

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

جمهوری اسلامی ایران  
وزارت علوم تحقیقات و فناوری



۱۳۵۰

دانشکده علوم پایه

کارشناسی ارشد رشته شیمی (گرایش آلی)

سنتز تک مرحله‌ای مشتقات ایمیدازول به وسیله کاتالیزور جدید

**پژوهشگر:**

هستی ایبگی

**استاد راهنما:**

دکتر اکبر مبینی خالدي

**استاد مشاور:**

دکتر ستار ابراهیمی

دانشگاه اراک

بهمن ۹۲

بسم الله الرحمن الرحيم

سنتز تک مرحله‌ای مشتقات ایمیدازول به وسیله کاتالیزور جدید

توسط:

هستی ایبگی

پایان نامه

ارائه شده به مدیریت تحصیلات تکمیلی به عنوان بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ

درجه کارشناسی ارشد در رشته شیمی آلی

از

دانشگاه اراک

اراک-ایران

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با درجه:.....

دکتر اکبر مبینی خالدی (استاد راهنما و رئیس کمیته)..... استاد

دکتر ستار ابراهیمی (استاد مشاور- دانشگاه آزاد اسلامی- واحد ملایر)..... استادیار

دکتر محمد علی بداغی فرد (داور- دانشگاه اراک)..... استادیار

بهمن ۱۳۹۲

به نام خالق بی همتا

سپاس خدای را که هر چه دارم از اوست به امید آنکه توفیق یابم جز خدمت به خلق او نگوشم.  
در اینجا بر خود لازم می دانم که مراتب سپاس و قدردانی خود را نسبت به همه عزیزان و بزرگوارانی که مراد طول دوران تحصیل و تکمیل پایان نامه ام یاری رسانده اند، ابراز نمایم.

با تشکر و سپاس از استاد راهنمای دانشمند و پرمایه جناب آقای دکتر خالدی که از محضر پر فیض تدریسیشان بهره مند شدم.  
قدردانی و تقدیر ویژه از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر ابراهیمی استاد محترم مشاور که با هدایت و حمایت های بی دریغشان یاری ام نمودند. هم چنین از زحمات جناب آقای دکتر بدایعی فرد که قبول زحمت فرمودند و داوری این پایان نامه را به عهده گرفته اند بسیار سپاسگزارم.

IN THE NAME OF GOD

**An One-Pot Synthesis of Imidazole derivatives in the presence of new  
Catalyst**

**By  
Hasti Eibagi**

Thesis

SUBMITTED TO THE GRADUATE STUDIES IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE  
REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (M.SC.)

IN  
ORGANIC CHEMISTRY

ARAK UNIVERSITY

ARAK- IRAN

Evaluated And Approved By Thesis Committee As: .....

.....A. Mobinikhaledi, Ph.D., Prof. Of Chemistry (Chairman)

.....S. Ebrahimi, Ph.D., Assist. Prof. Of Chemistry

.....M.A. Bodaghifard, Ph.D., Assist. Prof. Of Chemistry

January2014

## تقدیم به پدر بزرگ ارجمندم جناب آقای مروج:

که کوهر وجودش، نسیم کلامش و باران محبتش را همواره بی‌پسج منت و ادعایم می نمود بر محبتی نایم.

## تقدیم به پدر و مادر دلنوزم:

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم پدر و مادری فداکار نصیبم ساخته تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیایم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نایم. والدینی که بودشان تاج افتخاری است بر سرم و نشان دلیلی است بر بودنم چرا که این دو وجود پس از پروردگاریه هستی ام بوده اند، دستم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پرفراز و نشیب به من آموختند. آموزگاری که برایم زندگی، بودن و انسان بودن را معنا کردند.

## تقدیم به همسر مهربانم:

به پاس قدرانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محطی سرشار از سلامت، امنیت، آرامش و آسایش را برایم فراهم آورده است.

## تقدیم به خواهر عزیزم:

که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش من است.

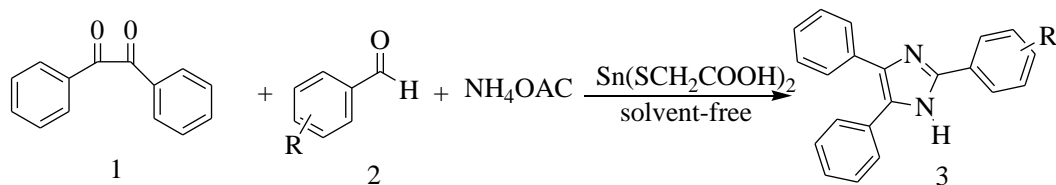
## تقدیم به دوست خوبم سرکار خانم دکتر صفری:

که در تکمیل این پایان نامه همراه و راهنمای من بوده است.

## سنتز تک مرحله‌ای مشتقات ایمیدازول با استفاده از کاتالیزور جدید

در این پروژه یک روش سنتزی بهینه سازی شده برای مشتقات ۲و۴و۵ سه استخلافی ایمیدازول با بازده مناسب ارائه گردید. این مشتقات ایمیدازولی طی یک فرایند تک مرحله ای از واکنش سه جزئی بنزیل، آلدهیدهای آروماتیک و آمونیوم استات در حضور کاتالیزور  $\text{Sn}(\text{SCH}_2\text{COOH})_2$  و در شرایط بدون حلال بدست آمده‌اند.

تراکم بنزیل، بنزآلدهید و آمونیوم استات در حلال‌هایی نظیر: آب، اتانول، متانول، استونیتریل و همچنین در شرایط بدون حلال انجام شد و بهترین راندمان تحت شرایط بدون حلال بدست آمد. محصولات سنتز شده توسط روش‌های طیف سنجی FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  و مشخصات فیزیکی مثل نقطه ذوب شناسایی شده اند.



فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: مقدمه</b>	
۱-۱- هتروسیکل‌ها .....	۲
۲-۱- طبقه بندی ترکیبات هتروسیکل .....	۵
۱-۲-۱- هتروسیکل‌های غیر آروماتیک .....	۵
۲-۲-۱- هتروسیکل‌های آروماتیک .....	۵
۳-۱- هتروسیکل‌های پنج اتمی با شش الکترون $\pi$ .....	۵
۱-۳-۱- ایمیدازول .....	۵
۱-۱-۳-۱- مشتقات سه استخلافی ایمیدازول .....	۸
۲-۱-۳-۱- مشتقات چهار استخلافی ایمیدازول .....	۱۱
۳-۱-۳-۱- واکنش‌های ایمیدازول .....	۱۲
۴-۱- شیمی سبز .....	۱۳
۵-۱- کاتالیزور .....	۱۶
۱-۵-۱- انواع کاتالیزور .....	۱۶
۲-۵-۱- چگونگی عمل کاتالیزور .....	۱۶
۳-۵-۱- مکانیسم واکنش‌های کاتالیزوری .....	۱۶
۴-۵-۱- کاتالیزورهای طبیعی .....	۱۷
۵-۵-۱- کاتالیزور همگن و ناهمگن .....	۱۷
۶-۵-۱- غیر فعال شدن کاتالیزور .....	۱۸
۷-۵-۱- بازیابی کاتالیزور .....	۱۸
۸-۵-۱- عوامل موثر در فعالیت کاتالیزور .....	۱۸
۶-۱- اهداف تحقیق .....	۱۸



## فصل دوم: بخش تجربی

۲۱	۱-۲- مواد مصرفی و تجهیزات
۲۱	۲-۲- روش تهیه کاتالیزور
۲۲	۳-۲- تهیه مشتقات ۲-آریل-۵،۴-دی فنیل-۱H-ایمیدازول
۲۲	۳-۲-۱- بهینه سازی شرایط واکنش در تهیه مشتقات ۲-آریل-۵،۴-تری فنیل-۱H-ایمیدازول (۱a)
۲۲	بهینه‌سازی نوع حلال برای ترکیب (۱a)
۲۳	بهینه سازی مقدار کاتالیزور برای ترکیب (۱a)
۲۳	بهینه سازی زمان در تهیه ترکیب (۱a)
۲۴	بهینه سازی دما در تهیه ترکیب (۱a)
۲۴	۲-۳-۲- روش عمومی تهیه مشتقات ۲-آریل-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱a-j)

## فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۳۰	۱-۳- بهینه سازی شرایط واکنش
۳۲	۱-۱-۳- تفسیر طیف‌های FT-IR, <sup>1</sup> H-NMR و <sup>13</sup> C-NMR مشتقات ایمیدازول (۱a-j)
۳۲	تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-آریل-۵،۴-تری فنیل-۱H-ایمیدازول (۱a)
۳۲	طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱a)
۳۲	تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-متیل فنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱b)
۳۲	طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱b)
۳۳	تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-هیدروکسی فنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱c)
۳۳	طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱c)
۳۳	تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-کلرو فنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱d)
۳۳	طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱d)
۳۳	طیف رزونانس مغناطیسی هسته پروتون ( <sup>1</sup> H-NMR) ترکیب (۱d)
۳۴	طیف رزونانس مغناطیسی هسته کربن ( <sup>13</sup> C-NMR) ترکیب (۱d)

تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-متوکسی فنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱e).....	۳۶
طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱e).....	۳۴
تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-نیتروفنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱f).....	۳۴
طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱f).....	۳۵
تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۳-نیتروفنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱g).....	۳۵
طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱g).....	۳۵
طیف رزونانس مغناطیسی هسته پروتون ( $^1\text{H-NMR}$ ) ترکیب (۱g).....	۳۶
طیف رزونانس مغناطیسی هسته کربن ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) ترکیب (۱g).....	۳۶
تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-فلوئوروفنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱h).....	۳۶
طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱h).....	۳۶
طیف رزونانس مغناطیسی هسته پروتون ( $^1\text{H-NMR}$ ) ترکیب (۱h).....	۳۷
طیف رزونانس مغناطیسی هسته کربن ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) ترکیب (۱h).....	۳۷
تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۳-متوکسی فنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱i).....	۳۷
طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱i).....	۳۷
طیف رزونانس مغناطیسی هسته پروتون ( $^1\text{H-NMR}$ ) ترکیب (۱i).....	۳۸
طیف رزونانس مغناطیسی هسته کربن ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) ترکیب (۱i).....	۳۸
تفسیر طیف‌های ترکیب ۲-(۴-بروموفنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱j).....	۳۸
طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب (۱j).....	۳۹

### فصل چهارم: طیف‌ها

شکل ۴-۱: طیف FT-IR ترکیب (۱a).....	۴۱
شکل ۴-۲: طیف FT-IR ترکیب (۱b).....	۴۲
شکل ۴-۳: طیف FT-IR ترکیب (۱c).....	۴۳
شکل ۴-۴: طیف FT-IR ترکیب (۱d).....	۴۴
شکل ۴-۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۱d) در حلال $\text{DMSO-d}_6$ .....	۴۵
شکل ۴-۶: طیف $^1\text{H-NMR}$ باز شده ترکیب (۱d) (ناحیه ۷-۸/۲ ppm).....	۴۶

۴۷	..... شکل ۴-۷: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (۱d) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۴۸	..... شکل ۴-۸: طیف FT-IR ترکیب (۱e)
۴۹	..... شکل ۴-۹: طیف FT-IR ترکیب (۱f)
۵۰	..... شکل ۴-۱۰: طیف FT-IR ترکیب (۱g)
۵۱	..... شکل ۴-۱۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۱g) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۵۲	..... شکل ۴-۱۲: طیف $^1\text{H-NMR}$ باز شده ترکیب (۱g) (ناحیه ۷/۲-۹ ppm)
۵۳	..... شکل ۴-۱۳: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (۱g) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۵۴	..... شکل ۴-۱۴: طیف FT-IR ترکیب (۱h)
۵۵	..... شکل ۴-۱۵: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۱h) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۵۶	..... شکل ۴-۱۶: طیف $^1\text{H-NMR}$ باز شده ترکیب (۱h) (ناحیه ۷/۲-۸/۲ ppm)
۵۷	..... شکل ۴-۱۷: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (۱h) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۵۸	..... شکل ۴-۱۸: طیف FT-IR ترکیب (۱i)
۵۹	..... شکل ۴-۱۹: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۱i) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۶۰	..... شکل ۴-۲۰: طیف $^1\text{H-NMR}$ باز شده ترکیب (۱i) (ناحیه ۶/۹-۷/۷ ppm)
۶۱	..... شکل ۴-۲۱: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (۱i) در حلال $\text{DMSO-d}_6$
۶۲	..... شکل ۴-۲۲: طیف FT-IR ترکیب (۱j)
۶۳	..... منابع و مأخذ

### فهرست جدول‌ها

۲۵	..... جدول (۱-۲): مشتقات ۲-آریل-۴،۵-دی‌فنیل-۱H-ایمیدازول
۳۱	..... جدول (۱-۳): بهینه سازی در تهیه ترکیب (۱a)

## فصل اول:

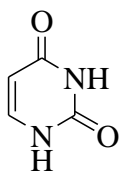
مقدمه و تئوری

## ۱-۱- هتروسیکل‌ها

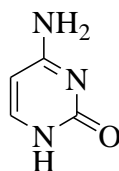
ترکیبات هتروسیکل ترکیبات حلقوی هستند که از اتم کربن و یک یا چند اتم هترو اتم تشکیل شده‌اند.

هترو اتم از لغت یونانی هتروز به معنی مختلف گرفته شده است و به اتم‌هایی غیر از کربن نظیر نیتروژن، اکسیژن، گوگرد و غیره گفته می‌شود. اکثر هتروسیکل‌های مهم، پنج یا شش عضوی هستند. یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل، آن است که می‌توان ساختمان آن‌ها را برای دستیابی به تغییر دلخواه ماهرانه دستکاری کرد. تغییراتی که در حلقه‌های هتروسیکل مشاهده می‌شوند عبارت‌اند از: اختلاف در فعالیت مقابل هسته‌دوست‌ها یا الکترون دوست‌ها، خواص اسیدی یا بازی و اختلاف در قطبیت. هتروسیکل‌ها کاربرد وسیعی در ساختار بسیاری از ترکیبات زیستی دارند، به عنوان مثال:

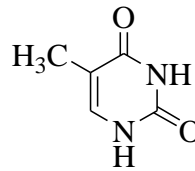
الف) اوراسیل (۱)، سیتوزین (۲) و تیمین (۳) که در کدهای ژنتیکی DNA و RNA به کار رفته‌اند، دارای واحد هتروسیکلی پیریمیدین در ساختار خود می‌باشند [۱].



(۱)

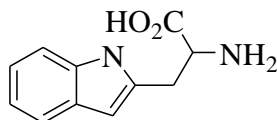


(۲)



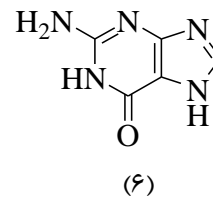
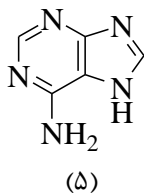
(۳)

ب) سیستم حلقوی ایندول در بسیاری از ترکیبات طبیعی و آمینواسیدهای سازنده پروتئین‌ها نظیر تریپتوفان (۴) یافت می‌شود.

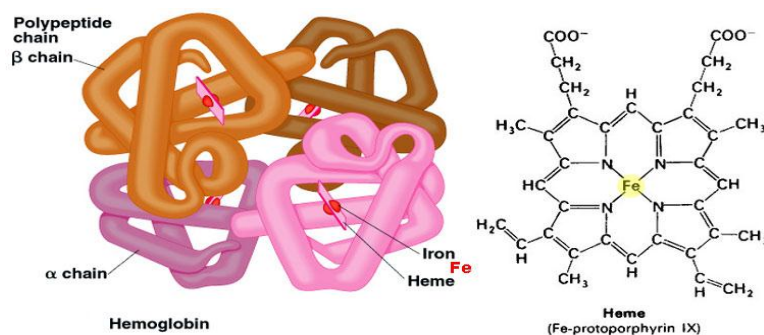


(۴)

ج) نوکلئیک اسیدهای آدنین (۵) و گوانین (۶) از مشتقات پورین هستند [۲].

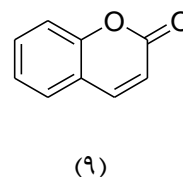
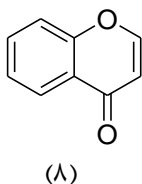


د) هموگلوبین (۷) دارای واحد پیرولی می باشد:

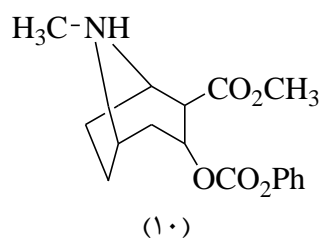


(۷)

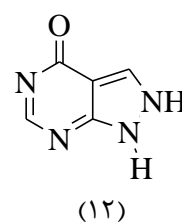
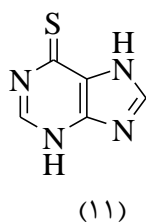
ه) کومارین (۸) و کرومن (۹) مشتقات بنزنی پیرانها هستند:



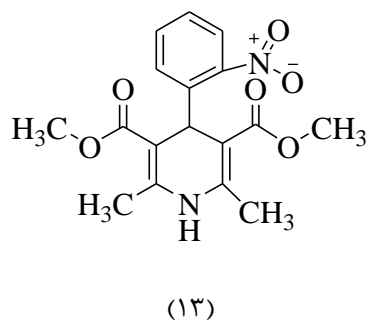
ترکیبات هتروسیکل می توانند منشا طبیعی یا سنتزی داشته باشند و همچنین این ترکیبات می توانند مفید یا مضر باشند. آن دسته از هتروسیکلها که از منابع طبیعی استخراج می شوند اغلب دارای خواص دارویی می باشند، به عنوان مثال کوکائین (۱۰) جزء فعال گیاه کوکاست است و در گذشته برای رفع خستگی مورد استفاده قرار می گرفته است [۳].



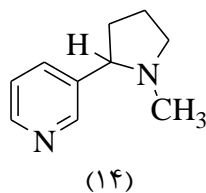
مرکاپتوپورین (۱۱) خاصیت ضد سرطانی دارد و آلپورینول (۱۲) در درمان نقرس به کار می‌رود [۴].



از دیگر داروهای سنتزی که دارای واحدهای هتروسیکل هستند، می‌توان به داروی قلبی-عروقی نیفیدپین (۱۳) اشاره کرد.



برخلاف ترکیبات فوق که مفید هستند، ترکیبات هتروسیکل مضرى مانند نیکوتین (۱۴) که از برگ درخت توتون استخراج می‌شود نیز در طبیعت وجود دارند [۵].



## ۲-۱- طبقه بندی ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات هتروسیکل به دو دسته غیر آروماتیک و آروماتیک تقسیم می‌شوند.

### ۱-۲-۱- هتروسیکل‌های غیر آروماتیک

هتروسیکل‌های غیر آروماتیک مشتقات سیکلوآلکان‌ها می‌باشند. در میان این دسته از ترکیبات هتروسیکل، مشتقات هتروسیکل سیکلوپروپان یا سیکلوبوتان به علت فشار کششی حلقه از واکنش‌پذیر بالایی برخوردارند و با انجام واکنش‌های هسته دوستی حلقه آن‌ها باز می‌گردد. با افزایش اندازه حلقه در این دسته از ترکیبات، فشار کششی حلقه از بین می‌رود و در نتیجه واکنش‌پذیری حلقه‌ها کم‌تر می‌شود [۶-۷].

### ۱-۲-۲- هتروسیکل‌های آروماتیک

به علت پایداری ترکیبات هتروسیکل آروماتیک، این ترکیبات بیشتر در واکنش‌های جانمایی شرکت می‌کنند و تمایل کم‌تری برای انجام واکنش‌های افزایشی یا باز شدن حلقه دارند. این ترکیبات معمولاً در موقعیت‌های مشخصی از حلقه انتخاب پذیر می‌باشند [۸]. به طور کلی این ترکیبات به سه دسته تقسیم می‌شوند:

### ۱-۳-۱- هتروسیکل‌های پنج اتمی با شش الکترون $\pi$

این ترکیبات دارای حلقه پنج عضوی می‌باشند و در حلقه آن‌ها یک یا چند هترواتم وجود دارد. از جمله مهم‌ترین این هتروسیکل‌ها، می‌توان به پیرول و ایمیدازول اشاره کرد.

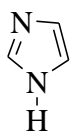
#### ۱-۳-۱- ایمیدازول

ایمیدازول مولکولی آروماتیک با دو نوع نیتروژن پیرولی و پیریدینی می‌باشد. بنابراین خصوصیات آن بین ساختار پیرول و پیریدینی است. در گذشته، این مولکول گلی‌اکسالیل<sup>۱</sup> و ایمینازول<sup>۲</sup> نامیده می‌شد و از واژه سیستماتیک او-۳-دی آزول نیز به ندرت استفاده می‌گردید (طرح ۱-۴).

<sup>۱</sup> Glyoxaline

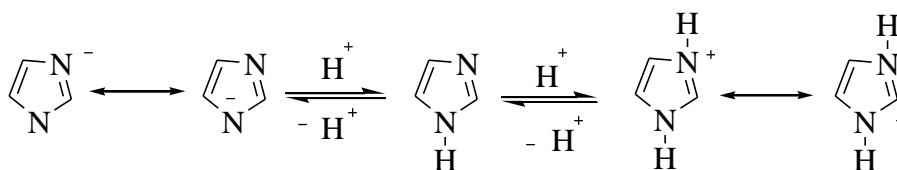
<sup>۲</sup> Iminazole





طرح ۴-۱

ایمیدازول دارای جرم مولکولی  $68/07 \text{ gr/mol}$  است. این ترکیب یک جامد سفید یا زرد کم‌رنگ می‌باشد. ایمیدازول در دمای  $90^\circ \text{C}$  ذوب می‌گردد. ساختار بلوری این ترکیب مونو-کلینیک است. ایمیدازول یک هتروسیکل مسطح می‌باشد و انرژی رزونانس آن کمی بیشتر از پیرول است [۹-۱۱]. سیستم حلقوی ایمیدازولی می‌تواند هم به عنوان اسید و هم به عنوان باز عمل کند. کاتیون و آنیون این ترکیب دارای ساختمان قرینه غیر مستقر می‌باشد [۱۲]. ایمیدازول ترکیبی با خاصیت نسبتاً بازی می‌باشد ( $p_{ka} = 7/00$ ) و می‌تواند به عنوان یک اسید ضعیف ( $p_{ka} = 14/5$ ) نیز فعالیت کند (طرح ۵-۱) [۱۳].



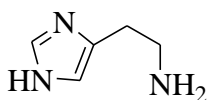
طرح ۵-۱

این هتروسیکل آروماتیک در دسته ترکیبات آلکالوئید قرار دارد. آلکالوئیدها ترکیباتی هستند که در ساختمان شیمیایی آنها اتم نیتروژن وجود دارد. کلمه آلکالوئید از واژه آلکالین<sup>۱</sup> به معنای خاصیت قلیایی گرفته شده است. ترکیباتی که دارای حلقه ایمیدازول می‌باشند بیشتر به عنوان ضد قارچ، ضد آفات گیاهی، ضد سرطان، ضد التهاب و ضد تشکیل لخته به کار رفته‌اند. هم‌چنین هسته اصلی یا بخشی از ساختمان شیمیایی بسیاری از مواد فعال بیولوژیکی دارای ساختار ایمیدازول می‌باشند. هیستامین<sup>۲</sup> (۱۹) و آلانتوئین<sup>۳</sup> (۲۰) که محصول نهایی متابولیسم نیتروژن در بعضی حیوانات می‌باشند، مشتقاتی از ایمیدازول هستند [۱۴-۱۶].

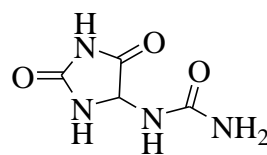
<sup>1</sup> Alkaline

<sup>2</sup> Histamine

<sup>3</sup> Alantoin

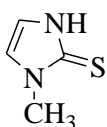


(۱۹)

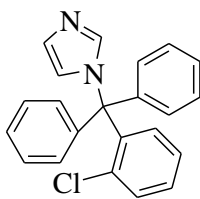


(۲۰)

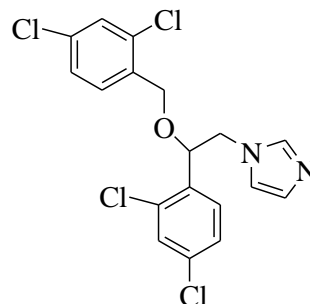
هم‌چنین، هسته ایمیدازول در میان انواع گوناگون داروها بسیار به چشم می‌خورد. متی-مازول<sup>۱</sup> (۲۱) که در پرکاری تیروئید تجویز می‌گردد. کلوتریمازول<sup>۲</sup> (۲۲)، میکونازول<sup>۳</sup> (۲۳) و مترونیدازول<sup>۴</sup> (۲۴) که داروهای ضد باکتری، ضد قارچ و ضد کرم هستند. آزاتیوپرین<sup>۵</sup> (۲۵) و داکاربازین<sup>۶</sup> (۲۶) که خاصیت ضد سرطانی دارند و هم‌چنین ده‌ها داروی دیگر از ایمیدازول منشأ گرفته‌اند.



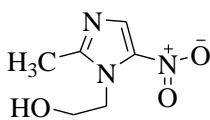
(۲۱)



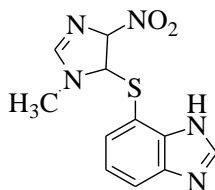
(۲۲)



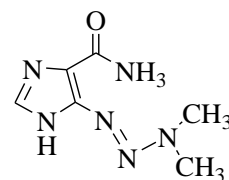
(۲۳)



(۲۴)



(۲۵)



(۲۶)

به‌علت اهمیت این ترکیبات هتروسیکل، آزمایشگاه‌های زیادی در سراسر دنیا مشتقات مختلفی از آن‌ها را سنتز کرده و اثرات دارویی آن‌ها را بررسی می‌کنند [۱۷-۱۹].

<sup>1</sup> Methimazole

<sup>2</sup> Clotrimazole

<sup>3</sup> Miconazole

<sup>4</sup> Metronidazole

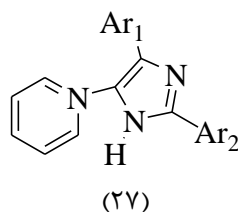
<sup>5</sup> Azathioprine

<sup>6</sup> Dacarbazine

ایمیدازول و مشتقات آن بر اساس تعداد استخلافاتی که دارند دسته بندی می‌شوند که در ادامه به شرح مختصری از آنها و روش‌های سنتز آنها می‌پردازیم.

### ۱-۳-۱-۱- مشتقات سه استخلافی ایمیدازول

مشتقات سه استخلافی ایمیدازول دارای خواص بیولوژیکی گسترده‌ای می‌باشند. به عنوان مثال ۲،۴-دی‌آریل-۵-پیریدیل ایمیدازول (۲۷) می‌تواند به عنوان تنظیم کننده گلوکاگون نقش داشته باشد این ترکیبات می‌توانند برای پیشگیری و بهبود بیماری‌های ناشی از افزایش مقدار گلوکاگون مانند: دیابت، چاقی، لاغری مفرط و فشار خون بالا به کار روند [۲۰].



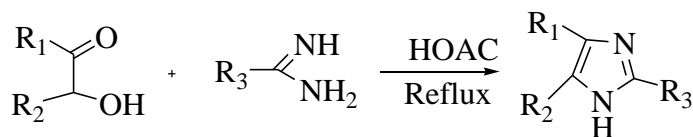
مهم‌ترین خاصیت مشتقات سه استخلافی ایمیدازول عملکرد ضد التهابی آنها می‌باشد. در چند دهه اخیر، بیش از صدها مشتق از این ترکیبات سنتز شده‌اند که دارای خاصیت مذکور می‌باشند [۲۱-۲۲]

روش‌های مختلفی جهت سنتز مشتقات ۲،۴،۵-سه استخلافی ایمیدازول وجود دارند که در این جا به تعدادی از این روش‌ها اشاره می‌گردد:

الف) واکنش  $\alpha$ -هیدروکسی یا  $\alpha$ -هالوکتون‌ها با آمیدین‌ها

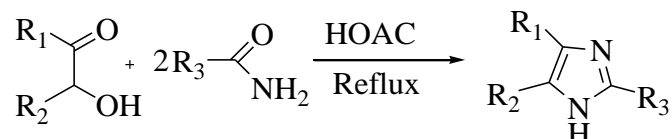
در این روش با استفاده از واکنش  $\alpha$ -هیدروکسی کتون‌هایی نظیر بنزوئین با آمیدین‌ها می

توان مشتقات سه استخلافی ایمیدازول را تهیه کرد (طرح ۱-۶) [۲۳].



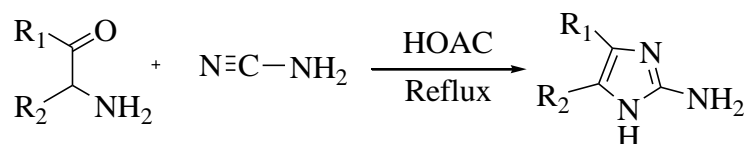
طرح ۱-۶

ب) واکنش  $\alpha$ -هیدروکسی کتون‌ها با آمیدها در این روش که به سنتز بردرک<sup>۱</sup> معروف است، می‌توان مشتقات سه استخلافی ایمیدازول را تهیه نمود. در این‌جا، استفاده از آمیدهای مختلف می‌تواند استخلاف‌های متفاوت در موقعیت ۲ ایمیدازول ایجاد نماید (طرح ۷-۱) [۲۳].



طرح ۷-۱

پ) تراکم  $\alpha$ -آمینوکتون‌ها با آریل سیانیدها در این روش می‌توان از واکنش  $\alpha$ -آمینوکتون با آریل سیانید، مشتق سه استخلافی ایمیدازول را تهیه نمود. این روش که به سنتز مارک والد<sup>۲</sup> معروف است، می‌تواند برای تهیه مشتقات ۲-آمینوایمیدازول با استفاده از سیانامید به جای آریل سیانید به کار رود (طرح ۸-۱) [۲۴].



طرح ۸-۱

ت) تراکم حلقه زایی ترکیبات ۲،۱-دی کربونیل با آلدهیدها و آمونیاک در این روش که به سنتز رادیسروسکی<sup>۳</sup> معروف است، ترکیبات ۱،۲-دی کربونیل مانند بنزیل و آلدهیدهای مختلف در حضور گاز آمونیاک قرار گرفت و سپس حلقه ایمیدازول تشکیل می‌شود. از عمده مشکلات این روش کلاسیک می‌توان به زمان بالای واکنش و استفاده از گاز آمونیاک برای مدت طولانی (حدود ۲ ساعت) اشاره کرد (طرح ۹-۱) [۲۵].

<sup>1</sup> Brederick.

<sup>2</sup> Marck wald

<sup>3</sup> Radzisewski