

تهیه مشتق‌های آریل آمین با استفاده از نمک‌های مس به‌عنوان کاتالیزگر

مجید غظنفرپور درجانی*⁺، محبوبه باباپور کوشالشاهی، لیلا محمد علیخانی

باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد بوبین زهرا، دانشگاه آزاد اسلامی، بوبین زهرا، ایران

چکیده: پی‌پیرازین‌های نامتقارن به‌طور گسترده در ساختار داروهای آنتی‌سایکوتیک یافت می‌شوند. از آن‌جا که آلکیل یا آریل دار کردن گزینشی پی‌پیرازین‌ها به‌آسانی انجام نمی‌شود، استفاده از واکنش آریل‌دار کردن *1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octan* با استفاده از واکنش جفت شدن متقاطع کربن - نیتروژن، مسیر مناسبی برای تهیه این ترکیب‌های هدف به‌شمار می‌آید. در این پژوهش، مسیر تازه‌ای برای تهیه مشتق‌های پی‌پیرازین نامتقارن با استفاده از آریل تری‌فلات‌ها به‌عنوان منبع آریل، آلکیل کلریدها به‌عنوان منبع آلکیل و *1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octan* به‌عنوان منبع آمین گزارش شده است. شرایط بهینه واکنش شامل لیتیم ترسیوبوتوکساید به‌عنوان باز حجیم، مس کلرید به‌عنوان کاتالیزگر و پلی‌اتیلن گلیکول - ۴۰۰ به‌عنوان حلال است. بررسی تنوع پذیری واکنش نشان داد که حضور استخلاف‌های الکترون‌کشنده و الکترون‌دهنده در ساختار آریل تری‌فلات به خوبی با شرایط واکنش همخوانی دارد.

واژه‌های کلیدی: آریل تری‌فلات، پی‌پیرازین‌های نامتقارن، واکنش جفت شدن - متقاطع، باز حجیم، مس کلرید، پلی‌اتیلن گلیکول - ۴۰۰.

KEYWORDS: Aryl triflate; Unsymmetrical pipirazine; Cross-coupling reaction; Bulky base; Copper Chloride; Polyethylene glycol-400.

مقدمه

به تازگی استرادیوتو^(۲) و همکاران مسیر جالبی برای تشکیل پیوند کربن - نیتروژن در مجاورت هتروآریل کلریدها معرفی کرده‌اند [۸]. استفاده از دی‌آکیل آزودی‌کربوکسیلات به‌عنوان منبع نیتروژن نیز روش مناسب دیگری برای تشکیل پیوند کربن - نیتروژن با استفاده از استراتژی جفت شدن - متقاطع است [۹، ۱۰]. یکی از پیشرفت‌های مهم در زمینه واکنش‌های جفت شدن - متقاطع، طراحی و سنتز لیگاندهای دارای اثرهای فضایی و الکترونی گوناگون است [۱۱]. با استفاده از لیگاندهای جدید گونه‌های

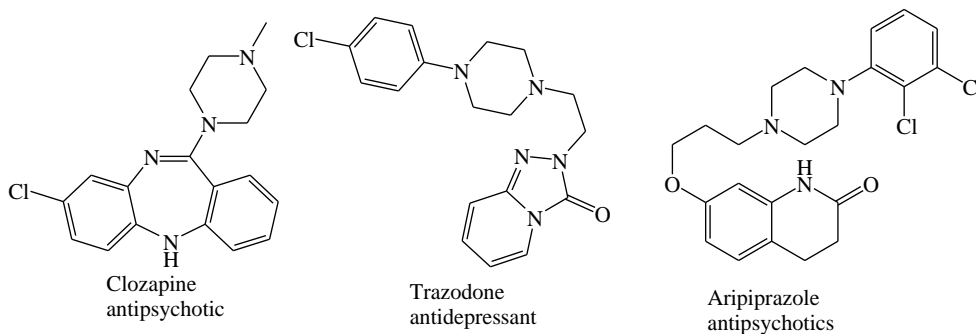
تشکیل انتخابی پیوند کربن - نیتروژن بین واحدهای ساختاری گوناگون، امری ضروری در سنتز ترکیب‌های آلی به‌شمار می‌آید. در طی دوده گذشته، واکنش‌های جفت شدن - متقاطع با منابع آریل فعال (آریل هالید، تری‌فلات و سولفونات) در مجاورت فلزهای واسطه، جایگزین روش‌های پیشین تشکیل پیوند آریل-کربن و - هترواتم شده‌است [۶ - ۱]. واکنش آمین‌دار شدن بوخوالد - هارتویگ^(۱) اولین نمونه از واکنش‌های جفت شدن - متقاطع برای تشکیل آریل آمین‌ها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم بود [۷].

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: m.ghazanfarpour@modares.ac.ir

(۱) Buchwald-Hartwig amination

(۲) Stradiotto



شکل ۱- برخی از داروهای دارای ساختار پی پیرازینی نامتقارن.

دارای گروه‌های الکترون کشنده قوی هستند. به همین دلیل، معرفی یک روش کارآمد برای آریل و آلکیل دار شدن نامتقارن دابکو می‌تواند موجب ساده شدن تهیه اسکلت پی پیرازینی‌های نامتقارن شود.

در سال‌های اخیر، دکتر یابوری و همکاران، مسیر سنتزی دقیق و کارآمدی را برای تهیه مشتق‌های پی پیرازینی نامتقارن از واکنش آلکیل هالیدها، آریل هالیدها و دابکو (منبع پی پیرازین) در مجاورت نمک‌های مس گزارش نموده‌اند [۲۵]. با توجه به این مسیر سنتزی جالب و در ادامه علاقمندی این گروه پژوهشی به انجام واکنش‌های سنتزی در مجاورت کاتالیزگرهای فلزهای واسطه [۲۸ - ۲۶]، کارایی آریل تری‌فلات‌ها و آلکیل کلریدها به‌عنوان منابع آریل و آلکیل مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل ۲).

بخش تجربی

آلکیل کلریدها، دابکو، حلال‌ها، بازها، و کاتالیزگرهای مورد استفاده در این مقاله، از منابع تجاری مانند مرک^(۲) و آلدريج^(۳) تهیه شدند. همه حلال‌های مورد استفاده باید به طور کامل بدون اکسیژن و رطوبت شوند ($5 \text{ ppm} < \text{ppm} = \text{part per million}$) H₂O. نمک‌های مس پیش از استفاده در گلاوباکس وزن شده و بر روی دسیکاتور نگهداری شدند. تمامی ترکیب‌های آریل تری‌فلات استفاده شده در این واکنش با استفاده از مشتق فنول مربوطه به‌عنوان ماده اولیه در مجاورت انیدرید تری‌فلات تهیه شده‌اند. نقطه ذوب ترکیب‌های جامد با استفاده از دستگاه Electrothermal-9100 اندازه‌گیری شد. طیف‌های IR با استفاده از طیف سنج

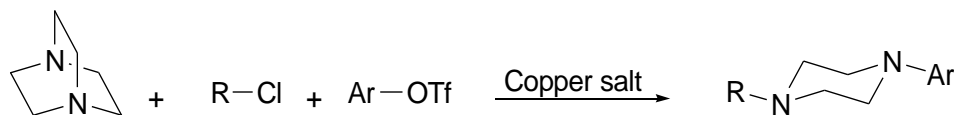
غیرفعالی مانند آریل کلریدها، سولفونات‌ها و فسفات‌ها نیز با کارایی بالا در واکنش‌های جفت شدن - متقاطع شرکت می‌کنند. استفاده از کاتالیزگرهای ارزان قیمت مس گام مهم بعدی در زمینه پیشرفت واکنش‌های جفت شدن - متقاطع و تجاری شدن آن‌ها بود [۱۵ - ۱۲].

واحد ساختاری پی پیرازین یک واحد تکرار شونده در ساختار بسیاری از ترکیب‌های دارویی و ترکیب‌های فعال زیستی می‌باشد [۱۶، ۱۷]. در (شکل ۱) تعدادی از ترکیب‌های پی پیرازینی نامتقارن که به‌عنوان داروهای آنتی‌سایکوتیک کاربرد دارند، آورده شده‌اند. باید اشاره داشت که بسیاری از ترکیب‌های دارویی دارای اسکلت پی پیرازینی نامتقارن، در بین صد فراورده‌ی دارویی پرفروش قرار دارند [۱۸]. با توجه به ارزشمندی ترکیب‌های پی پیرازینی، مسیرهای متنوعی برای تهیه این ترکیب‌های گزارش شده است. روش‌های گوناگون تهیه اسکلت پی پیرازینی در مقاله مروری که به تازگی به چاپ رسیده است، معرفی شده‌اند [۱۹]. باز شدن حلقه 1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octan (دابکو) در مجاورت آلکیل هالیدها روش مناسبی برای تهیه اسکلت پی پیرازینی عامل دار شده به‌شمار می‌آید [۲۰، ۲۱]. این واکنش اولین بار توسط روس^(۱) معرفی شد [۲۲]. واکنش باز شدن حلقه دابکو با استفاده از آریل هالیدها یک واکنش بسیار دلخواه است که تنها در مجاورت آریل هالیدهای دارای گروه‌های الکترون کشنده قوی قابل انجام است [۲۳، ۲۴]. با این که نمی‌توان اهمیت این واکنش‌ها را در تهیه پی پیرازین‌ها نادیده گرفت، ولی این واکنش‌ها تنها محدود به تهیه پی پیرازین‌های متقارن و آریل پی پیرازین‌های

(۱) Ross

(۳) Sigma Aldrich

(۲) Merck



شکل ۲- تهیه ترکیب‌های پی‌پرازینی نامتقارن با استفاده از آریل تری‌فلات‌ها، آلکیل کلریدها و دابکو.

به‌عنوان واکنش مدل انتخاب شد. هنگامی که مخلوط واکنش در حلال دی‌متیل سولفوکساید به مدت ۱۲ ساعت و در دمای 70°C هم زده شد، *N*-benzyl-*N'*-phenylpiperazine با بازده ۱۷٪ تشکیل شد. با توجه به تشکیل فراورده‌ی موردنظر با بازده کم، شرایط واکنش برای رسیدن به شرایط بهینه مورد مطالعه قرار گرفت (جدول ۱).

نخست، واکنش در مجاورت کاتالیزگرهای گوناگون نمک‌های مس مورد بررسی قرار گرفت. در میان نمک‌های مس، منابع مس (II) کم‌ترین کارایی را داشتند. نمک‌های مس یدید و مس تری‌فلات کارایی مناسبی داشتند. بررسی واکنش نشان داد که مس برمید و فلورید کاتالیزگر مناسبی برای این واکنش نیستند. در بین نمک‌های مس مطالعه شده، مس کلرید بیش‌ترین کارایی را داشت. با توجه به مشخص شدن کاتالیزگر مناسب، در ادامه واکنش در مجاورت بازهای گوناگون مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعه‌های انجام گرفته نشان داد که باز نقش بسیار مهمی در پیشرفت واکنش دارد. بازهای آلی مانند لوتیدین و تری‌آلکیل آمین‌ها باز مناسبی برای این واکنش نبودند. در بین بازهای معدنی، کربنات‌ها نیز کارایی مناسبی نداشتند اگرچه، باز گران قیمت سزیم کربنات فراورده‌ی مورد نظر را با بازده متوسط تولید کرد. در مجاورت ترسیوبوتوکساید به‌عنوان باز، بازده واکنش به‌مقدار فراوانی افزایش یافت. این مطالعه نشان می‌دهد که پیشرفت موثر واکنش نیازمند حضور بازهای قوی است. با تغییر کاتیون همراه در ترسیوبوتوکسایدها نیز بازده واکنش تغییر محسوسی داشت. بیش‌ترین بازده در مجاورت لیتیم ترسیوبوتوکساید به‌عنوان باز به دست آمد. باید اشاره داشت که به‌نظر می‌رسد کاتیون لیتیم در فعال‌سازی گروه تری‌فلات در مرحله افزایش اکسایشی نقش چشمگیری دارد. در بخش پایانی بهینه‌سازی شرایط واکنش، نقش حلال‌های گوناگون در بررسی کارایی واکنش، مورد بررسی قرار گرفت. حلال‌های غیرقطبی مانند تولوئن و دی‌اکسان گزینه مناسبی برای این واکنش نبودند. حلال‌های قطبی کوئوردینه کننده کاتیون مانند دی‌متیل سولفوکساید، دی‌متیل فرمامید و *N*-متیل پیرولیدین فراورده‌ی

Shimadzu IR-460 بر روی قرص پتاسیم برمید ثبت شدند. طیف‌های ^1H و ^{13}C -NMR با استفاده از دستگاه Bruker DRX-500 در حلال کلرفرم دوتره و در مقیاس ppm در مجاورت تترامتیل سیلان به‌عنوان استاندارد داخلی در ۵۰۰ و ۱۲۵ مگا هرتز، به‌ترتیب ثبت شدند. طیف‌های جرمی با استفاده از Finnigan-MAT-8430 درپ تانسیل یونیزاسیون 70 الکترون ولت ثبت شدند. آنالیزهای عنصری با استفاده از Heraeus CHN-O-Rapid analyzer انجام شدند. خالص‌سازی فراورده‌های موردنظر از مخلوط واکنش با استفاده از ستون کروماتوگرافی و سیلیکاژل ۶۰ (توزیع ذره‌های ۲۰۰-۶۳ میکرومتر، Merck, item number 7734-3) انجام شد. کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از سیلیکاژل ۶۰ (Merck, Item number 116835) انجام شد.

به مخلوطی از آلکیل کلرید (۱ میلی مول) در حلال پلی‌اتیلن گلیکول-۴۰۰ (۳ میلی لیتر)، دابکو (۱/۱ میلی مول) به صورت آهسته افزوده شده و مخلوط حاصل به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق روی هم‌زن مغناطیسی هم‌زده می‌شود. در ادامه آریل تری‌فلات (۱ میلی مول)، ترسیوبوتوکساید (۱/۵ میلی مول) و مس کلرید (۰/۱ میلی مول) به مخلوط واکنش افزوده شد و به مدت ۱۲ ساعت در دمای 70°C هم‌زده شد. در پایان واکنش اتیل استات (۱۰ میلی لیتر) و محلول آبی اشباع شده از آمونیوم کلرید (۲۰ میلی لیتر) به مخلوط واکنش افزوده شد. مخلوط واکنش به مدت ۱۵ دقیقه بر روی هم‌زن مغناطیسی هم‌زده شد، سپس فاز آلی استخراج شده و فاز آبی دو بار دیگر با اتیل استات (۱۰ میلی لیتر) استخراج شد. پس از تبخیر حلال در خلا، باقی‌مانده با استفاده از کروماتوگرافی ستونی با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک شامل مخلوط ۳ به ۱ حلال‌های هگزان و اتیل استات جداسازی شد.

نتیجه‌ها و بحث

نخست واکنش دابکو (۱)، بنزیل کلرید (۲) و بنزن تری‌فلورومتان سولفونات (۳) در مجاورت مس یدید و پتاسیم ترسیوبوتوکساید

جدول ۱- بهینه سازی شرایط واکنش برای تشکیل پی پیرازین نامتقارن^a.

$$\text{1} + \text{Bn-Cl} + \text{Ph-OTf} \xrightarrow[\text{base, solvent}]{\text{copper salt}} \text{4}$$

ردیف	کاتالیزگر	حلال	باز	بازده واکنش (%)
۱	مس تریفلات	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۸۴
۲	مس یدید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۸۱
۳	مس برمید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۶
۴	مس برمید. دی متیل سولفید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۴۳
۵	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۹۰
۶	مس (II) فلورید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۱۴
۷	مس (II) برمید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۷۲
۸	مس (I) اکسید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	-
۹	مس (II) تترافلوروبورات	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	-
۱۰	مس (II) استات	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۶۳
۱۱	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	پتاسیم کربنات	۸
۱۲	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	سزیم کربنات	۳۸
۱۳	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	دی ایزوپروپیل اتیل آمین	-
۱۴	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	۲و۶-لوتیدین	-
۱۵	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	پتاسیم ترسیوبوتیل پروکسید	۶۹
۱۶	مس کلرید	تولوئن	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	-
۱۷	مس کلرید	دی اکسان	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۱۶
۱۸	مس کلرید	دی متیل سولفو کسید	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۷۱
۱۹	مس کلرید	ان - متیل پرولیدین	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۲۸
۲۰	مس کلرید	هگزامتیل فسفرآمید	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۴۳
۲۱	مس کلرید	دی متیل فرمآمید	لیتیم ترسیوبوتیل پروکسید	۶۹
۲۲	-	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	-	-
۲۳	مس کلرید	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	-	-

(a) شرایط عمومی واکنش: دابکو (۱/۱ میلی مول)، بنزیل کلرید (۱ میلی مول)، فنیل تری فلورومتان سولفونات (۱ میلی مول)، باز (۱/۵ میلی مول)، نمک مس (۰/۱ میلی مول)، حلال (۳ میلی لیتر) در 70°C به مدت ۱۲ ساعت.

به دست آمده در این مطالعه و گزارش‌های پیشین، در (شکل ۳) آورده شده است. در این واکنش نخست در یک واکنش جانشینی هسته دوستی دوملکولی، حدواسط ۵ تشکیل می‌شود. از سوی دیگر از واکنش افزایش اکسایشی آریل تری‌فلات در مجاورت منبع مس حدواسط ۶ تشکیل می‌شود. با پیشرفت واکنش، جابه‌جایی لیگاند روی حدواسط ۶ منجر به تشکیل حدواسط ۷ و در ادامه تشکیل حدواسط ۸ می‌شود. حدواسط ۸ در مجاورت بازهای حجیم، در واکنش حذفی شبه هافمن شرکت می‌کند و حدواسط ۹ تهیه می‌شود. با پیشرفت بیشتر واکنش و تکرار مرحله حذف هافمن، فرآورده‌ی مورد نظر تهیه می‌شود. با توجه به مکانیسم پیشنهادی می‌توان دید که حضور نمک‌های لیتیم به عنوان کاتیون همراه به پیشرفت واکنش کمک می‌کند. مطالعه‌های پیشین در منابع علمی نشان داده است که واکنش‌های جفت شدن در مجاورت آریل تری‌فلات‌ها با کاتیون لیتیم ساده تر می‌شود [۱۰]. اگرچه نقش حلال PEG-400 در پیشرفت واکنش مشخص نیست ولی مشخص شده است که حلال‌های هیدروکسیل‌دار پلیمری موجب تشکیل گونه‌های فعال کاتالیستی مس و پالادیم می‌شود [۲۹]. با توجه به انجام دومرحله واکنش حذفی برای تشکیل فرآورده‌ی مورد نظر، نقش باز قوی به طور کامل مشهود است. واکنش حذفی از حدواسط ۹ به فرآورده‌ی مورد نظر، حذف روی سیستم‌های وینیلی است و چون پروتون وینیلی اسیدیته پایینی دارد حذف آن نیازمند حضور باز قوی است.

طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب **4a** در (شکل ۴) آورده شده است. همان‌گونه که دیده می‌شود دو گروه متیلن متصل به نیتروژن به صورت دو سه‌تایی در ناحیه ppm ۳ دیده می‌شود. گروه متیلن مربوط به هیدروژن‌های بنزیلی نیز به صورت یک سیگنال یکتایی در ناحیه ppm ۳٫۵ ظاهر شده است. حضور ده هیدروژن در منطقه آروماتیک نیز با ساختار پیشنهادی هماهنگی کامل دارد. طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب **4a** نیز در (شکل ۵) آورده شده است. همان‌گونه که دیده می‌شود ۱۱ سیگنال موجود در طیف با ساختار ترکیب **4a** مطابقت دارد. ۳ گروه متیلنی در ناحیه ppm ۶۰ تا ۵۰ ظاهر شده است که به ترتیب مربوط به دو گروه CH_2N و یک گروه CH_2 بنزیلی می‌باشند. شش گروه CH نیز در منطقه آروماتیک ظاهر شده است که به خوبی با ساختار پیشنهادی مطابقت دارد.

مورد نظر را با بازده متوسطی تولید کردند. در میان حلال‌های مطالعه شده، پلی‌اتیلن گلیکول-۴۰۰ بیش‌ترین کارایی را داشت. این حلال افزون بر توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی، به عنوان عامل کاهنده فلزها نیز شناخته شده است. این احتمال وجود دارد که پلی‌اتیلن گلیکول-۴۰۰ با کاهش نمک مس، یک گونه فعال کاتالیزگر را تولید کند [۲۹]. باید اشاره داشت که تغییر دما و زمان واکنش اثر محسوسی بر بازده واکنش نداشت، اگرچه در مجاورت گونه‌های پرالکترون مانند ۴-متوکسی بنزن تری‌فلورومتان سولفونات واکنش به زمان بیش‌تری برای کامل شدن نیاز داشت.

در ادامه به منظور بررسی تکرارپذیری و تنوع پذیری واکنش، از بنزن تری‌فلورومتان سولفونات با استخلاف‌های گوناگون استفاده شد که نتیجه‌های آن در جدول ۲ آورده شده است. آریل تری‌فلات با استخلاف کلر باعث افزایش کارایی واکنش شد. در حالی که حضور استخلاف برم در موقعیت پارای حلقه آریل تری‌فلات، بازده واکنش را اندکی کاهش داد. این واکنش نسبت به اثرهای ازدحام فضایی حساس است، همان‌گونه که دیده می‌شود حضور گروه متیل در موقعیت ارتوی حلقه بازده واکنش را به مقدار چشمگیری کاهش می‌دهد. حضور گروه الکترون‌دهنده ضعیف مانند متیل در موقعیت متا و پارای حلقه، بازده واکنش را کاهش می‌دهد. آریل تری‌فلات با استخلاف متوکسی در حلقه، کم‌ترین کارایی را در این واکنش داشت. به نظر می‌رسد گروه‌های الکترون‌دهنده به دلیل کاهش خاصیت الکترون دوستی حلقه، کارایی واکنش را در مرحله افزایش اکسایشی به مس کاهش می‌دهند. استفاده از بوتیل و هگزیل کلرید به عنوان منبع آلکیل کلرید، موجب کاهش کارایی واکنش شد. این نتیجه‌ها با تمایل بالای سامانه بنزیلی نسبت به آلکیل نوع اول برای شرکت در واکنش جانشینی هسته دوستی دوملکولی هماهنگی دارد. آریل تری‌فلات با استخلاف الکترون‌کشنده تری‌فلورومتیل، کارایی واکنش را افزایش می‌دهد. همان‌گونه که در منابع علمی آمده است، مرحله افزایش اکسایشی در واکنش‌های جفت شدن در مجاورت گروه‌های الکترون‌کشنده تسهیل می‌شوند. استفاده از آلکیل برمیدها به عنوان منبع آلکیل هالید، کارایی واکنش را افزایش داد. اگرچه به دلیل قیمت کم‌تر آلکیل کلریدها، واکنش در مجاورت این ترکیب‌ها بررسی شد.

اگرچه مکانیسم دقیق پیشرفت واکنش مشخص نیست، مسیر منطقی تشکیل فرآورده‌ی مورد نظر براساس نتیجه‌های

جدول ۲- بررسی تنوع پذیری واکنش برای تشکیل *N*-benzyl-*N'*-phenylpiperazine مختلف^a.

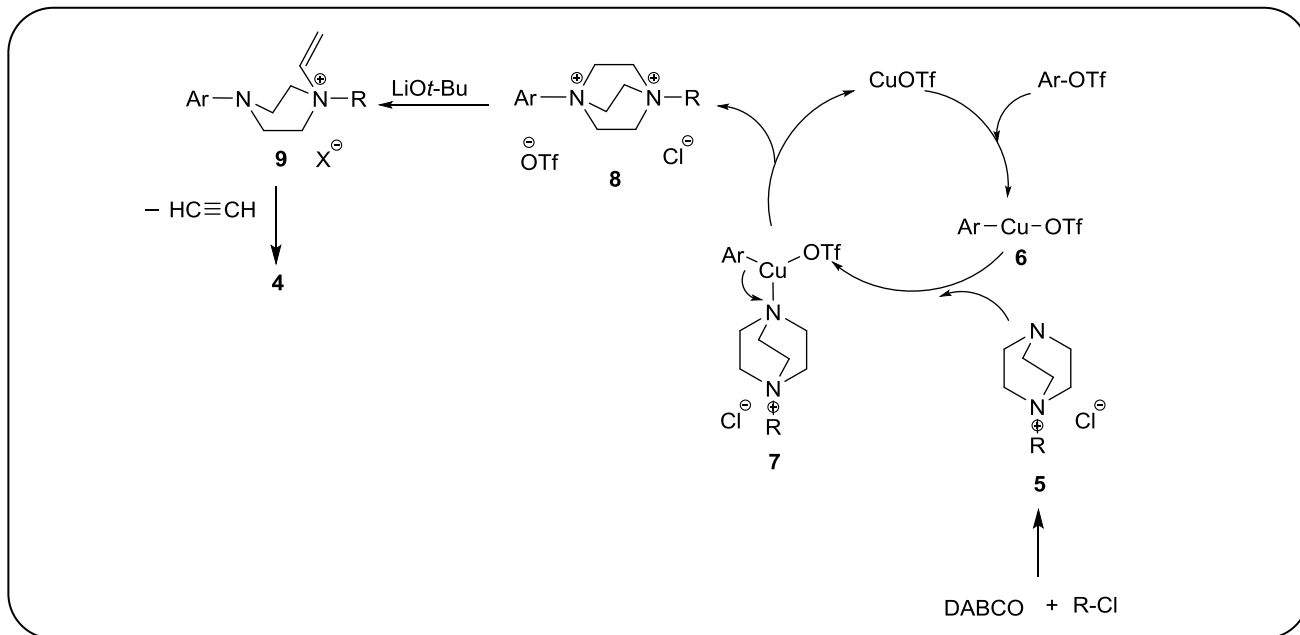
آزمایش	آریل	آلکیل	بازده واکنش (%)
۱	فنیل	بنزیل	۹۰
۲	۴- برموفنیل	بنزیل	۸۷
۳	۴- کلروفنیل	بنزیل	۸۹
۴	۲- متیل فنیل	بنزیل	۶۹
۵	۳- متیل فنیل	بنزیل	۸۲
۶	۴- متیل فنیل	بنزیل	۸۵
۷	۴- متوکسی فنیل	بنزیل	۶۱
۸	فنیل	بنزیل	۸۳
۹	۴- متیل فنیل	بوتیل	۸۲
۱۰	فنیل	هگزیل	۸۵
۱۱	۱- نفتیل	بنزیل	۹۱
۱۲	۳- تری فلورومتیل فنیل	بنزیل	۹۴
۱۳	۳- تری فلورومتیل فنیل	بوتیل	۹۲
۱۴	۳- تری فلورومتیل فنیل	هگزیل	۹۵

(a) شرایط عمومی واکنش: دابکو (۱/۱ میلی مول)، آلکیل کلرید (۱ میلی مول)، آریل تری فلورومتان سولفونات (۱ میلی مول)، لیتیم ترسیوبوتوکساید (۱/۵ میلی مول)، مس کلرید (۰/۱ میلی مول)، پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ (۳ میلی لیتر) در $70^{\circ}C$ به مدت ۱۲ ساعت.

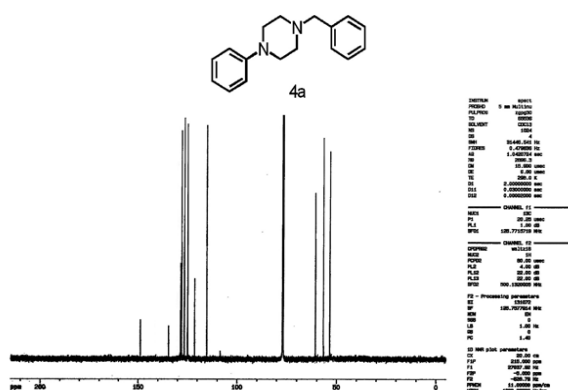
نتیجه گیری

قرار گرفت و نتیجه‌های این مطالعه نشان داد که بازهای حجیم و قوی بیش‌ترین کارایی را در این واکنش دارند. همچنین حضور لیتیم به‌عنوان کاتیون همراه باز، مرحله افزایش اکسایشی را آسان می‌کند. در این واکنش از حلال پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ به‌عنوان حلال سبز استفاده شده است. بررسی تنوع‌پذیری واکنش نشان داد که آریل تری‌فلات‌های دارای کمبود الکترون کارایی بیش‌تری نسبت به گونه‌های پرالکترون دارند که نتیجه‌های به دست آمده با نتیجه‌های موجود در منابع علمی به طور کامل

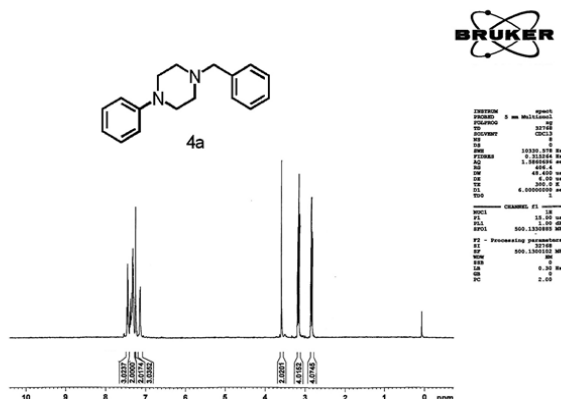
با توجه به اهمیت ترکیب‌های پی‌پیرازینی نامتقارن و حضور این واحد ساختاری در ساختمان بسیاری از داروها، ارایه روش‌های نوین برای تهیه این ترکیب‌ها اهمیت سنتزی فراوانی دارد. در این پژوهش با استفاده از واکنش‌های جفت شدن متقاطع آلکیل کلریدها، آریل تری‌فلات‌ها و دابکو در مجاورت کاتالیزگر مس کلرید، مسیر کارآمدی برای تهیه این ترکیب‌ها گزارش شده است. شرایط واکنش برای رسیدن به بازده مناسب مورد بررسی



شکل ۳- بررسی مکانیسم پیشرفت واکنش.



شکل ۵ - طیف ¹³C-NMR ترکیب 4a.



شکل ۴- طیف ¹H-NMR ترکیب 4a.

پیوست: داده‌های طیفی

1-Benzyl-4-phenylpiperazine

Pale yellow solid, mp: 41-43 °C; yield: 0.20 g (90%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm^{-1}): 2937, 1600, 1501, 1237. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.64 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.23 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.59 (2 H, s, 2 CH₂N), 6.87 (1 H, t, ³J = 7.2 Hz, CH), 6.95 (2 H, d, ³J = 8.4 Hz, CH), 7.27 (2 H, t, ³J = 7.3 Hz, CH), 7.29 (1 H, m, CH), 7.35-7.37 (4 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 49.1 (2 CH₂), 53.1 (2 CH₂), 63.1 (CH₂N),

همخوانی دارند. به علاوه این واکنش به اثرهای فضایی روی آریل تری‌فلات حساس است و افزایش ازدحام فضایی روی واکنشگر آریل تری‌فلات موجب کاهش کارایی واکنش می‌شود

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی باشگاه پژوهشگران و نخبگان جوان دانشگاه آزاد اسلامی - واحد بوئین زهرا و معاونت پژوهشی واحد صمیمانه تشکر می‌نمایند.

(CH₂N), 113.1 (CH), 116.9 (CH), 120.5 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (2 CH), 128.9 (CH), 129.2 (2 CH), 138.0 (C), 138.8 (C), 151.4 (C) ppm. MS: m/z (%) = 266 (M⁺, 65), 251 (9), 119 (68), 91 (95), 77 (13), 56 (16). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂ (266.38): C, 77.01; H, 10.16; N, 12.83%; Found C, 77.35; H, 10.35; N, 12.93%.

1-Benzyl-4-(3-methylphenyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.20 g (82%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2940, 1611, 1509, 1221. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 2.32 (3 H, s, Me), 2.62 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.20 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.58 (2 H, s, 2 CH₂N), 6.70 (1 H, t, ³J = 7.2 Hz, CH), 6.74 (2 H, m, CH), 7.15 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.26-7.31 (1 H, m, CH), 7.34-7.38 (4 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 21.8 (Me), 49.2 (2 CH₂), 53.1 (2 CH₂), 63.1 (CH₂N), 113.1 (CH), 116.4 (CH), 120.5 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (2 CH), 128.9 (CH), 129.2 (2 CH), 137.9 (C), 138.8 (C), 151.4 (C) ppm. MS: m/z (%) = 266 (M⁺, 5), 251 (3), 119 (9), 91 (25), 83 (95), 77 (4), 56 (6). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂ (266.38): C, 77.01; H, 10.16; N, 12.83%; Found C, 77.24; H, 10.42; N, 12.65%.

1-Benzyl-4-(4-methylphenyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.19 g (85%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2934, 1604, 1510, 1348, 1142. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 2.32 (3 H, s, Me), 2.63 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.20 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.59 (2 H, s, 2 CH₂N), 6.76 (2 H, d, ³J = 8.1 Hz, CH), 6.98 (2 H, d, ³J = 8.1 Hz, CH), 7.28-7.32 (1 H, m, CH), 7.34-7.38 (4 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 21.8 (Me), 49.7 (2 CH₂), 53.2 (2 CH₂), 63.1 (CH₂N), 127.2 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.9 (CH), 129.3 (2 CH), 129.7 (2 CH), 137.9 (C), 138.8 (C), 151.4 (C) ppm. MS: m/z (%) = 266 (M⁺, 95), 251 (16), 120 (34), 91 (95), 83 (35), 56 (6). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂ (266.38): C, 81.16; H, 8.32; N, 10.52%; Found C, 81.36; H, 8.68; N, 10.15%.

1-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.21 g (61%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2932, 2832, 1579, 1464, 1248. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.64 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.23 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.60 (2 H, s, 2 CH₂N), 2.82 (3 H, s, OMe), 6.67 (2 H, d, ³J = 8.2 Hz, 2 CH), 6.90 (2 H, d, ³J = 8.2 Hz, 2 CH), 7.28-7.31 (1 H, t, ³J = 7.4 Hz, CH), 7.35-7.40 (4 H, m, 4 CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃):

116.0 (2 CH), 119.6 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.2 (2 CH), 138.0 (C), 151.4 (C) ppm. MS: m/z (%) = 252 (M⁺, 35), 119 (58), 106 (47), 91 (95), 77 (26), 56 (18). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂ (252.35): C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10%; Found: C, 80.64; H, 8.19; N, 11.17%.

1-Benzyl-4-(4-bromoophenyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.24 g (87%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2944, 1595, 1501, 1237. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.61 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.17 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.57 (2 H, s, 2 CH₂N), 6.77 (2 H, t, ³J = 7.0 Hz, CH), 7.27-7.29 (1 H, m, CH), 6.32 (2 H, t, ³J = 7.0 Hz, CH), 7.35 (4 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 48.9 (2 CH₂), 52.9 (2 CH₂), 63.0 (CH₂N), 117.5 (2 CH), 118.0 (C), 127.1 (CH), 128.3 (2 CH), 129.2 (2 CH), 131.8 (2 CH), 137.8 (C), 150.4 (C) ppm. MS: m/z (%) = 330 (M⁺, 45), 119 (58), 104 (35), 91 (95), 77 (27), 56 (66). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉BrN₂ (331.25): C, 61.64; H, 5.78; N, 8.46%; Found: C, 61.93; H, 5.51; N, 8.70%.

1-Benzyl-4-(4-chlorophenyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.21 g (89%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2961, 1585, 1511, 1226. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.62 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.17 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 3.58 (2 H, s, 2 CH₂N), 6.84 (2 H, t, ³J = 6.9 Hz, CH), 7.19 (2 H, t, ³J = 7.0 Hz, CH), 7.30 (1 H, m, CH), 7.34-7.38 (4 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 49.1 (2 CH₂), 52.9 (2 CH₂), 63.0 (CH₂N), 117.2 (2 CH), 124.4 (C), 127.2 (CH), 128.3 (2 CH), 128.9 (2 CH), 129.2 (2 CH), 137.8 (C), 150.0 (C) ppm. MS: m/z (%) = 286 (M⁺, 85), 252 (18), 146 (33), 119 (45), 91 (75), 77 (13), 56 (42). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉ClN₂ (286.80): C, 71.19; H, 6.68; N, 9.77%; Found: C, 71.46; H, 6.39; N, 9.51%.

1-Benzyl-4-(2-methylphenyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.20 g (69%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 3241, 1569, 1500, 1325, 1110. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.33 (3 H, s, Me), 2.62 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.20 (4 H, t, ³J = 5.0 Hz, 2 CH₂), 3.58 (2 H, s, 2 CH₂N), 6.70 (1 H, t, ³J = 7.3 Hz, CH), 6.76 (2 H, m, CH), 7.15 (1 H, t, ³J = 7.7 Hz, CH), 7.26-7.31 (1 H, m, CH), 7.33-7.37 (4 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 21.8 (Me), 49.2 (2 CH₂), 53.1 (2 CH₂), 63.1

49.1 (2 CH₂), 53.3 (2 CH₂), 58.8 (CH₂N), 116.0 (2 CH), 119.6 (CH), 129.1 (2 CH), 151.3 (C) ppm. MS: *m/z* (%) 246 (M⁺, 90), 183 (45), 175 (97), 70 (41), 56 (9). Anal. Calcd for C₁₇H₂₈N₂ (260.42): C, 78.41; H, 10.84; N, 10.76%; Found: C, 78.23; H, 10.97; N, 10.58%

1-Benzyl-4-(1-naphthyl)piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.23 g (91%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2938, 1627, 1508, 1388, 1219. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.69 (4 H, t, ³*J* = 4.9 Hz, 2 CH₂), 3.32 (4 H, t, ³*J* = 4.9 Hz, 2 CH₂), 3.62 (2 H, s, 2 CH₂N), 7.13 (1 H, d, ³*J* = 7.2 Hz, CH), 7.28 (2 H, t, ³*J* = 6.2 Hz, CH), 7.30 (1 H, t, ³*J* = 6.2 Hz, CH), 7.33 (1 H, d, ³*J* = 6.3 Hz, CH), 7.38 (2 H, d, ³*J* = 6.3 Hz, CH), 7.40 (2 H, t, ³*J* = 6.9 Hz, CH), 7.71 (3 H, d, ³*J* = 8.7 Hz, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 49.5 (2 CH₂), 53.0 (2 CH₂), 63.0 (CH₂N), 110.2 (CH), 119.4 (CH), 123.3 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (2 CH), 128.4 (C), 128.6 (CH), 129.2 (2 CH), 134.6 (C), 137.9 (C), 149.2 (C) ppm. MS: *m/z* (%) = 302 (M⁺, 95), 287 (28), 146 (36), 91 (78), 56 (27). Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂ (302.42): C, 83.40; H, 7.33; N, 9.26%; Found: C, 83.64; H, 7.19; N, 9.67%.

1-Benzyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.26 g (94%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2942, 1610, 1499, 1317, 1126. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 2.63 (4 H, t, ³*J* = 4.9 Hz, 2 CH₂), 3.25 (4 H, t, ³*J* = 4.9 Hz, 2 CH₂), 3.59 (2 H, s, 2 CH₂N), 7.06 (1 H, t, ³*J* = 7.2 Hz, CH), 7.10 (2 H, m, CH), 7.26-7.29 (1 H, m, CH), 7.32-7.37 (5 H, m, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 48.6 (2 CH₂), 52.8 (2 CH₂), 62.9 (CH₂N), 112.0 (CH, q, ³*J* = 3.8 Hz), 115.6 (CH, q, ³*J* = 3.9 Hz), 118.6 (CH), 124.3 (C, q, ¹*J* = 270.7 Hz), 127.2 (CH), 128.3 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.5 (CH), 131.5 (C, q, ¹*J* = 31.3 Hz), 137.7 (C), 151.4 (C) ppm. MS: *m/z* (%) = 320 (M⁺, 35), 229 (13), 159 (11), 85 (95), 77 (5), 50 (28). Anal. Calcd for C₁₈H₁₉F₃N₂ (320.35): C, 67.49; H, 5.98; N, 8.74%; Found: C, 67.86; H, 5.57; N, 9.11%.

1-Butyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.21 g (92%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2949, 1585, 1514, 1227. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.94 (3 H, t, ³*J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.30-1.36 (2 H, m, 2 CH₂), 1.47-1.57 (2 H, t, m, CH₂), 2.40 (2 H, t, ³*J* = 7.4 Hz, CH₂N), 2.61 (4 H, t, ³*J* = 5.1 Hz, CH₂), 3.25 (4

δ_{C} = 49.0 (2 CH₂), 53.0 (2 CH₂), 55.1 (OMe), 63.1 (CH₂N), 113.4 (2 CH), 116.9 (2 CH), 127.2 (CH), 128.3 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.8 (CH), 137.9 (C), 152.8 (C), 160.5 (C) ppm. MS: *m/z* (%) = 282 (M⁺, 34), 267 (12), 119 (28), 91 (95), 77 (22), 56 (16). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O (282.34): C, 76.56; H, 7.85; N, 9.92%; Found: C, 76.33; H, 7.61; N, 9.76%.

1-Butyl-4-phenylpiperazine

Pale yellow oil; yield: 0.17 g (87%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2955, 1607, 1498, 1208. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.95 (3 H, t, ³*J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.30-1.36 (2 H, m, 2 CH₂), 1.48-1.58 (2 H, t, m, CH₂), 2.41 (2 H, t, ³*J* = 7.5 Hz, CH₂N), 2.63 (4 H, t, ³*J* = 5.0 Hz, CH₂), 3.23 (4 H, t, ³*J* = 5.0 Hz, 2 CH₂), 6.86 (1 H, t, ³*J* = 7.3 Hz, CH), 6.94 (2 H, d, ³*J* = 7.9 Hz, CH), 7.26 (2 H, t, ³*J* = 7.3 Hz, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 14.0 (CH₃), 20.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 49.1 (2 CH₂), 53.3 (2 CH₂), 58.5 (CH₂N), 116.0 (2 CH), 119.7 (CH), 129.0 (2 CH), 151.3 (C) ppm. MS: *m/z* (%) = 218.3 (M⁺, 95), 175 (77), 132 (15), 77 (10), 70 (18), 56 (9). Anal. Calcd for C₁₄H₂₂N₂ (218.34): C, 77.01; H, 10.16; N, 12.83%; Found: C, 77.18; H, 9.94; N, 13.17%.

1-Butyl-4-(4-methylphenyl)phenylpiperazine

Pale yellow oil; yield: 0.16 g (82%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2944, 1603, 1496, 1217. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.95 (3 H, t, ³*J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.30-1.34 (2 H, m, 2 CH₂), 1.48-1.54 (2 H, t, m, CH₂), 2.43 (2 H, t, ³*J* = 7.5 Hz, CH₂N), 2.62 (4 H, t, ³*J* = 5.0 Hz, CH₂), 3.23 (4 H, t, ³*J* = 5.0 Hz, 2 CH₂), 6.86 (2 H, d, ³*J* = 8.3 Hz, CH), 7.07 (2 H, d, ³*J* = 8.3 Hz, CH) ppm. MS: *m/z* (%) = 232 (M⁺, 75), 189 (90), 119 (56), 77 (5), 70 (22), 56 (11). Anal. Calcd for C₁₅H₂₄N₂ (232.36): C, 77.53; H, 10.41; N, 12.06%; Found: C, 77.19; H, 9.98; N, 13.15%.

1-Hexyl-4-phenylpiperazine

Pale yellow oil; yield: 0.20 g (88%). IR (KBr) (ν_{\max} , cm⁻¹): 2948, 11592, 11486, 1235. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 0.90 (3 H, t, ³*J* = 4.1 Hz, CH₃), 1.26-1.31 (6 H, m, 3 CH₂), 1.51-1.54 (2 H, t, m, CH₂), 2.40 (2 H, t, ³*J* = 4.5 Hz, CH₂N), 2.62 (4 H, t, ³*J* = 4.9 Hz, CH₂), 3.23 (4 H, t, ³*J* = 5.0 Hz, 2 CH₂), 6.85 (1 H, t, ³*J* = 7.3 Hz, CH), 6.92 (2 H, d, ³*J* = 8.6 Hz, CH), 7.26 (2 H, t, ³*J* = 7.4 Hz, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.3 (CH₂), 31.8 (CH₂),

= 7.4 Hz, CH₂N), 2.61 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, CH₂), 3.25 (4 H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 7.05-7.07 (2 H, m, CH), 7.11 (1 H, s, CH), 7.34 (2 H, t, ³J = 8.0 Hz, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_C = 14.0 (CH₃), 20.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 48.5 (2 CH₂), 53.0 (2 CH₂), 58.4 (CH₂N), 112.0 (CH, q, ³J = 3.9 Hz), 115.6 (CH, q, ³J = 3.8 Hz), 118.5 (CH), 124.3 (C, q, ¹J = 280.5 Hz), 129.5 (CH), 131.5 (C, q, ²J = 31.2 Hz), 151.3 (C) ppm. MS: m/z (%) = 314 (M⁺, 66), 243 (95), 200 (71), 172 (73), 121 (31), 70 (68), 56 (18). Anal. Calcd for C₁₇H₂₅F₃N₂ (314.39): C, 64.95; H, 8.01; N, 8.91%; Found: C, 64.71; H, 7.84; N, 8.67%.

H, t, ³J = 5.1 Hz, 2 CH₂), 7.05-7.07 (2 H, m, CH), 7.11 (1 H, s, CH), 7.34 (2 H, t, ³J = 8.0 Hz, CH) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ_C = 14.0 (CH₃), 20.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 48.5 (2 CH₂), 53.0 (2 CH₂), 58.4 (CH₂N), 112.0 (CH, q, ³J = 3.9 Hz), 115.6 (CH, q, ³J = 3.8 Hz), 118.5 (CH), 124.3 (C, q, ¹J = 280.5 Hz), 129.5 (CH), 131.5 (C, q, ²J = 31.2 Hz), 151.3 (C) ppm. MS: m/z (%) = 286 (M⁺, 15), 175 (23), 77 (18), 70 (21), 56 (8). Anal. Calcd for C₁₅H₂₁F₃N₂ (286.34): C, 62.92; H, 7.39; N, 9.78%; Found: C, 62.73; H, 7.64; N, 9.66%.

1-Hexyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperazine

Pale yellow oil; yield: 0.23 g (95%). IR (KBr) (ν_{max}, cm⁻¹): 2938, 1611, 1500, 1316, 1128. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 0.94 (3 H, t, ³J = 7.2 Hz, CH₃), 1.30-1.36 (2 H, m, 2 CH₂), 1.47-1.57 (2 H, t, m, CH₂), 2.40 (2 H, t, ³J

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۲۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۸/۸

مراجع

- [۱] خانلری، طیبیه؛ تهیه پلیمر حمایت کننده پالادیوم، برپایه پلی‌وینیل الکل و استفاده از آن در واکنش هک، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲): ۳۴ تا ۴۰ (۱۳۹۴).
- [۲] امینی، مجتبی؛ بهرامی حیدرلو، دینا؛ باقرزاده، مجتبی؛ نانوذره‌های پالادیم تثبیت شده بر روی بستر روی اکسید به‌عنوان کاتالیستی مؤثر در واکنش جفت شدن هک، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲): ۳۵ تا ۲۹ (۱۳۹۵).
- [3] Marset X., Khoshnood A., Sotorríos L., Gómez-Bengoia E., Alonso D. A., Ramón D. J., **Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions**, *Chem. Cat. Chem.*, **9**: 1269-1275 (2017).
- [4] Sandfort F., O'Neill M.J., Cornella J., Wimmer L., Baran P.S., **Alkyl-(Hetero)Aryl Bond Formation via Decarboxylative Cross-Coupling: A Systematic Analysis**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 3319-3323 (2017).
- [5] Brambilla M., Tredwell M., **Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Secondary α-(Trifluoromethyl)benzyl Tosylates**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 11981-11985 (2017).
- [6] Serra J., Parella T., Ribas X., **Au(III)-aryl Intermediates in Oxidant-Free C-N and C-O Cross-Coupling Catalysis**, *Chem. Sci.*, **8**: 946-952 (2017).
- [7] Guram A.S., Buchwald S.L., **Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes**, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**: 7901-7902 (1994).
- [8] Clark J.S.K., Voth C.N., Ferguson M.J., Stradiotto M., **Evaluating 1,1'-Bis(phosphino)ferrocene Ancillary Ligand Variants in the Nickel-Catalyzed C-N Cross-Coupling of (Hetero)aryl Chlorides**, *Organometallics.*, **36**: 679-686 (2017).

- [9] Khalaj M., Ghazanfarpour-Darjani M., [Cross-Coupling Reaction of Aryl Diazonium Salts with Azodicarboxylate Using FeCl₂](#), *RSC Adv.*, **5**: 80698-80701 (2015).
- [10] Yavari I., Ghazanfarpour-Darjani M., Bayat M.J., Malekafzali A., [Sodium Hydride Induced N-Arylation of Diisopropyl Azodicarboxylate by Aryl Trifluoromethanesulfonates](#), *Synlett.*, **26**: 942-944 (2015).
- [11] Chan K.S.L., Wasa M., Chu L., Laforteza B.N., Miura M., Yu J.Q., [Ligand-Enabled Cross-Coupling of C\(sp³\)-H Bonds with Arylboron Reagents via Pd\(II\)/Pd\(0\) Catalysis](#), *Nature Chemistry.*, **6**: 146-150 (2014).
- [12] De S., Yin J., Ma D., [Copper-Catalyzed Coupling Reaction of \(Hetero\)Aryl Chlorides and Amides](#), *Org. Lett.*, **19**: 4864-4867 (2017).
- [13] Ma D., Cai Q., [Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles](#), *Acc. Chem. Res.*, **41**: 1450-1460 (2008).
- [14] Dai J.L., Shao N.Q., Zhang J., Jia R.P., Wang D.H., [Cu\(II\)-Catalyzed ortho-Selective Aminomethylation of Phenols](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **139**: 12390-12393 (2017).
- [15] Gao J., Bhunia S., Wang K., Gan L., Xia S., Ma D., [Discovery of N-\(Naphthalen-1-yl\)-N'-alkyl Oxalamide Ligands Enables Cu-Catalyzed Aryl Amination with High Turnovers](#), *Org. Lett.*, **19**: 2809-2812 (2017).
- [16] Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G., [Rings in Drugs](#), *J. Med. Chem.*, **57**: 5845-5859 (2014).
- [17] Zhang T.Y., [The Evolving Landscape of Heterocycles in Drugs and Drug Candidates](#), *Adv. Heterocycl. Chem.*, **121**: 1-12 (2017).
- [18] Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T., [Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals](#), *J. Med. Chem.*, **57**: 10257-10274 (2014).
- [19] Gettys K.E., Ye Z., Dai M., [Recent Advances in Piperazine Synthesis](#), *Synthesis*, **49**: 2589-2604 (2017).
- [20] Maras N., Polanc S., Kocevar M., [Ring-Opening Reactions of 1,4-diazabicyclo\[2.2.2\]octane \(DABCO\) Derived Quaternary Ammonium Salts with Phenols and Related Nucleophiles](#), *Org. Biomol. Chem.*, **10**: 1300-1310 (2012).
- [21] Zhu Q., Yuan Q., Chen M., Guo M., Huang H., [Multicomponent Reactions with Cyclic Tertiary Amines Enabled by Facile C-N Bond Cleavage](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 5101-5105 (2017).
- [22] Ross S.D., Bruno J.J., Petersen R.C., [Nucleophilic Displacement Reactions in Aromatic Systems. VII. The Ortho:Para Ratio in the Reactions of Nitrochlorobenzenes with Piperidine and with 1,4-diazabicyclo\(2.2.2\)octane](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **85**: 2603-2607 (1963).
- [23] Wang H.J., Wang Y., Csakai A.J., Earley W.G., Herr R.J., [Efficient N-Arylation/Dealkylation of Electron Deficient Heteroaryl Chlorides and Bicyclic Tertiary Amines under Microwave Irradiation](#), *J. Comb. Chem.*, **11**: 355-363 (2009).

- [24] Koyioni M., Manoli M., Koutentis P.A., [The Reaction of DABCO with 4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazoles: Synthesis and Chemistry of 4-\[N-\(2-Chloroethyl\)piperazin-1-yl\]-5H-1,2,3-dithiazoles](#), *J. Org. Chem.*, **81**: 615-631 (2016).
- [25] Yavari I., Bayat M.J., Ghazanfarpour-Darjani M., [Synthesis of N-alkyl-N'-aryl-piperazines via Copper-Catalyzed C–N Bond Formation](#), *Tetrahedron lett.*, **55**: 5595-5596 (2014).
- [26] Ghazanfarpour-Darjani M., Babapour-Kooshalshahi M., Mousavi-Safavi S.M., Akbari-Neyestani J., Khalaj M., [Copper-Catalyzed Domino Addition–Cyclization Reaction between Terminal Alkynes, Carbon Disulfide, and Oxiranes](#), *Synlett.*, **27**: 259-261 (2016).
- [27] Shahsavari F., Abbasi A., Ghazanfarpour-Darjani M., Ghafelebashi S.M., Daftari-Besheli M., [Synthesis of Allylbenzene Derivatives via \$sp^3\$ C-H Bond Transformation of Toluene](#), *Synlett.*, **28**: 1646-1648 (2017).
- [28] Khalaj M., Ghazanfarpour-Darjani M., Barat-Seftejani F., Nouri A., [Novel Catalytic Three-Component Reaction between a Terminal Alkyne, Sulfonyl Azide, and O-Methyl Oxime](#), *Synlett.*, **28**: 1445-1448 (2017).
- [29] Khalaj M., Ghazanfarpour-Darjani M., Talei Babil Olyai M.R., Faraji Shamami S., [Palladium Nanoparticles as Reusable Catalyst for the Synthesis of N-Aryl Sulfonamides under Mild Reaction Conditions](#), *Journal of Sulfur Chemistry*, **37**: 211-222 (2016).