



## بررسی نظری تشکیل پیوندهای C-C و C-N کاتالیزور شده توسط کمپلکس مس (I)

فاطمه زرکوب، علیرضا آریافرد\*

گروه شیمی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۸/۱۰/۲۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۸/۱۲/۱۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۹/۰۱/۲۷

### چکیده

از محاسبات نظریه تابعی چگالی برای بررسی مکانیسم کاتالیزوری مس (I) جهت تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیتروژن توسط هتروآرن‌ها در حضور آریل هالید و آلکیل هالید استفاده شد. محاسبات ما نشان داد مکانیسم واکنش با پروتون زدایی روی پیوند فعال X-H ( $X=C,N$ ) آغاز می‌شود. با عبور از حالت گذار پنج عضوی و برهمکنش اتم نیتروژن هتروآرن با فلز مس، سطوح انرژی در مرحله پروتون زدایی به طور چشمگیری پایین می‌آید. سپس با اضافه شدن آریل هالید ( $C(sp^2)-X$ ) به محصول فعال سازی، مکانیسم از مسیر هم‌زمان، به صورت واکنش افزایش اکسایشی به فلز مس پیش رفت. درحالی که آلکیل هالیدها ( $C(sp^3)-X$ ) مکانیسمی متفاوت از آریل هالیدها دارند و مکانیسم کلی واکنش هسته‌دوستی دومولکولی است. اما در تشکیل پیوندهای کربن-کربن مکانیسم به صورت هسته‌دوستی دومولکولی از طریق واکنش افزایش اکسایشی روی فلز مس است و در تشکیل پیوندهای کربن-نیتروژن، مکانیسم هسته‌دوستی دومولکولی از طریق واکنش جفت شدن کربن-نیتروژن است. ما نشان دادیم، تغییر خصلت اسیدی در پیوند فعال X-H ( $X=C,N$ ) تغییری در سرعت کلی واکنش ایجاد نمی‌کند و مرحله تعیین کننده سرعت مرحله اضافه شدن آریل یا آلکیل هالید است. همچنین مسیرهای محتمل برای تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیتروژن را بررسی کردیم و مسیرهایی با پایین ترین سطح انرژی پیشنهاد دادیم که موضوع قابل توجه مطالعات آزمایشگاهی، سنتز ترکیبات آلی و دارویی است.

واژه های کلیدی: نظریه تابعی چگالی، پروتون زدایی، افزایش اکسایشی، حذف کاهشی، واکنش هم‌زمان، واکنش هسته‌دوستی دومولکولی.

### ۱. مقدمه

عامل دار کردن ترکیبات هتروسیکل گستره وسیعی از سنتز مواد شیمیایی را در برمی گیرد. پیدا کردن واکنش‌های جهت‌گزين و انجام‌پذیر در محیط آزمایشگاه برای تبدیل مستقیم پیوندهای X-H ( $X=C, N$ ) به پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیتروژن یک

\*عهده دار مکاتبات: علیرضا آریافرد

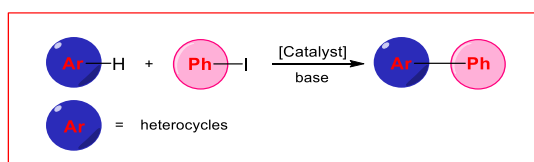
نشانی: گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

پست الکترونیک: E-mail: ariafard@yahoo.com

تلفن: ۰۲۱۴۴۴۱۹۵۹۳

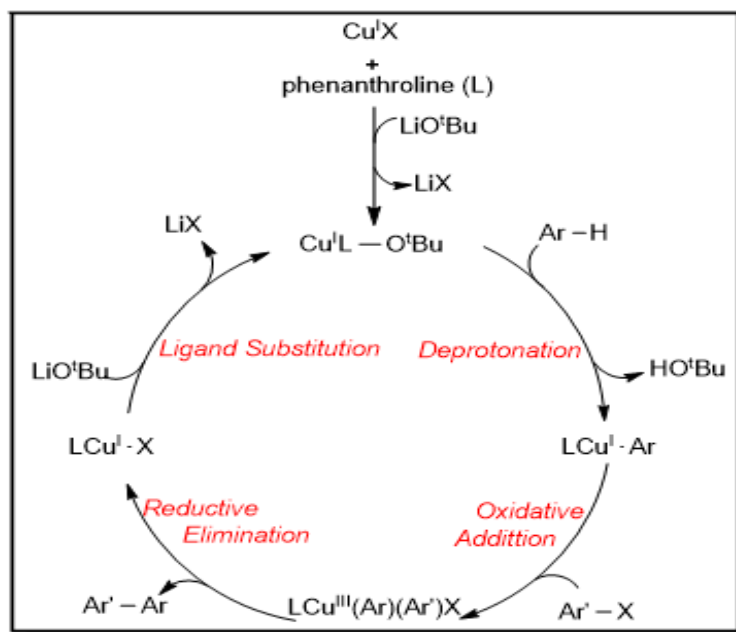
هدف چالش برانگیز در این حوزه از مطالعات است. تشکیل اتصالات کربن-کربن و کربن-نیتروژن توسط کاتالیزورهای فلزات واسطه در دهه‌های اخیر مورد توجه بسیاری قرار گرفته است [۱]. انواعی از کاتالیزورها با فلزات واسطه انتهایی برای این نوع واکنش‌ها استفاده می‌شود، فلزاتی مانند پالادیم، نیکل، طلا و مس به دلیل وجود ظرفیت خالی روی فلز که می‌تواند به‌عنوان اسید لوئیس عمل کند در ساختار این کاتالیزورها به کار می‌رود [۲] شناخته‌شده‌ترین روش برای تشکیل این پیوندها، عامل دار کردن پیوندهای کربن-هیدروژن با کمک کمپلکس‌های فلزی توسط آریل هالیدها یا آلکیل هالیدها است [۳]. مثلاً، آریل دار کردن پیوندهای  $C(sp^2)-H$  هتروسیکل‌هایی مانند اکسازول (Oxazole) [۴]، تiazول (Thiazole) [۵]، ایمیدازول (Imidazole) [۶] و تریازول (Triazole) [۷] در شرایط سخت آزمایشگاهی (دمای بالای ۱۰۰ تا ۱۶۰ درجه سانتی‌گراد) بررسی شده‌اند. اما مطالعات نظری اندکی روی واکنش‌های جفت شدن عرضی (Cross-coupling Reaction) صورت گرفته است تا بتوان درک درستی از مکانیسم دقیق واکنش‌های انجام‌شده در آزمایشگاه به دست آورد.

همچنین در مقایسه با عامل دار کردن پیوندهای کربن-هیدروژن مطالعه روی پیوندهای نیتروژن-هیدروژن کمتر مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به این مهم که ایندول (Indole) در ساختار بسیاری از داروها و همچنین ترکیبات زیستی به کار می‌رود، این ترکیبات از اهمیت زیادی در زمینه مطالعات دارویی و شیمی آلی برخوردار هستند؛ بنابراین تلاش زیادی برای عامل دار کردن این ترکیبات و تبدیل آن‌ها به ترکیبات فعال صورت گرفته است. درحالی‌که روش‌های بسیاری برای عامل دار کردن ایندول روی کربن  $C_2$  و  $C_3$  وجود دارد، به نظر می‌رسد عامل دار کردن این ترکیبات روی اتم نیتروژن دشوار است. این محدودیت در واکنش، احتمالاً به دلیل واکنش‌پذیری ذاتی اندک اتم نیتروژن در مقایسه با اتم‌های  $C_2$  و  $C_3$  در ساختار ایندول است. به نظر می‌رسد یک راه‌حل برای برطرف کردن این مشکل استفاده از یک باز به شکل کاتالیزور برای فعال کردن پیوند کربن-هیدروژن است تا بتوان اتم نیتروژن را مستعد عامل دار کردن نمود [۸]. بنابراین بررسی روش‌های مختلف تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-نیتروژن توسط فعال سازی پیوندهای  $C(sp^2)-H$  و  $N-H$  و همچنین پیدا کردن بهترین مسیر برای افزایش آریل هالیدها یا آلکیل هالیدها هدف اصلی این گونه تحقیقات است. خلاصه مطالعات تجربی عامل دار کردن ترکیبات هتروسیکل در واکنش ۱ نشان داده شده است.



واکنش ۱. واکنش آریل و فنیل در حضور کاتالیست

اساس تحقیقات ما در این مطالعه، آریل دار کردن پیوندهای کربن-هیدروژن گونه‌های آروماتیک توسط فنیل یدید با استفاده از کاتالیزور مس است که توسط لین (Lin) و همکارانش نیز مورد بررسی قرار گرفت [۹]. بر اساس چرخه پیشنهادی توسط لین، کاتالیزور فعال LCu-OtBu از پیش کاتالیزور CuX در حضور LiOtBu تشکیل می‌شود شکل (۱).



شکل ۱. چرخه کاتالیزوری پیشنهادی توسط لین و همکارانش [۹]

مرحله اول این واکنش پروتون زدایی از یک گونه آرین توسط باز OtBu است. سپس هیدروژن به صورت HOtBu خارج می‌شود و یک حدواسط آریل مس (ArylCopper) را تشکیل می‌دهد.

مرحله دوم، افزایش اکسایشی (Oxidative Addition) از طریق افزایش آریل هالید  $Ar'-X$  به فلز مس (I) است. در نتیجه این افزایش، مس دو درجه اکسید می‌شود و حدواسط مس (III) تشکیل می‌گردد. سپس فرآیند حذف کاهش (Reductive Elimination) اتفاق می‌افتد و محصول کربن-کربن ( $Ar-Ar'$ ) از چرخه خارج می‌شود. با تعویض لیگاند کاتالیزور فعال بازیابی و به چرخه برمی‌گردد.

در این تحقیق ما به بررسی مکانیسم‌های پیشنهادی لین پرداختیم و مکانیسم‌های جدید با سطح انرژی پایین‌تر و احتمال انجام‌پذیری بالاتر را پیشنهاد کردیم. همچنین در این تحقیقات از  $[(phen)CuOMe]$  به عنوان مدلی برای کاتالیزور فعال استفاده شد که لیگاند آن ۱۰،۱-فنانترولین (1,10-Phenanthroline) و فلز آن مس (I) است. از گونه‌های بنزاکسازول (Benzoxazole) در مرحله شکستن پیوندهای کربن-هیدروژن و برای مقایسه شکستن پیوندهای نیتروژن-هیدروژن با کربن-هیدروژن از گونه پیرازول (Pyrazole) استفاده شد. همچنین فنیل یدید (Phenyl iodide) و متیل یدید (Methyl iodide) به عنوان آریل هالید و آلکیل هالید ساده انتخاب شدند.

## ۲. روش‌های محاسباتی

تمامی ساختارهای گزارش شده در این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ (Gaussian 09) و با استفاده از نظریه تابعی چگالی (Density Functional Theory) در مدل محاسباتی B3LYP بهینه شدند [۱۰]. برای اتم مس از پتانسیل مؤثر هسته

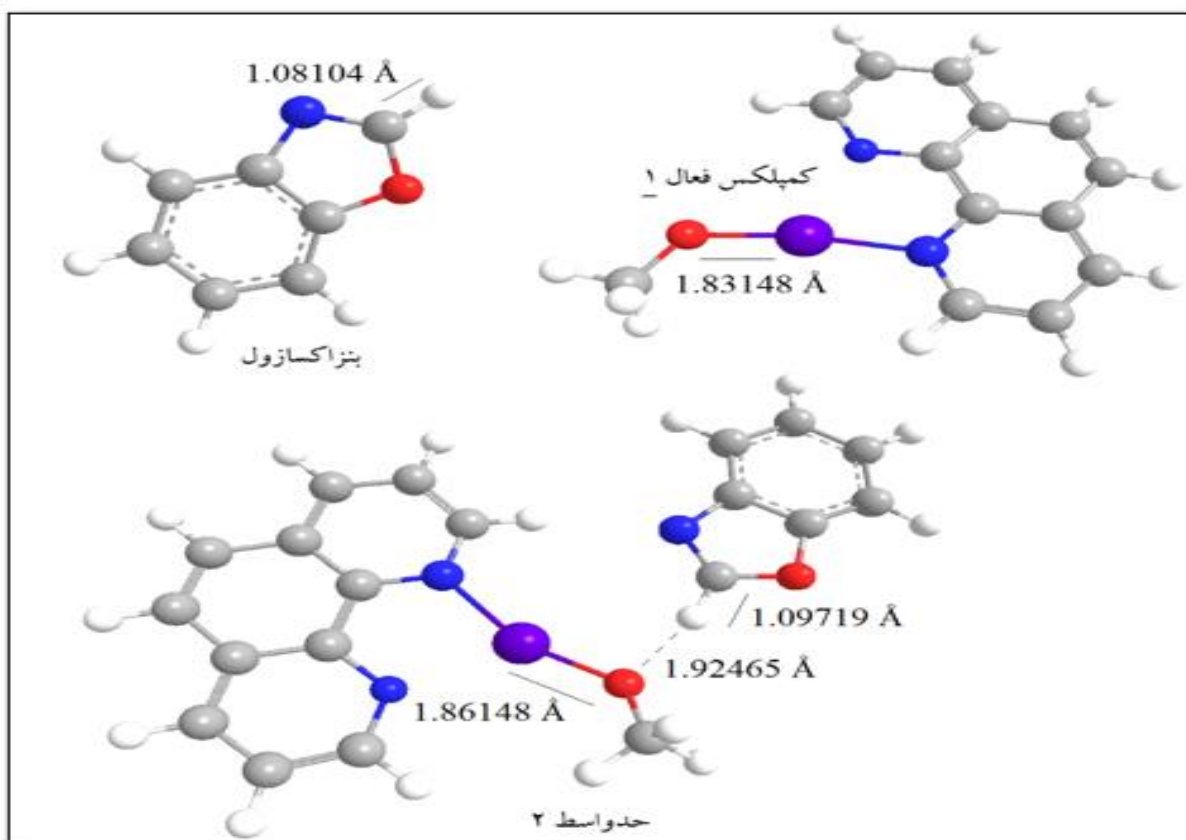
(Effective Core Potential)، های (Hay) و وادت (Wadt) با سری پایه ظرفیت دوتایی  $\xi$  (LanL2DZ) استفاده شد [۱۱]. برای سایر اتم‌ها سری پایه 6-31G(d) را در نظر گرفتیم. همچنین تابع قطبیده  $\xi f = 3/525$  به اتم مس افزوده شد. این ترکیب از سری پایه را BS1 (Basis Set) می‌نامیم. حالت‌های گذار با استفاده از محاسبات IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) شناسایی شدند [۱۲]. همچنین محاسبات فرکانس در مرحله بهینه‌سازی ساختارها انجام گرفت. برای تصحیح بیشتر انرژی‌های به دست آمده از BS1، محاسبات تک نقطه‌ای را برای تمام ساختارها با سری پایه‌های بزرگ‌تر (BS2) با روش‌های محاسباتی B3LYP انجام دادیم و برای اتم مس سری پایه بزرگ‌تر def2-QZVP [۱۳] و برای سایر اتم‌ها 6-311+G(2d,p) را انتخاب کردیم. انرژی‌های به دست آمده در حلال با استفاده از سری پایه‌های BS2 با حلال دی متیل فوران در مدل محاسباتی حلال CPCM به دست آمد [۱۴]. همچنین تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های طبیعی (Natural Bond Orbital) NBO به منظور تعیین بار روی ساختار انجام شد.

### ۳. نتایج و بحث

#### ۳-۱. واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن توسط بنزاکسازول

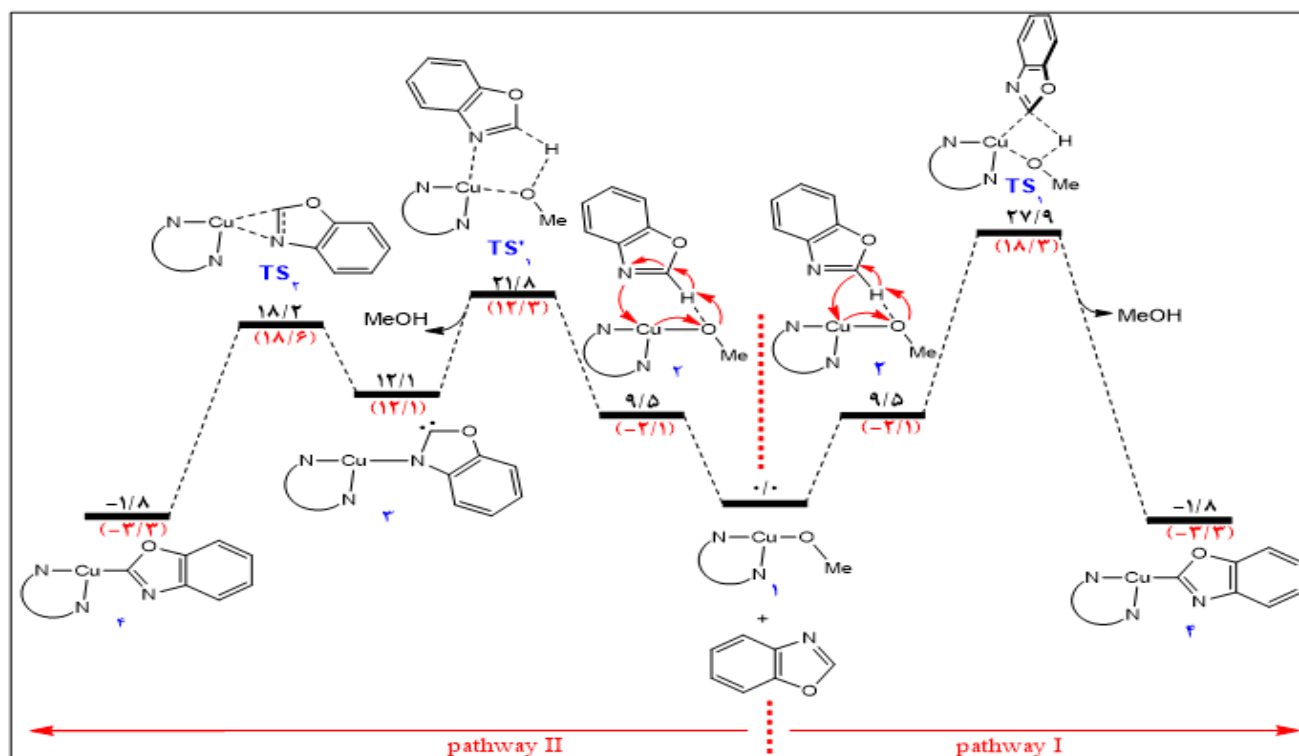
##### ۳-۱-۱. مرحله اول: مکانیسم فعال‌سازی بنزاکسازول

مرحله اول پیشنهادی در این مکانیسم، فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن آروماتیک است. مکانیسم فعال‌سازی کربن-هیدروژن به وسیله کمپلکس‌های آلی فلزی به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۵]. انتقال پروتون از پیوند کربن-هیدروژن به پیوند قطبی  $M-X$  ( $M=Cu$ ,  $X=OR$ ) به واکنش‌های افزایش ۲،۱ (1,2-addition) مشهور هستند [۱۶]. مطالعات ما نشان داد در مرحله فعال‌سازی پیوندهای کربن-هیدروژن، بنزاکسازول می‌تواند به لیگاند هیدروکسیل از طریق یک پیوند هیدروژنی متصل شود و کمپلکس فضای خارجی ۲ را ایجاد کند. این کمپلکس فضای خارجی به اندازه ۹/۵ کیلوکالری بر مول (kcal/mol) نسبت به حالت پایه ناپایدار است شکل (۳). طبق محاسبات تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های طبیعی، مقدار بار روی بنزاکسازول در ۲ بیشتر شده است (۰/۰۲۴-) و همچنین در حد واسط ۲ هر دو پیوند کربن-هیدروژن و Cu-OMe به ترتیب به اندازه ۰/۰۱ و ۰/۰۳ آنگستروم (Å) بلند شده‌اند که نشان‌دهنده فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن به مقدار جزئی است شکل (۲). در ساختمان حد واسط ۲، یک جفت الکترون روی لیگاند OMe برهمکنش محکمی با اوربیتال مولکولی سیگمای ضد پیوندی ( $\sigma^*$ ) کربن-هیدروژن برقرار می‌کند که در نتیجه سبب قطبیده شدن پیوند سیگما ( $\sigma$ ) در کربن-هیدروژن به طرف کربن شده و هیدروژن به مقدار جزئی خاصیت اسیدی پیدا می‌کند و بار روی بنزاکسازول در این حد واسط بیشتر می‌شود (به اندازه ۰/۰۲۴-). در نتیجه جدا شدن هیدروژن و فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن با صرف انرژی کمتری انجام خواهد شد، شکل (۳).



شکل ۲. ساختارهای سه بعدی بهینه شده در مرحله فعال سازی پیوند کربن-هیدروژن

از این حد واسط دو مسیر جهت پروتون زدایی اتفاق می افتد. مسیر اول این واکنش (pathway I) که از یک حالت گذار ۴ عضوی ( $TS_1$ ) می گذرد دارای سطح انرژی بالاتر است و فعال سازی و پروتون زدایی به صورت هم زمان اتفاق می افتد. با عبور از این حالت گذار یک مولکول متانول خارج و یک حد واسط آریل مس تشکیل می شود. در مسیر مطلوب (pathway II)، پروتون زدایی دارای سطح انرژی پایین تر به اندازه ۶/۱ کیلوکالری بر مول ( $TS'_1$ ) نسبت به حالت گذار مسیر قبل است. در این مسیر حمله هسته دوستی (Nucleophilicity) نیتروژن به فلز باعث کم شدن ازدحام الکترونی از روی کربن پیوند کربن-هیدروژن شده و در نتیجه هیدروژن خاصیت اسیدی بیشتری دارد. هر چه خاصیت اسیدی پیوند کربن-هیدروژن بیشتر باشد و هیدروژن کمبود الکترون بیشتری داشته باشد، جدا شدن هیدروژن راحت تر و فعال سازی این پیوند سریع تر انجام می شود و سطح انرژی فعال سازی پایین می آید. این استدلال توسط محاسبات تجزیه و تحلیل اوربیتال های طبیعی ثابت شد، به صورتی که حمله هسته دوستی اتم نیتروژن جمعیت الکترونی را از روی حلقه بنزاکسازول به روی فلز انتقال داده و بار روی حلقه بنزاکسازول در  $TS'_1$  نسبت به بار در  $TS_1$  کمتر است که باعث اسیدی تر شدن پیوند کربن-هیدروژن در  $TS'_1$  می شود (به ترتیب  $-0/480$  و  $-0/658$ ). همچنین مطابق با مطالعات پیشین ما، به دلیل فشار حلقه پایین (حلقه پنج عضوی) این مسیر از لحاظ سینتیکی نیز مطلوب است، شکل (۳) [۱۷].



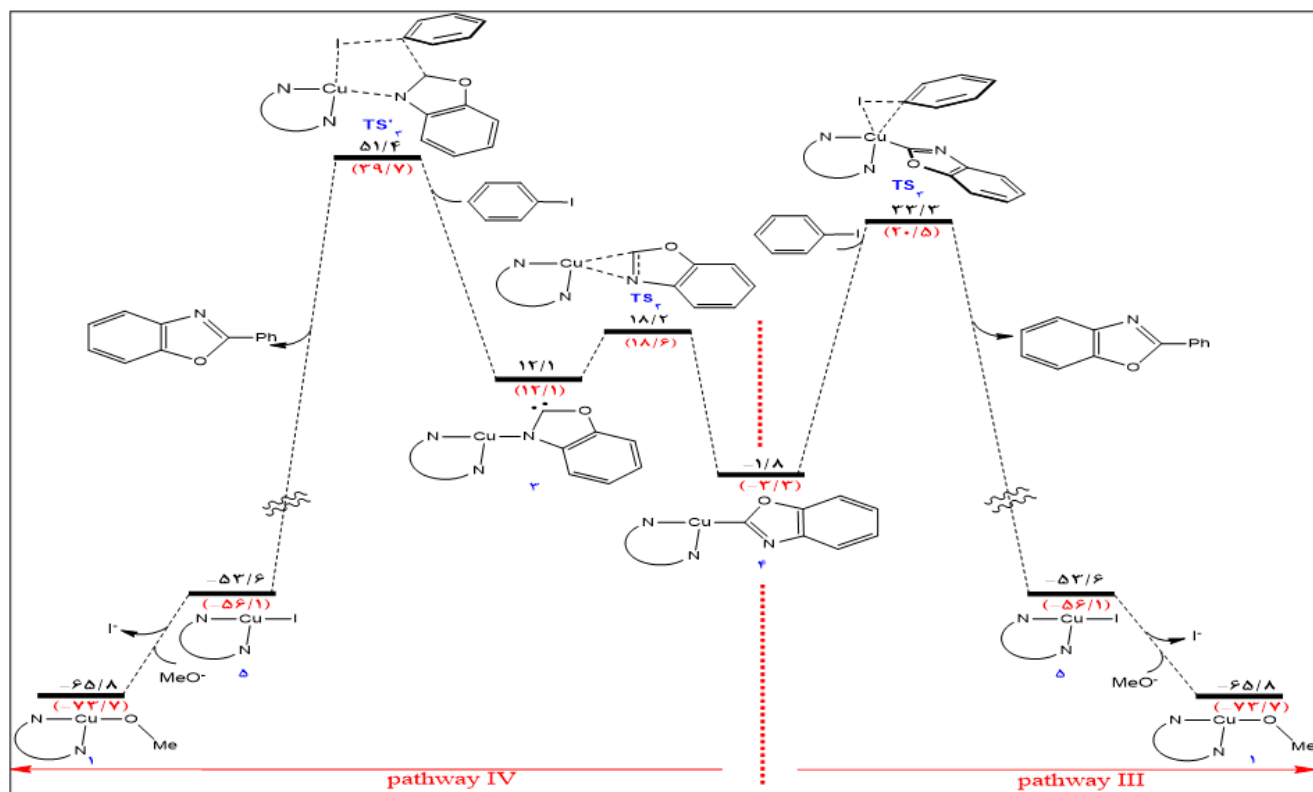
شکل ۳. نمودار انرژی آزاد گیبس (انرژی پتانسیل) بر حسب کیلوکالری بر مول در مرحله پروتون زدایی بنزاکسازول

در (pathway II) پس از گذشت از حالت گذار  $TS_1'$  و خروج یک مولکول متانول، کاربن ۳ تشکیل می‌شود. روی این کاربن با یک سطح انرژی ۶/۱ کیلوکالری بر مول واکنش نوآرایی (Rearrangement) اتفاق می‌افتد (حالت گذار  $TS_2$ ) و حد واسط آریل مس ۴ تشکیل می‌شود، شکل (۳).

### ۳-۱-۲. مرحله دوم: مکانیسم تشکیل پیوند کربن-کربن

#### ۳-۱-۲-۱. افزایش فنیل دیدید

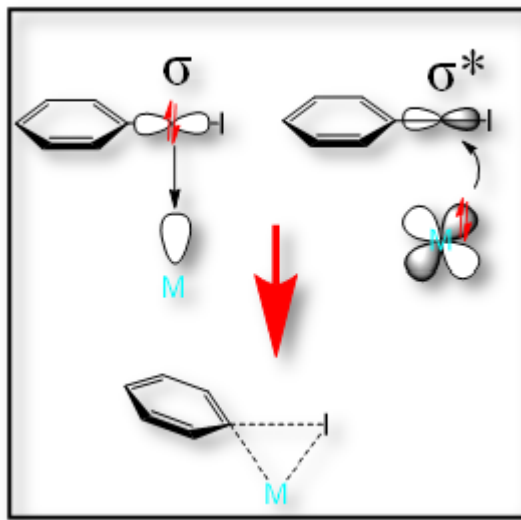
جهت تشکیل پیوندهای کربن-کربن باید یک مولکول فنیل دیدید به محصول فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن اضافه شود. این افزایش از دو مسیر افزایش اکسایشی از طریق واکنش هم‌زمان (Concerted Reaction) ( $TS_2$ ) و یا واکنش جفت شدن کربن-کربن (C-C Coupling) هم‌زمان ( $TS_2'$ ) پیش می‌رود. محاسبات ما نشان داد که مسیر افزایش اکسایشی هم‌زمان (pathway III) برای فنیل دیدید دارای سطح انرژی پایین‌تری نسبت به جفت شدن کربن-کربن هم‌زمان (pathway IV) است شکل (۴).



شکل ۴. نمودار انرژی آزاد گیبس (انرژی پتانسیل) بر حسب کیلوکالری بر مول در مرحله افزایش فنیل یدید

نتایج بررسی ما نشان می‌دهد، جهت‌گیری اوربیتال‌های سیگمای ضد پیوندی در فنیل یدید ( $C(sp^2)-I$ ) باعث می‌شود که این ساختار برای دریافت الکترون به صورت مستقیم از فلز و واکنش‌های هسته‌دوستی دومولکولی ( $S_N2$ ) در دسترس نباشد؛ زیرا اوربیتال‌های مولکولی که در سطح حلقه فنیل پخش هستند مانع رسیدن الکترون به صورت مستقیم از فلز به اوربیتال‌های سیگمای ضد پیوندی در فنیل یدید می‌شوند، بنابراین مکانیسم کلی واکنش افزایش اکسایشی هم‌زمان است. مس در حد واسط ۴ دارای اوربیتال‌های  $3d^1$  و یک اوربیتال خالی  $4s$  است؛ بنابراین در (pathway III) می‌تواند از اوربیتال سیگمای پر فنیل یدید، الکترون دریافت نماید و هم‌زمان از اوربیتال پر  $d$  پای ( $\pi$ ) خود به اوربیتال خالی سیگمای ضد پیوندی فنیل یدید الکترون وارد کرده و پیوند بین فنیل و اتم ید را تضعیف کند. هم‌زمانی در دریافت و دهنگی الکترون به فلز باعث افزایش عدد اکسایش مس و انجام فرآیند افزایش اکسایشی هم‌زمان می‌شود ( $TS_3$ )، شکل (۵).

بلند شدن پیوند فنیل و اتم ید در  $TS_3$  به اندازه  $0.356$  آنگستروم و در  $TS'_3$  به اندازه  $0.188$  آنگستروم محاسبه شد که نشان می‌دهد تشکیل پیوند کربن-کربن از مسیر pathway III (افزایش اکسایشی هم‌زمان) در دسترس بوده است و از لحاظ سینتیکی مطلوب‌تر است.

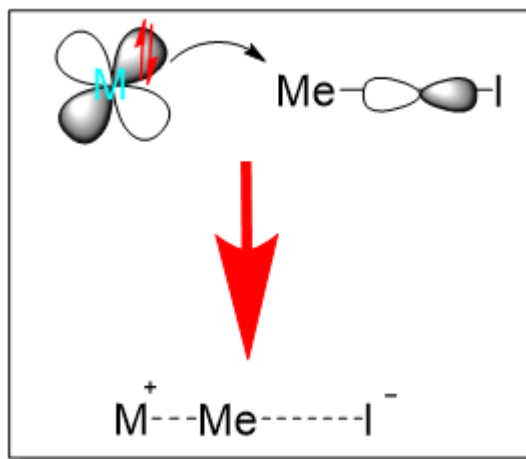


شکل ۵. شمایی از جهت‌گیری اوربیتال‌ها در واکنش هم‌زمان

پس از واکنش افزایش اکسایشی، واکنش حذف کاهشی بدون هیچ سطح انرژی و بلافاصله اتفاق می‌افتد و محصول کربن-کربن خارج می‌شود. در نهایت با یک تعویض لیگاند، کاتالیزور فعال بازیابی می‌شود.

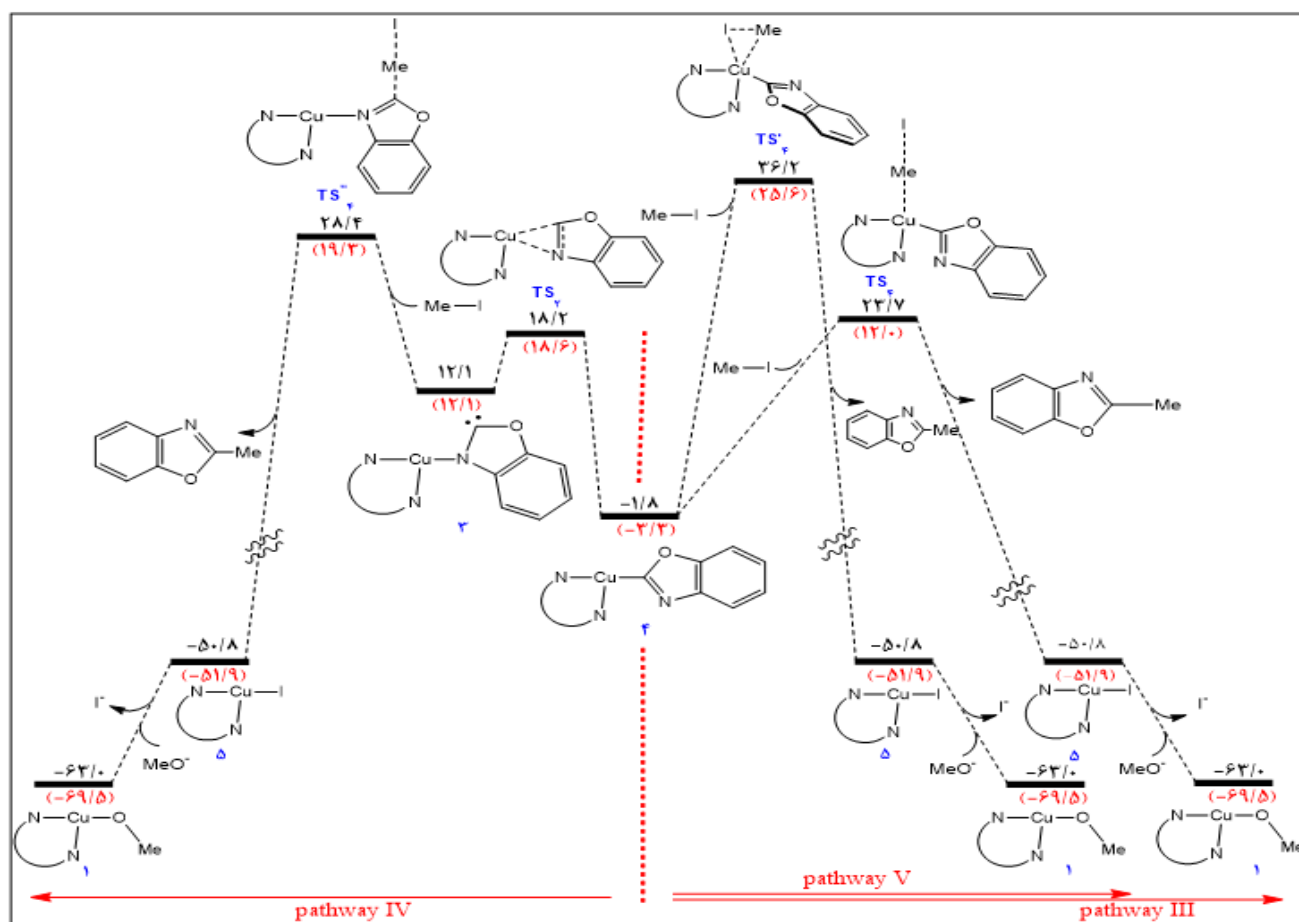
### ۳-۱-۲-۲. افزایش متیل یدید

با افزایش متیل یدید محاسبات ما نشان داد واکنش عامل دار کردن پیوند کربن-هیدروژن از سه مسیر مختلف پیش می‌رود، شکل (۷). برخلاف فنیل یدید برای افزایش متیل یدید که دارای پیوند C(sp<sup>3</sup>)-I است، مسیر هسته‌دوستی دومولکولی مطلوب است (pathway III). جهت‌گیری اوربیتال‌های ضد پیوندی سیگما در متیل یدید (Me-I) مناسب دریافت الکترون از اوربیتال‌های پای پر فلز به صورت مستقیم است و باعث می‌شود فلز ۲ درجه اکسید شود، شکل (۶)؛ بنابراین واکنش افزایش اکسایشی از طریق هسته‌دوستی دومولکولی زمانی که متیل یدید وارد چرخه کاتالیزوری می‌شود دارای سطح انرژی کمتر است (TS<sub>۴</sub>).



شکل ۶. شمایی از جهت‌گیری اوربیتال‌ها در واکنش هسته‌دوستی دومولکولی





شکل ۷. نمودار انرژی آزاد گیبس (انرژی پتانسیل) برحسب کیلوکالری بر مول در مرحله افزایش متیل دیدید

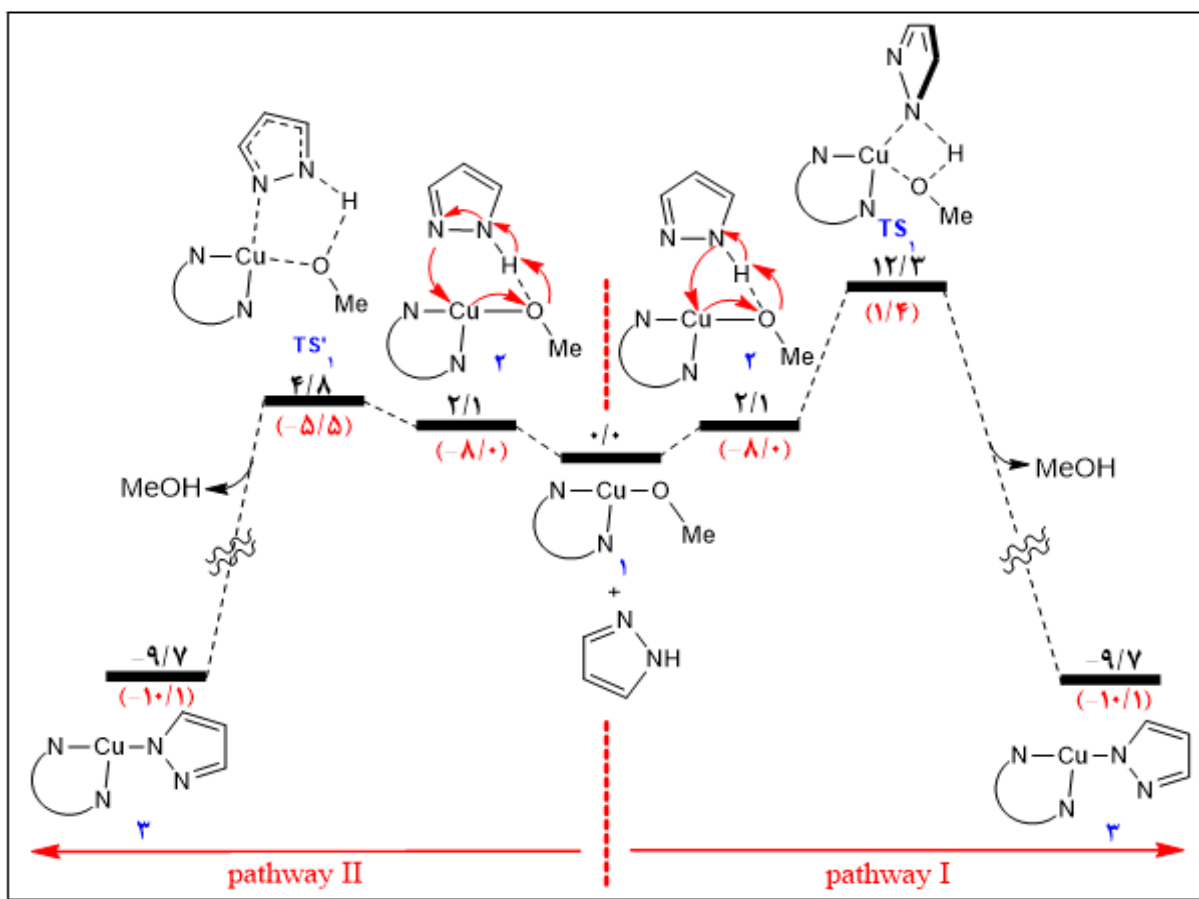
همچنین مطالعات ما نشان داد یک مسیر دیگر که در آن کاربن به‌عنوان هسته‌دوست (Nucleophile) می‌تواند به متیل دیدید حمله کند نیز میسر است (pathway IV). حد واسط ۴ با یک حالت گذار ۲۰ کیلوکالری بر مول (TS۲) می‌تواند یک واکنش نوآرایی انجام دهد و کاربن تشکیل شود (حد واسط ۳). این کاربن از طریق واکنش هسته‌دوستی دومولکولی جفت شدن کربن-کربن به متیل دیدید حمله کرده (TS''۴) و محصول تشکیل می‌شود؛ اما سطح‌های انرژی در این مسیر کمی بالاتر از مسیر هسته‌دوستی دومولکولی از طریق افزایش اکسایشی روی فلز است. دلیل آن تشکیل کاربن است که بسیار انرژی‌گیر بوده (۲۰ کیلوکالری بر مول) و در نتیجه ناپایدار کننده نیز هست، شکل (۷).

### ۲-۳. واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-نیتروژن توسط پیرازول

#### ۱-۲-۳. مرحله اول: مکانیسم فعال‌سازی پیرازول

ما در این تحقیق برای مقایسه مراحل تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-نیتروژن از ترکیب پیرازول استفاده کردیم. همان‌طور که در مقدمه اشاره شد ترکیبات نیتروژن دار در صنعت دارویی و زیستی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار هستند؛ بنابراین فعال‌سازی و

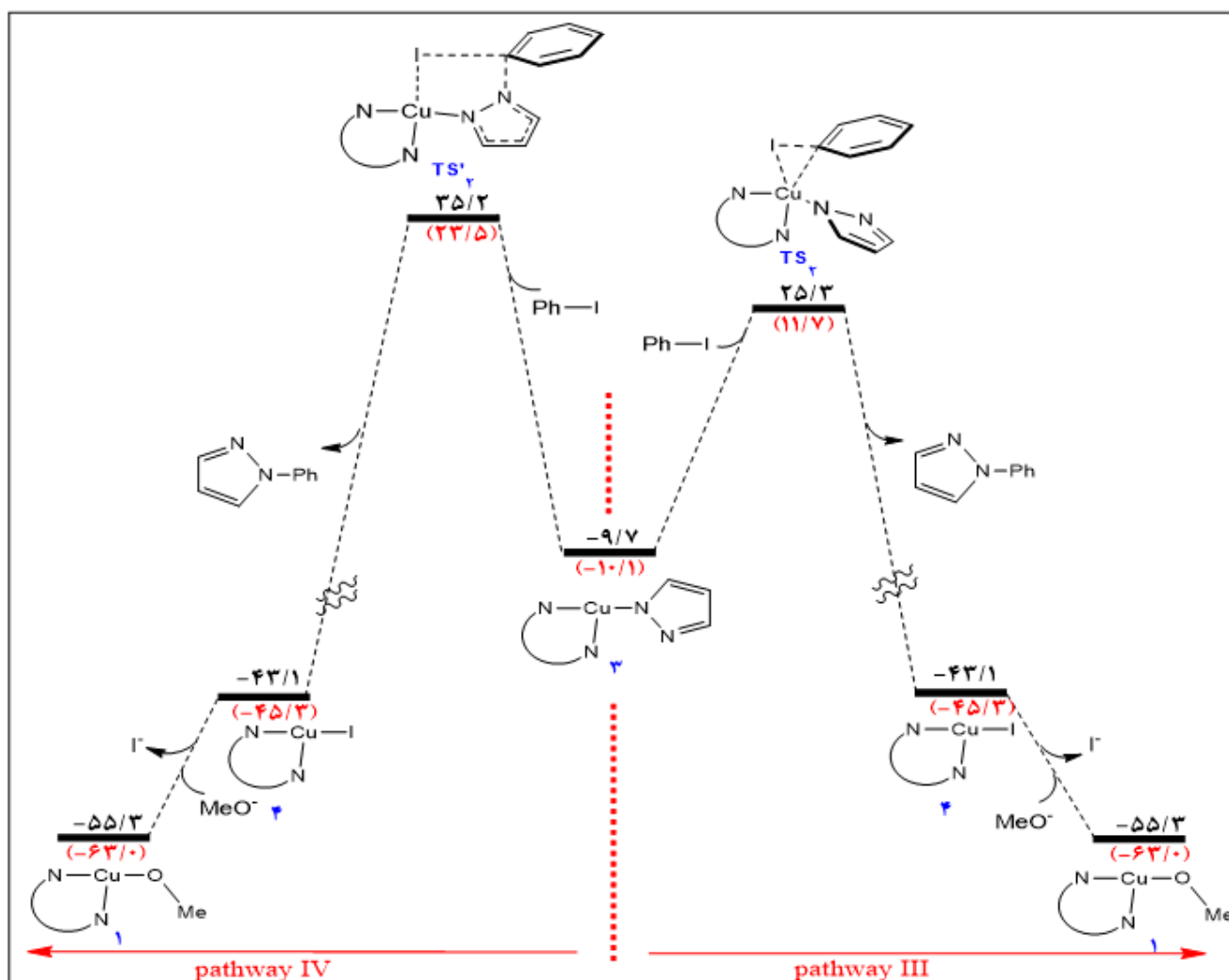
عامل دار کردن این ترکیبات و مقایسه مکانیسم واکنش آن‌ها با تشکیل پیوند کربن-کربن می‌تواند زمینه‌ساز بسیاری از مطالعات تجربی باشد. در اینجا نیز همانند واکنش‌های بنزاکسازول مرحله اول واکنش، مرحله فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن است. پیرازول و کاتالیزور فعال یک پیوند هیدروژنی با سطح انرژی بسیار پایین ۲/۱ کیلوکالری بر مول ایجاد می‌کنند. دلیل سطح انرژی بسیار کم آن نسبت به واکنش تشکیل پیوند کربن-کربن خاصیت اسیدی ذاتی پیرازول نسبت به بنزاکسازول است. سپس با گذر از حالت گذار حلقه چهار عضوی TS<sub>1</sub> و حلقه پنج عضوی TS'<sub>1</sub>، حد واسط آریل مس تشکیل می‌شود. همان‌طور که در شکل (۸) نشان داده شده است، سطح انرژی pathway I به اندازه ۷/۵ کیلوکالری بر مول از pathway II بالاتر است. در اینجا نیز همانند فعال‌سازی پیوند کربن-هیدروژن، در TS'<sub>1</sub> تشکیل حلقه پنج عضوی و همچنین رزونانس داخل حلقه پیرازول که باعث دور شدن بیشتر ازدحام الکترونی از روی نیتروژن و اسیدی تر شدن هیدروژن شده؛ سطح انرژی فعال‌سازی را در این حالت گذار پایین آورده است. تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های طبیعی نشان می‌دهد در حالت گذار TS'<sub>1</sub> بار روی حلقه پیرازول ۰/۵۰۲- و در TS<sub>1</sub> بار روی حلقه ۰/۷۶۷- است. این اختلاف بار به علت رزونانس داخل حلقه است که در نتیجه حمله هسته دوستی بهتر روی فلز و دور شدن بار الکترونی از روی حلقه در TS'<sub>1</sub> می‌شود.



شکل ۸. نمودار انرژی آزاد گیبس (انرژی پتانسیل) بر حسب کیلوکالری بر مول در مرحله پروتون زدایی پیرازول

## ۳-۲-۲. مرحله دوم: افزایش فنیل یدید

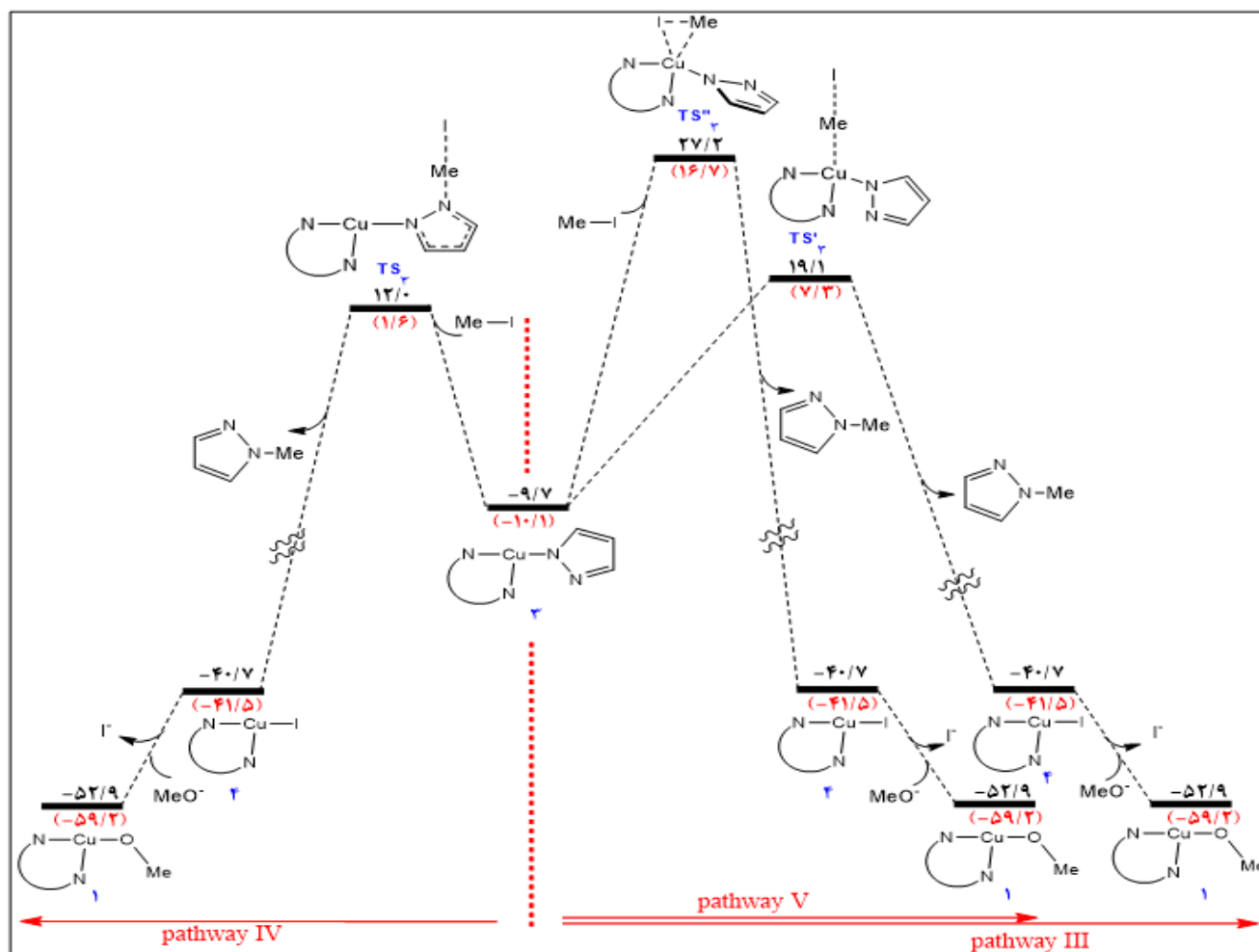
محاسبات ما نشان داد، مکانیسم افزایش فنیل یدید به حد واسط پیرازولی همانند افزایش فنیل یدید به حد واسط بنزاکسازولی است. به این صورت که در پیرازول، افزایش فنیل یدید به محصول فعال سازی پیوند نیتروژن-هیدروژن به صورت افزایش اکسایشی همزمان است. در اینجا نیز اوربیتال های ضد پیوندی فنیل یدید به دلیل وجود حلقه فنیلی، برای دریافت الکترون به صورت مستقیم از فلز در دسترس نیستند و سطح انرژی برای واکنش جفت شدن کربن-نیتروژن (N-C Coupling) همزمان (pathway IV) نسبت به افزایش اکسایشی همزمان بالا می رود. بنابراین دریافت الکترون از فلز و همچنین انتقال الکترون از اوربیتال سیگمای پر فنیل یدید به صورت همزمان اتفاق می افتد و فلز اکسید می شود شکل (۵). در نتیجه، مسیر افزایش اکسایشی همزمان (pathway III) به اندازه ۹/۹ کیلوکالری بر مول مطلوب تر است، شکل (۹). واکنش حذف کاهشی به سرعت اتفاق افتاده و محصول تشکیل می شود.



شکل ۹. نمودار انرژی آزاد گیبس (انرژی پتانسیل) بر حسب کیلوکالری بر مول در مرحله افزایش فنیل یدید

۳-۲-۳. افزایش متیل یدید

همچنین در پیرازول نیز افزایش متیل یدید مانند بنزاکسازول از سه مسیر پیش می‌رود، شکل (۱۰). با این تفاوت که در پیرازول نسبت به گونه بنزاکسازول افزایش اکسایشی از مسیر هسته‌دوستی دومولکولی روی فلز کمتر فعال است (۱۹/۱ کیلوکالری بر مول). در پیرازول به دلیل وجود دو نیتروژن روی حلقه، یکی از نیتروژن‌ها می‌تواند به‌عنوان هسته‌دوست عمل کرده و ید را از متیل یدید جدا کند. در اینجا نیز وجود کربن  $sp^3$  در متیل یدید و جهت‌گیری مناسب اوربیتال‌های ضد پیوندی آن (شکل (۶))، امکان حمله مستقیم جفت الکترون آزاد نیتروژن به این اوربیتال را می‌سازد؛ بنابراین در پیرازول زمانی که متیل یدید وارد واکنش می‌شود مسیر مطلوب از لحاظ سینتیکی، واکنش جفت شدن کربن-نیتروژن از طریق هسته‌دوستی دومولکولی روی اتم نیتروژن است، شکل (۱۰) (pathway IV). اما در بنزاکسازول چون برای آزاد شدن کربن نیاز به نوآرایی و صرف انرژی است، این مسیر مطلوب نبود. در اینجا نیز محصول کربن-نیتروژن به سرعت و بدون صرف انرژی خارج شده و کاتالیزور فعال با یک فرآیند تعویض لیگاند بازیابی می‌شود.



شکل ۱۰. نمودار انرژی آزاد گیبس (انرژی پتانسیل) بر حسب کیلوکالری بر مول در مرحله افزایش متیل یدید

بنابراین، تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیترژن به دو عامل مجزا بستگی دارد: اول، نوع هتروآرنی که انتخاب می‌شود؛ دوم، نوع ترکیب هالیدی. در نوع اول، انتخاب هتروآرن‌هایی با خاصیت اسیدی بالاتر و وجود اتم آزاد در حلقه (مانند پیرازول) که بتواند به‌عنوان هسته‌دوست به ترکیب هالیدی حمله کند نسبت به هتروآرن‌هایی که این خاصیت را نداشته باشند مسیر واکنش متفاوت و سطوح انرژی پایین‌تری دارند. دوم، زمانی که ترکیب هالیدی ما آریل هالید باشد به علت وجود حلقه آریلی، اوربیتال‌های سیگمای ضد پیوندی Ar-X (هالوژن=X) برای دریافت مستقیم الکترون از فلز و یا هسته‌دوست در دسترس نیستند؛ بنابراین همیشه واکنش از مکانیسم افزایش اکسایشی هم‌زمان انجام خواهد شد و فلز را دو درجه اکسید می‌کند. در مورد آلکیل هالیدها به دلیل در دسترس بودن اوربیتال‌های سیگمای ضد پیوندی Me-X (هالوژن=X) برای دریافت مستقیم الکترون از فلز و یا هسته‌دوست، مکانیسم واکنش هسته‌دوستی دومولکولی است؛ اما بسته به نوع هتروسیکل این مکانیسم می‌تواند افزایش اکسایشی روی فلز و یا جفت شدن کربن-نیترژن روی اتم نیترژن باشد، جدول (۱).

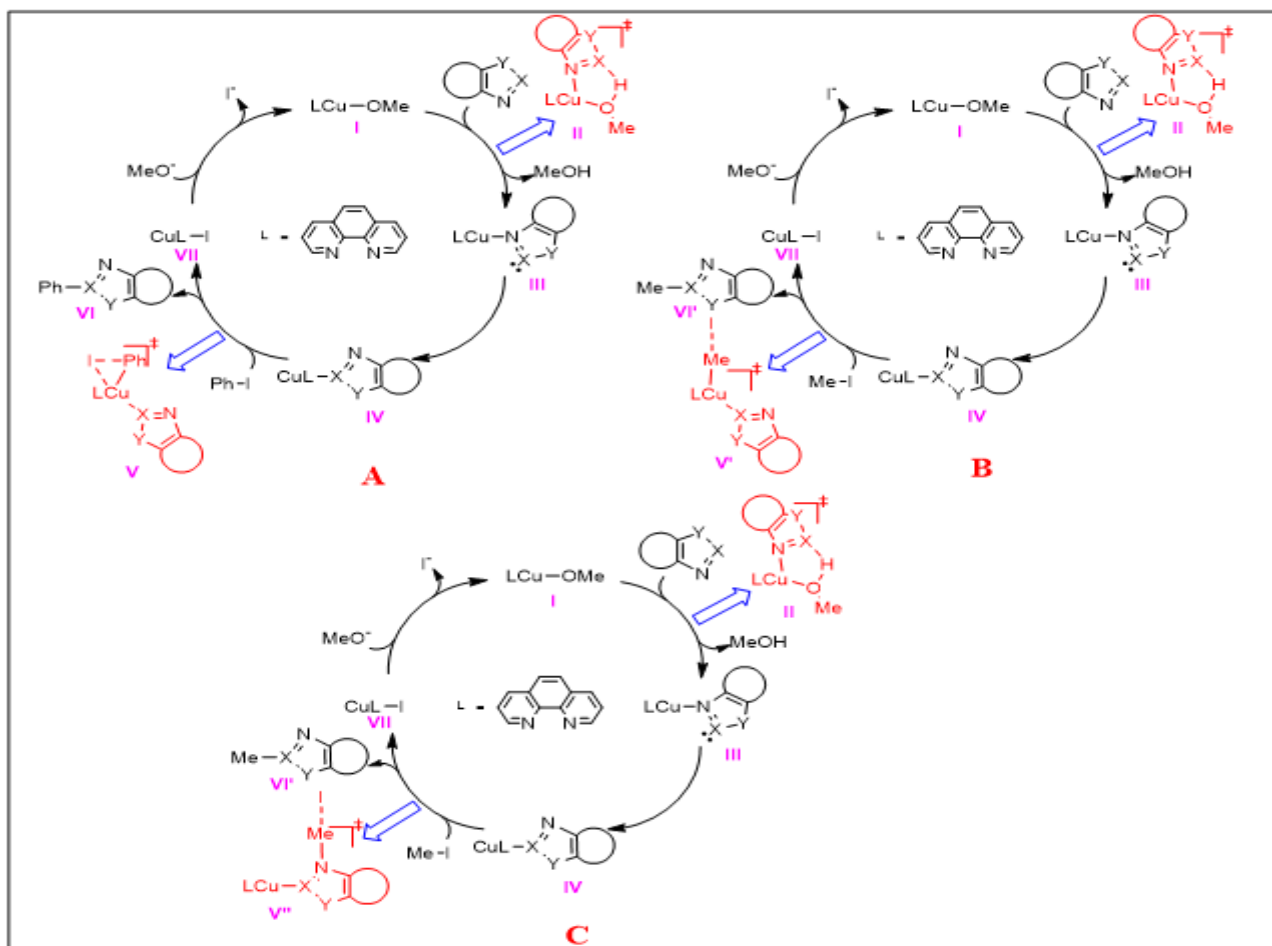
جدول ۱. واکنش‌های تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیترژن توسط آریل هالیدها و آلکیل هالیدها

نوع کربن	واکنش هم‌زمان (افزایش اکسایشی روی فلز)	هسته‌دوستی دومولکولی	
		افزایش اکسایشی روی فلز	جفت شدن کربن- نیترژن
sp <sup>2</sup> (فنیل یدید)	بنزاکسازول پیرازول	—	—
sp <sup>3</sup> (متیل یدید)	—	بنزاکسارول	پیرازول

#### ۴-۱. پیشنهاد مکانیسم جدید

مطالعات محاسباتی ما نشان داد تشکیل محصول کربن-کربن و کربن-نیترژن بسته به نوع هتروآرن از سه مکانیسم نشان داده‌شده در شکل (۱۱) پیش می‌رود. در این چرخه می‌توان از گروه‌های عاملی متعدد استفاده نمود، به صورتی که به جای اتم Y از اتم‌های اکسیژن و نیترژن استفاده کرد و اتم X نیز کربن یا نیترژن است. در تمامی چرخه‌های پیشنهادی واکنش از یک مسیر فعال‌سازی برای پیوندهای کربن-هیدروژن و یا نیترژن-هیدروژن عبور می‌کند. مطالعات پیشین [۱۷] و همچنین محاسبات حال حاضر ما روی هتروآرن‌ها نشان داد که این مسیر در تمامی آن‌ها از یک حالت گذار پنج‌عضوی (III) با سطح انرژی نسبتاً پایین عبور کرده و حد واسط آریل مس III تشکیل می‌شود. در صورتی که در هتروآرن انتخابی ما یک کاربن تولید شود، این ترکیب با صرف

انرژی کم نوآرایی انجام می دهد و ترکیب IV تشکیل می شود. از این ساختار که به عنوان محصول فعال سازی نام برده شده، سه مسیر قابل پیش بینی است. چرخه کاتالیزوری A، آریل دار کردن پیوندهای X-H ( $X=C, N$ ) توسط آریل هالید (Ph-I) را نشان می دهد. زمانی که فنیل دیده وارد شود، واکنش از مسیر افزایش اکسایشی هم زمان و با گذشتن از حالت گذار V پیش می رود و محصول VI از چرخه کاتالیزوری خارج می شود. همچنین چرخه های کاتالیزوری B و C در شکل (۱۱)، آلکیل دار کردن پیوندهای X-H ( $X=C, N$ ) توسط متیل دید (Me-I) را نشان می دهند. وجه تشابه چرخه های کاتالیزوری B و C در مکانیسم هسته دوستی دومولکولی است، چرخه B (حالت گذار V') مکانیسم واکنش هسته دوستی دومولکولی از طریق افزایش اکسایشی روی فلز مس و چرخه C (حالت گذار V'') مکانیسم واکنش هسته دوستی دومولکولی از طریق جفت شدن کربن-نیتروژن است و فلز مس در این مسیر درگیر نخواهد شد. مطالعات نظری ما نشان می دهد، وقتی از گونه آلکیل هالید با فرمول C(sp<sup>3</sup>)-I استفاده شود مکانیسم واکنش هسته دوستی دومولکولی و زمانی که گونه های آریل هالید با فرمول C(sp<sup>2</sup>)-I مورد استفاده قرار گیرد، مکانیسم واکنش هم زمان است. مرحله آخر این واکنش ها تعویض لیگاند توسط یک باز، بازیابی کاتالیزور فعال و بازگشت آن به چرخه کاتالیزوری است.



شکل ۱۱. چرخه کاتالیزوری آریل و آلکیل دار کردن پیوندهای X-H ( $X=C, N$ )

## ۵- نتیجه گیری

مکانیسم تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیتروژن با کاتالیزور مس(I) توسط هتروآرن‌هایی شامل پیوند فعال C(sp<sup>2</sup>)-H و N-H در حضور آریل هالید و آلکیل هالید در مدل محاسباتی B3LYP مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات ما نشان داد که این واکنش‌ها شامل سه مرحله کلی هستند: مرحله اول، پروتون زدایی و فعال‌سازی پیوندهای C(sp<sup>2</sup>)-H و N-H؛ مرحله دوم، افزایش آریل هالید یا آلکیل هالید به محصول فعال‌سازی، مرحله سوم تعویض لیگاند. در توافق با مطالعات لین و همکارانش مرحله فعال‌سازی و پروتون زدایی پیوندهای کربن-هیدروژن و نیتروژن-هیدروژن مرحله تعیین‌کننده سرعت نیست و با تغییر خصلت اسیدی در پیوند فعال X-H (X=C, N) تغییری در سرعت کلی واکنش ایجاد نمی‌شود. از طرف دیگر، افزایش آریل هالید یا آلکیل هالید به لحاظ سینتیکی گرماگیرترین مرحله واکنش و مرحله تعیین‌کننده سرعت است. با توجه به نوع کربن‌های موجود در آریل هالید (sp<sup>2</sup>) و آلکیل هالید (sp<sup>3</sup>) این مرحله تعیین‌کننده می‌تواند از سه مسیر زیر پیش رود:

۱. افزایش اکسایشی هم‌زمان روی فلز.

۲. افزایش اکسایشی هسته‌دوستی دومولکولی روی فلز.

۳. جفت شدن کربن-نیتروژن از طریق هسته‌دوستی دومولکولی روی اتم نیتروژن.

در نهایت می‌توان این‌طور بیان نمود که تشکیل پیوندهای کربن-کربن به‌طور گسترده چه از لحاظ آزمایشگاهی و چه از لحاظ تئوری مورد مطالعه بسیاری از گروه‌های پژوهشی قرار گرفته است، اما بررسی در مورد ترکیبات کربن-نیتروژن نسبت به کربن-کربن کمتر مورد توجه قرار گرفت. ما در این بررسی برای اولین بار مطالعات خورد را روی مقایسه مکانیسم‌های تشکیل پیوندهای کربن-کربن و کربن-نیتروژن متمرکز کردیم و مشاهده شد که می‌توان ترکیبات آلی کاربردی در صنایع مختلف از جمله داروسازی از طریق مکانیسم‌های پیشنهادی سنتز کرد.

## ۶. مراجع

- [1] Yuping, C., Sheng'en, Z., Yunsheng, X., Juli, J. and Zhao-Xu, Ch., Density Functional and Kinetic Monte Carlo Study of Cu-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Reaction of Thiazoles with THF. *The Journal of Organic Chemistry*, 81 (2016) 1806-1812.
- [2] Lafrance, M., Rowley, C. N.; Woo, T. and Fagnou, K., Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes. *Journal of the American Chemical Society*, 128 (2006) 8754-8756.
- [3] Monnier, F., Taillefer, M., Catalytic C\_C, C\_N, and C\_O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (2009) 6954 – 6971.
- [4] Besselièvre, F., Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F. and Grierson, DS., Stereoselective direct copper-catalyzed alkenylation of oxazoles with bromoalkenes. *Organic Letters*, 10 (2008) 4029-4032.
- [5] Hien-Quang, D. and Olafs, D., Copper-Catalyzed Arylation of Heterocycle C-H Bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 129 (2007) 12404-12405.

- [6] Zhao, D., Wang, W., Yang, F., Lan, J., Yang, L., Gao G., and You, J., Copper-Catalyzed Direct C Arylation of Heterocycles with Aryl Bromides: Discovery of Fluorescent Core Frameworks. *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (2009) 3296–3300.
- [7] Kawano, T., Yoshizumi, T., Hirano, K.; Satoh, T., Miura, M., Copper-Mediated Direct Arylation of 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles with Aryl Iodides. *Organic Letters*, 11 (2009) 3072-3075.
- [8] Bandini, M., Eichholzer, A., Tragni, M., Umani-Ronchi, A., Enantioselective Phase-Transfer Catalyzed Intramolecular Aza-Michael Reaction: Effective Route to Pyrazino-Indole Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, 120 (2008) 3282.
- [9] Meiyang, W., Ting, F., Zhenyang, L., DFT Studies on Copper-Catalyzed Arylation of Aromatic C–H Bonds. *Organometallics*, 31 (2012) 560-569.
- [10] Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G., Development of the ColleSalvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Physical Review B*, 37 (1988) 785–789.
- [11] Hay, P. J. and Wadt, W.R., Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *The Journal of Chemical Physics*, 82 (1985) 270–283.
- [12] Fukui, K., Formulation of the reaction coordinate. *The Journal of Chemical Physics*, 74 (1970) 4161–4163.
- [13] Weigend, F.; Furche, F. and Ahlrichs, R., Gaussian basis sets of quadruple zeta valence quality for atoms H–Kr. *The Journal of Chemical Physics*, 119 (2003) 12753.
- [14] Barone, V. and Cossi, M., Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102 (1998) 1995–2001.
- [15] Wang, M. and Lin, Z., Stille Cross-Coupling Reactions of Alkenylstannanes with Alkenyl Iodides Mediated by Copper (I) Thiophene-2-carboxylate: A Density Functional Study. *Organometallics*, 29 (2010) 3077-3084.
- [16] Liégault, B., Petrov, I., Gorelsky, S.I. and Fagnou, K.J., Modulating Reactivity and Diverting Selectivity in Palladium-Catalyzed Heteroaromatic Direct Arylation Through the Use of a Chloride Activating/Blocking Group. *The Journal of Organic Chemistry*, 75 (2010) 1047-1060.
- [17] Ariafard, A., Zarkoob, F., Batebi, H. and Brian, R., DFT Studies on the Carboxylation of the C–H Bond of Heteroarenes by Copper (I) Complexes. *Organometallics*, 30 (2011) 6218–6224.



## Cu (I)-Catalyzed C-C and C-N Coupling Reactions from a Theoretical Point of View

Fatemeh Zarkoob, Alireza Ariaifard\*

Department of Chemistry, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Poonak, Tehran, Iran

Submitted: 16 January 2020, Revised: 05 March 2020, Accepted: 15 April 2020

### Abstract

Density functional theory was used to investigate Cu (I) catalytic mechanism for the formation of C-C and C-N bonds by heteroarenes in the presence of aryl halides and alkyl halides. The mechanism cycle started with deprotonating C-H and N-H bonds on heteroarenes. Our studies showed that deprotonation occurs through a five-centered transition structure in which the interaction between the nitrogen atoms in the heteroarene with copper caused stability and reduced the energy barrier. Finally, C-C or C-N bonds were formed in the presence of aryl halide or alkyl halide. When an aryl halide was added ( $C(sp^2)-X$ ), the mechanism proceeded through the concerted reaction through oxidative addition of Cu (I). After the transient state, reductive elimination occurred without an energy barrier and led to formation of the product. Our theoretical calculations showed that the mechanism for alkyl halides ( $C(sp^3)-X$ ) differs from aryl halides. The overall mechanism in the presence of alkyl halides is  $S_N2$  reaction. However, C-C and C-N bonds are formed by  $S_N2$  respectively through oxidative addition of copper and C-N coupling reaction. In both paths, the product was formed without an energy barrier. All probable paths for the formation of C-C and C-N bonds by heteroarenes were examined by DFT calculations and energy profiles were computed. Reaction paths with the lowest energy barriers and accessible mechanisms were also suggested.

**Keywords:** Density Functional Theory, Deprotonation; Oxidative Addition, Reductive Elimination, Concerted Reaction,  $S_N2$ .

\*Corresponding author : Alireza Ariaifard

Address: Department of Chemistry, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tel: 02144419593

E-mail: ariaifard@yahoo.com