



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

کاربرد های جدید پلی اتیلن گلیکول به عنوان یک محیط شیمیایی سبز

در سنتز ترکیبات آلی : سنتز مشتقات بنزوتیازول

پژوهشگر:

سعدی محمدی

استاد راهنما:

دکتر کمال امانی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

خرداد ماه ۱۳۸۸

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج مطالعات،

ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع

این پایان نامه (رساله) متعلق به دانشگاه کردستان است.

*****تعهد نامه*****

اینجانب سعدی محمدی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی دانشگاه کردستان، دانشکده علوم گروه شیمی تعهد می نمایم که محتوای این پایان نامه نتیجه تلاش و تحقیقات خود بوده و از جایی کپی برداری نشده و به پایان رسانیدن آن نتیجه تلاش و مطالعات مستمر اینجانب و راهنمایی و مشاوره اساتید بوده است.

با تقدیم احترام

سعدی محمدی

۱۳۸۸ / ۳ / ۲۶

تقدیم به :

اسطوره ایثار

پدرم

الهه عشق

مادرم

همراهان خستگی هائیم

برادران و خواهرم

سمبل وفا و محبت

همسرم و دخترم

تشکر و قدردانی

از استاد بزرگووارم جناب آقای دکتر کمال امانی به خاطر زحمات بی دریغشان نهایت سپاس و قدر دانی را دارم.

از دو فرشته آسمانیم، پدرم و مادرم، که همواره موفقیت های خویش را مدیون ایثار و فداکاری آنها می دانم تشکر میکنم.

از برادران، خواهرم و همسرم : مهدی، صدیق، امین، عرفان، حدیقه و عینا که همراهان همیشگی خستگی هام بوده اند سپاسگذارم.

از دوستان بسیار خوبم، آقایان و خانمها : دکتر محمد پیلتن، دکتر لقمان مرادی، دکتر عبدالله نوربخش، مهندس رحمان رحیمی، ملا ایاز احمدی، ملا سید مصطفی حسینی، مدیریک احمدی، داوود ملکوتی خواه، مهدی اسدیان، سعید لشگری، عمر رحیمی، ادريس احمدی، رحيم حسینی، بهمن جامه بزرگ، منوچهر رضایی، مرتضی درخشان، حمید احمد زاده، کمال قادری، مجید رحیمی، حسام فیضی، عابد ابراهیمی، امین زارعی، هادی شریفی، عباس احمدی، شرمین ایرانی و رویا مظفری اوج سپاس و تشکر دارم.

چکیده

کاربرد های جدید پلی اتیلن گلیکول، به عنوان یک محیط شیمیایی سبز

در سنتز ترکیبات آلی: سنتز مشتقات بنزوتیازول

ترکیبات با سیستم حلقه بنزوتیازول دارای فعالیت های دارویی بسیاری هستند و نقش مهمی در فرایندهای بیوشیمیایی ایفا می کنند. بسیاری از بنزوتیازول های استخلاف شده به عنوان، ضد تب، ضد التهاب، ضد درد، ضد آلزایمر و تسریع کننده رشد گیاهان شناخته شده اند. در اکثر روش های گزارش شده در منابع، از انواع کاتالیست های اسیدی و اکسنده برای سنتز بنزوتیازول ها استفاده شده است. از جمله معایب روش ها گزارش شده، می توان از نیاز به اعمال شرایط در این پایان نامه، روش سخت، جداسازی مشکل، بازده پائین و زمان طولانی واکنش نام برد. های جدیدی برای سنتز بنزوتیازول ها، از طریق تراکم تک ظرفی ۲- آمینوتیوفنول با آروماتیک آلدهید ها و نیز آلیفاتیک و آروماتیک کربوکسیلیک اسیدهای در حلال سبز پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ و بدون استفاده از هر نوع کاتالیست و اکسنده ای ارائه شده است. هم چنین تراکم ۲- آمینوتیوفنول با آروماتیک آلدهید ها، در مجاورت سزیم کربنات نیز تحقیق شد. در همه موارد، محصولات با راندمان های خوب تا عالی بدست آمدند. جداسازی و خالص سازی محصولات بسیار آسان و در اغلب موارد با افزایش آب، محصولات رسوب می کردند. محصولات در اتانول نوبلور شدند. محصولات جدید نیز تعیین ساختار شدند.

صفحه	عنوان	
۱	فصل اول (پیشینه و تاریخچه تحقیق)	۱
۱	مقدمه	۱ - ۱
۲	سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تراکم ۲- آمینوتیوفنول با ترکیبات کربونیل دار	۲ - ۱
۸	سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تجزیه گرمایی شعله ای در خلا	۳ - ۱
۸	سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از ۲- برومو آنیلیدها	۴ - ۱
۱۰	سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تیوفرمانیلیدهای استخلاف شده	۵ - ۱
۱۲	سنتز بنزوتیازول ها، با استفاده از واکنش سوزوکی- مایایورا	۶ - ۱
۱۳	سنتز بنزوتیازول ها، با استفاده از ۴، ۵- دی کلرو- ۵- H- ۱، ۲، ۳- ایمینو دی تیازول	۷ - ۱
۱۴	روش های دیگر برای سنتز بنزوتیازول ها	۸ - ۱
۲۱	کاربردهای بنزوتیازول ها	۹ - ۱
۲۳	اهداف این پایان نامه	۱۰ - ۱
۲۴	فصل دوم (روش انجام کار)	۲
۲۴	عمومی	۱ - ۲
۲۴	سنتز بنزوتیازولها	۲ - ۲
۲۵	روش اختصاصی سنتز مشتق ۲- فنیل بنزوتیازول حاصل از تراکم بنزآلدئید و ۲- آمینوتیوفنول	۱-۲-۲
۲۵	روش عمومی سنتز مشتقات مختلف بنزوتیازول حاصل از واکنش آلدئیدها و ۲- آمینوتیوفنول	۲-۲-۲
۲۶	روش اختصاصی سنتز ۲- فنیل بنزوتیازول، حاصل از تراکم بنزآلدئید و ۲- آمینوتیوفنول، در مجاورت کاتالیزگر سزیم کربنات و در دمای اتاق	۳-۲-۲
۲۶	روش عمومی سنتز مشتقات مختلف بنزوتیازول، حاصل از واکنش	۴-۲-۲

آلدئیدهای مختلف و ۲-آمینوتیوفنول، در مجاورت کاتالیزگر سزیم کربنات
و در دمای اتاق

۲۷ ۲-۲-۵ روش اختصاصی سنتز بنزوتیازول حاصل از واکنش فرمیک اسید و ۲-

آمینوتیوفنول

۲۷ ۲-۲-۶ روش عمومی سنتز مشتق‌های بنزوتیازول حاصل از واکنش

کربوکسیلیک اسیدها و ۲-آمینوتیوفنول در حلال پلی اتیلن گلیکول

۲۸ فصل سوم (نتایج و بحث) ۳

۲۸ ۳-۱ مقدمه

۲۹ ۳-۲ کاربردهای جدید پلی اتیلن گلیکول، به عنوان یک محیط شیمیایی سبز

در سنتز ترکیبات آلی: سنتز بنزوتیازول‌ها

۳۶ ۳-۳ مکانیسم واکنش

۳۷ ۳-۴ بررسی طیفی محصولات

۳۸ ۳-۵ نتیجه‌گیری

۴۰ منابع

۴۴ پیوست‌ها

فهرست جداول

شماره جدول	عنوان	صفحه
۱ - ۱	روش های دیگر سنتز بنزوتیازول ها	۱۸
۱ - ۳	نتایج واکنش آلدئیدهای مختلف با ۲- آمینوتیوفنول در حلال پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ و در دمای 110°C	۳۰
۲ - ۳	نتایج واکنش آلدئیدهای مختلف با ۲- آمینوتیوفنول در مجاورت سزیم کربنات و در حلال پلی اتیلن گلیکول- ۴۰۰	۳۲
۳ - ۳	نتایج واکنش کربوکسیلیک اسیدهای مختلف با ۲- آمینوتیوفنول در حلال پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰	۳۴
۴ - ۳	اثر تغییر شرایط بر روی سنتز ۲- فنیل بنزوتیازول و مقایسه نتایج با متون شیمی	۳۶

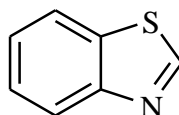
فصل اول

مروری بر کارهای انجام شده

۱-۱- مقدمه

اثر مواد شیمیایی بر روی محیط زیست، همواره مورد توجه شیمیدانان قرار گرفته است. به طور معمول، احراز شرایط شیمی سبز در سنتز ترکیبات آلی مورد حمایت شیمیدانان می باشد. روش کلی برای تداوم شیمی سبز نیازمند این است که از مصرف حلال های آلی و واکنشگرهای مضر جلوگیری و نیز از تولید مواد زاید پیشگیری و اتلاف انرژی به حداقل برسد [۱].

بنزوتیازول در دمای اتاق مایع بوده و نقطه ذوب آن $3-1^{\circ}\text{C}$ است. این ترکیب را می توان با واکنش تراکمی ۲- آمینوتیوفنول و مشتقات مختلف ترکیبات کربونیل دار، به ویژه آلدهیدها، تهیه نمود. بنزوتیازول، شامل یک حلقه بنزنی جوش خورده به یک حلقه تیازولی است.



روش های مختلفی برای سنتز مشتقات مختلف بنزوتیازول در منابع وجود دارد. برخی از روش ها و شرایط انجام آنها به صورت زیر است [۲].

۱ - حرارت دادن در مجاورت مقادیر اضافی از پلی فسفریک اسید در دمای $150-220^{\circ}\text{C}$ ، برای

مدت ۲-۴ ساعت

۲ - استفاده از سیستم $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{MeSO}_3\text{H}$ در دمای 70°C ، برای مدت ۱۰ ساعت

۳ - حرارت دادن در دمای 160°C برای مدت ۵ ساعت

۴ - رفلاکس در تولوئن برای مدت ۲۴ ساعت در مجاورت ۴ اکی والان از Me_3Al

۵ - استفاده از امواج ریز موج در محیط مایعات یونی، یا در مجاورت مقادیر اضافی از P- تولوئن

سولفونیک اسید تثبیت شده بر روی سیلیکاژل، خاک رس مونت موریلونیت K10 و گرافیت

۶ - واکنش در مجاورت مقادیر استوکیومتری از اکسند هها، نظیر $K_3Fe(CN)_6$ در دمای $90^\circ C$ و

تحت شرایط بازی

۷ - واکنش در مجاورت $Mn(OAc)_3$ در استیک اسید و در دمای $110^\circ C$ ، برای مدت ۴ ساعت

ملاحظه می شود که در همه موارد از شرایط بسیار سختی برای انجام واکنش استفاده شده

است. مهمترین مشکلات، عبارتند از: (i) زمان واکنش طولانی، (ii) افزایش اضافی واکنشگرها و

کاتالیست هها، (iii) استفاده از واکنشگرهای گران و حساس به هوا، (iv) استفاده از مواد سمی و (v)

عدم دسترسی به مواد اولیه و واکنشگرها و لزوم تهیه آن ها.

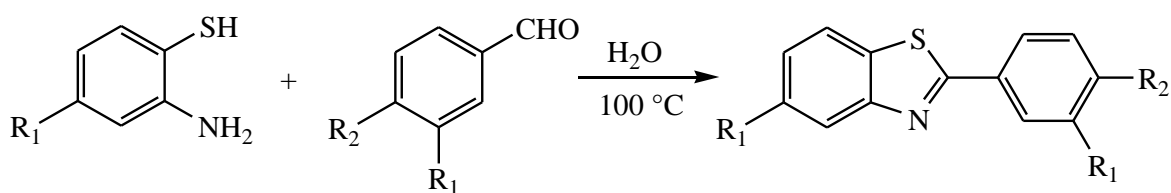
در سال های اخیر، گزارش های متعددی از تهیه بنزوتیازول ها در منابع مختلف، ارائه شده اند. به

چند نمونه از آن ها اشاره می شود.

۲-۱- سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تراکم ۲- آمینوتیوفنول با ترکیبات کربونیل دار

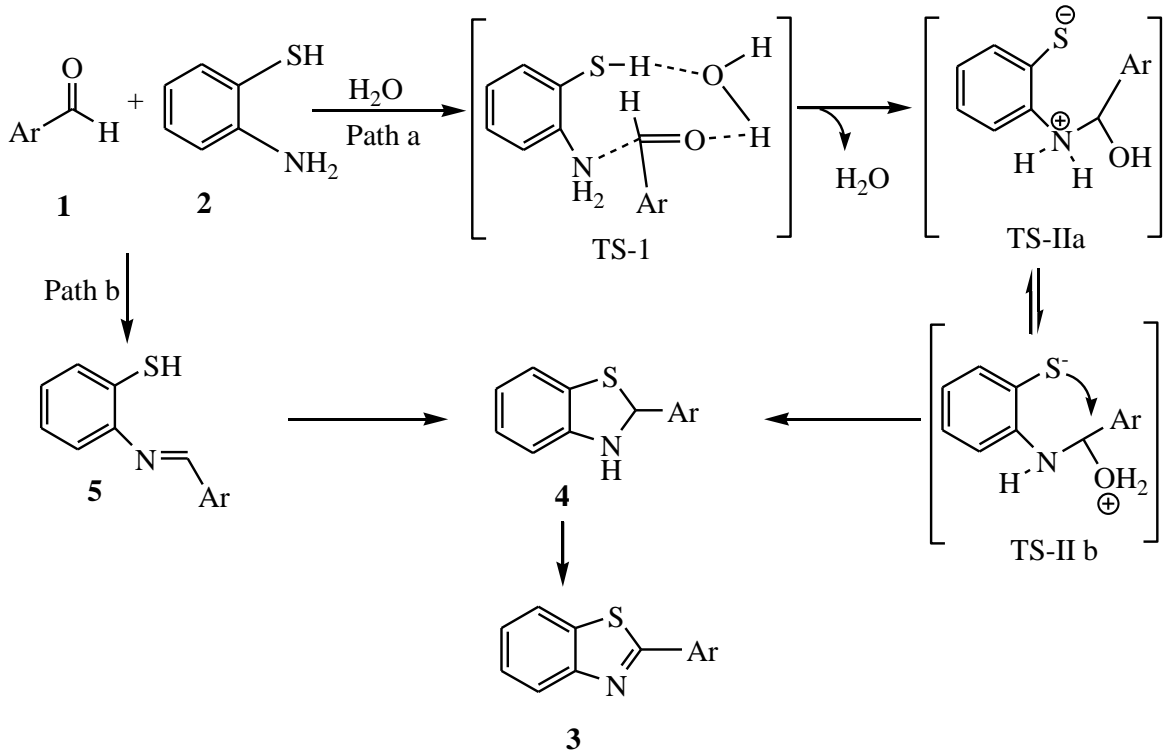
آروماتیک، هتروآروماتیک و استایریل آلدهیدها در واکنش تک ظرفی با ۲- آمینوتیوفنول در آب

و در دمای $100^\circ C$ ، مشتقات مختلف بنزوتیازول را با راندمان بالا تولید نموده اند [۳].

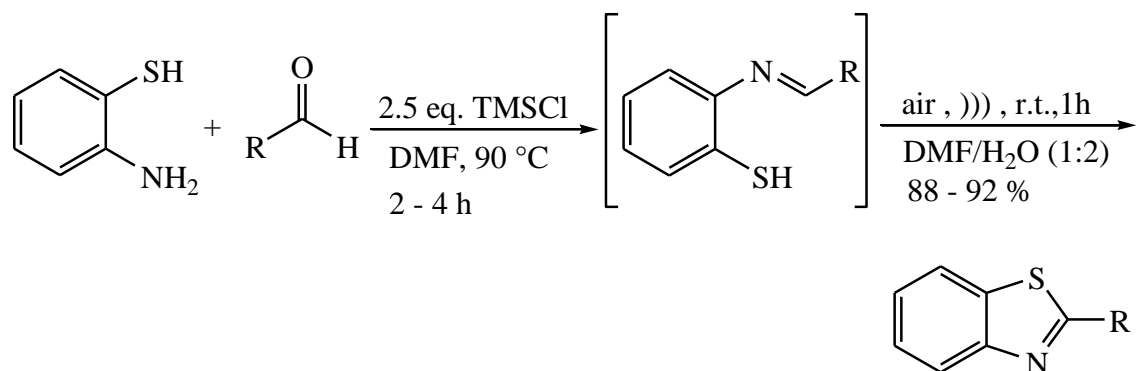


$R_1 = CF_3$	$R_1 = R_2 = OMe$	4 h, 85 %
$R_1 = CF_3$	$R_1 = OH, R_2 = OMe$	5 h, 92 %
$R_1 = Cl$	$R_1 = R_2 = OMe$	6 h, 87 %

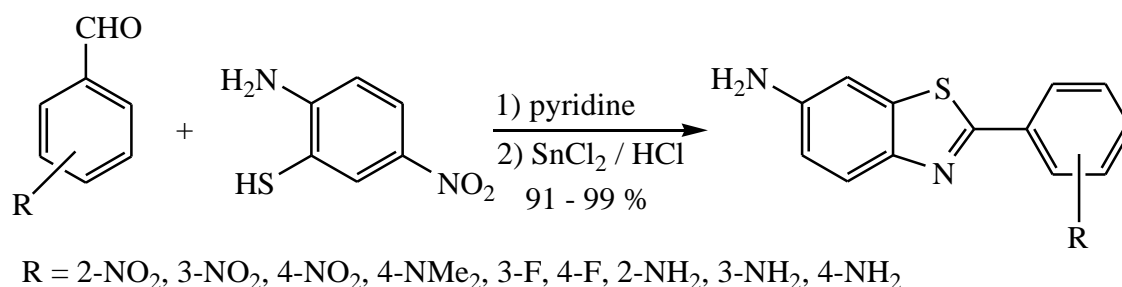
مکانیسم واکنش به صورت زیر پیشنهاد شده است:



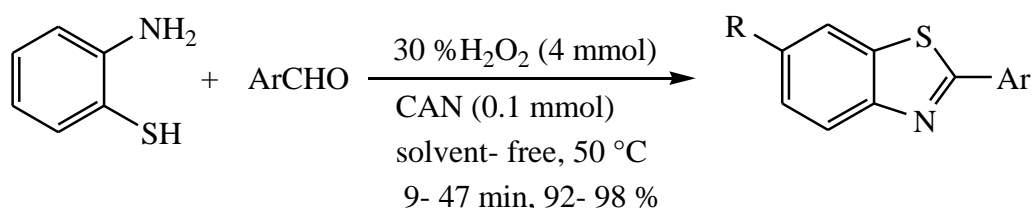
سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تراکم آلدهیدها با ۲- آمینوتیوفنول در مجاورت کاتالیزگر تری متیل سایللیل کلرید نیز انجام شده است. این واکنش در دو شرایط دمایی پیش می رود. ابتدا، در مجاورت کاتالیزگر و در دمای 90°C و در مدت ۲-۴ ساعت حدواسط ایمنینی تشکیل و سپس، مخلوط واکنش سرد شده و در دمای اتاق و به مدت یک ساعت ادامه می یابد تا محصول مورد نظر تشکیل شود [۴].



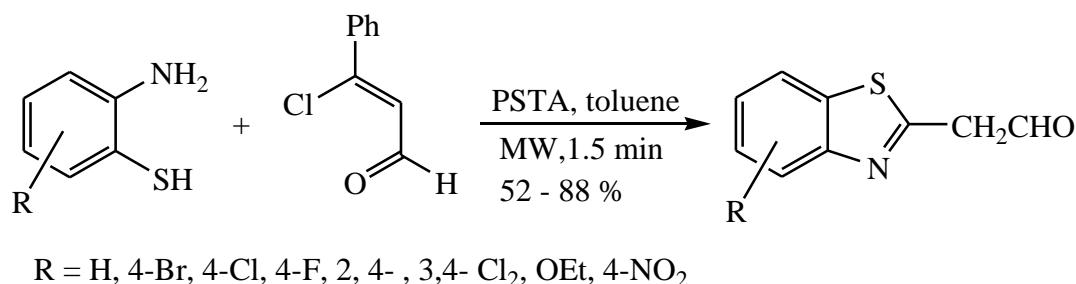
مشتقات ۶- آمینو- ۲- فنیل بنزوتیازول ها نیز سنتز شده اند. ابتدا آلدهیدهای مختلف و ۲- آمینو- ۵- نیتروتیوفنول در مجاورت پیریدین متراکم و متعاقباً، ترکیب نیترو دار حاصل با مخلوط قلع (۲) کلرید - هیدروکلریک اسید به ترکیب آمینی کاهش و رسوب حاصل با مخلوط زایلن، اتانول و هیدروکلریک اسید غلیظ متبلور شده است [۵].



اخیراً، سیستم آب اکسیژنه - سریم آمونیوم نیترات (CAN) نیز از واکنش تراکم ۲- آمینوتیوفنول با آلدهیدها برای سنتز بنزوتیازول ها مورد استفاده قرار گرفته است [۶].

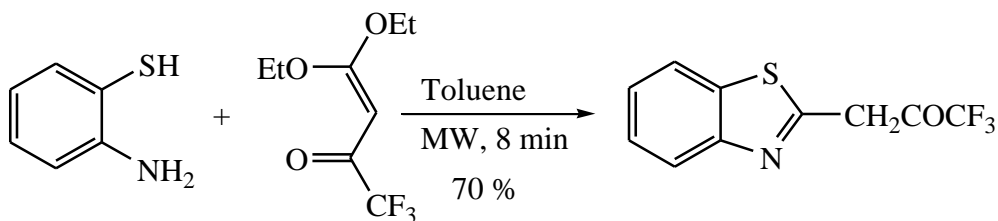


مشتقات مختلف بنزوتیازول با استفاده از تراکم ۲- آمینوتیوفنول با β - کلروسینامالدهید در شرایط استفاده از امواج ریزموج تهیه شده اند. در این روش، از p- تولوئن سولفونیک اسید، (PTSA)، به عنوان کاتالیزگر و از تولوئن به عنوان حلال استفاده شده است. بهره این واکنش تحت امواج ریزموج و در مدت ۱/۵ دقیقه ۸۸٪ و در حمام روغن و بعد از مدت یک ساعت ۵۲٪ بوده است [۷].



در غیاب کاتالیزگر و تحت امواج ریزموج، از تراکم ۲- آمینوتیوفنول با تری فلورو استیل کتن دی

اتیل استات نیز ۱، ۱، ۱- تری فلورو استیل بنزوتیازول تهیه شده است [۸].



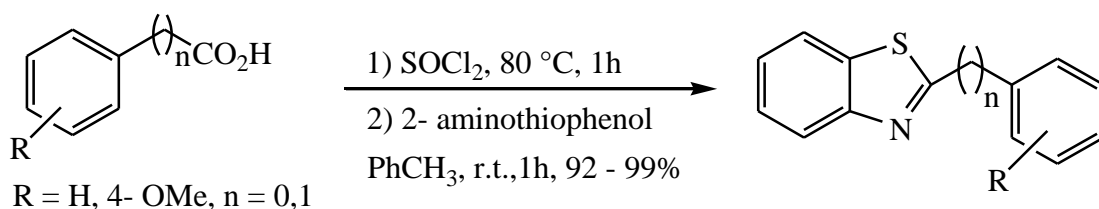
کربوکسیلیک اسیدها در واکنش تک ظرفی با تیونیل کلرید و سپس واکنش با ۲- آمینوتیوفنول

تحت شرایط اسیدی و در غیاب کاتالیزگر به بنزوتیازول ها تبدیل شده اند. در این واکنش ها، از حلال

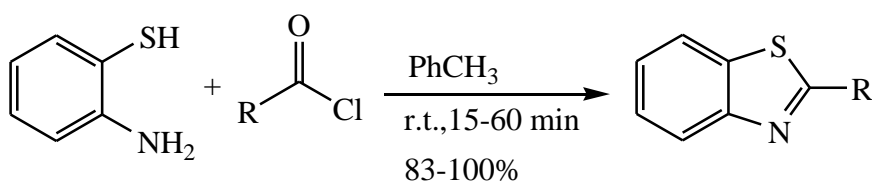
های مختلفی، مانند تولوئن، دی کلرومتان، استونیتریل، نیترومتان، *N*- متیل - ۲- پیرولیدین،

(NMP) استفاده شده است. بیشترین بازده مربوط به تولوئن (۹۲ %) و کمترین راندمان مربوط به

NMP (۴۷ %) است.

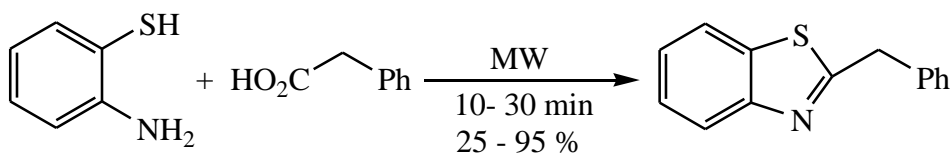


واکنش ۲- آمینوتیوفنول با اسید کلریدهای مختلف نیز انجام شده است [۹].



تحت تابش امواج ریزموج، کربوکسیلیک اسیدها با ۲- آمینوتیوفنول در غیاب حلال واکنش داده

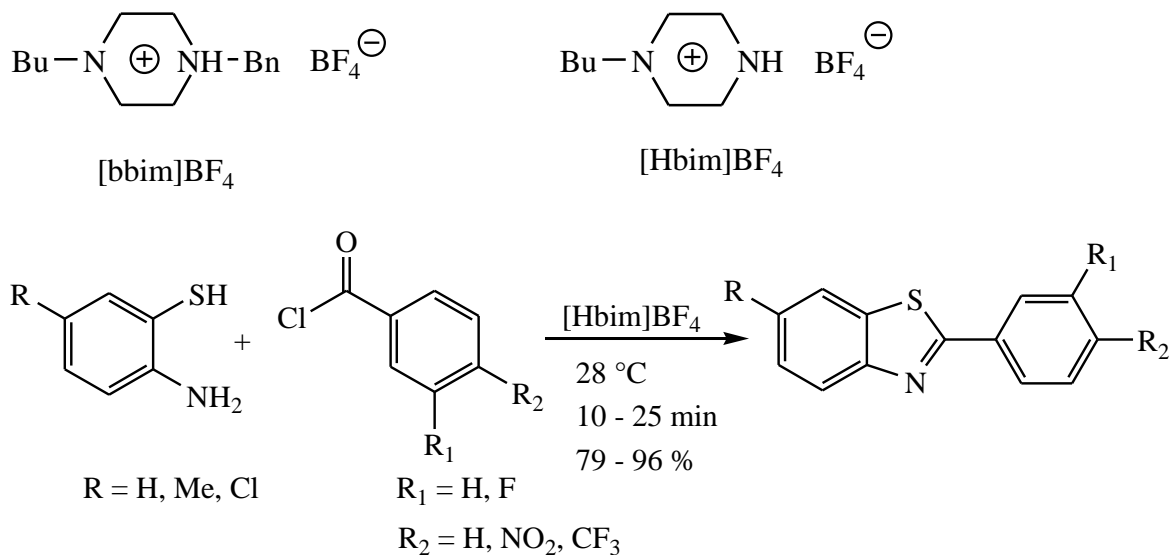
اند [۱۰].



با استفاده از این روش، سنتز جهت گزین تک ظرفی ۲- آریل بنزوتیازول ها در دمای محیط و با

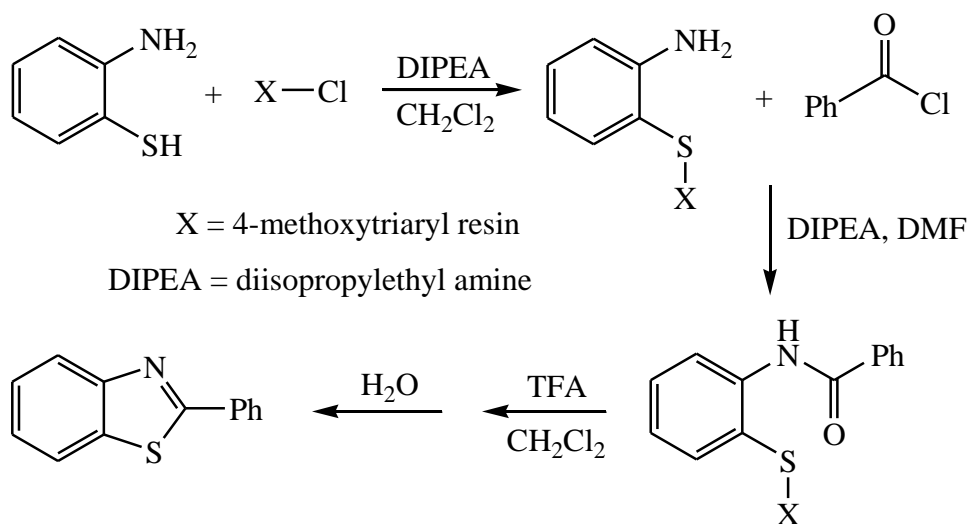
استفاده از مایعات یونی انجام شده است [۱۱]. مایعات یونی مختلفی مورد بررسی قرار گرفته اند. از

بین آنها $^1[\text{Hbim}]\text{BF}_4$ و $^2[\text{bbim}]\text{BF}_4$ موثرتر از بقیه بوده اند.



روش فاز جامد ترکیبی^۳ نیز با استفاده از رزین تری آریل جهت سنتز مشتقات بنزوتیازول مورد

استفاده قرار گرفته و اثرات بیولوژیکی آنها نیز تحقیق شده است [۱۲].

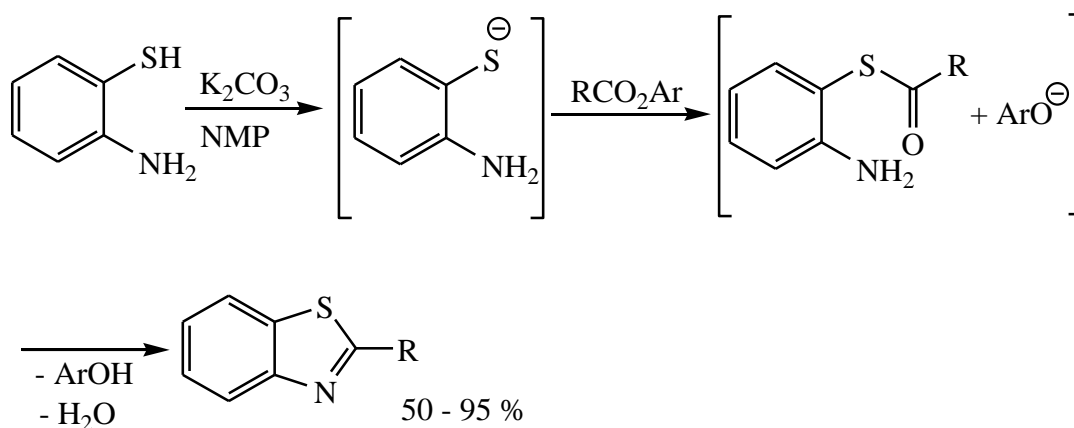


¹ 1-n-butylimidazolium tetrafluoroborate

² 1-benzyl-3-butylimidazolium tetrafluoroborate

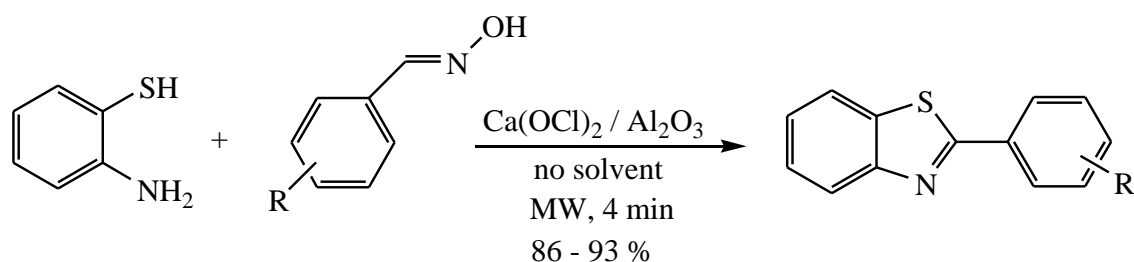
³ Solid phase combinatorial

استرهای فنولی در واکنش با ۲- آمینوتیوفنول در مجاورت مقادیر کاتالیتیکی از K_2CO_3 در N -متیل-۲- پیرولیدین (NMP) و در دمای $100^\circ C$ شرکت و به بنزوتیازول های مربوطه تبدیل شده اند. در این روش، ابتدا پروتون SH توسط باز کننده شده و آنیون ۲- آمینوتیوفنولات حاصل می شود. نوکلئوفیل ایجاد شده به استر حمله کرده، گروه ترک کننده را خارج و در ادامه حلقه بسته می شود. [۱۳]



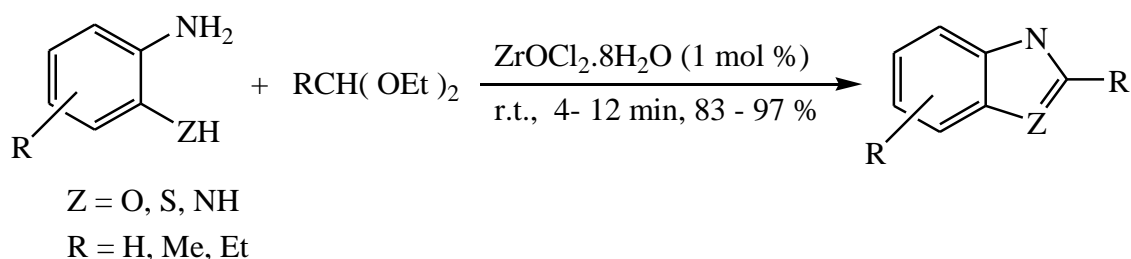
تراکم ۲- آمینوتیوفنول با اکسیم ها برای سنتز بنزوتیازول ها و در شرایط بدون حلال، نیز

گزارش شده است [۱۴].

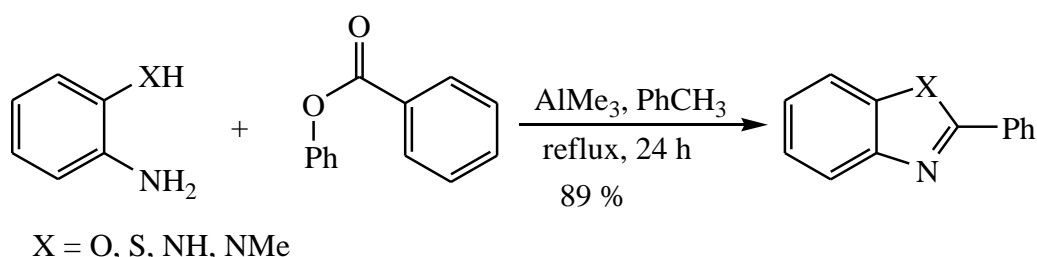


در مجاورت $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ ، ارتو استرها با ۲- آمینو فنول، ۲- آمینوتیوفنول و ۱و۲- فنیلن دی

آمین متراکم و بنزوکسازول، بنزوتیازول و بنزایمیدازول های مختلف سنتز شده اند [۱۵].

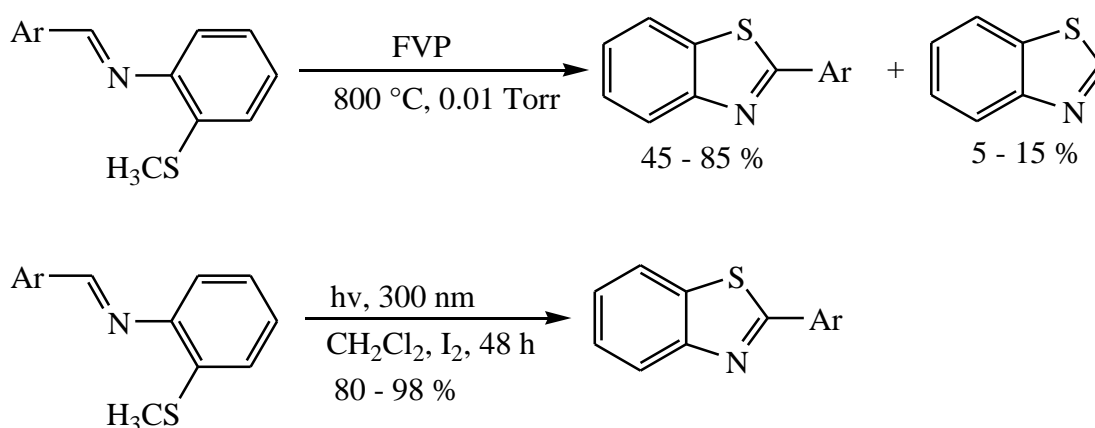


تراکم با آروماتیک استرها نیز جهت سنتز بنزوتیازول ها، بنزوکسازول ها و بنزایمیدازول ها گزارش شده است [۱۶].



۱-۳- سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تجزیه گرمایی شعله ای در خلا^۴

تجزیه گرمایی جرقه ای در خلا و فتولیز ۲- متیل تیو- N - (آریلیدین) آنیلین ها روش های ساده ای برای سنتز ۲- آریل بنزوتیازول ها با بازده بالا هستند [۱۷].

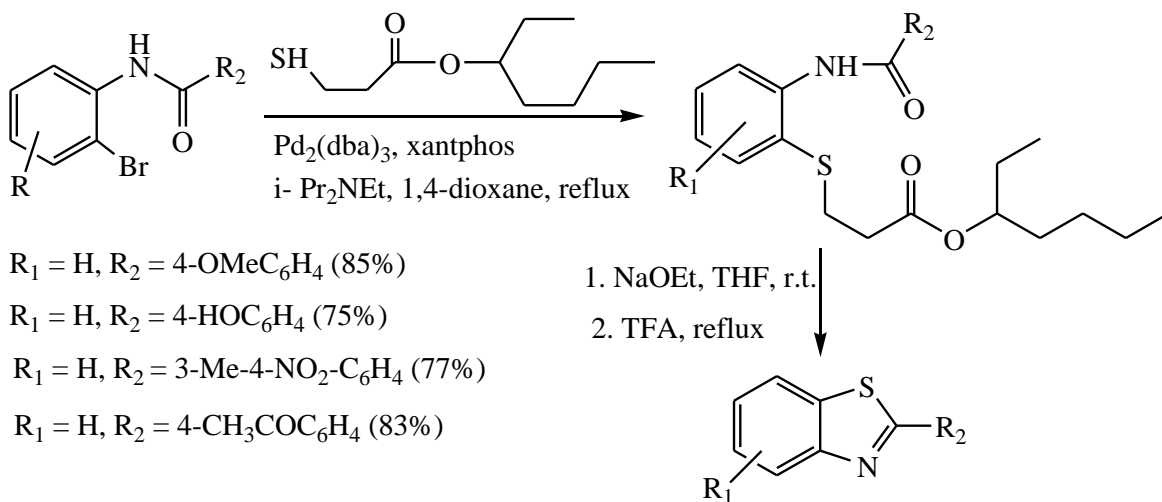


۱-۴- سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از ۲- برومو آنیلیدها

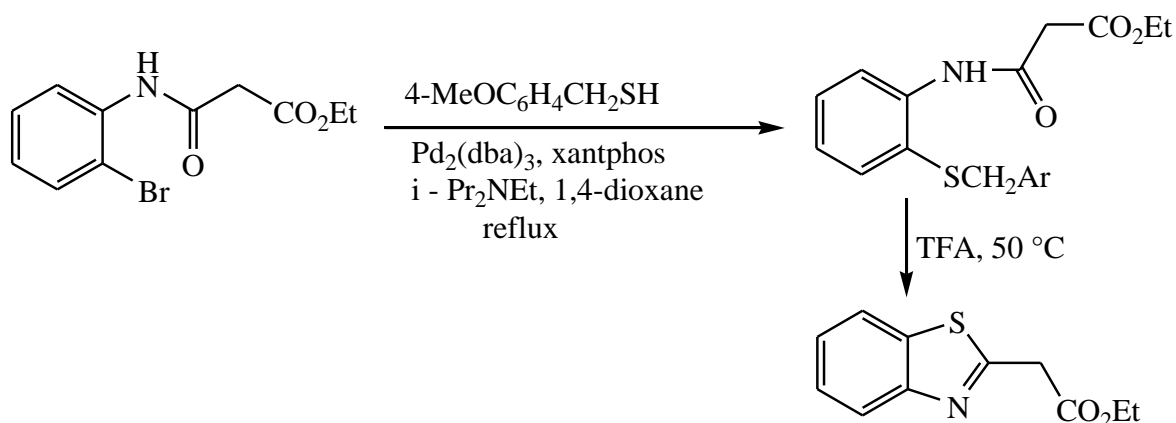
در مجاورت مشتقات پالادیم^۵، از واکنش ۲- برومو آنیلیدها با یک آلکیل تیولات بنزوتیازول های استخلاف دار سنتز شده اند.

⁴ Flash Vacuum Pyrolysis (FVP)

⁵ Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)

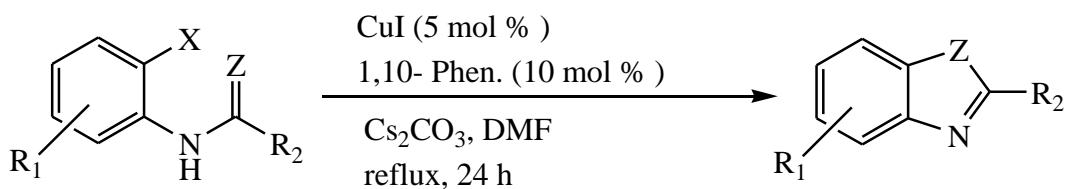


از استرهای آنیلیدی نیز استفاده شده است [۱۸].



حلقوی شدن ۲- هالو آنیلیدها در مجاورت کاتالیزگر مس (۱) دیده و لیگاند ۱، ۱۰- فنانترولین

نیز منجر به سنتز بنزوتیازول ها شده است [۱۹].



$Z = O, S$

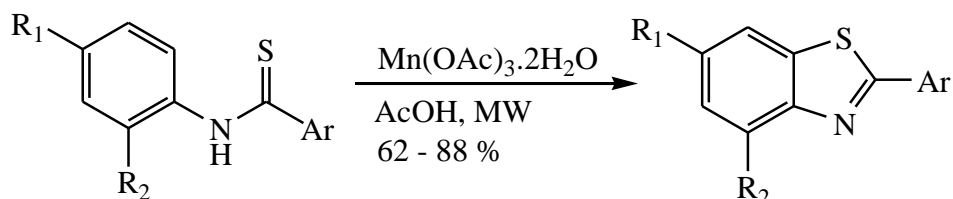
$X = Cl, Br, I$

$R_1 = 5\text{-CF}_3, R_2 = Ph, 99\%$

$R_1 = 5\text{-CF}_3, R_2 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_5, 93\%$

۵-۱ - سنتز بنزوتیازول ها با استفاده از تیوفرمانیلیدهای استخلاف شده

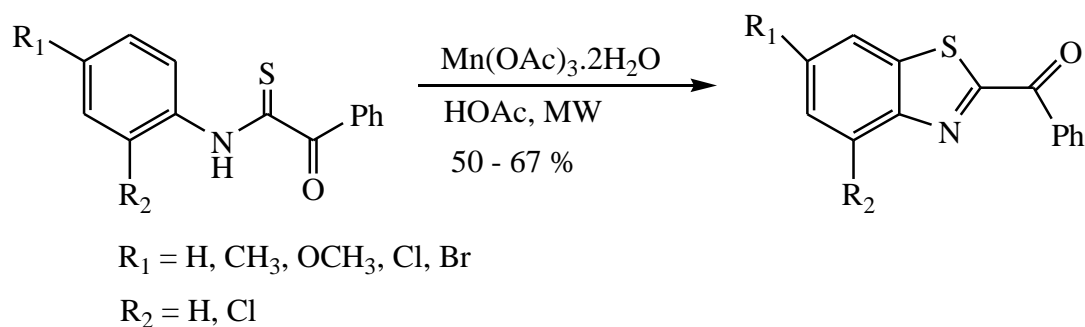
منگنز تری استات یک واکنشگر مناسب برای حلقه زایی رادیکالی تیوفرمانیلیدهای استخلاف شده جهت سنتز بنزوتیازول ها است. در این روش، بنزوتیازول های استخلاف شده در موقعیت ۲ به مدت ۶ دقیقه تحت تابش ریزموج تهیه می شوند، که در مقایسه با به کارگیری حرارت 110°C ، بازده بیشتری دارند.



Ar = Ph, p-FC₆H₄, o-ClC₆H₄,
 R₁ = H, OCH₃, Cl, Br, R₂ = H

از α - بنزوتیوفرمانیلیدها نیز تحت تابش ریزموج و در مجاورت منگنز (۳) تری استات، به عنوان

کاتالیزگر، برای سنتز ۲- فنیل متانون بنزوتیازول ها استفاده شده است [۲۰].

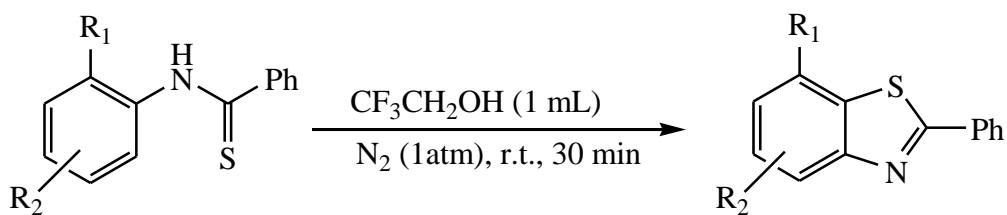


R₁ = H, CH₃, OCH₃, Cl, Br
 R₂ = H, Cl

حلقوی شدن درون مولکولی تیوبنزآمیدها در مجاورت فنیل یدید بیس (تری فلئورواستات)

(PIFA) در تری فلئورواتانول یا در مجاورت سریم آمونیم نیترات، (CAN) در محلول آبی

استونیتریل و در دمای اتاق نیز بنزوتیازول ها سنتز شده اند [۲۱].



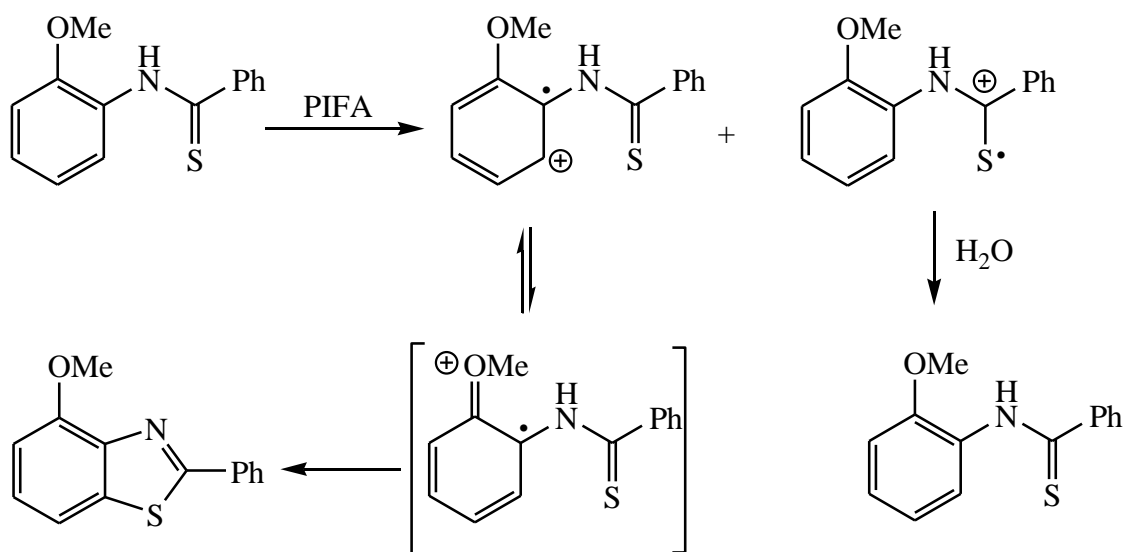
R₁ = H, Me, OMe, Br

R₂ = H, 5-OMe, 4-OMe, 3-OMe, 4-Me, 3-Me, 4-NO₂

PIFA: 26 - 98%

CAN: 9 - 90%

مکانیسم واکنش به صورت زیر پیشنهاد شده است.

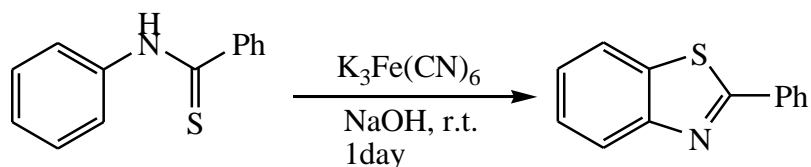


با استفاده از اکسندهای مختلف، چندین روش دیگر گزارش شده اند، از جمله: روش دس -

مارتین پرایدینان^۶ و ۳،۲-دی کلرو-۶،۵-دی سیانو-۴،۱-بنزوکینون (DDQ). معمول ترین روش

سنتز بنزوتیازولها از تیوبنزامیدها، سنتز جاکوبسن^۷ با استفاده از پتاسیم فروسیانید و سدیم

هیدروکسید است [۲۲].



مکانیسم واکنش به صورت زیر پیشنهاد شده است: مسیر B، مکانیسم سنتز جاکوبسن است.

⁶ Dess- Martin periodinane

⁷ Jacobson