

رسالة محمد



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

## سنتز مشتقات داروئی استیلنی با استفاده از کاتالیزگر پالادیم نانوکربن

سید امیر سیادتی

اساتید راهنما

دکتر محمد باخرد

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور

دکتر نوابه نامی

بهمن ۹۱

## تقدیم به

پدر و مادر گرانقدرم که سال‌های سال، در برابر کم‌تجربه‌گی‌ها و ناپخته‌گی‌ها -  
هایم صبر پیشه کرده و با هر آنچه در توان داشتند، به رشد و شکوفایی من  
پرداختند.

برادران و خواهرانم، هم‌بازی‌های مهربان سال‌های دور کودکی و پشوانه‌های  
استوار من در آینده.

استاد عیسی صفاری، معلم و حامی همیشگی در تمامی دوران تحصیل من.

## تشکر و قدردانی از

استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمد باخرد، که زحمت راهنمایی و هدایت پایان‌نامه‌ی مرا بر عهده گرفتند و با صبر و شکیبایی فراوان، درس‌های علمی و اخلاقی ارزشمندی را به من آموختند.

استاد گرامی آقای دکتر علی کیوانلو، مدرس، و حامی دلسوز که در زمان اجرای پروژه کارشناسی ارشد اینجانب، سمت ریاست دانشکده را بر عهده داشتند و در این مقام، از هیچ تلاشی برای کمک به دانشجویان کوتاهی نکردند.

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده	
<b>فصل اول: مقدمه</b>	

۱-۱-مقدمه	۲
۲-۱-کاتالیزگرهای همگن پالادیم	۳
۱-۲-۱-پالادیم تری فنیل فسفین کلرید و پالادیم تترافنیل فسفین	۳
۲-۲-۱-پالادیم کلرید	۴
۳-۱-نانوکاتالیزگرهای پالادیمی	۴
۱-۳-۱-پالادیم تثبیت شده روی فولرن	۴
۲-۳-۱-نانوپالادیم فلزی	۵
۳-۳-۱-نانولوله ی فلزی پالادیم	۵
۴-۱-واکنش جفت شدن سونوگاشیرا	۶
۵-۱-اصلاح و بهینه سازی واکنش سونوگاشیرا	۸

## فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۲-نانولوله ی کربنی	۱۵
۲-۲-سنتز کمپلکس نانولوله ی کربن-سیستيامین-پالادیم	۱۷
۳-۲-واکنش سونوگاشیرا توسط نانولوله ی کربن-سیستيامین-پالادیم	۲۱
۴-۲-بررسی بازده مشتقات استیلنی سنتز شده توسط نانولوله ی کربن-سیستيامین-پالادیم	۲۲

۲۳..... ۲-۵-باز یافت کاتالیزگر

۲۳..... ۲-۶-نتیجه گیری

۲۴..... ۲-۷-آینده نگری

### فصل سوم: بخش تجربی

۲۶..... ۳-۱-دستگاه ها

۲۷..... ۳-۲-مواد اولیه

۲۷..... ۳-۳-سنتز کمپلکس نانولوله ی کربن-سیستیمین-پالادیم

۲۸..... ۳-۴-روش عمومی برای واکنش جفت شدن سونوگاشیرا

۲۸..... ۳-۵-روش عمومی برای جداسازی و شناسایی محصولات

۲۸..... ۳-۶-محاسبه میزان بازده واکنش

۲۹..... ۳-۷-باز یافت کاتالیزگر

۳۰..... مراجع

## چکیده

در این تحقیق روشی برای سنتز کاتالیزگر پالادیم که بر بستر نانولوله ی کربنی می باشد، ارائه شده است و شرایط بهینه واکنش سونوگاشیرا در حضور این کاتالیزگر نیز، مورد بررسی و آزمایش قرار گرفت.

نانولوله کربنی عامل دار شده با اسیدکربوکسیلیک تحت جو آرگون با تیونیل کلرید واکنش داده شد که این واکنش منجر به تولید ترکیب نانولوله اسیدکلریددار گردید. سپس نانولوله ی اسیدکلریددار شده همراه با لیگاند سیستمین، در حضور باز و حلال دی‌متیل فرمامید، حرارت داده شد که طی آن نانولوله ی کربنی متصل به لیگاند سیستمین سنتز گردید. کمپلکس پالادیم بنزونیتریل کلرید (II) با نانولوله ی مرحله ی قبل در حلال دی‌متیل فرمامید هم‌زده شد تا نانوکاتالیزگر پالادیمی بدست آید .

برای بهینه‌سازی شرایط واکنش جفت‌شدن سونوگاشیرا توسط نانوکاتالیزگر پالادیمی، ابتدا اثر بازهای مختلف روی بازده واکنش مورد بررسی قرار گرفت و سپس مناسب‌ترین باز برای آن، جهت انجام واکنش بین تعدادی از مشتقات آریل‌هالید با استیلن‌های انتهایی مورد استفاده قرار گرفت.

**کلمات کلیدی:** نانولوله ی کربنی، واکنش سونوگاشیرا، نانوکاتالیزگر پالادیمی، سیستمین، آریل‌هالید، استیلن انتهایی

# فصل اول

مقدمه



## ۱-۱-مقدمه

فلز پالادیم چهل و ششمین عنصر جدول تناوبی دارای دو حالت پایدار با ظرفیت صفر به صورت فلزی و نیز حالت (+۲) اکسیده شده می‌باشد و معمولاً به صورت اولیگومر پالادیم کلرید (II) در بازار به فروش می‌رسد.



پالادیم قادر به کاتالیز کردن بسیاری از واکنش‌های شیمیایی می‌باشد، به همین دلیل مورد توجه پژوهشگران شیمی آلی است. برای مثال از این عنصر به منظور تسریع فرایند هیدروژن‌دار کردن اولفین‌ها، و انجام انواعی از واکنش‌های جفت‌شونده مانند جفت‌شدن هک و سونوگاشیرا استفاده می‌شود [۱، ۲]. این فلز جزو عناصر گران قیمت می‌باشد و مشتقات تجاری آن نیز معمولاً گران هستند.

با توجه به توانایی پالادیم در کاتالیز واکنش‌های مختلف شیمیایی، توجه پژوهشگران نسبت به بهینه‌سازی ساختار و ساخت مشتقاتی از کمپلکس‌های پالادیم با خواص کاتالیزکنندگی بالاتر معطوف گردید [۲].

## ۱-۲- کاتالیزگرهای همگن<sup>۱</sup> پالادیم:

---

<sup>1</sup> Homogeneous

پالادیم را همانند بسیاری از کاتالیزگرهای دیگر می‌توان در دو گروه اصلی همگن و ناهمگن<sup>۱</sup> طبقه‌بندی نمود.

اولین گونه‌های پالادیم به کار رفته در واکنش‌های جفت‌شدن که در حقیقت یکی از مهم‌ترین واکنش‌ها در شیمی هتروسیکل هستند، به صورت همگن یعنی هم‌فاز با محیط واکنش بوده‌اند. معمولاً گونه‌های همگن پالادیم شامل کمپلکس‌هایی با لیگاندهای آلی یا معدنی کوچک بوده که در حلال‌های مناسب حل شده و به صورت مستقیم و هم‌فاز با محلول واکنش، با واکنش دهنده‌ها در تماس می‌باشند.

عمده‌ترین گونه‌های پالادیمی که به صورت همگن در واکنش سونوگاشیرا به کار می‌روند، شامل موارد زیر می‌باشند:

#### ۱-۲-۱- پالادیم‌تری‌فنیل فسفین کلرید (II) و پالادیم‌تترافنیل فسفین:

کمپلکس پالادیم‌تری‌فنیل فسفین کلرید (II) جامد زرد رنگی است که از فعال‌ترین کمپلکس‌های پالادیمی در کاتالیز کردن واکنش‌های جفت‌شدن کربن-کربن بوده و ناپایدارتر از کمپلکس‌های رایج دیگر می‌باشد. این کمپلکس به آسانی از واکنش لیگاند تری‌فنیل فسفین با اولیگومر پالادیم کلرید بدست می‌آید. این ترکیب مزیت‌هایی مانند حساسیت کمتر به اکسید شدن و پایداری بیشتر در جو اتمسفر را نسبت به پالادیم‌تترافنیل فسفین دارا می‌باشد. اما از نظر میزان فعالیت و زمان تکمیل فرایند، در سطح پایین‌تری از ترکیب دوم قرار دارد [۱].

---

<sup>1</sup> Heterogeneous

## ۱-۲-۲-پالادیم کلرید (II):

اولیگومر پالادیم کلرید، چگال و کم حجم بوده و به صورت تجاری در بازار عرضه می شود. معمولاً بعضی از کمپلکس های پالادیمی مانند تری فنیل فسفین ها و بنزونیتریل ها به آسانی از واکنش این اولیگومر با لیگاندهای مربوطه حاصل می شوند. هنگامی که آب را به عنوان حلال واکنش انتخاب کنیم، از این ترکیب می توان به صورت مستقیم و بدون تبدیل به کمپلکس های دیگر استفاده نمود. البته در این صورت بازده واکنش نسبتاً پایین می باشد و می توان به منظور افزایش درصد محصول، لیگاند تری فنیل فسفین را به صورت جداگانه به محلول واکنش اضافه کرد [۳ و ۴].

## ۱-۳-۳-نانوکاتالیزگرهای پالادیمی<sup>۱</sup>:

با توجه به میزان بالای فعالیت نانو ترکیبات مختلف، در ادامه به چند نمونه از نانوکاتالیزگرهای پالادیم اشاره می شود.

## ۱-۳-۱-پالادیم تثبیت شده روی فولرن<sup>۲</sup>:

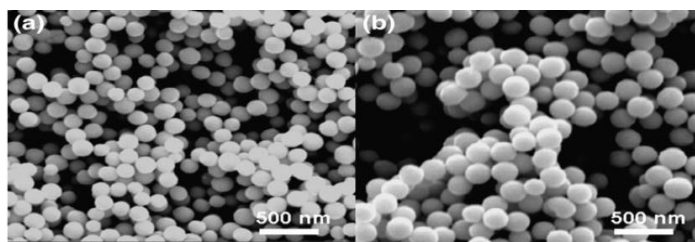
خاصیت ذاتی فولرن در تشکیل پیوندهای کوالانسی و واندروالسی با بسیاری از گروه های عاملی و همچنین میزان بالای سطح فعال در فولرن نسبت به دیگر مواد مانند نانولوله ها، پژوهشگران را بر آن داشت تا کمپلکس هایی بین این نانوکربن ها و پالادیم کلرید ایجاد کرده و از آن در واکنش هایی مانند سونوگاشیرا و واکنش های مشابه استفاده کنند. لازم به ذکر است که در حال حاضر قیمت بالای فولرن نسبت به دیگر نانوترکیبات کربنی، از توسعه تجاری این کاتالیزگرها جلوگیری می کند. واکنش های کاتالیزشونده توسط این نانوترکیب ها نیز به دلیل میزان بالای سطح فعال در آن ها، با بازده و سرعت بیشتری همراه هستند [۵].

<sup>1</sup> Palladium Nanocatalyst

<sup>2</sup> Fullerene

### ۱-۳-۲-نانوپالادیم فلزی:

در این حالت قطعه‌های تقریباً ۸۰ نانومتری فلز پالادیم که از طریق خردشدن در آسیاب‌های خاص ساخته شده‌اند (شکل ۱-۱)، به طور مستقیم و به صورت فلزی وارد واکنش می‌شوند. پخش شدن این نانوذرات در محلول به سختی انجام می‌شود و وجود دستگاه فراصوت برای پخش کردن آن‌ها در حلال ضروری می‌باشد [۶]. از این گونه پالادیم در واکنش سونوگاشیرا در غیاب لیگندهای آلی و یدیمس استفاده شده که از بازده نسبتاً خوبی برخوردار بوده است. این نانوکاتالیزگر قابل بازیافت بوده اما، درصد نسبتاً بالایی از پالادیم آن در اثر اکسیدشدن در فرایند واکنش غیرفعال شده و از چرخه واکنش خارج می‌گردد.

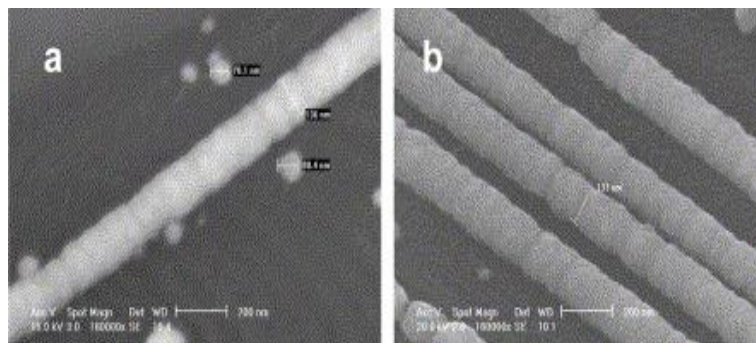


شکل (۱-۱)

### ۱-۳-۳-نانولوله فلزی پالادیم:

نانولوله پالادیم فلزی، در سال ۲۰۰۹ توسط پژوهشگران مهندسی مواد در مونترال با یک روش فیزیکی به نام رسوب خودبه‌خودی، در بستر فولاد متخلخل ضد زنگ ساخته شده است (شکل ۱-۲). در سال ۲۰۰۹ جی یانگ و همکارانش، در دو دانشکده فیزیک و شیمی دانشگاه ملی سنگاپور موفق به سنتز این نانوسیم‌ها و بکار گرفتن آن برای کاتالیز کردن واکنش هک گردیدند [۸۷].

از معایب این گونه نانوکاتالیزگرهای پالادیمی می‌توان به اکسیدشدن بدون بازگشت در طی واکنش اشاره نمود.



شکل (۱-۲)

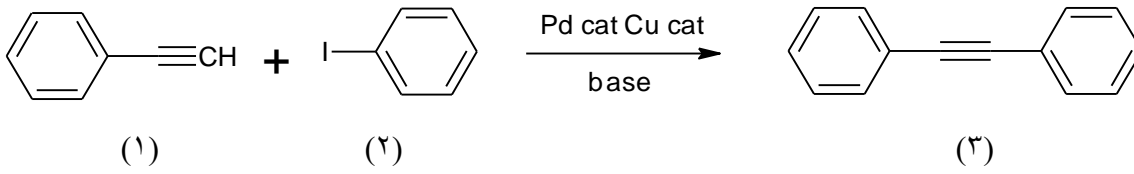
#### ۱-۴- واکنش جفت‌شدن سونوگاشیرا<sup>۱</sup>:

از جمله واکنش‌های جفت‌شدن کربن-کربن بوده که اغلب توسط کمپلکس‌های پالادیمی کاتالیز می‌شود. در این واکنش آلکین‌های انتهایی مانند فنیل استیلن (۱) هیدروژن خود را از دست داده و به یک آریل هالید مانند فنیل یدید (۲) متصل می‌شوند (طرح ۱-۱).

محصول این واکنش یک آلکین میانی مثل دی‌فنیل استیلن (۳) می‌باشد و مکانیسم این واکنش نیز طی یک چرخه اکسایش و کاهش پالادیم که به صورت کمپلکس در محلول حضور دارد، پیش می‌رود. در واکنش‌های اولیه سونوگاشیرا نیز، حضور باز و کمک کاتالیزگر یدیدمس ضروری نبوده است. اکنون با ورود کاتالیزگرهای ناهمگن، به هیچ وجه نیاز به استفاده از یدیدمس نیست. نخستین بار این واکنش در سال ۱۹۷۵ توسط کنکیچی سونوگاشیرا و همکارش هاگیهارا<sup>۲</sup> گزارش شد [۹].

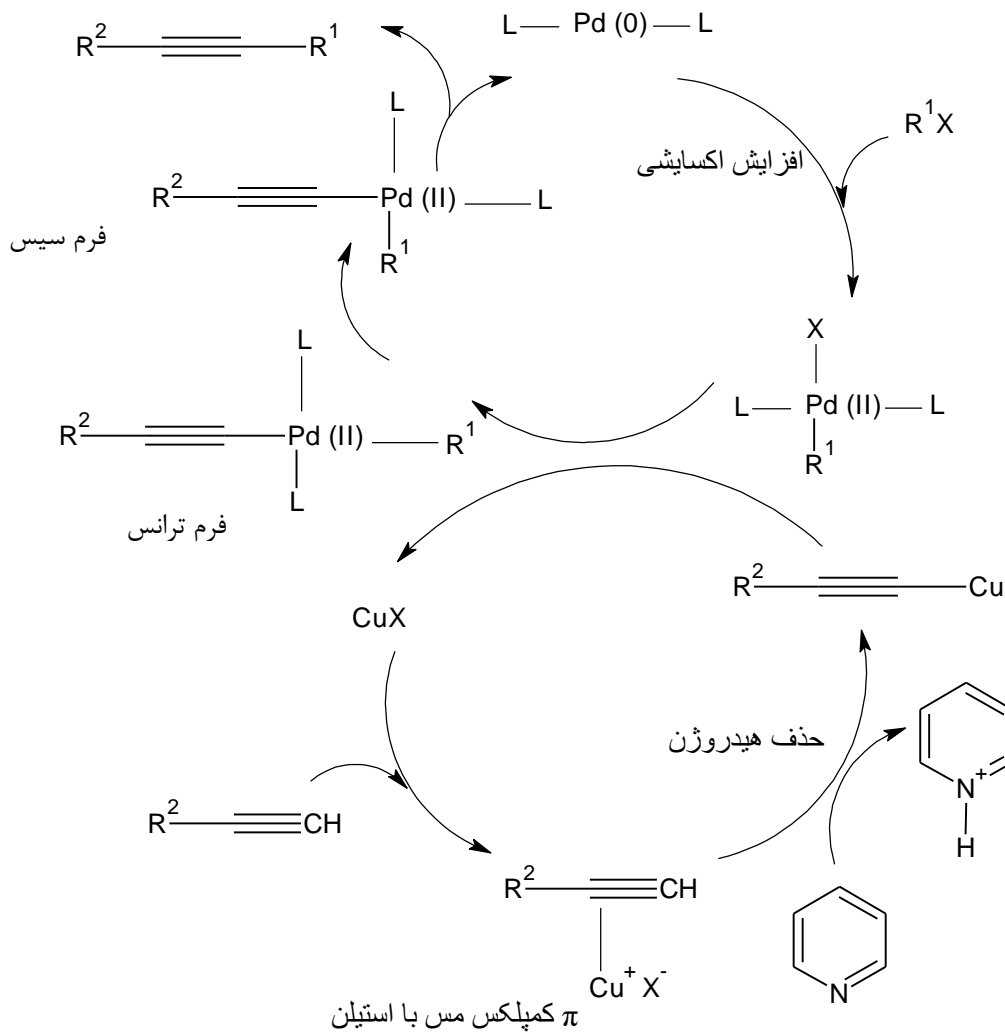
<sup>1</sup> Sonogashira Coupling Reaction

<sup>2</sup> Sonogashira and Hagihara



طرح (۱-۱)

مکانیسم فرایند سونوگاشیرا:



طرح (۲-۱)

مطابق با طرح (۱-۲)، واکنش با یک فرایند افزایش اکسایشی آریل هالید به کمپلکس پالادیم صفر آغاز می-شود. کاتیون مس با ترکیب آلکین یک  $\pi$  کمپلکس تشکیل می‌دهد. در اثر کنده‌شدن هیدروژن توسط باز از آلکین انتهایی، کاتیون مس به انتهای آلکین متصل می‌گردد. ترکیب آلی فلزی مس با کمپلکس پالادیم واکنش داده و کاتیون مس از ترکیب جدا می‌شود. سپس کمپلکس پالادیم از حالت ترانس به شکل سیس تغییر شکل داده و در نهایت آلکین مورد نظر به آریل متصل شده و پالادیم نیز دوباره به حالت اکسایشی صفر در می‌آید.

### ۱-۵- اصلاح و بهینه‌سازی واکنش سونوگاشیرا:

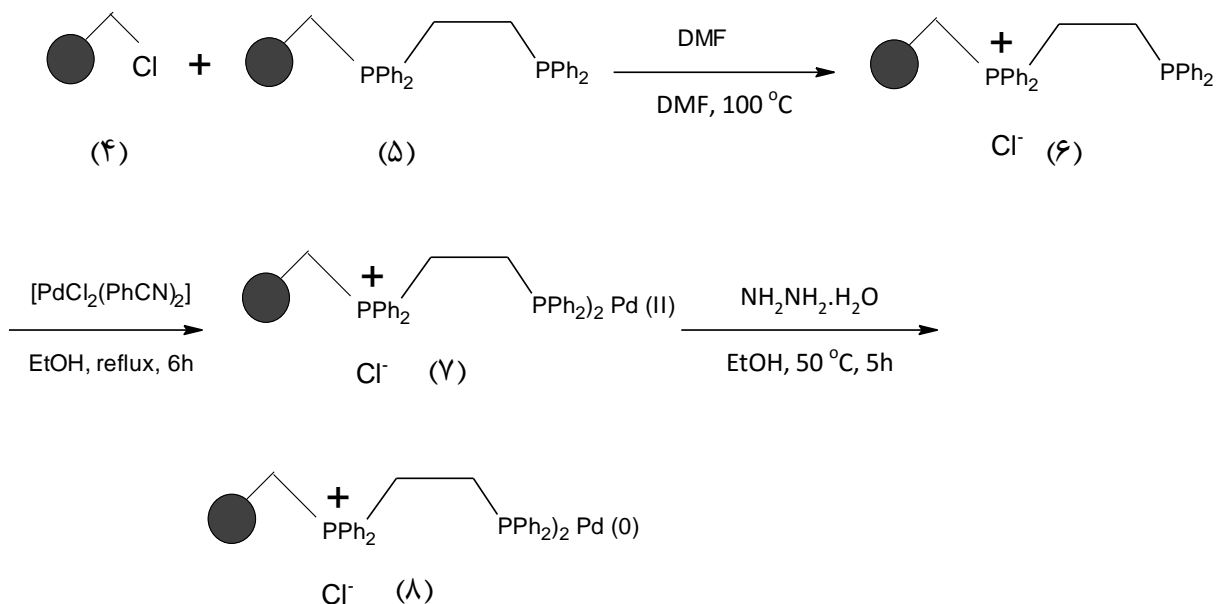
در سال‌های اخیر اصلاحات مختلفی روی واکنش سونوگاشیرا انجام شده که استفاده از آن را برای سنتز پلیمرها و داروها نسبت به گذشته، مطلوب‌تر و آسان‌تر نموده است. بسیاری از این اصلاحات به کمک ابداع و به کارگیری کاتالیزگرهای ناهمگن انجام شده است. در ادامه به نمونه‌هایی از این کاتالیزگرها اشاره خواهیم نمود.

کمپلکس پالادیم‌دی‌فنیل‌فسفینواتان تثبیت‌شده روی پلی‌استایرن<sup>۱</sup> (۸)، یکی از کاتالیزگرهای ناهمگن می-باشد که در سال ۲۰۰۹ به منظور انجام واکنش سونوگاشیرا ساخته و به کار گرفته شد [۱۰]. برای ساخت این کاتالیزگر ناهمگن، ابتدا پلی‌استایرن دارای کلر (۴) با ترکیب دی‌فنیل‌فسفینواتان (۵) در حلال دی-متیل‌فرمامید و در دمای ۱۰۰ درجه واکنش می‌دهد. در ادامه پلی‌استایرن عامل‌دار شده حاصل از واکنش قبل (۶) با کمپلکس پالادیم‌بنزونیتریل کلرید (II) در حلال اتانول به مدت ۶ ساعت رفلاکس می‌شود تا فسفین انتهایی بتواند لیگاند بنزونیتریل را از کمپلکس پالادیم بیرون رانده و یک کمپلکس جدید (۷) ایجاد کند.

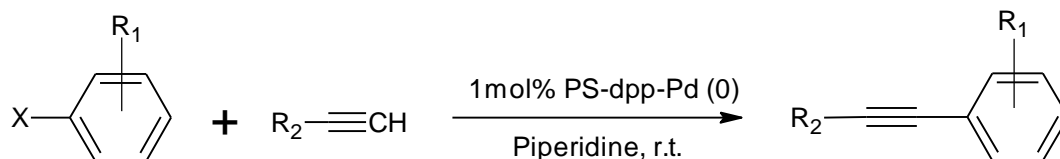
---

<sup>1</sup> Polystyrene

در نهایت کمپلکس پالادیم پلی استایرن ایجاد شده، همراه با هیدرازین آبدار به مدت ۵ ساعت در حلال اتانول حرارت داده شد تا لیگاند کلر از کمپلکس خارج شده و پالادیم (+۲) تبدیل به پالادیم (۰) گردد.



سپس کاتالیزگر (۸) جهت انجام واکنش جفت شدن سونوگاشیرا به کار گرفته شد. پس از بهینه شدن شرایط واکنش مانند نوع باز و حلال، واکنش جفت شدن بین انواعی از مشتقات استیلنی و آریل هالیدها توسط کاتالیزگر (۸) با استفاده از باز پی پیریدین مورد بررسی قرار گرفت که داده‌های مطلوبی را به دست داد. در این آزمایش‌ها، آریل هالیدهایی که دارای مشتقات یدید بودند، بازده بالاتری را نسبت به دیگر هالیدها داشته اند.



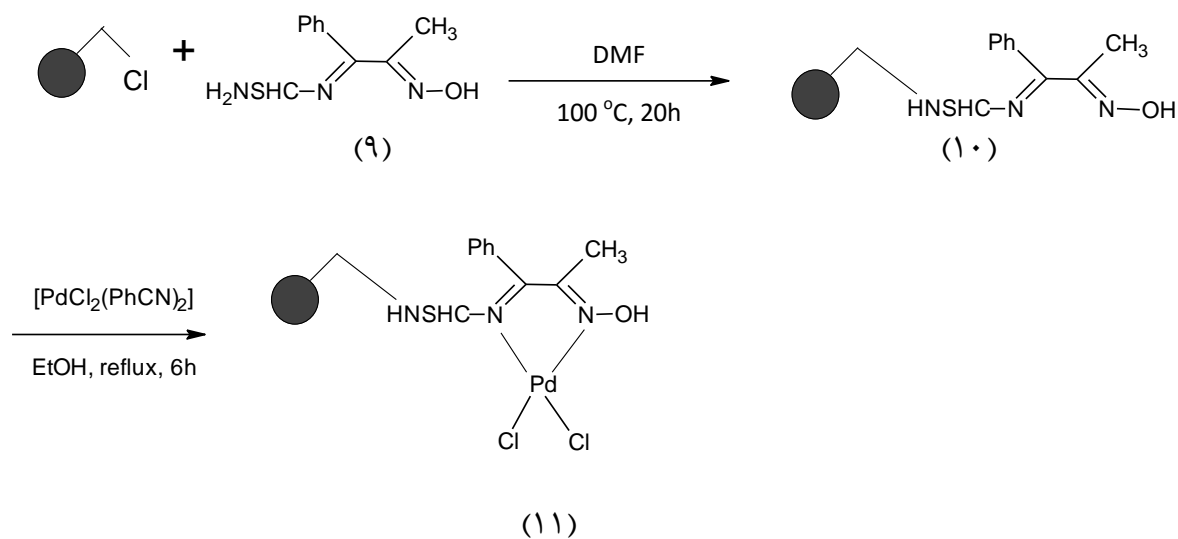
$\text{R}_1 = \text{H}, 4\text{-NO}_2, 2\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}$

$\text{R}_2 = \text{Ph}, n\text{-But}, (\text{Me})_3\text{Si}, \text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$



یکی دیگر از کاتالیزگرهای معرفی شده ناهمگن برای انجام واکنش سونوگاشیرا، کمپلکس پالادیم فنیل ۱،۲- پروپان دی اون-۲-اکسیم تیوسمی کاربازون تثبیت شده روی پلی استایرن (۱۱) است [۱۱]. کاتالیزگر مورد نظر در شرایط هوای<sup>۱</sup> و بدون نیاز به جو خنثی واکنش سونوگاشیرا را انجام می دهد.

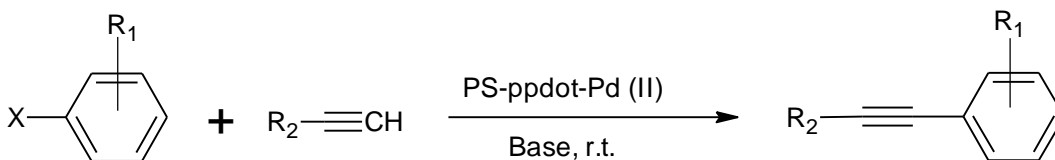
برای سنتز این کمپلکس ابتدا پلی استایرن کلردار شده همراه با لیگاند مذکور (۹) در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد در حلال دی متیل فرمامید به مدت ۲۰ ساعت حرارت داده شد. در اثر واکنش جانشینی، لیگاند از سر نیتروژن آمین به پلیمر متصل می گردد. در ادامه پلیمر متصل شده به لیگاند یعنی ترکیب (۱۰) همراه با کمپلکس پالادیم بنزونیتریل کلرید (II) به مدت ۱۲ ساعت در حلال اتانول رفلکس گردید که موجب تولید کمپلکس (۱۱) شد.



از این کاتالیزگر نیز در واکنش سونوگاشیرا استفاده شد که ابتدا برای بهینه سازی شرایط واکنش در حضور آن، واکنش آریل هالید و فنیل استیلن با چند نوع باز مورد آزمایش قرار گرفت. با توجه به بازده واکنش ها، تری اتیل آمین با بازده ۹۷ درصد به عنوان بهترین باز انتخاب شد.

<sup>1</sup> Aerobic Condition

پس از بهینه کردن شرایط واکنش برای کاتالیزگر مورد نظر، واکنش انواعی از مشتقات استیلنی با مشتقات آریلهالید در حضور این کمپلکس مورد آزمایش قرار گرفت. در مورد این کاتالیزگر نیز، مشتقات دارای آریلیدید بازده بیشتری را نسبت به دیگر آریلهالیدها داشته اند.

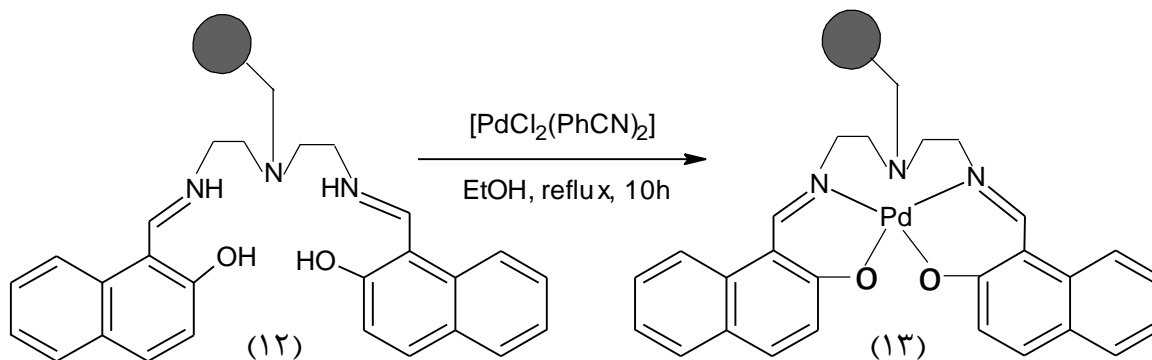


R<sub>1</sub>= H, 4-COCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-CN, 4-F

R<sub>2</sub>= Ph, n-But, (Me)<sub>3</sub>Si, CH<sub>2</sub>OH

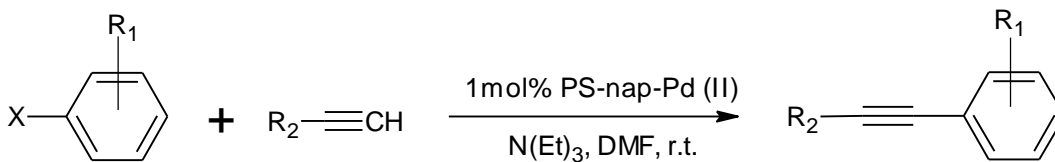
X=I, Br

لیگاند بیس (نفتیلیدن آمینو) دی اتیلن تری آمین متصل به پلی استایرن (۱۲) نیز یکی دیگر از بسترهای ناهمگن مناسب برای کمپلکس های پالادیم است [۱۲]. کاتالیزگر سنتز شده از این ترکیب نیز واکنش سونوگاشیرا را همراه با میزان بالای محصولات، در شرایط ملایم<sup>۱</sup> و هوازی انجام می دهد [۱۳]. در این فرایند برای اتصال پالادیم به لیگاند ناهمگن (۱۲)، کمپلکس پالادیم بنزونیتریل کلرید (II) به مدت ۱۰ ساعت در حلال اتانول به همراه این لیگاند رفلکس شد.



<sup>1</sup> Mild condition

واکنش مقابل توسط این کاتالیزگر در حلال دی‌متیل‌فرمامید و در حضور باز تری‌اتیل‌آمین انجام می‌شود. شرایط واکنش ملایم بوده و بیشترین بازده مربوط به آریل‌یدیدها می‌باشد.

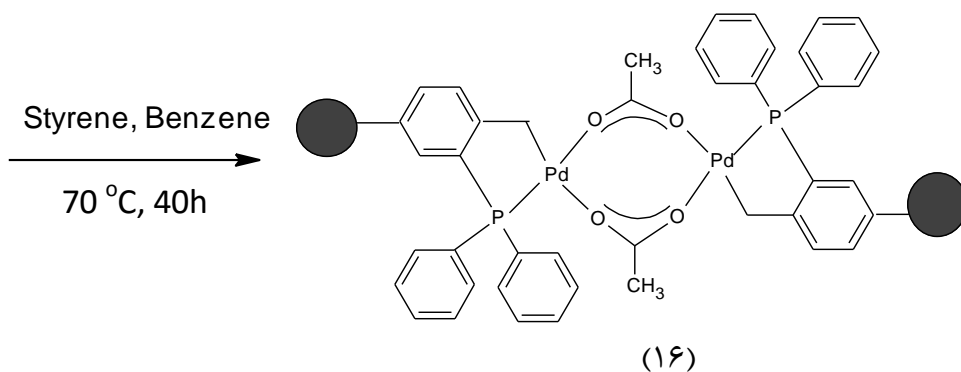
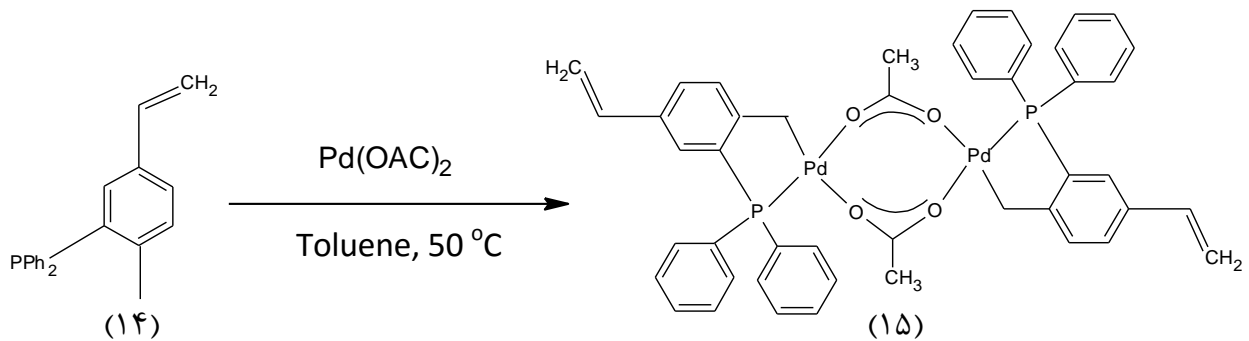


R<sub>1</sub>= H, 4-Br, 4-Cl, 4-OCH<sub>3</sub>

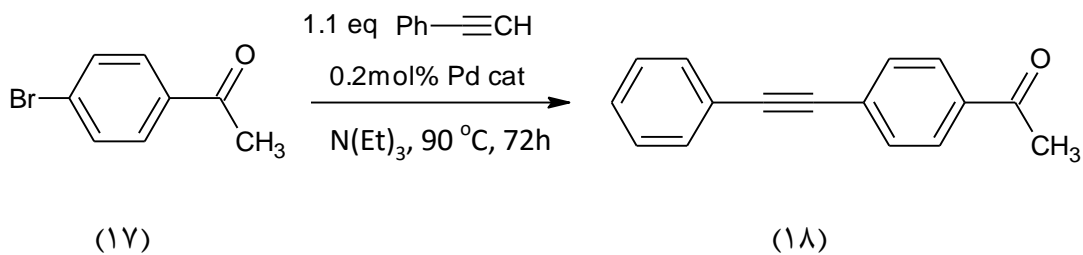
R<sub>2</sub>= Ph, n-But, (Me)<sub>3</sub>Si

X=I, Br, Cl

کاتالیزگرهای ناهمگن پالادیم که در موارد قبلی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، از اتصال لیگاند به بستر ناهمگن در مرحله اول و جذب کمپلکس پالادیم در مرحله دوم ساخته شده‌اند. در مثال زیر ابتدا لیگاند مورد نظر با کمپلکس پالادیم وارد واکنش شده و سپس بر روی پلیمر تثبیت می‌گردد. ابتدا لیگاند فسفینی دارای وینیل (۱۴) با پالادیم‌استات در حلال تولوئن واکنش داده و یک کمپلکس واسطه (۱۵) را تولید می‌کند. سپس لیگاند مورد نظر، از پایانه وینیل با استایرن وارد واکنش افزایشی می‌گردد و کمپلکس ناهمگن نهایی (۱۶) را تولید می‌کند. این کاتالیزگر نیز دارای بازده قابل توجهی در واکنش سونوگاشیرا می‌باشد [۱۴]. در روش سنتز این کمپلکس‌ها، ابتدا لیگاند همگن با پالادیم واکنش داده و سپس کمپلکس دارای پالادیم به بدنه پلیمر متصل شده است [۱۵ و ۱۶].



در یک نمونه از واکنش‌های جفت‌شدن کربن-کربن که با کمک این نوع کاتالیزورها انجام شد، ۴-برومو فنیل‌تانون (۱۷) در حضور باز تری‌اتیل‌آمین با فنیل‌استیلین واکنش داد و ترکیب ۴-(فنیل‌اتینیل)فنیل-اتانون (۱۸) را تولید کرد. این واکنش از بازده بالایی برخوردار بوده اما با توجه به حرارت بالای مورد نیاز و همچنین زمان طولانی واکنش، چندان مطلوب نیست.

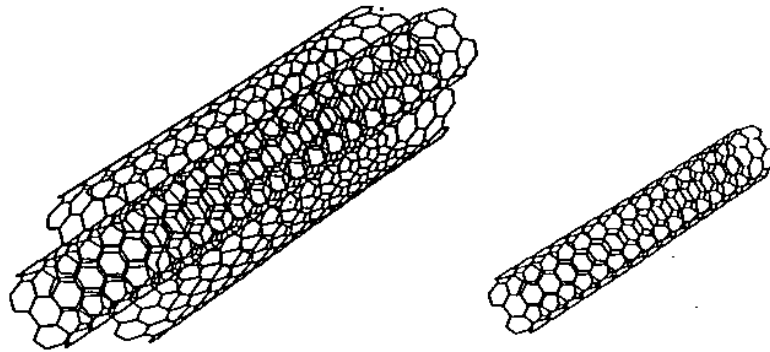


# فصل دوم

بحث و نتیجه گیری

## ۱-۲- نانولوله کربنی<sup>۱</sup>:

نانولوله‌های کربنی از صفحات کربن به ضخامت یک اتم و به شکل استوانه‌های توخالی ساخته شده‌اند. این نوع مواد ابتدا به صورت کره فولرن<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۱ توسط سامیو ایجیما کشف شد [۱۷]. هم خانواده استوانه‌ای شکل آن نیز در سال ۱۹۹۲ توسط اِبسن و همکارانش معرفی شد [۱۸]. این آلترپ جدید کربن با ساختار استوانه‌ای شکل در اندازه نانو (شکل ۱-۲)، سبک، بسیار محکم، و مانند فلزات، رسانا می باشد [۱۹ و ۲۰].



شکل (۱-۲)

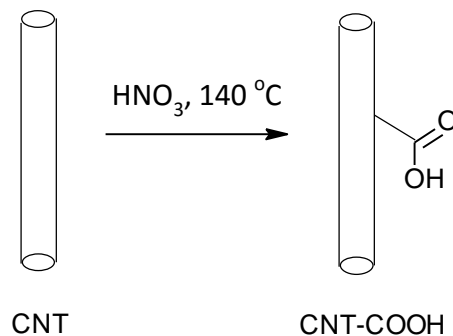
خواص ویژه و منحصر به فرد از جمله استحکام کششی خوب و طبیعت کربنی و سبک نانولوله‌ها باعث شده که در سال‌های اخیر تحقیقات گسترده‌ای در زمینه روش‌های سنتز و رشد نانولوله‌ها انجام شود [۲۱ و ۲۲]. همچنین، کارهای نظری و عملی زیادی نیز بر روی ساختار اتمی و ساختارهای الکترونی نانولوله صورت گرفته است [۲۳-۲۶].

<sup>1</sup> Carbon Nano Tube

<sup>2</sup> Fullerene Bulk

بعد از ساخت اولین نانولوله، دانشمندان روی روش‌های سنتز آن تحقیقات زیادی انجام داده و به روش‌های مختلفی برای تولید آن دست یافتند. امروزه سنتز نانولوله‌ها یک مسأله کاملاً حل شده است لذا کمتر محققى به دنبال سنتز نانولوله با روش‌های خاص می‌باشد [۲۷-۳۰]. اما آنچه که برای پژوهشگران این رشته در الویت قرار دارد، استفاده از این ترکیبات کربنی برای ساخت مواد صنعتی و مخصوصاً کاتالیزورها می‌باشد. به همین دلیل در این پروژه، هدف سنتز یک کاتالیزگر پالادیمی با استفاده از نانولوله به عنوان بستر ناهمگن و استفاده از آن در واکنش سونوگاشیرا می‌باشد.

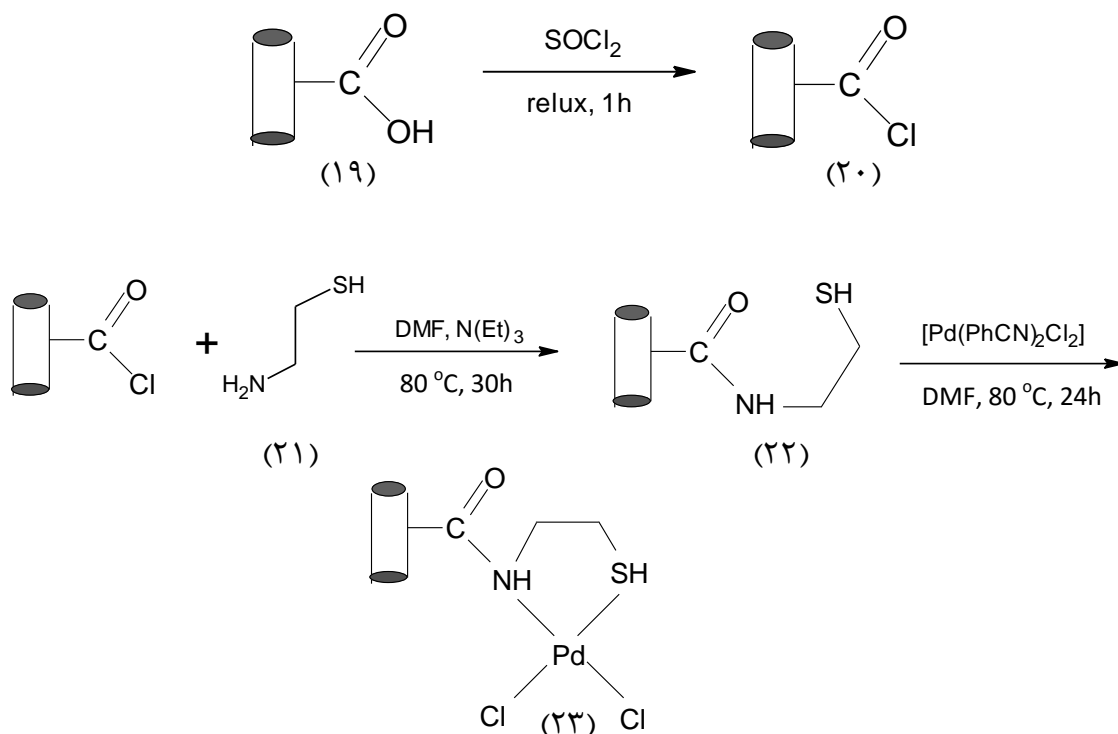
برای عامل‌دار کردن شیمیایی نانولوله‌ها از روش اکسیدکردن سطح استفاده می‌شود. محققان از این روش برای افزایش میزان پراکندگی نانولوله‌های کربنی در حلال استفاده کرده‌اند [۳۱-۳۴]. در یکی از روش‌ها ابتدا نانولوله‌های کربنی در حضور اسیدنیتریک در دمای بالا، اکسید شده (شکل ۲-۲) و سپس جهت بررسی ایجاد گروه‌های عاملی روی سطح نانولوله‌ها از تکنیک طیف‌سنجی مادون قرمز استفاده می‌گردد [۳۵]. با استفاده از این تکنیک‌ها حضور گروه‌های عاملی کربوکسیلیک‌اسید COOH و هیدروکسیل OH بر روی سطح نانولوله‌های کربنی اثبات شده است. با این حال براساس تجزیه و تحلیل پراکندگی در محیط‌های آبی مشاهده شده است که استفاده از محیط اسیدی با دمای بالا می‌تواند منجر به جذب مقدار مناسبی از گروه‌های عاملی روی سطح نانولوله‌های کربنی شود.



شکل (۲-۲)

## ۲-۲- سنتز کمپلکس نانولوله کربن-سیستيامين-پالاديم:

ابتدا نانولوله کربنی دارای کربوکسیلیک اسید (۱۹)، در جو آرگون با تیونیل کلرید خالص به مدت یک ساعت رفلکس شد. نانولوله اسیدکلریددار شده (۲۰) توسط دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۳۶۰۰ دور در دقیقه، در پایین لوله آزمایش ته نشین گردیده و از تیونیل کلرید مایع جدا شد. سپس ترکیب (۲۰)، چند مرتبه به وسیله حلال تولوئن خشک شستشو داده شد تا به طور کامل از تیونیل کلرید واکنش نداده جدا شود. در مرحله بعد نانولوله کلرواسیددار شده (۲۰) به حلال دی‌متیل فرمامید اضافه شد و پس از افزایش لیگاند ۲-مرکاپتواتیل آمین<sup>۱</sup> (سیستيامين) (۲۱) و باز تری اتیل آمین، محلول به مدت ۳۰ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد همراه با هم زدن حرارت داده شد. پس از انجام واکنش، مخلوط حاصل در دستگاه سانتریفیوژ قرار گرفت و محصول (۲۲) جداسازی و توسط اتانول چندین مرتبه شستشو داده شد.



<sup>1</sup> 2-Mercaptoethylamine or Cysteamine

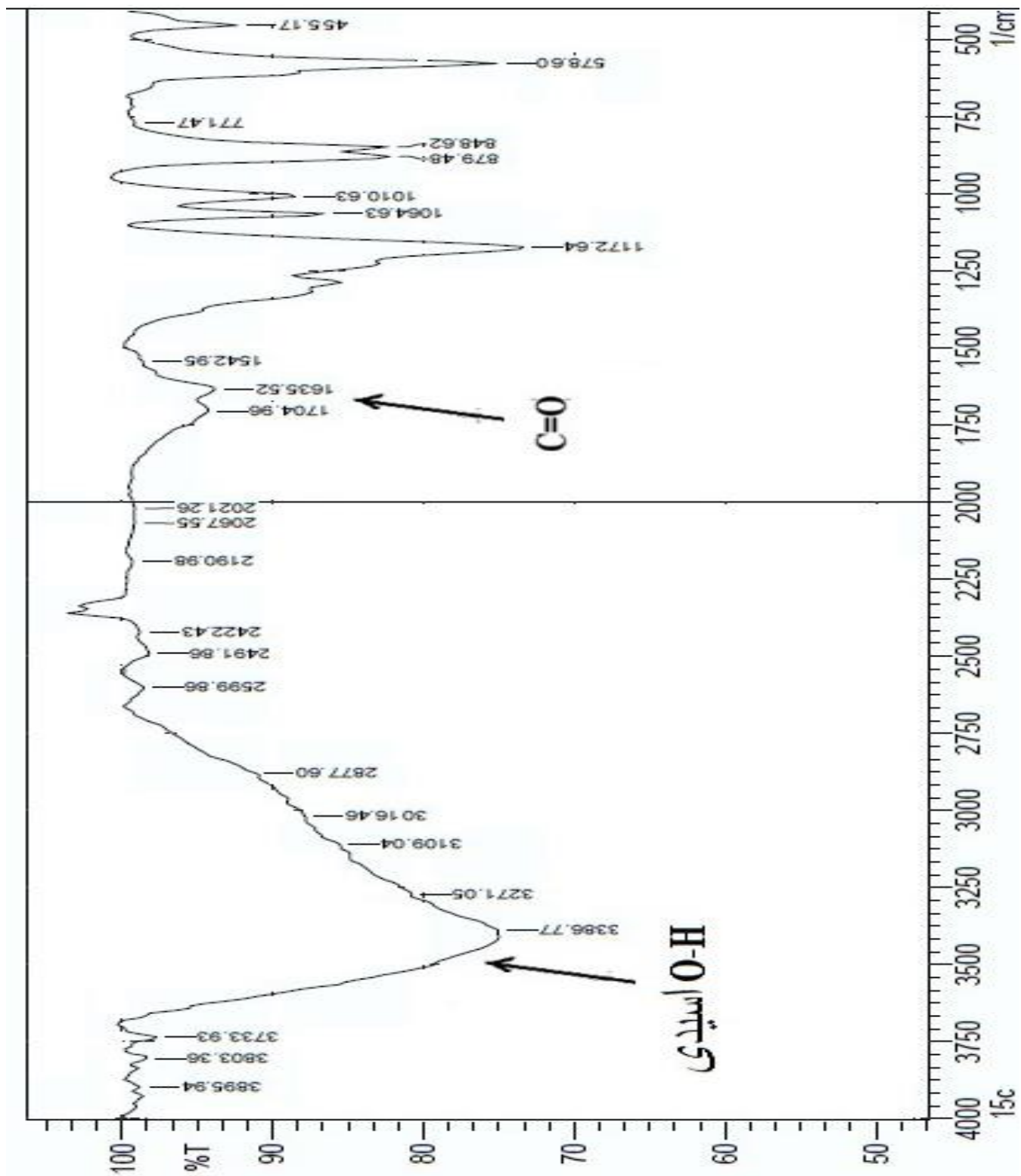


در انتها نانولوله کربنی (۲۲) با کمپلکس پالادیم بنزونیتریل کلرید در حلال دی‌متیل‌فرمامید به مدت ۲۴ ساعت در حرارت ۸۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد و سپس محصول (۲۳) توسط سانتریفیوژ جداسازی و چند بار با اتانول گرم شسته شد. شواهد بدست آمده از طیف مادون‌قرمز نشان دهنده اتصال لیگاند آلی سیستیمین به بستر اسیدی نانولوله است. همان‌گونه که در طیف‌های (الف) و (ب) مشاهده می‌شود، پیک پهن مربوط به O-H اسیدی که در طیف نانولوله اسیدی (۱۹) مشاهده می‌شود، در طیف مربوط به نانولوله لیگاندار شده (۲۲) دیده نمی‌شود. نیز در طیف مربوط به نانولوله (۲۲) در  $1650\text{ cm}^{-1}$  و  $1704\text{ cm}^{-1}$  دو پیک مربوط به C=O آمیدی مشاهده می‌شود. در ناحیه  $2923\text{ cm}^{-1}$  پیک مربوط به C-H آلیفاتیک مشاهده می‌شود که نشان دهنده وجود  $\text{CH}_2$  های لیگاند مورد نظر در ترکیب نانولوله است. و نیز در  $3394\text{ cm}^{-1}$  پیک تیز N-H مشاهده می‌گردد. در نزدیکی فرکانس  $2400\text{ cm}^{-1}$  نیز پیک تیز و واضح مربوط به پیوند تیول S-H به راحتی قابل مشاهده می‌باشد [۳۶-۴۲].

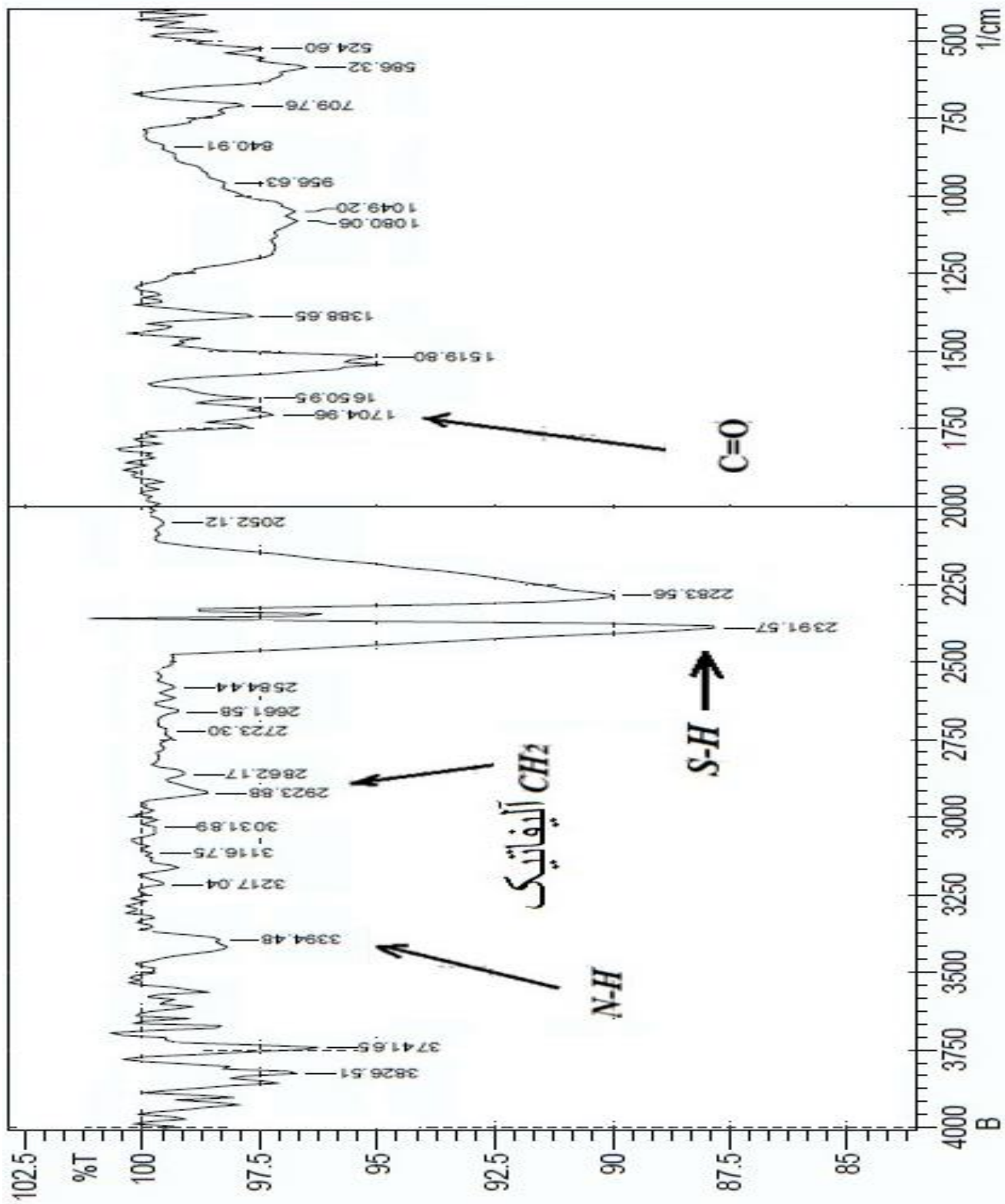
برای اطمینان از تشکیل کمپلکس و جذب موفق پالادیم تثبیت‌شده روی نانولوله، تست ICP<sup>۱</sup> گرفته شد که نشان‌دهنده وجود پالادیم در ترکیب نانو کربن (۲۳) می‌باشد.

---

<sup>1</sup> - Inductively Coupled Plasma



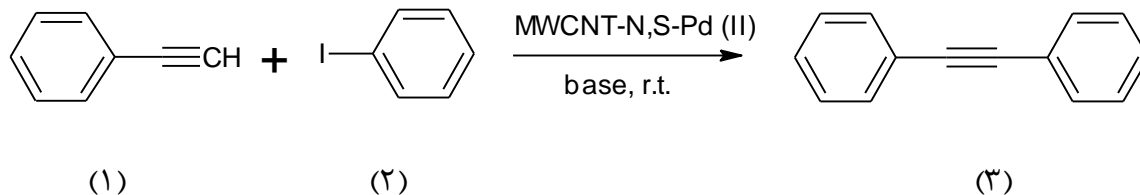
طيف (الف) مربوط به تركيب (١٩)



طيف (ب) مربوط به تركيب (٢٢)

## ۳-۲- واکنش سونوگاشیرا توسط نانولوله کربن-سیستیمین-پالادیم:

پس از سنتز نانولوله کربنی (۲۳) به منظور بدست آوردن شرایط بهینه واکنش سونوگاشیرا، واکنش یدوبنزن (۲) با فنیل استیلن (۱) به عنوان نمونه انتخاب شد و همراه با تولید محصول دی فنیل استیلن (۳)، مقدار کاتالیزگر و نوع باز بهینه گردید. مقدار ۱ میلی مول یدوبنزن با ۱/۲ میلی مول فنیل استیلن با استفاده از ۰/۰۰۵ میلی مول از کمپلکس (۲۳) در بازهای مختلف واکنش داده شد و ترکیب ۱ و ۲-دی فنیل استیلن حاصل گردید که نتایج آن در جدول زیر آورده شده است. مطابق با داده‌های (جدول ۱-۲)، باز پیریدین بهترین باز و مقدار ۰/۰۰۵ میلی مول کاتالیزگر، مناسب‌ترین مقدار بوده است.

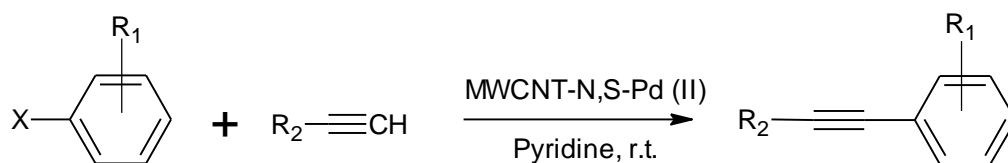


جدول (۱-۲)

ردیف	باز	مقدار کاتالیزگر (درصد مولی)	بازده واکنش
۱	Triethylamine	۰/۵	۸۱
۲	Triethylamine	۰/۲	۶۰
۳	Sodium Carbonate	۰/۵	۷۳
۴	Potassium carbonate	۰/۵	۷۰
۵	Potassium Hydroide	۰/۵	۶۷
۶	Pyridine	۰/۵	۸۸
۷	Pyrrolidine	۰/۵	۷۰
۸	Piperidine	۰/۵	۸۱
۹	DIPEA	۰/۵	۵۹
۱۰	-	۱/۲	۶۰

## ۲-۴- بررسی بازده مشتقات استیلنی سنتز شده توسط نانولوله کربن-سیستیمین-پالادیم:

پس از مشخص کردن نوع باز و مقدار بهینه کاتالیزگر، تعدادی از ترکیبات استیلنی با آریل‌یدیدها و آریل کلریدهای مختلف در شرایط بهینه وارد واکنش گردید که نتایج آن در (جدول ۲-۲) آورده شده است.



جدول (۲-۲)

ردیف	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	محصول	بازده محصول (% GC)
۱	I	2-NO <sub>2</sub>	Phenyl	(۲۴)	۹۲
۲	I	4-NO <sub>2</sub>	Phenyl	(۲۵)	۹۱
۳	I	4-Cl-2-NO <sub>2</sub>	Phenyl	(۲۶)	۸۹
۴	I	4-COCH <sub>3</sub>	Phenyl	(۲۷)	۸۸
۵	I	4-Cl	Phenyl	(۲۸)	۹۳
۶	I	H	CH <sub>2</sub> OH	(۲۹)	۶۴
۷	I	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	(۳۰)	۷۳
۸	I	4-COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	(۳۱)	۶۰
۹	I	H	n-Butyl	(۳۲)	۸۱
۱۰	I	2-NO <sub>2</sub>	n-Butyl	(۳۳)	۸۹
۱۱	I	4-NO <sub>2</sub>	n-Butyl	(۳۴)	۸۵
۱۲	Cl	2-COH	Phenyl	(۳۵)	۳۶
۱۳	Cl	3-NO <sub>2</sub>	Phenyl	(۳۶)	۴۵
۱۴	Cl	4-NO <sub>2</sub>	Phenyl	(۲۵)	۴۴

واکنش بدون حلال، در حضور ۰/۵ درصد مول از کاتالیزگر نانولوله پالادیم و باز پیریدین در دمای محیط انجام شد.

## ۲-۵- باز یافت کاتالیزگر:

به منظور بررسی میزان فعالیت کاتالیزگر (۲۳) پس از باز یافت، این ترکیب توسط حلال دی‌متیل‌فرمامید سانتریفیوژ شده و از سایر مواد موجود در محیط واکنش جدا شد. سپس به مدت چند ساعت در آون خشک گردید و دوباره در محیط واکنش قرار داده شد. با توجه به احتمال حذف یا غیرفعال شدن مقداری از کمپلکس پالادیمی موجود در سطح نانولوله (۲۳)، کاهش میزان فعالیت آن در واکنش طبیعی به نظر می‌رسد.

جدول (۲-۳)

بازده واکنش	مقدار کاتالیزگر (درصد مول)	باز	مرتبۀ آزمایش
۸۸	۰/۵	Pyridine	مرتبۀ اول
۸۰	۰/۵	Pyridine	باز یافت اول
۷۱	۰/۵	Pyridine	باز یافت دوم

## ۲-۶- نتیجه گیری:

تهیه ترکیب کمپلکس پالادیم (II) سیستیمین- نانولوله کربنی (۲۳) تا کنون گزارش نشده و این ترکیب برای اولین بار سنتز گردیده است. با ثابت نگاه داشتن پارامترهای مختلف موثر بر واکنش سونوگاشیرا و تغییر نوع باز مورد استفاده، مناسب‌ترین باز برای این کاتالیزگر، پیریدین شناخته شده است. پس از انتخاب باز بهینه برای این نانوکاتالیزگر، مشتقات مختلفی از انواع آریل‌یدیدها و آریل‌کلریدها با استیلن‌های پایانه‌ای واکنش داده و بازده هر کدام اندازه‌گیری شد.

از مزایای این کاتالیزگر نانوکربنی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- ۱- واکنش تک‌ظرفی و بدون نیاز به جداسازی واسطه‌ها
- ۲- انجام واکنش بدون حلال با شرایط ملایم و قابل تکرار
- ۳- استفاده از لیگاند ارزان و سبک برای اتصال بین نانولوله و پالادیم

## ۲-۷- آینده‌نگری:

با توجه به رشد روزافزون فناوری نانو و کشف ابعاد جدید مزایای این محصولات، تلاش در جهت استفاده از این فناوری در بهبود شرایط انجام فرایندهای شیمیایی و نیز، بهینه‌سازی واکنش‌های شیمی آلی، می‌تواند در آینده منجر به حصول موفقیت‌های گسترده‌ای در سنتز آسان‌تر و بهتر داروها و ترکیبات آلی گردد. در نهایت می‌توان امیدوار بود که در آینده با استفاده از نتایج این پروژه، زمینه برای موارد زیر ایجاد شود:

- ۱- استفاده از انواع دیگر نانوذره‌ها با ترکیب شیمیایی و سطوح فعال متفاوت
- ۲- استفاده از حلال‌های غیرسمی و ارزان مانند آب
- ۳- استفاده از خواص کاتالیزکنندگی فلزات واسطه دیگر به جای پالادیم

# فصل سوم

بخش تجربی



### ۳-۱- دستگاه‌ها

دستگاه Inductively Coupled Plasma (ICP). متعلق به دانشگاه علوم پایه دامغان برای اندازه گیری دقیق میزان پالادیم در نمونه حاصل از تخریب نانوکاتالیزگر به کار رفت.

دستگاه GC کروماتوگرافی گازی دانشگاه صنعتی شاهرود، برای تعیین میزان دقیق بازده واکنش به کار رفت.

طیف‌های تبدیل فوریه-مادون قرمز (FT-IR) به وسیله دستگاه FT-IR Spectrometer Shimadzu دانشگاه پیام‌نور ساری ثبت گردیده است. طیف مواد جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. نقطه ذوب مواد به وسیله دستگاه نقطه ذوب Bamstead اندازه‌گیری شده است.

### ۳-۲- مواد اولیه:

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری Aldrich, Fluka, Merck و شرکت پخش فراورده‌های نانو خریداری شدند و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند.

### ۳-۳- سنتز کمپلکس نانولوله کربن-سیستیمین-پالادیم:

مقدار ۳ گرم از نانولوله کربنی عامل‌دار شده (۱۹) که ۲ درصدوزنی آن از اسیدکربوکسیلیک تشکیل شده است، در جو آرگون با ۱۰ میلی‌لیتر تیونیل کلرید خالص به مدت یک ساعت رفلکس شد. نانولوله اسید کلریددار شده (۲۰) توسط دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۳۶۰۰ دور در دقیقه، در پایین لوله آزمایش ته-نشین شده و از تیونیل کلرید مایع جدا شد. ترکیب بدست آمده از مرحله بالا، چهار مرتبه به وسیله حلال تولوئن خشک شستشو داده شد تا به طور کامل از تیونیل کلرید واکنش نداده پاک شود.

مقدار ۳ گرم از نانولوله کلرواسیددار شده (۲۰) به ۱۰ میلی‌لیتر از حلال دی‌متیل‌فرمامید اضافه شد و سپس ۱ گرم از لیگاند ۲-مرکاپتواتیل‌آمین (سیستيامین) (۲۱) و ۱ میلی‌لیتر از باز تری‌اتیل‌آمین به آن اضافه شد. محلول به مدت ۳۰ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. محلول توسط دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۳۶۰۰ دور در دقیقه، از نانولوله (۲۲) که در پایین لوله‌آزمایش ته‌نشین شده بود، جدا گردید. ترکیب (۲۲) به منظور جداسازی از سیستيامین واکنش نداده، چند مرتبه با اتانول شستشو داده شد. مقدار ۳ گرم از ترکیب نانولوله کربنی متصل به سیستيامین (۲۲)، در ۱۰ میلی‌لیتر از حلال دی‌متیل‌فرمامید هم‌زده شد و مقدار ۰/۶۳ گرم از کمپلکس پالادیم‌بنزونیتریل کلرید، به آن اضافه گردید. محلول به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. سپس نانولوله پالادیم‌دار شده (۲۳)، توسط سانتریفیوژ با سرعت ۳۶۰۰ دور در دقیقه، از محلول دی‌متیل‌فرمامید جدا گردید و چند بار توسط اتانول گرم شستشو داده شد. نتایج آزمایش (ICP)، ۱۶ ppm پالادیم در محلول حاصل از ۰/۱ گرم نانوکاتالیزگر (۲۳) بود.

### ۳-۴- روش عمومی برای واکنش جفت‌شدن سونوگاشیرا:

در یک لوله‌آزمایش، ۱ میلی‌مول آریل‌هالید، ۱/۲ میلی‌مول آلکین و ۲ میلی‌مول باز همراه با ۰/۰۰۵ میلی‌مول از نانوکاتالیزگر (۲۳)، در دمای اتاق به مدت ۵ ساعت هم‌زده شد. پس از کامل‌شدن واکنش، ۱/۲ میلی‌مول تولوئن به عنوان حلال مرجع به مخلوط واکنش اضافه شد و بازده واکنش توسط دستگاه کروماتوگرافی گازی (GC) تعیین گشت.

### ۳-۵- روش عمومی جداسازی و شناسایی محصولات:

نانوکاتالیزگر توسط سانتریفیوژ با سرعت ۳۶۰۰ دور در دقیقه، از بقیه محلول واکنش جدا شد. محصولات مورد نظر هر واکنش توسط ستون کروماتوگرافی، از مواد اولیه واکنش نداده جداسازی شدند.

### ۳-۶- بازیافت کاتالیزگر:

به منظور بررسی میزان فعالیت کاتالیزگر (۲۳) پس از بازیافت، ۰/۰۷ گرم از این ترکیب توسط ۳ میلی لیتر حلال دی‌متیل‌فرمامید سانتریفیوژ شده و از سایر مواد موجود در محیط واکنش جدا شد. سپس به مدت چند ساعت در آون خشک گردید و دوباره در محیط واکنش قرار داده شد.

- [1] Jutand, A., (2004), *Pure & Applied Chemistry*, 76, 565.
- [2] Lim, Ch. W., Lee, I, S., (2010), *Nano Today*, 5, 412.
- [3] Anderson, G. K., Lin, M., (1990), *Inorganic Syntheses*, 28, 60.
- [4] Miyaura, N., Suzuki, A., (1993), *Organic Syntheses*, 8, 532.
- [5] Eda, Y., Itoh, K., Ito, Y. N., Fujitsuka, M., Majima, T., Kawato, T., (2010), *Supramolecular Chemistry*, 22, 9.
- [6] Wang, L., He, Sh., Cui, Z., Guo, L., (2011), *Inorganic Chemistry Communications*, 14, 1574.
- [7] Shanqiang, Z. Sh., Szpunar, J. A., (2006), *Chemical Physics Letters*, 422, 147.
- [8] Jiang, Ch., Ranjit, S., Duan, Z., Zhong, Y. L., Loh, K. P., Zhang, Ch., Liu, X., (2009), *Nanoscale*, 1, 391.
- [9] Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., (1975), *Tetrahedron Letters*, 16, 4467.
- [10] Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Mihanparast, S., (2009), *Tetrahedron Letters*, 50, 6418.
- [11] Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Jajarmi, S., (2010), *Applied Catalysis A: General*, 390, 135.
- [12] Chamjangali, A. M., Talebzadeh, F. S., Bahramian, B., (2010), *Journal of Hazardous Materials*, 147, 843.
- [13] Bakherad, M., Amin, A. H., Keivanloo, A., Bahramian, B., Raeissi, M., (2010), *Tetrahedron Letters*, 51, 5653.
- [14] Lin, Ch. A., Lou, F. T., (2003), *Tetrahedron Letters*, 44, 7565.
- [15] Herrmann, W. A., Brossmer, C., Ofele, K., Reisinger, C.-P., Priermeie, T., Beller, M., Fischer, H., (1995), *Angewandte Chemie International Edition*, 34, 1844.
- [16] Reetz, M. T., Lohmer, G., Schwickardi, R., (1998), *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 481.
- [17] Iijima, S., (1991), *Nature*, 354, 56.
- [18] Ebbesen, T. W., Ajayan, P. M., (1992), *Nature*, 358, 220.
- [19] Mintmire, J.W., Dunlap, B.I., White, C.T., (1992), *Physical review letters*, 68, 631.

- [20] Gullapalli, S., Wong, M.S., (2011), *Chemical Engineering Progress*, 107, 28.
- [21] Guo, T., Nikolaev, P., Thess, A., Colbert, D., Smalley, R., (1995), *Chemical physics letters*, 243, 49.
- [22] Inami, N., Ambri Mohamed, M., Shikoh, E., Fujiwara, A., (2007), *Science and Technology of Advanced Materials*, 8, 292.
- [23] Liu, L., Guo, G., Jayanthi, C., Wu, S., (2002), *Physical Review Letters*, 88, 21.
- [24] Huhtala, M., Kuronen, A., Kaski, K., (2002), *Computer Physics Communications*, 146, 30.
- [25] Su, H., Goddard, W.A., Zhao, Y., (2006), *Nanotechnology*, 17, 5691.
- [26] Filleter, T., Bernal, R., Li, S., Espinosa, H.D., (2011), *Advanced Materials*, 23, 2855.
- [27] Sinnott, S.B., Andrews, R., (2001), *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, 26, 145.
- [28] Flahaut, E., Bacsá, R., Peigney, A., Laurent, Ch., (2003), *Chemical Communications*, 12, 1442.
- [29] Smith, B.W., Luzzi, D.E., (2000), *Chemical Physics Letters*, 321, 169.
- [30] Ishigami, N., Ago, H., Imamoto, K., Tsuji, M., Iakoubovskii, K., Minami, N., (2008), *JACS*, 130, 30.
- [31] Riggs, J. E., Guo, Z., Carroll, D. L., Sun, Y. P., (2000), *JACS*, 122, 5879.
- [32] Bianco, A., Kostarelos, K., Partidos, C. D., (2005), Prato, M., *Chemical Communication*, 571.
- [33] V. Georgakilas, N. Tagmatarchis, D. Pantarotto, A. Bianco, J.\_P. Briand, M. Prato, *Chemical Communication*, 2002, 3050.
- [34] Esumi, K., Ishigami, M., Nakajima, A., Sawada, K., Honda, H., *Carbon*, 1996, 34, 279.
- [35] I. D. Rosca, (2005), *Carbon*, 43, 3124.
- [36] Nuzzo, R. G., Zegarski, B. R., Dubois, L. H., (1987), *JACS.*, 109, 733.
- [37] Zhang, M., Liu Y. Q., Ye, B. C., (2011), *Analyst*, 136, 4558. IR Spectra of Cysteamine.

[38] Tanaka, M., Shigetoshi, K., Seiichi, k., Yoshinobu, K., (2003), US Patent: 6,596,641 B2. IR Spectra of poly Thiols.

[39] Saur, O. , Chevreau, T., Lamotte, J., Travert J., Lavalley, J. C., (1981), *Journal of Chemical Society, Faraday Trans.*, 1, 77, 427.

[40] Gärd, R., Sun, Z. X., Forsling, W., (1995), *Journal of Colloid and Interface Science*, 169, 393.

[41] Poureteda, H. R., Kazemi, M., (2012), *International Journal of Industrial Chemistry*, 3, 20. IR Spectra in presence & in absence of S-H bond.

[42] Parham, H., Zargar, B., Shiralipour, A., (2012), *Journal of Hazardous Materials*, 205, 94. IR Spectra in presence & in absence of S-H bond.

## **Abstract**

In this research, a method for synthesis a palladium (II) complex based on Carbon Nano Tube (MWCNT) and optimization of the Sonogashira coupling reaction by this nanocatalyst, were devised.

The carboxylated Acid carbon nano tube (MWCNT-COOH), has been reacted with thionyl chloride under Argon atmosphere to give the Chlorided compound. Then, the compound MWCNT-COCl was heated in presence of base and Cysteamine in the DMF as solvent. By this process, the MWCNT-CO-Cysteamine has been synthesized. MWCNT-CO-Cysteamine and palladium (II) benzonitrile chloride complex were stirred in the DMF as solvent until the MWCNT-Cysteamine-Pd, produced.

In order to optimization of conditions of the Sonogashira coupling reaction, first the effect of base on the reaction yield, were experimented. Then, the most suitable base was used to the reaction between some aryl halides and acetylene derivatives by the nanocatalyst.

## **Keywords**

Carbon Nano Tube, Palladium Nano Catalyst, Sonogashira Coupling, Cysteamine, Aryl Halide.



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of Acetylene Drugs catalyzed by Pd-MWCNT complex**

Seyyed Amir Siadati

Supervisors

Dr. Mohammad Bakherad

Dr. Ali Keivanloo

Adviser

Dr. Navabeh Nami

January 2013



