





دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

سنتز مشتقات فتالان در حضور کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید و کربن سولفون
شده

استادان راهنما:

دکتر احمد رضا خسروپور

دکتر ولی اله میرخانی

استادان مشاور:

دکتر ایرج محمدپور بلترک

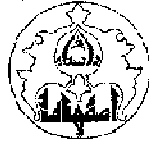
دکتر مجید مقدم

پژوهشگر:

زهرا خرسندی

شهریور ماه ۱۳۸۹

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه اصفهان است.



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی خانم زهرا
خرسندی تحت عنوان

سنتز مشتقات فنلان در حضور کاتالیست نانوسیلیکاسولفوریک اسید و گرین

سولفونه

در تاریخ ۱۳۸۹/۶/۳۰ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه **کالی** به تصویب نهایی رسید.

دکتر احمد رضا خسرویور	با مرتبه‌ی علمی دانشیار	امضاء	۱-استادان راهنمای پایان‌نامه:
دکتر ولی اله میرخانی	با مرتبه‌ی علمی استناد	امضاء	
دکتر ایرج محمدپور بلترک	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضاء	۲-استادان مشاور پایان‌نامه:
دکتر مجید مقدم	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضاء	
دکتر حسن زالی	با مرتبه‌ی علمی استادیار	امضاء	۳-استاد داور داخل گروه:
دکتر احمد رضا مومنی	با مرتبه‌ی علمی استادیار	امضاء	۴-استاد داور خارج گروه:

امضای مدیر گروه

دکتر ایرج محمدپور بلترک

مدیر گروه

باسپاس فراوان از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر خسرو پور و جناب آقای دکتر میرخانی که

بارها سہامی ہای بی دریغشان مراد این پروژہ یاری کردند و با عرض ارادت خدمت اساتید

گرامیہ جناب آقای دکتر محمد پور و جناب آقای دکتر مقدم

تقدیم بہ

پدرو مادر بزرگوار

ہمسرمہربان

خواہر و برادران عزیزم

چکیده

۳,۱- دی هیدروبنزوایزوفورانها (فتالانها) واحدهای ساختاری رایجی در ساختار بسیاری از ترکیبات طبیعی و عوامل دارویی بوده و دارای طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی می باشند. ترکیبات بنزوایزوفورانها (فتالانها) به عنوان عوامل ضد افسردگی، ضد تب، ضد التهاب، ضد حساسیت، ضد قارچ، به عنوان عامل دارویی مؤثر در برخی داروهای آرامبخش شناخته شده است.

با توجه به اهمیت این ترکیبات روش های زیادی برای تهیه بنزوایزوفورانها گزارش شده است. روش های قبلی ارائه شده برای تهیه این ترکیبات دارای معایبی از قبیل زمان واکنش طولانی و راندمان های پایین بوده اند. در این پایان نامه روشی کارآمد و سبز برای سنتز دسته ای از مشتقات ۳,۱- دی هیدروبنزوایزوفورانها (فتالانها) ارائه شده است.

در این پژوهش مشتقات ۳,۱- دی هیدروبنزوایزوفورانها (فتالانها) از طریق واکنش ۳-هیدروکسی بنزیل الکل و مشتقات بنزالدهید در حضور دو کاتالیست متفاوت در زمان های کوتاهتر و با راندمان بالاتر تهیه شده اند. در مرحله اول این ترکیبات در حضور نانوسیلیکاسولفوریک اسید و اتانول تحت شرایط حرارتی تهیه شدند و سپس در همان شرایط واکنش در حضور کاتالیست کربن سولفون انجام شد. در مرحله بعد انجام واکنش تحت تابش امواج ریز موج مورد بررسی قرار گرفته که منجر به کاهش زمان واکنش شده است.

کلید واژه ها: بنزوایزوفورانها، نانوسیلیکاسولفوریک اسید، کربن سولفون شده، تابش ریز موج

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول : مقدمه و مبانی تئوری

۱-۱-مقدمه.....	۱
۲-۱- بررسی ساختار ۱,۳-دی هیدروبنزوایزوفوران ها(فتالان ها) و فعالیت بیولوژیکی، خواص دارویی سنتزی و کاربرد صنعتی آن ها	۲
۱-۲- کاربرد دارویی فتالان ها.....	۲
۱-۲-۲- کاربرد فتالان ها در سنتز آلی.....	۴
۱-۲-۳- کاربرد فتالان ها در صنعت.....	۸
۳-۱- روش سنتز ۱,۳-دی هیدروبنزوایزوفوران ها(فتالان ها).....	۹
۱-۳-۱- سنتز فتالان ها از مشتقات اورتوزایلن.....	۹
۱-۳-۲- سنتز فتالان ها از طریق کاهش فتالید ها.....	۱۰
۱-۳-۳- سنتز فتالان ها از طریق واکنش ۶- برومو ۳,۴-دی متوکسی بنزالدهید.....	۱۱
۱-۳-۴- سنتز فتالان ها از بنزیل آمین ها.....	۱۱
۱-۳-۵- سنتز فتالان ها از طریق واکنش اورتو برموترانس استیلین اکساید و ترکیبات حاوی پیوند کربونیل.....	۱۳
۱-۳-۶- سنتز فتالان ها از طریق واکنش فرمیل H ₁ -۳,۲-دی هیدروایزوبندول و آلکین.....	۱۳
۱-۳-۷- سنتز از طریق واکنش آلکین و دی ان در حضور کاتالیست ویلکینسون.....	۱۴
۱-۳-۸- سنتز فتالان ها از مشتقات بنزیل الکل	۱۴
۱-۴-۱- کاتالیست های اسیدی جامد.....	۱۷
۱-۴-۱- توصیف عمومی اسیدهای جامد.....	۱۷
۱-۴-۲- تثبیت کاتالیست های همگن روی نگهدارنده از طریق پیوندهای کووالانسی.....	۱۸
۱-۴-۲-۱- سیلیکا به عنوان بستر.....	۱۸
۱-۴-۲-۲- نانو سیلیکا.....	۲۰
۱-۴-۳- معرفی کاتالیست کربن سولفونه شده.....	۲۰
۱-۴-۴- تهیه کاتالیست کربن سولفونه شده.....	۲۱
۱-۴-۵- کاربرد کاتالیست کربن سولفونه شده در واکنش های آلی	۲۱

۲۱۱-۴-۵-۱- سنتز دی بنزو زانتن ها.
۲۲۱-۴-۵-۲- سنتز آمیدوالکیل نفتول ها.
۲۲۱-۴-۵-۳- سنتز ایمیدازولین ها.
۲۳۱-۴-۵-۴- سنتز کومارین.
۲۳۱-۵-۵- کاربرد ریز موج در سنتز ترکیبات آلی.
۲۵۱-۵-۱- نحوه عملکرد تابش ریز موج.
۲۵۱-۲-۵- کاربرد امواج ریز موج در سنتز ترکیبات آلی.
۲۷۱-۶- هدف تحقیق.

فصل دوم : بخش تجربی

۲۸۲-۱- دستگاه های مورد استفاده.
۲۸۲-۱-۱- طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)
۲۸۲-۱-۲- طیفسنج فرو سرخ (FT-IR).
۲۸۲-۱-۳- طیف سنج جرمی (Mass).
۲۸۲-۱-۴- اجاق ریز موج (MW).
۲۹۲-۲- مواد مورد استفاده.
۲۹۲-۳- جداسازی و شناسایی محصولات
۲۹۲-۴- روش تهیه نانوسیلیکا سولفوریک اسید.
۲-۵- بهینه سازی فرایند سنتز ۳,۱- دی هیدرو بنزوایزو فوران ها به روش حرارتی و در حضور نانو سیلیکا
۲۹سولفوریک اسید.
۲۹۲-۵-۱- بررسی نوع حلال مورد استفاده.
۲۹۲-۵-۲- بهینه سازی مقدار حلال.
۳۰۲-۵-۳- بهینه سازی مقدار کاتالیست.
۲-۵-۴- سنتز ۱,۳- دی هیدرو بنزو ایزو فوران ها به روش حرارتی و در حضور نانو سیلیکا سولفوریک
۳۰(روش عمومی).
۳۰۲-۵-۵- بازیابی کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید بعد از انجام واکنش تحت شرایط حرارتی.

۶-۵-۲- بررسی فعالیت کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در سنتز محصول در مقادیر زیاد در شرایط حرارتی.....	۳۱
۶-۲- بهینه سازی فرایند سنتز ۳,۱- دی هیدروایزو بنزوفوران تحت تابش ریز موج در حضور نانو سیلیکا سولفوریک اسید در شرایط بدون حلال.....	۳۱
۱-۶-۲- بهینه سازی میزان کاتالیست.....	۳۱
۲-۶-۲- بهینه سازی توان تابش ریز موج.....	۳۱
۳-۶-۲- سنتز ۳,۱- دی هیدروایزو بنزوفوران تحت تابش ریز موج در حضور نانو سیلیکاسولفوریک اسید در شرایط بدون حلال(روش عمومی).....	۳۱
۴-۶-۲- بازیابی کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید بعد از انجام واکنش تحت تابش ریز موج.....	۳۲
۵-۶-۲- بررسی فعالیت کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در سنتز محصول در مقادیر زیاد تحت تابش امواج ریز موج.....	۳۲
۷-۲- بهینه سازی فرایند سنتز ۳,۱- دی هیدروایزو بنزوفوران ها به روش حرارتی در حضور کربن سولفون شده	۳۳
۱-۷-۲- بهینه سازی مقدار کاتالیست.....	۳۳
۲-۷-۲- سنتز ۳,۱- دی هیدروایزو بنزوفوران ها به روش حرارتی در حضور کربن سولفون شده (روش عمومی)	۳۳
۳-۷-۲- بازیابی کاتالیست کربن سولفون شده بعد از انجام واکنش در شرایط حرارتی	۳۴
۴-۷-۲- بررسی فعالیت کاتالیست کربن سولفون شده در سنتز محصول در مقادیر زیاد در شرایط حرارتی.....	۳۴
۸-۲- بهینه سازی فرایند سنتز ۳,۱- دی هیدروایزو بنزوفوران ها تحت تابش ریز موج در حضور کربن سولفون شده در شرایط بدون حلال.....	۳۴
۱-۸-۲- بهینه سازی میزان کاتالیست	۳۴
۲-۸-۲- بهینه سازی توان تابش ریز موج.....	۳۴
۳-۸-۲- سنتز ۳,۱- دی هیدروایزو بنزوفوران تحت تابش ریز موج در حضور کربن سولفون شده در شرایط بدون حلال(روش عمومی).....	۳۵
۴-۸-۲- بازیابی کاتالیست کربن سولفون شده بعد از انجام واکنش تحت تابش امواج ریز موج.....	۳۵

تابش	۵-۸-۲- بررسی فعالیت کاتالیست کربن سولفونه شده در سنتز محصول در مقادیر زیاد تحت تابش امواج ریز موج.....	۳۵
------	--	----

فصل سوم بحث و نتیجه گیری

۳۷	۱-۳- مقدمه.....	۳۷
۳۸	۲-۳- سنتز فتالان های استخلاف دار در حضور نانو سیلیکا سولفوریک اسید در شرایط حرارتی.....	۳۸
۴۶	۳-۳- سنتز فتالان های استخلاف دار در حضور نانو سیلیکا سولفوریک اسید تحت تابش ریز موج.....	۴۶
۵۲	۴-۳- سنتز فتالان های استخلاف دار در حضور کربن سولفونه شده در شرایط حرارتی.....	۵۲
۵۷	۵-۳- سنتز فتالان های استخلاف دار در حضور کربن سولفونه شده تحت تابش ریز موج.....	۵۷
۶۳	۶-۳- مکانیسم پیشنهادی.....	۶۳
۶۴	۷-۳- نتیجه گیری.....	۶۴
۶۷	۵-۳- پیوست.....	۶۷
۹۰	۶-۳- منابع وماخذ.....	۹۰

فهرست جدول ها

صفحه	عنوان
۳۹	جدول ۳-۱- بررسی اثر حلال های متفاوت.....
۳۹	جدول ۳-۲- بررسی میزان حلال.....
۴۰	جدول ۳-۳- بهینه سازی میزان کاتالیست.....
۴۰	جدول ۳-۴- مقایسه اثر کاتالیست های مختلف در راندمان و زمان سنتز فتالان ها در شرایط حرارتی.....
۴۰	جدول ۳-۵- بررسی زمان کامل شدن واکنش سنتز فتالان ها در حضور کاتالیست های مختلف در شرایط حرارتی.....
۴۱	جدول ۳-۶- سنتز مشتقات ۳,۱- دای هیدرو بنزو ایزوفوران ها در حضور نانو سیلیکا سولفوریک اسید در شرایط حرارتی.....
۴۲	جدول ۳-۷- بازیابی کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در واکنش تحت شرایط حرارتی.....
۴۵	جدول ۳-۸- بررسی فعالیت کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در مقادیر زیاد در شرایط حرارتی.....
۴۶	جدول ۳-۹- بهینه سازی مقدار کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در واکنش تحت تابش ریز موج.....
۴۷	جدول ۳-۱۰- تعیین توان بهینه تابش ریز موج در حضور کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید.....
۴۷	جدول ۳-۱۱- سنتز مشتقات ۳,۱- دای هیدرو بنزو ایزوفوران ها در حضور نانو سیلیکا سولفوریک اسید تحت تابش ریز موج.....
۴۸	جدول ۳-۱۲- بازیابی کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در واکنش تحت تابش امواج ریز موج.....
۵۱	جدول ۳-۱۳- بررسی فعالیت کاتالیست نانو سیلیکا سولفوریک اسید در مقادیر زیاد تحت تابش امواج ریز موج.....
۵۲	جدول ۳-۱۴- سنتز مشتقات ۳,۱- دی هیدرو بنزو ایزوفوران ها در حضور کربن سولفون شده در شرایط حرارتی.....
۵۳	جدول ۳-۱۵- بازیابی کاتالیست کربن سولفون در واکنش تحت شرایط حرارتی.....
۵۶	جدول ۳-۱۶- بررسی فعالیت کاتالیست کربن سولفون شده در مقادیر زیاد در شرایط حرارتی.....
۵۷	جدول ۳-۱۷- بهینه سازی مقدار کاتالیست کربن سولفون در واکنش تحت تابش ریز موج.....
۵۷	جدول ۳-۱۸- تعیین توان بهینه تابش ریز موج در حضور کاتالیست کربن سولفون.....
۵۸	جدول ۳-۱۹- سنتز مشتقات ۳,۱- دی هیدرو بنزو ایزوفوران ها در حضور کربن سولفون شده تحت تابش امواج ریز موج.....
۵۹	جدول ۳-۲۰- بازیابی کاتالیست کربن سولفون در واکنش تحت تابش امواج ریز موج.....
۶۲	جدول ۳-۲۱- بررسی فعالیت کاتالیست کربن سولفون شده در مقادیر زیاد تحت تابش امواج ریز موج.....

جدول ۳-۲۲- مقایسه فعالیت کاتالیست های مختلف در واکنش آلدهیدهای شامل استخلاف های پایدار	
کننده بار مثبت.....	۶۵
جدول ۳-۲۳- مقایسه فعالیت کاتالیست های مختلف در واکنش آلدهیدهای شامل استخلاف های الکترون	
کشنده.....	۶۶

فصل اول

مقدمه و مبانی تئوری

۱-۱- مقدمه

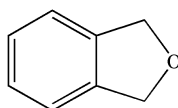
امروزه کاتالیست های جامد ناهمگن در سنتز ترکیبات آلی به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته اند ، شیمیدانان آلی به دلیل مزایای مختلف کاتالیست های ناهمگن نسبت به کاتالیست های همگن علاقه زیادی به استفاده از این کاتالیست ها در سنتز آلی دارند. از جمله مزایای کاتالیست های ناهمگن می توان به قابلیت بازیابی و استفاده مجدد و همچنین تهیه آسان و سریع آنها اشاره نمود.

در این پروژه از دو کاتالیست اسیدی جامد یعنی نانوسیلیکاکاسولفوریک اسید و کربن سولفونونه برای سنتز دسته مهمی از ترکیبات آلی به نام فتالان ها استفاده شده است. فتالان ها گروهی از هتروسیکل ها می باشند که مشتقات آن ها اهمیت بیولوژیکی و دارویی فراوان دارند. همچنین به طور گسترده ای در سنتز ترکیبات آلی مورد استفاده قرار گرفته اند. در این فصل اهمیت و کاربرد این ترکیبات و نیز روش های متنوعی که برای سنتز آن گزارش شده است ارائه می شود.

۲-۱- بررسی ساختار ۳،۱- دی هیدروبنزوایزوفوران ها (فتالان ها) و فعالیت های

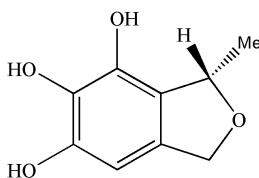
بیولوژیکی، خواص دارویی و روش های سنتزی آن ها

فتالان ها از نظر شیمیایی، بیولوژیکی و صنعتی از اهمیت بالایی برخوردار می باشند. واحدهای ساختاری آن ها در برخی از عوامل دارویی وجود داشته و دارای طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی می باشند. همچنین برخی از مشتقات آن ها در ساختار ترکیبات طبیعی یافت می شوند (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱

یکی از مشتقات فتالان ها که در طبیعت یافت شده است، ترکیب ۳-(S)-۴-۵،۴- دی هیدروکسی-۶-متوکسی-۳-متیل فتالان می باشد که در نوعی قارچ که بومی مناطق گرمسیری است وجود دارد (شکل ۲-۱) [۱].



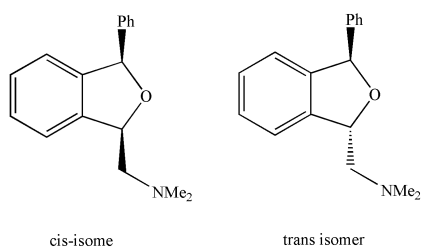
شکل ۲-۱

۱-۲-۱- کاربرد دارویی فتالان ها

گروهی از فتالان های استخلاف دار به عنوان داروی ضد حساسیت^۱ شناخته شده اند. تحقیقات نشان می دهد

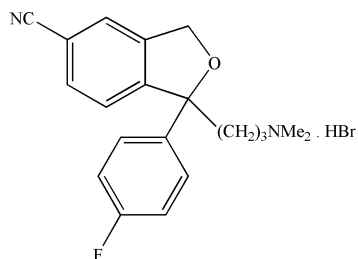
که هر دو ایزومر ۱-N,N- دی متیل آمینومتیل-۳- فنیل فتالان فعالیت ضد حساسیت دارند (شکل ۳-۱) [۲]

^۱Antihistaminic



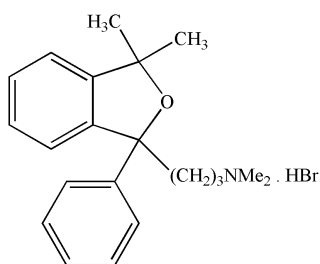
شکل ۳-۱

گروهی از دانشمندان فعالیت متابولیکی سینالوپرام - HBr^۱ که یکی از مشتقات فتالان ها می باشد را بررسی کرده اند. نتایج این تحقیقات نشان می دهد که این ترکیب به عنوان آرام بخشی^۲ عمل می کند (شکل ۴-۱) [۳].



شکل ۴-۱

ترکیب [۱-*N,N*-دی متیل پروپان-۱-آمینو هیدروبرمید] -۱- فنیل-۳ و ۳- دی متیل - فتالان] به عنوان مشتق دیگری از این دسته از هتروسیکل ها می باشد که به عنوان عامل ضد افسردگی مورد استفاده قرار می گیرد (شکل ۵-۱) [۴].

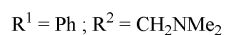
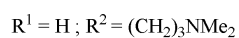
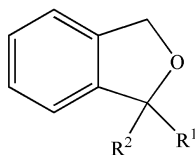


شکل ۵-۱

^۱ Citalopra

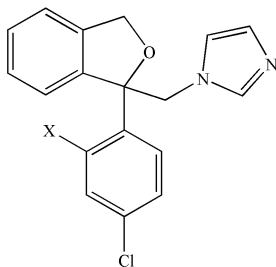
^۲ Sedative

گروهی از فتالان های استخلاف دار سنتز شده اند که خواص دارویی متعددی از خود نشان می دهند، از آن جمله مشتقات ترکیب شکل ۶-۱ دارای خواص ضد تب^۱ و ضد التهاب^۲ می باشند (شکل ۶-۱) [۵].



شکل ۶-۱

تحقیقات گروهی از دانشمندان روی فعالیت مشتقات هالوژن دار فتالان ها نشان داده که این ترکیبات به عنوان عامل اصلی داروهای قارچ کش^۳ بسیار موثر بوده و لذا در صنایع کشاورزی به کار برده می شود (شکل ۷-۱) [۶].



شکل ۷-۱

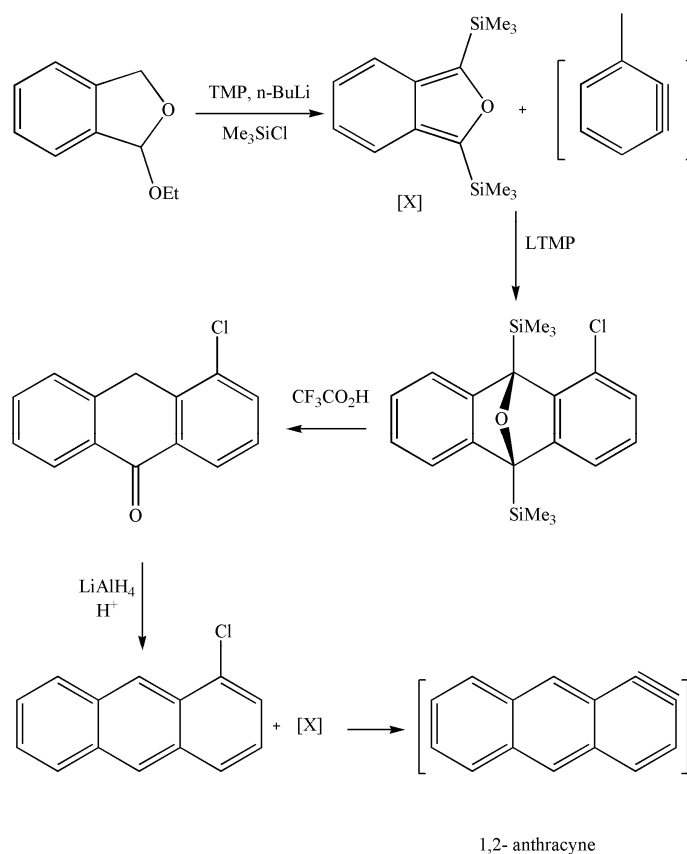
۱-۱-۲- کاربرد فتالان ها در سنتز آلی

^۱Antipyretic

^۲Antiinflammatory

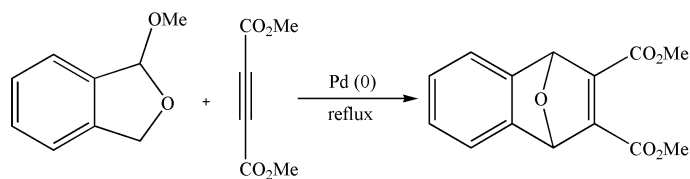
^۳Antifungal agents

فتالان ها در بسیاری از سنتز های آلی به عنوان ماده اولیه استفاده می شوند. به عنوان مثال در سنتز ۱- کلروآنتراسن از ۱- اتوکسی فتالان استفاده شده است. در این سنتز ابتدا ۱- اتوکسی فتالان با تترامیل پای پیریدین وارد واکنش شده و ترکیب ارین تولید شده است که طی یک فرایند چند مرحله ای در نهایت منجر به تولید ترکیب ۲،۱-آنتراسین می شود (شکل ۸-۱) [۷].



شکل ۸-۱

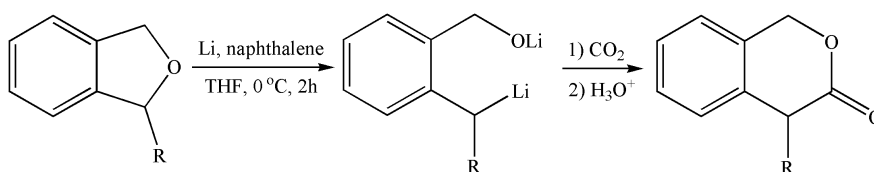
واکنش دیگری که اخیرا گزارش شده است، استفاده از ۱- متوکسی فتالان برای سنتز ایزو بنزوفوران است. این واکنش در حضور پالادیم فلزی تحت شرایط رفلاکس انجام شده است (شکل ۹-۱) [۸].



شکل ۹-۱

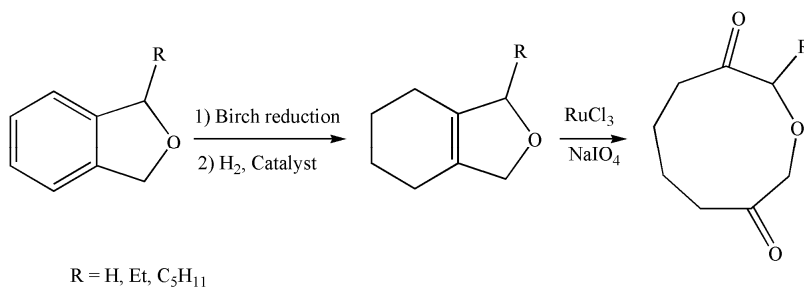
دسته ای از ایزو کرومان ها طی واکنش شیمیایی که در زیر بسط داده شده از مشتقات فتالان ها سنتز شده است

(شکل ۱۰-۱) [۹].



شکل ۱۰-۱

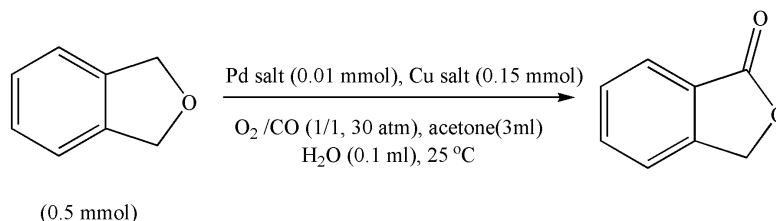
نمونه دیگری از واکنش های فتالان ها، سنتز هتروسیکل های نه عضوی است. اکسونان^۱ از مهمترین هتروسیکل های نه عضوی است که اهمیت بیولوژیکی فراوانی دارد. این ترکیب طی یک فرایند چند مرحله ای از مشتقات فتالان ها با بازده ۱۸-۴۵ درصد سنتز شده است، در مرحله اول این سنتز کاهش بیرچ و در ادامه هیدروژن دار شدن اتفاق می افتد و مرحله نهایی گسستن حلقه است (شکل ۱۱-۱) [۱۰].



شکل ۱۱-۱

یکی دیگر از واکنش های مهم فتالان ها واکنش اکسایش آنها است که در اثر اکسایش ۳،۱-دی هیدرو

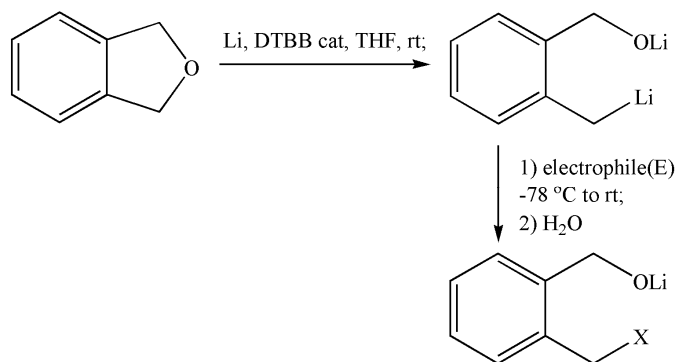
بنزوایزوفوران ها می توان فتالید ها را تهیه نمود (شکل ۱۲-۱) [۱۱].



شکل ۱-۱۲

اخيراً واکنش فتالان‌ها با لیتیم و سپس با الکتروفیل که منجر به سنتز گروهی از مشتقات بنزیل الکل شده است،

مورد توجه شیمیدانان آلی قرار گرفته است (شکل ۱-۱۳) [۱۲].



شکل ۱-۱۳

ایزو کینولین‌ها عامل موثر در بسیاری از دارو‌ها می‌باشند. به عنوان آنتی‌تومور^۱ و آنتی‌باکتری^۲ کاربرد دارد.

لذا سنتز این ترکیبات اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. روش سنتزی موثر که در سال ۲۰۰۹ برای این ترکیبات

گزارش شده است شامل واکنش فتالان‌ها با لیتیم و سپس الکتروفیل مناسب و در نهایت حلقه‌زایی است (شکل ۱-۱۴)

[۱۳] [۱۴]

^۱ Antitumor

^۲ Antibacteria