

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

شهر شهید بهشتی

دانشگاه شهید بهشتی
دانشکده علوم - گروه شیمی

پایان نامه
تحصیل درجه دکترا در شیمی آلی (Ph. D.)

عنوان:

سنتز نوین دی کلرواسپیرو β -لاکتام‌ها و
بیس دی کلرواسپیرو β -لاکتام‌ها
و مطالعه 4،1-دی فسفرینین‌ها با استفاده از
روش‌های نظری MNDO, abinitio

استاد راهنما:

دکتر جواد عزیزیان

نگارش:

یعقوب صرافی

بهمن ماه ۱۳۷۸

کتابخانه تخصصی شیمی
دانشگاه شهید بهشتی

۱۳۸۶/۸/۲۷

به یاد مادر عزیزم که دست سرنوشت ۲۴ سال
پیش نعمت با هم بودن را از ما گرفت.

تقدیم به:

پدر و مادرم

خواهران و برادرانم

همسرم و پسر علی

با تشکر و سپاس فراوان از:

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر جواد عزیزیان استاد راهنمای
ارجمندم که همواره از محبت‌ها و الطاف پدران و از راهنمایی‌ها و
مساعده‌تهای بیدریغ ایشان در انجام پروژه بهره‌مند بوده‌ام.
از خداوند متعال موفقیت روز افزون و سلامتی و طول عمر با
عزت برای ایشان و خانواده محترم آرزومندم.

تشکر و قدر دانی:

از جناب آقای دکتر عیسی یاوری که در طول مدت تحصیل از راهنمایی های ارزنده ایشان برخوردار بوده ام.

از جناب آقای دکتر عباس شفیعی که از مشاوره ایشان برخوردار بوده ام.

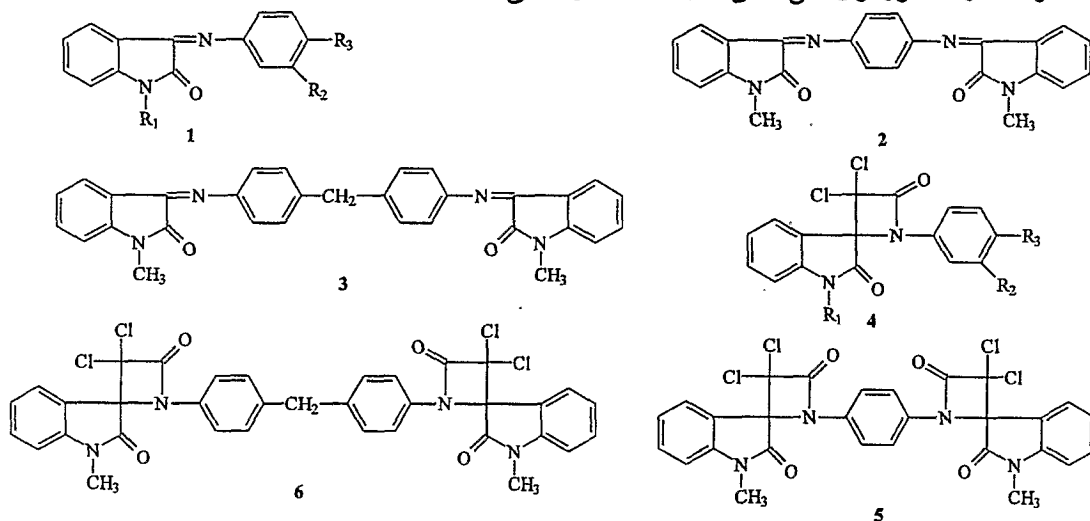
از دوستان عزیز و بزرگوaram جناب آقای دکتر خسرو جدیدی و جناب آقای دکتر سید مرتضی مهرداد که در طول سالهای اخیر مانند برادری بزرگتر در کنارم بوده و همکاری و همفکری آنها در پیشبرد پروژه نقش اساسی داشته است.

از کلیه دوستانی که به نحوی در انجام این پروژه تحقیقاتی مرا یاری دادند، از جمله آقای علی وارسته مرادی و ...

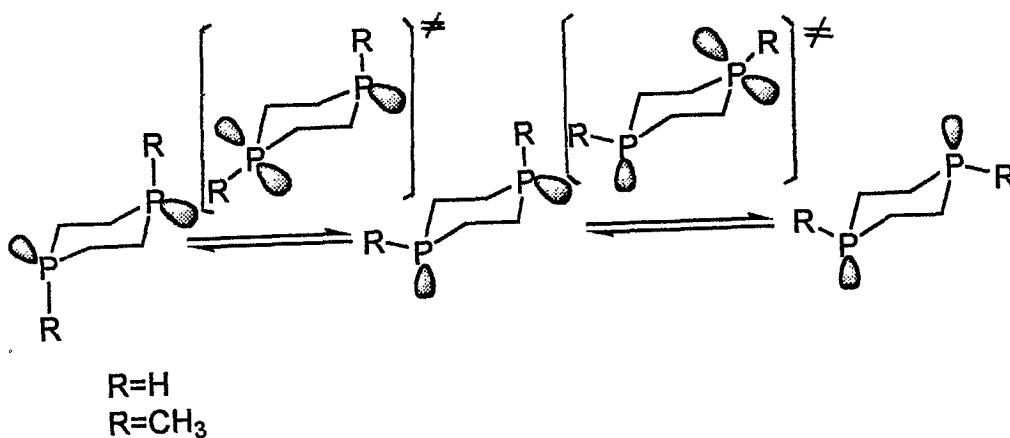
از کلیه اساتید و کارمندان محترم گروه شیمی و دانشکده علوم به پاس زحمات بی دریغ، از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه در ارتباط با تأمین بخشی از هزینه این پروژه، از عزیزانی که در بخش آنالیز دستگاهی از همکاری ایشان برخوردار بوده ام آقایان محمد رضا نبید، سید سعید داورانی حسینی، خانم تاج بخش، خانم شریفی و خانم منصوری و آقای حمیدرضا بیژن زاده تشکر می نمایم.

چکیده:

۱) دی کلرو اسپرو آزتیدینونها (β -لاکتامها) (4)، و بیس دی کلرو اسپرو β -لاکتامها (6) و (5)، توسط واکنش حلقوی شدن، ایمین های (1)، و دی ایمین های (2) و (3)، با دی کلرو استیل کلرید، در حضور تری اتیل آمین با راندمان های عالی تهیه شدند.



۲) خواص کنفورماسیونی هتروسیکل های شش عضوی حاوی فسفر به نحو بارزی از ترکیبات مشابه حاوی نیتروژن و کربن متفاوت می باشند. در تحقیق حاضر این خواص به همراه اندازه سد انرژی و ارونگی، پارامترهای ساختمانی و همچنین تفاوت آنتالپی (ΔH°) بین اجزای شرکت کننده در تعادل کنفورماسیونی ترکیب ۱ و ۴- دی فسفرینین های استخلاف دار با استفاده از روش های نظری *ab initio* و محاسبات نیمه تجربی اوربیتال مولکولی مورد مطالعه قرار گرفته اند و نتایج به دست آمده با نتایج تجربی مقایسه شده که سازگاری رضایت بخشی را نشان می دهند. از طرف دیگر این نتایج با ترکیب N' ، N - پی پیرازین استخلاف دار و سیکلو هگزان مقایسه شده اند که حایز اهمیت و توجه می باشد.



صفحه	فهرست
۱	فصل اول: ایمین‌ها
۲	۱-۱- مقدمه
۳	۲-۱- تهیه ایمین‌ها
۳	۱-۲-۱- واکنش آلدهیدها و کتون‌ها با آمین‌ها
۴	۲-۲-۱- واکنش نیتریل‌ها با ترکیبات آلی فلزی
۵	۳-۲-۱- واکنش ترکیبات حاوی گروه $C=N$ با ترکیبات آلی فلزی
۵	۴-۲-۱- حذف یک مولکول هیدروژن از آمین‌ها
۶	۵-۲-۱- واکنش فنول‌ها و فنل‌اترها با نیتریل‌ها
۶	۶-۲-۱- احیای ترکیبات کربن - نیتروژن
۷	۷-۲-۱- واکنش ترکیبات نیتروزو با ترکیبات دارای هیدروژن فعال
۷	۸-۲-۱- واکنش آمیدهای فلزی
۷	۹-۲-۱- سایر روش‌ها
۱۰	مراجع
۱۲	فصل دوم: دی‌کلروکتن‌ها
۱۳	۱-۲- روش‌های تهیه دی‌کلروکتن‌ها
۱۵	۲-۲- واکنش‌های دی‌کلروکتن‌ها و واکنش‌های فرآورده‌های دی‌کلروکتن‌ها
۲۱	مراجع
۲۳	فصل سوم: شیمی β -لاکتام‌ها
۲۴	۱-۳- مقدمه
۲۷	۲-۳- حلقوی شدن کتن - ایمین
۳۹	۳-۳- تراکم استرانولات - ایمین
۴۴	۴-۳- بسته شدن حلقه
۴۸	۵-۳- حلقوی شدن کمپلکس‌های فلز-کاربن با ایمین‌ها
۴۹	۶-۳- ایزوسیانات‌ها و الکن‌ها
۵۴	مراجع
۵۹	فصل چهارم: بخش تجربی
۶۰	۱-۴- مقدمه
۶۱	۲-۴- تهیه ایمین‌ها
۶۱	۳-۴- تهیه دی‌کلرواسپیرو β -لاکتام‌ها
۶۶	۴-۴- تهیه بیس دی‌کلرواسپیرو β -لاکتام‌ها

۷۰	۴-۵- بخش تجربی.....
۷۰	۴-۵-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی.....
۷۰	۴-۵-۲- روش کار عمومی برای تهیه ایمین‌های آیزاتین.....
۷۱	۴-۵-۳- روش کار عمومی تهیه دی‌ایمین آیزاتین.....
	۴-۵-۴- روش کار عمومی برای سنتز فرآورده‌های جدید
۷۱	دی‌کلرو اسپرو- β -لاکتام‌های 2 و.....
۷۱	ترکیبات چند عاملی 3.....
۷۲	۴-۵-۵- تهیه فرآورده‌ای جدید دی‌کلرو اسپرو- β -لاکتام 5.....
۷۲	۴-۵-۶- تهیه فرآورده‌های جدید بیس دی‌کلرو اسپرو- β -لاکتام 7 و 9.....
	۴-۵-۷- گمارش داده‌های طیفی فرآورده‌های جدید دی‌کلرو اسپرو
۷۳	β -لاکتام‌های 2.....
۷۷	۴-۵-۸- گمارش داده‌های طیفی فرآورده‌های جدید ترکیبات چند عاملی 3.....
	۴-۵-۹- گمارش داده‌های طیفی فرآورده‌های جدید دی‌کلرو اسپرو
۷۸	β -لاکتام‌های 5.....
	۴-۵-۱۰- گمارش داده‌های طیفی فرآورده‌های جدید، بیس دی‌کلرو
۷۸	اسپرو- β -لاکتام‌های 7 و 9.....
۸۲	مراجع.....
	فصل پنجم: مطالعه نظری ۴،۱- دی‌فسفرینین‌های ۱ و ۴- دو استخلافی
۱۶۵	با استفاده از روش‌های اوربیتال مولکولی ab initio و MNDO.....
۱۶۶	۵-۱- مقدمه.....
۱۶۸	۵-۲- روش تهیه آلکیل و آریل فسفین‌ها.....
۱۷۰	۵-۳- دی‌فسفرینین‌ها یا ۴،۱- دی‌فسفاسیکلو هگزان‌ها.....
۱۷۰	۵-۴- روش‌های سنتز ۴،۱- دی‌فسفرینین‌ها.....
	۵-۵- مطالعه ارجحیت بین کنفورمرهای محوری - محوری، محوری - استوایی و
۱۷۱	استوایی - استوایی در مولکول ۴،۱- دی‌فسفرینین.....
۱۷۶	۵-۶- مشخصات ساختاری تجربی و محاسباتی مولکول ۴،۱- دی‌فسفرینین‌ها.....
۱۷۹	۵-۷- سد وارونگی اتم فسفر در دی‌فسفرینین‌ها.....

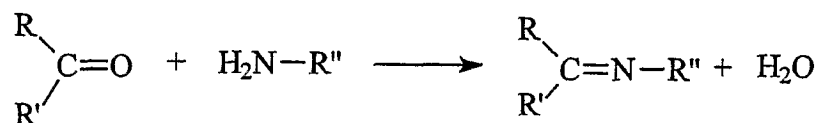
فصل اول

ایمین‌ها

۱-۱-۱- مقدمه

در این فصل شیمی ایمین‌ها به طور مختصر و در رابطه با سنتز آنها مورد بررسی قرار گرفته است.

ایمین‌ها متعلق به دسته‌ای از ترکیبات شیمیایی هستند که شامل ساختمان کلی $RR'C=NR''$ می‌باشند که نخستین بار در سال ۱۸۶۴ توسط شیف^(۱) معرفی شدند. این ترکیبات به عنوان ایمین‌ها، آزومتاین‌ها^(۲)، آنیلز^(۳) یا به طور عمومی تر بازهای شیف^(۴) نامیده می‌شوند [۱ و ۲]. طبیعت گروه R با استخلاف‌های الکیل یا آریل یا هیدروژن متصل به کربن ایمینو یا نیتروژن محدود می‌شود (شکل ۱).



R = alkyl, aryl, H R' = alkyl, or aryl

R'' = alkyl, aryl, NH₂, -NH-alkyl, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCNH_2 \end{array}$, OH, H

(شکل ۱)

باید توجه کرد که وقتی R''، NH₂ یا -NHalkyl باشد، هیدرازون‌ها تشکیل می‌شوند و وقتی R'، گروه OH باشد، محصول یک اکسیم نامیده می‌شود. آلدیمین‌ها^(۵) به ترکیباتی اشاره می‌کنند که R یک گروه آکیل و یا آریل و R' هیدروژن باشد. در کتیمین‌ها^(۶) گروه‌های R و R' هر دو الکیل یک آریل هستند.

-
- 1- Schiff
 - 3- Anils
 - 5- Aldimines

- 2- Azomethines
- 4- Schiff bases
- 6- Ketimines

باز شیف محدود به ایمین‌هایی می‌شود که در آن R یک گروه آریل، R' یک هیدروژن و R'' الکیل یا آریل می‌باشد. آنیلز (آنیل‌ها) مشخص‌کننده ایمین‌هایی هستند که R و R' آلیفاتیک، آروماتیک و یا هیدروژن بوده و R'' گروه فنیل یا یک گروه فنیل دارای استخلاف می‌باشد

Numenclature used to describe the various imines of structure RR'C=NR''

Name	Source	Substituents
Imine	<i>Chemical Abstracts</i>	R'' = hydrogen (H)
Amine ^a	<i>Chemical Abstracts</i>	R'' = alkyl (R) or aryl (Ar) group
Aldimine	Common usage	R = R or Ar; R' = H
Ketimine	Common usage	R, R' = R or Ar
Schiff base	Common usage	R = Ar; R' = H; R'' = R or Ar
Anils	Common usage	R, R' = R, Ar, H; R'' = phenyl or substituted phenyl

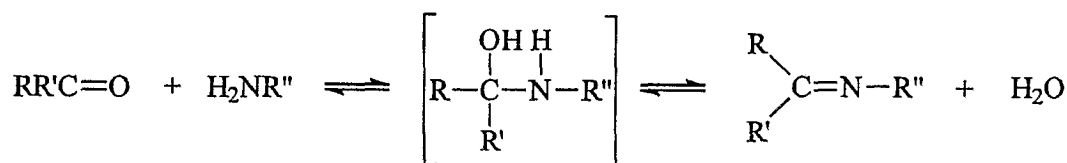
^aThat is, "ylideneamims" systems.

جدول (۱)

۱-۲- تهیه ایمین‌ها

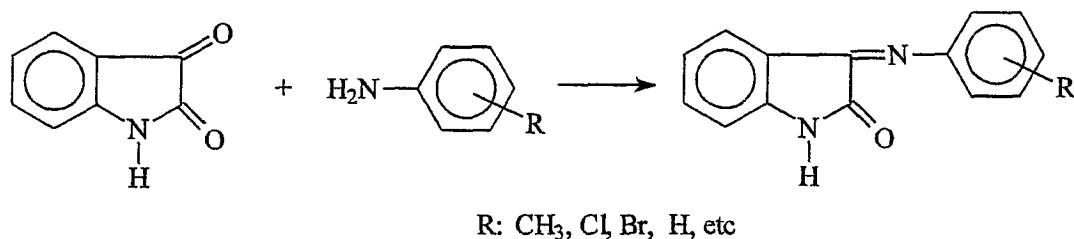
۱-۲-۱- واکنش آلدهیدها و کتون‌ها با آمین‌ها

بی‌گمان عمومی‌ترین روش برای تهیه ایمین‌ها، واکنش آلدهیدها و کتون‌ها با آمین‌ها می‌باشد. این واکنش توسط شیف [۱] برای اولین بار کشف شد و ایمین‌ها به همین علت بازهای شیف نامیده می‌شوند (شکل ۲).



(شکل ۲)

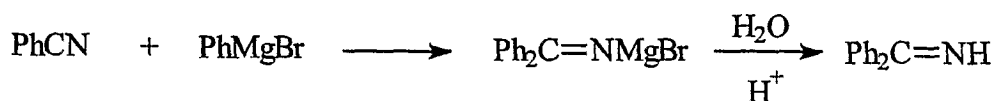
واکنش فوق توسط اسید کاتالیز شده و به طور معمول به وسیله بازروانی^(۱) ترکیب کربونیل با آمین و یا یک عامل آزتوتروپ کننده^(۲) برای جدا کردن آب تشکیل شده انجام می گیرد. نمونه ای از این واکنش که در تهیه محصولات این پروژه نیز به کار رفته واکنش تراکم ایزاتین با آمین های آروماتیک می باشد که در حلال متانول یا اتانول و افزایش مقدار کاتالیزوری اسید استیک گلاسیال و بازروانی انجام می گیرد [۳] (شکل ۳).



(شکل ۳)

۱-۲-۲- واکنش نیتریل ها با ترکیبات آلی فلزی

موریو^(۳) و میگنوناس^(۴) اولین بار آریل و یا الکیل گرینیارد را به آریل سیانید اضافه کردند و بعد از هیدرولیز در -15°C و اضافه کردن کلرید هیدروژن و در انتها آمونیاک، کتیمین را با بازده ۷۰٪ به دست آوردند [۴] (شکل ۴).



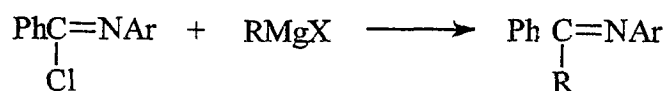
(شکل ۴)

1- Reflux
3- Moureau

2- Azeotroping agent
4- Mignonac

۱-۲-۳- واکنش ترکیبات حاوی گروه C=N با ترکیبات آلی فلزی

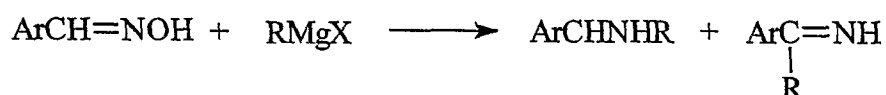
بوش^(۱) امین را از طریق معادلهٔ زیر با بازده بالا به دست آورد [۵] (شکل ۵).



(شکل ۵)

گراماتیکیس^(۲) از واکنش اکسیم‌های آلدئیدهای آروماتیک با گرینیاردها علاوه بر بنزیل آمین،

کتیمین نیز تولید کرد [۶] (شکل ۶).



(شکل ۶)

باید توجه داشت که افزایش N-کلرو امین‌ها با گرینیاردها نیز تولید کتیمین می‌نماید [۷]

(شکل ۷).

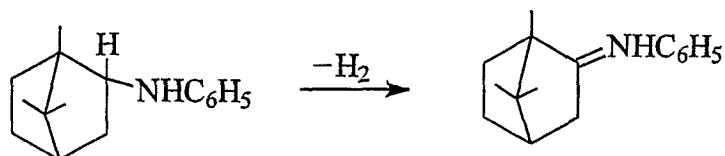


(شکل ۷)

۱-۲-۴- حذف یک مولکول هیدروژن از آمین‌ها

ریتتر^(۳) برای اولین بار از حذف یک مولکول هیدروژن از آمین‌ها، امین‌ها را به دست آورد [۸]

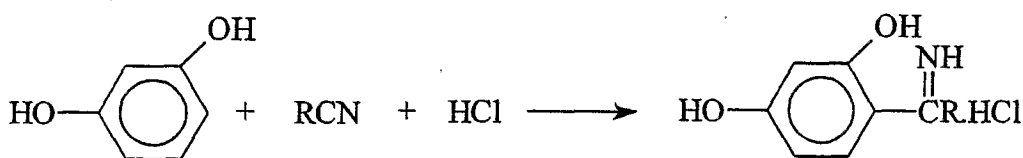
(شکل ۸).



(شکل ۸)

۱-۲-۵- واکنش فنول ها و فنل اترها با نیتریل ها

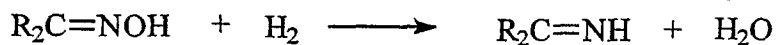
هاچ^(۱) و هابن^(۲)، تهیه کتیمین ها را با بازده بالا از طریق واکنش فنل ها یا اترهای فنل با الکیل یا آریل سیانیدها در حضور کاتالیزور کلرید هیدروژن و یا کلرید روی گزارش کردند [۹-۱۱] (شکل ۹).



(شکل ۹)

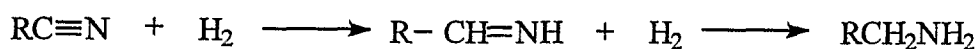
۱-۲-۶- احیای ترکیبات کربن - نیتروژن

اکسیم های آلیفاتیک و آروماتیک کتون ها با هیدروژن و نیکل تحت فشار تولید کتیمین ها را می نماید [۱۲] (شکل ۱۰).



(شکل ۱۰)

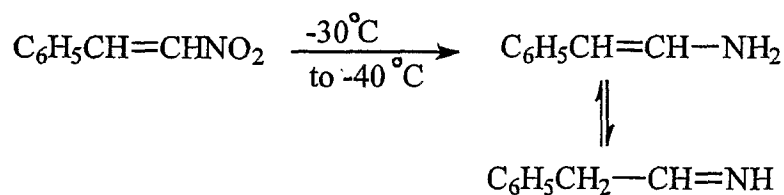
نیتریل ها را با هیدروژناسیون کاتالیزوری نیکل یا پلاتین می شود به ایمین ها تبدیل کرد [۱۳] (شکل ۱۱).



(شکل ۱۱)

۱-۲-۷- واکنش ترکیبات نیترو با ترکیبات دارای هیدروژن فعال

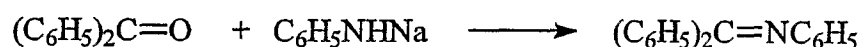
β -نیترو استیرن با $LiAlH_4$ در صفر درجه و سپس هیدرولیز، تولید فنیل استیلیدین با بازده پایین می‌نماید [۱۴] (شکل ۱۲).



(شکل ۱۲)

۱-۲-۸- واکنش آمیدهای فلزی

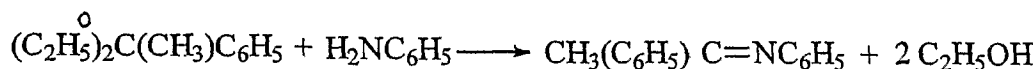
از واکنش نمک‌های فلزات قلیایی آمین‌های نوع ۱° با کتون‌های آروماتیک نیز می‌توان ایمین‌ها را تهیه کرد [۱۵] (شکل ۱۳).



(شکل ۱۳)

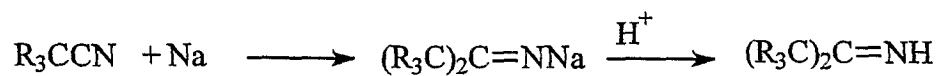
۱-۲-۹- سایر روش‌ها

دی‌اتیل کتال‌ها در اثر بازروانی با آلکیل و آریل آمین‌ها، ایمین‌ها را تولید می‌کنند [۱۶] (شکل ۱۴).



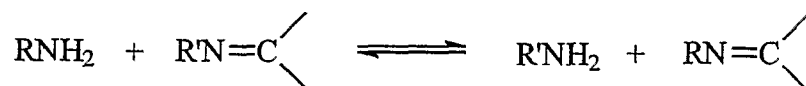
(شکل ۱۴)

- ترسیو الکیل یا آریل نیتریل‌ها با سدیم تولید کتیمین‌ها را با بازده بالا می‌نمایند [۱۷] (شکل ۱۵).



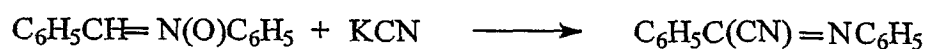
(شکل ۱۵)

- ایمین‌ها در واکنش با دیگر آمین‌ها سبب تولید ایمین‌های جدید از طریق تعویض می‌شوند [۱۸-۱۹] (شکل ۱۶).



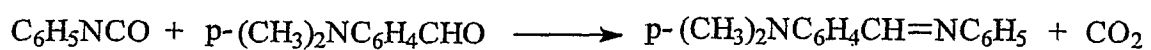
(شکل ۱۶)

- سیانوایمین‌ها را می‌توان از واکنش نایترون‌ها با سیانید پتاسیم تهیه کرد [۲۰] (شکل ۱۷).



(شکل ۱۷)

- فنیل ایزوسیانات و p-دی‌متیل آمینو بنزالدئید در ۱۹۰°C تولید تقریباً ۱۰۰٪ ایمین می‌نمایند [۲۱] (شکل ۱۸).



(شکل ۱۸)

- از واکنش الفین‌ها با اسید هیدرازوئیک در مجاورت اسید سولفوریک نیز ایمین‌ها تهیه می‌شوند [۲۲] (شکل ۱۹).



(شکل ۱۹)

References**مراجع**

1. H. Schiff. *Ann. Chem.* **1864**, 131, 118, *Ann. Chem. (suppl.) 1864-1865*, 3, 343.
2. O. C. Dermer and G. E. Ham, "*Ethylenimine and other Aziridines-Chemistry and Application*", Academic Press, New York 1969.
3. M. Rajopadhye and F. D. Popp, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 93.
4. C. Moureau and G. Mignonac, *Compt. rend.*, **1913**, 156, 1801.
5. M. Montagne and G. Rousseau, *ibid*, **1933**, 196, 1165.
6. P. Grammatickis, *ibid*, **1940**, 210, 716.
7. J. W. Lemaistre, A. E. Rainsford and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **1939**, 4, 106.
8. J. L. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 55, 3322.
9. K. Hoesch, *Ber.*, **1915**, 48, 1122.
10. K. Hoesch, *Ber.*, **1917**, 50, 462.
11. J. Houben and W. Fischer, *J. Prakt. Chem.*, **1929**, 123, 89.
12. G. Mignonac, *Compt. rend.*, **1920**, 170, 936.
13. V. Grignard and R. escourrou, *ibid*, **1925**, 180, 1883.
14. J. C. Duff and V. I. Furness, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1512.
15. E. C. Britton and F. Bryner, *u. s. Patent*, 1, 938, 890, *Chem Abst.*, **1934**, 28, 1715.
16. L. Claisen, *Ber.*, **1896**, 29, 2931.
17. V. L. Hansley, *u. s. Patent* 2, 742, 503, *Chem. Abst.*, **1956**, 50, 16830.
18. V. E. Haury, *u. s. Patent*, 2,513,996, *Chem. Abst.*, **1950**, 44, 8361.

19. G. Reddelien, *Ber.*, **1920**, 53B, 355.
20. V. Bellarita, *Gazz. Chim. ital.*, **1935**, 65, 897, *Chem. Abst.*, **1936**, 30, 3420.
21. H. Staudinger and R. Endle, *Ber.*, **1917**, 50, 1042.
22. R. Adams, *Org. Reactions*, **1949**, 3, 324.

فصل دوم

دی کلروکتین‌ها