



پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی شیمی آلی

کمپلکس مس با لیگاند ۷ و ۸-دی هیدروکسی،  
۴-متیل کومارین به عنوان یک کاتالیست موثر و  
همگن جهت انجام واکنشهای آلی

به وسیله‌ی

پژمان شیری

استاد راهنما

دکتر هاشم شرقی

شهریور ۱۳۹۱



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

به نام خدا

اظهار نامه

اینجانب پژمان شیری (۸۹۰۴۴۸) دانشجوی رشته شیمی آلی دانشکده علوم اظهار می کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده است و در جاهایی که از منابع دیگران استفاده کرده ام، نشانی دقیق و مشخصات آن را نوشته ام. همچنین اظهار می کنم که تحقیق و موضوع پایان نامه ام تکراری نیست و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاوردهای آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام و نام خانوادگی: پژمان شیری

تاریخ و امضا: ۱۳۹۱/۶/۲۸

به نام خدا

کمپلکس مس با لیگاند ۸و۷-دی هیدروکسی، ۴-متیل کومارین به عنوان یک  
کاتالیست موثر و همگن جهت انجام واکنشهای آلی

به کوشش  
پژمان شبیری

پایان نامه  
ارائه شده به معاونت تحصیلات تکمیلی به عنوان  
بخشی از فعالیت های لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

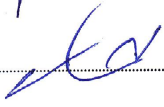
در رشته‌ی  
شیمی آلی

از دانشگاه شیراز  
شیراز

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی شده توسط کمیته‌ی پایان نامه با درجه: عالی

.....  
دکتر هاشم شرقی، استاد بخش شیمی (استاد راهنما).  


.....  
دکتر ناصر ایران پور، استاد بخش شیمی  


.....  
دکتر علی خلفی نژاد، استاد بخش شیمی  


شهریورماه ۱۳۹۱

تقدیم بہ

پدر و مادرم

بہ پاس قدردانی از زحمات بی دریغ

و فداکاریهای ہمیشگی شان

## سپاسگزاری

خدای بزرگ را سپاس می گویم که مرا در لحظات سخت و آسان زندگیم یاری فرمود. اگر در زندگیم افتخاری باشد، آنرا مدیون رنجها و فداکاری های پدر و مادر بسیار عزیزم می دانم. و از آنها یک دنیا ممنون و سپاسگزارم.

و اگر این مختصر کارم شایسته‌ی ارزشی باشد، شایسته تر آنست که از استاد بزرگوارم جناب آقای پروفسور هاشم شرقی که در سایه‌ی راهنمایی های عالمانه، سعی و تلاش قابل ستایش و دلسوزی های صبورانه‌ی ایشان، این بار گران به منزل رسید، نهایت تشکر و سپاس را داشته باشم. همچنین از اساتید گرامی جناب آقای پروفسور ناصر ایرانپور و جناب آقای پروفسور علی خلفی نژاد که زحمت تصحیح پایان نامه‌ام را تقبل فرمودن نهایت تشکر و سپاس را دارم.

## چکیده

کمپلکس مس با لیگاند ۷و۸-دی هیدروکسی، ۴-متیل کومارین به عنوان یک کاتالیست موثر و همگن جهت انجام واکنشهای آلی

به کوشش  
پژمان شیری

در این پایان نامه ترکیب ۷و۸-دی هیدروکسی، ۴-متیل کومارین را سنتز کردیم و سپس در ادامه‌ی تحقیقاتمان واکنش‌های کلیک را با استفاده از این لیگاند و فلز مس(II) و همچنین کمپلکس مربوطه‌اش با این فلز انجام دادیم.

در اولین کار از این ترکیب به عنوان یک لیگاند دو دندان در واکنش‌های آزاید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی مس استفاده کردیم. همچنین در کار دوم با استفاده از کمپلکس این ترکیب با فلز مس واکنش کوپلینگ سه جزئی سالیسیل آلدئید، آمین و آلکین که سبب تشکیل محصول بنزو(بی)فوران تحت شرایط بدون حلال می شد را انجام دادیم.



## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۱,۱	واکنش هایی که در آن چند ماده ی اولیه در یک مرحله به هم متصل میشوند..... ۲
۲,۱	واکنشهای تراکمی چند مولکولی که تحت شرایط بدون حلال انجام میگیرند..... ۲
۳,۱	واکنشهای تراکمی چند مولکولی که در حلال آب انجام میگیرند..... ۳
۴,۱	اهمیت و کاربرد کومارینها..... ۳
۵,۱	تری آزل ..... ۶
۱,۵,۱	خواص تری آزل ..... ۶
۶,۱	روشهای سنتزی مشتقات کومارین ..... ۷
۱,۶,۱	حلقهزایی آزاید-آلکین کاتالیز شده به وسیلهی مس ..... ۷
۲,۶,۱	کاتالیزرها و لیگاندها ..... ۸
۳,۶,۱	کاتالیزر مس ..... ۸
۴,۶,۱	لیگاندهای کمکی ..... ۹
۷,۱	بنزو(بی)فورانها ..... ۹
۱,۷,۱	خواص بنزو(بی)فورانهای استخلافدار شده در موقعیت ۲ و ۳ ..... ۹
۲,۷,۱	واکنشهای جفت شدن متقاطع سیلانتهای آروماتیک و هتروآروماتیک با هالیدهای آروماتیک و هتروآروماتیک ..... ۹
۳,۷,۱	واکنشهای متوالی و تکمرحله ای فنولها با بروموآلکین برای سنتز (Z)-۲- برومووینیل فنیلاتر و بنزو(بی)فورانها ..... ۱۰

- ۴،۷،۱. کوپل شدن/حلقه‌زایی کاتالیز شده با مسبروماید و بدون لیگاند آلکینهای انتهایی  
 با  $N$ -توسیلهایدرازونها:.....۱۰
- ۵،۷،۱. تهیهی مستقیم بنزو(بی)فورانها از  $O$ -آریلهایدروکسیلامینها.....۱۰
- ۶،۷،۱. کاتالیزر هایدروکسیفنیلفسفین-پالادیم برای سنتز بنزوفوران از طریق ۲-  
 کلروفنولها. استراتژی لیگاند دو عاملی برای کوپلینگ کلروآرنها.....۱۱

### فصل دوم: نتایج تجربی

- ۱،۲. روش عمومی برای سنتز مشتقات تری آزل با استفاده از مس استات و DHMC.....۱۳
- ۲،۲. روش عمومی برای سنتز مشتقات بنزو(بی)فوران با استفاده از کمپلکس DHMC با  
 مس استات.....۱۳

### فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۱،۳. سنتز چند جزئی مشتقات ۳،۲،۱-تریآزل استخلافدار شده در موقعیت ۱ و ۴ با  
 استفاده از کمپلکس مس (II) و ۷،۸-دیهایدروکسی-۴-متیل کومارین: حلال سبز، لیگاند  
 سازگار با ساختارهای بیولوژیکی و شرایط ملایم.....۱۵
- ۲،۳. سنتز سه جزئی تکمرحله‌ای و بدون حلال بنزو(بی)فورانهای استخلافدار شده در  
 موقعیت ۲ و ۳ با استفاده از کمپلکس مس (II) و ۷،۸-دی هایدروکسی کومارین.....۱۹

## فهرست جدول ها

عنوان	صفحه
جدول ۱. بررسی لیگاندها و فلزات مختلف.....	۱۷
جدول ۲. بررسی اثر حلالهای مختلف روی سنتز ۱،۲،۳-تریآزلهای استخلافدار شده در موقعیت ۱ و ۴ از فنیل استیلن، آلایل برماید و سدیمآزاید با استفاده از کاتالیزر مس(II)-	
DHMC ( به ترتیب ۲ مول درصد و ۴ مول درصد).....	۱۸
جدول ۳. بهینهسازی نسبت مولی مس(II) استات- DHMC برای سنتز ۳.....	۱۹
جدول ۴. بهینهسازی پارامترهای واکنش.....	۲۲

## فهرست شکل ها

عنوان	صفحه
شکل ۲. سنتز کمپلکسهای آنین-فتالکسی ایندیم(III) استخلاف شده با تترا و اکتا-۷ (-اگری-۳-متیل-۴-فنیل کومارین).....	۵
شکل ۳. سنتز لیگاندهای شیفبیس کومارین و کمپلکس آنها با فلز مس(II).....	۶
شکل ۴. حلقه‌زایی گرمایی کاتالیز نشدهی آزاید-آلکین که منجر به ایجاد مخلوطی از ۱،۲،۳-تری آزل استخلاف دار شده در موقعیت ۱ و ۴ و همچنین ۱ و ۵ میشود (قسمت بالای شکل) و حلقه‌زایی کاتالیز شده که فقط محصول استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ را میدهد (قسمت پایین شکل).....	۷
شکل ۵.....	۹
شکل ۶.....	۱۰
شکل ۷.....	۱۰
شکل ۸.....	۱۱
شکل ۹.....	۱۱
شکل ۱۰. مسیر واکنش آماده‌سازی DHMC.....	۱۶
شکل ۱۱. مقایسه بین کار قبلی و این کار.....	۱۶
شکل ۱۲.....	۱۷
شکل ۱۳. مسیر واکنش آماده‌سازی کمپلکس ۸،۷-دی هایدروکسی-۴-متیل کومارین و مس(II).....	۲۰
شکل ۱۴.....	۲۱

# فصل اول

## مقدمه

### ۱.۱. واکنش‌هایی که در آن چند ماده‌ی اولیه در یک مرحله به هم متصل می‌شوند

در سال‌های اخیر این دسته از واکنش‌ها به شدت مورد توجه قرار گرفته‌اند. به خصوص واکنش‌های چند جزئی که دارای اقتصاد اتمی بالا هستند و با استفاده از متدهای کاتالیزوری که تحت شرایط بدون حلال یا حلال آب که هم از نظر زیست‌محیطی و هم اقتصادی مطلوب هستند، انجام می‌شوند.

در این دسته از واکنش‌ها بیش از دو ماده‌ی اولیه شرکت می‌کنند و بیشتر اتم‌های مواد اولیه در محصول وجود دارند.

### ۲.۱. واکنش‌های تراکمی چند مولکولی که تحت شرایط بدون حلال انجام می‌گیرند

این دسته از واکنش‌ها به دلیل اینکه به راحتی باعث ساخت ترکیبات شبه دارو می‌شوند، یک زمینه در مطالعه‌ی واکنش‌های آلی می‌باشند. سودمندی این روش بدلیل تنوع ساختاری، اقتصاد اتمی بالا، حفظ انرژی، کاهش هزینه‌ها و همچنین فقدان محصولات زاید موجود در واکنش‌های چند مرحله‌ای می‌باشد.

### ۳,۱. واکنش‌های تراکمی چند مولکولی که در حلال آب انجام می‌گیرند

استفاده از آب به عنوان حلال در موارد متعددی و با موفقیت گزارش شده است. مزایای اقتصادی و زیست محیطی این روش قیمت کم، فقدان خاصیت اشتعالی، انفجاری، جهش زایی و سرطان زایی می‌باشد.

### ۴,۱. اهمیت و کاربرد کومارین‌ها

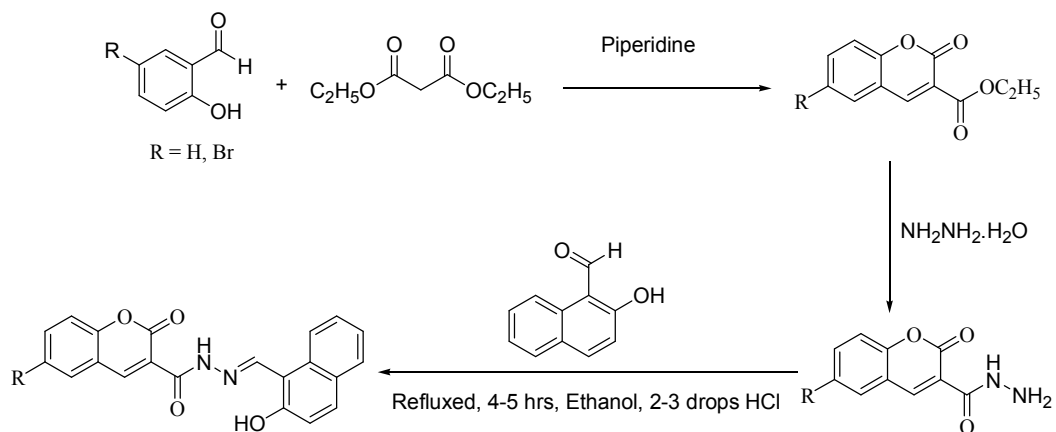
مشتقات کومارین دارای خواص دارویی زیادی از جمله اینکه دارای اثرات ضد التهابی، ضد میکروبی و ضد ویروسی می‌باشند و همچنین به عنوان مهارکننده های آنزیم و آنتی اکسیدان مصرف می‌شوند. روش‌های سنتزی زیادی از جمله واکنش‌های بکمن، پرکین، نوناگل برای تهیه کومارین‌ها وجود دارد.

۱,۴,۱. سنتز کمپلکس‌های بعضی از فلزات با مشتقات کومارین و کاربرد آنها به عنوان ترکیبات بیولوژیکی، فوتو فیزیکی و فوتو شیمیایی و همچنین کاربرد این دسته از ترکیبات به عنوان کاتالیزر در واکنش‌های شیمی آلی

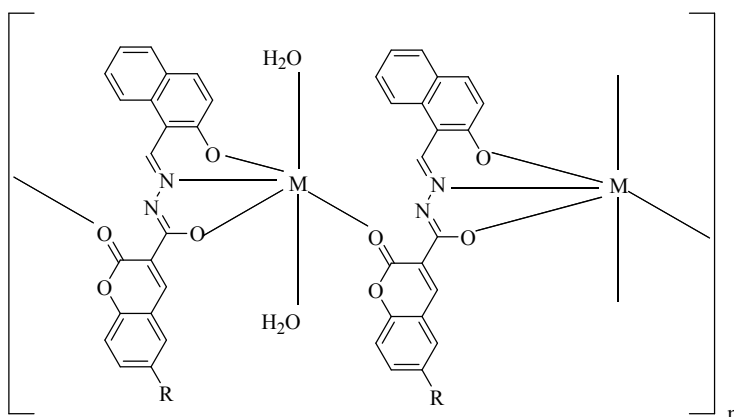
توانایی کومارین‌ها برای اتصال به یونهای فلزی به عنوان ابزاری اضافی برای تنظیم خواص دارویشان مطرح شده است. امروزه مطالعات زیادی بر روی کمپلکس‌های مشتقات کومارین با فلزات که دارای خواص بیولوژیکی می‌باشند، گزارش شده است.

تلاش‌های قابل توجهی در حال حاضر برای سنتز کمپلکس‌های فلزی کومارین‌ها ارائه شده است که در زیر یک مرور کلی بر مقالات منتشر شده اخیر خواهیم داشت.

سنتز شیف-بیس ۳-کربالدهایدرازید کومارین/۶-برومو-۳-کربالدهایدرازید کومارین با ۲-هیدروکسی-۱-نفتالدهاید و همچنین سنتز کمپلکس آنها در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱.آ.

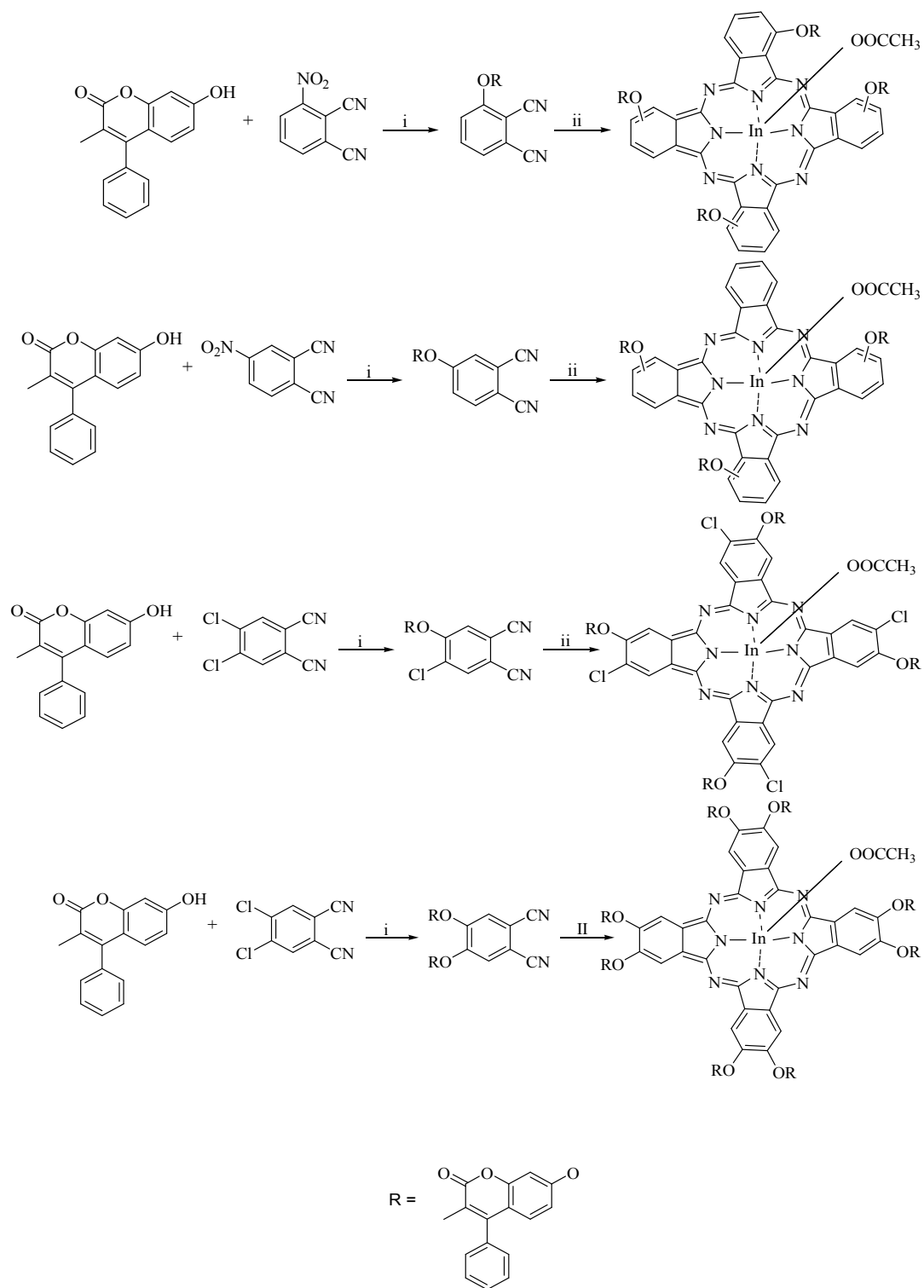


شکل ۱.ب.

شکل ۱.آ. سنتز شیف بیس\_ها، ب. ساختار کمپلکس\_های فلزی

سنتز کمپلکس آنین-فتالکسی ایندیم (III) استخلاف شده با تترا و اکتا-۷(اگری-۳-متیل-۴-فنیل کومارین) با استفاده از ۳-نیتروفتالونیتریل، ۴-نیتروفتالونیتریل، ۴-۵،۴-دی کلروفتالونیتریل استخلاف شده با ۷-اگری-۳-متیل-۴-فنیل کومارین برای اولین بار در این مطالعه بررسی شده است (شکل ۲).



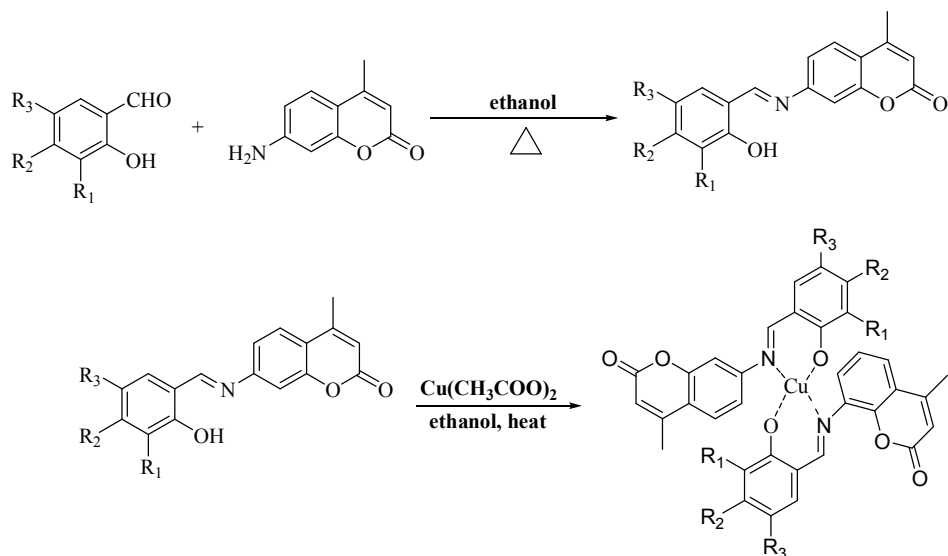


(i) DMF,  $K_2CO_3$ , RT; (ii) DMAE,  $In(OAc)_3$ , reflux.

شکل ۲. سنتز کمپلکس‌های آنین-فتالکسی ایندیم (III) استخلاف شده با تترا و اکتا-۷-اگری-

۳-متیل-۴-فنیل کومارین)

تراکم ۷-آمینو-۴-متیل کومارین با مشتقات سالیسیل آلدهید یک سری شیف بیس با بازدهی خوب ایجاد کرد. واکنش بعدی این لیگاندها با مس(II) استات کمپلکس‌های مس(II) را ایجاد کرد و همچنین خواص آنتی‌کندینای آنها بررسی شد (شکل ۳).



شکل ۳. سنتز لیگاندهای شیف بیس کومارین و کمپلکس آنها با فلز مس(II)

## ۵.۱. تری آزل

### ۱.۵.۱. خواص تری آزل

بررسی مولکول‌های ایجاد شده در طبیعت نشان می‌دهد که تشکیل پیوند کربن-هترواتم نسبت به تشکیل پیوند کربن-کربن برتری دارد.

از زمانی که سمینار شارپلس و همکارانش روی موضوع شیمی کلیک گزارش شد، تعداد زیادی مقاله برای حلقه زایی آزاید آلکین کاتالیز شده با مس(I) که تحت شرایط ملایم و با بازده و سرعت بالا به ۱،۲،۳-تری آزل استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ تبدیل می‌شود، منتشر شدند. همان‌طور که تحقیقات ابتدایی در مقالات نشان می‌دهد، این شیمی کلیک (که

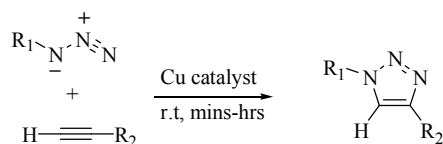
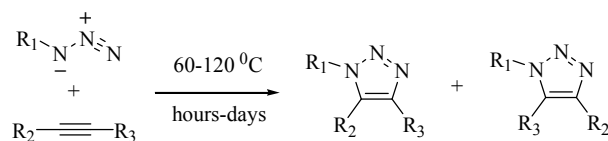
می تواند در شرایط آبی انجام گیرد) به طور گسترده ای و به عنوان یک ابزار قدرتمند برای اصلاح آنزیم‌ها، ویروس‌ها و سلول‌ها به کار رود. شیمی کلیک یک روش سنتزی اصلاح شده برای ساخت ملکول‌های جدید می‌باشد.

دامنه گسترده‌ی CuAAC به خاطر استفاده‌ی متنوع ای که در زندگی و علوم مواد همچون کشف دارو بایوکانجوگیشن، پلیمر و... دارد، با قاطعیت به اثبات رسیده است.

## ۶.۱. روش‌های سنتزی مشتقات کومارین

### ۱.۶.۱. حلقه‌زایی آزاید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی مس

مبانی واکنش‌های حرارتی، که آلکین‌های بیرونی و غیر بیرونی را در بر می‌گیرند (شکل ۴)، از یک قرن پیش شناخته (بر طبق بهترین اطلاعات ما، اولین ۳،۲،۱ تری‌آزل توسط آ. مایکل و با استفاده از فنیل آزید و دای‌اتیل استیلن‌دای‌کربکسیلیت در سال ۱۸۹۳ سنتز شده است) و به طور کامل توسط رولف هویسچن و همکارانش از سال ۱۹۵۰ تا ۱۹۷۰ مورد بررسی قرار گرفته است.



شکل ۴. حلقه‌زایی گرمایی کاتالیز نشده‌ی آزاید-آلکین که منجر به ایجاد مخلوطی از ۳،۲،۱-تری‌آزل استخلاف دار شده در موقعیت ۱ و ۴ و همچنین ۱ و ۵ می‌شود (قسمت بالای شکل) و حلقه‌زایی کاتالیز شده که فقط محصول استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ را می‌دهد (قسمت پایین شکل).

کاتالیزر مس (I) به طور چشمگیری باعث تسریع واکنش آزیدها با آلکین‌های انتهایی می‌شود و دارای ویژگی‌های زیر می‌باشد:

۱. این واکنش به طور قابل توجهی نسبت به خواص فضایی و الکترونی استخلاف‌های متصل به آزید و آلکین بی‌اثر می‌باشد.

۲. این واکنش نسبت به آب و گروه‌های عاملی آلی و غیر آلی بی‌اثر می‌باشد و به همین دلیل نیازی به محافظت این گروه‌ها نداریم.

۳. سرعت فرایند کاتالیز شده با مس حدود  $10^7$  مرتبه سریع‌تر از فرایند کاتالیز نشده می‌باشد که این سبب انجام راحت واکنش در دماهای دمایی صفر تا  $25^{\circ}\text{C}$  می‌شود. همچنین مشاهده شده که اضافه کردن لیگاند افزایش بیشتر در سرعت واکنش را در پی دارد.

### ۲.۶.۱. کاتالیزرها و لیگاندها

استحکام این سری از واکنش‌ها و سازگاری آن با گروه‌های عاملی، حلالها و مواد افزودنی، بدون توجه به منبع کاتالیزور توسط شرایط تجربی ایکه تا کنون در مقالات گزارش شده، مشهود است. در زیر پروتکل‌های تجربی استفاده شده در این زمینه و مزایا و معایب آنها به طور کلی بیان شده است.

### ۳.۶.۱. کاتالیزر مس

شمار زیادی از منابع مختلف مس (I) را می‌توان در این واکنش‌ها به کار برد. به عنوان مثال نمک‌های مس (I) ( $\text{CuI}$ ,  $\text{CuBr}$ ), کمپلکس‌های کئوردینه شده<sup>۱</sup> ای همچون  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ,  $(\text{EtO})_3\text{P}\cdot\text{CuI}$  را می‌توان به صورت مستقیم استفاده کرد. دومی علاوه بر نمک‌های مس که دارای مشکل حلالیت در حلال‌های آلی هستند، در این حلال‌ها به شدت موثرند. با این وجود مس (I) از نظر ترمودینامیکی ناپایدار بوده و به راحتی به مس (II) که در این واکنش‌ها غیر فعال هستند تبدیل می‌شود.

به همین دلیل گونه‌های فعال را می‌توان به صورت مستقیم از مس (II) و یک عامل کاهنده، اکسیداسیون مس (0) یا ترکیب متناسب مس (II) و مس (0) تهیه کرد.