

۴۲۸۹۲

۱۳۸۱ / ۹ / ۲۵



دانشگاه تهران

دانشکده علوم

ارائه روشهای نوین سنتز، برای برخی از مشتقات هیدروکسی متیل و

کربوکس آلدئید $4H$ - پیران - ۴ - اون

نگارش:

یداله بیات

استاد راهنما:

دکتر مهدی قندی

اساتید مشاور:

دکتر رضا تیموری مفرد و دکتر عباس شفیعی

جهت دریافت درجه دکتری شیمی آلی (Ph.D)

تابستان ۱۳۸۱

۴۲۵۶۲



جمهوری اسلامی ایران

دانشگاه تهران

دانشکده علوم

بسمه تعالی

اداره کل تحصیلات تکمیلی دانشگاه

احتراماً باطلاع می رساند که جلسه دفاع از پایان نامه دوره دکتری آقای یدالله بیات

تحت عنوان : ارائه یک روش نوین سنتز مشتقات هیدروکسی متیل و کربوکسی آلدئید 4H - پیران 4 - اون

در تاریخ ۸۱/۶/۳۱ در محل دانشکده علوم دانشگاه تهران برگزار گردید.

هیأت داوران براساس کیفیت پایان نامه ، مقالات انتشار یافته ، استماع دفاعیه و نحوه پاسخ به سئوالات ،

پایان نامه ایشان را برای دریافت درجه دکتری (Ph.D.) رشته شیمی آلی معادل با ۲۵ واحد با درجه عالی

مورد ارزشیابی قرار داد.

هیأت داوران

سمت	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ دانشگاهی	دانشگاه	امضاء
۱- استاد راهنما :	دکتر مهدی قندی	استاد	تهران	
۲- استاد مشاور :	دکتر رضا تیموری مفرد	استادیار	صنعتی مالک اشتر	
۳- استاد مشاور :	دکتر عباس شفیعی	استاد	علوم پزشکی تهران	
۴- استاد مدعو :	دکتر عیسی یآوری	استاد	تربیت مدرس	
۵- استاد مدعو :	دکتر پرویز رشیدی رنجبر	دانشیار	تهران	
۶- نماینده تحصیلات تکمیلی دانشکده :	دکتر نیکو صدیقی	استادیار	تهران	

سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده

دکتر حسین ابراهیم زاده

مدیر گروه شیمی

دکتر کاظم قائمی

سرپرست تحصیلات تکمیلی گروه

دکتر فرزانه شمیرانی



تقدیم به :

همسر

که محبتها ، راهنمایی‌ها و دلگرمی‌هایش مشوق راهم و روشنایی بخش زندگی‌ام می‌باشد و اگر نبود
فداکاری‌های او، اینکار بس دشوار ، نشدنی بود.

تقدیم به :

پدر و مادر

که چون خورشیدی فروزان به آسمان زندگی‌ام نورافشانی می‌کنند و با پرتو زرین مهر و محبتشان مرا
به منزل مقصود رهنمون می‌نمایند.

تقدیم به :

فرزند دلبندم کیمیا

چکیده:

در این پروژه تحقیقاتی روش‌هایی نوین برای سنتز مشتقات هیدروکسی متیل و کربوکس آلدهید ۴H- پیران - ۴ - اون ارائه شده است که دارای تعداد مراحل کمتر و بهره کلی بیشتر نسبت به سایر روش‌ها می‌باشند. بر این اساس ابتدا ترکیب ۶،۲- دی متیل ۴H- پیران - ۴ - اون (I) طی پنج مرحله از طریق هیدرولیز و کربوکسیله کردن مشتقات ۵،۳- دی کربوکسیلیک اسید دی استر مربوطه تهیه گردید. ترکیب ۶،۲- دی متیل - ۵،۳ - دی فنیل - ۴H- پیران - ۴ - اون (II) طی دو مرحله با استفاده از فنیل استیک اسید، تبدیل آن به دی- فنیل استون و در نهایت متراکم کردن با اسید استیک سنتز شد. ترکیبات I و II تحت شرایط برمیناسیون قرار گرفته و محصولات آنها جداسازی و خالص‌سازی گردیده و با انجام واکنش هیدرولیز در محیط استات نقره و اسیداستیک بر روی آنها، به مشتقات کربوکس آلدهید مربوطه تبدیل شدند. همچنین ترکیبات I و II تحت واکنش تراکمی با بنزالدهید به مشتقات منو و دی استریل مربوطه تبدیل شدند و سپس توسط مخلوط اسمیم تتراکسید- پریادات سدیم با بهره بسیار خوبی به مشتقات کربوکس آلدهید مربوطه اکسید شدند. بدین ترتیب تعداد مراحل سنتز مشتقات کربوکس آلدهید ۴H- پیران - ۴ - اون از ۵ مرحله به ۲ مرحله کاهش یافت. در ادامه مشتقات کربوکس آلدهید بدست آمده توسط سدیم بورهیدرید احیاء شده و با بهره کل خوبی، مشتقات هیدروکسی متیل ۴H- پیران - ۴ - اون سنتز گردید. همچنین مشتقات هیدروکسی متیل ۴H- پیران - ۴ - اون توسط باریم منگنات به کربوکس آلدهید مربوطه اکسید شدند.

بدین ترتیب دو روش جدید برای سنتز مشتقات کربوکس آلدهید و یک روش جدید برای سنتز

مشتقات هیدروکسی متیل ۴H- پیران - ۴ - اون ارائه شده است.

سپاس و قدردانی

با سپاس بی‌حد به درگاه ایزد مَنان و درود به تمامی رهجویان دانش که از سرمایه وجود خویش شمعی برای رهایی انسانها از تیره‌گی‌های جهل و گمراهی ساخته‌اند. خدای بزرگ را شاکرم که این نعمت را به من عطا کرد تا توانستم این راه بس طولانی را به انتها برسانم. برخورد واجب می‌دانم تا در پایان راه، مراتب قدردانی و سپاس خود را از اساتید بزرگواری که شاگردی آنها را همواره برای خود افتخار می‌دانم، صمیمانه ابراز نمایم.

ابتدا از استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر مهدی قندی که در تمامی مراحل از راهنمایی‌های ارزشمند ایشان بهره بردم کمال تشکر را دارم و امیدوارم که همواره افتخار شاگردی ایشان را داشته باشم.

از جناب آقایان دکتر رضا تیموری مفرد و دکتر عباس شفیعی به عنوان اساتید مشاور که حقیر را از راهنمایی‌ها و مساعدتهای خویش بهره‌مند نمودند متشکرم.

از استاد ارجمند جناب آقای دکتر یآوری که زحمت داوری و مطالعه این پایان نامه را پذیرا شدند سپاسگزارم.

از اساتید گرامی گروه شیمی دانشکده علوم، آقایان دکتر قائمی، دکتر رشیدی، دکتر صدیقی، دکتر پیرالهی، دکتر گنجعلی، دکتر شریفی و دکتر مهاجری که از محضر آنها بهره بردم متشکرم.

از ریاست مجتمع دانشگاهی مواد و مهندسی شیمی جناب آقای دکتر صابری مقدم و تمامی دوستان گرامی گروه شیمی خصوصاً آقایان نورهاشمی، دهقانی، ذرعی، نوراللهی که همواره یاریم دادند سپاسگزارم.

در پایان از سرکار خانم فرزانه منشی محترم گروه شیمی دانشکده علوم دانشگاه تهران تشکر می‌کنم.

فهرست مطالب

عناوین

صفحه

فصل اول : پایرون

مقدمه:	۱
۲-۱) روشهای سنتز $H-4$ - پیران ۴- اون و مشتقات آن	۳
۱-۲-۱) جدیدترین روش ارائه شده	۴
۲-۲-۱) حلقه‌زایی مشتقات کتون حلقه باز	۴
۳-۲-۱) با استفاده از مشتقات β - دی‌کتونهای استیلنی	۶
۴-۲-۱) با استفاده از مشتقات β - دی‌کتونهای اتیلنی	۶
۵-۲-۱) از طریق واکنش گرمایی آرویل کتن با ۱- آریل ۱-تری‌متیل سیلوکسی) اتیلن	۷
۶-۲-۱) با استفاده از کربوهیدراتها	۷
۷-۲-۱) با استفاده از هتروسیکل‌های دیگر	۷
۱-۲-۱) با استفاده از فورانها	۷
۲-۲-۱) با استفاده از آیساکسازونها	۸
۸-۲-۱) با استفاده از دی‌آزومالونو آلدئید و مشتقات تری‌متیل سیلوکسی‌اتیلن	۸
۹-۲-۱) با استفاده از $H-2$ - پیران ۲- اونها	۹
۱۰-۲-۱) از طریق واکنش ۲،۲- دی‌فلوئورواستیرن‌ها با دی‌کتونها	۹
۱۱-۲-۱) روشهای دیگر	۹
۳-۱) معرفی انواع واکنشهای حلقه $H-4$ - پیران ۴- اون	۱۰
۱-۳-۱) نوکلئوفیل‌های نیتروژنی	۱۰
۲-۳-۱) نوکلئوفیل‌های اکسیژنی	۱۱

- ۱۲ واکنش با الکتروفیل ها (۳-۳-۱)
- ۱۲ واکنشهای جانشینی هسته دوستی روی استخلاف حاوی گروه ترک شونده (۴-۳-۱)
- ۱۳ واکنش با آلدئیدها (۵-۳-۱)
- ۱۴ جداکردن پروتون اسیدی استخلاف روی حلقه (۶-۳-۱)
- ۱۵ واکنش پذیری گروه کربونیل (۷-۳-۱)
- ۱۶ واکنشهای اکسیداسیون (۸-۳-۱)
- ۱۷ واکنشهای احیاء (۹-۳-۱)
- ۲۰ واکنشهای حلقه‌زایی (۱۰-۳-۱)
- ۲۰ واکنشهای فتوشیمیایی (۱۱-۳-۱)

فصل دوم: ارائه روشهای نوین سنتز مشتقات کربوکس آلدئید وهیدروکسی متیل-۴H- پیران-۴- اون

- ۲۳ هدف پروژه (۱-۲)
- ۲۴ بحث و بررسی (۲-۲)
- ۴۱ نتیجه‌گیری (۳-۲)

فصل سوم: کسب دانش فنی تولید ماده منفجره HMX

- ۴۳ معرفی ماده منفجره HMX (۱-۳)
- ۴۵ روشهای سنتز (۲-۳)
- ۴۵ روش بکمن (۱-۲-۳)
- ۴۷ با استفاده از حد واسط DAPT (۲-۲-۳)
- ۴۸ نیتراسیون مستقیم (۳-۲-۳)
- ۴۹ با استفاده از TAT (۳-۳)
- ۵۰ با استفاده از DADN (۴-۳)

- ۵۱..... HMX هدف پروژه (۵-۳)
- ۵۲..... نتیجه گیری (۶-۳)

فصل چهارم: بخش تجربی

- ۵۶..... (۱-۴) سنتز دی متیل اگزالات
- ۵۷..... (۲-۴) سنتز دی اتیل اگزالات
- ۵۷..... (۳-۴) سنتز ۶،۴،۲- تری اکسوهپتان دی اوئیک اسید دی اتیل استر
- ۵۸..... (۴-۴) سنتز دی بنزیل کتون
- ۵۸..... (۵-۴) سنتز استون دی کربوکسیلیک اسید
- ۵۹..... (۶-۴) سنتز دی اتیل استون دی کربوکسیلات
- ۶۰..... (۷-۴) سنتز دی متیل استون دی کربوکسیلات
- ۶۰..... (۸-۴) سنتز ۶،۴،۲- تری اکسوهپتان دی اوئیک اسید دی متیل استر
- ۶۱..... (۹-۴) سنتز کمپلکس منیزیم - دی متیل استون دی کربوکسیلات
- ۶۱..... (۱۰-۴) سنتز کمپلکس منیزیم - دی اتیل استون دی کربوکسیلات
- ۶۱..... (۱۱-۴) سنتز ۶،۲- دی متیل - ۴- اکسو - ۴H - پیران ۵،۳- دی کربوکسیلیک اسید دی متیل استر
- ۶۱..... (۱۲-۴) سنتز ۶،۲- دی متیل - ۴- اکسو - ۴H - پیران ۵،۳- دی کربوکسیلیک اسید دی اتیل استر
- ۶۲..... (۱۳-۴) سنتز ۶،۲- دی متیل - ۴H - پیران ۴- اون
- ۶۳..... (۱۴-۴) سنتز ۶،۲- دی متیل - ۵،۳- دی فنیل - ۴H - پیران - ۴- اون
- ۶۳..... (۱۵-۴) برمیناسیون ۶،۲- دی متیل - ۵،۳- دی فنیل - ۴H - پیران - ۴- اون با ۸ برابر مولی N-برموسوکسینیمید
- ۶۴..... (۱-۱۵-۴) سنتز ۶- برمومتیل - ۲- دی برمومتیل - ۵،۳- دی فنیل - ۴H - پیران - ۴- اون

- ۴-۱۵-۲) سنتز ۶،۲- بیس (دی برمومتیل) - ۵،۳ - دی فنیل - ۴H - پیران - ۴ - اون ۶۴
- ۴-۱۵-۳) سنتز ۶،۲ - بیس (برمومتیل) - ۵،۳ - دی فنیل - ۴H - پیران - ۴ - اون ۶۴
- ۴-۱۶ (برمیناسیون ۶،۲ - دی متیل - ۴H - پیران - ۴ - اون با ۸ برابر مولی N- ۶۴
- ۶۵..... برموسوکسینیمید:
- ۴-۱۶-۱) سنتز ۶،۲ - بیس (دی برمومتیل) - ۴H - پیران - ۴ - اون ۶۵
- ۴-۱۶-۲) سنتز ۶- برمومتیل - ۲ - دی برمومتیل - ۴H - پیران - ۴ - اون ۶۵
- ۴-۱۶-۳) سنتز ۲- دی برمومتیل - ۶- متیل - ۴H - پیران - ۴ - اون ۶۶
- ۴-۱۷) سنتز ۶،۲- بیس (دی برمومتیل) - ۴- اکسو - ۴H - پیران - ۵،۳ - دی ۶۶
- ۶۶..... کربوکسیلیک اسید دی متیل استر
- ۴-۱۸) سنتز ۶،۲- بیس (دی برمومتیل) - ۴ - اکسو - ۴H - پیران - ۵،۳ - کربوکسیلیک ۶۶
- ۶۷..... اسید دی اتیل استر
- ۴-۱۹) هیدرولیز و دکربوکسیله کردن مشتقات ۶،۲ - دی متیل - ۴ - اکسو - ۴H - پیران - ۶۷
- ۵،۳ - دی کربوکسیلیک اسید دی استر ۶۷
- ۴-۲۰) روش عمومی برای استوکسیله کردن مشتقات برمومتیل : ۶۸
- ۴-۲۰-۱) سنتز ۶- استوکسی متیل - ۵،۳ - دی فنیل - ۴ - اکسو - ۴H - پیران - ۲ - ۶۸
- ۶۸..... کربوکس آلدئید
- ۴-۲۰-۲) سنتز ۶- متیل - ۴- اکسو - ۴H - پیران - ۲- کربوکس آلدئید ۶۸
- ۴-۲۰-۳) سنتز ۴- اکسو - ۴H - پیران - ۶،۲ - دی کربوکس آلدئید ۶۸
- ۴-۲۰-۴) سنتز ۵،۳ - دی فنیل - ۴- اکسو - ۴H - پیران - ۶،۲ - دی کربوکس آلدئید ۶۹
- ۴-۲۱) روش عمومی اکسایش مشتقات هیدروکسی متیل - ۴H - پیران - ۴- اون به کربوکس ۶۹
- ۷۰..... آلدئید مربوطه
- ۴-۲۱-۱) سنتز ۵،۳ - دی فنیل - ۴- اکسو - ۴H - پیران - ۶،۲ - دی کربوکس آلدئید ۷۰

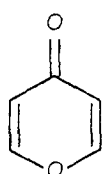
- ۴-۲۱-۲) سنتز ۴-اکسو-۴H- پیران-۲،۶- دی کربوکس آلدئید..... ۷۰
- ۴-۲۱-۳) سنتز ۵،۳- دی فنیل-۶- متیل-۴- اکسو-۴H- پیران-۲- کربوکس آلدئید..... ۷۱
- ۴-۲۱-۴) سنتز ۶- متیل-۴- اکسو-۴H- پیران-۲- کربوکس آلدئید..... ۷۱
- ۴-۲۲) سنتز ۶- متیل-۲- استریل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۲
- ۴-۲۳) روش عمومی تراکم آلدهیدهای آروماتیک با مشتقات ۲،۶ دی متیل-۴H- پیران-۴- اونها..... ۷۲
- ۴-۲۳-۱) سنتز ۶،۲- دی استریل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۳
- ۴-۲۳-۲) سنتز ۵،۳- دی فنیل-۶،۲- دی استریل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۳
- ۴-۲۳-۳) سنتز ۵،۳- دی فنیل-۶- متیل-۲- استریل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۳
- ۴-۲۴) سنتز ۶،۲- دی استریل-۴- اکسو-۴H- پیران-۵،۳- دی کربوکسیلیک اسید..... ۷۴
- ۴-۲۵) روش عمومی برای سنتز مشتقات کربوکس آلدئید ۵،۳-دی فنیل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۴
- ۴-۲۵-۱) سنتز ۵،۳- دی فنیل-۶- متیل-۴- اکسو-۴H- پیران-۲- کربوکس آلدئید..... ۷۵
- ۴-۲۵-۲) سنتز ۵،۳- دی فنیل-۴- اکسو-۶،۲- دی کربوکس آلدئید..... ۷۵
- ۴-۲۶) روش عمومی برای سنتز مشتقات کربوکس آلدئید-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۶
- ۴-۲۶-۱) سنتز ۶- متیل-۴- اکسو-۴H- پیران-۲- کربوکس آلدئید..... ۷۶
- ۴-۲۶-۲) سنتز ۴- اکسو-۴H- پیران-۶،۲- دی کربوکس آلدئید..... ۷۷
- ۴-۲۷) روش عمومی برای سنتز مشتقات هیدروکسی متیل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۷
- ۴-۲۷-۱) سنتز ۲- هیدروکسی متیل-۶- متیل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۷
- ۴-۲۷-۲) سنتز ۵،۳- دی فنیل-۲- هیدروکسی متیل-۶- متیل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۸
- ۴-۲۷-۳) سنتز ۶،۲- بیس (هیدروکسی متیل)-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۸
- ۴-۲۷-۴) سنتز ۶،۲- بیس (هیدروکسی متیل) ۵،۳- دی فنیل-۴H- پیران-۴- اون..... ۷۸
- ۴-۲۸) سنتز ۵،۳- دی استیل ۷،۵،۳،۱- تترا آزایی سیکلو [۳،۳،۱] نونان..... ۷۹

۷۹.....	(TAT) سنتر ۷،۵،۳،۱ - تراستیل ۷،۵،۳،۱ - ترازاکتاهیدروآزوسین
۸۰.....	(DADN) سنتر ۵،۱ - دی استیل ۷،۳ - دی نیترو ۷،۵،۳،۱ - ترازوسین
۸۱.....	(HMX) سنتر ۷،۵،۳،۱ - ترانیترو ۷،۵،۳،۱ - ترازا ترازوسین
۸۱.....	(۱-۳۱-۴) روش مستقیم.....
۸۲.....	(۲-۳۱-۴) با استفاده از TAT.....
۸۲.....	(۳-۳۱-۴) با استفاده از DADN.....
۸۳.....	طیف‌ها.....
۱۷۵.....	مراجع.....

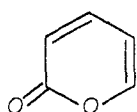
فصل اول

پایرون

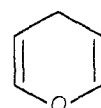
پایرون‌ها متعلق به خانواده ترکیبات هتروسیکل شش عضوی شامل یک اتم اکسیژن هستند و از مشتقات ۴H-پیران می‌باشند یکی از ترکیبات این خانواده ۴H-پیران-۴-اون (۴-پایرون یا ۷-پایرون) (I) می‌باشد با مقایسه ساختمان ۴H-پیران-۲-اون (۲-پایرون یا α -پایرون) (II) و ۴H-پیران (III) مشابه بودن گروه‌های عاملی این دو سیستم حلقه مشخص می‌شود.



(I)



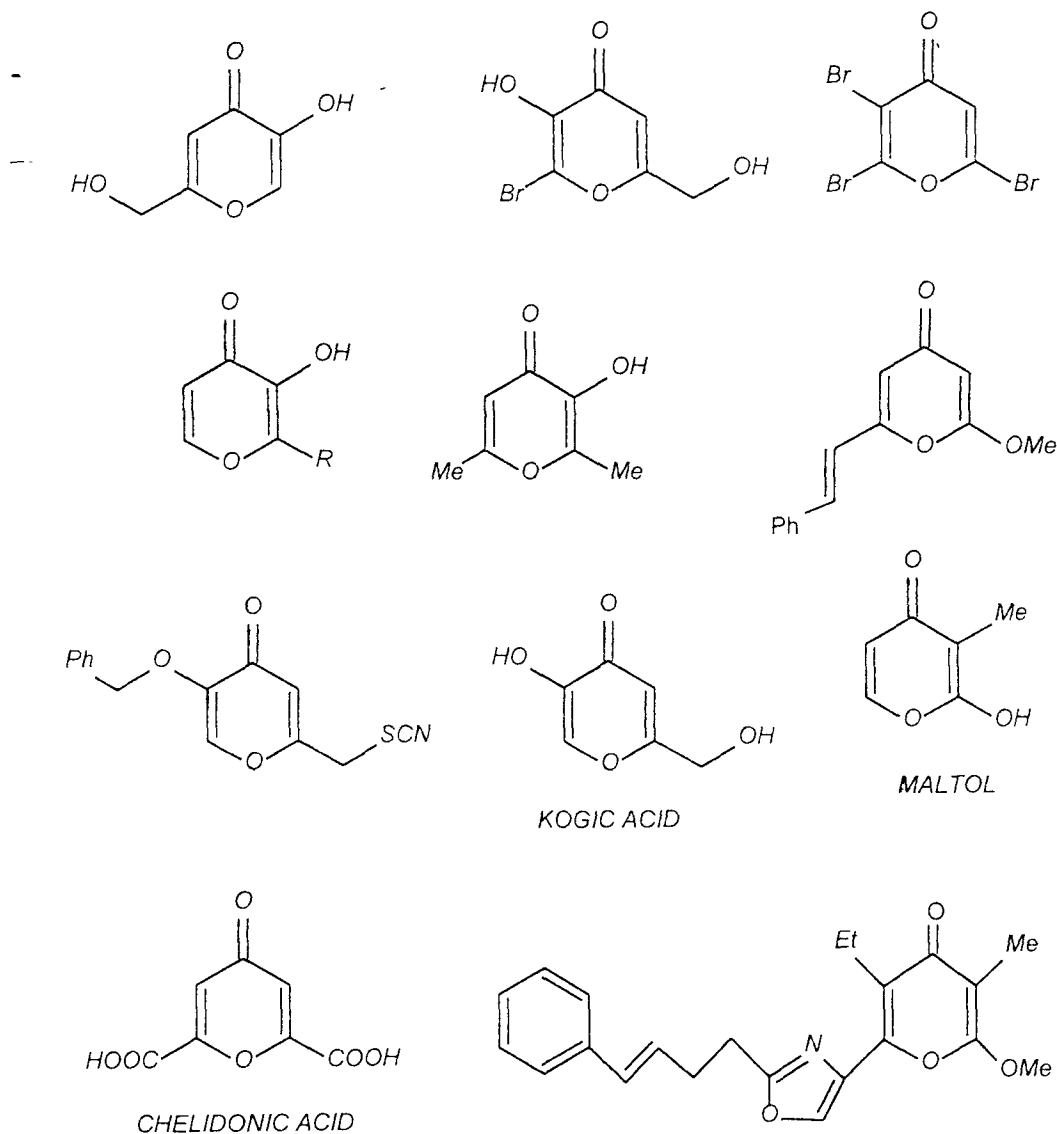
(II)



(III)

بسیاری از ترکیبات طبیعی و سنتزی شناسایی شده‌اند که در ساختمان آنها واحد ۴H-پیران-۴-اون وجود دارد. این ترکیبات کار برده‌های متنوعی در صنایع دارویی، کشاورزی، آرایشی و بهداشتی دارند. همچنین این ترکیبات اغلب خصوصیات بیولوژیکی و فعالیتهای فیزیولوژیکی مهمی از خود نشان داده‌اند. خصوصیات نظیر ضد فشار خون و بازدارنده تجمع پلاکت خون، ضد ویروس ایدز، ضد اکسی توسین و ضد سرطان دارند (۱-۳). و همچنین بعضی از مشتقات آنها در صنایع آرایشی و بهداشتی به عنوان کرمهای پاک کننده، عوامل روشن کننده

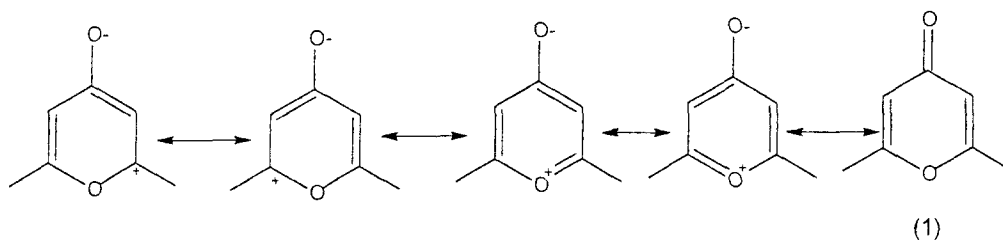
پوست، کرم‌های ضد آفتاب و سفید کننده دندان (۴-۶) همچنین در صنایع کشاورزی بعضی از مشتقات ۴- پایرون‌ها به عنوان قارچ کش، حشره کش و کنه کش (۶-۱۲) منظم کننده و تسریع کننده رشد گیاهان (۱۳)، ضد اکسی توکسین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در صنایع غذایی از این ترکیبات به عنوان عامل خوشبوکننده، طعم دهنده، آنتی اکسیدان، آنتی بیوتیک و نگه دارنده مواد غذایی و به عنوان عامل جلوگیری کننده از بی‌رنگ شدن سبزیجات (۱۴-۱۵) استفاده شده است. چند نمونه از این مواد در ذیل بیان شده است:



۲- پایرون دارای ساختمان لاکتونی است، درحالی‌که ۴- پایرون بصورت ایزومر وینیلی لاکتون می‌باشد. البته بسیاری از خصوصیات شیمیایی این هسته‌ها مشابه می‌باشد. باید در نظر داشت که

هسته ۴-پایرون دارای سیستم حلقه پیچیده‌تر می‌باشد خصوصیات شیمیایی غیر عادی این هسته‌ها باعث شده که تلاش زیادی روی شناخت ساختمان و طبیعت این مواد صورت گیرد.

هسته ۴-پایرون شامل سه نوع گروه عاملی است که در کنار هم قرار گرفته‌اند و ایجاد سیستم حلقه‌ای را کرده‌اند که دارای یک سری از خصوصیات شیمیایی متفاوت از هریک از آن گروه‌های تشکیل دهنده می‌باشد با توجه به نوع واکنش‌های این ترکیب مشخص می‌شود که این ماده تا حد زیادی دارای خصلت آروماتیسیت می‌باشد (۱۶). اطلاعات فیزیکی تا حدودی پاسخ‌گوی ساختمان این ترکیبات می‌باشد. اندازه ممان دوقطبی مشخص می‌کند که فرمهای رزونانسی مختلفی در ساختمان این ترکیب دخالت دارند. این فرمهای رزونانسی در توافق بیشتری با خصوصیات شیمیایی ۴-پایرون‌ها نسبت به ساختمان کتونی ساده (۱) می‌باشد. با خصوصیات شیمیایی ۴-پایرون‌ها نسبت به ساختمان کتونی ساده (۱) می‌باشد.



هرچند مطالعات بیشتر و بررسی طیف جذب ماوراء بنفش مشخص کرد ساختمان ۱ نیز در ساختمان اصلی این ترکیب دخالت دارد. بنابراین هیچ یک از ساختمانهای بالا به تنهایی خواص حلقه ۴-پایرون را مشخص نمی‌کند.

۱-۲- روشهای سنتز ۴H-پیران ۴-اون‌ها:

روشهای متعددی برای ساخت مشتقات ۴H-پیران-۴-اون وجود دارد که انتخاب هریک از روشها وابسته به استخلافات روی حلقه ۴-پایرون می‌باشد. در این بخش برخی از این روشها مرور می‌شود. ساده‌ترین عضو این خانواده ۴H-پیران-۴-اون می‌باشد.