



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده: شیمی

گروه: شیمی آلی

سنتز مشتقات ۲-آروئیل-۵-آریل ایمیدازول و استفاده از آن‌ها به

عنوان لیگاندهای کارآمد در واکنش‌های جفت شدن هک

سیده مطهره امینی

اساتید راهنما:

دکتر علی کیوانلو

دکتر باقر افتخاری سیس

استاد مشاور:

دکتر مجتبی امینی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

خرداد ماه ۹۳

دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد خانم سیده مظهره امینی

تحت عنوان: سنتز مشتقات ۲-آروئیل-۵-آریل ایمیدازول و استفاده از آن‌ها به عنوان لیگاندهای کارآمد در واکنش-

های جفت شدن هک

در تاریخ ۹۳/۳/۲۵ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد مورد ارزیابی و با درجه

..... مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	استاد مشاور	امضاء	اساتید راهنما
	مجتبی امینی		علی کیوانلو
			باقر افتخاری سیس

امضاء	نماینده تحصیلات تکمیلی	امضاء	اساتید داور
	بهرام بهرامیان		سید علینقی طاهری
			محمد باخرد

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

به پاس، تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه می اثار و از خودگذشتگی

به پاس، عاطفه می سرشار از گرمای امید، بخش وجودشان که در این سردترین روزگار بهترین پشتیبان است.

به پاس قلب های بزرگشان که فریادرس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می کراید.

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند.

تقدیم به، همسرم

که سایه مهربانیش سایه ساز زندگی می باشد، او که اسوه می صبر و تحمل است

به پاس قدردانی از قلبی آکنده از عشق و معرفتش که محیطی سرشار از سلامت و امنیت، آرامش و آسایش

برای من فراهم آورده است.

حمد و سپاس

الہی!

بسا ز کار من، و منکر بہ کردار من! دلی دہ، کہ طاعت افزون کند! طاعتی دہ، کہ بہ بہشت رہنمون کند! علمی دہ، کہ در او آتش ہوا نبود! علمی دہ، کہ در او آب رزق و ریا نبود! دیدہ ای دہ، کہ غرور بویت تو بسیند! نفسی دہ، کہ حلقہ ی بندگی تو در گوش کند و جانی دہ، کہ زہر حکمت تو بہ طبع نوش کند.

سپاس خدای را کہ سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را کزاردن توانند.

از اساتید گرامیم جناب آقایان دکتر علی کیوانلو، دکتر باقر افتخاری و دکتر مجتبی امینی بسیار سپاسگزارم چرا کہ بدون راهنمایی های ایشان تاہن این پایان نامہ بسیار مشکل می نمود.

از جناب آقایان دکتر طاہری و دکتر باخرد کہ زحمات داوری پایان نامہ اینجانب را بر عمدہ گرفتند و ہم-چنین از نمایندہ تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر بہرامیان کمال شکر را دارم.

از پدر و مادر عزیز و دلسوزم و خانواده‌ی، بمسرم که آرامش روحی و آسایش فکری فراهم نمودند تا با حمایت‌های همه‌جانبه در محیطی مطلوب، مراتب تحصیلی و نیز پایان‌نامه‌ی را به نحو احسن به اتمام برسانم، پاسکزاری می‌نمایم.

جادار داز گروه شیمی دانشگاه مراغه که در انجام این پایان‌نامه، همکاری کردند و همچنین دانشکده شیمی دانشگاه شاهرود به ویژه آقای الهیاری، قدر دانی نمایم.

هم‌چنین همراهی و صمیمیت دوستان خوبم منصوره حامدی، زینب فصاحت، زهرا آقاییان، فاطمه پور حسن و زهره آزمون را سپاس می‌گویم.

و در آخر از، همسر دلسوز و مهربانم شکر می‌نمایم که صبورانه و صادقانه من را همراهی نموده است تا بتوانم در کمال آرامش و آسایش به تهیه و تنظیم پایان‌نامه بپردازم.

تعهد نامه

اینجانب سیده مظهره امینی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود

نویسنده پایان نامه سنتز مشتقات ۲-آروئیل-۵-آریل ایمیدازول و استفاده از آنها به عنوان لیگاندهای کارآمد در

واکنش‌های جفت شدن هک تحت راهنمایی آقایان علی کیوانلو و باقر افتخاری سیس 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

تشکیل پیوند کربن-کربن از اهمیت بالایی در شیمی سنتزی برخوردار است. واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-هترواتم در حضور پالادیوم به عنوان کاتالیزور ابزاری مهم و قوی برای سنتز ترکیبات آلی به شمار می‌روند.

در این تحقیق، مطالعه‌ی واکنش جفت‌شدن هک در حضور مشتقات سنتز شده‌ی ۲-آروئیل-۵-آریل-ایمیدازول به عنوان لیگاندهای کارآمد گزارش می‌گردد. برای بهینه‌سازی شرایط واکنش، اثرات لیگاند، حلال و بازهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت لیگاند بی‌فنیل-۴-آریل [۴(۵)-بی‌فنیل-۴-آریل]-(H۱-ایمیدازول-۲-آریل) [کتون، مخلوط یک به یک حلال DMF/H₂O و باز سدیم کربنات به ترتیب به عنوان لیگاند، حلال و باز بهینه انتخاب گردید. واکنش در مدت زمان ۸ ساعت انجام شده و محصول جفت‌شدن آریل‌هالیدها با آلکن‌های مختلف با بازده خوب و با گزینش‌پذیری ترانس به سیس بالایی تهیه شدند.

ایمیدازول بی‌فنیل-۴-آریل [۴(۵)-بی‌فنیل-۴-آریل]-(H۱-ایمیدازول-۲-آریل) [کتون یک لیگاند موثر، قابل دسترس، پایدار در برابر هوا و ارزان قیمت، در واکنش جفت‌شدن هک کاتالیزشده با پالادیوم آریل-یدیدها (۷۶-۹۴٪)، برمیدها (۵۲-۷۹٪) و کلریدها (۴۰-۷۰٪) شناخته شده است.

کلمات کلیدی: آروئیل‌ایمیدازول، واکنش هک، واکنش جفت‌شدن، پالادیم

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

[1] Amini, M.; Amini, S. M.; Eftekhari-Sis, B.; Keivanloo, A. *Turk. J. Chem.*, **2014**, *38*, 547-552.

فهرست مطالب.....صفحه

۱ مقدمه	۲
۱-۱ تاریخچه	۲
۲-۱ واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کربن-کربن کاتالیزشده با پالادیوم	۳
۱-۲-۱ طبقه‌بندی	۳
۳-۱ مقدمه‌ای بر واکنش هک	۴
۴-۱ شرایط واکنش هک	۸
۵-۱ سایر واکنش‌های جفت‌شدن	۸
۶-۱ ماهیت لیگاندها و اهمیت آن	۱۱
۷-۱ کاتالیزورهای پالادیوم به کار رفته در واکنش‌های جفت‌شدن	۱۴
۲ بحث و بررسی نتایج	۲۲
۱-۲ سنتز لیگاندهای ۲-آروئیل-۴(۵)-آریل ایمیدازول	۲۲
۲-۲ شواهد طیفی لیگاندهای ۲-آروئیل-۴(۵)-آریل ایمیدازول	۲۵
۳-۲ بهینه‌سازی شرایط واکنش	۳۲
۱-۳-۲ بهینه‌سازی لیگاند واکنش	۳۲
۲-۳-۲ بهینه‌سازی حلال واکنش	۳۴
۳-۳-۲ بهینه‌سازی باز واکنش	۳۵

۳۶	۴-۲ بررسی آریل هالیدهای مختلف در واکنش هک
۴۰	۵-۲ شواهد طیفی محصولات سنتز شده
۴۲	۶-۲ واکنش هک بدون حضور لیگاند
۴۳	۷-۲ سنتز کمپلکس
۴۷	۸-۲ نتیجه گیری
۴۷	۹-۲ آینده نگری
۵۰	۳ بخش تجربی
۵۰	۱-۳ دستگاه و مواد شیمیایی
۵۰	۲-۳ روش تهیهی آریل گلی اکسال ها
۵۱	۳-۳ روش تهیهی لیگاندهای ۲-آروئیل-۵-آریل ایمیدازول مورد استفاده برای واکنش هک
۵۳	۴-۳ روش تهیهی محصولات آریل آلکن با استفاده از واکنش هک
۵۵	۴ ضمائم
۶۷	۵ منابع

فهرست جداول..... صفحه

جدول ۱-۲: تهیه لیگاندهای ۲-آروئیل-۴(۵)-آریل ایمیدازول با استفاده از آریل گلی اکسال در حضور آمونیوم استات.....	۲۴
جدول ۲-۲: بهینه سازی لیگاندهای مختلف در واکنش هک.....	۳۳
جدول ۳-۲: بهینه سازی حلال واکنش هک.....	۳۵
جدول ۴-۲: بهینه سازی باز در واکنش هک.....	۳۶
جدول ۵-۲: واکنش هک بین آریل هالیدها و الفین ها.....	۳۷
جدول ۶-۲: مقایسه ی واکنش هک در حضور و غیاب لیگاند.....	۴۳
جدول ۷-۲: مقایسه ی واکنش هک در حضور کمپلکس پالادیوم (۸۳) و در حضور لیگاند (۶۶a(b) و PdCl ₂	۴۶

فهرست شکل‌ها صفحه

- شکل ۱-۱: دید کلی از واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کاتالیزشده با پالادیوم (R = گروه آلی؛ X = اتم هالوژن یا غیر هالیدی نظیر تریفلات (F₃CSO₃, Tf)؛ "Pd" = کاتالیزور Pd؛ Nu = نوکلئوفیل مانند انولات یا آمین) ۴
- شکل ۲-۱: چرخه‌های کاتالیزوری کلی برای واکنش‌های جفت‌شدن کاتالیزشده با پالادیوم ۶
- شکل ۳-۱: کمپلکس‌های پالادیوم به کار رفته در واکنش‌های جفت‌شدن که اخیراً برای تسهیل واکنش‌ها با آریل کلریدها به کار گرفته شده است ۷
- شکل ۴-۱: برخی از لیگاندهای فسفین استفاده شده در واکنش‌های جفت‌شدن ۱۲
- شکل ۵-۱: ساختار کمپلکس پالادیوم [0] با لیگاند ۱،۳-بیس(دی‌ایزوپروپیل فسفینو) پروپان (۲۲) .. ۱۴
- شکل ۶-۱: لیگاندهای دی‌آلکیل (۲'-بی فنیل) فسفین ۱۵
- شکل ۷-۱: کیلیت شدن لیگاند دی‌آلکیل (۲'-بی فنیل) فسفین به پالادیوم ۱۵
- شکل ۸-۱: واکنش هک ۴-بروموبنزآلدئید (۵۲) با ترشیوبوتیل آکریلات (۵۳) با استفاده از یک کمپلکس پالادیوم (۵۵) ۲۰
- شکل ۱-۲: مقایسه‌ی طیف‌های UV-Vis لیگاند (۶۶a(b)) و کمپلکس (۸۳) ۴۵
- شکل ۲-۲: طیف IR لیگاند (۶۶a(b)) ۴۵
- شکل ۳-۲: طیف IR کمپلکس (۸۳) ۴۶



۱-۱ تاریخچه

پنجاه سال پیش، زمانی که پالادیوم وارد شیمی آلی شد، تشکیل پیوند کربن-کربن در سنتز آلی بیش تر توسط واکنش‌های استوکیمتری مانند نوکلئوفیل‌های فعال با الکتروفیل‌ها انجام می‌شد. معرفی پالادیوم به این واکنش‌ها توسط ریچارد هک^۱، کسی که واکنش‌های جفت‌شدن ترکیبات آریل را در حضور مقادیر استوکیمتری و یا کاتالیزوری پالادیوم (II) در اواخر سال ۱۹۶۰ توسعه داد [۱]، دریچه‌ای به سوی زمینه‌ی جذاب واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن کاتالیزشده با پالادیوم، گشود. تعدادی از واکنش-های جدید جفت‌شدن کربن-کربن کاتالیزشده با پالادیوم در سال‌های بعد منتشر شد [۱]. امروزه، واکنش‌های جفت‌شدن کاتالیزشده با پالادیوم به طور فوق‌العاده ابزار کاربردی وسیع و مفیدی را برای سنتز آلی فراهم کرده است. مشهورترین این واکنش‌ها، واکنش هک، نگیشی^۲ و سوزوکی^۳ است [۱] که اهمیت و برتری این واکنش‌ها در شیمی آلی با گرفتن جایزه نوبل شیمی در سال ۲۰۱۰ تصدیق می‌شود. کار اولیه‌ی سه برنده‌ی جایزه‌ی نوبل در سال‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ منجر به این شد که امروزه واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن در سنتز ترکیبات طبیعی، کاربردهای داروئی و کشاورزی بسیار مهم و با ارزش باشند. علاوه بر واکنش‌های مذکور، واکنش‌های سونوگاشیرا^۴، استیل^۵ و تسوجی-تراست^۶ نیز جزء واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کاتالیزشده با پالادیوم می‌باشند.

بعد از کشف آن‌ها، واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کاتالیزشده با پالادیوم مسیر طولانی را تا به امروز

¹ Heck

² Negishi

³ Suzuki

⁴ Sonogashira

⁵ Stille

⁶ Tsuji-Trost

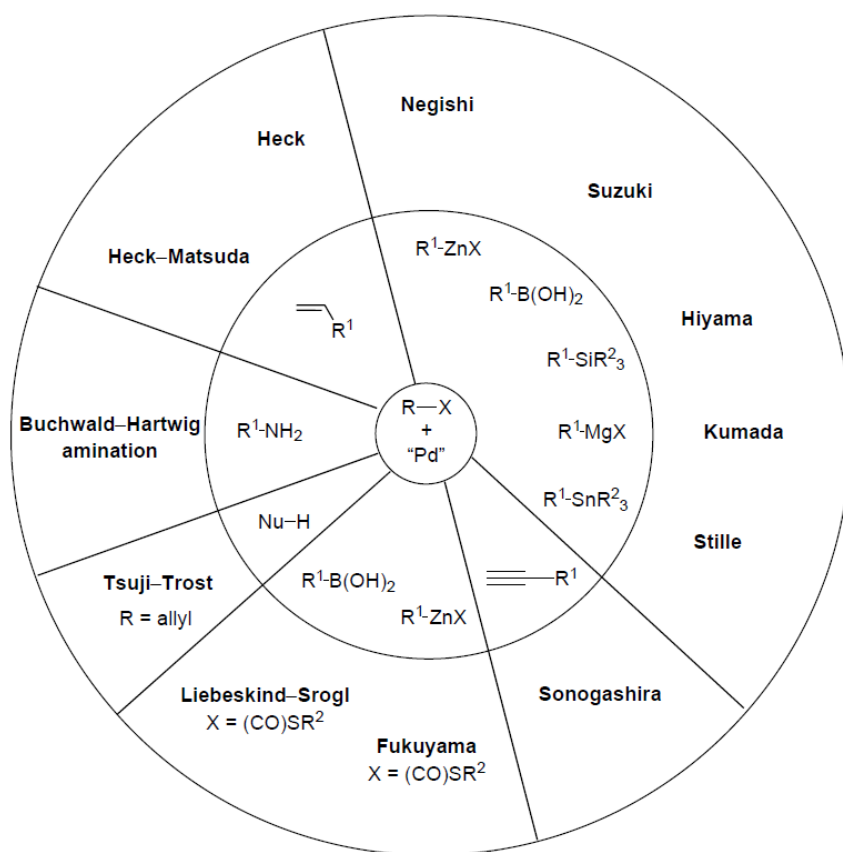
طی کرده‌اند و دلایل مختلفی برای موفقیت و محبوبیت آن‌ها وجود دارد. تشکیل پیوند کربن-کربن قبل از معرفی پالادیوم، به طور عمده با استفاده از معرف‌های گرینیارد و ترکیبات آلی فلزی انجام می‌شده است. این واکنش‌ها برای آلکیل هالیدهایی با ممانعت فضایی کم‌تر قابل استفاده است، اما برای مواد اولیه‌ی غیراشباع مثل الکتروفیل‌های آلکنیل، آلکینیل و آریل رضایت‌بخش نبود [۲]. در مقابل، واکنش‌های کاتالیزشده با پالادیوم برای واکنشگرهایی با هیبریداسیون sp^2 مناسب است.

۱-۲ واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کربن-کربن کاتالیزشده با پالادیوم

۱-۲-۱ طبقه‌بندی

هدف کلی واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کاتالیزشده با پالادیوم، در روش‌های گوناگونی است که می‌تواند ارائه شود. در این تحقیق، واکنش‌های مرسوم و جدید در ۷۲ دسته از واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن تقسیم‌بندی شده است [۳]. در این جا مناسب‌ترین واکنش و نمونه‌های اولیه با استفاده از پالادیوم به‌عنوان کاتالیزور خلاصه می‌گردد. یک ویژگی رایج و مهم این فرآیندهای کاتالیزوری، تشکیل حدواسط‌های آریل یا آلکیل پالادیوم (II) است که متعاقباً می‌توانند برای تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-هترواتم به‌کار روند. تشکیل این پیوندهای کربن-کربن (و کربن-هترواتم) با واکنش‌پذیری گونه-های آریل و آلکیل پالادیوم مطابقت دارد.

شکل ۱-۱، یک دید کلی از نمونه‌های واکنش‌های کاربردی جفت‌شدن نامتقارن کاتالیزشده با پالادیوم را نشان می‌دهد. در حقیقت شباهت این واکنش‌ها، صرف‌نظر از کاتالیزور، استفاده از هالید (یا شبه هالید) و یک واکنشگر می‌باشد [۵،۴].



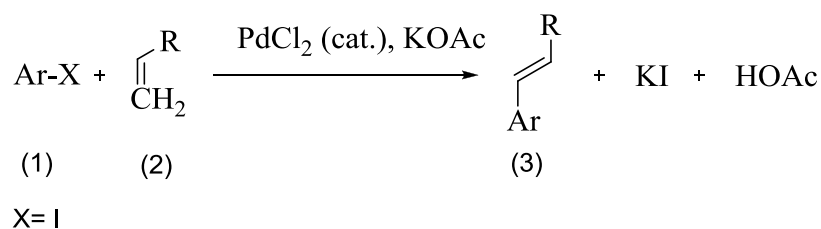
شکل ۱-۱: دید کلی از واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کاتالیز شده با پالادیوم (R = گروه آلی؛ X = اتم هالوژن یا غیر

هالیدی نظیر تریفلات (Tf, F_3CSO_3)؛ "Pd" = کاتالیزور؛ Nu = نوکلئوفیل مانند انولات یا آمین)

۳-۱ مقدمه‌ای بر واکنش هک

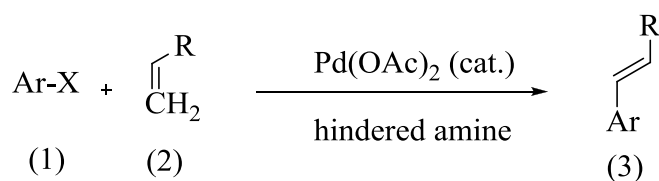
در طول پنجاه سال گذشته، واکنش‌های جدید بسیاری برای تشکیل پیوند کربن-کربن شناخته شده است. یکی از مهم‌ترین این واکنش‌ها، واکنش هک می‌باشد [۶-۱۱]. واکنش هک، واکنش جفت‌شدن یک آریل‌هالید (۱) و یک آلکن (۲) برای تشکیل یک آریل‌آلکن (۳) است که در اغلب موارد با پالادیوم کاتالیز می‌شود. نخستین مثال از چنین واکنشی در سال ۱۹۷۱ توسط میزوروکی^۱ انجام شده است [۱۰].

^۱ Mizoroki



میزوروی واکنش جفت شدن را در دمای ۱۰۵ °C در حضور پتاسیم استات به عنوان باز و پالادیوم کلرید به عنوان کاتالیزور در حلال متانول انجام داد. شرایط واکنش برای سیستم میزوروی بسیار سخت بود. به ویژه این که واکنش بایستی در یک ظرف دربسته انجام می گرفت تا متانول به دمای مورد نیاز واکنش می-رسید.

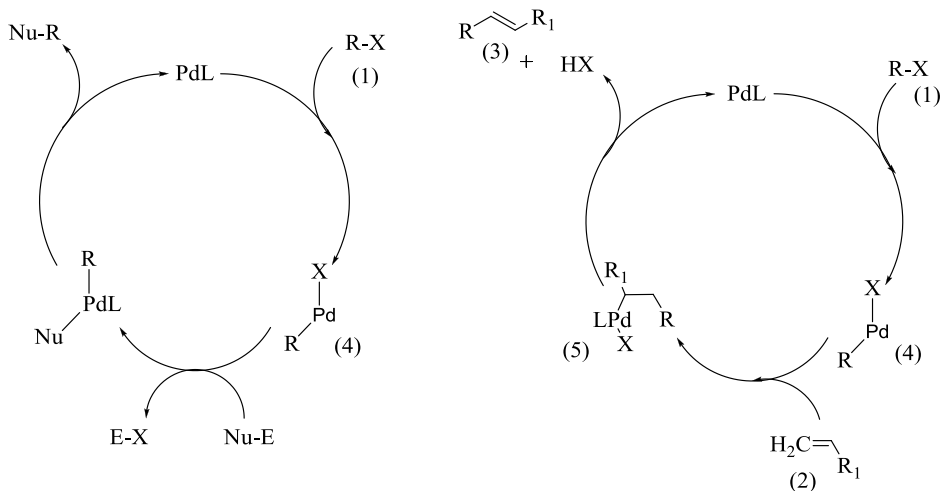
در ژانویه ۱۹۷۲، ریچارد هک واکنش بهتری را بر اساس کار گزارش شده میزوروی، گزارش کرد [۹]. شرایط آزمایش هک شامل آریل هالید (۱)، آلکن (۲) یک مول درصد کاتالیزور پالادیوم استات و تعدادی آمین های حجیم به عنوان باز برای خنثی سازی HX تولید شده به عنوان محصول جانبی چرخه کاتالیزوری بود [۶].



این واکنش بیش از سی سال است که هم چنان مورد توجه بسیاری از شیمی دان ها است. شیمی دان ها به دنبال راه هایی هستند تا بتوانند با تغییر شرایط واکنش ها به محصولات مطلوب و مورد نظر خود با بازده بالا دست پیدا کنند [۱۲، ۱۳]. شرایط کلی واکنش به استثنای استفاده از لیگاندهای مختلف برای بهبود سرعت گردش^۱ کاتالیزوری و همچنین جهت القای فضاگرینی، سایر شرایط واکنش تقریباً بدون تغییر

¹ Turnover rates

باقی مانده است [۱۵،۱۴]. هک در مقاله اش اشاره کرده است که کاتالیزور $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ با انواع هالیدهای آلی محصولات افزایش اکسایشی^۱ تشکیل می دهد [۱۶،۶]. وی در ابتدا از لیگاندهای فسفین استفاده نکرد، اما به کارگیری تری فنیل فسفین به یک استاندارد در واکنش وی تبدیل شد [۱۷]. استدلال های فیتون^۲ در کارش و همچنین مشاهدات هک موجب شد تا هک بتواند مکانیسمی برای واکنش جفت شدن پیشنهاد کند. در مکانیسم واکنش جفت شدن هک (شکل ۱-۲) ابتدا یک افزایش اکسایشی میان فلز پالادیوم و هالیدهای آلی صورت می گیرد و کمپلکس آریل هالید-پالادیوم (۴) ایجاد می شود، این اولین مرحله ی مورد قبول واکنش است [۶]. این نتایج بر اساس مشاهدات قبلی واکنش آلکیل هالید با ترکیبات آلی فلزی جیوه و انجام یک واکنش افزایش اکسایشی میان هر دو سیستم مشترک می باشد [۱۸]. سپس این کمپلکس-هالید آلی-پالادیوم (۴) در حضور ترکیبات الفینی یک واکنش تداخلی انجام داده و محصول افزایشی تشکیل شده (۵) با حذف یک هیدریدوپالادیوم هالید، حذف β ، یک ترکیب الفینی استخلاف-دار شده (۳) تولید می کند.



جفت شدن سوزوکی، هارتویگ-بوخوالد، استیل و سونوگاشیرو

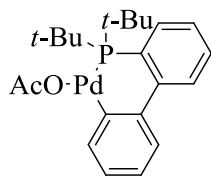
جفت شدن هک

شکل ۱-۲: چرخه های کاتالیزوری کلی برای واکنش های جفت شدن کاتالیز شده با پالادیوم

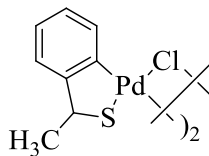
¹ oxidative addition

² Fitton

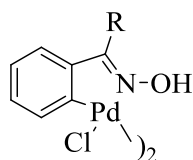
واکنش الفین دار کردن کاتالیزشده با پالادیوم هنوز مورد توجه بسیاری است. برای مثال، مشخص شده است که آریل هالیدهای حاوی ید و برم در واکنش فعال هستند در صورتی که کلر غیرفعال است [۶]. این روند نه تنها برای واکنش هک است، بلکه برای سایر واکنش‌های جفت‌شدن کاتالیزشده با پالادیوم، نظیر واکنش‌های سوزوکی^۱، استیل^۲، هارتویگ-بوخوالد^۳ [۲۰، ۱۹] نیز مشاهده می‌شود. توسعه‌های اخیر در کمپلکس‌های پالادیوم (شکل ۱-۳) و انواع مختلف لیگاندها به شیمی‌دان‌ها اجازه داد تا از آریل کلریدهای ارزان قیمت و در دسترس برای واکنش‌های جفت‌شدن استفاده کنند [۲۲، ۲۱]. باید توجه داشت که این زمینه هنوز بعد از گذشت سی سال یکی از موضوعات در حال توسعه است. پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه‌ی کنترل فضایی و توانایی تشکیل مراکز کربن چهارتایی با استفاده از این واکنش، انجام شده است [۲۳-۲۷].



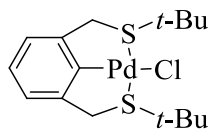
(6)



(7)



(8)



(9)

شکل ۱-۳: کمپلکس‌های پالادیوم به کار رفته در واکنش‌های جفت‌شدن که اخیراً برای تسهیل واکنش‌ها با آریل کلریدها به کار گرفته شده است

¹ Suzuki

² Stille

³ Hartwig-Buchwald

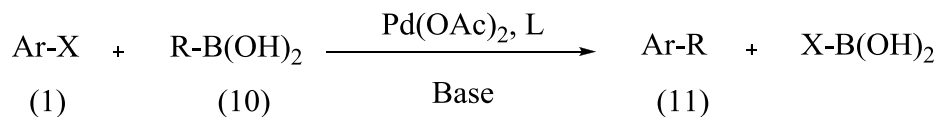
۴-۱ شرایط واکنش هک

شرایط واکنش اصلی که هک به کار برده است هنوز نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، با این حال با توسعه و سنتز لیگاندهای جدید برای واکنش، شرایط واکنش تکامل و بهبود یافته است. این واکنش‌ها به طور متداول در برخی حلال‌های قطبی (تتراهیدروفوران، دی‌متیل‌فرماید، دی‌متیل‌سولفوکسید، دی-اکسان و حتی مخلوط‌های آبی) و در دماهای بالا انجام می‌گیرند [۶]. برای جلوگیری از تجزیه‌ی کاتالیزور و لیگاندهای فسفین که در حضور اکسیژن اکسید می‌گردند، حلال‌های مورد نظر اکسیژن‌زدایی می‌شوند و واکنش‌ها در اتمسفر خنثی مانند نیتروژن یا آرگون انجام می‌گیرند.

متداول‌ترین منابع تامین پالادیوم، نمک‌های پالادیوم کلرید، پالادیوم‌استات و کمپلکس $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ می‌باشد. تنوع شرایط واکنش، امکان مطالعه‌ی مکانیسمی را فراهم می‌کند و تغییر کوچک در شرایط واکنش می‌تواند کاربرد مکانیسمی داشته باشد [۲۴، ۲۱].

۵-۱ سایر واکنش‌های جفت‌شدن

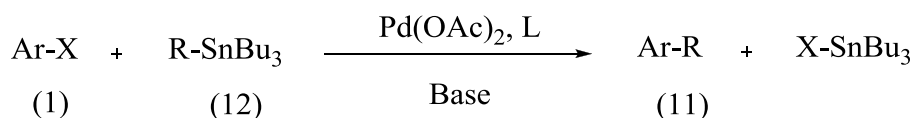
برای درک بیش‌تر واکنش هک، باید واکنش‌هایی را که مشابه آن هستند بررسی کرد. برخی از این واکنش‌ها شامل واکنش‌های سوزوکی، استیل، سونوگاشیرا و هارتویگ-بوخوالد می‌باشند [۲۸]. واکنش سوزوکی واکنش جفت‌شدن یک آریل‌هالید (۱) با بورونیک‌اسید (۱۰) می‌باشد.



L: لیگاند که معمولاً فسفین می‌باشد

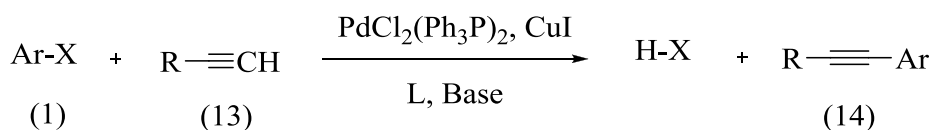
شرایط واکنش سوزوکی کاملاً شبیه شرایط به کار رفته در واکنش هک می‌باشد. در این واکنش نیز حلال‌های مشابه مورد استفاده قرار گرفته‌اند و به طور کلی کاتالیزورهای یکسانی برای هر دو واکنش به

کار می‌روند و هر دو واکنش برای سهولت حذف کاهشی^۱ نیاز به باز دارند [۲۰، ۷]. واکنش استیل نیز کاملاً شبیه به واکنش هک و سوزوکی می‌باشد با این تفاوت که ترکیب آلی-فلزی قلع (۱۲) به جای بورونیک‌اسیدها (۱۰) با آریل‌هالیدها (۱) جفت می‌شوند [۸، ۱۹].



L: لیگاند که معمولاً فسفین می‌باشد

شرایط واکنش استیل نیز شامل استفاده از آریل‌هالید، کاتالیزور پالادیوم/فسفین، حلال‌های قطبی و باز برای سهولت حذف کاهشی می‌باشد. واکنش جالب توجه دیگر، جفت‌شدن سونوگاشیرا است. این واکنش بیش‌ترین شباهت را به واکنش هک دارد. در واکنش سونوگاشیرا، یک آلکین (۱۳) با آریل‌هالید (۱) در حضور کاتالیزور پالادیوم که معمولاً $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ و یک کمک کاتالیزور (CuI) می‌باشد، جفت می‌شود. محصول واکنش یک آلکین دو استخلافی (۱۴) است [۱۹، ۸].



L: لیگاند که معمولاً فسفین می‌باشد

شباهت‌های ارائه‌شده بین واکنش‌های هک و سونوگاشیرا بر اساس ارتباط میان آلکن‌ها و آلکین‌ها می‌باشد که در مقایسه با بورونیک‌اسیدها، ترکیبات آلی-فلزی قلع و آمین‌ها به طرز عجیبی رفتار یکسانی دارند [۲۹، ۲۸].

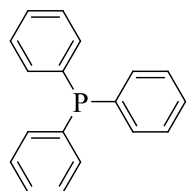
واکنش جفت‌شدن دیگر، واکنش هارتویگ-بوخوالد است. در این واکنش، آریل‌هالید (۱) یا وینیل-هالیدها با آمین‌ها (۱۵) جفت می‌شوند. این واکنش نیز از طریق مکانیسم مشابهی پیش می‌رود [۱۰].

¹ reductive elimination

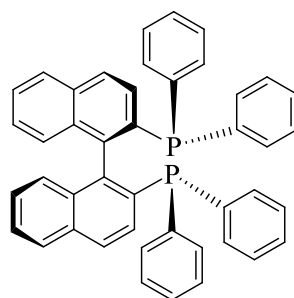
متصل به آن به عنوان محل الکترون دوست رفتار خواهد نمود، قلع، بور و نیتروژن در واکنش‌های مربوط به خودشان این مرحله را انجام می‌دهند. همان‌طور که در شکل ۱-۲ می‌توان دید، الفین در واکنش هک با پالادیوم کوئوردینه می‌شود، سپس یک تداخل در پیوند π کربن-کربن با مهاجرت همزمان گروه آریل به کربن مجاور انجام می‌شود [۳۱، ۳۲].

۱-۶ ماهیت لیگاندها و اهمیت آن

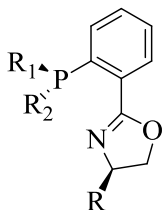
به طور سنتی از تری‌فنیل فسفین به عنوان لیگاند در واکنش هک و سایر واکنش‌های جفت‌شدن استفاده می‌شود. با وجود این که این لیگاند برای واکنش‌های جفت‌شدن عالی است، ولی دارای معایبی نیز می‌باشد. از جمله این که فسفین هیچ جهت‌گیری فضایی ویژه‌ای به واکنش کاتالیزوری نمی‌دهد. ثانیاً این لیگاند در القای افزایش اکسایشی آریل‌برمیدها و کلریدها ضعیف است [۲۷]. شکل ۱-۴ برخی از لیگاندهایی را که واکنش هک را آسان‌تر کرده‌اند، نشان می‌دهد.



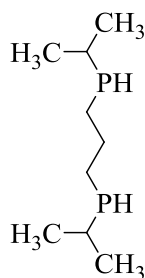
Triphenylphosphine
(17)



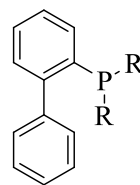
(R)-BINAP
(18)



Phosphinooxazolines
(19)



1,3-bis[diisopropylphosphino]propane
(20)



Dialkylphosphino biphenyl
(21)

شکل ۱-۴: برخی از لیگاندهای فسفین استفاده شده در واکنش‌های جفت‌شدن

تری‌فنیل فسفین (۱۷) متداول‌ترین و پرکاربردترین لیگاند برای واکنش‌های جفت‌شدن است. بی‌نفتیل^۱ (۱۸) و فسفینواکسازولین‌ها (۱۹) برای القای فضاگزینی با سوبستراهای مناسب به کار رفته‌است. ۱،۳-بیس(دی‌ایزوپروپیل فسفینو) پروپان (۲۰) و دی‌آلکیل فسفینوبی‌فنیل (۲۱) برای سهولت افزایش اکسایشی آریل کلریدها در واکنش‌های جفت‌شدن سوزوکی و هارتویگ-بوخوالد به کار رفته است [۲۷،۲۱].

یکی از ساده‌ترین روش‌های کنترل شیمی فضایی، استفاده از لیگاندهای کایرال در سیستم کاتالیزوری می‌باشد [۳۳]. اولین نمونه‌ی موفق استفاده از BINAP بود [۱۴]. در سال ۱۹۹۰ نویری^۲ پی برد که با

^۱ Binaphthyl (BINAP)

^۲ Noyori

استفاده از لیگاند BINAP بسیاری از واکنش‌ها می‌توانند برای تشکیل محصولات نامتقارن با اضافی انانتیومر خوب کاتالیز شوند. همین موضوع موجب توسعه‌ی سیستم‌های کاتالیزوری با استفاده از لیگاند BINAP در جفت‌شدن‌های هک گردید. نتایج این واکنش‌ها امید بخش بود. مقادیر گزارش شده برای اضافی انانتیومر مقادیر بسیار خوبی می‌باشد (ee ۹۶٪ زمانی که R-BINAP استفاده شده است)، هر چند بازده‌های به دست آمده کم‌تر از تری‌فنیل فسفین است [۱۴]. بعد از آن در سال ۱۹۹۳ گام‌های مهمی توسط پفالتز^۱ برداشته شد. در سیستم کاتالیزوری وی، فسفینواکسازولین به عنوان لیگاند کایرال به کار گرفته شده است. این یک گام مهم بود زیرا به جای استفاده از لیگاند دودندانه‌ای با دو موقعیت فسفر، از لیگاندی استفاده شد که دارای یک موقعیت فسفر و یک موقعیت نیتروژن بودند. این آزمایشات، اضافی انانتیومر بالا (۹۹٪) و بازده‌های قابل قبولی نتیجه داد [۱۴]. حساسیت شدید کاتالیزور به یون‌های هالید از جمله اشکالات سیستم پفالتز می‌باشد. بنابراین، این کاتالیزور تنها با آریل‌تریفلات‌های مشابه آریل-هالیدها، موثر واقع خواهد شد. اخیراً، لیگاندهایی با فعالیت کم‌تر نسبت به آریل‌هالیدها به جز آریل‌یدیدها توسعه یافته‌است. این سیستم لیگاند شامل لیگاندهای دودندانه‌ای نیتروژن-اکسیژن نظیر دی‌متیل‌گلی-اکسیم، ۸-هیدروکسی‌کینولین و دی‌ایمین‌ها می‌باشد [۳۴، ۱۷، ۳۷]. این لیگاندها بازده و سرعت گردشی خوبی برای کاتالیز آریل‌برمیدهای با فعالیت کم، نشان داده‌اند. شیمی‌دان دیگری که در این زمینه فعالیت داشته است، بوخوالد می‌باشد [۳۴، ۲۱]. گروه تحقیقاتی وی یک سری از لیگاندها را طراحی کردند و در واکنش جفت‌شدن سوزوکی و هارتویگ-بوخوالد مورد استفاده قرار دادند که آریل‌کلریدها در این واکنش-ها به راحتی شرکت می‌کنند.

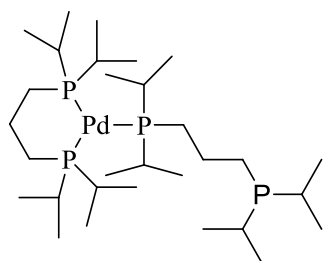
۷-۱ کاتالیزورهای پالادیوم به کار رفته در واکنش‌های جفت‌شدن

در طول این سال‌ها، پیشرفت قابل توجهی در توسعه‌ی کمپلکس‌های جدید پالادیوم برای کاتالیز

¹ Pfaltz

واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن آریل کلریدها رخ داده است [۳۸]. به طور ویژه، کمپلکس‌های نیکل و پالادیوم دربردارنده‌ی لیگاندهای فسفین به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از آنجا که فسفین‌ها کمپلکس‌های فلزی را از طریق پیوند سیگمای قوی و پیوند π برگشتی نسبتاً ضعیف از فلز تشکیل می‌دهد، کمپلکس‌های مربوطه نسبت به افزایش اکسایشی فعال می‌شوند.

میلستین^۱ گزارش کرد که $[Pd(dipp)_2]$ یک کاتالیزور موثر برای واکنش هک آریل کلریدها می‌باشد (شکل ۵-۱) [۳۹]. آنها دریافتند که تنها یکی از این دو لیگاند $dipp^2$ به پالادیوم کی‌لیت می‌شود، در حالی که دیگری به علت دافعه‌ی فضایی یک لیگاند تک دندان‌ای باقی می‌ماند. به عنوان یک نتیجه، یک کمپلکس پالادیوم سه دندان‌ای شکل گرفته است که یکی از لیگاندهای فسفری، موقعیت کوئوردیناسیون خود با پالادیوم را برای انجام مرحله‌ی افزایش اکسایشی آریل‌هالید به این کمپلکس ترک می‌کند.



(22)

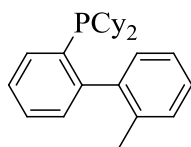
شکل ۵-۱: ساختار کمپلکس پالادیوم [0] با لیگاند ۳،۱-بیس(دی‌ایزوپروپیل فسفینو) پروپان (۲۲)

بوخوالد^۳ و همکارانش خانواده‌ای از کمپلکس‌های پالادیوم شامل لیگاندهای بی‌فنیل را توسعه دادند که واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن آریل کلریدهای پر الکترون را که از جمله چالش برانگیزترین مواد اولیه می‌باشند، کاتالیز می‌کنند (شکل ۶-۱) [۴۰].

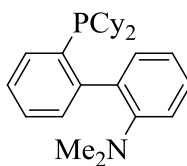
¹ Milstein

² 1,3-bis[diisopropylphosphino]propane

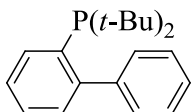
³ Buchwald



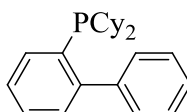
(23)



(24)

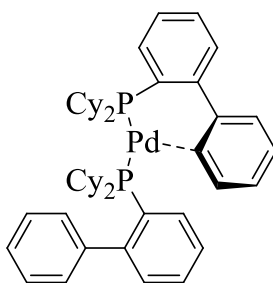


(25)



(26)

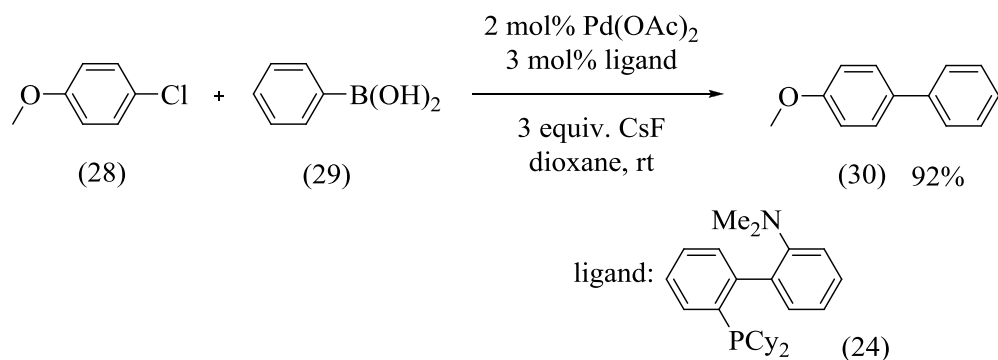
شکل ۱-۶: لیگاندهای دی‌آلکیل (۲'‑بی‌فنیل)فسفین



(27)

شکل ۱-۷: کی‌لیت شدن لیگاند دی‌آلکیل (۲'‑بی‌فنیل)فسفین به پالادیوم

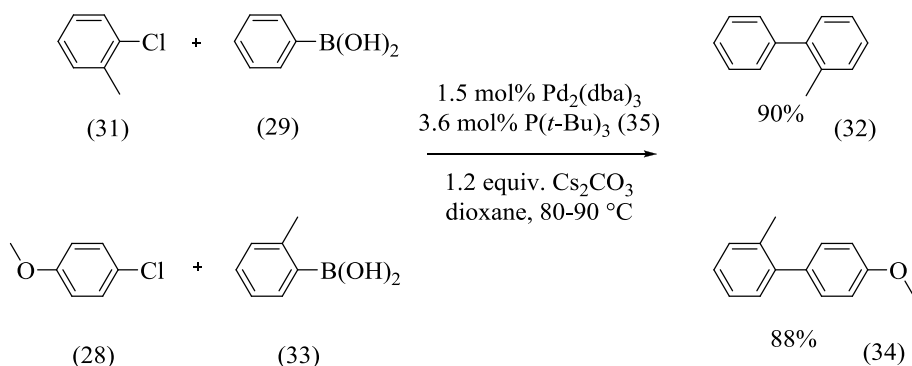
به عنوان مثال، کمپلکس پالادیوم پارا-دی‌سیکلوهگزیل-۲- [۲'‑*N,N*-دی‌متیل‌آمینو)بی-فنیل]فسفین (۲۴) فعالیت خوبی در واکنش سوزوکی آریل کلریدهای غیرفعال شده در دمای اتاق نشان داده است. قابل توجه است، ۴-کلروآنیسول (۲۸) و فنیل‌برونیک‌اسید (۲۹)، ۴-متوکسی‌بی‌فنیل (۳۰) را با بازده ۹۲٪ می‌دهد.



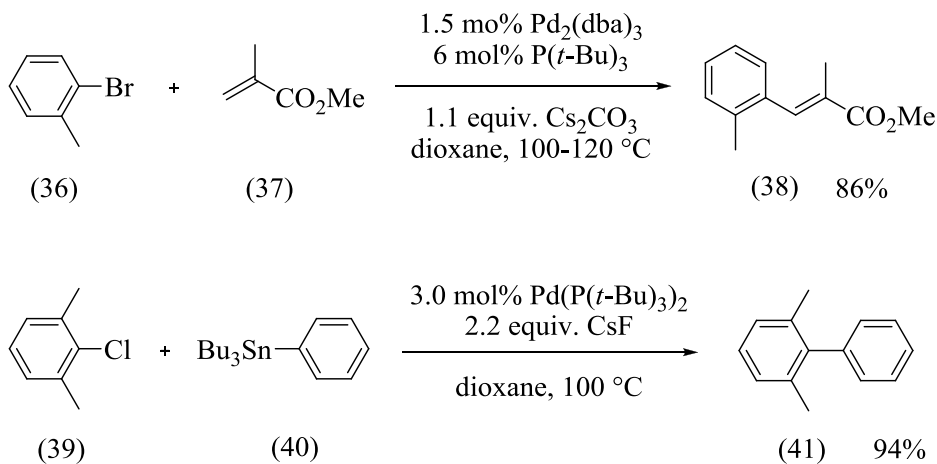
اصلاح بعدی لیگاند و حذف گروه دی‌متیل‌آمینو، منجر به واکنش پذیری بیشتر لیگاند دی-ترش‌ریوبوتیل (۲'-بی‌فنیل) فسفین (۲۵) شد. بازده این نوع از لیگاندها به دلیل قابلیت الکترون‌دهندگی آن‌ها می‌باشد که افزایش اکسایشی در مرکز پالادیوم [0] را تسهیل می‌کند [۴۱]. علاوه بر این، بزرگی این لیگاندها و توانایی آن‌ها در کی‌لیت شدن به مرکز پالادیوم، از طریق کوئوردیناسیون توسط اتم فسفر و تشکیل کمپلکس π حلقه‌ی فنیل مجاور (شکل ۱-۷) باعث پایداری کم کمپلکس می‌شود که منجر به تسهیل افزایش اکسایشی و حذف کاهشی می‌شود [۴۲].

فو^۱ و همکارانش، لیگاند $P(t\text{-Bu})_3$ (۳۵) حجیم و پر الکترون را در واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن کاتالیز شده با پالادیوم به کار گرفتند و نشان دادند که آریل کلریدهای دارای ممانعت فضایی، منجر به جفت‌شدن سوزوکی با بازده بالا می‌شوند [۴۳]. علاوه بر این، آنها نشان دادند که تحت شرایط شرح داده شده در واکنش پایین، آریل کلریدهای پر الکترون نیز واکنش داده و محصولات را با بازده بالا ایجاد کرده‌اند. به عنوان مثال، ۴-کلروآنیسول (۲۸) و ۲-متیل‌فنیل‌برونیک‌اسید (۳۳)، ۴-متوکسی-۲'-متیل‌بی‌فنیل (۳۴) را با بازده ۸۸٪ تولید می‌کنند و واکنش با آریل برومیدها آریل‌یدیدها در دمای اتاق پیش می‌روند.

¹ Fu

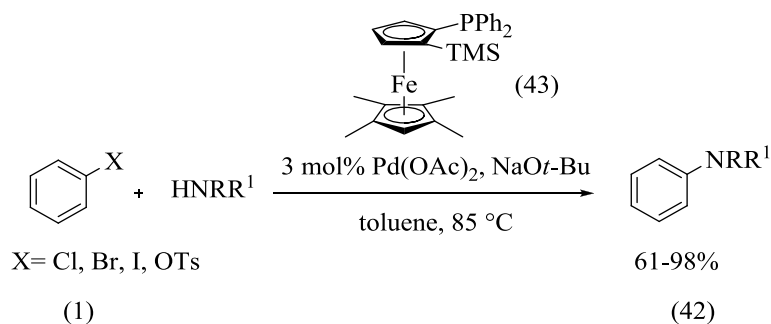


فو همچنین گزارش کرد که تری ترشیوبوتیل فسفین (۳۵) پر الکترون، کمپلکس‌های پالادیوم واکنش-پذیر را تشکیل می‌دهد که با موفقیت در جفت‌شدن هک آریل کلریدها و آریل برومیدهای (۳۶) دارای ممانعت فضایی [۴۴] و جفت‌شدن نامتقارن استیل آریل کلریدهای (۳۹) دارای ممانعت فضایی به‌کارگرفته شده‌اند [۴۵].

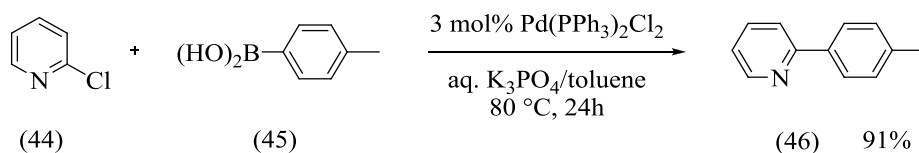


هارتویگ^۱ و همکارانش یک روش آمیناسیون را با استفاده از یک لیگاند فسفینو-فروسن (۴۳) توسعه دادند. آن‌ها اولین آمیناسیون آریل توسیلات‌ها را گزارش کردند و بازده‌های خوبی با آریل هالیدهای مختلف تحت شرایط ملایم به‌دست آوردند. لیگاند بزرگ فسفین، به تشکیل کمپلکس‌های پالادیوم سه کئوردیناسیونی کمک می‌کند و تا حد زیادی افزایش اکسایشی را تسهیل می‌کند.

¹ Hartwig



اینادا^۱ و همکارانش جفت‌شدن نامتقارن سوزوکی کاتالیز شده با بیس (تری‌فنیل-فسفینو)پالادیوم(II)دی‌کلرید تثبیت شده بر روی پلیمر را برای آریل‌برونیک‌اسیدها با کلروپیریدین‌ها و آریل‌کلریدهای کم‌الکترون توصیف کردند [۴۶]. آن‌ها ۲- (۴-متیل‌فنیل)پیریدین (۴۶) را با بازده ۹۱٪ از ۲-کلروپیریدین (۴۴) و ۴-تولیل‌برونیک‌اسید (۴۵) به دست آوردند.

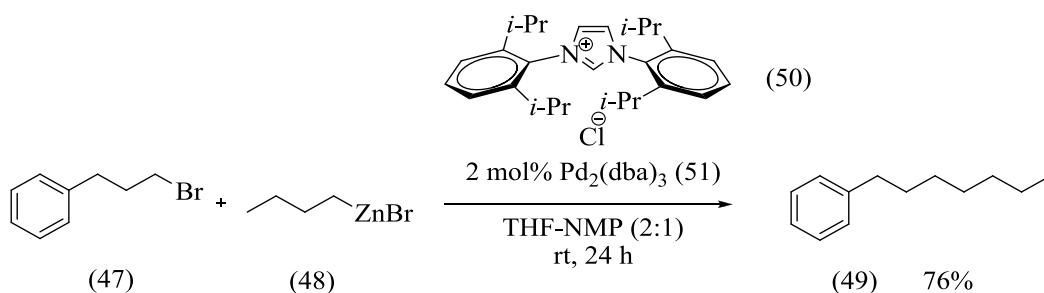


علاوه بر فسفین‌ها، *N*-هتروسیکلیک‌کاربن‌ها (NHC) استفاده‌ی گسترده‌ای به عنوان لیگاند در واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن پیدا کرده‌اند [۴۷]. این لیگاندها برای اولین بار در سال ۱۹۶۸ توسط وانزلیک^۲، شونهر^۳ [۴۸] و اوفل^۴ [۴۹] سنتز شدند، توانایی این گروه از ترکیبات به عنوان لیگاند در سال ۱۹۹۵ توسط هرمان^۵ و همکارانش شناسایی شد و بعد از آن استفاده از *N*-هتروسیکلیک‌کاربن‌ها در کاتالیزورها شروع شد. سنتز لیگاندهای NHC گوناگون، کمپلکس‌های فلزات واسطه‌ی آن‌ها و استفاده از آن‌ها در واکنش‌های کاتالیزوری گوناگون اهمیت این ترکیبات را نشان می‌دهد. بیشترین NHC‌هایی که امروزه در کاتالیزورها استفاده می‌شود، از نمک‌های ایمیدازولیم یا ۵،۴-دی‌هیدروایمیدازولیم مشتق شده‌اند و به

¹ Inada
² Wanzlick
³ Schonherr
⁴ Ofele
⁵ Herrmann

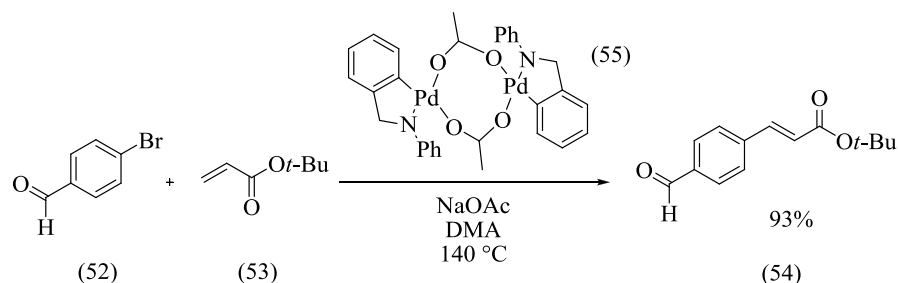
عنوان دهنده‌های قدرتمند دو الکترون یک پیوند ساده به یک مرکز فلزی عمل می‌کنند [۵۰]. مطالعات ترموشیمیایی و محاسباتی کمپلکس‌های فلزی مشتق‌شده‌ی NHC نشان داد که این لیگاندها پیوندهای بسیار قوی‌تری نسبت به فسفین‌ها به فلز تشکیل می‌دهند [۵۱]. کمپلکس پالادیوم حاصل بسیار پر الکترون می‌باشد که افزایش اکسایشی آریل کلریدها را تسهیل می‌نماید.

افراد زیادی، NHCها را در واکنش‌های سوزوکی، سونوگاشیرا و نگیشی به کار گرفته‌اند [۴۷]. به عنوان مثال، ارگان^۱ واکنش (۳-بروموپروپیل)بنزن (۴۷) را با بوتیل‌روی(II) برمید (۴۸) که هپتیل‌بنزن (۴۹) را با بازده ۷۶٪ با استفاده از تنها ۲ مول درصد کاتالیزور تشکیل شده هم‌زمان از نمک ایمیدازولیم (۵۰) مربوطه و تریس(ترانس، ترانس-دی‌بنزیلیدین استون) بیس پالادیوم (O) (۵۱) تولید می‌کند، گزارش کرد.



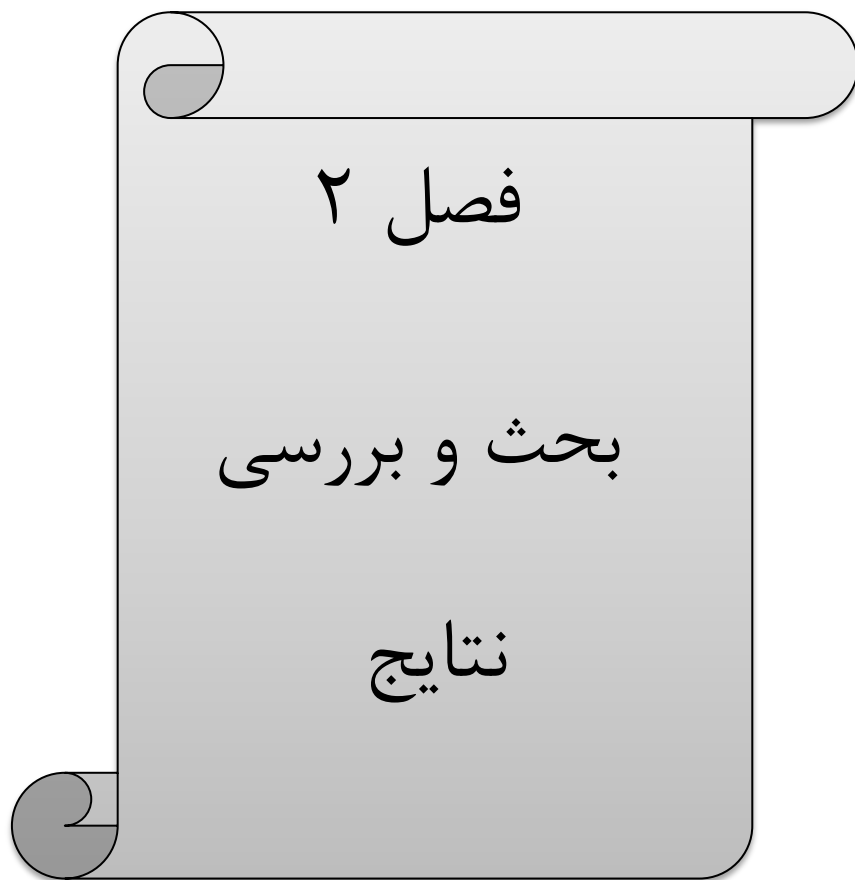
¹ Organ

کمپلکس‌های پالادیوم نیز در واکنش‌های جفت‌شدن نامتقارن به کار گرفته می‌شوند [۵۲]. مطالعات مکانیسمی نشان می‌دهد که کمپلکس‌های پالادیوم به عنوان معرفی برای تولید پالادیوم (II) عمل می‌کنند [۵۳]. پفالتز و بلکمونند^۱ مطالعه‌ی دقیقی بر روی واکنش هک کاتالیزشده توسط کمپلکس پالادیوم نشان داده شده در شکل ۸-۱ انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که حالت ایستا از کاتالیزور در چرخه‌ی کاتالیزوری، یک حدواسط پالادیوم (II) ناشی از افزایش اکسایشی می‌باشد. اکثر پالادیوم خارج از چرخه‌ی کاتالیزوری به عنوان یک دی‌مر در تعادل با گونه‌ی افزایش اکسایشی باقی می‌ماند [۵۴].



شکل ۸-۱: واکنش هک ۴-بروموبنزآلدئید (۵۲) با ترشیوبوتیل آکریلات (۵۳) با استفاده از یک کمپلکس پالادیوم (۵۵)

¹ Blackmond



۲ بحث و بررسی نتایج

تشکیل پیوند کربن-کربن از اهمیت بالایی در شیمی سنتزی برخوردار بوده و واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-هترواتم در حضور پالادیم به عنوان کاتالیزور ابزاری مهم و قوی برای سنتز ترکیبات آلی به شمار می‌روند. یکی از مهم‌ترین این واکنش‌ها در زمینه تشکیل پیوند کربن-کربن، واکنش هک است. واکنش هک واکنش جفت شدن یک آریل هالید و یک آلکن برای تشکیل آریل آلکن است که در بیشتر موارد با پالادیم کاتالیز می‌شود.

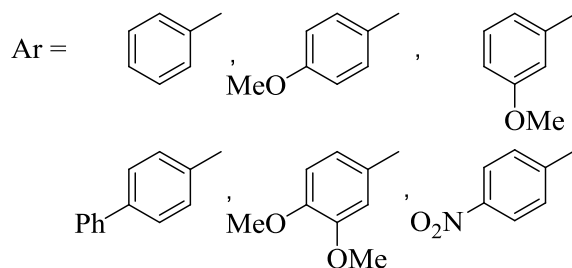
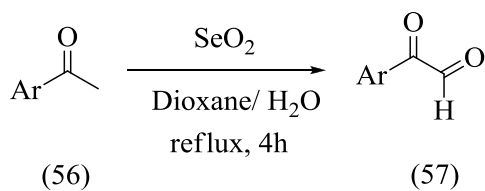
با توسعه و سنتز لیگاندهای جدید شرایط واکنش هک و بازده واکنش‌ها تکامل و بهبود می‌یابد. این واکنش‌ها بطور متداول در برخی حلال‌های قطبی مانند THF، DMSO، DMF، Dioxane و حتی محلول‌های آلی-آبی و در دمای بالا انجام می‌گیرند. به طور کلی برای جلوگیری از اکسایش و تجزیه کاتالیزور که در حضور اکسیژن هوا انجام می‌گیرد، این حلال‌ها گاززدایی می‌شوند. لذا تهیه و ارائه لیگاندهای جدید برای واکنش هک برای جلوگیری از تجزیه کاتالیزور در دمای بالا و پایداری قابل ملاحظه کاتالیزور در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است [۶].

در کار پژوهشی حاضر لیگاندهای جدید بر پایه حلقه‌های هتروسیکل ایمیدازول حاوی استخلاف آروئیل سنتز و برای تشکیل پیوند کربن-کربن در واکنش هک استفاده شده است. هم‌چنین کارآیی لیگاندهای حاصل با گروه‌های مختلف روی حلقه آریل، اثرات حلال و باز مورد بررسی قرار گرفته شده است.

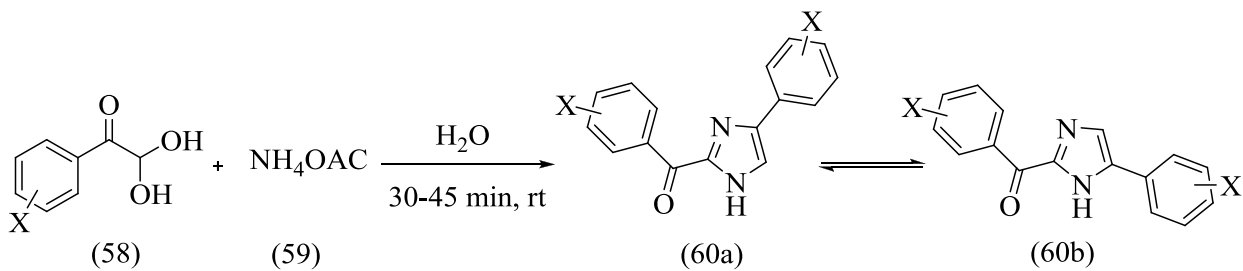
۱-۲ سنتز لیگاندهای ۲-آروئیل-۴(۵)-آریل ایمیدازول

ابتدا آریل‌گلی‌اکسال‌ها (۵۷) از اکسایش استوفنون‌ها (۵۶) با استفاده از سلنیوم‌دی‌اکسید (SeO_2) در

حلال دی‌اکسان-آب به دست آمد [۵۵].



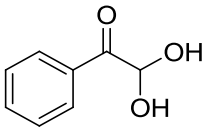
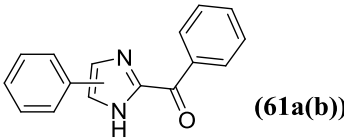
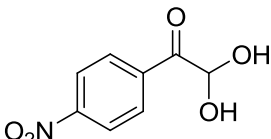
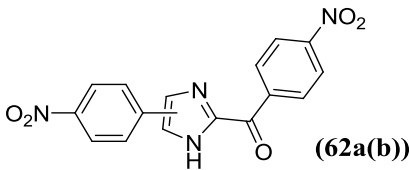
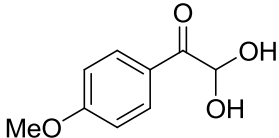
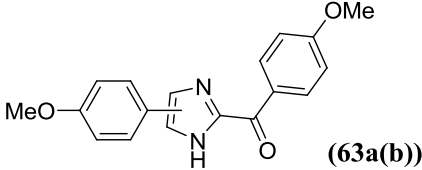
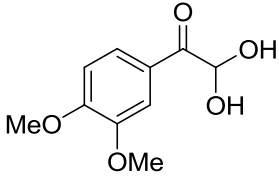
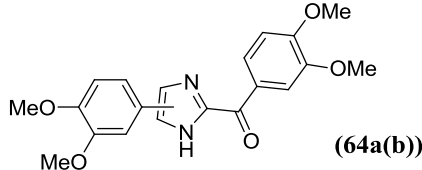
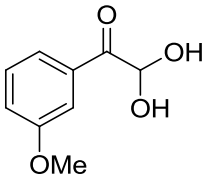
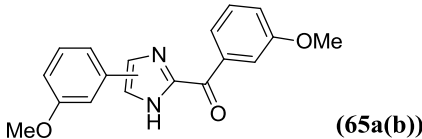
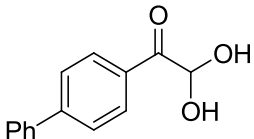
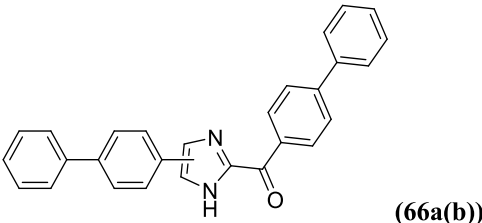
سپس لیگاندهای ۲-آروئیل-۴-(۵)-آریل ایمیدازول (۶۰) از واکنش آریل گلی اکسالها (۵۸) با آمونیوم-استات (۵۹) در حلال آب تهیه شد که با توجه به داده‌های طیفی دو نوع توتوایزومر از این ترکیبات تشکیل شده است که توتوایزومر ۶۰a بیش تر از توتوایزومر ۶۰b می‌باشد [۵۶].



X = H, OMe, NO₂, Ph

ساختار لیگاندهای متفاوت تهیه شده در جدول ۱-۲ نشان داده شده است.

جدول ۱-۲: تهیهی لیگاندهای ۲-آروئیل-۴-(۵)-آریل ایمیدازول با استفاده از آریل گلی اکسال در حضور آمونیوم استات

ردیف	آریل گلی اکسال	لیگاندهای ۲-آروئیل-۴-(۵)-آریل ایمیدازول (۶۰a(b))	بازده (%)
۱			۶۹
۲			۴۰
۳			۷۹
۴			۸۶
۵			۷۸
۶			۴۸

۲-۲ شواهد طیفی لیگاندهای ۲-آروئیل-۴(۵)-آریل ایمیدازول

فنیل-۴-فنیل-۱-ایمیدازول-۲-یل [کتون (a) ۶۱]

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون موقعیت پارای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در جابجایی شیمیایی ۷/۲۸، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در ۷/۴۲ δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در ۷/۶۰ δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون مربوط به موقعیت پارای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در ۷/۶۹ δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک یک ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در ۷/۹۴ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول در ۸/۰۸ δ ، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل، به دلیل کشندگی گروه کربونیل، ناپوشیده شده و در جابجایی شیمیایی‌های بالاتر یعنی ۸/۶ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو مشاهده شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در ۱۳/۶۳ δ ، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک ظاهر شد (طیف شماره‌ی ۱ و ۲).

فنیل-۵-فنیل-۱-ایمیدازول-۲-یل [کتون (b) ۶۱]

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون موقعیت پارای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در جابجایی شیمیایی ۷/۳۷، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک ۰/۲۵ پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در ۷/۴۷

δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک $0/5$ پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در $7/57 \delta$ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک $0/5$ پروتون مشاهده شد. پروتون مربوط به موقعیت پارای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در $7/66 \delta$ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک $0/25$ ظاهر شد. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول به دلیل پوشیده شدن موقعیت ۴ حلقه‌ی ایمیدازول نسبت به توتوایزومر فنیل- $[4-(4\text{-فنیل-}H1\text{-ایمیدازول-}2\text{-ایل})\text{-کتون}]$ در جابجایی شیمیایی پایین‌تر یعنی $7/79 \delta$ ، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک $0/25$ مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در $7/97 \delta$ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک $0/5$ پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل، به دلیل کشندگی گروه کربونیل، ناپوشیده شده و در جابجایی شیمیایی‌های بالاتر یعنی $8/47 \delta$ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک $0/5$ مشاهده شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در $13/8 \delta$ ، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک $0/25$ ظاهر شد (طیف شماره‌ی ۱ و ۲).

با مطالعه‌ی طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶۱، مشخص شد که دو توتوایزومر ۶۱a و ۶۱b در محیط تشکیل شده است. برای مثال؛ پیک مربوط به پروتون N-H ایمیدازولی برای ترکیب ۶۱a و ۶۱b به ترتیب در جابجایی شیمیایی‌های $13/63 \delta$ و $13/8 \delta$ ، با سطح زیر پیک یک و $0/25$ پروتون مشاهده شد. نسبت سطح زیر پیک دو توتوایزومر در نواحی مختلف بیان‌گر این است که توتوایزومر ۶۱a، ۴ برابر توتوایزومر ۶۱b در محیط تشکیل شده است.

۴-متوکسی فنیل- $[4-(4\text{-متوکسی فنیل})\text{-}H1\text{-ایمیدازول-}2\text{-ایل})\text{-کتون (a ۶۳)}$

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون‌های گروه پارا متوکسی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در جابجایی شیمیایی $3/78$ ، به صورت پیک یک تایی با سطح

زیر پیک سه پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه پارا متوکسی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۳/۸۸، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۶/۹۹، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۷/۱۳، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۸۴، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شد. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۹۰، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل، به دلیل کشندگی گروه کربونیل، ناپوشیده شده و در جابجایی شیمیایی‌های بالاتر یعنی δ ۸/۶۷، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در δ ۱۳/۴۰، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد (طیف شماره‌ی ۳).

۴-متوکسی فنیل-۵-(۴-متوکسی فنیل)-۱-ایمیدازول-۲-یل اکتون (b ۶۳)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون‌های گروه پارا متوکسی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در جابجایی شیمیایی ۳/۸۰، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۱/۱۱ پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه پارا متوکسی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۳/۸۷، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۱/۱۱ پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۰۱، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۷۴ پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۷/۰۹، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۷۴ پروتون مشاهده شد. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول

در δ ۷/۶۴، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۷ پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۸۹، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۷۴ پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل، به دلیل کشندگی گروه کربونیل، ناپوشیده شده و در جابجایی شیمیایی‌های بالاتر یعنی δ ۸/۵۴، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۷۴ پروتون مشاهده شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در δ ۱۳/۵۲، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۷ پروتون ظاهر شد (طیف شماره‌ی ۳).

با مطالعه‌ی طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶۳، مشخص شد که دو توتوایزومر ۶۳a و ۶۳b در محیط تشکیل شده است. برای مثال؛ پیک مربوط به پروتون N-H ایمیدازولی برای ترکیب ۶۳a و ۶۳b به ترتیب در جابجایی شیمیایی‌های δ ۱۳/۴۰ و δ ۱۳/۵۲، با سطح زیر پیک یک و ۰/۳۷ پروتون مشاهده شد. نسبت سطح زیر پیک دو توتوایزومر در نواحی مختلف بیان‌گر این است که توتوایزومر ۶۳a، ۳ برابر توتوایزومر ۶۳b در محیط تشکیل شده است.

۴،۳-دی‌متوکسی‌فنیل-۴- (۲-ایمیدازول-۲-ایل)کتون (۶۴ a)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون‌های چهار گروه متوکسی در جابجایی شیمیایی ۳/۹۱-۳/۷۶ δ ، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دوازده پروتون مشاهده گردید. پروتون موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۰۱، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۱۸، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شد. پروتون موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۷/۴۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده گردید. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۹۷، به صورت پیک یک

تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده گردید. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل، به دلیل کشندگی گروه کربونیل و هم‌چنین اثر آنیزوتروپی، ناپوشیده شده و در جابجایی شیمیایی‌های بالاتر یعنی δ ۸/۳۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک یک پروتون و در δ ۸/۴۷، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در δ ۱۳/۴۱، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد (طیف شماره‌ی ۴).

۴،۳-دی‌متوکسی‌فنیل-۵-(۴،۳-دی‌متوکسی‌فنیل)-H۱-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (b) ۶۴]

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون‌های چهار گروه متوکسی در جابجایی شیمیایی δ ۳/۷۹-۳/۸۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک ۳/۱۵ پروتون مشاهده گردید. پروتون موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۰۱، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۵ پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۱۴، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۷۰ پروتون ظاهر شد. پروتون موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۷/۴۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۵ پروتون مشاهده گردید. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۷۰، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۵ پروتون مشاهده گردید. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل، به دلیل کشندگی گروه کربونیل و اثر آنیزوتروپی، ناپوشیده شده و در جابجایی شیمیایی‌های بالاتر یعنی δ ۸/۰۷، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۵ پروتون و در δ ۸/۳۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۵ پروتون مشاهده شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در δ ۱۳/۵۷، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۰/۳۵ پروتون ظاهر شد (طیف

شماره ی ۴).

با مطالعه ی طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶۴، مشخص شد که دو توتوایزومر ۶۴a و ۶۴b در محیط تشکیل شده است. برای مثال؛ پیک مربوط به پروتون N-H ایمیدازولی برای ترکیب ۶۴a و ۶۴b به ترتیب در جابجایی شیمیایی های δ ۱۳/۴۱ و δ ۱۳/۵۷، با سطح زیر پیک یک و δ ۰/۳۵ پروتون مشاهده شد. نسبت سطح زیر پیک دو توتوایزومر در نواحی مختلف بیان گر این است که توتوایزومر ۶۴a، ۳ برابر توتوایزومر ۶۴b در محیط تشکیل شده است.

بی فنیل-۴-ایل-۴- (بی فنیل-۴-ایل)-H-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (a ۶۶)]

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون های حلقه های ۴-فنیل در جابجایی شیمیایی δ ۷/۴۸-۷/۷۴، به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک ده پروتون مشاهده شد. پروتون های موقعیت متای حلقه ی فنیل متصل به حلقه ی ایمیدازول در δ ۷/۸۲، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شد. پروتون های موقعیت ارتوی حلقه ی فنیل متصل به حلقه ی ایمیدازول در δ ۷/۹۴، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده گردید. پروتون های موقعیت متای حلقه ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۸/۰۵، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شد. پروتون گروه C-H حلقه ی ایمیدازول در δ ۸/۱۶، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده گردید. پروتون های موقعیت ارتوی حلقه ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۸/۷۴، به صورت دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شد. پروتون N-H مربوط به حلقه ی ایمیدازول نیز در δ ۱۳/۶۹، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد (طیف شماره ی ۵).

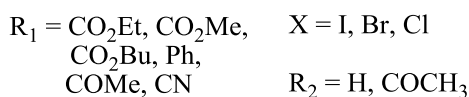
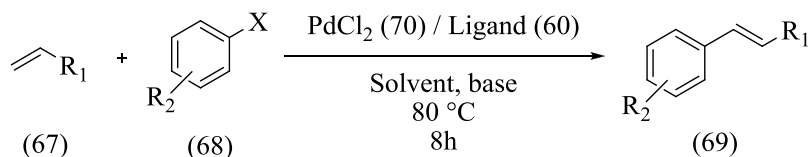
بی فنیل-۴-ایل-۵-(بی فنیل-۴-ایل)-H-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (b) ۶۶]

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شد، پروتون‌های حلقه‌های ۴-فنیل در جابجایی شیمیایی δ ۷/۳۷-۷/۷۴، به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۷۹، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۶ پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۸۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک ۰/۶ پروتون مشاهده گردید. پروتون گروه C-H حلقه‌ی ایمیدازول در δ ۷/۹۴، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک ۰/۳ پروتون مشاهده گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۸/۰۸، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۶ پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل در δ ۸/۶۰، به صورت دو تایی با سطح زیر پیک ۰/۶ پروتون ظاهر شد. پروتون N-H مربوط به حلقه‌ی ایمیدازول نیز در δ ۱۳/۸۱، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک ۰/۳ پروتون ظاهر شد (طیف شماره‌ی ۵).

با مطالعه‌ی طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۶۶، مشخص شد که دو توتوایزومر ۶۶a و ۶۶b در محیط تشکیل شده است. برای مثال؛ پیک مربوط به پروتون N-H ایمیدازولی برای ترکیب ۶۶a و ۶۶b به ترتیب در جابجایی شیمیایی‌های δ ۱۳/۶۹ و δ ۱۳/۸۱، با سطح زیر پیک یک و ۰/۳ پروتون مشاهده شد. نسبت سطح زیر پیک دو توتوایزومر در نواحی مختلف بیان‌گر این است که توتوایزومر ۶۶a، ۳/۵ برابر توتوایزومر ۶۶b در محیط تشکیل شده است.

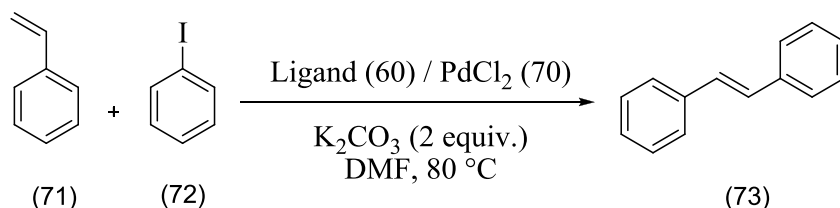
۳-۲ بهینه‌سازی شرایط واکنش

شرایط واکنش هک در حضور لیگاندها و بازهای مختلف در حلال‌های متفاوت مورد بررسی قرار گرفت.

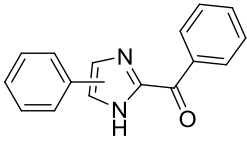
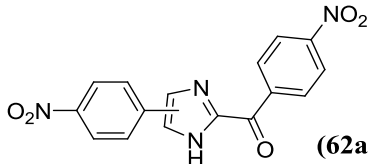
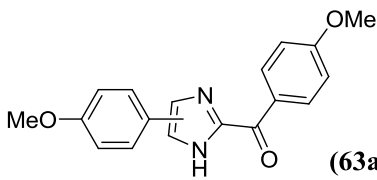
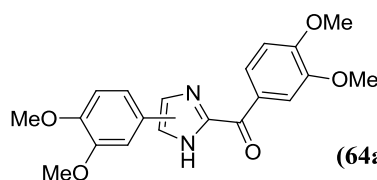
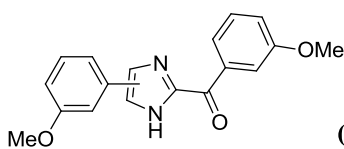
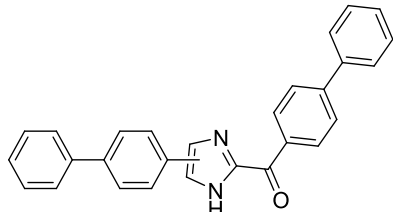


۱-۳-۲ بهینه‌سازی لیگاند واکنش

واکنش هک بین استایرن (۷۱) با یدوبنزن (۷۲) در حضور ۰/۵ مول درصد از لیگاندهای ۲-آروئیل-۴-آریلایمیدازول (۶۰) با پتاسیم کربنات (K_2CO_3) و ۰/۲۵ مول درصد پالادیم کلرید (۷۰)، در حلال DMF و در دمای 80°C مورد بررسی قرار گرفته شد که نتایج به دست آمده از آن در جدول ۲-۲ آورده شده است. استخلاف‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌گیرنده بر روی آروئیل‌ایمیدازول در این واکنش بررسی شد. همان‌طور که در جدول ۲-۲ مشاهده می‌شود، از آن جایی که آروئیل‌ایمیدازول با استخلاف ۴-فنیل بیش‌ترین بازده را برای واکنش ایجاد کرده است، این لیگاند به عنوان بهترین لیگاند برای سایر واکنش‌ها انتخاب شده است.



جدول ۲-۲: بهینه‌سازی لیگاندهای مختلف در واکنش هک

ردیف	لیگاند	استیلین		
		سیس/ترانس ^a	بازده (%)	
۱	 (61a(b))	۹۱/۹	(۶۵) ^b	(۷۵) ^a
۲	 (62a(b))	۹۴/۶	(۶۲) ^b	(۷۳) ^a
۳	 (63a(b))	۹۴/۶	(۷۳) ^b	(۸۵) ^a
۴	 (64a(b))	۹۳/۷	(۷۸) ^b	(۸۶) ^a
۵	 (65a(b))	۹۴/۶	(۶۹) ^b	(۸۲) ^a
۶	 (66a(b))	۹۱/۹	(۸۵) ^b	(۹۷) ^a

^a تعیین شده توسط GC

^b جداسازی شده توسط ستون کروماتوگرافی

۲-۳-۲ بهینه‌سازی حلال واکنش

حلال‌های مختلفی برای واکنش هک بین استایرن (۷۱) با یدوبنزن (۷۲) در حضور ۰/۵ مول درصد لیگاند بهینه‌شده بی‌فنیل-۴-ایل [۴(۵)-بی‌فنیل-۴-ایل]-H₁-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (۶۶a(b))، باز K₂CO₃ و ۰/۲۵ مول درصد پالادیم کلرید (۷۰)، مورد استفاده قرار گرفت. واکنش به مدت ۸ ساعت در دمای ۸۰ °C انجام شده است. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۳ آورده شده است. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود؛ حلال‌های اتانول، اتانول/آب (۱:۱ / حجمی:حجمی)، ترشیوبوتانول، ترشیوبوتانول/آب (۱:۱ / حجمی:حجمی) و تولوئن؛ محصولی با بازده بسیار پایین تولید کرده‌اند. زمانی که از DMSO و یا H₂O/DMSO (۱:۱ / حجمی:حجمی) به عنوان حلال واکنش استفاده شد، استیلین به ترتیب با بازده ۶۶٪ و ۸۰٪ ولی با گزینش‌پذیری پایین (ترانس/سیس = ۵۰/۵۰-۴۰/۶۰) به دست آمد. واکنش در حلال DMF محصولی با بازده ۸۰٪ و نسبت ترانس به سیس ۹۴/۶ تولید کرد. اما زمانی که واکنش در مخلوط حلال ۱:۱ حجمی از H₂O/DMF انجام شد، استیلین با بازده ۸۸٪ و با نسبت ترانس به سیس ۹۱/۹ تولید شد. جالب توجه است که در حلال آب سیس-استیلین محصول غالب بوده است. به دلیل بازده و گزینش‌پذیری بالا و هم‌چنین سبز بودن محیط واکنش، مخلوط ۱:۱ حجمی H₂O/DMF، به عنوان بهترین حلال واکنش هک انتخاب گردید.

جدول ۳-۲: بهینه‌سازی حلال واکنش هک

ردیف	حلال	استیلین		
		بازده (%)	سیس/ترانس ^a	
۱	DMF	(۹۷) ^a	(۸۰) ^b	۹۴/۶
۲	DMSO	(۷۹) ^a	(۶۶) ^b	۶۰/۴۰
۳	DMF/ H ₂ O (1:1/v:v)	(>۹۹) ^a	(۸۸) ^b	۹۱/۹
۴	DMSO/ H ₂ O (1:1/v:v)	(۹۹) ^a	(۸۰) ^b	۵۰/۵۰
۵	H ₂ O	(۵۲) ^a	(۲۰) ^b	۱۷/۸۳
۶	EtOH	-	(۲) ^b	-
۷	<i>t</i> -BuOH	-	(۱۱) ^b	-
۸	EtOH/ H ₂ O (1:1/v:v)	-	(۱۰) ^b	-
۹	<i>t</i> -BuOH/ H ₂ O (1:1/v:v)	-	ناچیز	-
۱۰	Toluene	-	ناچیز	-

^a تعیین شده توسط GC

^b جداسازی شده توسط ستون کروماتوگرافی

۳-۳-۲ بهینه‌سازی باز واکنش

۲ اکی‌والان از بازهای مختلف در واکنش هک بین استایرن (۷۱) با یدوبنزن (۷۲) در حضور ۰/۲۵ مول درصد پالادیم کلراید (۷۰) و ۰/۵ مول درصد لیگاند بهینه‌شده‌ی بی‌فنیل-۴-ایل [۴(۵)-بی‌فنیل-۴-ایل]- (بی‌فنیل-۴-ایل)-*H*۱-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (۶۶a(b)) در حلال DMF/H₂O (۱:۱ / حجمی:حجمی) در دمای ۸۰ °C مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل در جدول ۳-۲ آورده شده است. در مورد نمک بازی Na₃PO₄ واکنشی در زمان ۸ ساعت انجام نشد، درحالی‌که بازهای Et₃N و NaOAc، محصولی با گزینش‌پذیری

ترانس عالی اما با بازده بسیار پایین تولید نمودند. زمانی که Na_2CO_3 و K_2CO_3 مورد استفاده قرار گرفتند، استیلبن (۷۳) به ترتیب با بازده ۹۲٪ و ۸۸٪ با گزینش پذیری ترانس به سیس ۹۴/۶ و ۹۱/۹ به دست آمد. بنابراین، باز Na_2CO_3 به عنوان باز بهینه برای واکنش هک انتخاب گردید.

جدول ۲-۴: بهینه‌سازی باز در واکنش هک

ردیف	باز	استیلبن		سیس/ترانس ^a
		بازده (%)		
۱	K_2CO_3	(۹۸) ^a	(۸۸) ^b	۹۱/۹
۲	Na_2CO_3	(>۹۹) ^a	(۹۲) ^b	۹۴/۶
۳	NaOAc	(۲۱) ^a	(۱۶) ^b	۱۰۰/۰
۴	Et_3N	(۱۳) ^a	(۱۰) ^b	۱۰۰/۰
۵	Na_3PO_4	-	-	-

^a تعیین شده توسط GC

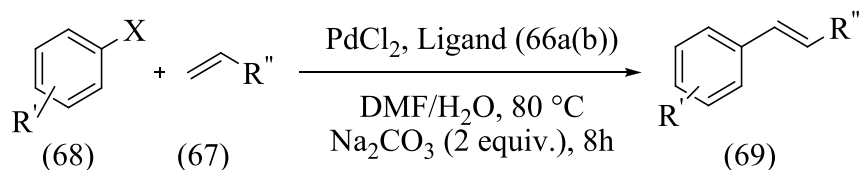
^b جداسازی شده توسط ستون کروماتوگرافی

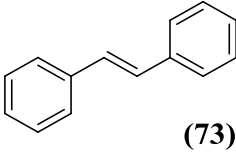
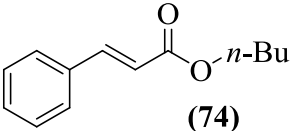
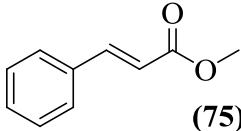
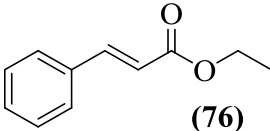
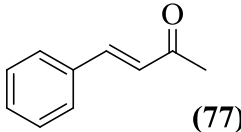
۴-۲ بررسی آریل‌هالیدهای مختلف در واکنش هک

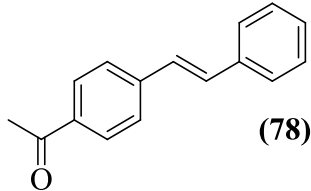
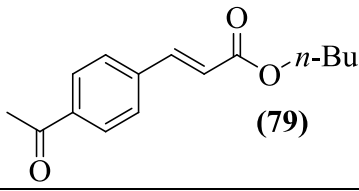
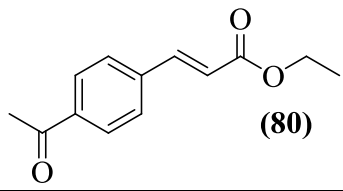
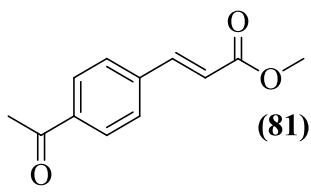
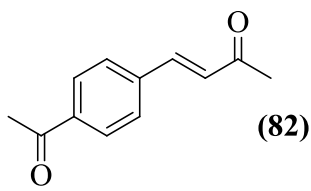
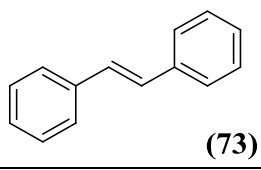
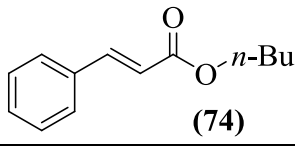
به منظور گسترش کاربرد کاتالیزوری لیگاند مورد نظر، متعاقباً واکنش جفت‌شدن هک آریل‌هالیدها با الفین‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲-۵). نتایج نشان داد که کاتالیزور PdCl_2 و لیگاند بی-فنیل-۴-ایل [۴(۵)-(بی‌فنیل-۴-ایل)- H ۱-ایمیدازول-۲-ایل]کتون ((۶۶a(b)) برای واکنش جفت‌شدن هک یک سری از آلکن‌ها و آریل‌هالیدها موثر است. آریل‌یدیدها و برمیدها به آسانی با الفین‌ها وارد واکنش شده و محصولات با بازده بالا (۵۲-۹۴٪) تولید می‌کنند (جدول ۲-۵، ردیف ۱-۱۲). همان‌طور که انتظار می‌رود، فعالیت کاتالیستی به هالید وابسته است، در صورت وجود گروه‌های الکترون‌کشنده بر روی حلقه‌ی آریل، سرعت واکنش افزایش می‌یابد و این روند برای هر دو آریل‌برمید و آریل‌کلریدها مشاهده می‌گردد. اما واکنش جفت‌شدن هک کلروبنزن تحت شرایط واکنش یکسان، سخت پیش‌رفته و مقادیر کمی از محصول جفت‌شدن مشاهده شده است (جدول ۲-۵، ردیف ۱۳-۱۹). به طور کلی، جفت‌شدن آریل-

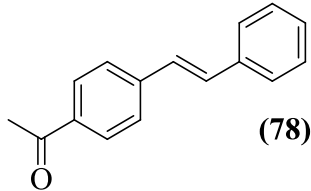
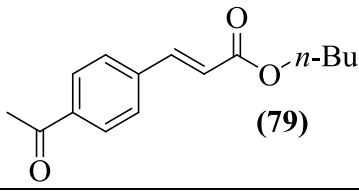
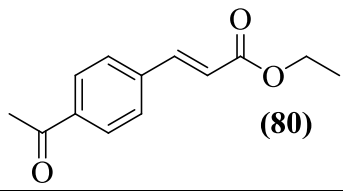
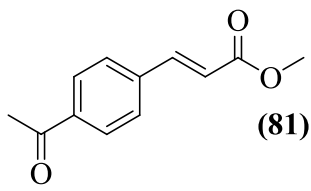
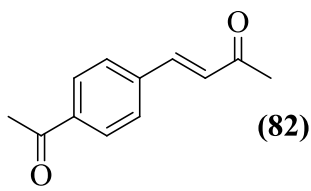
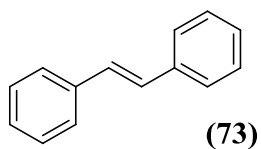
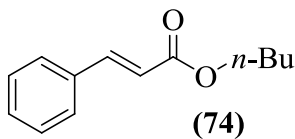
یדיدها و برمیدها با الفین‌ها، محصولاتی با بازده بسیار خوب (۵۲-۹۴٪) می‌دهند. بازده‌های کم استفاده از کلروبنزن، اساساً نتیجه‌ی ماهیت غیرفعال این ماده‌ی اولیه است.

جدول ۲-۵: واکنش هک بین آریل‌هالیدها و الفین‌ها



ردیف	X	R'	R''	ساختار	بازده ^a (%)
۱	I	H	Ph	 (73)	۸۵
۲	I	H	CO ₂ n-Bu	 (74)	۸۴
۳	I	H	CO ₂ Me	 (75)	۷۶
۴	I	H	CO ₂ Et	 (76)	۸۰
۵	I	H	COMe	 (77)	۹۴

ϵ	Br	4-MeCO	Ph	 (78)	ϵϳ
γ	Br	4-MeCO	CO ₂ <i>n</i> -Bu	 (79)	δγ
λ	Br	4-MeCO	CO ₂ Et	 (80)	ϵϛ
ϑ	Br	4-MeCO	CO ₂ Me	 (81)	δϳ
ι.	Br	4-MeCO	COMe	 (82)	γδ
ιι	Br	H	Ph	 (73)	δλ ^b
ιϳ	Br	H	CO ₂ <i>n</i> -Bu	 (74)	γϑ ^b

۱۳	Cl	4-MeCO	Ph	 (78)	۴۵
۱۴	Cl	4-MeCO	CO ₂ <i>n</i> -Bu	 (79)	۴۰
۱۵	Cl	4-MeCO	CO ₂ Et	 (80)	۵۵
۱۶	Cl	4-MeCO	CO ₂ Me	 (81)	۴۰
۱۷	Cl	4-MeCO	COMe	 (82)	۷۰
۱۸	Cl	H	Ph	 (73)	۵۰ ^b
۱۹	Cl	H	CO ₂ <i>n</i> -Bu	 (74)	۴۰ ^b

^a جداسازی شده توسط ستون کروماتوگرافی
^b ۲۴ ساعت

۵-۲ شواهد طیفی محصولات سنتز شده

(E)-استیلبن (۷۳)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال CDCl_3 گرفته شد، پروتون گروه C-H آلکنی (a) در جابجایی شیمیایی ۷/۲۵-۷/۱۵، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت پارای حلقه‌ی فنیل (b) در ۷/۳۸-۷/۳۱ δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل (c) در ۷/۴۹-۷/۳۹ δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل (d) در ۷/۶۷-۷/۵۴ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید (طیف شماره‌ی ۶).

ترانس-سینامیک اسید *n*-بوتیل استر (۷۴)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال CDCl_3 گرفته شد، پروتون‌های گروه متیل (a) در جابجایی شیمیایی ۰/۹۷، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه متیلنی (b) در ۱/۴۴ δ ، به صورت پیک شش تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های گروه متیلنی (c) در ۱/۷۱ δ ، به صورت پیک پنج تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه متیلنی (d) در ۴/۲۲ δ ، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید. پروتون گروه C-H آلکنی متصل به کربونیل (e) در ۶/۴۴ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شد. پروتون‌های آروماتیکی در ۷/۵۲-۷/۳۸ δ ، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک پنج پروتون ظاهر شد. پروتون گروه C-H آلکنی (f) در ۷/۶۹ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده گردید (طیف شماره‌ی ۷).

(E) - اتیل سینامات (۷۶)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال CDCl_3 دوتره گرفته شد، پروتون‌های گروه متیل (a) در جابجایی شیمیایی ۱/۳۵-۱/۳۲، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه متیلنی (b) در ۴/۲۸-۴/۲۵ δ ، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید. پروتون گروه C-H آلکنی متصل به کربونیل (c) در ۶/۴۶-۶/۴۲ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت متا و پارای حلقه‌ی فنیل (d,e) در ۷/۳۸-۷/۳۵ δ ، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل (f) در ۷/۵۴-۷/۵۱ δ ، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون گروه C-H آلکنی متصل به حلقه‌ی فنیل (g) در ۷/۶۸ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک ظاهر گردید (طیف شماره‌ی ۸).

۴- استیل-ترانس-استیلبن (۷۸)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال CDCl_3 دوتره گرفته شد، پروتون‌های گروه متیل (a) در جابجایی شیمیایی ۲/۶۳، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده شد. پروتون گروه C-H آلکنی (b) در ۷/۱۶ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر گردید. پروتون گروه C-H آلکنی (c) در ۷/۲۶ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده شد. پروتون‌های موقعیت متا و پارای حلقه‌ی فنیل (d,e) در ۷/۴۴-۷/۳ δ ، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شد. پروتون‌های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل (f) در ۷/۵۷ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده گردید. پروتون‌های موقعیت متای حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل (g) در ۷/۶۱ δ ، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید. پروتون-

های موقعیت ارتوی حلقه‌ی فنیل متصل به گروه کربونیل (h) در δ ۷/۹۸، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد (طیف شماره‌ی ۹).

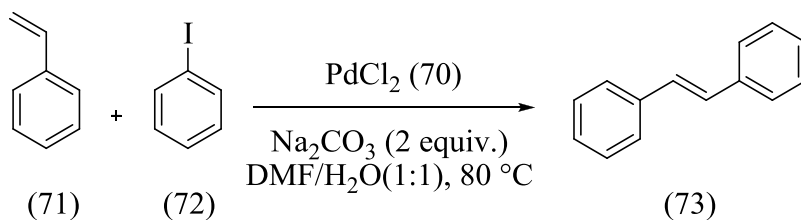
۴-استیل-ترانس-سینامیک اسید *n*-بوتیل استر (۷۹)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال CDCl_3 دوتره گرفته شد، پروتون‌های گروه متیل (a) در جابجایی شیمیایی ۰/۹۶، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه متیلنی (b) در δ ۱/۴۴-۱/۴۷، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر گردید. پروتون‌های گروه متیلنی (c) در δ ۱/۶۸-۱/۷۱، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون‌های گروه متیل متصل به کربونیل (d) در δ ۲/۵۷، به صورت پیک یک تایی با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شد. پروتون‌های گروه متیلنی متصل به اکسیژن (e) در δ ۴/۲۲، به صورت پیک سه تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده گردید. پروتون گروه C-H (f) در δ ۶/۵۳، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد. پروتون‌های حلقه‌ی فنیل (g) در δ ۷/۵۷-۷/۶، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد. پروتون گروه C-H (h) در δ ۷/۶۹، به صورت پیک دو تایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شد. پروتون‌های حلقه‌ی فنیل (i) در δ ۷/۹۴-۷/۹۸، به صورت پیک چند تایی با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده شد (طیف شماره‌ی ۱۰).

۶-۲ واکنش هک بدون حضور لیگاند

جهت بررسی و تایید کارآیی لیگاند سنتز شده در واکنش هک، واکنش در شرایط کاملاً یکسان بین استایرن (۷۱) با یدوبنزن (۷۲) در حضور باز سدیم کربنات (Na_2CO_3) و ۰/۲۵ مول درصد پالادیم کلرید (۷۰)، در حلال $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (۱:۱ / حجمی:حجمی) و در دمای 80°C ، بدون حضور لیگاند مورد بررسی قرار گرفته شد. نتایج حاصل از این واکنش با واکنش هک یکسان در حضور لیگاند در جدول ۶-۲ مقایسه

شده است.



جدول ۶-۲: مقایسه‌ی واکنش هک در حضور و غیاب لیگاند

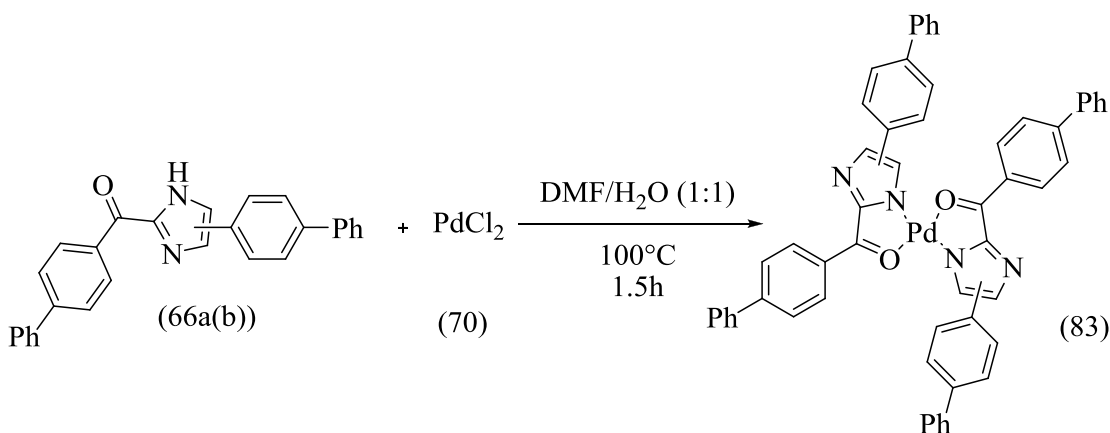
ردیف	واکنش هک	استیلین	
		بازده (%)	
۱	در حضور لیگاند	$(>99)^a$	$(92)^b$
۲	بدون حضور لیگاند	ناچیز	-

^a تعیین شده توسط GC

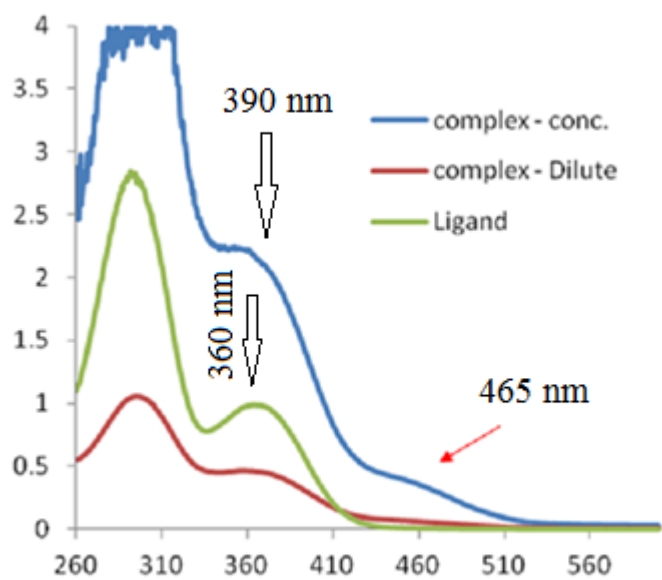
^b جداسازی شده توسط ستون کروماتوگرافی

۷-۲ سنتز کمپلکس

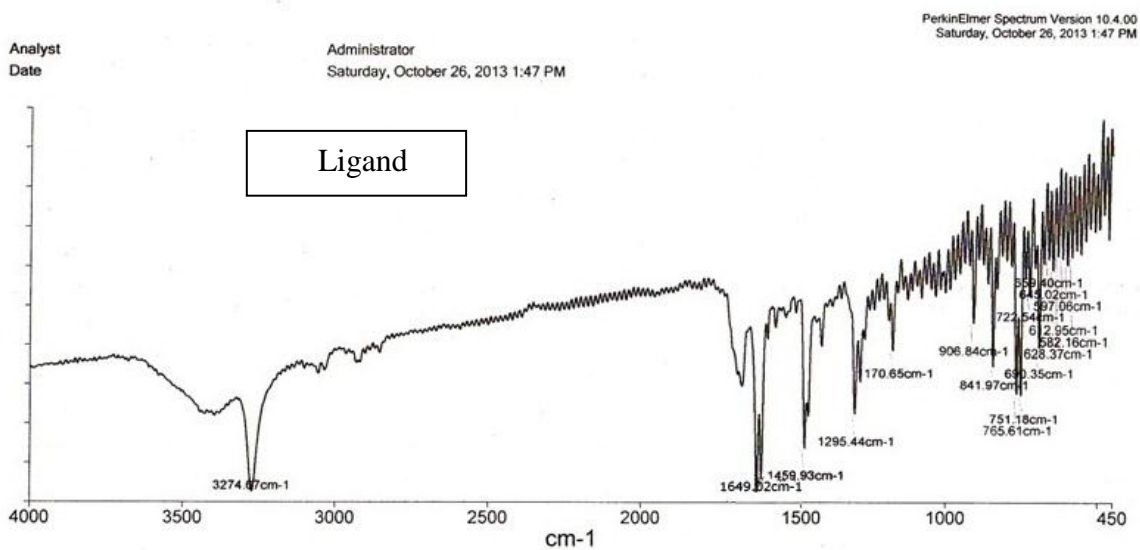
از واکنش لیگاند بی‌فنیل-۴-ایل-۴] (۵)- (بی‌فنیل-۴-ایل)-H۱-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (۶۶a(b)) با پالادیم کلرید (۷۰) در مخلوط حلال DMF/H₂O (۱:۱) در دمای ۱۰۰ °C به مدت ۱/۵، کمپلکس (۸۳) به دست آمد.



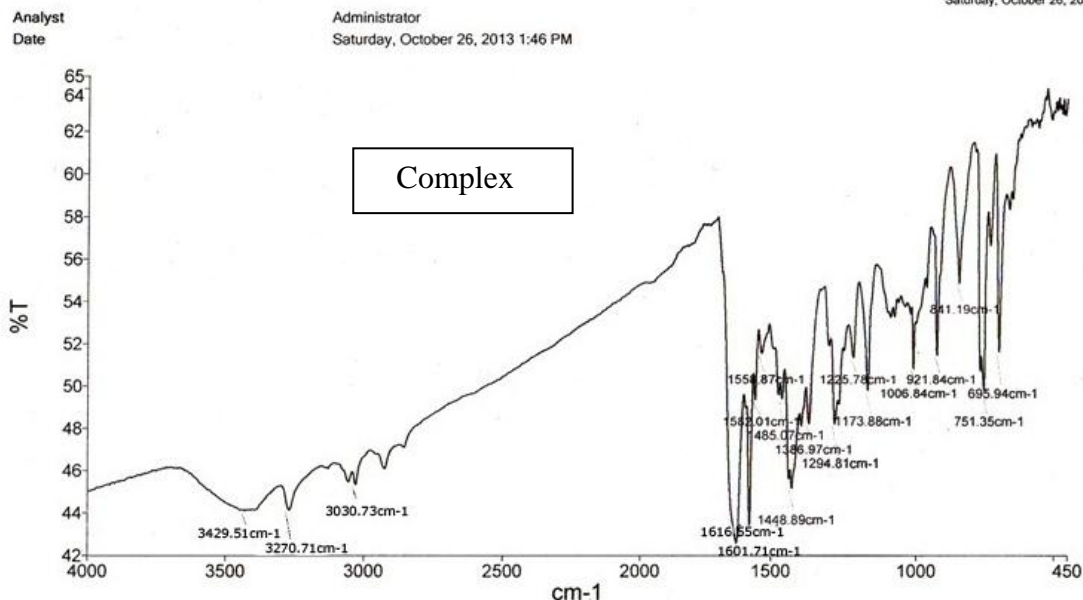
برای اثبات حالت کئوردیناسیون لیگاند از مقایسه طیف UV-Vis لیگاند (۶۶a(b)) و کمپلکس (۸۳) مورد نظر در حلال DMSO (شکل ۱-۲) و FT-IR (شکل ۲-۲ و شکل ۳-۲) آنها استفاده شد. در طیف IR، فرکانس کششی پیوند C=O برای لیگاند (۶۶a(b)) در ناحیه 1649 cm^{-1} و برای کمپلکس (۸۳) در فرکانس‌های پایین‌تری (1616 cm^{-1}) نسبت به لیگاند ظاهر شد. این جابجایی پیک (33 cm^{-1}) برای کمپلکس به فرکانس‌های پایین‌تر در مقایسه با لیگاند، کاهش مرتبه‌ی پیوند را نشان داد که ناشی از کئوردیناسیون پالادیوم به جفت الکترون ناپیوندی اکسیژن لیگاند (۶۶a(b)) است. علاوه‌براین، پیک ظاهر شده در فرکانس 3274 cm^{-1} در طیف لیگاند، مربوط به گروه N-H ایمیدازولی است که در طیف کمپلکس با شدت بسیار کم‌تری ظاهر شد. کاهش شدت این پیک، نشان دهنده‌ی کئوردینه شدن لیگاند به پالادیوم است. همچنین، کئوردینه شدن لیگاند به پالادیوم با مقایسه‌ی طیف UV-Vis لیگاند و کمپلکس در محلول DMSO تایید شد. در کمپلکس نوار مربوط به لیگاند در طول موج 360 نانومتر، همراه با کاهش شدت به طول موج‌های بالاتر (390 نانومتر) جابجا شد. از طرف دیگر، نوار جدیدی در طول موج $\lambda_{\text{max}} = 465\text{ nm}$ برای کمپلکس مشاهده شد. بر اساس نتایج طیفی می‌توان تشکیل گونه جدید پالادیوم-لیگاند را تایید کرد که به عنوان کمپلکس کاتالیستی در واکنش درگیر می‌شود.



شکل ۱-۲: مقایسه‌ی طیف‌های UV-Vis لیگاند (۶۶a(b)) و کمپلکس (۸۳)



شکل ۲-۲: طیف IR لیگاند (۶۶a(b))



شکل ۲-۳: طیف IR کمپلکس (۸۳)

واکنش هک بین استایرن (۷۱) با یدوبنزن (۷۲) در حضور باز سدیم کربنات (Na_2CO_3)، در حلال DMF/ H_2O (۱:۱ / حجمی:حجمی) و در دمای 80°C در دو حالت مورد بررسی قرار گرفت. حالت اول شامل استفاده از کمپلکس تهیه شده (۸۳) از لیگاند (۶۶a(b)) و پالادیوم کلرید (۷۰) و حالت دوم شامل استفاده هم‌زمان لیگاند (۶۶a(b)) و پالادیوم کلرید (۷۰) در مخلوط واکنش است. نتایج حاصل نشان می‌دهد که کمپلکس پالادیوم (۸۳) در محیط تشکیل شد و باعث کاتالیز واکنش هک گردید.

جدول ۲-۷: مقایسه‌ی واکنش هک در حضور کمپلکس پالادیوم (۸۳) و در حضور لیگاند (۶۶a(b)) و PdCl_2

ردیف	واکنش هک	استیلبن		سیس/ترانس ^a
		بازده (%)		
۱	در حضور کمپلکس پالادیوم (۸۳)	(>99) ^a	(۸۵) ^b	۹۳/۷
۲	در حضور لیگاند (۶۶a(b)) و PdCl_2	(>99) ^a	(۹۲) ^b	۹۴/۶

^a تعیین شده توسط GC

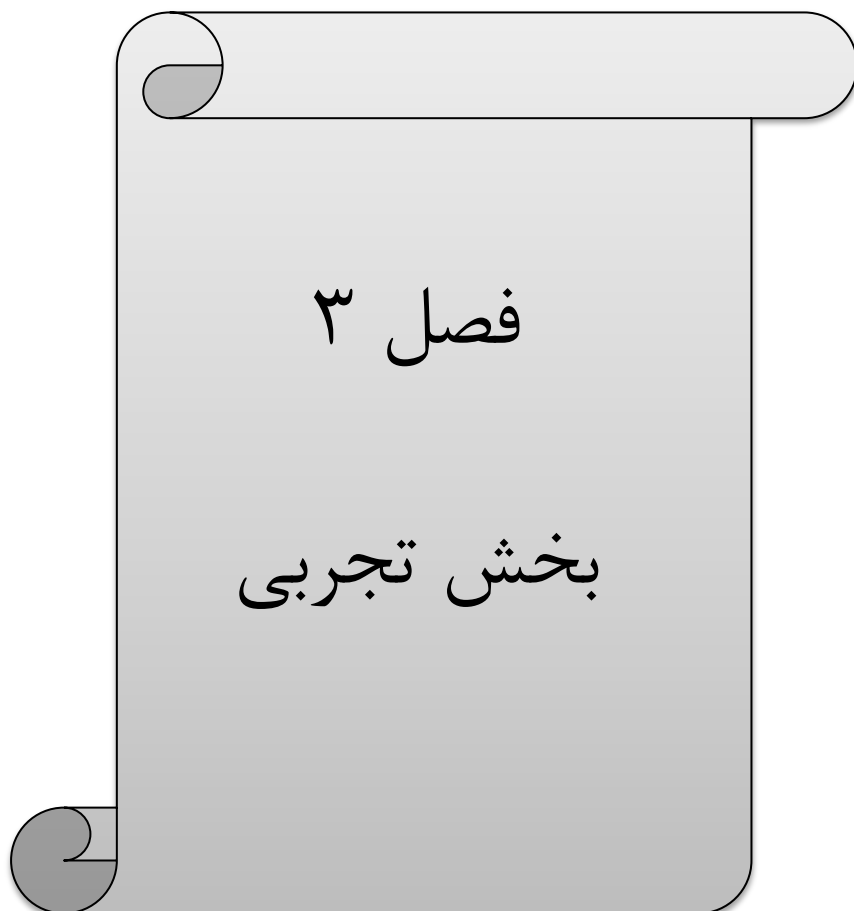
^b جداسازی شده توسط ستون کروماتوگرافی

۲-۸ نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، در این تحقیق یک واکنش هک بدون فسفین موثر و کارآمد با استفاده از آروئیل-ایمیدازول‌ها به عنوان لیگاند در محلول آبی DMF معرفی شده است. تهیه‌ی آسان لیگاندهای آروئیل-ایمیدازول و بازده‌های بالای محصولات هک با گزینش‌پذیری ترانس بالا با استفاده از باز ارزان قیمت و قابل دسترس (Na_2CO_3) از جمله مزایای این گزارش است.

۲-۹ آینده‌نگری

با توجه به کارایی کاتالیزور مورد استفاده، امید است بتوان از این کاتالیزور برای بررسی واکنش سوزوکی استفاده کرد. هم‌چنین امید است بتوان لیگاند مورد استفاده را در بسترهای مختلف سیلیکایی، پلیمری و ... تثبیت نمود و واکنش‌های جفت‌شدن را با استفاده از این کاتالیزور ناهمگن نیز بررسی کرد.



۳ بخش تجربی

۳-۱ دستگاه و مواد شیمیایی

طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ تعدادی از مواد در حلال CDCl_3 با دستگاه اسپکترومتر Bruker (طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ at 400 MHz and $^{13}\text{C-NMR}$ at 100 MHz) گرفته شده‌اند. نقاط ذوب با دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شده است. مواد وحلال‌های مورد استفاده از شرکت مرک، سیگما و فلوکا تهیه و مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۳-۲ روش تهیهی آریل‌گلی‌اکسال‌ها

مقدار ۱۱/۱ گرم (۰/۱ مول) SeO_2 در مخلوط ۶۰ میلی‌لیتر دی‌اکسان و ۲ میلی‌لیتر آب، در دمای ۵۰ تا ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد حرارت داده شد. بعد از حل شدن کامل جامد، ۱۹/۶۳ گرم (۰/۱ مول) استوفنون یک‌جا به این محلول اضافه گردید و به مدت ۴ ساعت هم‌زمان با هم‌زدن، بازروانی شد. پس از اتمام واکنش محلول داغ سرریز شد و سلنیوم ته‌نشین شده از محیط واکنش جدا شد. محلول به دست آمده تقطیر شد تا دی‌اکسان و آب از محیط خارج گردید. سپس مایع باقی‌مانده در فشار کم (با استفاده از پمپ خلا) تقطیر شد و آریل‌گلی‌اکسال به شکل مایع خالص به دست آمد. گلی‌اکسال ماده روغنی زرد رنگی می‌باشد که پلیمریزه می‌شود و نگهداری آن سخت می‌باشد که با استفاده از تبلور در آب داغ (نسبت گلی‌اکسال به آب ۱ به ۲ است) به شکل منوهیدراته‌ی جامد در می‌آید که به راحتی نگهداری می‌شود.

۳-۳ روش تهیهی لیگاندهای ۲-آروئیل-۵-آریلایمیدازول مورد استفاده برای

واکنش هک

مقدار ۰/۲۳ گرم (۱ میلی‌مول) آریل‌گلی‌اکسال که در واکنش قبل تهیه شد و ۰/۴ گرم (۵ میلی‌مول) آمونیوم‌استات در ۱۰ میلی‌لیتر آب ریخته و مخلوط واکنش در دمای محیط به مدت ۳۰ الی ۴۵ دقیقه هم زده شد. پایان واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC) (فاز متحرک اتیل‌استات/*n*-هگزان با نسبت حجمی ۷۰:۳۰) مشخص شد. بعد از اتمام واکنش، رسوب حاصل صاف شد، با آب شسته و سپس در حلال اتانول نوبلور گردید. بازده واکنش و مشخصات طیفی لیگاندهای سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

فنیل-۴(۵)-فنیل-*H*۱-ایمیدازول-۲-یل‌اکتون (۶۱a(b))

بازده واکنش: ۶۱٪ زمان واکنش: ۳۰-۴۵ دقیقه

Yellow solid, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 13.80 (s, 0.25H, NH_{61a}), 13.63 (s, 1H, NH_{61b}), 8.60 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H, ArH), 8.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H, ArH), 8.08 (s, 1H, CH_{imidazole}), 7.97 (d, *J* = 7.95 Hz, 0.5H, ArH), 7.94 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H, ArH), 7.79 (s, 0.25H, CH_{imidazole}), 7.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, ArH), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.25H, ArH), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 0.5H, ArH), 7.47 (t, *J* = 7.55 Hz, 0.5H, ArH), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.25H, ArH), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH).

۴-متوکسی فنیل-۴(۵)-متوکسی فنیل-۱-ایمیدازول-۲-یل اکتون (۶۳ a(b))

بازده واکنش: ۷۹٪ زمان واکنش: ۳۰-۴۵ دقیقه

Yellow solid, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 13.52 (s, 0.37H, NH), 13.40 (s, 1H, NH), 8.67 (d, *J* = 9 Hz, 2H, ArH), 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.74H, ArH), 7.90 (s, 1H, CH_{imidazole}), 7.89 (d, *J* = 8.16 Hz, 0.74H, ArH), 7.84 (d, *J* = 8.65 Hz, 2H, ArH), 7.64 (s, 0.37H, CH_{imidazole}), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, *J* = 8.85 Hz, 0.74H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.74H, ArH), 6.99 (d, *J* = 8.75 Hz, 2H, ArH) 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 1.11H, CH₃), 3.80 (s, 1.11H, CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃).

۴,۳-دی متوکسی فنیل-۴(۵)-دی متوکسی فنیل-۱-ایمیدازول-۲-یل اکتون

(۶۴ a(b))

بازده واکنش: ۸۶٪ زمان واکنش: ۳۰-۴۵ دقیقه

Yellow solid, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 13.57 (s, 0.35H, NH), 13.41 (s, 1H, NH), 8.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.38 (m, 1.35H, ArH), 8.07 (d, *J* = 1.61 Hz, 0.35H, ArH), 7.97 (s, 1H, CH_{imidazole}), 7.70 (s, 0.35H, CH_{imidazole}), 7.62 (s, 0.35H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.48 (m, 1.35H, ArH), 7.18 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, *J* = 8.59 Hz, 0.35H, ArH), 7.01 (m, 1.35H, ArH) 3.91 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 1.05H, CH₃), 3.86 (s, 1.05H, CH₃), 3.85 (s, 1.05H, CH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 1.05H, CH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃).

بی فنیل-۴-یل-۴(۵)-بی فنیل-۴-یل-۱-ایمیدازول-۲-یل اکتون (۶۶ a(b))

بازده واکنش: ۴۸٪ زمان واکنش: ۳۰-۴۵ دقیقه

Yellow solid, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 13.81 (s, 0.3H, NH), 13.69 (s, 1H, NH), 8.74 (d, *J* = 7.95 Hz, 2H, ArH), 8.60 (d, *J* = 7.95 Hz, 0.6H, ArH), 8.16 (s, 1H,

CH_{imidazole}), 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.6H, ArH), 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.94 (m, 2.3H, ArH and CH_{imidazole}), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.6H, ArH), 7.82 (d, $J = 7.55$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, $J = 6.35$ Hz, 0.6H, ArH), 7.74 (m, 5.2H, ArH), 7.52 (m, 3H, ArH), 7.48 (m, 3H, ArH), 7.45 (m, 0.9H, ArH), 7.37 (m, 0.9H, ArH).

۴-۳ روش تهیه‌ی محصولات آریل آلکن با استفاده از واکنش هک

۰/۰۱ میلی‌مول لیگاند (۶۰) و ۰/۰۰۵ میلی‌مول پالادیم کلرید (۷۰) در ۲ میلی‌لیتر محلول DMF/H₂O (۱:۱) در دمای محیط به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد، سپس مقدار ۰/۵ میلی‌مول آریل‌هالید (۶۸)، ۰/۶ میلی‌مول آلکن (۶۷) و ۱ میلی‌مول سدیم کربنات به مخلوط واکنش اضافه گردید و در دمای ۸۰ °C هم‌زده شد. پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه‌ی نازک دنبال شد. بعد از اتمام واکنش، به مخلوط واکنش ۲/۵ میلی‌لیتر آب مقطر و ۷/۵ میلی‌لیتر اتر یا اتیل‌استات اضافه شد و بعد از هم زدن با استفاده از قیف جداکننده، فاز آلی جدا شد و بعد از خشک کردن توسط منیزیم‌سولفات، حلال حذف گردید و محصول از طریق جداسازی با استفاده از ستون کروماتوگرافی خالص‌سازی شد. بازده واکنش و مشخصات طیفی محصولات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

(E)-استیلبن (۷۳)

بازده واکنش: ۸۵٪
زمان واکنش: ۸ ساعت

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.54-7.67 (d, 2H, ArH), 7.39-7.49 (t, 2H, ArH), 7.31-7.38 (t, 1H, ArH), 7.15-7.25 (s, 1H, CH).

ترانس-سینامیک‌اسید *n*-بوتیل‌استر (۷۴)

بازده واکنش: ۸۴٪
زمان واکنش: ۸ ساعت

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.69 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 7.52 (m, 2H, ArH),

7.38 (m, 3H, ArH), 6.44 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 4.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 1.71 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.44 (sixet, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

(E)-اتیل سینامات (۷۶)

زمان واکنش: ۸ ساعت

بازده واکنش: ۸۰٪

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, CH), 7.54-7.51 (m, 2H, ArH), 7.38-7.35 (m, 3H, ArH), 6.46-6.42 (m, 1H, CH), 4.28-4.25 (m, 2H, CH₂), 1.35- 1.32 (m, 3H, CH₃).

۴-استیل-ترانس-استیلبن (۷۸)

زمان واکنش: ۸ ساعت

بازده واکنش: ۶۳٪

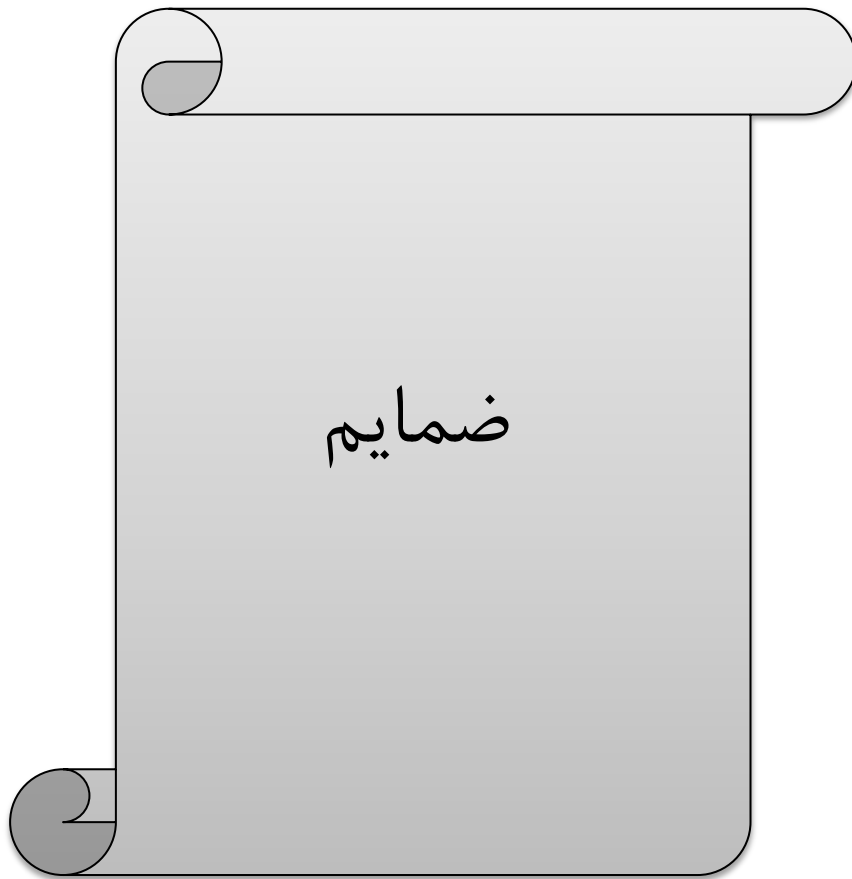
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.44-7.30 (m, 3H, ArH), 7.26 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, CH), 7.16 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, CH), 2.63 (s, 3H, CH₃).

۴-استیل-ترانس-سینامیک اسید *n*-بوتیل استر (۷۹)

زمان واکنش: ۸ ساعت

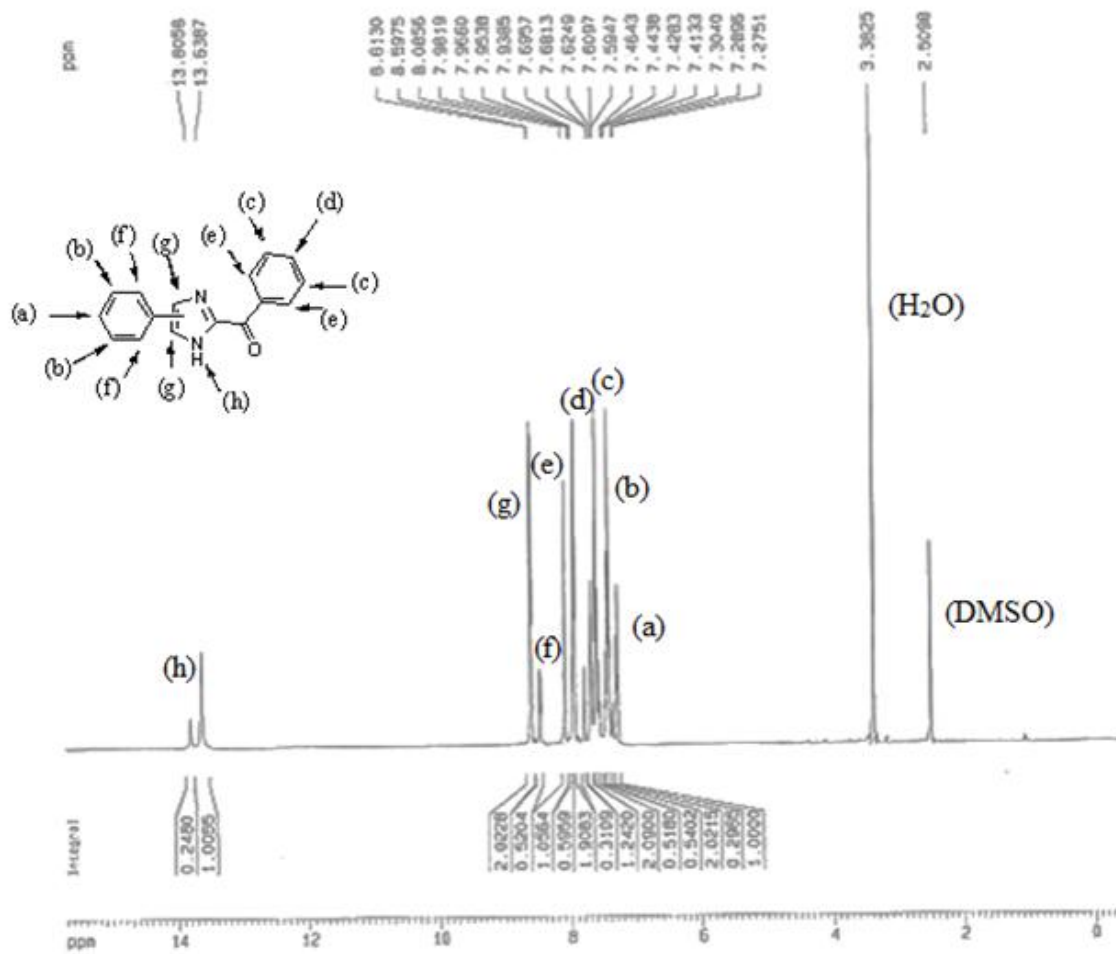
بازده واکنش: ۵۷٪

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.98-7.94 (m, 2H, ArH), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH), 7.60-7.57 (m, 2H, ArH), 6.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 1.71 – 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.47-1.44 (m, 2H, CH₂), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).



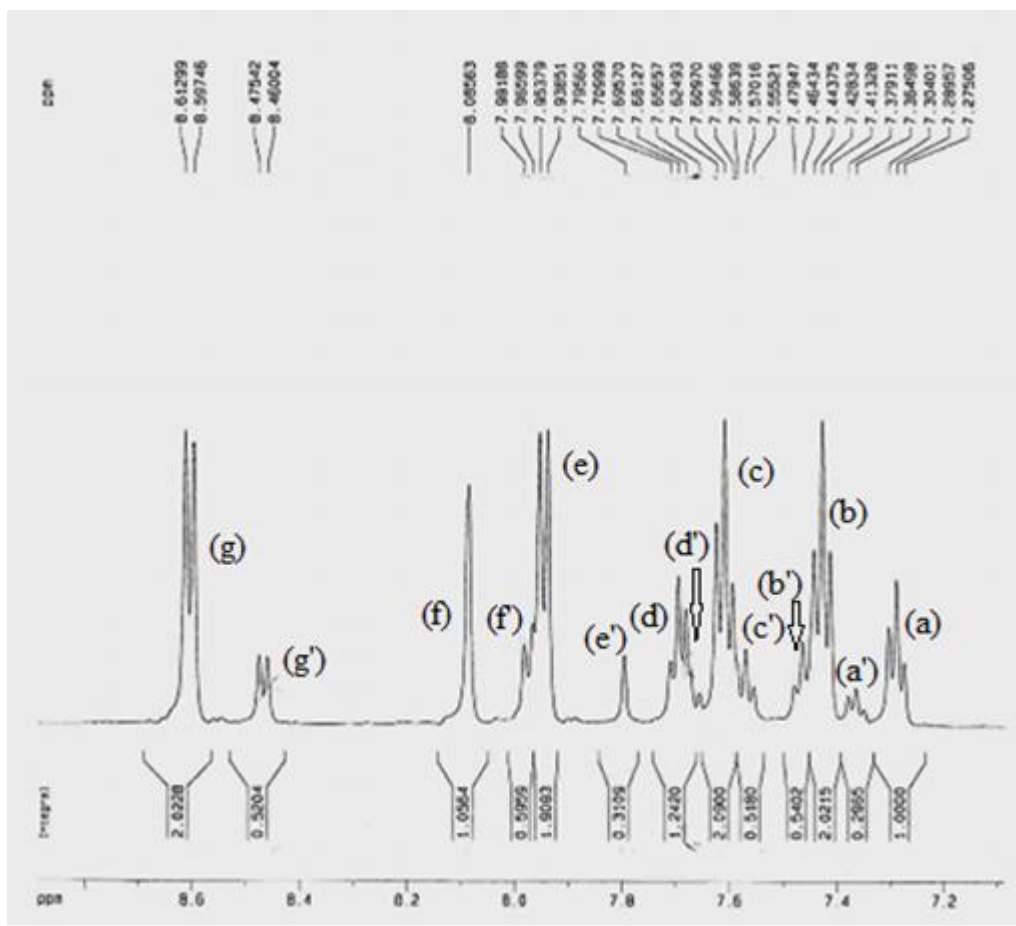
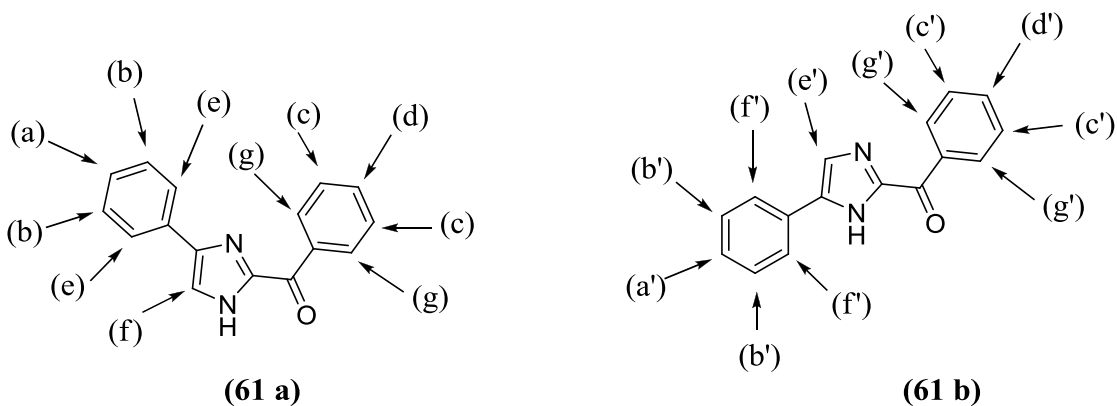
طیف شماره‌ی ۱

فنیل-۴(۵)-فنیل-*H*-ایمیدازول-۲-یل [کتون (b) a(۶۱)]



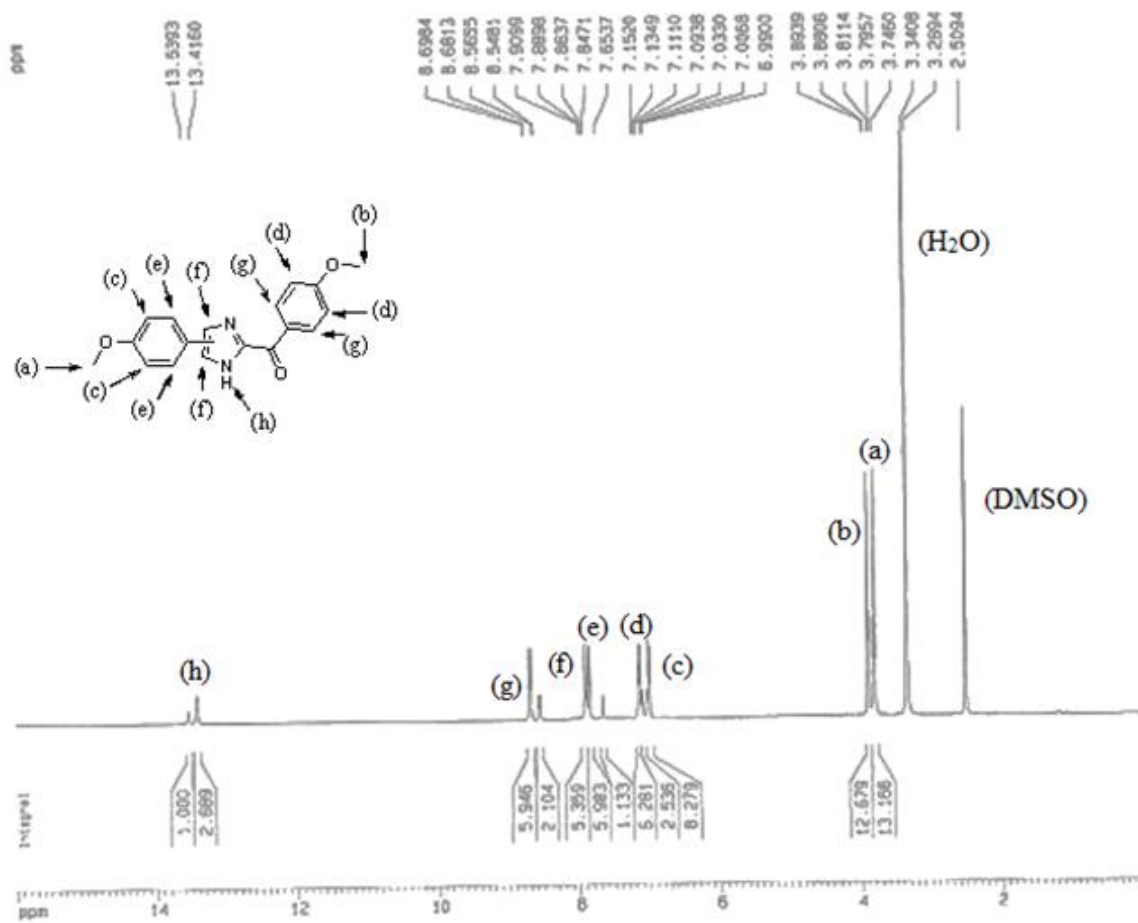
طیف شماری ۲

گسترش ناحیه آروماتیک فنیل-۴(۵)-فنیل-۱H-ایمیدازول-۲-یل [کتون (b) ۶۱]



طیف شماره‌ی ۳

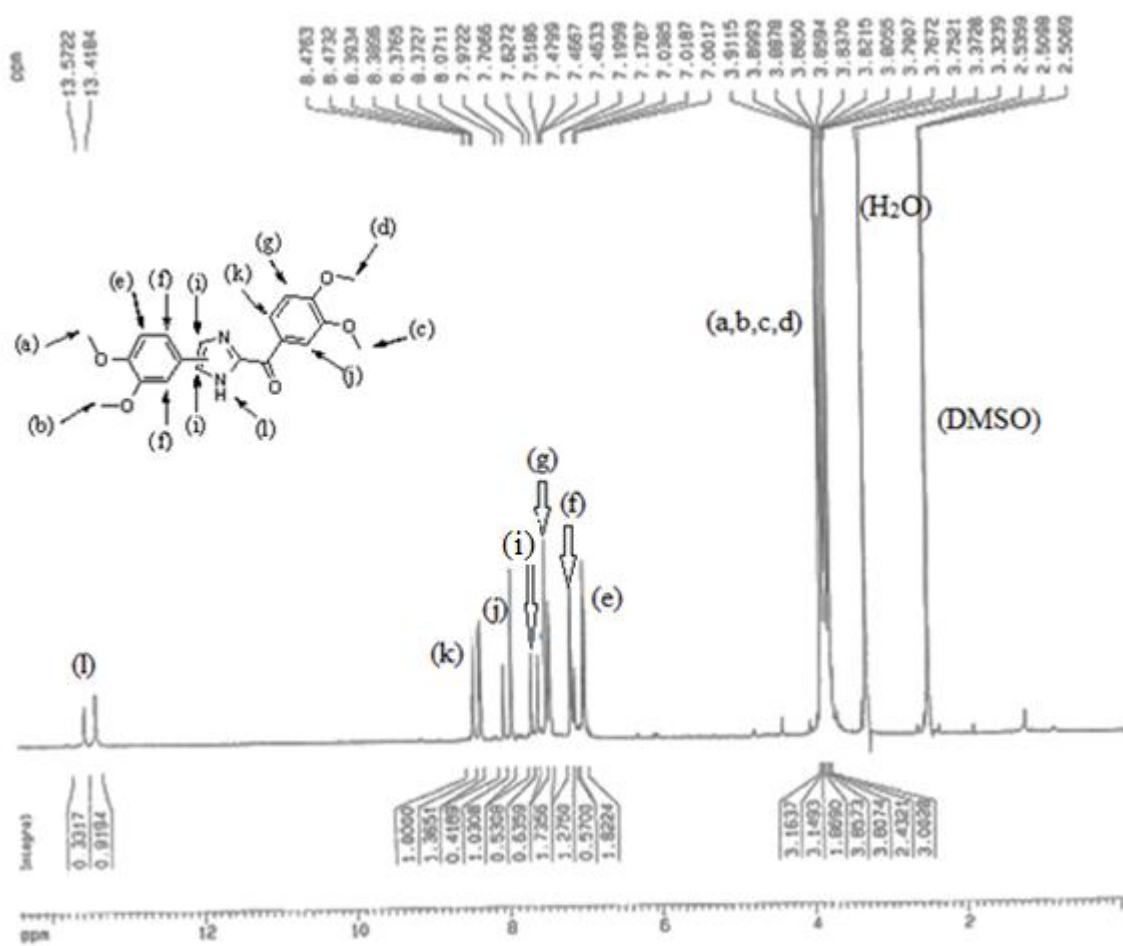
۴-متوکسی فنیل-۴(۵)-[۴-متوکسی فنیل-(H)-ایمیدازول-۲-یل]کتون (۶۳ a(b))



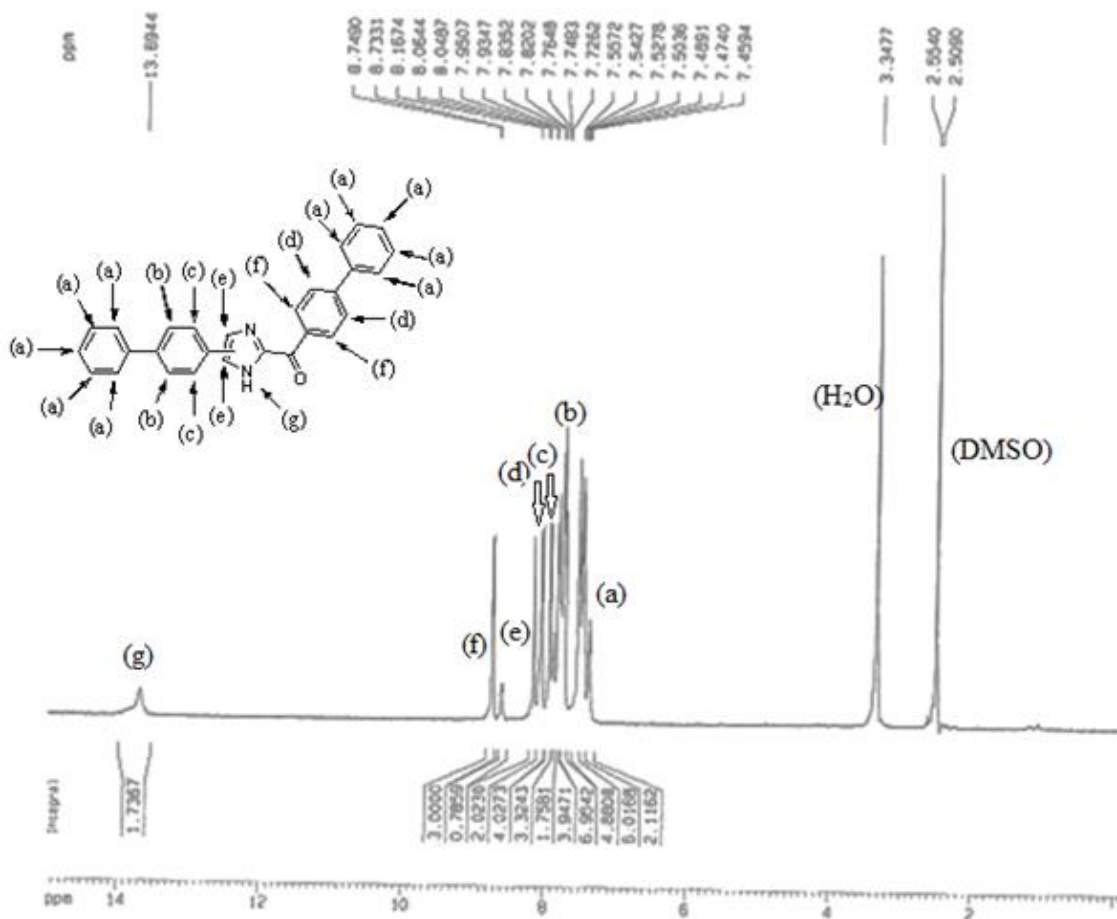
طیف شماره‌ی ۴

۴،۳-دی‌متوکسی‌فنیل-۴-[[۴،۳-دی‌متوکسی‌فنیل)-(H)-ایمیدازول-۲-یل]کتون (b)

(۶۴)

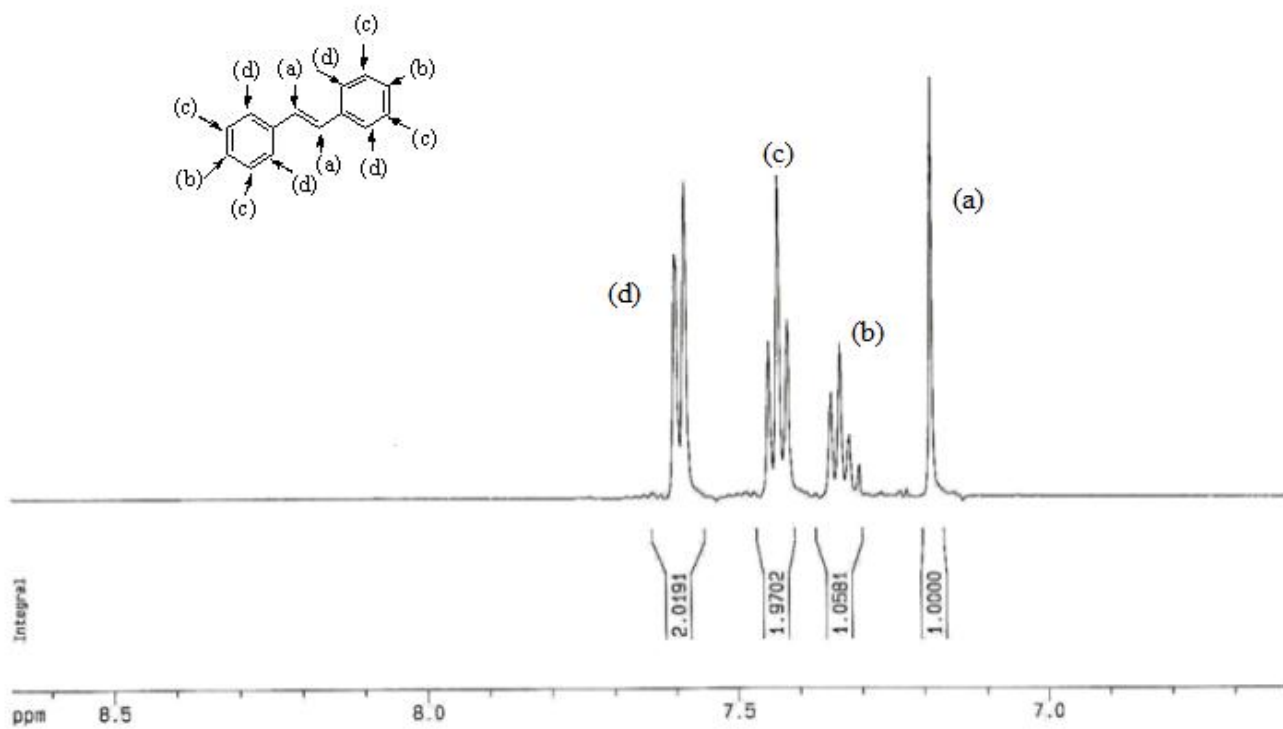


بی فیل-۴-ایل-۴- (بی فیل-۴-ایل)-H۱-ایمیدازول-۲-ایل [کتون (b) a(۶۶)]



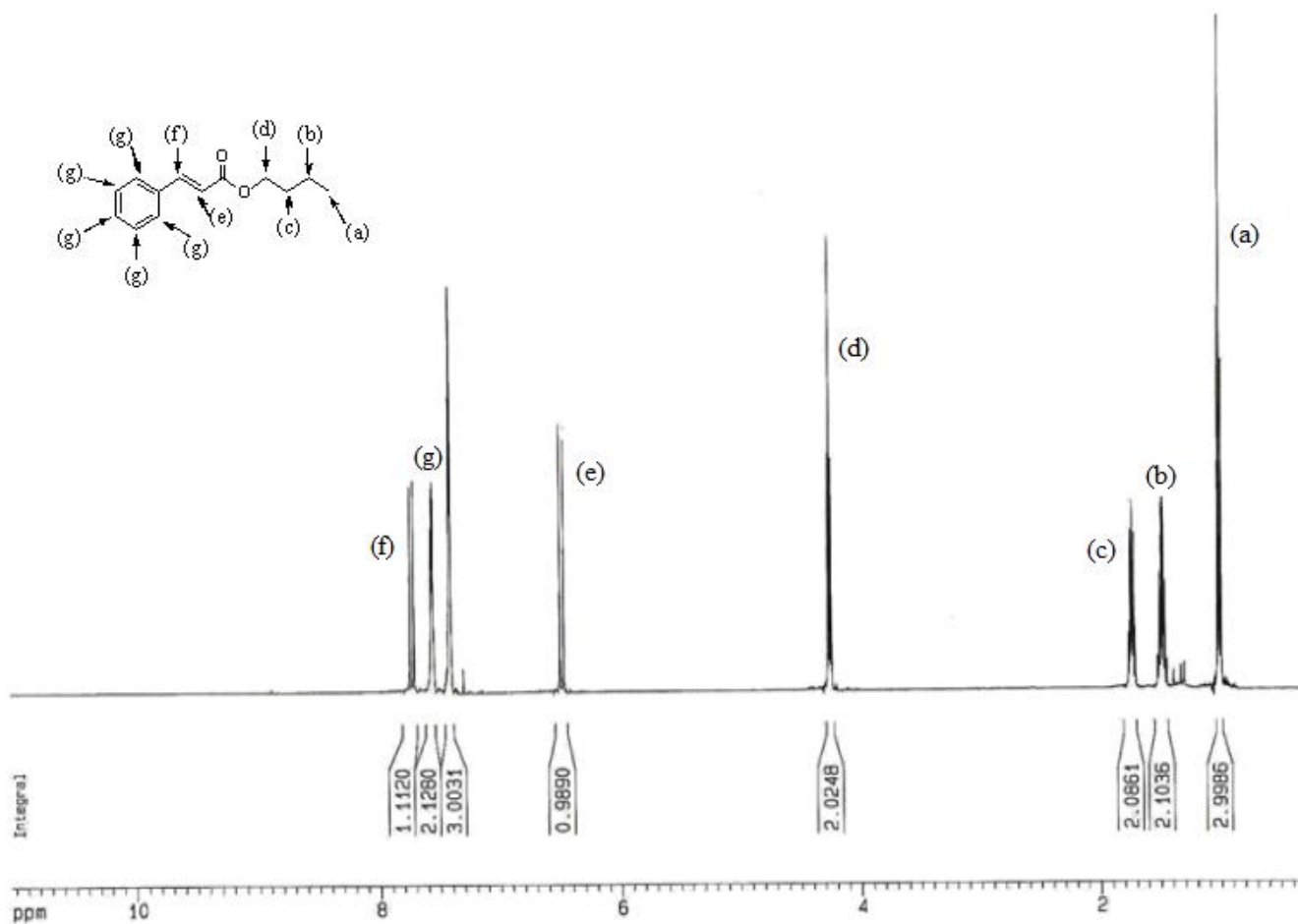
طیف شماره‌ی ۶

(*E*)-استیلبن (۷۳)



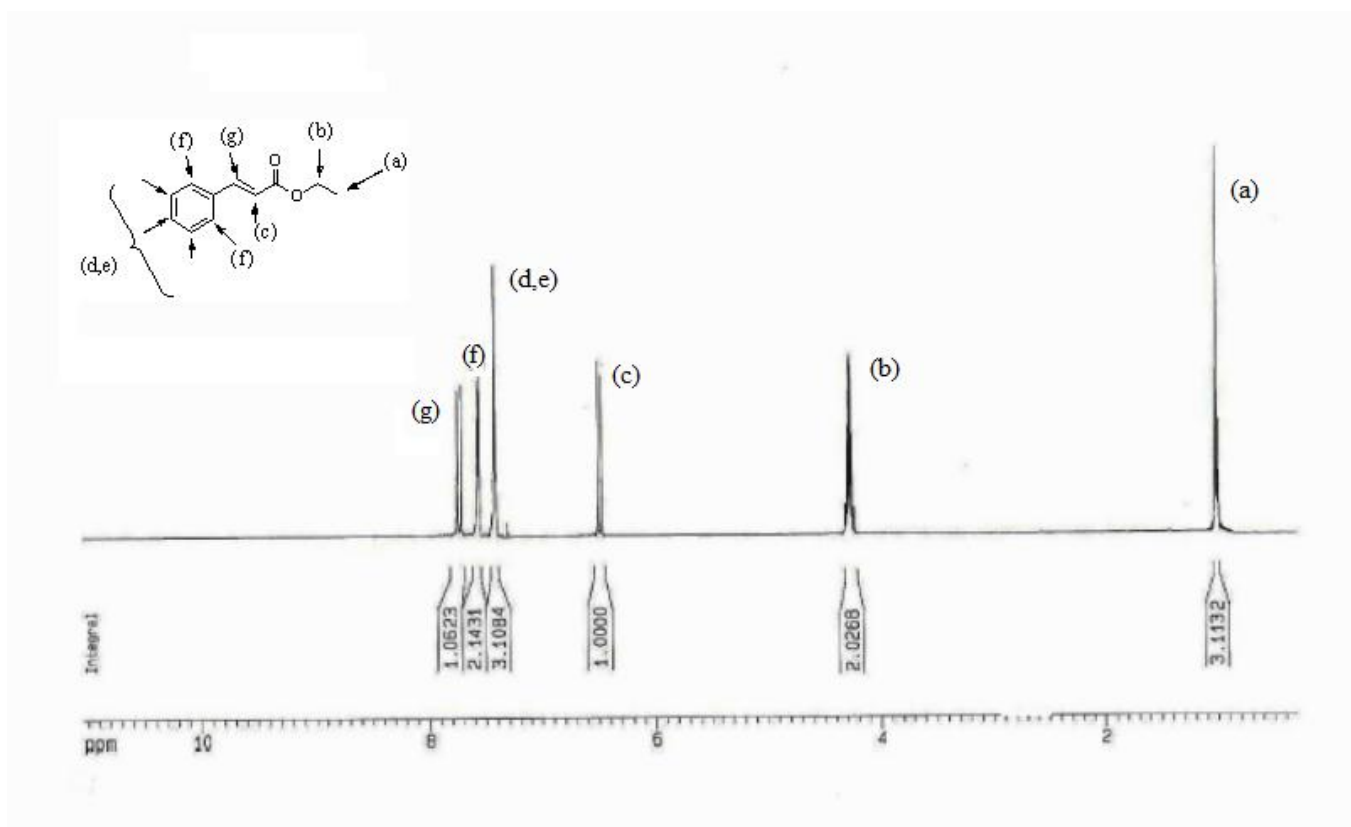
طیف شماره ی ۷

ترانس-سینامیک اسید *n*-بوتیل استر (۷۴)



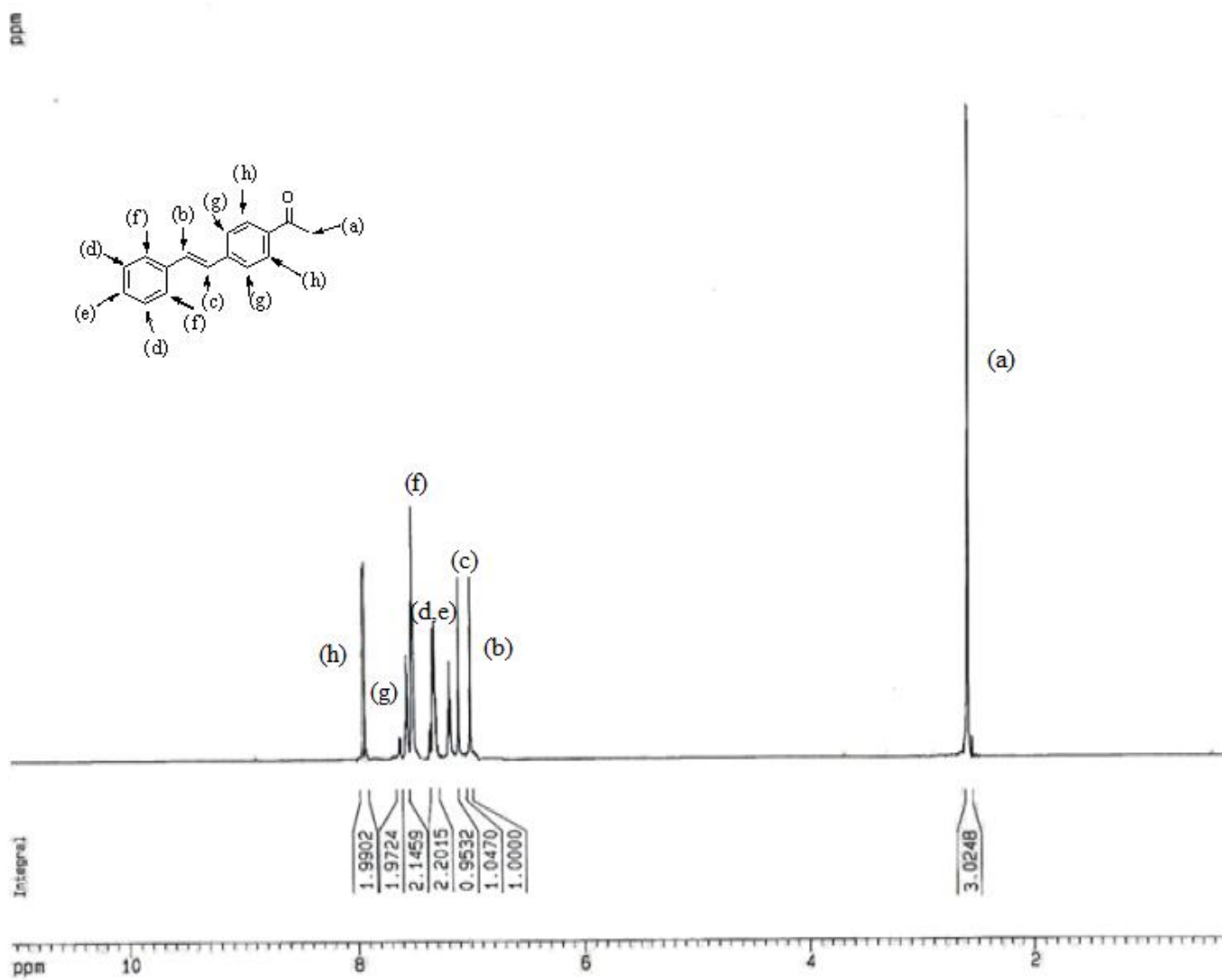
طیف شماره‌ی ۸

(E)-اتیل سینامات (۷۶)



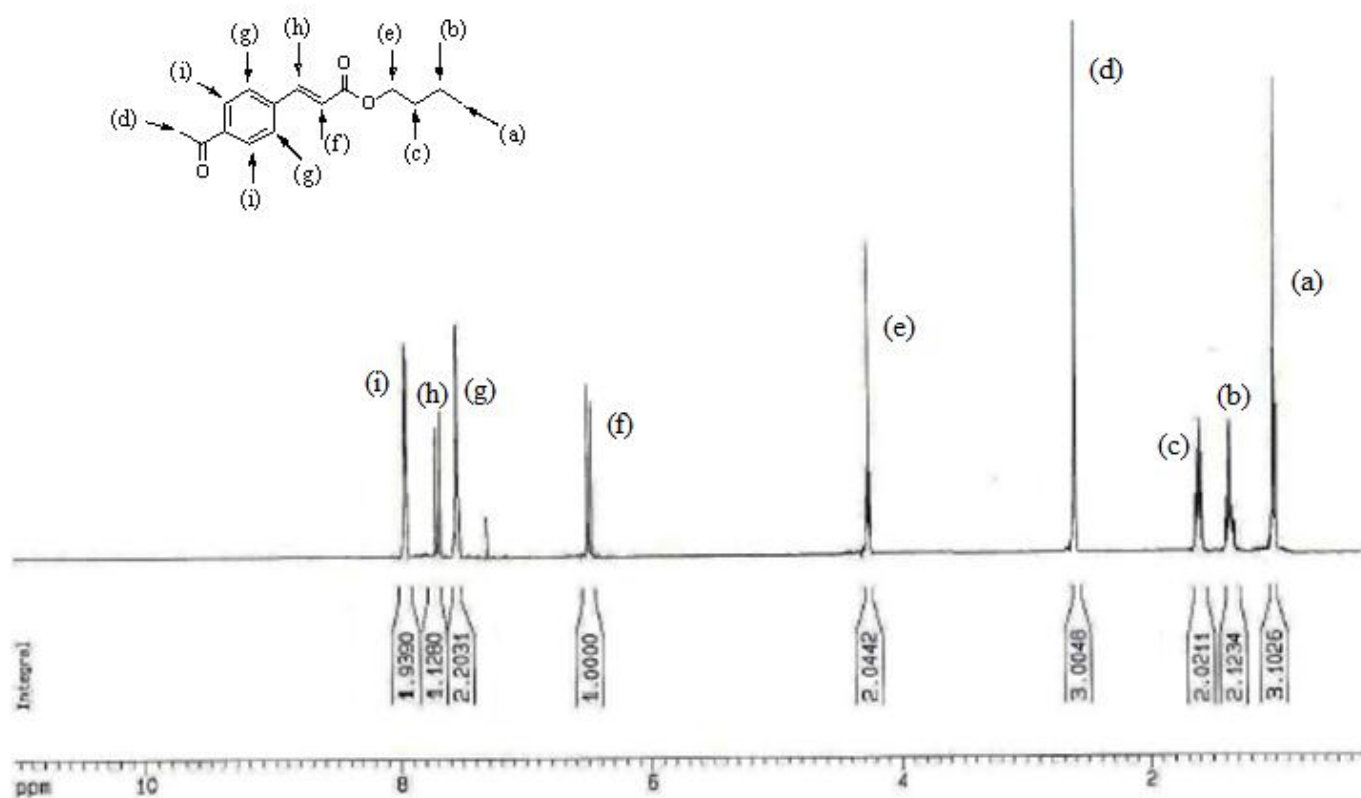
طیف شماره ۹

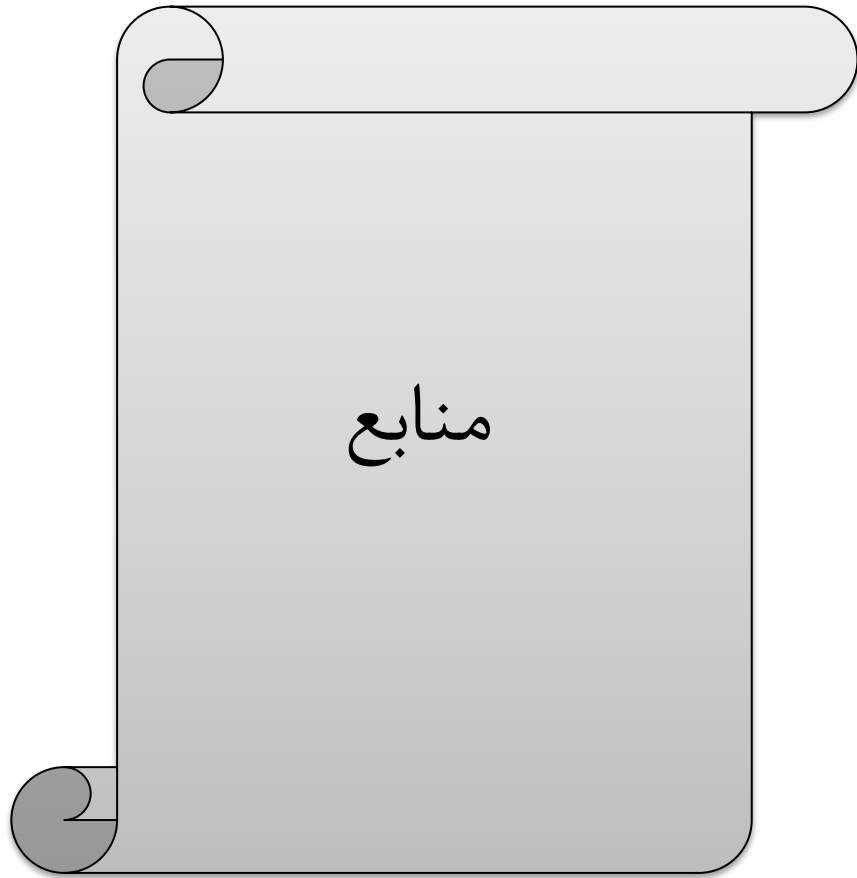
۴-استیل-ترانس-استیلبن (۷۸)



طیف شماره‌ی ۱۰

۴-استیل-ترانس-سینامیک اسید *n*-بوتیل استر (۷۹)





- [1] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437.
- [2] (a) Linstumelle, G.; Michelot, D. *J. Chem. Commun.*, **1975**, 561.; (b) Merrill, R. E.; Negishi, E. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3452.
- [3] Negishi, E.; Wang, G.; Rao, H.; Xu, Z. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3151.
- [4] Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2651.
- [5] (a) Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; de Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1586.; (b) Dwight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3137.; (c) Tsuji, J.; Nagashima, H. *Tetrahedron.*, **1984**, *40*, 2699.
- [6] Heck, R. F.; Nolly, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320.
- [7] Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 147.
- [8] Shirakawa, E.; Tamejiro, H. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 169.
- [9] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, *44*, 581.
- [10] (a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3609.; (b) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1348.
- [11] Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821.
- [12] Hermann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23.
- [13] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. (1996) "Classics in Total Synthesis" VCH, Weinheim, Germany.
- [14] Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Keenan, M.; Schemees, N.; Pfaltz, A. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 16.
- [15] (a) Ozawa, F.; Kobatake, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2505.; (b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. *Organometallics.*,

1993, 12, 4188.; (c) Hayashi, T.; Kubo, A.; Ozawa, F. *Pure Appl. Chem.*, **1992**, 64, 421.

[16] Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organometal. Chem.*, **1971**, 28, 287.

[17] Crabtree, R. H. (2001) “*The Chemistry of the Transition Metals*” John Wiley & Sons, New York, pp 250.

[18] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518.

[19] (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 6, 301.;
(b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3636.

[20] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.*, **1979**, 866.

[21] Buchwald, S. L.; Zim, D. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2413.

[22] Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 2001, 1917.

[23] Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4738.

[24] Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 1.

[25] Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont J. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1287.

[26] Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1823.

[27] Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2881.

[28] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.

[29] Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1417.

[30] Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 132, 17.

[31] Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4191.

- [32] Cabri, W.; Candiani, I.; DeBernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5796.
- [33] Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.*, **1990**, *19*, 1953.
- [34] Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1158.
- [35] (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 2413.; (b) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9550.
- [36] Amatore, C.; Pfluger, F. *Organometallics.*, **1990**, *9*, 2276.
- [37] Lau, K. S. Y.; Wong, P. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5832.
- [38] Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.
- [39] (a) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8742.; (b) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 1816.; (c) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Gozin, M.; Milstein, D. *Organometallics.*, **1992**, *11*, 1995.
- [40] Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9722.
- [41] (a) Yamamoto, T.; Saito, O.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5600.; (b) Yamamoto, T.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto, A. *Organometallics.*, **1986**, *5*, 1559.
- [42] Reid, S. M.; Boyle, R. C.; Mague, J. T.; Fink, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7816.
- [43] Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020.
- [44] Fu, G. C.; Littke, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6989.
- [45] Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6343.
- [46] Inada, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron.*, **2000**, *56*, 8661.

[47] Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2768.

[48] Wanzlick, H. W.; Schonherr, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 141.

[49] Ofele, K. *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *12*, 42.

[50] (a) Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Eur. J. Inorg Chem.*, **2005**, *2005*, 1815.; (b) Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5451.

[51] (a) Abernethy, C. D.; Codd, G. M.; Spicer, M. D.; Taylor, M. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1128.; (b) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics.*, **2003**, *22*, 4322.

[52] (a) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.*, **2001**, 1540.; (b) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Hazelwood, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4120.; (c) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Coles, S. J.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Organometallics.*, **2003**, *22*, 987.

[53] (a) Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A.; Kazankov, G. M. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *622*, 89.; (b) Munoz, M. P.; Martn–Matute, B.; Fernandez–Rivas, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Adv. Synt. Catal.*, **2001**, *343*, 338.

[54] (a) Rosner, T.; Le Bars, J.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1848.; (b) Rosner, T.; Pfaltz, A. D.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4621.

[55] Riley, H. A.; Gray, A. R. *Organic Syntheses.*, **1935**, *CV 2*, 509.

[56] Khalili, B.; Tondro, T.; Hashemi, M. M. *Tetrahedron.*, **2009**, *65*, 6882.

Abstract

Carbon-carbon bond formation have been great importance in synthetic chemistry. Carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation reactions in the presence of palladium as catalyst are considered important and strong tool for the synthesis of organic compounds.

In this work, we study the Heck coupling reaction in the presence of new 2-aryyl-5-arylimidazole derivatives as efficient ligands. Reaction conditions such as solvents, ligands and bases used were optimized and finally (1:1; v/v) mixture of H₂O/ DMF, biphenyl-4-yl-[4(5)-(biphenyl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]ketone (**66**) and Na₂CO₃ have been selected as optimum solvent, ligand and base, respectively. Reaction was carried out in 8 hours and coupling product of aryl halides with various alkenes were obtained with good yields and high *trans/cis* selectivity.

Selected aroylimidazole ligand (**66**) was found to be an inexpensive, air-stable, easy to available and efficient ligand in the palladium-catalyzed Heck reactions of aryl iodides (76-94%), bromides (52-79%) and chlorides (40-70%).

Key words: Aroylimidazoles, Heck reaction, Coupling reaction, Palladium



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of 2-aryl-5-arylimidazole derivatives as Efficient Ligands in the Heck coupling reactions

Motahharez Amini

Supervisors:

Dr. Ali Keivanloo

Dr. Bagher Eftekhari-Sis

Advisor:

Dr. Mojtaba Amini

Jun 2014