

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدیدی از پیریدین با استفاده از

کاتالیزگر پالادیم

نسرین اشجعی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

دکتر حسین نصر اصفهانی

استاد مشاور:

دکتر سید علینقی طاهری

بهمن ۹۰

چکیده

در این پروژه، روشی برای سنتز مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲] پیریدین‌ها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم-مس گزارش شده است.

برای تهیه مشتقات پیرولو [b-۳،۲] پیریدین از ترکیب ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۶۷) استفاده شد. واکنش ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۶۷) با پروپارژیل آمین در استونیتریل، ترکیب ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین (۶۸) را تولید نمود.

از واکنش ترکیب (۶۸) با مشتقات آریل یدید در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین در شرایط گاز آرگون و دمای $75^{\circ}C$ ، مشتقات مختلف پیرولو [b-۳،۲] پیریدین (۷۰ a-d) سنتز شد.

فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

فصل اول

- ۱-۱- مقدمه..... ۲
- ۲-۱- استفاده از فلزات واسطه در سنتز..... ۷
- ۱-۲-۱- شیمی پالادیم..... ۷
- ۳-۱- واکنش هک..... ۱۱
- ۴-۱- واکنش سونوگاشیرا..... ۱۵
- ۱-۴-۱- شرایط واکنش..... ۱۶

فصل دوم ۲- بحث بررسی نتایج

- ۱-۲- سنتز ۲- پروپارژیل آمینو-۳- نیتروپیریدین..... ۲۵
- ۲-۲- سنتز مشتقات ^3H -پیرولو [۲،۳- b] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل-فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۲۵
- ۳-۲- مکانیسم واکنش..... ۲۷
- ۴-۲- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده..... ۲۹
- ۵-۲- نتیجه گیری..... ۳۱
- ۶-۲- آینده نگری..... ۳۱

فصل سوم ۳- بخش تجربی.....

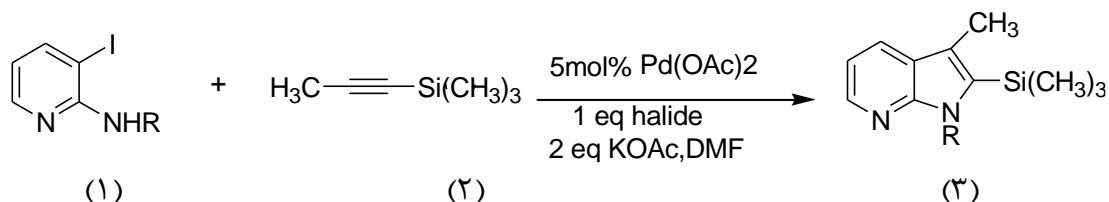
- ۱-۳- دستگاهها..... ۳۳
- ۲-۳- روش تهیه آریل یدیدها..... ۳۳
- ۳-۳- تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۳۴
- ۴-۳- روش تهیه ۲- پروپارژیل آمینو-۳- نیتروپیریدین..... ۳۴
- ۵-۳- تهیه مشتقات ^3H -پیرولو [۲،۳- b] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل-فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۳۵
- ۳۷ مراجع

فصل اول

مقدمه

(۱-۱) مقدمه

در سال ۱۹۹۸، یوم^۱ و همکارانش مشتقاتی از پیرولوپیریدین را سنتز کردند. آنها مشتقات ۳-متیل ۲-تری‌متیل‌سیلیل-H۱-پیرولو [b-۳,۲]پیریدین‌ها (۳) را با استفاده از کاتالیزگر پالادیم‌استات با راندمان نزدیک به ۹۲٪ سنتز کردند. در این روش، ۲-آمینو-۳-یدوپیریدین (۱) با ۱-تری‌متیل‌سیلیل-پروپین (۲) در حضور کاتالیزگر پالادیم‌استات و حلال DMF در دمای ۱۰۰ °C واکنش داده و محصول (۳) را ایجاد نموده است [۱].

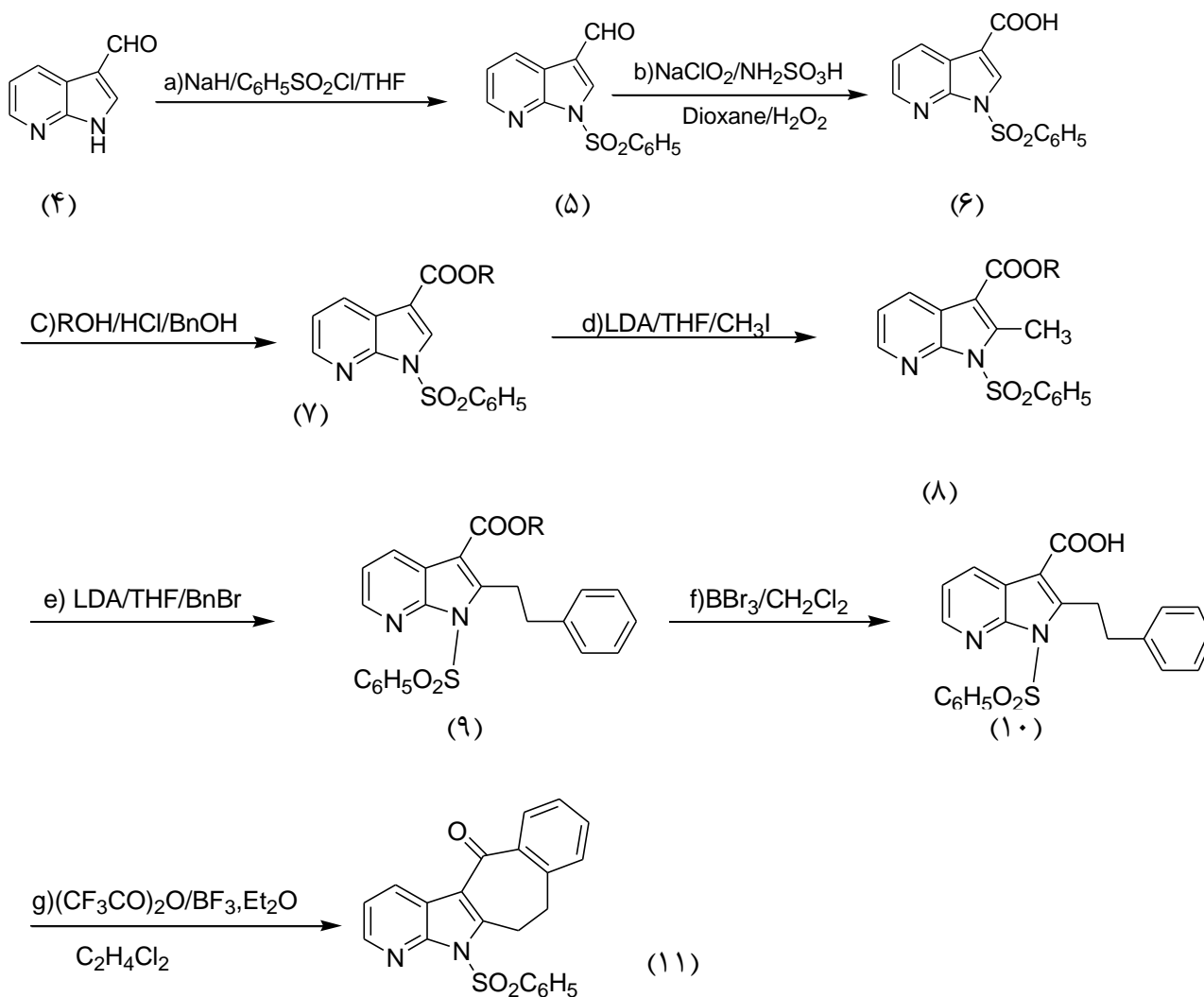


در سال ۱۹۹۹، ترکیب بنزو[۵,۶]سایکلوهیپتا[۵,۴]پیرولو [b-۳,۲]پیریدین-۱۲-اون (۱۱) که ترکیبی با خاصیت آنتی تومور بود، سنتز گردید. مراحل سنتز این ترکیب که از ماده اولیه ۳-فورمیل-۷-آزا-ایندول (۴) شروع می‌شود، به قرار ذیل است:

در مرحله اول، نیتروژن حلقه‌ی پیرولی ترکیب ۳-فورمیل-۷-آزا-ایندول (۴) در محیط بازی سدیم‌هیدرید با بنزن سولفونیل کلراید واکنش داده و ترکیب (۵) را با راندمان بالای ۹۲ درصد تولید کرده است. سپس ترکیب (۵) با سدیم کلریت، اکسید شده و مشتق ۳-هیدروکسی کربونیل ۷-آزا ایندول (۶) را ایجاد نموده است. این ترکیب (۶) با واکنش با الکل‌های متانول، اتانول و بنزیل الکل، سه مشتق از اتیل، متیل یا بنزیل استر را تشکیل داده است. مشتقات (۷) در موقعیت ۲ توسط باز لیتیوم‌دی-ایزوپروپیل آمید و متیل‌یدید متیل دار شده، و ترکیب (۸) را ایجاد نموده که در مرحله بعد، توسط باز (LDA) و بنزیل‌برمید به ترکیب (۹) تبدیل گردیده است. سپس عامل استری (۹)، هیدولیز و به مشتق اسیدی (۱۰) تبدیل شد که در نهایت با واکنش حلقه زایی درون مولکولی در شرایط اسید

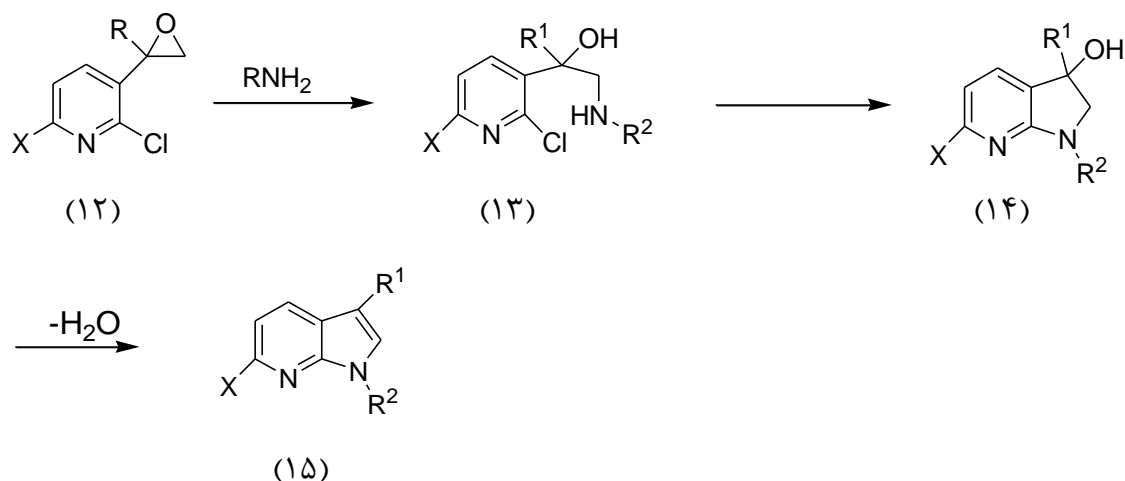
¹Yum

لويس و تری فلونئورواستیک انیدرید ترکیب مورد نظر یعنی بنزو[۶،۵]سایکلوهپتا[۵،۴]پیرولو[۲،۳-*b*] پیریدین-۱۲-اون (۱۱) تشکیل می گردد [۲].



در سال ۲۰۰۶، از واکنش بین اپوکسید (۱۲) با آمین‌های نوع اول، ترکیب آمینو الکل (۱۳) سنتز گردیده است. آمینو الکل تولید شده طی یک واکنش حلقه زایی درون مولکولی منجر به تشکیل ۳-هیدروکسی آزا ایندولین (۱۴) شده است، که در نهایت با از دست دادن یک مولکول آب ترکیب باروماتیک شده و ۷-آزیندول (۱۵) تبدیل گردیده است [۳].

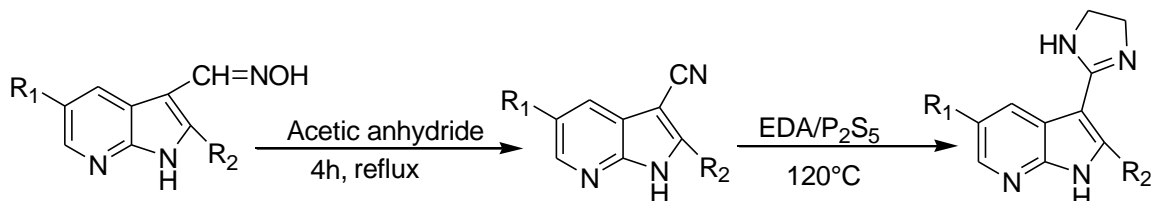
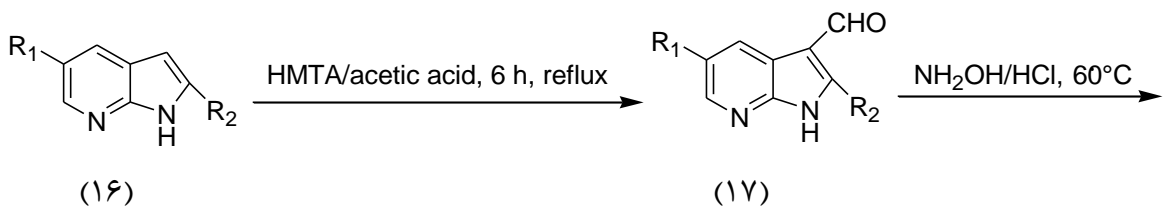
خاصیت این ترکیب، از نظر بیولوژیکی ماده‌ای برای مهار نیکوتین تشخیص داده شده است.



در سال ۲۰۰۷، راجش^۱ و همکارانش فعالیت آنی دیابتیک ترکیب ۳-ایمیدازول-۲-یل پیریدین هایی که در موقعیت ۵و۲، دو استخلافی می باشند را، در محیط آزمایشگاهی و همچنین در محیط زنده بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که این ترکیبات خاصیت درمانی برای بیماران دیابتی دارند.

از رفلاکس H₁-پیرولو- $[b-3,2]$ پیریدین های استخلاف شده در موقعیت های ۵و۲ (۱۶) در حلال هگزامتیلن تترا آمین و استیک اسید آبی به مدت ۶ ساعت، ترکیبات H₁-پیرولو- $[b-3,2]$ پیریدین-۳- کربالدئید های استخلاف شده در موقعیت های ۵و۲ (۱۷) حاصل گردیده است. ترکیب حاصل در حضور هیدروکسیل آمین و محیط اسیدی اسید کلریدریک و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد، مشتق اکسیمی H₁-پیرولو- $[b-3,2]$ پیریدین-۳- کربالدئید اکسیم استخلاف شده در موقعیت های ۵و۲ (۱۸) را ایجاد کرده است که از واکنش این ترکیب (۱۸) در استیک انیدرید ترکیب (۱۹) به دست آمد. در نهایت این ترکیب توسط اتیلن دی آمین و پنتاسولفید فسفر در دمای ۱۲۰ °C پس از گذشت ۵ ساعت حلقه ی ایمیدازول-۲-یل (۲۰) را تشکیل داده است [۴].

¹Rajesh



$R_1 = H, Cl$

(۱۸)

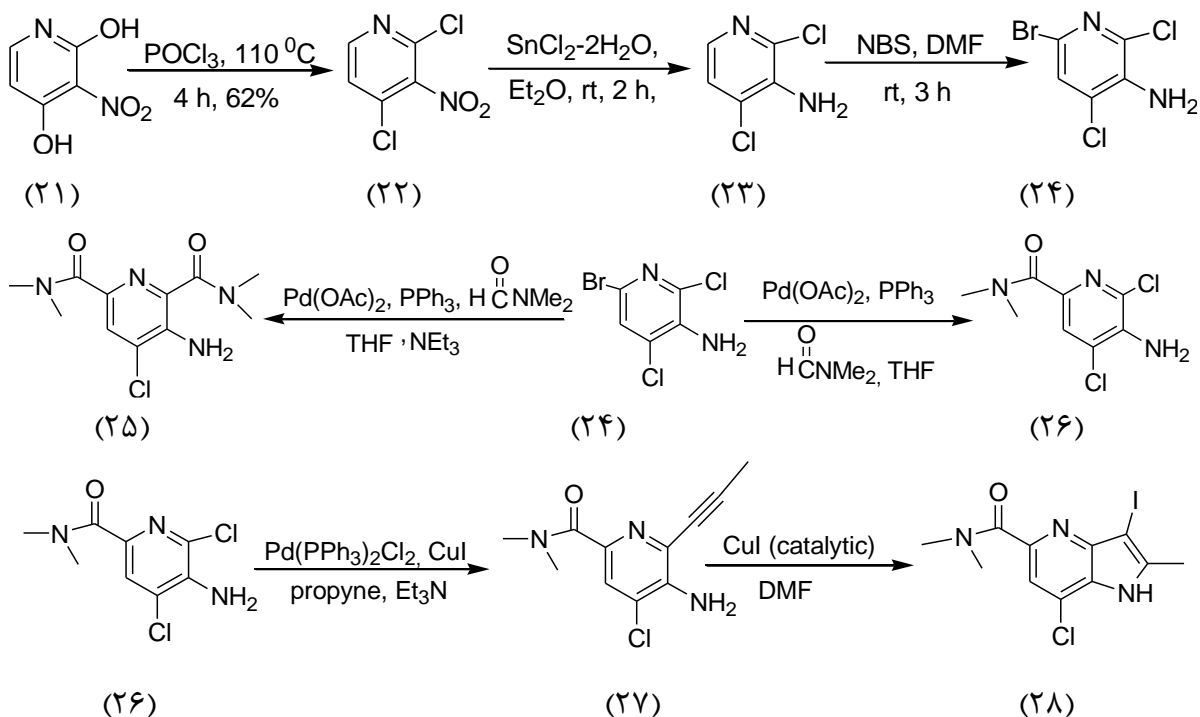
(۱۹)

(۲۰)

$R_2 = H, CH_2, C_2H_5, C_6H_5$

پالمر^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۸، به بررسی فعالیت‌های بیولوژیکی ترکیبات پیرولو [b-۲,۳] پیریدین پرداختند. آنها مشتق جدیدی از H-پیرولو [b-۲,۳] پیریدین را با استفاده از کاتالیست یدیدمس تهیه نموده و فعالیت ضدترشحاتی آن را در مهار کردن رفلکس اسید معده اثبات نمودند.

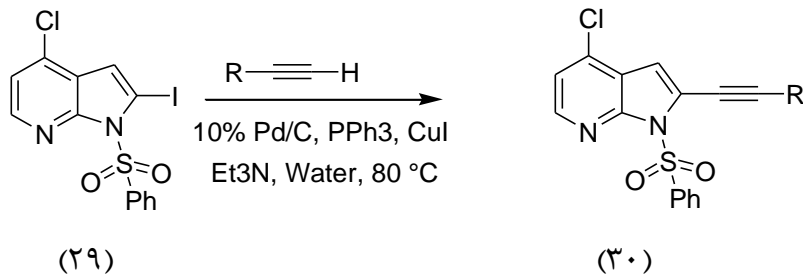
سنتز این ترکیب در طرح (۱-۱) آورده شده است [۵].



طرح (۱-۱)

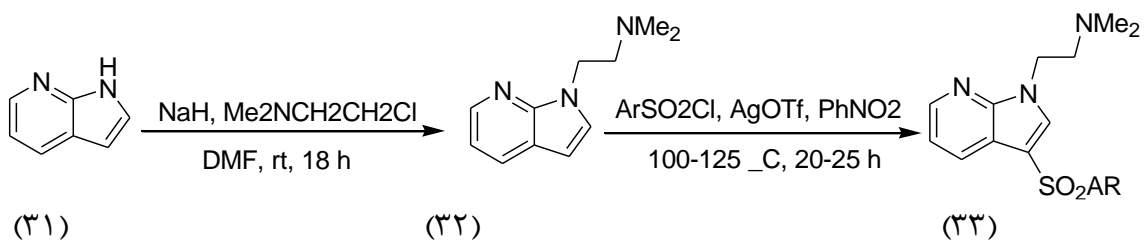
palmer

در سال ۲۰۰۹، پال^۱ واکنش ۴-کلرو-۲-یدو-۷-آزایندول (۲۹) را با آلکین‌های انتهایی توسط کاتالیزگر پالادیم کربن و تری‌فنیل‌فسفین و یدیدمس در حلال آب انجام داد. این واکنش جهت تهیه ۲-آلکینیل-۴-کلرو-۷-آزایندول (۳۰)، در شرایط ملایم و موثر و با راندمان بالا انجام گردید [۶].



برناتوس^۲ و همکارانش مشتق جدیدی از ۱-آمینو اتیل ۳-آریل سولفونیل-۱-پیرولو [۲،۳-*b*] H-پیرولو [۲،۳-*b*] پیریدین‌ها را سنتز نمودند که خاصیت دارویی آن در درمان اختلالات اضطرابی و وسواسی، مثبت بود. سنتز این ترکیب در واکنش زیر آورده شده است.

در این روش، پیرولو [۲،۳-*b*] پیریدین (۳۱) توسط سدیم‌هیدرید و *N,N*-دی‌متیل‌آمینواتیل-کلراید ترکیب *N,N*-دی‌متیل‌آمینواتیل پیرولو [۲،۳-*b*] پیریدین (۳۲) را می‌دهد. از واکنش این ترکیب (۳۲) با آریل سولفونیل کلراید در حلال نیتروبنزن، مشتقاتی از ۱-آمینواتیل-۳-آریل سولفونیل-۱-پیرولو [۲،۳-*b*] پیریدین (۳۳) تشکیل می‌گردد [۷].



¹Pal

²Bernatas

۱-۲) استفاده از فلزات واسطه در سنتز

طی سالهای اخیر استفاده از فلزات واسطه به عنوان کاتالیزور برای فراهم آوردن شرایط مناسب جهت سنتز این ترکیبات مورد توجه قرار گرفته است. در بین این فلزات، پالادیم توجه بسیار زیادی را به خود جلب کرده است. از این رو قبل از ارائه روشهای نوین جهت سنتز، به نکاتی چند در مورد شیمی پالادیم اشاره می‌شود.

۱-۲-۱) شیمی پالادیم

اهمیت و توانایی فلزات واسطه، آنها را نقطه شروعی ایده‌آل برای تشکیل پیوند کربن-کربن قرار داده است. در میان این فلزات واسطه کاتالیزورهای بر پایه پالادیم، بیشترین کاربرد و نقش را در سنتز ترکیبات آلی ایفا نموده است.

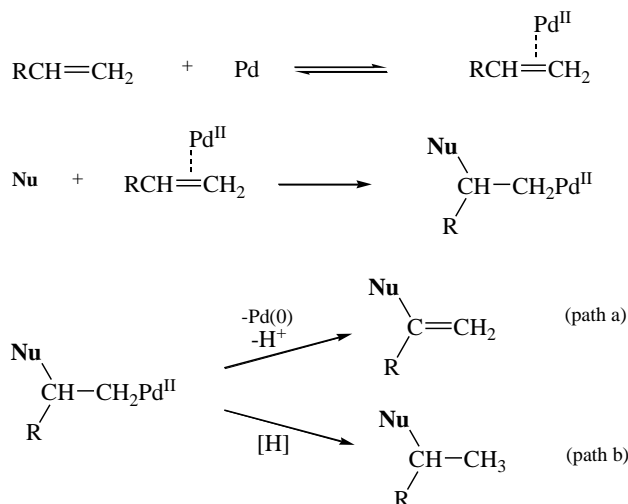
پالادیم تشکیل پیوندهای هترواتم-کربن و کربن-کربن را کاتالیز نموده و باعث توسعه روش‌های سنتزی متنوع گردیده است. استفاده از کاتالیزور پالادیم در واکنش‌های چندجزیی، افق جدیدی را در سنتز ترکیبات هتروسیکل گشوده است. لذا این زمینه از تحقیقات برای شیمی‌دانان بسیار جذاب و حائز اهمیت است.

برای انجام واکنش‌های دارای ارگانوپالادیم^۱ نیازی به افزایش استوکیومتری پالادیم برای تشکیل ارگانوپالادیم نیست و از پالادیم به صورت کاتالیتیکی استفاده می‌شود. نحوه افزایش کاتالیزور پالادیم و تشکیل اتصال آلی فلزی در واکنش‌ها شامل چندین مرحله است. هسته‌دوست‌های مختلفی مانند اسیدهای آلی بور، مشتقات آلی قلع و انولاتها باعث پایداری کمپلکس ارگانوپالادیم می‌شوند.

آلکن‌ها در واکنش با پالادیم (II) تشکیل کمپلکس π می‌دهند که می‌توانند توسط هسته دوست‌ها مورد حمله قرار بگیرند (طرح ۱-۲). تشکیل محصولات تابع شرایط واکنش است. در غیاب عامل کاهش دهنده، حذف Pd(0) و پروتون انجام می‌گیرد (مسیر a) که منجر به جانشین شدن

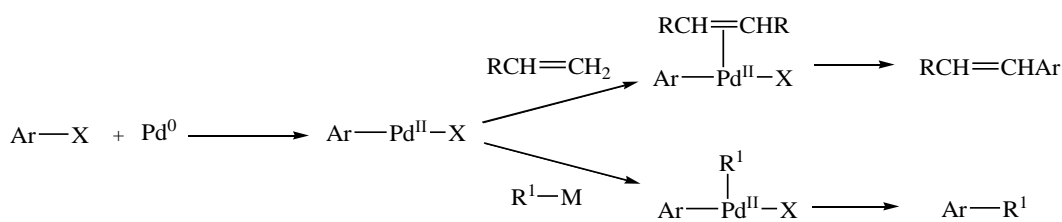
^۱ Organopalladium

هیدروژن وینیل با هسته دوست می شود. در حضور عامل کاهش دهنده، هیدروژن جایگزین پالادیم می گردد (مسیر b) [۸].



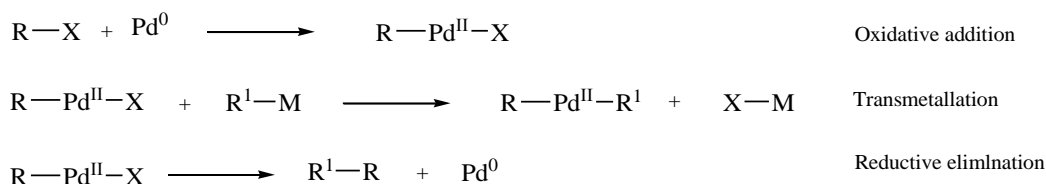
طرح ۱-۲- واکنش های مختلف آلکن ها در حضور پالادیم

از دیگر فرآیندهایی که توسط Pd(0) کاتالیز می شود، واکنش آریل و آلکیل هالیدها با آلفین ها تحت شرایط افزایش اکسایشی می باشد (طرح ۱-۳). حد واسطه های فعال تشکیل شده، گروه های آلی هستند که از طریق یک پیوند سیگما (σ) به Pd(II) متصل شده اند. واکنش افزایش اکسایشی برای آریل و آلکیل هالیدها بسیار مناسب است. اما آلکیل هالیدهای اشباع اغلب واکنش حذفی β انجام می دهند. گونه های تشکیل شده در افزایش اکسایشی می توانند با آلکن ها و دیگر ترکیبات غیراشباع واکنش داده و پیوند کربن-کربن تشکیل دهند. همچنین این ترکیبات می توانند در واکنش با دیگر واکنشگرهای آلی فلزی واکنش جفت شدن را انجام دهند [۸].



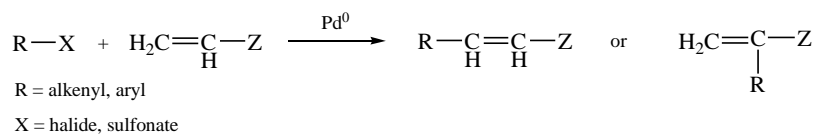
طرح ۱-۳- افزایش اکسایشی و جفت شدن در حضور پالادیم

این واکنش‌ها که به عنوان جفت شدن متقاطع شناخته می‌شوند از سه مرحله تشکیل می‌شوند: افزایش اکسایشی^۱، انتقال فلز^۲ و حذف کاهشی^۳ (طرح ۴-۱). در مرحله انتقال فلز، گروه آلی از عامل آلی فلزی به پالادیم منتقل می‌شود [۸].



طرح ۴-۱- مکانیسم واکنش جفت شدن در حضور پالادیم

آریل و آلکنیل هالیدها با آلکن‌ها در حضور مقادیر کاتالیتیکی پالادیم واکنش می‌دهند که در آن هالید بوسیله گروه آلکنیل جایگزین می‌شود. این واکنش به نام هک^۴ شناخته می‌شود (طرح ۵-۱).

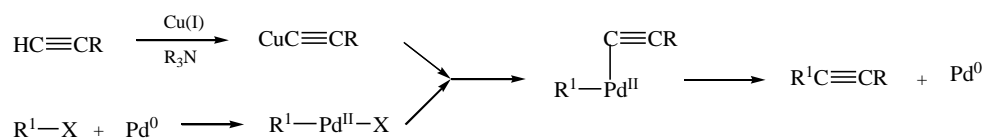


طرح ۵-۱- واکنش هک

همانطور که اشاره شد واکنش جفت شدن متقاطع به عنوان روشی برای تشکیل پیوند کربن-کربن با گستره‌ای از فلزات گوناگون انجام می‌شود.

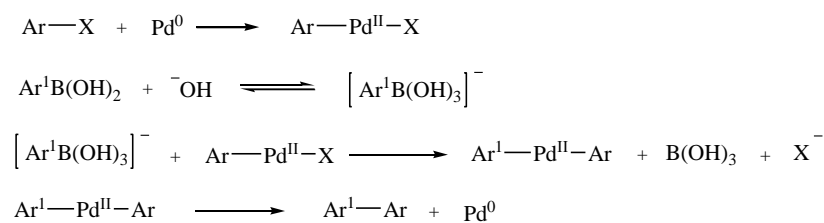
¹ Oxidative addition
² Transmetallation
³ Reductive elimination
⁴ Heck reaction

روشهای مختلفی برای جفت شدن آلکین انتهایی با آریل هالیدها و سولفونات‌ها وجود دارد که یکی از آنها واکنش سونوگاشیرا^۱ می‌باشد. واکنشگر سونوگاشیرا $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ و CuI است (طرح ۱-۶). آلکین در حضور مس (I)، استیلید تشکیل می‌دهد که در مرحله بعد با افزایش اکسایشی، با $\text{Pd}(0)$ واکنش می‌دهد و در نهایت با حذف کاهشی، محصول مورد نظر تشکیل می‌شود.



طرح ۱-۶- واکنش سونوگاشیرا

واکنش سوزوکی^۲ که از ترکیبات ارگانوبور به همراه پالادیم بهره می‌گیرد، واکنش جفت شدن متقاطع مهم دیگری است که در آن از پالادیم به عنوان کاتالیزور استفاده شده است (طرح ۱-۷).



طرح ۱-۷- واکنش سوزوکی

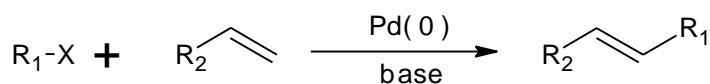
¹ Sonogashira

² Suzuki

واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

۳-۱) واکنش هک

واکنش هک (که واکنش میزوروکی-هک^۱ نیز نامیده می‌شود) واکنش بین هالید غیراشباع (یا تریفلات) با آلکن در حضور کاتالیزگر پالادیم و باز قوی می‌باشد که به تشکیل آلکن دارای استخلاف منجر می‌گردد [۹ و ۱۰].



$R_1 = \text{Ar, Bz, alkenyl}$

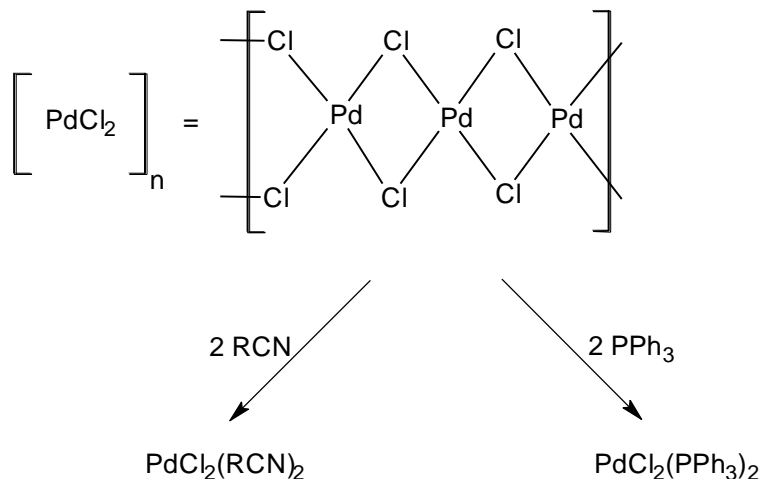
$R_2 = \text{CN, CO}_2\text{CH}_3$

واکنش در حضور کاتالیزگر آلی-فلزی پالادیم نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، پالادیم (II) کلرید و یا پالادیم (II) استات صورت می‌گیرد. همچنین وجود باز تری اتیل آمین، کربنات پتاسیم و یا استات سدیم برای انجام واکنش ضروری است [۱۱ و ۱۲ و ۱۳].

در این نوع واکنش‌ها، کمپلکس‌های فلزی پالادیم کاربرد وسیعی داشته و از آنجایی که این کمپلکس‌های فلزی به آسانی تهیه می‌شوند، به راحتی در دسترس می‌باشند. به طور کلی فلز پالادیم دارای دو حالت اکسایش پایدار +۲ و صفر می‌باشد و به سادگی می‌تواند تبدلات اکسایش-کاهش را بین این دو حالت اکسایش انجام دهد که هر کدام از حالت‌های اکسایش، دارای شیمی مخصوص به خود می‌باشد.

¹ Mizoroki-Heck reaction

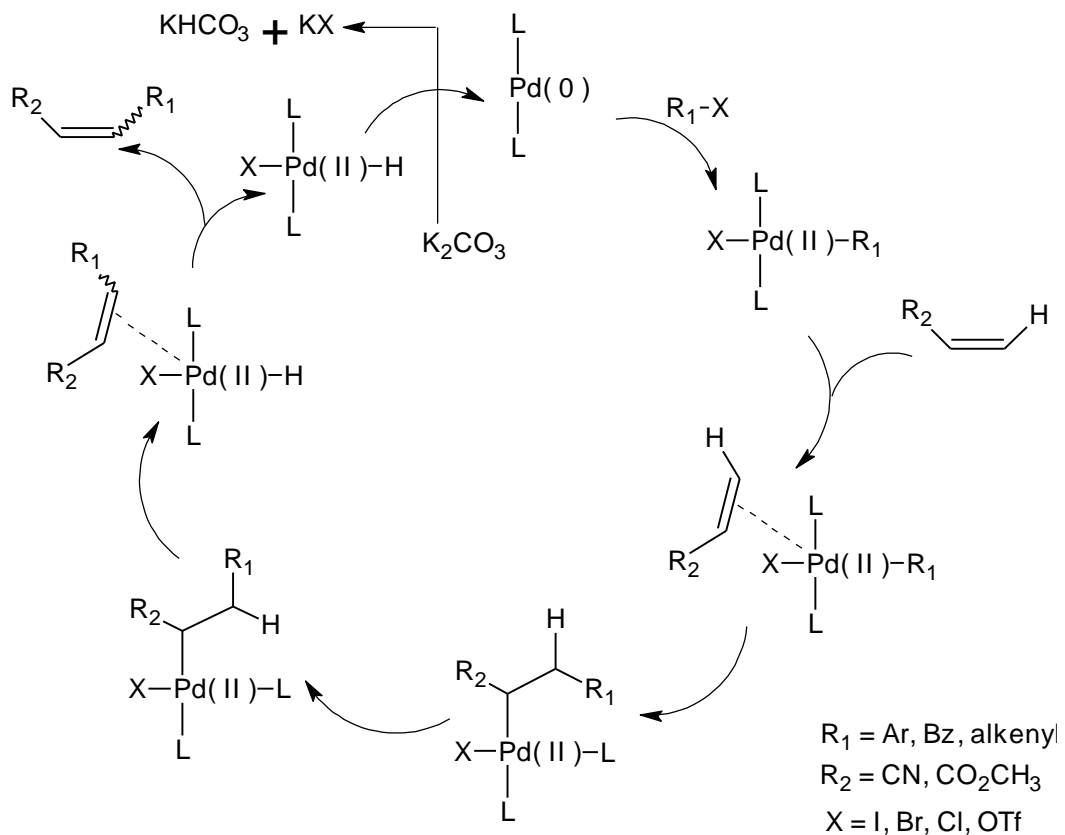
کمپلکس‌های پالادیم (II) دارای خصلت الکتروفیلی بوده و تمایل دارند که با ترکیبات آلی غنی از الکترون نظیر اولفین‌ها و آرن‌ها واکنش دهند. از میان کاتالیزگرهای پالادیم به کار رفته، کاتالیزگر پالادیم (II) کلرید، بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این کاتالیزگر به صورت الیگومری با پل کلر و به رنگ قرمز-قهوه‌ای زنگاری در دسترس بوده و قابلیت حل شدن در اکثر حلال‌های آلی را داراست. واکنش پالادیم (II) کلرید با تری‌فنیل‌فسفین، کمپلکس زرد رنگ بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید را تولید می‌کند که این نوع از کاتالیزگرها به علت وجود لیگاند فسفین، نسبت به کاتالیزگرهایی با لیگاند نیتریل پایدارترند. از این کاتالیزگرها می‌توان جهت جفت شدن اتم‌های کربن-کربن استفاده نمود، که به صورت زیر سنتز شده است.



مهمترین واکنش کمپلکس‌های پالادیم صفر، ترکیب آنها با هالیدهای آلی یا تریفلات‌ها، برای تشکیل کمپلکس‌های σ -آلکیل پالادیم (II) می‌باشد، که به عنوان فرآیند «افزایش اکسایشی»^۱ شناخته شده است. زیرا فلز از حالت پالادیم صفر به پالادیم (II) اکسید شده و عامل اکسید کننده آلکیل هالید به فلز اضافه می‌شود.

^۱ Oxidative addition

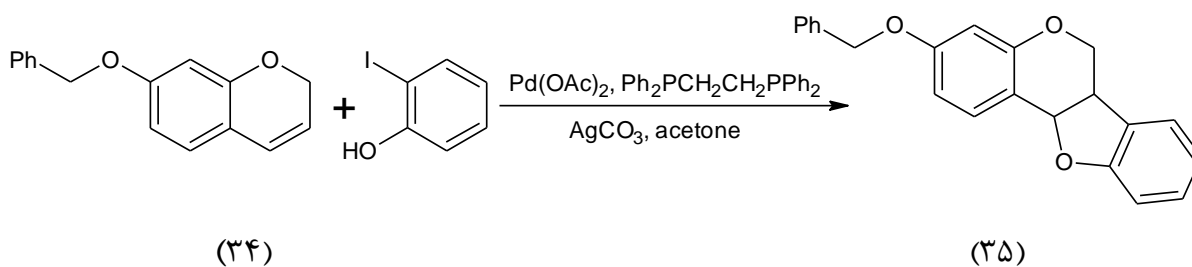
طرح (۱-۱) مکانیسم واکنش هک را نشان می‌دهد.



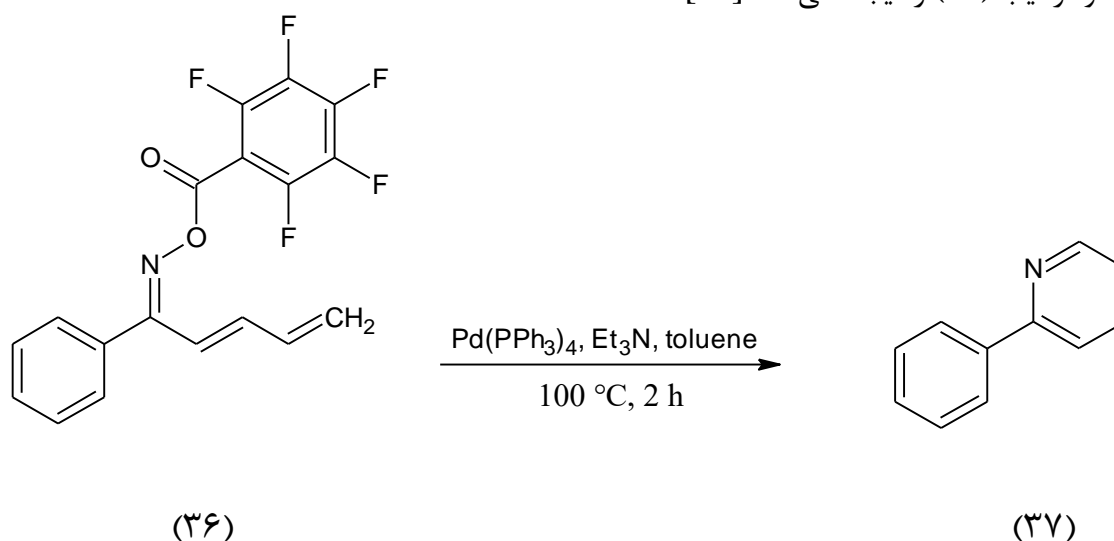
طرح (۱-۱)

ترتیب واکنش پذیری آریل هالیدها به صورت کلر >> برم > ید مشاهده شده است. کلریدها در این نوع واکنش کمتر به کار برده می‌شوند، در صورتی که آریل یدیدها به راحتی وارد واکنش می‌شوند. همچنین در استفاده از آریل برمیدها، افزایش فسفین برای انجام واکنش ضروری است. به عنوان نمونه به چند مورد از این واکنش‌ها اشاره می‌شود.

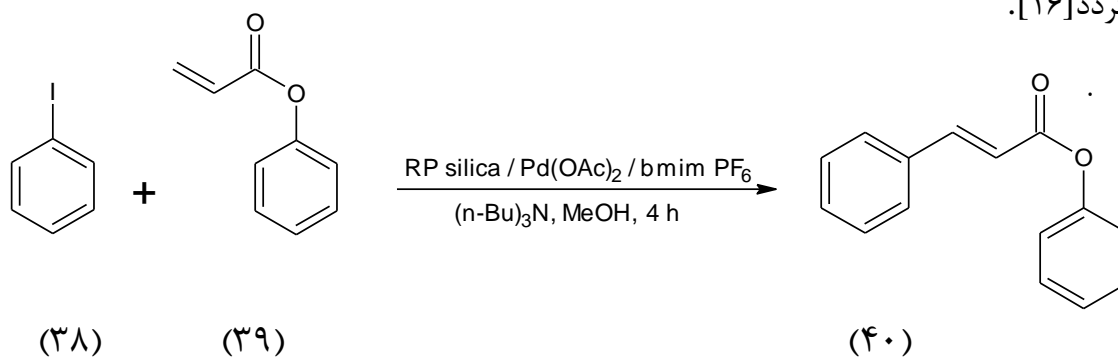
در واکنش اکسی آریل دار شدن هک، ترکیب (۳۴) با ۲-یدوفنول در حضور کاتالیزگر پالادیم محصول (۳۵) را تولید می‌کند [۱۴].



در مثالی دیگر که در آن واکنش آمینو-هک با تشکیل پیوند کربن-نیتروژن همراه است، واکنش اکسیم دارای گروه الکترون کشنده قوی (۳۶) با دیان انتهایی می‌باشد. این ترکیب در حضور کاتالیزگر تتراکیس(تری‌فنیل‌فسفین)پالادیم و باز تری‌اتیل‌آمین یک واکنش درون مولکولی را انجام داده و ترکیب (۳۷) را ایجاد می‌کند [۱۵].

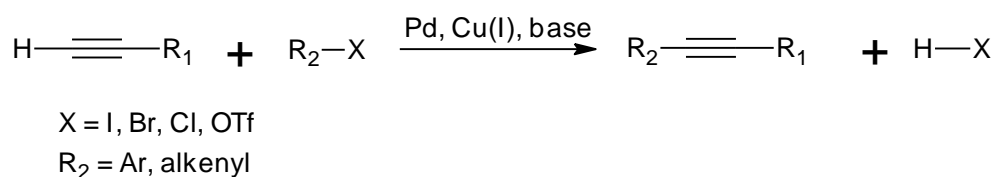


همچنین یک نوع واکنش هک که در غیاب لیگاند فسفر صورت می‌گیرد، واکنش یدوبنزن (۳۸) با ترکیب (۳۹) در حضور کاتالیزگر پالادیم می‌باشد که در مایع یونی، منجر به تشکیل محصول (۴۰) می‌گردد [۱۶].



۴-۱ واکنش سونوگاشیرا

اولین بار در سال ۱۹۷۵، کنکیچی سونوگاشیرا و هاگیهارا^۱ جفت شدن بین یک آلکین انتهایی را با آریل هالیدها و وینیل هالیدها انجام دادند که بعدها به نام جفت شدن سونوگاشیرا^۲ نامیده شد [۱۷].



کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش کمپلکس پالادیم صفر و نمک هالید مس (I) می باشند که کمپلکس پالادیم، از طریق فرآیند «افزایش اکسایشی»^۳ تداخل در پیوند کربن- هالوژن را انجام داده و هالیدهای آلی را فعال می کند. در این واکنش از کمپلکس پالادیم-فسفین نظیر تتراکیس(تری فنیل فسفین) پالادیم استفاده می شود ولی اغلب، کمپلکس های پالادیم (II) در دسترس می باشند که در واکنش از طریق مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می یابند. از طرف دیگر، هالیدهای مس (I) با آلکین انتهایی در حضور یک باز مانند تری اتیل آمین واکنش داده و استیلیدمس (I) را تولید می کند که به عنوان یک واکنشگر فعال در واکنش های جفت شدن مورد استفاده قرار می گیرد.

¹ Kenkichi Sonogashira and Hagihara

² Sonogashira coupling

³ Oxidative addition

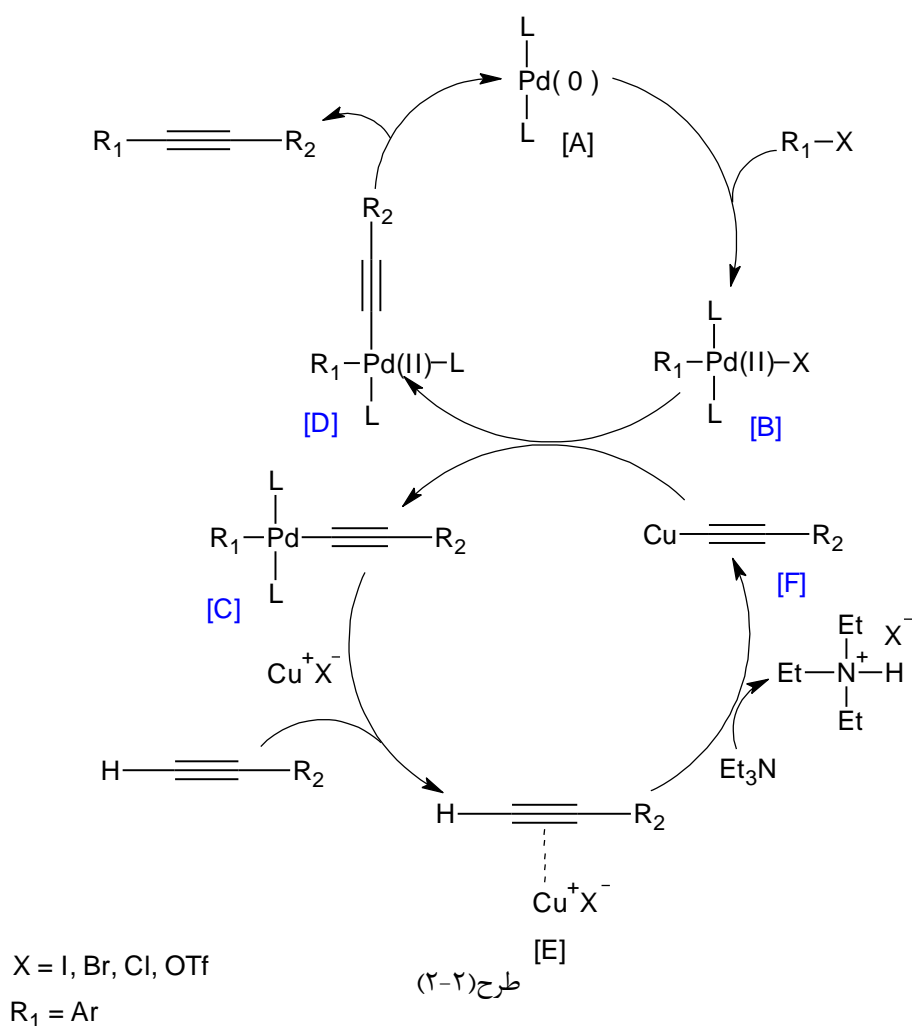
۱-۴-۱) شرایط واکنش

خنثی کردن هیدروژن هالید که محصول جانبی واکنش می‌باشد نیاز به حضور بازهایی نظیر تری اتیل آمین دارد که گاهی به عنوان حلال واکنش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکنش جفت شدن سونوگاشیرا، در جو خنثی انجام می‌شود که برای جلوگیری از اکسید شدن کمپلکس پالادیم صفر می‌باشد. اخیراً با پیشرفت کاتالیزگرهای آلی-فلزی پالادیم پایدار در هوا، انجام واکنش در شرایط اتمسفر ممکن شده است [۱۷].

۱-۴-۲) مکانیسم واکنش

مکانیسم واکنش به خوبی مشخص نیست اما یک چرخه پالادیم-مس مشاهده می‌شود که بر

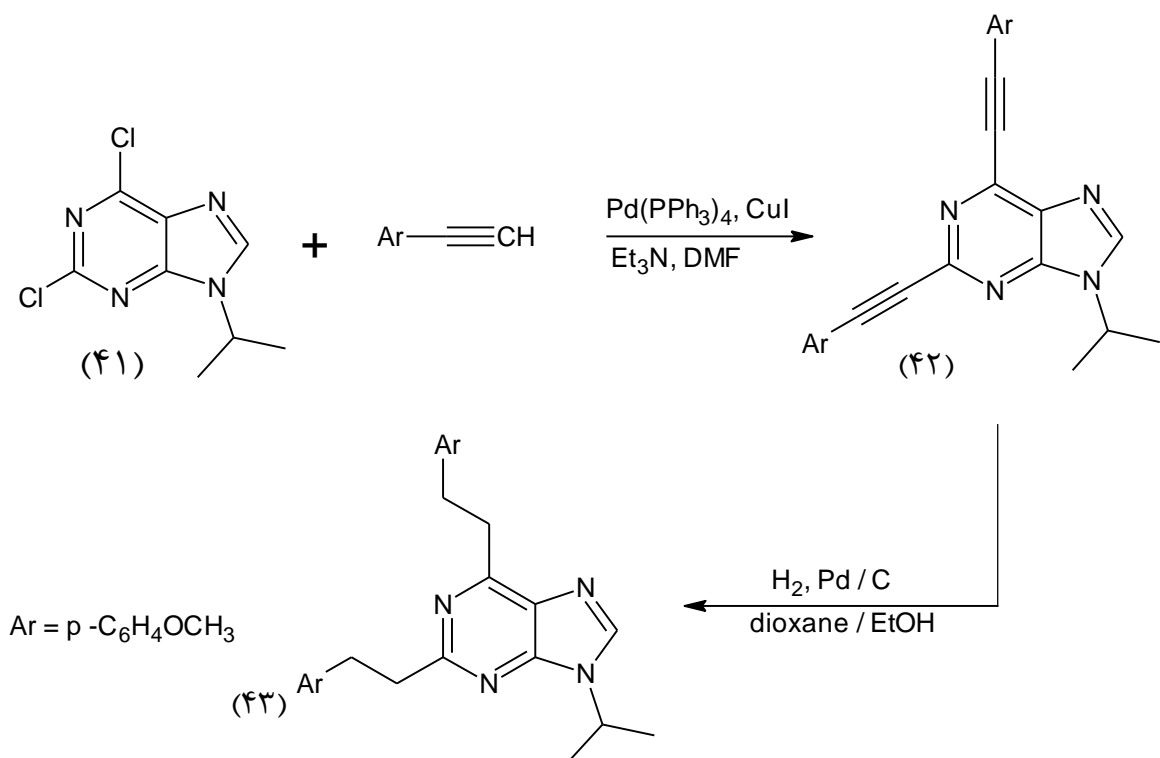
اساس اطلاعات موجود در طرح (۲-۲) نشان داده شده است [۸].



در چرخه پالادیم ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر [A] در عمل تداخل با آریل هالید یا تریفلات در یک فرآیند «افزایش اکسایشی» به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس [B] به دست می آید. کمپلکس به دست آمده با استیلیدمس که در چرخه مس تولید می شود، وارد واکنش شده و کمپلکس [C] را ایجاد می کند. کمپلکس [D] از طریق ایزومری شدن ترانس به سیس تشکیل می شود و در نهایت محصول واکنش طی فرآیند «حذف کاهشی» با تولید پالادیم صفر جداسازی می گردد.

مهمترین علت نامعلوم بودن مکانیسم، به مرحله حذف پروتون آلکین انتهایی بر می گردد و آمین های مورد استفاده نظیر دی اتیل آمین یا تری اتیل آمین به تنهایی مؤثر نیستند. بنابراین پیشنهاد می شود که مرحله پروتون زدایی پس از تشکیل اولین کمپلکس - پای آلکین [E] صورت می گیرد. ترکیب آلی - فلزی مس [F] در حضور باز تشکیل شده و در ادامه این ترکیب با حد واسط پالادیم [B] واکنش داده و مجدداً هالید مس (I) را ایجاد می کند. به نظر می رسد استیلیدمس از طریق فرآیند «حذف کاهشی»، کاتالیزگر پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می دهد. در ابتدا یک کمپلکس دی - آلکین - پالادیم (II) تشکیل می شود که در نهایت به تولید دی استیلین و پالادیم صفر منجر می گردد که به عنوان یک واکنش جانبی محسوب می شود [۸].

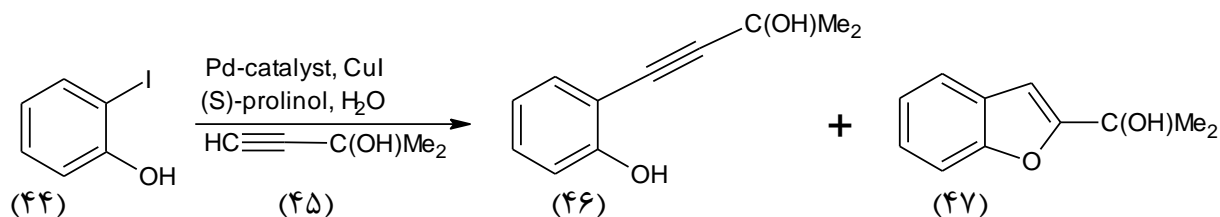
۶،۲-دی کلرو-۹-ایزوپروپیل پورین (۴۱) با (۴-متوکسی فنیل) استیلین در حضور تتراکیس (تری - فنیل فسفین) پالادیم و یدیدمس (I) و باز تری اتیل آمین در دی متیل فرمامید، طی واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ۲،۶-بیس [(۴-متوکسی فنیل) اتینیل] پورین (۴۲) را تولید می کند. ترکیب (۸۲) در حضور پالادیم - کربن فرآیند هیدروژن دار شدن را انجام داده و به ترکیب (۴۳) تبدیل می شود [۱۸].



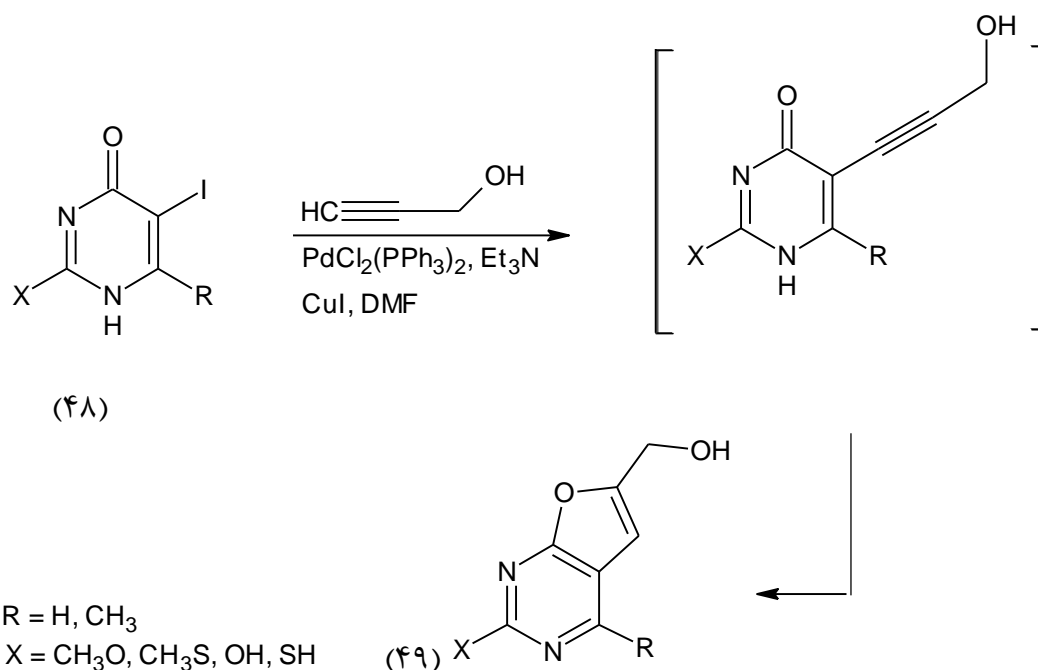
در سال ۲۰۰۳، سنتز تعدادی از مشتقات فوران از طریق واکنش سونوگاشیرا مورد بررسی قرار گرفته است [۱۹]. کاتالیزگرهای پالادیم استفاده شده در این واکنش نظیر تتراکیس(تری فنیل فسفین) پالادیم، بیس(تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و پالادیم-کربن، می باشند که در میان آنها استفاده از پالادیم-کربن، از نظر اقتصادی مقرون به صرفه تر است. تمام این واکنش‌های کاتالیزوری پالادیم در یک محیط آلی-آبی صورت می‌گیرند و وجود یک حلال کمکی نظیر استونیتریل برای این واکنش‌ها ضروری است. به عنوان مثال واکنش ارتو-یدوفنول (۴۴) با ۲-متیل-۳-بوتین-۲-آل (۴۵) در حضور (S)-پروپیلینول در آب صورت گرفته است. در این واکنش احتمال تشکیل دو محصول وجود دارد؛ زمانی که واکنش در حضور کمپلکس پالادیم صفر و یدیدمس (I) به مدت ۳ ساعت در دمای ۲۵°C انجام شود تنها محصول واکنش، مشتق ارتو-تینیل فنول (۴۶) می‌باشد، ولی با افزایش دما تا ۸۰°C محصول حلقوی شده (۴۷) نیز به دست می‌آید.

استفاده از کاتالیزگر پالادیم-کربن برای رسیدن به ترکیب (۴۶) نیاز به شرایط دمایی بالاتر (۵۰°C) دارد. همچنین در صورتی که این واکنش در دمای بالا (۸۰°C) انجام شود مستقیماً محصول

(۴۷) تولید می‌شود [۱۹].

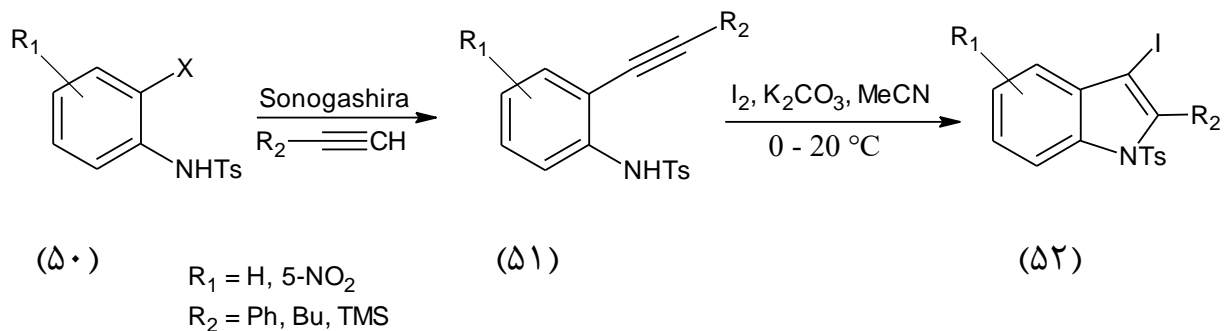


در روشی دیگر، واکنش مشتقات پیریمیدینون (۴۸) با پروپارژیل الکل در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال دی متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین در دمای اتاق ترکیب فوروپیریمیدین (۴۹) را تولید کرده است [۲۰]. تغییر شرایط واکنش نظیر دما، زمان یا کاتالیزگر بر روی بهره‌ی واکنش تأثیر ندارد. ولی استفاده از امواج مایکروویو، منجر به تشکیل محصول با بهره‌ی بالا می‌گردد [۲۰].



واکنش جفت شدن مشتقات برم و یا یدو-*N*-توسیل آنیلین (۵۰) با آلکین‌های مختلف، مشتقات مختلف *N*-توسیل-۲-(آلکینیل)-آنیلین‌ها (۵۱) را ایجاد می‌کند، که در مرحله بعد در حضور کربنات-پتاسیم، حلقوی شده و به ۳-یدوایندول (۵۲) تبدیل می‌گردد [۲۱]. وجود گروه‌های الکترون کشنده

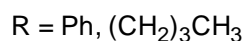
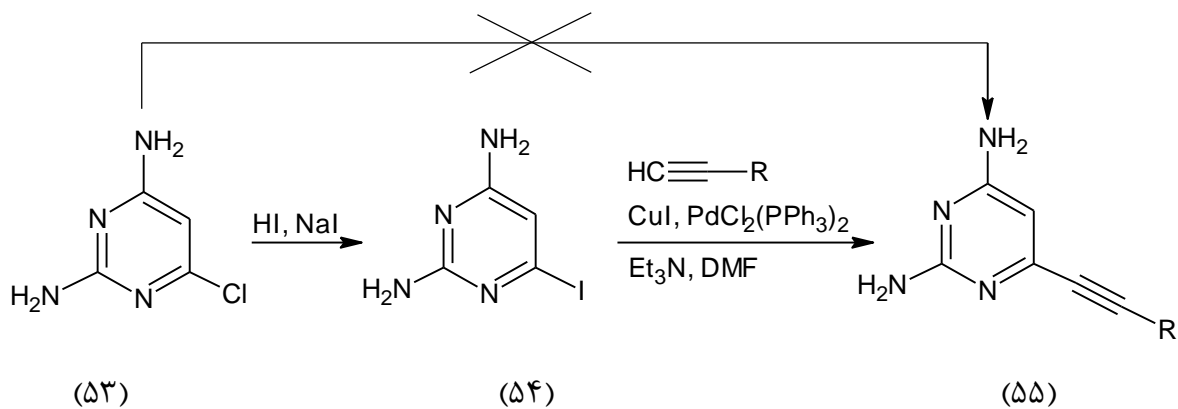
نظیر نیترو در موقعیت پارا نسبت به گروه آلکینیل، بهره‌ی واکنش را افزایش می‌دهد. از طرفی گروه توسیل که برای محافظت آمین به کار رفته به راحتی می‌تواند از ایندول جدا شود [۲۱].



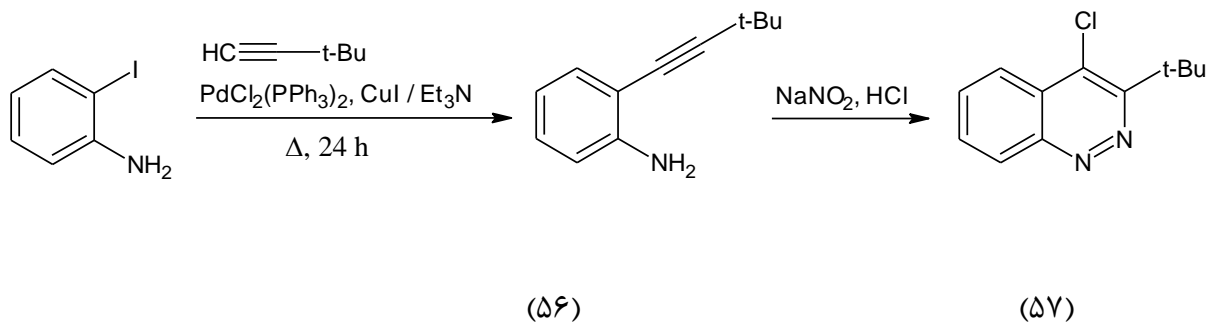
واکنش ۲،۴-دی‌آمینو-۶-کلروپیریمیدین (۵۳) با هیدرویدیک‌اسید و سدیم‌یدید روش

بسیار مؤثری برای تهیه ۴،۲-دی‌آمینو-۶-یدوپیریمیدین (۵۴) می‌باشد. در مرحله بعد این ترکیب با مشتقات اتین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال دی‌متیل‌فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین یا استات‌پتاسیم، واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را انجام داده و به مشتقات پیریمیدین (۵۵) تبدیل می‌شود، در حالی که ترکیب (۵۳) به طور مستقیم نمی‌-

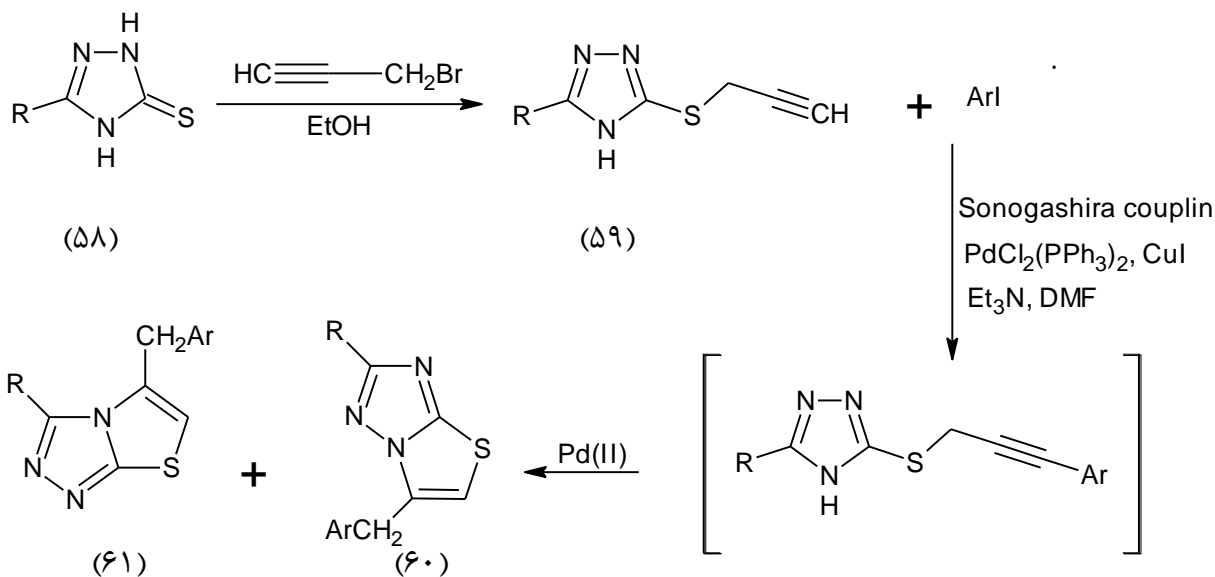
تواند منجر به تولید محصول گردد [۲۲].



در سال ۲۰۰۴، از واکنش ۲-یدوآنیلین با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگرهای بیس(تری-فنیل فسفین)پالادیم (II) کلرید، یدیدمس (I) و تری اتیل آمین، ترکیب (۵۶) به دست آمده است که در واکنش با نیتريت سدیم و هیدروکلریک اسید، عمل حلقوی شدن را انجام داده و ۴-کلرو-۳-ترشیوبوتیل اینولین (۵۷) را ایجاد کرده است [۲۳].

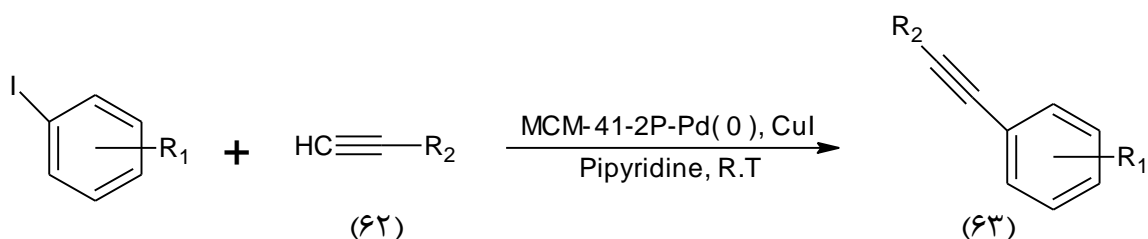


در روشی دیگر ابتدا مشتقاتی از ۳-مرکاپتو-۱،۲،۴-تری آزول (۵۸) با پروپارژیل برمید، واکنش داده و مشتقاتی از ۳-پروپارژیل مرکاپتو-۱،۲،۴-تری آزول (۵۹) را ایجاد کرده است. در ادامه ترکیب (۵۹) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس(تری فنیل فسفین)پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین زیر جو آرگون در دمای اتاق وارد واکنش شده است. حمله نوکلئوفیلی $N-2$ یا $N-4$ تری آزول به پیوند سه گانه، دو جهت گیری متفاوت در بسته شدن حلقه را نشان می دهد. هنگام حلقوی شدن، احتمال تشکیل دو محصول تiazولو[۲،۳]- b [۴،۲،۱] تری آزول (۶۰) و یا تiazولو[۲،۳]- c [۴،۲،۱] تری آزول (۶۱) وجود دارد. ولی از آنجایی که این واکنشها ناحیه گزین بوده، فقط محصول (۶۰) ایجاد شده است [۲۴].



R = CH₃, Ph

در سال ۲۰۰۷، اثر باز، حلال و مقدار کاتالیزگر روی سنتز ترکیب (۶۳) با استفاده از واکنش آلکین‌های انتهایی (۶۲) با آریل یدیدها در حضور کاتالیزگر کمپلکس پالادیم فسفین دو دندانه متصل به MCM-۴۱، مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۵]. از میان بازها و حلال‌های مورد استفاده، پی-پیریدین به عنوان بهترین باز و مناسب‌ترین حلال انتخاب شده و افزایش مقدار کاتالیزگر تنها مدت زمان انجام واکنش را کوتاه نموده ولی بر روی بهره‌ی واکنش تأثیری نداشته است [۲۵].

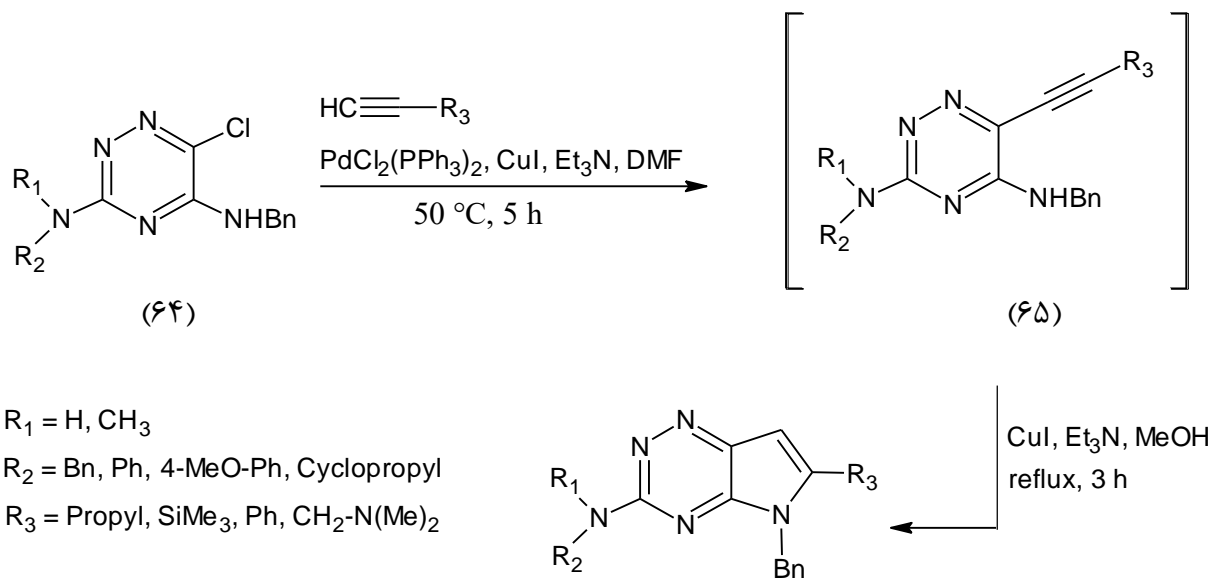


R₁ = H, 4-CH₃, 4-NO₂, 4-Cl, 3-CN

R₂ = Ph, Me₃Si, n-C₄H₉, CH₃OCH₂

همچنین مشتقات مختلفی از ۳-آمینو-۵H-پیرولو[۲,۳-e][۴,۲,۱] تری‌آزین (۶۴)، در اثر واکنش جفت شدن ترکیب (۶۴) با آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین)

پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال دی‌متیل‌فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین طبق مراحل زیر تهیه گردیده است [۲۶]. در این واکنش ترکیب (۶۵) به عنوان حد واسطه، تشکیل می‌شود که در محلول تری‌اتیل‌آمین، متانول و در حضور یدیدمس (I) به ترکیب (۶۶) تبدیل می‌گردد [۲۶].



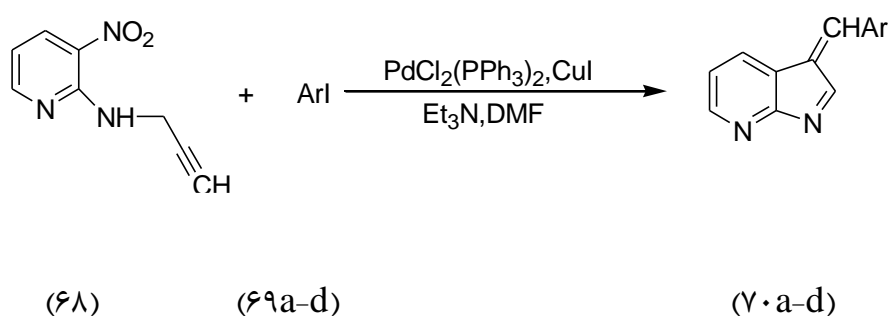
فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

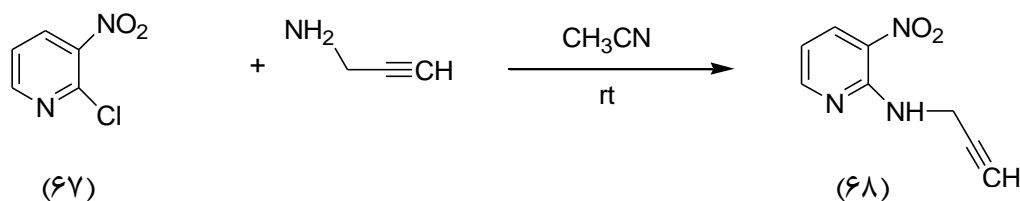
پیرولو [b-۳،۲] پیریدین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع در صنایع دارویی، کاربرد وسیعی دارند و در سنتز انواع داروهای ضدسرطانی و ضد ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آنجایی که سنتز این ترکیبات با استفاده از کاتالیزور پالادیم گزارش نشده و با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، مشتقات جدیدی از ۳H-پیرولو [b-۳،۲] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم سنتز گردید.

در این پژوهش، مشتقات ۳H-پیرولو [b-۳،۲] پیریدین با استفاده از واکنش ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین (۶۸) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) با بهره‌ی بالا تهیه شده است.



۱-۲) سنتز ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین

از واکنش ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۶۷) با پروپارژیل آمین در دمای اتاق و در حلال استونیتریل، ترکیب ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین (۶۸) که دارای دمای ذوب 67°C است، با بهره ۸۰٪ تهیه شد.

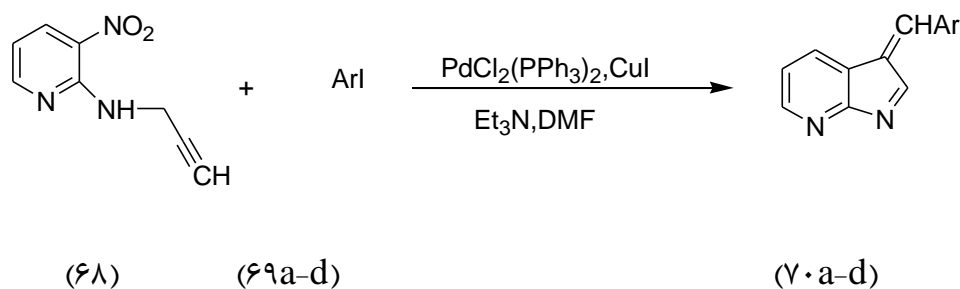


طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون CH پروپینیل را به صورت سه تایی در δ ۳/۱، پروتون‌های متیلن را به صورت دو تا دو تایی در δ ۴/۳ و پروتون گروه NH را به صورت چند تایی در δ ۶/۸-۷ نشان می‌دهد. همچنین پروتون‌های پیریدین به ترتیب به صورت چند تایی در δ ۷/۷-۷/۹ با سطح زیر پیک معادل یک پروتون و در δ ۸/۵-۸/۷ به صورت چند تایی با سطح زیر پیک معادل دو پروتون ظاهر شده است. (طیف شماره ۱)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه آمین را در 3400 cm^{-1} و نوارهای جذبی کششی استیلنی را در 3300 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۲)

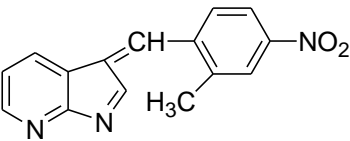
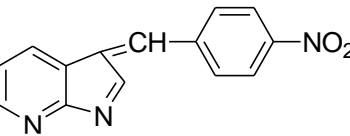
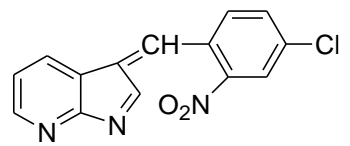
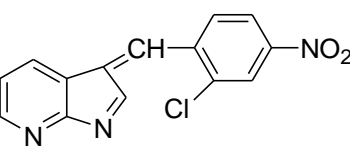
۲-۲) سنتز مشتقات ۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

از واکنش ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین (۶۸) با آریل یدیدها در حضور کاتالیزگرهای (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و بازتری اتیل آمین در دمای اتاق و زیر جو گاز آرگون، مشتقات جدیدی از ۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین به دست آمد. پس از انجام واکنش و تبخیر حلال، محصول ناخالص، در DMF حل و توسط ستون کروماتوگرافی و با استفاده از حلال متانول در کلروفرم خالص سازی گردید.



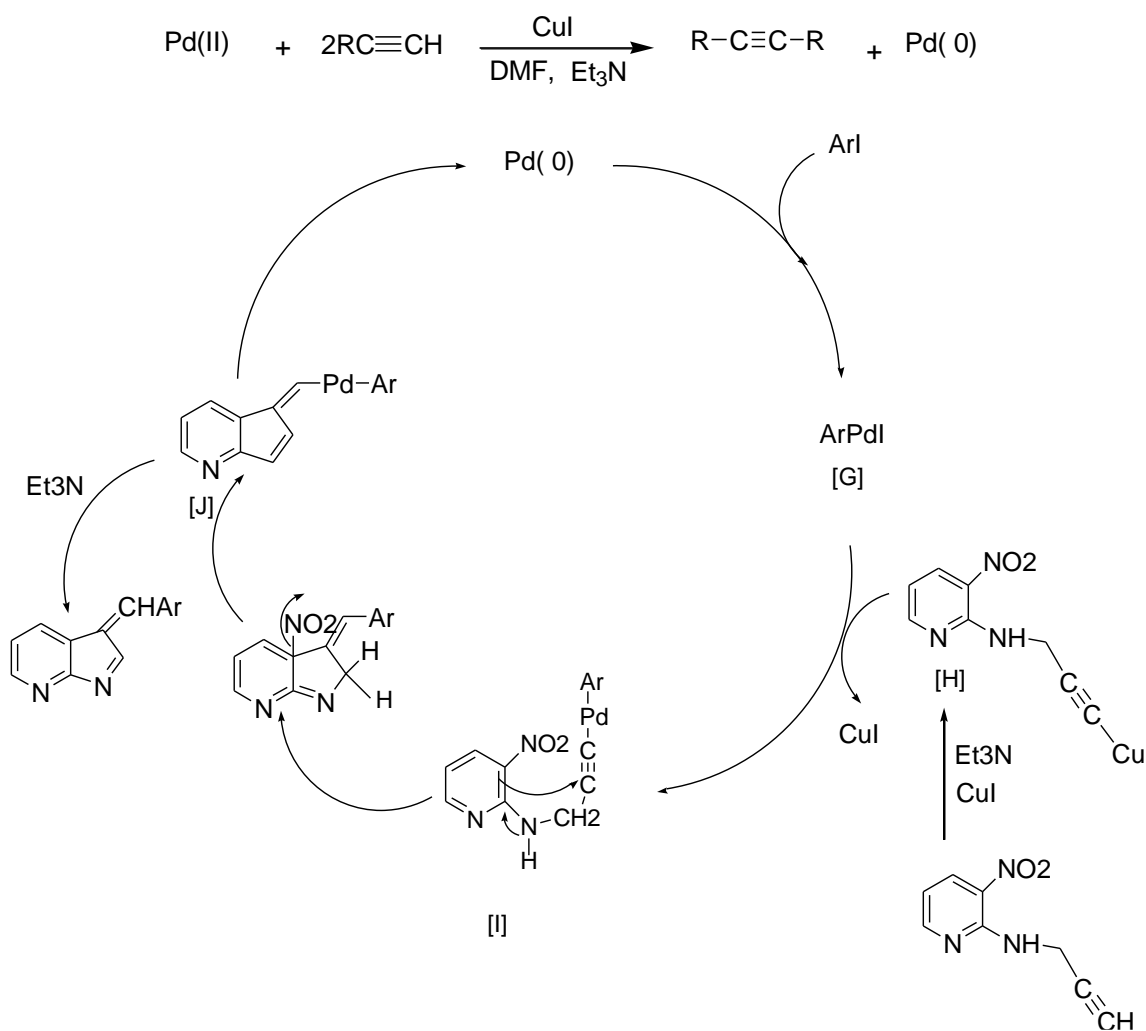
جدول (۱-۳) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین را نشان می‌دهد.

جدول (۱-۳) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۳H-پیرولو[۲-۳-b]پیریدین

ترکیب	ساختار	بهره واکنش (%)	دمای ذوب
۷۰a		٪۹۲	۲۰۵
۷۰b		٪۸۱	۲۱۰
۷۰c		٪۷۶	۲۱۰
۷۰d		٪۷۱	۲۱۵

۳-۲) مکانیسم واکنش

در این واکنش، کاتالیزگر پالادیم صفر نقش اصلی را در پیشبرد واکنش داشته و در محیط واکنش از کاهش پالادیم (II) به وجود می‌آید و از آنجا که پالادیم صفر نسبت به اکسیژن حساس بوده و به سرعت اکسید می‌گردد، بنابراین تمام این واکنش‌ها می‌بایست در جو آرگون صورت گیرد. طرح (۱-۲) مکانیسم پیشنهادی سنتز پیرولو [b-۳،۲]پیریدین‌ها را نشان می‌دهد. در این طرح، مکانیسم واکنش پالادیم (II) و کاهش آن به پالادیم صفر در هنگام واکنش مشاهده می‌شود.



در این مکانیسم ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با ترکیب پروپارژیل دار به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. در مرحله بعد، پالادیم صفر بین پیوند آریل دیده جا گرفته و با تشکیل کمپلکس [G] دوباره به پالادیم صفر تبدیل می‌شود. از طرف دیگر ترکیب پروپارژیل دار در محیط بازی و در حضور کاتالیزگر کمکی یدید مس (I) به نمک مس [H] تبدیل می‌گردد.

در ادامه، از واکنش [H] با کمپلکس [G]، ابتدا کمپلکس [I] به دست آمده که پس از واکنش حلقه زایی، کمپلکس [J] تولید می‌شود. در نهایت در حضور باز تری‌اتیل‌آمین، یک جابجایی پیوند دوگانه صورت گرفته و مشتقات پیرولو [b-3,2] تهیه می‌شوند.

وجود گروه‌های الکترون کشنده نظیر نیترو، کلرو یا نیتریل بر روی آریل دیده، انجام واکنش را امکان پذیر نموده و بهره‌ی واکنش را زیاد می‌کند؛ به گونه‌ای که واکنش در غیاب این گروه‌ها یا وجود گروه الکترون دهنده نظیر متوکسی روی آنیسول به عنوان آریل دیده، به تولید محصول منجر نشده و یا محصول را با بهره‌ی پایین تولید می‌کنند.

۴-۲) شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

۴-۲-۱) شواهد طیفی ترکیب ۳- (۲-متیل-۴-نیتروبنزیل) - ۳H-

پیرولو [b-3,2] پیریدین

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۰-a) که در حلال DMSO دوتره ثبت شده، سه پروتون گروه متیل را به صورت یکتایی در δ ۲/۴ ppm و پروتون‌های حلقه پیریدین را به صورت سه تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۷/۵۶ و به صورت دو تایی با سطح زیر پیک معادل یک پروتون در δ ۸/۶۶ نشان می‌دهد. همچنین پروتون‌های آریل به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۷/۸ و به صورت دو تایی در δ ۸/۲ با سطح زیر پیک یک پروتون و در δ ۸/۲۸ به صورت دو تایی با سطح زیر

پیک معادل یک پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون پیرول به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۱ و پروتون CH آلکنی در δ ۹/۹۶ به صورت دو تایی ظاهر شده است. (طیف شماره ۳)

از طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده نبودن پیک CH مربوط به جذب کششی استیلنی در 3300 cm^{-1} و جذب گروه آمین در 3400 cm^{-1} تائید کننده سنتز این ترکیب می‌باشد. (طیف شماره ۴)

۲-۴-۲) شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (b-۷۰) که در حلال DMSO دوتره ثبت شده، پروتون‌های حلقه پیریدین را با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در δ ۷/۵۷ و به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۶۷ نشان می‌دهد. همچنین پروتون‌های حلقه آریل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دو تایی در δ ۸/۱۳ و با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دو تایی در δ ۸/۴ و پروتون پیرول به صورت یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۴۵ ظاهر شده است. پروتون CH آلکنی در δ ۹/۹ به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. (طیف شماره ۵)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده نبود پیک CH مربوط به جذب کششی استیلنی در 3300 cm^{-1} و جذب گروه آمین در 3400 cm^{-1} تائید کننده سنتز این ترکیب می‌باشد. (طیف شماره ۶)

۲-۴-۳) شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (c-۷۰) که در حلال DMSO دوتره ثبت شده، پروتون‌های حلقه پیریدین با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در δ ۷/۴ و به صورت یک تایی با سطح زیر پیک معادل یک پروتون δ ۸/۲ و به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۵۸ مشاهده می‌شوند. پروتون‌های آریل را به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۷/۶ و به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۷/۸ نشان می‌دهد. پروتون پیرول به صورت یک

تایی با سطح زیر پیک پروتون در δ ۸/۰ و پروتون CH آلکنی در δ ۱۰/۰ به صورت دوتایی ظاهر شد (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده، نبود پیک CH مربوط به جذب کششی استیلنی در 3300 cm^{-1} و جذب گروه آمین در 3400 cm^{-1} تأیید کننده سنتز این ترکیب می‌باشد. (طیف شماره ۸)

۲-۴-۴) شواهد طیفی ترکیب ۳-(۲-کلرو-۴-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو [۲،۳-b] پیریدین

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۰-d) که در حلال DMSO دوتره ثبت شده، پروتون‌های حلقه پیریدین را با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در δ ۷/۴۵ و به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۶ نشان می‌دهند. پروتون‌های آریل به صورت دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۷/۷۳ و به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۳۴ و به صورت دوتایی با سطح زیر یک پروتون δ ۸/۴۷ ظاهر شده‌اند. پروتون پیرول به صورت یک تایی با سطح زیر پیک معادل یک پروتون در δ ۸/۱ و پروتون CH آلکنی در δ ۱۰/۱ به صورت دوتایی مشاهده می‌شود. (طیف شماره ۹)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده نبود پیک CH مربوط به جذب کششی استیلنی در 3300 cm^{-1} و جذب گروه آمین در 3400 cm^{-1} تأیید کننده سنتز این ترکیب می‌باشد. (طیف شماره ۱۰)

۵-۲ نتیجه‌گیری

روش مورد استفاده برای سنتز مشتقات پیرولو [۲،۳-b]پیریدین، آسان، مؤثر و بدون خطر است. این روش نسبت به سایر روش‌هایی که در سنتز پیرولوپیریدین‌ها به کار گرفته شده است، دارای امتیازات و ویژگی‌های زیر است:

۱ - واکنش در شرایط بسیار ملایم انجام شده و نیاز به دمای بالا و بازهای قوی نیست.

۲ - واکنش یک ظرفی^۱ بوده و هیچ واسطه‌ای قابل جداسازی نیست.

۶-۲ آینده‌نگری

۱- از این روش می‌توان برای سنتز هتروسیکل‌های دیگر استفاده کرد.

۲- با توجه به اثرات کاتالیزگری فلزاتی مانند نیکل، می‌توان بجای پالادیم از نیکل استفاده کرد.

۳- استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم قابل بازیافت به جای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II)

کلرید.

^۱ . one - pote

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۱-۳) دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با میدان 500 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شریف انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف های مادون قرمز (IR) به وسیله ی دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده‌اند. فرکانس ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) گزارش شده است.

نقطه ذوب ترکیبات به وسیله دستگاه الکترو ترمال Bamstead اندازه گیری شده است.

۲-۳) روش تهیه آریل یدیدها

مخلوطی از آریل آمین (0.036 mol)، اسیدسولفوریک غلیظ ($4/2\text{ mL}$) و آب (30 mL) به مدت یک ساعت در دمای اتاق هم زده شد. بعد از سرد کردن مخلوط، تا دمای 0°C به آرامی و قطره قطره به آن محلولی از نیتريت سدیم (0.036 mol) در آب (8 mL) اضافه گردید. باید توجه داشت که دما نباید بیش از 10°C یابد. مخلوط حاصل به آرامی به محلولی از پتاسیم یدید (0.06 mol) در آب (30 mL) افزوده شد و به مدت یک ساعت دیگر در دمای اتاق به هم زده شد. رسوب حاصل جدا شده و در حلال مناسب متبلور گردید. خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش تعدادی از آریل یدیدهای سنتز شده در جدول (۱-۳) آمده است.

جدول (۱-۳) خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش آریل یدیدها

آریل یدید	دمای ذوب °C	بهره‌ی واکنش %	حلال تبلور
۲-یدونیتروبنزن	۵۱-۵۳	۸۰	متانول
۴-یدونیتروبنزن	۱۷۶-۱۷۷	۸۲	اتیل استات
۴-کلرو-۲-نیترویدوبنزن	۵۳-۵۶	۹۰	اتانول
۴-کلرو-۳-نیترویدوبنزن	۶۳-۶۵	۸۷	اتانول
۴-یدوبنزونیتریل	۱۲۷-۱۲۸	۸۵	اتانول

۳-۳ تهیه کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

مخلوط پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵ مول و ۸/۸۵g) و لیتیم کلرید (۰/۱ مول و ۴/۲۵g) در متانول خشک به هم زده شد. تری فنیل فسفین (۱/۱ مول و ۲/۷۵g) به آرامی به مخلوط در حال چرخش اضافه گردید. مخلوط قهوه ای مایل به قرمز حاصل در حمام آب تا ۸۰ درجه سانتیگراد گرم شد تا رسوب زرد رنگ غیر قابل حل تشکیل گردد. مخلوط واکنش سرد شده و رسوب حاصل پس از صاف شدن، با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید.

۴-۳ روش تهیه ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین

ترکیب ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۱mmol) (۶۷) در استونیتریل (۳ mL) در دمای اتاق حل شد. پروپارژیل آمین (۱/۲mmol) به آرامی به محلول در حال چرخش به مدت ۲۰ ساعت اضافه شده، رسوب حاصل صاف گردید. دمای ذوب °C ۶۷ و بهره واکنش ۸۰٪ به دست آمد.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), ۳/۱ (t, ۱H, CH), ۴/۳ (dd, ۲H, CH₂), ۶/۸-۷/۰ (q, ۱H, NH), ۷/۷-۷/۹ (m, ۱H, CH), ۸/۵-۸/۷ (m, ۲H, CH) ppm. IR, (KBr disc): ۳۳۰۰, ۳۴۰۰ cm^{-1}

۵-۳) تهیه مشتقات ۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین با استفاده از کاتالیزگر

بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

مخلوطی از آریل یدید (۱ mmol)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (۰/۰۳۳ mmol) و یدید مس (I) (۰/۰۶۶ mmol) در حلال دی‌متیل فرمامید (۳ ml) و در اتمسفر آرگون به مدت ۵ دقیقه به هم زده شد. پس از آن تری اتیل آمین (۰/۴ ml) اضافه می‌شود. در نهایت ترکیب ۲-پروپارژیل آمینو-۳-نیتروپیریدین (۱/۲ mmol) به مخلوط واکنش اضافه شده، در دمای ۷۵ درجه سانتیگراد در جو آرگون به مدت ۲۰ ساعت واکنش ادامه یافت.

پس از انجام واکنش مخلوط حاصل، در اثر تبخیر حلال تغلیظ گردید؛ سپس در حلال دی-متیل فرمامید حل، و به آن قدری سیلیکاژل اضافه شد. پس از خشک شدن سیلیکاژل مخلوط واکنش توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۱/۵٪ متانول در کلروفرم) خالص سازی گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

۳-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین (۷۰a)

بهره واکنش: ۹۲٪

دمای ذوب: ۲۰۵ °C

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), ۲/۴۹ (s, ۳H, CH₃), ۷/۵۶ (t, ۱H, CH), ۷/۸ (d, ۱H, CH), ۸/۱ (s, ۱H, CH), ۸/۲ (d, ۱H, CH), ۸/۳ (d, ۱H, CH), ۸/۶ (d, ۱H, CH), ۹/۹۶ (d, ۱H, CH) ppm.

۳-(۴-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین (۷۰b)

بهره واکنش: ۸۱٪

دمای ذوب: ۲۱۰ °C

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), ۷/۵۷ (t, ۱H, CH), ۸/۱۳ (d, ۲H, CH₂), ۸/۴ (d, ۲H, CH₂), ۸/۴۵ (s, ۱H, CH), ۸/۶۷ (d, ۱H, CH), ۹/۹ (d, ۱H, CH) ppm.

۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین (۷۰c)

بهره واکنش: ۷۶٪

دمای ذوب: ۲۱۰ °C

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), ۷/۴ (t, ۱H, CH), ۷/۶ (d, ۱H, CH), ۷/۸ (d, ۱H, CH), ۸ (s, ۱H, CH), ۸/۲ (d, ۱H, CH), ۸/۵۸ (d, ۱H, CH), ۱۰/۱ (d, ۱H, CH) ppm.

۳-(۲-کلرو-۴-نیتروبنزیل)-۳H-پیرولو[۲،۳-b]پیریدین (۷۰d)

بهره واکنش: ۷۱٪

دمای ذوب: ۲۱۵ °C

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), ۷/۴۵ (t, ۱H, CH), ۷/۷۳ (d, ۱H, CH), ۸/۱ (s, ۱H, CH), ۸/۳۴ (d, ۱H, CH), ۸/۴۷ (d, ۱H, CH), ۸ (d, ۱H, CH), ۱۰/۱ (d, ۱H, CH) ppm.

مراجع

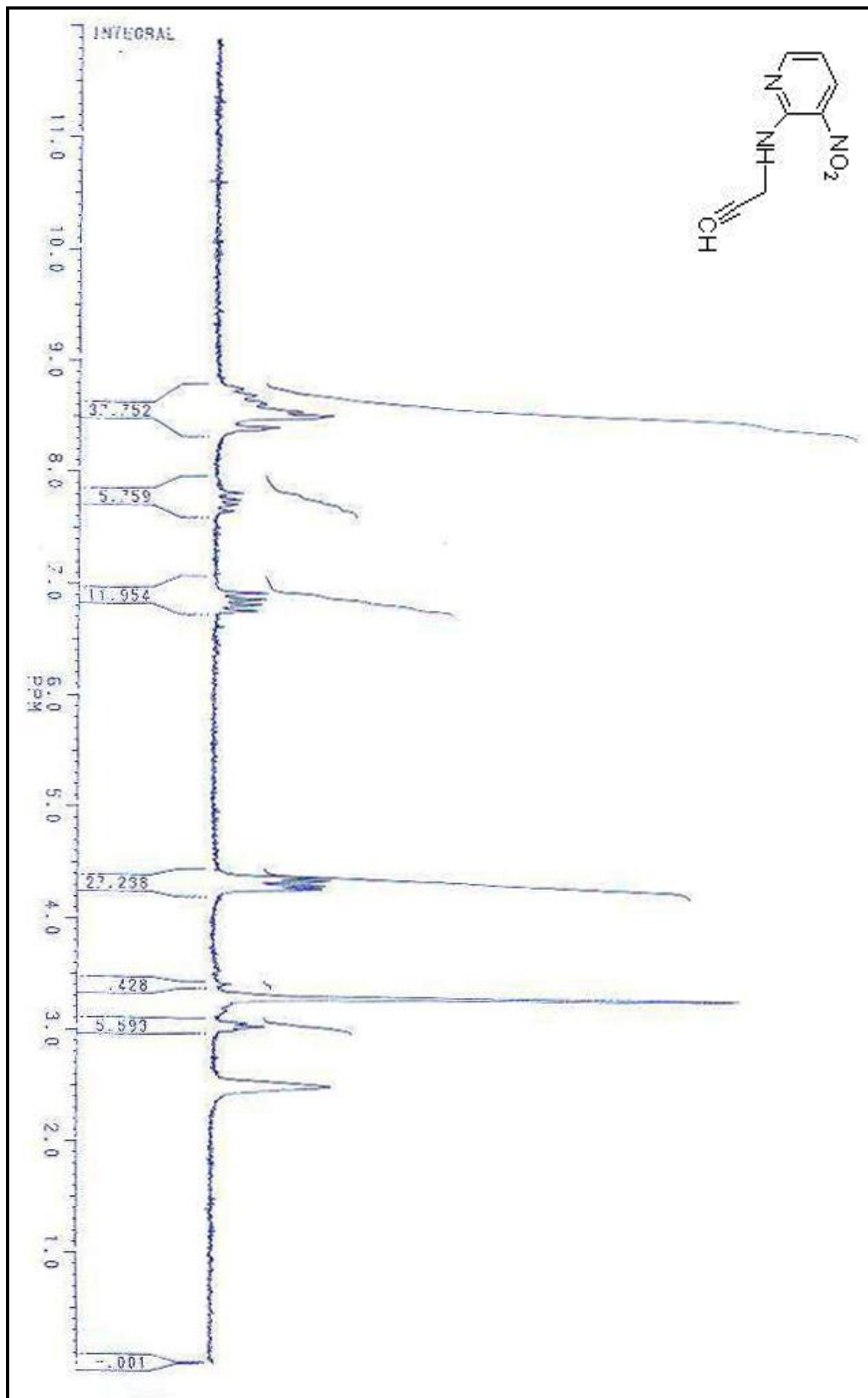
1. E. Yum, S. Park, J. Choi, (1998), *Tetrahedron*, 39, 627-630.
2. Y. Merour, A. Mouaddib, B. Joseph, A. Hasnasoul, (1999), *Tetrahedron*, 40, 5853-5854.
3. P. Research, (2006), *J. Org. Chim*, Vol. 71, 5539.
4. R. H. Bahekar I, M. R. Jain, P. A. Jadav, V. M. Prajapati, (2007), *Bioorg. Med. Chem*, 15, 6782-6795.
5. M. Palmer, G. Munch (2008), *Bioorg. Med. Chem*, 16, 1511–1530.
6. M. Layek et al, (2009), *Tetrahedron*, 65, 4814–4819.
7. R. C. Bernotas et al, (2009), *Bioorg. Med. Chem*, 17, 5153–5163.
8. R. Chinchila and C. Najera, (2007), *Chem. Rev*, 107, 874.
9. R.F. Heck, Jr. J. P. Nolley, (1972), *J. Org. Chem*, 37, 2320.
10. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, (1971), *Bull. Chem. Jap*, 44, 581.
11. R. F. Heck, (1982), *Org. React*, 27, 345.
12. A. De Meijere, F. E. Meyer, Jr, (1994), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, 33, 2379.
13. I. P. Belestskaya, A. V. Cheprakov, (2000), *Chem. Rev*, 100, 3009.
14. L. Kiss, T. Kurtan, S. Antus, H. Brunner, (2003), *Arkivoc*, GB-635J.
15. M. Kitamura, D. Kudo and K. Narasaka, (2005), *Arkivoc*, JC-1563E.
16. Sustainable Mizoroki-Heck reaction in water, (2005), *Chem. Communications*, 23, 2942.
17. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, (1975), *J. Tetrahedron. Let*, 16, 4467.
18. M. Hocek, I. Votruba and H. Dborakova, (2003), *Tetrahedron*, 59, 607.
19. M. pal, V. Subramanian and K. R. Veleswarpu, (2003), *J. Tetrahedron. Let*, 44, 8221.
20. E. Petricci, M. Radi, F. Corelli and M. Botta, (2003), *J. Tetrahedron. Let*, 44, 9181.
21. M. Amjad and D. W. Knight, (2004), *J. Tetrahedron. Let*, 45, 539.
22. D. Hokova, A. Holy, M. Masojidkova and I. Votruba, (2004), *Tetrahedron*, 60, 4983.
23. N. L. Fur, L. Mojovic, A. T. Turck, N. Ple, G. Queguiner, V. Reboul, S. Perrio and P. Metzner, (2004), *Tetrahedron*, 60, 7983.
24. M. M. Heravi, A. Kivanloo, M. Rahimzadeh, M. Bakavoli, M. Ghassenzadeh and B. Neumuller, (2005), *J. Tetrahedron. Let*, 46, 1607.

25. M. Cai, J. Sha and Q. Xu, (2007), *Tetrahedron*, 63, 4642.
26. C. Nyffenegger, G. Fournet and B. Goseph, (2007), *J. Tetrahedron. Let.*, 48, 5069.

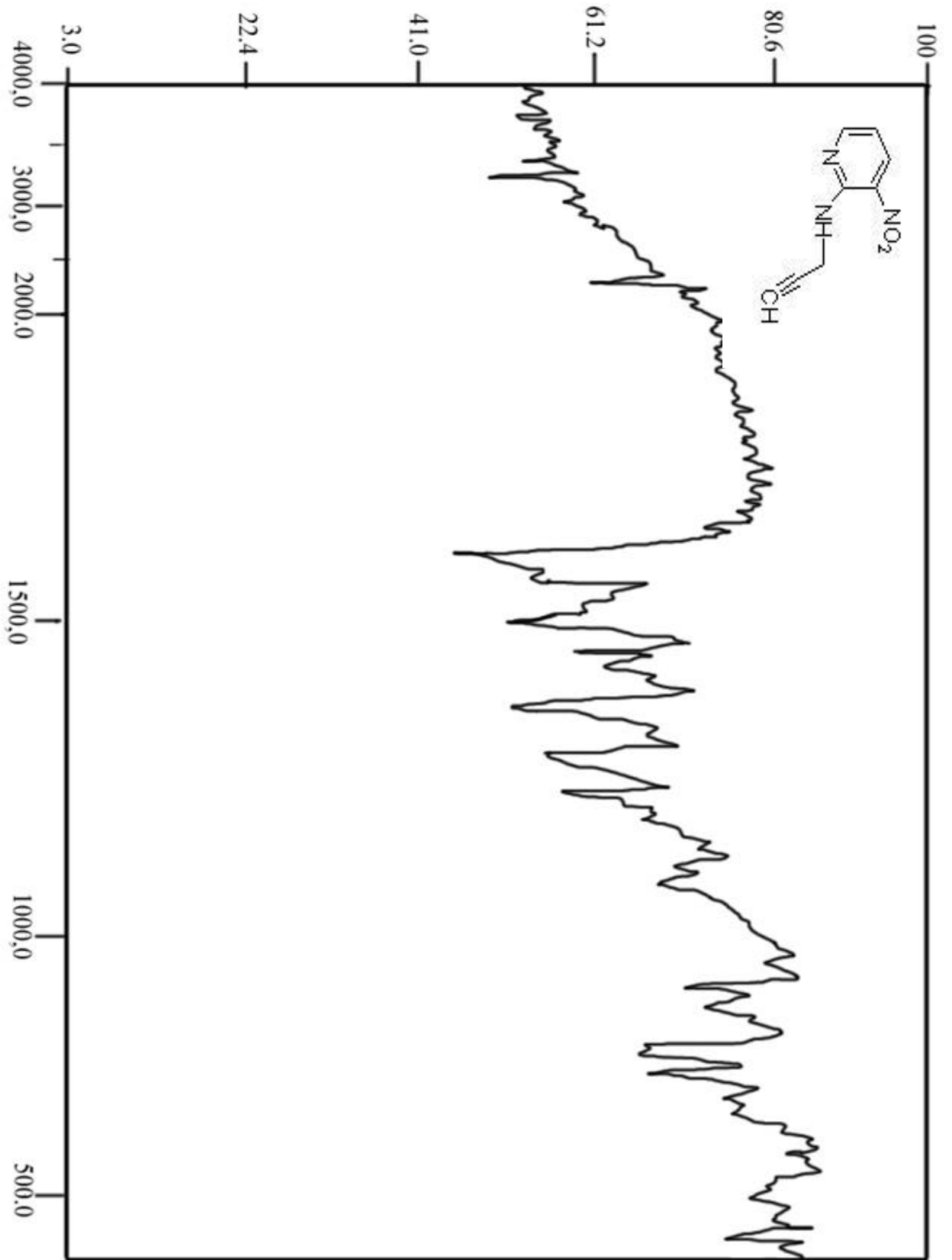
ضمیمہ

ضمیمه

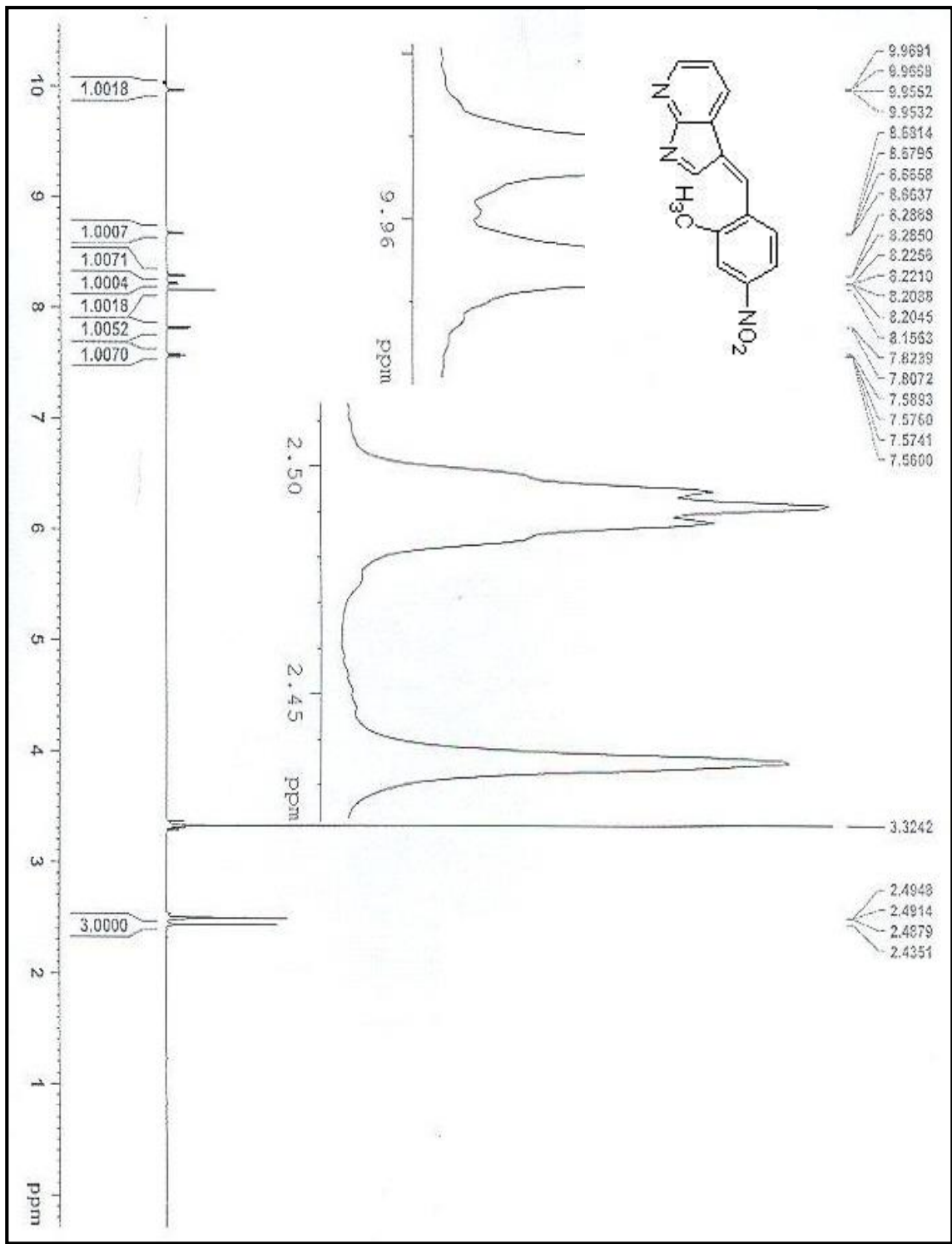
طیف‌های IR و ^1H NMR

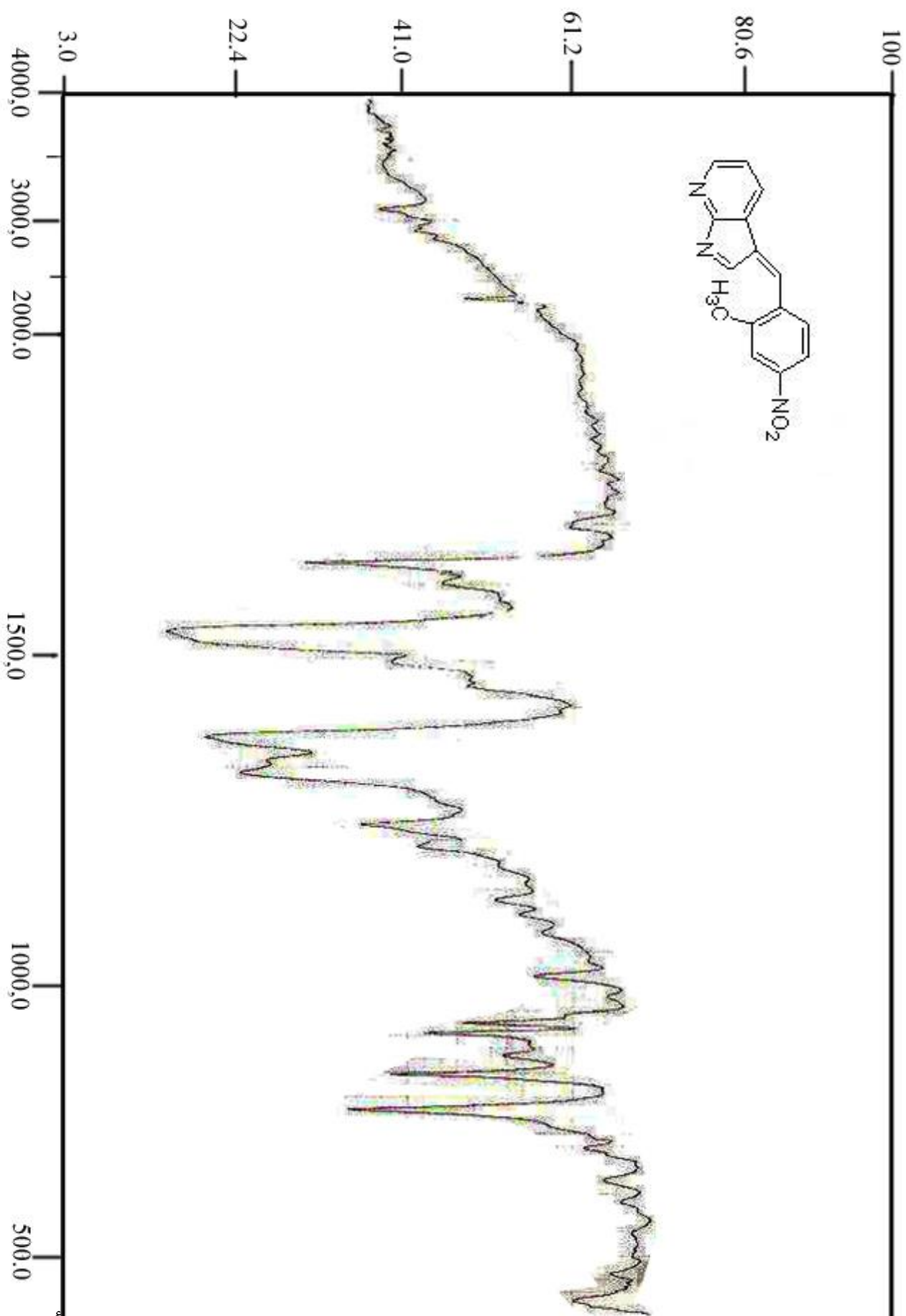


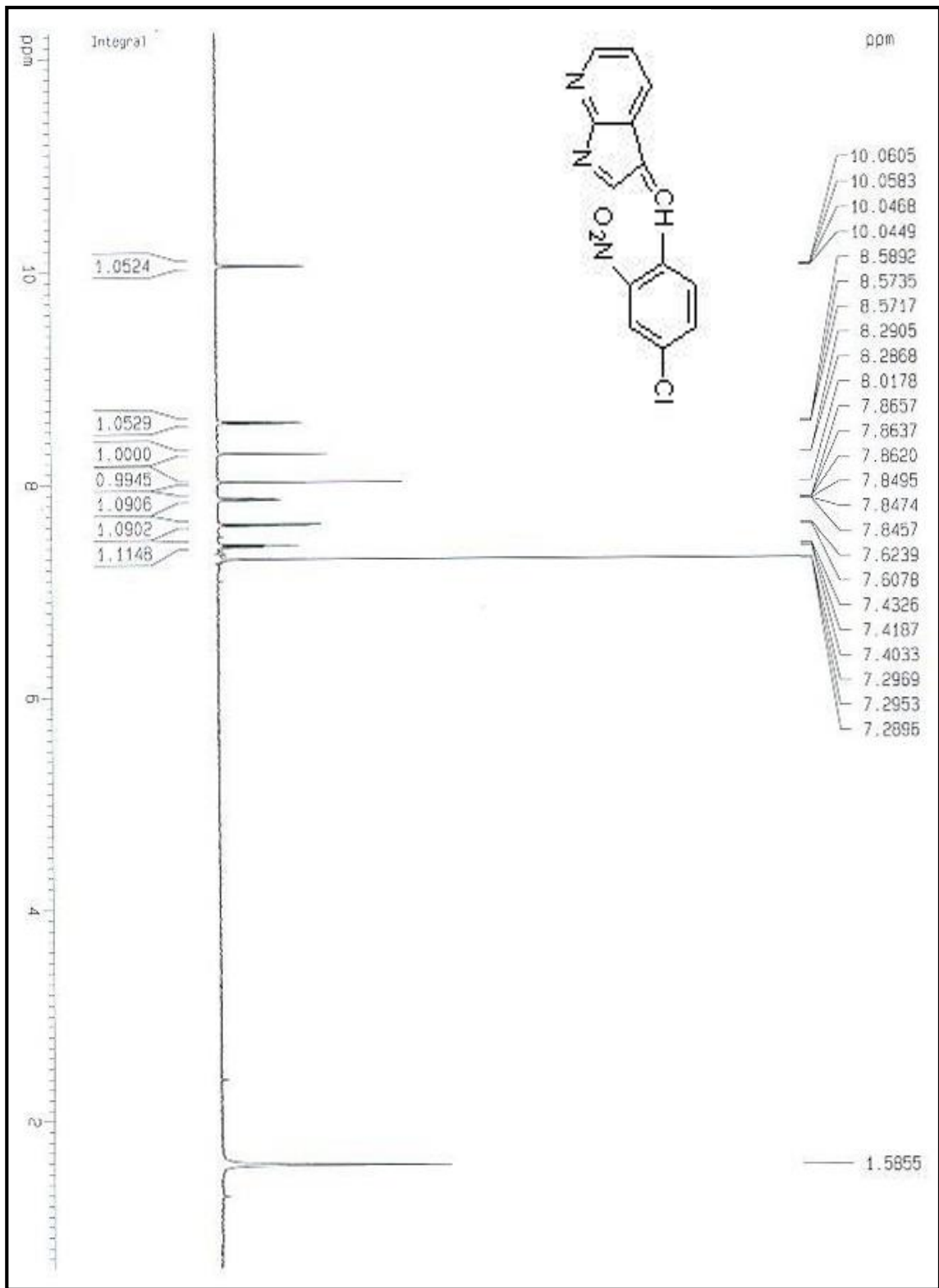
طیف شماره ۱



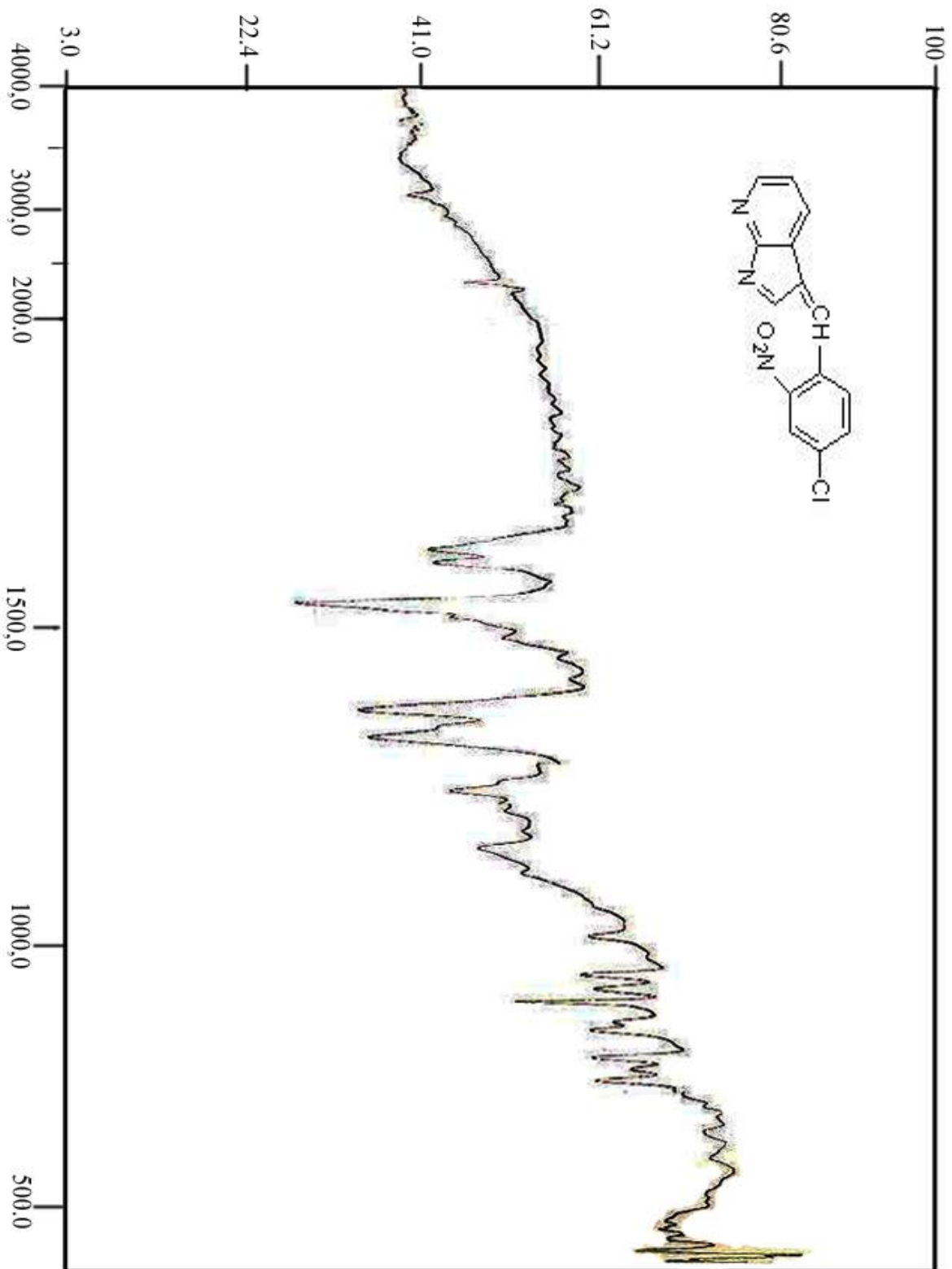
طیف شماره ۲

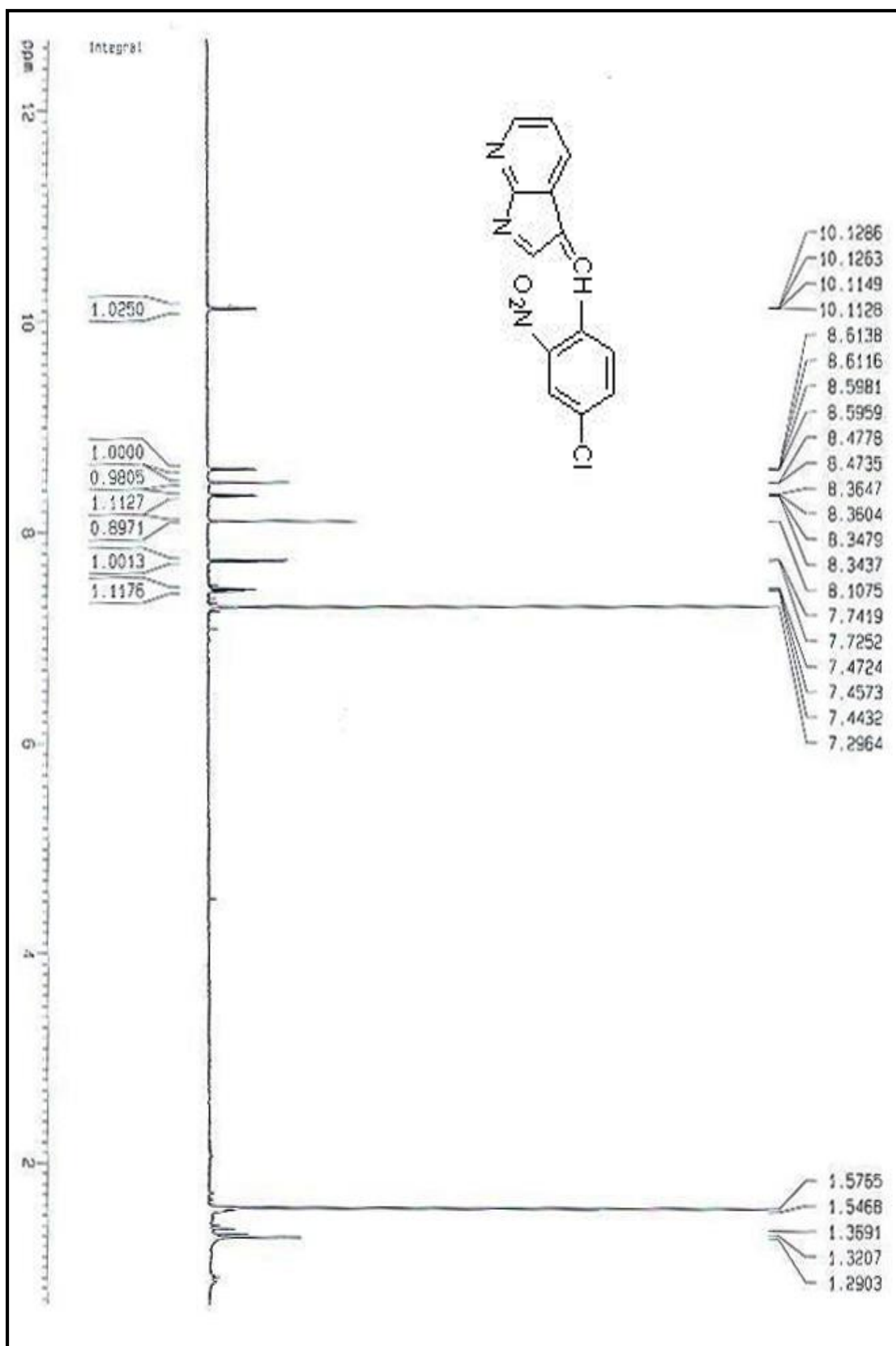






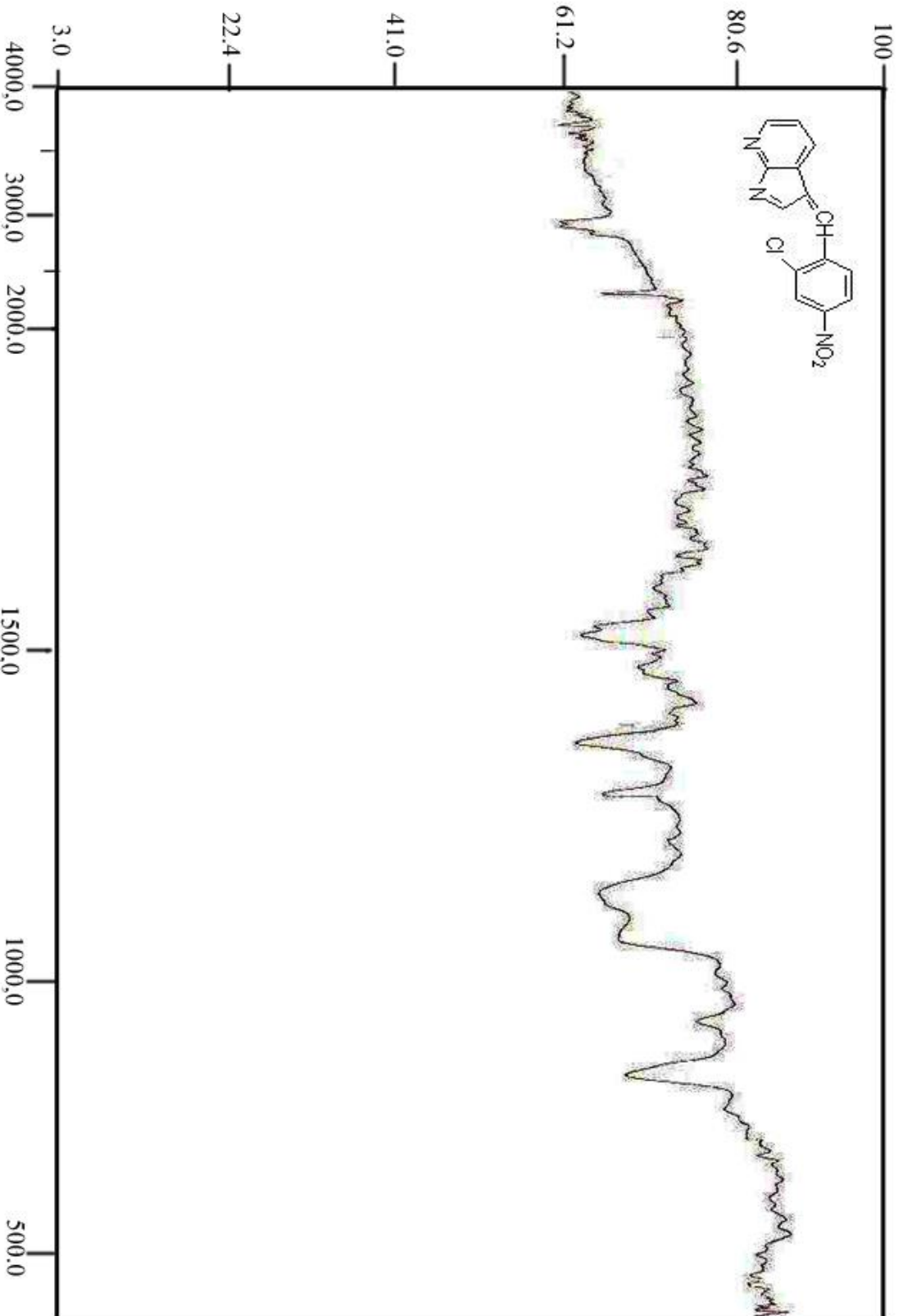
طیف شماره ۷





طیف شماره ۹

طیف شماره 10



Abstract

In this work a facile synthesis of new derivatives of pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (70 a-d) through palladium-catalyzed heteroannulation is reported.

Treatment of 2-chloro3-nitro pyridine (67) with propargyl amine in acetonitrile at room Temperature, affords 2-propargyl amino3-nitro pyridine (68) in good yield.

In The following step the compound (68) in DMF was reacted with aryl iodides and triethylamine in the presence of bis(triphenylphosphine) palladium chloride(II) and cuprous iodide at 75°C,3-substituted-3H- pyrrolo [2,3-*b*]pyridines (70a - d) were obtained in high yields.

The reactions were carried out under an argon atmosphere, and the DMF and triethylamine Mixture was degassed prior to use.



Shahrood University of Technology
Faculty Of Chemistry
M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of new derivatives of Pyridine using
Palladium as catalyst**

Nasrin ashjaei

Supervisor:

Dr. Mohammad Bakherad

Dr. H. Nasr -Isfahani

Advisor:

Dr. S. A. Taheri

January 2012
