

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه یزد
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه
برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
شیمی آلی

سنتز تک ظرف ایمیدازول‌های ۱،۲،۴،۵- چهار استخلافی

استاد راهنما: دکتر بی بی فاطمه میرجلیلی

استاد مشاور: دکتر محمدعلی کریمی زارچی

پژوهش و نگارش: فرزانه پورامینی پیرجل

شهریور ماه ۱۳۷۸

۱۳۸۷ / ۹ / ۲۲

۱۰۴۴۴۷

کتابخانه دانشگاه یزد
شماره ثبت کتاب: ۱۳۸۷/۹/۲۲

تقدیم به

پدر و مادر مهربانم

که در تمام مراحل زندگی همواره مشوق و پشتیبان من بوده‌اند

قدردانی

سپاس و ستایش به درگاه حق، که هر چه دارم از اوست.

وظیفه خود می‌دانم از بزرگواری که در طی این دوره مرا مورد لطف و مرحمت خویش قرار داده‌اند تقدیر و تشکر نمایم.

سرکار خانم دکتر بی بی فاطمه میرجلیلی که برایم آموزگار علم و معرفت و اخلاق بودند و در طول این دوره، راهنمایی مرا به عهده داشتند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

جناب آقای دکتر محمد علی کریمی زارچی استاد محترم مشاور که راهنمایی‌های علمی ایشان رهگشای مشکلاتم بود.

جناب آقای دکتر عباسعلی جعفری و جناب آقای دکتر حسن شیبانی که زحمت داوری این پایان نامه را بر عهده داشته‌اند.

از تمامی اساتید دانشکده شیمی که افتخار شاگردیشان را داشتم، همچنین از جناب آقای دکتر بامگیری کمال تشکر را دارم.

همچنین از خانم زهرا ذقانی که در طول دوران تحصیل از راهنمایی‌های ایشان استفاده نمودم صمیمانه تشکر می‌کنم.



مدیریت تحصیلات تکمیلی

صور تجلسه دفاعیه پایان نامه دانشجوی
دوره کارشناسی ارشد

شناسه: ب/ک/۳

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم فرزانه پورامینی پیرجل دانشجوی کارشناسی ارشد رشته /گرایش:
شیمی / شیمی آلی

تحت عنوان: سنتز تک ظرف ایمیدازول های ۱، ۲، ۴ و ۵- چهار استخلافی

و تعداد واحد: ۸ در تاریخ ۱۳۸۷/۷/۲۰ با حضور اعضای هیأت داوران (به شرح ذیل) تشکیل گردید.
پس از ارزیابی توسط هیأت داوران، پایان نامه با نمره: به عدد ۱۹/۷۵ به حروف نوزده و هفتاد و پنج صدم
و درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

عنوان

نام و نام خانوادگی

امضاء

استاد/ استادان راهنما:

دکتر بی بی فاطمه میرجلیلی

استاد/ استادان مشاور:

دکتر محمدعلی کریمی

متخصص و صاحب نظر داخلی:

دکتر عباسعلی جعفری

متخصص و صاحب نظر خارجی:

دکتر حسن شیبانی

نماینده تحصیلات تکمیلی دانشگاه (ناظر)

نام و نام خانوادگی: دکتر سید محمدعلی صالحی

امضاء:

چکیده

واکنش‌های چند جزئی، روش مفیدی برای دستیابی به مولکول‌هایی کوچک با ساختارهای متنوع می‌باشند، که از نظر اقتصادی و عملی مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این نوع واکنش‌ها، از تراکم سه یا تعداد بیشتری از ترکیبات واکنش‌دهنده، به طور همزمان محصولاتی تشکیل می‌شوند که شامل بخش‌های اصلی از همه مواد اولیه می‌باشند.

با توجه به وجود حلقه ایمیدازول در محصولات طبیعی و ترکیبات فعال دارویی روش‌های سنتزی مختلفی برای سنتز این نوع هتروسیکل‌ها طراحی شده است. در متون شیمی گزارش‌های محدودی از سنتز مستقیم ایمیدازول‌های چهار استخلافی وجود دارد. یکی از روش‌های سنتز مستقیم ایمیدازول‌های چهار استخلافی، شامل تراکم چهار جزئی ۲،۱- دی‌کتون‌ها، آلدهیدها، آمین‌ها و آمونیوم استات در حضور کاتالیزورهای مختلف مانند هتروپولی‌اسیدها، سیلیکاژل یا زئولیت HY، سیلیکاژل حامل سدیم هیدروژن سولفات، سیلیکاژل حامل پرکلریک اسید، پتاسیم دودکانتگستوکبالتات تری‌هیدرات، ید مولکولی و غیره است.

فسفر پنتوکسید نشانده شده روی سطح سیلیکاژل، یک سیستم کاتالیزوری ارزان، ناهمگن و قابل دسترس تجاری است که نسبت به خود فسفر پنتوکسید پایدارتر، فعال‌تر و با خاصیت آبگیری کمتر می‌باشد.

در این کار تحقیقاتی، ما از فسفر پنتوکسید نشانده شده روی سطح سیلیکاژل برای سنتز ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های چهار استخلافی در شرایط مختلف استفاده کردیم و دریافتیم که حرارت دادن مواد اولیه بدون حضور حلال در دمای 140°C بهترین شرایط برای این واکنش می‌باشد.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

چکیده

فصل اول: مقدمه و مروری بر تاریخچه روش‌های سنتز ایمیدازول‌های استخلاف‌دار

۱-۱- بخش اول: واکنش‌های چند جزئی..... ۲

۱-۱-۱- مقدمه..... ۲

۱-۱-۲- ایمیدازول..... ۴

۱-۱-۲-۱- واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی..... ۶

۱-۱-۲-۲- واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی..... ۷

۱-۱-۲-۳- واکنش‌های رادیکالی..... ۷

۱-۱-۳- اهمیت بیولوژیکی ایمیدازول..... ۹

۱-۱-۴- کاربردهای شیمیایی ایمیدازول..... ۱۲

۱-۱-۵- کاربردهای صنعتی ایمیدازول..... ۱۴

۱-۱-۶- ایمیدازول‌های استخلاف‌دار..... ۱۵

۱-۱-۶-۱- روش‌های سنتز ایمیدازول‌های تک استخلافی و دو استخلافی..... ۱۵

۱-۱-۶-۲- روش‌های سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی..... ۱۸

۲-۱- بخش دوم: فسفر پنتوکسید..... ۳۱

۲-۱-۱- مقدمه..... ۳۱

۲-۱-۲- کاربردهای فسفر پنتوکسید در سنتز مواد آلی..... ۳۴

فصل دوم: کارهای عملی..... ۴۰

۱-۲- بخش اول..... ۴۱

۱-۲-۱- مواد و وسایل مورد نیاز..... ۴۱

- ۲-۱-۲- روش تهیه کاتالیزور فسفر پنتوکسید نشانده شده روی بستر سیلیکاژل.....۴۱
- ۳-۱-۲- روش کلی تهیه ترکیبات ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های چهار استخلافی در حضور کاتالیزور
 ۴۲..... P_2O_5/SiO_2 (50%w/w) در غیاب حلال
- ۲-۱-۳-۱- تهیه ۱- سیکلوهگزیل-۲- (۴- متیل فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول در حضور
 ۴۲..... P_2O_5/SiO_2 (50%w/w) در شرایط بدون حلال (یک سنتز نمونه)
- ۴-۱-۲- روش کلی تهیه ترکیبات ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های چهار استخلافی در حضور کاتالیزور
 ۴۳..... P_2O_5/SiO_2 (50%w/w) در شرایط رفلکس با حلال‌های مختلف
- ۲-۱-۴-۱- تهیه ۱- بنزیل-۵،۴،۲- تری فنیل ایمیدازول در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2
 ۴۴.....(50%w/w) در شرایط رفلکس با حلال استونیتریل (یک سنتز نمونه)
- ۵-۱-۲- روش تهیه ترکیب ۱- بنزیل-۵،۴،۲- تری فنیل ایمیدازول در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2
 ۴۴.....(50%w/w) تحت شرایط مافوق صوت
- ۶-۱-۲- روش تهیه ۱- بنزیل-۵،۴،۲- تری فنیل ایمیدازول در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2
 ۴۵.....(50%w/w) تحت شرایط ریزموج
- ۴۶ فصل دوم: بررسی طیف‌های ^1H-NMR و FT-IR
- ۴۷..... ۲-۲- بخش دوم
- ۷۰..... فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری
- ۷۱..... ۱-۳- بحث و نتیجه‌گیری
- ۷۱..... ۱-۱-۳- تهیه ترکیبات ۱،۲،۴،۵- ایمیدازول‌های چهار استخلافی
- ۲-۱-۳- بهینه کردن مقدار P_2O_5/SiO_2 (50%w/w) برای تهیه ترکیبات ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های
 ۷۳..... چهار استخلافی
- ۳-۱-۳- بهینه کردن دمای واکنش برای تهیه ترکیبات ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های چهار استخلافی
 ۷۴ در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2 (50%w/w) و در غیاب حلال

۳-۱-۴- بهینه کردن نوع نمک آمونیوم مورد استفاده برای تهیه ترکیبات ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های

چهار استخلافی در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2 (50%w/w) و در غیاب حلال..... ۷۵

۳-۱-۵- بررسی نقش حلال در واکنش تهیه ۱- بنزیل-۵،۴،۲- تری‌فنیل ایمیدازول با استفاده

از حلال‌های مختلف..... ۷۷

۳-۱-۶- تهیه ترکیب ۱- بنزیل-۲،۴،۵- تری‌فنیل ایمیدازول در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2

(50%w/w) تحت شرایط ریزموج و مافوق صوتی..... ۷۸

۳-۱-۷- تهیه ترکیبات ۵،۴،۲،۱- ایمیدازول‌های چهار استخلافی در حضور کاتالیزور P_2O_5/SiO_2

(50%w/w) در حرارت $140^\circ C$ و در غیاب حلال..... ۷۹

مراجع..... ۸۵

Abstrac

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
جدول (۱-۳)	تهیه ۱- بنزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول توسط کاتالیزورهای
۷۲.....	مختلف در شرایط بدون حلال
جدول (۲-۳)	بررسی تأثیر مقدار $P_2O_5/SiO_2(50\%w/w)$ بر واکنش تهیه ۱- بنزیل
۷۳.....	-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول
جدول (۳-۳)	بررسی تأثیر دما بر واکنش تهیه ۱- بنزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول
۷۴.....	جدول (۴-۳) تهیه ۱- بنزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول با واکنش بین بنزیل، بنزآلدهید و بنزیل آمین با استفاده از نمک‌های مختلف (۲ mmol) در حضور
۷۶.....	کاتالیزور $P_2O_5/SiO_2(50\%w/w)$
جدول (۵-۳)	تهیه ۱- بنزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول تحت شرایط رفلکس با
۷۷.....	حلال‌های مختلف
جدول (۶-۳)	تهیه ۱- بنزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول تحت شرایط ریزموج و مافوق صوتی
۷۸.....	جدول (۷-۳) تهیه ۱،۲،۴،۵- ایمیدازول‌های چهار استخلافی در شرایط بدون حلال در حضور
۸۰.....	کاتالیزور $P_2O_5/SiO_2(50\%w/w)$

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۴۷	شکل (۱-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۵،۴،۲- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۱).....
۴۸	شکل (۲-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۵،۴،۲،۱- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۲).....
۴۹	شکل (۳-۲) طیف ¹ H-NMR محصول ۱- بنزیل-۵،۴،۲،۱- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۲).....
۵۰	شکل (۴-۲) طیف FT-IR محصول ۱- سیکلوهگزیل-۲ و ۴ و ۵- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۳).....
۵۱	شکل (۵-۲) طیف ¹ H-NMR محصول ۱- سیکلوهگزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۳).....
۵۱	شکل (۶-۲) طیف گسترده ¹ H-NMR محصول ۱- سیکلوهگزیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۳).....
۵۲	شکل (۷-۲) طیف FT-IR محصول ۱- اتیل-۲،۴،۵- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۴).....
۵۳	شکل (۸-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۲-(۴- متیل فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۵).....
۵۴	شکل (۹-۲) طیف FT-IR محصول ۲-(۴- متیل فنیل)-۵،۴،۱- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۶).....
۵۵	شکل (۱۰-۲) طیف FT-IR محصول ۲-(۴- متیل فنیل)-۵،۴،۱- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۶).....

- شکل (۱۱-۲) طیف FT-IR محصول ۱- سیکلوهگزیل-۲-(۴- متیل فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۷)..... ۵۶
- شکل (۱۲-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- سیکلوهگزیل-۲-(۴- متیل فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۷)..... ۵۷
- شکل (۱۳-۲) طیف گسترده $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- سیکلوهگزیل-۲-(۴- متیل فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۷)..... ۵۷
- شکل (۱۴-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۲-(۴- کلروفنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۸)..... ۵۸
- شکل (۱۵-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲-(۴- کلروفنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۸)..... ۵۹
- شکل (۱۶-۲) طیف گسترده $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲-(۴- کلروفنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۸)..... ۵۹
- شکل (۱۷-۲) طیف FT-IR محصول ۲-(۴- کلروفنیل)-۵،۴،۱- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۹)..... ۶۰
- شکل (۱۸-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۲-(۴- کلروفنیل)-۵،۴،۱- تری فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۹)..... ۶۱
- شکل (۱۹-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۲-(۲- کلروفنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۱۰)..... ۶۲
- شکل (۲۰-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲-(۲- کلروفنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۱۰)..... ۶۳
- شکل (۲۱-۲) طیف گسترده $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲-(۲- کلروفنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول (ترکیب شماره ۱۰)..... ۶۳

شکل (۲۲-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۲- (۳- متوکسی فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول

۶۴..... (ترکیب شماره ۱۱)

شکل (۲۳-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲- (۳- متوکسی فنیل)-۵،۴- دی فنیل

ایمیدازول (ترکیب شماره ۱۱)..... ۶۵

شکل (۲۴-۲) طیف گسترده $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲- (۳- متوکسی فنیل)-۵،۴- دی فنیل

ایمیدازول (ترکیب شماره ۱۱)..... ۶۵

شکل (۲۵-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۲- (۲- نیترو فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول

۶۶..... (ترکیب شماره ۱۲)

شکل (۲۶-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲- (۲- نیترو فنیل)-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول

۶۷..... (ترکیب شماره ۱۲)

شکل (۲۷-۲) طیف FT-IR محصول ۱- بنزیل-۲- ایزوپروپیل-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول

۶۸..... (ترکیب شماره ۱۳)

شکل (۲۸-۲) طیف $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲- ایزوپروپیل-۵،۴- دی فنیل ایمیدازول

۶۹..... (ترکیب شماره ۱۳)

شکل (۲۹-۲) طیف گسترده $^1\text{H-NMR}$ محصول ۱- بنزیل-۲- ایزوپروپیل-۴،۵- دی فنیل

ایمیدازول (ترکیب شماره ۱۳)..... ۶۹

فصل اول

مقدمه و مروری بر روش‌های

سنتز ایمیدازول‌های استخلاف‌دار

۱-۱- بخش اول: واکنش‌های چند جزئی

۱-۱-۱- مقدمه

واکنش‌های چند جزئی (MCR)^۱ در سنتز ترکیبات آلی از اهمیت خاصی برخوردار هستند. این واکنش‌ها در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر^۲ معرفی شدند. در این واکنش‌ها سه یا تعداد بیشتری از مواد شروع‌کننده واکنش داده و یک محصول را تشکیل می‌دهند که همه یا اکثر اتم‌های واکنش دهنده، در محصول نهایی شرکت دارند. واکنش‌های چند جزئی را می‌توان به صورت جدول (۱-۱-۱) تقسیم‌بندی کرد.

جدول (۱-۱-۱) انواع اساسی از واکنش‌های چند ترکیبی

نوع MCR	طرح کلی واکنش
۱	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots \rightleftharpoons O \rightleftharpoons P$
۲	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots \rightleftharpoons O \rightarrow P$
۳	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \rightarrow \dots \rightarrow O \rightarrow P$

در واکنش‌های چند جزئی نوع اول، مواد شروع‌کننده، حدواسط‌ها و محصولات در یک تعادل تغییرپذیر هستند، به طوری که حالت‌های متفاوتی از تعادل می‌تواند وجود داشته باشد. محدوده‌ی بازده بین ۰ تا ۱۰۰٪ متغیر می‌باشد. در اغلب موارد، وجود واکنش‌های جانبی و همراه بودن محصول با مخلوطی از مواد شروع‌کننده و یا حدواسط‌ها جداسازی محصول را مشکل می‌سازد.

واکنش‌های چند جزئی نوع دوم، شامل واکنش‌های مقدماتی تعادلی، و واکنش نهایی برگشت‌ناپذیر هستند. مزیت این نوع واکنش‌ها این است که تعادل کلی به سمت محصولاتی با

^۱Multi component reaction

^۲Strecker

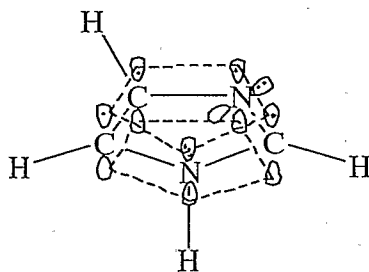
مرحله نهایی برگشت‌ناپذیر انتقال داده می‌شود. چنین مراحل برگشت‌ناپذیری می‌توانند از یک سری واکنش‌های گرمازا از قبیل واکنش بسته شدن حلقه یا آروماتیک شدن و غیره ایجاد شوند. واکنش‌های چند جزئی نوع سوم، شامل توالی از واکنش‌های مقدماتی و نهایی برگشت‌ناپذیر هستند. هر چند این نوع واکنش‌ها در شیمی مقدماتی به ندرت اتفاق می‌افتند اما بسیاری از واکنش‌های بیوشیمیایی متعلق به این نوع واکنش هستند. برگشت‌ناپذیری واکنش‌های مذکور به دلیل موقعیت ترمودینامیکی و یا ترکیب شدن واکنش‌های گرمازا با گرماگیر است. این نوع واکنش‌ها دارای انتخاب‌گری بالا و تسریع‌یافتگی آنزیمی هستند به گونه‌ای که محصولات جانبی به ندرت تشکیل می‌شوند.

با توجه به این که این طبقه‌بندی، یک طبقه‌بندی ایده‌آل است. این امکان وجود دارد که تعدادی از واکنش‌ها در این طبقه‌بندی قرار نگیرند و دارای انتقالات و تحولات متغیر باشند [۱]. واکنش چند جزئی، روشی مفید برای سنتز مولکول‌های متنوعی هستند که بدون جداسازی مواد حدواسط صورت می‌گیرند. از محاسن این نوع واکنش‌ها می‌توان به کاهش تعداد مراحل واکنش، صرفه‌جویی انرژی، کاهش مصرف مواد شیمیایی، کاهش تولید محصولات فرعی و کاهش هزینه ذکر کرد.

یک آنالیز ریاضی ساده، جنبه دیگری از شیمی این واکنش‌ها را نشان می‌دهد. تعداد محصولات، با افزایش نوع مواد شروع‌کننده (X) و تعداد هر نوع ماده شروع‌کننده (N) افزایش می‌یابد. برای مثال در واکنش تراکم $RCHO$, $RCOOH$, RNH_2 و RCN که $X = 4$ و $N = 1000$ است. تعداد غیر قابل باور $10^{12} = 1000 \times 1000 \times 1000 \times 1000 = XN$ مولکول محصول، از 4000 مولکول واکنش‌دهنده را تولید می‌کند. در این واکنش‌ها مراحل وزن کردن محصولات، افزایش مواد اولیه، کنترل مواد واکنش و روش‌های جداسازی شامل (خاتمه دادن واکنش، استخراج، تقطیر، کروماتوگرافی و تعیین ساختار محصولات) فقط یک بار اجرا می‌شود و تأثیر زیادی در کاهش هزینه و زمان واکنش دارد.

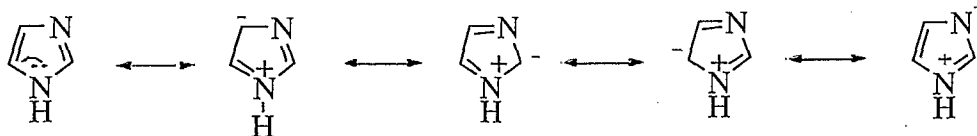
۱-۱-۲-ایمیدازول:

ایمیدازول یک ترکیب هتروسیکل آروماتیک است که بیشتر به عنوان یک آلكالوئید طبقه‌بندی شده است که در آب و حلال‌های قطبی حل می‌شود. ایمیدازول به ترکیب اصلی $C_3H_4N_2$ و ایمیدازول‌ها به دسته‌ای از هتروسیکل‌ها با ساختار حلقوی مشابه اما با استخلافات متفاوت نسبت داده می‌شود که در ساختار مواد بیولوژی مهمی از قبیل هیستیدین و هیستامین حضور دارند. ساختار ایمیدازول از سه اتم کربن و دو اتم نیتروژن تشکیل شده است. دیاگرام اوربیتال مولکولی این ترکیب نشان می‌دهد که هر یک از سه اتم کربن با یک الکترون، نیتروژن آزولی با ۱ الکترون و نیتروژن دیگر با ۲ الکترون آروماتیسسته شش‌تایی برای این ترکیب ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، ابر الکترونی از شش الکترون غیرمستقر، در بالا و پایین حلقه تشکیل می‌شود که باعث پایدار شدن حلقه ایمیدازول می‌شود (طرح ۱-۱-۱).



طرح ۱-۱-۱

ساختار حلقه‌ی ایمیدازول به دلیل آروماتیسسته شش‌تایی به صورت هیبریدی از ساختارهای رزونانسی در نظر گرفته می‌شود (طرح ۲-۱-۱).



طرح ۲-۱-۱

همان‌طور که در طرح (۱-۱-۱) ملاحظه می‌شود اتم نیتروژن آزولی یک جفت الکترون اضافی در اوربیتال P خود دارد که نسبت به ابر الکترونی عمود است و در رزونانس حلقه نقشی ندارد، اما این جفت الکترون باعث می‌شود که ایمیدازول هم خاصیت بازی و هم نوکلئوفیلی داشته باشد. ایمیدازول با $(pK_a = 7)$ نسبت به بقیه آزول‌ها باز قوی‌تری است و با بسیاری از واکنش‌دهنده‌های اسیدی، نمک‌های کریستالی پایدار تشکیل می‌دهند. به‌طور کلی، تمام مشتقات ایمیدازولی می‌توانند با عوامل آلکیل‌کننده نمک‌های پایداری تشکیل دهند. ضمناً پایداری زیاد کاتیون ایمیدازولیوم نسبت به کاتیون‌های آزولی دیگر به مرتبه بالای تقارن این نمک نسبت داده می‌شود علاوه بر این ایمیدازول‌ها یک پروتون اسیدی دارند که به آسانی با یون‌های فلزی تشکیل نمک می‌دهند.

بالا بودن نقطه‌ی جوش ایمیدازول (256°C) به دلیل گسترش پیوند هیدروژنی می‌باشد

(طرح ۱-۱-۳).



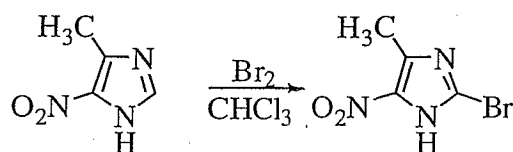
طرح ۱-۱-۳

همچنین مشخص شده است ایمیدازول‌هایی که در موقعیت (۱) خود استخلاف ندارند دارای دو فرم توتومری می‌باشند. این توتومرها در تعادل سریعی با یکدیگر هستند، بنابراین ۴-آلکیل ایمیدازول با ۵-آلکیل ایمیدازول یکسان است. این پدیده را می‌توان با قرار دادن شماره‌های متناوب داخل پرانتز مشخص کرد و آن را به صورت (۵)-۴-آلکیل ایمیدازول نامگذاری کرد.

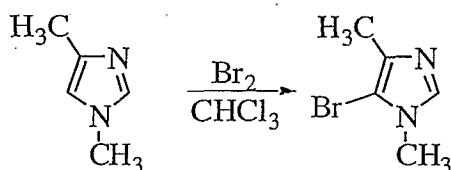
بسیاری از واکنش‌های حلقه ایمیدازولی به صورت جانشینی انجام می‌شوند تا آروماتیسسته حلقه حفظ شود. واکنش‌های حلقه‌ی ایمیدازول شامل واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی، واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی و واکنش‌های رادیکالی می‌شوند.

۱-۲-۱-۱- واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی:

واکنش‌پذیری ایمیدازول نسبت به واکنش‌دهنده‌های الکتروفیلی، حدواسط بین واکنش‌پذیری از هتروسیکل‌های پنج‌عضوی مونوهترواتم و پیریدین می‌باشد. واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی ایمیدازول‌ها با توجه به نوع و موقعیت استخلاف‌ها بر روی حلقه‌ی ایمیدازولی می‌توانند در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ حلقه‌ی ایمیدازولی صورت گیرند (طرح ۱-۱-۴-الف و ب).

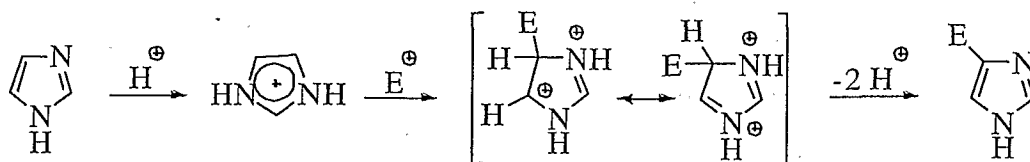


طرح ۱-۱-۴-الف



طرح ۱-۱-۴-ب

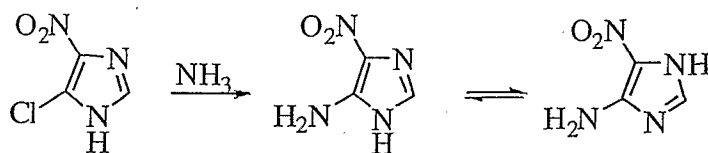
ایمیدازول یکی از محدود هتروسیکل‌هایی است که در شرایط اسیدی واکنش الکترون‌دوستی را به آسانی انجام می‌دهد. بنابراین نیتراسیون، سولفوناسیون و تعویض دتریوم توسط D_2SO_4 غلیظ با حدواسط کاتیونی که دارای تقارن زیادی نیز می‌باشد، انجام شده و انحصاراً ترکیب استخلافی (۵) را تولید می‌کند (طرح ۱-۱-۵).



طرح ۱-۱-۵

۱-۱-۲-۲- واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی:

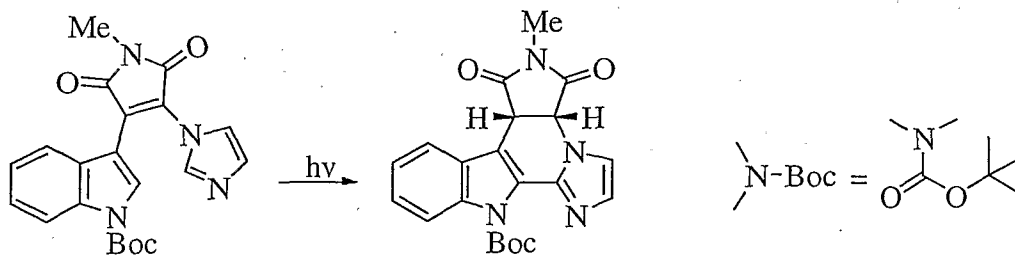
به‌طور کلی جانشینی‌های نوکلئوفیلی به سختی بر روی حلقه‌ی ایمیدازولی انجام می‌شوند. البته با ایجاد شرایط خاص می‌توان انجام واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی را تسهیل کرد. برای مثال هالوایمیدازول‌ها واکنش جانشینی نوکلئوفیلی را در شرایط عادی به خوبی انجام نمی‌دهند اما حضور گروه‌های فعال‌کننده مانند (گروه‌های الکترون‌کشنده در موقعیت ۴ حلقه) باعث مستعد شدن هالوایمیدازول‌ها به انجام واکنش جانشینی نوکلئوفیلی در موقعیت ۵ حلقه می‌شوند (طرح ۱-۱-۶) [۲].



طرح ۱-۱-۶

۱-۱-۲-۳- واکنش‌های رادیکالی:

واکنش ایمیدازول‌ها با حدواسط‌های رادیکالی، به‌طور انتخابی در موقعیت ۲ حلقه‌ی ایمیدازولی انجام می‌شود (طرح ۱-۱-۷) [۳].



طرح ۱-۱-۷

با توجه به اهمیت سنتز ایمیدازول‌ها در سنتز شیمی آلی، تاکنون روش‌های متعددی برای سنتز این نوع ترکیبات گزارش شده است. به‌طور معمول بسیاری از روش‌ها بر اساس این که کدام و چه تعداد پیوند، حلقه ایمیدازولی را تشکیل می‌دهند، طبقه‌بندی شده‌اند. برای مثال در روش