

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه ارومیه

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

سنتز و شناسایی مشتقات جدیدی از ۳- (۲- آمینو تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲- اون

استاد راهنما:

دکتر کریم اکبری دیلمقانی

تنظیم و نگارش:

مهدی سلیمانی

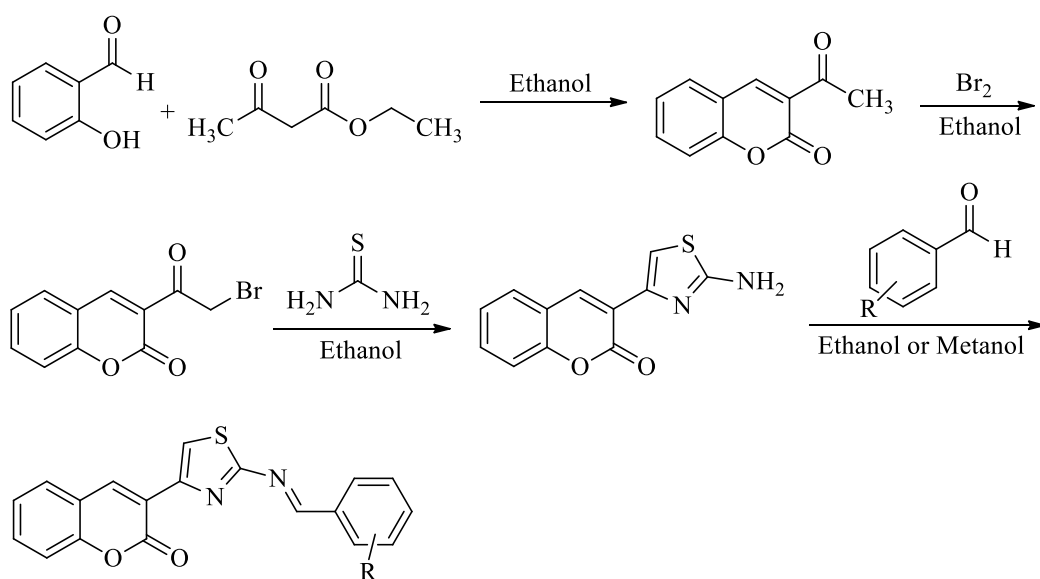
بهمن ۱۳۹۱

حق چاپ و تکثیر مطالب این پایان نامه برای دانشگاه ارومیه محفوظ است

## چکیده

مشتقات ۲-آمینو تiazول زیادی با خواص آنتی باکتریال و آنتی ویروس گزارش شده اند. این ترکیبات معمولا طی دو مرحله بدست می آیند. در نخستین مرحله، کتون اولیه در اتانول مطلق برم دار شده و در مرحله دوم بلافاصله حد واسط آلفا برمکتون با تیواوره در حلال اتانول حلقه زایی می کند. همچنین شیف بازها با گروه آزومتین به دلیل دارا بودن خواص آنتی باکتریال، ضد التهاب، آنتی تومور و ضد میکروبی در سنتز ترکیبات هتروسیکلی بسیار مورد توجه قرار دارند. در این کار، به امید بهبود و تقویت خواص دارویی این ترکیبات، ما مشتقات جدیدی از شیف بازهای ۲-آمینو تiazول استخلاف شده با کومارین را سنتز نمودیم.

**کلید واژه:** شیف باز، ایمین، ۲-آمینو تiazول، کومارین



## فهرست مطالب

فصل اول : مقدمه	۱
کومارین	۱
۱-۱ : تقسیم بندی کومارین ها	۱
۲-۱ : معرفی تعدادی از کومارین های استخراج شده از گیاهان :	۲
۳-۱ : روشهای گزارش شده برای سنتز کومارین:	۳
۱-۳-۱ : تراکم پچمن (Pechmann condensation)	۳
۲-۳-۱ : واکنش پرکین (Perkin reaction)	۴
۳-۳-۱ : تراکم نوو ناگل (Knoevenagel condensation)	۴
۴-۳-۱ : واکنش ویتینگ (Wittig reaction)	۵
۵-۳-۱ : واکنش بایلیس-هیلمن (Baylis-Hillman)	۶
۴-۱ : تiazول ها	۷
۵-۱ : تاریخچه	۹
۶-۱ : نامگذاری	۱۰
۷-۱ : سنتز [۴۱]	۱۰
۱-۷-۱ : روش سنتز A	۱۰
۲-۷-۱ : روش سنتز B	۱۳
۳-۷-۱ : روش سنتز C	۱۴
۸-۱ : آمینو تiazول	۱۵
۹-۱ : شیف بازها	۱۵
۱۰-۱ : تاریخچه و کشف	۱۵
۱۱-۱ : سنتز شیف بازها	۱۶
۱-۱۱-۱ : سنتز شیف بازها به وسیله تراکم آلدهیدها و آمین های نوع اول	۱۶
۲-۱۱-۱ : پیرولیز و فتولیز ترشری آلکیل آزیدها و تشکیل ایمین	۱۷
۳-۱۱-۱ : سنتز شیف بازها توسط واکنش اشمیت (Schmidt reaction)	۱۸
۴-۱۱-۱ : سنتز شیف بازها با استفاده از فسفرانها	۱۹

- ۱۹-۱-۱۱-۵: هیدرو آمیناسیون آلکین.....
- ۲۰-۱: واکنش های شیف بازها.....
- ۲۰-۱-۱۲-۱: واکنش حلقه افزایی.....
- ۲۳-۱-۱۲-۲: آزیریدیناسیون.....
- ۲۴-۱-۱۲-۳: توتومری ایمین - انامین.....
- ۲۵-۱-۱۲-۴: افزایش واکنشگرهای آلی فلزی به پیوندهای دوگانه کربن-نیتروژن.....
- ۲۵-۱-۱۲-۵: واکنش با ایلیدهای فسفر.....
- ۲۵-۱-۱۲-۶: واکنش با تیوگلیکولیک اسید.....
- ۲۶-۱-۱۲-۷: واکنش با کلرو استیل کلراید.....
- ۲۶-۱-۱۲-۸: واکنشهای چند جزئی شیف بازها.....
- ۲۸: هدف از کار پژوهشی :.....
- ۲۹: فصل دوم : بخش تجربی.....
- ۲۹-۱-۲: روش تهیه ۳- استیل ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۱ ).....
- ۳۰-۲-۲: روش تهیه ۳- برومو استیل ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۲ ).....
- ۳۱-۲-۳: روش تهیه ۳- ( ۲ - آمینو، ۱ و ۳- تiazول ۴ - ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۳ ).....
- ۳۲-۲-۴: روش کلی سنتز شیف بازها ( ترکیب ۴ ) : [ (E) - ۳- (۲- R- بنزیلیدن) آمینو تiazول - ۴- ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ].....
- ۳۲-۲-۴-۱: سنتز (E) - ۳- (۲- هیدروکسی بنزیلیدن) آمینو تiazول - ۴- ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۵، شمای ۲-۵ ).....
- ۳۳-۲-۴-۲: سنتز (E) - ۳- (۲- متوکسی بنزیلیدن) آمینو تiazول - ۴- ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۶، شمای ۲-۶ ).....
- ۳۴-۲-۴-۳: سنتز (E) - ۳- (۲- متوکسی-۴- هیدروکسی بنزیلیدن) آمینو تiazول - ۴- ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۷، شمای ۲-۷ ).....
- ۳۵-۲-۴-۴: سنتز (E) - ۳- (۲- نیترو بنزیلیدن) آمینو تiazول - ۴- ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۸، شمای ۲-۸ ).....
- ۳۶-۲-۴-۵: سنتز (E) - ۳- (۲- نیترو بنزیلیدن) آمینو تiazول - ۴- ایل ) - ۲H- کرومن - ۲-اون ( ترکیب ۹، شمای ۲-۹ ).....

۶-۴-۲: سنتز (E) -۳- (۲-۴-نیترو بنزیلیدن) آمینو تiazول -۴- ایل) -۲H-۲- کرومن-۲-اون ( ترکیب ۱۰، شمای ۲- ۳۶..... ( ۱۰

۷-۴-۲: سنتز (E) -۳- (۲-۴-کلرو بنزیلیدن) آمینو تiazول -۴- ایل) -۲H-۲- کرومن-۲-اون ( ترکیب ۱۱، شمای ۲- ۳۷..... ( ۱۱

۸-۴-۲: سنتز (E) -۳- (۲-۴و۲- دی کلرو بنزیلیدن) آمینو تiazول -۴- ایل) -۲H-۲- کرومن-۲-اون ( ترکیب ۱۲، شمای ۲- ۱۲) ۳۷..... ( ۱۲-۲

۹-۴-۲: سنتز (E) -۳- (۲-۴-هیدروکسی بنزیلیدن) آمینو تiazول -۴- ایل) -۲H-۲- کرومن-۲-اون ( ترکیب ۱۳، شمای ۲- ۱۳) ۳۸..... ( ۱۳-۲

### ۳۹..... فصل سوم : بحث و بررسی

۱-۳ : واکنش سالسیل آلدهید با اتیل استو استات..... ۳۹.....

۲-۳ : واکنش ۳-استیل -۲H-۲-کرومن -۲-اون با برم..... ۴۰.....

۳-۳ : واکنش ۳- برومو- استیل -۲H-۲- کرومن -۲-اون با تیواوره..... ۴۱.....

۴-۳: واکنش ۳- (۲- آمینو- ۱و۳-تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن -۲- اون با آلدهیدها در حضور اسید استیک گلاسیال در حلال های اتانول و متانول..... ۴۳.....

۱-۴-۳ : واکنش ۳- (۲- آمینو- ۱و۳-تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲-اون با سالسیل آلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۴۳.....

۲-۴-۳: واکنش ۳- (۲- آمینو- ۱و۳-تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن -۲- اون با ۴- متوکسی بنزآلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۴۴.....

۳-۴-۳ : واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱و۳ تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲- اون با ۳- متوکسی ۴- هیدروکسی بنزآلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۴۶.....

۴-۴-۳ : واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱و۳ تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲- اون با ۳- نیترو بنزآلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۴۷.....

۵-۴-۳ : واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱و۳ تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲- اون با ۲- نیترو بنزآلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۴۸.....

۶-۴-۳: واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱و۳ تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲- اون با ۴- نیترو بنزآلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۴۹.....

۷-۴-۳ : واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱و۳ تiazول-۴- ایل)-۲H-۲- کرومن-۲- اون با ۴- کلرو بنزآلدهید در حضور اسید استیک گلاسیال..... ۵۰.....

۳-۴-۸ : واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱ و ۳ تiazول-۴- ایل)- ۲H- کرومن- ۲ - اون با ۲و۴- دی کلرو بنزالدهید در حضور اسید  
استیک گلاسیال..... ۵۱

۳-۴-۹ : واکنش ۳- (۲- آمینو، ۱ و ۳ تiazول-۴- ایل)- ۲H- کرومن- ۲ - اون با ۴- هیدروکسی بنزالدهید در حضور اسید  
استیک گلاسیال..... ۵۲

طیف ها..... ۵۴

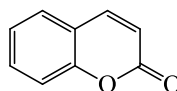
منابع..... ۸۲

Abstract..... ۸۷

## فصل اول

### کومارین

ترکیبات شامل هسته کومارینی (*2H-1-benzopyran-2-one*) نمونه های مهمی از ترکیبات شیمیایی می باشند که در طبیعت به فراوانی یافت می شوند و برای اولین بار در سال ۱۸۲۲ شناسایی شدند (شمای (۱-۱) [۱]. کومارین و مشتقات آن در گیاهان لوبیا و یونجه یافت می شوند [۲ و ۳].

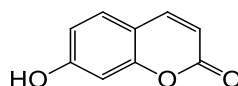


Coumarin

شمای (۱-۱)

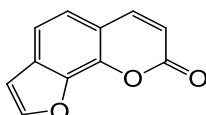
### ۱-۱: تقسیم بندی کومارین ها

۱-۱-۱: دسته اول شامل ترکیباتی هستند که در آن ها حلقه ی بنزنی موجود در ساختار کومارین، استخلاف دار شده است. گروه های هیدروکسیل، آلکیل و آلکوکسیل از انواع این استخلاف ها می باشند. ترکیب Umbelliferon نمونه ای از این ترکیبات می باشد [۴ و ۳].

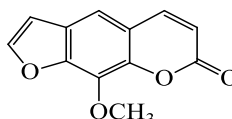


Umbelliferone

۱-۱-۲: دسته دوم فورانوکومارین هایی هستند که یک حلقه فورانی به حلقه بنزنی ترکیب کومارین متصل شده است. Xanthotoxin و Angeligin از جمله ی این ترکیبات هستند [۵ و ۳].



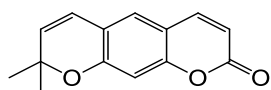
Angeligin



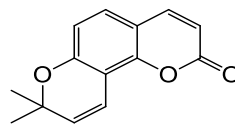
Xanthotoxin



۳-۱-۱ : دسته سوم پیرانو کومارین ها می باشند که شامل یک حلقه شش عضوی متصل به قسمت بنزنی کومارین هستند، Seselin و Xanthyletin نمونه ای از این ترکیبات به شمار می روند [۶ و ۳].

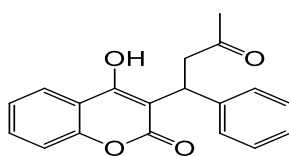


Seselin



Xanthyletin

۴-۱-۱ : دسته چهارم ترکیباتی هستند که در آنها حلقه پیرولی کومارین استخلاف دار شده است. از Warfarin می توان به عنوان نمونه ای از این ترکیبات نام برد [۷].

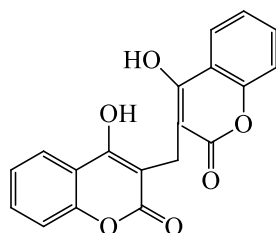


Warfarin

در میان ۴ گروه ترکیبات کومارینی ذکر شده ترکیباتی یافت شده اند که فعالیت بیولوژیکی [۸]، ضد التهاب [۹]، ضد قارچ [۱۰]، ضد میکروب و خاصیت مهار کنندگی ویروس HIV از خود نشان داده اند [۱۱].

## ۲-۱ : معرفی تعدادی از کومارین های استخراج شده از گیاهان :

وارفارین (Warfarin) از جمله ترکیبات کومارینی است که در طبیعت از گیاه چمن استخراج می شود. این ترکیب داروی مهمی برای بیماران قلبی و عروقی است و مکانیسم عمل آن به این صورت است که از لخته شدن خون جلوگیری می کند [۱۲ و ۱۳]. ترکیب دیگر آمبلی فرون (Umbelliferon) است. این ترکیب از گیاهان هویج، گشنیز و گلپر استخراج می شود که در صنعت آرایشی و بهداشتی برای تهیه کرمهای ضد آفتاب کاربرد دارد همچنین یک ترکیب فلورسانس نیز می باشد که خاصیت فلورسانسی به رنگهای سنتزی می دهد [۱۴-۱۶]. دیکو مارول (Dicoumarol) ترکیب طبیعی دیگری است که حاوی هسته کومارینی می باشد. این ترکیب از یونجه استخراج می شود و عامل ضد انعقاد خون می باشد [۱۷-۱۹].



Dicoumarol

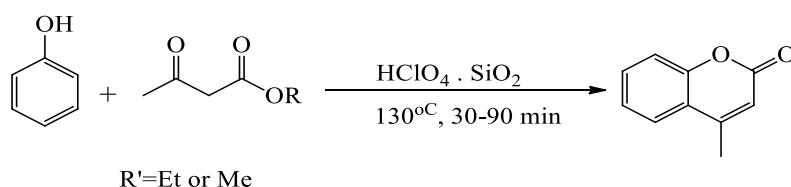
بسیاری از ترکیبات سنتزی کومارین، در صنعت عطر سازی و در صنایع تولید مواد شوینده به عنوان دترجنت (Detergent) کاربرد دارند [۲۰]. کومارین در گذشته یکبار به عنوان افزودنی در صنایع غذایی مورد استفاده قرار گرفت ولی سریعاً توسط سازمان غذایی (FDA) ممنوع اعلام گردید [۲۱].

### ۳-۱: روشهای گزارش شده برای سنتز کومارین:

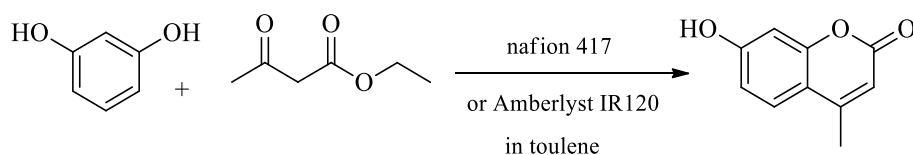
از آنجایی که این ترکیبات جایگاه ویژه ای در حد واسط های داروسازی و صنایع شیمیایی دارند روشهای متعددی برای سنتز این ترکیبات ارائه شده است. از جمله تراکم پچمن (Pechman condensation)، واکنش پرکین (Perkin reaction)، واکنش نووناگل (Knoevenagel reaction)، واکنش ویتیگ (Wittig reaction) و واکنش بایلیس-هیلمن (Baylis-Hillman reaction) گزارش شده اند که هر یک به ترتیب در ادامه معرفی می شوند.

#### ۱-۳-۱: تراکم پچمن (Pechmann condensation)

در این واکنش فنولهای استخلاف دار با  $\beta$ -کتو استرهای مختلف از جمله اتیل استو استات و متیل استو استات در شرایط بدون حلال وارد واکنش می شوند. در این روش از کاتالیست های هتروژن اسیدی مانند  $\text{HClO}_4$  ای که بر روی  $\text{SiO}_2$  نشانده شده است استفاده می شود [۲۲]. از مزیت های این روش قیمت پایین کاتالیست و راندمان بالای محصول را می توان نام برد. همچنین با بازیافت کاتالیست استفاده مجدد از آن امکان پذیر می باشد.

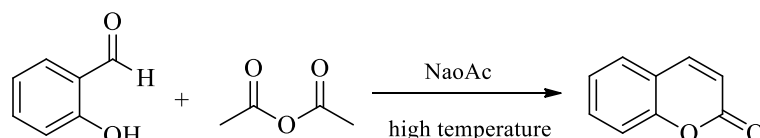


تایمونز (Thimons) و همکارانش سنتز کومارین از فنل های استخلاف دار و اتیل استو استات را به روش تراکم پچمن گزارش کردند. که در این روش از تولوئن به عنوان حلال در حضور کاتالیزور اسیدی آمبرلیست IR 120 یا Nafion 417 استفاده شده است. عیب این روش راندمان پایین محصولات می باشد [۲۳].

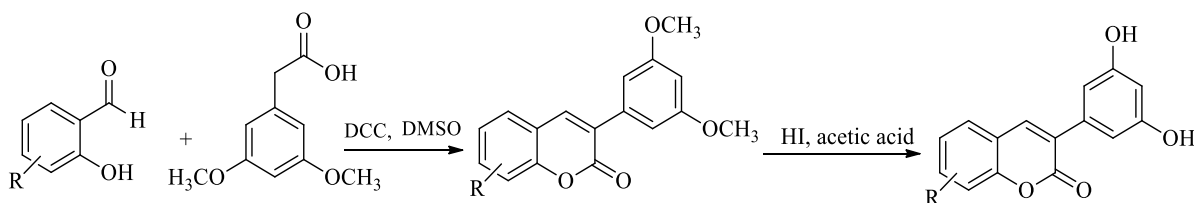


### ۱-۳-۲: واکنش پرکین (Perkin reaction)

واکنش پرکین یکی دیگر از روشهای مفید برای سنتز کومارین و مشتقات آن می باشد. در این واکنش سالیسیل آلدهید با انیدرید استیک در حرارت بالا با نسبت مولی ۱ به ۲ وارد واکنش شده و محصول مورد نظر را تولید می کند. در این واکنش، استات سدیم به عنوان کاتالیزور مورد استفاده قرار می گیرد. عیب این روش نیز راندمان کم محصول می باشد [۲۴].



سانتانا (Santana) و همکارانش تهیه مشتقات کومارین با استفاده از واکنش سالیسیل آلدهید با ۳-۵ دی-متوکسی فنیل استیک اسید را گزارش کردند. این واکنش با DCC در حلال DMSO<sup>۲</sup> کاتالیز می شود. سپس گروه های متوکسی توسط HI در استیک انیدرید هیدرولیز شده و محصولات ۲ و ۳ هیدروکسی دار را تولید می کنند [۲۵].



R=H, OCH<sub>3</sub>, OH

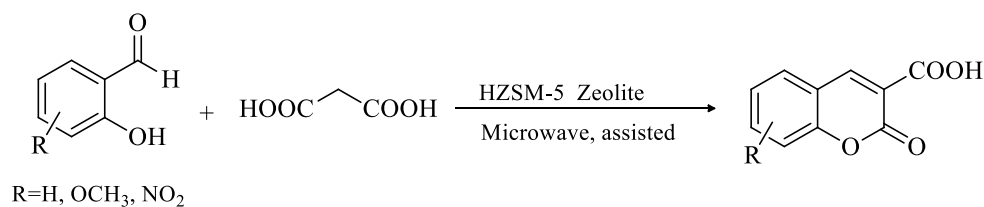
### ۱-۳-۳: تراکم نووناگل (Knoevenagel condensation)

به طور کلی واکنش تراکم نووناگل بین سالیسیل آلدهید استخلاف دار و ترکیبات فعال متیلن در حضور یک کاتالیزور آمین صورت میگیرد. هروی و همکارانش تهیه مشتقات کومارین را با استفاده از مشتقات سالیسیل آلدهید و دی اتیل مالونیک اسید در حضور یک کاتالیزور اسیدی با کمک امواج ماکروویو گزارش دادند. کاتالیست اسیدی مورد استفاده در این مقاله ترکیبی از یک زئولیت می باشد، (با وارد شدن Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> به شبکه

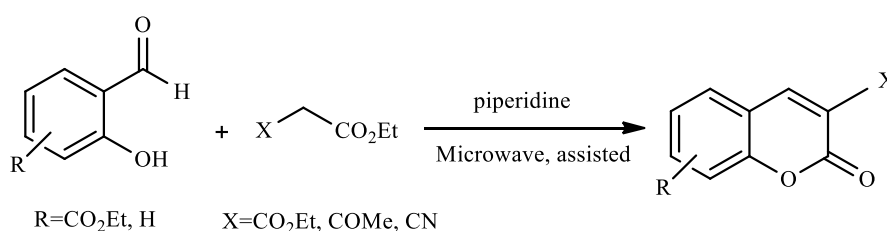
<sup>۱</sup>-N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide

<sup>۲</sup>-Dimethyl Sulfoxide

SiO<sub>2</sub> کاتالیستی از زئولیت HZSM-5 تهیه می شود که عدد ۵ نشان دهنده نسبت سیلیسیم به آلومینیوم است) و راندمان محصول بالای ۹۷٪ گزارش شده است [۲۶].

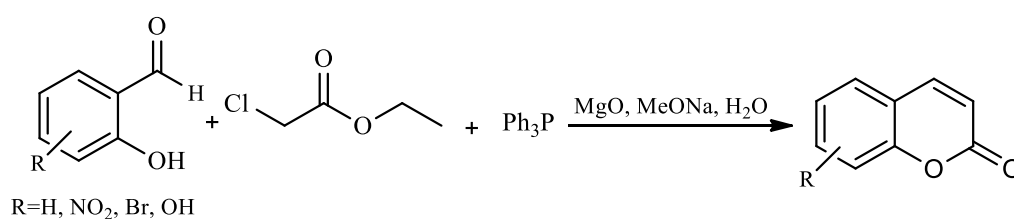


یکی از روشهای تهیه کومارین بوسیله واکنش سالیسیل آلدهید و مشتقاتش با اتیل استات استخلاف دار به کمک امواج ماکروویو به روش نووناگل توسط باغدول<sup>۳</sup> گزارش شده است. در این روش پی پیریدین به عنوان کاتالیزور در شرایط بدون حلال مورد استفاده قرار می گیرد. از مزایای این روش زمان کوتاه واکنش و راندمان بالای محصول را می توان نام برد [۲۷].



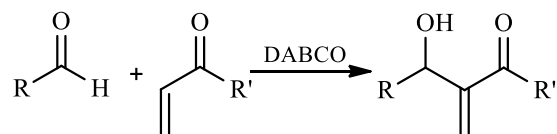
### ۴-۳-۱: واکنش ویتیک (Wittig reaction)

یکی دیگر از روش های سنتز کومارین واکنش ویتیک می باشد که در این روش از واکنش ایلید فسفر و مشتق سالیسیل آلدهید در حضور حلال و کاتالیزور، کومارین تهیه می شود. در زیر نمونه ای از این واکنش آورده شده است [۲۸].

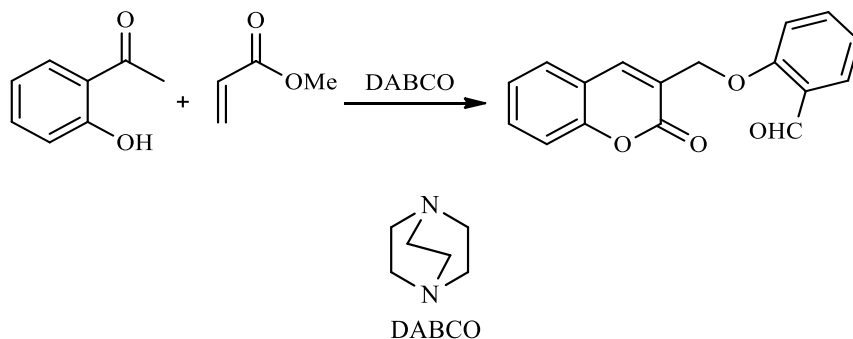


### ۱-۳-۵: واکنش بایلیس-هیلمن (Baylis-Hillman)

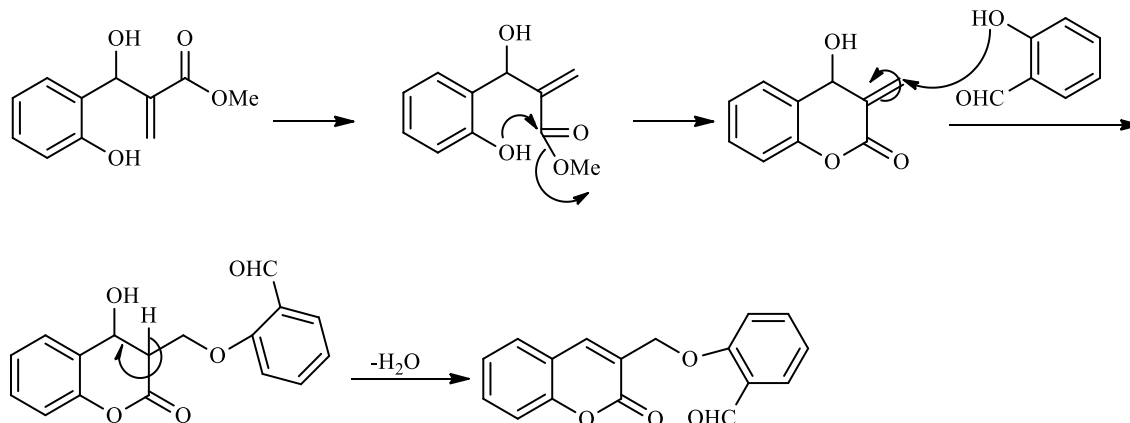
واکنش بایلیس-هیلمن روش مفید دیگری برای سنتز مشتقات کومارین می باشد. از این روش برای سنتز کومارین، کینولین و ایندولیزین استفاده می شود [۲۹-۳۱]. در این واکنش پیوند کربن-کربن بین یک آلکن متصل به گروه الکترون کشنده و یک آلدهید در حضور کاتالیست DABCO تشکیل شده و یک الکل آلیلیک تولید می شود. این واکنش روش بسیار مناسبی برای سنتز کومارین است، تنها عیب آن زمان زیاد واکنش می باشد. گاهی اوقات برای سنتز و بدست آوردن محصول ۳ هفته زمان لازم است [۳۲].



Bode و همکارانش سالیسیل آلدهید را با متیل آکریلات در حضور DABCO واکنش دادند اما محصول بایلیس-هیلمن را مشاهده نکردند. بر خلاف انتظار مشتقی از کومارین بدست آمد. این واکنش همراه با مکانیسم تشکیل محصول در زیر آورده شده است [۳۳].



مکانیسم واکنش :



#### ۴-۱: تiazول ها

سیستم حلقه ای تiazول در بسیاری از ترکیبات موجود در طبیعت وجود دارد که یکی از مهمترین آنها ، ویتامین B<sub>1</sub> یا تیامین است. این ویتامین در کربوکسیل زدائی بیو شیمیایی به صورت کوآنزیم عمل می کند و فقدان آن باعث بیماری بری بری در انسان می شود.

دو نوع ترکیب هتروسیکلی که شامل سه اتم کربن، یک اتم گوگرد و یک اتم نیتروژن باشد می توان در نظر گرفت. تiazول و ایزوتiazول



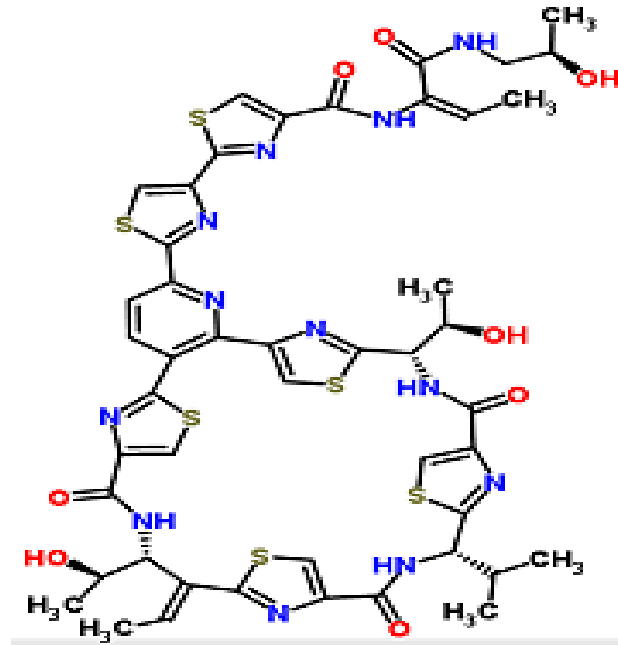
ایزو تiazول



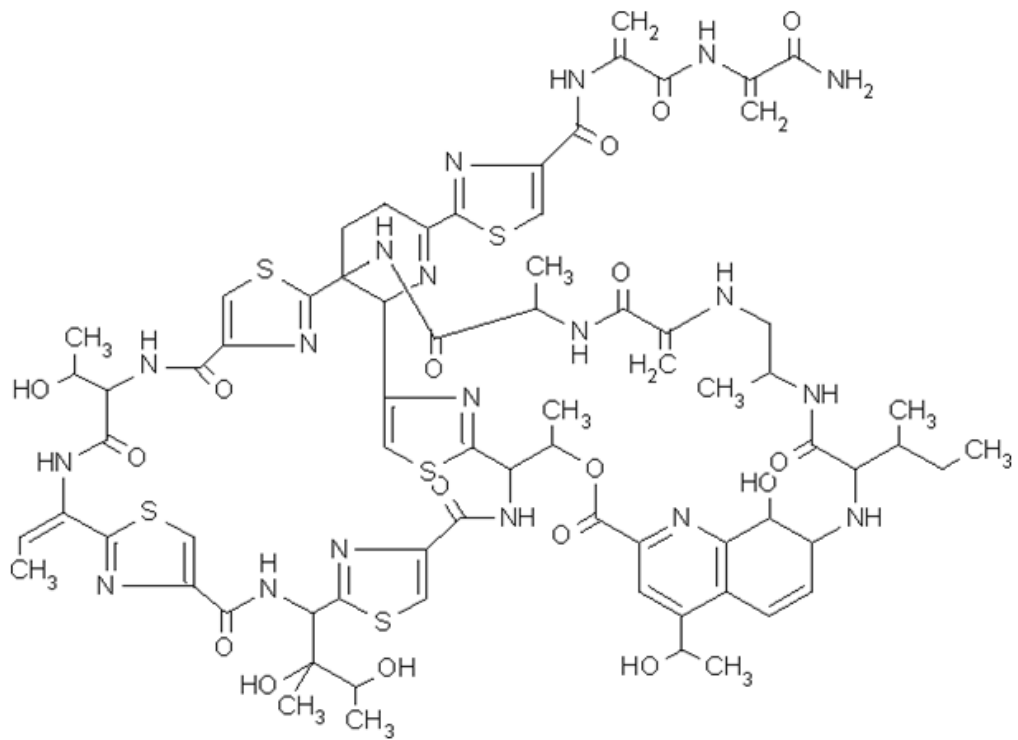
تiazول

ایزو تiazول بسیار کم مورد مطالعه قرار گرفته است و ترکیبات کمی حاوی این هتروسیکل شناخته شده است. اما در مورد تiazول مطالعات وسیعی صورت گرفته و ترکیبات زیادی شامل این هتروسیکل شناخته شده است که دارای اهمیت بیولوژیکی یا صنعتی هستند.

آنتی بیوتیکهای متعددی از جمله میکروکوکسین، وتیواسترپتون دارای یک یا چند حلقه تiazولی هستند.



میکروکوسین

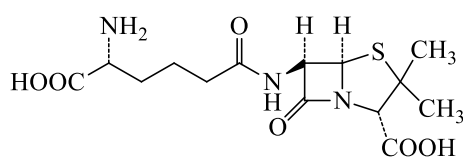


تیواسترپتون

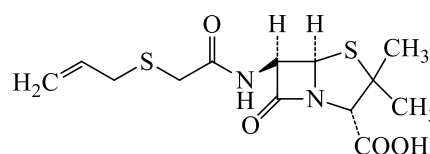
آلکیل و آسیل تiazول ها به عنوان چاشنی و طعم دهنده غذا ها به کار می روند. گوجه فرنگی، اسانس قهوه و آجیل بو داده دارای مشتقات تiazول هستند.

## ۱-۵: تاریخچه

تاریخچه تiazول از سال ۱۸۷۹ و با کارهای هافمن با تهیه مشتقات بنزو تiazول از قبیل ۲-کلرو بنزو تiazول و ۲-فنیل بنزو تiazول آغاز شد [۳۴]. ترکیبات شامل هسته تiazول ساده اولین بار توسط هانش و همکارانش در یک سری مقالات در سال ۱۸۸۷ گزارش شد [۳۵]. پس از این کار ابتدایی، شناخت سیستم تiazول به طور مداوم گسترش یافت و کشف جنبه های بیولوژیکی و تجاری این مواد نیروی محرکه این مطالعات شد. در سال ۱۹۲۲، میلز در انگلستان تشخیص داد که می توان از رنگهای سیانین که حاوی حلقه تiazول هستند به عنوان حساس کننده های عکاسی<sup>۴</sup> استفاده کرد [۳۶]. در همان زمان ۲-مرکاپتو بنزو تiazول به عنوان تسریع کننده ولکانیزاسیون شناخته شد [۳۷]. در سال ۱۹۳۵ ویلیام و همکارانش وجود حلقه تiazول در ویتامین B<sub>1</sub> (تیامین) را ثابت کردند [۳۸]. مدت کوتاهی پس از آن سولفاتiazول و تعدادی از مشتقات آن به عنوان عوامل ضد باکتری شناخته شدند [۳۹]. اهمیت بیولوژیکی مشتقات تiazول وقتی بیشتر مشخص شد که طی سالهای ۱۹۴۱ تا ۱۹۴۵ وجود یک حلقه هیدروتiazول در آنتی بیوتیک پنی سیلین اثبات گردید [۴۰].



Penicillin N



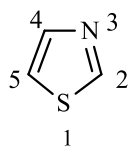
Penicillin O

<sup>4</sup>- photographic sensitizers



## ۶-۱: نامگذاری

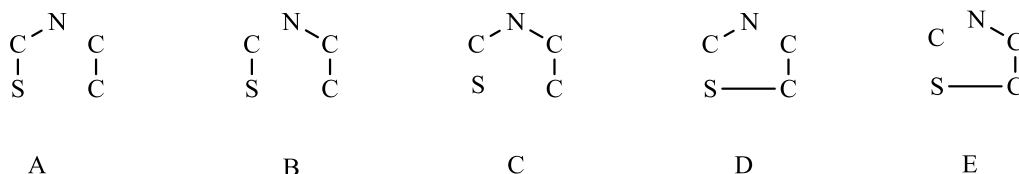
برای نامگذاری تiazولها، اتم گوگرد دارای شماره ۱ و جهت شماره گذاری از سمت اتم ازت انجام می گیرد بنابراین کربن بین ازت و گوگرد شماره ۲ و اتم ازت شماره ۳ می باشد.



برای نامگذاری تiazولهای استخلاف شده، ابتدا شماره کربن استخلاف شده و سپس نام استخلاف و پس از آن لفظ "تiazول" می آید، مانند ۲-متیل تiazول.

## ۷-۱: سنتز [۴۱]

برای تهیه حلقه تiazول روشهای متفاوتی وجود دارد که با توجه به الگوهای A تا E می توان آنها را مرتب کرد، در هر یک از این الگوها برای تشکیل حلقه، دو پیوند باید تشکیل شود.

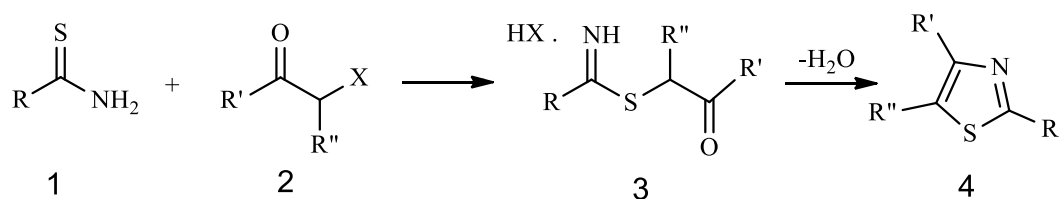


الگوهای D و E تنها برای تهیه تiazولیدین ها کاربرد دارد که به همین علت از توضیح آنها صرف نظر می شود در ادامه با توجه به الگوهای A تا C روشهای سنتز حلقه تiazول شرح داده می شود.

### ۷-۱-۱: روش سنتز A

دو راه شناخته شده سنتز تiazول در این روش وجود دارد که هر کدام شامل واکنش یک ترکیب  $\alpha$ -هالو کربونیل با یک تیو آمید (الف) یا یک تیو سیانات فلز (سدیم، پتاسیم یا باریم) (ب) است.

الف) مهمترین و متداولترین روش تهیه تiazولها، واکنش یک  $\alpha$ -هالو کتون (۲) یا آلدهید با یک تیو آمید (۱) است که این روش توسط هانش و شاگردانش پایه گذاری شد و به سنتز تiazولها به روش هانش معروف شده است.



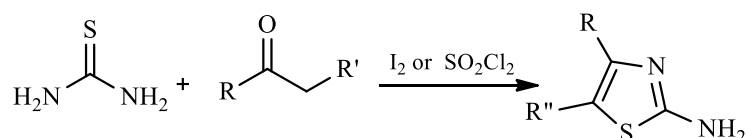
با انتخاب مناسب واکنشگرها، تiazولها با استخلاف آلکیل، آریل یا هتروسیکلی متصل به هر یک از سه کربن هسته تiazول را می توان تهیه کرد. اما این روش محدودیتهای کمی نیز دارد. تیو فرمامید که برای تهیه تiazول بدون استخلاف در موقعیت ۲ به کار می رود، راندمان کمی می دهد و استفاده از برخی نیترو تیوبنز آمیدها برای تهیه تiazولها موفقیت آمیز نبوده است [۴۲].

همچنین ناپایداری تیو آمیدها در محیط اسیدی و فعالیت فوق العاده هالوکتونها باعث نتایج نا خواسته می شود. از ویژگیهای مهم این روش تهیه تiazول ها با گروههای عاملی ویژه بخصوص در موقعیت ۲ می باشد. بنابراین وقتی به جای تیوآمید یکی از مشتقات تیو اوره ( $\text{R}=\text{NH}_2$ ,  $\text{R}_2\text{N}$ ,  $\text{RNH}$ ) استفاده شود، یک ۲-آمینو تiazول با راندمان زیاد حتی تحت شرایط اسیدی شدید که بسیاری از تیو آمیدها ناپایدارند بدست می آید.

هر چند تیو آمیدها و  $\alpha$ -هالو کربونیلها برای تهیه تiazولها به این روش معمولا مورد استفاده قرار می گیرند، اصلاحاتی نیز در این روش انجام شده است، به طوریکه در برخی حالات خاص این واکنشگرها مورد نیاز نیستند. به عنوان مثال هرگاه یکی از واکنشگرها یک هالو کتون پایدار باشد به جای تیو آمید می توان از مخلوط آمید و پنتاسولفید فسفر استفاده کرد [۴۳].

$\alpha$ -دی آزو کتونها به جای  $\alpha$ -هالو کتونها با تیو اوره واکنش داده شده اند. بنابراین هرگاه تهیه  $\alpha$ -هالو کتون از دی آزو کتون لازم باشد، یک مرحله را می توان حذف کرد [۴۴]. همچنین ۲-آمینو تiazولها با راندمان نسبتا خوب و بدون استفاده از  $\alpha$ -هالو کتون بدست می آیند.

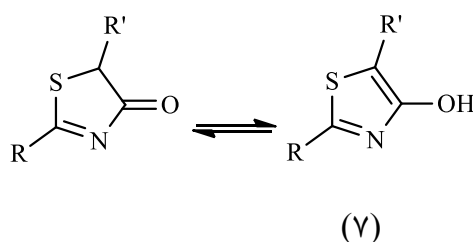
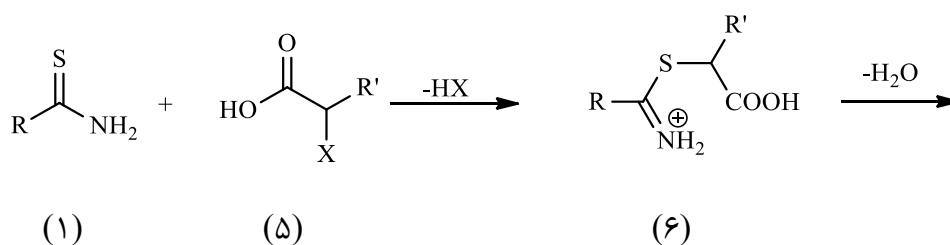
مخلوطی از یک کتون [۴۵] یا آلدهید [۴۶] و تیو اوره با برخی از عوامل اکسنده مانند سولفوریل کلراید و هالوژنها و بویژه ید واکنش داده شده و تiazول مورد نظر را حاصل می کند.



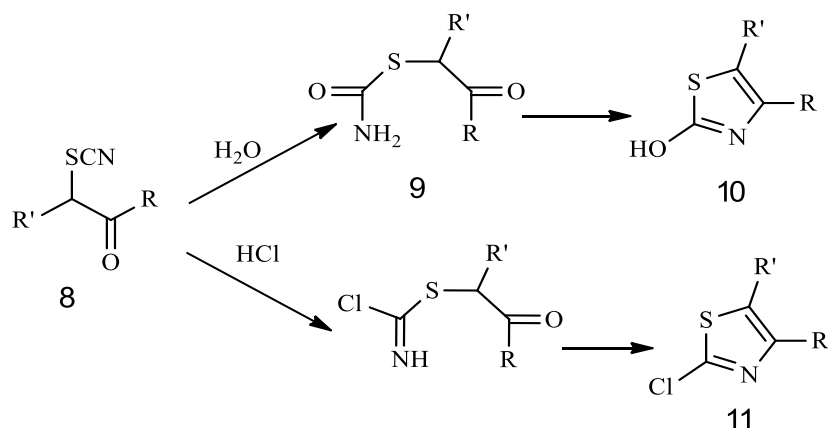
در واکنش یک تیو آمید با یک ترکیب  $\alpha$ -هالو کربونیل، ثابت شده است که اولین مرحله حذف هیدروژن هالید و تشکیل حد واسط غیر حلقوی (۳) است، که از فرم ایمینو-تیول تیوآمید (۱) بدست می آید. در اکثر واکنش ها، این حد واسط بسیار ناپایدار و غیر قابل جدا سازی است، اما در برخی از موارد هنگامی که واکنش در دمای پایین انجام می شود، حد واسط پایدار، قابل جداسازی است [۴۷].

به جای هالو کتون یا آلدهید،  $\alpha$ -هالو اسید (۵)، نمکها یا استرهای آن را می توان به عنوان واکنشگر کربونیل به کار گرفت و واکنشهای مشابهی به راحتی با تیو آمیدها [۴۸]، تیواوره ها [۴۹] و دی تیوکاربامیک اسید [۵۰] انجام می شود.

محصول (۷) از مشتقات ۴-هیدروکسی تiazول یا توتومر آن، ۴-اکسو تiazولین (۴-تiazولون) است.



ب) در دومین روش تهیه تiazولها با استفاده از روش سنتز A، جزء S-C-N حلقه توسط رادیکال تیو سیاناتو تامین می شود. واکنش  $\alpha$ -هالو کتونها با تیو سیاناتهای سدیم، پتاسیم یا باریم،  $\alpha$ -تیوسیاناتو کتونها (۸) را می دهد که می توانند حلقوی شده و ۲-هیدروکسی تiazولها (۱۰) یا ۲-کلرو تiazولها (۱۱) را بسته به شرایط واکنش تولید کنند [۵۱ و ۵۲].

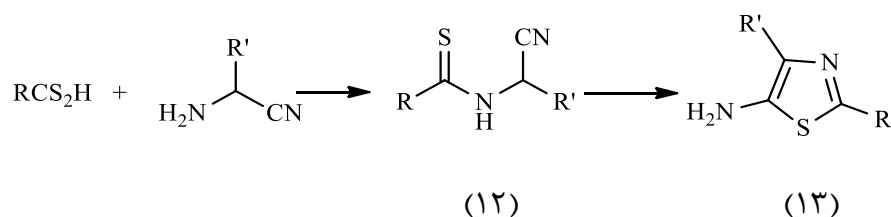


محلول مائی اسیدها یا اسید سولفوریک غلیظ در استیک اسید، هیدروکسی تiazولها (ندرتا با راندمان بالای ۵۰٪) و هیدروژن کلراید بدون آب یا فسفریل کلراید، کلروتiazولها را با راندمان نسبتا خوب می دهد.

### ۱-۷-۲: روش سنتز B

این روش بخصوص برای تهیه (الف): ۵- آمینو تiazولها و (ب): برخی از ۵- هیدروکسی تiazولها اهمیت دارد.

(الف): واکنش نمکها یا استرهای دی تیو فرمیک یا دی تیو فنیل استیک اسید با  $\alpha$ - آمینو نیتریلها در دمای اتاق، ۵- آمینو تiazولها را با راندمان خوب می دهد ( $\text{R}=\text{H}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2$ )، (۱۳) [۵۳]. تیو آمید (۱۲) حد واسط است و در برخی موارد جدا شده است.



دی سولفید کربن نیز به آسانی با آمینو نیتریلها واکنش داده و ۲- مرکاپتو ۵- آمینو تiazولها (۱۴) را می دهد [۵۴]. همچنین کربن اکسی سولفید، ۲- هیدروکسی تiazول مربوطه (۱۵) را می دهد [۵۵].

