دانشکده علوم

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی شیمی آلی

نانو سولفات تیتانیم به عنوان کاتالیزور جدید برای سنتز کومارین‌ها، تترازول‌ها و پیرول‌ها

به وسیله‌ی

سپیده نجفوند دریکوندی

استاد راهنما

دکتر مونا حسینی سروری

تیر ماه ۱۳۹۱

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله رب العالمين الرحمن الرحيم مالك يوم الدين
اياك نعبد واياك نستعين اهدنا الصراط المستقيم
صراط الذين انعمت عليهم غير المغضوب عليهم
ولا الضالين

به نام خدا

اظهار نامه

اینجانب سپیده نجفوند دریکوندی دانشجوی رشته‌ی شیمی گرایش آلی دانشکده علوم اظهار می‌کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهایی که از منابع دیگران استفاده کرده‌ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته‌ام. همچنین اظهار می‌کنم که تحقیق و موضوع پایان‌نامه‌ام تکراری نیست و تعهد می‌نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاوردهای آن‌را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین‌نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام ونام خانوادگی: سپیده نجفوند دریکوندی
تاریخ و امضا: تیر ماه ۱۳۹۱

به نام خدا

نانو سولفات تیتانیم به عنوان کاتالیزور جدید برای سنتز کومارین‌ها، تترازوها و پیرول‌ها

به وسیله‌ی:

سپیده نجفوند دریکوندی

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی از فعالیتهای تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته‌ی:

شیمی آلی

از دانشگاه شیراز

شیراز

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: عالی.....

دکتر مونا حسینی سروری، دانشیار بخش شیمی (رئیس کمیته و استاد راهنما) .....

دکتر ناصر ایرانپور، استاد بخش شیمی.....

دکتر علی اصغر جراح پور، استاد بخش شیمی.....

تقدیم به

خانواده عزیز و مهربانم

آنان که فروغ نگاهشان و گرمی کلامشان و روشنی رویشان والاترین بهانه ی من برای زیستن است. در برابر وجود گرانقدرشان زانوی ادب بر زمین می نهم و با دلی مالامال از عشق و محبت بر دستانشان بوسه می زنم.

سپاسگزاری

خدای هستی بخش را سپاس می گویم که مرا در گذران لحظات سخت و آسان این مرحله از زندگیم یاری فرمود، نه سپاسی از روی عادت، که از روی محبت.
چنانچه به سرانجام رساندن این مرحله از زندگیم افتخاری باشد، آنرا مدیون رنجها و فداکاری های مادرو پدر بسیارعزیزم می دانم. برای لحظه لحظه عمرم که با وجودشان معنا می یابد، یک دنیا ممنون و سپاسگزارم.
و اگر این مختصر کارم شایسته ارزشی باشد، شایسته تر آنست که از استاد بزرگوارم سرکار خانم دکتر مونا حسینی سروری که در سایه راهنمایی های عالمانه، سعی وتلاش قابل ستایش و دلسوزی های صبورانه شان، این بار گران به منزل رسید، نهایت تشکر و سپاس را داشته باشم.

چکیده

نانو سولفات تیتانیم به عنوان کاتالیزور جدید برای سنتز کومارین‌ها، تترازول‌ها و پیرول‌ها

به کوشش

سپیده نجفوند دریکوندی

این مطالعه از سه قسمت تشکیل شده است: قسمت اول دربرگیرنده روش‌های جدید و موثری برای سنتز مشتقات کومارین، تترازول و پیرول با استفاده از نانو سولفات تیتانیم می‌باشد. قسمت دوم در برگیرنده کاربد آلومینا سولفوریک اسید به عنوان یک کاتالیزور ناهمگن و موثر برای سنتز مشتقات تترازول و پیرول می‌باشد. قسمت سوم بررسی کاربرد آلومینا متان سولفوریک اسید برای سنتز مشتقات پیرول می‌باشد. واکنش ها سریع، تمیز و دارای بازده بالا می باشند.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و نقد و بررسی متون

۱-۱- کومارین‌ها ۲
۱-۱-۱- سنتز مشتقات کومارین ۳
۱-۲- تترازول‌ها ۵
۱-۱-۲- انواع تترازول‌ها ۶
۱-۱-۲-۱- 1-Substituted tetrazoles ۶
۲-۱-۱-۲- 2-Substituted tetrazoles ۶
۳-۱-۱-۲- 1,5-Disubstituted tetrazoles ۷
۴-۱-۲-۱- 2,5-Disubstituted tetrazoles ۷
۵-۱-۱-۲- 5-Substituted tetrazoles ۷
۱-۵-۱-۲-۱- واکنش نیتریل‌ها با نمک‌های هیدرازوییک اسید ۸
۲-۵-۱-۲-۱- واکنش نیتریل‌ها با تری‌متیل و
تری‌بوتیل‌استانیل‌آزید ۸
۳-۵-۱-۲-۱- واکنش اکسیم با سدیم آزید ۹
۴-۵-۱-۲-۱- واکنش آزیدهای معدنی با نیتریل‌ها ۹
۱-۳- پیرول‌ها ۱۰
۱-۱-۳- روش‌های سنتز پیرول‌ها ۱۰
۱-۴- نانو TiO_2 سولفات شده ۱۱
۱-۱-۴- شناسایی نانو تیتانیای سولفاته شده ۱۲
۱-۱-۱-۴- طیف FT-IR ۱۲
۲-۱-۱-۴- تجزیه XRD، SEM و TEM ۱۲
۱-۵- هدف از این تحقیق ۱۳

عنوان **صفحه**

فصل دوم: روش انجام کار

۲-۱- اطلاعات کلی ۱۵
۲-۲- روش کلی برای سنتز نانو TiO_2 سولفاته شده ۱۵
۲-۳- روش کلی برای سنتز مشتقات کومارین با استفاده از نانو سولفات تیتانیم
به عنوان کاتالیزور ۱۶
۲-۴- روش کلی برای سنتز مشتقات تترازول با استفاده از نانو سولفات تیتانیم
به عنوان کاتالیزور ۱۶
۲-۵-روش کلی برای سنتز مشتقات تترازول با استفاده از آلومینا سولفوریک اسید (ASA)
به عنوان کاتالیزور ۱۶
۲-۶-روش کلی برای سنتز مشتقات پیرول با استفاده از نانو سولفات تیتانیم
به عنوان کاتالیزور ۱۷
۲-۷-روش کلی برای سنتز مشتقات پیرول با استفاده از آلومینا سولفوریک اسید (ASA)
به عنوان کاتالیزور ۱۷
۲-۸- روش کلی برای سنتز مشتقات پیرول با استفاده از آلومینا متان
سولفوریک اسید (AMA) به عنوان کاتالیزور ۱۷

فصل سوم: نتایج بحث و پیشنهاد

۳-۱- تهیه و شناسایی نانوسولفات تیتانیم ۱۹
۳-۲- بررسی فعالیت کاتالیزوری نانو سولفات تیتانیم در یک سری واکنش های آلی ۲۰
۳-۲-۱- تراکم پکمن ترکیبات فنولی برای سنتز مشتقات کومارین
با استفاده از نانو
سولفات تیتانیم ۲۰
۳-۲-۲- سنتز مشتقات تترازول با استفاده از نانو سولفات تیتانیم
به عنوان کاتالیزور ۲۲
۳-۲-۳- سنتز مشتقات پیرول با استفاده از نانو سولفات تیتانیم
به عنوان کاتالیزور ۲۴
۳-۲-۴- سنتز مشتقات پیرول با استفاده از نانو سولفات تیتانیم
به عنوان کاتالیزور ۲۵

عنوان **صفحه**

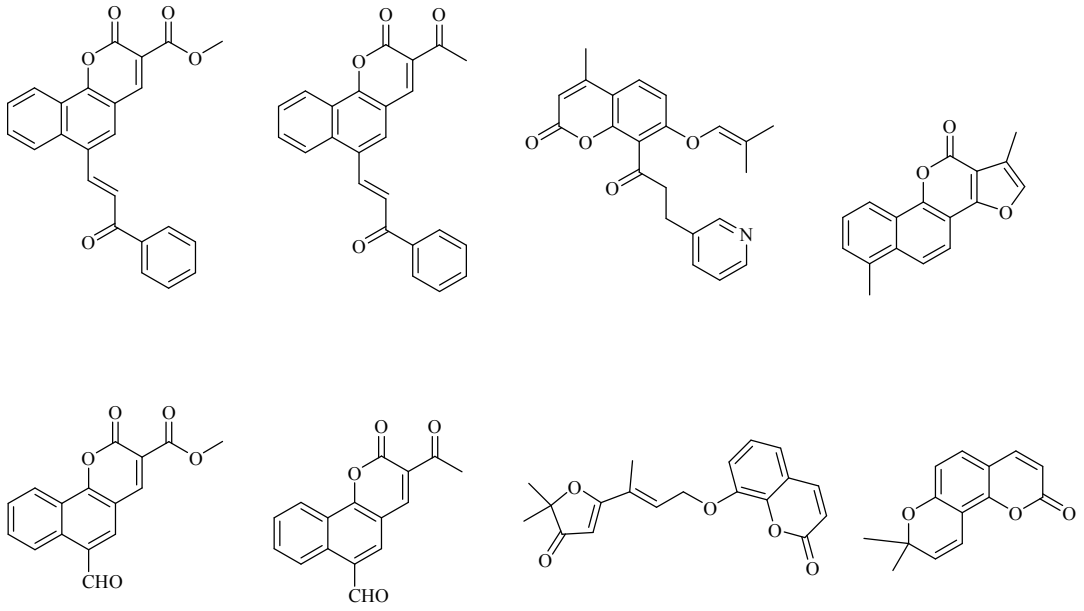
۳-۲-۵- سنتز مشتقات پیرول با استفاده از آلومینا سولفوریک اسید
به عنوان کاتالیزور ۲۸
۳-۲-۶- سنتز مشتقات پیرول با استفاده از آلومینا متان
سولفونیک اسید به عنوان کاتالیزور.....۲۹
۳-۳- واکنش های ناموفق کاتالیز شده به وسیله نانو سولفات تیتانیم ۳۰

فصل اول

مقدمه

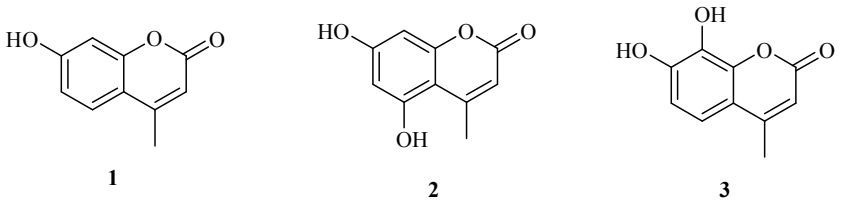
۱-۱- کومارین‌ها

کومارین‌ها و مشتقات آنها به طور گسترده‌ای در طبیعت توزیع شده‌اند و در تمام قسمت‌های گیاه یافت می‌شوند. این ترکیبات به ویژه در ارکیده، مرکبات، و حبوبات وجود دارند. آنها فعالیت‌های زیستی متنوعی دارند، برای مثال، برای جلوگیری از تشکیل لخته خون به کار می-روند، و فعالیت ضد باکتری و ضد سرطان دارند (شکل ۱-۱). کومارین‌ها ترکیبات مهمی در سنتز آلی و شیمی دارویی هستند، و برای تهیه coumarino-pyroneها، furocumarinها، کرومن‌ها، و ۲-آسیل رزورسینول‌ها استفاده می‌شوند. این ترکیبات کاربردهای زیادی در سنتز داروها، عطرها، شیمی کشاورزی و حشره‌کش‌ها پیدا کرده‌اند.



شکل ۱-۱. ساختار شیمیایی بعضی از کومارین‌های طبیعی ضد سرطان

کومارین‌ها، ترکیبات آلی هتروسیکل هستند، که به عنوان مشتقات benzo-2-pyrone شناخته می‌شوند و یک گروه مهم از ترکیبات طبیعی دارای فعالیت‌های متنوع را تشکیل می‌دهند. در دسته کومارین‌ها، مشتقات هیدروکسی ۴-متیل کومارین، گروه مهمی از مشتقات کومارین هستند که خواص دارویی از خود نشان می‌دهند و آنها هسته اصلی کومارین‌های مهم صنعتی را تشکیل می‌دهند. برای مثال، Hymecromone، ۷-هیدروکسی-۴-متیل کومارین یا ۷-هیدروکسی-۴-متیل-۲*H*-ان (**۱**)، به صورت تجاری به عنوان رنگ لیزری و ضد اسپاسم صفراوی استفاده می‌شود، و همچنین به عنوان ماده اولیه برای تولید تعداد زیادی از حشره‌کش‌ها استفاده می‌شود، و ۷,۵-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین (**۲**) و ۷,۸-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین (**۳**)، پیش ماده‌های مفیدی به ترتیب برای سنتز دی استوکسی و مشتقات هیدروکسی-آمینوی ۴-متیل کومارین، که آنتی اکسیدانت‌های خوبی هستند، می‌باشند (شکل ۱-۲).

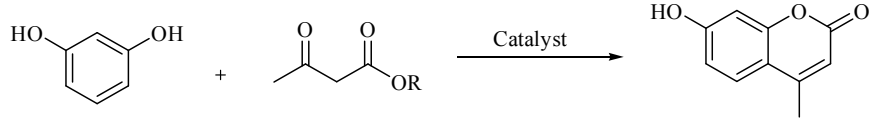


1 **2** **3**

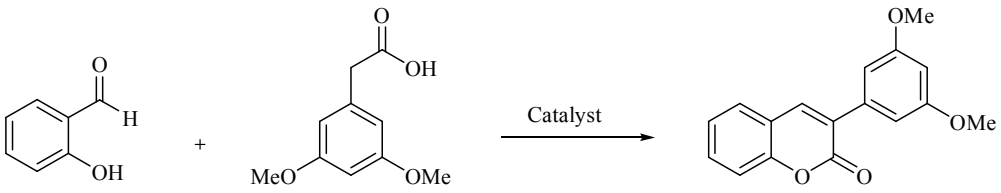
شکل ۱-۲- مشتقات هیدروکسی کومارین با خواص دارویی

۱-۱-۱. سنتز مشتقات کومارین

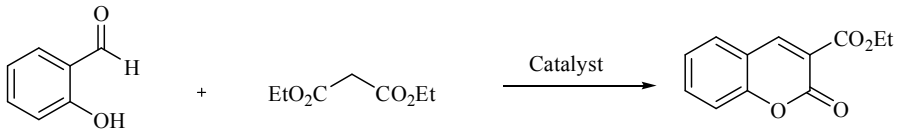
کومارین‌ها از چندین روش از جمله، واکنش پکمن (طرح ۱)، واکنش پرکین (طرح ۲)، واکنش ناوناگل (طرح ۳)، واکنش رفورماسکی (طرح ۴)، واکنش هک (طرح ۵) و واکنش ویتیگ (طرح ۶)، سنتز می‌شوند. در بین این‌ها، واکنش پکمن ساده‌ترین و معمول‌ترین روشی است که برای سنتز کومارین‌ها استفاده می‌شود. این واکنش، در واقع واکنش بین فنول‌های فعال شده و β-کتوسترها از طریق ترانس استریفیکاسیون، توتومریزاسیون کتو-انول، افزایش مایکل و در نهایت آبگیری در حضور کاتالیزور اسیدی است. هر کدام از روشهای ارایه شده برای سنتز کومارین‌ها معایبی دارند، برای مثال از اسید قوی (برای مثال اسد سولفوریک غلیظ) به مقدار زیاد و دمای بالا استفاده می‌شود.



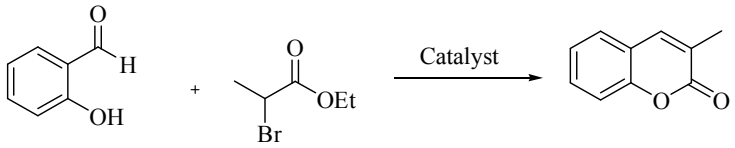
طرح ۱. واکنش پکمن برای سنتز کومارین‌ها



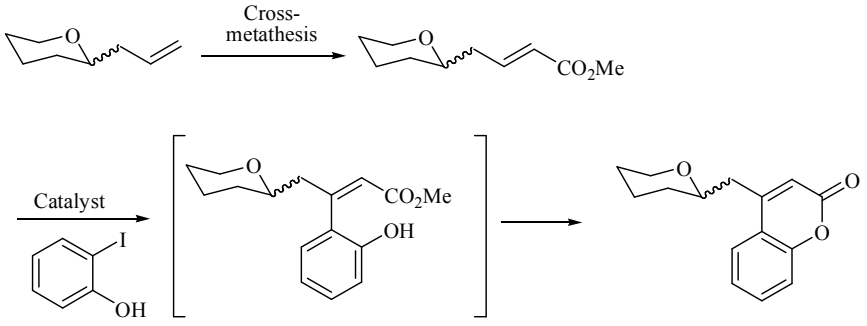
طرح ۲- واکنش پرکین برای سنتز کومارین‌ها



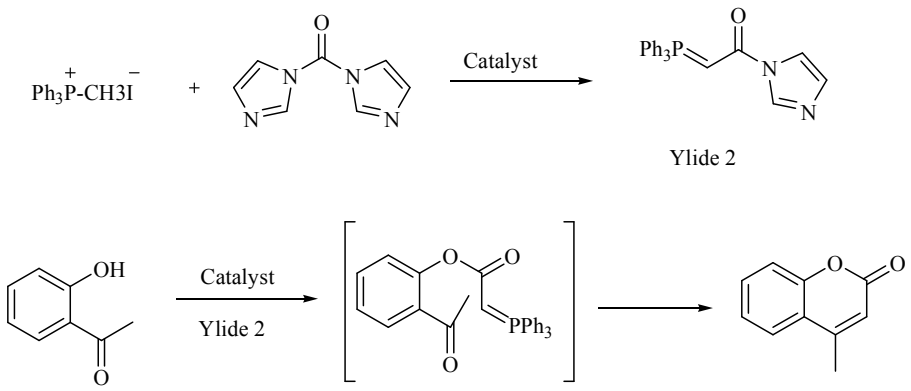
طرح ۳. واکنش ناوناگل برای سنتز کومارین‌ها



طرح ۴- واکنش رفورماسکی برای سنتز کومارین‌ها



طرح ۵- واکنش هک برای سنتز کومارین‌ها



طرح ۶- واکنش ویتیگ برای سنتز کومارین‌ها

سنتز ۴-متیل کومارین‌ها از طریق واکنش پکمن با استفاده از کاتالیزورهای متنوعی گزارش شده است. در کنار استفاده از اسیدهای هموژن از جمله H_2SO_4-microwave، H_3PO_4، CF_3COOH و $POCl_3$ کاتالیزورهای جامد اسیدی متفاوتی برای سنتز مشتقات هیدروکسی-۴-متیل کومارین، مانند PPA، $ZrOCl_2.8H_2O/SiO_2$، WO_3-ZrO_2، PEG-SO_3H و PFPAT به کار رفته‌اند. به هر حال بیشتر این روش‌ها، نقص‌هایی از جمله زمان طولانی و بازده کم واکنش دارند. بنابراین هنوز نیاز به توسعه یک روش ساده و راحت برای تهیه کومارین‌ها احساس می‌شود.

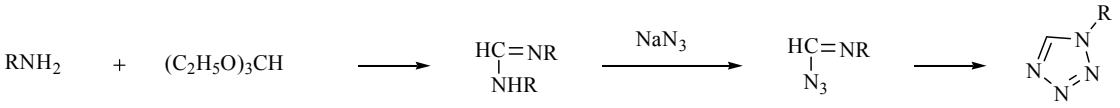
۲-۱-تترازول‌ها

تترازول‌ها، ترکیبات غنی از نیتروژن هستند که خواص با ارزشی در زمینه‌های متعددی، از جمله علم مواد، سیستم‌های ضبط اطلاعات و مواد منفجره نشان می‌دهند. مشتقات تترازول، ترکیبات شناخته شده‌ای با سطح بالایی از فعالیت‌های زیستی، از قبیل فعالیت‌های ضد ویروسی، ضد باکتری، ضد حساسیت، و آنتی بیوتیک هستند. بعلاوه چنین مواد، ترکیبات مفیدی به عنوان اکسید کننده هستند و عوامل موثری برای تنظیم رشد گیاهان هستند.

۱-۲-۱-انواع تترازول‌ها

۱-۲-۱-۱ 1-Substituted tetrazoles

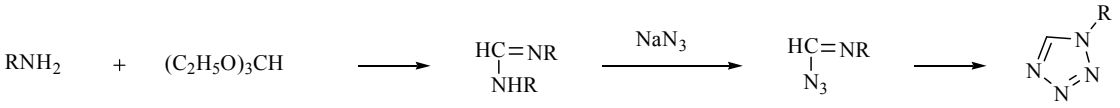
انتخاب روش برای این نوع تترازول‌ها محدود است. فرایند اصلی برای سنتز 1-Substituted tetrazoleها شامل افزایش هیدرازوییک اسید با ایزونیتریل‌ها است. یکی از بهترین روش‌های سنتز این ترکیبات واکنش بین آمین‌ها با اتیل ارتوفرمات و سدیم آزید است (طرح ۷).



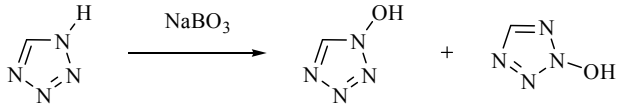
طرح ۷- واکنش آمین با اتیل‌ارتوفرمات و سدیم‌آزید

۱-۲-۱-۲ 2-Substituted tetrazole

روش‌های مختلفی برای سنتز 2-substituted tetrazoleها وجود دارد: با حذف استخلاف در موقعیت ۵ در 2,5-diSubstituted tetrazoleها (طرح ۸)، بوسیله اکسیداسیون تترازول با سدیم پربورات (طرح ۹) و با آلکیلاسیون (یا آریلاسیون) تترازول. روش سنتزی مستقیمی برای تهیه این ترکیبات وجود ندارد.



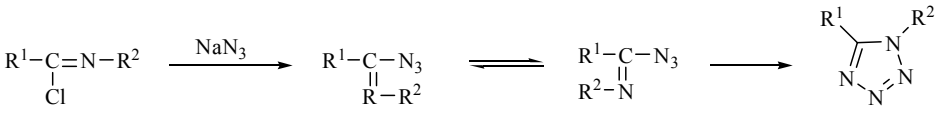
طرح ۸- حذف استخلاف در موقعیت ۵ در 2,5-diSubstituted tetrazoleها



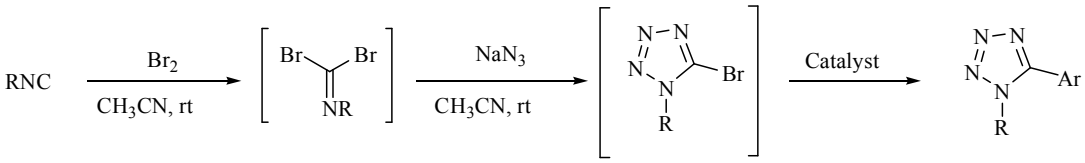
طرح ۹- اکسیداسیون تترازول با سدیم پربورات

۱-۲-۱-۳ 1,5-Disubstituted tetrazole

این ترکیبات می‌توانند با روش‌های سنتزی متنوع و زیادی سنتز شوند از جمله واکنش ایمیدوییل کلراید با هیدرازوییک اسید یا آزیدهای معدنی (طرح ۱۰)، از طریق واکنش چندجزئی با شروع از ایزوسیانیدها (طرح ۱۱)، واکنش آمیدها با تری‌فنیل‌فسفین، واکنش آمیدین با سدیم آزید در استیک اسید، واکنش نیتریل‌ها با آزیدهای آرماتیک و آلیفاتیک، واکنش ugi-azide، و واکنش‌های دیگر.



طرح ۱۰- واکنش ایمیدوییل کلراید با آزیدهای معدنی



طرح ۱۱- واکنش چندجزئی با شروع از ایزوسیانیدها

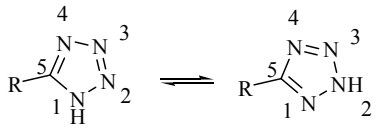
۱-۲-۱-۴ 2,5-Disubstituted tetrazole

اگرچه 2,5-Disubstituted tetrazoleها توجه زیادی به خودشان جلب کرده‌اند، اما روش‌های تهیه برای این ترکیبات به اندازه کافی توسعه نیافته است. 2,5-Disubstituted tetrazole ها می‌توانندبه وسیله چندین روش از جمله واکنش ایمیدوییل کلراید با فنیل‌هیدرازین، از ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها، با آلکیلاسیون (یا آریلاسیون 5-substituted tetrazoleها و روش‌های دیگر سنتز شوند.

۱-۲-۱-۵ 5-Disubstituted tetrazole

5-substituted tetrazoleها در سال‌های اخیر به علت استفاده در شیمی دارویی، کاربرد در زمینه‌های مختلف شامل علم مواد و شیمی کوئوریناسیون توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند و در سنتز آلی به عنوان پیش‌ماده برای تهیه هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار به کار می‌روند.
5-Disubstituted tetrazoleهایی که یک پیوند N-H آزاد دارند به صورت دو توتومر وجود دارند (طرح ۱۲). فرایند توتومریزاسیون در محلول سریع است و حتی در دماهای پایین هم

قابل تفکیک نیستند. در فاز گازی توتومر $2H$، شکل غالب است، در صورتی که در محلول، توتومر $1H$ به خاطر اثر حلال، شکل غالب و مطلوب‌تر است.



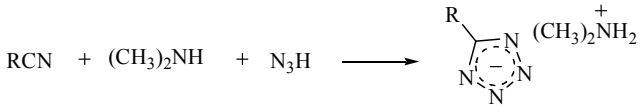
$1H$ $2H$

طرح ۱۲-تترازولیک اسیدها بیوایزواسترهای کربوکسیلیک اسیدها هستند

5-substituted tetrazoleها می‌توانند به عنوان آنالوگ نیتروژن‌دار کربوکسیلیک اسیدها به کار رود. پیوند N-H آزاد این نوع تترازول‌ها خصلت اسیدی خیلی زیادی دارد به خاطر اینکه بار منفی که بوجود می‌آید، می‌تواند در رزونانس حلقه شرکت کند و پایدار شود. روش‌های واکنش برای سنتز آنها در زیر آورده شده است:

۱-۵-۱-۲-۱- واکنش نیتریل‌ها با نمک‌های هیدرازوییک اسید

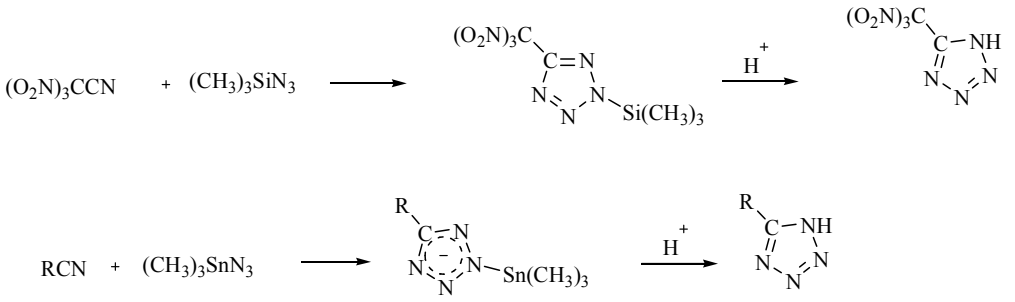
رایج‌ترین روش برای سنتز 5-substituted tetrazoleهاف واکنش نیتزیل با نمک‌های هیدرازوییک اسید، که محصول از طریق یک مکانیسم ۱،۳-دوقطبی تشکیل می‌شود (طرح ۱۳).



طرح ۱۳- واکنش نیتریل‌ها با نمک‌های هیدرازوییک اسید

۲-۵-۱-۲-۱- واکنش نیتریل‌ها با تری‌متیل و تری‌بوتیل‌استانیل‌آزید

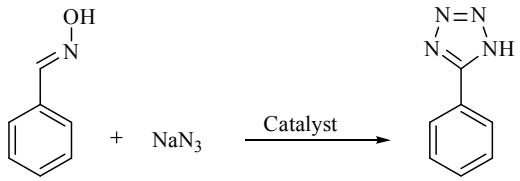
بجای استفاده از نمک‌ها و کمپلکس‌های هیدرازوییک اسید، تری‌متیل‌سایلیل‌آزید بعلاوه متیل و تری بوتیل-استانیل‌آزید، ممکن است در واکنش با نیتریل‌ها به کار گرفته شود (طرح ۱۴).



طرح ۱۴- واکنش نیتریل‌ها با تری‌متیل‌استانیل‌آزید

۳-۵-۱-۲-۱- واکنش اکسیم با سدیم آزید

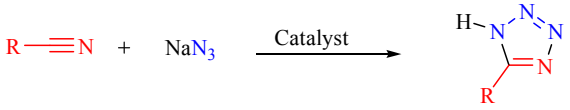
تعداد زیادی از 5-substituted tetrazoleها با استفاده از این روش به وسیله واکنش اکسیم با سدیم‌آزید سنتز می‌شوند (طرح ۱۵).



طرح ۱۵- واکنش اکسیم با سدیم آزید

۴-۵-۱-۲-۱- واکنش آزیدهای معدنی با نیتریل‌ها

سنتز این نوع از تترازول‌ها از طریق حلقه‌زایی(۲+۳) نیتریل‌ها با آزیدها در حضور کاتالیزورهایی از جمله $AlCl_3$، $BF_3.OEt_2$، TBAF و $Pd(PPh_3)_4$ (طرح ۱۶). به هر حال مشکل این کاتالیزورهای همگن در سختی جداسازی و بازیافت کاتالیزور است، بنابراین کاتالیزورهای ناهمگن برای سنتز این ترکیبات به کار رفته‌اند از جمله نانوکریستال‌های ZnO، $CdCl_2$، $FeCl_3/SiO_2$، γ-Fe_2O_3، زئولیت و سولفات زیرکونیا گزارش شده‌اند.



طرح ۱۶- واکنش آزیدهای معدنی با نیتریل‌ها