



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه صنعتی شاهرود

حوزه معاونت پژوهشی و فناوری

گزارش نهایی

طرح پژوهشی

آلکینیل دار کردن آریل یدیدها با استفاده از کاتالیزگر نیکل

کد طرح: ۲۲۰۳۲

سال: ۱۳۸۷

ماه: شهریور

مجری: محمد باخرد

همکار: علی کیوانلو

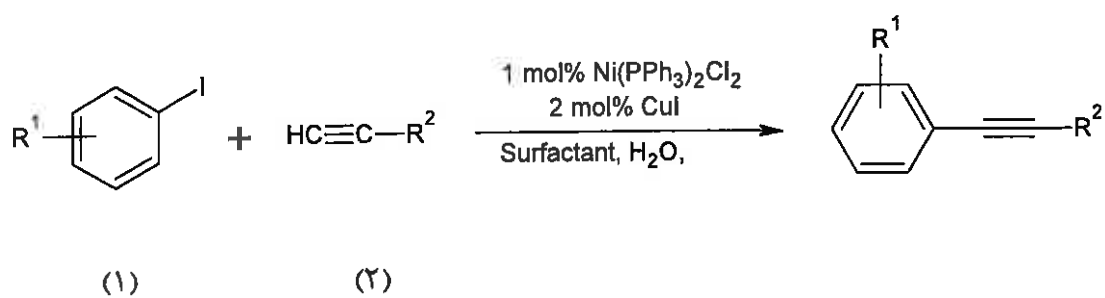
این طرح با استفاده از اعتبارات پژوهشی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شده و تاریخ های تصویب و خاتمه ی آن به

ترتیب ۱۳۸۷/۲/۲۲ و ۱۳۸۷/۶/۲۲ می باشد.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

چکیده

از واکنش آریل یدیدها (۱) با آلکینهای مختلف (۲) در حضور کاتالیزگر بیس تری فنیل فسفین نیکل کلرید، کاتالیزگر کمکی یدیدمس، باز سزیم کربنات و سدیم لوریل سولفات در حلال آب واکنش زوج شدن کربن-کربن سونوگاشیرا صورت گرفت.



(الف)

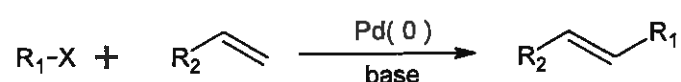
فهرست

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۱	۱-۱- واکنش هک
۴	۲-۱- واکنش سونوگاشیرا
۵	۲-۲-۱- مکانیسم واکنش
۱۰	۲- بحث و بررسی نتایج
۱۴	۳- بخش تجربی
۱۵	۴- مراجع

مقدمه

۱-۱- واکنش هک

واکنش هک (که واکنش میزوروکی-هک نیز نامیده می‌شود) واکنش بین هالید غیراشباع (یا تریفلات) با آلکن در حضور کاتالیزگر پالادیم و باز قوی می‌باشد که به تشکیل آلکن دارای استخلاف منجر می‌گردد [۱،۲]



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

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

واکنش در حضور کاتالیزگر آلی-فلزی پالادیم نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، پالادیم (II) کلرید، و پالادیم (II) استات صورت می‌گیرد و همچنین وجود بازهایی مانند تری اتیل آمین، کربنات پتاسیم و یا استات سدیم برای انجام واکنش ضروری است [۳،۴،۵].

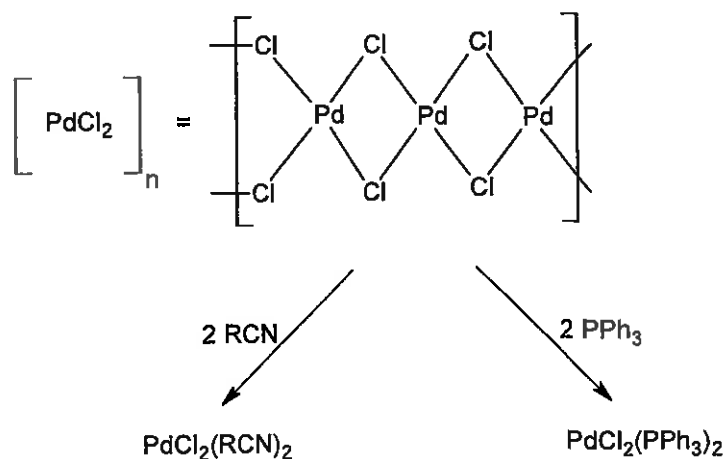
در این نوع واکنش‌ها، کمپلکس‌های فلزی پالادیم کاربرد وسیعی داشته و از آنجائی که تهیه ی این کمپلکس‌ها آسان است، به همین منظور به راحتی در دسترس می‌باشند. به طور کلی فلز پالادیم دارای دو حالت اکسیداسیونی پایدار +۲ و صفر می‌باشد و به سادگی می‌تواند تبدلات اکسایش-کاهش را بین این دو حالت اکسیداسیونی انجام دهد که هر حالت اکسیداسیونی، دارای شیمی مخصوص به خود می‌باشد.

کمپلکس‌های پالادیم (II) دارای خصلت الکتروفیلی بوده و تمایل دارند که با ترکیبات آلی غنی از الکترون نظیر اولفین‌ها و آرن‌ها واکنش دهند. از میان کاتالیزگرهای پالادیم به کار رفته، کاتالیزگر پالادیم (II) کلرید

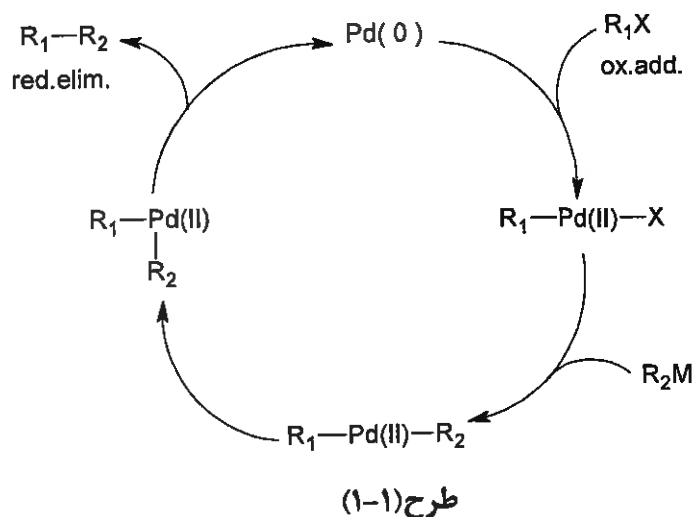
بیشتر

مورد استفاده قرار می‌گیرد. این کاتالیزگر به صورت الیگومری با پل کلر و به رنگ قرمز-قهوه‌ای زنگاری در

دسترس بوده و قابلیت حل شدن در اکثر حلال‌های آلی را داراست. واکنش پالادیم (II) کلرید با تری فنیل فسفین، کمپلکس زرد رنگ بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید را تولید می‌کند که این نوع از کاتالیزگرها به علت وجود لیگاند فسفین، نسبت به کاتالیزگرهایی با لیگاند نیتریل پایدارترند. از این کاتالیزگرها می‌توان جهت جفت شدن اتم‌های کربن-کربن استفاده نمود، که به صورت زیر سنتز شده است.



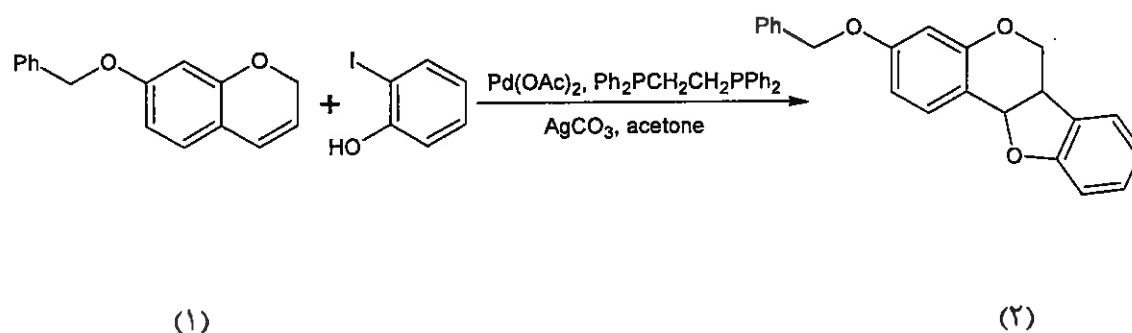
مهمترین واکنش کمپلکس‌های پالادیم صفر، ترکیب آنها با هالیدهای آلی یا تریفلات‌ها، برای تشکیل کمپلکس‌های σ -آلکیل پالادیم (II) می‌باشد، که به عنوان فرآیند «افزایش اکسایشی» شناخته شده است. زیرا فلز از حالت پالادیم صفر به پالادیم (II) اکسید شده و عامل اکسید کننده آلکیل هالید به فلز اضافه می‌شود. طرح (1-1) مکانیسم این فرآیند را نشان می‌دهد.



ترتیب واکنش پذیری آریل هالیدها به صورت کلر >> برم > ید مشاهده شده است. کلریدها در این نوع واکنش کمتر به کار برده می‌شوند، در صورتی که آریل یدیدها به راحتی وارد واکنش می‌شوند. همچنین در استفاده از آریل برمیدها، افزایش فسفین برای انجام واکنش ضروری است. به عنوان نمونه به چند مورد از این واکنش‌ها اشاره می‌شود:

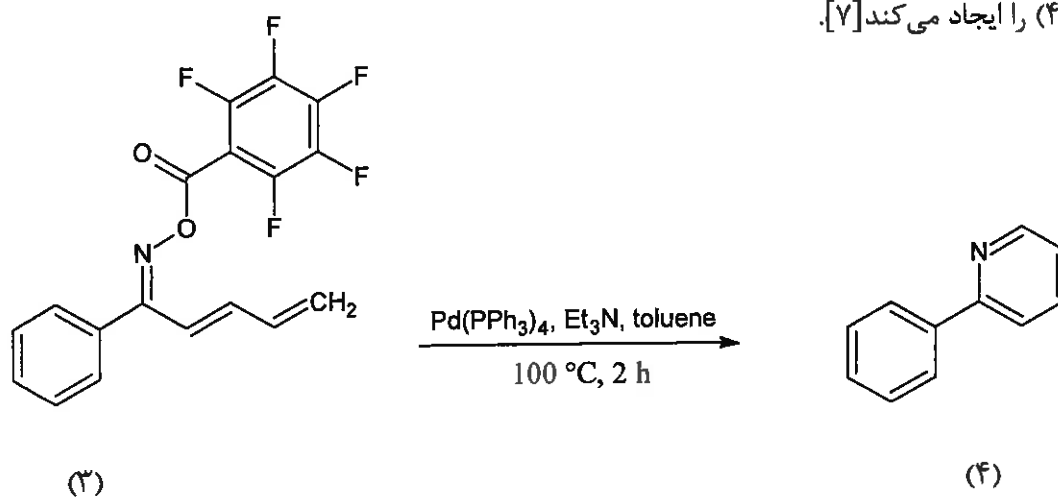
در واکنش اکسی آریل دار شدن هک، ترکیب (۱) با ۲-یدوفنول در حضور کاتالیزگر پالادیم

محصول (۲) را تولید می‌کند [۶].



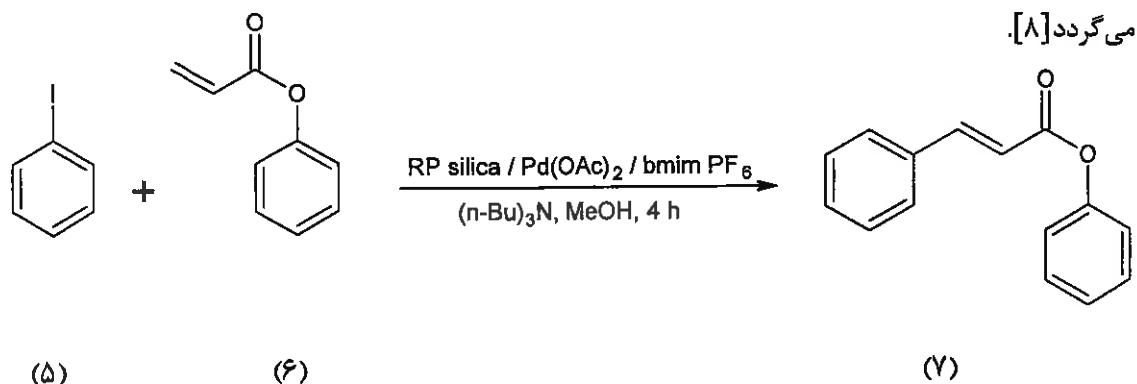
در مثالی دیگر که در آن واکنش آمینو-هک با تشکیل پیوند کربن-نیتروژن همراه است، واکنش

اکسیم دارای گروه الکترون کشنده قوی (۳) با دیان انتهایی می‌باشد. این ترکیب در حضور کاتالیزگر تتراکس (تری فنیل فسفین) پالادیم و باز تری اتیل آمین یک واکنش درون مولکولی را انجام داده و ترکیب (۴) را ایجاد می‌کند [۷].



همچنین یک نوع واکنش هک که در غیاب لیگاند فسفر صورت می‌گیرد، واکنش یدوبنز (۵) با

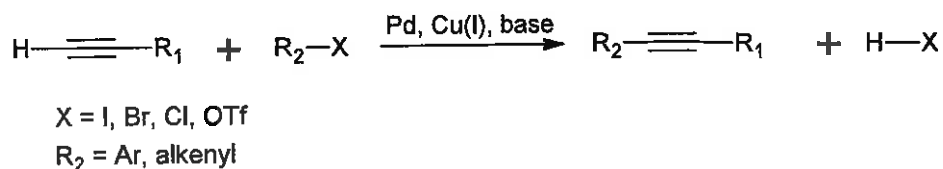
ترکیب (۶) در حضور کاتالیزگر پالادیم می‌باشد که در مایع یونی، منجر به تشکیل محصول (۷)



۲-۱- واکنش سونوگاشیرا

اولین بار در سال ۱۹۷۵، کنکیچی سونوگاشیرا و هاگیهارا جفت شدن بین یک آلکین انتهایی را با آریل

هالیدها و وینیل هالیدها انجام دادند که بعدها به نام جفت شدن سونوگاشیرا نامیده شد [۹].



کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش کمپلکس پالادیم صفر، نیکل صفر و نمک هالید مس

(I) می‌باشند که کمپلکس پالادیم و یا نیکل از طریق فرآیند «افزایش اکسایشی» تداخل در پیوند کربن-

هالوژن را انجام داده و هالیدهای آلی را فعال می‌کند. در این واکنش از کمپلکس پالادیم-فسفین نظیر

تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم استفاده می‌شود ولی اغلب، کمپلکس‌های پالادیم (II) و یا نیکل (II)

در دسترس می‌باشند که در واکنش از طریق مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابند. از طرف

دیگر، هالیدهای مس (I) با آلکین انتهایی در حضور یک باز مانند تری اتیل آمین واکنش داده و استیلید

مس (I) را تولید می‌کند که به عنوان یک واکنشگر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می-

گیرد.

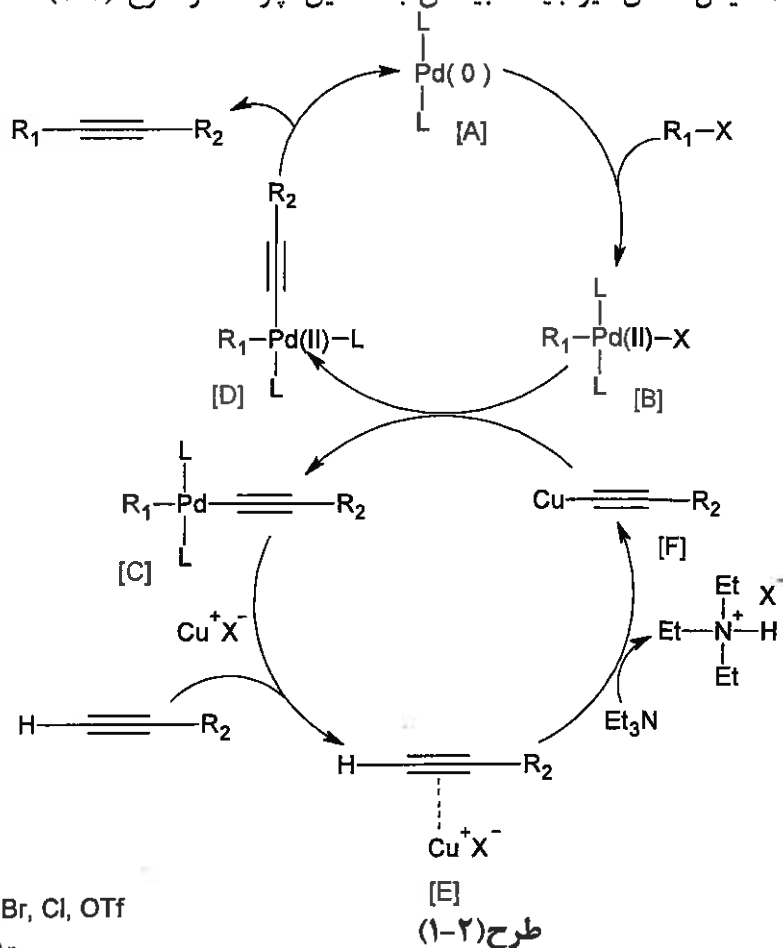
۱-۲-۱- شرایط واکنش

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

۱-۲-۲- مکانیسم واکنش

مکانیسم واکنش به خوبی مشخص نیست اما یک چرخه پالادیم-مس مشاهده می‌شود که بر اساس اطلاعات موجود چرخه نیکل-مس نیز باید شبیه آن باشد. این چرخه در طرح (۱-۲) نشان داده شده

است [۱۰].



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

مهمترین علت نامعلوم بودن مکانیسم، به مرحله حذف پروتون آلکین انتهایی بر می‌گردد و آمین‌های مورد استفاده نظیر دی اتیل آمین یا تری اتیل آمین به تنهایی مؤثر نیستند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که مرحله پروتون زدایی پس از تشکیل اولین کمپلکس- پای آلکین [E] صورت می‌گیرد. ترکیب آلی- فلزی مس [F] در حضور باز تشکیل شده و در ادامه این ترکیب با حد واسط پالادیم [B] واکنش داده و مجدداً هالید مس (I) را ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد استیلید مس از طریق فرآیند «حذف کاهشی»، کاتالیزگر پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می‌دهد. در ابتدا یک کمپلکس دی‌آلکین- پالادیم (II) تشکیل می‌شود که در نهایت به تولید دی‌استیلن و پالادیم صفر منجر می‌گردد که به عنوان یک واکنش جانبی محسوب می‌شود [۱۰]. اختلاف در رفتار کاتالیزگرهای پالادیم و نیکل عبارتست از:

۱. ترکیبات استیلنی پیوند قویتری با نیکل صفر در مقایسه با پالادیم صفر ایجاد کرده و همچنین کمپلکس نیکل از لحاظ فعالیت کاتالیزگری بسیار پایدار بوده است.

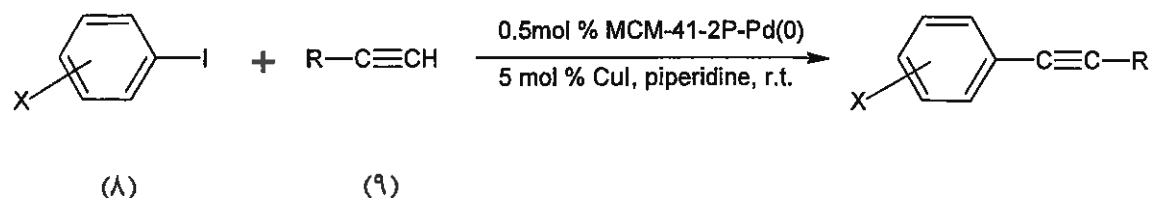
۲. کمپلکس پالادیم در مقایسه با نیکل با لیگاندهای پذیرنده الکترون به راحتی جدا می‌گردد.

تاکنون موارد بسیار زیادی از جفت شدن کربن-کربن (واکنش سونوگاشیرا) با استفاده از فلز پالادیم و همچنین موارد زیادی از اصلاحات در واکنش سونوگاشیرا صورت گرفته است که به عنوان مثال می‌توان به استفاده از ترکیبات انتقال فاز [۱۱]، واکنش بدون استفاده از کاتالیزگر کمکی یدیدمس [۱۲] و استفاده از پلیمرها در واکنش [۱۳]، اشاره کرد. در حالیکه تعداد اندکی گزارش از واکنش سونوگاشیرا با استفاده از

کاتالیزگر نیکل وجود داشته که به همین جهت در این طرح استفاده از این فلز برای واکنش سونوگاشیرا مورد توجه قرار گرفته است.

پس از اینکه سونوگاشیرا در سال ۱۹۷۵ اولین جفت شدن پیوند کربن-کربن را با استفاده از کاتالیزگر پالادیم را گزارش کرد، تا کنون روشهای سنتزی دیگری نیز مورد استفاده قرار گرفته که به بعضی از آنها اشاره می شود.

یکی از روشها استفاده از پلیمرهای فسفین-پالادیم است که با استفاده از قرار دادن پالادیم بر روی پلیمر سیلسکاتی MCM-41، از این پلیمر جهت جفت شدن آریل یدیدها (۸) با ترکیبات استیلنی (۹) مختلف استفاده شد [۱۴].



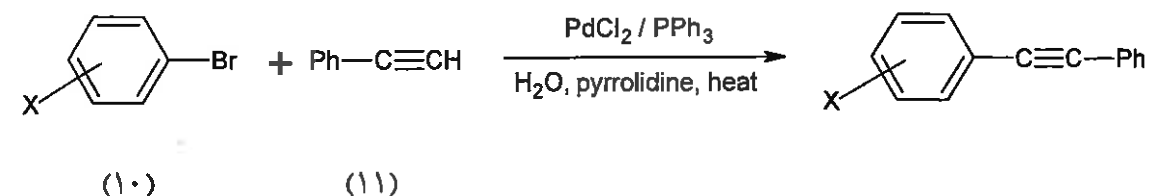
X= H, 4-CH₃, 4-Cl, 4-NO₂, 4-CH₃CO, 2-CF₃, 3-CN

R= Ph, Me₃Si, CH₃OCH₂, n-C₄H₉, 4-BFC₆H₄

و نیز در روشی دیگر با استفاده از مخلوطی از پالادیم کلرید (II) و تری فنیل فسفین بدون استفاده از

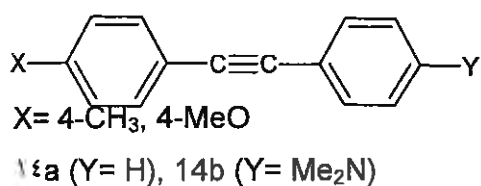
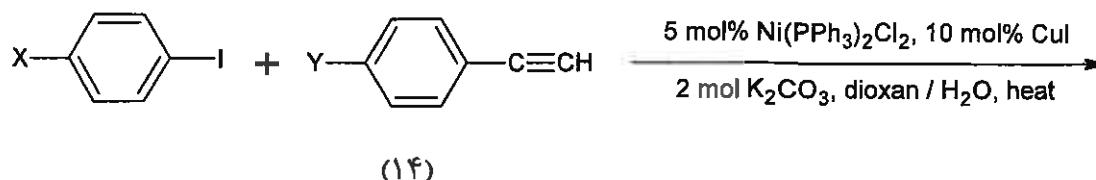
کاتالیزگر کمکی یدیدمس در حلال آب و در حضور باز پیرولیدین جفت شدن آریل برمیدهای (۱۰) مختلف

با فنیل استیلن (۱۱) انجام شد [۱۵].

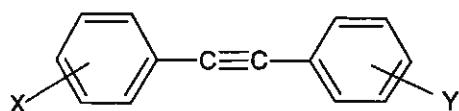
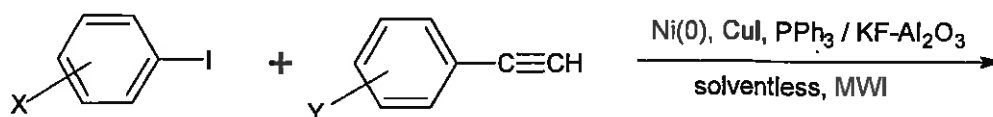


X= H, 4-F, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-NO₂, 4-CH₃CO, 2-CF₃, 3-CN, 4-CN

در سال ۲۰۰۳ جفت شدن تعدادی از آریل یدیدها با فنیل استیلین (14a) و ۴-تینیل-N,N-دی متیل آنیلین (14b) با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) نیکل کلرید(II) و کاتالیزگر کمکی یدیدمس در حضور باز کربنات پتاسیم و در حلال دی اکسان/آب انجام پذیرفت [۱۸].



همچنین در روشی دیگر جفت شدن تعدادی از آریل یدیدها با آلکینیل‌های مختلف با استفاده از پودر نیکل (۰) و کاتالیزگر کمکی یدیدمس و تری فنیل فسفین در مخلوطی از آلومینیوم اکسید و پتاسیم فلورید بدون استفاده از حلال در ماکروویو گزارش شده است [۱۹].



X = H, 4-CH₃, 4-NO₂, 4-CH₃CO

Y = Ph, n-C₈H₁₇, 4-BrC₆H₄

۲- بحث و بررسی نتایج

واکنش جفت شدن کربن-کربن سونوگاشیرا معمولاً توسط کاتالیزگر پالادیم و کاتالیزگر کمکی دیدمس در حلال آلی صورت می‌گیرد. در دهه اخیر اصلاحات زیادی روی این واکنش صورت گرفته که از آن جمله می‌توان به استفاده از ترکیبات پلیمر، محیط آبی، حذف کاتالیزگر کمکی دیدمس، زئولیت و... اشاره کرد [۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳].

یکی از اصلاحات مهم در واکنش سونوگاشیرا استفاده از کاتالیزگر ارزانتر بجای پالادیم است که می‌تواند کمک زیادی در صنعتی شدن این روش بنماید. از طرفی استفاده از حلال آب بجای حلالهای آلی هم از نظر زیست محیطی و هم اقتصادی حائز اهمیت است.

بنابراین با در نظر گرفتن این موارد، در این پروژه از فلز نیکل به عنوان کاتالیزگر و از دیدمس به عنوان کاتالیزگر کمکی، در محیط آبی دارای سورفاکتانت (سدیم لوریل سولفات) برای جفت شدن آریل دیده‌ها با آلکینهای مختلف استفاده شد.

ابتدا برای بهینه کردن واکنش از واکنش یدوبنزن با ۱-هگزین به عنوان مدل استفاده شد و واکنش در بازهای مختلف با مقادیر مشخصی از سدیم لوریل سولفات، بیس تری فنیل فسفین نیکل (II) کلرید و دیدمس در آب مورد بررسی قرار گرفت، که نتایج آن در جدول (۱) آورده شده است.

همانطور که جدول (۱) نشان می‌دهد بهترین باز، باز سزیم کربنات (ردیف ۳) بوده و بازهای آلی بازده کمتری دارند. پس از انتخاب بهترین باز، تاثیر مقادیر سورفاکتانت، دیدمس و کاتالیزگر نیکل در بازده محصول واکنش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول (۲) آورده شده است.

جدول ۱: اثر باز بر روی واکنش ۱-هگزین با یدوبنزن

ردیف	باز	بازده (درصد)
۱	پتاسیم هیدروکسید	۵۰
۲	پتاسیم کربنات	۷۵
۳	سزیم کربنات	۸۵
۴	تری اتیل آمین	۴۷
۵	دی ایزوپروپیل اتیل آمین	۶۰
۶	پیرولیدین	۳۵
۷	پایپیریدین	۳۸

(اندازه گیری و شناسایی محصولات به وسیله GC صورت گرفته است)

همانطور که جدول (۲) نشان می دهد افزایش مقدار نیکل زمان واکنش را کوتاه می کند اما تاثیری در بازده محصول ندارد (ردیف ۱). در حالیکه کاهش مقدار نیکل هم، زمان واکنش را کوتاه می کند و هم باعث کاهش مقدار محصول مگردد (ردیف ۲). در این واکنش سدیم لوریل سولفات به عنوان یک عامل انتقال فاز عمل می کند و نقش مهمی در این واکنش دارد. همانطور که جدول (۲) نشان می دهد، حذف سدیم لوریل سولفات باعث کاهش محصول از ۸۵ درصد به ۲۰ درصد می شود (مقایسه ردیف ۳ و ۷). همچنین مشاهده می شود که افزایش و یا کاهش مقدار سدیم لوریل سولفات باعث کاهش بازده محصول می گردد (ردیف های ۵ و ۶).

جدول ۲: اثرات کاتالیزگر، یدیدمس و سورفاکتانت روی واکنش ۱-هگزین با یدوبنزن

بازده (درصد)	سدیم لوریل سولفات (مول درصد)	یدیدمس (مول درصد)	نیکل کلرید (مول درصد)	ردیف
۸۲	۷	۴	۲	۱
۷۲	۷	۱	۰/۵	۲
۸۵	۷	۲	۱	۳
واکنش نمیدهد	۷	-----	۱	۴
۴۵	۳	۲	۱	۵
۵۷	۱۰	۲	۱	۶
۲۰	-----	۲	۱	۷

(اندازه گیری و شناسایی محصولات به وسیله GC صورت گرفته است)

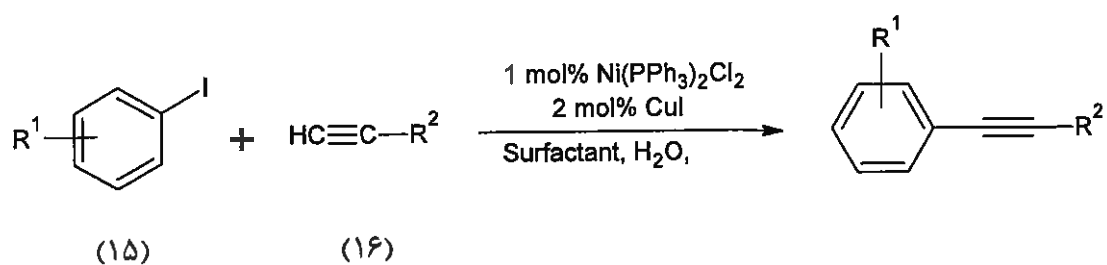
همچنین مشاهده شد که واکنش در غیاب کاتالیزگر یدیدمس صورت نگرفته و هیچ محصولی

تشکیل نمی شود (ردیف ۴).

در انتها پس از مشخص کردن نوع باز و مقادیر کاتالیزگر و سورفاکتانت، با استفاده از مقادیر بهینه،

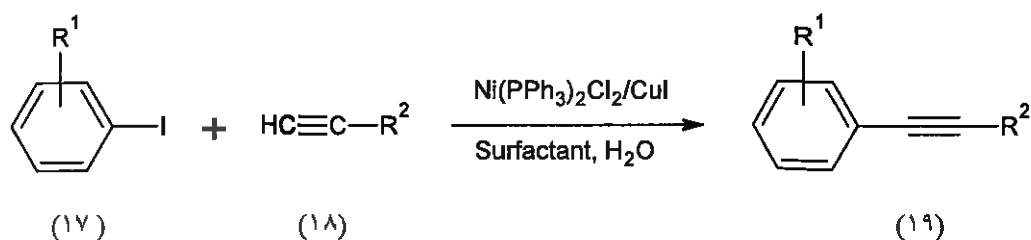
تعدادی از آریل یدیدهای مختلف (۱۵) با آلکینهای مختلف (۱۶) در شرایط بهینه وارد واکنش گردید. که

نتایج آن در جدول (۳) آورده شده است.



جدول (۳) نشان می‌دهد آریل‌یدیدهایی که دارای گروه‌های کشنده الکترون هستند واکنش با بازده بیشتر و در زمان کمتری صورت می‌گیرد. درحالی‌که واکنش با آریل‌یدیدهای با گروه‌های دهنده الکترون، با بازده کمتر و در زمان طولانی‌تر انجام می‌شود.

جدول ۳: واکنش بین آریل‌یدیدها با آلکین‌های مختلف



Entry	R ¹	R ²	Time (h)	Product	Yield (%)
1	H	n-C ₄ H ₉	4	19a	85
2	4-NO ₂	n-C ₄ H ₉	2	19b	92
3	H	Ph	4.5	19c	80
4	4-NO ₂	Ph	2.5	19d	85
5	3-NO ₂	Ph	3.5	19e	82
6	4-COCH ₃	Ph	3.5	19f	80
7	4-CH ₃	Ph	5	19g	74
8	4-OCH ₃	Ph	5	19h	72
9	H	Me ₃ Si	5	19i	81
10	4-OCH ₃	Me ₃ Si	6	19j	70

(اندازه‌گیری و شناسایی محصولات به وسیله GC صورت گرفته است)

- بخش تجربی

روش عمومی برای واکنش جفت شدن کربن-کربن سونوگاشیرا

در یک بالن دارای ۵ میلی لیتر آب، آریل یدید (۱ میلی مول)، آلکین (۱/۵ میلی مول)، کاتالیزگر نیکل (۰/۰۱ میلی مول)، یدیدمس (۰/۰۲ میلی مول)، سدیم لوریل سولفات (۰/۰۷ میلی مول) و سزیم کربنات (۲ میلی مول) ریخته شده و زیر گاز آرگن در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲ تا ۸ ساعت همزده شد. پس از کامل شدن واکنش محصول واکنش با استفاده از ستون سیلیکاژل خالص گردید (جدول ۳).

مراجع

References

1. R. F. Heck, Jr. J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320.
2. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Jap.*, **1971**, *44*, 581.
3. R. F. Heck, *Org. React.*, **1982**, *27*, 345.
4. A. de Meijere, F. E. Meyer, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2379.
5. I. P. Belestskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009.
6. L. Kiss, T. Kurtan, S. Antus, H. Brunner, *Arkivoc*, **2003**, GB-635J.
7. M. Kitamura, D. Kudo and K. Narasaka, *Arkivoc*, **2005**, JC-1563E.
8. Sustainable Mizoroki-Heck reaction in water. *Chem. Communications*, **2005**, *23*, 2942.
9. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *J. Tetrahedron. Lett.*, **1975**, *16*, 4467.
10. R. Chinchila and C. Najera, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874.
11. H.-F. Chow, C.-W. Wan, K. H. Low, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1910.
12. (a) J.-F. Nguetack, V. Bolitt, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5527; (b) V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679; (c) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.
13. (a) C. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2002**, *21*, 1020; (b) T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729; (c) A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. J. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69.
14. M. Cai, J. Sha, Q. Xu, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4642.
15. J. T. Guan, T. Q. Weng, G.-A. Yu, S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7129.
16. S. Bhattacharaya, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8733.
17. S.-K. Kang, H.-C. Ryu, Y.-T. Hong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 736.
18. I. P. Belestskaya, G. V. Latyshev, A. V. Tsvetkov, N. V. Lukashev, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011.
19. M. Wang, P. Li, L. Wang, *Synth. Commun.* **2004**, *15*, 2812.
20. H. F. Chow, C. W. Wan, K. H. Low, Y. Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1910.
21. (a) D. T. Bong, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2509;
22. G. W. Kabalka, L. Wang, V. Namboodiri, R. M. Pagni, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5151.
23. J. F. Nguetack, V. Bolitt, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5527.