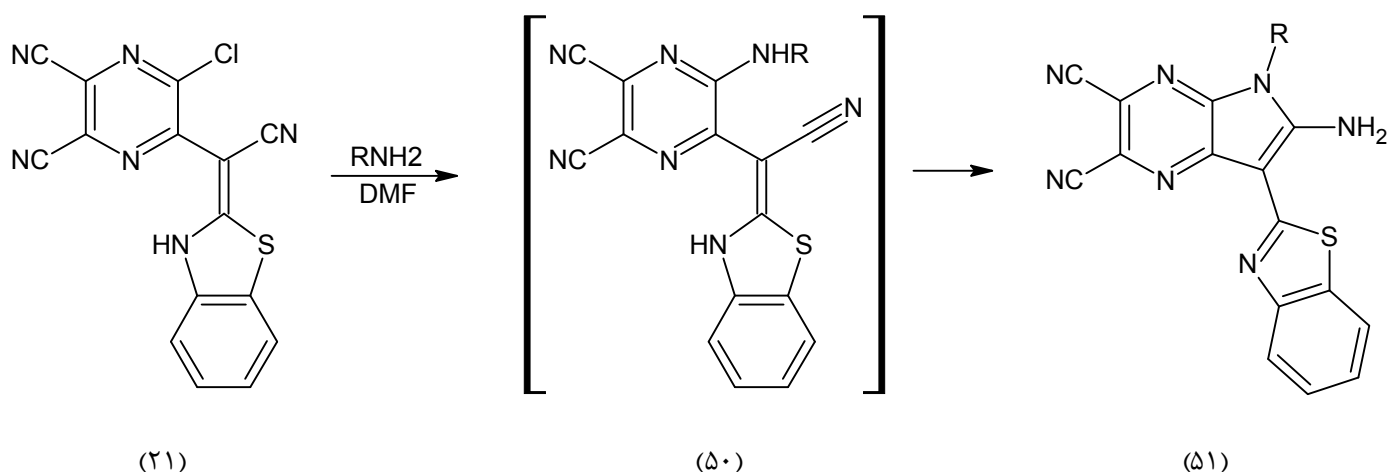


۷-۱-۱ سنتز پیرولو [b-۳،۲] پیرازین‌ها و مشتقات آن

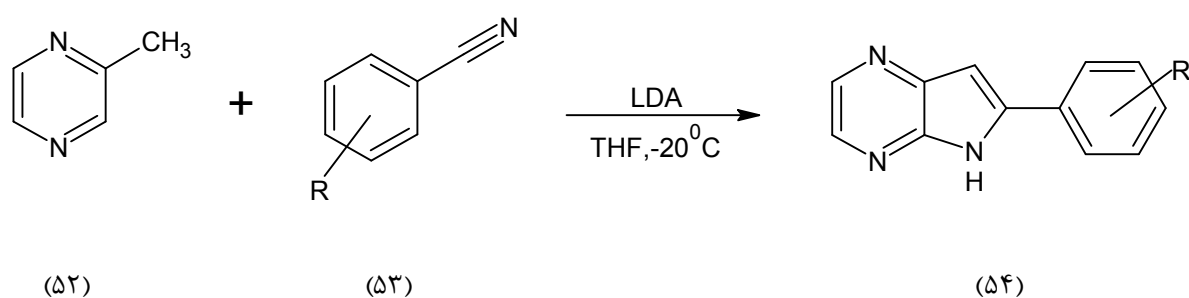
در سال ۲۰۰۱ توسط جی. یان. جانگ^۱ و همکارانش و از واکنش ترکیب (۳۶) با ۲-پنتان دی‌اون (۴۶) در حضور سدیم هیدرید و در بنزن خشک، پیرولوپیرازین‌های (۴۷)، (۴۸)، و (۴۹) تهیه شد [۱۴].



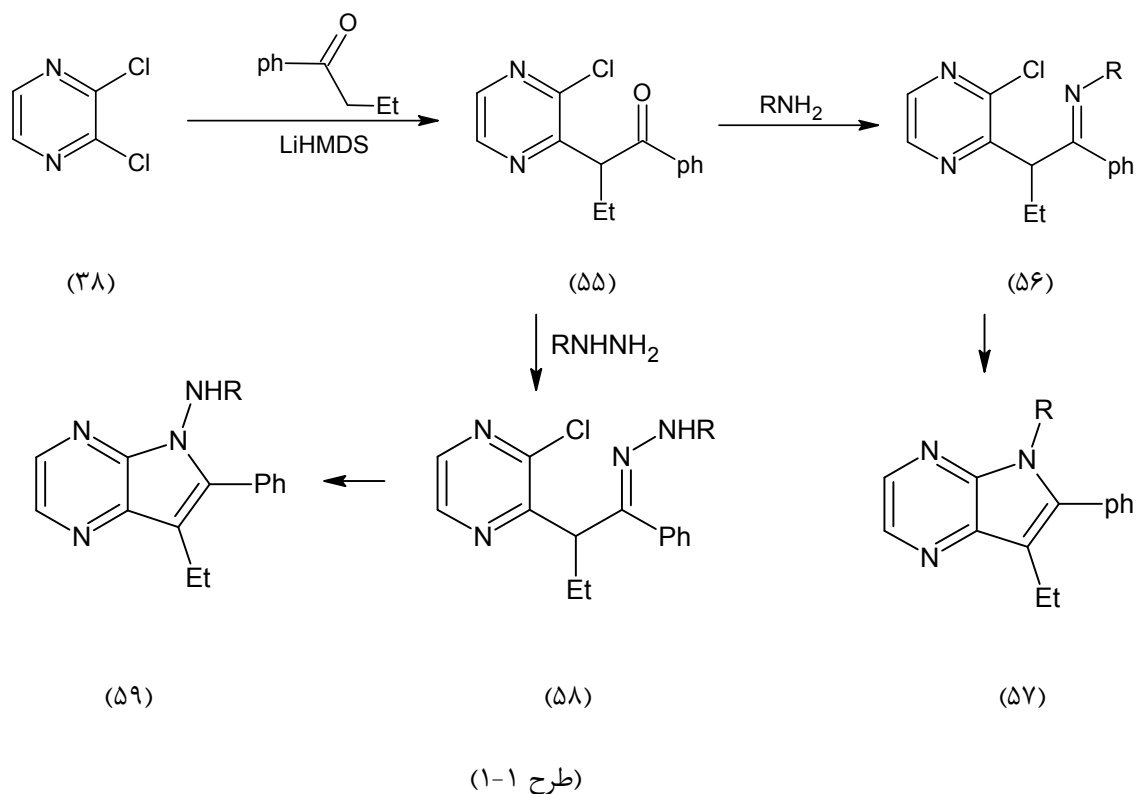
در سال ۲۰۰۲ از واکنش ترکیب (۲۱) با آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک نوع اول و به دنبال آن حلقوی شدن، محصولات جدید پیرولو [b-۳,۲]پیرازین (۵۱) به دست آمد [۵].



در سال ۲۰۰۴ تعدادی از پیرولو [b-۳,۲]پیرازین‌ها (۵۴)، از واکنش متیل پیرازین (۵۲) با بنزونیتریل (۵۳) در حضور باز قوی LDA سنتز شدند. بهره‌ی واکنش وابسته به استخلاف R می‌باشد. بیشترین بهره برای گروه‌های الکترون دهنده گزارش شده است [۱۵].



در سال ۲۰۰۶ روش جدیدی برای سنتز ترکیبات (۵۷) و (۵۹) ارائه شد. این روش بر اساس جایگزینی گزینشی تنها یک اتم کلر، از واکنش ۳,۲-دی‌کلروپیرازین (۳۸) با کتون‌ها به همراه حلقوی شدن با آمین‌های نوع اول یا هیدرازین‌ها می‌باشد (طرح ۱-۱) [۷].

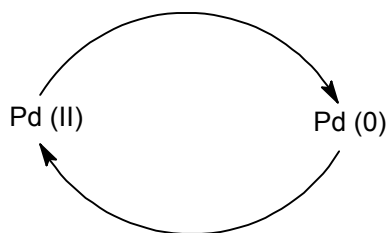


۲-۱ واکنش‌های جفت‌شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

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

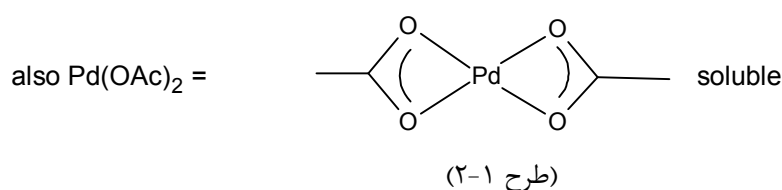
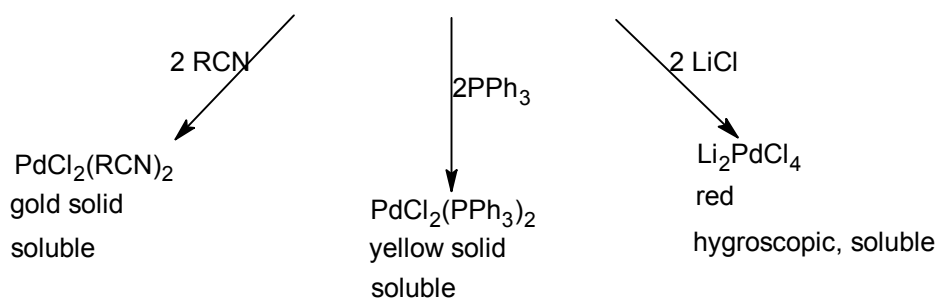
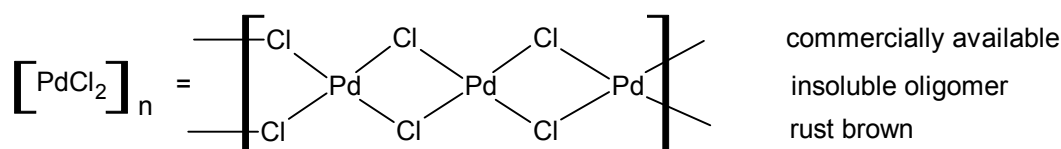
۱-۲-۱ شیمی پالادیم

پالادیم دارای دو حالت اکسایشی پایدار و متداول است: حالت اکسایشی $+۲$ و حالت اکسایش صفر. تبدیل این دو حالت اکسایشی به یکدیگر، مسئول واکنش‌های شیمیایی جالب پالادیم است.



۱-۲-۱-۱ حالت اکسایشی ۲+؛ Pd(II)

کمپلکس‌های پالادیم (II) الکتروفیل هستند و تمایل به واکنش با ترکیبات آلی غنی از الکترون به ویژه اولفین‌ها و آلکین‌ها را دارند. ماده‌ی اولیه‌ی تهیه‌ی کمپلکس‌های پالادیم، پالادیم کلرید، $[PdCl_2]_n$ می‌باشد که به طور تجاری در دسترس است و دارای ساختار اولیگومری با پل‌های کلر است. پالادیم کلرید در بیشتر حلال‌های آلی نامحلول است. این ساختار اولیگومری به وسیله‌ی لیگاندهای دهنده‌ی الکترون^۱ به راحتی شکسته شده و کمپلکس‌های منومری $PdCl_2L_2$ پایدار و محلول در بیشتر حلال‌های آلی را ایجاد می‌کند (طرح ۲-۱) [۱۶].



کمپلکس‌های نیتریلی، کاتالیزگرهای مناسبی برای واکنش‌هایی هستند که با $Pd(II)$ کاتالیز می‌شوند، چون لیگاندهای نیتریل به اندازه‌ی کافی فعال^۲ هستند و نسبت به ایجاد محل‌های خالی برای کثوردیناسیون در طول واکنش فعال می‌باشند. بیس (بنزونیتریل) پالادیم (II) کلرید، $PdCl_2(\text{PhCN})_2$ به دلیل حلالیت بهتر در حلال‌های آلی، بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. کمپلکس‌های بیس (تری فنیل

1. Electron donor

2. labile

فسفین)پالادیم(II)کلرید نسبت به کمپلکس بیس(بنزونیتریل)پالادیم(II)کلرید از پایداری بالاتری برخوردارند. بنابراین در واکنشهایی که کمپلکس‌های پالادیم به عنوان کاتالیزور مورد استفاده قرار می‌گیرند، مناسب نمی‌باشند. این کمپلکس پیش ماده‌ی انتخابی برای فرایندهایی است که با پالادیم صفر، Pd(0)، کاتالیز می‌شوند.

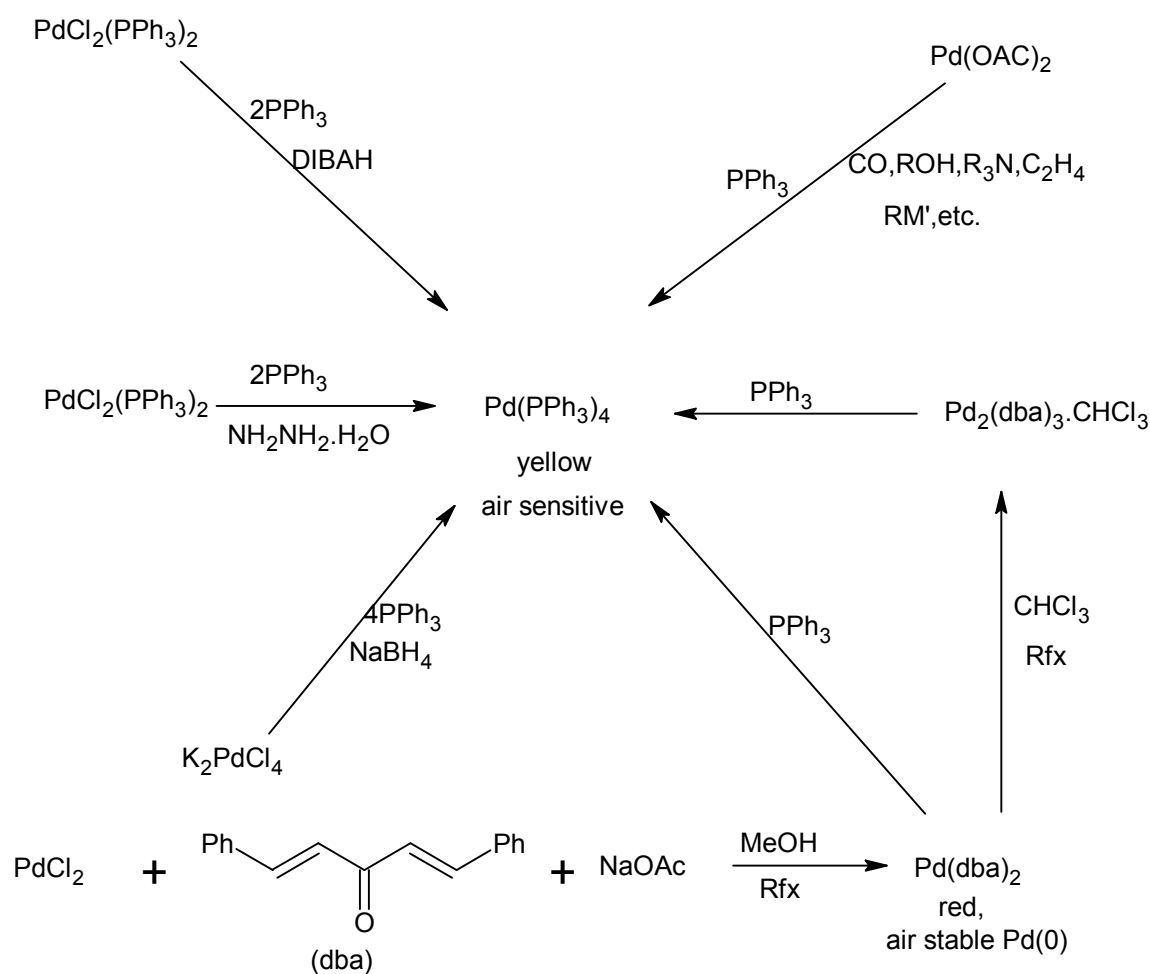
یون کلرید نیز قادر به شکستن اولیگومر $[PdCl_2]_n$ می‌باشد. واکنش $[PdCl_2]_n$ با دو اکی‌الان LiCl در متانول، کمپلکس‌های Li_2PdCl_4 را تولید می‌کند که در حلال‌های آلی نسبتاً محلول است. مرسوم‌ترین کمپلکس پالادیم(II) که به طور تجاری قابل دسترس است و در اکثر حلال‌های آلی قابل حل می‌باشد، پالادیم‌استات $Pd(OAc)_2$ است. این ترکیب نیز به عنوان پیش ماده‌ی تولید پالادیم صفر در واکنش‌هایی است که با Pd(0) کاتالیز می‌شوند.

کمپلکس‌های Pd(II) به ویژه $PdCl_2(RCN)_2$ و $LiPdCl_4$ در سنتز ترکیبات هتروسیکل به طور موفقیت آمیزی به کار گرفته شده‌اند.

۱-۲-۲-۱ حالت اکسایشی صفر؛ Pd(0)

معمول‌ترین و مرسوم‌ترین کمپلکس پالادیم صفر، تتراکیس(تری‌فنیل فسفین)پالادیم، $Pd(PPh_3)_4$ می‌باشد. این ماده‌ی زرد رنگ، نسبت به هوا حساس است و با گذشت زمان فعالیت خود را از دست می‌دهد (با داشتن چهار لیگاند فسفین و جرم مولکولی ۱۴۸ دارای مقدار ناچیزی پالادیم با ارزش و مقدار زیادی فسفین ارزان قیمت است، این کمپلکس به طور تجاری قابل دسترس است). $Pd(PPh_3)_4$ به آسانی از کاهش کمپلکس‌های پالادیم(II) در حضور مقدار زیاد تری‌فنیل فسفین تهیه می‌شود؛ در بیشتر موارد این ترکیب به صورت درجا^۱ تولید می‌شود و بدون جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد (طرح ۱-۳) [۱۶].

1. In situ



(طرح ۱-۳)

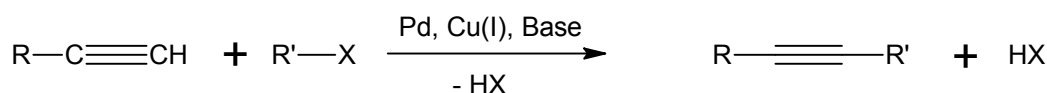
یکی دیگر از کمپلکس‌های $\text{Pd}(0)$ که در هوا پایدار است، بیس‌دی‌بنزیلیدین‌استون‌پالادیم یعنی کمپلکس Pd(dba)_2 می‌باشد. این کمپلکس با جوشاندن پالادیم(II) کلرید و دی‌بنزیلیدین‌استون (dba) در حضور متانول به دست می‌آید. این کمپلکس برای فرایندهایی که با $\text{Pd}(0)$ کاتالیز می‌شوند بسیار مفید است، زیرا به سادگی حمل و نگهداری می‌شود و برای سالها بدون مراقبت خاص می‌تواند ذخیره شود. شاید گسترده‌ترین پیش‌ماده‌ی کاتالیزوری در واکنش‌های کاتالیز شده به وسیله‌ی $\text{Pd}(0)$ ، پالادیم‌استات، Pd(OAc)_2 باشد. این کمپلکس Pd(II) به سادگی تقریباً با هر ترکیبی شامل کربونیل، الکل‌ها، آمین‌های نوع سوم، اولفین‌ها، ترکیبات آلی فلزی گروه‌های اصلی و حتی فسفین‌ها به صورت درجا به $\text{Pd}(0)$ کاهش می‌یابد [۱۶].

Pd(0) واکنش‌های جفت شدن آریل‌هالیدها، وینیل‌هالیدها و تریفلات‌ها را با ترکیبات آلی فلزی از طریق مراحل افزایش اکسایشی^۱، تعویض فلز^۲ و حذف کاهشی^۳ کاتالیز می‌کند. تنها و مهمترین واکنش کمپلکس‌های پالادیم(0) در واکنش با آریل‌هالیدها، وینیل‌هالیدها و تریفلات‌ها می‌باشد که منجر به تشکیل کمپلکس‌های δ -آلکیل پالادیم(II) می‌گردد. این فرایند به عنوان افزایش اکسایشی شناخته شده است و ترتیب فعالیت لیگاندهای مختلف پالادیم در آن به صورت زیر است:



۲-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا^۴

تشکیل پیوند کربن-کربن بین الکین‌های انتهایی با آریل یا وینیل‌هالیدها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم که اولین بار توسط سونوگاشیرا و هاگیهارا^۵ انجام شد، جفت شدن سونوگاشیرا نامیده می‌شود [۱۷].



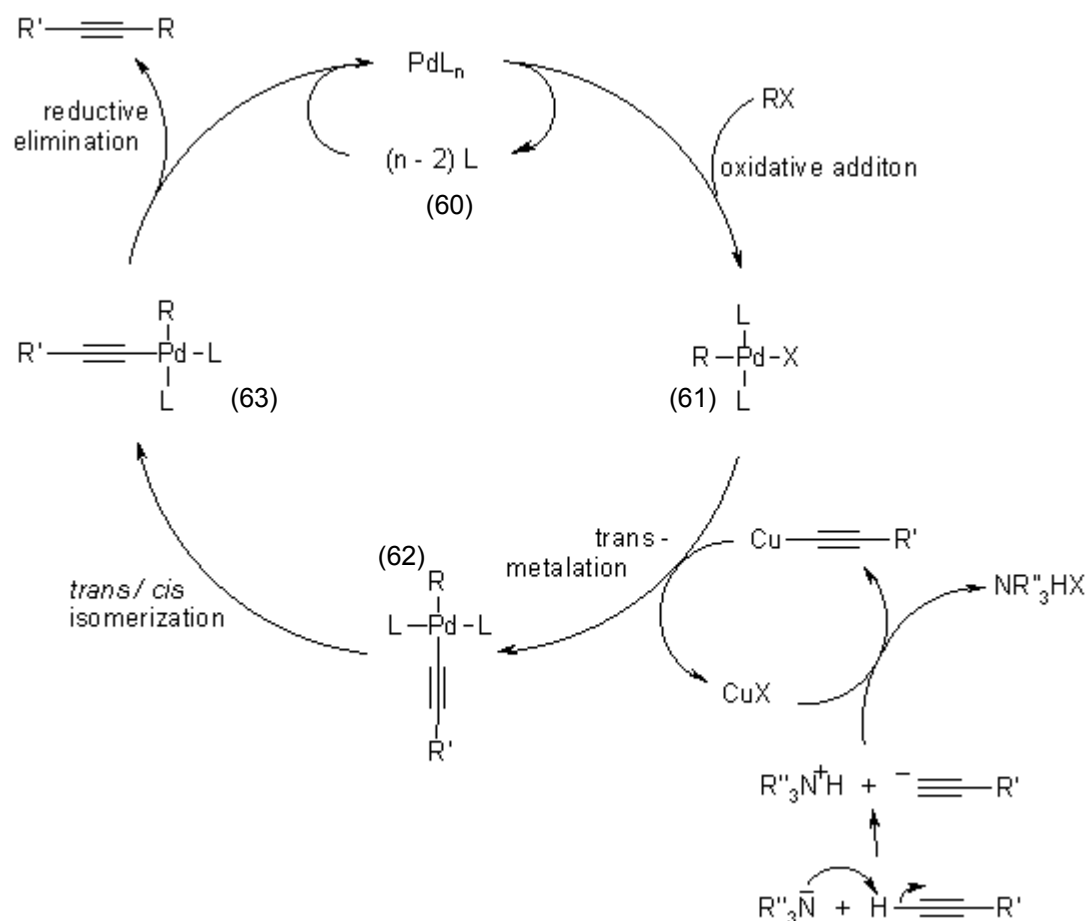
X= I, Br, Cl, OTf

R'= Ar, Alkenyl

کاتالیزگرهایی که برای این واکنش مورد استفاده قرار می‌گیرد، کمپلکس پالادیم-فسفین و مس(I)یدید است. کمپلکس پالادیم مورد استفاده، بیس(تری فنیل فسفین)پالادیم(II) کلرید است. پالادیم(II) در محیط واکنش توسط آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابد.

-
1. Oxidative addition
 2. Trans metallation
 3. Reductive elimination
 4. Sonogashira coupling
 5. Hagihara

طرح (۴-۱) مکانیسم واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را در حضور کاتالیزگر بیس(تریفنیل فسفین)پالادیم(II) کلرید و کاتالیزگر کمکی مس(I) یدید و باز آلی نشان می‌دهد.



(طرح ۴-۱)

در این چرخه کاتالیستی ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر (۶۰) در عمل تداخل با آریل یدید یا تریفلات در یک فرآیند افزایش اکسایشی به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس (۶۱) به دست می‌آید. این کمپلکس با استیلید مسی که در چرخه مس تولید شده، وارد واکنش می‌شود و کمپلکس (۶۲) را ایجاد می‌کند. فرآیند ایزومری شدن ترانس به سیس کمپلکس (۶۲)، کمپلکس (۶۳) را تولید می‌کند و سرانجام طی فرآیند حذف کاهشی،

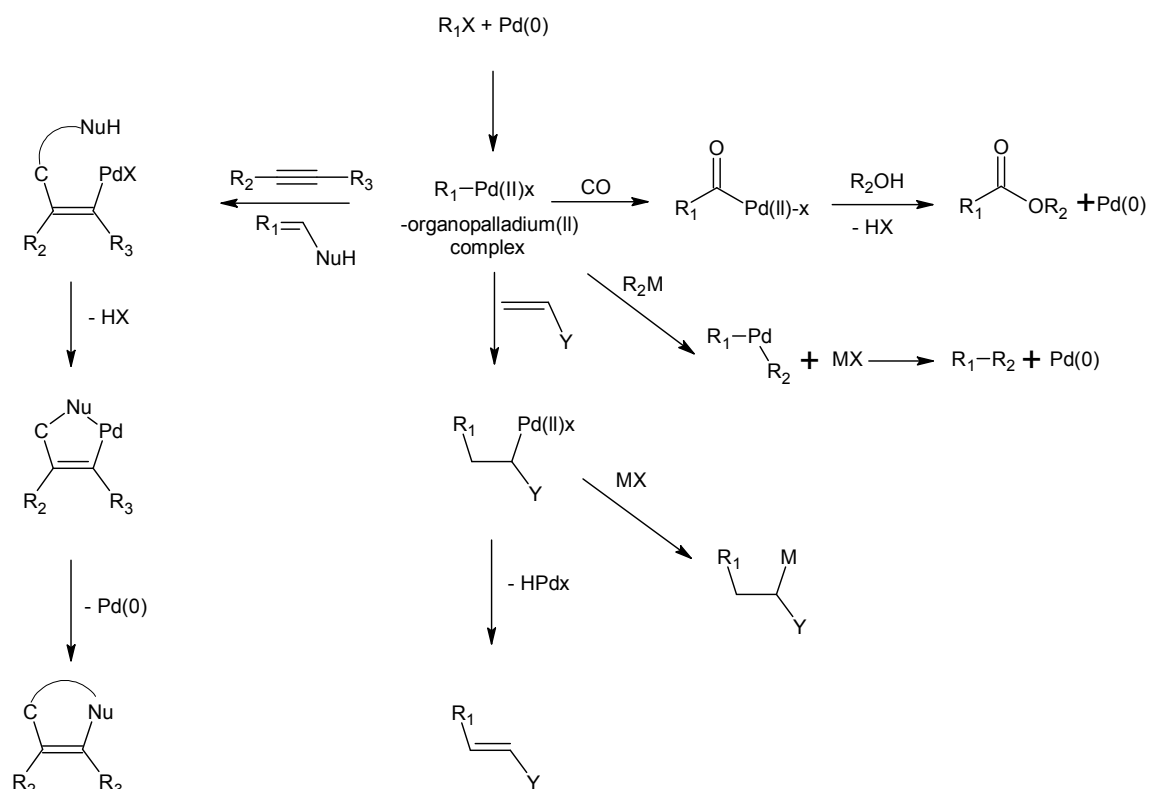
محصول واکنش به دست آمده و پالادیم صفر بازیابی می‌شود. به نظر می‌رسد در این چرخه‌ی کاتالیزوری، استیلید مس از طریق فرآیند «حذف کاهشی» پالادیم (II) را به صفر کاهش می‌دهد. وجود بازهای آلی و معدنی نظیر سزیم کربنات و تری‌اتیل‌آمین برای خنثی کردن هیدروژن‌هالید که محصول جانبی سونوگاشیرا می‌باشد ضروری است. این واکنش باید در جو خنثی انجام گیرد تا از اکسید شدن پالادیم صفر جلوگیری گردد. البته به تازگی با توسعه کاتالیزگرهای آلی فلزی پالادیم، شرایط به گونه‌ای فراهم شده که این واکنش می‌تواند در شرایط اتمسفر نیز انجام پذیرد [۱۷].

۱-۲-۳ سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از کاتالیزگر پالادیم

یک شیوه‌ی مفید برای ساختن هتروسیکل‌ها، حلقوی شدن به وسیله فرآیند افزایش اکسایشی-حذف کاهشی^۱ کاتالیز شده با پالادیم است. این فرایند عموماً شامل افزایش اکسایشی یک مولکول به یک کمپلکس Pd(0) و سپس شکسته شدن پیوند کووالانسی و اکسایش Pd(0) به Pd(II)، برای ایجاد یک کمپلکس δ -اورگانوپالادیم(II) هالید یا تریفلات است. این فرایند با تداخل یک گونه‌ی غیراشباع در پیوند آلکیل-پالادیم مطابق طرح (۱-۵) دنبال می‌شود. پس از حذف کاهشی و حلقوی شدن، پالادیم خارج شده و کاتالیست دوباره وارد چرخه‌ی واکنش می‌شود [۱۸].

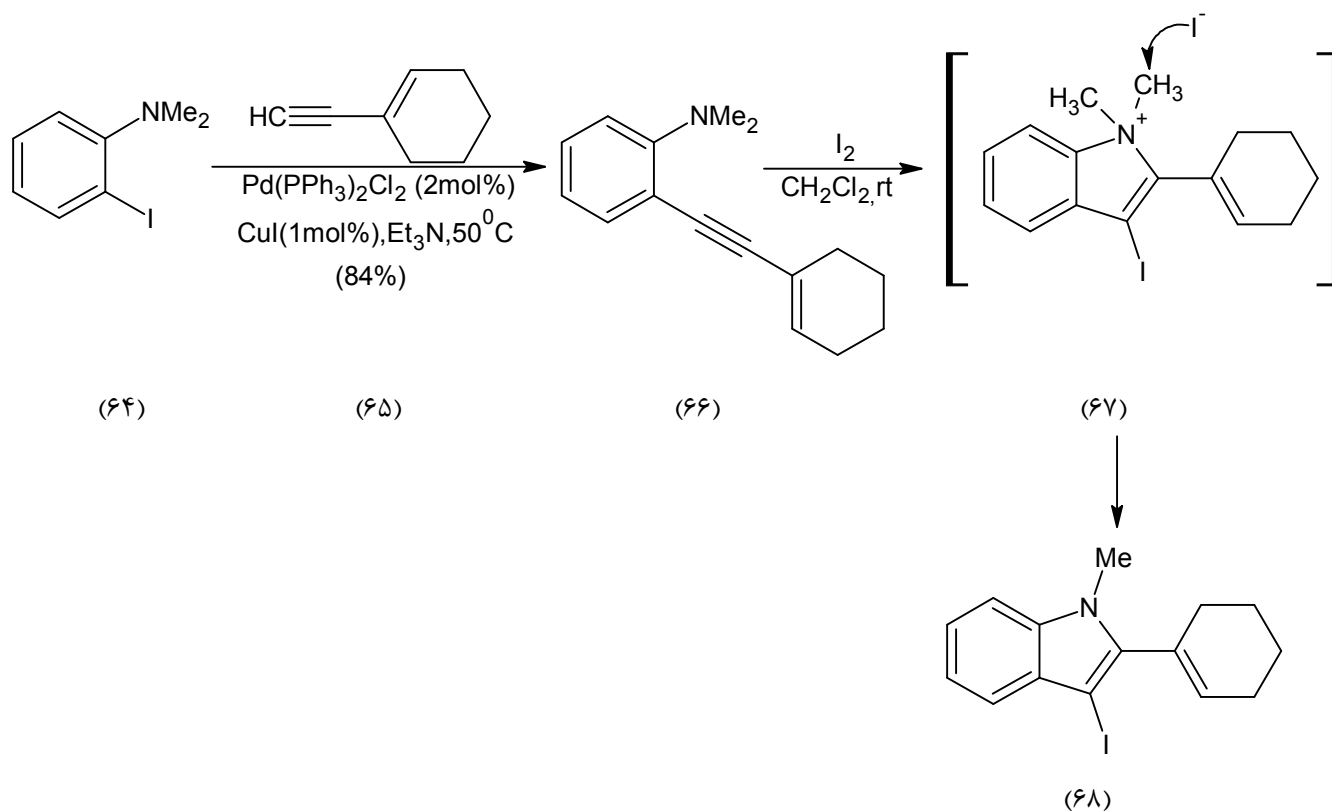
طرح (۱-۵) علاوه بر فرایند درون مولکولی که منجر به تشکیل حلقه می‌گردد، فرایندهای بین مولکولی را نیز نشان می‌دهد.

1. Oxidative addition-reductive elimination



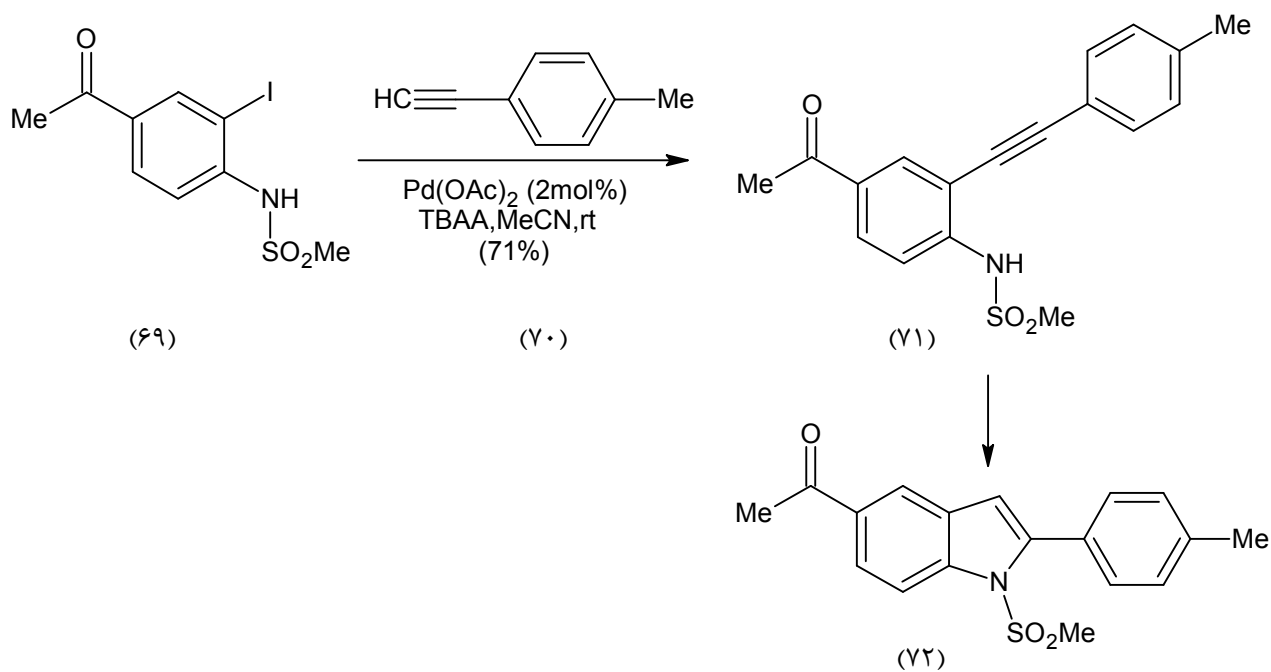
(طرح ۱-۵)

یک مثال جالب از سنتز هتروسیکل‌هایی که دارای نیتروژن در حلقه می‌باشند و در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، واکنش N,N -دی‌متیل-۲-یدوآنیلین (۶۴) با آلکین (۶۵) در حضور کاتالیزگر پالادیم است که ابتدا آلکین‌آریل (۶۶) تولید شده و سپس با حلقوی شدن در حضور ید، ایندول (۶۸) سنتز گردیده است [۱۹].

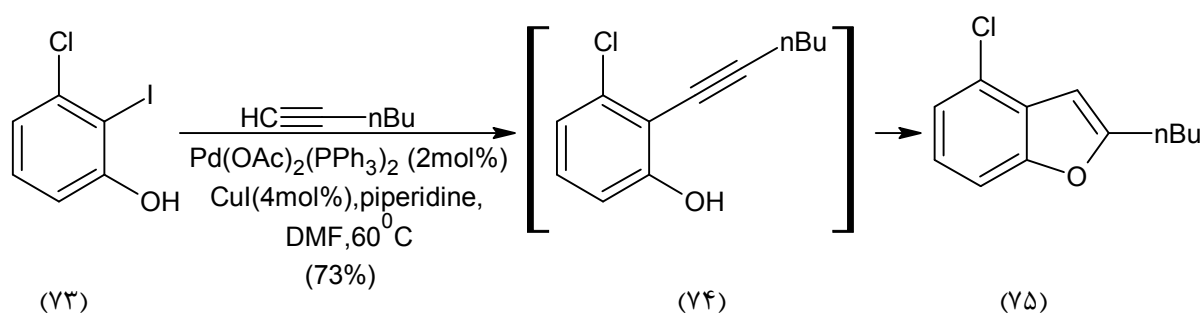


ایندول ها همچنین می توانند از اورتو هالوآنیلین های سولفون شده (۶۹) توسط واکنش سونوگاشیرای

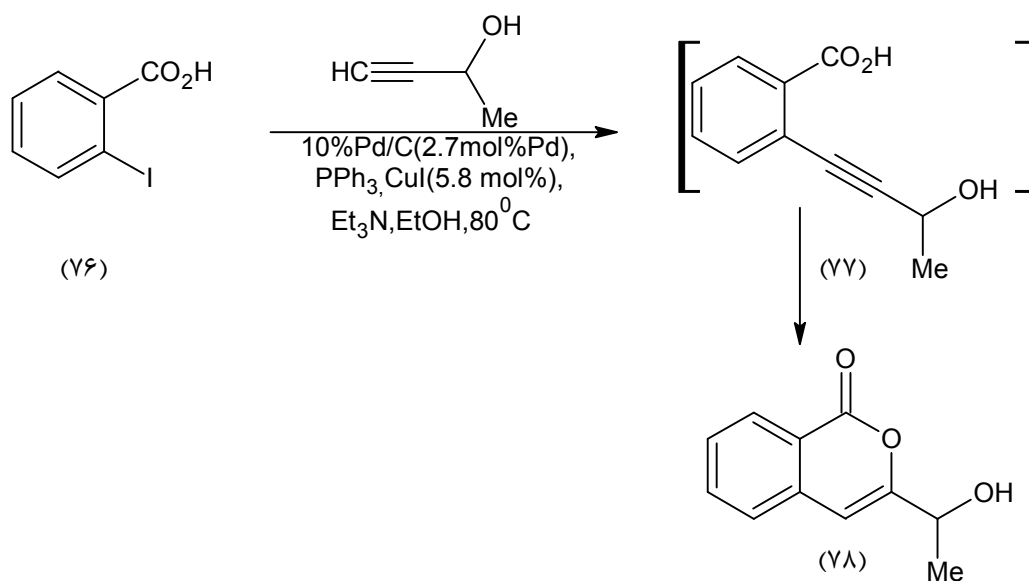
کاتالیز شده با پالادیم و به دنبال آن حلقوی شدن درون مولکولی سنتز شوند [۲۰].



مشتق ۴-کلروبنزو[b]فوران (۷۵) توسط جفت شدن سونوگاشیرای ۳-کلرو-۲-یدوفنل (۷۳) با ۱-هگزین و سپس حلقوی شدن (۷۴) سنتز می‌شود [۲۱].

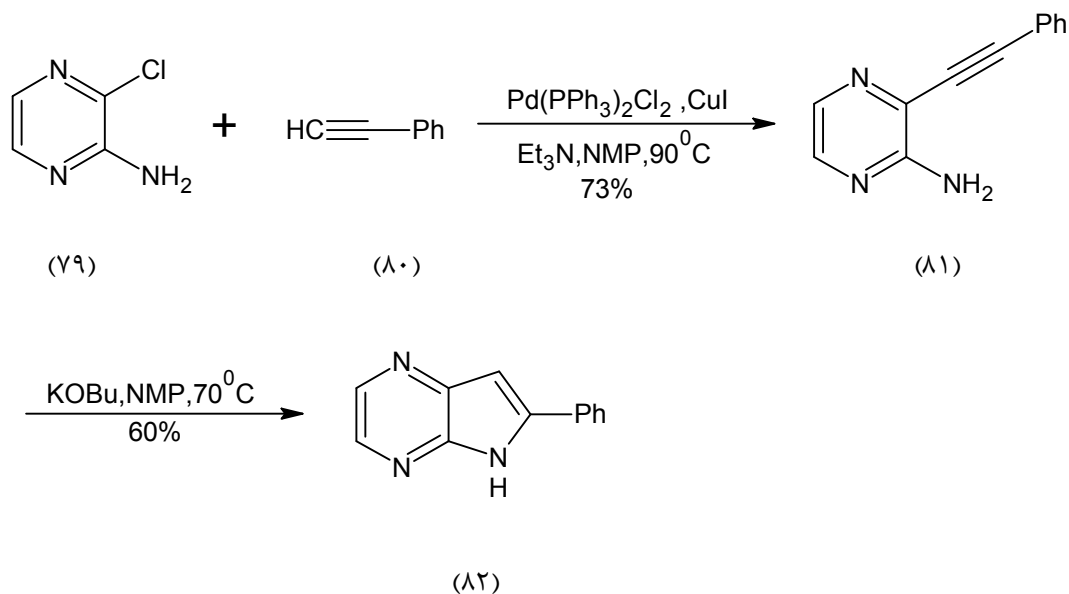


یک روش مناسب برای سنتز ایزوکومارین (۷۸)، حلقوی شدن O-(۱-آلکینیل)بنزوئیک اسید (۷۷) به دست آمده از اورتویدوبنزوئیک اسید (۷۶) توسط جفت شدن سونوگاشیرا می‌باشد [۲۲].

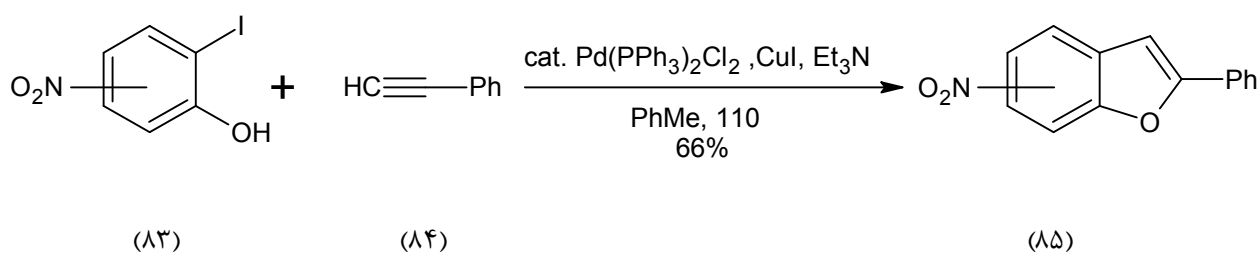


یک مثال از سنتز پیرولوپیرازین‌ها، که در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، سنتز ۶-جایگزینی-۵H-پیرولو [b-۳,۲]پیرازین در یک فرایند دو مرحله‌ای می‌باشد. در واکنش مذکور ابتدا ۲-آمینو-۳-کلروپیرازین (۷۹) با یک آلکین انتهایی آروماتیک مناسب (۸۰) تحت شرایط سونوگاشیرا

وارد واکنش شده و ۲-آمینو-۳-آلکینیل پیرازین (۸۱) تولید می‌شود. سپس این ترکیب در حضور باز و پس از حلقوی شدن، پیرولو [b-۳،۲] پیرازین (۸۲) را تولید می‌کند [۱۵].



دای^۱ از واکنش یدونیترو فنول (۸۳) و فنیل استیلین (۸۴) ترکیب نیترو بنزو [b]-فوران (۸۵) را در حضور کاتالیزگر $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ و CuI در حلال تولوئن سنتز کرد [۲۳].

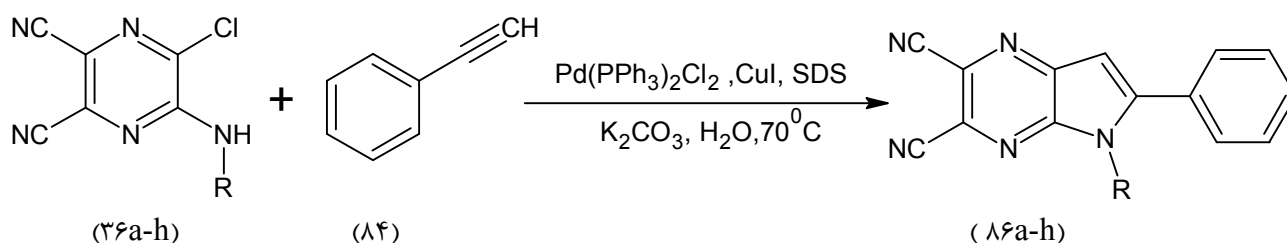


فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲ بحث و بررسی نتایج

پیرولو [b-۳،۲] پیرازین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع کاربردهای وسیعی در صنایع دارویی دارند. در این تحقیق با توجه به اهمیت کاربرد این ترکیبات، مشتقات جدیدی از پیرولوپیرازین‌های دو استخلافی (۸۶a-h) از واکنش مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتیل (۳۶a-h) با آلکین‌های انتهایی (۸۴) در حضور کاتالیزگرهای $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ و CuI با بهره‌ی بالا سنتز گردید.

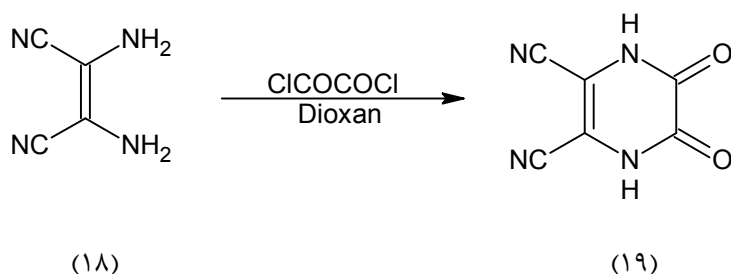


R=alkyl, aryl

۲-۱ سنتز مواد اولیه

۲-۱-۱ سنتز ۵،۶-دی‌اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتیل

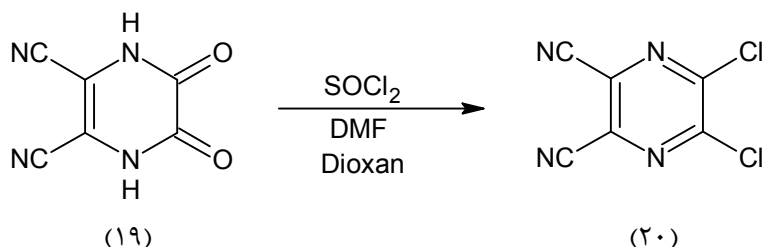
از واکنش دی‌آمینومالئونیتیل (۱۸) با اگزالیل کلرید در دی‌اکسان خشک و در دمای 50°C ، ۵۰-۶۰-دی‌اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتیل (۱۹) با بهره‌ی بالا به دست آمد [۴].



دمای ذوب این ترکیب با مرجع مطابقت دارد [۴]. طیف IR آن، ارتعاش کششی NH را در 3232cm^{-1} و جذب گروه $\text{C}\equiv\text{N}$ را در 2224cm^{-1} نشان می‌دهد (طیف شماره‌ی ۱).

۲-۱-۲ سنتز ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل

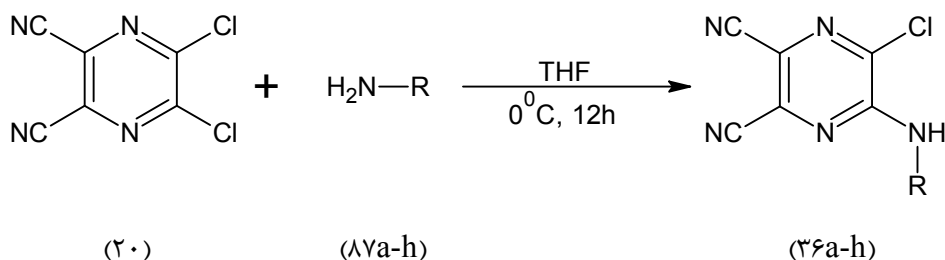
از واکنش ترکیب (۱۹) با تیونیل کلرید در مخلوط دی اکسان و DMF و در دمای 50°C ، ۶-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۲۰) به دست آمد [۴].



دمای ذوب این ترکیب با مرجع مطابقت دارد [۴]. طیف IR آن، پیک گروه کربونیتریل را در حدود 2200 cm^{-1} نشان می دهد. پیک گروه کربونیل حذف شده و کششی C-Cl در 1000 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ی ۲).

۲-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل(آریل)-آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل

از واکنش ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۲۰) با آمین های نوع اول آلیفاتیک و آروماتیک مختلف (۸۷a-h) در حلال THF و دمای 0°C ترکیبات ۵-آلکیل(آریل)-آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۳۶a-h) با بهره ی بالا تهیه گردید [۹].



طیف IR این ترکیبات که به صورت قرص KBr گرفته شده است با مرجع مطابقت دارد [۹]. جذب مربوط به NH در $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ مشاهده می شود. پیک مربوط به گروه های کربونیتریل نیز در تمامی مشتقات در محدوده ی 2200 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف های شماره ی ۳ تا ۱۰).

جدول (۱-۲) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات ۵-آلکیل(آریل)-آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۳۶a-h) را نشان می‌دهد.

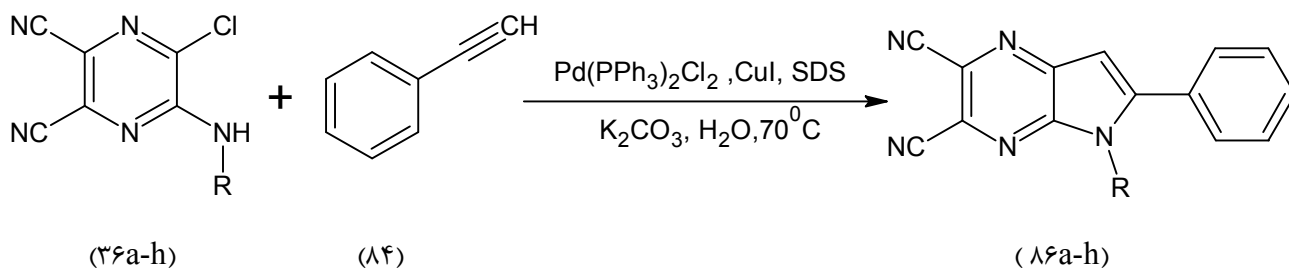
جدول (۱-۲) : دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات ۵-آلکیل(آریل)-آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۳۶a-h)

شماره‌ی طیف	بهره‌ی واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	R	ترکیب
۳	۹۷	۱۲۰	benzyl	۳۶a
۴	۸۳	۱۱۸	2-methoxyethyl	۳۶b
۵	۸۰	۱۴۳	<i>i</i> -propyl	۳۶c
۶	۷۸	۱۴۰	2-methyl propyl	۳۶d
۷	۹۶	۱۸۳	phenyl	۳۶e
۸	۹۵	۱۸۰	4-methyl phenyl	۳۶f
۹	۸۸	۱۷۰	2-chloro phenyl	۳۶g
۱۰	۸۷	۱۲۰	tetrahydrofuran-2-ylmethyl	۳۶h

۳-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل(آریل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳،۲]پیرازین -

۳،۲-دی‌کربونیتریل.

از واکنش مشتقات ۵-آلکیل(آریل)-آمینو-۶-کلروپیرازین-۳ و ۲-دی‌کربونیتریل (۳۶a-h) با فنیل‌استیلن (۸۴) در حضور کاتالیزگرهای $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ و CuI در حلال آب و در دمای 70°C و زیر جو آرگون، مشتقات جدید ۵-آلکیل(آریل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳،۲]پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۸۶a-h) تهیه گردید. سپس محصول با استفاده از ستون کروماتوگرافی و مخلوط حلال (۱٪ متانول در کلروفرم) خالص سازی گردید.



R=alkyl, aryl

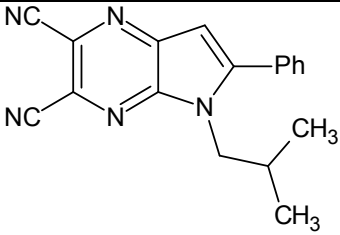
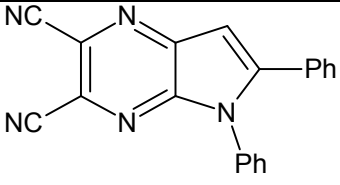
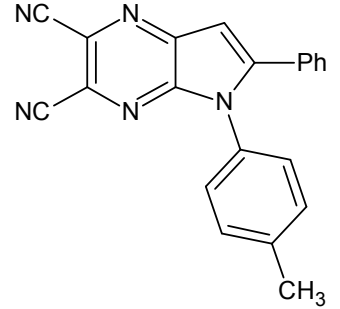
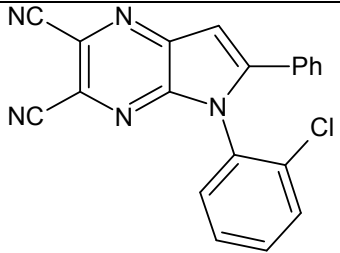
جدول (۲-۲) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات ۵-آلکیل (آریل)-۶-فنیل-۵-پیرولو[۳,۲]-

[b] پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶a-h) را نشان می‌دهد.

جدول (۲-۲) : دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات ۵-آلکیل (آریل)-۶-فنیل-۵-پیرولو[۳,۲]-[b]

پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶a-h)

ترکیب	ساختار	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)	شماره‌ی طیف‌ها
۸۶a		۱۵۶	٪.۸۷	۱۱ و ۱۲
۸۶b		۱۴۸	٪.۸۲	۱۳ و ۱۴
۸۶c		۱۴۷	٪.۷۸	۱۵ و ۱۶
۸۶d		۱۸۰	٪.۷۵	۱۷ و ۱۸

۸۶e		۱۳۳	%۶۸	۱۹ و ۲۰
۸۶f		۲۳۰	%۹۶	۲۱ و ۲۲
۸۶g		۲۴۱	%۹۳	۲۳ و ۲۴
۸۶h		۲۲۰	%۹۰	۲۵ و ۲۶

۲-۴ شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

۵-بنزیل-۶-فنیل-۵H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۸۶a)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه CH_2 به صورت یک‌تایی در $\delta 5/69$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت یک‌تایی در $\delta 7/34$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت دو مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 6/90$ – $7/29$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و در $\delta 7/50$ – $7/66$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2200 cm^{-1} انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۱۲).

۵- (۲-متوکسی‌اتیل) -۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶b)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شد. در این طیف پروتون‌های گروه متوکسی به صورت یک‌تایی در $\delta 3.39$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به اکسیژن به صورت سه‌تایی در $\delta 3.62$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن به صورت سه‌تایی در $\delta 4.64$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. همچنین پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت یک‌تایی در $\delta 7.23$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7.42-7.91$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شد، پیک NH ماده‌ی اولیه حذف شده است. جذب مربوط به $\text{C}=\text{C}$ فنیل در 1500 cm^{-1} و 1560 cm^{-1} به طور واضح مشاهده می‌شود. همچنین جذب مربوط به پروتون‌های آلیفاتیک در 2890 cm^{-1} و پیک تیز مربوط به گروه‌های کربونیتریل در 2200 cm^{-1} و جذب گروه C-O نیز در 1110 cm^{-1} دیده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱۴).

۶-فنیل-۵- (تتراهیدروفوران-۲-یل متیل) -H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-

دی کربونیتریل (۸۶c)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شد. در این طیف پروتون‌های گروه CH_2 متصل به نیتروژن، به صورت چندتایی و در $\delta 4.49$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون CH متصل به اکسیژن به صورت چندتایی در $\delta 4.15$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های CH_2 متصل به اکسیژن به صورت سه‌تایی در $\delta 3.48$ با سطح زیر پیک دو

پروتون مشاهده می‌شوند. چهار پروتون باقی مانده از استخلاف متصل به نیتروژن به صورت یک مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 1/30-2/10$ با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده است. همچنین مشابه با مشتقات قبلی، پروتون CH حلقه‌ی پیرو، به صورت یک‌تایی در $\delta 7/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت یک مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 7/48-7/90$ با سطح زیر پیک پنج پروتون دیده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به NH ماده‌ی اولیه حذف و پیک جذبی مربوط به گروه کربونیتریل در 2220 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۱۶)

۶-فنیل-۵-(پروپان-۲-یل)-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی‌کربونیتریل (۸۶d)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل به صورت دوتایی در $\delta 1/29$ با سطح زیر پیک شش پروتون ظاهر شده است. پیک مربوط به پروتون CH متصل به نیتروژن به صورت چندتایی در $\delta 4/29$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پیک مربوط به پروتون‌های آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/49-8/10$ و با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شوند. لازم به توضیح است که پروتون CH حلقه‌ی پیرو هم جزء این مجموعه می‌باشد (طیف شماره‌ی ۱۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شد، جذب مربوط به گروه NH ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک‌های جذبی مربوط به گروه کربونیتریل در 2200 cm^{-1} ، پروتون‌های آلیفاتیک در 2900 cm^{-1} ، C=C آروماتیک در 1500 cm^{-1} و 1560 cm^{-1} مشابه با ترکیبات قبلی ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۱۸).

۵-(۲-متیل‌پروپیل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی‌کربونیتریل (۸۶e)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل به صورت دوتایی در $\delta 0/60$ با سطح زیر پیک شش پروتون ظاهر شده است. پروتون CH

استخلاف ایزوبوتیل به صورت چندتایی در $\delta 1/79$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های CH_2 آن به صورت دوتایی در $\delta 4/33$ و با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. همچنین پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت یک‌تایی در $\delta 7/25$ و با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت یک مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 7/62-7/80$ و با سطح زیر پیک پنج پروتون ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۱۹).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شد، مشابه ترکیب (۸۶d) می‌باشد (طیف شماره‌ی ۲۰).

۵-۶-دی فنیل-۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶f)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شد، پروتون‌های آروماتیک به صورت دو مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 7/40-7/48$ و $\delta 7/54-7/60$ و هر کدام به ترتیب با سطح زیر پیک شش پروتون و پنج پروتون دیده می‌شوند. لازم به توضیح است که پروتون CH حلقه‌ی پیرول هم جزء مجموعه‌ی اول می‌باشد (طیف شماره‌ی ۲۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شد، به جز پیک جذبی گروه کربونیتریل که در 2200 cm^{-1} ظاهر شده، تنها می‌توان جذب مربوط به $\text{C}=\text{C}$ گروه فنیل را در 1500 cm^{-1} و 1517 cm^{-1} مشاهده کرد. همچنین جذب مربوط به گروه NH ماده‌ی اولیه حذف شده است (طیف شماره‌ی ۲۲).

۵-۴-متیل فنیل-۶-فنیل-۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶g)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک‌تایی در $\delta 2/45$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. پروتون CH حلقه‌ی پیرول نیز به صورت یک‌تایی در $\delta 7/59$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. در این طیف، پروتون‌های آروماتیک مربوط به حلقه‌ی متصل شده به نیتروژن در $\delta 7/33-7/35$

و $\delta 7/40-7/42$ هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دوتایی-دوتایی مشاهده می‌گردند. همچنین پروتون‌های گروه فنیل متصل شده به موقعیت شش، به صورت یک مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 7/48-7/53$ و با سطح زیر پیک پنج پروتون قابل مشاهده می‌باشند (طیف شماره‌ی ۲۳). در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شد، جذب کششی C-H آروماتیک در 3100 cm^{-1} و جذب کششی C-H آلیفاتیک در 2900 cm^{-1} دیده می‌شود. همچنین پیک مربوط به گروه کربونیتریل در 2200 cm^{-1} و گروه C=C آروماتیک در 1500 cm^{-1} و 1522 cm^{-1} مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۲۴).

۵-۲- (۲-کلروفنیل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل (۸۶h)

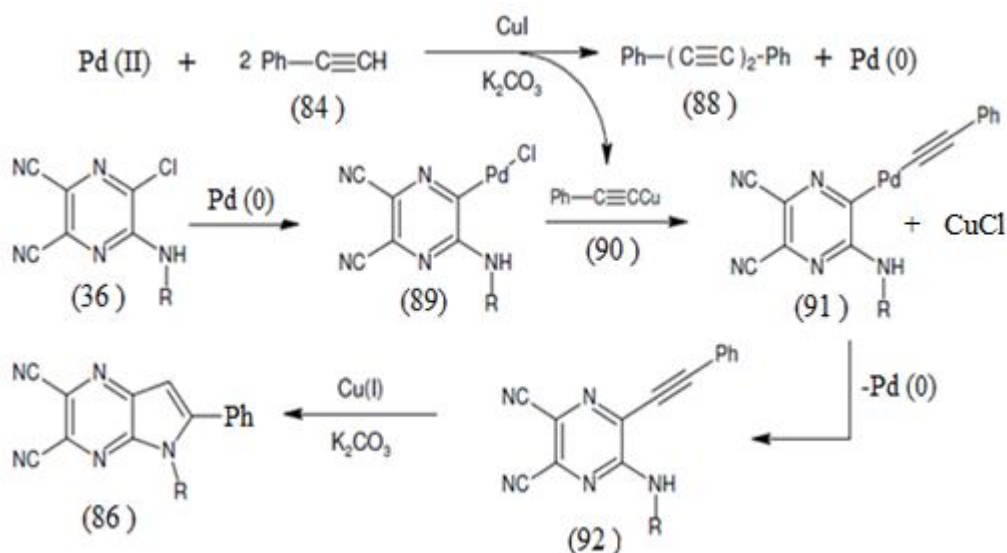
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d6 دوتره گرفته شد، پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک متصل به نیتروژن، به طور مجزا در $\delta 7/58-7/77$ ظاهر شده است. پیک هر کدام از هیدروژن‌های مجاور دو اتم نیتروژن و کلر، به صورت دوتایی-دوتایی و به ترتیب در $\delta 7/75$ و $\delta 7/72$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون، مشاهده می‌شوند. پیک دو هیدروژن باقی مانده از این حلقه به همراه CH پیرول، به صورت یک مجموعه چندتایی در $\delta 7/58-7/67$ ظاهر شده است. همچنین پروتون‌های گروه فنیل موقعیت شش به صورت چندتایی در $\delta 7/43-7/47$ با سطح زیر پیک پنج پروتون دیده می‌شوند. (طیف شماره‌ی ۲۵)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شد، پیک NH ماده‌ی اولیه حذف شده است و جذب مربوط به گروه‌های کربونیتریل در 2200 cm^{-1} به صورت یک پیک تیز قابل مشاهده می‌باشد. همچنین جذب مربوط به C-H کششی آروماتیک در 3100 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه C=C آروماتیک در 1500 cm^{-1} و 1560 cm^{-1} به طور واضح مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۲۶).

۵-۲ مکانیسم واکنش

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

در این مکانیسم، پالادیم صفر و مس (I) دید نقش اساسی در مرحله‌ی جفت شدن سونوگاشیرا دارند. ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با آلکین انتهایی (۸۴) به پالادیم (0) کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر تولید شده، بین پیوند کربن-کربن ترکیب آمینوپیرازین (۳۶) وارد شده و کمپلکس (۸۹) را ایجاد می‌کند و خود دوباره به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. از طرف دیگر، آلکین انتهایی (۸۴) در محیط بازی (K_2CO_3) و در حضور کاتالیزگر کمکی مس (I) دید به نمک مس (۹۰) تبدیل می‌گردد. در ادامه از واکنش (۹۰) با کمپلکس (۸۹)، ترکیب (۹۱) به دست می‌آید. در مرحله‌ی بعد ترکیب حاصل از جفت شدن سونوگاشیرا (۹۲) طی فرایند حلقوی شدن درون مولکولی، ترکیب (۸۶) را می‌دهد.

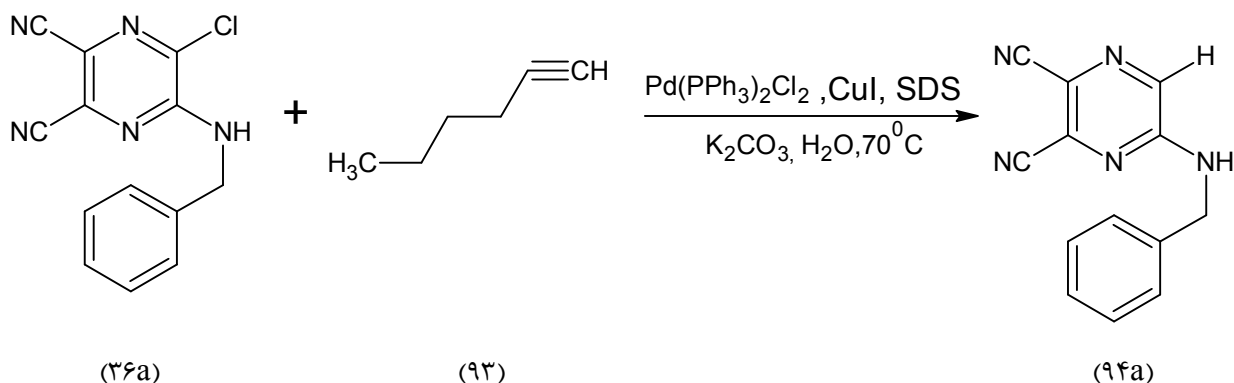


طرح (۱-۲)

۲-۶ دیگر ترکیبات سنتز شده در اثر تغییر شرایط واکنش

۲-۶-۱ ترکیب ۵-(بنزیل آمینو)پیرازین-۲،۳-دی کربونیتрил و شواهد طیفی آن

از واکنش ۵-(بنزیل آمینو)-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتрил (۳۶a) با آلکین‌های انتهایی آلیفاتیک (۹۳)، در حضور $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ و CuI ، در حلال آب و در دمای $70^\circ C$ و زیر جو آرگون، محصول کاهش یافته‌ی ۵-(بنزیل آمینو)پیرازین-۲،۳-دی کربونیتрил (۹۴) به دست می‌آید.



تشکیل این ترکیب نشان می‌دهد، مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۳۶a-h)، در واکنش با آلکین‌های انتهایی آلیفاتیک (۹۳) فرایند کاهش را سریع‌تر از جفت شدن سونوگاشیرا انجام می‌دهند. این می‌تواند به دلیل فعالیت کمتر آلکین‌های آلیفاتیک نسبت به آلکین‌های آروماتیک باشد.

شواهد طیفی ترکیب ۵-(بنزیل آمینو)پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۹۴a)

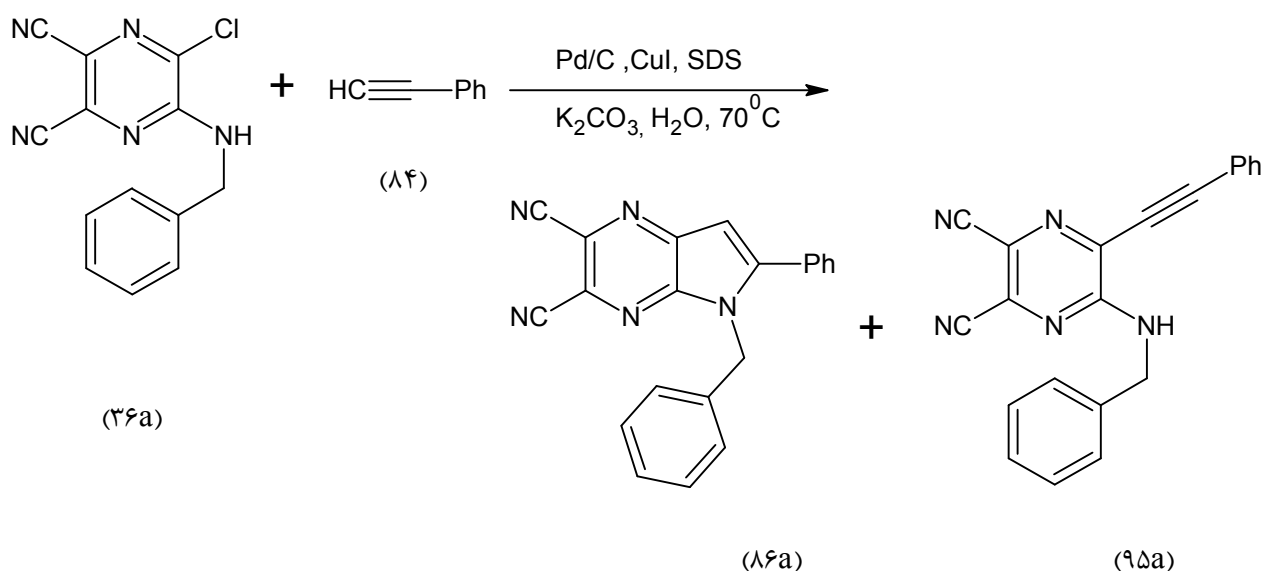
طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 دوتره گرفته شد. در این طیف پروتون گروه NH به صورت سه‌تایی در $\delta 8.29$ با سطح زیر پیک یک پروتون و گروه CH_2 به صورت دوتایی در $\delta 4.61$ و با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های آروماتیک به همراه پروتون موقعیت شش حلقه‌ی پیرازین، به صورت یک مجموعه‌ی چندتایی در $\delta 7.10-7.89$ با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به C-H کششی آروماتیک در 3100 cm^{-1} و C-H کششی آلیفاتیک در 2900 cm^{-1} ، گروه کربونیتریل در 2200 cm^{-1} و $\text{C}=\text{C}$ آروماتیک در 1500 cm^{-1} و 1560 cm^{-1} مشاهده می‌شوند. همچنین جذب مربوط به گروه NH در 3300 cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۸).

۲-۶-۲ ترکیب ۵-(بنزیل آمینو)-۶-(فنیل اتینیل)پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل و شواهد

طیفی آن

۵-(بنزیل آمینو)-۶-(کلروپیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۳۶a) با آلکین های انتهایی آروماتیک (۸۴) در حضور کاتالیزگر Pd/C در حلال آب و دمای ۷۰°C، مخلوطی از دو محصول ایجاد می کند که پس از جداسازی توسط ستون کروماتوگرافی شامل ۲۰٪ محصول حلقوی شده ی ۵-بنزیل-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶a) و ۶۰٪ محصول واسطه ی ۵-(بنزیل آمینو)-۶-(فنیل اتینیل)پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۹۵) می باشد.



شواهد طیفی ترکیب ۵-(بنزیل آمینو)-۶-(فنیل اتینیل)پیرازین-۳و۲-دی کربونیتریل (۹۵a)

طیف ¹H NMR این ترکیب در حلال DMSO-d₆ دوتره گرفته شده است. در این طیف پروتون گروه NH به صورت سه تایی در δ۸/۹۰ با سطح زیر پیک یک پروتون و گروه CH₂ به صورت دوتایی در δ۴/۷۰ و با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون های آروماتیک به صورت یک مجموعه ی چندتایی در δ۷/۱۵-۷/۹۱ با سطح زیر پیک ده پروتون مشاهده می شود (طیف شماره ی ۲۹).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH در 3350 cm^{-1} دیده می‌شود. جذب مربوط به $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2150 cm^{-1} و جذب گروه کربونیتیل در 2200 cm^{-1} قابل مشاهده است. جذب مربوط به C-H کششی آروماتیک در 3100 cm^{-1} و C-H کششی آلیفاتیک در 2900 cm^{-1} و $\text{C}=\text{C}$ آروماتیک در 1500 cm^{-1} و 1600 cm^{-1} مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۳۰).

۲-۷ اثر کاتالیزگر

در سنتز ۵-بنزیل-۶-فنیل-۵H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتیل (۸۶a) اثر سه کاتالیزگر PdCl_2 و $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ و Pd/C در حضور مس(I) دیدید مورد بررسی قرار گرفت. جدول (۲-۳) بهره‌ی واکنش را با توجه به نوع کاتالیزگرها نشان می‌دهد.

جدول (۲-۳): بهره‌ی واکنش تشکیل (۸۶a) در حضور کاتالیزگرهای مختلف

کاتالیزگر	$\text{PdCl}_2, \text{PPh}_3,$ CuI	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2,$ CuI	$\text{Pd/C}, \text{PPh}_3,$ CuI	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$
بهره‌ی واکنش	٪۷۵	٪۸۷	٪۲۰	ناچیز

بنابراین بهترین کاتالیزگر $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ در حضور CuI می‌باشد. CuI کمک کاتالیست است و در غیاب آن واکنش سونوگاشیرا انجام نمی‌شود.

۲-۸ نتیجه گیری

هدف انجام این کار پژوهشی با توجه به تنوع خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین‌ها، سنتز ترکیبات جدید آن بوده است. ما موفق شدیم مشتقات جدیدی از پیرولو[۲،۳-b]پیرازین را با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم سنتز کنیم. از ویژگی‌های این کار تک ظرفی و ساده بودن واکنش و استفاده از حلال آب به عنوان حلالی بی‌خطر و سازگار با محیط زیست و ارزان قیمت می‌باشد.

۲-۹ آینده نگری

با توجه به خواص بیولوژیکی و دارویی مشتقات پیرولوپیرازین، تهیهی مشتقات جدید از پیرولوپیرازین‌ها و ارائه‌ی روش‌های جدید سنتزی از اهمیت بالایی برخوردار است.

در این راستا موارد زیر پیشنهاد می‌گردد:

۱- استفاده از کاتالیزگرهای قابل بازیافت ناهمگن به جای کمپلکس‌های همگن پالادیم (II).

۲- بکارگیری آلکین‌های انتهایی آلیفاتیک مانند n -هگزین، n -پنتین و n -اکتین به جای

فنیل‌استیلن در حلال‌های آلی.

۳- استفاده از پروپارژیل الکل (نوع ۱، ۲ و ۳) به جای فنیل‌استیلن در محیط‌های آلی و آبی.

فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۳-۱ دستگاه‌ها

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

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

نقطه‌ی ذوب ترکیبات به وسیله‌ی دستگاه Barnstead اندازه‌گیری شده است.

۳-۲ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده‌اند.

1. Across
2. Fluka
3. Merck

تهیه ی ۵،۶-دی اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۱۹)

ابتدا تعلیقی از دی آمینومالئونیتریل (۸/۹۰ میلی مول، ۰/۹۶g) در دی اکسان خشک (۱۰ میلی لیتر) تهیه شد. این تعلیق به شدت و برای نیم ساعت، هم زده شد. سپس محلولی از اگزالیل کلرید (۲۲/۷ میلی مول، ۲/۸۸g) در دی اکسان خشک (۵ میلی لیتر) تهیه کرده و کم کم به مدت حداقل نیم ساعت به تعلیق اضافه گردید. مخلوط ایجاد شده را به مدت سه ساعت در دمای 50°C قرار داده پس از صاف کردن، با n-هگزان شستشو داده شد.

دمای ذوب محصول (Decomp.) $240-280^{\circ}\text{C}$ ، و بهره ی واکنش ۸۸٪ می باشد [۴].

تهیه ی ۵،۶-دی کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۲۰)

به ترکیب ۵،۶-دی اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۶/۲۰ میلی مول، ۱g)، تیونیل کلرید (۳۰/۳ میلی مول، ۲/۲۰ میلی لیتر) در دی اکسان خشک (۱۰ میلی لیتر) افزوده و به مدت یک ساعت در دمای 60°C قرار داده شد. سپس، DMF (۱۳ میلی مول و ۱ میلی لیتر) را اضافه کرده و مخلوط به مدت یک ساعت و نیم دیگر، حرارت داده شد. حلال حذف گردید و توسط تولوئن گرم استخراج صورت گرفت. پس از حذف تولوئن محصول با دمای ذوب $155-158^{\circ}\text{C}$ و بهره ی ۶۸٪ به دست آمد [۴].

۳-۳ تهیه ی مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۸۷a-h)

ترکیب ۵،۶-دی کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۱ میلی مول، ۰/۲g) در تتراهیدروفوران (۳ میلی لیتر) حل شد. محلول آمین موردنظر (۸۷a-h) (۲ میلی مول) در تتراهیدروفوران (۱ میلی لیتر) نیز تهیه شد و در دمای 0°C به آرامی به محلول قبلی در حال چرخش، اضافه و به مدت ۱۲ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. پس از حذف حلال، رسوب حاصل با آب شسته شد [۹].

جدول (۱-۳) دمای ذوب و بهره ی واکنش مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۳۶a-h) را نشان می دهد.

جدول (۳-۱) : دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۳۶a-h)

ترکیب	R	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۳۶a	benzyl	۱۲۰	۹۷
۳۶b	2-methoxyethyl	۱۱۸	۸۳
۳۶c	<i>i</i> -propyl	۱۴۳	۸۰
۳۶d	2-methyl propyl	۱۴۰	۷۸
۳۶e	phenyl	۱۸۳	۹۶
۳۶f	4-methyl phenyl	۱۸۰	۹۵
۳۶g	2-chloro phenyl	۱۷۰	۸۸
۳۶h	tetrahydrofuran-2-ylmethyl	۱۲۰	۸۷

۳-۴ تهیه‌ی مشتقات ۵-آلکیل (آریل) -۶-فنیل -H۵-پیرولو[۲،۳]-

[b] پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۸۶a-h)

مخلوطی از ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۸۶a-h) (۰/۷۷۵۰ میلی‌مول)، بیس‌تری‌فنیل فسفین پالادیم (II) کلرید (۰/۰۳۸۷ میلی‌مول)، مس (I) یدید (۰/۰۷۷۵ میلی‌مول)، سدیم‌لوریل سولفات^۱ (۰/۰۵۹۳ میلی‌مول) و پتاسیم کربنات (۲/۳۲۲۰ میلی‌مول) در آب (۵ میلی‌لیتر) در جو آرگون و به مدت ده دقیقه هم زده شد. فنیل استیلن (۱/۵۵ میلی‌مول) به مخلوط واکنش اضافه و در دمای ۷۰°C به مدت ۲۰ ساعت هم زده شد. بعد از انجام واکنش و صاف کردن، مخلوط واکنش توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۱٪ متانول در کلرفرم) خالص سازی گردید.

دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۵-بنزیل-۶-فنیل-۵H-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶a)

دمای ذوب : ۱۵۶°C بهره‌ی واکنش : ۸۷٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): δ ۵/۶۹ (s, ۲H, CH₂), ۷/۳۴ (s, ۱H, CH pyrrol), ۶/۹۰-۷/۲۹ (m, ۵H, ArH), ۷/۵۰-۷/۶۶ (m, ۵H, ArH); IR (KBr): ۲۹۰۰, ۲۲۰۰ cm⁻¹(C≡N), ۱۵۲۰, ۱۴۷۹ cm⁻¹.

۵-(۲-متوکسی اتیل)-۶-فنیل-۵H-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶b)

دمای ذوب : ۱۴۸°C بهره‌ی واکنش: ۸۲٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۳/۳۹(s, ۳H, CH₃), ۳/۶۲ (t, ۲H, CH₂), ۴/۶۴ (t, ۲H, CH₂), ۷/۲۳ (s, ۱H, CH pyrrol), ۷/۴۲-۷/۹۱ (m, ۵H, ArH); IR(KBr): ۲۸۹۰, ۲۲۰۰, ۱۵۶۰, ۱۵۰۰ cm⁻¹.

۶-فنیل-۵-(تتراهیدروفوران-۲-ایل متیل)-۵H-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-

دی کربونیتریل (۸۶c)

دمای ذوب : ۱۴۷°C بهره‌ی واکنش: ۷۸٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۴/۴۹ (m, ۲H, CH₂), ۴/۱۵ (m, ۱H, CH), ۳/۴۸ (t, ۲H, CH₂), ۱/۳۰-۲/۱۰ (m, ۴H, ۲CH₂), ۷/۲۱ (s, ۱H, CH pyrrol), ۷/۴۸-۷/۹۰ (m, ۵H, ArH); IR(KBr): ۲۹۰۰, ۲۲۲۰, ۱۵۶۰, ۱۵۲۵, ۱۴۸۰ cm⁻¹.

۶-فنیل-۵-(پروپان-۲-ایل)-۵H-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶d)

دمای ذوب : ۱۸۰°C بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۱/۲۹ (d, ۶H, ۲CH₃), ۴/۲۹ (m, ۱H, CH), ۷/۴۹-۸/۱۰ (m, ۶H, 1 CH pyrrol, ۵ArH); IR(KBr): ۲۹۰۰, ۲۲۰۰, ۱۵۶۰, ۱۵۰۰ cm⁻¹.

۵-(۲-متیل پروپیل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶e)

دمای ذوب : ۱۳۳°C بهره‌ی واکنش: ۶۸٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): ۰/۶۰ (d, ۶H, ۲CH₃), ۱/۷۹ (m, ۱H, CH), ۴/۳۳ (d, ۲H, CH₂), ۷/۲۵ (s, ۱H, CH pyrrol), ۷/۶۲-۷/۸۰ (m, ۵H, ArH); IR(KBr): ۲۹۰۰, ۲۲۰۰, ۱۵۶۰, ۱۵۰۰cm⁻¹.

۵,۶-دی فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶f)

دمای ذوب : ۲۳۰°C بهره‌ی واکنش: ۹۶٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): ۷/۴۰-۷/۴۸ (m, ۶H, ۱CH pyrrol, ۵ArH), ۷/۵۴-۷/۶۰ (m, ۵H, ArH); IR(KBr): ۲۲۰۰, ۱۵۱۷, ۱۵۰۰cm⁻¹.

۵-(۴-متیل فنیل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶g)

دمای ذوب : ۲۴۱°C بهره‌ی واکنش: ۹۳٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): ۲/۴۵ (s, ۳H, CH₃), ۷/۵۹ (s, ۱H, CH pyrrol), ۷/۳۳-۷/۳۵ (dd, ۲H, ArH), ۷/۴۰-۷/۴۲ (dd, ۲H, ArH), ۷/۴۸-۷/۵۳ (m, ۵H, ArH); IR(KBr): ۳۱۰۰, ۲۹۰۰, ۲۲۰۰, ۱۵۲۲, ۱۵۰۰cm⁻¹.

۵-(۲-کلرو فنیل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو[b-۳,۲]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۸۶h)

دمای ذوب : ۲۲۰°C بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

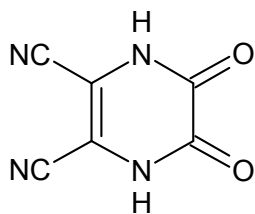
$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): ۷/۷۵ (dd, ۱H, ArH), ۷/۷۲ (dd, ۱H, ArH), ۷/۵۸-۷/۶۷ (m, ۳H, ۱CH pyrrol, ۲ArH), ۷/۴۳-۷/۴۷ (m, ۵H, ArH); IR(KBr): ۳۱۰۰, ۲۲۰۰, ۱۵۶۰, ۱۵۰۰cm⁻¹.

۳-۵ تهیه ی کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید

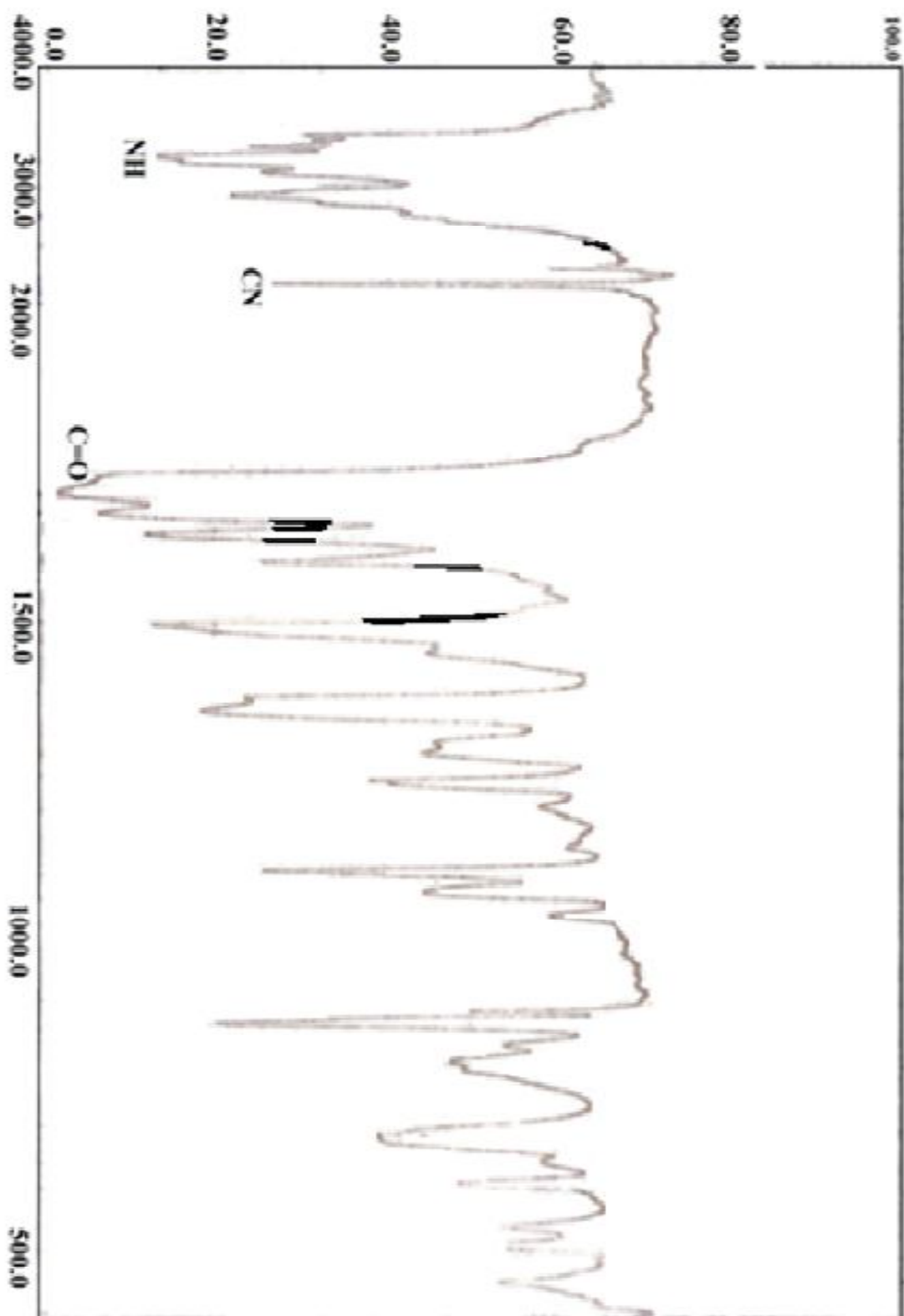
مخلوط پالادیوم (II) کلرید (۰/۰۵ مول، ۸/۸۵g) و LiCl (۰/۱ مول، ۴/۲۵g) در متانول خشک هم زده شد. تری فنیل فسفین (۰/۱۱ مول، ۲۷/۵g) به آرامی به مخلوط در حال هم خوردن اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده، تا دمای 80°C گرم شد تا جامد زردرنگ نامحلول تشکیل گردد. مخلوط را سرد کرده و رسوب جامد پس از صاف شدن با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۲۴].

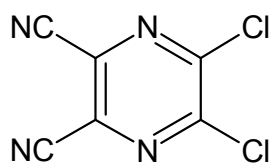
ضمیمه

طیف‌های IR و ^1H NMR

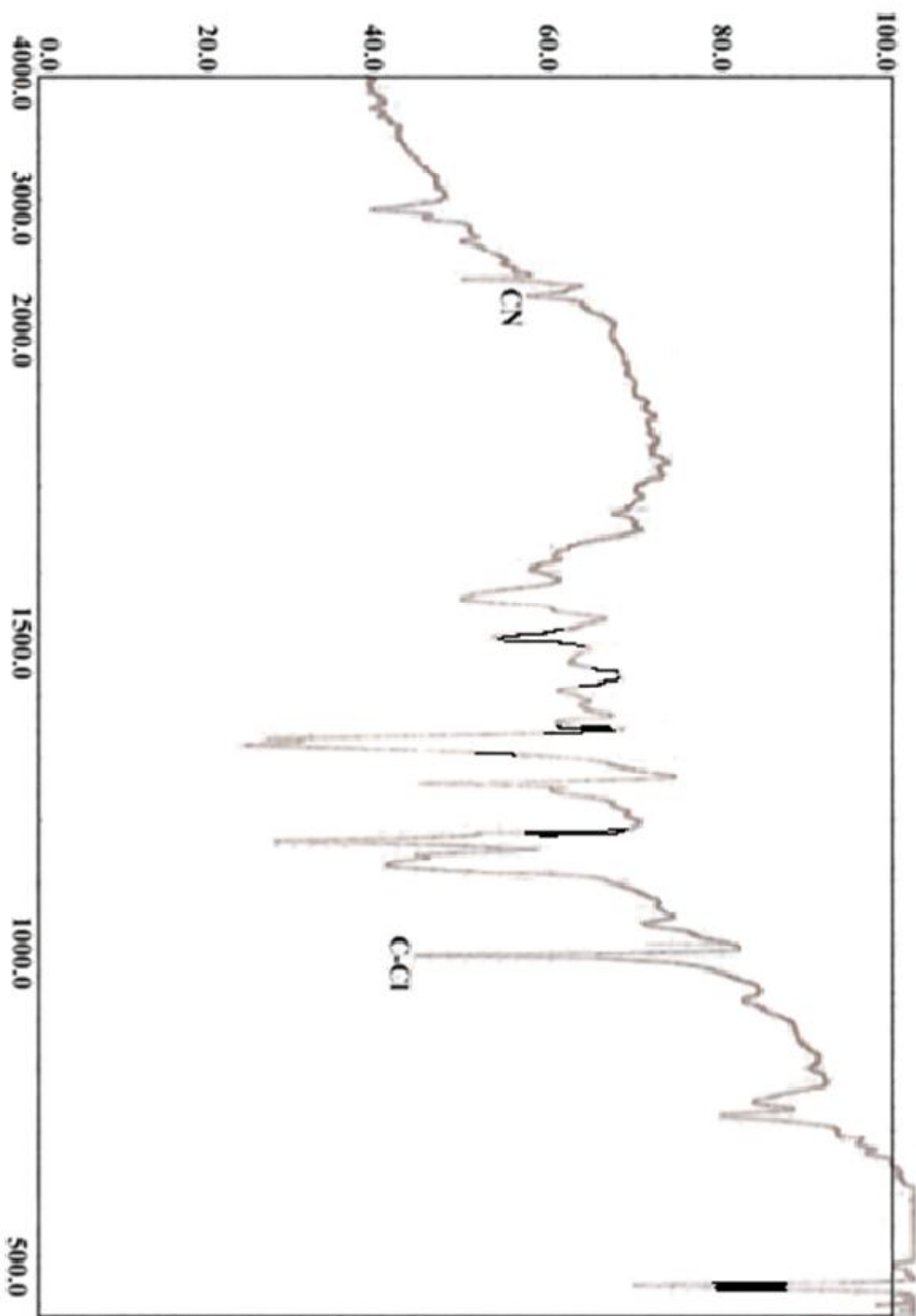


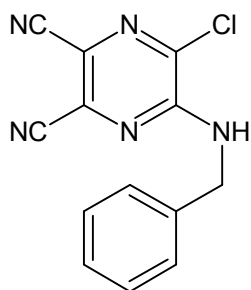
طیف شماری ۱



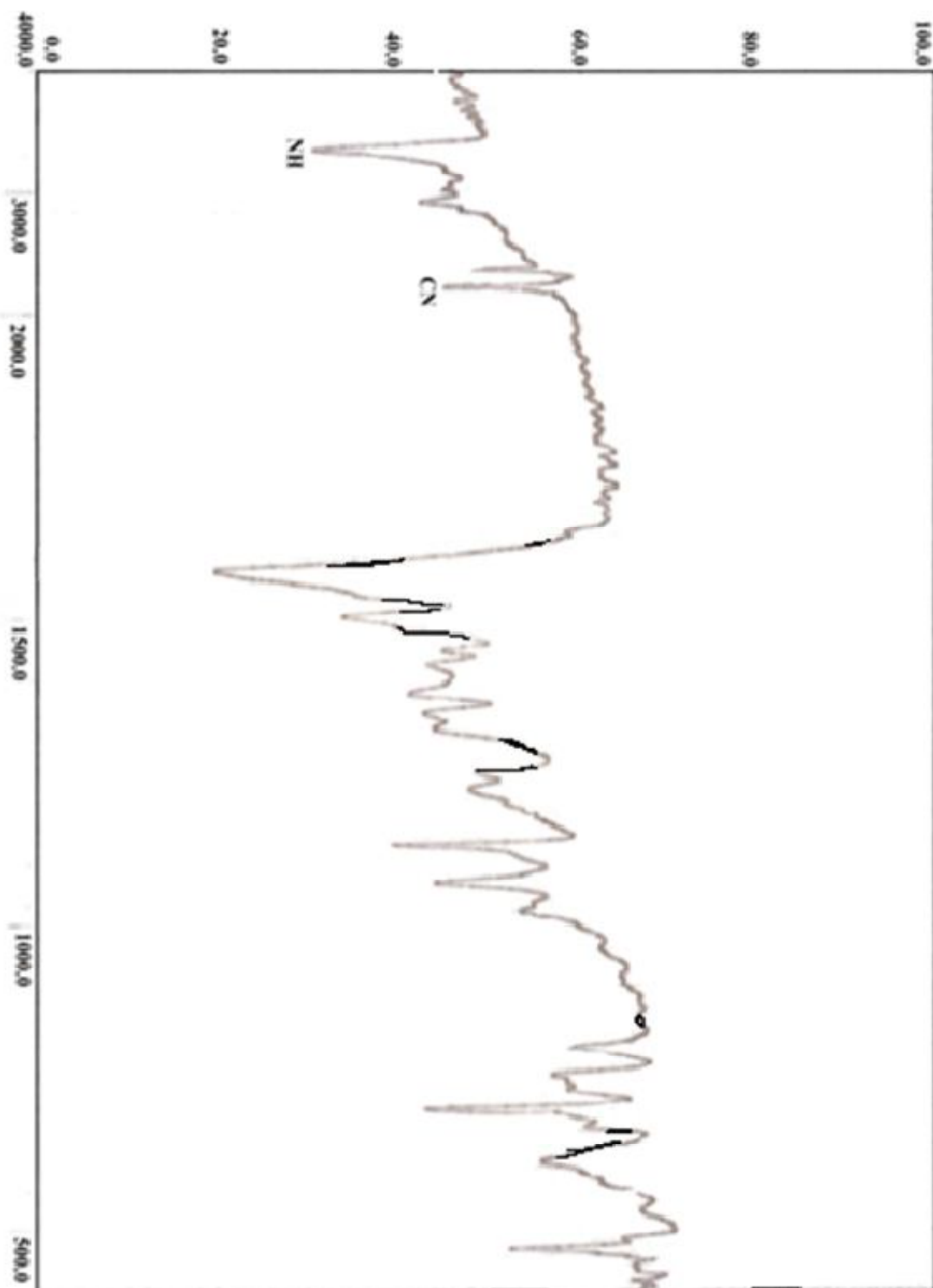


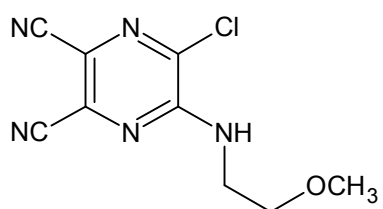
طیف شماره‌ی ۲



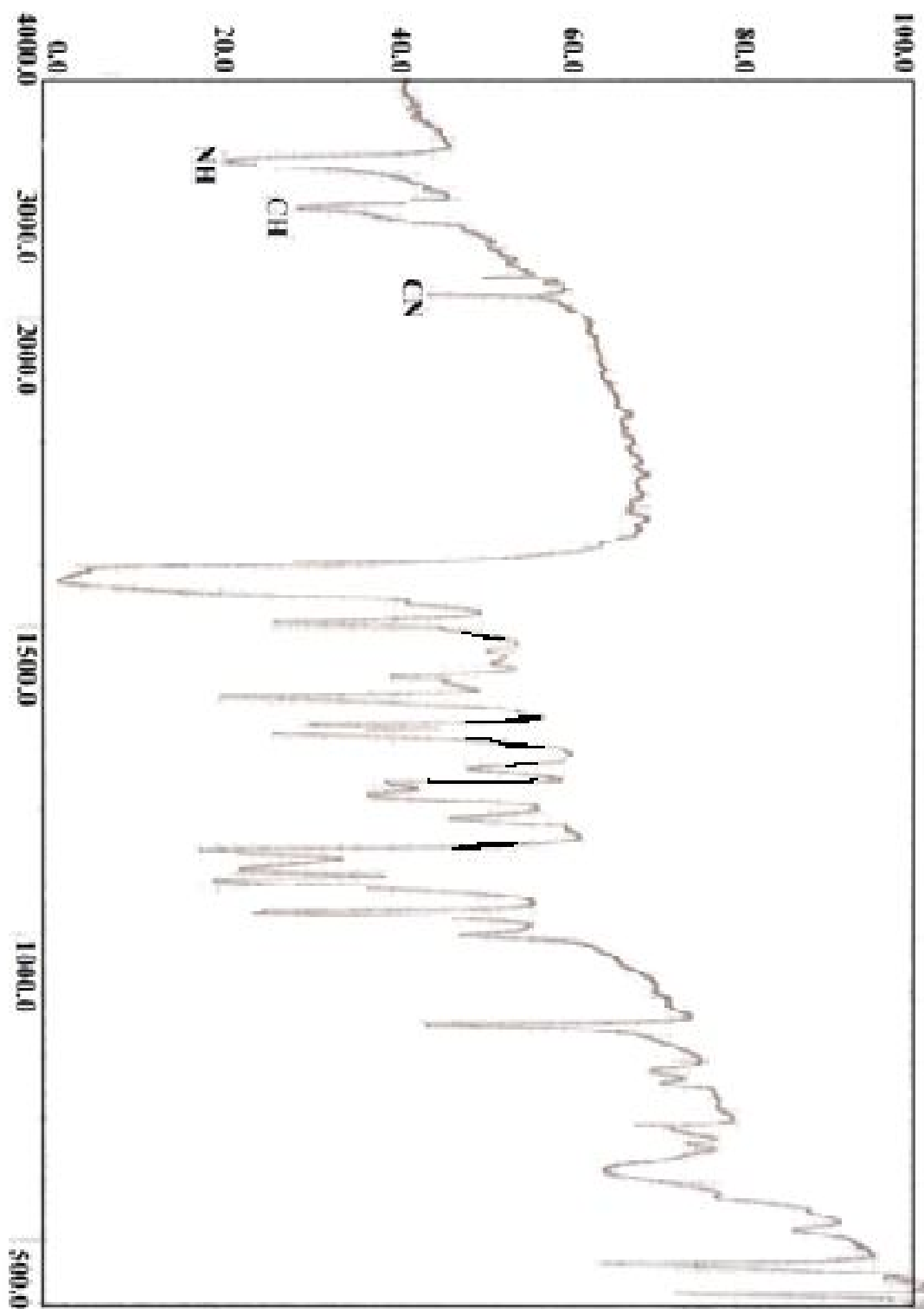


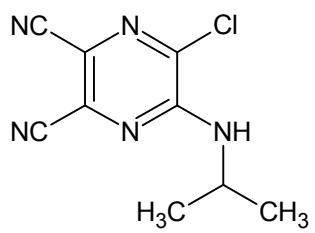
طیف شماره‌ی ۳



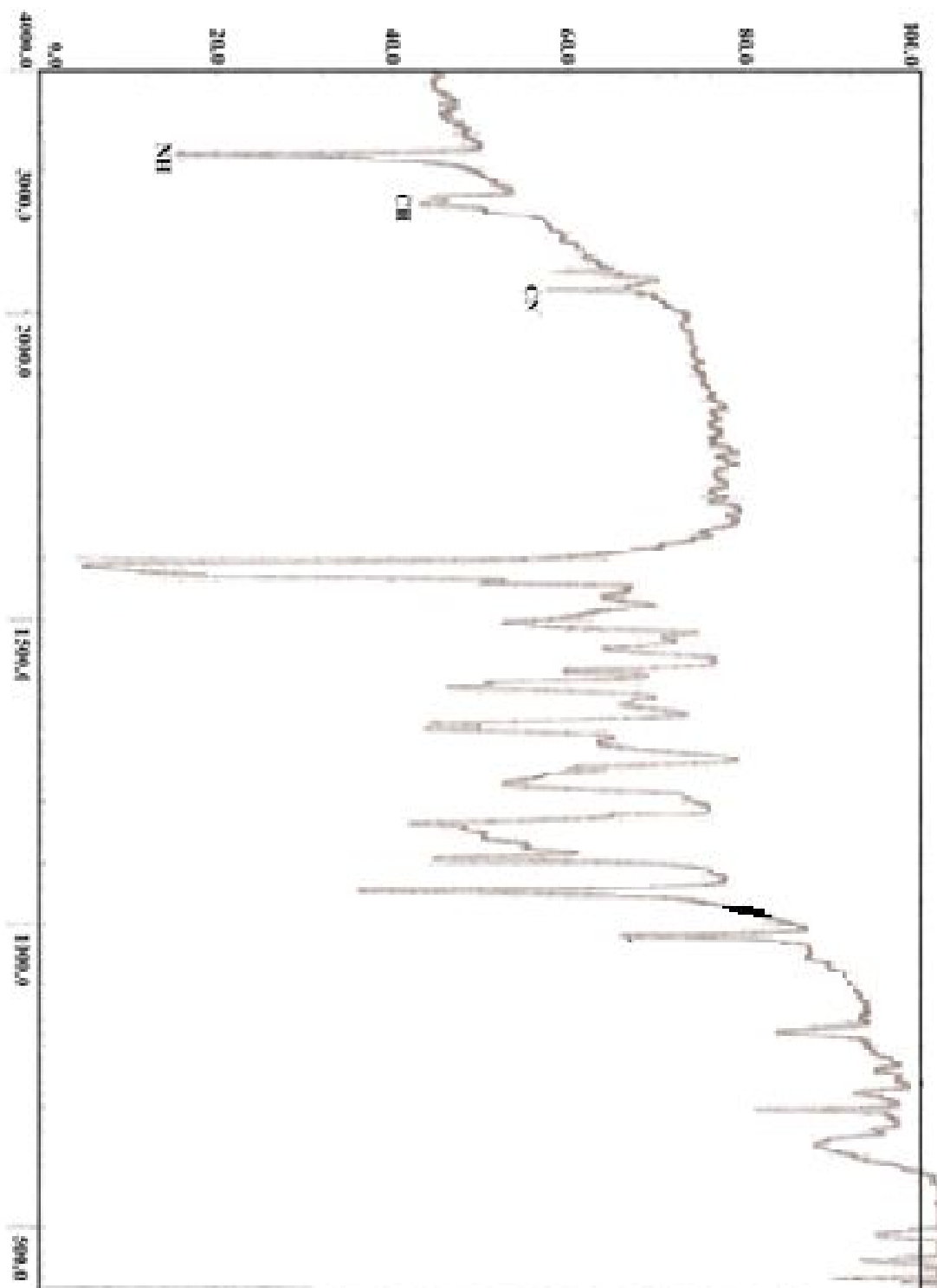


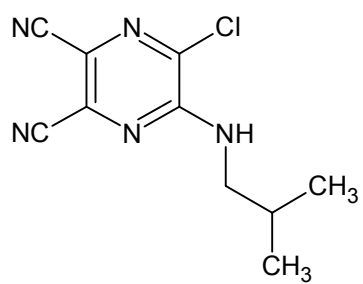
طیف شماره‌ی ۴



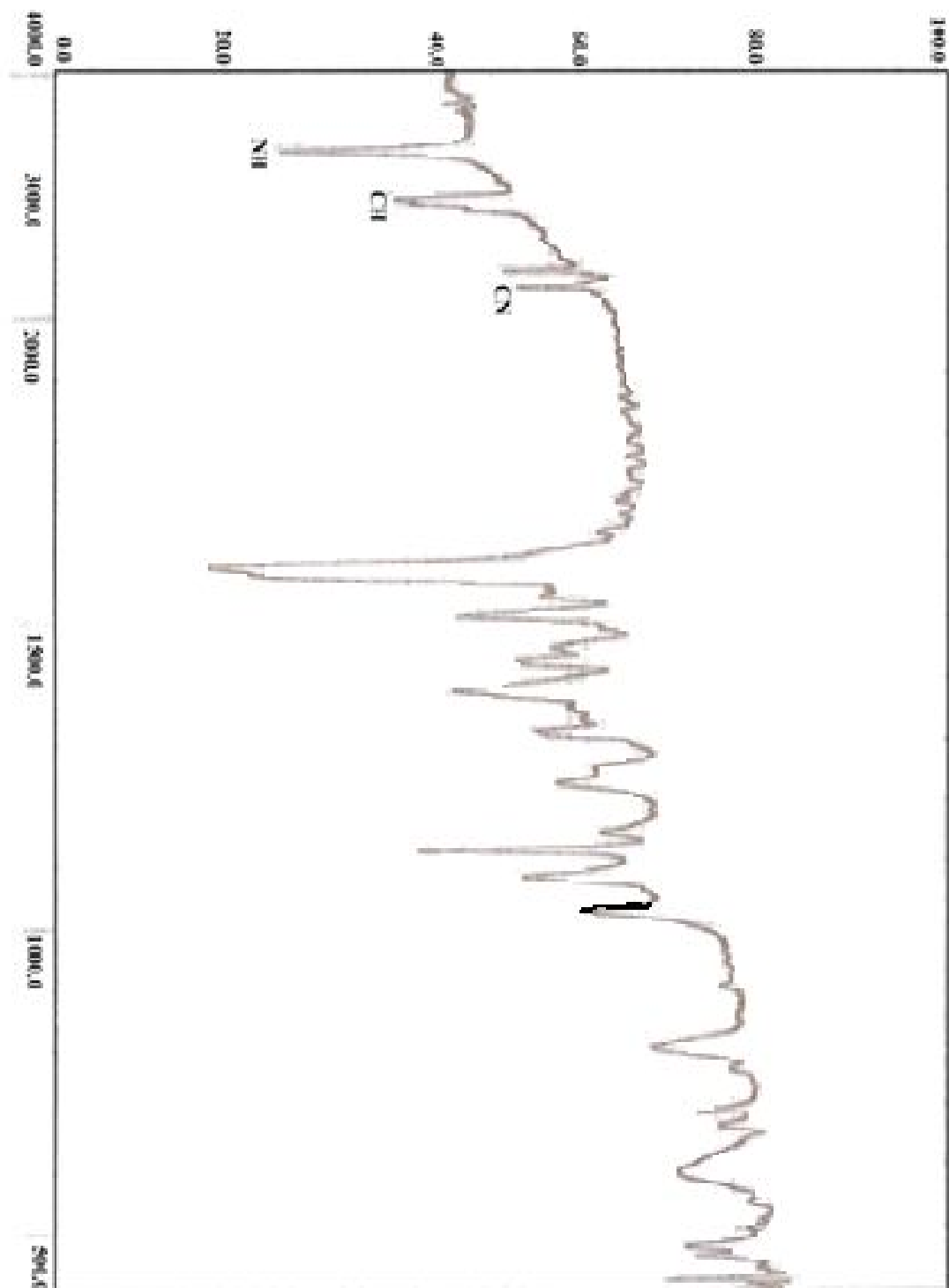


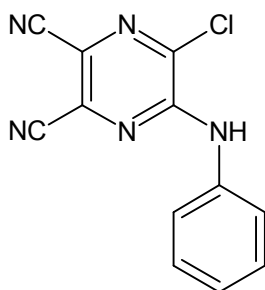
طیف شماره‌ی ۵



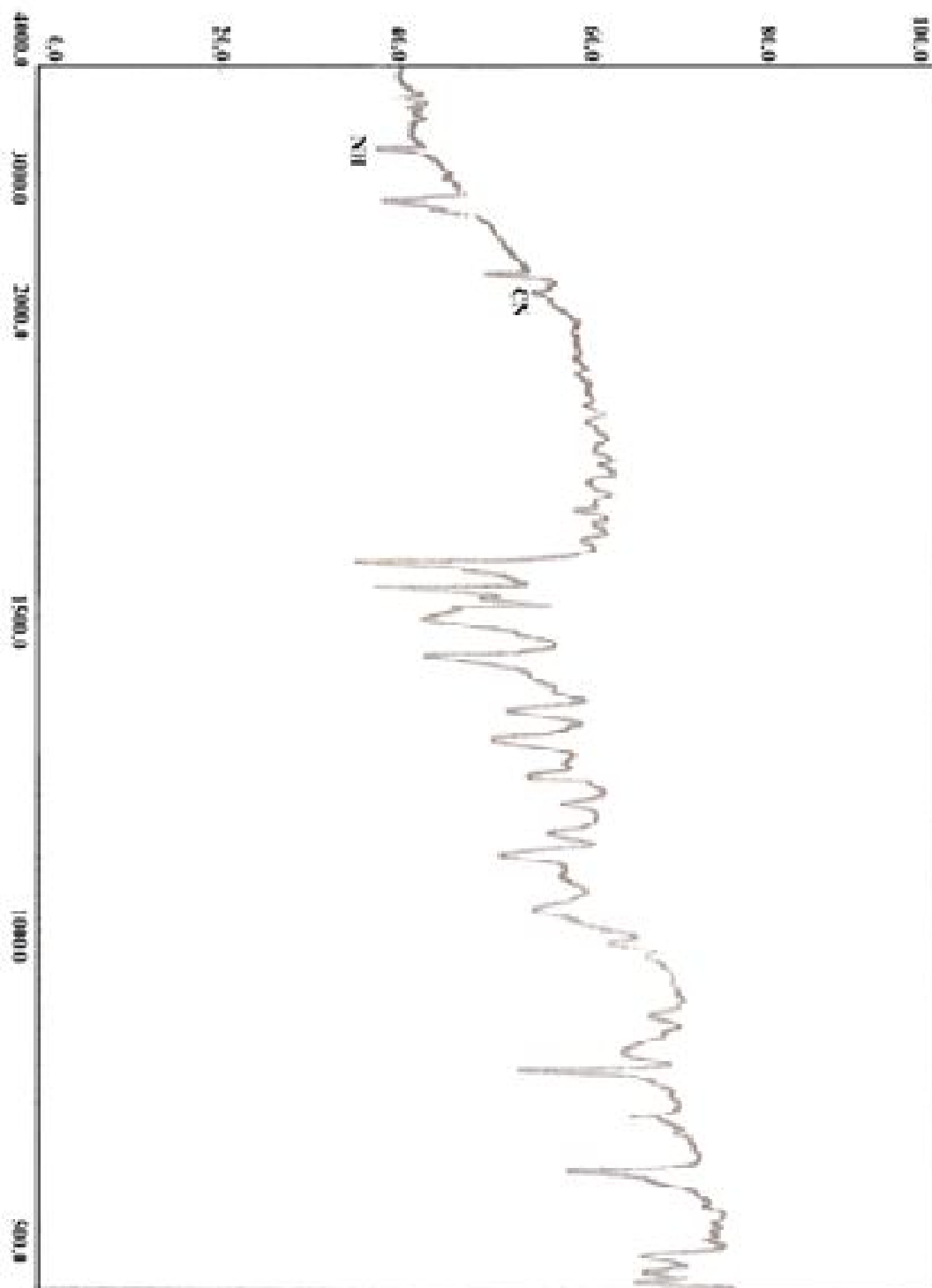


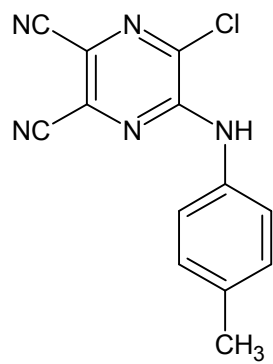
طیف شماری ۶



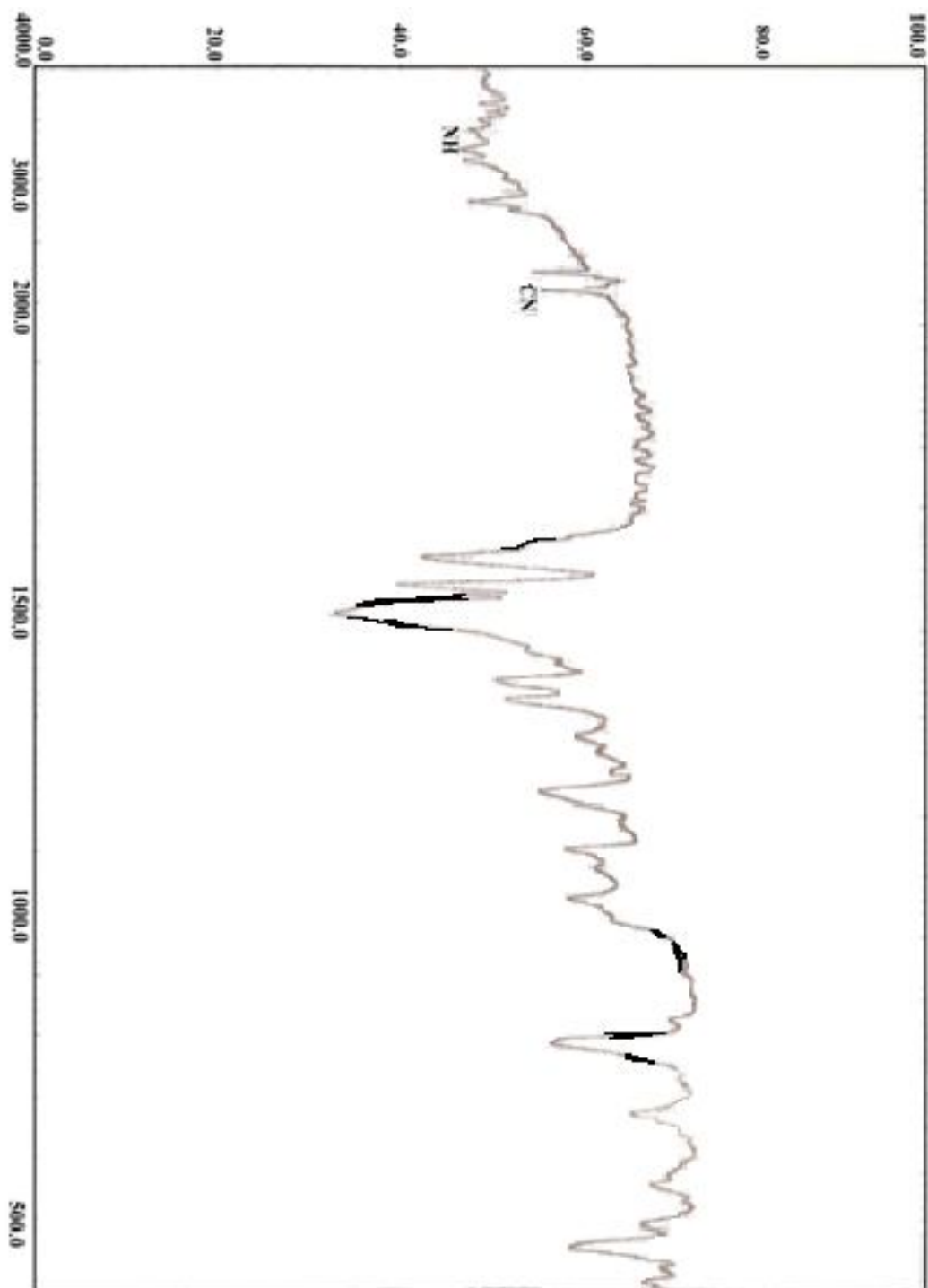


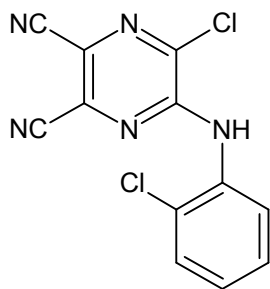
طیف شماره‌ی ۷



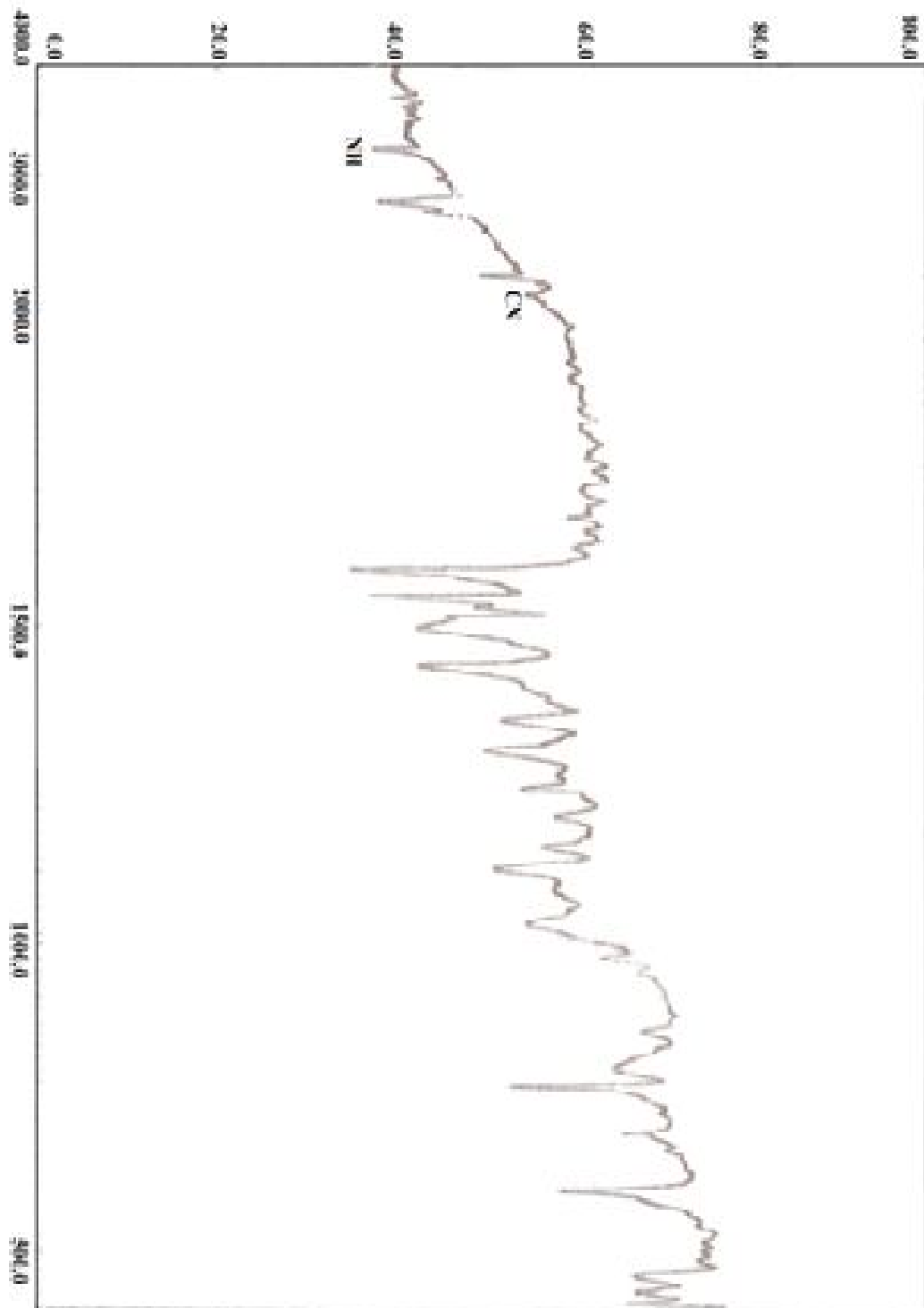


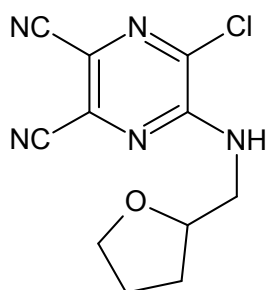
طیف شماره‌ی ۸



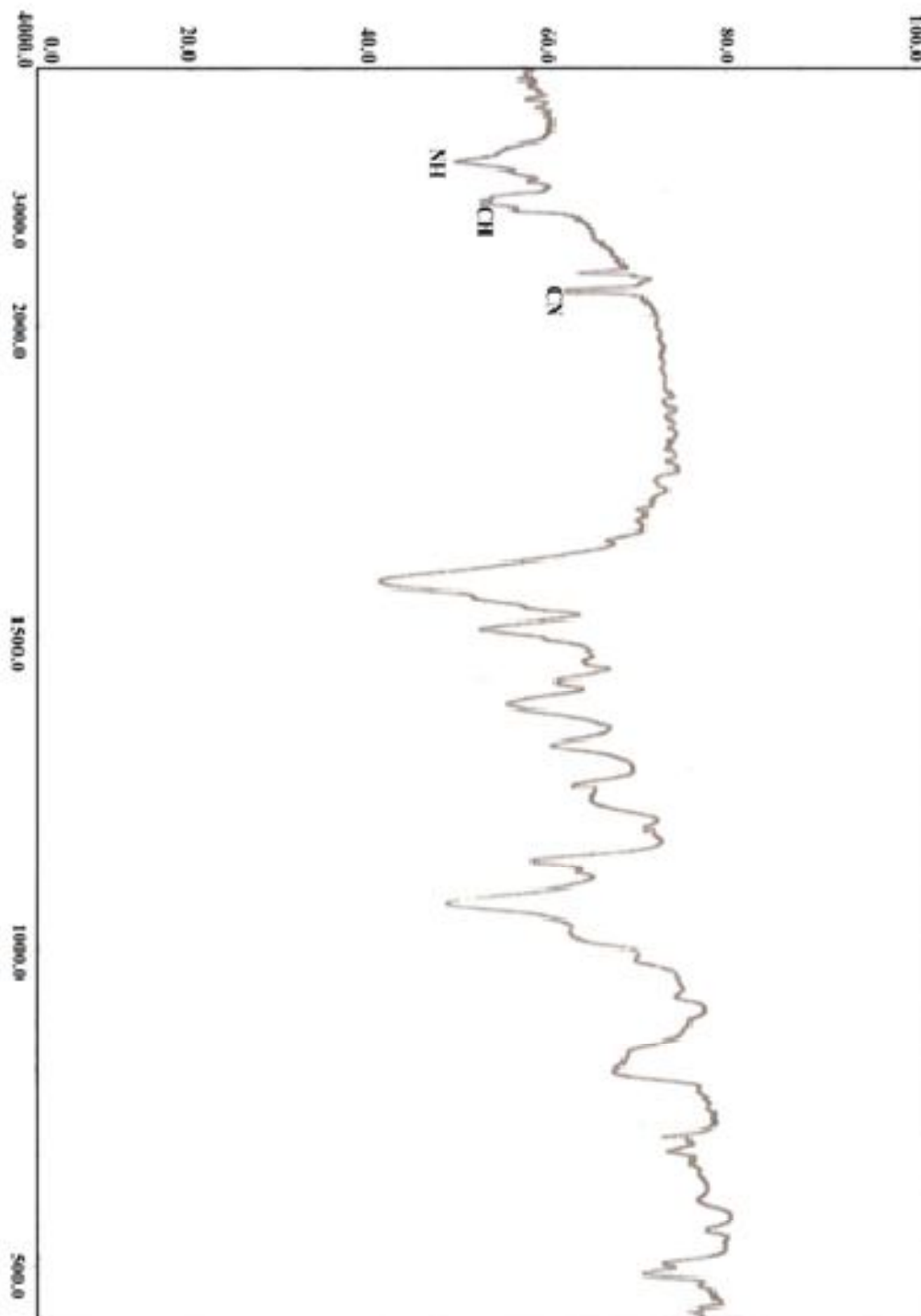


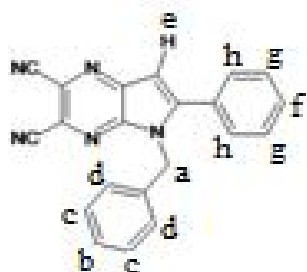
طیف شماری ۹



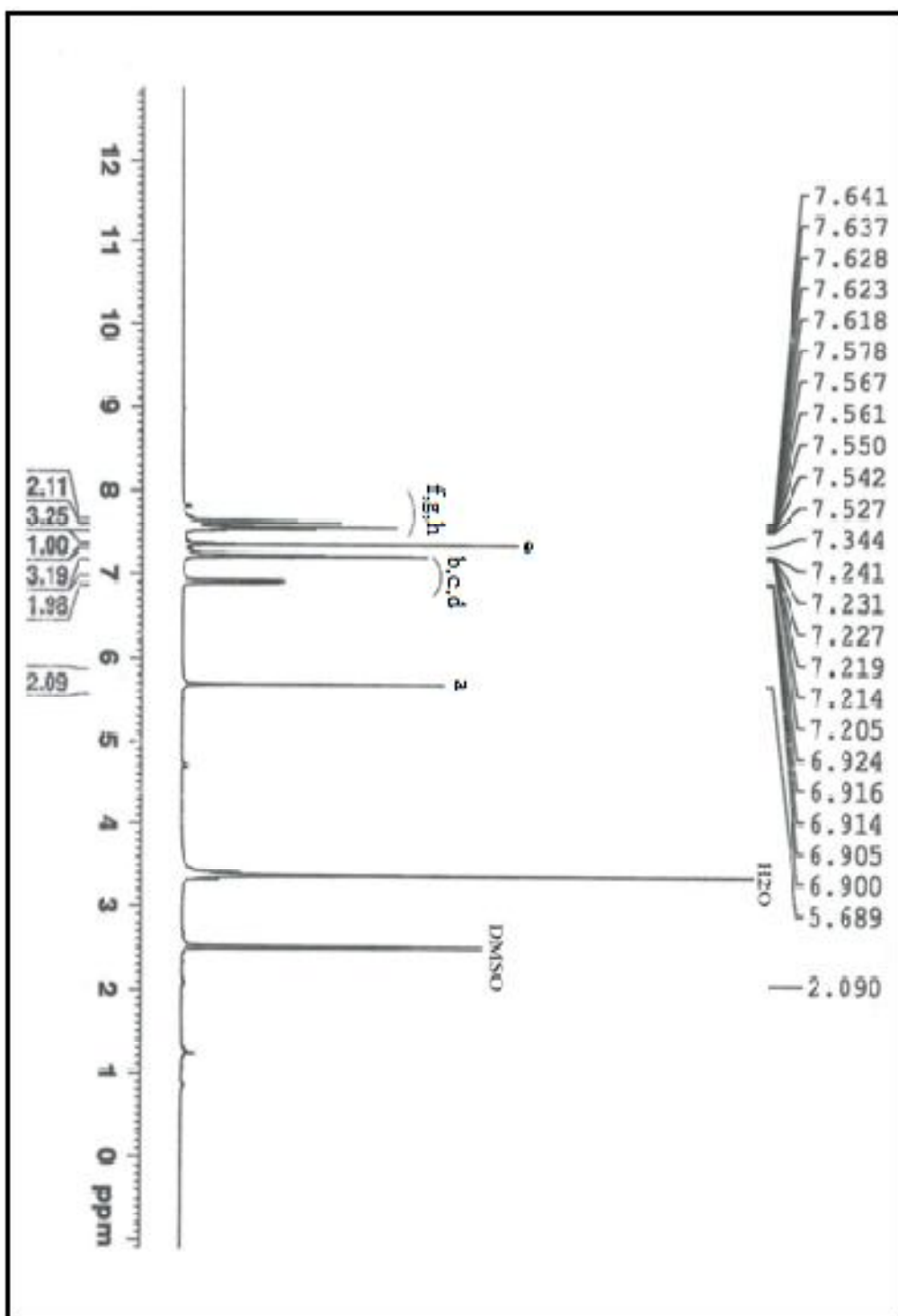


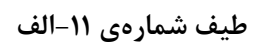
طیف شماری ۱۰

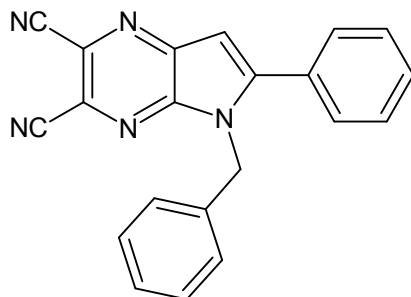




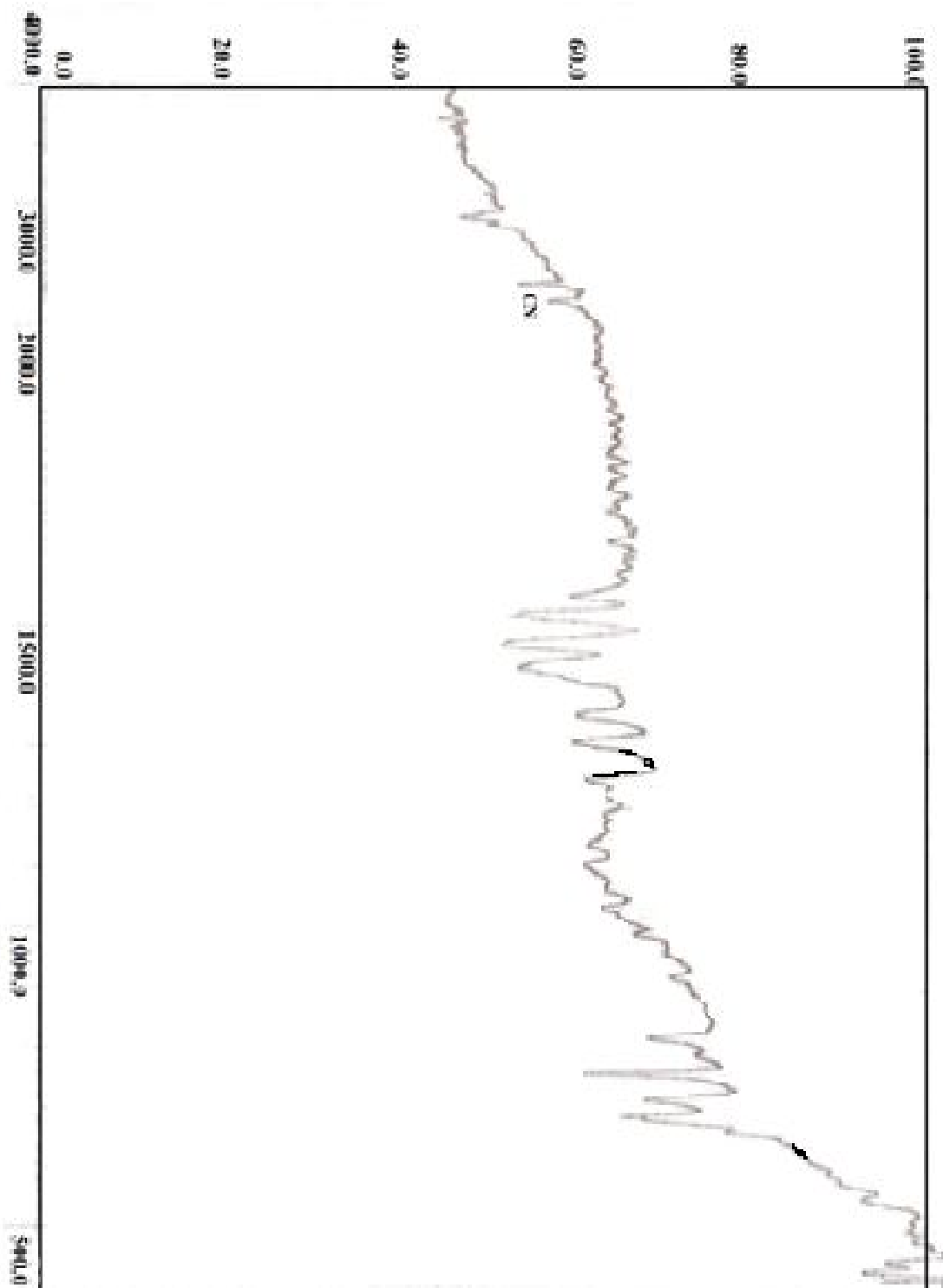
طیف شماری ۱۱

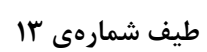


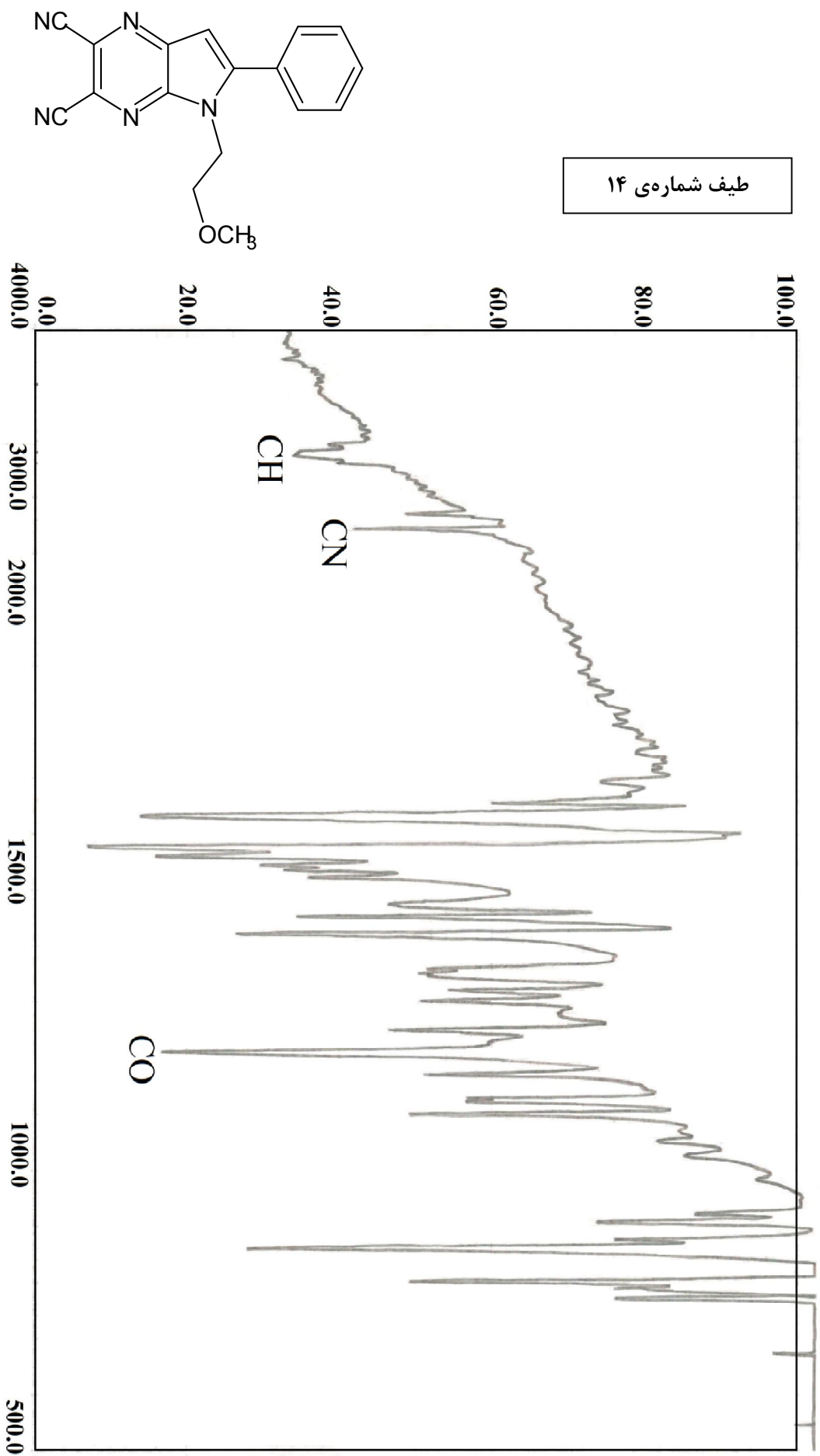


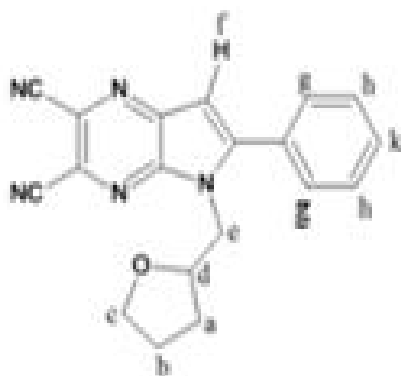


طیف شماره‌ی ۱۲

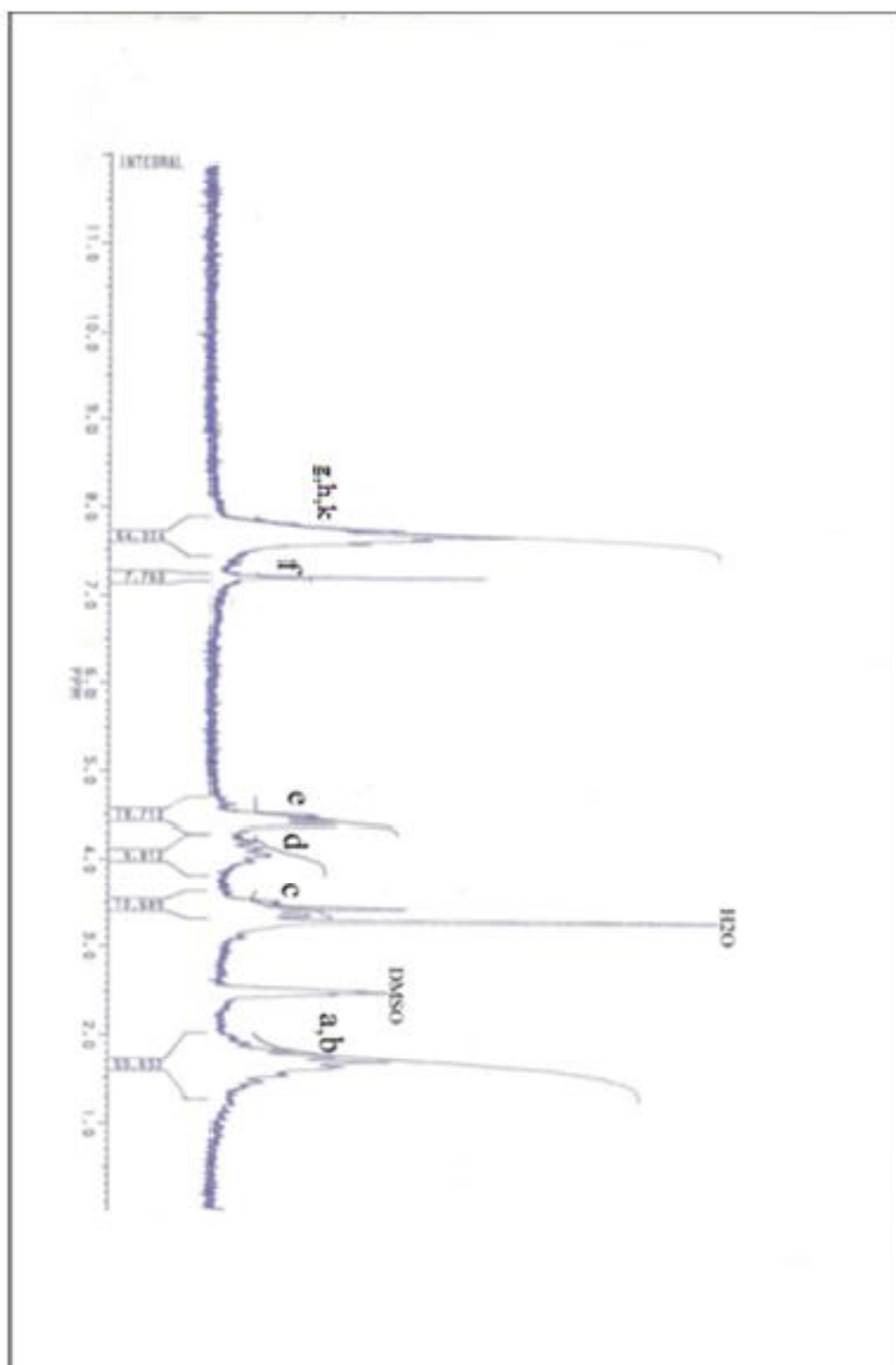


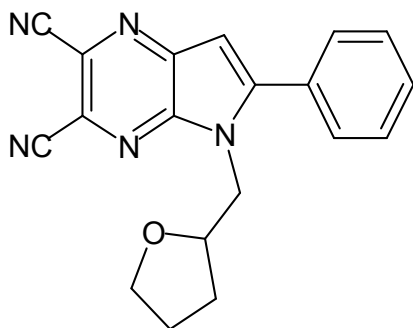




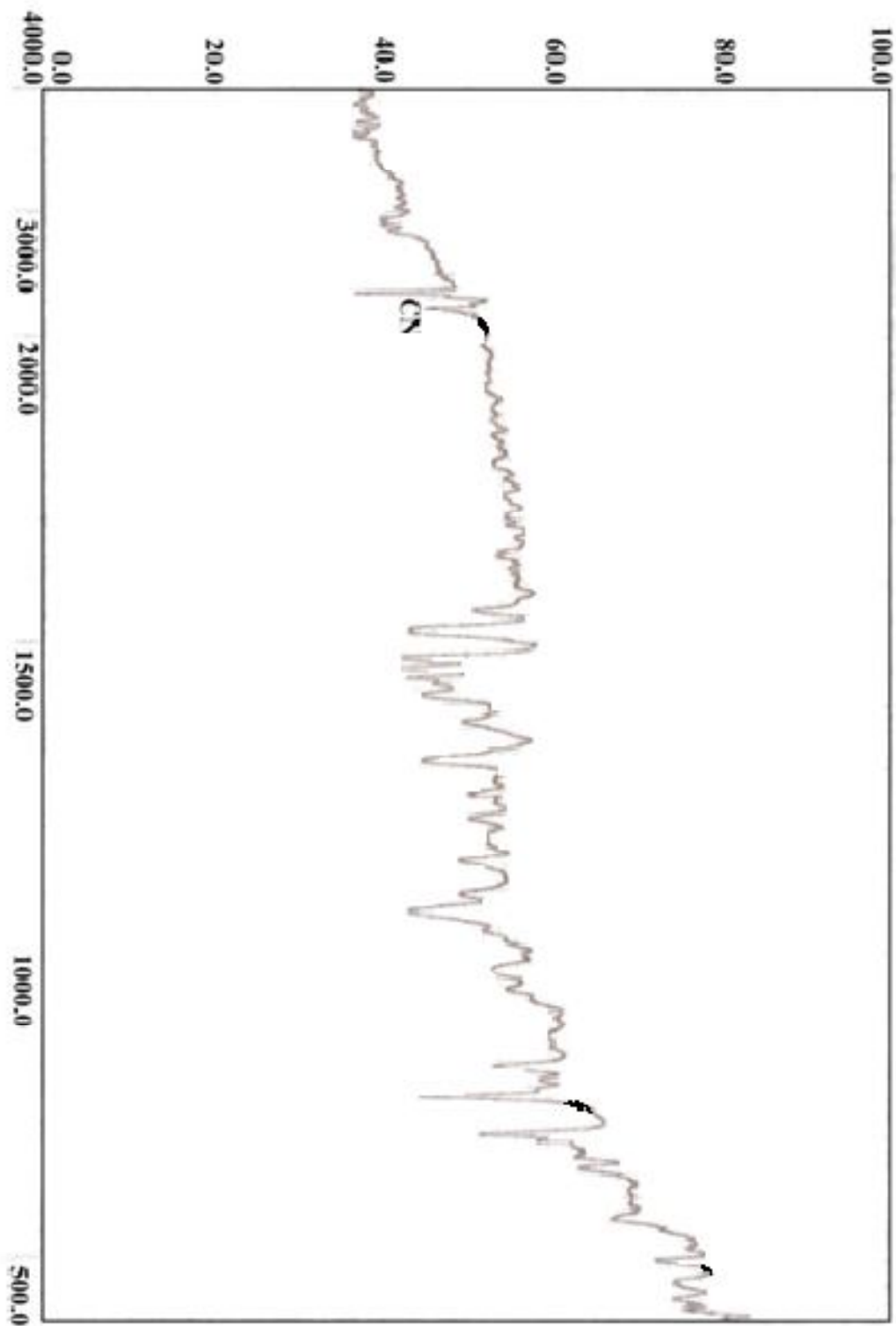


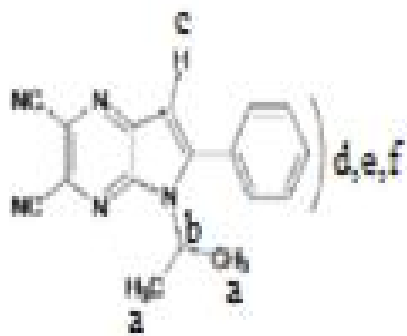
طیف شماری ۱۵



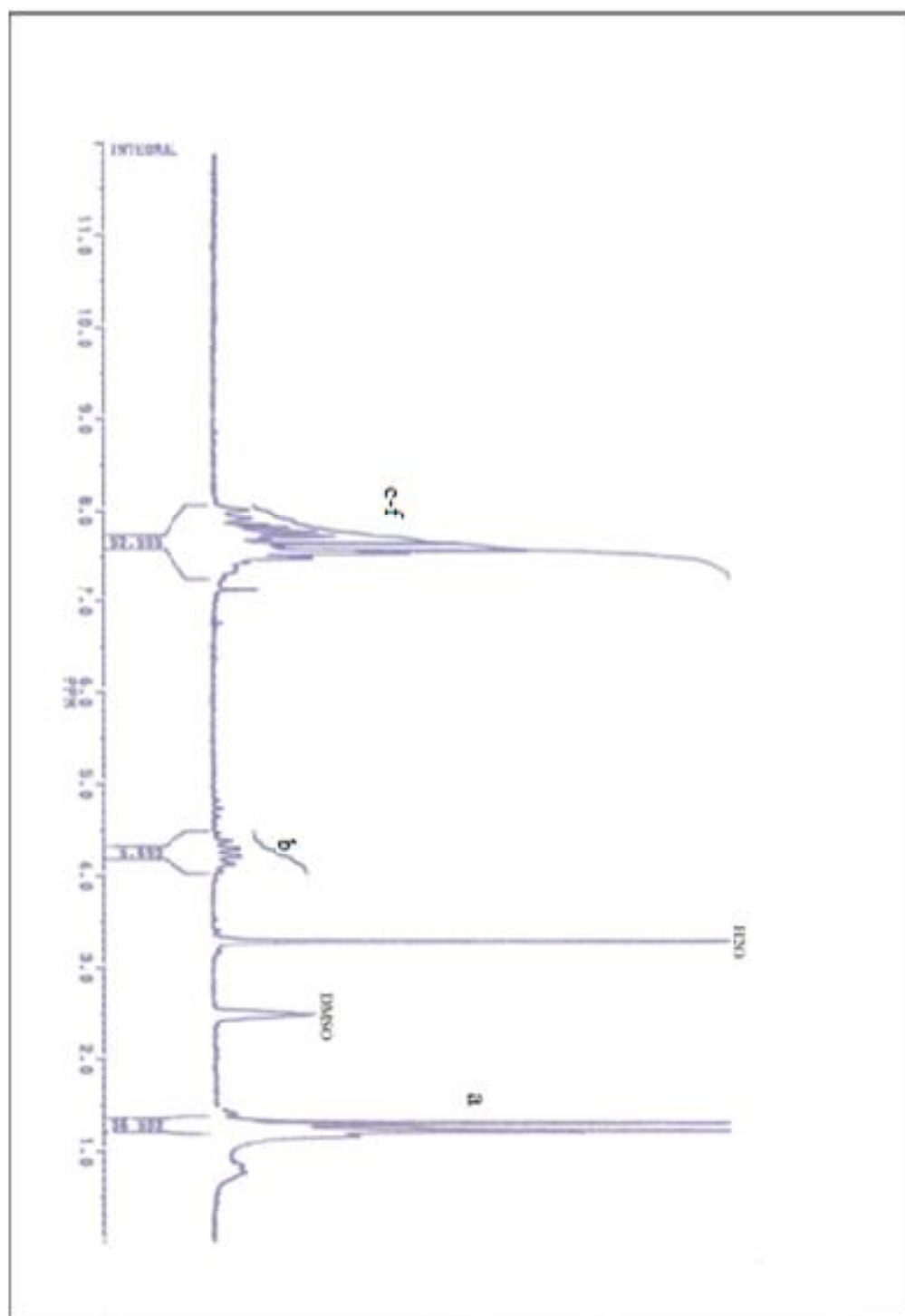


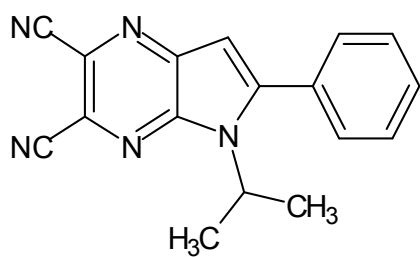
طیف شماره‌ی ۱۶



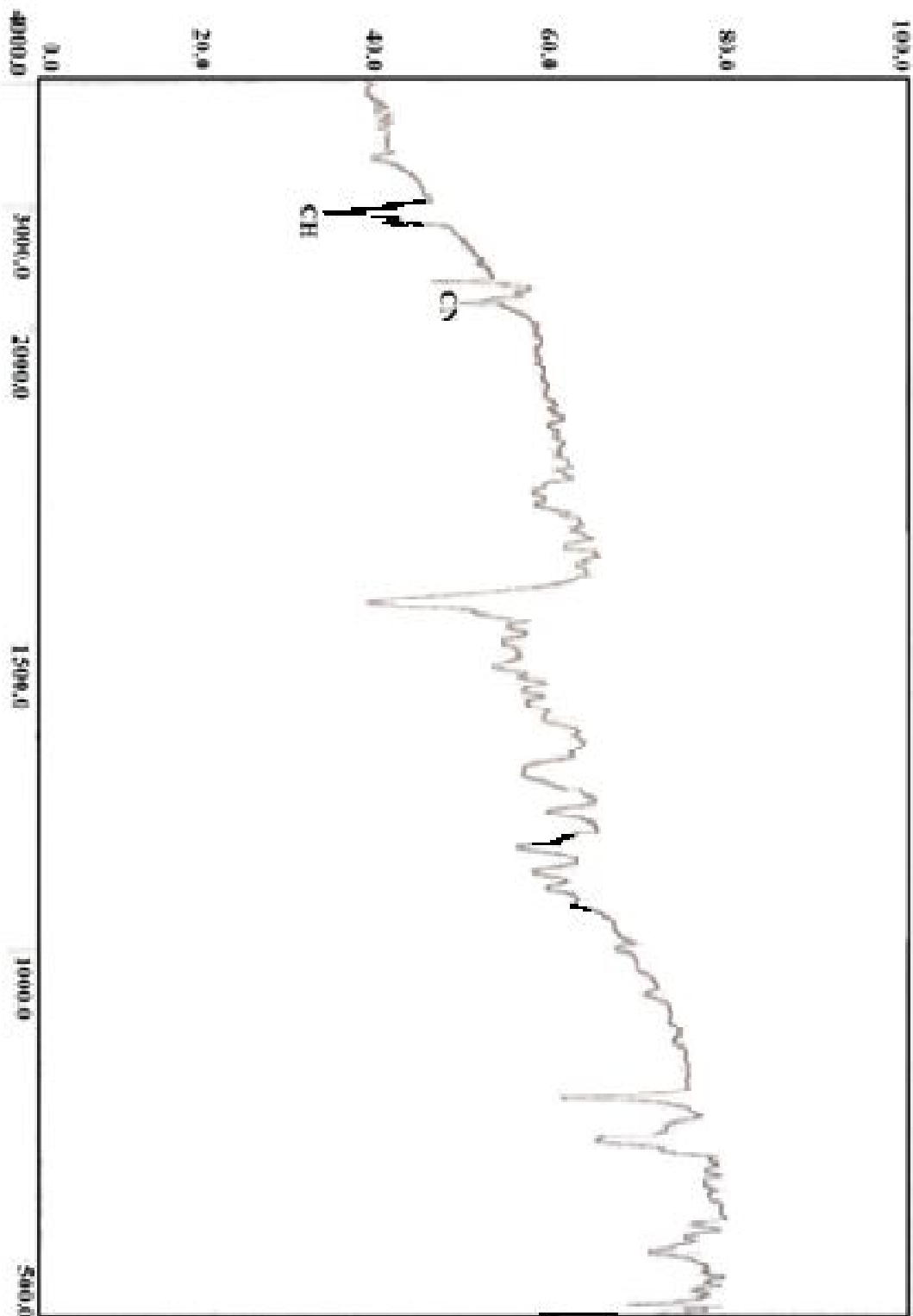


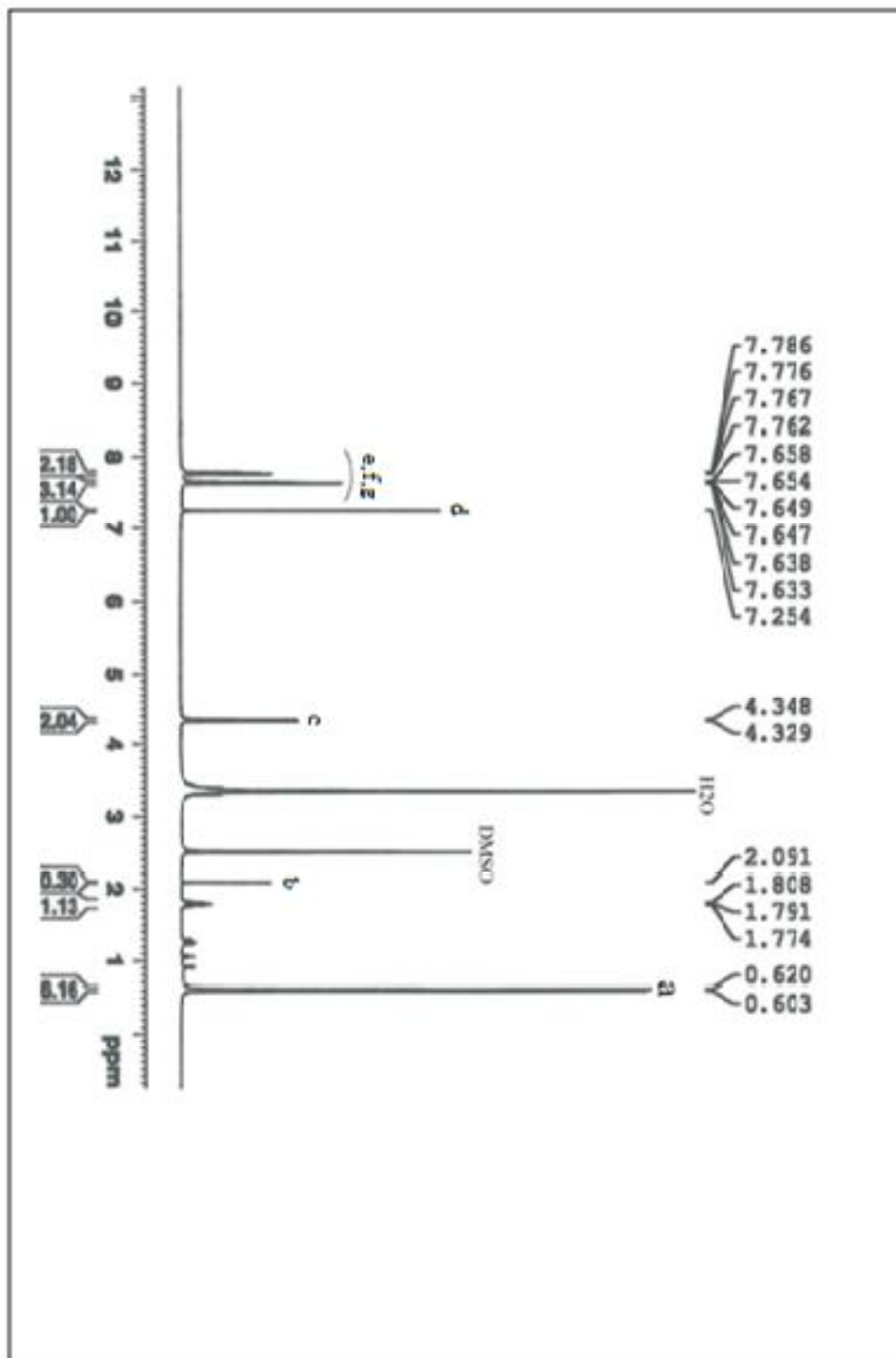
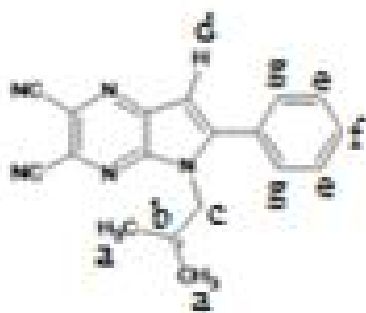
طیف شماره‌ی ۱۷

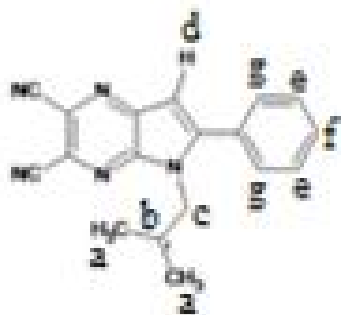




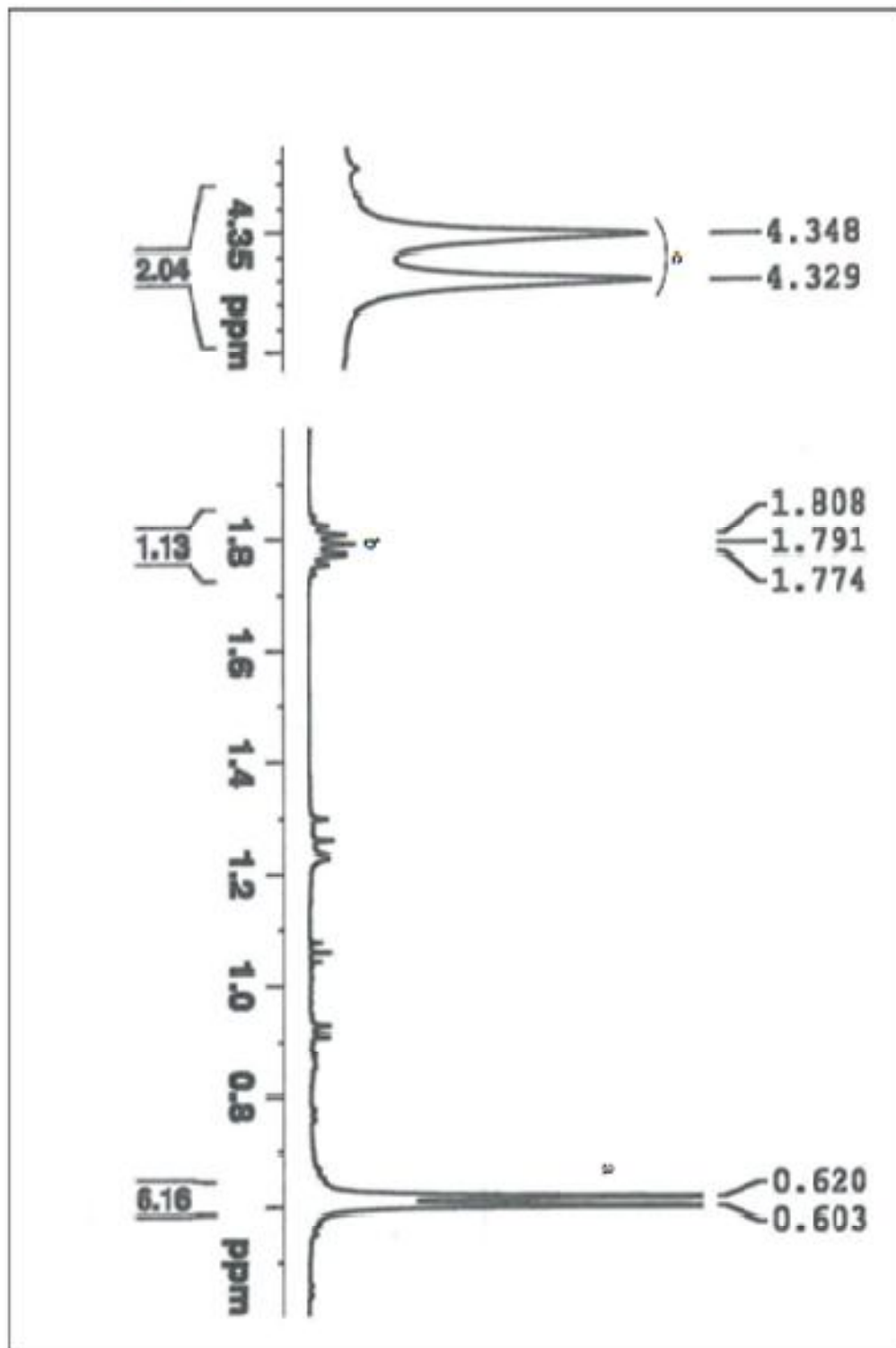
طیف شماره‌ی ۱۸

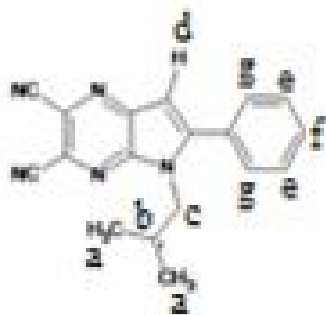




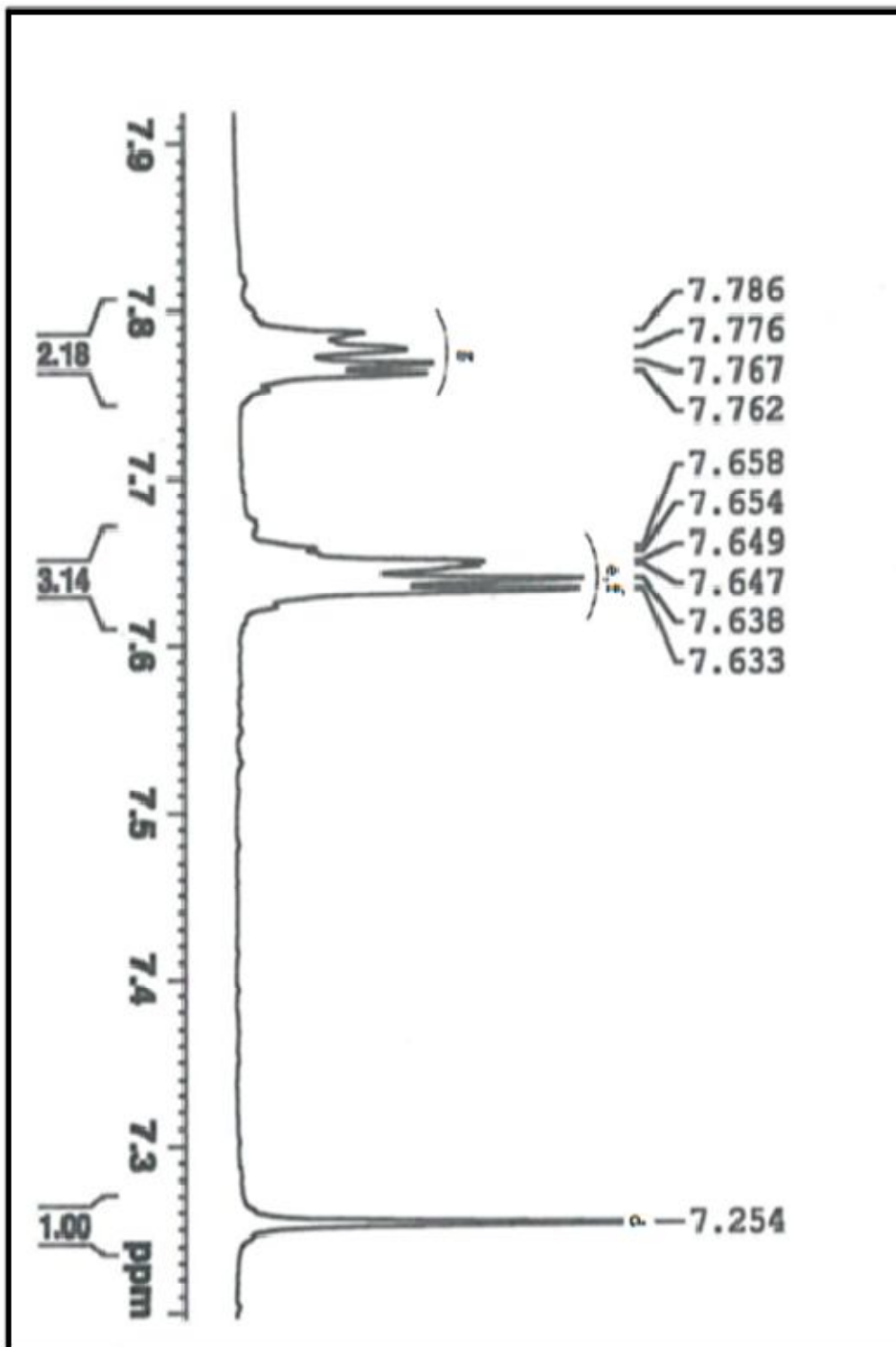


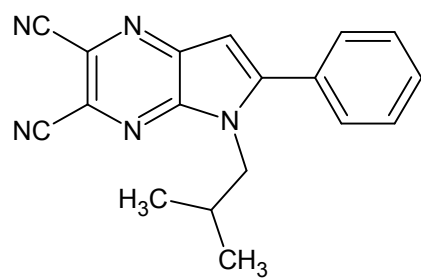
طیف شماره‌ی ۱۹-الف



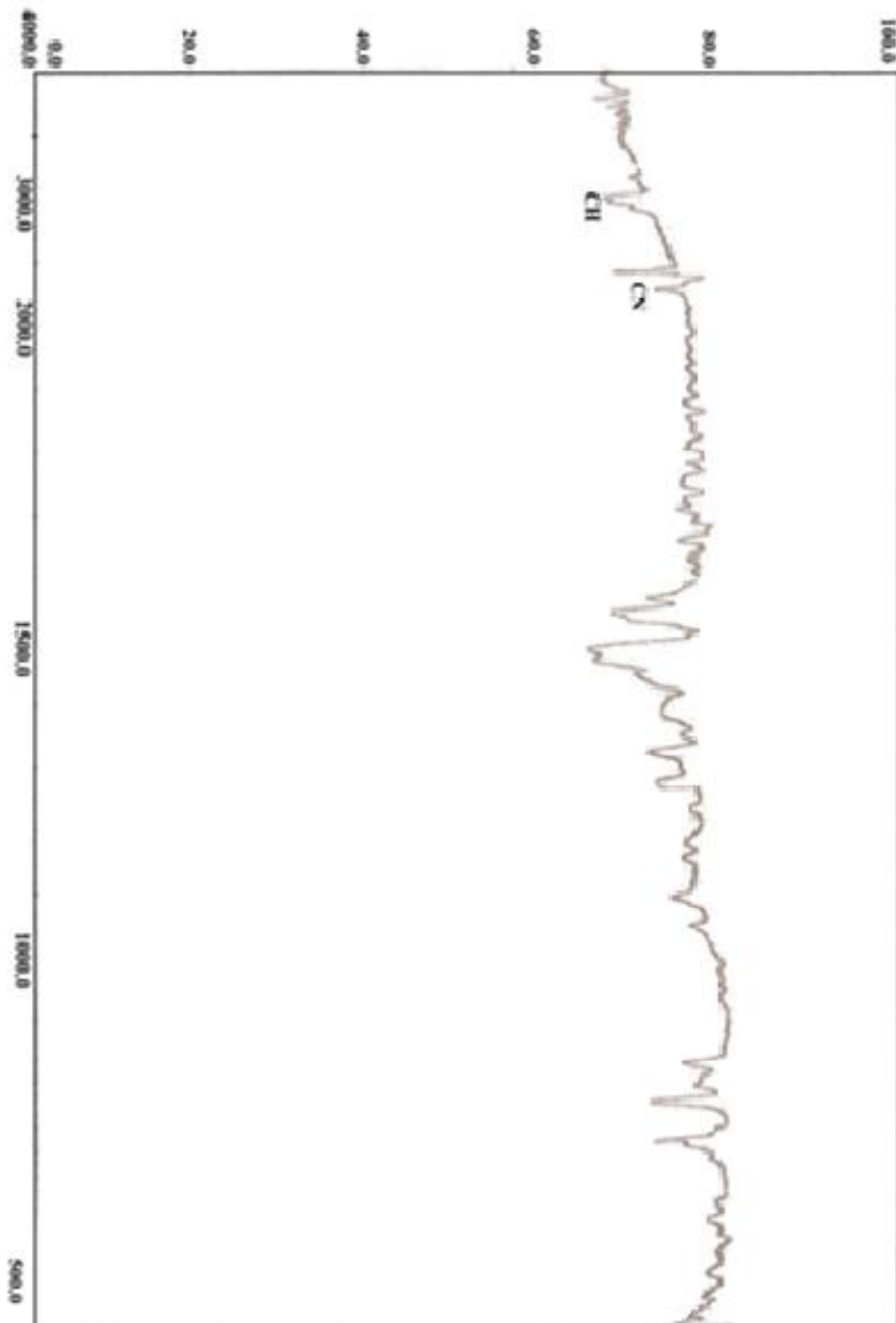


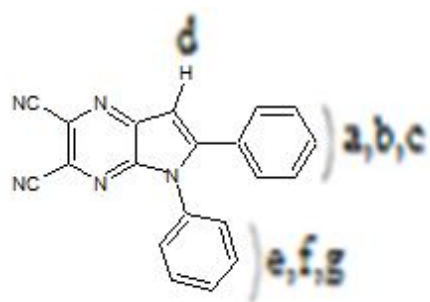
طیف شماره‌ی ۱۹-ب



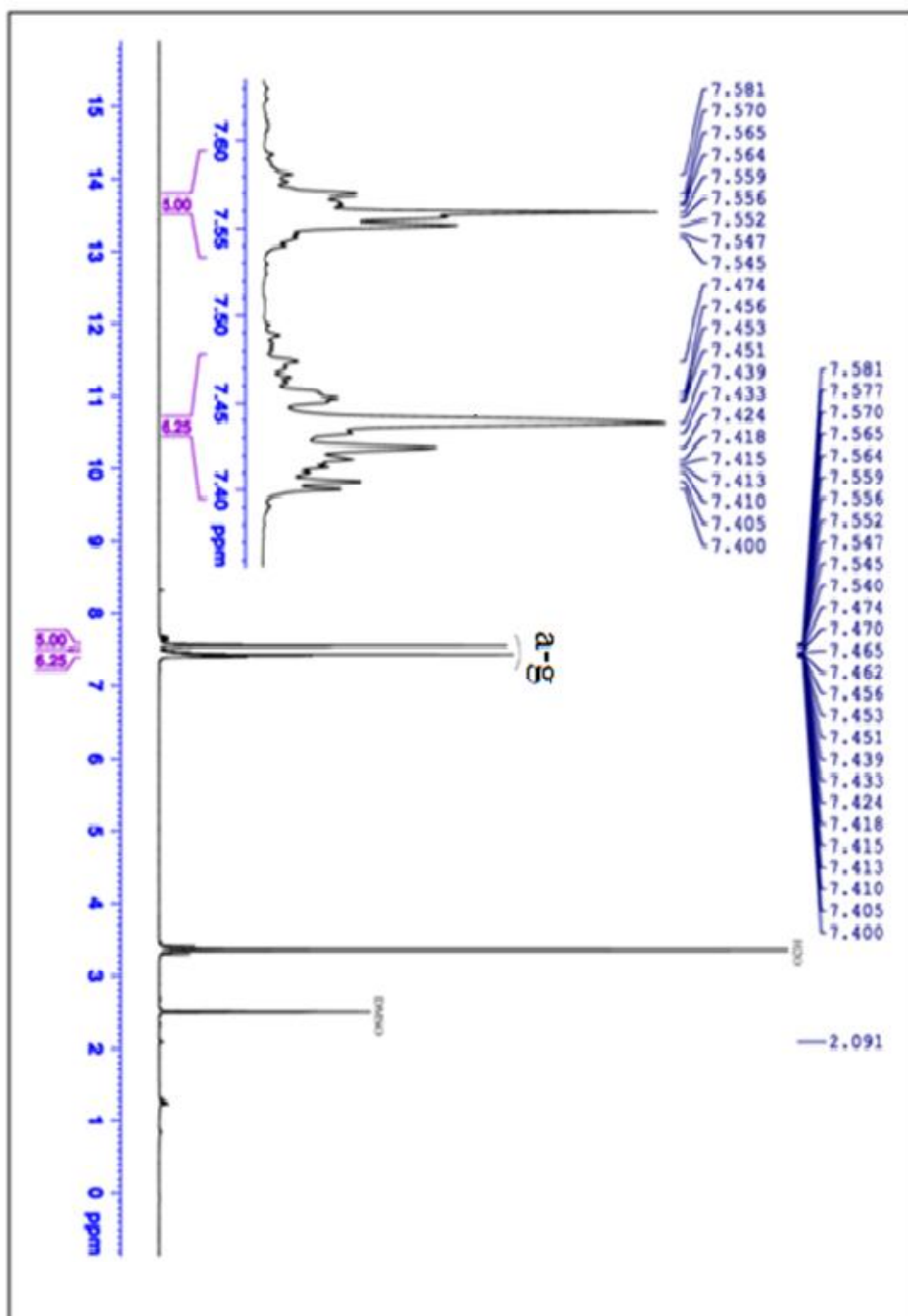


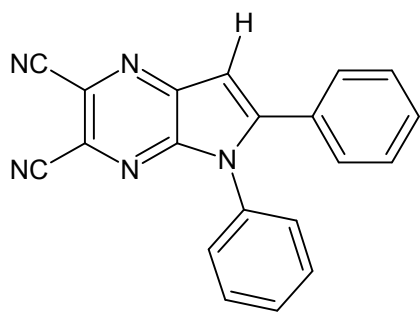
طیف شماری ۲۰



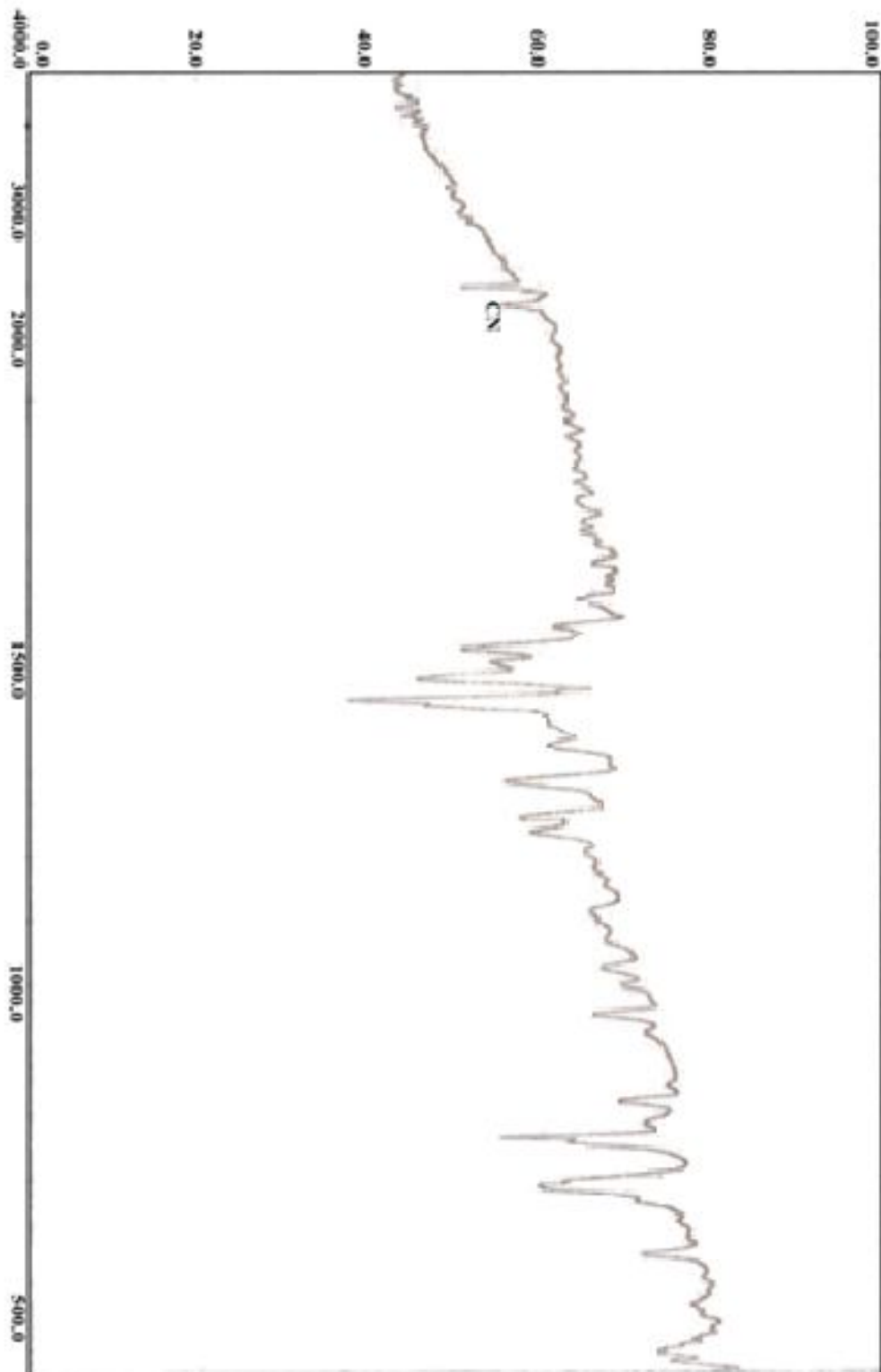


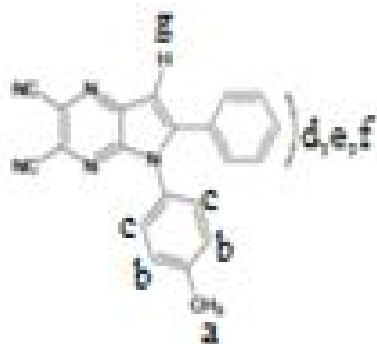
طیف شماری ۲۱



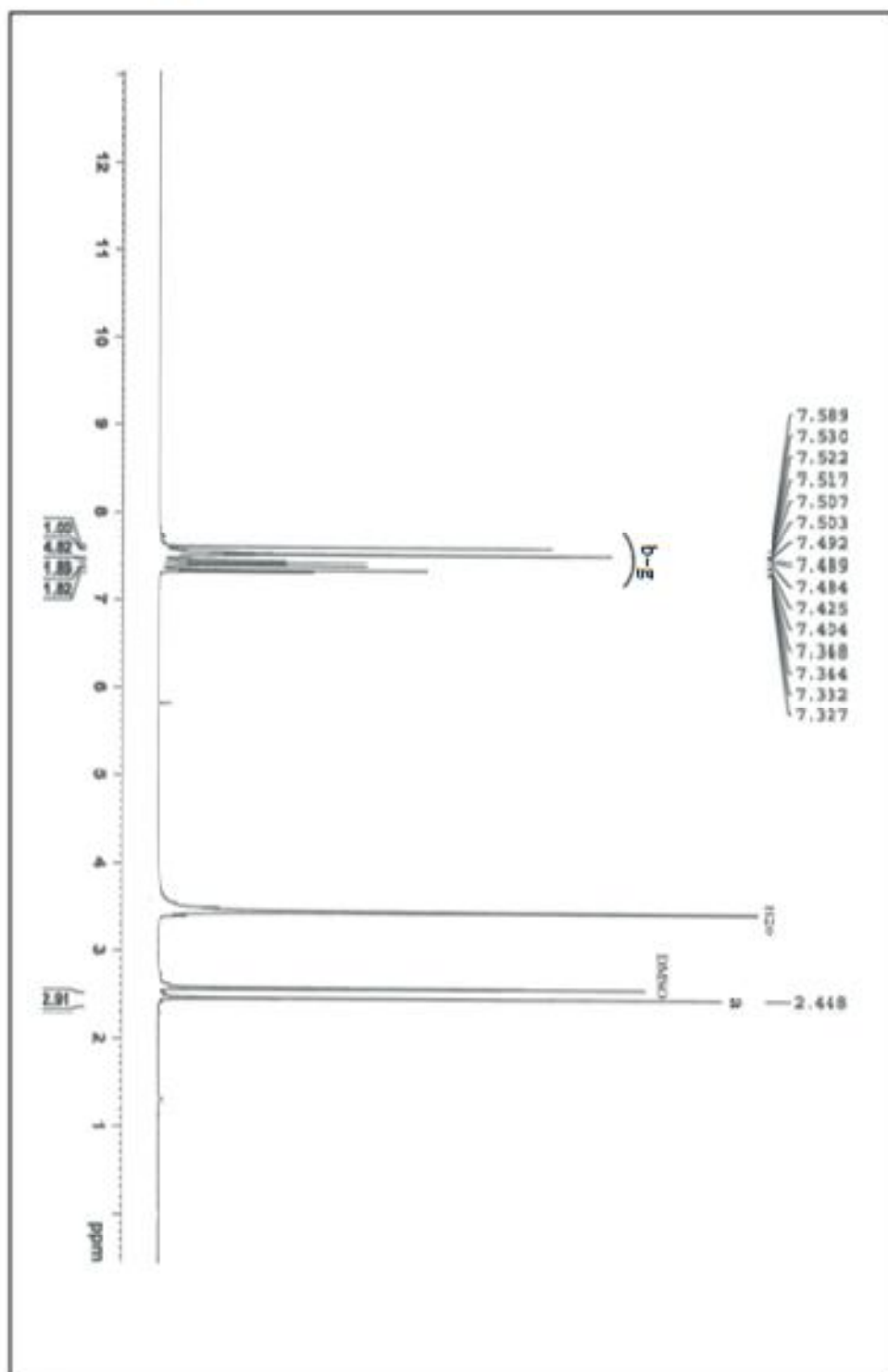


طیف شماره‌ی ۲۲

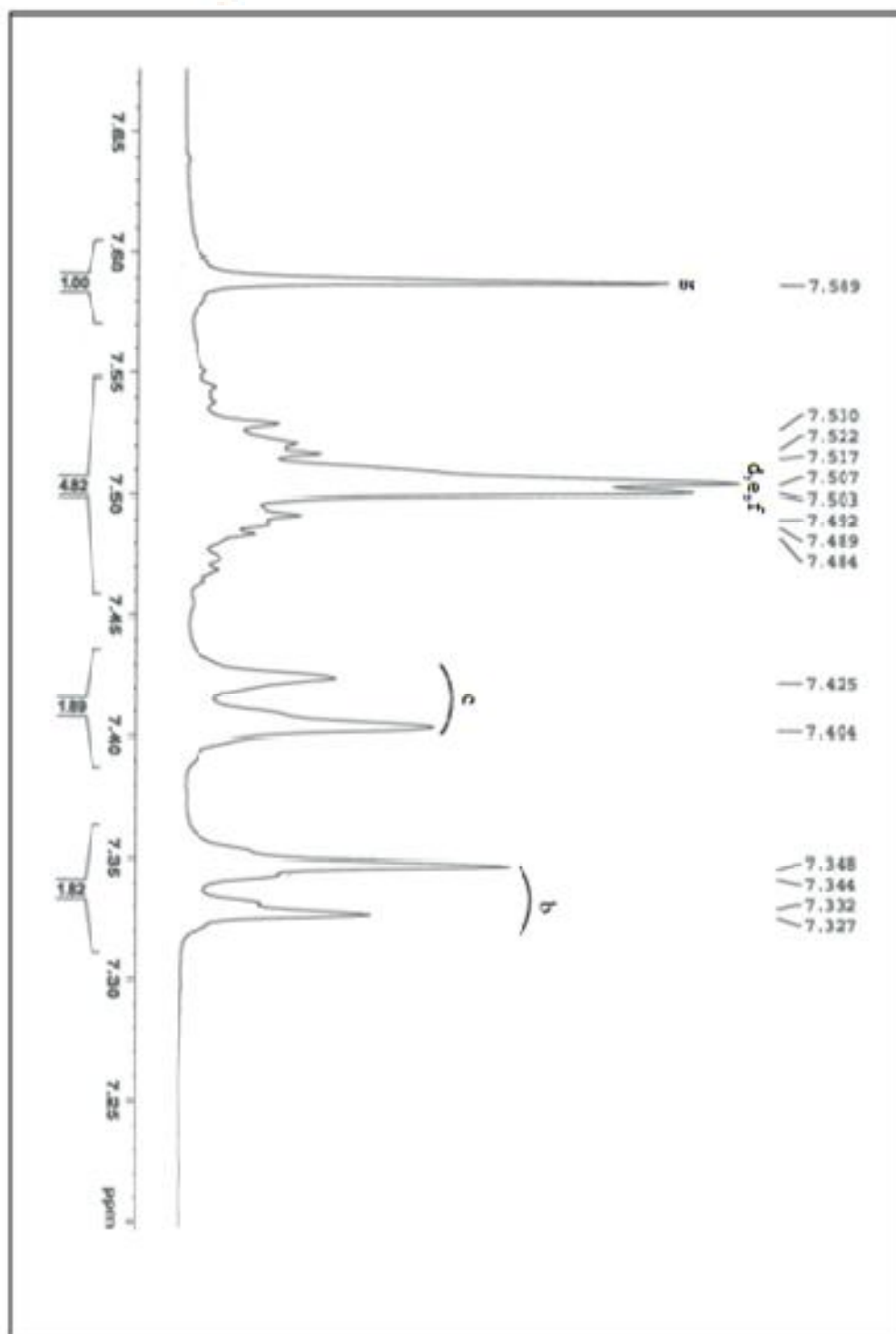
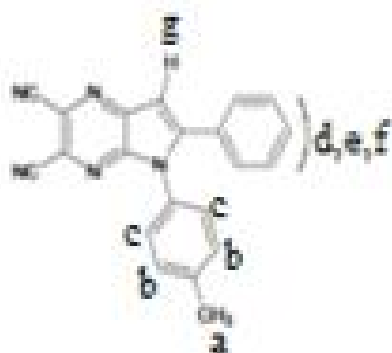


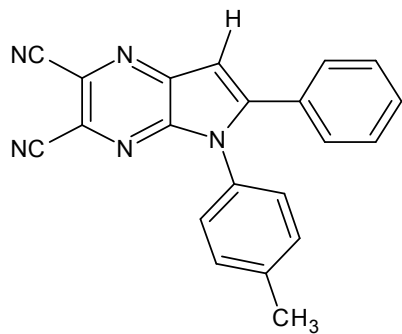


طیف شماره‌ی ۲۳

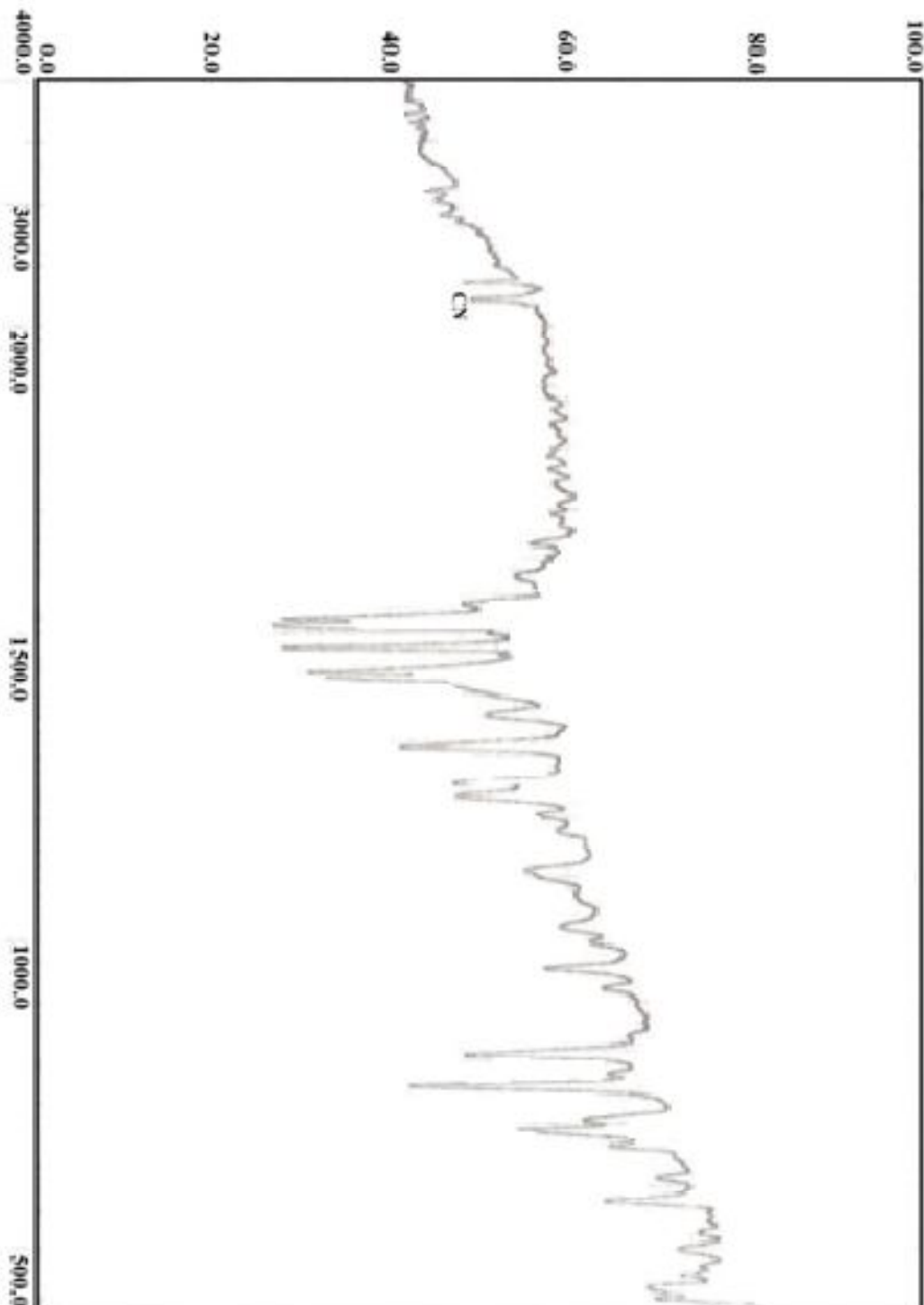


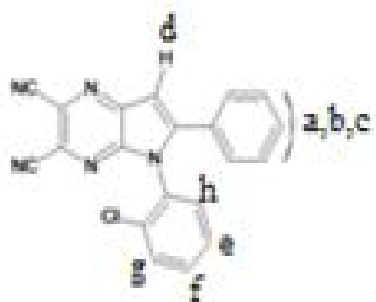
طیف شماره‌ی ۲۳-الف



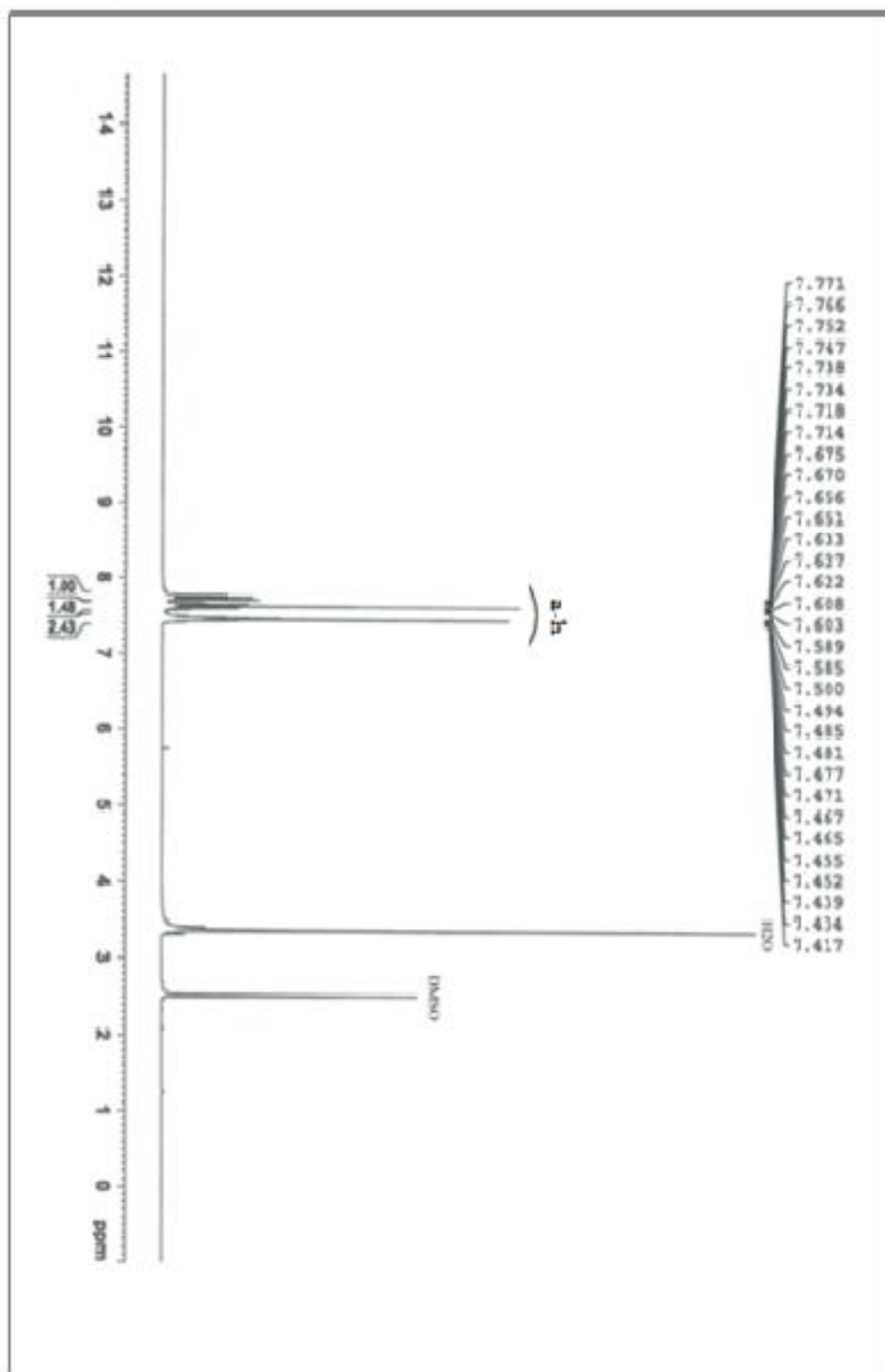


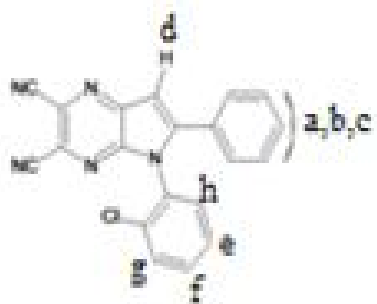
طیف شماره‌ی ۲۴



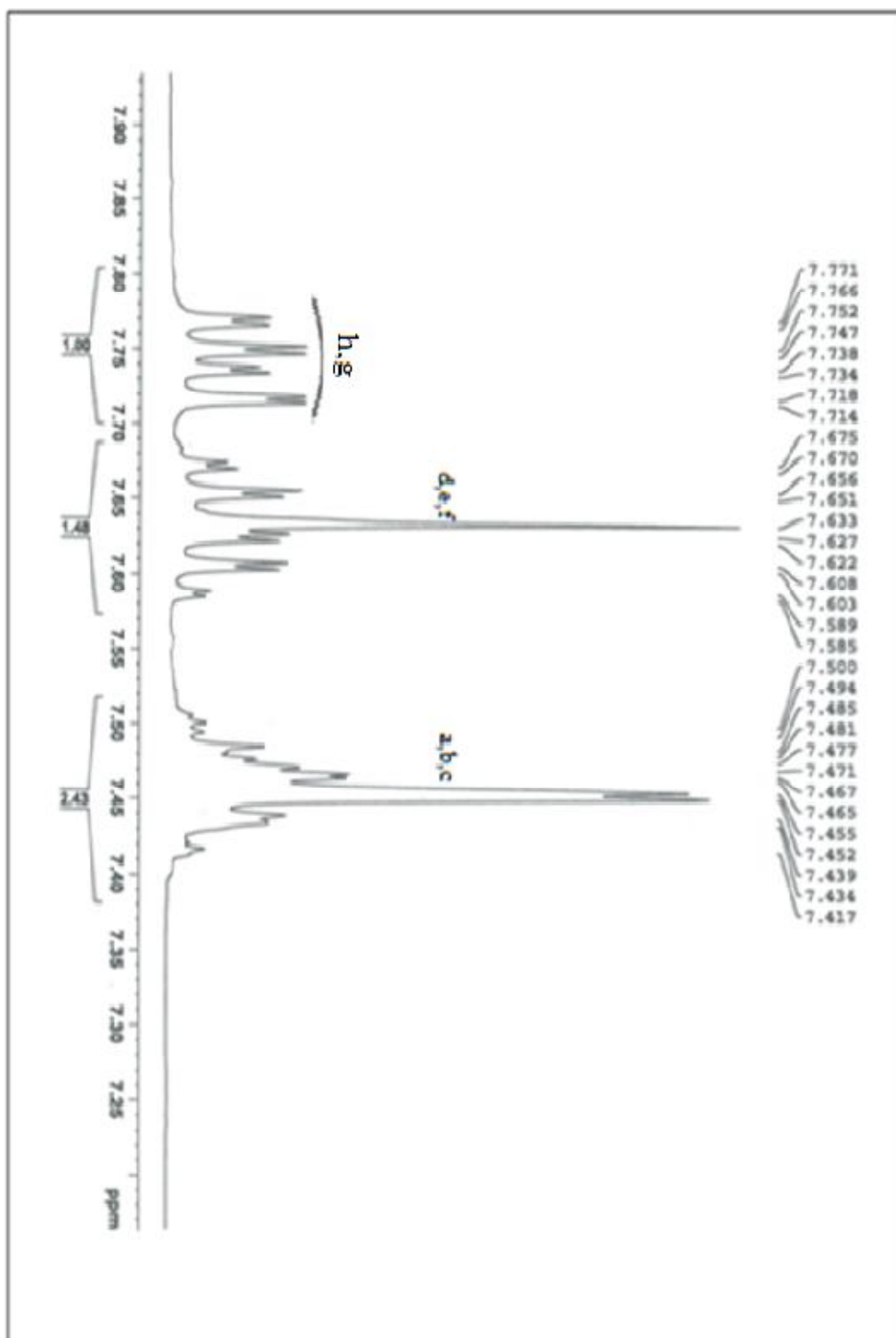


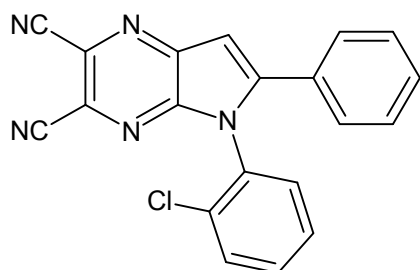
طیف شماره‌ی ۲۵



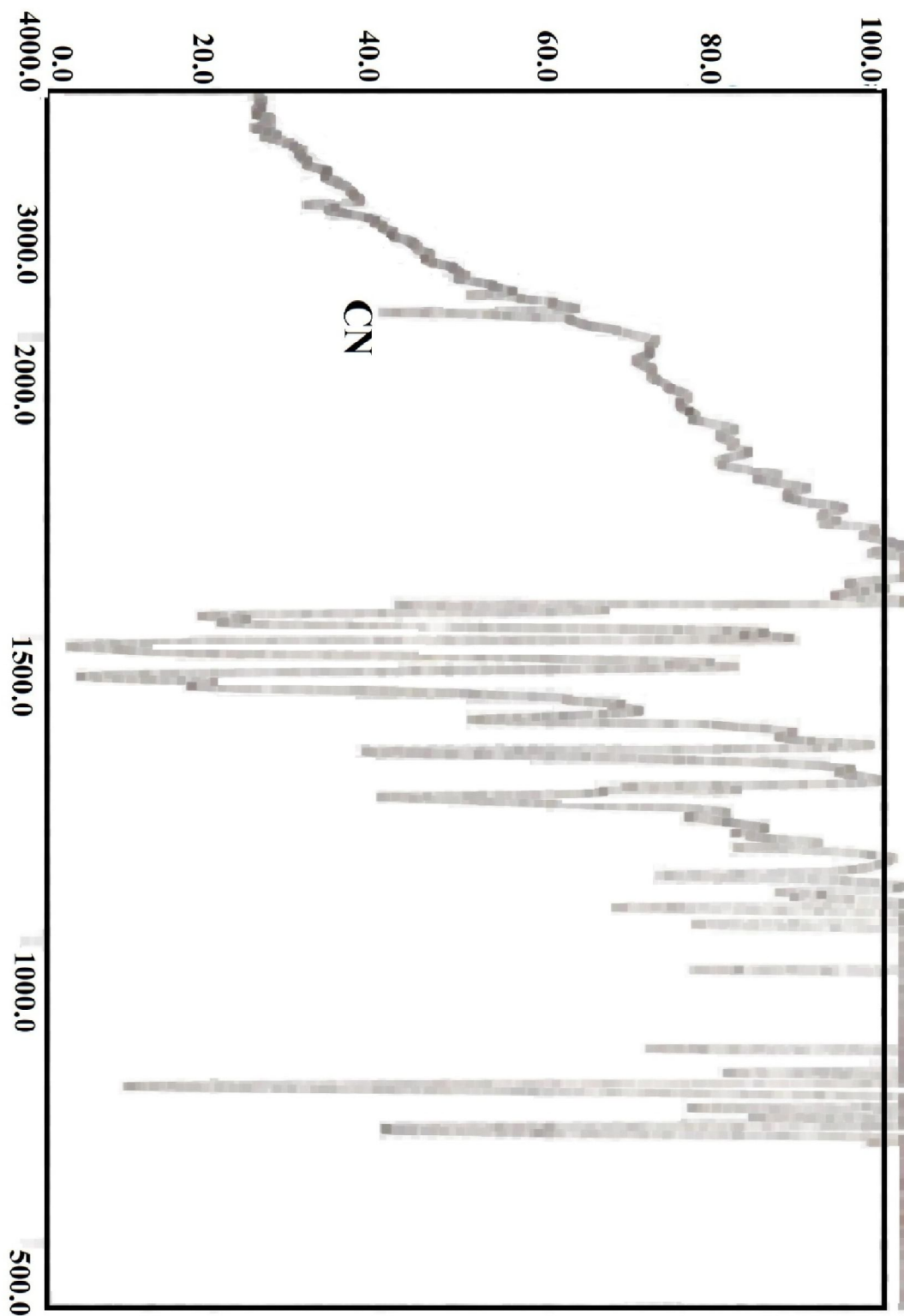


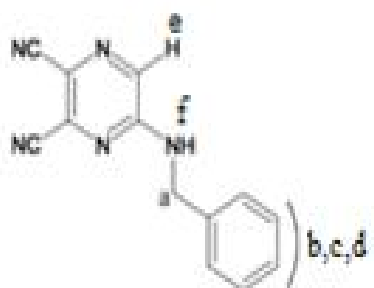
طیف شماره‌ی ۲۵-الف



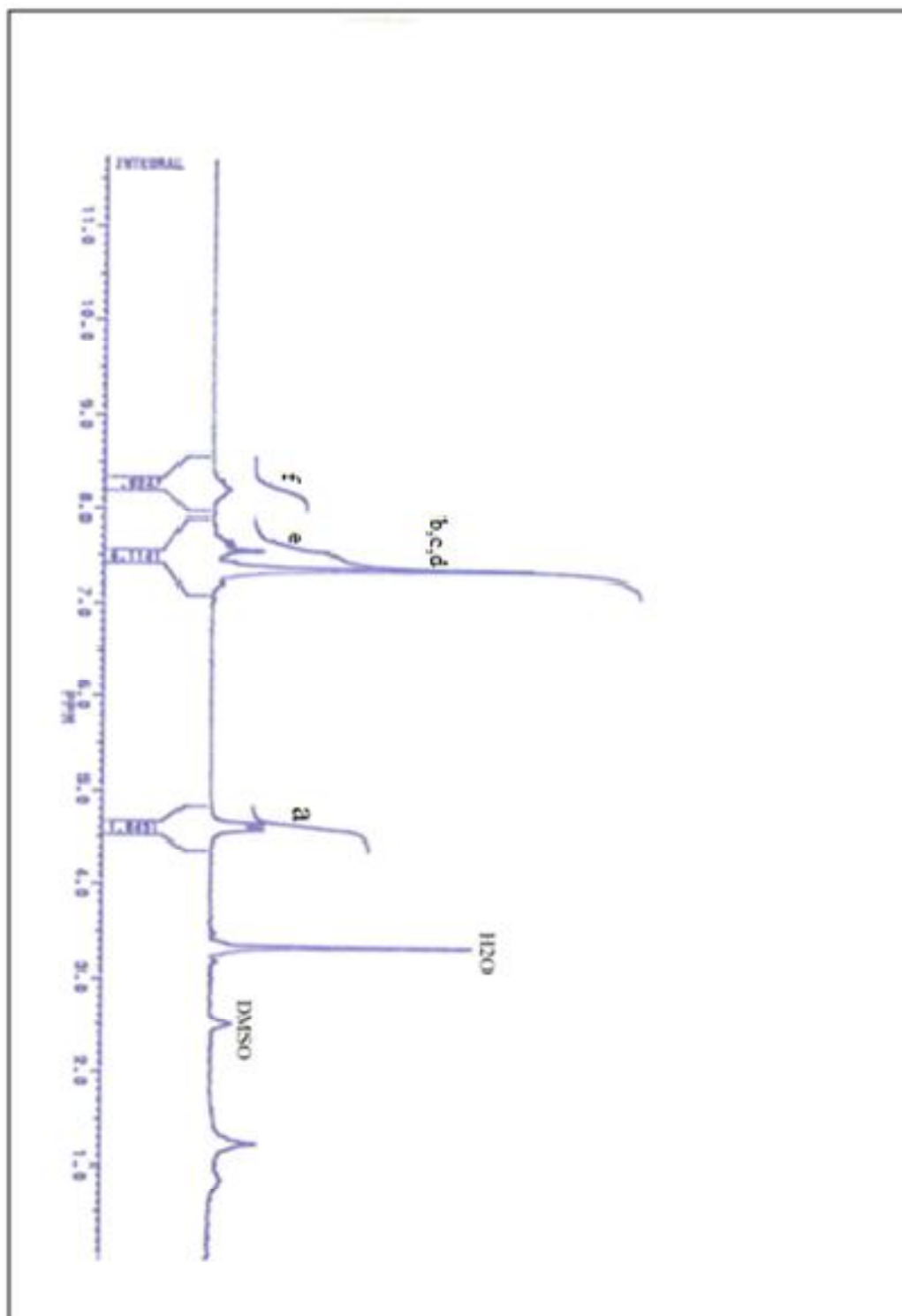


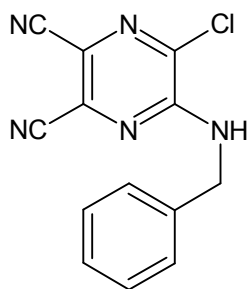
طیف شماره‌ی ۲۶



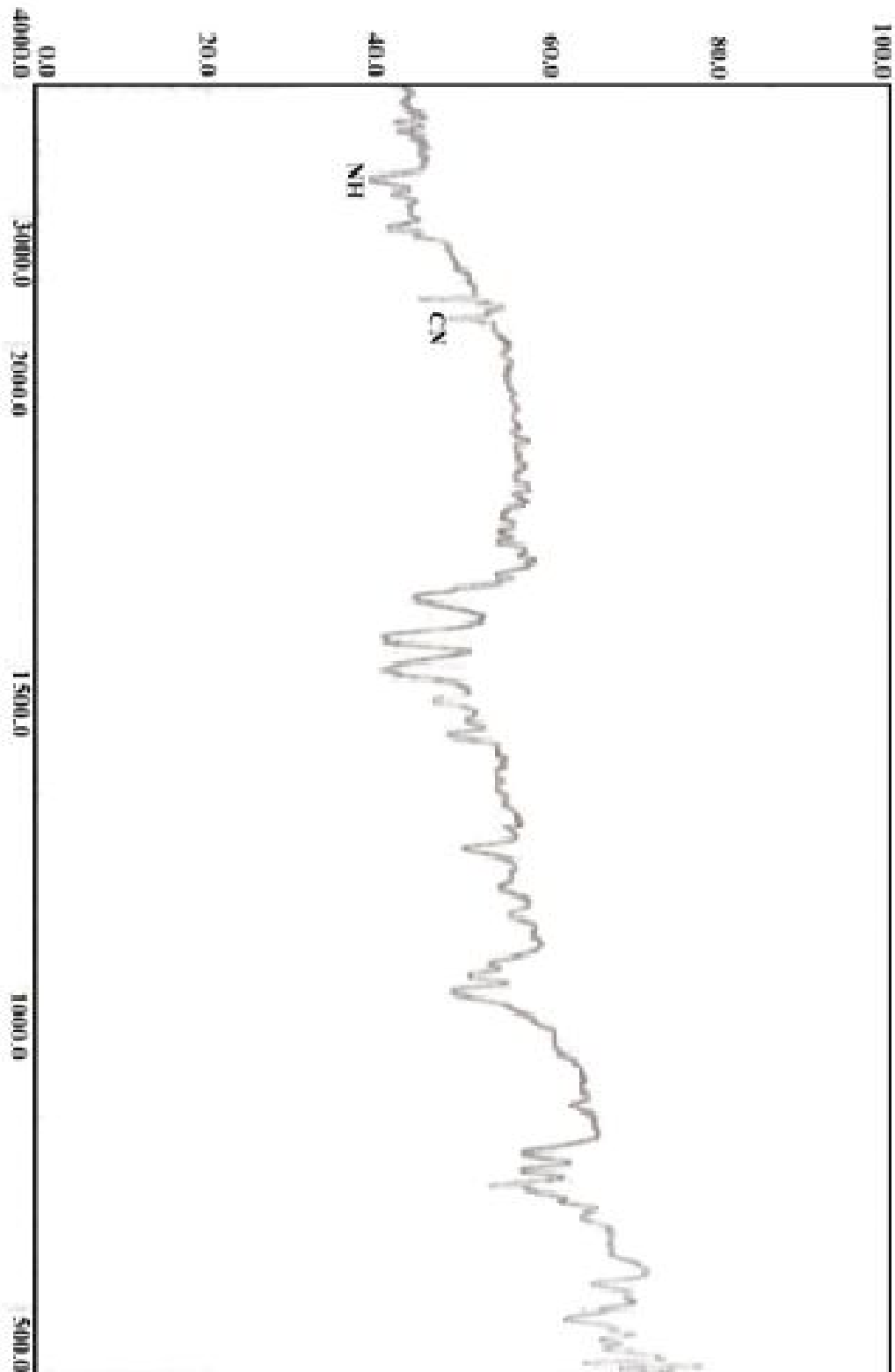


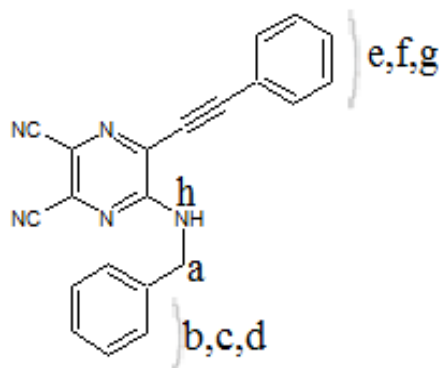
طیف شماره‌ی ۲۷



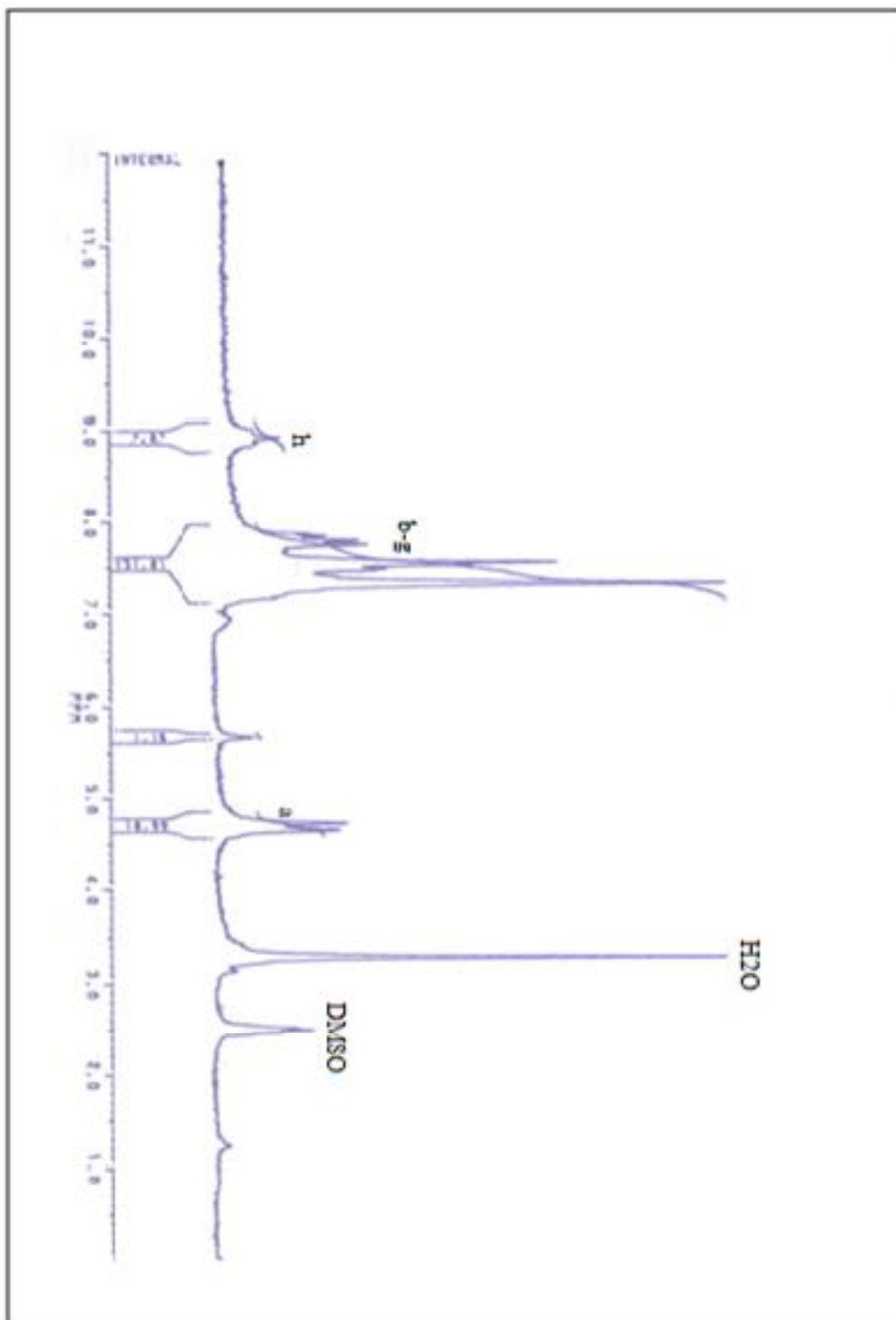


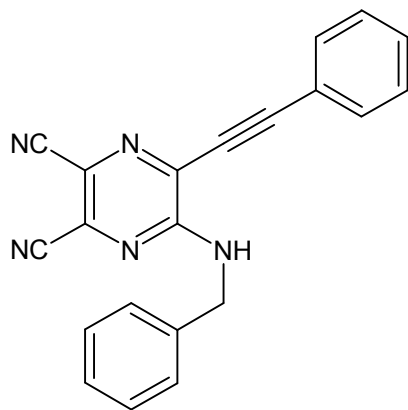
طیف شماره‌ی ۲۸



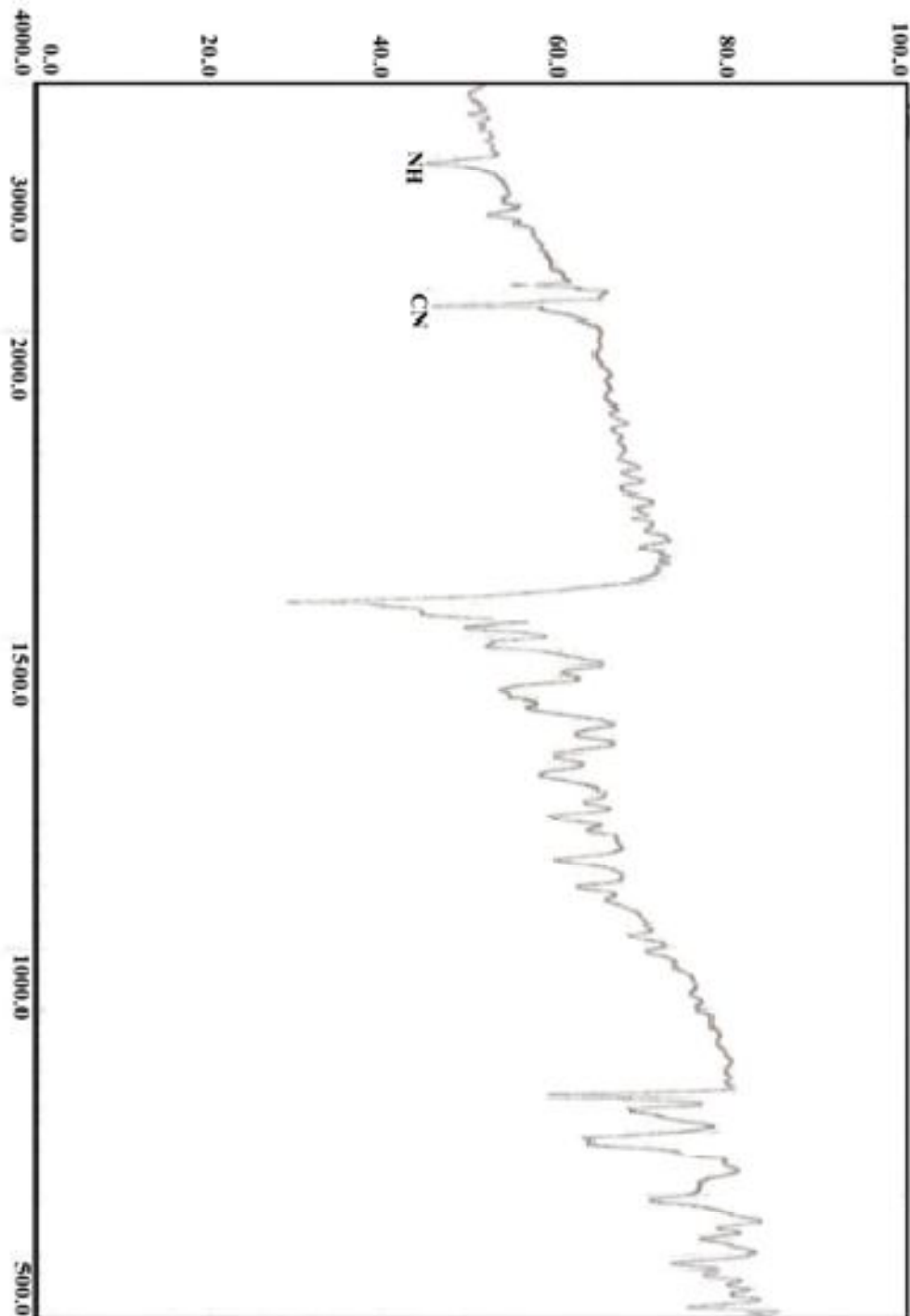


طیف شماره‌ی ۲۹





طیف شماری ۳۰



Reference

- [1] Joule J. A. and Smith G. F. (1972), "*Heterocyclic Chemistry*", University Of Manchester, VAN Nostrand Reinhold Company, London, pp 126, 128-130, 140, 141.
- [۲] مرتضوی ع، (۱۳۷۶) "بیوتکنولوژی" میکروبیوتکنولوژی صنعتی، جلد اول، چاپ دوم، انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، ص ۲۱.
- [۳] زرگری ع، (۱۳۷۰) "گیاهان دارویی" بررسی توسعه‌ی کاشت و ازدیاد گیاه باریجه، جلد دوم، انتشارات دانشگاه تهران، ص ۳۱.
- [4] Suzuki T., Nagae Y. and Mitsuhashi K. J. (1986) "Preparation Of Magnesium Azaphthalocyanines By Cyclotetramerisation Of S-Substituted 4,5-Disulfanylpurazine-2,3-Dicarbonitriles "*Heterocycle Chem*", 23, pp 1419.
- [5] Volovenko Yu. M. and Dubinina G. G. (2002) "Synthesis and properties Of 6-amino-7-hetaryl-5-R-5H-pyrrolo-[2,3-b]pyrazine-2,3-dicarbonitrile", 38, 3, pp 124, 337.
- [6] Takayama H., Matsuda Y., Masubuchi K., Ishida A., Kitajima M. and Aimi N. (2004) *Tetrahedron*, 60, pp 893-900.
- [7] Dmitriy S. Ch., Sergey V. Sh., Alexander E. S. and Alexander N. K. (2006) "Highly selective substitutions in 2,3-dichloropyrazine. A novel general approach to aloisines" *Tetrahedron*, 62, pp 9919–9930.
- [8] Linstead R. P. and Whalley M. J. (1952) "Reaction of 2,3-Dichloro-5,6-dicyanopyrazine with Amines" *Chem. Soc* , pp 4839.
- [9] Dongfeng H. and Matsuoka M. (1993) *Dyes and Pigments*, 22, pp 57-68.
- [10] Jaung J.Y., Matsuoka M. and Fukunishi K. (1997) "*Syntheses and spectral Properties*" *Dyes and Pigments J., Heterocyclic Chem.*, 34, pp 653.
- [11] Moradi, W. A. and Buchwald S. L. J. Am. (2001) "lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS) was found to be the most effective base in Pd-catalyzed α -arylations of esters, giving only traces of diarylated products" *Chem. Soc*, 123, pp 7996–8002.
- [12] Mettey Y., Gompel M., Thomas V., Garnier M., Leost M. and Ceballos-Picot I. (2003) "Synthesis of C-linked immobilized analogs of aloisine A by click chemistry" *Med. Chem*, 46, pp 222–236.
- [13] Dubinina G. G., Platonov M. O., Golovach S. M., Borysko P. O., Tolmachov A.O. and Volovenko Y. M. (2006) "Novel 5,7-disubstituted 6-amino-5H-pyrrolo[3,2-

b]pyrazine-2,3-dicarbonitriles, the promising protein kinase inhibitors with antiproliferative activity”, 41, pp 727–737.

[14] Jaung J. Y., Jeong S. H. and Kim S. H. (2001) “Synthesis and keto-enol isomerism of 1-alkyl-2-methyl-5,6-dicyano-3-[2-(5alkylamino-2,3-dicyanopyrazin-6-yl)-1-hydroxyethenyl]-pyrrolo[2,3-b]pyrazine” *Dyes and Pigments*, 48, pp 133-141.

[15] Hopkins C. R. and Collar N. (2004) “An improved method for the synthesis of 6-substituted-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines via palladium-catalyzed heteroannulation using microwave heating” *Tetrahedron Letters* 45, pp 8087–8090.

[16] Hegedus L. S. (1994) “Palladium in Organic Synthesis” *Colorado State University*, Vol. 1.

[17] Sonogashira K. and Tohda Y. and Hagihara N. (1975) *J. Tetrahedron. Lett*, 16, pp 446.

[18] (a) Maitlis, P. M. (1971), “*The Organic Chemistry of Palladium*” Academic Press: New York, Vols. 1 and 2. (b) Tsuji J. (1980) “*Organic Synthesis with Palladium Compounds*” Springer-Verlag: New York. (c) Heck R. F. (1985) “*Palladium Reagents in Organic Synthesis*” Academic Press: New York. (d) Larock R. C. (1994). In: “*Advances in Metal-Organic Chemistry*”, Liebeskind L. S., Ed, JAI Press, London, Vol. V, Chapter 3. (e) Tsuji J. (1995), “*Palladium Reagents and Catalysts*” Innovations in Organic Synthesis, Wiley and Sons: New York. (f) Li J. J. and Gribble G. W. (2000), “*Palladium in Heterocyclic Chemistry*” Pergamon: New York. (g) Negishi, E. (2002), “*Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*” Wiley and Sons: New York, Vols. 1 and 2.

[19] Yue D. and ao T. Y and Larock R. C. (2006) *J. Org. Chem*, 71, pp 62.

[20] Palimkar S. S. and Kum R P. H. and Lahoti R. J. and K. V. Srinivasau K. V. (2006), *J. Tetrahedron Lett*, 62, pp 5109.

[21] San Z. R. and Castroviejo M. P. and Fernandez Y. and Fananas F. J. (2005) *J. Org. Chem.*, 70, pp 6548.

[22] Subramanian V., Batchu V. R., Barange D. and Pal M. (2005) *J. Org. Chem.* 7, pp 4778.

[23] Dai. W. M. and Lai K. W. (2002) *Tetrahedron Lett*, 43, pp 9377.

[24] Moore J. L., Stephen M., Taylor S. M. and Soloshonok V. A. (2005) *Arkivoc*, vi, pp 287-292.

Abstract

The pyrazine nucleus which is present in many pharmaceuticals exhibit a broad spectrum of biological activities such as antibacterial, antidiabetic, and antiproliferative properties.

In this work an efficient synthesis of [2,3-b]pyrrolopyrazines through palladium-catalyzed heteroannulation is reported. The reaction of 5,6-dichloro pyrazine-2,3-dicarbonitrile (20) with various primary alkylamines in tetrahydrofuran affords 5-alkyl(aryl)amino-6-chloropyrazine-2,3-dicarbonitrile (36a-h) in high yield.

When compounds (36a-h) were treated with aromatic terminal alkynes in water in the presence of palladium(II)chloride and cuprous(I)iodide at 70°C, new derivatives of 5-alkyl(aryl)-6-phenyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2,3-dicarbonitril (86a-h) were obtained in good to high yields. In this reaction which was carried out under an argon atmosphere, potassium carbonate acted as a base.

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

In conclusion the described method for the synthesis of N-substituted pyrrolopyrazines is an easy one-pot procedure which gave rise to good to high yields of the desired products, and water was used as a cheap and more importantly ecofriendly solvent.

Keywords: Pyrrolopyrazine, Palladium catalyst, Terminal alkyne



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of derivatives of pyrrolopyrazine using Pd catalyst

Somayeh Esmaili

Supervisors:

Dr. A. Keivanloo

Dr. M. Bakherad

Advisor:

Dr. H. Nasr Isfahani

February 2012