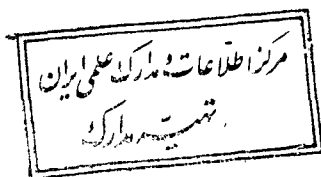


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه تهران

دانشکده علوم - گروه شیمی

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی

موضوع :

سنترآزتیدینون بعنوان حدواسط آننتی بیوتیک تا بینا ما بیسی-

استاد راهنما :

دکتر سیدحسن پژوهش

نگارش :

محمد عبداللهی

سال تحصیلی : ۱۳۷۲

۱۷۹۰۸



جمهوری اسلامی ایران
دانشگاه تهران

دانشکده علوم

شماره

تاریخ

پیوست

آموزش دوره های کارشناسی ارشد و دکترا

طبق دعوت گروه آموزشی شیمی جلسه هیات متحنه برای رسیدگی به پایان نامه

دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی

محمد عبدالمهی علی بیک

مورخ ۱۳۷۲/۱۰/۱۳

روز دوشنبه

در ساعت ابعداظهر

با حضور امضاء کنندگان ذیل تشکیل گردید.

درباره پایان نامه خویش که

محمد عبدالمهی علی بیک

تحت عنوان " سنتز آرتیدینون بعنوان حواسط آنتی بیوتیک تاینامایسین "

تنظیم شده بود، توضیحات لازم را ارائه نمود و سپس به سئوالات وارده پاسخ داد.

هیات متحنه پس از مشاوره، کار تحقیقی / تحقیقی و توصیفی / توصیفی ایشان را

معادل با ۶ واحد با نمره ۱۹٫۵ (نوزده و نیم) ارزشیابی کردند.

امضاء

هیات متحنه

۱ - استاد راهنمای پایان نامه : آقای دکتر سید حسن پژوهش

۲ - آقای دکتر مهدی قندی

۳ - آقای دکتر سید مرتضی فرنی

۴ - آقای دکتر هوشنگ پیرالمهی

۵ - خانم دکتر نیکو صدیقی

۶ - آقای دکتر منصور عابدینی

مدیر گروه آموزشی

فرد

سپاس خداوند را که توفیق حاصل شد تا این رساله به پایان

بمیرسد.

* * *

*

تقدیم به

پدروما درعزیزو بزرگوارم که تلاش آنها
در زندگی را هکشی تحصیل من بوده است .
بسیار سپاس .

از استاد گرامیم جناب آقای دکتر سیدحسین پژوهش

که در مدت اجرای این پروژه، علاوه بر کسب علم

و راهنمایی های ارزنده در محضرشان، از اخلاق

نیکوی ایشان بهره مند بوده ام و همواره مرا

مورد تشویق و دلگرمی قرار داده اند

صمیمانه تشکرمی نمایم.

تقدیر و تشکر:

از استاد دگرا نقدر جناب آقای دکتر مهدی قنندی که همواره پیگیر کار تحقیقاتی اینجانب بوده اند و از راهنمایی‌های ارزنده‌شان در زمینه تئوری و عملی بهره‌مند بوده ام کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم .

از استاد دگرا نقدر جناب آقای دکتر مرتضی فرنی که مشاوره پایان نامه را بعهده داشته اند و همواره راهنمای اینجانب بوده اند تشکر می‌نمایم .

از استاد دگرا نقدر جناب آقای دکتر هوشنگ پیرالهی که با راهنمایی‌های ارزنده و کمک‌های بیدریغشان در استفاده از امکانات آزمایشگاهی مرا مورد محبت قرار داده‌اند، صمیمانه سپاسگزارم .

از سرکار خانم علیمددو آقای سرشتی که با صبر و حوصله فراوان طیف‌های مربوط به این پایان نامه را ثبت کرده‌اند تشکر می‌نمایم .

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول
	تاریخچه
۱	
۲	۱-۱- آنتی بیوتیکهای بتا - لاکتام
۳	۱-۱-۱- پنی سیلین ها
۳	۲-۱-۱- سفا لوسپورین ها
۴	۳-۱-۱- آنتی بیوتیکهای جدید
۶	۲-۱- سنتز آنتی بیوتیکهای بتا - لاکتام
۶	۱-۲-۱- روش های سنتزی شامل ساختن اولیه حلقه پنج تایی
۷	۲-۲-۱- روش های سنتزی شامل ساختن اولیه آزتیدینون
۹	۳-۱- اهمیت استراتژی جدید سنتز بر اساس تشکیل اولیه آزتیدینون
۹	۴-۱- استراتژی سنتز کامل آنتی بیوتیکهای کارباپنم
۱۱	۵-۱- آزتیدینون ها
۱۲	۱-۵-۱- خواص فیزیکی و ساختار
۱۳	۲-۵-۱- خواص شیمیایی
۱۳	۳-۵-۱- مشتقات استخلافی، باستثنای پنی سیلین
۱۴	۶-۱- روش های سنتز آزتیدینون ها
۱۴	۱-۶-۱- بستن حلقه در سیستم های C_3N
۱۷	۲-۶-۱- گسترش حلقه
۱۷	۳-۶-۱- انقباض حلقه
۱۸	۴-۶-۱- واکنش های سیکلوافزایشی غیر همزمان
۱۹	۵-۶-۱- واکنش های سیکلوافزایشی (۲+۲) همزمان
۱۹	۱) افزایش کتن ها به ایمین ها
۲۰	۲) افزایش ایزوسیانات به اولفین ها

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۱	۷-۱- کلروسولفونیل ایزوسیانات (<i>CSI</i>)
۲۱	۱-۷-۱- سنتز کلروسولفونیل ایزوسیانات
۲۳	۲-۷-۱- واکنش های کلروسولفونیل ایزوسیانات
۲۳	(۱) واکنش های نوع <i>I</i> (افزایش ساده به عامل ایزوسیانات)
	(۲) واکنش های نوع <i>II</i> (سیکلوافزایشی و واکنش
۲۴	با پیوندهای چندگانه کربن)
۲۹	(۳) واکنش های نوع <i>III</i> (شامل گروه سولفونیل)
۲۹	۸-۱- مثال هایی از کاربرد <i>CSI</i> در سنتز آزتیدینون ها
۳۰	۱-۸-۱- واکنش ۲ - سیکلو پروپیل پروپن با <i>CSI</i>
۳۰	۲-۸-۱- واکنش متیل آلایل کلرید با <i>CSI</i>
۳۱	۳-۸-۱- واکنش بتا - متیل تیواستایرن با <i>CSI</i>
۳۲	۴-۸-۱- واکنش ۱- فنیل تیوا - پروپن با <i>CSI</i>
۳۳	۵-۸-۱- واکنش تیوکتن ها با <i>CSI</i>
۳۴	۶-۸-۱- واکنش ۱- استوکسی هگزادی ان با <i>CSI</i>
۳۴	۷-۸-۱- واکنش انول استات ها با <i>CSI</i>
۳۷	۸-۸-۱- واکنش آلنیل استات با <i>CSI</i>
۳۷	۹-۸-۱- واکنش ۱- استوکسی بوتادی ان با <i>CSI</i>
۳۹	۹-۱- روشی برای سنتز کامل (+) تا اینا مایسین

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل دوم
	۲-۱-۴- استوکسی ۳- (۱- هیدروکسی اتیل) آزتیدینون بعنوان
۴۲	حدواسط برای تاینما یسین
	۲-۲- طراحی سنتز ۴- استوکسی ۳- (۱- هیدروکسی اتیل)
۴۳	آزتیدینون
۴۶	۳-۲- نمایش کلی مراحل سنتز آزتیدینون حدواسط
۴۹	۴-۲- استری کردن انتخابی ۱ و ۳ - بوتان دی ال
۵۰	۵-۲- بنزوئیل سیون انتخابی ۱ و ۳ - بوتان دی ال
۵۲	۶-۲- بلوکه کردن عامل OH در ۳- هیدروکسی بوتیل بنزوات
۵۳	۷-۲- بلوکه کردن توسط وینیل اترها
۵۳	۲-۷-۱- ایزوبوتیل وینیل اتر
۵۴	۲-۷-۲- دی هیدروپیران
۵۶	۳-۷-۲- بلوکه کردن توسط t- بوتیل دی متیل کلروسیلان
۵۸	۸-۲- تبدیل عامل استری بنزوات به الکل مربوطه
۵۸	۲-۸-۱- هیدرولیز ۳- (تترا هیدروپیرانیل اکسی) بوتیل بنزوات
	۲-۸-۲- هیدرولیز ۳- (t- بوتیل دی متیل سیلیل اکسی)
۶۰	بوتیل بنزوات
۶۳	۹-۲- روش دوم برای تهیه ۳- (تترا هیدروپیرانیل اکسی) بوتانل
۶۳	۲-۹-۱- احیای انتخابی اتیل استوات توسط $NaBH_4$
	۲-۹-۲- بلوکه کردن عامل OH در اتیل ۳- هیدروکسی بوتانوات
۶۴	توسط DHP

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۶۵	۳-۹-۲- احیای استراتیل ۳- (تترا هیدروپیرانیل اکسی) بوتانوات توسط $LiAlH_4$
۶۷	۱-۲- بررسی اکسیداسیون الکل بلوکه شده به آلدهید مربوطه ۱-۲- اکسیداسیون ۳- (تترا هیدروپیرانیل اکسی) بوتانل به آلدهید مربوطه
۶۷	۱) اکسیداسیون توسط PCC
۷۱	۲) اکسیداسیون توسط $BaMnO_4$
۷۳	۳) اکسیداسیون توسط $(Py)_2CrO_3$
۷۵	۴) اکسیداسیون توسط PDC
	۱-۲- اکسیداسیون ۳- (ت- بوتیل دی متیل سیلیل اکسی) بوتانل به آلدهید مربوطه
۷۷	۱) اکسیداسیون توسط PDC
۷۷	۲) اکسیداسیون توسط PCC
۷۹	۱۱-۲- سنتز نول استات ها
۸۰	۱-۱۱-۲- تبدیل ۳- (تترا هیدروپیرانیل اکسی) بوتانال به انول استات مربوطه
۸۳	۲-۱۱-۲- تبدیل ۳- (ت- بوتیل دی متیل سیلیل اکسی) بوتانال به انول استات مربوطه .
۸۵	۱۲-۲- واکنش کلروسولفونیل ایزوسیانات ها با انول استات ها
۸۷	۱-۱۲-۲- واکنش ۳- (تترا هیدروپیرانیل اکسی) بوتانیل استات با CSI

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۹۱	۲-۱۲-۲- واکنش ۳ - (t - بوتیل دی متیل سیلیل اکسی) فصل سوم بوتنیل استات با <i>CSI</i>
۹۷	۳-۱- سنتز ۳ - هیدروکسی بوتیل بنزوات (۲)
۹۷	۳-۲- سنتز ۳ - (۱- ایزوبوتوکسی اتوکسی) بوتیل بنزوات
۹۸	۳-۳- سنتز ۳ - (تتراهیدروپیرانیل اکسی) بوتیل بنزوات (۳ a)
۹۸	۳-۴- سنتز ۳ - (t - بوتیل دی متیل سیلیل اکسی) بوتیل بنزوات (۳ b)
۹۹	۳-۵- سنتز ۳ - (تتراهیدروپیرانیل اکسی) بوتانل (۴ a)
۹۹	۳-۶- سنتز ۳ - (t - بوتیل دی متیل سیلیل اکسی بوتانل (۴ b)
۱۰۰	۳-۷- سنتز ۳ - (تتراهیدروپیرانیل اکسی) بوتانل (۵ a)
۱۰۱	۳-۸- سنتز ۳ - (t - بوتیل دی متیل سیلیل اکسی بوتانل (۵ b)
۱۰۲	۳-۹- سنتز ۳ - (تتراهیدروپیرانیل اکسی) بوتنیل استات (۶ a)
۱۰۲	۳-۱۰- سنتز ۳ - (t - بوتیل دی متیل سیلیل اکسی بوتنیل استات (۶ b)
۱۰۳	۳-۱۱- سنتز ۴- استوکسی ۳ - (۱- تتراهیدروپیرانیل اکسی اتیل) آزتیدینون (۷ a)
۱۰۴	۳-۱۲- سنتز ۴- استوکسی ۳ - (۱- t - بوتیل دی متیل سیلیل اکسی اتیل) آزتیدینون - N - سولفونیل کلرید (۷ b)

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۰۴	۱۳-۳- سنتز اتیل ۳ - هیدروکسی بوتانوات (۹)
۱۰۴	۱۴-۳- سنتز اتیل ۳ - (تترا هیدروپیرا نیل اکسی) بوتانوات (۱۰)
۱۰۵	۱۵-۳- سنتز ۳- (تترا هیدروپیرا نیل اکسی) بوتانل (۴a) از (۱۰)
۱۰۵	۱۶-۳- تهیه پیریدینیوم کلروکرومات (PCC)
۱۰۵	۱۷-۳- تهیه باریم منگنات
۱۰۶	۱۸-۳- تهیه کمپلکس $(Py)_2 CrO_3$
۱۰۶	۱۹-۳- تهیه پیریدینیوم دی کرومات (PDC)
۱۰۷-۱۳۲	طیف های $FT-IR$ و $FT-NMR$
۱۳۳	خلاصه فارسی (چکیده)
۱۳۴	خلاصه انگلیسی (Abstract)
۱۳۵	مراجع

فصل اول

مقدمه

تاریخچه

کشف اتفاقی پنی سیلین در سال ۱۹۲۹ توسط فلمینگ *Fleming* نقطه آغازی برای فعالیت‌های تحقیقاتی مفیدی بود که باعث بوجود آمدن عوامل ضد عفونت موثری گردید که بطور کلی آنتی بیوتیک نامیده می‌شوند. بهر حال تا زمانیکه فلوری (*Florey*) و چاین (*Chain*) و دیگر همکاران در آکسفورد (۱۹۴۰) عهده دار کاربرد آنتی بیوتیک در درمان شدند، هنوز کشف فلمینگ مفهومی برای کاربرد در پزشکی نداشت.

پس از آشکار شدن اهمیت حیاتی آنتی بیوتیکها، تحقیقات شگفتانگیزه تری بخود گرفت. فعالیت برای سنتز کاملاً آنتی بیوتیکهای طبیعی شروع شده و تا حدی پیش رفت که آنتی بیوتیکهای غیر طبیعی سنتز شدند تا فعالیت احتمالی دارویی آنها بررسی شود. امروزه گروههای زیادی از دانشمندان بر روی سنتز و بیوسنتز آنتی بیوتیکهای مختلف کار می‌کنند. بخصوص آنتی بیوتیکهایی با ساختار متنوعی مانند آنتی بیوتیکهای متفادولین و مشتقات آنها که به محصولات طبیعی سنتز و اثرات دارویی آنها بررسی می‌شود.