

الله الرحمن



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

## سنتز مشتقات پیرولو پیرازین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم

سمیه اسماعیلی

اساتید راهنما:

دکتر علی کیوانلو

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ۱۳۹۰



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

**سمیه اسماعیلی اسفه**

رشته شیمی آلی

تحت عنوان

**سنتز مشتقات پیرولوپیرازین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم**

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

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

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

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

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

قدردانی و سپاس

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

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

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

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

## تعهد نامه

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

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

• در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .  
• مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .

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

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

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

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

تاریخ

امضای دانشجو

### مالکیت نتایج و حق نشر

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

## چکیده

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

**کلمات کلیدی:** پیرولوپیرازین، کاتالیست پالادیم، آلکین انتهایی

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
<b>فصل اول: مقدمه</b>	
۲	۱-۱ شیمی پیرازین‌ها و پیرولوپیرازین‌ها
۲	۱-۱-۱ پیرازین
۲	۲-۱-۱ فعالیت بیولوژیکی مشتقات پیرازین
۳	۳-۱-۱ سنتز پیرازین و مشتقات آن
۶	۴-۱-۱ واکنش‌های پیرازین
۹	۵-۱-۱ پیرولوپیرازین
۹	۶-۱-۱ خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین
۱۰	۷-۱-۱ سنتز پیرولو [۲، ۳-b] پیرازین و مشتقات آن
۱۲	۲-۱ واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم
۱۲	۱-۲-۱ شیمی پالادیم
۱۶	۲-۲-۱ واکنش سونوگاشیرا
۱۸	۳-۲-۱ سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از کاتالیزگر پالادیم

## **فصل دوم: بحث و بررسی نتایج**

۲۴	۲ بحث و بررسی نتایج
۲۴	۱-۲ سنتز مواد اولیه
۲۵	۲-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل
۲۶	۳-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل (آریل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو [۲، ۳-b] پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل



۴-۲ شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده ..... ۲۸.....

۵-۲ مکانیسم واکنش ..... ۳۲.....

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

۷-۲ اثر کاتالیزگر ..... ۳۶.....

۸-۲ نتیجه گیری ..... ۳۶.....

۹-۲ آینده نگری ..... ۳۷.....

### فصل سوم: بخش تجربی

۳ بخش تجربی ..... ۳۹.....

۱-۳ دستگاه‌ها ..... ۳۹.....

۲-۳ مواد اولیه ..... ۳۹.....

۳-۳ تهیه مشتقات ۵-آلکیل (آریل) آمینو-۶-کلروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل ..... ۴۰.....

۴-۳ تهیه مشتقات ۵-آلکیل (آریل)-۶-فنیل-H۵-پیرولو [b-۳،۲] پیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل ..... ۴۱.....

۵-۳ تهیه کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ..... ۴۴.....

### ضمیمه

ضمیمه ..... ۴۵.....

### مراجع

مراجع ..... ۸۱.....

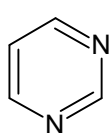
## فصل اول

### مقدمه

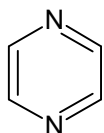
## ۱-۱ شیمی پیرازین‌ها و پیرولوپیرازین‌ها

### ۱-۱-۱ پیرازین

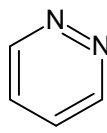
دی‌آزین‌ها دسته‌ای از ترکیبات مشتق شده از بنزن هستند که در آن‌ها دو اتم کربن در یک حلقه‌ی شش‌عضوی به وسیله‌ی دو اتم نیتروژن جایگزین شده است. تمامی این ترکیبات، آروماتیک هستند. با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن، دی‌آزین‌ها شامل پیریمیدین (۱)، پیرازین (۲)، و پیریدازین (۳) می‌باشند. در پیرازین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



(۱)



(۲)

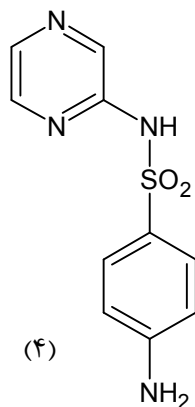


(۳)

### ۱-۱-۲ فعالیت بیولوژیکی مشتقات پیرازین

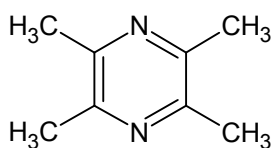
پیرازین‌ها فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی نشان می‌دهند. ۲-سولفونامیدوپیرازین (۴) به عنوان یک

آنتی‌باکتریال قوی به کار می‌رود [۱].



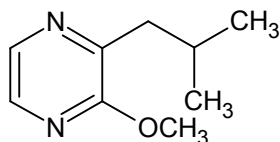
(۴)

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



(۵)

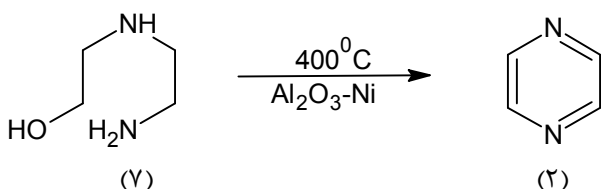
۲-متوکسی-۳-(۲-متیل پروپیل)پیرازین (۶)، یکی از ترکیبات نیتروژن دار در اسانس گیاه باریجه است که باعث بوی تند آن می شود. گیاه باریجه اثر ضد تشنج دارد [۳].



(۶)

### ۳-۱-۱ سنتز پیرازین و مشتقات آن

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

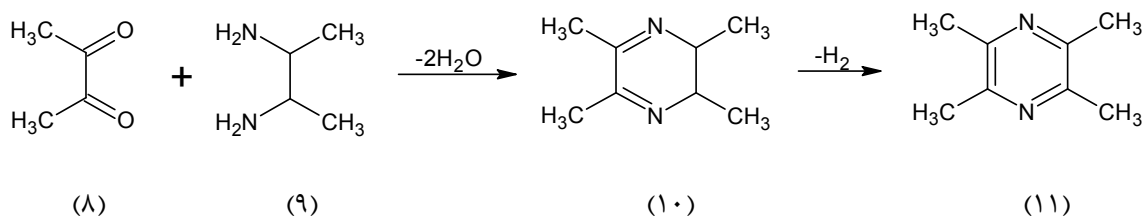


(۷)

(۲)

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

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



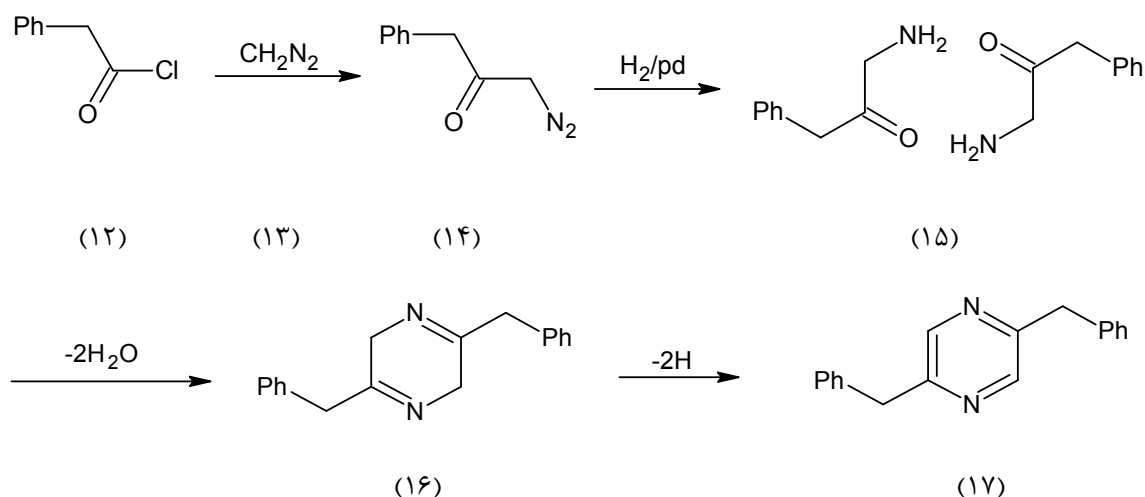
(۸)

(۹)

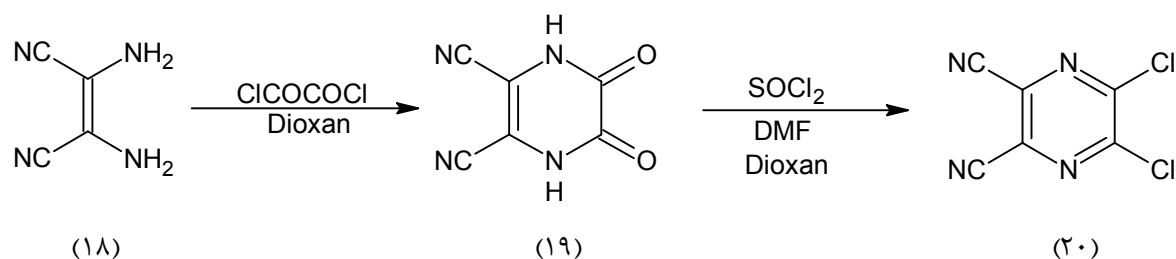
(۱۰)

(۱۱)

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



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

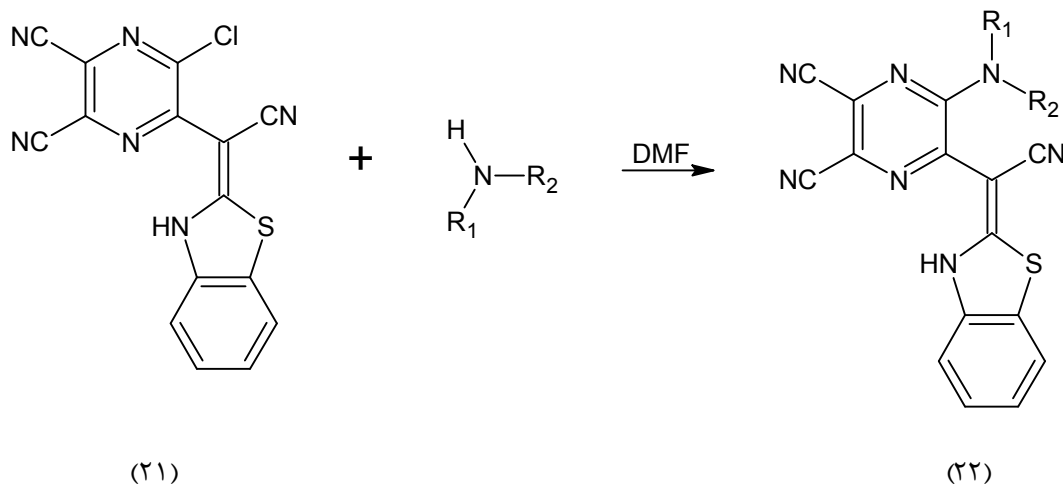


در سال ۲۰۰۲ یو. ام. وولونکو<sup>۱</sup> و جی. جی. دابینانا<sup>۲</sup> به مطالعه‌ی واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی بر روی مشتقات هالوژنه علاقه‌مند شدند. در مشتقات پیرازین (۲۱)، اثر فعال‌کنندگی گروه‌های نیتریل بر روی حلقه‌ی پیرازین باعث می‌شود تا اتم کلر به آسانی توسط نوکلئوفیل‌ها جایجا شود.

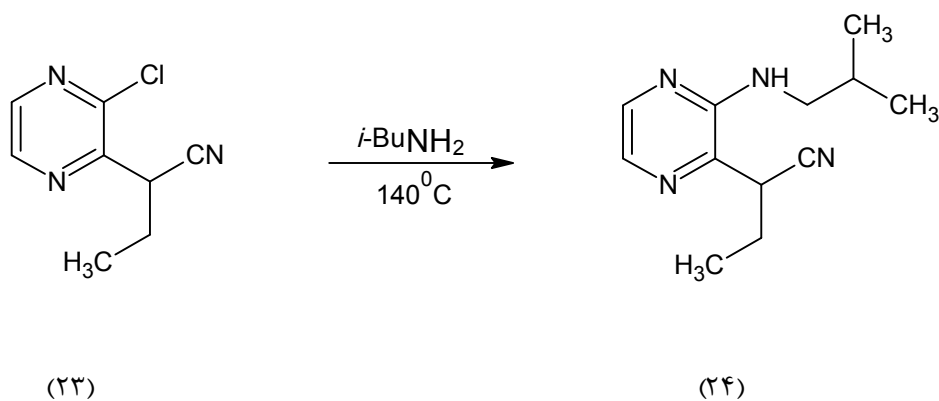
واکنش این ترکیب با آمین نوع دوم در دمای اتاق انجام می‌شود و ترکیب (۲۲) با بازدهی بالایی تشکیل می‌گردد [۵].

1. Yu. M. Volovenko

2. G. G. Dubinana

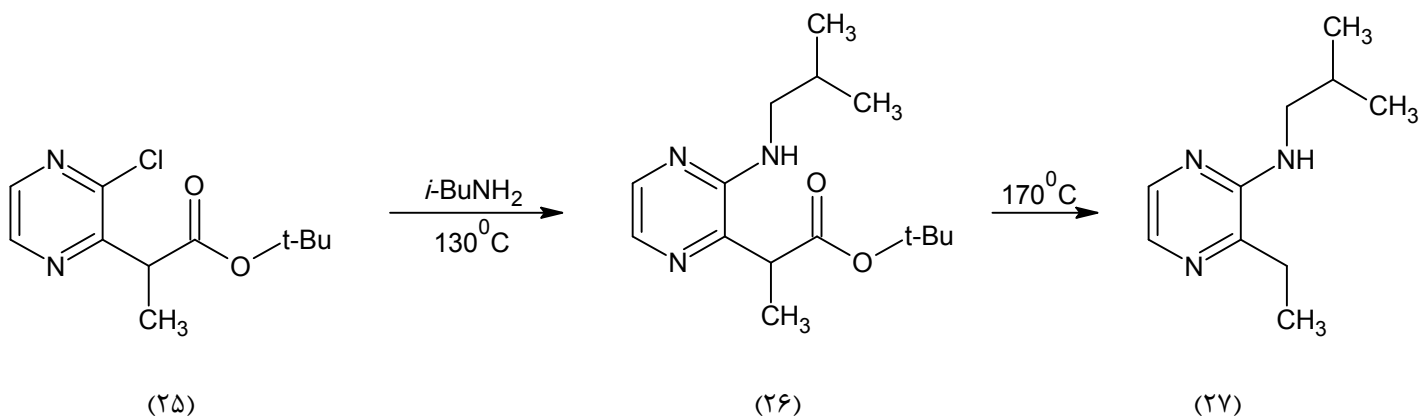


در سال ۲۰۰۴، ۲- $\{$ ۳- $\{$ (۲-متیل پروپیل)آمینو $\}$ پیرازین-۲-ایل $\}$  بوتان نیتریل (۲۴) از جایگزینی اتم کلر در موقعیت ۳ حلقه‌ی پیرازین (۲۳) با *i*-بوتیل آمین در دمای  $140^\circ\text{C}$  سنتز شد [۶].



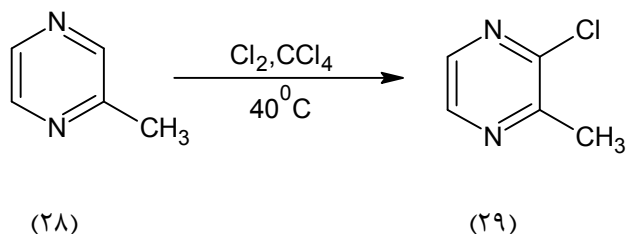
در سال ۲۰۰۶، واکنش دیگری توسط الکساندر<sup>۱</sup> و همکارانش گزارش شد. *t*-بوتیل کلرواستر (۲۵) زمانی که با *i*-بوتیل آمین در  $130^\circ\text{C}$  وارد واکنش می‌شود، *t*-بوتیل-۲- $\{$ ۳- $\{$ (۲-متیل پروپیل)آمینو $\}$ پیرازین-۲-ایل $\}$  پروپانوات (۲۶) را تولید می‌کند. گرمایش بعدی مخلوط واکنش در  $170^\circ\text{C}$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

1. Alexander

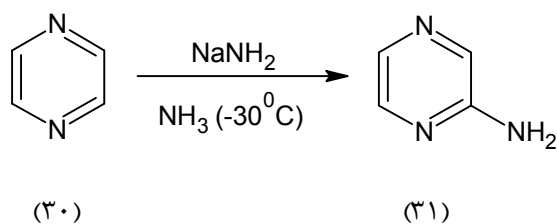


### ۴-۱-۱ واکنش‌های پیرازین

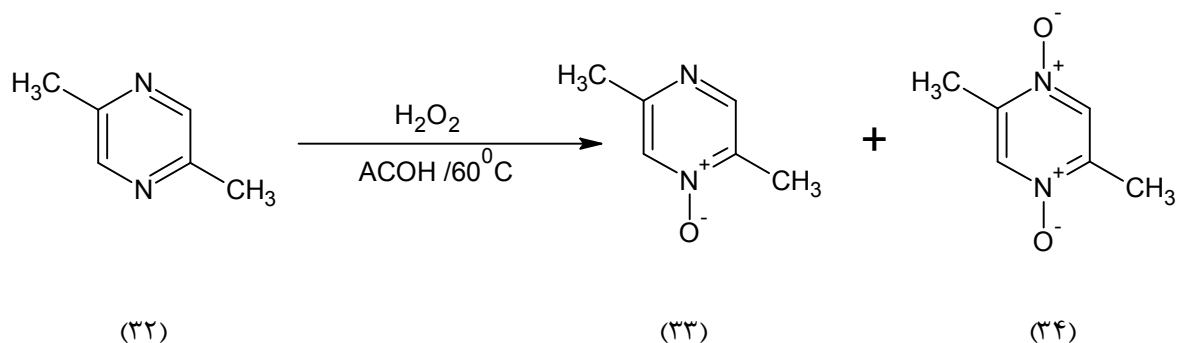
به دلیل خاصیت الکترون‌گاتیوی بالای دو اتم نیتروژن، دی‌آزین‌های استخلاف نشده در برابر واکنش‌های جایگزینی الکتروفیلی مقاوم‌اند. برم‌دار کردن پیرازین گزارش نشده است اما وجود گروه آلکیل باعث فعال شدن حلقه می‌گردد به طوری که کلردار شدن موضع ۳ مشتق ۲-متیل‌پیرازین (۲۸) تحت شرایط ملایم با بهره‌ی ۶۷٪ به راحتی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



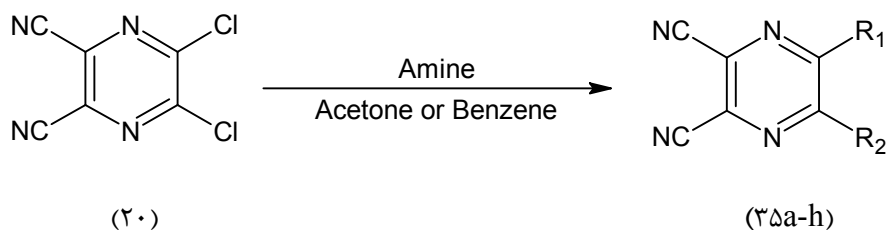
مهمترین جنبه‌ی شیمی دی‌آزین‌ها شامل واکنش آن‌ها با عوامل نوکلئوفیلی است. نوکلئوفیل به موضع ۲ حلقه‌ی پیرازین حمله می‌کند، چون بار منفی به وسیله‌ی اتم الکترون‌گاتیو نیتروژن پایدار می‌شود. واکنش پیرازین با سدیم آمید در آمونیاک مایع (واکنش چی‌چی‌باین) مثالی از این نوع واکنش‌ها است [۱].



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



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

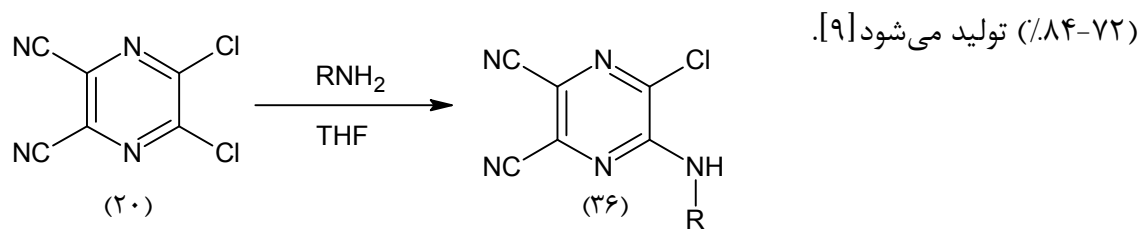


جدول (۱-۱): محصولات بیس-آلکیل‌آمینو یا مونوآلکیل‌آمینوپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۳۵a-h)

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

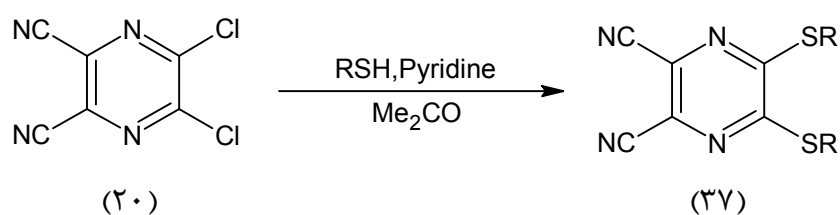


همچنین از واکنش این ترکیب (۲۰) با آمین‌ها در THF و در دمای پایین، محصول (۳۶) با بهره‌ی



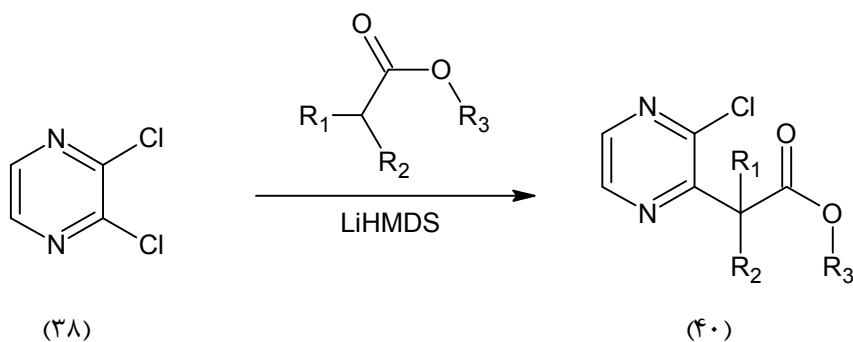
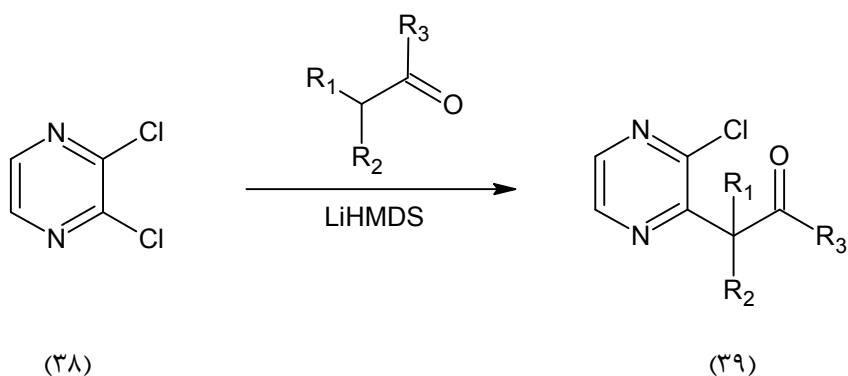
ترکیب (۲۰)، به راحتی با تیول‌ها در حضور پیریدین به عنوان باز واکنش داده و مشتقات دو

استخلافی مربوطه را ایجاد می‌کند [۱۰].

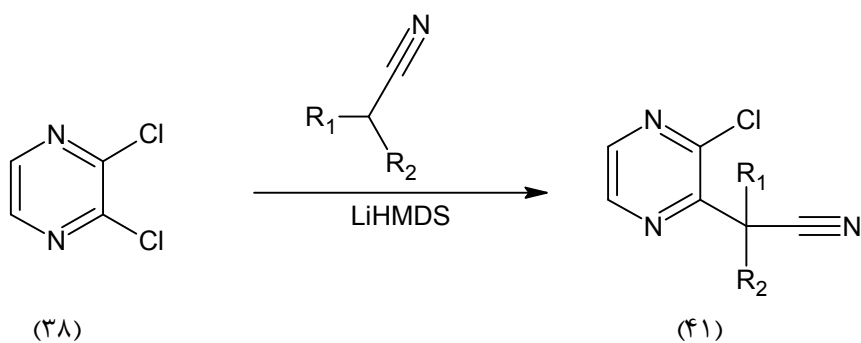


واکنش ۳،۲-دی‌کلروپیرازین (۳۸) با کتون‌ها، استرها و نیتریل‌های مختلف در حضور باز<sup>۱</sup> LiHMDS

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



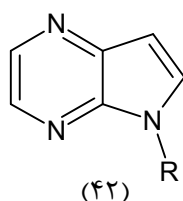
1. Lithium hexamethyldisilazide



### ۵-۱-۱ پیرولوپیرازین

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

می‌شود.

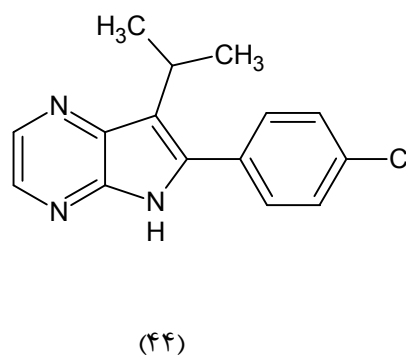
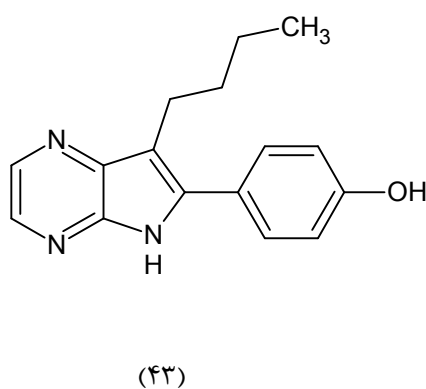


### ۶-۱-۱ خواص بیولوژیکی پیرولوپیرازین

پیرولوپیرازین‌ها از جمله هتروسیکل‌های دو حلقه‌ای به شمار می‌روند که خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی دارند، از جمله می‌توان به ترکیباتی با نام آلوزین<sup>۱</sup> اشاره کرد که به عنوان مهارکننده‌های

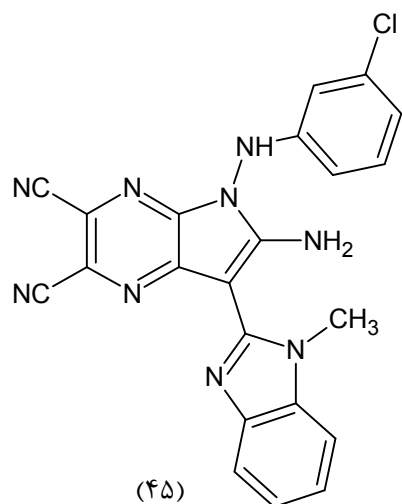
عوامل اختلالات بازسازی سلول‌های عصبی، در بیماری آلزایمر به کار می‌روند [۷].

نمونه‌هایی از این مهارکننده‌ها ترکیبات (۴۳) و (۴۴) می‌باشند [۱۲].



همچنین در سال ۲۰۰۶، مشتقات جدیدی از پیرولو [b-۳،۲] پیرازین‌ها (۴۵) سنتز شدند و فعالیت ضد

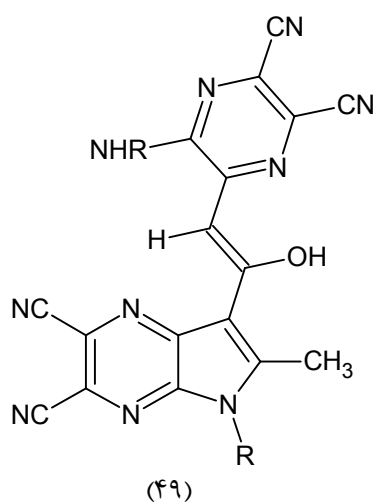
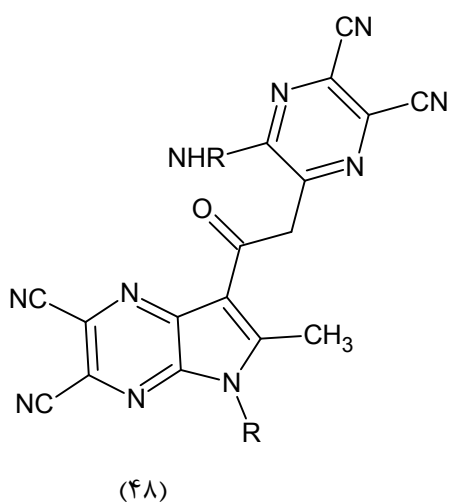
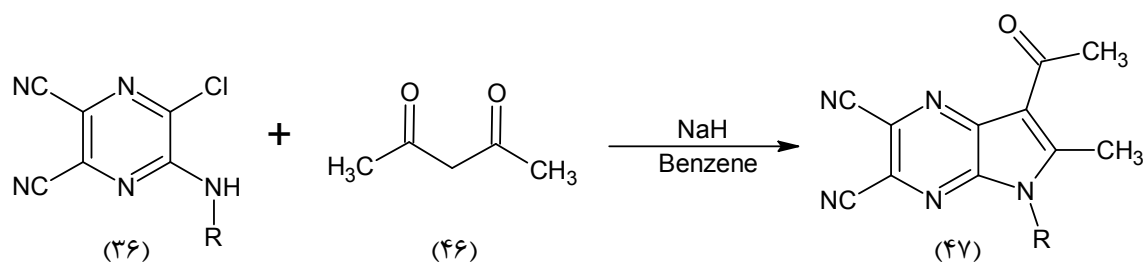
توموری آن‌ها به اثبات رسید [۱۳].



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

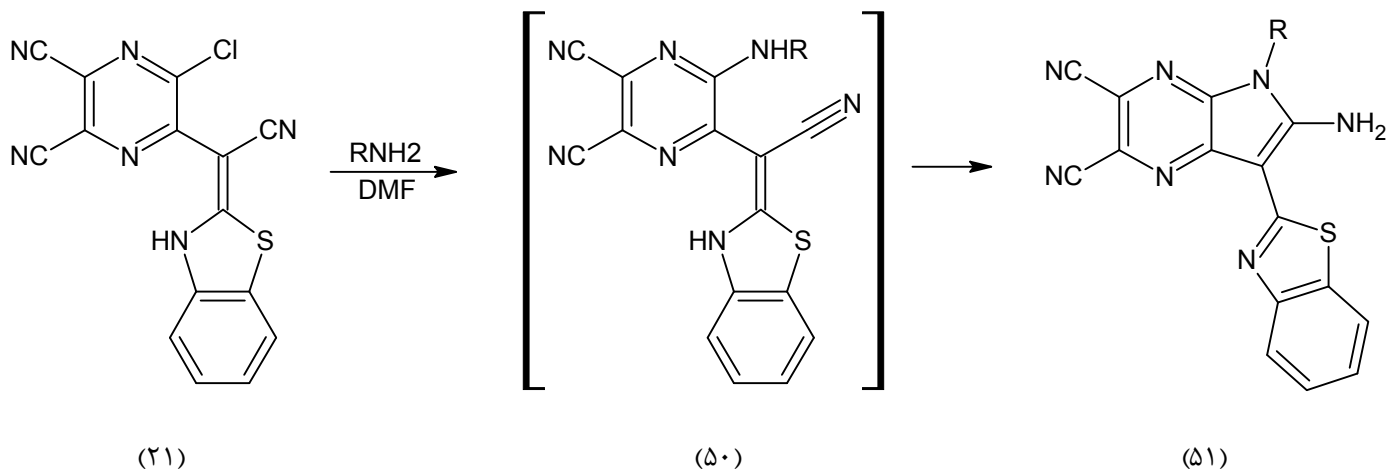
در سال ۲۰۰۱ توسط جی. یان. جانگ<sup>۱</sup> و همکارانش و از واکنش ترکیب (۳۶) با ۴و۲-پنتان دی‌اون

(۴۶) در حضور سدیم هیدرید و در بنزن خشک، پیرولوپیرازین‌های (۴۷)، (۴۸)، و (۴۹) تهیه شد [۱۴].



در سال ۲۰۰۲ از واکنش ترکیب (۲۱) با آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک نوع اول و به دنبال آن

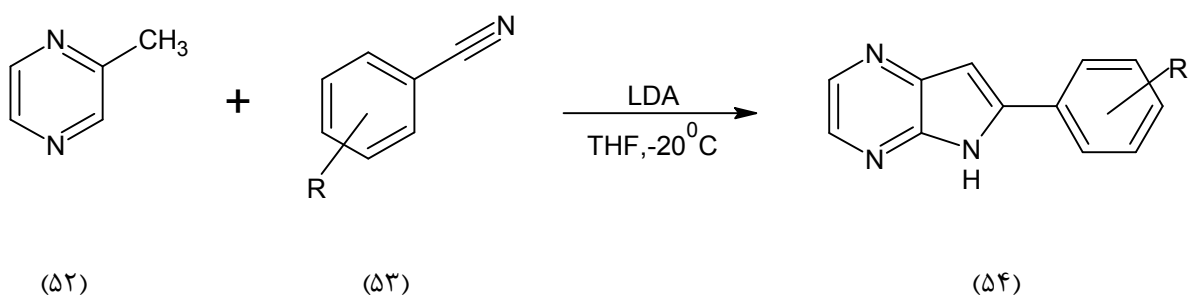
حلقوی شدن، محصولات جدید پیرولو [b-۳,۲]پیرازین (۵۱) به دست آمد [۵].



در سال ۲۰۰۴ تعدادی از پیرولو [b-۳,۲]پیرازین‌ها (۵۴)، از واکنش متیل پیرازین (۵۲) با

بنزونیتریل (۵۳) در حضور باز قوی LDA سنتز شدند. بهره‌ی واکنش وابسته به استخلاف R می‌باشد.

بیشترین بهره برای گروه‌های الکترون دهنده گزارش شده است [۱۵].



در سال ۲۰۰۶ روش جدیدی برای سنتز ترکیبات (۵۷) و (۵۹) ارائه شد. این روش بر اساس جایگزینی

گزینشی تنها یک اتم کلر، از واکنش ۳,۲-دی‌کلروپیرازین (۳۸) با کتون‌ها به همراه حلقوی شدن با

آمین‌های نوع اول یا هیدرازین‌ها می‌باشد (طرح ۱-۱) [۷].