

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه یزد

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه

برای دریافت کارشناسی ارشد

شیمی آلی

سنتز  $\alpha$ -آمینو فسفونات‌ها از طریق واکنش‌های سه جزئی  
آلدهیدها، آمین‌ها و فسفیت‌ها کاتالیز شده به وسیله سریم  
کلرید

استاد راهنما: دکتر عباسعلی جعفری

استاد مشاور: دکتر محمد عبداللهی علی بیک

پژوهش و نگارش: مهشید نظرپور

مهرماه ۱۳۸۸

حمد و ستایش پروردگارم که ذمینی جسوگر راتوشه ام ساخت تا با تفکر در هر ذره ای از ذات عالم وجود در برابر

عظمت بی بدیل از جلال و جمال حقیش سر تعظیم فرود آورم

آن میبرد که ما به کمندوی اندریم

ما خود نمی رویم دوان از قهای کس

تقدیم به پدر و مادرم

سایان آرامش

تکیه کاهن زندگی

به زیباترین آفرینش های خلقت

به دو فرشته محبت زندگی که پرستش از اینان آموختم

به آنان که یاریم کردند تا بیا موزم

و به آنان که خزان شدند تا بهار شوم

تقدیم به برادرم

که در کنارش سخطاتم سرشار از شور و نشاط بوده و رایحه دلپذیر محبتش بوستان زندگیم را عطر آگین نموده است

تقدیر و تشکر

یکانه ترین سپاس ها از زانی همان استادی که اعتماد و مهربانی را به ما آموخت و انعکاسی از شکوه ایثار را بر ایمان به فردای  
زندگیمان هدیه داد. پیشکش به او که در این تجربه با ما بود.

جناب آقای دکتر عباسعلی جعفری

بر خود لازم می دانم از استاد محترم سرکار خانم دکتر تمدن به خاطر محبت ها و مهربانی هایشان و نیز به خاطر تلاش های  
بی شائبه شان در به ثمر رسیدن این پروژه تشکر کنم

مادوستانی دیرینه ایم

فرا سوی اشک باو بجزد

هر کجا باشیم و هر قدر زمان بگذرد همواره قلب های ما به شیوه ای بی همتا با هم خواهد بود

و این احساس چون حقیقتی جاودانه در قلب ایمان

بادا که در جهان گذرا احساسان نسبت به هم جاودانه ماند

مهنوش وراضیه

از همکلاسی های خوبم آقایان مؤمنی، باغستانی، فاضلی، حاجی قاسمعلیان و هاشمی که در طی این دو سال سخنانی به

یادماندنی را به همراهشان داشته ام از صمیم قلب سپاسگزارم.

## چکیده

در این پروژه، از  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  به عنوان یک لوئیس اسید موثر برای تراکم سه جزئی آلدهیدها، آمین‌های آروماتیک و دی‌اتیل فسفیت تحت شرایط بدون حلال در دمای اتاق به کار برده شد. آلدهیدهای آروماتیک همراه با استخلاف‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده با مشتقات آنیلین حامل گروه‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده برای سنتز  $\alpha$ -آمینو فسفونات مورد مطالعه قرار گرفت. مزیت این پروژه بازده بالای محصول، شرایط واکنش متعادل، آلودگی بسیار کم محیط زیست، ارزان بودن، پایداری کاتالیزور  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  در حضور آب و آسان بودن خالص سازی واکنش می‌توان اشاره کرد.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول : مقدمه و مروری بر روشهای تهیه $\alpha$ -آمینوفسفوناتها
۱-۱-۱	مقدمه
۱-۲-۱	$\alpha$ -آمینوفسفوناتها
۱-۲-۱-۱	اثر بیولوژیکی $\alpha$ -آمینوفسفوناتها به عنوان آنتی بیوتیک
۳-۱	روشهای گزارش شده سنتز $\alpha$ -آمینوفسفوناتها:
۱-۳-۱	روش فیلدز
۲-۳-۱	روش تیکا
۳-۳-۱	روش آفرین کیا
۴-۱	روشهای بهینه سنتز $\alpha$ -آمینوفسفونات
۵-۱	واکنشهای $\alpha$ -آمینوفسفوناتها
۱-۵-۱	$\alpha$ -آمینو فسفوناتهای کایرال
۴۱	فصل دوم : بخش تجربی
۱-۲	بخش عمومی
۱-۱-۲	مواد اولیه
۲-۱-۲	جداسازی و شناسایی محصولات واکنش



- ۴۲ ..... ۳-۱-۲- دستگاہ‌های مورد نیاز
- ۴۳ ..... ۲-۲- سنتز  $\alpha$ -آمینوفسفونات
- ۱-۲-۲- روش عمومی برای تهیه سنتز  $\alpha$ -آمینوفسفونات در شرایط بدون حلال در حضور کاتالیست  
 ۴۳ .....  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
- ۲-۲-۲- سنتز دی‌اتیل‌فنیل (فنیل‌آمینو) متیل فسفونات  $\alpha$ -آمینوفسفونات در شرایط بدون حلال در حضور  
 کاتالیزور  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  ..... ۴۳
- ۳-۲-۲- نقطه ذوب و داده‌های طیفی IR,  $^1\text{H NMR}$  و  $^{13}\text{C NMR}$   $\alpha$ -آمینوفسفونات ..... ۴۴
- ۵۷ ..... فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری
- ۵۸ ..... مقدمه
- ۵۹ ..... ۱-۲- سنتز  $\alpha$ -آمینو فسفونات
- ۱-۱-۳- بررسی واکنش بنزآلدهید، آنیلین و دی‌اتیل فسفیت در حلال استونیتریل و در حضور نمک‌های  
 مختلف سریم ..... ۵۹
- ۲-۱-۳- بررسی اثر حلال بر روی واکنش بنزآلدهید، آنیلین و دی‌اتیل فسفیت در حضور  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  ..... ۶۱
- ۳-۱-۳- بهینه کردن مقدار  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  برای تهیه  $\alpha$ -آمینوفسفونات ..... ۶۲
- ۴-۱-۳- بررسی سنتز  $\alpha$ -آمینوفسفونات با سایر آلدهیدها، آنیلین‌ها و دی‌اتیل فسفیت در شرایط بدون حلال  
 در حضور  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  ..... ۶۴
- ۵-۱-۳- بررسی طیف  $\alpha$ -آمینوفسفونات‌ها ..... ۷۰
- ۶-۱-۳- بررسی واکنش بنزآلدهید، آنیلین و دی‌اتیل فسفیت در حضور کاتالیزورهای مختلف ..... ۷۱

طیفهای  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ..... ۷۴

مراجع ..... ۱۰۱

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱: بازده محصول واکنش سنتز $\alpha$ -آمینوفسفونات	۱۱
جدول ۲-۱: سنتز $\alpha$ -آمینو فسفونات‌ها از کتون، آمین نوع اول و دی‌اتیل فسفیت	۱۹
جدول ۲-۱: بازده و درصد محصول کایرال	۳۴
جدول ۳-۱: بازده و درصد محصولات کایرال	۳۵
جدول ۴-۱: بازده و درصد محصولات سنتز شده	۳۶
جدول ۵-۱: بازده و درصد محصول واکنش کانگ	۳۷
جدول ۷-۱: بازده و نسبت محصولات $\beta$ -هیدروکسی فسفونات	۴۰
جدول ۱-۳: بررسی واکنش بنزآلدهید، آنیلین و دی‌اتیل فسفیت در حلال استونیتریل در حضور نمک‌های مختلف سریم.	۶۰
جدول ۲-۳: بررسی اثر حلال بر واکنش بنزآلدهید، آنیلین و دی‌اتیل فسفیت در حضور $CeCl_3 \cdot 7H_2O$	۶۱
جدول ۳-۳: بهینه کردن مقدار $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ برای تهیه $\alpha$ -آمینوفسفونات	۶۲
جدول ۴-۳: بررسی سنتز $\alpha$ -آمینوفسفونات با سایر آلدهیدها و آنیلین‌ها و دی‌اتیل فسفیت در شرایط بدون حلال در حضور $CeCl_3 \cdot 7H_2O$	۶۴
جدول ۱-۳: بررسی واکنش بنزآلدهید، آنیلین و دی‌اتیل فسفیت در شرایط بدون حلال در حضور کاتالیزورهای مختلف.	۷۲

## فهرست طیف‌ها

عنوان	صفحه
طیف ۱: FT-IR (KBr) ترکیب دی‌اتیل (فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۷۵
طیف ۲: FT-IR (neat) ترکیب دی‌اتیل (۴-متیل‌فنیل)(فنیل آمینو)متیل فسفونات	۷۶
طیف ۳: FT-IR (KBr) ترکیب دی‌اتیل (۴-متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۷۷
طیف ۴: FT-IR (KBr) ترکیب دی‌اتیل (۳و۴-دی‌متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۷۸
طیف ۵: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی‌اتیل (۳و۴-دی‌متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۷۹
طیف ۶: $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی‌اتیل (۳و۴-دی‌متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۰
طیف ۷: FT-IR (KBr) ترکیب دی‌اتیل (۲و۵-دی‌متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۱
طیف ۸: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی‌اتیل (۲و۵-دی‌متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۲
طیف ۹: $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی‌اتیل (۲و۵-دی‌متوکسی فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۳
طیف ۱۰: FT-IR (neat) ترکیب دی‌اتیل (۲-کلرو فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۴
طیف ۱۱: FT-IR (neat) ترکیب دی‌اتیل (۳-کلرو فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۵
طیف ۱۲: FT-IR (neat) ترکیب دی‌اتیل (۴-کلرو فنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات	۸۶

- طیف ۱۳: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (۴-فلوئوروفنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۸۷
- طیف ۱۴: FT-IR (neat) ترکیب دی اتیل (۴-نیتروفنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۸۸
- طیف ۱۵: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (۴-سیانوفنیل)-N-(فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۸۹
- طیف ۱۶: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-کلروفنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۰
- طیف ۱۷: FT-IR (neat) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۳-کلروفنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۱
- طیف ۱۸: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-برموفنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۲
- طیف ۱۹: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-متوکسی فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۳
- طیف ۲۰:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-متوکسی فنیل) آمینومتیل  
فسفونات ..... ۹۴
- طیف ۲۱: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۳ و ۴-دی متوکسی فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۵
- طیف ۲۲:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۳ و ۴-دی متوکسی -  
فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۶
- طیف ۲۳:  $^{13}\text{C NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۳ و ۴-دی متوکسی -  
فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۷
- طیف ۲۴: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۲-هیدروکسی فنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۸
- طیف ۲۵: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۳-نیتروفنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۹۹
- طیف ۲۶: FT-IR (KBr) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-سیانوفنیل) آمینومتیل فسفونات ..... ۱۰۰

طیف ۲۷:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-سیانوفنیل)

۱۰۱ ..... آمینومتیل فسفونات

طیف ۲۸:  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ترکیب دی اتیل (فنیل)-N-(۴-سیانوفنیل)

۱۰۲ ..... آمینومتیل فسفونات

طیف ۲۹: FT-IR (neat) ترکیب دی اتیل ۱-(فنیل آمینو)سیکلو هگزیل فسفونات ..... ۱۰۳

## فصل اول

مقدمه و مروری بر روش‌های تهیه  $\alpha$ -آمینوفسفونات‌ها

## ۱-۱- مقدمه

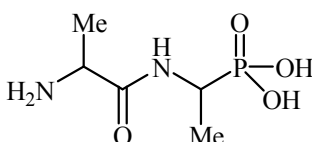
یک سری از مشتقات فسفر که در آن‌ها یک گروه آلی (آلکیل یا آریل) به‌طور مستقیم و یا به‌طور غیرمستقیم به‌وسیله اتم‌های دیگر مثل اکسیژن به اتم فسفر متصل شده باشند، ترکیبات آلی-فسفر می‌نامند. ترکیبات آلی فسفردار به‌سبب خواص فیزیکی و بیولوژیکی که دارند طیف وسیعی از کاربردها را در گستره صنعت، کشاورزی، شیمی دارویی و غیره به خود اختصاص داده‌اند [۹-۱۱]. در این میان سنتز استرهای فسفونات جایگاه ویژه‌ای را در سنتزهای آلی به خود اختصاص داده است. بین استرهای فسفوناتی دسته‌ای که در موقعیت  $\alpha$  دارای استخلاف باشند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. اغلب این ترکیبات فعالیت‌های بیولوژیکی داشته و به عنوان حشره‌کش، قارچ‌کش، آنتی-بیوتیک، ترکیبات دارویی، تنظیم کننده رشد گیاه و شوینده عمل می‌کنند [۱۰-۱۲]. از طرف دیگر یک سری از این ترکیبات نقش بازدارندگی فعالیت آنزیم‌ها را نیز دارند [۱۳-۱۶]. بنابراین ترکیبات آلی فسفر به خصوص استرهای فسفونات، که در موقعیت  $\alpha$  دارای استخلاف باشند ترکیبات بسیار مهمی هستند. یک دسته بسیار مهم از این ترکیبات  $\alpha$ -آمینوفسفونات‌ها می‌باشند.



## ۱-۲-α-آمینوفسفونات‌ها

دسته مهمی از بازهای مانیح و یکی از مهم‌ترین گروه ترکیبات آلی فسفر، α-آمینوفسفونات‌ها هستند که به عنوان آنالوگ‌های ساختاری α-آمینواسیدها در سیستم‌های بیولوژیکی می‌باشند.

سهولت کارایی آن‌ها به عنوان بازدارنده‌ها، الگوهای پپتیدی، آنتی‌بیوتیک، داروهای ضد سرطانی و عوامل فارماکولوژی کاملاً مستند است [۱۷-۱۹]. از کاربردهای دیگر آن‌ها می‌توان به بازدارنده‌های سینتاز<sup>۱</sup> [۲۰]، HIV پروتئاز<sup>۲</sup> [۲۱، ۲۲]، رنین<sup>۳</sup> [۲۲]، PTPases [۲۳] و UDP-گلاکتوپیرانوز<sup>۴</sup> [۲۴] اشاره کرد. این ترکیبات در غلظت‌های بالا سمی بوده و از رشد میکروب‌ها جلوگیری می‌کنند. از جمله این ترکیبات آلافسفالین<sup>۵</sup> (L-آلانین-L-۱-آمینوفسفونیک اسید) می‌باشد که خیلی راحت به دیواره سلولی نفوذ کرده و رشد باکتری‌های بیماری‌زا را در حیوانات متوقف می‌کند [۲۵] (طرح ۱-۱).

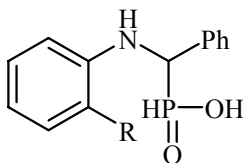


طرح ۱-۱

---

<sup>1</sup>. Synthetase  
<sup>2</sup>. HIV protease  
<sup>3</sup>. Rennin  
<sup>4</sup>. UDP-galactopyranose  
<sup>5</sup>. Alafosfaline

ترکیبات  $\alpha$ -آمینوفسفونات به عنوان عامل‌های کمپلکس دهنده نیز کاربرد دارند و می‌توانند یون‌های فلزی را جدا کنند. با استفاده از این ترکیبات، فلزاتی مانند مس، نیکل، کبالت، روی و غیره جداسازی شده‌اند [۲۶, ۲۷]. از این ترکیبات برای جدا کردن مخلوط دو فلز نیز استفاده شده است، به عنوان مثال آهن (III) را از منگنز (II) با استفاده از ترکیبات زیر می‌توان جدا نمود [۲۸] (طرح ۲-۱).



طرح ۲-۱

## ۱-۲-۱- فعالیت بیولوژیکی $\alpha$ -آمینوفسفونات‌ها به عنوان آنتی‌بیوتیک

آنتی‌بیوتیک‌های فسفونیک اسید به ویژه فسفونیک اسید یک عامل بسیار مهم آنتی‌باکتریایی می‌باشند. اولین بار در سال ۱۹۷۱ شرکت هافمن لارچ<sup>۱</sup> سنتز و ارزیابی آنتی‌باکتری آلفسفالین را مورد بررسی قرار داده‌اند [۲۹]. این پپتید برای تشکیل دیواره سلول باکتری ضروری می‌باشد. آلفسفالین از جمله ترکیبات  $\alpha$ -آمینوفسفونیک اسید است که خواص ضد باکتریایی دارد.

به دلیل ویژگی خاصی که فسفونوپپتیدها داشتند مکانیسم عمل آن مورد مطالعه قرار گرفت که

دارای چند مرحله است:

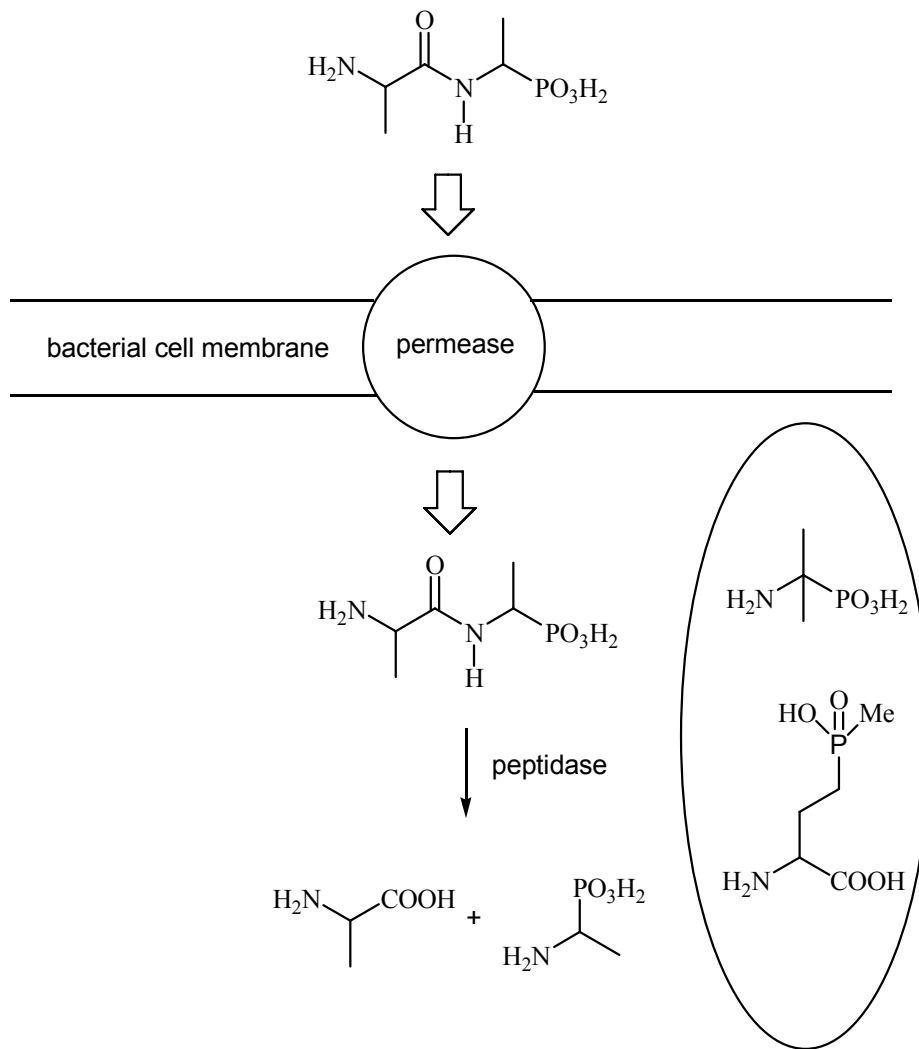
<sup>۱</sup>. Hafman La Roche Company

عبور از غشای سلول باکتری به وسیله آنزیم‌های ناقل پپتیدی<sup>۱</sup>

شکست پیوند پپتیدی که باعث آزاد شدن گردیدن آمینوفسفونیک‌اسید می‌شود.

آمینوفسفونیک‌اسید روی آنزیم باکتری هدف تاثیر گذاشته و اثر سمی آن را از بین می‌برد

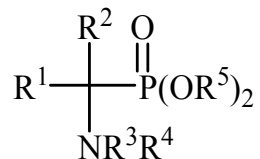
(طرح ۳-۱) [۳۰].



طرح ۳-۱

<sup>۱</sup>. Peptide permeases

بنابراین روش‌های سنتز مفید این ترکیبات توجه دانشمندان را در دهه‌های اخیر به خود جلب کرده و منجر به ارائه روش‌های متنوعی برای سنتز  $\alpha$ -آمینوفسفونات‌ها در دو دهه اخیر شده است [۳۱-۳۶]. تنوع این ترکیبات و کاربردهای زیاد آن باعث شده که تحقیقات فراوانی در زمینه این ترکیبات انجام شود و مقالات و کتاب‌های فراوانی در این زمینه به چاپ برسد [۳۷-۴۳].



طرح ۱-۴:  $\alpha$ -آمینوفسفونات نوع اول:  $\text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}; \alpha$ -آمینوفسفونات نوع دوم:

$\text{R}^4 = \text{alkyl, aryl}, \text{R}^3 = \text{alkyl, aryl}$ : سوم:  $\alpha$ -آمینوفسفونات نوع سوم:  $\text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{alkyl, aryl}$

### ۱-۳-۱- مروری بر روش‌های سنتز $\alpha$ -آمینوفسفونات‌ها

#### ۱-۳-۱-۱- روش فیلدز<sup>۱</sup>

در این روش به جای ترکیبات هسته‌دوست در واکنش مانیک از دی‌آلکیل فسفیت استفاده شده و

$\alpha$ -آمینوفسفونات تولید شده است (طرح ۱-۵) [۴۴].



طرح ۱-۵

<sup>۱</sup>. Field