



دانشگاه تربیت معلم سبزوار

دانشگاه تربیت معلم سبزوار

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

**سنتز هتروسیکل‌های پنج‌عضوی ازت‌دار با خواص بیولوژیک و
بررسی برهم‌کنش آنها با پلی‌اکسومتالات‌های کگین**

اساتید راهنما:

دکتر سیده فاطمه حجتی

دکتر فرخزاد محمدی زنوز

پژوهشگر:

سیده عاطفه نژاد حسینی

اسفندماه ۱۳۸۹



سوگند نامه دانش آموختگان دانشگاه تربیت معلم سبزوار

به نام خداوند جان و فرد کزین برتر اندیشه بر نگذرد

اینک که به فواست آفریدگار پاک ، کوشش فویش و بهره گیری از دانش استادان و سرمایه های مادی و معنوی این مرز و بوم، توشه ای از دانش و فرد گردآورده ام، در پیشگاه خداوند بزرگ سوگند یاد می کنم که در به کارگیری دانش فویش، همواره بر راه راست و درست گام بردارم. خداوند بزرگ، شما شاهدان، دانشجویان و دیگر ماضران را به عنوان داو رانی امین گواه می گیرم که از همه دانش و توان خود برای گسترش مرزهای دانش بهره گیرم و از هیچ کوششی برای تبدیل جهان به جایی بهتر برای زیستن، دریغ نورزم. پیمان می بندم که همواره کرامت انسانی را در نظر داشته باشم و ممنوعان خود را در هر زمان و مکان تا سر حد امکان یاری دهم. سوگند می فورم که در به کارگیری دانش فویش به کاری که با راه و رسم انسانی، آیین پرهیزگاری، شرافت و اصول اخلاقی برخاسته از ادیان بزرگ الهی، به ویژه دین مبین اسلام، مبیانت دارد دست نیازم. همچنین در سایه اصول جهان شمول انسانی و اسلامی، پیمان می بندم از هیچ کوششی برای آبادانی و سرافرازی میهن و هم میهنانم فروگذاری نکنم و خداوند بزرگ را به یاری طلبم تا همواره در پیشگاه او و در برابر وجدان بیدار فویش و ملت سرافراز ، بر این پیمان تا ابد استوار بمانم.

سلیده عاطفه نژادمسینی

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به پدر عزیزم که ه مهرورزی و تلاش را از او آموختم و در تمام لحظات دشوار و

پستی و بلندی‌های زندگی گرمی دستان او سردی خستگی را از تنم ربود.

تقدیم به مادر مهربانم که در آغوش پر مهر خود مرا پرورید و آرامش ج انم در نگاه به

چشمان پرسخاوت و فداکار اوست.

تقدیم به یگانه خواهرم عالیبه که شکوفه ی لبخند او پاییز نگاهم را بهاری می -

کند.

شکر و سپاس خداوند یکتا را که مرا با قراردادادن در مسیر جستجوی علم، بیش از پیش مورد لطف و عنایت خویش قرار داد.

از استاد ارجمند د سرکار خانم دکتر حجتی که در مدت تحقیق با راهنمایی های ارزشمند و مفید مرا یاری نمودند، بسیار ممنون و سپاسگزارم.

از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمدی زنوز به سبب تلاش ها و کوشش های ایشان برای همکاری در این پروژه کمال تشکر و قدردانی را دارم.

و همچنین مراتب تشکر و سپاس را از تمامی اساتید محترم گروه شیمی که آموخته های خویش در دوره کارشناسی و کارشناسی ارشد را مدیون ایشان هستم اعلام می کنم.

از دوست یار و همراهم خانم زهرا بیکزاده که کمک های بی دریغ او همیشه در طول کار پشتوانه من بود بسیار متشکرم.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و تئوری

- ۱-۱- بپوسی روش‌های سنتز اکسازولین‌ها، ایمیدازولین‌ها و تiazولین‌ها ۱
- ۱-۱-۱- کاربرد و خواص دارویی ۱
- ۲-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها از نیتریل‌ها ۲
- ۳-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها از اسیدهای کربوکسیلیک ۵
- ۴-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها از استرهای کربوکسیلیک ۷
- ۵-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها و ۲-ایمیدازولین‌ها از آزیریدین‌ها ۹
- ۶-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها از اپوکسیدها ۱۰
- ۷-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها از آمیدها، هیدروکسی آمیدها و هیدروکسی تیو آمیدها ۱۰
- ۸-۱-۱- تهیه ۲-تiazولین‌ها از اپی سولفیدها ۱۲
- ۹-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها به روش‌های دیگری ۱۳
- ۲-۱- بررسی روش‌های سنتز ایمیدازول‌ها ۱۶
- ۱-۲-۱- کاربرد و خواص دارویی ۱۶
- ۲-۲-۱- سنتز ایمیدازول‌ها از نیتریل‌ها ۱۷
- ۳-۲-۱- سنتز ایمیدازول‌ها از آلدئیدها ۲۰
- ۴-۲-۱- سنتز ایمیدازول‌ها از ۲،۱-آمینو الکل‌ها ۲۲
- ۵-۲-۱- سنتز ایمیدازول‌ها از ایمیدازولین‌ها ۲۴

- ۱-۲-۶- سنتز اچیدازول ها به روش های دیگر..... ۲۵
- ۱-۳-۳- مروری بر کاربرد تری کلروایزوسیانوریک اسید در سنتزهای آلی..... ۲۶
- ۱-۳-۱- مثال هایی از کاربرد TCCA در تبدیلات شیمی آلی..... ۲۷
- ۱-۴- ساختار و ویژگی های هتروپلی اسیدها..... ۳۰
- ۱-۵- هیبریدهای آلی- معدنی..... ۳۱

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- دستگاه های مورد استفاده..... ۳۵
- ۱-۱-۲- طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)..... ۳۵
- ۲-۱-۲- طیف سنج فرسرخ (IR)..... ۳۵
- ۳-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب..... ۳۵
- ۲-۲- مواد مورد استفاده..... ۳۶
- ۳-۲- جداسازی و شناسایی محصولات..... ۳۶
- ۴-۲- سنتز ۲-اکسازولین ها (a)..... ۳۶
- ۴-۲-۱- روش عمومی سنتز ۲-اکسازولین ها از نیتریل ها در حضور TCCA..... ۳۶
- ۴-۲-۲- روش عمومی سنتز مونو- و بیس-اکسازولین ها از دی نیتریل ها در حضور TCCA..... ۳۶
- ۵-۲- سنتز ۲-ایمیدازولین ها (b)..... ۳۷
- ۵-۲-۱- روش عمومی سنتز ۲-ایمیدازولین ها از نیتریل ها در حضور TCCA..... ۳۷
- ۵-۲-۲- روش عمومی سنتز مونو- ایمیدازولین ها از دی نیتریل ها در حضور TCCA..... ۳۷
- ۶-۲- سنتز ۲-تيازولین ها (c)..... ۳۷
- ۶-۲-۱- روش عمومی سنتز ۲-تيازولین ها از نیتریل ها در حضور TCCA..... ۳۷

- ۲-۶-۲- روش عمومی سنتز بیس-تiazولین ها از دی نیتریل ها در حضور TCCA ۳۸
- ۲-۷- روش عمومی سنتز ۲،۴،۵-تری آریل-۱H-ایمیدازول ها (d) در حضور TCCA ۳۸
- ۲-۸- روش تهیه هیبرید آلی-معدنی از ۲-اکسازولین ها و هتروپلی اسیدهای کگنی ۳۸

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۳-۱- مقدمه ۴۰
- ۳-۲- بررسی سنتز ۲-اکسازولین ها و بیس-اکسازولین ها از نیتریل ها و دی نیتریل ها در حضور TCCA ۴۱
- ۳-۳- بررسی سنتز ۲-ایمیدازولین ها و مونو-ایمیدازولین ها از نیتریل ها و دی نیتریل ها در حضور TCCA ۴۷
- ۳-۴- بررسی سنتز ۲-تiazولین ها و بیس-تiazولین ها از نیتریل ها و دی نیتریل ها در حضور TCCA ۵۰
- ۳-۵- بررسی سنتز ۲،۴،۵-تری آریل-۱H-ایمیدازول ها در حضور TCCA ۵۴
- ۳-۶- بررسی برهم کنش ۲-اکسازولین ها با هتروپلی اسیدهای کگنی ۵۹
- ۳-۶-۱- بررسی برهم کنش برخی از مشتقات ۲-اکسازولین با هتروپلی اسیدهای کگین ۵۹
- ۳-۶-۲- بررسی طیف های IR و ¹HNMR هیبرید آلی-معدنی ۵۹
- ۳-۷- نتیجه گیری ۶۴
- ۳-۸- نقاط ذوب و داده های طیفی ۲-اکسازولین ها (a) ۶۶
- ۳-۹- نقاط ذوب و داده های طیفی ۲-ایمیدازولین ها (b) ۶۷
- ۳-۱۰- نقاط ذوب و داده های طیفی ۲-تiazولین ها (c) ۶۹
- ۳-۱۱- نقاط ذوب و داده های طیفی ۲،۴،۵-تری آریل-۱H-ایمیدازول ها ۷۱
- منابع و ماخذ ۱۱۲

فهرست شماها

صفحه	عنوان
۲.....	شمای ۱-۱.....
۳.....	شمای ۲-۱.....
۳.....	شمای ۳-۱.....
۴.....	شمای ۴-۱.....
۴.....	شمای ۵-۱.....
۵.....	شمای ۶-۱.....
۶.....	شمای ۷-۱.....
۶.....	شمای ۸-۱.....
۷.....	شمای ۹-۱.....
۷.....	شمای ۱۰-۱.....
۸.....	شمای ۱۱-۱.....
۸.....	شمای ۱۲-۱.....
۹.....	شمای ۱۳-۱.....
۹.....	شمای ۱۴-۱.....
۱۰.....	شمای ۱۵-۱.....
۱۱.....	شمای ۱۶-۱.....
۱۱.....	شمای ۱۷-۱.....
۱۲.....	شمای ۱۸-۱.....

۱۲	شمای ۱-۱۹
۱۳	شمای ۱-۲۰
۱۳	شمای ۱-۲۱
۱۴	شمای ۱-۲۲
۱۴	شمای ۱-۲۳
۱۵	شمای ۱-۲۴
۱۵	شمای ۱-۲۵
۱۶	شمای ۱-۲۶
۱۷	شمای ۱-۲۷
۱۸	شمای ۱-۲۸
۱۹	شمای ۱-۲۹
۱۹	شمای ۱-۳۰
۲۱	شمای ۱-۳۱
۲۱	شمای ۱-۳۲
۲۲	شمای ۱-۳۳
۲۲	شمای ۱-۳۴
۲۳	شمای ۱-۳۵
۲۳	شمای ۱-۳۶
۲۴	شمای ۱-۳۷
۲۵	شمای ۱-۳۸

۲۵	شمای ۱-۳۹
۲۶	شمای ۱-۴۰
۲۷	شمای ۱-۴۱
۲۸	شمای ۱-۴۲
۲۸	شمای ۱-۴۳
۲۸	شمای ۱-۴۴
۲۹	شمای ۱-۴۵
۲۹	شمای ۱-۴۶
۴۰	شمای ۳-۱
۴۴	شمای ۳-۲
۴۶	شمای ۳-۳
۴۸	شمای ۳-۴
۵۰	شمای ۳-۵
۵۳	شمای ۳-۶
۵۴	شمای ۳-۷
۵۶	شمای ۳-۸

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۲۶	شکل ۱-۱.....
۳۰	شکل ۲-۱.....
۳۴	شکل ۳-۱ الف) آرایش یک بعدی با گونه $[Mo_6O_{19}]^{2-}$ ، ب) آرایش دو بعدی با گونه $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$
۶۰	شکل ۳-۱: انواع اتم‌های اکسیژن در ایزومرهای α و β ساختار کگین.....
۶۲	شکل ۳-۲: الف) طیف IR هیبرید آلی-معدنی، ب) طیف IR ترکیب آلی.....
۶۳	شکل ۳-۳: الف) طیف 1H NMR هیبرید آلی-معدنی، ب) طیف 1H NMR ترکیب آلی.....

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۲	جدول ۳-۱: بررسی مقادیر مختلف کاتالیزور در سنتز ۲-اکسازولین ها در دمای ۱۱۰ درجه سانتی گراد
۴۳	جدول ۳-۲: بررسی اثر حلال در سنتز اکسازولین ها
۴۳	جدول ۳-۳: بررسی اثر دما در سنتز اکسازولین ها
۴۵	جدول ۳-۴: سنتز مونو- و بیس-اکسازولین ها در حضور کاتالیزور TCCA
۴۷	جدول ۳-۵: بررسی مقادیر مختلف کاتالیزور TCCA در سنتز ۲-ایمیدازولین ها در دمای ۱۱۰ درجه سانتی گراد
۴۹	جدول ۳-۶: سنتز ۲-ایمیدازولین ها و مونو-ایمیدازولین ها از نیتریل ها و دی نیتریل ها در حضور TCCA
۵۱	جدول ۳-۷: سنتز ۲-تiazولین ها و بیس-تiazولین ها از نیتریل ها و دی نیتریل ها در حضور TCCA
۵۵	جدول ۳-۸: بررسی مقادیر مختلف کاتالیزور TCCA در سنتز ۲،۴،۵-تری آریل-۱H-ایمیدازول
۵۶	جدول ۳-۹: بررسی اثر حلال های مختلف در سنتز ۲،۴،۵-تری آریل-۱H-ایمیدازول
۵۷	جدول ۳-۱۰: سنتز ۲،۴،۵-تری آریل-۱H-ایمیدازول در حضور کاتالیزور TCCA
۶۱	جدول ۳-۱۱: محدوده ارتعاشات نامتقارن آنیون های α -، β - $\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}^{4-}$



دانشگاه تربیت مدرس

فرم چکیده‌ی پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تحصیلات تکمیلی

دفتر مدیریت تحصیلات تکمیلی

نام خانوادگی دانشجو: نژادحسینی	نام: سیده عاطفه	ش دانشجویی: ۸۷۱۳۹۶۱۰۶۱
استاد راهنما: دکتر سیده فاطمه حجتی	استاد راهنما: دکتر فرخزاد محمدی زنوز	
دانشکده: علوم پایه	رشته: شیمی	گرایش: آلی
مقطع: کارشناسی ارشد	تاریخ دفاع: ۸۹/۱۲/۸	تعداد صفحات: ۱۲۱
<p>عنوان پایان‌نامه: سنتز هتروسیکل‌های پنج‌عضوی ازت‌دار با خواص بیولوژیک و بررسی برهم‌کنش آنها با پلی-اکسومتالات‌های کگین</p>		
<p>کلیدواژه‌ها: ۲-اکسازولین، ۲-ایمیدازولین، ۲-تیازولین، ۲،۴،۵-تری‌آریل-۱H-ایمیدازول، تری‌کلروایزوسیانوریک-اسید (TCCA)، هتروپلی‌اسید، هیبرید آلی-معدنی.</p>		
<p>چکیده</p> <p>در این پایان‌نامه یک روش ساده و کارآمد برای سنتز ۲-آریل‌اکسازولین‌ها، ۲-آریل‌ایمیدازولین‌ها و ۲-آریل‌تیازولین‌ها از واکنش تراکمی نیتریل‌ها با ۲-آمینوآلکل، ۲،۴-تولن‌دی‌آمین و یا ۲-آمینواتان‌تیول در حضور کاتالیزور تری‌کلروایزوسیانوریک‌اسید (TCCA)، در غیاب حلال و دمای ۱۱۰ درجه سانتی‌گراد گزارش شده است.</p> <p>TCCA به عنوان یک کاتالیزور همگن، پایدار نسبت به هوا و رطوبت، غیرخورنده و ارزان قیمت بطور مؤثری می‌تواند تبدیلات شیمی آلی را کاتالیز کند.</p> <p>مشقات مختلف نیتریل‌ها در واکنش مورد نظر مورد بررسی قرار گرفتند و ۲-آریل‌اکسازولین‌ها، ۲-آریل-ایمیدازولین‌ها و ۲-آریل‌تیازولین‌ها با بازده بالا و در زمان‌های کوتاه بدست آمدند.</p> <p>سنتز گزینشی مونو- و بیس-اکسازولین‌ها، مونو-ایمیدازولین‌ها و بیس-تیازولین‌ها از دی‌نیتریل‌ها و همچنین واکنش گزینشی آریل‌نیتریل‌ها در مقابل آلکیل‌نیتریل‌ها از مزایای حائز اهمیت است که در این روش مورد تحقیق و مورد بررسی قرار گرفته است.</p> <p>همچنین با استفاده از روشی یک مرحله‌ای و مؤثر، مشتقات مختلف ۲،۴،۵-تری‌آریل-۱H-ایمیدازول، طی واکنش تراکمی سه جزء آلدئید، بنزیل و آمونیوم استات تحت شرایط رفلاکس توسط کاتالیزور تری-کلروایزوسیانوریک‌اسید سنتز شدند. ایمیدازول‌های مربوط به این روش با بازده بسیار خوب جداسازی شدند.</p> <p>در طی این تحقیق، در جهت تلاش برای سنتز هیبریدهای آلی-معدنی، برهم‌کنش تعدادی از مشتقات ۲-اکسازولین نیز با هتروپلی‌اسیدهای $H_4SiW_{12}O_{40}$ و $H_3PW_{12}O_{40}$ مورد بررسی قرار گرفته است.</p>		

فصل اول: مقدمه و تئوری

۱ + بررسی روش‌های سنتز اکسازولین‌ها، ایمیدازولین‌ها و تiazولین‌ها

۱-۱-۱- کاربرد و خواص دارویی

۲- اکسازولین‌ها، ۲- ایمیدازولین‌ها و ۲- تiazولین‌ها طی سال‌های اخیر توجه بسیاری از شیمیدان‌ها، بیوشیمیست‌ها و داروسازان را به خود جلب کرده‌اند. زیرا این ناچور حلقه‌ها^۱ در ساختار بسیاری از ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی و دارویی شناسایی شده‌اند که از جمله می‌توان به خاصیت ضد قند [۱]، ضد فشارخون [۲]، ضد افسردگی [۳]، ضد سرطان [۴]، ضد HIV-1 [۵]، ضد تومور [۶] و ضد آلزایمر [۷] آنها اشاره کرد. این ترکیبات جزء واسطه‌های مهم سنتزی در واکنش‌های شیمی‌آلی محسوب می‌شوند [۸]. مشتقات کایرال آنها به عنوان یک کمکی مفید و لیگاند، بطور گسترده‌ای در سنتزهای نامتقارن مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۹].

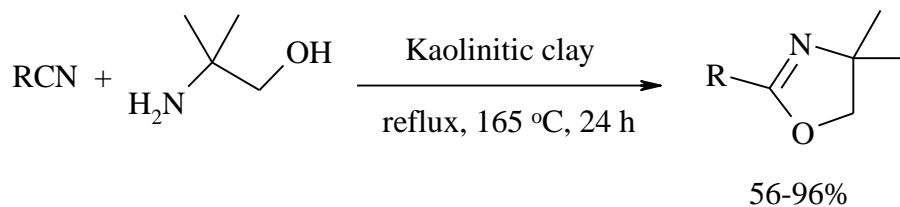
¹Heterocycles

بیس-اکسازولین‌ها، بیس-ایمیدازولین‌ها و بیس-تiazولین‌های راسمیک و کایرال هم کاربردهای وسیعی در واکنش‌های مختلف شیمی آلی دارند [۱۰].

تاکنون روش‌های متفاوتی برای تهیه مشتقات کایرال و غیرکایرال ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-tiazولین‌ها گزارش شده است که در این پایان‌نامه به اختصار به برخی از این روش‌ها و معایشان اشاره می‌شود.

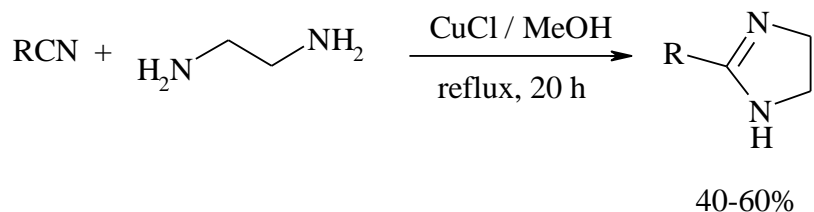
۲-۱-۱- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-tiazولین‌ها از نیتریل‌ها

یک روش عمومی برای سنتز این ناجورحلقه‌ها، واکنش نیتریل‌ها با β -آمینوالکل‌ها، β -دی‌آمین‌ها و β -آمینوتیول‌ها می‌باشد. چنین واکنش‌هایی معمولاً در محیط اسیدی و یا در حضور یک اسید لوئیس طی یک یا دو مرحله با حذف یک مولکول آمونیاک انجام می‌شود. تراکم نیتریل‌های مختلف با ۸ برابر مولی ۲-آمینو-۲-متیل-۱-پروپانول در حضور ۲۰ درصد وزنی خاک طبیعی Kaolinitic، اکسازولین‌های مختلف را با بازده ۵۶-۹۶ درصد تولید می‌کند [۱۱]. کاهش مقدار آمینوالکل از ۸ برابر به ۱/۵ برابر سبب کم شدن بازده محصولات می‌گردد. واکنش تحت شرایط رفلکس در دمای ۱۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت انجام می‌شود (شمای ۱-۱).



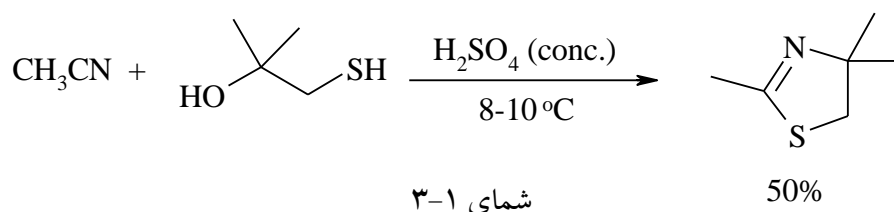
شمای ۱-۱

۲-ایمیدازولین‌ها از واکنش نیتریل‌ها با اتیلن‌دی‌آمین در حضور مقدار هم‌مولار مس (I) کلرید و حلال متانول بدست می‌آیند [۱۲]. واکنش تحت شرایط رفلکس به مدت ۲۰ ساعت انجام می‌شود (شمای ۱-۲).



شمای ۱-۲

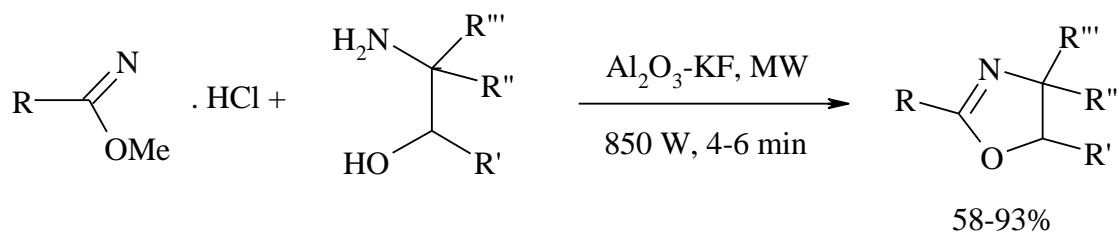
واکنش ۲-هیدروکسی-۲-متیل-۱-پروپان تیول با استونیتریل در محیط سولفوریک اسید غلیظ، ۲-تiazولين مربوطه را با بازده ۵۰ درصد تولید می کند [۱۳]. محیط اسیدی غلیظ و راندمان کم محصول سبب محدودیت کاربرد این واکنش شده است (شمای ۱-۳).



شمای ۱-۳

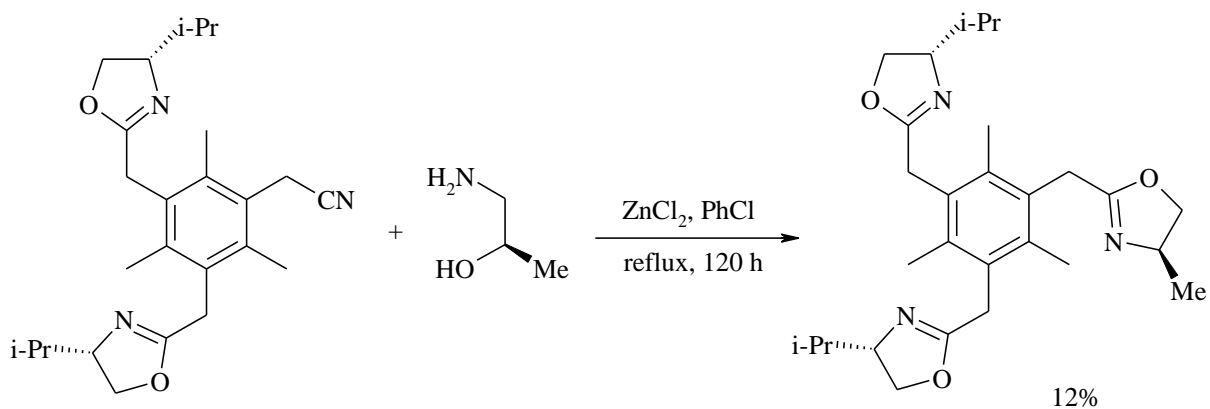
گاهی در مرحله اول نیتریل را به ایمینواتر مربوطه و یا نمک آن تبدیل می کنند و سپس در واکنش با β -آمینوالکل، β -دی آمین و یا β -آمینوتیول، ناجور حلقه های مربوطه را تهیه می کنند. از این روش جهت تهیه مشتقات متفاوتی از این ترکیبات برای افزایش بازده استفاده می شود. ایمینواتر هیدروکلریدها با β -آمینوالکلها در حضور KF تثبیت شده بر روی بستر آلومینا تحت تابش ریزموج^۱ واکنش می دهند [۱۴] و ۲-اکسازولین های مربوطه در مدت زمان ۶-۴ دقیقه با بازده ۵۸ تا ۹۳ درصد بدست می آیند (شمای ۱-۴).

^۱Microwave



شمای ۴-۱

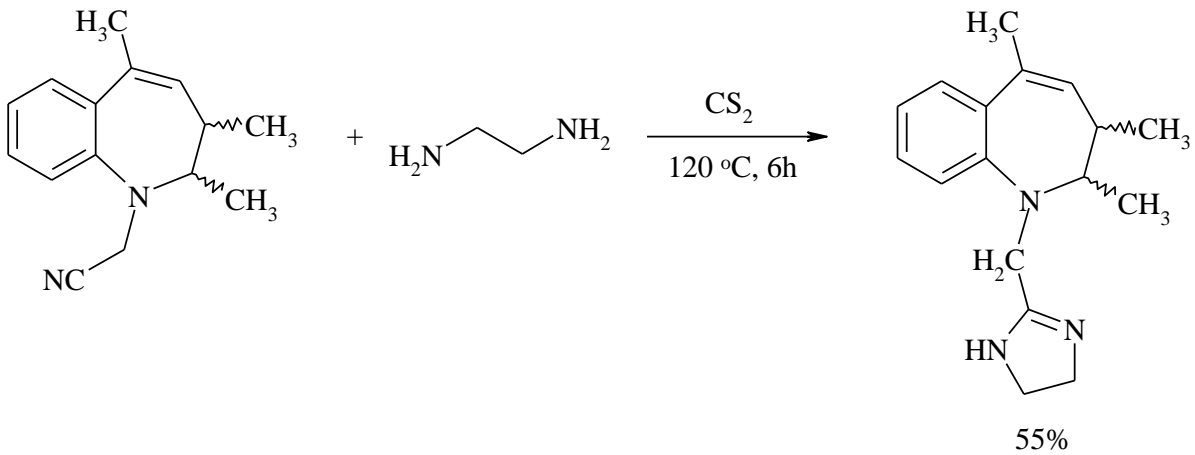
در تهیه مشتقات ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها با کاربردهای سنتزی و دارویی نیز از گروه عاملی نیتریل به عنوان پیش‌ماده^۱ استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال در سنتز لیگاند کایرال اکسازولین، گروه عاملی نیتریل با β -آمینوآلکل D-آلانینول در حضور $ZnCl_2$ و حلال کلروبنزن واکنش اکسازولین مربوطه تحت شرایط رفلاکس در مدت زمان ۱۲۰ ساعت با بازده ۱۲ درصد بدست آمد (شمای ۵-۱).



شمای ۵-۱

¹Precursor

مشتق بیولوژیکی ایمیدازولین از واکنش گروه عاملی نیتریل با اتیلن دی آمین در حضور مقدار کاتالیزوری CS₂ تحت شرایط رفلکس با بازده ۵۵ درصد نیز تهیه شده است [۱۶] (شما ۱-۶).



شما ۱-۶

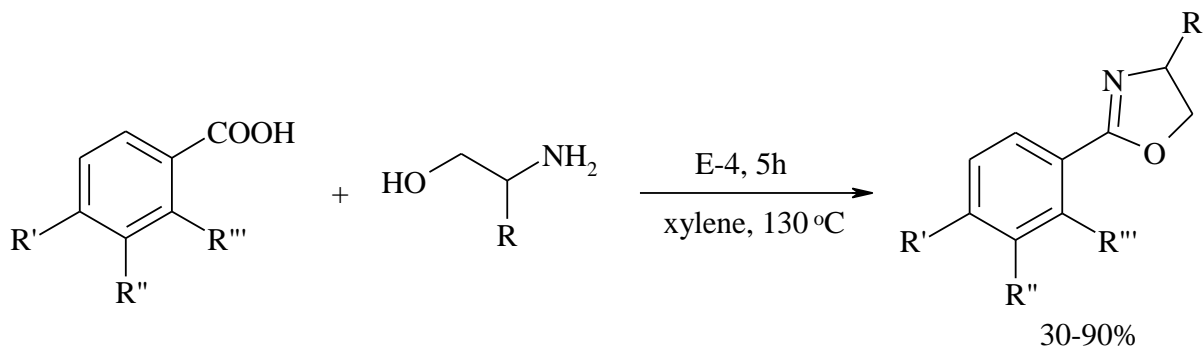
۱-۱-۳- تهیه ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها از اسیدهای کربوکسیلیک

واکنش حلقه زایی^۱ اسیدهای کربوکسیلیک با β-آمینوالکل‌ها، β-دی آمین‌ها و β-آمینوتیول‌ها، ۲-اکسازولین‌ها، ۲-ایمیدازولین‌ها و ۲-تiazولین‌ها را به ترتیب ایجاد می‌کند. چنین واکنش‌هایی که با از دست دادن دو مولکول آب همراه است، معمولاً "در دم‌ای بالا و تحت شرایط آب‌زدایی آزنوتروپیک"^۲ یا سایر روش‌های آب‌زدایی انجام می‌شود. این روش کارایی چندانی ندارد و برای ترکیبات دارای گروه عاملی حساس، قابل استفاده نیست. بازده پایین محصولات از دیگر محدودیت‌های این روش است.

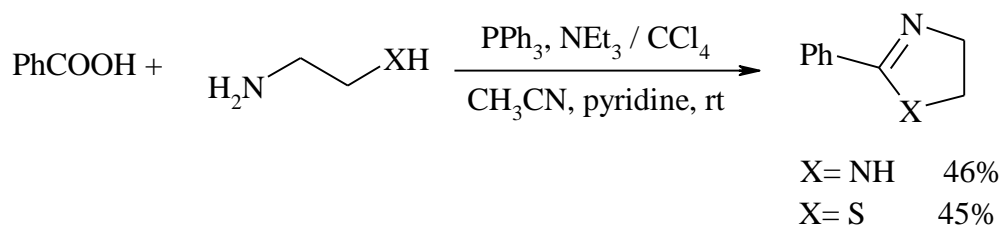
^۱Cyclization

^۲Azeotropic

جاذب ژئولیت مانند E-rsorb-4، واکنش‌های اسیدهای کربوکسیلیک آروماتیک با β -آمینوآلکل‌ها را کاتالیز می‌کند [۱۷]. واکنش در حلال زایلن در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد انجام می‌شود و ۲-اکسازولین‌های مربوطه با بازده ۳۰-۹۰ درصد به دست می‌آیند (شماي ۱-۷).



واکنش بنزوئیک اسید با اتیلن دی‌آمین و ۲-آمینواتان‌تیول در حضور ۳ برابر مولی تری‌فنیل‌فسفین، تری‌اتیل‌آمین و تتراکلرید کربن اضافی در مخلوط ۱:۱ پیریدین و استونیتریل به عنوان حلال در دمای محیط انجام می‌شود [۱۸]. ۲-فنیل‌ایمیدازولین و ۲-فنیل‌تiazولین مربوطه با بازده ۴۶ و ۴۵ درصد به دست می‌آیند (شماي ۱-۸).



گاهی از اسیدهای کربوکسیلیک طی دو یا سه مرحله برای تهیه ناجورحلقه‌های مربوطه استفاده می‌شود. در روشی از ۲-کلرو-۶،۴-دی‌متوکسی-۵،۳،۱-تری‌آزین برای تبدیل گروه هیدرکسیل و کسید کربوکسیلیک‌اسید به یک ترک‌کننده خوب استفاده می‌شود [۱۹]. ابتدا ۲-کلرو-۶،۴-دی‌متوکسی-۵،۳،۱-تری‌آزین با N-متیل‌مورفولین واکنش داده و سپس نمک حاصل با کربوکسیلیک اسیدها، ۲-آسیلوکسی-۶،۴-دی‌متوکسی-۵،۳،۱-تری‌آزین را ایجاد می‌کند و در نهایت با افزایش ۳ برابر مولی ۲-