

## تقدیم به روح الہی

کہ فہم و شعورم، پدر و مادرم و ہمہ چیزم از اوست و چیزی جز او نیست.



تقدیم به پدر و مادر

عزیزم

که در اسطوره زیبای آفرینش همواره جان و اندیشه ام را به ارزشمندترین حقایق زندگی رهنمون بوده اند.

آنان که بزرگترین مشوقانم و محکمترین پشتوانه ام هستند.

و تقدیم به خواهر و برادر عزیزم

آنان که وجودشان و روشنی رویشان سرمایه‌های جاودانی زندگی من است.



با نام خالق یکتا که هستی از اوست و تقدیم شکر و سپاس به درگاه یگانه اش که به ویژه در فراگرفتن مطالبی از دریای بی کران علم و دانش مرا یاری نموده است.



بر خود واجب می‌دانم مراتب قدردانی و سپاس قلبی خود را تقدیم عزیزانی نمایم که در پیمودن این راه علمی صادقانه مرا یاری نمودند:

در ابتدا سپاسگزاری می‌نمایم از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر باخرد که به عنوان استاد راهنما در تمام مراحل تهیه این پایان نامه مرا راهنمایی نمودند.

از استاد ارجمند جناب آقای دکتر نصر اصفهانی که مشاوره اینجانب را در این پروژه بر عهده داشتند تشکر می‌نمایم.

همچنین از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر کیوانلو که با نظرات ارزنده خود مرا مورد لطف قرار دادند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

در پایان از دوستان عزیزم و همچنین از آقایان: قربانیان، مهندس کلی، سرخابی و سرکار خانم جعفری که در تمام این مدت از هیچ‌گونه کمک و مساعدتی دریغ ننمودند صمیمانه سپاسگزارم.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید ایمیدازو [۱،۲- $a$ ] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر  
پالادیم - مس

نگارش:

نساء دوست محمدی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

بهمن ۱۳۸۶



## فهرست مطالب

عنوان

صفحه چکیده

فصل اول: ای می دازو [a-۱،۲] پیری دین ها

ای می دازو [a-۱،۲] پیری دین ها..... ۱

فصل دوم: واکنش های جفت شدن کربن - کربن با کاتالیزگر

پالادیم

۱-۲ واکنش هک

..... ۱۳

۲-۲- واکنش سونوگاشیرا .....

۱۶

فصل سوم: بحث و بررسی نتایج

۳- بحث و بررسی نتایج ..... ۲۵

۱-۳- سنتز ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیری دینیوم برمید..... ۲۵

۲-۳- سنتز مشتقات ۲- بنزیل ای می دازو [a-۲،۱] پیری دین با استفاده از کاتالیزگر

بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۲۶

۳-۳- سنتز کاتالیزگر کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن..... ۲۸

۱-۳-۳- سنتز مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۲،۱- $a$ ] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر

کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن..... ۲۹

۴-۳- مکانیسم واکنش ..... ۳۳

۳-۵- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

..... ۳۵

### فصل چهارم: بخش تجربی

۴- بخش تجربی ..... ۳۸

۴-۱- روش تهیه آریل یدیدها..... ۳۸

۴-۲- روش تهیه بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۳۸

۴-۳- روش تهیه کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن..... ۳۹

۴-۳-۱- نیتروژن دار کردن پلی استایرن با اتصال دهنده اتیلن دی آمین..... ۳۹

۴-۳-۲- سنتز کاتالیزگر کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن..... ۳۹

۴-۴- روش تهیه ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید..... ۳۹

۴-۵- روش تهیه مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۲،۱- $a$ ] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر

بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۴۰

۴-۶- روش تهیه مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۲،۱- $a$ ] پیریدین با استفاده از کاتالیزگر

کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن..... ۴۰

### مراجع

مراجع..... ۴

دستگاه‌های استفاده شده

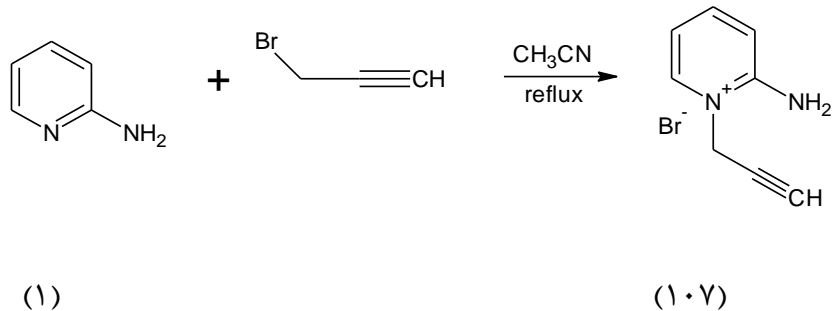
طیف‌های  $^1\text{H NMR}$  و IR

### چکیده

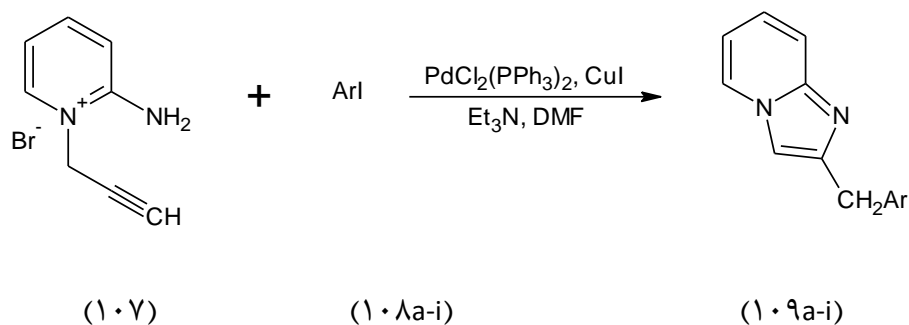
در این تحقیق، روشی برای سنتز مشتقات جدیدی از ایمیدازو[ $\alpha$ -2,1] پیریدین‌ها با استفاده از دو نوع کاتالیزگر پالادیم گزارش شده است.

برای تهیه مشتقات ایمیدازو[ $\alpha$ -2,1] پیریدین از 2-آمینوپیریدین (1) استفاده شد. ترکیب

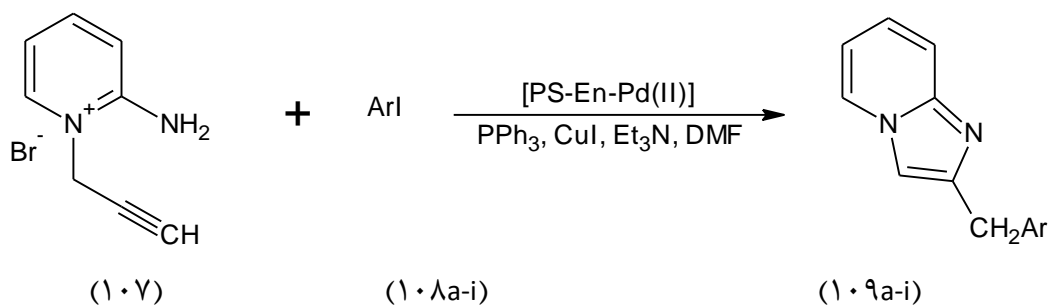
2-آمینوپیریدین با پروپارژیل برمید در استونیتریل ترکیب 2-آمینو-1- (2- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (107) را تولید کرد.



از واکنش ترکیب (107) با مشتقات آریل یدید (108a-i) در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین، در شرایط گاز آرگون و دمای اتاق، مشتقات مختلف ایمیدازو[ $\alpha$ -2,1] پیریدین (109a-i) سنتز شدند.

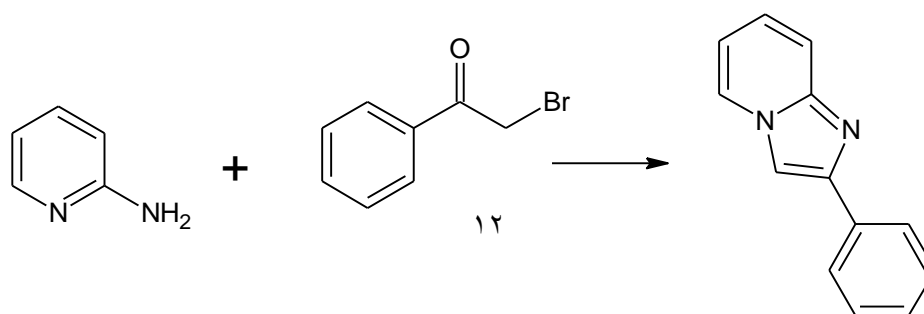


همچنین سنتز این ترکیبات (109a-i) با استفاده از کاتالیزگرهای کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی‌آمین متصل به پلی استایرن، تری فنیل فسفین و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین، در اتمسفر آرگون و دمای اتاق صورت گرفت که مزیت این روش، استفاده مجدد از کاتالیزگر پس از انجام واکنش می‌باشد.



### ایمیدازو[۱,۲-a]پیریدین‌ها

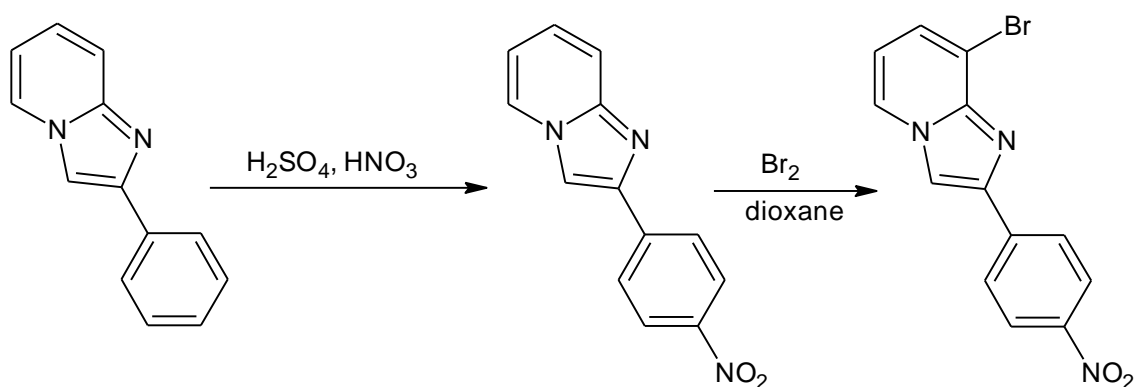
در سال ۱۹۶۷، از واکنش ۲-آمینوپیریدین (۱) با فناسیل برمید، مشتق ۲-فنیل ایمیدازو[۱,۲-a]پیریدین (۲) به دست آمد [۱].



(۱)

(۲)

مشتقات دیگری از ۲-آریل ایمیدازو[۱,۲- $\alpha$ ] پیریدین (۳) و (۴) از واکنش ترکیب (۲) با واکنش‌های مختلف طبق روش زیر تهیه شدند [۲].

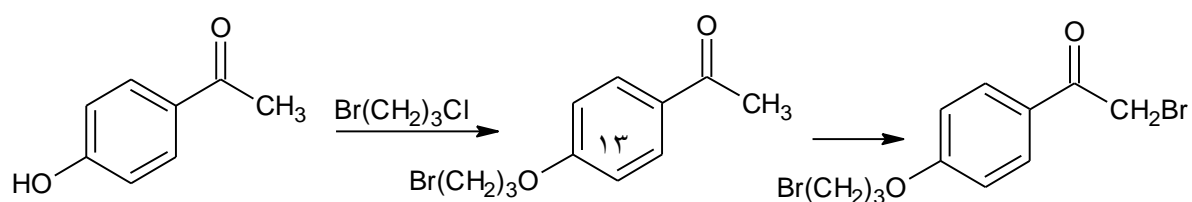


(۲)

(۳)

(۴)

در روشی دیگر پاراهیدروکسی استوفنون (۵) در واکنش با ترکیب ۱-برمو-۳-کلروپروپان، محصول اتری (۶) را تولید می‌کند و سپس محصول  $\alpha$ -برمه شده (۷)، تحت واکنش حلقه‌زایی با ۲-آمینوپیریدین، ترکیب (۸) را ایجاد کرده که در نهایت با آمین دار شدن، ترکیب (۹) تشکیل می‌گردد [۳].



(۵)

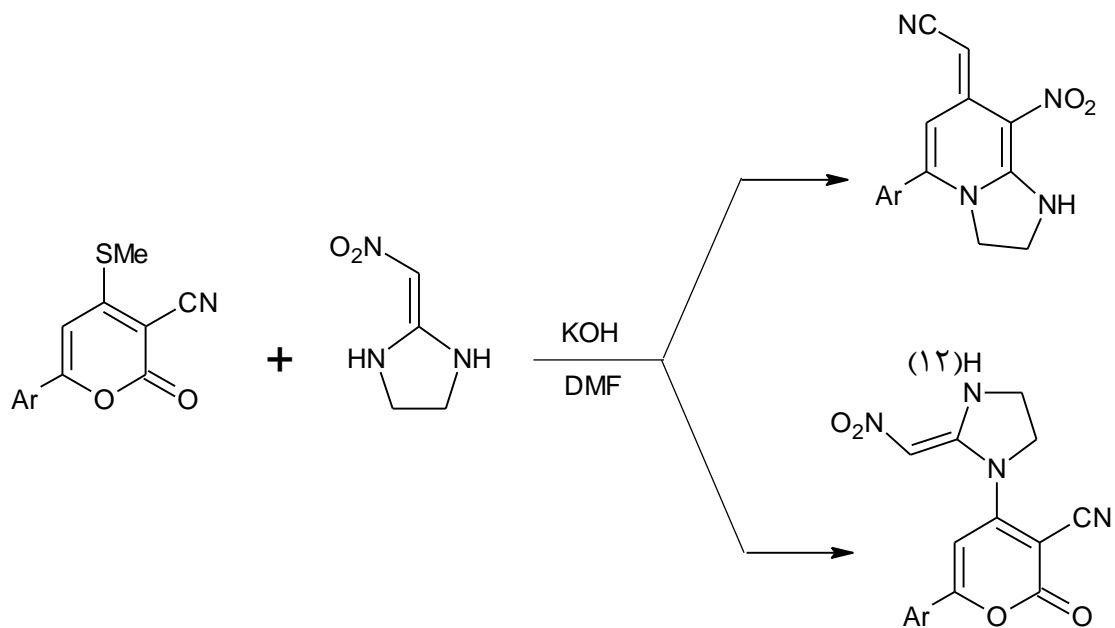
(۶)

(۷)

(۹)

(۸)

همچنین از واکنش پیران-۲-اون (۱۰) با ایمیدازولیدین ۲-ایلیدن نیترومتان (۱۱) در حلال دی‌متیل فرماید و در حضور هیدروکسید پتاسیم، دو محصول ۲- (۵-آریل-۸-نیترو-۲,۳-دی‌هیدرو ایمیدازو[۱,۲-*a*]پیریدین-۷(۱H)-ایلیدن) استونیتریل (۱۲) و ۶-آریل-۴-{۲-(E)-نیترومتیلیدین}-۱-ایمیدازولیدینیل-۲-اکسو-۲H-پیران-۳-کربونیتریل (۱۳) به دست آمد. این ترکیبات در درمان زخم و بیماری مالاریا به کار رفته و فعالیت ضد باکتری و ضد قارچی نیز از خود نشان می‌دهند [۴].

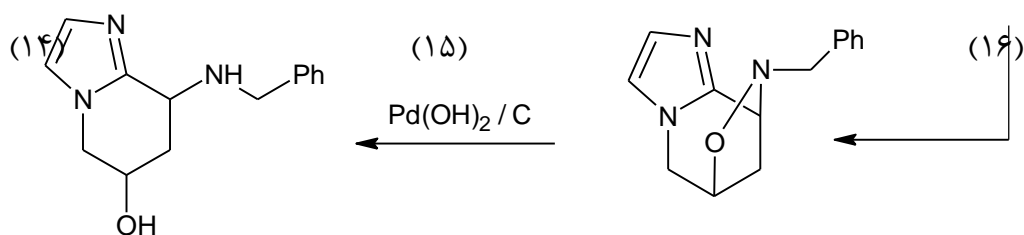
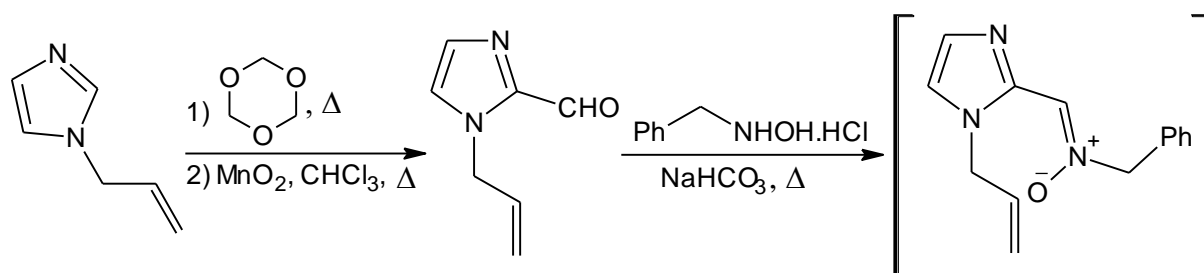


(۱۰)

(۱۱)

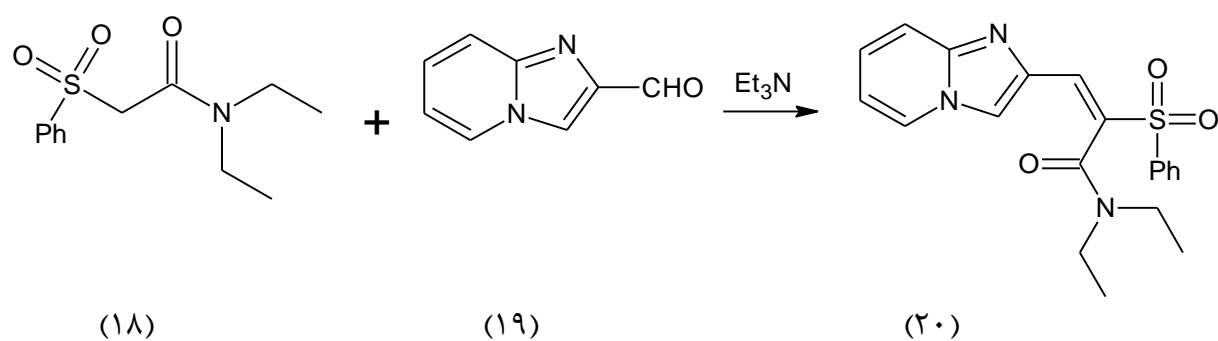
(۱۳)

ترکیب ۱- آلایل ایمیدازول (۱۴) طی دو مرحله ابتدا با فرمالین و سپس با اکسید منگنز واکنش داده و ترکیب آلدهید (۱۵) را ایجاد می‌کند. افزایش بنزیل هیدروکسیل آمین، ترکیب حدواسط نیتروژن دار (۱۶) را می‌دهد که با یک واکنش حلقه زایی درون مولکولی محصول ۸-آنیلینو[۵،۶،۷،۸] تتراهیدرو ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین -۶- آل (۱۷) را تولید می‌کند. این ترکیب در ساخت داروهای آرام بخش مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵].

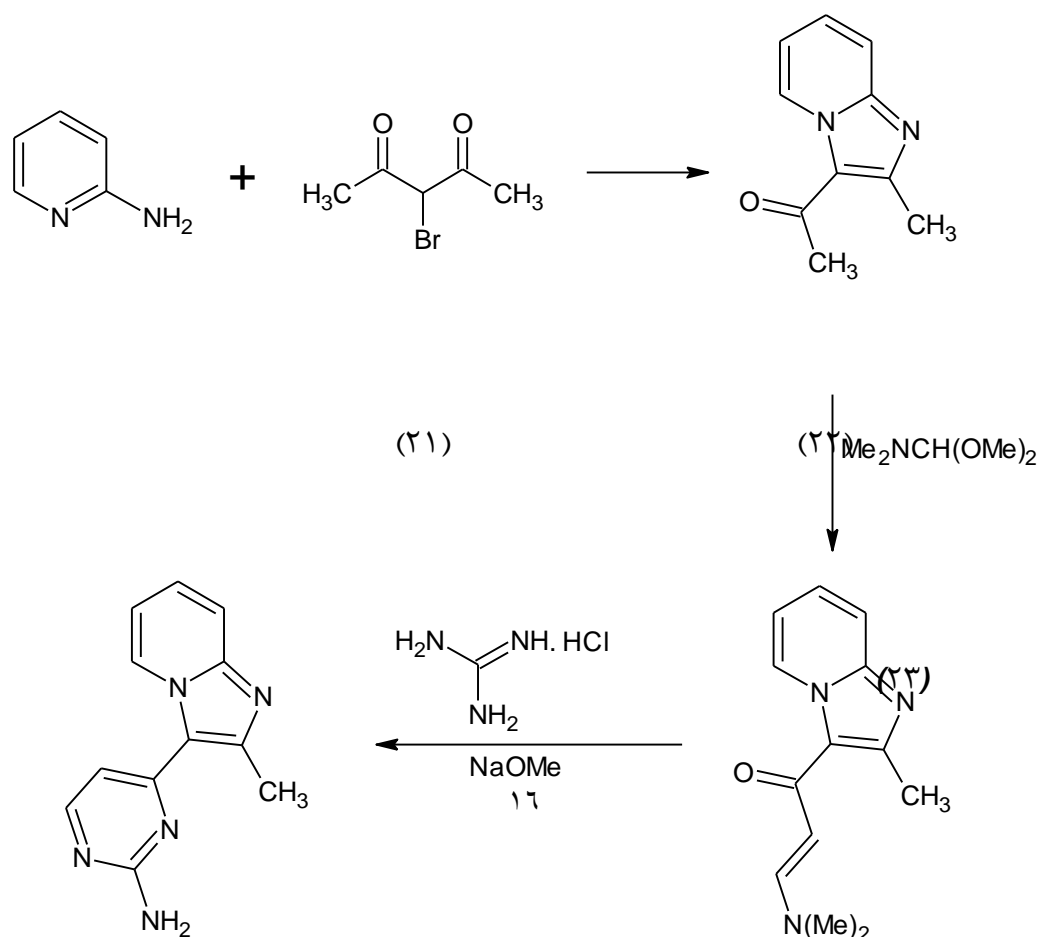


(۱۷)

در سال ۲۰۰۲، ترکیب فضاویژه  $N,N$ -۲E-دی اتیل-۳-ایمیدازو[۱,۲- $a$ ]پیریدین-۲-ایل-۲- (فنیل سولفونیل) اکریلامید (۲۰)، از تراکم آلدولی  $\alpha$ -آنیونی  $N,N$ -دی اتیل فنیل سولفونیل استامید (۱۸) با ایمیدازو[۱,۲- $a$ ]پیریدین-۲- کربالدهید (۱۹)، در حضور مقدار استوکیومتری تری اتیل آمین، به دست آمد [۶].



واکنش ۲-آمینوپیریدین با ۳-برمو-۲,۴-پنتان دی اون (۲۱)، ترکیب ۳-استیل ایمیدازو[۱,۲- $a$ ]پیریدین (۲۲) را ایجاد می کند. در ادامه از واکنش ترکیب (۲۲) با دی متیل فرمامید دی متیل استال (۲۳)، ترکیب (۲۴) سنتز گردید که در اثر واکنش حلقه زایی با گوانیدین، ۳- (پیریمید-۴-ایل) ایمیدازو[۱,۲- $a$ ]پیریدین (۲۵) را تشکیل می دهد که در کنترل رشد سلول های سالم و ایجاد اختلال در رشد سلول های سرطانی و تومور نقش دارد [۷].

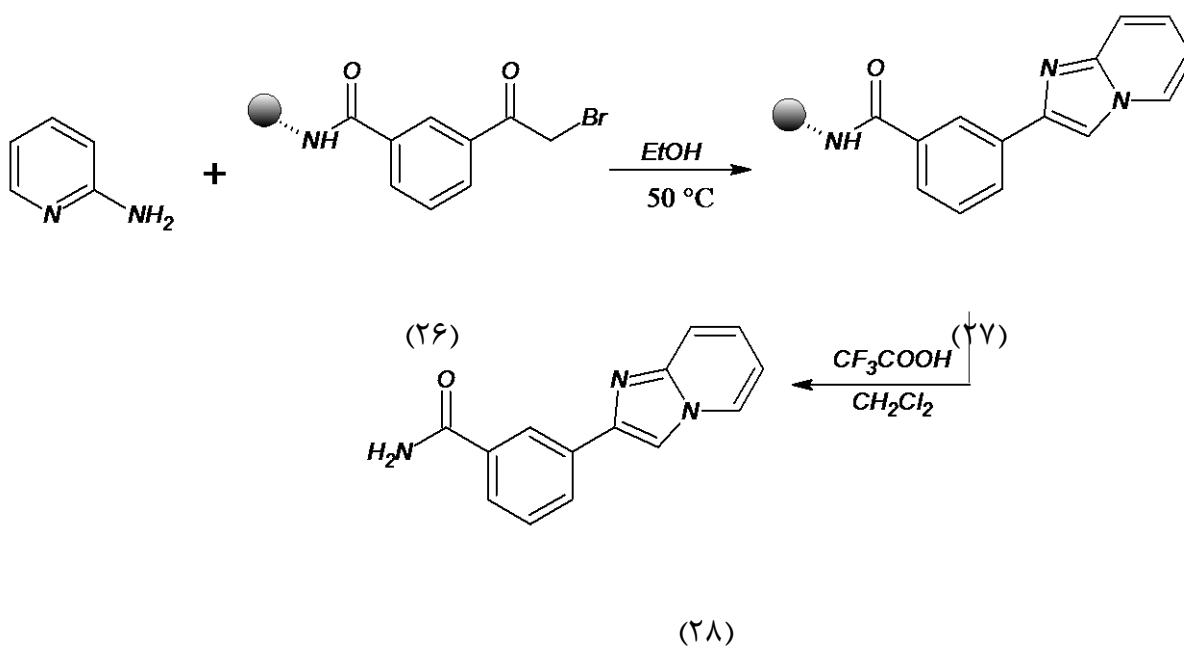




(۲۵)

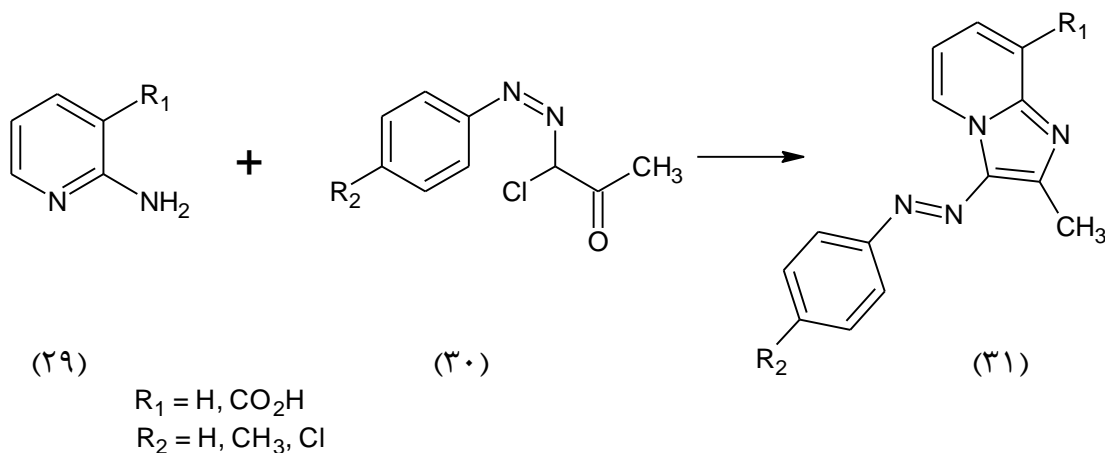
(۲۴)

در سال ۲۰۰۳، سنتز نوعی از ترکیبات ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین‌ها، از طریق واکنش ترکیب ۲-آمینوپیریدین با رزین (۲۶) مورد بررسی قرار گرفت. گسستن رزین (۲۷) با تری فلئورو استیک اسید در حلال دی کلرومتان، ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۲۸) را تولید می‌کند [۸].



در روشی دیگر از واکنش ۲-آمینوپیریدین (۲۹) با مشتقات ۱-آریل هیدرازو-۱-کلرو-پروپانون

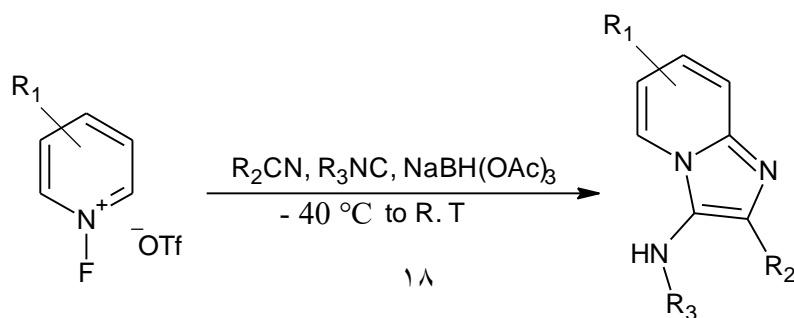
(۳۰) مشتقات ایمیدازو[۱,۲-*a*]پیریدین (۳۱) با بهره‌ی مناسب به دست آمد [۹].



N-فلوئورو پیریدینیوم تریفلات (۳۲) در واکنش با ایزونیتریل‌ها، در استونیتریل و پروپونیتریل در

حضور تری استات سدیم بورهیدرید، یک واکنش حلقه زایی را انجام داده و ترکیب ایمیدازو[۱,۲-*a*]پیریدین

(۳۳) را با بهره‌ی بالا تولید می‌کند [۱۰].



$R_1 = \text{H, Me, i-Pr, Ph, Cl, OMe}$

$R_2 = \text{Me, Et}$

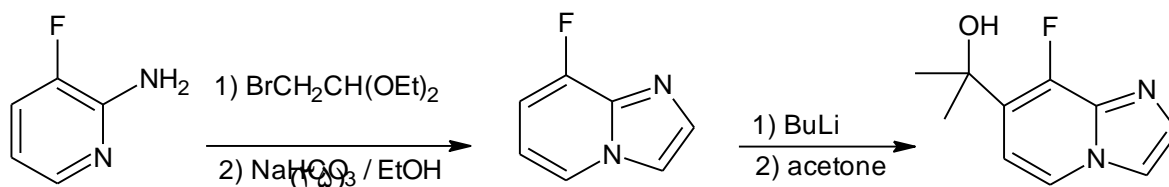
$R_3 = \text{H, Me, Et, Ph, CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$

(۳۲)

(۳۳)

در سال ۲۰۰۶، سنتز یکی دیگر از مشتقات ۸-فلوئورو ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین، در اثر یک واکنش چند مرحله‌ای صورت گرفت [۱۱].

در ابتدا واکنش بین ۳-فلوئورو-پیریدین-۲-آمین (۳۴) با ۲-برمو استالدهید دی‌اتیل استال (۳۵) در حضور هیدرو برمیک اسید و سپس افزایش بی‌کربنات سدیم در حلال اتانول، ترکیب ۸-فلوئورو ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۳۶) را به دست می‌دهد. در مرحله‌ی بعد، افزایش استون در حضور باز بوتیل لیتیم منجر به تشکیل ترکیب ۲- (۸-فلوئورو ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین-۷-یل) پروپان-۲-آل (۳۷) می‌گردد [۱۱].



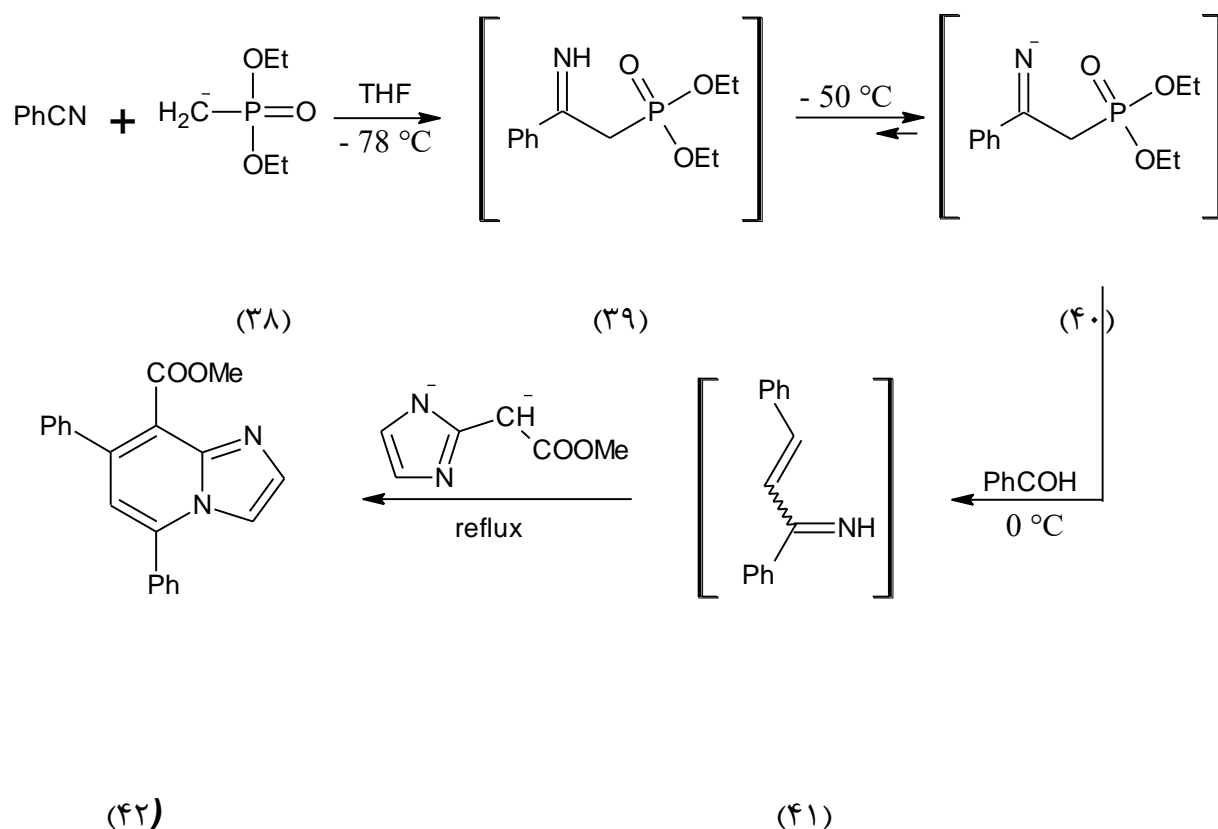
(۳۴)

(۳۶)

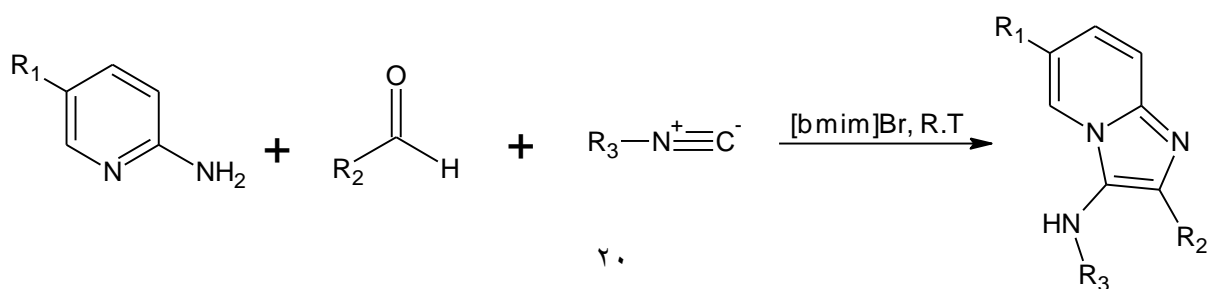
(۳۷)

در واکنشی دیگر ترکیب بنزونیتریل با (دی‌اتوکسی فسفوریل) متانید (۳۸)، ترکیب واسطه‌ی ایمینی دی‌اتیل (۲-آمینو-۲-فنیل اتیل) فسفونات (۳۹) را ایجاد می‌کند. این ترکیب در دمای  $-50^{\circ}\text{C}$  به آنیون

ایمینی (۴۰) تبدیل شده، که در اثر واکنش با بنزالدهید، ترکیب دی‌ان (۴۱) را به دست می‌دهد. در مرحله‌ی بعد در اثر واکنش با دی‌انیون مشتق شده از متیل ایمیدازول استات، ترکیب متیل -۵،۷- دی‌فنیل ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین -۸- کربوکسیلات (۴۲) تشکیل می‌گردد. این ترکیب در درمان بیماری‌های روده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲].



در سال ۲۰۰۶، واکنش بین ۲- آمینوپیریدین دارای استخلاف در موقعیت ۵، (۴۳) و یک آلدهید (۴۴) با ایزوسیانید (۴۵) مورد بررسی قرار گرفت که در حضور ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید، منجر به تشکیل ۳- آمینو ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۴۶) گردید [۱۳].



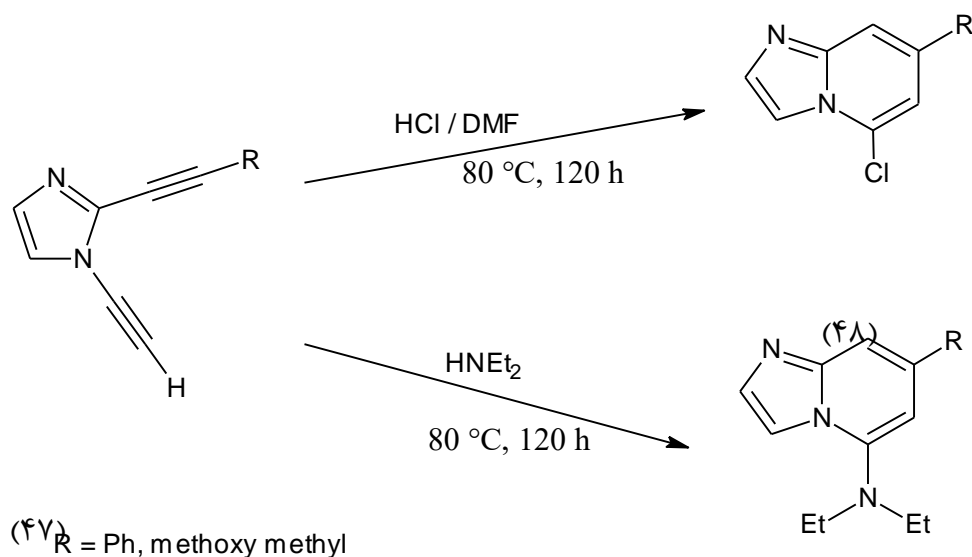
(۴۳)

(۴۴)

(۴۵)

(۴۶)

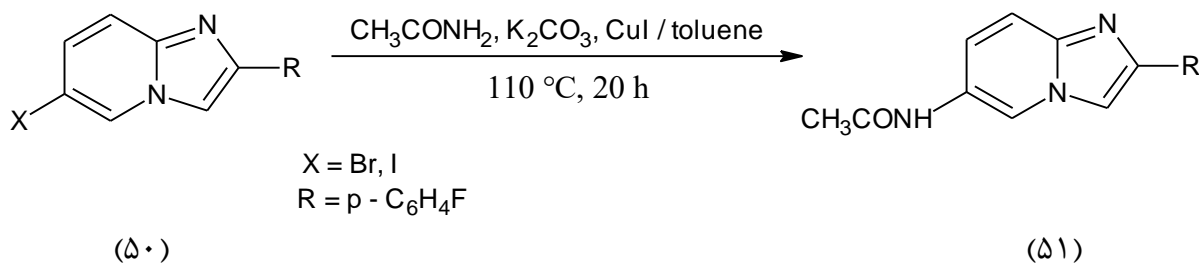
همچنین حلقه زایی حرارتی ۱،۲-دی آلکینیل ایمیدازول (۴۷) در شرایط متفاوت، مشتقات مختلفی از ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۴۸) و (۴۹) را ایجاد می کند [۱۴].



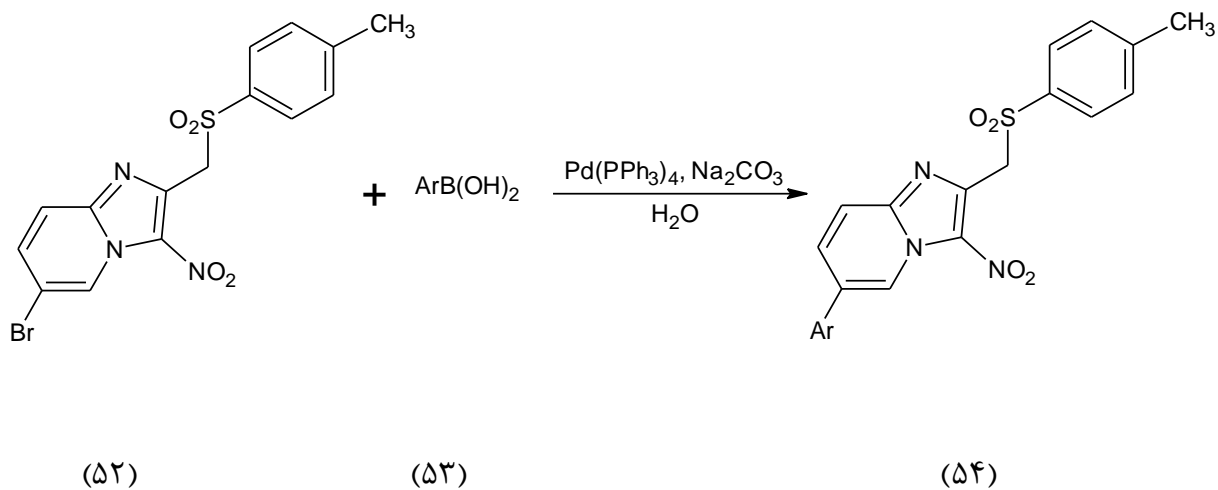
(۴۹)

واکنش مشتقات ۶- هالوژنو-۲- (۴- فلوئورو فنیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۵۰) با استامید، در حضور کاتالیزگر یدید مس (I) و باز کربنات پتاسیم، در جو آرگون مورد مطالعه قرار گرفت. در این واکنش

وجود کاتالیزگر یدید مس (I)، فرآیند جفت شدن را ممکن ساخته و منجر به تشکیل پیوند کربن-نیتروژن می‌گردد که در ادامه ترکیب ۶- آمیدو ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۵۱) را تولید می‌کند [۱۵].

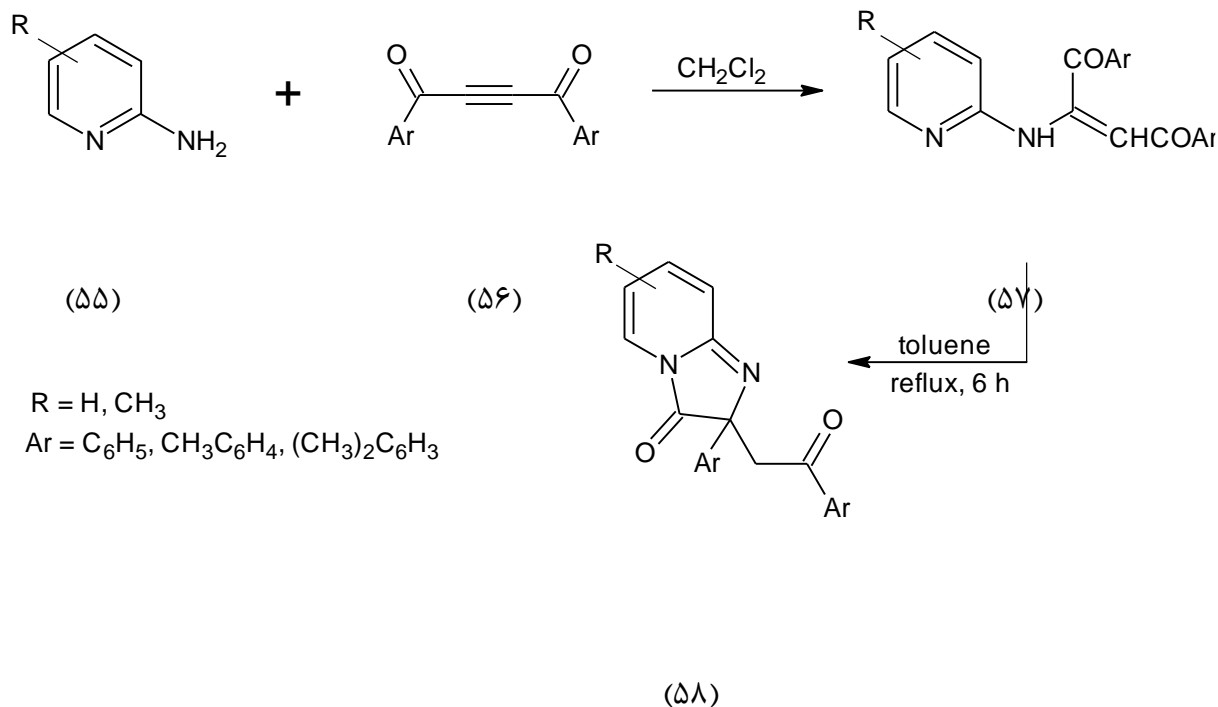


در روشی دیگر ترکیب ۲- آریل سولفونیل متیل -۶- برم -۳- نیترو ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۵۲) با آریل بورونیک اسیدها (۵۳) در حضور کاتالیزگر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم و باز کربنات سدیم در حلال آب، با استفاده از امواج میکروویو واکنش جفت شدن سوزوکی را انجام داده و مشتقات ۲- آریل سولفونیل متیل -۶- آریل -۳- نیترو ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۵۴) را ایجاد می‌کند [۱۶].

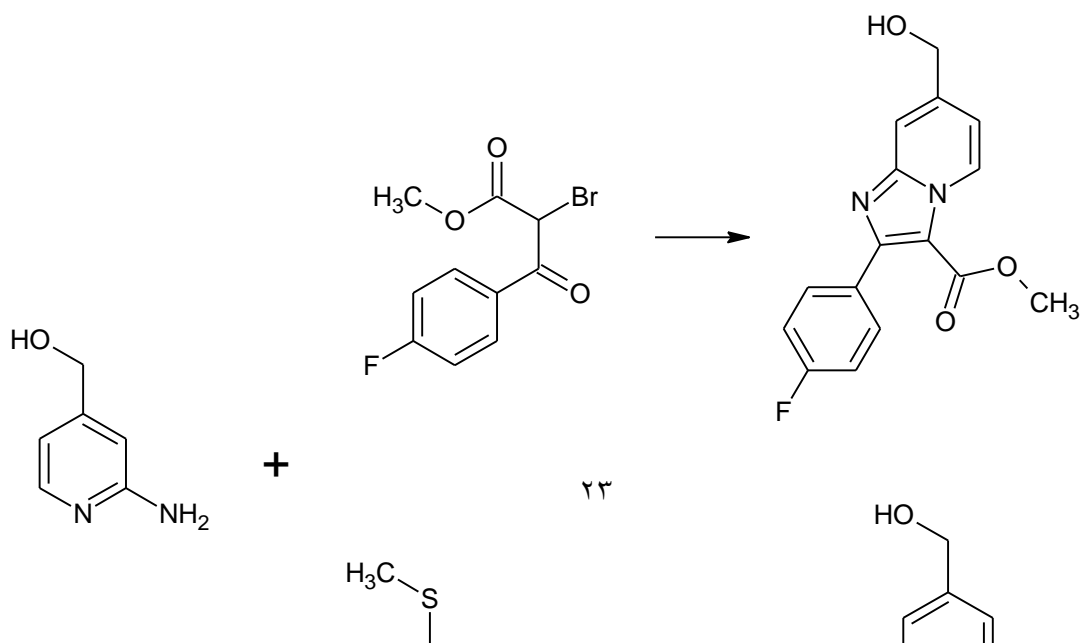


وقتی ۲- آمینوپیریدین (۵۵) با دی‌آروئیل استیلن (۵۶) در حلال دی کلرومتان واکنش داده شود، ۱،۴- دی آریل -۲- (۲- پیریدیل آمینو) -۲- بوتن -۱،۴- دی اون (۵۷) به دست می‌آید. حرارت دادن این ترکیب

در تولوئن، محصول ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین-۳-(۲H)-اون (۵۸) را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کند که خاصیت ضد باکتری و ضد قارچی از خود نشان می‌دهند [۱۷].



واکنش (۲-آمینوپیریدین-۴-ایل) متانول (۵۹) با ترکیبات برمید (۶۰) و (۶۱) به ترتیب ترکیبات ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۶۲) و (۶۳) را ایجاد می‌کند. این ترکیبات در تهیه داروهای ضد انگل مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۸].



(۶۰)

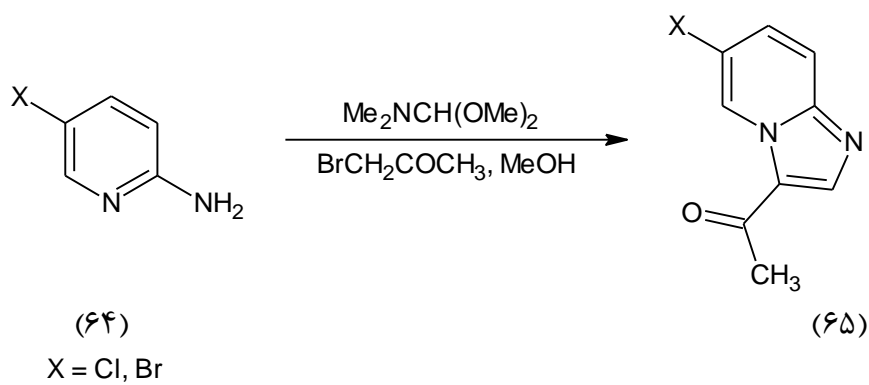
(۶۲)

(۵۹)

(۶۱)

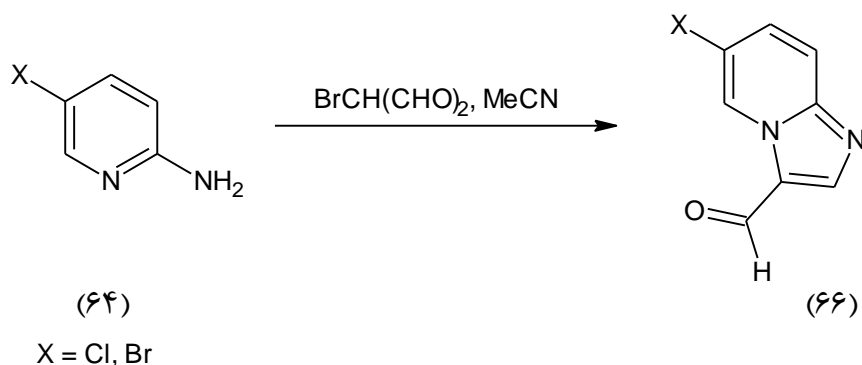
(۶۳)

در اثر واکنش ترکیب ۲-آمینوپیریدین (۶۴) با دی‌متیل فرمامید دی‌متیل استال و برمواستون در متانول، ایمیدازو[۱,۲-a]پیریدین (۶۵) ایجاد می‌شود [۱۹].

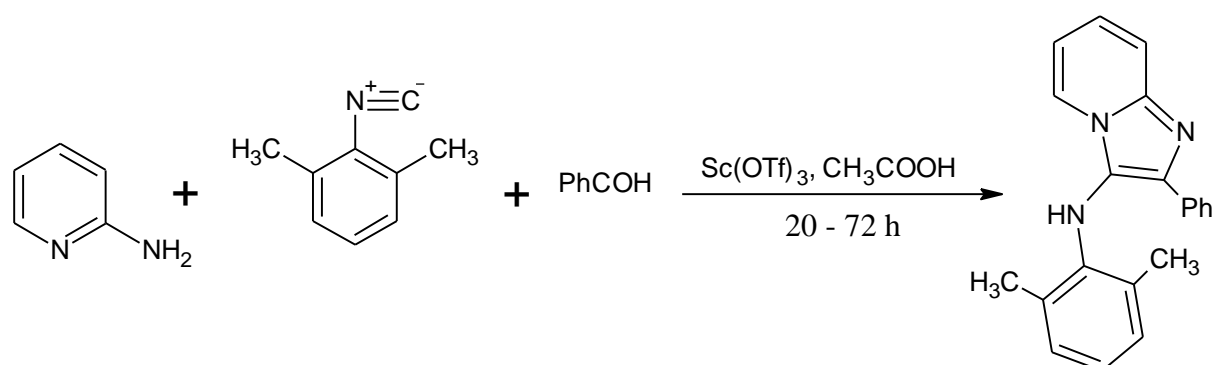




همچنین در اثر واکنش ترکیب (۶۴) با برمومالونالدهید، ترکیب آلدئید (۶۶) تهیه شده است که این ترکیبات در سنتز داروهای ضد سرطانی به کار برده می‌شوند [۱۹].



در سال ۲۰۰۷، از واکنش دادن ۲-آمینوپیریدین با ۲،۶-دی متیل فنیل ایزوسیانیید (۶۷) و بنزالدهید (۶۸) در حضور کاتالیزگر اسکاندیم تریفلات و اسید استیک، ترکیب ۲-فنیل ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین-۳-آمین (۶۹) به دست آمد. استفاده از اسکاندیم به عنوان کاتالیزگر، منجر به تولید محصول با بهره‌ی بالا می‌گردد، ولی مدت زمان انجام واکنش طولانی است. در حالی که استفاده از امواج میکروویو و یا استفاده از کاتالیزگرهایی نظیر کلرید روی در حلال دی‌اکسان باعث کوتاه شدن زمان انجام واکنش می‌گردد.. این ترکیب اثرات بیولوژیکی داشته و فعالیت ضد قارچی و ضد ویروسی از خود نشان می‌دهد [۲۰].

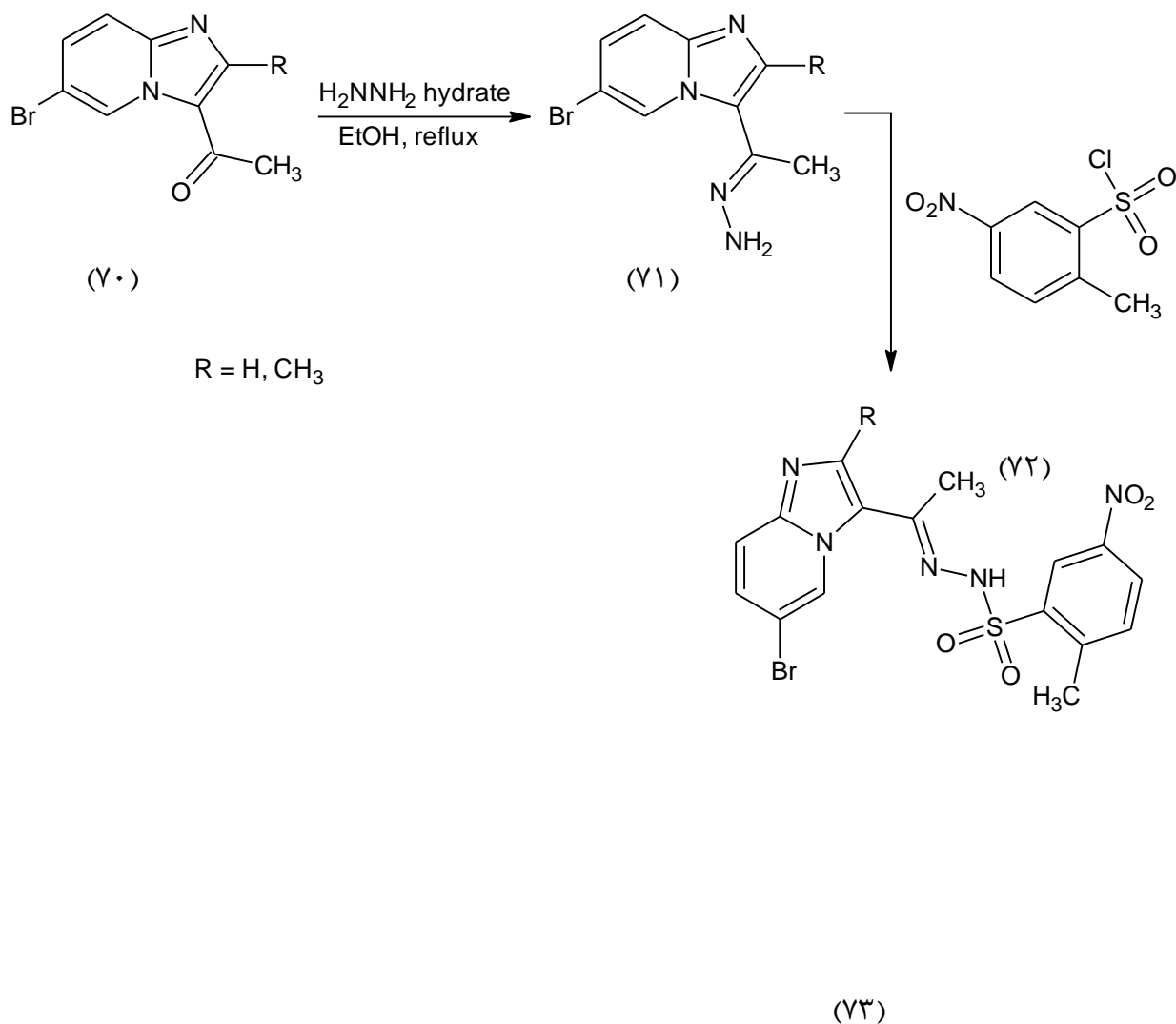


(۶۷)

(۶۸)

(۶۹)

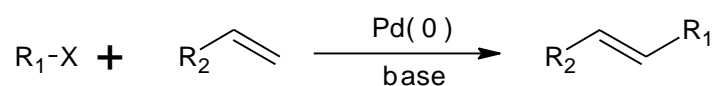
مشتقات ۶- برمواپمیدازو[۱،۲-ا]پیریدین (۷۰) با هیدرازین هیدرات، در حلال اتانول ترکیب (۷۱) را ایجاد می‌کند که در ادامه، این ترکیب در اثر واکنش با ۲-متیل-۵-نیتروبنزن سولفونیل کلرید (۷۲)، مشتقات سولفونیل هیدرازون (۷۳) را تولید می‌کند [۲۱].



## واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

### ۱-۲- واکنش هک<sup>۱</sup>

واکنش هک (که واکنش میزوروکی-هک<sup>۲</sup> نیز نامیده می‌شود) واکنش بین هالید غیراشباع (یا تریفلات) با الکن در حضور کاتالیزگر پالادیم و باز قوی می‌باشد که به تشکیل الکن دارای استخلاف منجر می‌گردد [۲۲ و ۲۳].



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

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

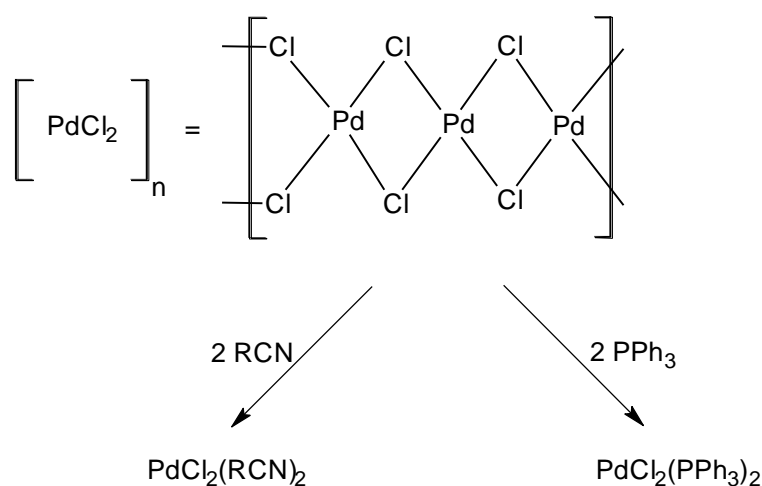
واکنش در حضور کاتالیزگر آلی-فلزی پالادیم نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، پالادیم (II) کلرید و یا پالادیم (II) استات صورت می‌گیرد و همچنین وجود باز تری اتیل آمین، کربنات پتاسیم و یا استات سدیم برای انجام واکنش ضروری است [۲۴ و ۲۵ و ۲۶].

در این نوع واکنش‌ها، کمپلکس‌های فلزی پالادیم کاربرد وسیعی داشته و از آنجائی که این کمپلکس‌های فلزی به آسانی تهیه می‌شوند به همین منظور 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 حالت اکسایش، دارای شیمی مخصوص به خود می‌باشد.

<sup>1</sup>. Heck reaction

<sup>2</sup>. Mizoroki-Heck reaction

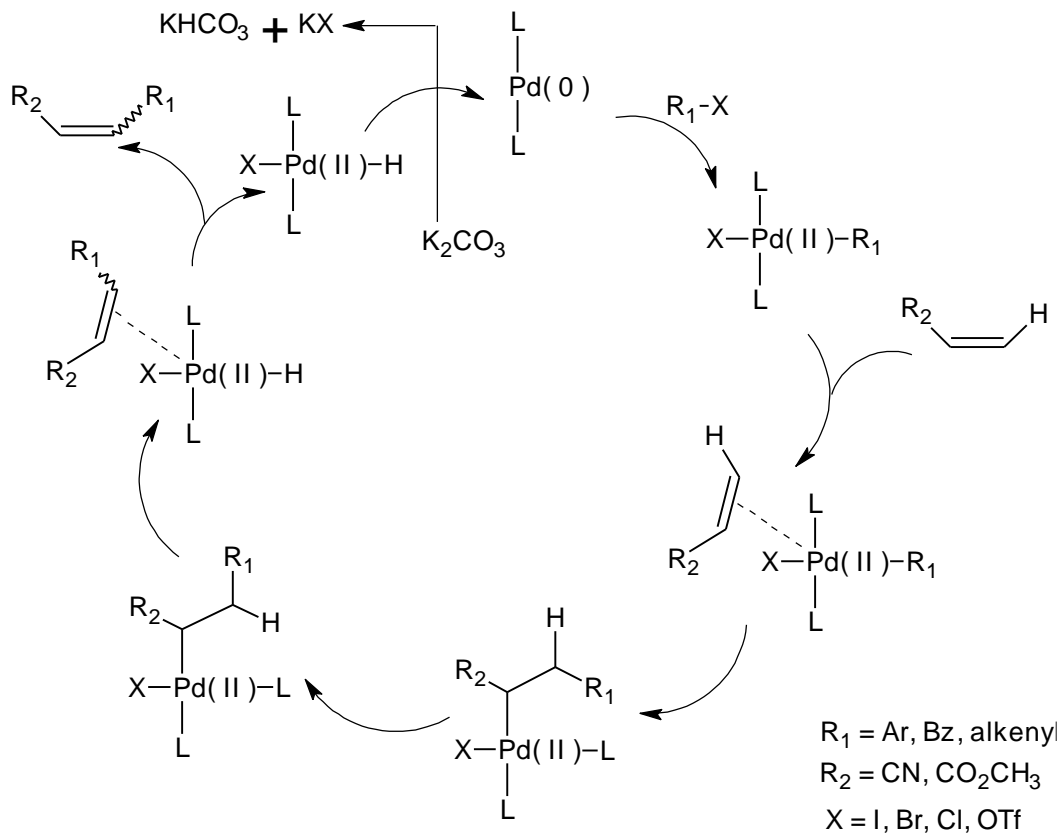
کمپلکس‌های پالادیم (II) دارای خصلت الکتروفیلی بوده و تمایل دارند که با ترکیبات آلی غنی از الکترون نظیر اولفین‌ها و آرن‌ها واکنش دهند. از میان کاتالیزگرهای پالادیم به کار رفته، کاتالیزگر پالادیم (II) کلرید بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این کاتالیزگر به صورت الیگومری با پل کلر و به رنگ قرمز-قهوه‌ای زنگاری در دسترس بوده و قابلیت حل شدن در اکثر حلال‌های آلی را داراست. واکنش پالادیم (II) کلرید با تری فنیل فسفین، کمپلکس زرد رنگ بیس (تری فنیل فسفین) 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  $\sigma$ -آلکیل پالادیم (II) می‌باشد، که به عنوان فرآیند «افزایش اکسایشی»<sup>۳</sup> شناخته شده است. زیرا فلز از حالت پالادیم صفر به پالادیم (II) اکسید شده و عامل اکسید کننده آلکیل هالید به فلز اضافه می‌شود.

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

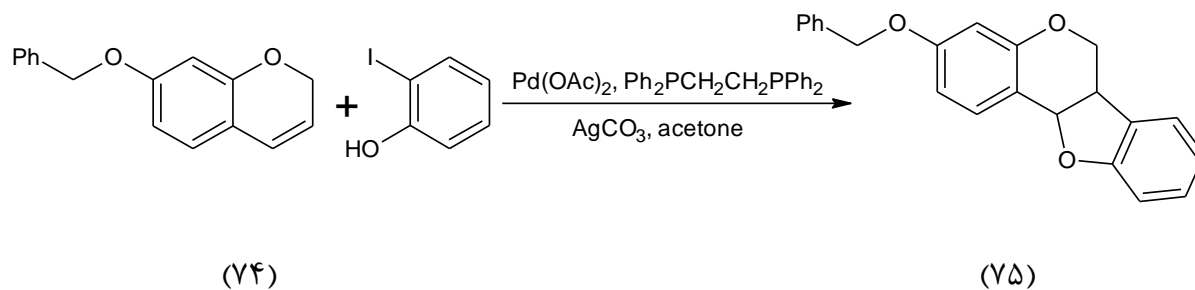
<sup>3</sup>. Oxidative addition



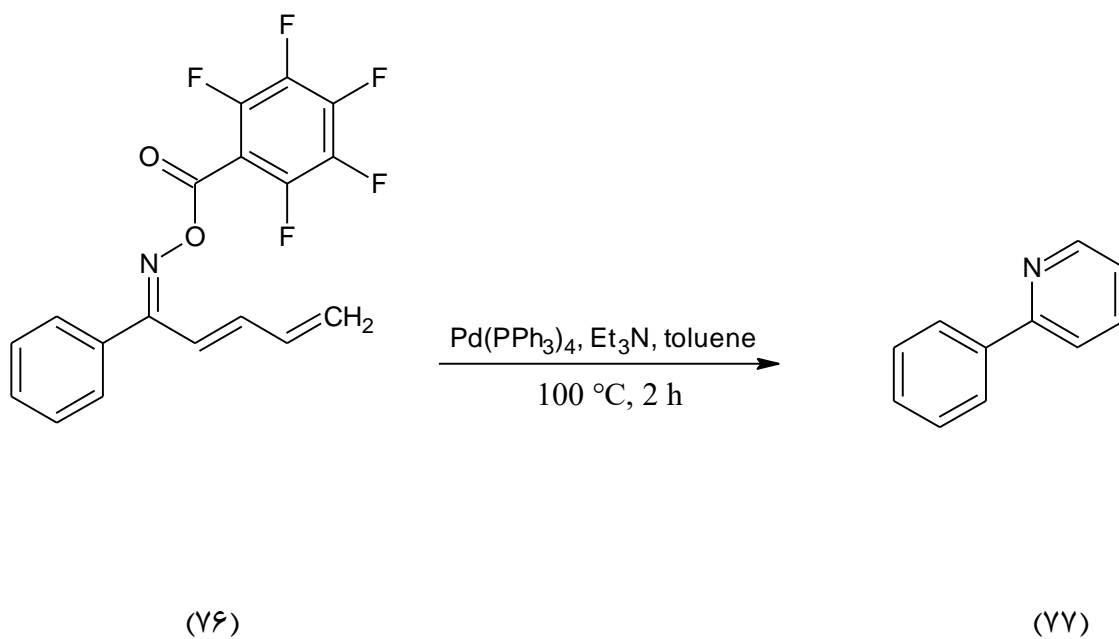
### طرح (۱-۲)

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:

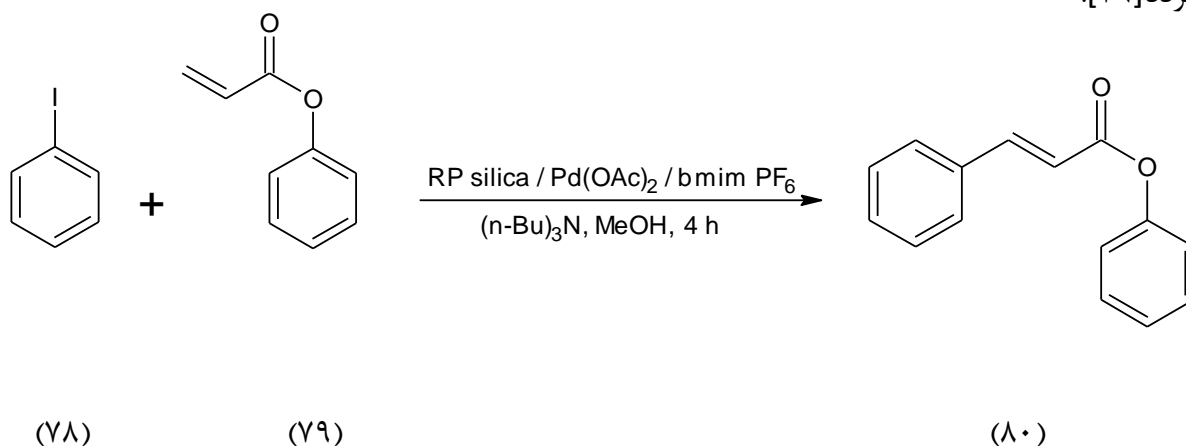
در واکنش اکسی آریل دار شدن هک، ترکیب (۷۴) با ۲-یدوفنول در حضور کاتالیزگر پالادیم محصول (۷۵) را تولید می‌کند [۲۷].



در مثالی دیگر که در آن واکنش آمینو-هک با تشکیل پیوند کربن-نیتروژن همراه است، واکنش اکسیم دارای گروه الکترون کشنده قوی (۷۶) با دی‌ان انتهایی می‌باشد. این ترکیب در حضور کاتالیزگر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم و باز تری اتیل آمین یک واکنش درون مولکولی را انجام داده و ترکیب (۷۷) را ایجاد می‌کند [۲۸].



همچنین یک نوع واکنش هک که در غیاب لیگاند فسفر صورت می‌گیرد، واکنش یدوبنزن (۷۸) با ترکیب (۷۹) در حضور کاتالیزگر پالادیم می‌باشد که در مایع یونی، منجر به تشکیل محصول (۸۰) می‌گردد [۲۹].



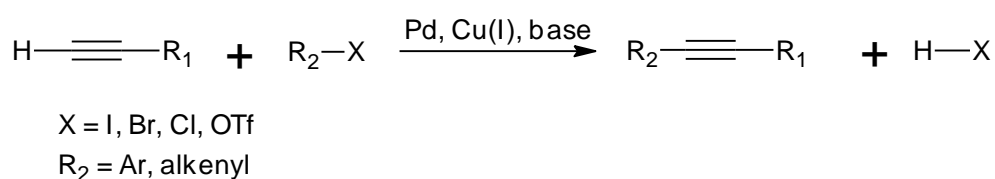
## ۲-۲- واکنش سونوگاشیرا<sup>۴</sup>

اولین بار در سال ۱۹۷۵، کنکیچی سونوگاشیرا و هاگیهارا<sup>۵</sup> جفت شدن بین یک آلکین انتهایی را با آریل هالیدها و وینیل هالیدها انجام دادند که بعدها به نام جفت شدن سونوگاشیرا<sup>۶</sup> نامیده شد [۳۰].

<sup>4</sup>. Sonogashira reaction

<sup>5</sup>. Kenkichi Sonogashira and Hagihara

<sup>6</sup>. Sonogashira coupling



کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش کمپلکس پالادیم صفر و نمک هالید مس (I) می‌باشند که کمپلکس پالادیم، از طریق فرآیند «افزایش اکسایشی»<sup>۳</sup> تداخل در پیوند کربن-هالوژن را انجام داده و هالید-های آلی را فعال می‌کند. در این واکنش از کمپلکس پالادیم-فسفین نظیر تتراکس (تری فنیل فسفین) پالادیم استفاده می‌شود ولی اغلب، کمپلکس‌های پالادیم (II) در دسترس می‌باشند که در واکنش از طریق

مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابند. از طرف دیگر، هالیدهای مس (I) با آلکین انتهایی در حضور یک باز مانند تری اتیل آمین واکنش داده و استیلید مس (I) را تولید می‌کند که به عنوان یک واکنشگر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## ۲-۲-۱- شرایط واکنش

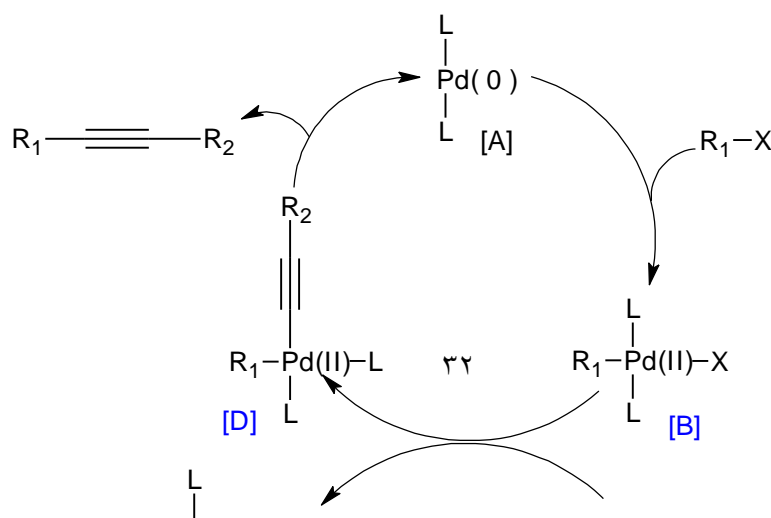
خنثی کردن هیدروژن هالید که محصول جانبی واکنش می‌باشد نیاز به حضور بازهایی نظیر تری اتیل آمین دارد که گاهی به عنوان حلال واکنش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکنش جفت شدن سونوگاشیرا، در جو خنثی انجام می‌شود که برای جلوگیری از اکسید شدن کمپلکس پالادیم صفر می‌باشد. اخیراً با پیشرفت کاتالیزگرهای آلی-فلزی پالادیم پایدار در هوا، انجام واکنش را در شرایط اتمسفر ممکن می‌سازد [۳۰].

## ۲-۲-۲- 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 [۳۱].

<sup>3</sup>. Oxidative addition

<sup>6</sup>. Sonogashira coupling



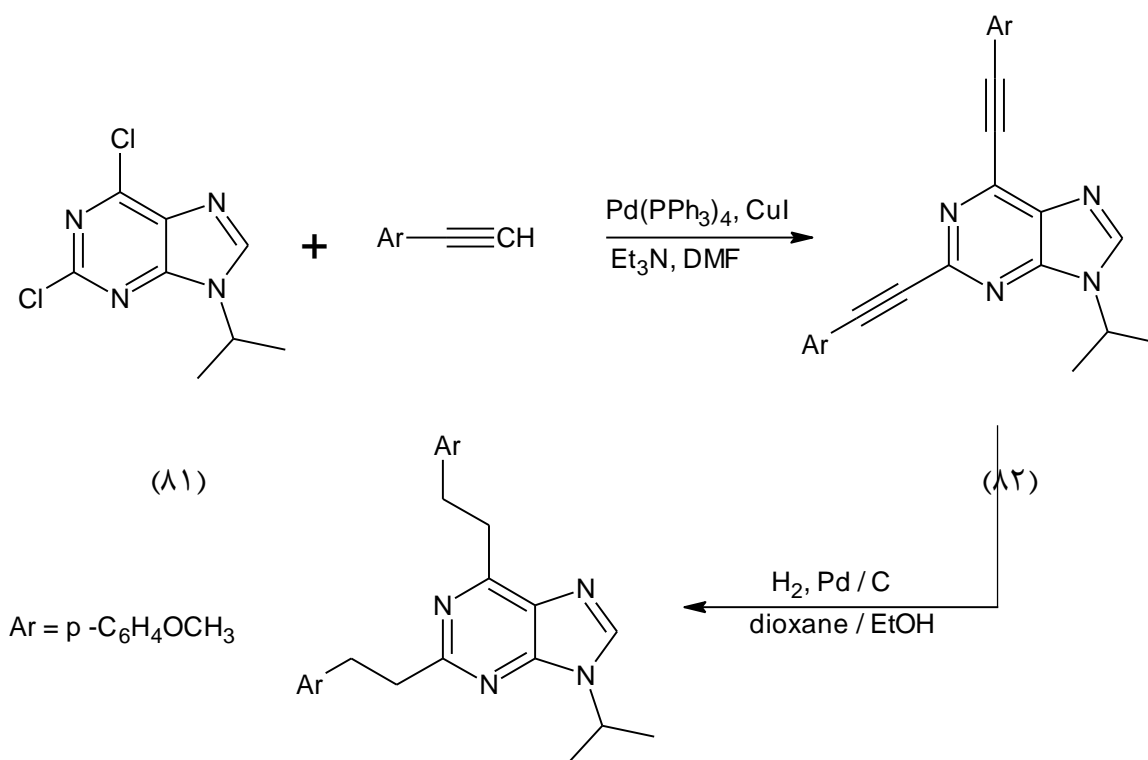


## طرح (۲-۲)

در چرخه پالادیم ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر [A] در عمل تداخل با آریل هالید یا تریفلات در یک فرآیند «افزایش اکسایشی»<sup>۳</sup> به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس [B] به دست می‌آید. کمپلکس به دست آمده با استیلید مس که در چرخه مس تولید می‌شود وارد واکنش شده و کمپلکس [C] را ایجاد می‌کند. کمپلکس [D] از طریق ایزومری شدن ترانس به سیس تشکیل می‌شود و در نهایت محصول واکنش طی فرآیند «حذف کاهشی»<sup>۷</sup> با تولید پالادیم صفر جداسازی می‌گردد.

مهمترین علت نامعلوم بودن مکانیسم، به مرحله حذف پروتون آلکین انتهایی بر می‌گردد و آمین‌های مورد استفاده نظیر دی اتیل آمین یا تری اتیل آمین به تنهایی مؤثر نیستند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که مرحله پروتون زدایی پس از تشکیل اولین کمپلکس- پای آلکین [E] صورت می‌گیرد. 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 می‌کند. به نظر می‌رسد استیلید مس از طریق فرایند «حذف کاهشی»، کاتالیزگر پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می‌دهد. در ابتدا یک کمپلکس دی‌آلکین- پالادیم (II) تشکیل می‌شود که در نهایت به تولید دی‌استیلن و پالادیم صفر منجر می‌گردد که به عنوان یک واکنش جانبی محسوب می‌شود [۳۱].

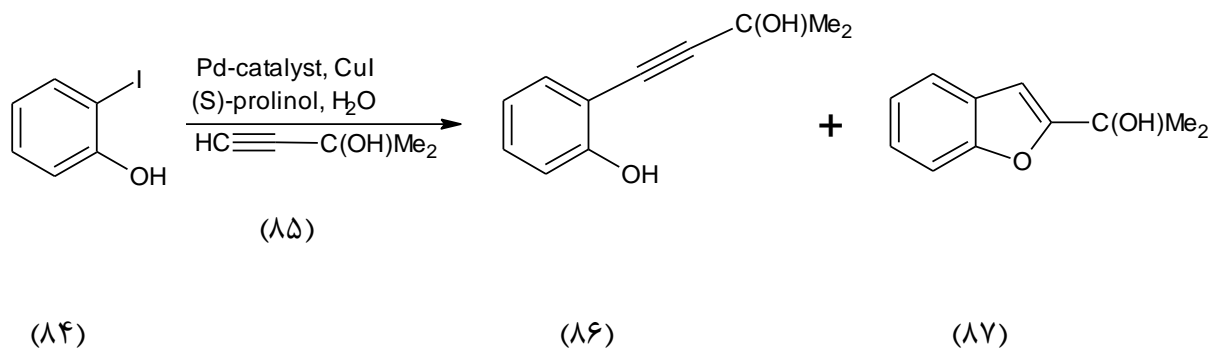
۶،۲- دی‌کلرو-۹- ایزوپروپیل پورین (۸۱) با (۴- متوکسی فنیل) استیلن در حضور تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم و یدید مس (I) و باز تری اتیل آمین در دی‌متیل فرمامید، طی واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ۲،۶- بیس [(۴- متوکسی فنیل) اتینیل] پورین (۸۲) را تولید می‌کند. ترکیب (۸۲) در حضور پالادیم-کربن فرآیند هیدروژن دار شدن را انجام داده و به ترکیب (۸۳) تبدیل می‌شود [۳۲].



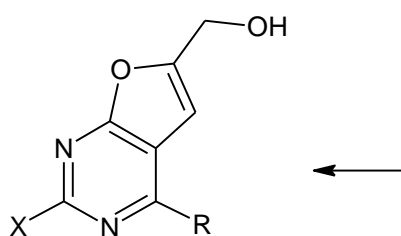
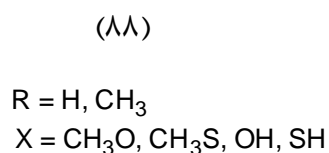
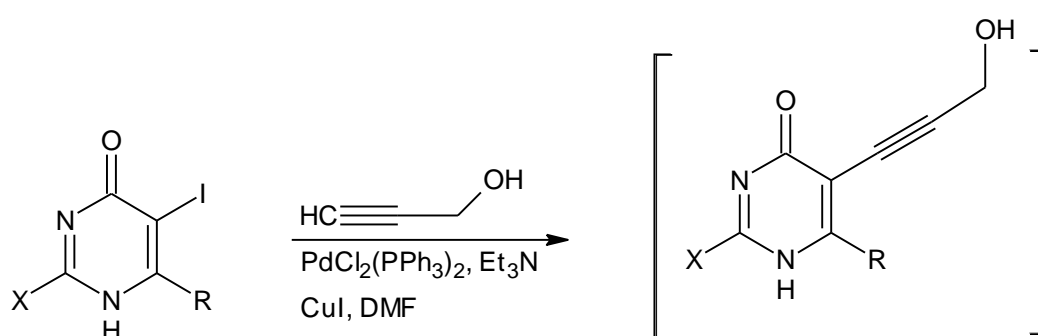
(۸۳)

در سال ۲۰۰۳، سنتز تعدادی از مشتقات فوران از طریق واکنش سونوگاشیرا مورد بررسی قرار گرفت [۳۳]. کاتالیزگرهای پالادیم استفاده شده در این واکنش نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و پالادیم-کربن، می‌باشند 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 (۸۴) با ۲-متیل-۳-بوتین-۲-آل (۸۵) در حضور (S)-پرولینول در آب صورت گرفت. در این واکنش احتمال تشکیل دو محصول وجود دارد؛ زمانی که واکنش در حضور کمپلکس پالادیم صفر و یدید مس (I) به مدت ۳ ساعت در دمای ۲۵°C انجام شود تنها محصول واکنش، مشتق ارتو-اتینیل فنول (۸۶) می‌باشد، ولی با افزایش دما تا ۸۰°C محصول حلقوی شده (۸۷) نیز به دست می‌آید.

استفاده از کاتالیزگر پالادیم-کربن برای رسیدن به ترکیب (۸۶) نیاز به شرایط دمایی بالاتر (۵۰°C) دارد. همچنین در صورتی که این واکنش در دمای بالا (۸۰°C) انجام شود مستقیماً محصول (۸۷) تولید می‌شود [۳۳].



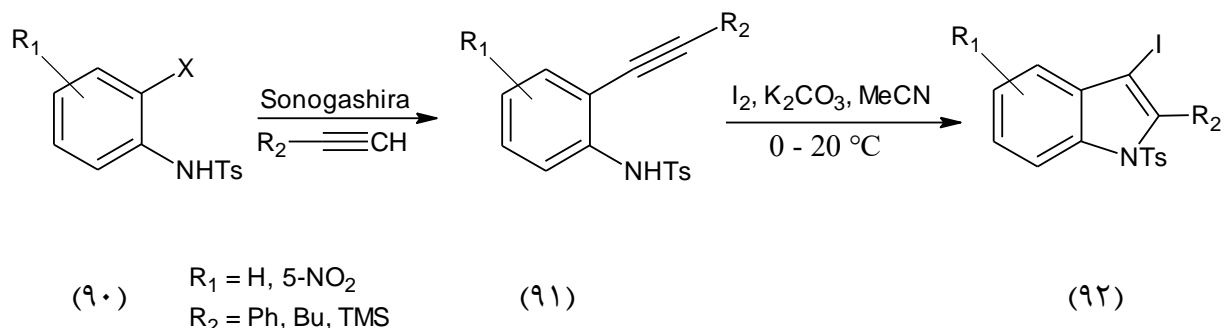
در روشی دیگر واکنش مشتقات پیریمیدینون (۸۸) با پروپارژیل الکل در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین دردمای اتاق ترکیب فوروپیریمیدین (۸۹) را تولید کرد [۳۴]. تغییر شرایط واکنش نظیر دما، زمان یا کاتالیزگر بر روی بهره‌ی واکنش تأثیر ندارد. ولی استفاده از امواج مایکروویو، منجر به تشکیل محصول با بهره‌ی بالا می‌گردد [۳۴].



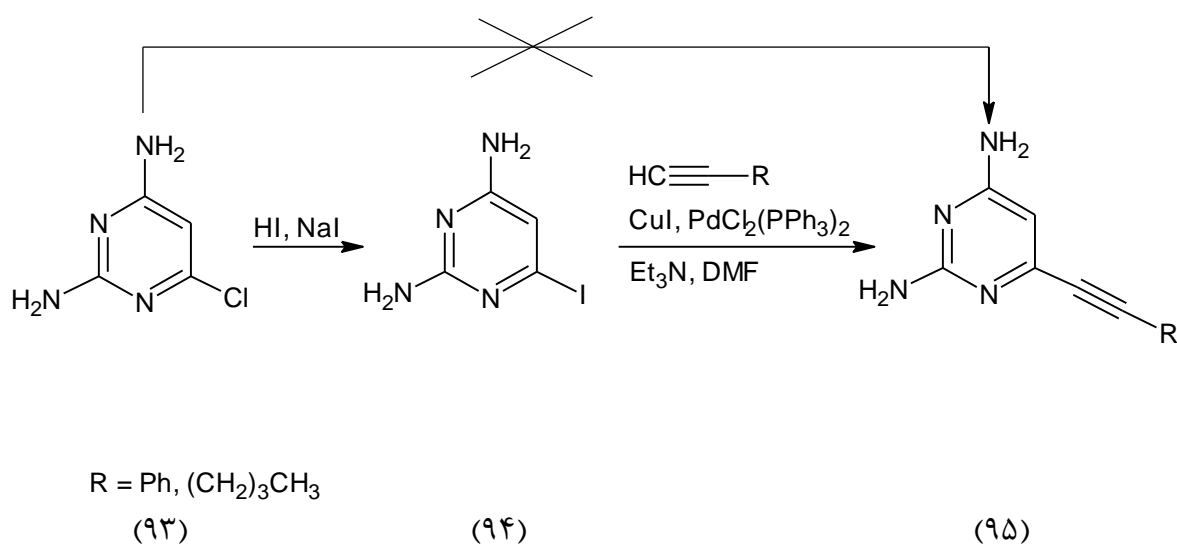
(۸۹)

واکنش جفت شدن مشتقات برم و یدو-N-توسیل آنیلین (۹۰) با آلکین‌های مختلف، مشتقات مختلف N-توسیل ۲- (آلکینیل)- آنیلین‌ها (۹۱) را ایجاد می‌کند، که در مرحله بعد در حضور کربنات پتاسیم، حلقوی شده و به ۳- یدوآیندول (۹۲) تبدیل می‌گردد [۳۵]. وجود گروه‌های الکترون کشنده نظیر

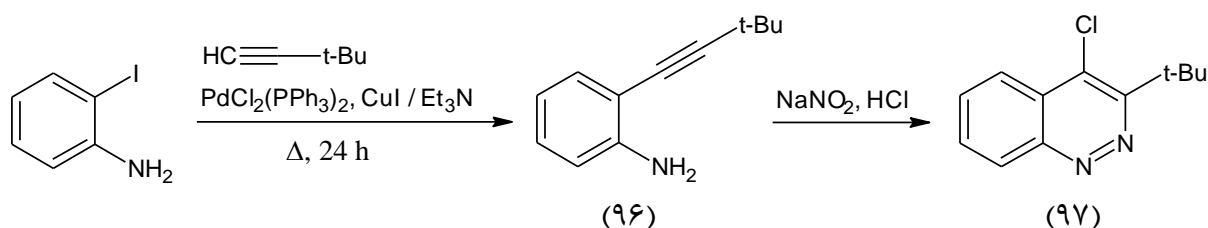
نیترو در موقعیت پارا نسبت به گروه آلکینیل، بهره‌ی واکنش را افزایش می‌دهد. از طرفی گروه توسیل که برای محافظت آمین به کار رفته به راحتی می‌تواند از ایندول جدا شود [۳۵].



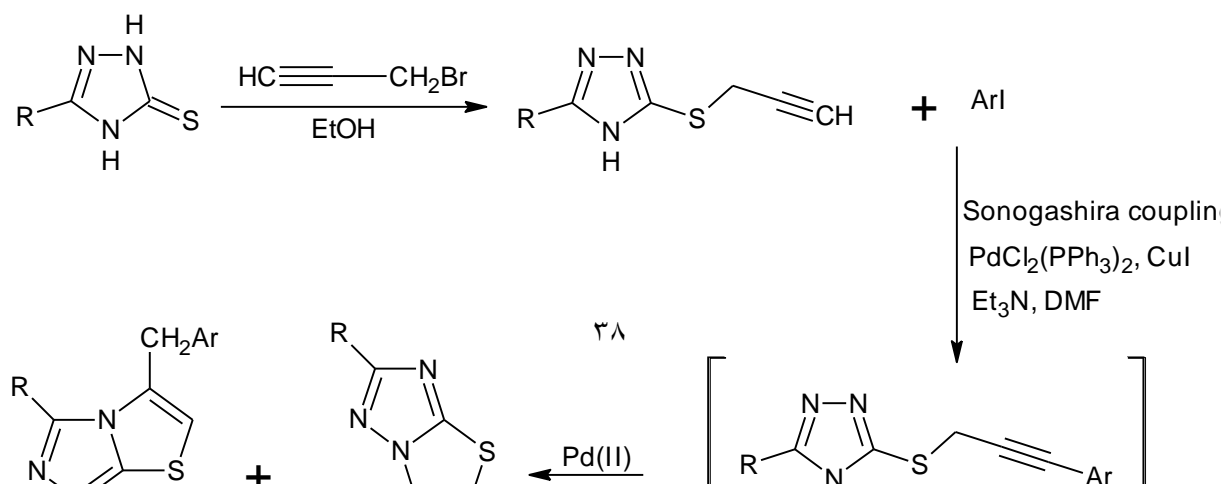
واکنش ۲،۴-دی‌آمینو-۶-کلرو پیریمیدین (۹۳) با هیدرویدیک اسید و سدیم یدید روش بسیار مؤثری برای تهیه ۴،۲-دی‌آمینو-۶-یدو پیریمیدین (۹۴) می‌باشد. در مرحله بعد این ترکیب با مشتقات اتین در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفیل) پالادیم (III) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین یا استات پتاسیم، واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را انجام داده و به مشتقات پیریمیدین (۹۵) تبدیل می‌شود، در حالی که ترکیب (۹۳) به طور مستقیم نمی‌تواند منجر به تولید محصول گردد [۳۶].



در سال ۲۰۰۴، از واکنش ۲-یدوآنیلین با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (III) کلرید، یدید مس (I) و تری اتیل آمین، ترکیب (۹۶) به دست آمد که در واکنش با نیتريت سدیم و هیدروکلریک اسید، عمل حلقوی شدن را انجام داده و ۴-کلرو-۳-ترشیو- بوتیل اینولین (۹۷) را ایجاد کرد [۳۷].



در روشی دیگر ابتدا مشتقاتی از ۳-مرکاپتو-۱،۲،۴-تری آزول (۹۸) با پروپارژیل برمید، واکنش داده و مشتقاتی از ۳-پروپارژیل مرکاپتو-۱،۲،۴-تری آزول (۹۹) را ایجاد کرد. در ادامه ترکیب (۹۹) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (III) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین زیر جو آرگون در دمای اتاق وارد واکنش شد. حمله نوکلئوفیلی ۲-N یا ۴-N تری آزول به پیوند سه گانه، دو جهت گیری متفاوت در بسته شدن حلقه را ایجاد می کند و هنگام حلقوی شدن، احتمال تشکیل دو محصول تiazولو[۲،۳-b][۱،۲،۴] تری آزول (۱۰۰) و یا تiazولو[۲،۳-c][۱،۲،۴] تری آزول (۱۰۱) وجود دارد. ولی از آنجایی که این واکنش ها ناحیه گزین بوده، فقط محصول (۱۰۰) ایجاد شده است [۳۸].



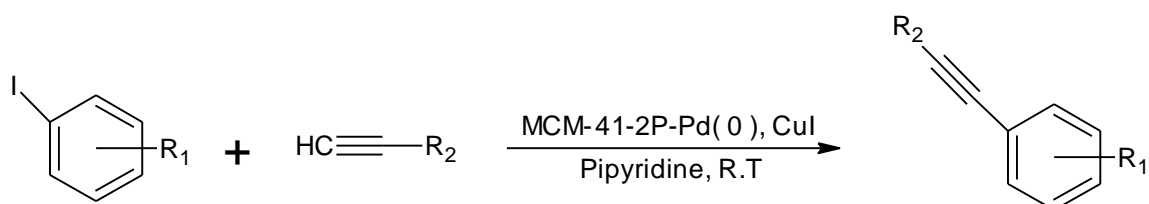
(۹۸)

(۹۹)

(۱۰۱)

(۱۰۰)

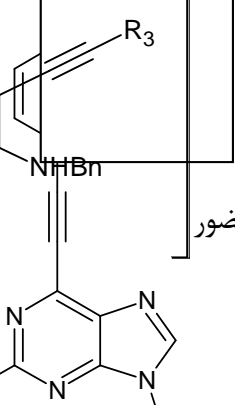
در سال ۲۰۰۷، سنتز ترکیب (۱۰۳) با استفاده از واکنش آلکین‌های انتهایی (۱۰۲) با آریل یدیدها در حضور کاتالیزگر کمپلکس پالادیم فسفین دو دندانه متصل به MCM-۴۱، مورد مطالعه قرار گرفت [۳۹]. در این واکنش اثر باز، حلال و مقدار کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفته است. از میان بازها و حلال‌های مورد استفاده، پی‌پیریدین به عنوان بهترین باز و مناسب‌ترین حلال انتخاب شده و افزایش مقدار کاتالیزگر نیز تنها مدت زمان انجام واکنش را کوتاه کرده ولی بر روی بهره‌ی واکنش تأثیری نداشته است [۳۹].



$R_1 = \text{H, 4-CH}_3, 4\text{-NO}_2, 4\text{-Cl, 3-CN}$   
 $R_2 = \text{Ph, Me}_3\text{Si, n-C}_4\text{H}_9, \text{CH}_3\text{OCH}_2$

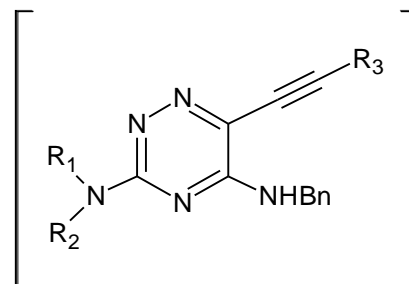
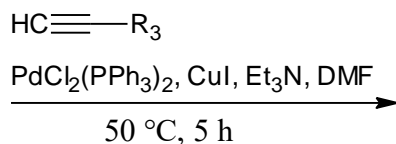
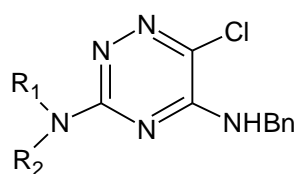
(۱۰۳)

همچنین مشتقات مختلفی از ۳-آمینو-۵H-پیرولو[۲,۳]e[۴,۲,۱] تری‌آزین (۱۰۶)، در اثر واکنش جفت شدن ترکیب (۱۰۴) با آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (II) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری‌اتیل آمین طبق مراحل زیر تهیه گردید [۴۰]. در



این واکنش ترکیب (۱۰۵) به عنوان حد واسط تشکیل شده که در محلول تری اتیل آمین، متانول و در حضور  
 دید مس (۱) به ترکیب (۱۰۶) تبدیل می گردد [۴۰].

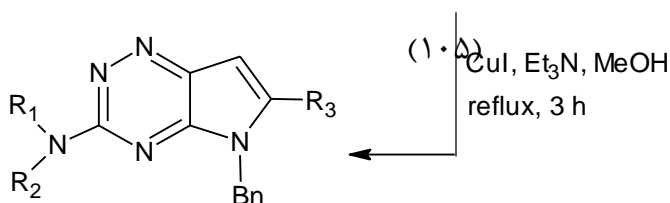
CuI, Et<sub>3</sub>N, MeOH  
 reflux, 3 h



R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>, ۴)

R<sub>2</sub> = Bn, Ph, 4-MeO-Ph, Cyclopropyl

R<sub>3</sub> = Propyl, SiMe<sub>3</sub>, Ph, CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>



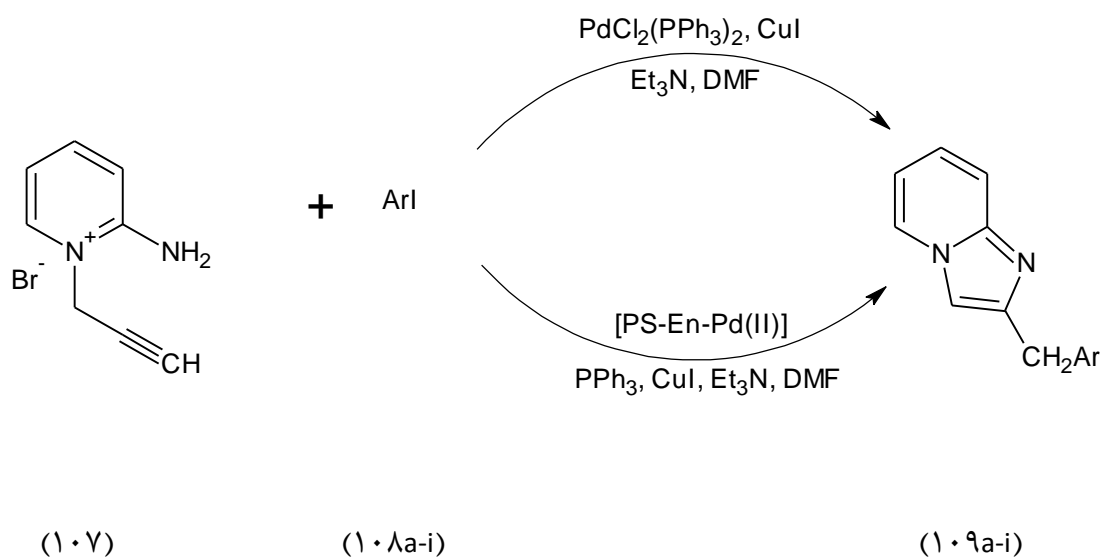
(۱۰۶)

### ۳- بحث و بررسی نتایج

ایمیدازو[۱-۲،۱] پیریدین‌ها، به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع در صنایع دارویی، کاربرد وسیعی دارند و در سنتز انواع داروهای ضد سرطانی و ضد ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴۱-۴۳]. از آنجا که سنتز این ترکیبات با استفاده از کاتالیزگر پالادیم تاکنون گزارش نشده است، بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، مشتقات جدیدی از ۲- بنزیل ایمیدازو[۱-۲،۱] پیریدین (۱۰۹a-i) با استفاده از کاتالیزگر پالادیم- مس سنتز گردید. در این پروژه مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱-۲،۱] پیریدین (۱۰۹a-i) با استفاده از واکنش ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید با آریل یدیدهای مختلف در حضور



کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) با بهره‌ی بالا تهیه شده است. همچنین در روشی دیگر، سنتز ترکیبات (۱۰۹a-i) با استفاده از کاتالیزگرهای کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی‌آمین متصل به پلی استایرن<sup>۱</sup> و یدید مس (I) صورت گرفت.

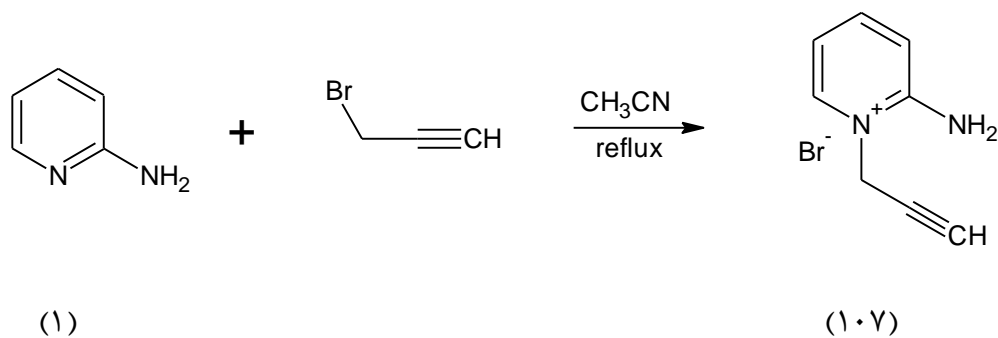


### ۳-۱- سنتز ۲-آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید

از واکنش ۲-آمینوپیریدین (۱) با پروپارژیل برمید در اثر رفلکس در حلال استونیتریل ترکیب

۲-آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۱۰۷) با دمای ذوب ۱۶۸-۱۶۹°C و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ تهیه شد.

<sup>۱</sup>. [PS-En-Pd(II)]

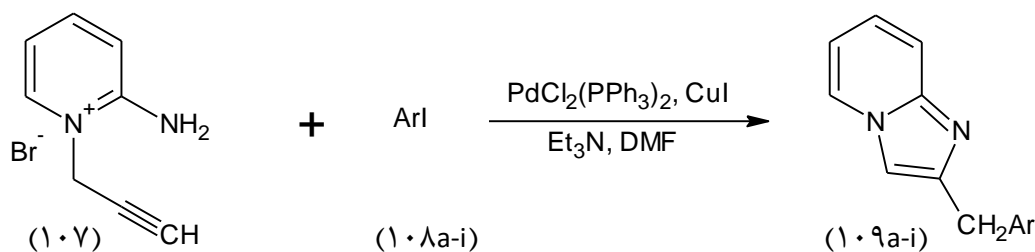


طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۷) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون CH پروپینیل را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۳/۸۵، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۵/۱۲ و پروتون‌های پیریدین را به صورت چند تایی در  $\delta$  ۶/۸۶-۸/۲۳ نشان می‌دهد. همچنین در این طیف، پروتون‌های آمین به صورت یکتایی در  $\delta$  ۸/۷۲ ظاهر شده که در اثر افزایش  $\text{D}_2\text{O}$  حذف گردیده است (طیف شماره ۲۱).

طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه آمین را در  $\text{cm}^{-1}$  ۳۳۰۰<sup>۱</sup> و پیک‌های جذبی کششی استیلنی را در ۲۱۰۰ و  $3200\text{ cm}^{-1}$  نشان می‌دهد (طیف شماره ۳).

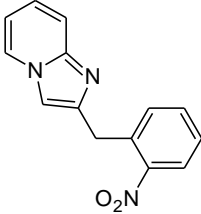
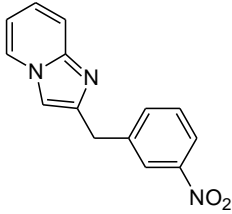
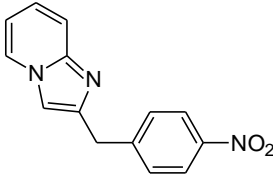
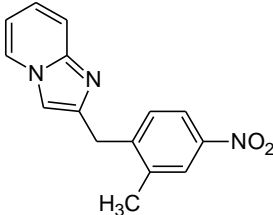
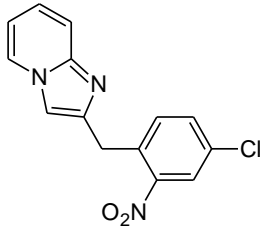
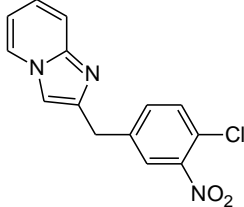
### ۳-۲- سنتز مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹a-i) با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (III) کلرید

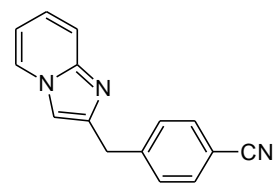
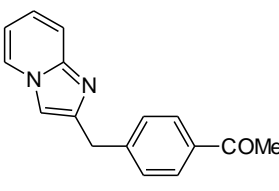
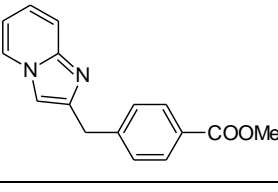
از واکنش ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۱۰۷) با آریل یدیدها (۱۰۸a-i) در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (III) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری اتیل آمین در دمای اتاق و زیر جو گاز آرگون، مشتقات جدیدی از ۲- بنزیل ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹a-i) به دست آمد. پس از انجام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل در استونیتریل حل و توسط ستون کروماتوگرافی خالص سازی گردید.



جدول (۱-۳) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹a-i) را نشان می‌دهد. مقدار بهینه‌ی کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (III) کلرید و یدید مس (I) به ترتیب ۶/۵٪ و ۱۳٪ مقدار مول آریل یدید می‌باشد.

جدول (۱-۳) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱-۲,ا] پیریدین (۱۰۹a-i)

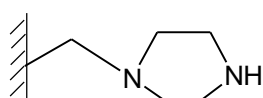
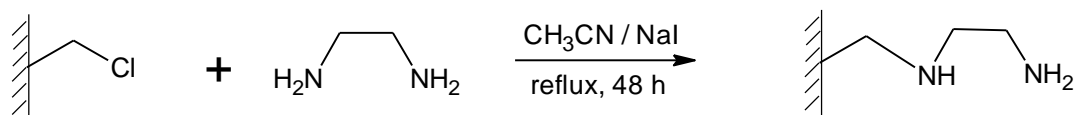
دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)	ساختار	ترکیب
۲۵۰-۲۵۱	۷۸		۱۰۹a
۲۹۴-۲۹۵	۷۶		۱۰۹b
۲۵۶-۲۵۷	۸۵		۱۰۹c
۲۶۳-۲۶۴	۹۲		۱۰۹d
۲۳۱-۲۳۲	۶۹		۱۰۹e
۲۴۶-۲۴۷	۶۶		۱۰۹f

۲۱۰-۲۱۱	۸۰		۱۰۹g
۲۳۶-۲۳۷	۷۵		۱۰۹h
۲۶۰-۲۶۱	۸۲		۱۰۹i

### ۳-۳- سنتز کاتالیزگر کمپلکس پالادیم (III) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن

#### [PS-En-Pd(II)]

از رفلاکس پلی استایرن کلرومتیله (۲٪ دی وینیل بنزن) (۱۱۰) با اتیلن دی آمین (۱۱۱) و سدیم یدید در حلال استونیتریل، لیگاند اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن (۱۱۲) به دست آمد. پس از انجام واکنش، پلیمر به دست آمده ابتدا با استونیتریل و سپس با مخلوط ۱:۱ محلول کربنات سدیم-متانول و بعد از آن با مخلوط ۱:۱ متانول-آب و در نهایت با استونیتریل شستشو داده شد، که مقدار نیتروژن پلیمر حاصل بر اساس تجزیه عنصری ۲/۴۲٪ به دست آمد. در ادامه واکنش، به منظور سنتز کاتالیزگر [PS-En-Pd(II)] (۱۱۳)، لیگاند اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن با کمپلکس بیس (بنزونیتریل) پالادیم (III) کلرید، در اتانول رفلاکس شد. مخلوط تا دمای اتاق سرد و صاف گردید. پلیمر حاصل پس از چندین بار شستشو با اتانول در خلأ خشک گردید. پس از سنتز، میزان پالادیم پیوند داده شده روی پلیمر ۴/۳۵٪ به دست آمد. طرح (۳-۱) سنتز این کاتالیزگر را نشان می دهد.



(۱۱۰)

(۱۱۱)

(۱۱۲)

(۱۱۳)

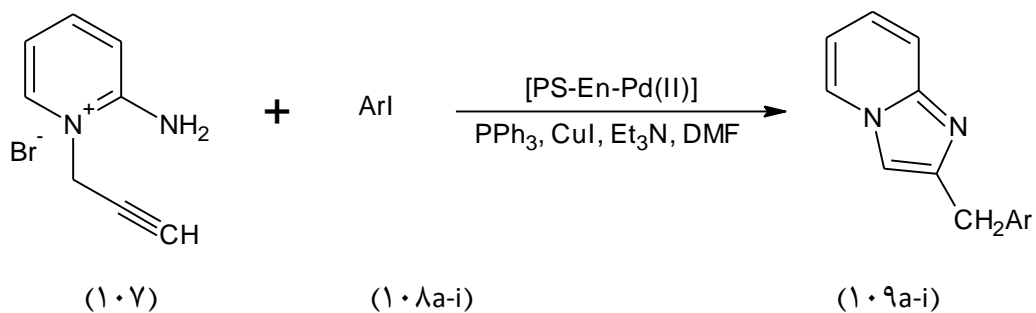
### طرح (۱-۳)

در طیف IR به دست آمده از پلی استایرن کلرومتیله، پیک تیز C-CL (مربوط به گروه CH<sub>2</sub>Cl) در cm<sup>-1</sup> ۱۲۶۴<sup>۱</sup> مشاهده شد که پس از نشان دادن اتیلن دی آمین و پالادیم بر روی پلی استایرن کلرومتیله، این پیک حذف گردید (طیف شماره ۲۲). همچنین فرکانس های جذبی IR کاتالیزگر، جذب کششی (Pd-N) را در cm<sup>-1</sup> ۵۰۶<sup>۱</sup>، (C-N) را در cm<sup>-1</sup> ۱۱۰۰ و (N-H) را در cm<sup>-1</sup> ۳۴۰۰، نشان می دهد (طیف شماره ۲۳).

۳-۳-۱- سنتز مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو [a-۲,۱] پیریدین (۱۰۹a-i) با استفاده از کاتالیزگر

کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن [PS-En-Pd(II)]

از واکنش ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۱۰۷) با آریل یدیدها (۱۰۸a-i) در حضور کاتالیزگرهای [PS-En-Pd(II)]، تری فنیل فسفین و یدید مس (I) در دی متیل فرمامید و تری اتیل آمین در دمای اتاق، مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو [a-۲,۱] پیریدین (۱۰۹a-i) تهیه گردید. این واکنش ها در اتمسفر آرگون صورت گرفت و حلال های مورد نیاز توسط آرگون گاززدایی شدند.



جهت بهینه سازی واکنش، ابتدا اثرات تغییر حلال، باز و مقدار کاتالیزگر بر روی میزان بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول (۲-۳) آورده شده است.

جدول (۲-۳) بهره‌ی واکنش سنتز ۲- (۲- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲-*b*] پیریدین در شرایط مختلف حلال، باز و مقدار

#### کاتالیزگر

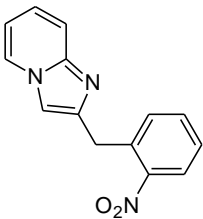
بهره‌ی واکنش (%)	باز (mol%)	[PS-En-Pd(II)] (mol%)	حلال	باز
۳۰	۳۰	۳	دی اکسان	تری اتیل آمین
۴۵	۳۰	۳	استونیتریل	تری اتیل آمین
۹۲	۳۰	۳	دی‌متیل فرمامید	تری اتیل آمین
۲۵	۳۰	۳	تری اتیل آمین	تری اتیل آمین
۶۰	۳۰	۳	دی‌متیل فرمامید	N، اتیل دی‌ایزوپروپیل آمین
۵۰	۳۰	۳	N، اتیل دی‌ایزوپروپیل آمین	N، اتیل دی‌ایزوپروپیل آمین
۳۵	۳۰	۳	دی‌متیل فرمامید	پی پیریدین
۳۲	۳۰	۳	پی پیریدین	پی پیریدین
۲۳	۳۰	۳	دی‌متیل فرمامید	پیرولیدین
۲۰	۳۰	۳	پیرولیدین	پیرولیدین
۵۶	۱۰	۱	دی‌متیل فرمامید	تری اتیل آمین

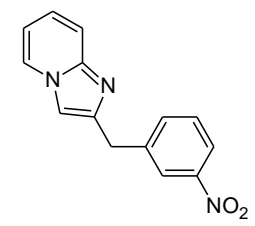
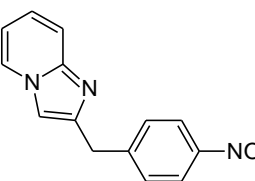
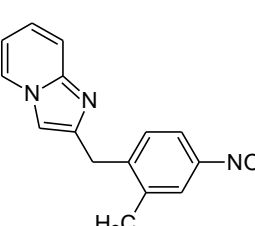
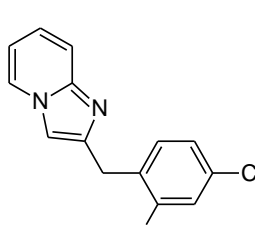
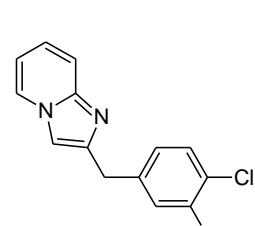
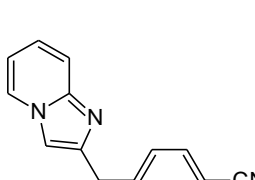
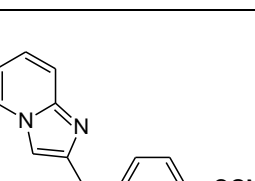
۳۴	۵	۰/۵	دی‌متیل فرمامید	تری اتیل آمین
۲۳	۲	۰/۲	دی‌متیل فرمامید	تری اتیل آمین
۰	۰	۱	دی‌متیل فرمامید	تری اتیل آمین

با توجه به بهره‌ی واکنش در شرایط مختلف باز و حلال، تری اتیل آمین در میان بازها بیشترین اثر را از خود نشان داد و در بین حلال‌ها، دی‌متیل فرمامید به عنوان بهترین حلال انتخاب شد. همچنین با تغییر مقدار کاتالیزگرهای [PS-En-Pd(II)] و دید مس (I) بهره‌ی واکنش نیز تغییر می‌کند، به گونه‌ای که با افزایش مقدار کاتالیزگرها بهره‌ی واکنش افزایش می‌یابد. از طرف دیگر انجام واکنش در حضور کاتالیزگر [PS-En-Pd(II)] به تنهایی ممکن نمی‌باشد و وجود دید مس (I) و تری فنیل فسفین در واکنش ضروری است. این واکنش‌ها زیر جو آرگون انجام گرفت و حلال‌ها نیز قبل از استفاده توسط آرگون گاززدایی شدند. پس از پایان واکنش کاتالیزگر [PS-En-Pd(II)] با صاف کردن، از مخلوط واکنش جداسازی گردید و در نهایت پس از حذف حلال، باقیمانده در کلروفرم حل و با استفاده از ستون کروماتوگرافی خالص سازی صورت گرفت.

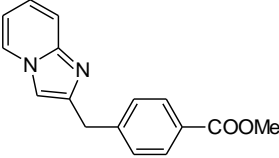
جدول (۳-۳) بهره‌ی واکنش را در شرایط بهینه‌ی کاتالیزگرها، نشان می‌دهد. مقدار بهینه‌ی کاتالیزگرهای [PS-En-Pd(II)]، تری فنیل فسفین و دید مس (I) به ترتیب ۳٪، ۱۲٪ و ۳۰٪ مقدار مول آرینل دید می‌باشد.

جدول (۳-۳) بهره‌ی واکنش مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱-۲] پیریدین (۱۰۹a-i)

ترکیب	ساختار	بهره‌ی واکنش (%)	زمان واکنش (h)
۱۰۹a		۹۲	۱۲

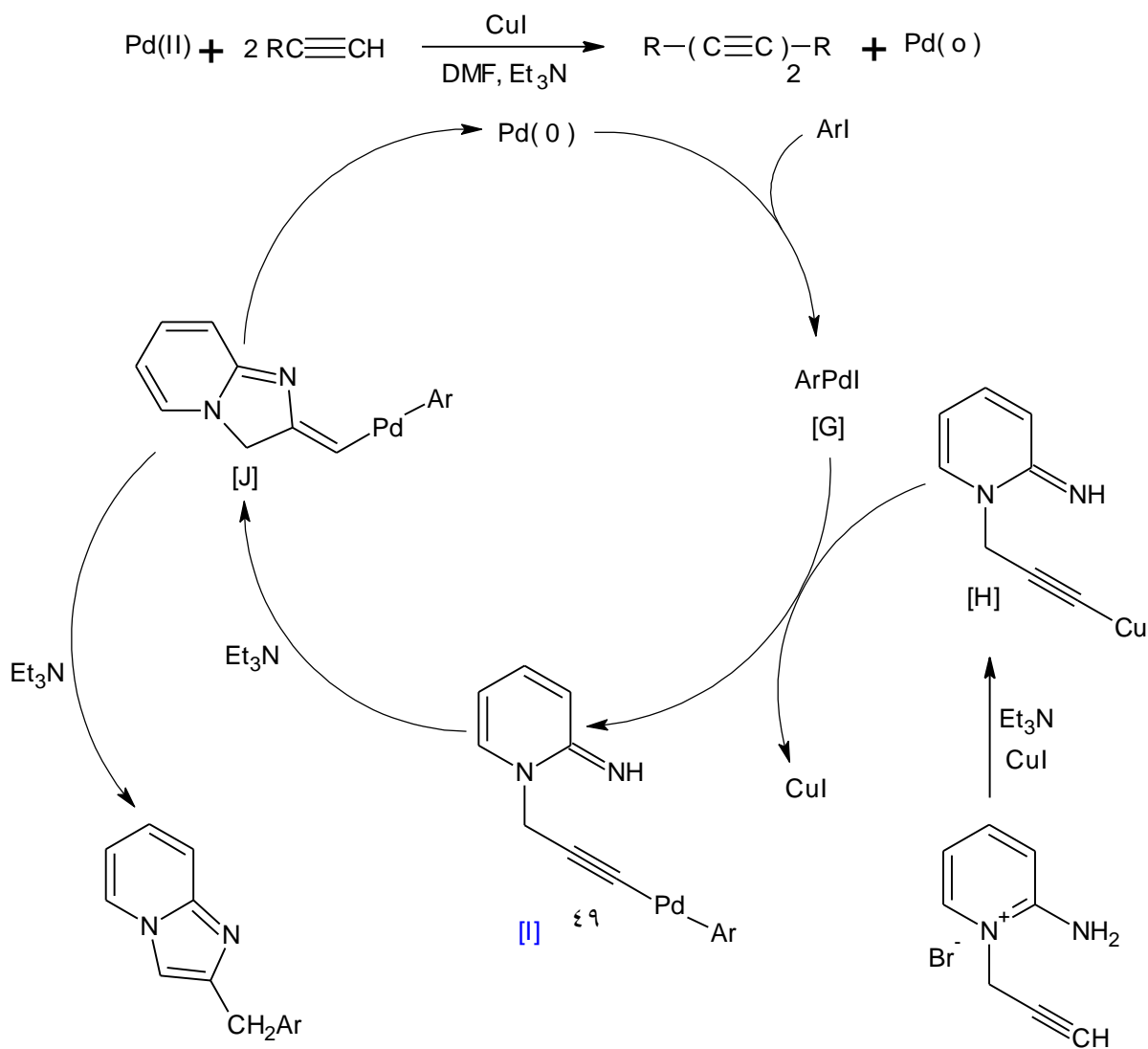
۱۴	۷۱		۱۰۹b
۱۴	۸۷		۱۰۹c
۱۶	۷۲		۱۰۹d
۱۶	۶۰		۱۰۹e
۱۴	۸۳		۱۰۹f
۱۳	۸۵		۱۰۹g
۱۵	۷۷		۱۰۹h



۱۶	۸۹		۱۰۹i
----	----	--	------

### ۳-۴- مکانیسم واکنش

در این واکنش‌ها، کاتالیزگر پالادیم صفر نقش اصلی را 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 (۲-۳)، مکانیسم پیشنهادی سنتز ایمیدازو[۱-۲،۱-ا]پیریدین‌ها را نشان می‌دهد. در این طرح، مکانیسم واکنش پالادیم (II) و کاهش آن به پالادیم صفر در هنگام واکنش دیده می‌شود. لازم به توضیح است مکانیسم هر دو کاتالیزگر [PS-En-Pd(II)] و بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (III) کلرید یکسان بوده که در اینجا به صورت پالادیم (II) در نظر گرفته شده است.



### طرح (۲-۳)

در این مکانیسم ابتدا پالادیم (II) در اثر واکنش با ترکیب پروپارژیل (۱۰۷) به پالادیم صفر کاهش یافته که در مرحله بعد پالادیم صفر در پیوند آریل یدید تداخل ایجاد کرده و با تشکیل کمپلکس [G] دوباره به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. از طرف دیگر ترکیب پروپارژیل (۱۰۷) 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 تری اتیل آمین، یک جابجایی پیوند دوگانه صورت گرفته و مشتقات ایمیدازو [a-۲،۱] پیریدین (۱۰۹a-i) تهیه می‌شوند.

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

همچنین از مزایای استفاده از کاتالیزگر [PS-En-Pd(II)] این است که این کاتالیزگر پس از استفاده و شستشو در حلال استونیتریل تا چندین مرتبه می‌تواند مورد استفاده مجدد قرار گیرد.

### ۳-۵- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

۳-۵-۱- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۲- نیتروبنزیل) ایمیدازو [a-۲،۱] پیریدین (۱۰۹a)

طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹a) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۴/۴۶ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه پیریدین و حلقه آریل را در ناحیه آروماتیک به صورت چندتایی در  $\delta$  ۶/۹۷-۸/۰۰ با سطح زیر پیک هشت پروتون و پروتون CH حلقه ایمیدازول را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۸/۶۶ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان داد (طیف شماره ۴).

از طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در  $1340$  و  $1510\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شد (طیف شماره ۵).

### ۳-۵-۲- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۳- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹b)

در طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹b) در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در  $\delta$  ۴/۲۹ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه پیریدین و آریل به صورت پیک‌های چندتایی در  $\delta$  ۶/۹۷-۸/۳۲ با سطح زیر پیک هشت پروتون، و پروتون CH حلقه ایمیدازول به صورت یکتایی در  $\delta$  ۸/۵۸ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد (طیف شماره ۶).

طیف IR ترکیب (۱۰۹b) که در قرص KBr گرفته شده، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو را به ترتیب در  $1335$  و  $1500\text{ cm}^{-1}$  نشان می‌دهد (طیف شماره ۷).

### ۳-۵-۳- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۴- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹c)

در طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹c) در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در  $\delta$  ۴/۳۱ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه پیریدین و آریل به صورت چندتایی در  $\delta$  ۶/۹۶-۸/۳۲ با سطح زیر پیک هشت پروتون مشاهده می‌شود. پروتون CH حلقه ایمیدازول در  $\delta$  ۸/۶۵ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۸).

در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در  $1340$  و  $1510\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۹).

### ۳-۵-۴- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۲- متیل -۴- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲- $\alpha$ ] پیریدین (۱۰۹d)

طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹d) در حلال DMSO دوتره، سه پروتون گروه متیل را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۲/۳۵ و پروتون‌های گروه متیلن را با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت یکتایی در  $\delta$  ۴/۲۸ نشان می‌دهد. پروتون‌های حلقه پیریدین و حلقه آریل با سطح زیر پیک هفت پروتون به صورت چندتایی در  $\delta$  ۸/۰۲- $\delta$  ۷/۰۰ ظاهر شده و پروتون CH حلقه ایمیدازول در  $\delta$  ۸/۵۸ به صورت یکتایی ظاهر شده است (طیف شماره ۱۰).

از طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده، ظهور پیک‌های جذبی کششی در  $1340$  و  $\text{cm}^{-1}$   $1520^1$  مربوط به گروه نیترو، دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۱۱).

### ۳-۵-۵- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۴- کلرو-۲- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲- $\alpha$ ] پیریدین (۱۰۹e)

طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹e) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۴/۴۱ با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های حلقه پیریدین و حلقه آریل به صورت چندتایی در  $\delta$  ۶/۹۴-۸/۳۲ با سطح زیر پیک هفت پروتون و پروتون CH حلقه ایمیدازول به صورت یکتایی در  $\delta$  ۸/۵۶ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۲).

در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده، جذب‌های کششی گروه نیترو در  $1350$  و  $1510\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شد (طیف شماره ۱۳).

### ۳-۵-۶- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۴- کلرو-۳- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲- $\alpha$ ] پیریدین (۱۰۹f)

در طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹f) در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در  $\delta$  ۴/۲۵ با سطح زیر پیک دو پروتون و هفت پروتون حلقه‌های پیریدین و آریل به صورت چندتایی در ۸/۰۳- $\delta$  ۶/۹۵ ظاهر می‌شود. پروتون CH حلقه ایمیدازول نیز در  $\delta$  ۸/۵۹ به صورت یکتایی مشاهده شد (طیف شماره ۱۴).

طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو را به ترتیب در ۱۳۴۵ و  $1510\text{ cm}^{-1}$  نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۵).

### ۳-۵-۷- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۴- سیانوبنزیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹g)

طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹g) در حلال DMSO دوتره، دو پروتون متیلن را در  $\delta$  ۴/۳۱ و هشت پروتون حلقه پیریدین و حلقه آریل را به صورت چندتایی در  $\delta$  ۶/۹۹-۸/۳۲ نشان می‌دهد. پروتون CH حلقه ایمیدازول در  $\delta$  ۸/۵۹ به صورت یکتایی ظاهر شد (طیف شماره ۱۶).

طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده، جذب کششی گروه نیتریل را در  $2200\text{ cm}^{-1}$  نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۷).

### ۳-۵-۸- شواهد طیفی ترکیب ۲- (۴- استوکسی بنزیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین (۱۰۹h)

در طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹h) در حلال DMSO دوتره، سه پروتون گروه متیل و دو پروتون گروه متیلن هر کدام به صورت یکتایی به ترتیب در  $\delta$  ۲/۵۱ و  $\delta$  ۴/۲۲ مشاهده می‌شود. پروتون‌های حلقه پیریدین و حلقه آریل در  $\delta$  ۶/۹۶-۷/۸۷ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک هشت پروتون، و پروتون CH حلقه ایمیدازول در  $\delta$  ۸/۶۰ به صورت یکتایی دیده می‌شود (طیف شماره ۱۸).

در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه کربونیل در  $1690\text{ cm}^{-1}$  سنتز ترکیب را تأیید می‌کند (طیف شماره ۱۹).

### ۳-۵-۹- شواهد طیفی ترکیب متیل ۴- (ایمیدازو[۲،۱-a]پیریدین-۲-ایل متیل) بنزوات (۱۰۹i)

طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۱۰۹i) در حلال DMSO دوتره، گروه متیل را در  $\delta$  ۳/۸۱ با سطح زیر پیک سه پروتون و گروه متیلن را در  $\delta$  ۴/۲۴ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه‌های پیریدین و آریل را به صورت چندتایی در  $\delta$  ۷/۰۱-۸/۳۲ با سطح زیر پیک هشت پروتون نشان می‌دهد. یک پیک یکتایی در  $\delta$  ۸/۶۴ با سطح زیر پیک یک پروتون، مشخص کننده پروتون CH حلقه ایمیدازول می‌باشد (طیف شماره ۲۰).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی گروه کربونیل در  $1710\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شد (طیف شماره ۲۱).

## ۴- بخش تجربی

### ۴-۱- روش تهیه آریل یدیدها

مخلوطی از آریل آمین ( $0.036\text{ mol}$ )، اسید سولفوریک غلیظ ( $4/2\text{ mL}$ ) و آب ( $30\text{ mL}$ ) به مدت یک ساعت در دمای اتاق هم زده شد. مخلوط تا دمای  $0^\circ\text{C}$  سرد شد و به آرامی (قطره قطره) به آن محلولی از نیتريت سدیم ( $0.036\text{ mol}$ ) در آب ( $8\text{ mL}$ ) اضافه گردید. دما نباید بیش از  $10^\circ\text{C}$  افزایش یابد. مخلوط حاصل به آرامی به محلولی از پتاسیم یدید ( $0.06\text{ mol}$ ) در آب ( $30\text{ mL}$ ) افزوده شد و هم زدن به مدت یک ساعت دیگر در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب جدا شد و در حلال مناسب متبلور گردید. خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش تعدادی از آریل یدیدهای سنتز شده در جدول (۴-۱) آمده است.

جدول (۴-۱) خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش آریل یدیدها

آریل یدید	دمای ذوب ( $^{\circ}C$ )	بهره‌ی واکنش (%)	حلال تبلور
۲- یدونیتروبنزن	۵۳-۵۱	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

#### ۴-۲- روش تهیه بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

پالادیم (II) کلرید (۱mmol) در آب (۵۰mL) به مدت ۲۰ دقیقه در دمای  $50^{\circ}C$  هم زده شد. تری فنیل فسفین (۲mmol) در اتانول مطلق (۱۵mL) با گرما حل و به آرامی (قطره قطره) به مخلوط در حال هم زدن اضافه گردید. عمل هم زدن به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب به دست آمده صاف و در کلروفرم متبلور گردید. دمای ذوب محصول  $260^{\circ}C$  و بهره‌ی واکنش ۸۶٪ می‌باشد.

#### ۴-۳- روش تهیه کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن

##### ۴-۳-۱- نیتروژن دار کردن پلی استایرن با اتصال دهنده اتیلن دی آمین

مخلوطی از پلی استایرن کلرومتیله (۲٪ دی‌وینیل بنزن) (۲gr)، سدیم یدید (۰/۲gr) و اتیلن دی-آمین (۲۰mmol) در استونیتریل (۸۰mL)، به مدت ۳ روز رفلاکس شد. پس از انجام واکنش، پلیمر به دست آمده ابتدا با استونیتریل و سپس با مخلوط ۱:۱ محلول کربنات سدیم- متانول، بعد از آن با مخلوط ۱:۱ متانول- آب و در نهایت با استونیتریل شستشو داده شد. پلیمر سفید رنگ به دست آمده جداسازی و خشک گردید که مقدار نیتروژن پلیمر، بر اساس تجزیه عنصری ۲/۴۲٪ می‌باشد.

#### ۴-۳-۲- سنتز کاتالیزگر کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن

لیگاند اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن (۲gr) به محلول کمپلکس بیس (بنزونیتریل) پالادیم (II) کلرید (۰/۲۵gr) در اتانول (۵۰mL) افزوده شد و به مدت ۱۲ ساعت رفلکس گردید. مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شد، پلیمر به دست آمده پس از صاف کردن چندین بار با اتانول شستشو و در شرایط خلأ خشک گردید، که مقدار پالادیم پیوند شده روی پلیمر ۴/۳۵٪ به دست آمد.

#### ۴-۴-۲- روش تهیه ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۱۰۷)

ترکیب ۲- آمینوپیریدین (۲۰mmol) در استونیتریل (۳mL) با گرما حل شد. پروپارژیل برمید (۳۶mmol) به آرامی به محلول در حال چرخش اضافه و به مدت یک ساعت رفلکس گردید. رسوب تشکیل شده صاف و در حلال استونیتریل متبلور گردید. دمای ذوب محصول  $168-169^{\circ}C$  و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ می‌باشد.

$^1H$  NMR,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۳/۸۵ (s, ۱H, CH), ۵/۱۲ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۸۶-۸/۲۳ (m, ۴H, PyH), ۸/۷۲ (s, ۲H, NH<sub>2</sub>); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۳۳۰۰, ۳۲۰۰, ۲۱۰۰  $cm^{-1}$

#### ۴-۵- روش تهیه مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین (۱۰۹a-i) با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۱/۲۷mmol) در دی‌متیل فرمامید (۵mL) و تری اتیل آمین (۳mmol) در اتمسفر آرگون خشک به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. مخلوطی از آریل یدید (۰/۷۵mmol)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵mmol) و یدید مس (I) (۰/۱mmol) به مخلوط واکنش اضافه گردید و هم زدن به مدت ۱۶ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. پس از انجام واکنش و حذف حلال،



مخلوط باقیمانده وارد ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی گردید و با حلال ۹۵٪ کلروفرم-متانول، خالص سازی شد.

#### ۴-۶- روش تهیه مشتقات ۲- بنزیل ایمیدازو[۱,۲- $\alpha$ ] پیریدین (۱۰۹a-i) با استفاده از کاتالیزگر کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن

مخلوطی از ۲- آمینو-۱- (۲- پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۱/۵mmol)، تری اتیل آمین (۳mmol) و دی متیل فرمامید (۵mL) در جو آرگون خشک به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. مخلوطی از آرپیل یدید (۱/۰۰mmol)، کمپلکس پالادیم (II) اتیلن دی آمین متصل به پلی استایرن (۰/۰۳mmol)، تری فنیل فسفین (۰/۱۲mmol) و یدید مس (I) (۰/۳mmol) به مخلوط واکنش اضافه و هم زدن به مدت ۱۶-۱۲ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. پس از انجام واکنش، کاتالیزگر [PS-En-Pd(II)] از طریق صاف کردن از مخلوط واکنش جداسازی و باقیمانده پس از حذف حلال، توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۹۵٪ کلروفرم-متانول) خالص سازی گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

#### ۱۰۹a : ۲- (۲- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱,۲- $\alpha$ ] پیریدین

دمای ذوب: ۲۵۱-۲۵۰ °C بهره‌ی واکنش با استفاده از [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: ۷۸٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از [PS-En-Pd(II)]: ۹۲٪

IR, (ایمیدازول ۱H, CH, ۸/۶۶ (s, ۱H), ۸/۹۷-۸/۰۰ (m, ۸H, PyH, ArH), ۴/۴۶ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (d<sub>6</sub>-DMSO), ۱۵۱۰, ۱۳۴۰ cm<sup>-1</sup> (KBr disc)

۱۵۱۰, ۱۳۴۰ cm<sup>-1</sup> (KBr disc)

#### ۱۰۹b : ۲- (۳- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱,۲- $\alpha$ ] پیریدین

دمای ذوب:  $294-295^{\circ}C$  بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ : ۷۶٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PS-En-Pd(II)]$ : ۷۱٪

$^1H$  NMR,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۴/۲۹ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۹۷-۸/۳۲ (m, ۸H, PyH, ArH), ۸/۵۸ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۱۵۰۰, ۱۳۳۵  $cm^{-1}$

### ۱۰۹c : ۲- (۴- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲- $\sigma$ ] پیریدین

دمای ذوب:  $256-257^{\circ}C$  بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ : ۸۵٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PS-En-Pd(II)]$ : ۸۷٪

$^1H$  NMR,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۴/۳۱ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۹۶-۸/۳۲ (m, ۸H, PyH, ArH), ۸/۶۵ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۱۵۱۰, ۱۳۴۰  $cm^{-1}$

### ۱۰۹d : ۲- (۲- متیل-۴- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲- $\sigma$ ] پیریدین

دمای ذوب:  $263-264^{\circ}C$  بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ : ۹۲٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PS-En-Pd(II)]$ : ۷۲٪

$^1H$  NMR,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۲/۳۵ (s, ۳H, CH<sub>3</sub>), ۴/۲۸ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۷/۰۰-۸/۰۲ (m, ۷H, PyH, ArH), ۸/۵۸ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۱۵۲۰, ۱۳۴۰  $cm^{-1}$

### ۱۰۹e : ۲- (۴- کلرو-۲- نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱،۲- $\sigma$ ] پیریدین

دمای ذوب:  $231-232^{\circ}C$  بهره‌ی واکنش با استفاده از  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ : ۶۹٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از [PS-En-Pd(II)]: ۶۰٪

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۴/۴۱ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۹۴-۸/۳۲ (m, ۷H, PyH, ArH), ۸/۵۶ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۱۵۱۰, ۱۳۵۰  $\text{cm}^{-1}$

### ۱۰۹f: ۲- (۴-کلرو-۳-نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین

دمای ذوب: ۲۴۶-۲۴۷ °C بهره‌ی واکنش با استفاده از [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: ۶۶٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از [PS-En-Pd(II)]: ۸۳٪

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۴/۲۵ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۹۵-۸/۰۳ (m, ۷H, PyH, ArH), ۸/۵۹ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۱۵۱۰, ۱۳۴۵  $\text{cm}^{-1}$

### ۱۰۹g: ۲- (۴-سیانوبنزیل) ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین

دمای ذوب: ۲۱۰-۲۱۱ °C بهره‌ی واکنش با استفاده از [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: ۸۰٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از [PS-En-Pd(II)]: ۸۵٪

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۴/۳۱ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۹۹-۸/۳۲ (m, ۸H, PyH, ArH), ۸/۵۹ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\bar{\nu}$  (KBr disc): ۲۲۰۰  $\text{cm}^{-1}$

### ۱۰۹h: ۲- (۴-استوکسی بنزیل) ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین

دمای ذوب: ۲۳۶-۲۳۷ °C بهره‌ی واکنش با استفاده از [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: ۷۵٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از [PS-En-Pd(II)]: ۷۷٪

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۲/۵۱ (s, ۳H, CH<sub>3</sub>), ۴/۲۲ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۶/۹۶-۷/۸۷ (m, ۸H, PyH, ArH), ۸/۶۰ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\nu$  (KBr disc): ۱۶۹۰  $\text{cm}^{-1}$

### ۱۰۹i: متیل ۴- (ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین -۲- ایل متیل) بنزوات

دمای ذوب: ۲۶۰-۲۶۱ °C بهره‌ی واکنش با استفاده از [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: ۸۲٪

بهره‌ی واکنش با استفاده از [PS-En-Pd(II)]: ۸۹٪

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO), ۳/۸۱ (s, ۳H, CH<sub>3</sub>), ۴/۲۴ (s, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۷/۰۱-۸/۳۲ (m, ۸H, PyH, ArH), ۸/۶۴ (s, ۱H, CH ایمیدازول); IR,  $\nu$  (KBr disc): ۱۷۱۰  $\text{cm}^{-1}$

## مراجع

1. S. N. Godovikova, V. I. Sheichenko, *Chem. Abs.*, **1969**, 70, 77908e.
2. N. Saldabols, I. Mazeika, *Chem. Abs.*, **1969**, 70, 115069s.
3. J. G. Breitenbucher, N. I. Carruthers, L. Xiaobing, T. W. Iovenberg, *Chem. Abs.*, **2001**; 135, 288782h.
4. V. J. Ram, N. Agarwal, A. Sharon and P. R. Maulik, *J. Tetrahedron Let.*, **2002**, 43, 307.
5. D. Basso, G. Broggin, D. Passarella, T. Pilati, A. Terraneo and G. Zecchi, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4445.
6. S. Ceard, D. Roche, V. Gaumet, D. Gardette, J. Metin and M. Madesclaire, *J. Mol. Struct.*, **2002**, 608, 27.
7. M. Anderson, J. F. Beattie, G. A. Breault, J. Breed, K. F. Byth, J. D. Culshaw, R. P. A. Ellston, S. Green, C. A. Minshull, R. A. Norman, R. A. Pauptit, J. Stanway, A. P. Thomas and P. J. Jewsbury, *J. Bmcl.*, **2003**, 13, 3021.
8. S. E. Kazzauli, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib and G. Guillaumet, *J. Tetrahedron Let.*, **2003**, 44, 6265.
9. A. Thaher Bassam, *Chem. Abs.*, **2005**, 142, 316751n.
10. A. S. Kiselyov, *J. Tetrahedron Let.*, **2005**, 46, 4487.
11. A. C. Humphries, E. Gancia, M. T. Gilligan, S. Goodacre, D. Hallett, K. J. Merchant and S. R. Thomas, *J. Bmcl.*, **2006**, 16, 1518.
12. A. S. Kiselyov, *J. Tetrahedron Let.*, **2006**, 47, 2941.
13. A. Shaabani, E. Soleimani and A. Maleki, *J. Tetrahedron Let.*, **2006**, 47, 3031.
14. A. K. Nadipuram and S. M. Kerwin, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3798.

15. C. Enguehard-Gueiffier, I. Thery, A. Gueiffier and S. L. Buchwald, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6042.
16. M. D. Crozet, C. Castera-Ducros and P. Vanelle, *J. Tetrahedron Let.*, **2006**, *47*, 7061.
17. M. Adib, M. Mahdavi, A. Abbasi, A. Haghghat Jahromi and H. R. Bijanzadeh, *J. Tetrahedron Let.*, **2007**, *48*, 3217.
18. A. Scribner, R. Dennis, J. Hong, S. Lee, D. McIntyre, D. Perrey, D. Feng, M. Fisher, M. Wyvratt, P. Leavitt, P. Liberator, A. Gurnett, C. Brown, J. Mathew, D. Thompson, D. Schmatz and T. Bifta, *European Journal Of Medicinal Chem.*, **2007**, *1*.
19. M. Hayakawa, H. Kaizawa, K. Kawaguchi, N. Ishikawa, T. Koizumi, T. Ohishi, M Yamano, M. Okada, M. Ohta, S. Tsukamoto, F. I. Raynaud, M. D. Waterfield, P. Parker and P. Workman, *J. Bmcl.*, **2007**, *15*, 403.
20. A. L. Rousseau, P. Matlaba and C. J. Parkinson, *J. Tetrahedron Let.*, **2007**, *48*, 4079.
21. M. Hayakawa, K. Kawaguchi, H. Kaizawa, T. Koizumi, T. Ohishi, M Yamano, M. Okada, M. Ohta, S. Tsukamoto, F. I. Raynaud, P. Parker, P. Workman and M. D. Waterfield, *J. Bmcl.*, **2007**.
22. R. F. Heck, Jr. J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320.
23. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Jap.*, **1971**, *44*, 581.
24. R. F. Heck, *Org. React.*, **1982**, *27*, 345.
25. A. de Meijere, F. E. Meyer, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2379.
26. I. P. Belestskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009.
27. L. Kiss, T. Kurtan, S. Antus, H. Brunner, *Arkivoc*, **2003**, GB-635J.
28. M. Kitamura, D. Kudo and K. Narasaka, *Arkivoc*, **2005**, JC-1563E.
29. Sustainable Mizoroki-Heck reaction in water. *Chem. Communications*, **2005**, *23*, 2942.
30. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *J. Tetrahedron. Let.*, **1975**, *16*, 4467.
31. R. Chinchila and C. Najera, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874.
32. M. Hocek, I. Votruba and H. Dvorakova, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 607.
33. M. Pal, V. Subramanian and K. R. Yeleswarapu, *J. Tetrahedron. Let.*, **2003**, *44*, 8221.
34. E. Petricci, M. Radi, F. Corelli and M. Botta, *J. Tetrahedron. Let.*, **2003**, *44*, 9181.
35. M. Amjad and D. W. Knight, *J. Tetrahedron Let.*, **2004**, *45*, 539.
36. D. Hokova, A. Holy, M. Masojidkova and I. Votruba, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4983.
37. N. L. Fur, L. Mojovic, A. Turck, N. Ple, G. Queguiner, V. Reboul, S. Perrio and P. Metzner, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7983.
38. M. M. Heravi, A. Kivanloo, M. Rahimzadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh and B. Neumuller, *J. Tetrahedron Let.*, **2005**, *46*, 1607.
39. M. Cai, J. Sha and Q. Xu, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4642.
40. C. Nyffenegger, G. Fournet and B. Joseph, *J. Tetrahedron Let.*, **2007**, *48*, 5069.
41. M. Pal, Venkataramans, *J. Tetrahedron. Let.*, **2003**, *44*, 8221.
42. D. Hockova, A. Holy, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4983.
43. A. G. Firth, I. J. S. Fairlamb, *J. Tetrahedron Let.*, **2006**, *47*, 3529.

### دستگاه‌های استفاده شده

در بررسی طیف سنجی و اندازه‌گیری دماهای ذوب ترکیبات سنتز شده از دستگاه‌های زیر استفاده

شده است.

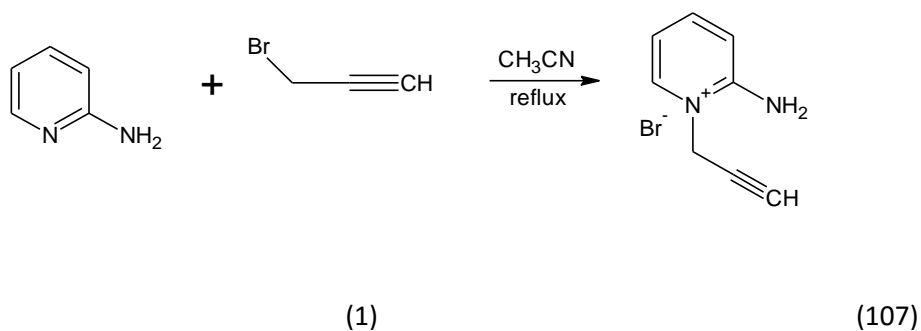
Schimidzu 470 IR Spectrometer

۱- دستگاه IR

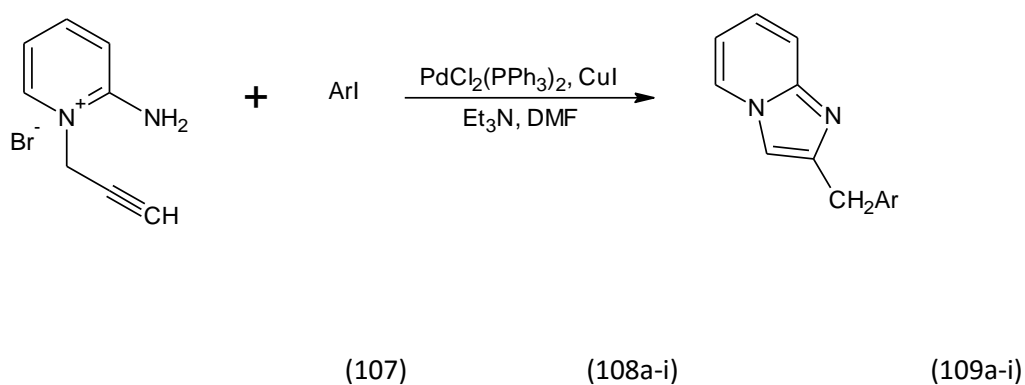
## Abstract

In this work facile synthesis of new derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridines through palladium-catalyzed heteroannulation is reported.

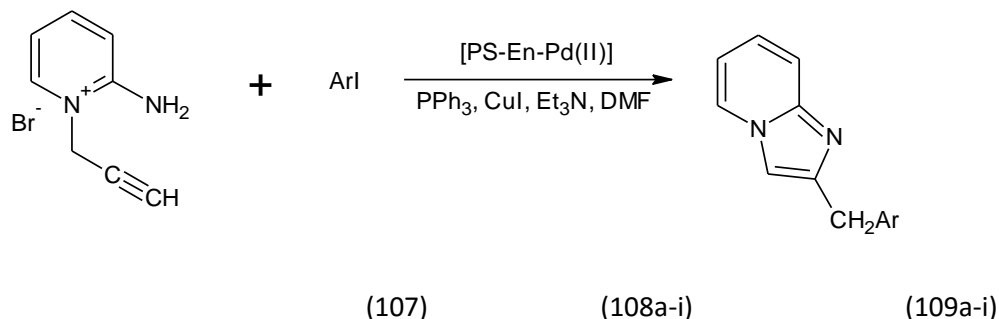
Treatment of 2-aminopyridine (1) with propargyl bromide in refluxing acetonitrile affords 2-amino-1-(2-propynyl) pyridinium bromide (107) in good yield.



When compound (107) in DMF was reacted with aryl iodides (108a-i) and triethylamine in the presence of bis(triphenylphosphine)palladium chloride(II) and cuprous iodide at room temperature, 2-substituted imidazo[1,2-*a*] pyridines (109a-i) 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.



Also compound (107) was treated in DMF with the aryl halides (108a-i) and triethylamine in the presence of [PS-En-Pd(II)], triphenylphosphine and copper iodide at room temperature, the 2-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines (109a-i) were obtained in good to high yields. The advantages of our heterogeneous catalytic [PS-En-Pd(II)] system over others are Excellent performance and reusability of the catalyst.



In conclusion the described method for the synthesis of imidazoheterocycles is an easy and one-pot procedure with good to high yields.



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of new derivatives of imidazo[1,2-*a*] pyridines**

**by Pd-Cu catalyst**

By:

**N. Doostmohammadi**

Supervisor:

**Dr. M. Bakherad**

Advisor:

**Dr. H. Nasr- Isfahani**

February 2008