





دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقاتی از داروهایی با ساختار پیرازین با استفاده از
کاتالیزگر پالادیم-مس

مینا امیدیان

اساتید راهنما:

دکتر محمد باخرد

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

دی ۱۳۹۱

تقدیم بابوسہ بردستان پدرم

به او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی، سخاوت، سکوت، مهربانی....

تقدیم به مادر عزیزتر از جانم

روح مهربان، مستی ام، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و

وجودش برایم همه مهر.

تقدیم به مهربان فرشتگانم، خواهرانم

که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من است.

تقدیر و تشکر

سپاس پروردگاریکتارا که وجود بی وجودم را در جاده دانش بشری سوق داد تا با فزونی از بیکران علم آشنا شوم.

از جناب آقای دکتر محمد باخرد و دکتر علی کیوانلو اساتید راهنا فریخته و بزرگوارم که اولین روشنی بخش و راهنمای این راه بودند و بدون راهنموده‌های ارزنده ایشان، به پایان رساندن این تحقیق ممکن نبود کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم. همچنین از جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که در انجام این پایان نامه کمال همکاری را با بنده داشته اند تشکر و قدردانی می‌کنم.

همچنین از تمامی دوستان و همه کسانی که مراد انجام این پروژه یاری کردند صمیمانه قدردانی می‌کنم و بهترین سرنوشت‌ها را برای آنان آرزو دارم.

در پایان بر خود لازم می‌دانم از مساعدت‌های بی نظیر مسئولین گروه شیمی آقایان مهندس مومنی، مهندس

کلی تقدیر و تشکر نمایم.

چکیده

با توجه به خواص بیولوژیکی متنوع پیرولوپیرازین‌ها، در این تحقیق مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲]پیرازین با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و مس سنتز گردید. از واکنش ۵،۶-دی کلرو پیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل با هیدرازین، آلدهیدهای آروماتیک و با فنیل استیلن در حضور کاتالیزگرهای $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ و CuI در دمای 80°C و زیر اتمسفر آرگون، مشتقات جدیدی از ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۳،۲]پیرازین با بهره‌ی بالا به دست آمد. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی‌های این روش، شرایط ملایم، تک ظرفی بودن و بهره‌ی بالای محصولات می‌باشد.

کلمات کلیدی: پیرولوپیرازین، کاتالیزگر پالادیم، واکنش سونوگاشیرا

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول : مقدمه

- ۱-۱- شیمی پیرولوپیرازین‌ها ۲
- ۱-۱-۱- پیرولوپیرازین ۵
- ۱-۱-۲- خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین ۵
- ۱-۱-۳- سنتز پیرولو [b-۳،۲] پیرازین‌ها و مشتقات آن‌ها ۶
- ۱-۲- واکنش جفت شدن پیوند کربن-کربن ۵
- ۱-۲-۱- واکنش سونوگاشیرا ۸
- ۱-۲-۲- شرایط واکنش ۹
- ۱-۲-۳- مکانیسم واکنش ۹

فصل دوم : بحث و بررسی نتایج

- ۲- بحث و بررسی نتایج ۱۳
- ۱-۲- سنتز مواد اولیه ۱۳
- ۱-۱-۲- سنتز ۵،۶-دی‌اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل ۱۳
- ۱-۲-۲- سنتز ۵،۶-دی‌کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل ۱۴
- ۲-۲- سنتز مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۲،۳] پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) و مس (I) دیدید ۱۴
- ۲-۳- مکانیسم واکنش تهیه‌ی مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۲،۳] پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل ۱۶

۴-۲- شواهد طیفی مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۳،۲] پیرازین-۳،۲-دی

کربونیتریل ۱۸

۵-۲- اثر کاتالیزگر ۲۲

۶-۲- نتیجه گیری ۲۳

۷-۲- آینده نگری ۲۳

فصل سوم : بخش تجربی

۱-۳- دستگاه ها ۲۵

۲-۳- مواد اولیه ۲۵

تهیه ی ۶،۵-دی اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۴۶) ۲۵

تهیه ی ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۴۱) ۲۶

۳-۳- تهیه ی مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۳،۲] پیرازین (a-g) (۴۴) ۲۶

۴-۳- تهیه ی کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ۲۹

مراجع

مراجع ۳۰

ضمیمه

ضمیمه ۳۴

فصل اول

مقدمه

۱-۱- شیمی پیرولوپیرازین‌ها

۱-۱-۱- پیرولوپیرازین

از اتصال حلقه‌ی پیرول به حلقه‌ی پیرازین در موقعیت‌های ۲ و ۳، پیرولو[۳،۲-b]پیرازین (۱)

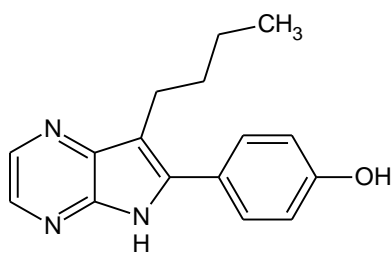
تشکیل می‌شود.



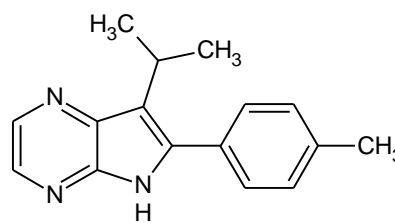
(۱)

۱-۱-۲- خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین

پیرولوپیرازین‌ها از جمله ترکیبات ناجور حلقه به شمار می‌روند که خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی دارند، از جمله می‌توان به ترکیباتی به نام آلوئیزین^۱ اشاره کرد که به عنوان مهارکننده‌های عوامل اختلال بازسازی سلول‌های عصبی، در بیماری آلزایمر به کار می‌روند [۲،۱]. نمونه‌هایی از این مهارکننده‌ها ترکیبات (۲) و (۳) می‌باشند [۴،۳].



(۲)

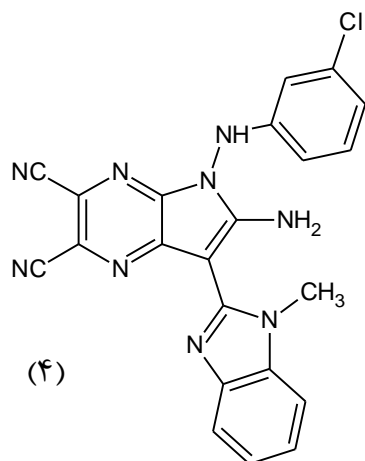


(۳)

همچنین در سال ۲۰۰۶ مشتق جدیدی از پیرولوپیرازین‌های (۲) و (۳) سنتز شد که فعالیت

ضد توموری آن به اثبات رسید [۵].

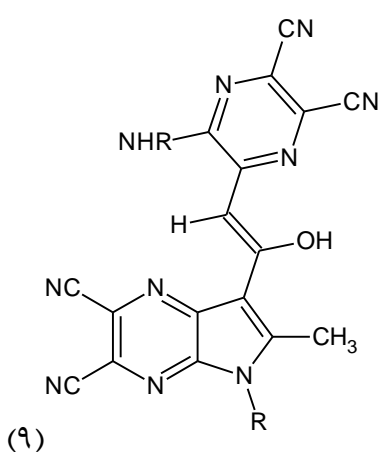
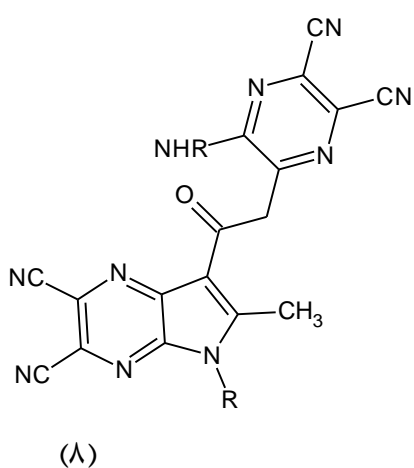
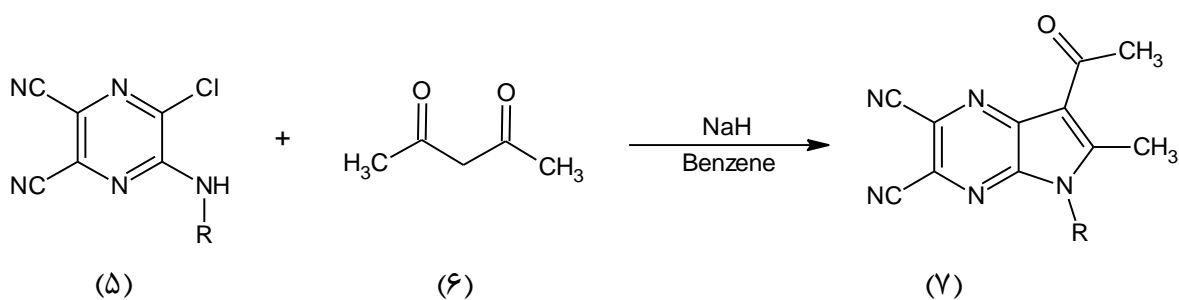
^۱- Aloisines



۳-۱-۱- سنتز پیرولو [b-۳,۲] پیرازین ها و مشتقات آن ها

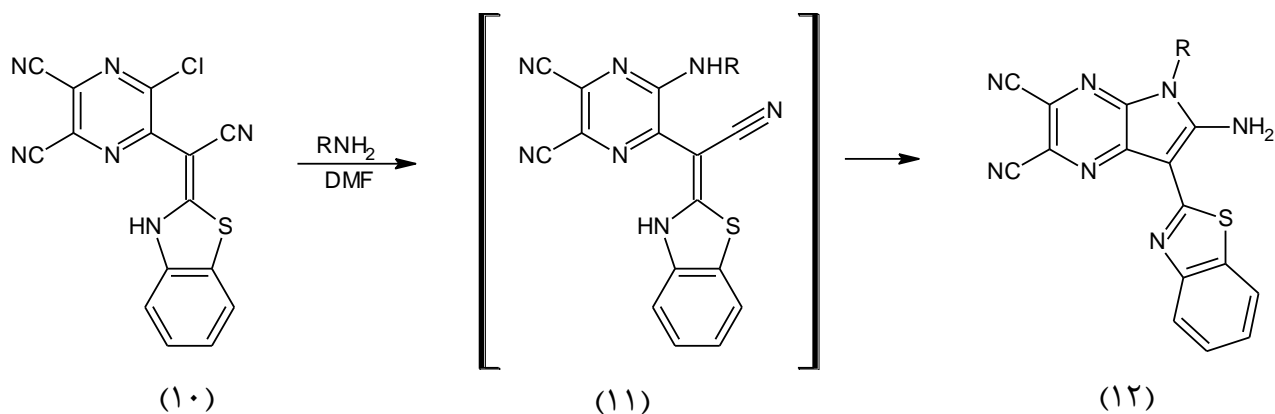
در سال ۲۰۰۱ توسط جی. یان. جانگ^۱ و همکارانش از واکنش ترکیب (۵) با ۴,۲-پنتان دی

اون (۶) در حضور سدیم هیدرید در بنزن خشک، پیرولوپیرازین های (۷)، (۸)، و (۹) را تهیه کردند [۶].



در سال ۲۰۰۲ از واکنش ترکیب (۱۰) با آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک نوع اول و به دنبال آن

حلقوی شدن، محصولات جدید پیرولو[۲،۳-*b*]پیرازین (۱۲) به دست آمد [۷].

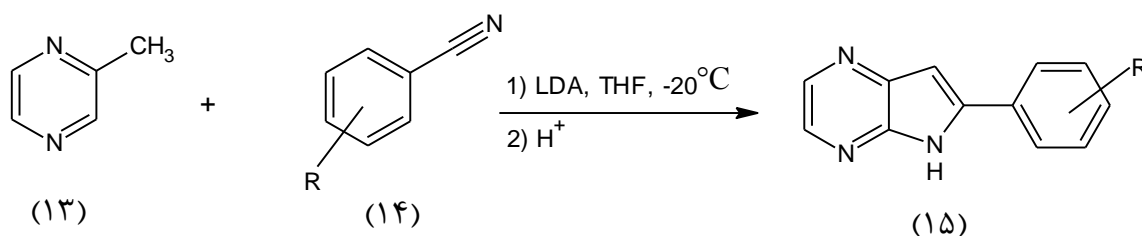


همچنین در سال ۲۰۰۴ تعدادی از مشتقات پیرولو[۲،۳-*b*]پیرازین‌های (۱۵) از واکنش متیل

پیرازین (۱۳) با مشتقات بنزونیتریل (۱۴) در حضور باز قوی لیتیم‌دی‌ایزوپروپیل‌آمید (LDA) سنتز

شدند. بهره‌ی واکنش وابسته به استخلاف R بوده و بیشترین بهره برای گروه‌های الکترون دهنده

گزارش شده است [۸،۹].



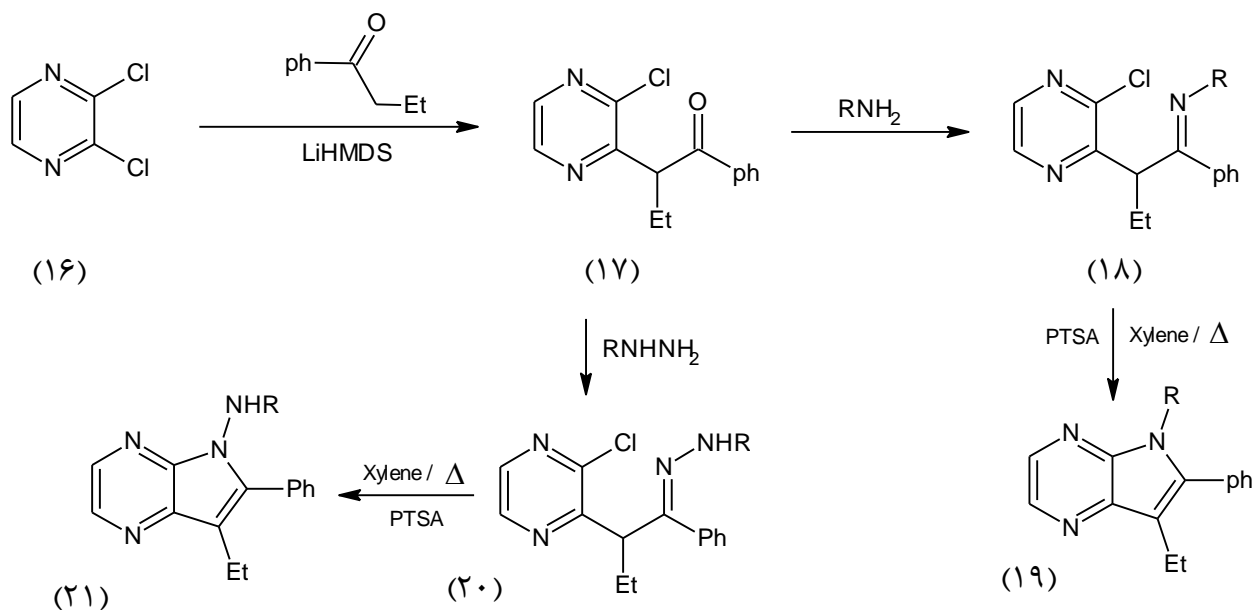
R= Me, Et, Ac, Bu

در سال ۲۰۰۶ روش جدیدی برای سنتز ترکیبات (۱۹) و (۲۱) ارائه شد. این روش بر اساس

جایگزینی گزینشی تنها یک اتم کلر، از واکنش ۲،۳-دی‌کلروپیرازین (۱۶) با کتون‌ها در حضور باز

لیتیم‌هگزامتیل‌دی‌سیلازان (LiHMDS) و سپس حلقوی شدن با آمین‌های نوع اول یا هیدرازین‌ها

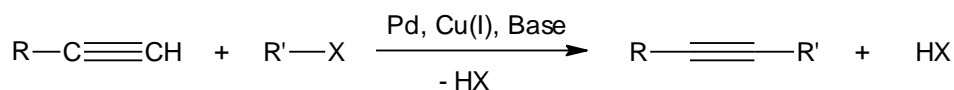
می‌باشد [۱].



۲-۱- واکنش جفت شدن پیوند کربن-کربن

۱-۲-۱- واکنش سونوگاشیرا^۱

اولین بار در سال ۱۹۷۵، کنکیچی سونوگاشیرا^۲ و هاگیهارا^۳ واکنش جفت شدن بین یک آلکین انتهایی را با آریل هالیدها و وینیل هالیدها انجام دادند که بعدها به نام واکنش جفت شدن سونوگاشیرا^۳ نامیده شد [۱۰].



X= I, Br, Cl, OTf
R'= Ar, Alkenyl

کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش، کمپلکس پالادیم صفر و نمک هالید مس (I) می‌باشند که کمپلکس پالادیم، از طریق فرآیند «افزایش اکسایشی»^۴ تداخل در پیوند کربن-هالوژن را انجام داده و هالیدهای آلی را فعال می‌کند. در این واکنش از کمپلکس پالادیم-فسفین نظیر تتراکیس(تری-

1. Sonogashira reaction
2. Kenkichi Sonogashira and Hagihara
3. Sonogashira coupling
4. Oxidative addition

فنیل فسفین) پالادیم استفاده می‌شود. 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 تری‌اتیل‌آمین واکنش داده و استیلیدمس (I) را تولید می‌کنند که به عنوان یک واکنشگر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد.

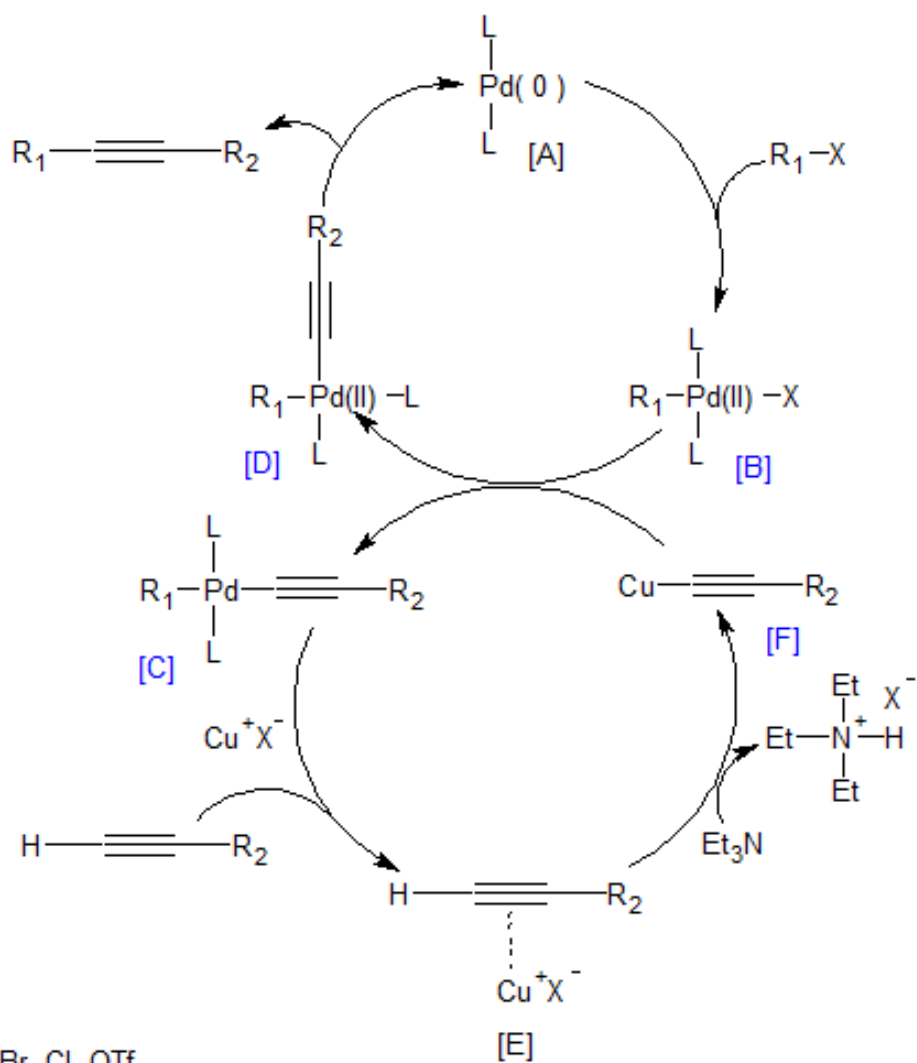
۱-۲-۲- شرایط واکنش

خنثی کردن هیدروژن هالید که محصول جانبی واکنش می‌باشد نیاز به حضور بازهایی نظیر تری‌اتیل‌آمین دارد که گاهی به عنوان حلال واکنش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکنش جفت شدن سونوگاشیرا، در جو خنثی انجام شده که برای جلوگیری از اکسید شدن کمپلکس پالادیم صفر می‌باشد. اخیراً با تهیه‌ی کاتالیزگرهای آلی-فلزی پالادیم پایدار در هوا، انجام واکنش در شرایط اتمسفر امکان پذیر شده است [۱۰].

۱-۲-۳- مکانیسم واکنش

مکانیسم واکنش به خوبی مشخص نیست اما یک چرخه پالادیم-مس مشاهده می‌شود که براساس اطلاعات موجود در طرح (۱-۲) نشان داده شده است [۱۱]. 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] را تولید می‌کند. کمپلکس به دست آمده با استیلیدمس 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»^۱ با تولید پالادیم صفر جداسازی می‌گردد.

1. Reductive elimination



X = I, Br, Cl, OTf

R₁ = Ar

طرح (۱-۲)

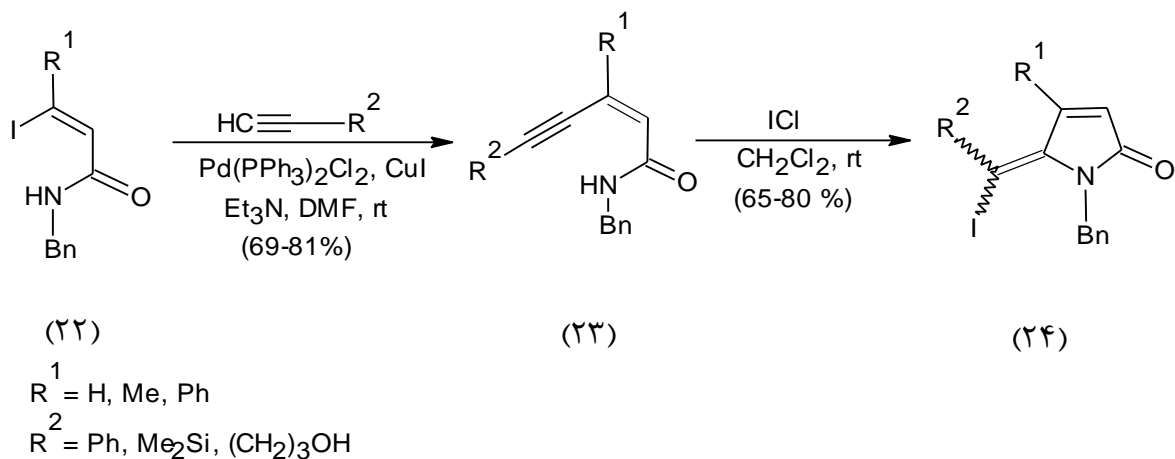
مهمترین علت نامعلوم بودن مکانیسم، به مرحله حذف پروتون آلکین انتهایی برمی‌گردد و آمین‌های مورد استفاده نظیر دی‌اتیل‌آمین یا تری‌اتیل‌آمین به تنهایی مؤثر نیستند. بنابراین پیشنهاد شده است که مرحله پروتون زدایی پس از تشکیل اولین کمپلکس π -آلکین [E] صورت می‌گیرد. ترکیب آلی-فلزی مس [F] در حضور باز تشکیل شده و در ادامه، این ترکیب با حدواسط 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 [۱۱].

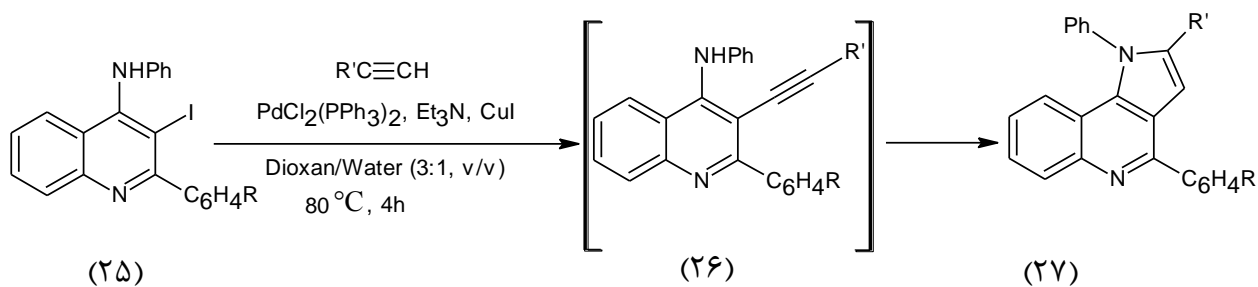
اخیرا اصلاحاتی روی واکنش سونوگاشیرا صورت گرفته است که از جمله می‌توان به حذف کاتالیزگر کمکی مس [۱۲]، استفاده از پلیمرها [۱۳] و همچنین استفاده از آب به عنوان حلال [۱۴] اشاره کرد. از میان این اصلاحات، استفاده از آب به دلیل ارزان بودن، بی‌خطر بودن و نداشتن اثرات مضر زیست محیطی توجه بیشتری به آن شده است.

در این بخش به چند مثال از سنتز ترکیبات هتروسیکل که در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، اشاره می‌شود.

در سال ۲۰۰۴، سنتز تعدادی از مشتقات پیرول از طریق واکنش سونوگاشیرا مورد بررسی قرار گرفته است [۱۵]. از واکنش ۳-یدو-۲-ان‌آمید (۲۲) با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری-فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید، محصول نهایی (۲۴) به شکل مخلوطی از ایزومرهای E و Z تولید شده است.



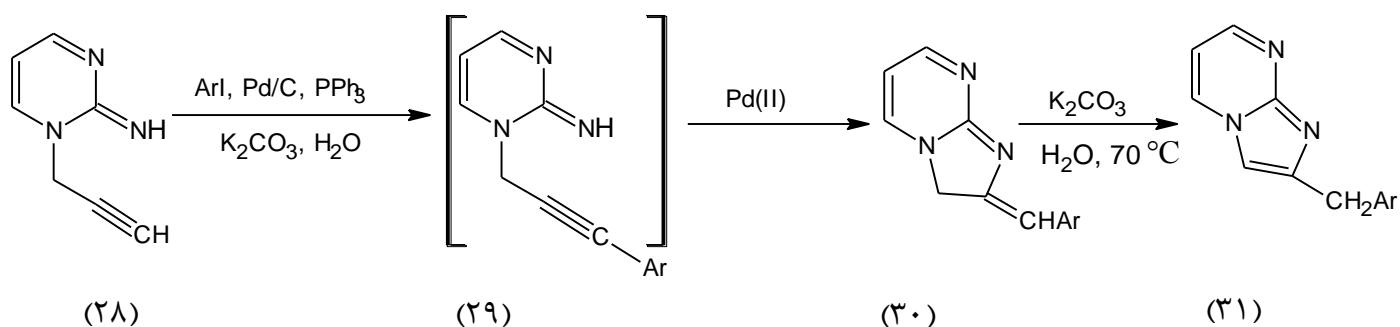
در روشی دیگر، واکنش مشتقات فنیل‌آمینو کینولین (۲۵) با فنیل‌استیلن در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلراید و مس (I) یدید در حلال دی‌اکسان و آب با نسبت ۳:۱ و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای 80°C ترکیب پیرولوکینولین (۲۷) را تولید کرده است [۱۷، ۱۶].



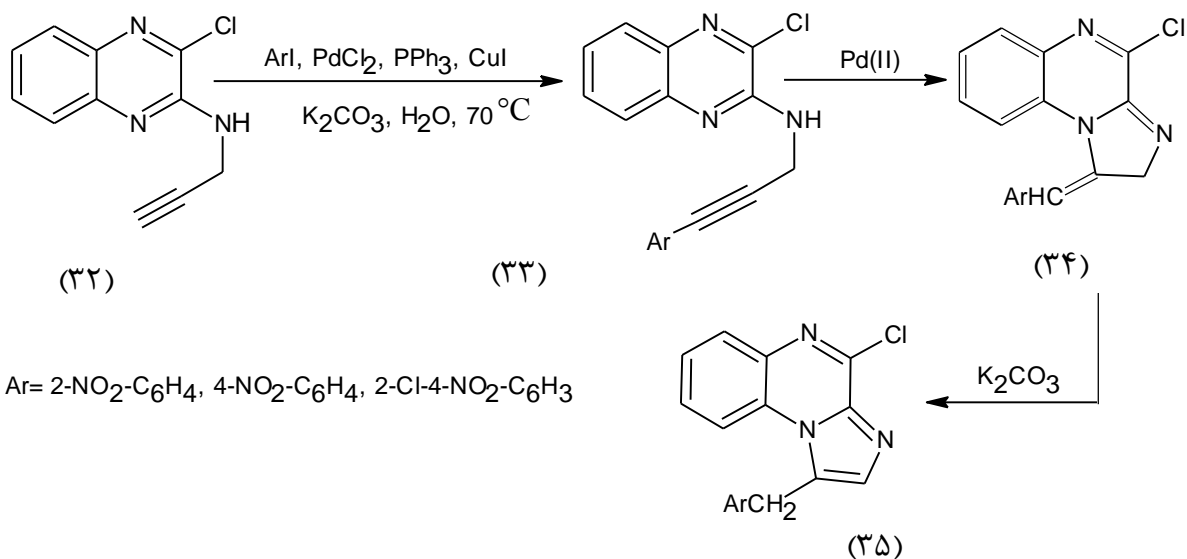
R= H, F, Cl, OCH₃

R'= C₆H₄, CH(OH)CH₃, Si(CH₃)₃

در سال ۲۰۱۱ از واکنش ۲-آمینوپیریمیدین پروپاژیل شده (۲۸) با آریل یدید تحت شرایط سونوگاشیرا محصول (۲۹) تهیه شده است. واکنش این ترکیب در حضور کاتالیزگر پالادیم کربن، سدیم لوریل سولفات (SDS) و باز K₂CO₃ در حلال آب و دمای ۷۰ °C مشتقات ۲-بنزیل ایمیدازو[۱,۲-b]پیریمیدینها (۳۱) را ایجاد نموده است [۱۸].

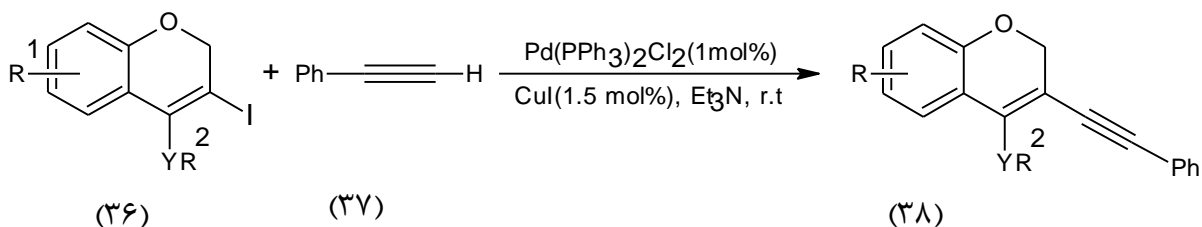


در روشی دیگر، مشتقات مختلفی از ۱-بنزیل-۴-کلروایمیدازو[۲,۱-a]کینوکسالین (۳۵) در اثر جفت شدن ترکیب (۳۲) با آریل یدیدهای متفاوت در حضور کاتالیزگر پالادیم (II) کلراید و مس (I)- یدید در حلال آب و باز K₂CO₃ طبق مراحل زیر تهیه گردیده است [۱۹].



در یک کار پژوهشی دیگر، از واکنش ۳-یدو-۴-کلکوژن-۲H-بنزوپیران (۳۶) با فنیل استیلن

(۳۷) به عنوان مدل استفاده شده و اثرات کاتالیزور و حلال مورد بررسی قرار گرفته است:



Y = S, Se
R = Me, naphthyl
R¹ = Me, butyl

در بررسی حلال، استونیتریل و متانول به عنوان بهترین حلال تشخیص داده شده، ۰/۵ مول درصد

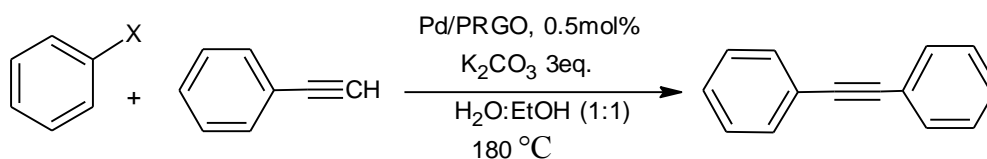
بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلراید و تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم بهترین سیستم کاتالیزگر

تعیین گردیده است [۲۰].

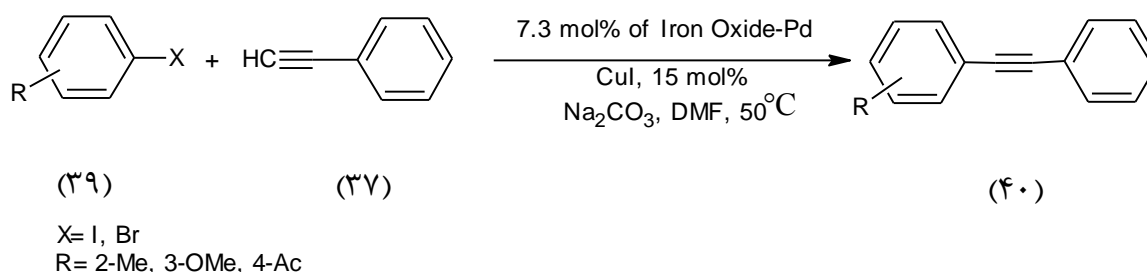
واکنش سونوگاشیرا نیاز به اکسیژن زدایی حلال های آلی دارند و باید در اتمسفر خنثی انجام شوند.

این روش خصوصاً در واکنش هایی که طی چند مرحله انجام می پذیرند آسان نیست. همچنین برای غلبه

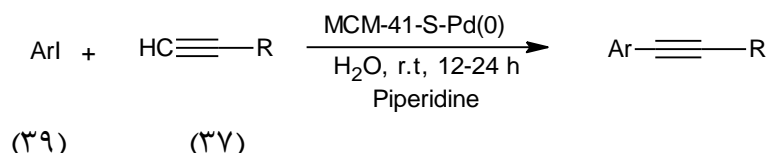
بر مشکل جداسازی و بازیافت کاتالیزگرهای همگن، از کاتالیزگرهای ناهمگن استفاده می‌شود [۲۱]. اگرچه کاتالیزگرهای همگن در مقایسه با کاتالیزگرهای ناهمگن فعالیت و گزینش پذیری بالاتری دارند، اما جداسازی و بازیافت سخت این کاتالیزگرها و عدم خلوص محصولات، کاربرد آن‌ها را تا حدودی محدود می‌کند [۲۲، ۲۳]. به عنوان مثال در سال ۲۰۱۲ واکنش زیر توسط کاتالیزگر Pd/PRGO^۱ در حلال آب و اتانول در شرایط مایکروویو و دمای ۱۸۰ °C انجام شده است [۲۴].



در روش دیگر در سال ۲۰۱۱ واکنش جفت شدن بین آریل یدیدها و آریل برمیدها (۳۹) با فنیل استیلن (۳۷) در حضور کاتالیزگر پالادیم تثبیت شده روی اکسید آهن صورت گرفته است. مزیت این روش قابل بازیافت بودن کاتالیزگر و پایدار بودن آن در هوا می‌باشد [۲۵].



همچنین واکنش آریل یدید (۳۹) و فنیل استیلن (۳۷) توسط کاتالیزگر MCM-41-S-Pd(0) در پی‌پیریدین و آب در اتمسفر آزاد انجام شده است [۲۶].



R = Ph, Me₃Si, CH₃OCH₂, HOCH₂
Ar = 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄

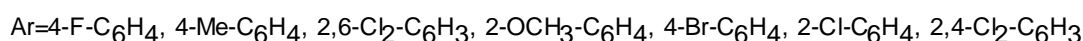
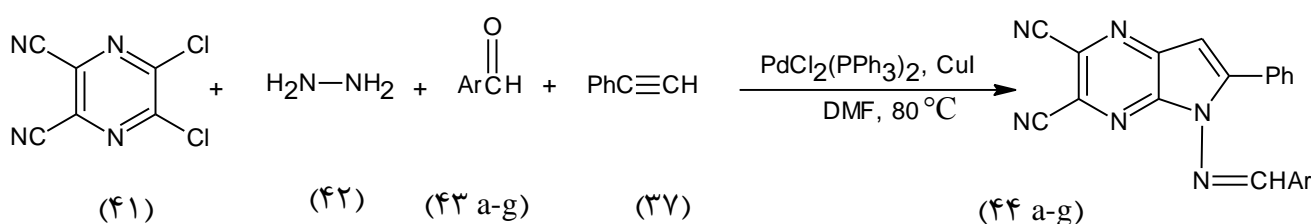
فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

پیرولو [b-۳،۲] پیرازین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع کاربردهای وسیعی در صنایع دارویی دارند. در این تحقیق با توجه به اهمیت کاربرد این ترکیبات، ارائه‌ی روش‌های جدید سنتزی جهت ساخت این ترکیبات حایز اهمیت می‌باشد. به همین منظور در این پروژه روشی جدید برای سنتز مشتقات جدید پیرولو [b-۳،۲] پیرازین (۴۴ a-g) ارائه گردیده است.

در این روش مشتقات جدیدی از ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۳،۲] پیرازین (۴۴ a-g) از واکنش ۶،۵-دی‌کلروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۴۱)، هیدرازین (۴۲) و آلدهیدهای آروماتیک مختلف (۴۳ a-g) با فنیل استیلن (۳۷) در حلال DMF در حضور تری-اتیل آمین و کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید با بهره بالا تهیه شد.

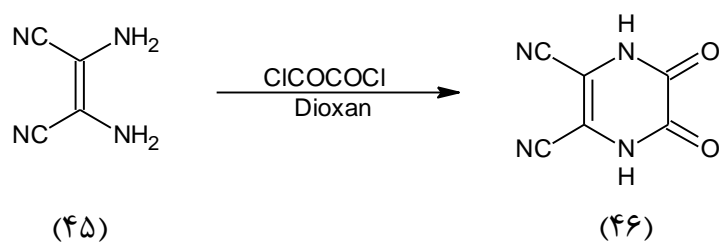


۲-۱- سنتز مواد اولیه

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

از واکنش دی‌آمینومالونیتریل (۴۵) با اگزالیل کلرید در دی‌اکسان خشک و در دمای ۵۰°C، ۶،۵-

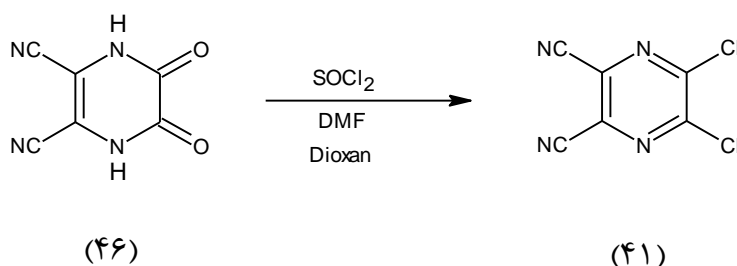
دی‌اکسو-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۴۶) با بهره‌ی بالا به دست آمد [۲۷]



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

از واکنش ترکیب (۴۶) با تیونیل کلرید در مخلوط دی اکسان و DMF و در دمای 60°C ،

ترکیب ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۴۱) به دست آمد [۲۷].



۲-۲- سنتز مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو[۲،۳-b] پیرازین- ۳،۲-دی کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) و مس (I) یدید

از واکنش ۶،۵-دی کلروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۴۱)، هیدرازین (۴۲) و آلدهیدهای آروماتیک

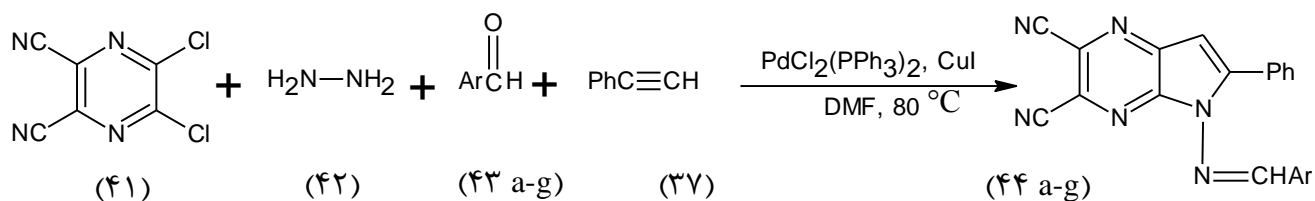
(۴۳ a-g) با فنیل استیلن (۳۷) در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلراید و مس (I)

یدید و باز تری اتیل آمین در حلال DMF در دمای 80°C و زیر جو آرگون، مشتقات ۲-فنیل-N-آریل-

متیلن-۱-H-پیرولو[۲،۳-b] پیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۴۴ a-g) تهیه گردید. بعد از انجام واکنش،

رسوب حاصل پس از شستشو با آب با استفاده از حلال کلروفرم : متانول (۱:۹۹) به وسیله ستون

کروماتوگرافی جداسازی گردید.

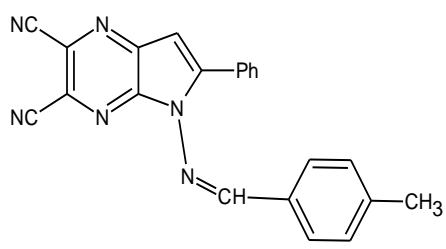
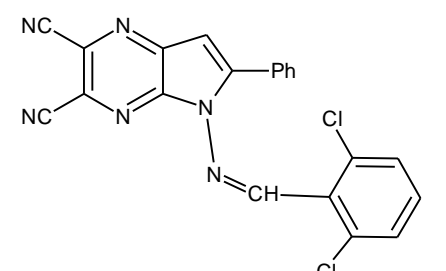
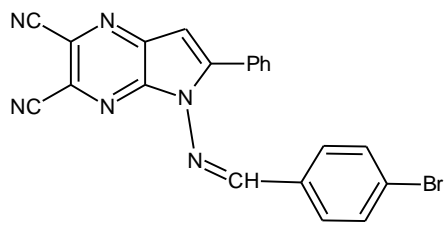


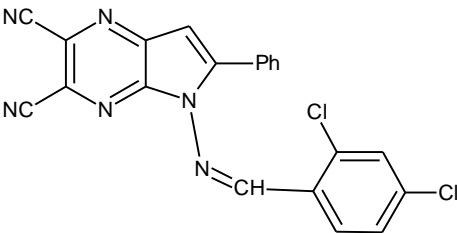
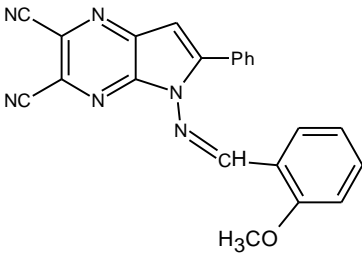
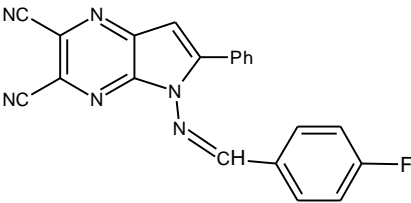
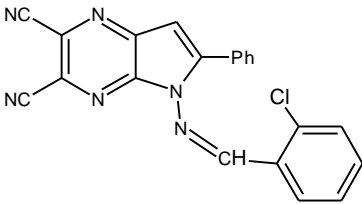
Ar= 4-Me-C₆H₄, 2,6-Cl₂-C₆H₃, 4-Br-C₆H₄, 2,4-Cl₂-C₆H₃, 2-OCH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄

جدول (۱-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-

پیرولو [۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل (۴۴ a-g) را نشان می‌دهد.

جدول (۱-۲)

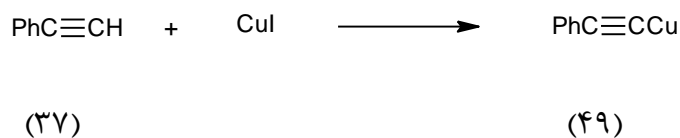
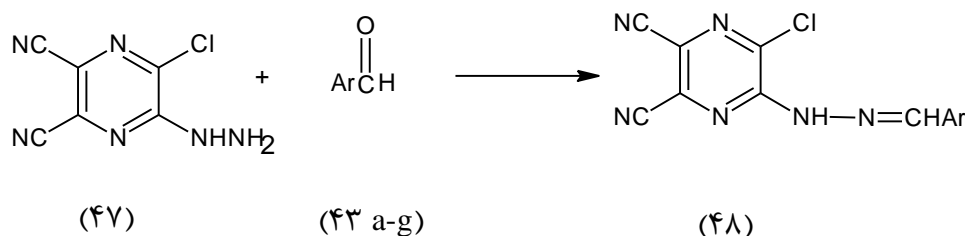
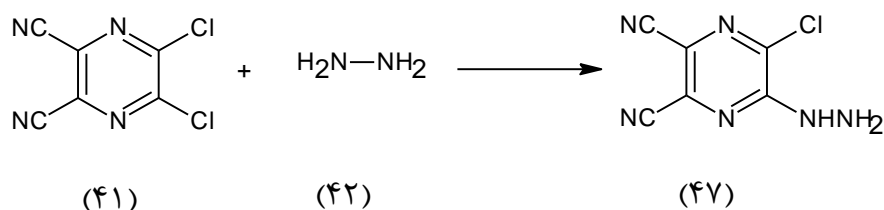
ترکیب	ساختار	بهره‌ی واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۴۴-a		٪۹۵	۲۳۳-۲۳۶
۴۴-b		٪۸۵	۲۴۳-۲۴۵
۴۴-c		٪۸۵	۲۱۱-۲۱۵

۴۴-d		%۹۰	۲۴۹-۲۵۱
۴۴-e		%۸۰	۲۱۸-۲۲۰
۴۴-f		%۸۵	۲۳۰-۲۳۴
۴۴-g		%۸۰	۱۹۹-۲۰۳

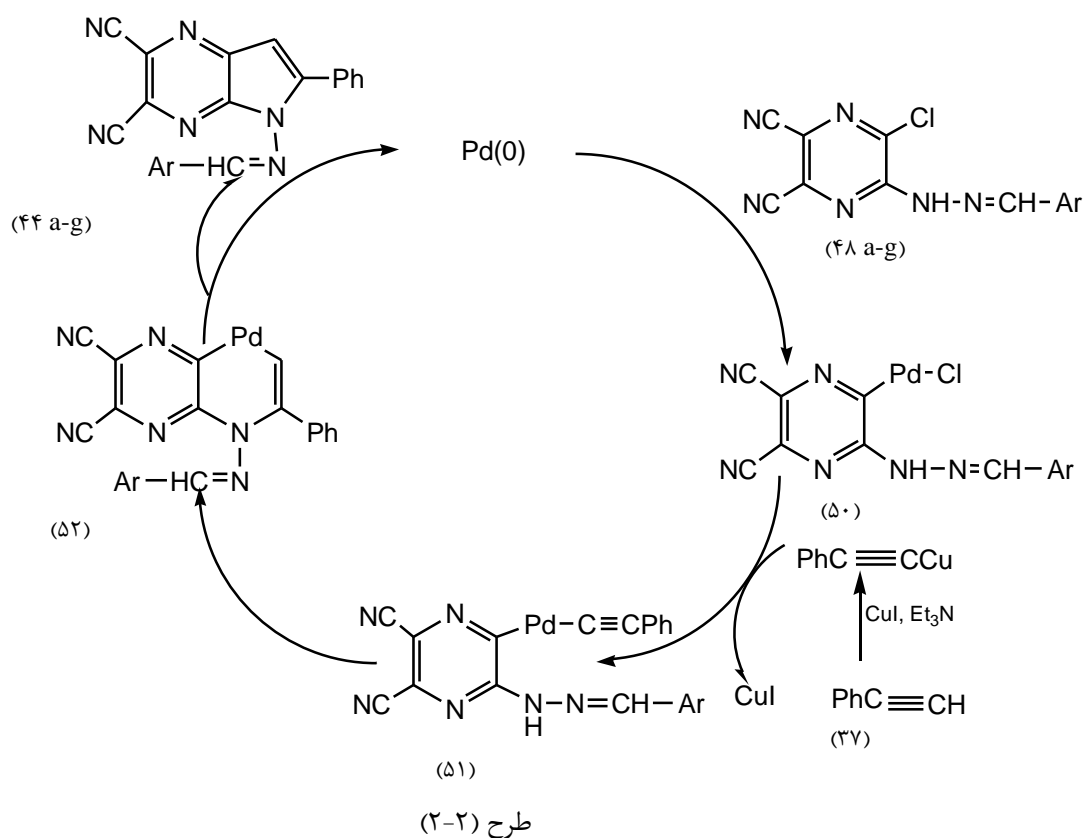
۳-۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش تهیهی مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-*H*-پیرولو[۲,۳-*b*]پیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل

ابتدا از واکنش ۵,۶-دی کلروپیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۴۱) با هیدرازین (۴۲) ترکیب ۲-کلرو-۳-هیدرازینوپیرازین-۳,۲-دی کربونیتریل (۴۷) تهیه می‌شود. در مرحله‌ی بعد از واکنش ترکیب

(۴۷) با آلدهیدهای آروماتیک (۴۳ a-g) مشتقات ۲-(آریل هیدرازینو)-۳-کلروپیرازین-۲،۳-دی-کربونیتریل (۴۸ a-g) تولید می‌شود. در واکنش دیگر از مس (I) دیدید با فنیل استیلن (۴۲) ترکیب استیلیدمس (۴۹) تشکیل می‌شود که در مرحله‌ی نهایی واکنش جفت شدن سونوگاشیرا به همراه حلقه‌زایی صورت می‌گیرد (طرح ۲-۲).



در این چرخه (طرح ۲-۲)، ابتدا کاتالیزگر پالادیم صفر در پیوند کربن-کلر ترکیب ۲-(آریل هیدرازینو)-۳-کلروپیرازین-۲،۳-دی-کربونیتریل (۴۸ a-g) جایگیری کرده و کمپلکس (۵۰) را ایجاد می‌کند. در ادامه از واکنش ترکیب (۳۷) با کمپلکس (۵۰) ترکیب (۵۱) به دست آمده که با حلقوی شدن ترکیب (۵۱) به وسیله‌ی هیدروآمیناسیون ترکیب (۵۲) تشکیل می‌شود. سرانجام با خارج شدن پالادیم (0) محصول نهایی (۴۴ a-g) تهیه می‌گردد.



۴-۲ - شواهد طیفی مشتقات ۲-فنیل-*N*-آریلمتیلن-۱-*H*-پیرولو[۲,۳-*b*]پیرازین-۲،۲-دی کربونیتریل

۲-۴-۱- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-*N*-[۴-متیل فنیل(متیلن)]-۱-*H*-پیرولو[۲,۳-*b*]پیرازین-۲،۲-دی کربونیتریل

در طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۴۴a) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است، گروه متیل واقع در موقعیت ۴- حلقه‌ی بنزیلی به صورت یکتایی در $\delta 2/41$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون متصل به موقعیت سه حلقه‌ی پیرول به صورت یکتایی در $\delta 7/55$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن به صورت دوتایی در $\delta 7/39-7/41$ با سطح زیر پیک دو پروتون، به صورت چندتایی در $\delta 7/60-7/62$ با سطح زیر پیک سه پروتون، همچنین در $\delta 7/82-7/84$ به صورت دو تایی با سطح زیر پیک دو

پروتون و در $\delta 7/96-7/98$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمنی به صورت یکتایی در $\delta 9/58$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده است، اما پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده میشود. (طیف شماره ۲)

**۲-۴-۲- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-N-[(۲،۶-دی کلروفنیل)متیلن]-۱-H-پیرولو[۲،۳-
b]پیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل**

در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۴۴b) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون متصل به موقعیت سه حلقه‌ی پیرول به صورت یکتایی در $\delta 7/57$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن به صورت چندتایی در $\delta 7/64-7/63$ با سطح زیر پیک چهار پروتون، همچنین پروتون‌های دیگر حلقه بنزن در $\delta 7/29-7/99$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمنی به صورت یکتایی در $\delta 10/12$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده اما پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۴).

۲-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-N-[(۴-برموفنیل)متیلن]-۱-H-پیرولو[۲،۳]-

b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (۴۴c) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن و نیز پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت چندتایی در δ ۷/۵-۷/۶ و با سطح زیر پیک شش پروتون همچنین در δ ۷/۸-۷/۹ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمینی به صورت یکتایی در δ ۹/۷ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده اما پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۶).

۲-۴-۴- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-N-[(۴،۲-دی کلروفنیل)متیلن]-۱-H-پیرولو[۲،۳]-

b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (۴۴d) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیکی حلقه بنزن و نیز پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت چندتایی در δ ۷/۵-۷/۶ با سطح زیر پیک هفت پروتون و همچنین در δ ۷/۹-۸ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمینی به صورت یکتایی در δ ۱۰/۱ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده اما پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۸).

۲-۴-۵- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-N-[(۲-متوکسی فنیل)متیلن]-۱-H-پیرولو[۲،۳]-

b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (۴۴e) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است، گروه متوکسی واقع در موقعیت ۲- حلقه‌ی بنزیلی به صورت یکتایی در $\delta 3/8-4$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن و نیز پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت چندتایی در $\delta 7/5-7/6$ و با سطح زیر پیک شش پروتون، همچنین در $\delta 7/8-8$ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمنی به صورت یکتایی در $\delta 9/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۹).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده اما پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۰).

۲-۴-۶- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-N-[(۴-فلئوروفنیل)متیلن]-۱-H-پیرولو[۲،۳]-

b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (۴۴f) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن و نیز پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت چند-تایی در $\delta 7/4-7/6$ با سطح زیر پیک هفت پروتون و همچنین در $\delta 7/9-8$ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمنی به صورت یکتایی در $\delta 9/7$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده از طرفی پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۲)

۲-۴-۷- شواهد طیفی ترکیب ۲-فنیل-N-[(۲-کلروفنیل)متیلن]-۱-H-

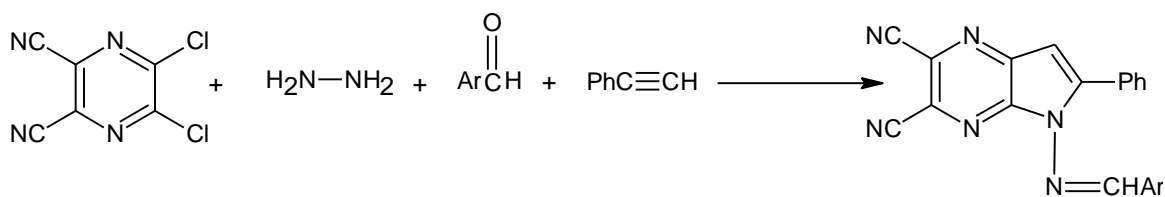
پیرولو[۳،۲-b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (۴۴g) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است. پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن و نیز پروتون CH حلقه‌ی پیرول به صورت چند-تایی در $\delta 7/5-7/6$ و با سطح زیر پیک هفت پروتون، همچنین در $\delta 7/8-8$ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون متصل به کربن ایمنی به صورت یکتایی در $\delta 10/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، هیچگونه جذبی مربوط به گروه NH در $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ و پیوند $\text{C}\equiv\text{C}$ در 2100 cm^{-1} دیده نشده از طرفی پیک جذبی گروه کربونیتریل در 2240 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۴).

۲-۵- اثر کاتالیزگر

برای بررسی اثر کاتالیزگرهای دیگر، واکنش پیرازین با هیدرازین، بنزالدهید و فنیل استیلن با کاتالیزگرهای PdCl_2 و $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ و Pd/C در حضور مس(I) یدید مورد به عنوان مدل انتخاب شد که نتایج آن در جدول (۲-۲) آورده شده است.



Ar=4-F-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 2,6-Cl₂-C₆H₃, 2-OCH₃-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 2,4-Cl₂-C₆H₃

جدول (۲-۲)

کاتالیزگر	PdCl ₂ , CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI	Pd/C, CuI	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂
بهره‌ی واکنش	٪۷۳	٪۹۰	٪۱۵	ناچیز

بنابراین بهترین کاتالیزگر Pd(PPh₃)₂Cl₂ در حضور CuI می‌باشد.

۲-۶- نتیجه گیری

هدف از انجام این کار پژوهشی با توجه به خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین‌ها، سنتز ترکیبات جدید آن بوده است. روش مورد استفاده برای سنتز مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو [b-۳،۲] پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۴۴ a-g) آسان، موثر و بدون خطر است. از ویژگی‌های این کار تک ظرفی و ساده بودن واکنش است.

۲-۷- آینده نگری

با توجه به خواص بیولوژیکی و دارویی مشتقات پیرولوپیرازین، تهیه‌ی مشتقات جدید از پیرولوپیرازین‌ها با به‌کارگیری روش‌های جدید سنتزی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا موارد زیر پیشنهاد می‌گردد:

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

۲- انجام واکنش در اتمسفر هوا.

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

فنیل استیلن در حلال‌های آلی و آبی.

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

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

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

نقطه‌ی ذوب ترکیبات به وسیله‌ی دستگاه Barnstead اندازه‌گیری شده است.

۳-۲- مواد اولیه

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

تهیه‌ی ۵، ۶-دی‌اکسو-۱، ۲، ۳، ۴-تتراهیدروپیرازین-۲، ۳-دی‌کربونیتریل (۴۶)

ابتدا تعلیقی از دی‌آمینومالئونیتریل ($8/90$ میلی‌مول، $0/96\text{ g}$) در دی‌اکسان خشک (10 میلی‌لیتر) تهیه شد. این تعلیق به شدت و برای نیم ساعت، به هم زده شد. محلولی از اگزالیل کلرید ($22/7$ میلی‌مول، $2/88\text{ g}$) در دی‌اکسان خشک (5 میلی‌لیتر) تهیه کرده و کم‌کم

1. Across
2. Fluka
3. Merck

در مدت حداقل نیم ساعت به تعلیق اضافه گردید. مخلوط ایجادشده به مدت سه ساعت در دمای 50°C قرار گرفته پس از صاف کردن، با n-هگزان شستشو داده شد. دمای ذوب محصول (تجزیه) $240-280^{\circ}\text{C}$ ، و بهره‌ی واکنش ۸۸٪ می‌باشد [۲۷]

تهیه‌ی ۵،۶-دی‌کلروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل (۴۱)

به ترکیب ۵،۶-دی‌اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل (۶/۲۰ میلی‌مول، ۱g)، در دی‌اکسان خشک (۱۰ میلی‌لیتر)، تیونیل کلرید (۳۰/۳ میلی‌مول، ۲/۲۰ میلی‌لیتر) افزوده و به مدت یک ساعت در دمای 60°C قرار داده شد. سپس، DMF (۱۳ میلی‌مول و ۱ میلی‌لیتر) را اضافه کرده و مخلوط به مدت یک ساعت و نیم دیگر، حرارت داده شد. حلال حذف گردید و توسط تولوئن گرم استخراج صورت گرفت. پس از حذف تولوئن محصول با دمای ذوب $155-158^{\circ}\text{C}$ و بهره‌ی ۶۸٪ به دست آمد [۲۷].

۳-۳ تهیه‌ی مشتقات ۲-فنیل-N-آریل متیلن-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین (۴۴ a-g)

ترکیب ۵،۶-دی‌کلروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل (۱ میلی‌مول) در DMF (۳ میلی‌لیتر) حل شد. محلول هیدرازین (۲ میلی‌مول) در استونیتریل (۱ میلی‌لیتر) نیز تهیه شد و در دمای صفر درجه سانتیگراد، به آرامی به محلول قبلی در حال چرخش، اضافه و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق به هم زده شد. آلدهید آروماتیک (۱ میلی‌مول) به مخلوط واکنش اضافه شده و به هم زدن به مدت ۱ ساعت دیگر ادامه یافت. سپس مخلوطی از $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (۰/۰۵ میلی‌مول)، مس (I) یدید (۰/۰۱ میلی‌مول) به مخلوط واکنش اضافه شد. پس از گذشت ۱۰ دقیقه تری‌اتیل‌آمین (۲ میلی‌مول) و فنیل‌استیلن (۱/۲ میلی‌مول)، نیز اضافه گردید. به هم زدن در جو آرگون در دمای 80°C به مدت ۲۰ ساعت ادامه یافت. پس از آن رسوب حاصل صاف، و با آب شستشو داده شد. سپس محصول با استفاده از حلال کلروفرم: متانل (۱:۹۹)

به وسیله‌ی ستون کروماتوگرافی جداسازی گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۲-فنیل-*N*-[۴-متیل فنیل(متیلن)]-۱-*H*-پیرولو[۲،۳-*b*]پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل

دمای ذوب: ۲۳۶-۲۳۳ بهره‌ی واکنش: ۹۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): ۲/۴۱ (s, ۳H, CH₃), ۷/۳۹-۷/۴۱ (d, ۲H, ArH), ۷/۵۵ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۶۰-۷/۶۲ (m, ۳H, ArH), ۷/۸۲-۷/۸۴ (d, ۲H, CH), ۷/۹۶-۷/۹۸ (m, ۲H, ArH), ۹/۵۸ (s, ۱H, N = CH); IR (KBr): ۲۲۴۰ (C \equiv N), ۱۵۹۶ (C=C), ۱۴۲۰ (C=C) cm⁻¹.

۲-فنیل-*N*-[۲،۶-دی‌کلرو فنیل(متیلن)]-۱-*H*-پیرولو[۲،۳-*b*]پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل

دمای ذوب: ۲۴۶-۲۴۳ بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۴۰۰MHz, DMSO- d_6): ۷/۵۷ (s, ۱H, CH, pyrrole), ۷/۶۳-۷/۶۴ (m, ۴H, ArH), ۷/۹۲-۷/۹۹ (m, ۴H, ArH), ۱۰/۱۲ (s, ۱H, N = CH); IR (KBr): ۲۲۴۰ (C \equiv N), ۱۵۸۰ (C=C), ۱۴۷۵ (C=C) cm⁻¹.

۲-فنیل-*N*-[۴-برمو فنیل(متیلن)]-۱-*H*-پیرولو[۲،۳-*b*]پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل

دمای ذوب: ۲۱۵-۲۱۱ بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ (۸۰MHz, DMSO- d_6): ۷/۵-۷/۶ (m, ۶H, ArH), ۷/۸-۷/۹ (m, ۴H, ArH), ۹/۷ (s, ۱H, N = CH); IR (KBr): ۲۲۴۰ (C \equiv N), ۱۵۹۰ (C=C), ۱۴۷۸ (C=C) cm⁻¹.

۲-فنیل-N-[۲-دی کلرو فنیل(متیلن)]-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی
کربونیتریل

دمای ذوب: ۲۴۹-۲۵۱ بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

$^1\text{HNMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz}$, $\text{DMSO}-d_6$): ۷/۵-۷/۶ (m, ۷H, ArH), ۷/۹-۸ (m, ۲H, ArH), ۱۰/۱ (s, ۱H, N = CH); IR(KBr): ۲۲۲۴ (C \equiv N), ۱۵۷۷ (C=C), ۱۴۶۸ (C=C) cm^{-1} .

۲-فنیل-N-[۲-متوکسی فنیل(متیلن)]-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی
کربونیتریل

دمای ذوب: ۲۱۸-۲۲۰ بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

$^1\text{HNMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz}$, $\text{DMSO}-d_6$): ۳/۸-۴ (s, ۳H, CH_3), ۷/۵-۷/۶ (m, ۶H, ArH), ۷/۸-۸ (m, ۴H, ArH), ۹/۹ (s, ۱H, N = CH); IR(KBr): ۲۲۴۰ (C \equiv N), ۱۵۹۳ (C=C), ۱۴۸۲ (C=C), cm^{-1} .

۲-فنیل-N-[۴-فلوئوروفنیل(متیلن)]-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

دمای ذوب: ۲۳۴-۲۳۰ بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

$^1\text{HNMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz}$, $\text{DMSO}-d_6$): ۷/۴-۷/۶ (m, ۷H, ArH), ۷/۹-۸ (m, ۳H, ArH), ۹/۷ (s, ۱H, N = CH), IR(KBr): ۲۲۴۰ (C \equiv N), ۱۵۷۵ (C=C), ۱۴۷۰ (C=C) cm^{-1} .

۲-فنیل-N-[۲-کلروفنیل(متیلن)]-۱-H-پیرولو[۲،۳-b]پیرازین-۲،۳-دی کربونیتریل

دمای ذوب: ۱۹۹-۲۰۳ بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

$^1\text{HNMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz}$, $\text{DMSO}-d_6$): ۷/۵-۷/۶ (m, ۷H, ArH), ۷/۸-۸ (m, ۳H, ArH), ۱۰/۱ (s, ۱H, N = CH); IR(KBr): ۲۲۴۰ (C \equiv N), ۱۵۹۰ (C=C), ۱۴۷۸ (C=C) cm^{-1} .

۳-۴ تهیه‌ی کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

ابتدا پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵ مول، ۸/۸۵g) و LiCl (۰/۱ مول، ۴/۲۵g) در متانول خشک، به یک بالن ته گرد حاوی متانول خشک اضافه و این مخلوط در دمای محیط هم زده شد. سپس تری فنیل فسفین (۰/۱۱ مول، ۲۷/۵g) به آرامی به مخلوط در حال هم خوردن اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده، تا دمای ۸۰°C گرم شد تا جامد زرد رنگ نامحلولی تشکیل گردد، سپس مخلوط حاصل سرد شد رسوب تشکیل شده پس از صاف شدن با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۲۸].

مراجع

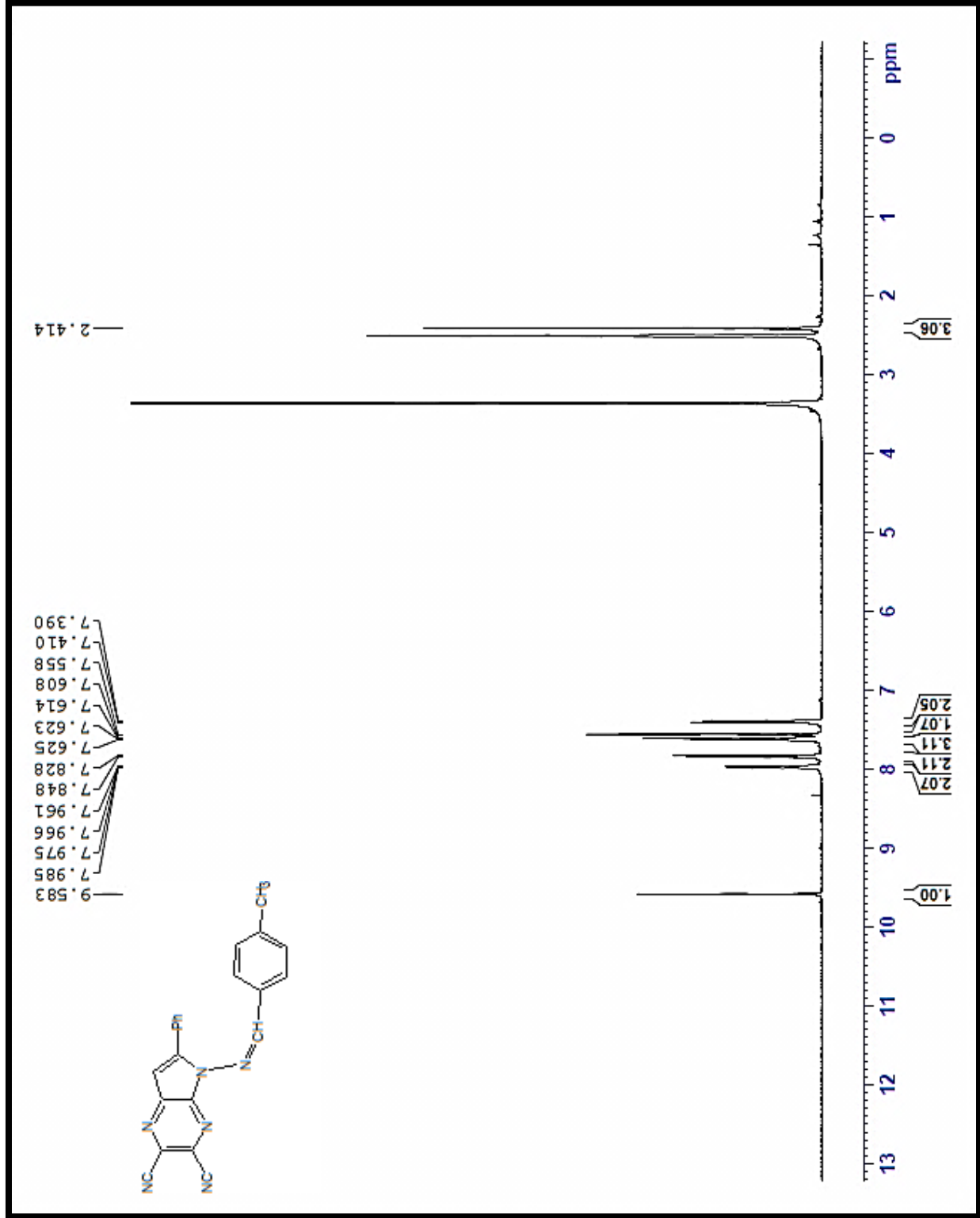
References

- [1] Dmitriy S. Ch., Sergey V. Sh., Alexander E. S. and Alexander N. K. Highly, “selective substitutions in 2,3-dichloropyrazine. A novel general approach to aloisines”, *Tetrahedron*, (2006), 62, 9919–9930.
- [2] L. J. Meijer, “Aloisines, a New Family of CDK/GSK-3 Inhibitors SAR Study, Crystal Structure in Complex with CDK2, Enzyme Selectivity, and Cellular Effects”, *Med. Chem*, (2003), 46, 222–236.
- [3] G. G. Dubinina, M. O. Platonov, S. M. Golovach, P. O. Borysko, A.O. Tolmachov and Y. M. Volovenko, “Novel 5,7-disubstituted 6-amino-5H-pyrrolo[3,2-b]pyrazine-2,3-dicarbonitriles, the promising protein kinase inhibitors with antiproliferative activity”, *Med. Chem*, (2006), 41, 727–737.
- [4] M. Mapelli, L. Massimiliano, C. Crovace, M.A. Seeliger, L.-H. Tsai, L.Meijer, A. Musacchio, “Mechanism of CDK5/P25 Binding by CDK Inhibitors” *Med. Chem*, (2005) 48, 671–679.
- [5] Y. Mettey, M. Gompel, V. Thomas, M. Garnier, M. Leost and I. Ceballos-Picot “Synthesis of C-linked immobilized analogs of aloisine A by click chemistry”, *Med. Chem*, (2003) , 46, 222–236.
- [6] J. Y. Jaung, S. H. Jeong and S. H. Kim, “Synthesis and keto-enol isomerism of 1-alkyl-2-methyl-5,6-dicyano-3-[2-(5alkylamino-2,3-dicyanopyrazin-6-yl)-hydroxyethenyl]-pyrrolo[2,3-b]pyrazine”, *Dyes and Pigments*, (2001), 48, 133-141
- [7] Yu. M. Volovenko and G. G. Dubinina, “Synthesis and properties Of 6-amino-7-hetaryl-5-*R*-5H-pyrrolo-[2,3-*b*]pyrazine-2,3-dicarbonitrile”, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (2002), 38, 3, 124-337.
- [8] C. R. Hopkins and N. Collar, “An improved method for the synthesis of 6-substituted-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines via palladium-catalyzed heteroannulation using microwave heating”, *Tetrahedron Letters* , (2004), 45, 8087–8090.
- [9] J. Vierfond, M. Mettey, Y. Mascrier-Demagny, L. Miocque. “Cyclisation par amination intramoléculaire dans la serie pyrazine”, *Tetrahedron Lett.* (1981), 22, 1219–1222.
- [10] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, “A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitution of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines”, *Tetrahedron Lett.*, (1975), 16, 4467.
- [11] R. Chinchila and C. Najera, “The sonogashira reaction: A Booming Methodology in synthetic organic chemistry”, *Chem. Rev.*, (2007), 107, 874.

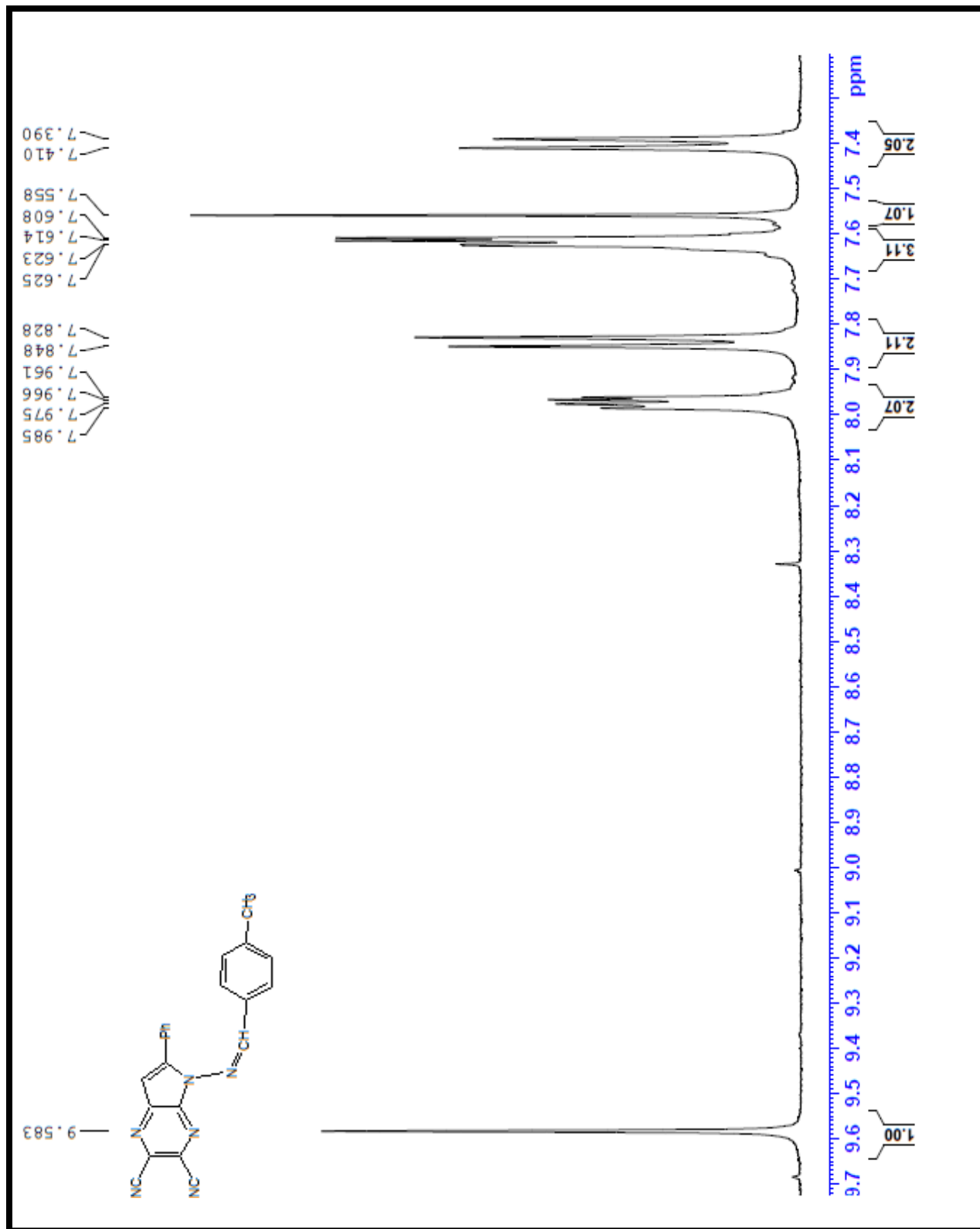
- [12] V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, "A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature", *Eur. J. Org. Chem.*, (2000), 22, 3679-3681
- [13] C. Yang, S. P. Nolan, "Efficient Sonogashira Reactions of Aryl Bromides with Alkynylsilanes Catalyzed by a Palladium/Imidazolium Salt System", *Organometallics*, (2002), 21, 1020.
- [14] R. Breslow, "Hydrophobic effects on simple organic reactions in water", *Acc. Chem. Res.*, (1991), 24, 159.
- [15] K. Cherry, J. Thibonnet, A. Duchene, J. Parrain, M. Abarbri, Pyridazine derivatives. Part 39: Reactivity of 5-iodopyridazin-3(2H)-ones in palladium-catalysed reactions *Tetrahedron*, (2004), 60, 12177.
- [16] M. J. Mphahlele, L. G. Lesenyeh, H. R. Makelane, "tipyrrolo[3,2-c]quinoline derivatives via palladium-catalyzed heteroannulation of 2-aryl-3-iodo-4-(phenylamino)quinolones and 4-(N,N-allylphenylamino)-2-aryl-3-iodoquinolines", *Tetrahedron*, (2010), 66, 6040-6046.
- [17] M. J. Mphahlele, V. Mtshemla, "2-Aryl-4-azido-3-(bromo/ido)quinoline as Substrates for the synthesis of Primary 4-Amino-2,3-disubstituted Quinoline Derivatives", *J. Heterocycl. Chem.* (2008), 45, 1343-1350.
- [18] M. Bakherad, A. Keivanloo, Z. Kalantar, S. Jajarmi, "Pd/C-catalyzed heterocyclization during copper-free Sonogashira coupling: synthesis of 2-benzylimidazo[1,2-a]pyrimidines in water", *Tetrahedron Lett.*, (2011), 52, 228-230.
- [19] M. Bakherad, A. Keivanloo, Sh. Samangoeei, "Synthesis of 1-aryl-substituted-4-chloroimidazo[1,2-a]quinoxalines catalyzed by PdCl₂ in water", *Tetrahedron Lett.*, (2012), 53, 1447-1449.
- [20] A. Speranca, B. Godoi, A. C. G. Souza, G. Zeni, "3-Iodo-4-chalcogen-2H-benzopyran as a convenient precursor for the sonogashira cross-coupling: synthesis of 3-alkynyl-4-chalcogen-2H-benzopyrans", *Tetrahedron Lett.*, (2010), 51, 36-39.
- [21] P. Siemsen, R. C. Livigston, F. Diederich, "Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction", *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2000), 39, 2632-2657.
- [22] W. Susanto, Ch. Chu, W. J. Ang, T. Ch. Chou, L. Chiangolo, Y. Lam, "Fluorous Oxime Palladacycle: A Precatalyst for Carbon-Carbon Coupling Reactions in Aqueous and Organic Medium", *J. Org. Chem.*, (2012), 77, 2729-2742.

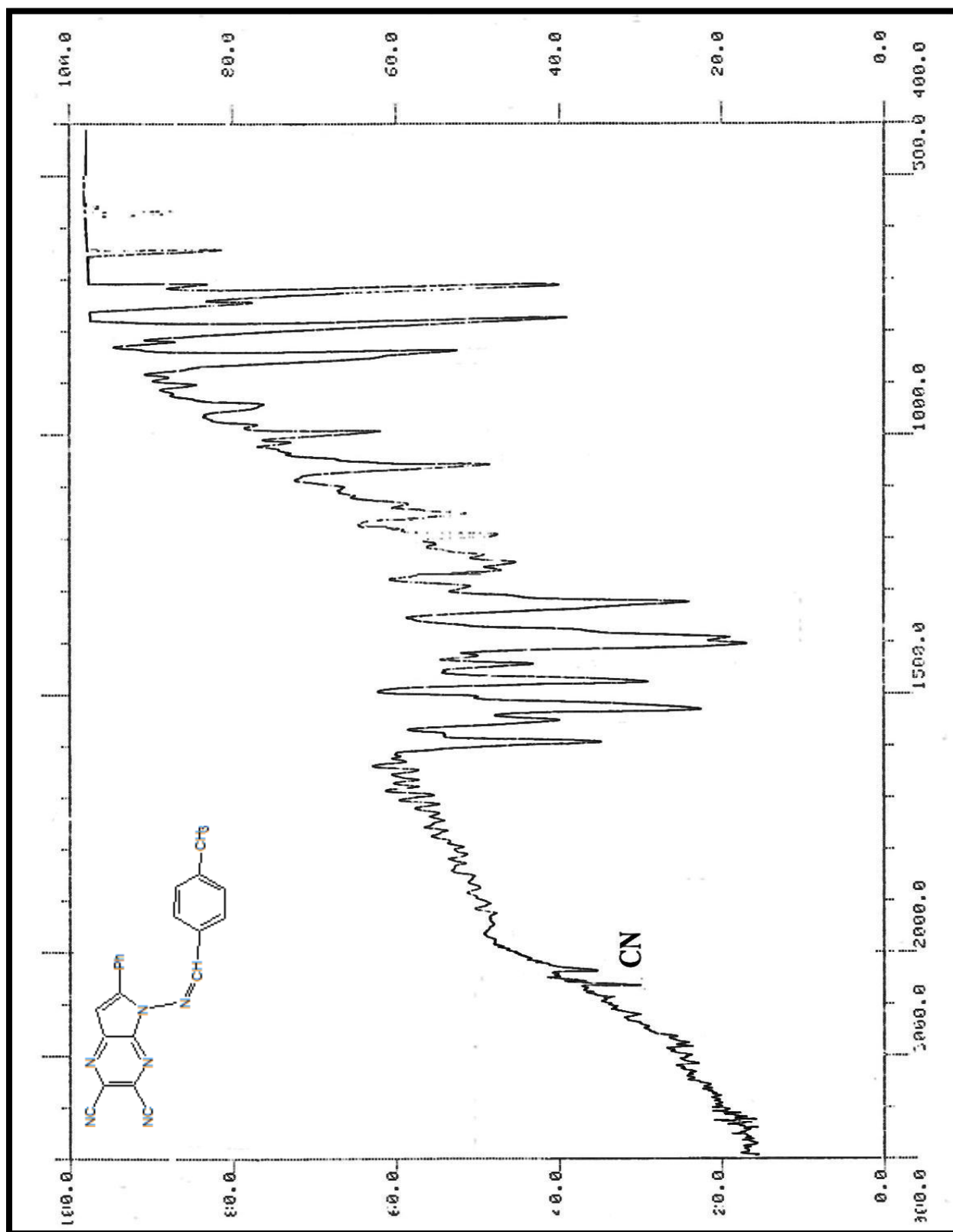
- [23] (a), E. B. Mubofu; J. H. Clark.; D. Macquarrie, “A novel Suzuki reaction system based on a supported palladium catalyst”, *Green Chem.* (2001), 3, 23–25. (b) Rosario-Amorin, D.; Wang, X.; Gaboyard, M.; Clérac, R.; Nlate, S.; Heuzé, K. *Chem. Eur. J.*(2009), 15, 12636–12643.
- [24] Sh. Mossa, A. R. Siamaki, B. F. Gupton, M. S. El-Shall, “Pd-Partially Reduced Graphene Oxide Catalysts (Pd/PRGO): Laser Synthesis of Pd Nanoparticles Supported on PRGO Nanosheets for Carbon–Carbon Cross Coupling Reactions”, *ACS Catal.*, (2012), 2, 145-154.
- [25] V. Polshettiwar, R. Luque, A. Fihri, H. Zhu, M. Bouhrara, J. M. Basset, “Magnetically Recoverable Nanocatalysts”, *Chem. Rew.*, (2011), 111, 3036-3075.
- [26] M. Cai, Q. Xu, J. Sha, “ Copper-free Sonogashira coupling reaction catalyzed by MCM-41-Supported thioether palladium (0) complex in water under aerobic conditions”, *J. Mol.Catal.*, (2007), 272, 293.
- [27] T. Suzuki, Y. Nagae and K. Mitsuhashi, “Preparation Of Magnesium Azaphthalocyanines By Cyclotetramerisation Of S-Substituted 4,5-Disulfanylpzrazine-2,3-Dicarbonitriles”, *Heterocycle Chem* , (1986) 23, 1419.
- [28] J. L. Moore, M. Stephen, S. M. Taylor and V. A. Soloshonok, “ An efficient and operationally convenient general synthesis of tertiary amines by direct alkylation of secondary amines with alkyl halides in the presence of Huenig’s base”, *Arkivoc* , (2005), 6, 287-292.

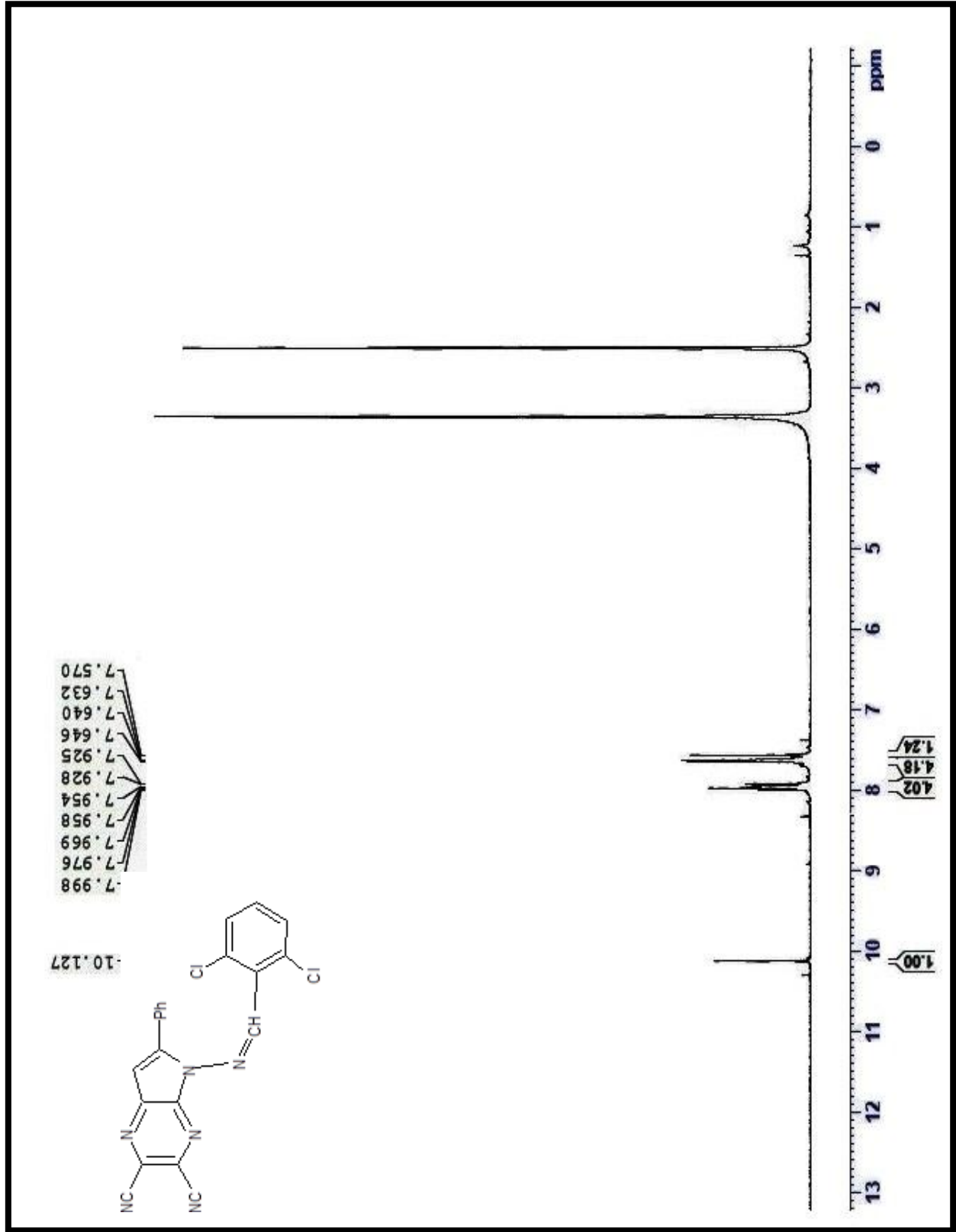
ضمیمہ

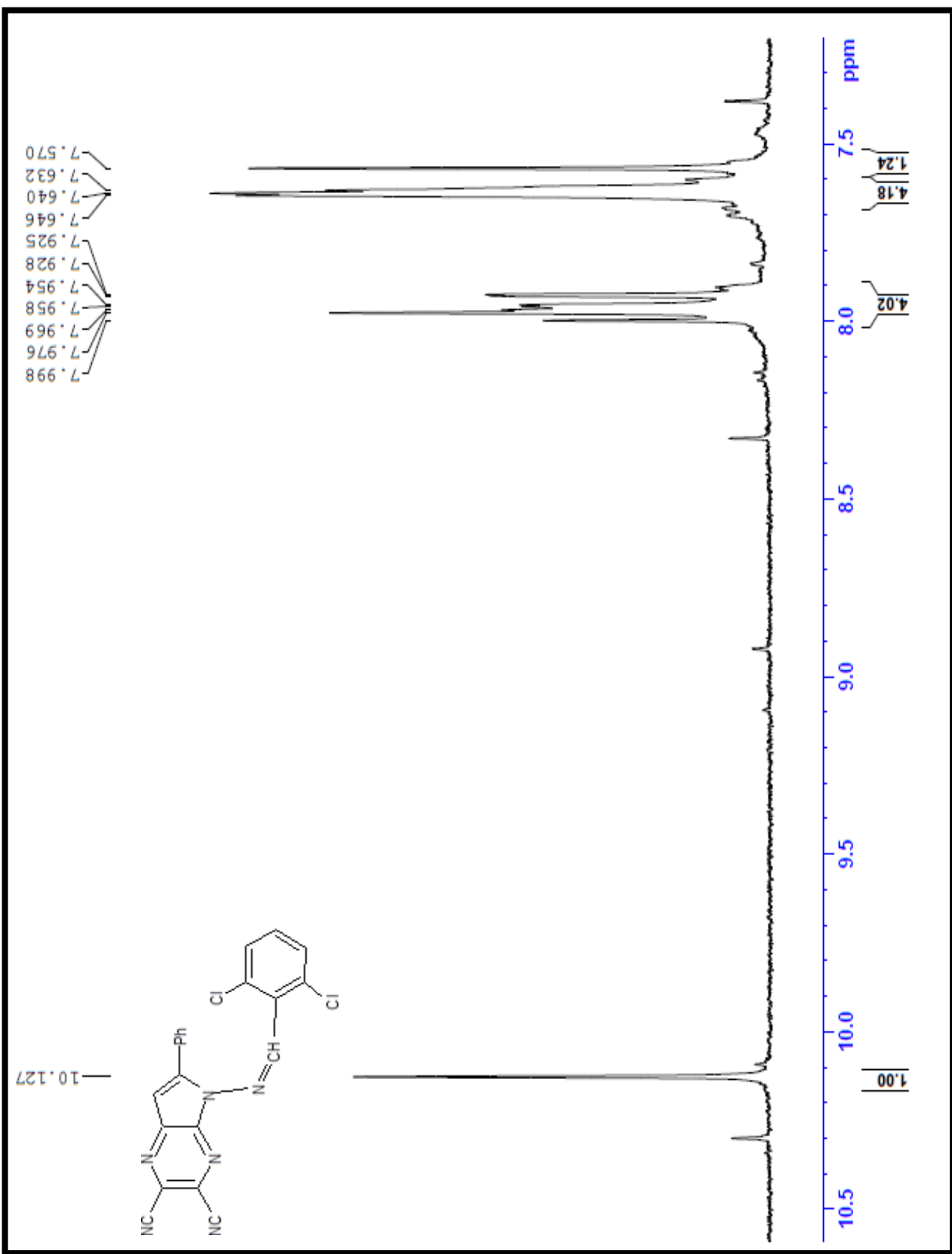


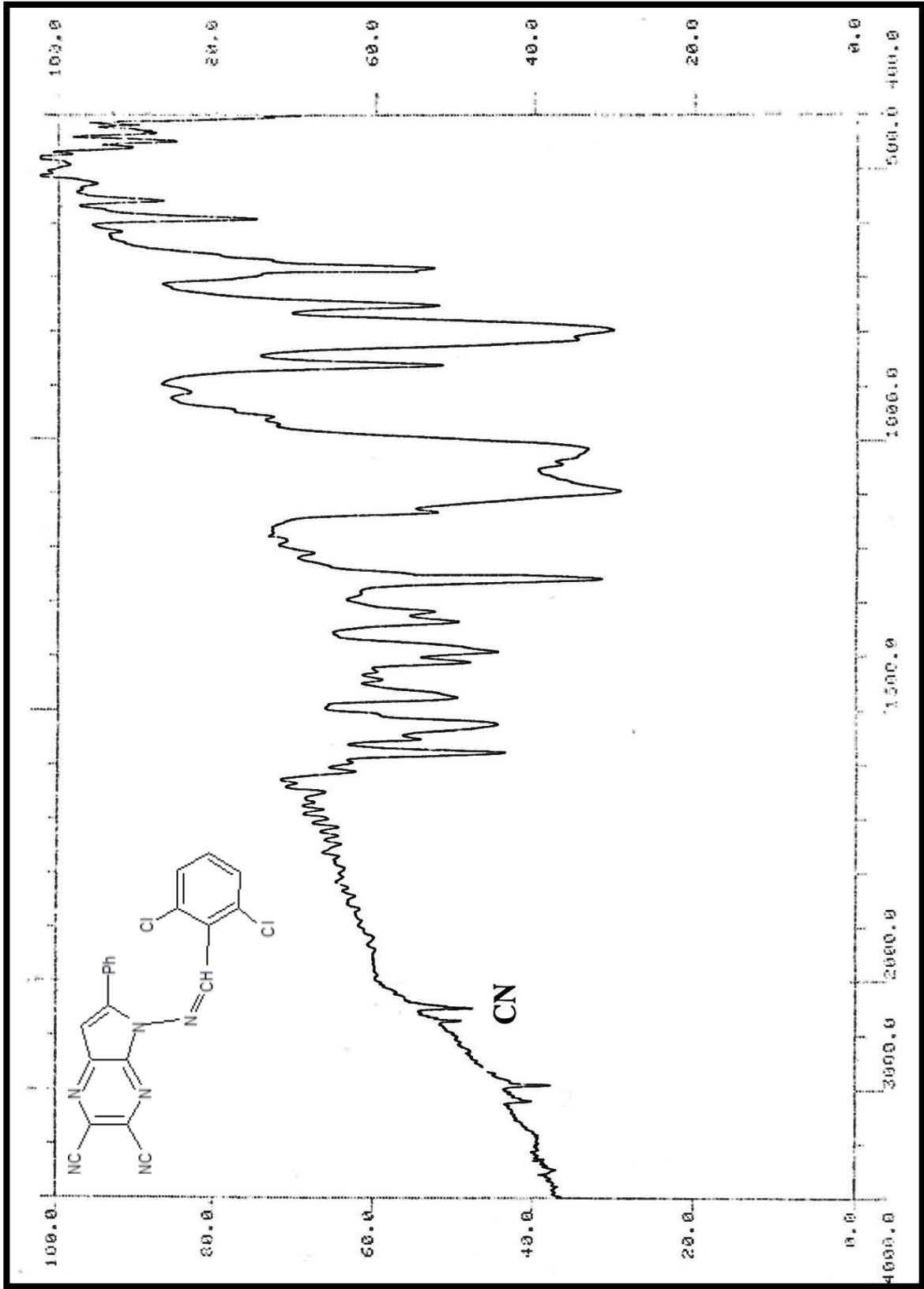
(طيف شماره ١-الف)

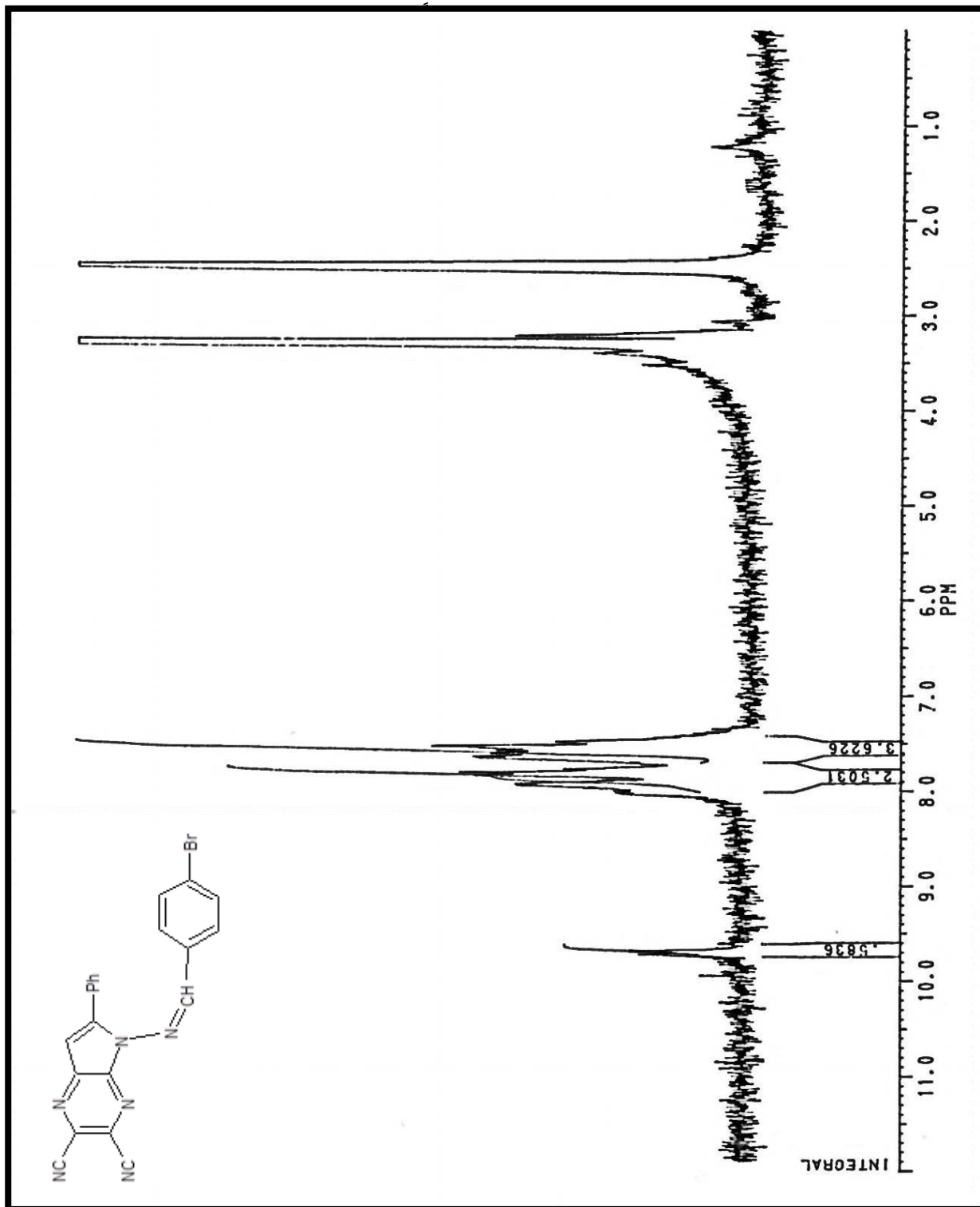




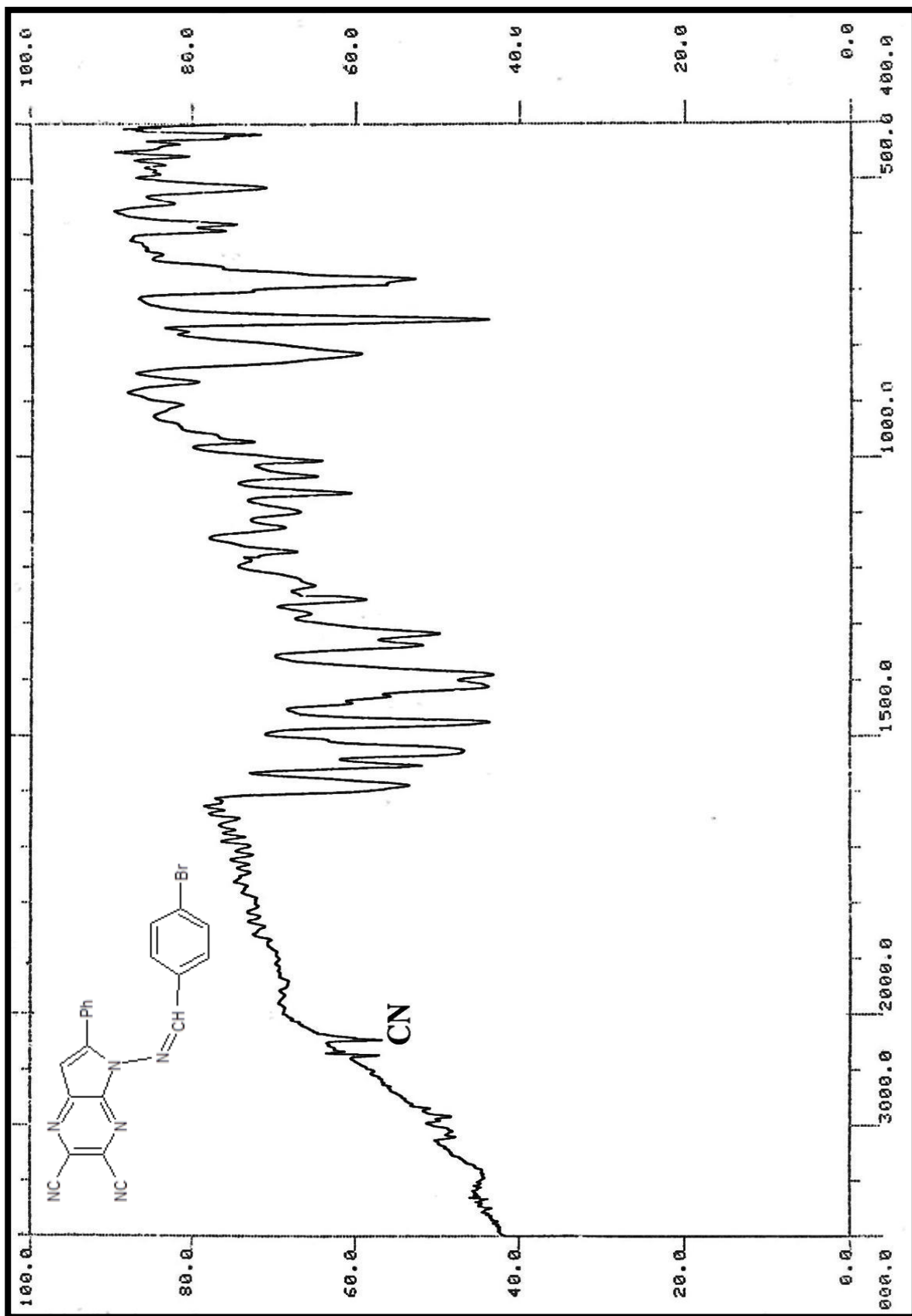




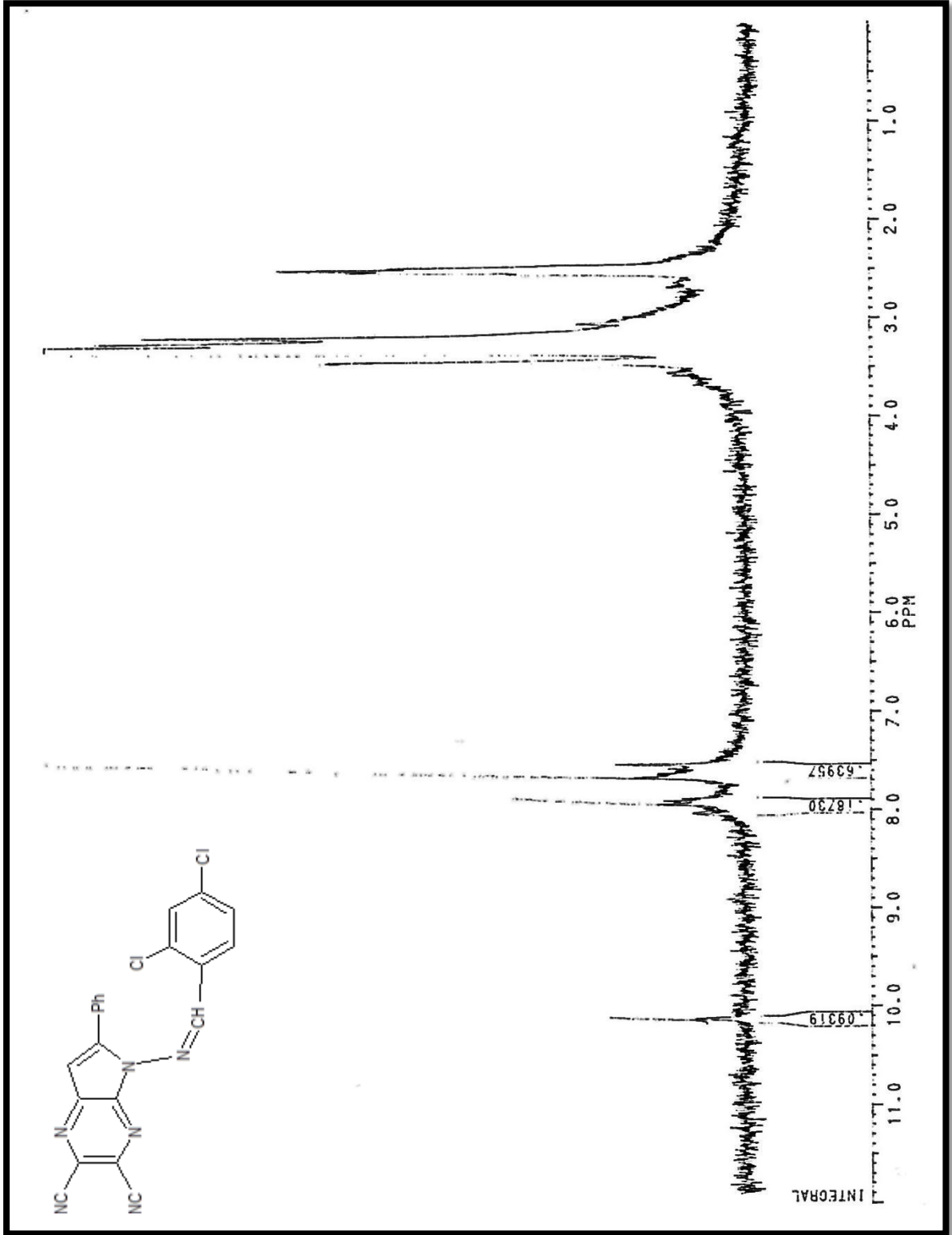




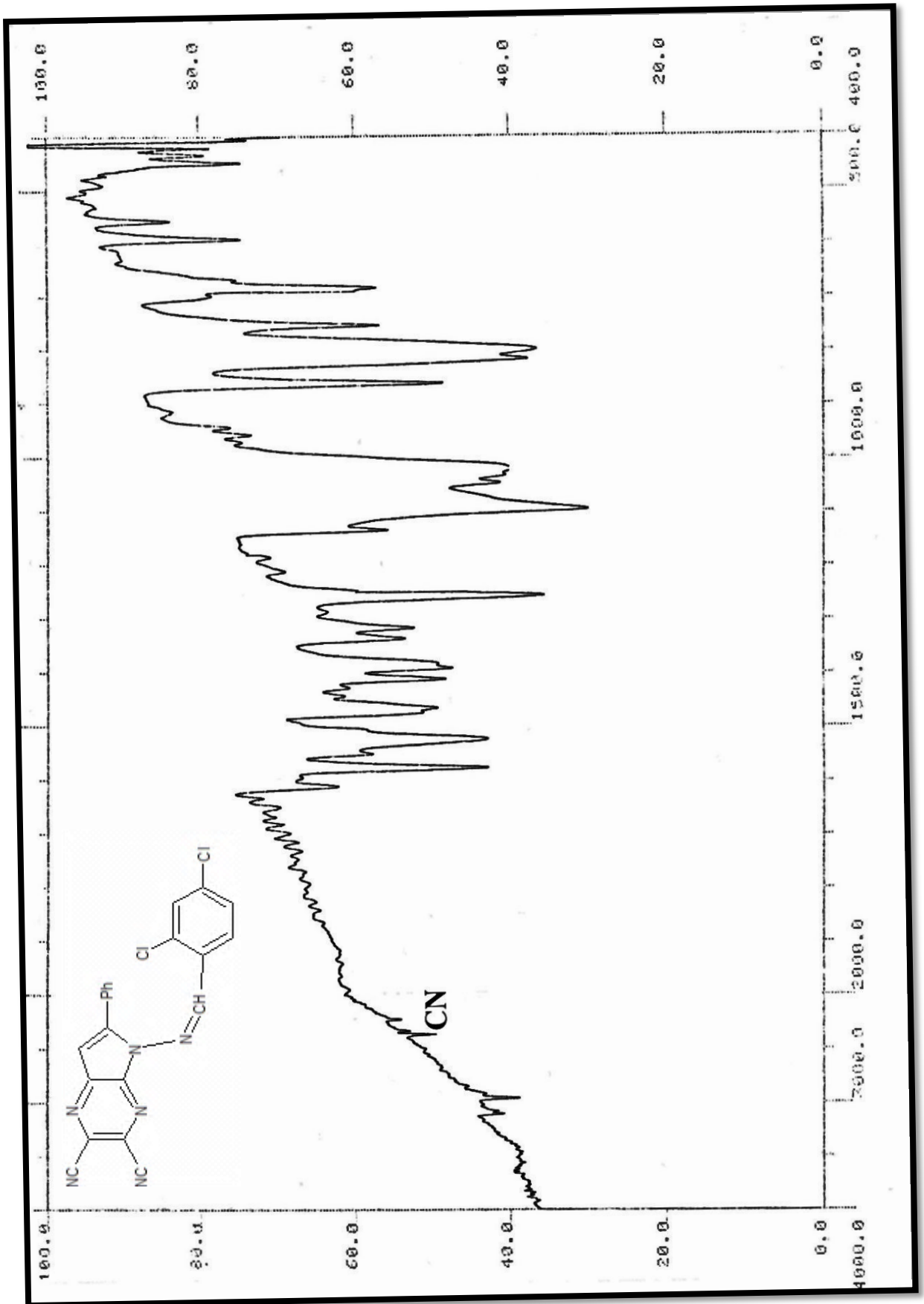
(طيف شماره ۶)

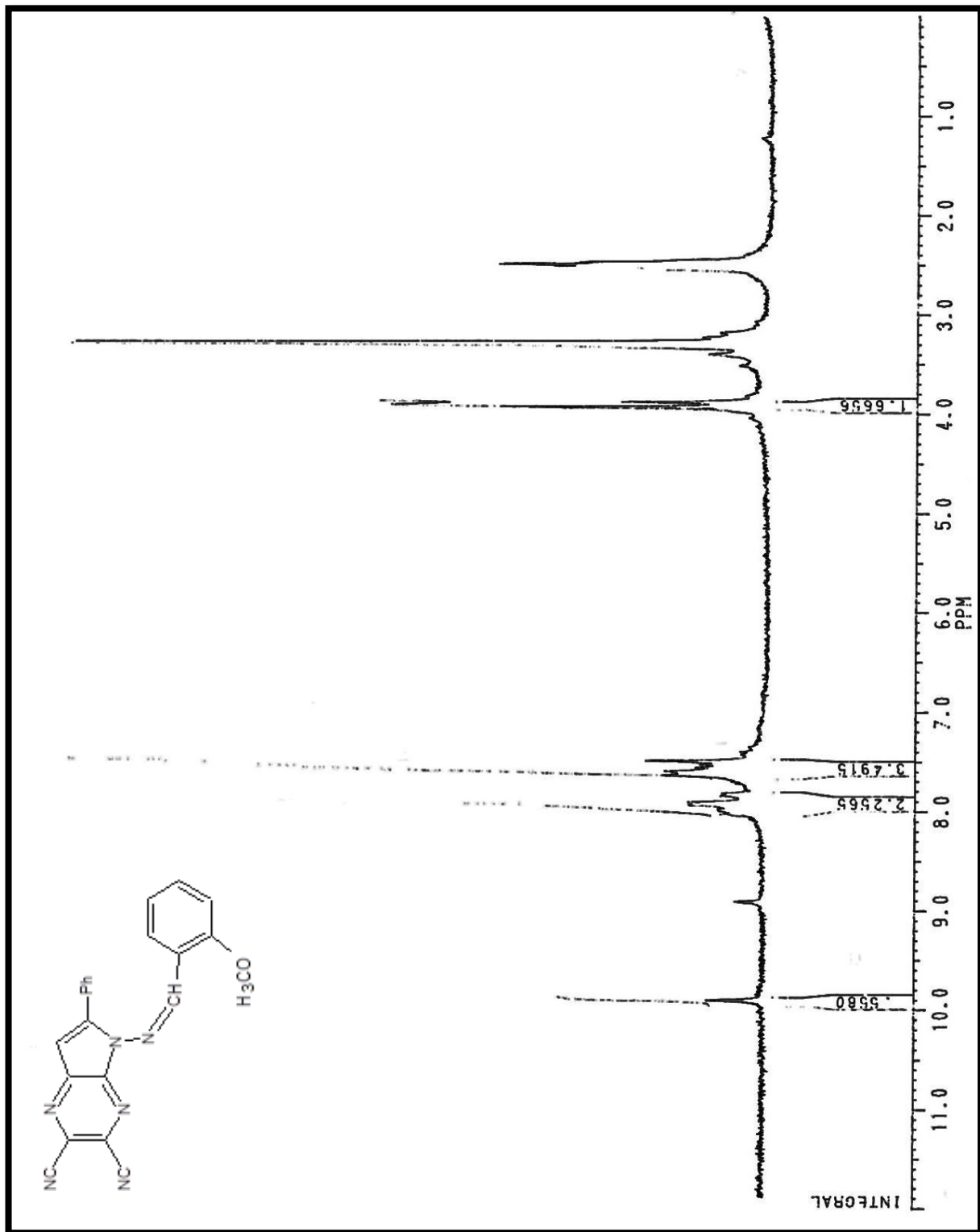


(طیف شماره ۷)

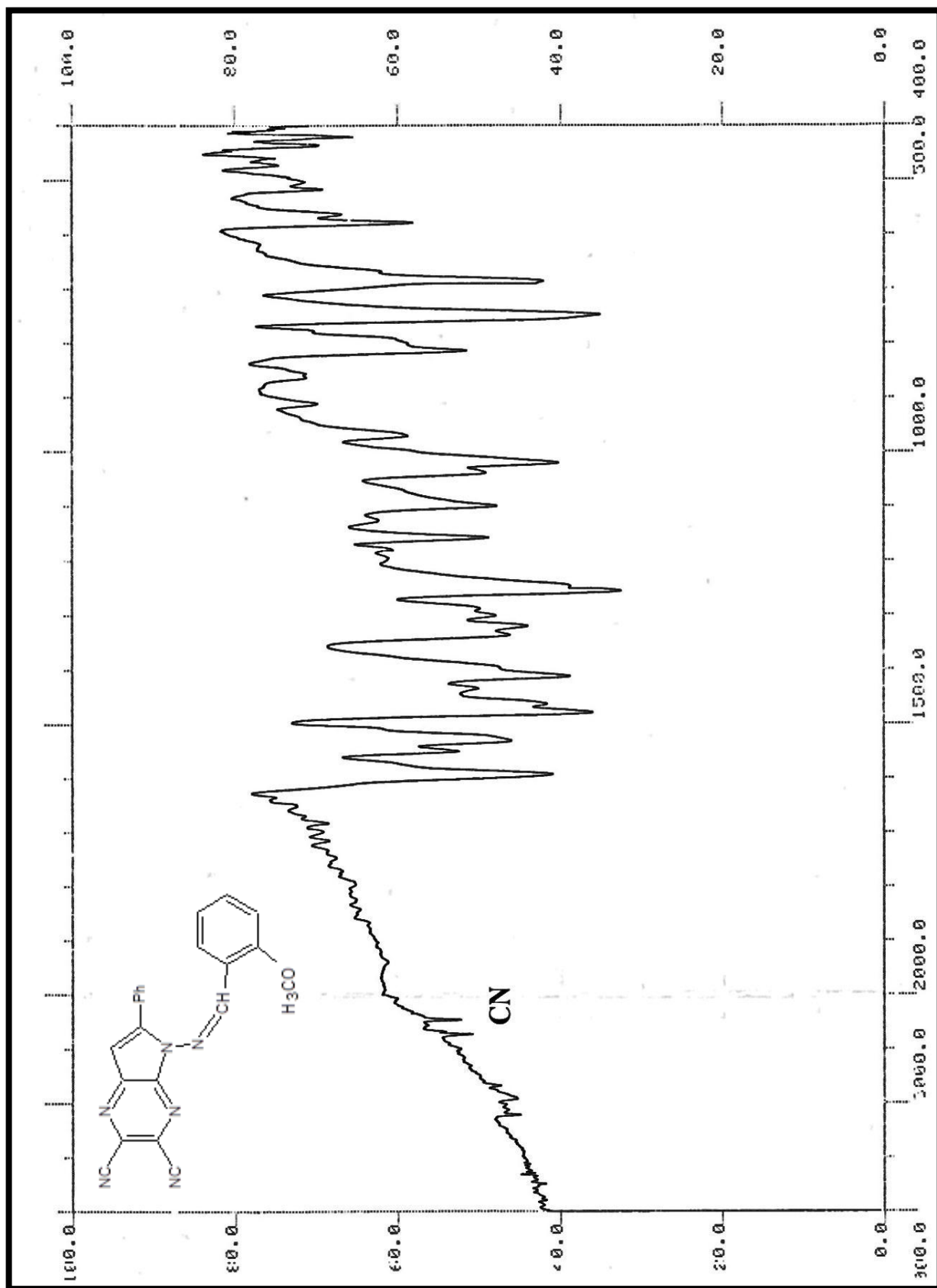


(طيف شماره ۸)

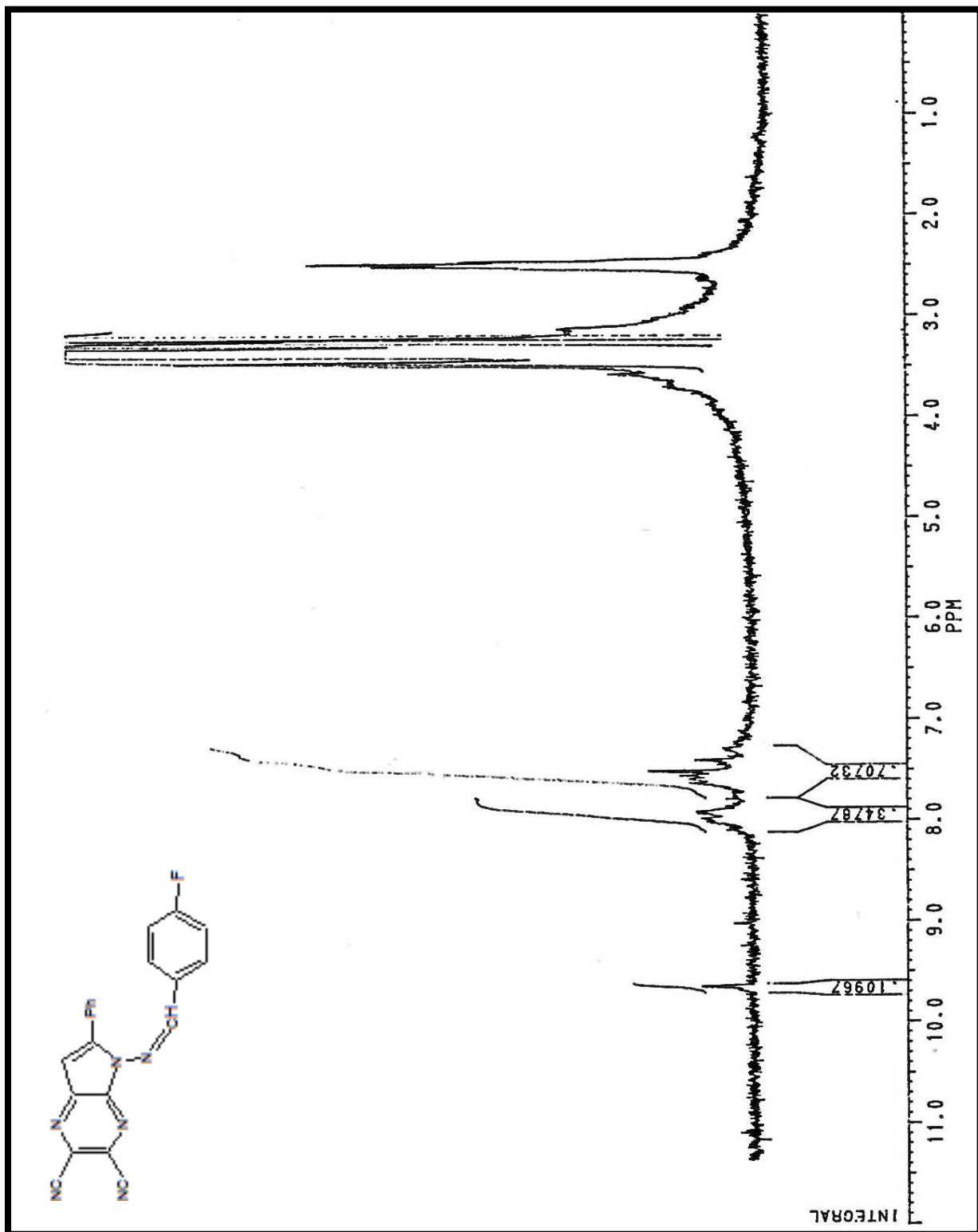




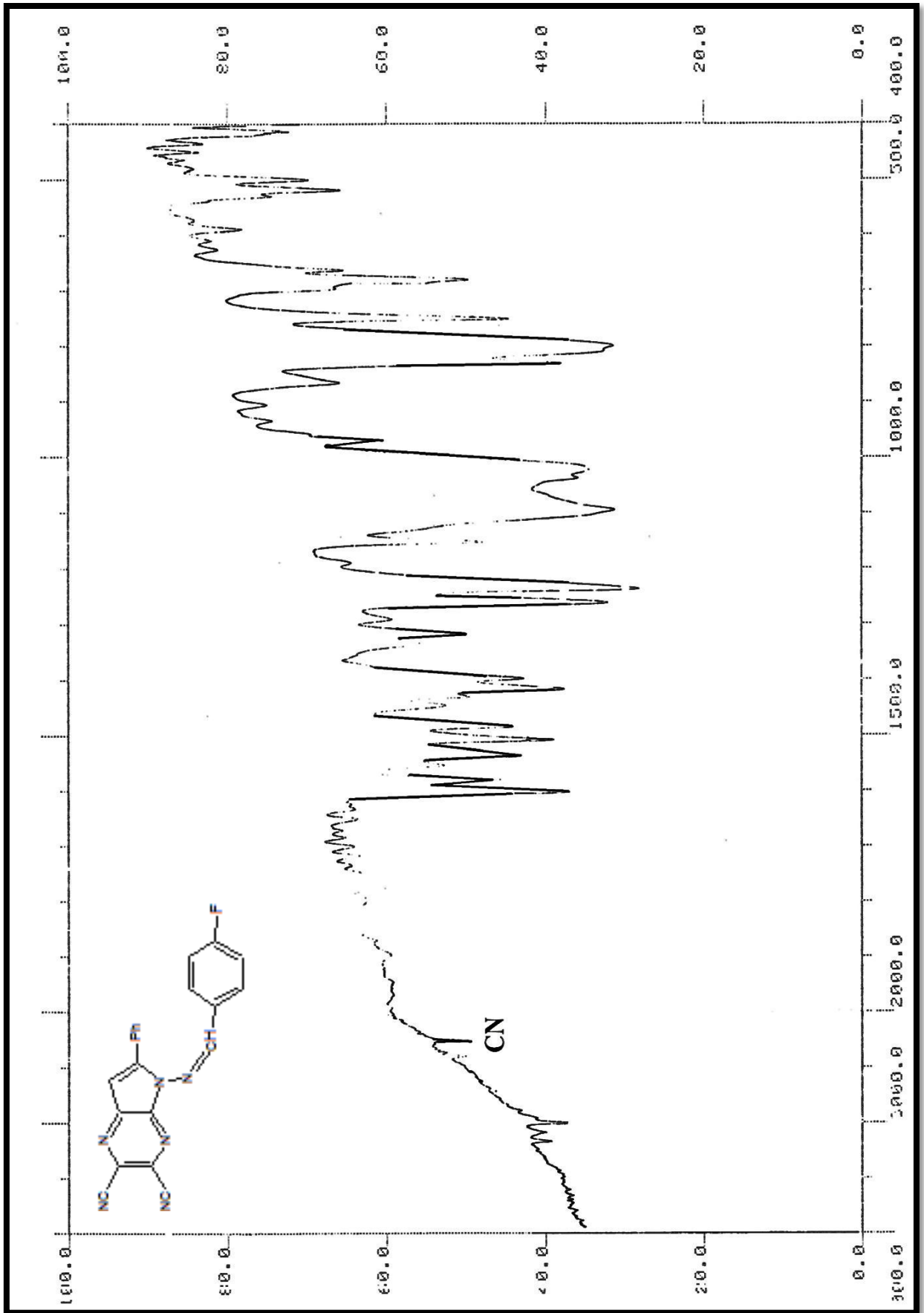
(طیف شماره ۱۰)



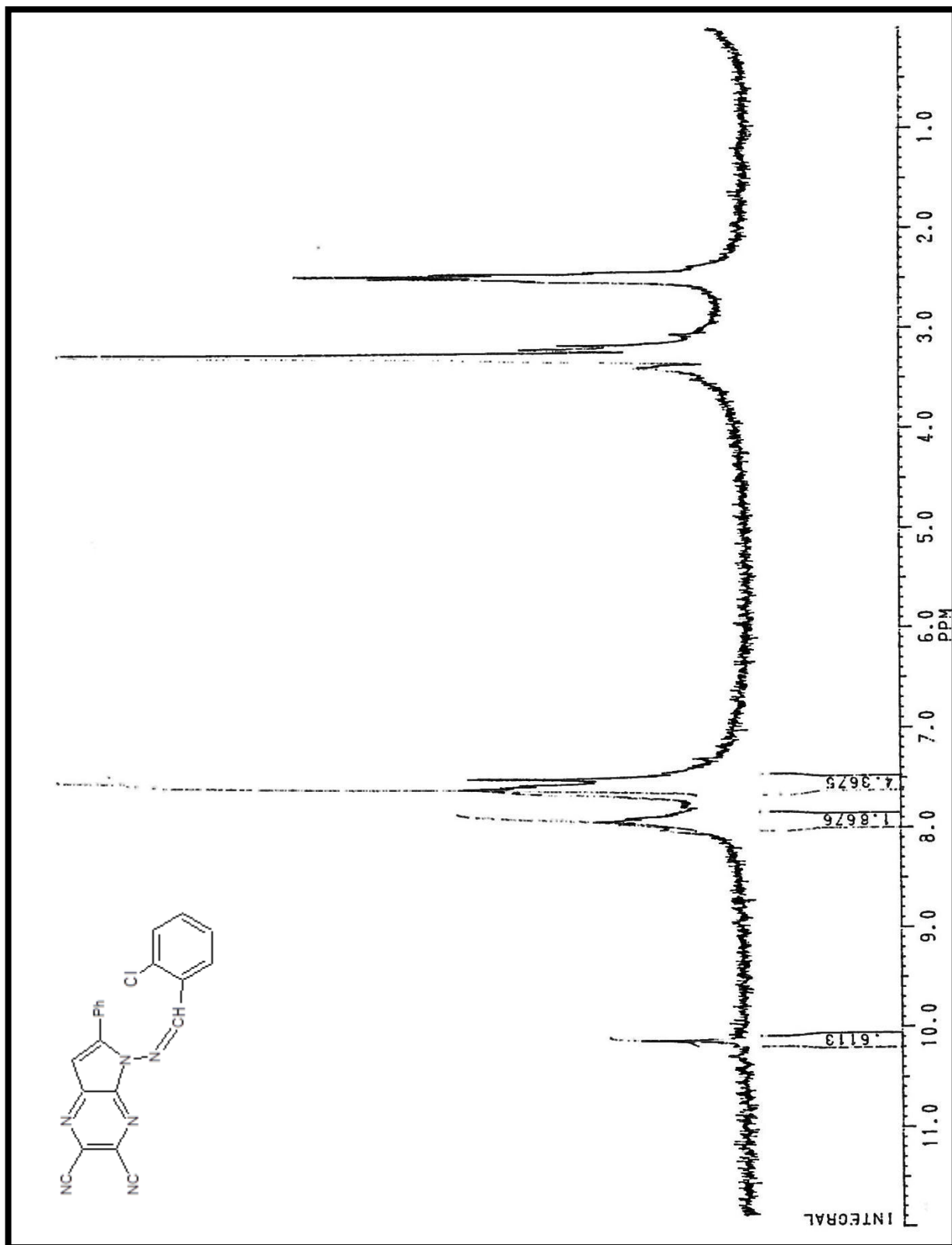
(طيف شماره ۱۱)



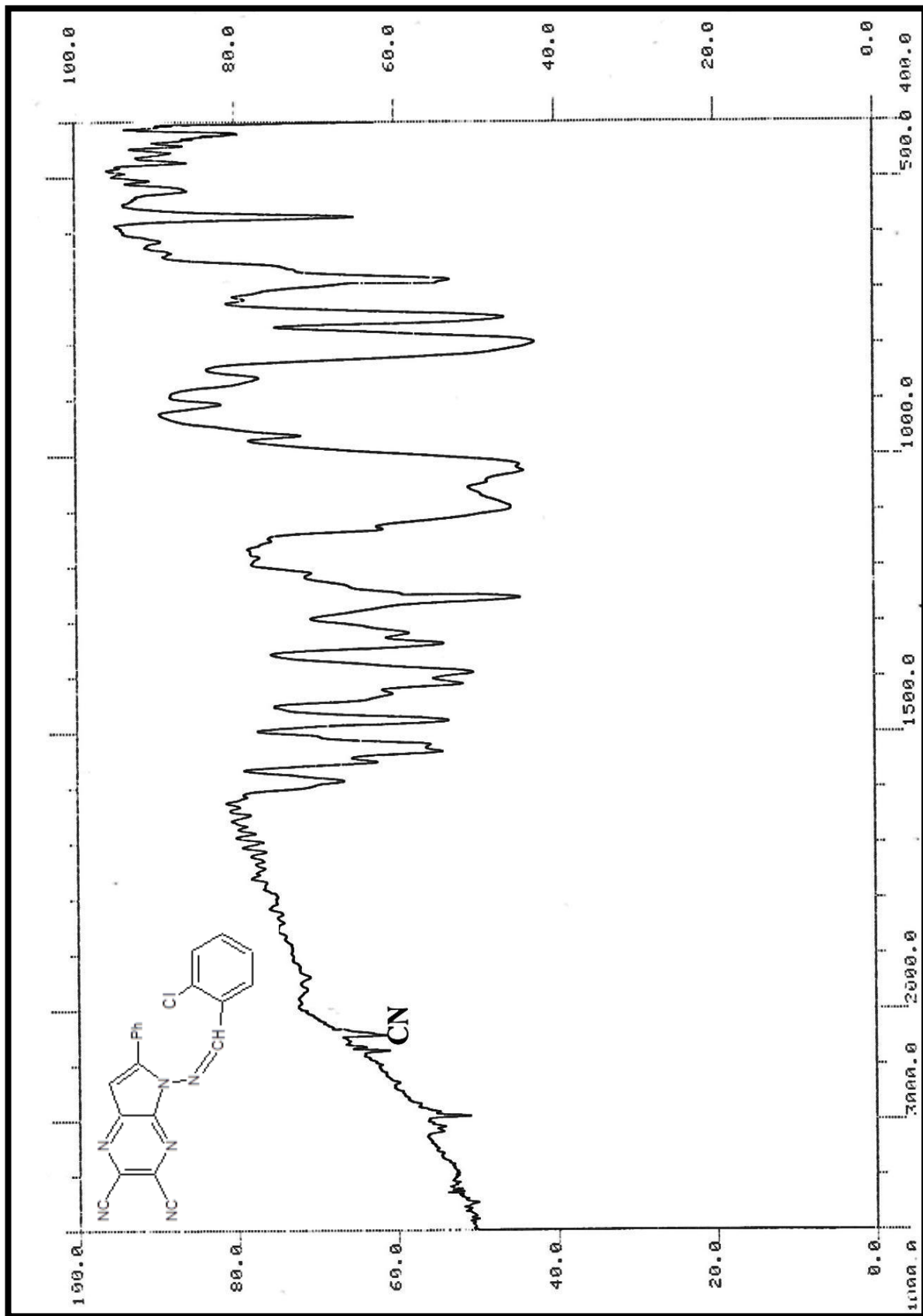
(طیف شماره ۱۲)



(طیف شماره ۱۳)



(طيف شماره ۱۴)



Abstract

In This work efficient synthesis of derivatives of [2,3-*b*]pyrrolopyrazine through Palladium-Catalyzed heteroannulation has been reported. When compounds 5,6 dichloropyrazine-2,3-dicarbonitrile, hydrazine and various aromatic aldehydes was treated with phenylacetylene in DMF in presence of PdCl₂(PPh₃)₂, cuprous iodide at 80°C , under argon atmosphere, new derivatives of 2-phenyl-*N*-arylmethylene-1-*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazine were obtained in good to high yields.

The structure of products were established by spectroscopic data obtained. In conclusion the described method for the synthesis of *N*-substituted pyrrolopyrazine is an easy one-pot procedure which gave rise to good to high yields of the desired products.

Keywords: Pyrrolopyrazine, Palladium catalyst, Sonogashira reaction



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

Synthesis of Pyrazin drugs by Pd-Cu

Minaomidian

Supervisors:

Dr. M. Bakherad

Dr. A. Keivanloo

Advisor:

Dr. H. Nasr Isfahani

January 2013

