

۱۰۷۹۷۷

۸۶/۱۰۱۵۸۸  
۸۶/۱۰۲۱

دانشگاه ایلام  
دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

(گرایش آلی)

پایان نامه کارشناسی ارشد

## سنتز و شناسایی مشتقات جدید آمیدرازون

از:

سمیه عزیزاده سندی

استاد راهنما:

دکتر آسیه یحیی زاده

استادان مشاور:

دکتر منوچهر مامقانی - دکتر عبدالله فلاح شجاعی

انجمن اطلاعات داران علمی  
تبریز

۱۳۸۷ / ۱۰ / ۱۳

مهر ۱۳۸۷



۱۰۷۹۶۷

تقدیم به :

بزرگ حامیان زندگی ام

پدر و مادر عزیزم

و

خواهر و برادران مهربانم

به پاس تمامی زحمات و خوبیهایشان

شکر و سپاس فراوان ایزد منان را که با لطف بی پایانش ، مرا در عرصه دیگری از زندگی ام یاری نمود.

با تقدیر و تشکر فراوان از :

خانواده مهربان و فداکارم به پاس حمایت های بی دریغشان  
استاد راهنمای عزیز و فرزانه ام سرکار خانم دکتر یحیی زاده به خاطر زحمات و راهنمایی های فراوانشان  
اساتید مشاور محترم ، جناب آقای دکتر منوچهر مامقانی و جناب آقای دکتر عبدالله فلاح  
اساتید محترم داور ، جناب آقای دکتر نصرت اله محمودی و جناب آقای دکتر کوروش رادمقدم  
جناب آقای دکتر بهرام قلمی نماینده محترم تحصیلات تکمیلی  
مدیر محترم گروه شیمی جناب آقای دکتر رضا انصاری  
کارشناس محترم آزمایشگاه آلی سرکار خانم هادیان به خاطر همه خوبیهایشان  
همکاران خوبم در آزمایشگاه سرکار خانم حبیبی و آقای یونسی به پاس همه کمک هایشان  
دوستان بسیار عزیزم :  
سیده فرخنده میرصفا ، محبوبه دلاور ، سیده سمیه حسینی ، فاطمه صیادی ، معصومه مسیب زاده و طاهره محمد  
قلیزاده به پاس همه محبت هایشان

سمیه علیزاده سندی

مهر ۸۷

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
ر	چکیده فارسی.....
ز	چکیده انگلیسی.....
	فصل اول : مقدمه و تئوری
۱	۱-۱- مقدمه.....
۱	۲-۱- شیمی هتروسیکل.....
۲	۳-۱- آزول ها.....
۲	۱-۳-۱- واکنشهای آزول ها.....
۳	۴-۱- ایمیدازول ها.....
۴	۵-۱- واکنش های ایمیدازول ها.....
۴	۱-۵-۱- جانشینی الکتروفیلی ایمیدازول ها.....
۵	۲-۵-۱- جانشینی نوکلئوفیلی ایمیدازول ها.....
۶	۳-۵-۱- آلکیلاسیون ایمیدازول ها.....
۶	۴-۵-۱- آسیلاسیون ایمیدازول ها.....
۷	۶-۱- کاربردهای ایمیدازول در صنعت داروئی.....
۹	۷-۱- دی آمینو مالئو نیتریل.....
۹	۱-۷-۱- ساختار شیمیایی و خواص فیزیکی دی آمینو مالئو نیتریل.....
۱۰	۲-۷-۱- روش های تشکیل دی آمینو مالئو نیتریل از HCN.....
۱۰	۳-۷-۱- مراحل تشکیل دی آمینو مالئو نیتریل از HCN.....
۱۰	۸-۱- واکنش های دی آمینو مالئو نیتریل در سنتز مشتقات ایمیدازول.....
۱۰	۱-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با فسژن یا کلروفرمات.....
۱۱	۲-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل باتری اتیل اورتو فرمات در حضور دی اکسان.....
۱۱	۳-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با اسید فرمیک.....
۱۲	۴-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با انیدرید اسیدها یا کلرید اسیدها.....
۱۳	۵-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل باتری اتیل اورتو فرمات در حضور کربنات سدیم یا پتاسیم.....
۱۳	۶-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل باتری اتیل اورتو استات.....
۱۴	۷-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با استالدئید.....
۱۴	۸-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل باقرم آمیدین.....
۱۵	۹-۸-۱- اکسایش دی آمینو مالئو نیتریل.....
۱۶	۱۰-۸-۱- واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با نمک های نیترو لیوم.....

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۶	۱-۸-۱۱- واکنش دی آمینو نیتریل با سیانوژن کلراید.....
۱۷	۱-۸-۱۱-۱- واکنش های دی سیانو دیازونیوم ایمیدازول در سنتز ایمیدازول ها.....
۱۹	۱-۹- سنتز یک ترکیب تریس ایمیدازول.....
۱۹	۱-۱۰- پلیمریزاسیون برخی از ترکیبات ایمیدازول.....
۲۰	۱-۱۱- آمیدین ها.....
۲۲	۱-۱۱-۱- انواع آمیدین.....
۲۳	۱-۱۲- تiazول ها.....
۲۴	۱-۱۳- واکنش های تiazول ها.....
۲۴	۱-۱۳-۱- واکنش های جانشینی الکتروفیلی تiazول.....
۲۵	۱-۱۳-۲- واکنش های جانشینی نوکلئوفیلی تiazول.....
۲۶	۱-۱۳-۳- واکنش تiazول با معرف گرینارد و ترکیبات آلی فلزی لیتیم.....
۲۷	۱-۱۳-۴- واکنش تiazول یا آلکیل هالیدها.....
۲۷	۱-۱۴- برخی از روشهای سنتز تiazول و مشتقات آن.....
۲۷	۱-۱۴-۱- سنتز هانتس تiazول در مایع یونی (IL).....
۳۰	۱-۱۴-۲- سنتز تiazول ها از طریق حمله نوکلئوفیل ها به آلنیل ایزوتیوسیانات ها.....
۳۱	۱-۱۴-۲-۱- واکنش آلنیل ایزوتیوسیانات با آب.....
۳۲	۱-۱۴-۲-۲- واکنش آلنیل ایزوتیوسیانات با آزلول ها.....
۳۳	۱-۱۴-۳- سنتز تiazول ها از طریق واکنش N و N- دی فرمیل آمینو متیل آریل کتون.....
۳۳	۱-۱۴-۴- سنتز تiazول از کربوکسیلیک اسیدها.....
۳۴	۱-۱۴-۵- سنتز تiazول ها از تیوفرم آنیلیدها.....
۳۴	۱-۱۴-۶- سنتز تiazول از اورتو آمینو تیوفنول و آلدهیدها.....
۳۵	۱-۱۴-۷- سنتز مشتقاتی از تiazول با متیل بنزوات.....
۳۶	۱-۱۵- کاربردهای تiazول و مشتقاتش.....
<b>فصل دوم : بحث و نتیجه گیری</b>	
۳۹	۲-۱- هدف تحقیق.....
۴۰	۲-۲- روش تحقیق ( بخش اول).....
۴۲	۲-۲-۱- تهیه ایمیدیت به عنوان ماده اولیه برای سنتز آمیدین.....
۴۴	۲-۲-۱- مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدیت.....
۴۴	۲-۲-۳- تهیه هیدرازین- (Z)-N- (۲- آمینو- ۱- و ۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدرازون.....

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۴۶	..... ۴-۲-۲- تهیه پارا اتوکسی آنیلین- (Z)-N - (۲- آمینو-۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین
۴۷	..... ۵-۲-۲- مکانیسم پیشنهادی در تهیه آمیدین های سنتز شده
۴۸	..... ۶-۲-۲- مکانیسم پیشنهادی در تجزیه آمیدین
۴۸	..... ۷-۲-۲- تهیه ۱ و ۵- دی آمینو -۴- سیانو ایمیدوئیل ایمیدازول
۵۰	..... ۸-۲-۲- تهیه ۵- آمینو-۱- (۴- اتوکسی فنیل)-۴- سیانو ایمیدوئیل ایمیدازول
۵۱	..... ۹-۲-۲- مکانیسم اثر DBU در تهیه ایمیدازول های سنتز شده
۵۲	..... ۱۰-۲-۲- تهیه ۱ و ۵- دی آمینو-۴- سیانو ایمیدازول
۵۳	..... ۱۱-۲-۲- تهیه ۵- آمینو-۱- (۴- اتوکسی فنیل)-۴- سیانو ایمیدازول
۵۴	..... ۱۲-۲-۲- مکانیسم اثر KOH در تهیه ایمیدازول های سنتز شده
۵۵	..... ۳-۲- روش تحقیق (بخش دوم)
۵۶	..... ۱-۳-۲- تهیه N- (۲- برم-۴- متیل فنیل)-۲- کلرو استامید
۵۸	..... ۲-۳-۲- تهیه ۲- کلرو-N- (۴- اتوکسی فنیل) استامید
۵۹	..... ۳-۳-۲- تهیه ۱- (۲- برم-۴- متیل فنیل)-۳- متیل تیواوره
۶۱	..... ۴-۳-۲- تهیه ۱- (۴- اتوکسی فنیل)-۳- متیل تیواوره
۶۲	..... ۵-۳-۲- تهیه ۲- (۲- برم-۴- متیل فنیل ایمینو)-N- (۲- برم-۴- متیل فنیل)-۲- هیدرو-۳- متیل تiazول
۶۲	..... ۵- آمین
۶۳	..... ۶-۳-۲- تهیه ۲- (۴- اتوکسی فنیل ایمینو)-N- (۴- اتوکسی فنیل)-۲- هیدرو-۳- متیل تiazول -۵- آمین
۶۳	..... ۴-۲- نتیجه گیری
۶۴	..... ۵-۲- پیشنهاد برای کارهای آینده
فصل سوم: کارهای تجربی	
۶۵	..... ۱-۳- مواد اولیه
۶۵	..... ۱-۱-۳- مواد مورد استفاده برای سنتز پیش ماده (ایمیدیت)
۶۵	..... ۲-۱-۳- مواد اولیه مورد استفاده برای سنتز آمیدین و آمیدرازول
۶۶	..... ۳-۱-۳- مواد استفاده برای سنتز مشتقات ایمیدازول
۶۶	..... ۴-۱-۳- مواد مورد استفاده برای سنتز ۲- کلرواستامیدها
۶۶	..... ۵-۱-۳- مواد مورد استفاده برای سنتز تیواوره ها
۶۷	..... ۶-۱-۳- مواد مورد استفاده برای سنتز ایمینو تiazول
۶۷	..... ۲-۳- تکنیک های عمومی
۶۷	..... ۱-۲-۳- خشک کردن

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۶۷	..... ۳-۲-۲- خالص سازی
۶۷	..... ۳-۲-۳- اندازه گیری نقطه ذوب
۶۷	..... ۳-۲-۴- طیف گیری
۶۸	..... ۳-۳- روش های خشک کردن حلال ها
۶۸	..... ۳-۳-۱- دی اکسان
۶۸	..... ۳-۳-۲- دی کلرومتان
۶۸	..... ۳-۳-۳- اتانول مطلق
۶۹	..... ۳-۳-۴- تری اتیل ارتوفرمات
۶۹	..... ۳-۳-۵- دی اتیل اتر
۶۹	..... ۳-۴- سنتز اتیل N-(Z)- (۲- آمینو - ۱ و ۲- دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت
۷۰	..... ۳-۵- سنتز مشتقات آمیدین و آمیدرازون
۷۰	..... ۳-۵-۱- تهیه هیدرازین -N-(Z)- (۲- آمینو - ۱ و ۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدرازون
۷۰	..... ۳-۵-۲- تهیه پارا اتوکسی آنیلین -N-(Z)- (۲- آمینو - ۱ و ۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین
۷۱	..... ۳-۶- سنتز مشتقات ایمیدازول
۷۱	..... ۳-۶-۱- تهیه ۵- دی آمینو - ۴- سیانو ایمیدوئیل ایمیدازول
۷۱	..... ۳-۶-۲- تهیه ۵- آمینو - ۱- (۴- اتوکسی فنیل) - ۴- سیانو ایمیدوئیل ایمیدازول
۷۲	..... ۳-۶-۳- تهیه ۱ و ۵- دی آمینو - ۴- سیانو ایمیدازول
۷۲	..... ۳-۶-۴- تهیه ۵- آمینو - ۱- (۴- اتوکسی فنیل) - ۴- سیانو ایمیدازول
۷۳	..... ۳-۷- سنتز ۲- کلرو استامیدها
۷۳	..... ۳-۷-۱- تهیه N - (۲- برمو - ۴- فنیل) - ۲- کلرو استامید
۷۳	..... ۳-۷-۲- تهیه ۲- کلرو - N - (۴- اتوکسی فنیل) استامید
۷۴	..... ۳-۸- تهیه مشتقات تیاوره
۷۴	..... ۳-۸-۱- تهیه ۱- (۲- برمو - ۴- فنیل) - ۳- متیل تیاوره
۷۴	..... ۳-۸-۲- تهیه ۱- (۴- اتوکسی فنیل) - ۳- متیل تیاوره
۷۵	..... ۳-۹- تهیه مشتقات ایمینو تiazول
۷۵	..... ۳-۹-۱- تهیه ۲- (۲- برمو - ۴- متیل فنیل ایمینو) - N - (۲- برمو - ۴- متیل فنیل) - ۲- هیدرو - ۳- متیل تiazول - ۵- آمین
۷۵	..... ۳-۹-۲- تهیه ۲- (۴- اتوکسی فنیل ایمینو) - N - (۴- اتوکسی فنیل) - ۲- هیدرو - ۳- متیل تiazول - ۵- آمین

فصل چهارم : طیف ها و مراجع



## فهرست شماها

صفحه	عنوان
۲	شمای (۱-۱): فرمهای رزونانسی آزول ها.....
۳	شمای (۲-۱): واکنش افزایشی-حذفی نوکلئوفیلی آزول ها.....
۳	شمای (۳-۱): واکنش پروتون زدایی گروههای متیل در آزول ها.....
۳	شمای (۴-۱): ساختارهای آنیونی و کاتیونی ایمیدازول.....
۴	شمای (۵-۱): حمله الکتروفیلی در ۲-C و ۵-C ایمیدازول ها.....
۵	شمای (۶-۱): تبدیل ۱-بنزوئیل ایمیدازول به ۲-بنزوئیل ایمیدازول.....
۵	شمای (۷-۱): نمونه هایی از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی ایمیدازول ها.....
۶	شمای (۸-۱): آلکیلاسیون انتخابی ۴-فنیل ایمیدازول.....
۷	شمای (۹-۱): مکانیسم آسیله شدن انتخابی ۴-فنیل ایمیدازول.....
۱۰	شمای (۱۰-۱): مراحل خودتراکمی HCN.....
۱۱	شمای (۱۱-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با فسژن.....
۱۱	شمای (۱۲-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمت.....
۱۲	شمای (۱۳-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با اسید فرمیک.....
۱۲	شمای (۱۴-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با انیدریداسیدها.....
۱۳	شمای (۱۵-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمت.....
۱۴	شمای (۱۶-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با استالدئید.....
۱۵	شمای (۱۷-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با فرم آمیدین.....
۱۵	شمای (۱۸-۱): اکسایش دی آمینو مالئونیتریل.....
۱۶	شمای (۱۹-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با نمکهای نیترولیوم.....
۱۷	شمای (۲۰-۱): واکنش دی آمینو مالئونیتریل با سیانوژن کلراید.....
۱۸	شمای (۲۱-۱): واکنش های دی سیانو دیازونیوم ایمیدازول در سنتز ایمیدازول ها.....
۱۹	شمای (۲۲-۱): سنتز ترکیب هگزا سیانو تریس ایمیدازول.....
۲۰	شمای (۲۳-۱): پلیمریزاسیون ایمیدازول ها.....
۲۲	شمای (۲۴-۱): تشکیل آدنین از آمیدین ها.....
۲۴	شمای (۲۵-۱): شکل های رزونانسی تiazول.....
۲۴	شمای (۲۶-۱): تشکیل کاتیون آزولیوم.....
۲۵	شمای (۲۷-۱): سولفوناسیون تiazول.....
۲۵	شمای (۲۸-۱): نیتراسیون ۲-متوکسی تiazول.....
۲۵	شمای (۲۹-۱): جانشینی نوکلئوفیلی متوکسی در ۲-برمو تiazول.....
۲۶	شمای (۳۰-۱): دپروتونه شدن گروه متیل در موقعیت ۲-C.....

## فهرست شماها

صفحه	عنوان
۲۶	شمای (۱-۳۱): تشکیل واکنشگر گرینارد و واکنش آن با آلدهید.....
۲۷	شمای (۱-۳۲): سنتز تیمین از تiazول.....
۲۸	شمای (۱-۳۳): سنتز هانتس تiazول در مایع یونی.....
۳۰	شمای (۱-۳۴): مکانیسم واکنش هانتس در حضور $BF_3 \cdot [bbim]$ .....
۳۰	شمای (۱-۳۵): نوآرایی [۳و۳]-سیگماتروپی پروپارژیل تیوسیانات.....
۳۱	شمای (۱-۳۶): واکنش آلنیل ایزوتیوسیانات با آب.....
۳۲	شمای (۱-۳۷): واکنش آلنیل ایزوتیوسیانات با ایمیدازول.....
۳۲	شمای (۱-۳۸): واکنش آلنیل ایزوسیانات با پیرازول.....
۳۳	شمای (۱-۳۹): واکنش آلنیل ایزوتیوسیانات با تری آرول.....
۳۳	شمای (۱-۴۰): سنتز تiazول ها از $N,N$ -دی فرمیل آمینو متیل آریل کتون.....
۳۴	شمای (۱-۴۱): سنتز تiazول ها از کریو کسلیک اسیدها.....
۳۴	شمای (۱-۴۲): سنتز تiazول ها از تیوفریم آنیلیدها.....
۳۵	شمای (۱-۴۳): سنتز تiazول ها از اورتو آمینو تیوفنول و آلدهیدها.....
۳۵	شمای (۱-۴۴): سنتز مشتقات تiazول از متیل بنزوات.....
۳۷	شمای (۱-۴۵): سنتز ۲-آمینو تiazول.....
۴۰	شمای (۲-۱): روش تهیه ایمیدازول.....
۴۲	شمای (۲-۲): مکانیسم اثر آنیلینیوم هیدروکلراید در تهیه آمیدین.....
۴۲	شمای (۲-۳): تهیه ایمیدت.....
۴۴	شمای (۲-۴): مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدت.....
۴۵	شمای (۲-۵): تهیه فرم آمیدرازون.....
۴۶	شمای (۲-۶): تهیه فرم آمیدین.....
۴۷	شمای (۲-۷): مکانیسم پیشنهادی تهیه آمیدین.....
۴۸	شمای (۲-۸): مکانیسم پیشنهادی تجزیه آمیدین.....
۴۹	شمای (۲-۹): تهیه ۱و۵-دی آمینو-۴-سیانوایمیدوئیل ایمیدازول.....
۵۰	شمای (۲-۱۰): تهیه ۱و۵-آمینو-۱-(۴-اتوکسی فنیل)-۴-سیانوایمیدوئیل ایمیدازول.....
۵۱	شمای (۲-۱۱): مکانیسم اثر DBU در سنتز ایمیدوئیل ایمیدازول.....
۵۲	شمای (۲-۱۲): سنتز ۱و۵-دی آمینو-۴-سیانوایمیدازول.....
۵۳	شمای (۲-۱۳): سنتز ۱و۵-آمینو-۱-(۴-اتوکسی فنیل)-۴-سیانوایمیدازول.....
۵۴	شمای (۲-۱۴): مکانیسم اثر KOH در سنتز ایمیدازول.....
۵۵	شمای (۲-۱۵): روش تهیه ایمینو تiazولین.....

## فهرست شماها

صفحه	عنوان
۵۷	شمای (۱۶-۲) : تهیه N-(۲-برمو-۴-متیل فنیل)-۲-کلرواستامید.....
۵۸	شمای (۱۷-۲) : تهیه ۲-کلرو-N-(۴-اتوکسی فنیل) استامید.....
۶۰	شمای (۱۸-۲) : تهیه ۱-(۲-برمو-۴-متیل فنیل)-۳-متیل تیواوره.....
۶۱	شمای (۱۹-۲) : تهیه ۱-(۴-اتوکسی فنیل)-۳-متیل تیواوره.....
۶۳	شمای (۲۰-۲) : تهیه ایمنو تیازولین از استامید و تیواوره.....

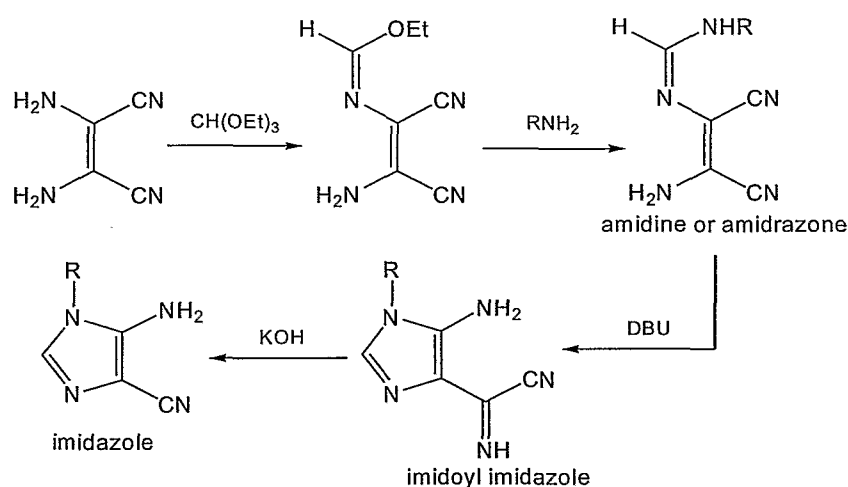
## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۸	جدول (۱-۱): سنتز ۲-آمینو-۴-فنیل تiazول در ILهای مختلف.....
۲۹	جدول (۲-۱): سنتز ۲-آمینو-۴-آریل تiazول و ۲-متیل-۴-آریل تiazول.....
۴۱	جدول (۱-۲): آمین های مورد استفاده و آمیدین ها و ایمیدازول های سنتز شده.....
۵۶	جدول (۲-۲): مشتقات آنیلین مورد استفاده ، استامیدها ، تیواوره ها و ایمینوتiazولین سنتز شده.....

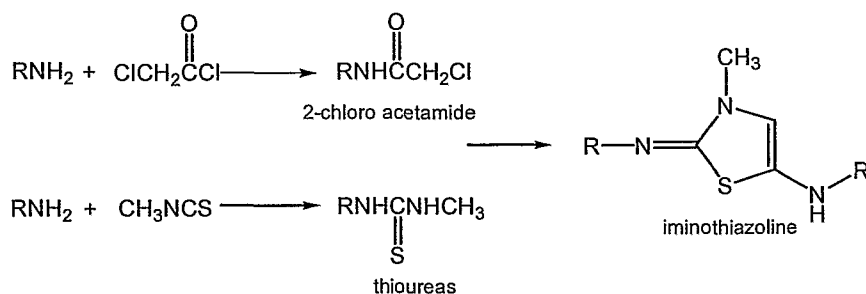
## چکیده

سنتز مشتقات ایمیدازول و ایمیدوئیل ایمیدازول از آمیدرازون و سنتز مشتقات ایمینو تiazولین از ۲-کلرو استامید و تیواوره سمیه علیزاده

ایمیدازول ها هتروسیکل های مسطحی هستند که به عنوان حد واسط در سنتز یک سری از مشتقات پورین و دی هیدرو پورین به کار می روند. این ترکیبات از واکنش آمیدرازون یا آمیدین با یک باز تهیه می شوند. با استفاده از باز ضعیف DBU مشتق ایمیدوئیل ایمیدازول تشکیل می شود و در صورت به کار بردن باز قوی KOH، مشتق ایمیدازول تولید می شود. ایمینو تiazولین ها دسته مهمی از مشتقات هتروسیکل تiazولی هستند که به عنوان عوامل ضد باکتری، ضد قارچ و علف کش و... به کار می روند. این ترکیبات از واکنش ۲-کلرو استامید و تیواوره در استون تهیه می شوند. ۲-کلرو استامید از واکنش مشتقات آنیلین با ۲-کلرو استیل کلرید بدست می آید. تیواوره را می توان از واکنش مشتقات آنیلین با متیل ایزوتیوسیانات تهیه کرد. شناسایی این ترکیبات توسط دستگاه های طیف بینی  $^1\text{H-NMR}$  و IR صورت گرفت.



سنتز مشتقات ایمیدوئیل ایمیدازول و ایمیدازول



سنتز مشتقات تiazولین

کلمات کلیدی: آمیدرازون، آمیدین، ایمیدوئیل ایمیدازول، ایمیدازول، استامید، تیواوره، ایمینو تiazولین

## Abstract

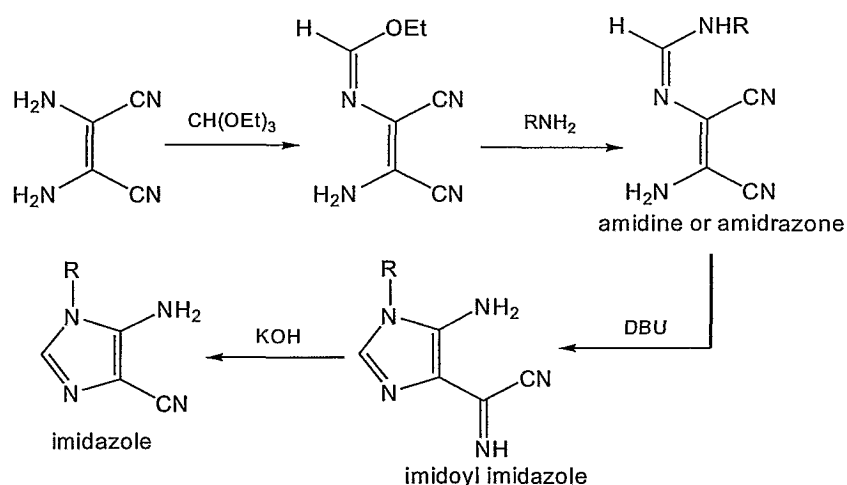
Synthesis of imidazoles and imidoyl-imidazoles from amidrazone and synthesis of iminothiazolines from 2-chloro acetamides and thioureas

Somayeh Alizadeh

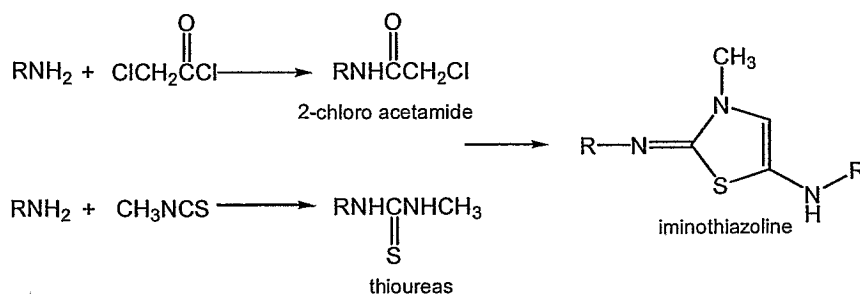
Imidazoles, as planner heterocycles, are used as intermidates in the synthesis of purine and dihydropurine derivatives. These compounds have been synthesized in high yields by reaction between amidrazone or amidine with a weak or strong base depending on reaction conditions.

Iminothiazolines are an important heterocyclic compounds which are used as antibacterial and antitumor agents. These compounds have been synthesized by reaction between 2-chloro acetamide and thioureas in acetone. 2-chloroacetamides was prepared from the reaction of aniline derivatives with 2-chloro acetyl Chloride. Thioureas were obtained from the reaction of aniline derivatives and methylisothiocyanate.

In the all cases the results of IR and  $^1\text{H-NMR}$  analyses were satisfactory.



### Synthesis of imidoyl-imidazole and imidazole



### Synthesis of iminothiazoline derivatives

**Key words:** amidrazone, amidine, imidoyl-imidazole, imidazole, acetamide, thioureas, iminothiazoline

# فصل اول

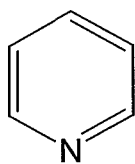
## مقدمه و تئوری

## ۱-۱- مقدمه

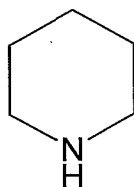
با توجه به نیاز روز افزون انسانها به داروهای مختلف سنتز ترکیبات دارویی همچنان مورد توجه است. انسان از روزی که روی کره زمین کشاورزی را آغاز کرد همواره با رقبای سرسختی در برداشت مواد غذایی مواجه بوده که حشرات و آفات از مهم ترین آنها می باشد که از همان آغاز شروع به مبارزه با آنها نمود و در این میان از مواد مختلفی استفاده کرد. از بین ترکیبات مختلف می توان به ترکیبات با ساختار هتروسیکل که از اهمیت ویژه ای برخوردارند، اشاره کرد. داروهای با ساختار هتروسیکل درصد زیادی از سنتز داروها را به خود اختصاص داده اند که می توان به مشتقات ایمیدازول ، تiazول ، پورین و دی هیدروپورین اشاره کرد. هم چنین مشتقات متنوع تiazول در ساختار انواع آفت کش، ضد قارچ و داروهای که خاصیت ضد باکتری یا ضد میکروبی دارند ، به کار رفته اند.

## ۱-۲- شیمی هتروسیکل

شیمی هتروسیکل یک موضوع وسیع و با اهمیت در شیمی آلی است، هتروسیکل ها در طبیعت مانند اسید های نوکلئیک و آلکالوئیدهای ایندول وجود دارند. بسیاری از هتروسیکل های سنتزی به خاطر فعالیت بیولوژیکی خود، کاربرد زیادی در صنعت دارو و تهیه آفت کش ها ، ضد قارچ ها و ... دارند. هر سیستم حلقوی دارای یک هترو اتم یعنی هر اتم دیگر غیر از کربن ، نظیر نیتروژن، اکسیژن یا گوگرد را می توان هتروسیکل نامید. این تعریف، هتروسیکل های آروماتیک نظیر پیریدین (۱) و همتاهای غیر آروماتیک نظیر پی پیریدین (۲) را در بر می گیرد.



۱



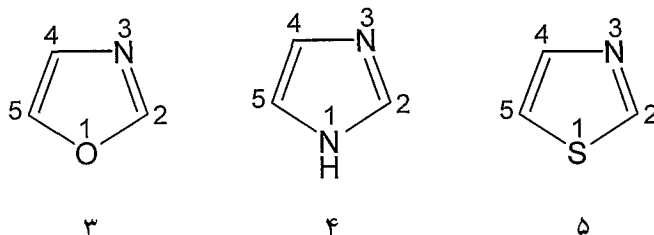
۲

هتروسیکل های شش عضوی مانند بنزن، شش الکترون مورد نیاز برای آروماتیسیته را دارند اما هتروسیکل های پنج عضوی با عدم استقرار یک زوج الکترون آزاد هترو اتم ، آروماتیک می شود.

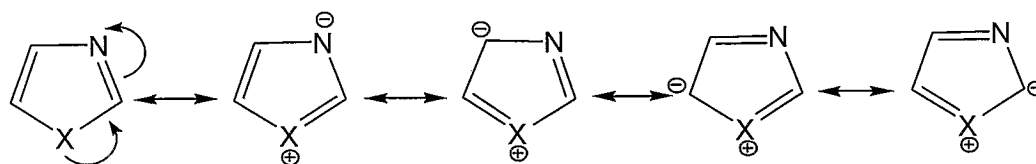


## ۱-۳- آزول ها

حلقه های حاوی نیتروژن آزول نامیده می شوند. اکسازول<sup>۱</sup> (۳)، ایمیدازول<sup>۲</sup> (۴) و تiazول<sup>۳</sup> (۵) ترکیباتی از گروه ۱-۳- آزول ها هستند که یک اتم نیتروژن و یک هترواتم دیگر در حلقه پنج عضوی دارند. این ترکیبات با تعویض یک گروه CH با نیتروژن در موقعیت ۳ ایجاد می شوند.



این ترکیبات با غیر مستقر شدن یک زوج الکترون آزاد از هترواتم دوم، با ایجاد فرم های رزونانسی (شماي ۱-۱) خصلت آروماتیکی پیدا می کنند. به طور کلی آزول ها را می توان هیبریدی بین فوران، پیرول یا تیوفن در نظر گرفت.



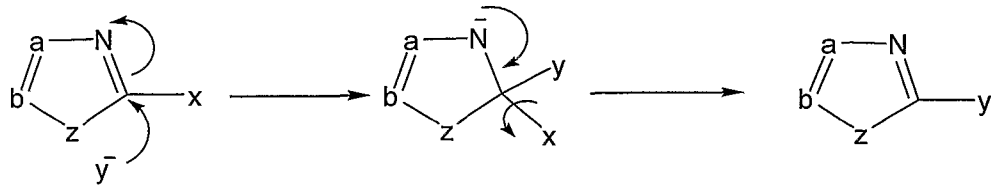
شماي ۱-۱: فرمهای رزونانسی آزول ها

## ۱-۳-۱- واکنشهای آزول ها

وجود نیتروژن در آزول ها، فعالیت آنها را برای حمله الکتروفیلی از بین می برد و تاثیر پذیری آنها را در حمله نوکلئوفیلی افزایش می دهد. آزول ها به طور کلی ۲ نوع واکنش انجام می دهند:

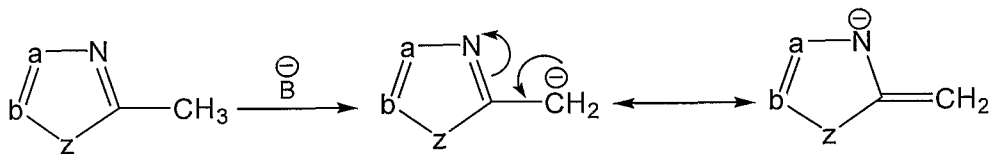
الف- افزایش<sup>۴</sup> - حذف<sup>۵</sup> نوکلئوفیلی (شماي ۱-۲)

- 1-Oxazole
- 2-Imidazole
- 3-Thiazole
- 4-Addition
- 5-Elimination



شمای ۲-۱: واکنش افزایشی-حذفی نوکلئوفیلی آزول ها

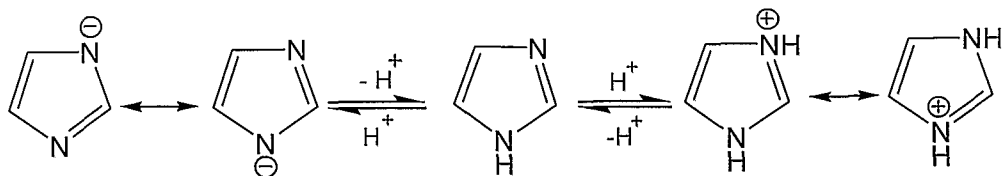
ب: پروتون زدایی گروههای متیل استخلافی (شمای ۳-۱)



شمای ۳-۱: واکنش پروتون زدایی گروههای متیل در آزول ها

## ۱-۴- ایمیدازول ها

در بین آزول ها، ایمیدازول با  $pK_a = 7$  خصلت بازی بیشتری نسبت به اکسازول ( $pK_a = 0.8$ ) و تiazول ( $pK_a = 2.5$ ) دارد که به خاطر ظرفیت الکترون دهنده گی بیشتر دو اتم نیتروژن نسبت به ترکیبی از نیتروژن و یک هترو اتم با الکترون گاتیوی بالاتر است. هم چنین ایمیدازول با  $pK_a = 14.5$  می تواند به عنوان یک اسید ضعیف نیز عمل کند بنابراین ساختارهای آنیونی و کاتیونی غیر مستقر متقارن با پایداری رزونانسی تشکیل می دهد. (شمای ۴-۱)

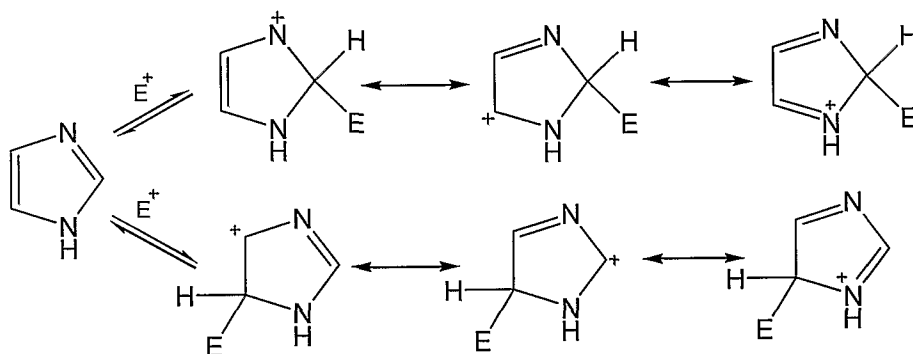


شمای ۴-۱: ساختارهای آنیونی و کاتیونی ایمیدازول

## ۵-۱ واکنش های ایمیدازول ها

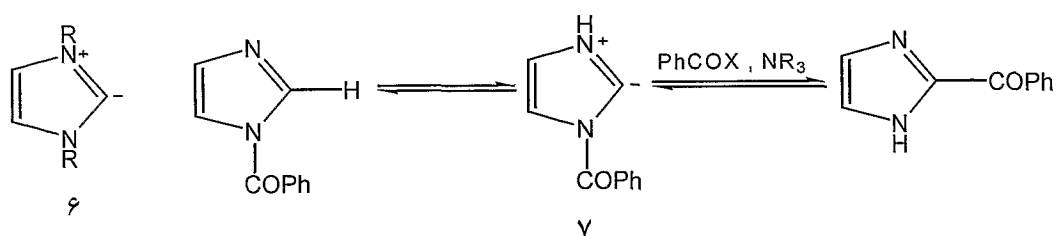
## ۱-۵-۱- جانشینی الکتروفیلی ایمیدازول ها

حلقه ایمیدازول چون دارای خصلت آروماتیکی پایدار است، جانشینی الکتروفیلی در آن نسبت به پیرول و تیوفن ضعیف تر است. پروتونه شدن یا حمله به وسیله الکتروفیل در موقعیت ۳ به آسانی صورت می گیرد. در شرایط اسیدی قوی کاتیون ایمیدازول را داریم که نسبت به حمله الکتروفیلی غیر فعال است بنابراین آسیلاسیون و آلکیلاسیون فریدل-کرافتس انجام نمی شود و نیتراسیون در اسید سولفوریک برای تولید ۴- نیترو ایمیدازول به عنوان محصول اصلی مشکل است. جانشینی الکتروفیلی در موقعیت ۲ نسبت به موقعیت ۵ به دلیل بار ایجاد شده در حد واسط کاتیونی که باید از طریق نیتروژن ایمین پخش شود، نامناسب تر است (شمای ۱-۵). در هر صورت حلقه ایمیدازول در واکنش با برم در غیاب کاتالیزور به ۲ و ۴ و ۵- تری برم تبدیل می شود همچنین در موقعیت ۲ با نمک های دی آزونیم جفت می شود.



شمای ۱-۵: حمله الکتروفیلی در ۲-C و ۵-C ایمیدازول ها

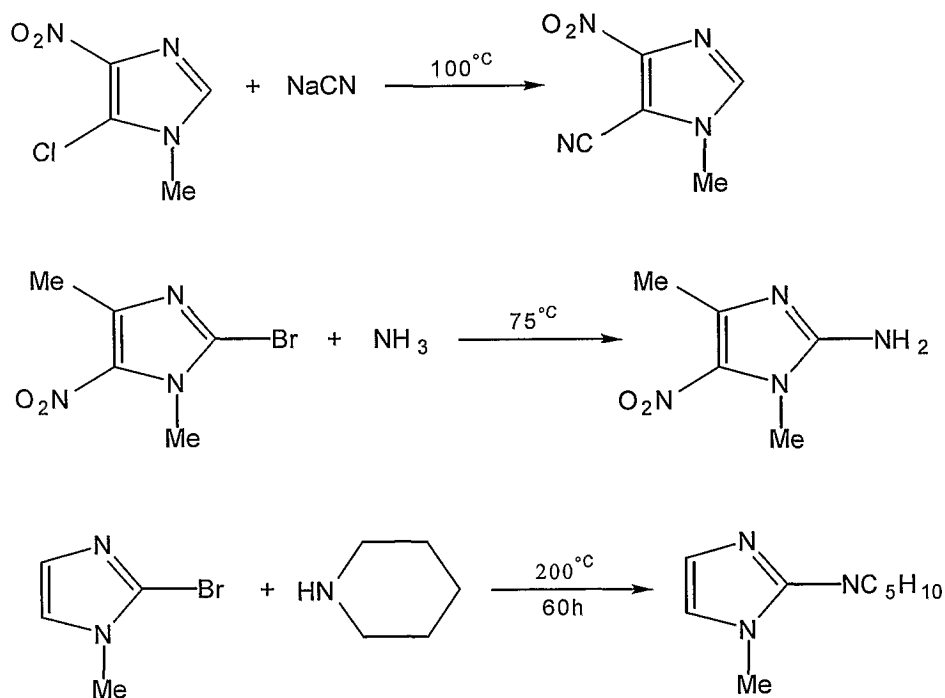
به طور معمول انتقال پروتون از ۲-C در شرایط بازی یا عادی به راحتی صورت می گیرد به نظر می رسد که این فرآیند شامل تشکیل آهسته یک محلول ایمیدازولیوم ( $R=H$ ) (۶) می باشد [۱]. یک نمونه واکنشی که شامل تولید حد واسط مشابه (۷) است، می تواند برای تبدیل ۱- بنزوئیل ایمیدازول به ۲- بنزوئیل ایمیدازول در حضور تری اتیل آمین و پیریدین مناسب باشد [۲]. ایمیدازول استخلاف شده در موقعیت ۱ می تواند به طور انتخابی در ۲-C، لیتیم دار شود و این یک روش مناسب برای ایجاد استخلاف در کربن می باشد. (شمای ۱-۶)



شمای ۶-۱: تبدیل ۱-بنزوئیل ایمیدازول به ۲-بنزوئیل ایمیدازول

### ۱-۵-۲- جانشینی نوکلئوفیلی ایمیدازول ها

جانشینی نوکلئوفیلی در ایمیدازول ها به آسانی در ۲-C انجام می شود. اما جایگزینی در موقعیت های دیگر سخت تر است مگر این که تعداد گروههای فعال کننده زیادی روی حلقه داشته باشیم. در شرایط بازی قوی حلقه ایمیدازول باز می شود که باعث مشکل شدن برخی از واکنش های جانشینی با نوکلئوفیل های بازی می شود. نمونه هایی از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی ایمیدازول ها در شمای (۷-۱) آورده شده است.



شمای ۷-۱: نمونه هایی از واکنش جانشینی نوکلئوفیلی ایمیدازول ها