



١٠٢٤٥٩



دانشگاه سبزگان
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات تترازول از استرهای استیلنی
کم الکترون و تری فنیل فسفین

فاطمه زینلی نصرآبادی

استاد راهنما:

دکتر علی رمضانی

اساتید مشاور:

دکتر نادر نوشیران زاده

دکتر علی مرسلی

تیرماه ۱۳۸۷

۱۳۸۷ / ۸ / ۲۲۲

۱۵۲۶۳۹

شماره: ۸۵۷۲/ع
تاریخ: ۸۷/۴/۳۰

صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

با تأییدات خداوند متعال و با استعانت از حضرت ولی عصر (عج) جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم فاطمه زینلی نصرآبادی رشته شیمی گرایش آلی

تحت عنوان: سنتز مشتقات تترازول از استرهای استیلنی کم الکترون و تری فنیل فسفین

در تاریخ ۸۷/۴/۳۰ با حضور هیأت محترم دوران در دانشگاه زنجان برگزار گردید و نظر هیأت داوران بشرح زیر می باشد:

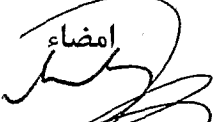




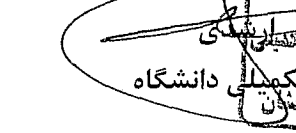
قبول (با درجه عالی) امتیاز: ۲۰ (.....) دفاع مجدد مردود

۱- عالی (۲۰-۱۸)

۲- بسیار خوب (۱۷/۹۹-۱۶)

۳- خوب (۱۵/۹۹-۱۴)

۴- قابل قبول (۱۳/۹۹-۱۲)

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنما	دکتر علی رمضانی	استاد	
۲- استاد مشاور	دکتر علی مرسلی	استادیار	
۳- استاد مشاور	دکتر نادر نوشیران زاده	استادیار	
۴- استاد ممتحن داخلی	دکتر مختار علی نیا	استادیار	
۵- استاد ممتحن خارجی	دکتر فرزین مرندی	استادیار	
۶- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر محمد ابراهیمی	استادیار	

دکتر محمد علی اسم خانی
سرپرست آموزشی و تحصیلات تکمیلی
دانشکده علوم
۸۷/۴/۳۰

دانشگاه زنجان
مدیر تحصیلات تکمیلی دانشگاه
استاد آذغانی در خندان

شکر و سپاس

مفصوص طلایه دار گفتارم فدای مهربان و بخشنده

تقدیر و تشکر فدمت پدر که بزرگ است و مهربان
به او که آسمان دلش همچون آسمان دیدگانش پاک است و آبی
این ناقابل تقدیم او باد با هزاران هزار سپاس نثار روم بلندش
سکوتش، نگاه پرمعنایش و قداستش

و مادرم ...

بانوی عشق و شادی، یکه سوار دشت قناعت و صبوری
با سپاس بی پایان نثار فانم، مادرم
تقدیم به گریه های شبانه اش که مرهمی است مدام بر دردهایم، گونه هایش که
فیس اند از شبنم صبحگاهی، نگاهش که گه گاه بر جاده فکشید از پی آمدنم و باز
پهره تکیده و نورانی اش مرا امید می است برای بودن
مادرا! با این ناقابل فواهم شد مرید اشکهای صادقانه ات، فستگی نگاهت
و در پایان عاشقم بر صفایت، می ستایمت مادر

تقدیر و تشکر

از استاد بزرگوار و ارجمند جناب آقای دکتر رضانی استاد راهنمای این پروژه که در کسب علم و دانش و تجربه با تواضع روحی و اخلاقی و اقتدار علمی‌شان مرا یاری نمودند و من را امید دادند به فردا و نوری گشتند از دریچه معرفت و آگاهی بر صفحات تحقیق من و لطف ایشان من را رسانید به سرمنزل مقصود، حال سپاس بی‌پایان دارم از ایشان که بزرگوارانه و انبیاءگونه من را رهسپار جاده‌های دانش نمودند و همراهم بودند، همسفری امین و صمیمی، از خداوند متعال برای ایشان سلامتی و سرافرازی روزافزون خواهانم.

از جناب آقای دکتر نوشیران‌زاده استاد مشاور این پایان‌نامه که در تمامی لحظات سخت با تلاش بی‌وقفه و خالصانه مرا یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از جناب آقای دکتر علی‌نیا و جناب آقای دکتر مرندی که زحمت داوری این پایان‌نامه را بر عهده داشتند کمال تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر ارشدی و سرکار خانم دکتر پیری و مدیر گروه محترم شیمی جناب آقای دکتر واحدپور و دیگر اساتید محترم گروه شیمی که در طول مدت تحصیل در این دانشگاه از راهنمایی‌های تک‌تک ایشان بهره‌مند شده‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از تمامی دوستانم که در طول مدت این دو سال همواره مشوق و پشتیبان من بودند کمال تشکر را دارم و امیدوارم که همواره موفق و مؤید باشند.

فهرست مطالب

فصل اول:

- ۱-۱ مقدمه ۱
- ۲-۱ روش‌های سنتز تترازول‌ها ۳
- ۱-۲-۱ روش سنتز با استفاده از هیدرازوئیک اسید ۳
- ۲-۲-۱ روش‌های نمک فلز با استفاده از سدیم آزید ۴
- ۳-۲-۱ سنتز تترازول‌ها توسط سدیم آزید در حضور کاتالیست اسیدلوویس ۶
- ۴-۲-۱ سنتز تترازول‌ها از نیتریل‌ها در حلال آب ۷
- ۵-۲-۱ روش‌های سنتز در حضور قلع، سیلیکون ۸
- ۶-۲-۱ واکنش Mitsunobu و تشکیل فسفونیوم ایمیدات ۹
- ۸-۲-۱ سنتز تترازول‌ها با استفاده از آلدئیدها و کتون‌ها ۱۰
- ۳-۱ واکنش‌های تترازول‌ها ۱۱
- ۱-۳-۱ واکنش حلقه تترازول با ۱ و ۲ دی هیدروبنزن ۱۱
- ۲-۳-۱ سنتز پیریمیدین‌ها از تترازول‌ها ۱۲
- ۳-۳-۱ N-آسیلاسیون و تشکیل اکسادیازول‌ها ۱۳
- ۴-۳-۱ تشکیل مشتقات اسیدی تترازول‌ها ۱۴
- ۵-۳-۱ وینیل‌اسیون و N آلکیل هالیددار کردن حلقه تترازول ۱۴
- ۶-۳-۱ N-آریلاسیون ۱۶
- ۷-۳-۱ سنتز تیادیازول‌ها ۱۶
- ۴-۱ کاربرد تترازول‌ها ۱۷
- ۱-۴-۱ اثر بازدارندگی تترازول ۱۸
- ۲-۴-۱ کاربرد تترازول‌ها در داروسازی ۱۹
- ۵-۱ شیمی فسفر ۲۲
- ۱-۵-۱ ماهیت پیوند و ساختار ایلیدهای فسفر ۲۲
- ۲-۵-۱ دسته‌بندی ایلیدهای فسفونیم ۲۴
- ۱-۲-۵-۱ ایلیدهای پایدار ۲۴
- ۲-۲-۵-۱ ایلیدهای نیمه پایدار ۲۴
- ۳-۲-۵-۱ ایلیدهای ناپایدار ۲۴

- ۲۴ ۶-۱ واکنش ایلیدهای فسفر
- ۲۴ ۱-۶-۱ واکنش ویتیک
- ۲۶ ۲-۶-۱ واکنش ویتیک-هرنر
- ۲۸ ۷-۱ برخی از روش‌های تهیه ایلیدهای فسفر
- ۲۸ ۱-۷-۱ پیرولیز نمک فسفونیم
- ۲۸ ۲-۷-۱ واکنش کاربن‌ها با تری فنیل فسفین
- ۲۸ ۳-۷-۱ افزایش فسفین‌ها به آلکن‌ها و آلکین‌ها
- ۲۹ ۸-۱ هیدرولیز ایلیدهای فسفر
- ۲۹ ۹-۱ اکسایش ایلیدهای فسفر
- ۲۹ ۱۰-۱ مروری بر واکنش‌های وینیل‌اسیون
- ۳۱ ۱-۱۰-۱ استفاده از ترکیبات آلی فسفر به عنوان کاتالیزور در واکنش‌های وینیل‌اسیون
- ۳۱ ۱-۱-۱۰-۱ واکنش‌های O- وینیل‌اسیون در حضور کاتالیزور تری فنیل فسفین
- ۳۱ ۲-۱-۱۰-۱ سنتز یک مرحله‌ای مشتقات دی‌آلکیل ۲- (N-ایمیدو- N-ایل) -
۳- (تری فنیل فسفین فسفر انیلیدن) - بوتان دیوت‌ها
- ۳۲ ۳-۱-۱۰-۱ سنتز محصولات دی‌آلکیل ۲- (۳- استیل- ۴- هیدروکسی- ۱- نفتیل) -
۲- بوتن دیوت‌ها
- ۳۳ ۴-۱-۱۰-۱ سنتز یک مرحله‌ای و فضاگزین دی‌آلکیل (E)-۲- (۲- متیل -
۵- اکسو- ۱- سیکلو پنتیل) - ۲- بوتن دیوت‌ها
- ۳۴ ۱۱-۱ شیمی استرهای استیلینی
- ۳۵ ۱-۱۱-۱ واکنش ایلیدها با (DMAD) در حلال بدون پروتون
- ۳۶ ۲-۱۱-۱ واکنش ایلیدها با (DMAD) در حلال پروتون‌دار
- ۳۶ ۱۲-۱ سیستم بدون حلال با استفاده از فاز جامد
- ۳۷ ۱-۱۲-۱ طریقه انجام واکنش در روش استفاده از فاز جامد
- ۳۷ ۲-۱۲-۱ بررسی سطوح مختلف مورد استفاده در انجام واکنش‌های شیمیایی
- ۳۸ ۱-۱۲-۲-۱ اکسیدهای فلزی
- ۳۹ ۲-۱۲-۲-۱ فلزات
- ۳۹ ۳-۱۲-۲-۱ کربن
- ۳۹ ۴-۱۲-۲-۱ پلیمرهای آلی

فصل دوم:

- ۴۰ ۱-۲ مقدمه
- ۴۰ ۲-۲ کلیات مواد، دستگاه‌ها و روش‌های مورد استفاده
- ۴۱ ۳-۲ سنتز مشتقات تترازول
- ۴۱ ۱-۳-۲ سنتز ۵- فنیل - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول
- ۴۱ ۲-۳-۲ سنتز ۵- (۴- متوکسی فنیل) - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول
- ۴۲ ۳-۳-۲ سنتز ۵- بنزیل - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول
- ۴۳ ۴-۲ سنتز N - وینیل تترازول‌ها
- ۴۴ ۵-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای دی‌آلکیل (Z) - ۲- (۵- فنیل) - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول (۲- ایل) - ۲- بوتن دیوات
- ۴۵ ۱-۵-۲ مکانیسم واکنش
- ۴۵ ۲-۵-۲ طریقه انجام واکنش در فاز جامد
- ۴۶ ۳-۵-۲ کاتالیزورهای سطحی مورد استفاده
- ۴۷ ۶-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای آلکیل (E) - ۳- (۵- فنیل) - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول (۲- ایل) - ۲- پروپنوات
- ۴۷ ۱-۶-۲ مکانیسم واکنش
- ۴۸ ۲-۶-۲ طریقه انجام واکنش در فاز جامد
- ۴۸ ۳-۶-۲ کاتالیزورهای سطحی مورد استفاده
- ۴۹ ۷-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای اتیل (Z) - ۳- فنیل - ۲- (۵- فنیل) - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول (۲- ایل) - ۲- پروپنوات
- ۵۰ ۱-۷-۲ مکانیسم واکنش
- ۵۰ ۲-۷-۲ طریقه انجام واکنش در فاز جامد
- ۵۱ ۳-۷-۲ کاتالیزورهای سطحی مورد استفاده
- ۵۲ ۸-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای آلکیل (E) - ۳- [۵- (۴- متوکسی فنیل) - ۲H - ۱،۲،۳،۴- تترازول (۲- ایل)] - ۲- پروپنوات
- ۵۲ ۱-۸-۲ مکانیسم واکنش
- ۵۳ ۲-۸-۲ طریقه انجام واکنش در فاز جامد
- ۵۴ ۳-۸-۲ کاتالیزورهای سطحی مورد استفاده

- ۵۴ ۹-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای اتیل (Z,E)-۳- [۵- (۴- متوکسی فنیل) - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل] -۳- فنیل-۲- پروپنوات
- ۵۵ ۱-۹-۲ مکانیسم واکنش
- ۵۶ ۱۰-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای دی آلکیل (Z)-۲- (۵- بنزیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل)-۲- بوتن دیوات
- ۵۶ ۱-۱۰-۲ مکانیسم واکنش
- ۵۷ ۲-۱۰-۲ طریقه انجام واکنش در فاز جامد
- ۵۷ ۳-۱۰-۲ کاتالیزورهای سطحی مورد استفاده
- ۵۸ ۱۱-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای دو ایزومر ساختاری آلکیل (E)-
۳- (۵- بنزیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل)-۲- پروپنوات و آلکیل (E)-
۳- (۵- بنزیل - ۱H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۱- ایل)-۲- پروپنوات
- ۵۹ ۱-۱۱-۲ مکانیسم واکنش ایزومر (M)
- ۵۹ ۲-۱۱-۲ طریقه انجام واکنش در فاز جامد
- ۶۰ ۳-۱۱-۲ کاتالیزورهای سطحی مورد استفاده
- ۶۱ ۴-۱۱-۲ مکانیسم واکنش ایزومر (m)
- ۶۲ ۱۲-۲ روش کار عمومی برای سنتز یک مرحله‌ای اتیل (Z)-۲- (۵- بنزیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل) -۳- فنیل-۲- پروپنوات
- ۶۲ ۱-۱۲-۲ مکانیسم واکنش

فصل سوم:

- ۶۳ ۱-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی دی‌متیل (Z)-۲- (۵- فنیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل) -۲- بوتن دیوات
- ۶۹ ۲-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی دی‌اتیل (Z)-۲- (۵- فنیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل) -۲- بوتن دیوات
- ۷۷ ۳-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی متیل (E)-۳- (۵- فنیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل) -۲- پروپنوات
- ۸۳ ۴-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (E)-۳- (۵- فنیل - ۲H-۴,۳,۲,۱-تترازول-۲- ایل) -۲- پروپنوات

- ۹۱ ۵-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (Z)-۳-فنیل-۲- (۵- فنیل-2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل) -۲- پروپنوات
- ۱۰۰ ۶-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی متیل (E)-۳- (۵- (۴- متوکسی فنیل) -2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل] -۲- پروپنوات
- ۱۰۷ ۷-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (E)-۳- (۵- (۴- متوکسی فنیل) -2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل] -۲- پروپنوات
- ۱۱۴ ۸-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (E,Z)-۲- (۵- (۴- متوکسی فنیل) -2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل] -۳- فنیل-۲- پروپنوات
- ۱۲۵ ۹-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی دی متیل (Z)-۲- (۵- بنزیل-2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل) -۲- بوتن دیوات
- ۱۳۲ ۱۰-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی دی اتیل (E,Z)-۲- (۵- بنزیل-2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل) -۲- بوتن دیوات
- ۱۴۲ ۱۱-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی متیل (E)-۳- (۵- بنزیل-2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل) -۲- پروپنوات
- ۱۴۸ ۱۲-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی متیل (E)-۳- (۵- بنزیل-1H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۱- ایل) -۲- پروپنوات
- ۱۵۵ ۱۳-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (E)-۳- (۵- بنزیل-2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل) -۲- پروپنوات
- ۱۶۲ ۱۴-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (E)-۳- (۵- بنزیل-1H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۱- ایل) -۲- پروپنوات
- ۱۶۹ ۱۵-۳ خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی اتیل (Z)-۲- (۵- بنزیل-2H-۴,۳,۲,۱-
تترازول-۲- ایل) -۳- فنیل-۲- پروپنوات

۱۷۶

مراجع

فهرست جدول‌ها

فصل دوم

۴۶	جدول (۱-۲) تاثیر کاتالیزورهای مختلف در سنتز ۸(a, b)
۴۹	جدول (۲-۲) تاثیر کاتالیزورهای مختلف در سنتز ۹(a, b)
۵۱	جدول (۳-۲) تاثیر کاتالیزورهای مختلف در سنتز (۱۰)
۵۴	جدول (۴-۲) تاثیر کاتالیزورهای مختلف در سنتز ۱۱(a, b)
۵۸	جدول (۵-۲) تاثیر کاتالیزورهای مختلف در سنتز ۱۳(a, b)
۶۰	جدول (۶-۲) تاثیر کاتالیزورهای مختلف در سنتز ۱۴(a, b)

فهرست شکل‌ها

فصل سوم

۶۴	شکل (۱-۳) طیف IR ترکیب ۸a
۶۵	شکل (۲-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸ a
۶۶	شکل (۳-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸ a
۶۷	شکل (۴-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸ a
۶۸	شکل (۵-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸ a
۷۰	شکل (۶-۳) طیف IR ترکیب ۸b
۷۱	شکل (۷-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸b
۷۲	شکل (۸-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸b
۷۳	شکل (۹-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸b
۷۴	شکل (۱۰-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸b
۷۵	شکل (۱۱-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸b
۷۶	شکل (۱۲-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۸b
۷۸	شکل (۱۳-۳) طیف IR ترکیب ۹a
۷۹	شکل (۱۴-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹a
۸۰	شکل (۱۵-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹a
۸۱	شکل (۱۶-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹a
۸۲	شکل (۱۷-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹a
۸۴	شکل (۱۸-۳) طیف IR ترکیب ۹b
۸۵	شکل (۱۹-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹b
۸۶	شکل (۲۰-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹b
۸۷	شکل (۲۱-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹b
۸۸	شکل (۲۲-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹b
۸۹	شکل (۲۳-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹b
۹۰	شکل (۲۴-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۹b
۹۲	شکل (۲۵-۳) طیف IR ترکیب ۱۰
۹۳	شکل (۲۶-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۰

٩٤	شكل (٢٧-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٠
٩٥	شكل (٢٨-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٠
٩٦	شكل (٢٩-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٠
٩٧	شكل (٣٠-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٠
٩٨	شكل (٣١-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٠
٩٩	شكل (٣٢-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٠
١٠١	شكل (٣٣-٣) طيف IR تركيب ١١a
١٠٢	شكل (٣٤-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١a
١٠٣	شكل (٣٥-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١a
١٠٤	شكل (٣٦-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١a
١٠٥	شكل (٣٧-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١a
١٠٦	شكل (٣٨-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١a
١٠٨	شكل (٣٩-٣) طيف IR تركيب ١١b
١٠٩	شكل (٤٠-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١b
١١٠	شكل (٤١-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١b
١١١	شكل (٤٢-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١b
١١٢	شكل (٤٣-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١b
١١٣	شكل (٤٤-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١١b
١١٦	شكل (٤٥-٣) طيف IR تركيب ١٢
١١٧	شكل (٤٦-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١١٨	شكل (٤٧-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١١٩	شكل (٤٨-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١٢٠	شكل (٤٩-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١٢١	شكل (٥٠-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١٢٢	شكل (٥١-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١٢٣	شكل (٥٢-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١٢٤	شكل (٥٣-٣) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٢
١٢٦	شكل (٥٤-٣) طيف IR تركيب ١٣a
١٢٧	شكل (٥٥-٣) طيف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣a

١٢٨	شكل (٥٦-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣a
١٢٩	شكل (٥٧-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣a
١٣٠	شكل (٥٨-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣a
١٣١	شكل (٥٩-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣a
١٣٤	شكل (٦٠-٣) طيف IR تركيب ١٣b
١٣٥	شكل (٦١-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٣٦	شكل (٦٢-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٣٧	شكل (٦٣-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٣٨	شكل (٦٤-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٣٩	شكل (٦٥-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٤٠	شكل (٦٦-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٤١	شكل (٦٧-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٣b
١٤٣	شكل (٦٨-٣) طيف IR تركيب ١٤a
١٤٤	شكل (٦٩-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤a
١٤٥	شكل (٧٠-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤a
١٤٦	شكل (٧١-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤a
١٤٧	شكل (٧٢-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤a
١٤٩	شكل (٧٣-٣) طيف IR تركيب ١٥a
١٥٠	شكل (٧٤-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٥a
١٥١	شكل (٧٥-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٥a
١٥٢	شكل (٧٦-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٥a
١٥٣	شكل (٧٧-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٥a
١٥٤	شكل (٧٨-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٥a
١٥٦	شكل (٧٩-٣) طيف IR تركيب ١٤b
١٥٧	شكل (٨٠-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤b
١٥٨	شكل (٨١-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤b
١٥٩	شكل (٨٢-٣) طيف ^1H NMR (250.13 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤b
١٦٠	شكل (٨٣-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤b
١٦١	شكل (٨٤-٣) طيف ^{13}C NMR (62.9 MHz) (CDCl_3) تركيب ١٤b

۱۶۳	شکل (۸۵-۳) طیف IR ترکیب ۱۵b
۱۶۴	شکل (۸۶-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۵b
۱۶۵	شکل (۸۷-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۵b
۱۶۶	شکل (۸۸-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۵b
۱۶۷	شکل (۸۹-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۵b
۱۶۸	شکل (۹۰-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۵b
۱۷۰	شکل (۹۱-۳) طیف IR ترکیب ۱۶
۱۷۱	شکل (۹۲-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۶
۱۷۲	شکل (۹۳-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۶
۱۷۳	شکل (۹۴-۳) طیف $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۶
۱۷۴	شکل (۹۵-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۶
۱۷۵	شکل (۹۶-۳) طیف $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz) (CDCl_3) ترکیب ۱۶

فصل اول

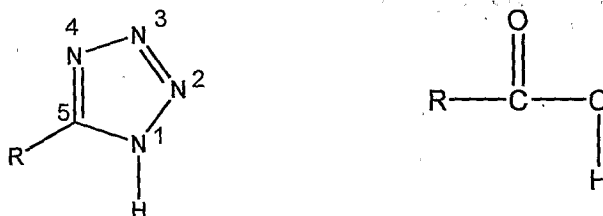
مقدمه

9

مروری بر تحقیقات گذشته

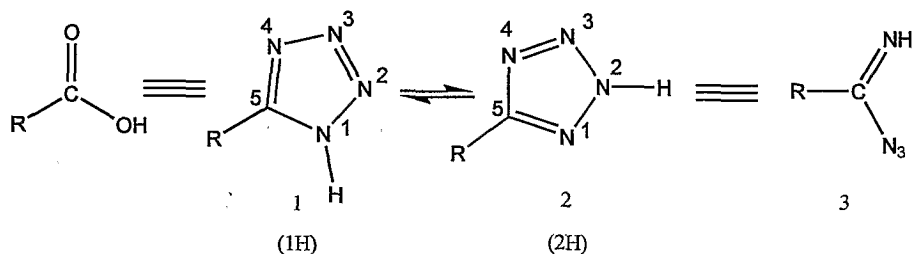
۱-۱ مقدمه

تترازول‌ها ترکیباتی هستند که در ساختار خود حلقه پنج عضوی دارند، که از چهار اتم نیتروژن و یک اتم کربن تشکیل شده است. این ترکیبات در طبیعت یافت نمی‌شوند و در برابر فساد بیولوژیکی مقاوم هستند. از نظر انرژی پتانسیل و ساختار شباهت زیادی به کربوکسیلیک اسیدها دارند و به همین دلیل به عنوان جانشین‌های ایزوستریک کربوکسیلیک اسیدها در داروسازی به کار برده می‌شوند. تترازول‌ها به عنوان ایزوسترهای غیرکلاسیک کربوکسیلیک اسیدها در مولکول‌های فعال بیولوژیکی استفاده می‌شوند. عنوان ایزوستریسم غیرکلاسیک به گروه‌های عاملی که خواص فیزیکی و شیمیایی مشابهی دارند و همچنین قابل تبدیل در خواص بیولوژیکی مشابه هستند، اطلاق می‌گردد. ایزوسترهای غیرکلاسیک می‌توانند در خواص الکترونیک، استریک و تعداد اتم یکسان باشند و یا حتی یکسان نباشند [۱-۵].



شکل ۱-۱. مقایسه ساختاری بخش اسیدی کربوکسیلیک اسید و حلقه تترازول

تترازول‌هایی که در موقعیت ۵ دارای استخلاف می‌باشند، دارای یک پیوند N-H هستند که این پیوند دارای خاصیت اسیدی می‌باشد و به همین دلیل به آنها تترازولیک اسید نیز گفته می‌شود. تترازول‌ها دارای دو ساختار توتومری ۱H و ۲H می‌باشند که با هم در تعادل هستند و همچنین ساختار ایمیدوئیل آزید (۳) را نیز می‌توانند داشته باشند [۶،۷].



شکل ۲-۱

بر اساس مطالعات انجام شده طیف NMR دو ایزومر $1H$ و $2H$ تترازولها با هم یکسان نیستند و همچنین بر اساس محاسبات NICS و HOMA فرم $2H$ تترازولها فرم پایدارتری نسبت به فرم $1H$ می‌باشد [۸].

تترازولها دارای خاصیت اسیدی هستند که قدرت اسیدی مشتقات هتروسیکل آروماتیک و آلیفاتیک تترازولها با قدرت اسیدی کربوکسیلیک اسیدها تقریباً برابر است و مانند کربوکسیلیک اسیدها در $PH=7/4$ یونیزه می‌شوند. به خاطر عدم استقرار بار منفی در حلقه تترازول خواص فیزیکی یکسانی با کربوکسیلیک اسیدها دارند ولی به خاطر توزیع بار منفی در حلقه پنج عضوی، تترازولها نسبت به کربوکسیلیک اسیدها برای برهم کنش بین سوپسترا - پذیرنده مناسبتر می‌باشند. بزرگی حلقه هتروسیکل تترازولها در مقایسه با گروه کربوکسیل باعث افزایش میل ترکیبی محل فعال با داروها می‌شود [۹-۱۱].

تترازولها به شدت تحت تأثیر اثر استخلاف در موقعیت C_5 هستند به طوری که تعدادی از ۵- آریل تترازولها حلالیت بالایی در آب دارند و توسط حلالهای الکلی کریستاله می‌شوند و مشتقات ۵-آلیفاتیک اغلب در آب حل می‌شوند و توسط حلالهایی مثل اتیل استات، مخلوط تولوئن و پنتان کریستاله می‌شوند.

توانایی آنیون‌های تترازولات RCN_4Na^+ ، RCN_4Li^+ برای تشکیل پیوند هیدروژنی نسبت به گونه‌های پروتیک بسیار بیشتر می‌باشد و همچنین در واکنش با الکتروفیل‌ها و عامل‌های آلکیل‌کننده فعالیت آنیون‌ها به مراتب بیشتر از گونه‌های خنثی می‌باشد.

مطالعات هانش^۱ نشان داد که قدرت لیپوفیلی آنیون‌های تترازولات ده برابر بیشتر از کربوکسیلات‌ها است و این یک عامل مهمی است که باید در طراحی مولکول دارو برای عبور از غشاء سلول به آن توجه شود، چرا که خاصیت فوق باعث می‌شود مولکول دارو با سهولت بیشتری به غشاء سلول نفوذ کند [۱۶-۱۲].

۱-۲ روش‌های سنتز تترازول‌ها

تترازول‌ها از ایمیدوئیل کلرایدها، ایمیدازول‌ها، نیتریل‌ها، نمک‌های نیتریلیوم و ایزونیتریل‌ها تهیه می‌شوند. همه این واکنش‌ها به یک آزید آلی یا غیرآلی در حضور منبع پروتون نیاز دارند.

۱-۲-۱ روش سنتز با استفاده از هیدرازوئیک اسید:

متداول‌ترین روش برای سنتز تترازول‌ها واکنش بین نیتریل‌ها و آزیدها است. آزیدهای غیرآلی با پروتونه شدن به آسانی به هیدرازوئیک اسید (HN_3) تبدیل می‌شوند. اولین روش سنتز تترازول‌ها، واکنش بین هیدرازوئیک اسید با سیانیدهای آلی بود که در سال ۱۹۳۲ انجام گرفت (شکل ۳) [۱۷]. به طور کلی این فرایند با مکانیسم حلقه زایی ۳و۱ دوقطبی انجام می‌گیرد که نیتریل (۴) در اینجا به عنوان یک دو قطبی دوست عمل می‌کند و آزید به عنوان گونه ۳و۱ دوقطبی، که ممکن است با آمین پیوند هیدروژنی بدهد، به کار برده می‌شود. واکنش حلقه‌زایی منجر به تشکیل ترکیب (۵)