

به نام خدا

واکنش‌های چندجزئی و محاسبات کوانتوم مکانیکی

مولفان :

نگار هوت

عبدالله بهار

انتشارات ارسطو
(چاپ و نشر ایران)

۱۴۰۱

نام کتاب: واکنش های چند جزئی و محاسبات کوانتوم مکانیکی
مولفان: نگار هوت - عبدالله بهار
ناشر: ارسطو (سامانه اطلاع رسانی چاپ و نشر ایران)
تیراژ: ۱۰۰۰ جلد
نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۱
چاپ: مدیران
قیمت: ۶۱۰۰۰ تومان
فروش نسخه الکترونیکی - کتاب رسان:
<https://chaponashr.ir/ketabresan>

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۴۳۲-۹۶۴-۴
تلفن مرکز بخش: ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵
www.chaponashr.ir



تقدیم

تقدیم به سرور و سالار زندگیم قله رفیع و نستوه همت؛ پدر مهربانم که در مسیر دانش

اندوزی سایه محبتش را بالای سرم گسترده و مادر عزیزم که چراغ زندگیم بود و آن نور

طلای اش را چون شمعی فروزان بر بالای دفتر سرمشق زندگیم تاباند. تا مبادا سایه ایی

تاریک چشمهای بیدارم را به خواب غفلت نوازش کند.

تقدیم به برادران و خواهران عزیزم که در تمامی مراحل زندگی در کنارم بودند. همه آنانی

که همدلی شان جرقه امید را در دلم کاشت.

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۹	پیش گفتار.....
۱۱	فصل اول: واکنشهای چند جزئی و انواع آن.....
۱۲	۱-۱- مقدمه.....
۱۹	۲-۱- واکنشهای چند جزئی.....
۲۰	۳-۱- مزایای واکنش های چند جزئی.....
۲۰	۴-۱- توسعه واکنش های چند جزئی.....
۲۱	۱-۴-۱- واکنش هانتش.....
۲۱	۲-۴-۱- واکنش بیگینلی.....
۲۲	۳-۴-۱- واکنش مانیخ.....
۲۲	۴-۴-۱- واکنش پاسرینی.....
۲۴	۵-۴-۱- واکنش اوگی.....
۲۶	۵-۱- واکنش های جدید سنتز ترکیبات هتروسیکل با استفاده از ایزوسیانیدها.....
-۲	۱-۵-۱- واکنش بین الکیل ایزو سیانیدها با استرهای استیلنی در حضور دی - ۲ - پیریدیل کتون یا ۲ پیریدین کربوکسالدهید.....
۲۷	۲-۵-۱- واکنش ایزوسیانیدها با N.N- دی اتیل - ۲- تیو باربیتوریک اسید در حضور استرهای استیلنی.....
۲۸	۲۸

۱-۵-۳- سنتز ۳-۵-آلکیل/آریل-۱،۳،۴-اکسادیازول-۲-ایل-۳-هیدروکسی دی
هیدرو-۲H-ایندول-۲-اون در واکنش بین N-ایزوسیانیمینو تری فیل فسفوران و
ایزاتین در حضور مشتقات کربوکسیلیک اسید..... ۲۸

۱-۵-۴- سنتز مشتقات آمینو بنزو فوران از واکنش بین ایزوسیانید، آنیلین و سالیسیل
آلدهید در حضور اسید لوویس سریوم آمونیوم نترات]..... ۲۹

۱-۵-۵- سنتز بنزایمیدازولهای جوش خورده با حلقه های ۱.۴-دی آزین-۵-اون از
واکنش بین ایزوسیانید، آمین و ۳-۲-فرمیل-۱H-بنزایمیدازول-۱-ایل پروپانوئیک
اسید..... ۳۰

۱-۵-۶- سنتز ۲-۲-آلکیل ایمنو-۱-بنزوفوران-۳-یلیدین آمینو بنزوئیک اسید ۳۱

۱-۵-۷- سنتز ۳-آریل-۴H-بنزو ۴ و ۱ تیازین-۲-ایلامین (شکل ۱-۱۹) [۳۵]..... ۳۱

۱-۵-۸- سنتز مشتقات تتراهیدرو-۲،۴-دی اکسو-1H-بنزو 1,5 b دیازپین-۳-ایل-
۲-متیل پروپان آمید (۱-۲۰) [۳۶]..... ۳۲

۱-۵-۹- سنتز ۲-سیکلو هگزیل آمینو-۳-آریل-ایندنو 2,1-b فوران-۴-اون..... ۳۲

۱-۵-۱۰- سنتز پای پیرازین های استخلاف دار در موقعیت او ۴ در واکنش پنج
جزئی ترتیبی بین ایزوسیانید، آلدهید، آمین، پروپارژیلک اسید و پای پیرازین..... ۳۳

۱-۵-۱۱- سنتز فضاگزين ۳-آمینو متیلن-اکسیندول توسط واکنش ارتقاء یافته اوگی
با حضور کاتالیست پالادیم..... ۳۴

۱-۵-۱۲- سنتز او ۲-دی هیدروپیریدین های پراستخلاف از واکنش بین آلکیل
ایزوسیانید، آلکیل آمین و استرهای استیلنی..... ۳۴

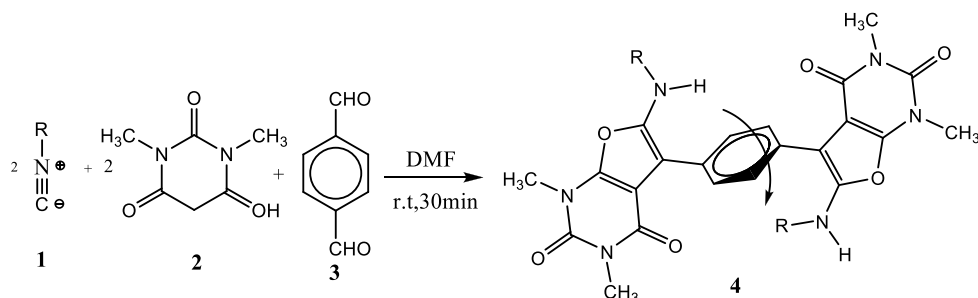
۱-۵-۱۳- سنتز آلکیل یا آریل ایزوسیانیدها با N,N-دی متیل باریتوریک اسید و
تری فتال دی آلدهید در DMF..... ۳۵

۳۶	۱-۶- واکنش انجام شده.....
۳۹	فصل دوم: شیمی محاسباتی.....
۴۰	۲-۱- مقدمه.....
۴۲	۲-۲- روشهای محاسباتی مکانیک کوانتومی.....
۴۵	۲-۳- تقریب بورن - اوپنهایمر.....
۴۷	۲-۴- اتم های چند الکترونی.....
۴۸	۲-۵- همبستگی الکترونی.....
۴۹	۲-۶- روش های ورای هارتری-فوک.....
۵۰	۲-۷- نظریه تابعی چگالی (DFT).....
۵۱	۲-۸- نظریه اختلال مولر - پلست.....
۵۲	۲-۹- برهمکنش پیکربندی (CI).....
۵۳	۲-۱۰- روش های خوشه ای - جفت شده.....
۵۴	۲-۱۱- نظریه اتم در مولکول (AIM).....
۵۹	۲-۱۲- تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO).....
۶۰	۲-۱۳- معرفی نرم افزار گاوسی ۰۹.....
۶۲	۲-۱۴- توابع پایه.....
۶۹	۲-۱۵- مجموعه های پایه به سبک پاپل.....
۷۱	۲-۱۶- خطای انطباق مجموعه پایه (BSSE).....
۷۳	۲-۱۷- محاسبات IRC.....
۷۵	فصل سوم: بررسی ساختارهای پایدار.....

۷۵	و ناپایدار ترکیب.....
	1,4-BIS(FURO[2,3-D] PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE-5-
۷۵YL)BENZENES
۷۶	۱-۳- مقدمه.....
۷۷	۲-۳- روشهای محاسباتی.....
۹۱	۳-۳- بررسی محاسبات AIM.....
۱۰۶	۴-۳- تحلیل جمعیت NBO.....
	۳-۵- تاثیر ازدحام فضایی بر پایداری کنفورمرهای ترکیب 1,4-bis(furo[2,3-
۱۱۰d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione-5-yl)benzenes.
۱۱۷	۳-۶- سخن آخر.....
۱۱۹	منابع.....

پیش گفتار

در این کار تعیین پایداری نسبی ایزومرهای ساختاری در ترکیب 1,4-bis(furo[2,3-d] pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione-5-yl)benzenes همراه با افزایش اثر ازدحام فضایی بر روی گروه آمین با استفاده از نرم افزارهای شیمی محاسباتی مانند گوسین، NBO و AIM در فاز گازی بدون اثر حلال مورد تحقیق قرار گرفته است. این ترکیب با استفاده از واکنش زیر سنتز می شود.



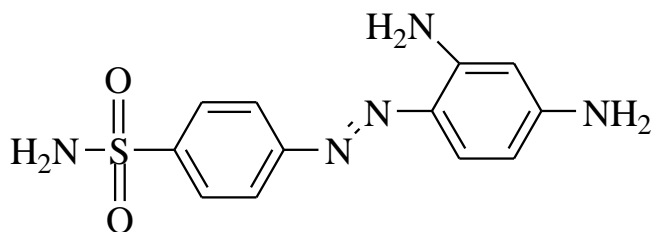
4	R	Yield (%)
a	1,1,3,3-Tetramethylbutyl	82
b	<i>tert</i> -Butyl	90
c	Cyclohexyl	74
d	Benzyl	71
e	Tosylmethyl	67
f	2,6-Dimethylphenyl	91
g	2-Chlorophenyl	76

فصل اول

واکنشهای چندجزئی و انواع آن

۱-۱- مقدمه

وجود جوامع مدرن امروزی بدون حضور هزاران فرآورده صنایع شیمیایی به ویژه ترکیبات آلی سنتزی امکان پذیر نبود. در میان همه عوامل، مهمترین عامل موثر بر روی کیفیت زندگی بشر فرآورده های صنایع داروسازی مانند آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد التهاب و... می باشد. آغاز صنایع داروسازی به سال ۱۹۳۵ میلادی بر می گردد، زمانی که گرهارد دوماک^۱ خواص آنتی باکتریایی پرونتوسیل^۲ را کشف کرد شکل (۱-۱). این ترکیب نخستین نمونه از داروهای خانواده سولفا^۳ یا سولفانامیدها می باشد که به سرعت جای خود را در پزشکی باز کرد. دوماک برای این کشف خود موفق به کسب جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۳۹ میلادی شد [۱].



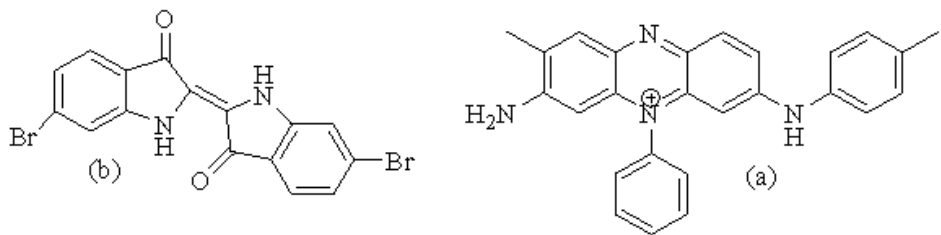
شکل ۱-۱- ساختمان پرونتوسیل نخستین نمونه از داروهای خانواده سولفا

1 -Gerhard Domagk

2 -Prontosil

3 -Sulfa

تاریخچه سنتز آلی عموماً به سال ۱۸۲۸ میلادی و سنتز ترکیب طبیعی اوره از آمونیوم ایزوسیانات توسط والر^۱ برمی گردد [۲]. این موفقیت منجر به رد شدن تئوری نیروی حیاتی^۲ شد که بیان می کرد مواد تولید شده به وسیله سیستم های زنده را نمی توان به صورت سنتز مصنوعی تهیه کرد. پیشرفت برجسته بعدی در سنتز آلی، تهیه نخستین رنگ سنتزی ماوین^۳ یا آنیلین ارغوانی به وسیله دانشمندی به نام پرکین^۴ در سال ۱۸۵۶ میلادی بود. پرکین خیلی سریع کشف خود را به صورت تجاری تبدیل کرد و رنگ سنتزی ماوین جایگزین رنگ طبیعی تیریان ارغوانی^۵ شد. در زمان پرکین رنگ تیریان ارغوانی از یک گونه ی حلزون مدیترانه ایی استخراج می شد و قیمت آن با طلا برابری می کرد. این اکتشاف با ارزش باعث ظهور صنعت رنگ سازی بر اساس قطران زغال سنگ (یک محصول جانبی در تولید فولاد) شد شکل (۱-۲) [۳].



شکل ۱-۲- ساختمان (a) ماوین یا آنیلین ارغوانی (b) ماده اصلی رنگ طبیعی تیریان ارغوانی

- 1 -Wohler
- 2 -Vis vitalis
- 3 -Mauveine
- 4- Perkin
- 5- Tyrian purple

با شروع قرن بیستم شیمیدانان در جست و جوی کاربرد های جدید برای مشتقات قطران زغال سنگ بودند. پاول ارلیچ^۱ برای اولین بار واژه شیمی درمانی را بیان کرد. او با این واقعیت روبرو شد که برخی مواد شیمیایی می توانند مانند گلوله های جادویی عمل کنند که برای میکروب ها بی نهایت سمی بوده ولی برای میزبان بی ضرر هستند. در بررسی های اولیه، مواد رنگی به عنوان معرف های شیمی درمانی آزمایش شدند که یکی از نتایج آنها کشف ویژگی های ضد باکتریایی پرونتوسیل بود. با کشف خواص آنتی بیوتیکی پنیسیلین^۲ توسط فلمینگ^۳ در سال ۱۹۲۸ میلادی و بررسی های بیشتر فلوری^۴ و چاین^۵ در ۱۹۴۰ میلادی بر روی آن، دوران آنتی بیوتیک ها آغاز شده و تا کنون ادامه دارد. در همان سال ها هورمون های استروئیدی نیز جای خود را در علم پزشکی باز کردند. به عنوان مثال کورتیزون^۶ به عنوان یک داروی هورمونی برای درمان بیماری درمان التهاب مفاصل و روماتیسم معرفی [۳ و ۴]. ساختمان داروهای جدید از پنی سیلین ها و هورمون های استروئیدی پیچیدگی قابل ملاحظه ایی نسبت به داروهای سولفانامیدها داشتند. در واقع با پیشرفت شیمی سنتزی و شیمی دارویی ساختمان مولکول های هدف از ترکیبات طبیعی قابل دسترس و مولکول های ساده سنتزی به سوی مولکول های پیچیده متمایل می شدند. بنابراین ارائه روش های جدید سنتزی در آن دوران هنوز خواص مضر بسیاری از مواد شیمیایی و حلال ها ناشناخته بودند و بحث کاهش آلودگی ها و پسماندهای فرآیندهای شیمیایی مطرح نبود [۵].

در دو دهه اخیر صنایع شیمیایی و صنایع وابسته به صورت جدی با مشکلات زیست محیطی روبرو شده اند. بسیاری از روش های سنتزی کلاسیک با وجود دارا بودن دامنه

1- Paul Ehelich

2- Penicillin

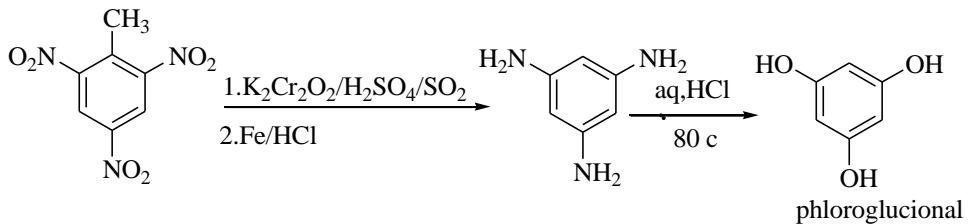
3- Fleming

4- Florey

5- Chain

6- Cortisone

گسترده ولی مقادیر بسیار فراوانی فاضلاب و پسماند تولید می کنند. از این رو صنایع شیمیایی برای حذف و کاهش مواد زائد تحت فشار قرار گرفته اند. یک مثال گویا تولید فلوروگلوکسینول^۱ است. که تا دهه ۱۹۸۰ میلادی به روش زیر تهیه می شد. در این واکنش به ازای هر یک کیلوگرم محصول ۴۰ کیلوگرم پسماندهایی از جمله CO₂، NH₄Cl، KHSO₄، Cr₂(SO₄)₃ و FeCl₂ تولید می شوند شکل (۱-۳).



شکل ۱-۳- روش تهیه فلوروگسینول تا دهه ۱۹۸۰ میلادی

نتایج بررسی مقادیر پسماندهای ایجاد شده در صنایع و داروسازی در جدول (۱-۱) ارائه گردیده است. واژه E فاکتور^۲ بعنوان معیاری برای اندازه گیری اثرات زیست محیطی فرآیند های شیمیایی بیان شده است. مقدار ایده آل E فاکتور صفر تعریف شده است. همان گونه که در جدول (۱-۱) دیده می شود صنایع شیمیایی بزرگ کمترین و صنایع داروسازی بیشترین E فاکتور را دارند. این نتایج منعکس کننده افزایش پیچیدگی محصولات و سنتز های چند مرحله ایی ضروری و همچنین استفاده گسترده از معرف های استوکیومتری در صنایع داروسازی است [۱].

1- Phloroglucinol

2- Environmental factor

جدول ۱-۰- فاکتور E در فرآیندهای شیمیایی

بخش صنعتی	حجم فرآورده ها (الف)	E فاکتور (ب)
صنایع شیمیایی بزرگ ^۱	10^4-10^6	5-1 <
صنایع شیمیایی کوچک ^۲	10^3-10^4	5-50
صنایع داروسازی ^۳	$10-10^3$	25-100

(الف) تن فرآورده تولید شده در یک سال

(ب) کیلوگرم پسماند بر کیلوگرم فرآورده

بنابراین کاهش تعداد مراحل یک روش سنتزی از یکسو منجر به افزایش بازده کلی واکنش شده و از سوی دیگر کاهش مواد و حلال های مصرفی و در نتیجه کاهش پسماندها را در پی دارد آگاهی از روابط استوکیومتری پیش بینی کمترین مقدار تئوری پسماندها را امکان پذیر می سازد. این نتایج منجر به مفهوم اتم اکونومی^۴ یا صرفه جویی اتم شد. که به سرعت شایستگی یک روش سنتزی پیشنهادی را از دیدگاه زیست - محیطی نشان خواهد داد. در واقع اتم اکونومی عبارت است از حداکثر تعداد اتم های مواد اولیه که در فرآورده ها حضور دارند. یکی دیگر از عوامل ایجاد پسماندهای فراوان در فرآیندهای شیمیایی استفاده از مقادیر استوکیومتری معرف های شیمیایی شامل اسیدهای معدنی، اسیدهای لوئیس، احیاءکننده ها و اکسیدکننده ها است. برای حل این مشکل از کاتالیست ها با مقادیر بسیار کم استفاده شده است [۶ و ۷]. همچنین در سال های اخیر کاتالیست های با قابلیت استفاده مجدد^۵ نقش بسیار مهمی در کاهش پسماند های شیمیایی داشته اند [۵].

1- Bulk chemical

2- Fine chemical industry

3- Pharmaceutical industry

4- Economy atom

5- Reuseable catalyst

در اواسط دهه ۱۹۹۰ میلادی آناتاس^۱ و همکارانش در سازمان حفاظت محیط زیست آمریکا مفهوم benign by design را ارائه کردند که شامل مفاهیم اتم اکونومی و E فاکتور بوده و سرانجام منجر به ظهور مفهوم شیمی سبز^۲ شد [۸ و ۹]. یکی از موارد مهم و برجسته در شیمی سبز عدم استفاده از حلال‌های مضر مانند هیدروکربن‌های هالوژن دار و حلال‌های آروماتیک است. همچنین تقطیر و بازیافت حلال‌ها و استفاده مجدد از آن‌ها برای کاهش آلودگی توصیه شده است. با این وجود در روش سنتزی چند مرحله‌ای با استفاده از حلال‌های مختلف، بازیافت و استفاده مجدد حلال‌ها دشوار بوده و نقش کمی در کاهش آلودگی‌ها دارد. از این رو طراحی روش‌های سنتزی با استفاده از حلال‌های سبز مانند آب، اتانول و غیره و همچنین کاهش انواع حلال‌های مصرفی در فرآیند کلی توجه بسیاری از دانشمندان شیمی را به خود جلب کرده است. به عنوان مثال روش باز طراحی شده سنتز داروی ضد افسردگی زلوفت^۳ یا سرترالین هیدروکلرید^۴ توسط شرکت فایزر^۵ در زیر ارائه شده است شکل (۱-۴) [۱۰].

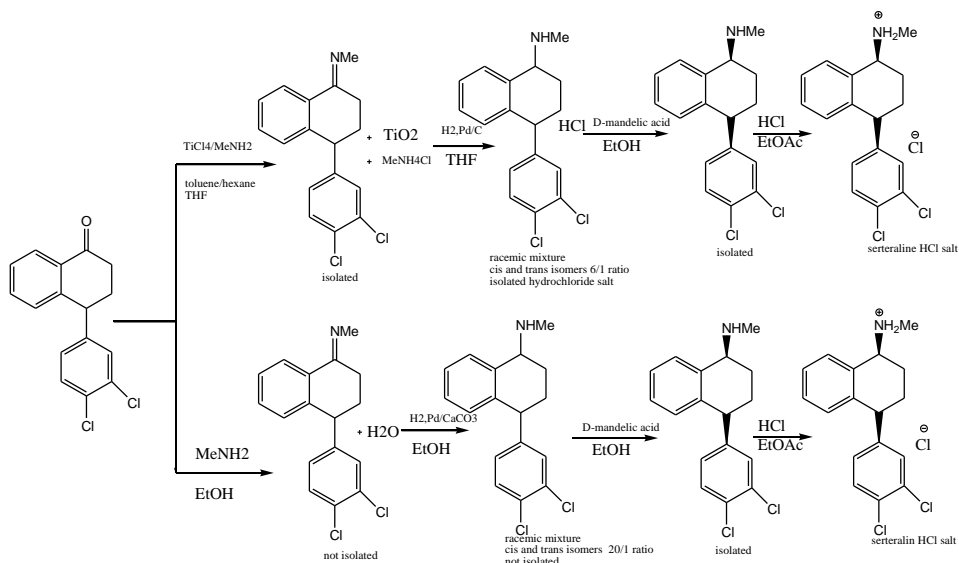
1- Anatas

2- Green Chemistry

3- Zoloft

4- Sertraline HCl

5- Pfizer

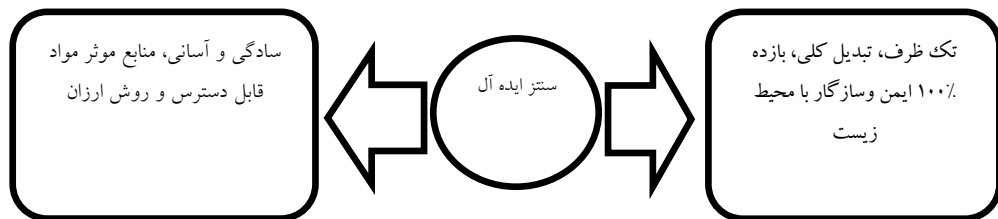


شکل ۱-۴- مقایسه روش قدیم و جدید سنتز زلوفت

در مقایسه با روش قدیمی، از دیگر ویژگی های برجسته جدید می توان به جابجایی آسانتر، کارایی بیشتر، خلوص بالاتر و قیمت ارزان تر اشاره کرد که تولید تجاری داروی زلوفت را با کمترین مقدار پسماندها میسر ساخت. برای این موفقیت شرکت فایزر موفق به دریافت جایزه چالش شیمی سبز ریاست جمهوری ایالات متحده آمریکا^۱ در سال ۲۰۰۲ شد [۵].

باتوجه به مشکلات روش های سنتز چند مرحله ایی که در صفحات قبل ذکر شده اند، در سه دهه اخیر تلاش های فراوانی توسط دانشمندان شیمی و علوم وابسته در جهت بر طرف ساختن این موانع و رسیدن به یک سنتز ایده آل باید با کمترین مراحل ممکن، استفاده از معرف های سازگار با محیط زیست و بازده کلی مناسب منجر به فرآورده

مورد نظر شود. فاکتورهای دیگری از جمله زمان، قیمت، سادگی انجام واکنش و ایمنی باید در سنتز ایده آل بهینه شوند [۱۱ و ۱۲].



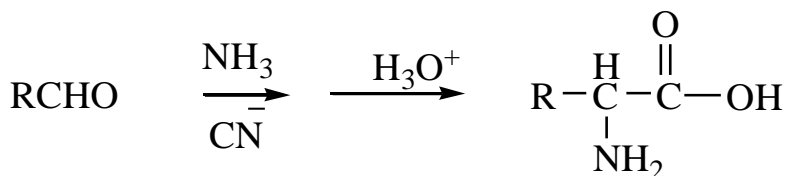
شکل ۱-۵- شرایط یک سنتز ایده آل

۱-۲- واکنشهای چند جزئی^۱

واکنشهایی هستند که در آنها بیش از یک ماده اولیه در واکنش شرکت می کنند، بطوریکه همه اتمهای مربوط به مواد اولیه ی شرکت کننده در واکنش، در محصول واکنش نیز موجود باشند. عبارت دیگر در یک واکنش چند جزئی چندین ماده اولیه با هم متراکم می شوند تا یک ترکیب پیچیده را تولید نمایند [۱۳]. مسلماً مهمترین معیار برای کارایی و قابلیت اجرای یک فرآیند این است که تا حد امکان تعداد مراحل سنتز و مراحل خالص سازی واکنش ها به حداقل برسد. کشف واکنش های چند جزئی یک زمینه نوید بخش، اساسی و موفقیت بزرگ در شیمی محسوب می شود. جرقه واکنشهای چند جزئی اولین بار در سال ۱۸۵۰ میلادی توسط استرکر^۲ زده شد که در آن یک آلدهید از طریق واکنش با یون سیانید و آمونیاک به یک آلفا آمینو اسید تبدیل گشت (شکل ۱-۶) [۱۴].

1- Multi Component Reactions

2- Strecker



شکل ۱-۶- واکنش استرکر

۱-۳- مزایای واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی با کاهش دادن تعداد مراحل سنتزی نسبت به روش های سنتی، خطی و پشت سرهم دارای سرعت و بازده بیشتری هستند. دستیابی به واکنشهای چند جزئی این امکان را به ما می دهد که از جداسازی حدواسط ها، تغییر شرایط، یا افزودن هر واکنشگری به طور اضافی و زاید پرهیز نماییم، میزان ضایعات و هدررفت فرآورده ها و تولیدات را به حداقل رسانیم و در مصرف انرژی، زمان و ماده اولیه برای دستیابی به حداکثر بازده فرآورده های سنتزی (فرآورده ای که شامل خصوصیات همه واکنشگر های به کار رفته می باشد) صرفه جویی نماییم. در نتیجه با کاهش دادن بار آلودگی، در راستای فرآیند های دوستدار محیط زیست عمل کرده ایم که نقطه عطفی در تحقیقات دهه های اخیر در مراکز علمی و صنعتی به طور فزاینده ای از شیمی سبز به حساب می آید [۱۵].

۱-۴- توسعه واکنش های چند جزئی

با اینکه بیش از یک قرن از کشف واکنشهای چند جزئی می گذرد، هنوز هم این واکنشها موضوع بسیاری از تحقیقات روز می باشند. مطالب زیر به تکوین و توسعه برخی از این واکنشها می پردازد: