

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش آلی

عنوان

کاوشی برای سنتز ترکیبات جدیدی از دی هیدروتیازول بر پایه پیران

از:

مأده سعیدی میرک محله

استاد راهنما:

دکتر کورش رادمقدم

زمستان ۱۳۹۱

تقدیم به پدر و مادر عزیز و خواهر مهربانم

که

پشتوانه تمامی موفقیت‌های زندگیم بوده‌اند

و

زیبایی حضور همسر

که

خستگی‌های این راه را به امید و روشنی تبدیل

نموده است

خدایا من در وقت غنا و ثروت فقیر و محتاج به تو هستم تا چه رسد به هنگام فقر و بینوایی

ای خدای من در حال دانایی باز نادانم تا چه رسد به وقت نادانی

در اینجا بر خود لازم می‌دانم از عزیزان و بزرگوارانی که هر یک به نحوی مرا در پیشبرد و انجام این پروژه یاری نمودند، تقدیر و تشکر نمایم.

از استاد فرهیخته و بسیار ارجمندم جناب آقای دکتر راد مقدم که صبورانه سرپرستی پروژه‌ام را بر عهده داشته و در طول مدت تحصیلی از حمایت ایشان برخوردار بودم کمال تشکر را دارم.

هم چنین تشکر و سپاس ویژه دارم از:

اساتید محترم سرکار خانم دکتر یحیی زاه و جناب آقای دکتر شیخان که زحمت داوری پایان نامه بر دوش ایشان بود.

نماینده محترم تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر خلیلی.

با تشکر صمیمانه از جناب آقای رحمتی به پاس تمام همراهی‌ها و محبت‌هایشان.

و دوستان ارجمندم خانم‌ها خالدی، دهقان، قربان پور و جانباز برای تمام راهنمایی‌ها و دلگرمی‌های دوستانه شان.

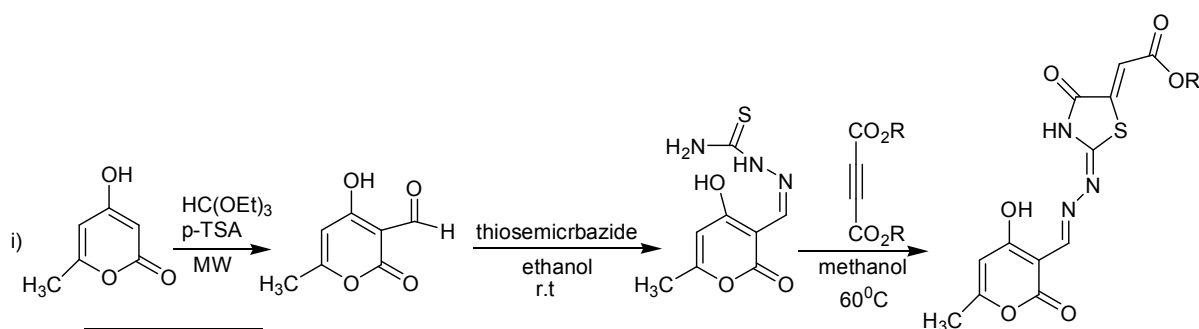
و با تشکر صمیمانه از تمام همکاران و دوستانم در تمامی دوران تحصیلی.

چکیده

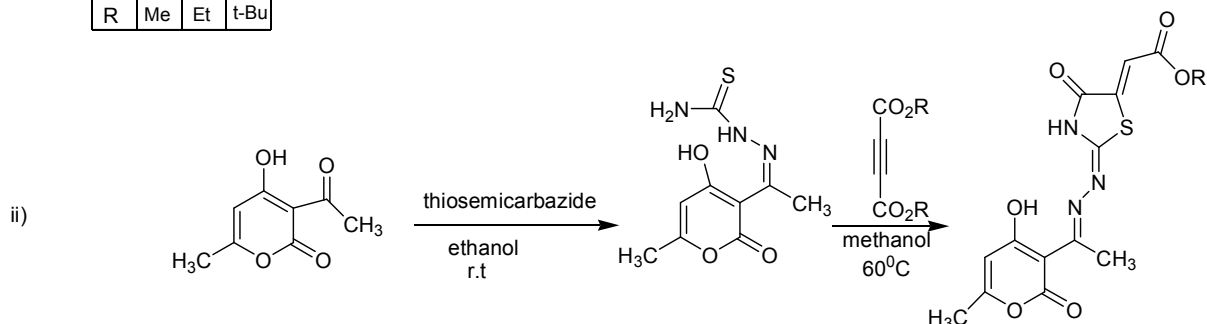
کاوشی برای سنتز ترکیبات جدیدی از دی هیدروتیازول بر پایه پیران

مأده سعیدی میرک محله

در این پایان نامه سنتز ترکیبات هتروسیکل جدیدی متشکل از هسته‌های هتروسیکل دی هیدروتیازول و ۲H-پیران برای نخستین بار ارائه می‌شود. تیازول و ۲H-پیران دو هسته‌ی هتروسیکل بسیار با ارزشی هستند که خواص زیست شناختی بسیاری به ترکیبات حاوی خود می‌بخشند. از اینرو گنجاندن این دو هسته در ساختار یک مولکول می‌تواند به ساخت فرآورده‌های فعال زیستی مهمی منجر شود. در این پژوهش از یک فرایند سنتزی دو مرحله‌ای برای تهیه چند مشتق جدید دی-هیدروتیازول بر پایه پیران بهره گرفته شد. نخست ترکیبات ۳-اسیل-۲H-پیرون با تیوسمی کاربازید وارد واکنش شدند و به این ترتیب واکنش‌دهنده‌های میانی تیوسمی کاربازون مربوطه سنتز شدند. در مرحله‌ی بعد این ترکیبات میانی در واکنش با مشتقات دی‌الکیل دی‌استیلن دی‌کربوکسیلات به فرآورده‌های مورد هدف تبدیل شدند. این واکنش‌ها علی‌رغم اینکه به فاصله زمانی در پی هم هستند همگی در یک ظرف اجرا می‌شوند. شناخت ساختار همه فرآورده‌ها بر اساس داده‌های طیف سنجی IR، $^1\text{H NMR}$ و طیف نگاری جرمی آن‌ها ممکن شده است.



70	a	b	c
R	Me	Et	t-Bu



71	a	b	c
R	Me	Et	t-Bu

واژگان کلیدی: ۲H-پیران، دی هیدروتیازول، استراستیلنی، تراکم حلقوی

ر	چکیده فارسی
ز	چکیده انگلیسی

فصل اول: مقدمه و تئوری

۲	۱-۱ مقدمه
۳	۲-۱ ویژگی های ساختاری $2H$ -پیران-۲-اون
۴	۳-۱ خواص شیمیایی $2H$ -پیران-۲-اون
۴	۱-۳-۱ واکنش های جانیشینی الکترون دوستی α -پیرون ها
۴	۱-۳-۱-۱ هالوژن دار کردن α -پیرون ها
۵	۲-۳-۱-۱ فرمیل دار کردن α -پیرون ها
۵	۲-۳-۱-۲ واکنش های جانیشینی هسته دوستی α -پیرون ها
۷	۳-۳-۱ واکنش های دیلز-آلدر
۷	۴-۳-۱ واکنش های فتوشیمیایی α -پیرون
۸	۴-۱ سنتز پیران-۲-اون ها
۸	۱-۴-۱ سنتز پیران-۲-اون از فرمالدهید
۸	۲-۴-۱ سنتز پیران-۲-اون ها به وسیله واکنش ویتگ
۹	۳-۴-۱ سنتز پیران-۲-اون ها از استر ۵-کتواسیدها
۹	۴-۴-۱ سنتز پیران-۲-اون از β -کتواسترها
۱۰	۵-۴-۱ سنتز پیران-۲-اون ها با استفاده از ۳،۱-دی کربونیل ها
۱۰	۶-۴-۱ سنتز مشتقات پیران-۲-اون از مشتقات فوران
۱۰	۷-۴-۱ سنتز $2H$ -پیران-۲-اون با استفاده از مشتقات سیانواکریلات
۱۱	۸-۴-۱ سنتز $2H$ -پیران-۲-اون با استفاده از مشتقات استوفنون
۱۱	۵-۱ سنتز مشتقات دو حلقه ای پیران جوش خورده با هتروسیکل های دیگر
۱۱	۱-۵-۱ مشتقات پیران-۲-اون جوش خورده با هتروسیکل های پنج عضوی
۱۲	۲-۵-۱ مشتقات پیران-۲-اون جوش خورده با هتروسیکل های شش عضوی
۱۴	۶-۱ تiazول
۱۵	۷-۱ خواص اسکلت اصلی تiazول
۱۵	۸-۱ خواص شیمیایی تiazول
۱۵	۱-۸-۱ واکنش های جانیشینی الکترون دوستی تiazول ها
۱۵	۱-۸-۱-۱ هالوژن دار کردن تiazول ها
۱۷	۲-۸-۱ نیترودار کردن تiazول
۱۷	۲-۸-۱ واکنش های جانیشینی هسته دوستی تiazول
۱۸	۹-۱ واکنش های فتوشیمیایی تiazول ها
۱۹	۱۰-۱ سنتز تiazول ها

صفحه	عنوان
۱۹	۱-۱۰-۱ سنتز تiazول به روش هانش.....
۱۹	۲-۱۰-۱ سنتز تiazول با استفاده از تیوسمی کاربازید.....
۲۰	۳-۱۰-۱ سنتز تiazول با استفاده از تیواوره.....
۲۰	۴-۱۰-۱ سنتز تiazول به وسیلهی تیوآمیدها.....
۲۱	۵-۱۰-۱ سنتز تiazول از N,N -دی فرمیل آمینومتیل آریل کتون ها.....
۲۱	۶-۱۰-۱ سنتز تiazول ها با استفاده از بتا-کتواسترها.....
۲۱	۷-۱۰-۱ سنتز مشتقات تiazول با استفاده از ۲-برمو پروپانول.....
۲۲	۱۱-۱ سنتز مشتقات دو حلقه ای تiazول جوش خورده با هتروسیکل های دیگر.....
۲۲	۱-۱۱-۱ مشتقات تiazول جوش خورده با هتروسیکل های پنج عضوی.....
۲۳	۲-۱۱-۱ مشتقات تiazول جوش خورده با هتروسیکل های شش عضوی.....

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۲۶	۱-۲ هدف تحقیق.....
۲۶	۲-۲ روش تحقیق.....
۲۷	۱-۲-۲ سنتز مشتقات تiazولیدین در شرایط گرمادهی سنتی و بدون فراصوت.....
۲۸	۲-۲-۲ سنتز مشتقات تiazولیدین در شرایط فراصوت.....
۳۱	۳-۲ تهیه ۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-کربالدهید.....
۳۲	۴-۲ سنتز مشتقات تiazولیدین با پایه پیران (۷۰a-c) و (۷۱a-c).....
	۱-۴-۲ سنتز متیل ۲-۲-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-اون-۳-ایل)
۳۴	متیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات (فرآورده ۷۰a).....
	۲-۴-۲ سنتز اتیل ۲-۲-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-اون-۳-ایل)
۳۶	متیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات (فرآورده ۷۰b).....
	۳-۴-۲ سنتز ترشری بوتیل ۲-۲-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-اون-۳-ایل)
۳۸	متیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات (فرآورده ۷۰c).....
	۴-۴-۲ سنتز متیل ۲-۲-(۱)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-اون-۳-ایل)
۴۰	اتیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات (فرآورده ۷۱a).....
	۵-۴-۲ سنتز اتیل ۲-۲-(۱)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-اون-۳-ایل)
۴۲	اتیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات (فرآورده ۷۱b).....
	۶-۴-۲ سنتز ترشری بوتیل ۲-۲-(۱)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۳-اون-۳-ایل)
۴۴	اتیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات (فرآورده ۷۱c).....
۴۶	۵-۲ خصوصیات ضدباکتری فرآورده ها.....
۴۷	۶-۲ نتیجه گیری.....
۴۷	۷-۲ پیشنهاد برای کارهای آینده.....

فصل سوم: کارهای تجربی

۴۹ ۱-۳ تکنیک های عمومی
۴۹ ۲-۳ تهیه ی ۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیرون-۳-کربالدهید (۶۹)
۵۰ ۳-۳ متیل ۲-۲-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰a)
۵۱ ۴-۳ اتیل ۲-۲-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰b)
۵۲ ۵-۳ ترشری بوتیل ۲-۲-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰c)
۵۳ ۶-۳ متیل ۲-۲-(۱)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونو)تیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۱a)
۵۴ ۷-۳ اتیل ۲-۲-(۱)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونو)تیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۱b)
۵۵ ۸-۳ ترشری بوتیل ۲-۲-(۱)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونو)تیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۱c)

فصل چهارم: طیف ها

۵۸ طیف IR و ¹ H NMR متیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل) کربالدهید
۵۹ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰a) طیف IR و ¹ H NMR متیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل)
۶۰ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰a) طیف جرمی متیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل)
۶۱ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰a) طیف IR و ¹ H NMR اتیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل)
۶۲ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰b) طیف IR و ¹ H NMR اتیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل)
۶۳ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰b) طیف جرمی اتیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل)
۶۴ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰b) طیف IR و ¹ H NMR ترشری بوتیل ۲-۲-(۲)-(۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون-۳-ایل)
۶۵ متیلیدن هیدرازونوتیازولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین)استات (فرآورده ۷۰c)

صفحه

عنوان

۶۶	طیف $^1\text{H NMR}$ ترشری بوتیل ۲- (۲- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) متیلیدن هیدرازونو تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۰c)
۶۷	طیف $^1\text{H NMR}$ و جرمی ترشری بوتیل ۲- (۲- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) متیلیدن هیدرازونو تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۰c)
۶۸	طیف جرمی ترشری بوتیل ۲- (۲- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) متیلیدن هیدرازونو تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۰c)
۶۹	طیف IR و $^1\text{H NMR}$ متیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱a)
۷۰	طیف جرمی متیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱a)
۷۱	طیف IR و $^1\text{H NMR}$ اتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱b)
۷۲	طیف جرمی اتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱b)
۷۳	طیف IR و $^1\text{H NMR}$ ترشری بوتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱b)
۷۴	طیف $^1\text{H NMR}$ ترشری بوتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱c)
۷۵	طیف $^1\text{H NMR}$ ترشری بوتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱c)
۷۶	طیف جرمی ترشری بوتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱c)
۷۷	طیف جرمی ترشری بوتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی- ۶- متیل- $2H$ - پیران- ۲- اون- ۳- ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تیا زولیدین- ۴- اون- ۵- ایلیدین) استات (فراورده ۷۱c)
۷۸	مراجع

فصل اول: مقدمه و تئوری

۲ (شکل ۱-۱) ترکیبات دارای حلقه ی پیران با عملکرد بازدارندگی رشد سلولهای سرطانی
۳ (شکل ۲-۱) ساختار دو پیران زیست فعال
۳ (شکل ۳-۱) ساختار $2H$ -پیران-۲-اون که α -پیرون هم نامیده می شود
۳ (شکل ۴-۱) α -پیرون و مزومر نمک پیرولیوم
۱۴ (شکل ۵-۱) ساختار چند تiazول فعال زیستی ضدتومور
۱۵ (شکل ۶-۱) ایلید تiazولیم

فصل سوم: کارهای تجربی

۵۰ (شکل ۱-۳) ساختار فراورده متیل ۲- (۲- (۴- هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۲-اون-۳-ایل) متیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات ۷۰a
۵۱ (شکل ۲-۳) ساختار فراورده اتیل ۲- (۲- (۴- هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۲-اون-۳-ایل) متیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات ۷۰b
۵۲ (شکل ۳-۳) ساختار فراورده ترشری بوتیل ۲- (۲- (۴- هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۲-اون-۳-ایل) متیلیدن هیدرازونو تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات ۷۰c
۵۳ (شکل ۴-۳) ساختار فراورده متیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات ۷۱a
۵۴ (شکل ۵-۳) ساختار فراورده اتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات ۷۱b
۵۵ (شکل ۶-۳) ساختار فراورده ترشری بوتیل ۲- (۲- (۱- (۴- هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونو) تiazولیدین-۴-اون-۵-ایلیدین) استات ۷۱c

صفحه

عنوان

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۲۸ V1a نمونه فرآورده سنتز فرآورده نمونه
۲۹ واکنش دهیدراستیک اسید و تیوسمی کاربازید در محیط نشر فراصوت
۲۹ سنتز مشتقات تیاژولیدین در شرایط فراصوت
 بازده فرآورده ها و زمان واکنش مشتقات $2H$ -پیرون تیوسمی کاربازون با مشتقات
۳۰ دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات بدون فراصوت
۴۶ (جدول ۲-۵) فعالیت آنتی باکتریال ترکیبات سنتز شده (V0a-c) و (V1a-c)

عنوان

صفحه

فصل اول: مقدمه و تئوری

۴ (طرح ۱-۱) هالوژن دار کردن α -پیران-۲-اون
۵ (طرح ۲-۱) واکنش α -پیران با سولفور تترافلورید
۵ (طرح ۳-۱) فرمیل دار کردن ۴-متوکسی پیران-۲-اون
۶ (طرح ۴-۱) واکنش α -پیرون با فنیل منیزیم برمید
۶ (طرح ۵-۱) واکنش α -پیرون با دی آزومتان
۶ (طرح ۶-۱) واکنش پیران-۲-اون با یون سیانید
۷ (طرح ۷-۱) واکنش دیلز-آلدر α -پیرون
۷ (طرح ۸-۱) واکنش های فتوشیمیایی α -پیرون
۸ (طرح ۹-۱) سنتز α -پیرون از واکنش فرمالدهید با اسید ۳-بوتنویک
۸ (طرح ۱۰-۱) سنتز α -پیرون به وسیله واکنش ویتینگ
۹ (طرح ۱۱-۱) سنتز مشتقات پیران-۲-اون از ۵-کتواسترها
۹ (طرح ۱۲-۱) سنتز پیران-۲-اون از β -کتواسترها
۱۰ (طرح ۱۳-۱) سنتز مشتقات پیران-۲-اون با استفاده از ۳،۱-دی کتون ها
۱۰ (طرح ۱۴-۱) سنتز مشتقات پیران-۲-اون از مشتقات فوران
۱۰ (طرح ۱۵-۱) سنتز پیران-۲-اون ها از ۳،۳-دی متیل تیو-۲-سیانواکریلات
۱۱ (طرح ۱۶-۱) سنتز پیران-۲-اون از استوفنون
۱۱ (طرح ۱۷-۱) سنتز مشتقات فوروپیران-۴-اون
۱۲ (طرح ۱۸-۱) نوآرایی اسپایرو [سیکلو پروپیل-۱:۳-پیران-۳،۲-دی اون] به دی هیدرو فوروپیران-۴-اون
۱۲ (طرح ۱۹-۱) سنتز مشتقات پیرانوایزواکسازولون و پیرانوآکسازولون
۱۲ (طرح ۲۰-۱) سنتز سه جزیی مشتقات پیرانو پیران
۱۳ (طرح ۲۱-۱) سنتز استواستیل کومارین از پیران-۲-اون و ۲-هیدروکسی بنزآلدهید
۱۳ (طرح ۲۲-۱) سنتز مشتقات کینازولین با استفاده از پیران-۲-اون
۱۳ (طرح ۲۳-۱) سنتز ۵،۲-دی اکسوپیرانو پیران
۱۴ (طرح ۲۴-۱) سنتز ۵،۴-دی اکسوپیرانو پیران
۱۶ (طرح ۲۵-۱) برم دار کردن تiazول با NBS
۱۶ (طرح ۲۶-۱) برم دار کردن تiazول در دمای بالا
۱۶ (طرح ۲۷-۱) برم دار کردن تiazولیدین دی اون
۱۶ (طرح ۲۸-۱) کلردار کردن ۲-تiazولون
۱۷ (طرح ۲۹-۱) نیترودار کردن تiazول
۱۷ (طرح ۳۰-۱) طرح کلی واکنش های جانشینی هسته دوستی تiazول ها
۱۷ (طرح ۳۱-۱) نمونه هایی از واکنش های جانشینی هسته دوستی تiazول ها
۱۸ (طرح ۳۲-۱) واکنش تiazول با بازهای قوی
۱۸ (طرح ۳۳-۱) واکنش ۴-متیل تiazول با سدیم آمید
۱۸ (طرح ۳۴-۱) واکنش های فتوشیمیایی تiazول

صفحه

عنوان

۱۹	(طرح ۱-۳۶) سنتز تiazول به روش هانش از برمودی کتون‌ها.....
۱۹	(طرح ۱-۳۷) سنتز تiazول با استفاده از تیوسمی کاربازید.....
۲۰	(طرح ۱-۳۸) سنتز تiazول با استفاده از تیواوره.....
۲۰	(طرح ۱-۳۹) سنتز تiazول با استفاده از تیواوره در شرایط تابش ریزموج.....
۲۰	(طرح ۱-۴۰) سنتز تiazول با استفاده از تیوآمیدها.....
۲۱	(طرح ۱-۴۱) سنتز تiazول با استفاده از N,N -دی فرمیل آمینومتیل آریل کتون.....
۲۱	(طرح ۱-۴۲) سنتز تiazول‌ها از بتا-کتواسترها.....
۲۲	(طرح ۱-۴۳) سنتز مشتقات تiazول با استفاده از ۲-بروموپروپانول.....
۲۲	(طرح ۱-۴۴) سنتز تiazولوبنزامیدازول.....
۲۳	(طرح ۱-۴۵) سنتز تیاتترازااسپیرو-۳-اون‌ها.....
۲۳	(طرح ۱-۴۶) سنتز تiazول جوش خورده با یک حلقه‌ی پنج‌عضوی پیروول.....
۲۳	(طرح ۱-۴۷) دو روش سنتزی برای مشتقات بنزوتiazول.....
۲۴	(طرح ۱-۴۸) سنتز یک تiazول جوش خورده با یک حلقه‌ی شش‌عضوی.....
۲۴	(طرح ۱-۴۹) واکنش ۲-آمینوتiazول با α -برموکتون.....

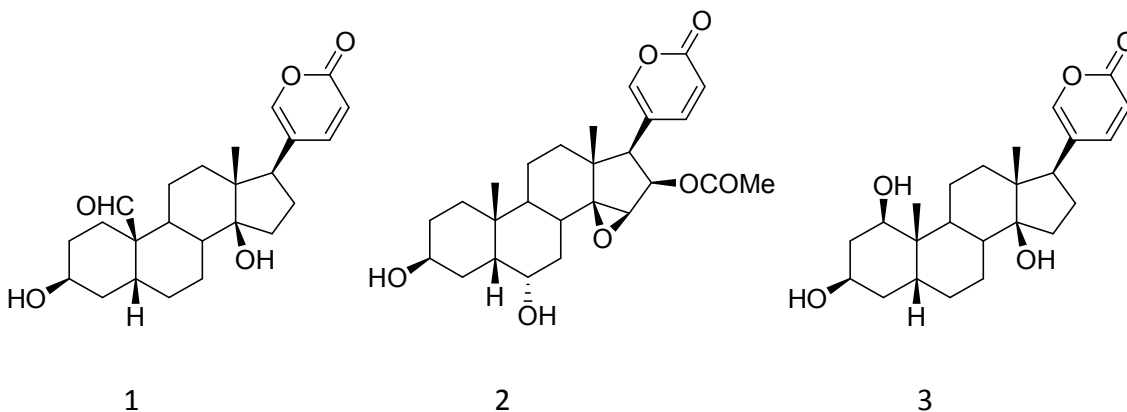
فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۲۷	(طرح ۲-۱) طرح کلی ساخت مشتقات تiazولیدین بر پایه $2H$ -پیران-۲-اون.....
۳۱	(طرح ۲-۲) سنتز ۴-هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۳-کربالدهید با تابش ریزموج.....
۳۲	(طرح ۲-۳) روش معمول سنتز ۴-هیدروکسی-۶-متیل- $2H$ -پیران-۳-کربالدهید.....
۳۳	(طرح ۲-۴) مکانیسم سنتز مشتقات دهیدروتiazول با پایه پیران.....
۳۴	(طرح ۲-۵) سنتز پیران-۲-اون-۳-ایل متیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۰a
۳۵	(طرح ۲-۶) الگوی گسست پیران-۲-اون-۳-ایل متیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۰a
۳۶	(طرح ۲-۷) سنتز پیران-۲-اون-۳-ایل متیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۰b
۳۷	(طرح ۲-۸) الگوی گسست پیران-۲-اون-۳-ایل متیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۰b
۳۸	(طرح ۲-۹) سنتز پیران-۲-اون-۳-ایل متیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۰c
۳۹	(طرح ۲-۱۰) الگوی گسست پیران-۲-اون-۳-ایل متیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۰c
۴۰	(طرح ۲-۱۱) سنتز ۱-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۱a
۴۱	(طرح ۲-۱۲) الگوی گسست ۱-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۱a
۴۲	(طرح ۲-۱۳) سنتز ۱-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۱b
۴۳	(طرح ۲-۱۴) الگوی گسست ۱-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۱b
۴۴	(طرح ۲-۱۵) سنتز ۱-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۱c
۴۵	(طرح ۲-۱۶) الگوی گسست ۱-پیران-۲-اون-۳-ایل) اتیلیدن هیدرازونوتiazولیدین ۷۱c

مقدمه و تئوری

۱-۱ مقدمه

پیران‌ها و مولکول‌هایی با جوش پیران گروه مهمی از ترکیبات آلی هستند چرا که بسیاری از این ترکیبات در طبیعت وجود دارند [۱]. برای نمونه بنزوپیران‌ها، گروه وسیعی از مشتقات پیران را تشکیل می‌دهند که در طبیعت ماده‌ی اصلی رنگ و بوی گونه‌های مختلف گیاهی را تشکیل می‌دهند [۳،۲]. شمار زیادی از ترکیبات استخراج شده از گیاهان ساختارهای پیرانی دارند. بیشتر این ترکیبات دارای خواص گوناگونی مانند ضد باکتری^۱، ضد قارچ^۲، ضد انعقاد^۳ و ضد سرطان^۴ بوده و در صنعت رنگ به عنوان رنگدانه به کار می‌روند [۵،۴]. شکل (۱-۱) دسته‌ای از ترکیبات حاوی حلقه‌ی پیران را نشان می‌دهد که به عنوان بازدارنده‌های رشد سلول‌های سرطانی عمل می‌کنند [۶].



۱: ۱۹-اکسوبوفالین^۵ ۲: ۶ آلفا-هیدروکسی سینوبوفاگین^۶ ۳: بتا-هیدروکسی بوفالین^۷

(شکل ۱-۱) ترکیبات دارای حلقه‌ی پیران با عملکرد بازدارندگی رشد سلول‌های سرطانی

از اثرات زیست‌شناختی دیگر پیران‌ها می‌توان به ویژگی‌های ضد قارچ^۲ و بازدارندگی رشد شماری از ریزموجودات زنده^۵ اشاره کرد [۷-۹]، (شکل ۲-۱).

¹ Anti Bacterial

² Anti Fungal

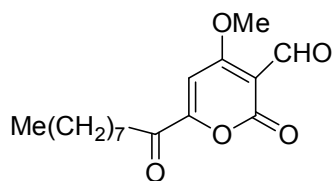
³ Anti Coagulant

⁴ Anti Carcinogenicity

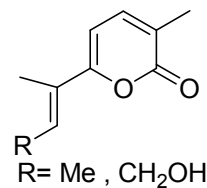
⁵ 19_Oxo Bufalin

⁶ 6 α _Hydroxy Cino Bufagin

⁷ 1 β _Hydroxy Bufalin



4



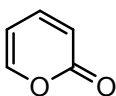
5

۴ : فاسیدین^۱ ۵ : گیبیرون^۲

(شکل ۱-۲) ساختار دو پیران زیست فعال

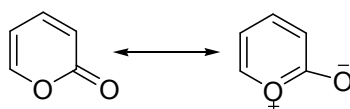
۲-۱ ویژگی‌های ساختاری ۲H-پیران-۲-اون

لاکتون ۲H-پیران-۲-اون که α-پیرون هم نامیده می‌شود، ترکیب کاملاً غیراشباعی است که در بسیاری از فرآورده‌های طبیعی وجود دارد (شکل ۱-۳).



(شکل ۱-۳) ساختار ۲H-پیران-۲-اون که α-پیرون هم نامیده می‌شود

α-پیرون از یک حلقه‌ی هتروسیکلی اکسیژن دار شش عضوی با پنج اتم کربن هیبرید sp^2 تشکیل شده است که یکی از این اتمهای کربن به شکل گروه کربونیل وجود دارد. این ترکیب با مزومر نمک پیرولیوم در رزونانس است [۱۰]، (شکل ۱-۴).



(شکل ۱-۴) α-پیرون و مزومر نمک پیرولیوم

خواص فیزیکی و شیمیایی سیستم حلقوی α-پیرون بیشتر نشان دهنده‌ی یک لاکتون اشباع نشده است تا یک زوج یون آروماتیک. طیف H NMR آن بر وجود جریان حلقه گواهی نمی‌دهد و بسامد کششی گروه کربونیل این ترکیب با طیف IR ($\nu=1739\text{cm}^{-1}$) یک لاکتون اشباع نشده انطباق دارد [۱۱]. با این وجود خصلت آروماتیکی حلقه‌ی α-پیرون در برخی از

¹ Phacidin

² GibePyrone

واکنش‌ها به روشنی دیده می‌شود. شماری از واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی این سامانه حلقوی که در موقعیت‌های ۳-C و ۵-C حلقه انجام می‌شوند گواه مناسبی بر ماهیت آروماتیکی آن محسوب می‌شوند [۱۲].

۳-۱ خواص شیمیایی ۲H-پیران-۲-اون

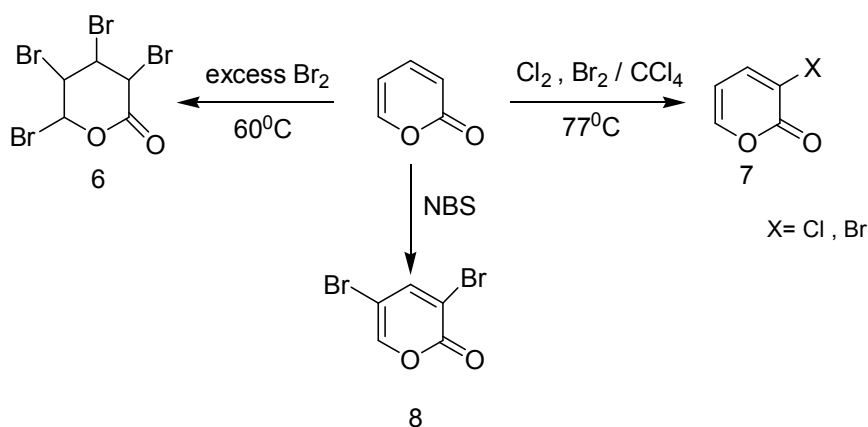
آرایش الکترونی ساختار مولکولی پیران-۲-اون برای واکنش‌های شیمیایی مختلفی مناسب است. در ادامه به معرفی دسته‌ای از واکنش‌های متداول α -پیرون‌ها می‌پردازیم.

۱-۳-۱ واکنش‌های جانشینی الکترون‌دوستی α -پیرون‌ها

α -پیرون‌ها با الکترون‌دوست‌ها در موقعیت ۳-C و ۵-C که به‌وسیله اتم اکسیژن حلقه فعال شده‌اند و چگالی الکترونی بیشتری نسبت به دیگر موقعیت‌های حلقه دارند، واکنش جانشینی الکترون‌دوستی انجام می‌دهد.

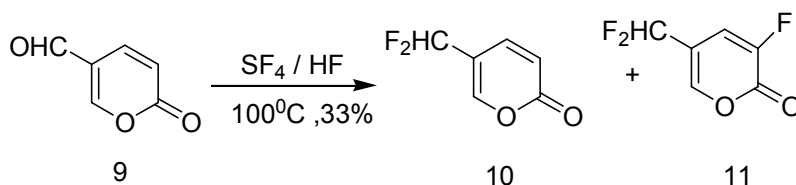
۱-۳-۱-۱ هالوژن‌دار کردن α -پیرون‌ها

برم‌دار کردن پیران-۲-اون با برم اضافی در 60°C ترکیب ۶،۵،۴،۳-تترا برم-۶،۵،۴،۳-تتراهیدروپیران-۲-اون را به‌وجود می‌آورد [۱۳]. کلردار کردن پیران-۲-اون نیز به همین صورت امکان‌پذیر است. برم‌دار کردن رادیکالی پیران-۲-اون با N -برموسوکسین‌ایمید واکنش را به‌سوی تشکیل ۵،۳-دی برم-۲H-پیران-۲-اون ۸ پیش می‌برد [۱۴]، (طرح ۱-۱).



(طرح ۱-۱) هالوژن‌دار کردن α -پیران-۲-اون

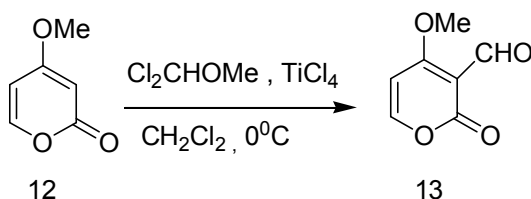
واکنش سولفورتترافلورید با ۵-فرمیل-۲H-پیران-۲-اون ۹ در حضور HF و در دمای 100°C مخلوطی از دو فراورده‌ی ۱۰ و ۱۱ را به دست می‌دهد [۱۵]، (طرح ۲-۱).



(طرح ۲-۱) واکنش α-پیران با سولفورتترافلورید

۲-۱-۳-۱ فرمیل‌دار کردن α-پیرون‌ها

۴-متوکسی‌پیران-۲-اون ۱۲ با یک هالواتر در مجاورت TiCl₄ با استفاده از حلال دی‌کلرومتان فرمیل‌دار می‌شود و ترکیب ۱۳ را به وجود می‌آورد [۱۶]، (طرح ۳-۱).



(طرح ۳-۱) فرمیل‌دار کردن ۴-متوکسی‌پیران-۲-اون

۲-۳-۱ واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی α-پیرون‌ها

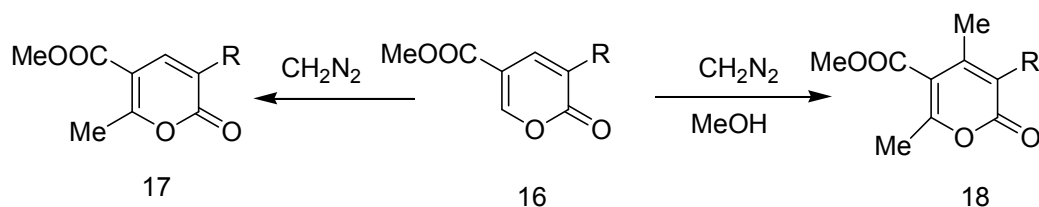
۲H-پیران-۲-اون دارای سه مرکز الکترون‌دوست در موقعیت‌های C-۲، C-۴ و C-۶ است که از بین آن‌ها C-۴ با بازهای ضعیف هم‌آمدگی واکنش دارد. مشتق α-پیرون ۱۴ با فنیل‌منیزیم‌برمید وارد واکنش شده و فراورده‌ی ۲،۲-دی‌فنیل-۶،۴-دی‌متیل‌پیران ۱۵ را به وجود می‌آورد [۱۷]، (طرح ۴-۱).



(طرح ۱-۴) واکنش α -پیرون با فنیل منیزیم برمید

مشتق α -پیرون ۱۶ با دی‌آزومتان در شرایط مختلفی وارد واکنش می‌شود و فرآورده‌های ۱۷ و ۱۸ را تولید می‌کند [۱۸]،

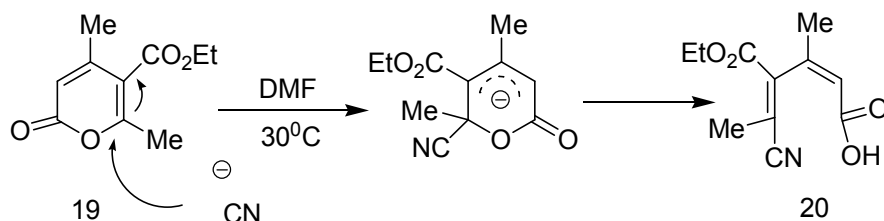
(طرح ۱-۵).



(طرح ۱-۵) واکنش α -پیرون با دی‌آزومتان

هرگاه یون سیانید به عنوان هسته‌دوست در واکنش با α -پیرون‌ها مورد استفاده قرار گیرد، پیوند ۶-۱ در مشتق پیران-۲-اون

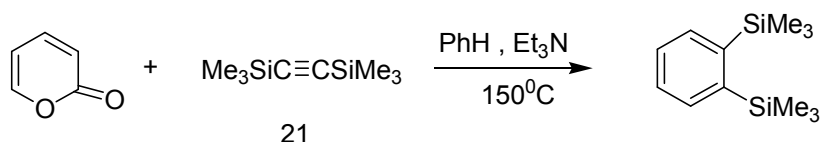
۱۹ مورد حمله قرار می‌گیرد و با گشوده شدن حلقه فرآورده ۲۰ تولید می‌شود [۱۹]، (طرح ۱-۶).



(طرح ۱-۶) واکنش پیران-۲-اون با یون سیانید

۳-۳-۱ واکنش‌های دیلز-آلدر

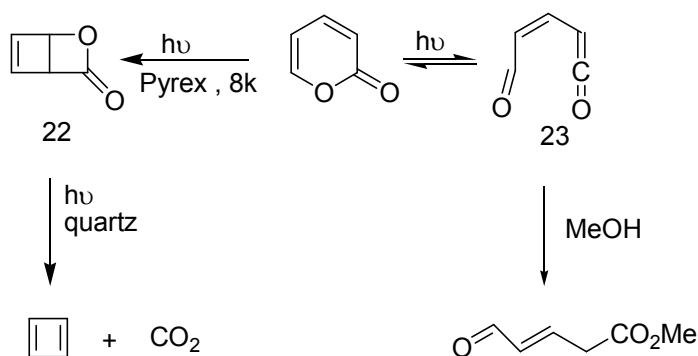
α -پیرون در واکنش‌های دیلز-آلدر به عنوان یک دی‌ان به خوبی عمل می‌کند [۲۰]. این ترکیب با دی‌ان‌دوست‌های کم‌الکترون و پراالکترون با بازدهی خوبی فراورده‌ی افزایشی تولید می‌کند [۲۱]. α -پیرون در واکنش با استیلن ۲۱ پس از حلقه‌زایی با آزاد کردن گاز دی‌اکسیدکربن فراورده‌ای با ساختار حلقه بنزن به وجود می‌آورد [۲۲]، (طرح ۷-۱).



(طرح ۷-۱) واکنش دیلز-آلدر α -پیرون

۴-۳-۱ واکنش‌های فتوشیمیایی α -پیرون

یکی از واکنش‌های شاخص دی‌ان سیس α -پیرون، واکنش حلقه‌بندی الکتروسیکلیکی نورالقایی آن و تبدیل شدن به لاکتون دو حلقه‌ای ۲۲ است. این واکنش با پرتوافکنی به α -پیرون در دمای پایین و در ظرف پیرکس انجام می‌شود. حلقوی شدن با باز شدن برگشت‌پذیر حلقه به کتن ۲۳ در رقابت است. کتن حاصل از این گشایش نوری در متانول قابل به دام اندازی و جداسازی است. لاکتون ۲۲ با پرتوافکنی در واکنش گاهی از جنس کوارتز کربوکسیل‌زدایی می‌شود. این روش به‌ویژه برای تهیه سیکلوبوتادی‌ان به کار می‌رود [۲۳]، (طرح ۸-۱).



(طرح ۸-۱) واکنش‌های فتوشیمیایی α -پیرون