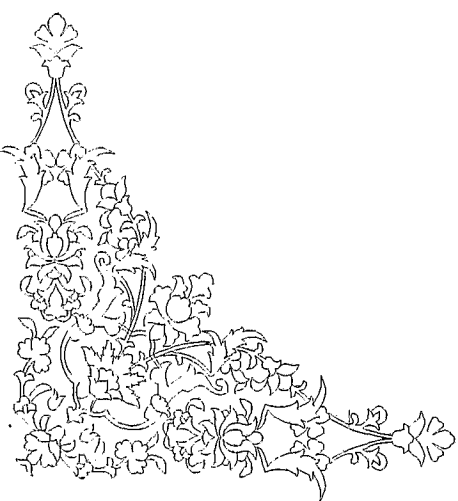
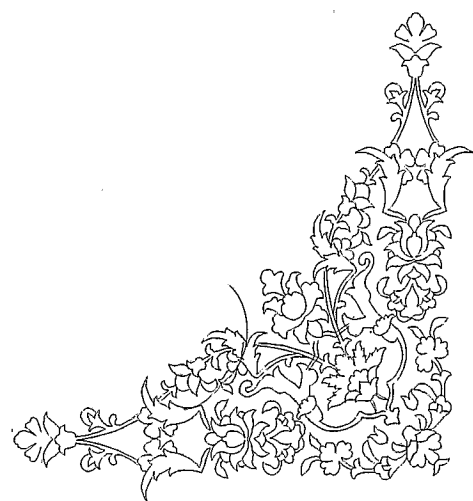


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



١٤١٤٩





ستیز مشتقات ۴،۱ - بیس (ایزوکسازول - ۳ - ایل آمینو) بنزن

زهرا قرشی زاده

دانشکده علوم

گروه شیمی

۱۳۸۷

پایاننامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

استاد راهنما:

۱۳۸۹ / ۳ / ۸

پروفسور جبار خلفی

کتابخانه دانشگاه ارومیه
تیمبر بزرگ

۱۳۸۸۴۹

پایان نامہ: طرہ ترمیم قرارہ جہ تاریخ: ۸۷/۱۱/۲۹ شماره: ۲-۹۲۹ مورد پذیرش هیات محترمہ
داوران با رتبہ عالی و نمبرہ - ۱۹ قرار گرفت.

۱- استاد راہنما و رئیس ہیئت داوران: ڈاکٹر جیا خلیفی

۲- استاد مشاور:

۳- داور خارجی: ڈاکٹر محمد سیدی برادرانی

۴- داور داخلی: ڈاکٹر نازیزادری

۵- نمایندہ تحصیلات تکمیلی: ڈاکٹر سیمہ امان

تقدیم بہ پدر و مادر عزیزم

تقدیر و تشکر

با سپاس از :

خانواده دلسوز و فداکارم که به عنوان پشتوانه روحی مرا در ارائه این پایاننامه همراهی نمودند.

با تقدیر صمیمانه از :

زحمات بیدریغ استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای پرفسور خلفی، همچنین جناب آقای پرفسور برادرانی، جناب آقای دکتر نوروزی و جناب آقای دکتر اکبری دیلمقانی.

مراتب قدردانی خود را از تمام اساتید فرزانه‌ام در دوره کارشناسی و کارشناسی ارشد در دانشگاه ارومیه و تبریز ابراز می‌دارم.

با تشکر از :

نماینده شورای تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر استادباشی، رئیس دانشکده علوم دانشگاه ارومیه جناب آقای دکتر قهرمانلو، مدیر گروه محترم دانشکده شیمی جناب آقای دکتر نجفی، همینطور کارکنان محترم دانشگاه ارومیه.

و با تشکر از :

آقای پورستار، آقای قویدل، خانم کریم‌نژاد و کلیه دوستانم در آزمایشگاه.

این پایاننامه متعلق به دانشگاه ارومیه می باشد و هرگونه چاپ و انتشار آن ممنوع است.

بیوگرافی

نویسنده پایاننامه مدرک کاشناسی خود را در رشته شیمی محض در شهریور ماه ۱۳۸۵ از دانشگاه تبریز اخذ نموده و از مهر ماه همان سال دوره کارشناسی ارشد خود را در گرایش آلی در دانشگاه ارومیه آغاز کرده و از مهر ماه سال ۱۳۸۶ پروژه تحقیقاتی خود را زیر نظر پرفسور جبار خلفی شروع نموده و در بهمن ماه ۱۳۸۷ از پایاننامه خود دفاع کرد. ترکیبات سنتز شده در این پروژه برای اولین بار در این گروه تحقیقاتی سنتز شده است.

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|---------|---|
| ۱..... | چکیده..... |
| | (۱) مقدمه |
| ۲..... | ۱-۱) مقدمه ای در مورد آزولها..... |
| | ۲-۱) روش های سنتزی اکسازولها و ایزوکسازولها |
| | ۱-۲-۱) اکسازولها |
| ۳..... | سنتز اکسازولهای پایه..... |
| ۴..... | سنتز توسط آمینو-ایمینو و آمیدو نیتریل و نمکهای نیتریلیم..... |
| ۵..... | سنتز از طریق ایلید نیتروژن..... |
| ۶..... | سنتز از طریق آروئیل ایزوسیاناتها..... |
| ۷..... | نوآرائی آسیل آزیریدین به اکسازول..... |
| ۷..... | سنتز اکسازول به روش رایبسن گابریل واکنشگرهای جدید تشکیل دهنده حلقه همراه با آب زدائی..... |
| ۸..... | ۲- آمینو اکسازولها..... |
| ۸..... | ۱-۲-۲) ایزوکسازولها..... |
| ۱۰..... | ۵- آمینو ایزوکسازولها..... |
| ۱۱..... | ۴- آمینو ایزوکسازولها..... |
| ۱۱..... | ترکیبات سنتز شده در زمینه ایزوکسازولها در طی سالهای اخیر..... |
| ۱۳..... | ۱-۲-۳) بیس ایزوکسازولها..... |
| | ۱-۳) واکنشهای اکسازولها و ایزوکسازولها |
| ۱۴..... | ۱-۳-۱) واکنش بانوکلثوفیلها..... |
| ۱۴..... | ۱-۳-۲) واکنش با الکتروفیلها..... |
| ۱۵..... | ۱-۳-۳) واکنش دیلز آلدرد..... |
| | ۴-۱) کاربردها |
| ۱۶..... | ۱-۴-۱) خواص دارویی..... |
| ۱۶..... | ۱-۴-۲) بعنوان عامل سفید کننده فلورسانت..... |
| ۱۷..... | ۱-۴-۳) کاربرد در عکاسی..... |
| ۱۷..... | ۱-۴-۴) کاربردهای متفرقه دیگر..... |
| | (۲) بحث و بررسی |
| ۱۸..... | ۱-۲) سنتزدی ایزوتیوسیاناتها..... |
| ۲۱..... | ۲-۲) سنتز دی تیوکارباماتها..... |
| ۲۴..... | ۳-۲) سنتز ایزوکسازولها از طریق حلقه زایی تیوکارباماتها در حضور هیدروکسیل آمین..... |
| ۲۶..... | ۲-۴) واکنش تیوکاربامات (oa) با هیدروکسیل آمین و تشکیل بیس آکریلات مربوطه..... |

۵-۲ واکنش تیوکاربامات (۵b) با هیدروکسیل آمین و تولید مخلوطی از محصولات غیر قابل

| | |
|----|---|
| ۲۷ | جداسازی..... |
| ۲۷ | ۶-۲ توضیح مکانیسم واکنشها..... |
| ۲۹ | نتیجه گیری..... |
| | ۳) بخش تجربی |
| ۳۰ | ۱-۳ مواد دستگاهها..... |
| | ۲-۳ روشهای سنتز ترکیبات |
| ۳۱ | ۴-۱ دی ایزوتیوسیاناتوبنزن (۱a)..... |
| ۳۲ | ۳-۱ دی ایزو تیو سیاناتو بنزن (۱b)..... |
| ۳۲ | بی فنیل-۴-و'۴-دی آمین (۲)..... |
| ۳۳ | ۴-و'۴-دی ایزوتیوسیاناتوبی فنیل (۳)..... |
| ۳۴ | ۱-ایزوتیوسیاناتو-۴-متیل بنزن (۴)..... |
| ۳۵ | دی اتیل ۳,۳-(۱,۴-فنیلن بیس (آزان دی ایل)) بیس (۲-سیانو-۳-تیوکسو پروپانوات) (۵a)..... |
| ۳۶ | دی اتیل ۳,۳-(۱,۳-فنیلن بیس (آزان دی ایل)) بیس (۲-سیانو-۳-تیوکسو پروپانوات) (۵b)..... |
| ۳۷ | دی اتیل ۳,۳-(بی فنیل-۴,۴-دی ایل بیس (آزان دی ایل)) بیس (۲-سیانو-تیوکسو پروپانوات) (۶)..... |
| ۳۷ | اتیل ۲-سیانو-۳-تیوکسو-۳-(پاراتولیل آمینو) پروپانوات (۷)..... |
| ۳۹ | دی اتیل ۳,۳-(بی فنیل-۴,۴-دی ایل بیس (آزان دی ایل)) بیس (۵-آمینو ایزوکسازول-۴-کربوکسیلات) (۸)..... |
| ۴۰ | ۵-آمینو-۳-ρ-تولیل آمینو-ایزوکسازول-۴-کربوکسیلیک اسید اتیل استر (۹)..... |
| ۴۱ | واکنش تیوکاربامات (۵a) با هیدروکسیل آمین (۱۰a)..... |
| ۴۲ | واکنش تیو کاربامات (۵b) با هیدروکسیل آمین (۱۰b)..... |
| ۴۳ | ضمایم و پیوستها..... |
| ۶۵ | فهرست منابع..... |

چکیده

واکنش ۱،۴- دی آمینو بنزن، ۳،۱- دی آمینو بنزن و ۴،۴'- دی آمینوبی فنیل با تیوفسژن در حلال اتیل استات تولید بیس - ایزوتیوسیانات‌های مربوطه (۱a، ۱b، ۱c) را نمود، همچنین واکنش پارا تولیل آمین با تیوفسژن در حلال کلروفرم تولید ۱- ایزو تیوسیانات-۴- متیل بنزن (۴) را نمود. راندمان تولید ایزوتیوسیانات‌ها % ۶۲-۷۸ می‌باشد.

واکنش بیس - ایزوتیوسیانات‌ها (۱a، ۱b، ۱c) و همچنین ایزوتیوسیانات (۴) با اتیل سیانو استات در حضور اتوکسید سدیم- اتانول در دمای اطاق تولید بیس - تیو کاربامات‌های مربوطه (۵a، ۵b، ۶) و تیوکاربامات (۷) را با راندمان % ۷۱-۸۴ نمود.

واکنش بیس - تیوکاربامات (۶) با هیدروکسیل آمین تحت شرایط رفلاکس در حلال اتانول به مدت ۴۸ ساعت منجر به تولید بیس - ایزوکسازول مربوطه (۸) با راندمان خوب شد.

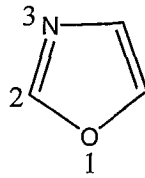
واکنش بیس - تیوکاربامات (۵a) با هیدروکسیل آمین در حلال اتانول تحت شرایط رفلاکس به مدت ۴۸ ساعت فقط تولید واسط بیس - آکریلات مربوطه (۱۰a) را با راندمان خوب نمود.

تلاش برای حلقه زایی تیوکاربامات (۵b) تحت شرایط رفلاکس مخلوطی از محصولات غیر قابل جداسازی را تولید نمود.

مقدمه

۱-۱- مقدمه ای در مورد آزولها

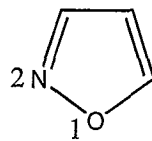
آزولها ترکیبات هتروآروماتیک با حلقه‌های پنج عضوی هستند که مزدوج شدگی مشابهی با آنیون سیکلوپنتادی‌انیل دارند و ترکیبات مشتق شده از این گونه می‌باشند که بجای دو اتم کربن موجود در ساختار آنیون سیکلوپنتادی‌انیل یک اتم نیتروژن و یک اتم هترو اتم دیگر نظیر اکسیژن، گوگرد یا نیتروژن در ساختارشان وجود دارد. همانطور که در ساختار اکسازول مشخص است این ترکیب دارای یک اتم اکسیژن در موقعیت شماره ۱ و یک اتم نیتروژن در موقعیت ۳ می‌باشد. اکسازولها همانند پیریدین اندکی خصلت بازی از خود نشان می‌دهند [۱].



شکل ۱-۱

ایزوکسازولها نقش مهمی را در شیمی آلی و شیمی زیستی ایفا می‌کنند. به علت بالا بودن فعالیت زیستی ایزوکسازولهای استخلافدار، این ترکیبات کاربرد وسیعی در شیمی دارویی دارند. از این ترکیبات با خاصیت ضدقارچی^۱ و ضدالتهابی^۲ در ساخت انواع داروها استفاده می‌شود [۲].

همانطور که در شکل مشخص شده است تفاوتی که بین حلقه اکسازول و ایزوکسازول وجود دارد این است که در اکسازول (شکل ۱-۱) اتم نیتروژن در موقعیت ۳ و در ایزوکسازول (شکل ۲-۱) اتم نیتروژن در موقعیت ۲ قرار دارد.



شکل ۲-۱

1)Antifungal

2)Anti-inflammatory

اکسازول اولین بار در سال ۱۸۴۰ توسط زینین^۱ ساخته شد او ماده‌ای بدست آورد که آزوبنزیل نامگذاری کرد

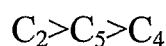
[۴,۳]

نام اکسازول توسط هانتز^۲ پیشنهاد شده است [۵]. مکانیسم واکنشهای مربوط به سنتز اکسازولها مشابه

واکنشهای مشاهده شده در تشکیل حلقه فوران و پیرول می‌باشد [۶].

خصلت اسیدی پروتونهای اکسازول از نظر تئوری محاسبه شده و به طور تجربی مورد اندازه‌گیری قرار گرفته

و ترتیب زیر پیشنهاد شده است.



۲-۱- سنتز اکسازولها و ایزوکسازولها

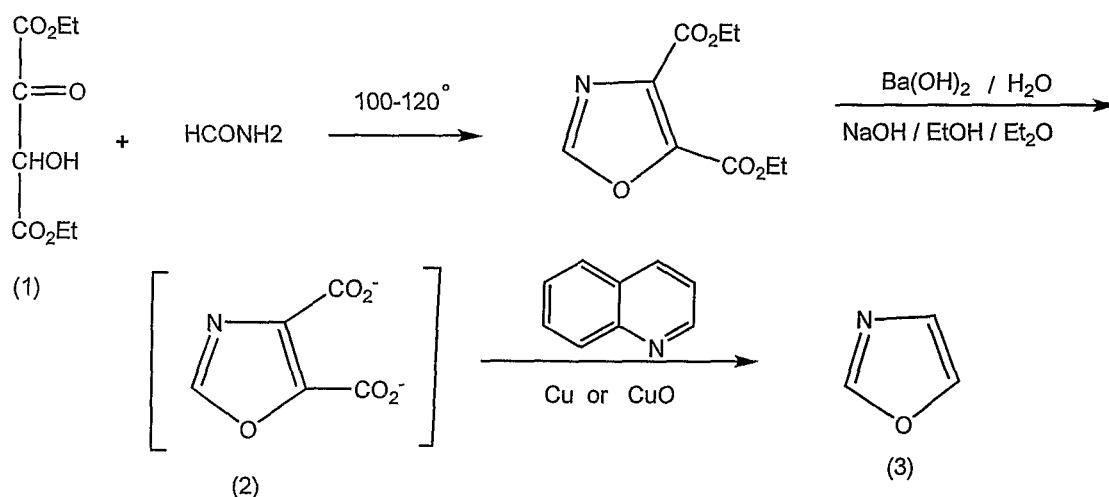
۱-۲-۱- اکسازولها

سنتز اکسازولهای پایه: اکسازولهای پایه برای اولین بار توسط کورن فرس^۳ سنتز شده است [۷] و که شامل

گرم کردن فرمامید با اتیل α - هیدروکسی کتوسوکسینات (۱) و تشکیل دی اتیل اکسازول ۵,۴- دی کربوکسیلات

(۲) می‌باشد. دی استر با اتر اتانولی و یا هیدروکسید باریوم آبکی هیدرولیز می‌شود و در ادامه بعد از کربوکسیل زدائی

در حضور کینولین و مس و یا اکسید مس تولید اکسازول (۳) را با راندمان بالا می‌کند [۸, ۹].



شکل ۱-۳

1) Zinin

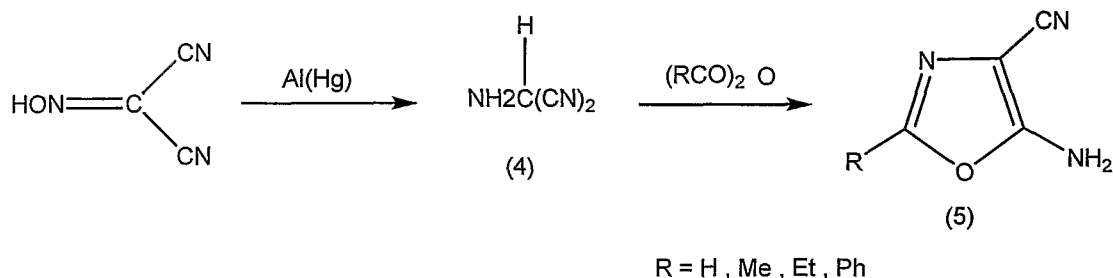
2) Hantzsch

3) Cornforth

با استفاده از آمینو-ایمینو و آمیدونیتریل و نمکهای نیتریلیم : این روش که به سنتز فریز^۱ و ارگل^۲ موسوم

است شامل تهیه ۴-سیانو-۵-آمینوآکسازول (۵) از پیش ماده آمینومالونیتریل (۴) در حضور انیدرید کربوکسیلیک

اسید می باشد [۱۱،۱۰].



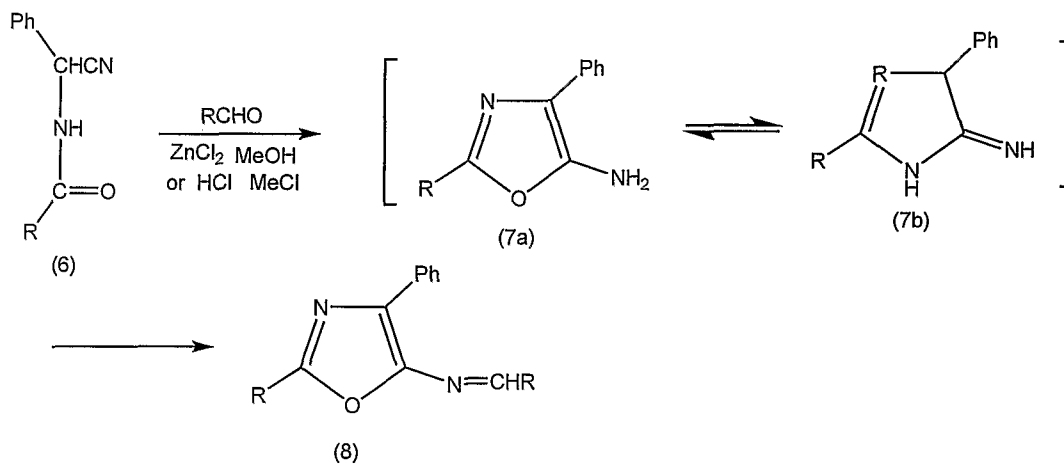
شکل ۱-۴

فلوری^۳ و همکارانش مطالعات وسیعی را در مورد حلقه زایی القا شده با اسید با استفاده از α -آمیدونیتریلها

(۶) انجام دادند که در نهایت منجر به تولید ۵-آمینوآکسازولها (۷) می شود که در ادامه در اثر واکنش با آلدهیدهای

آروماتیک تولید ۵-آریلیدین آمینوآکسازولها (۸) را می کند. وجود دو حالت توتومری برای ۵-آمینوآکسازول توسط

طیف nmr اثبات شده است [۱۲].



شکل ۱-۵

1) Ferris

2) Orgel

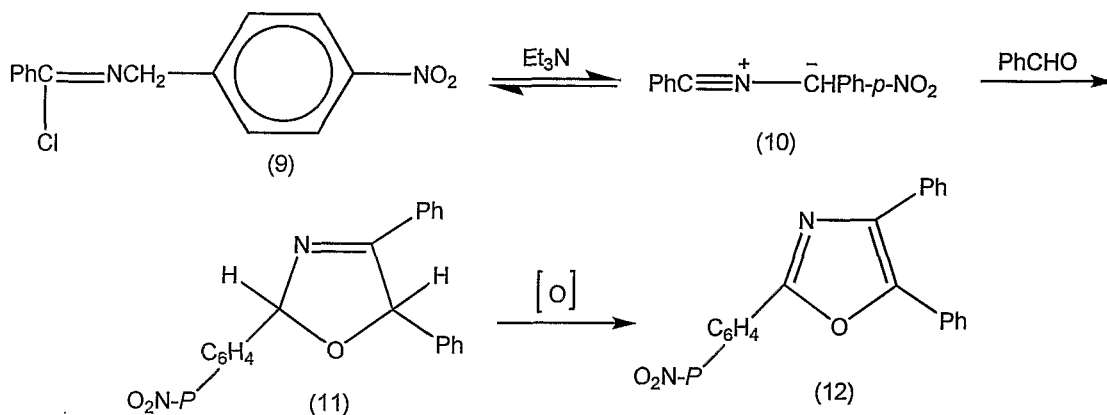
3) Fleury

با استفاده از ایلیدهای نیتروژن: ایلید نیتریل از طریق افزایش ۳،۱-دی قطبی به آلدهیدها تولید اکسازولین

(۱۱) را می‌کند. که این ترکیب طی اکسیداسیون تبدیل به اکسازول متناظر می‌شود (۱۲). به طور کلی از واکنش

ایمیدوئیل‌هالیدها (۹) با تری اتیل آمین به عنوان یک باز، و حذف [۳و۱] کلرید هیدروژن تولید ایلید نیتریل (۱۰)

را می‌کند.



شکل ۱-۶

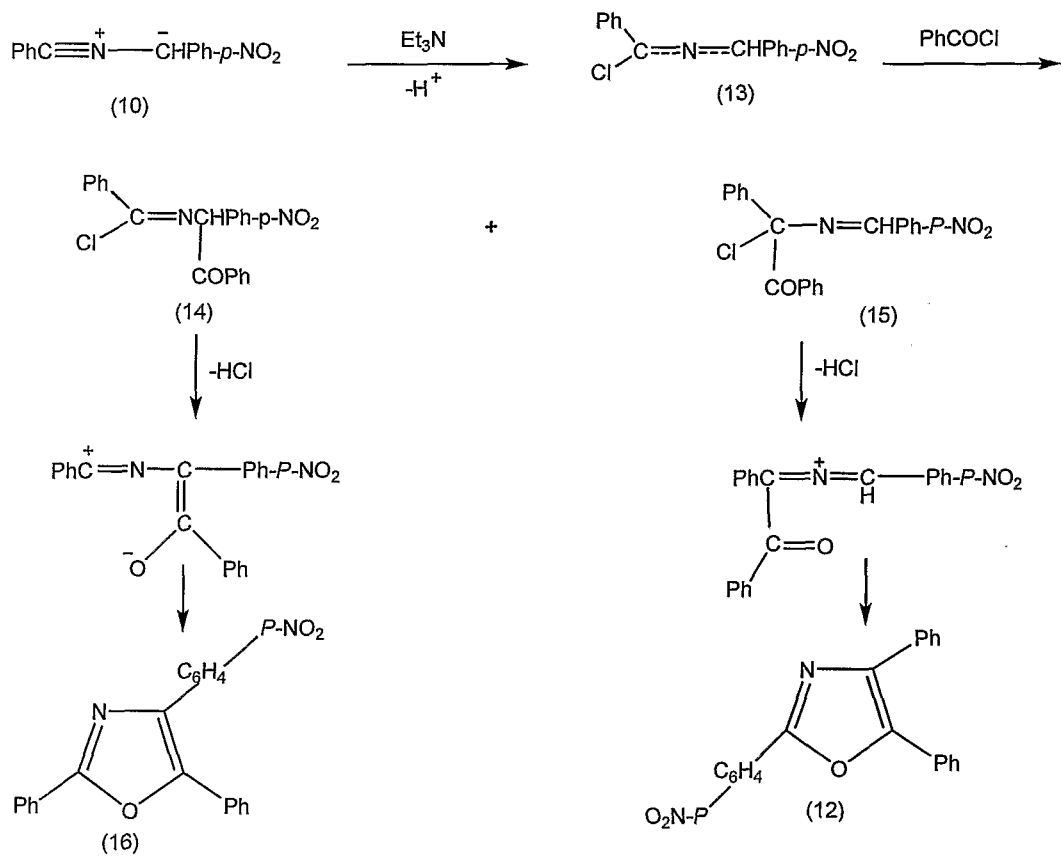
برای سنتز اکسازولها از طریق ایلید نیتروژن چندین مکانیسم پیشنهاد شده است که به یکی از این مکانیسمها

در زیر اشاره شده است. در اثر واکنش ایلید نیتروژن با تری اتیل آمین و حذف پروتون حدواسط (۱۳) حاصل

می‌شود که در اثر واکنش این حدواسط با بنزوئیل کلراید، ترکیبات (۱۴) و (۱۵) حاصل می‌شود که در اثر حذف

HCl از ترکیبات (۱۴) و (۱۵)، ۴-دی فنیل-۲-نیترو فنیل اکسازول (۱۲) و ایزومر ساختاری این ترکیب، ۲-و ۵-

دی فنیل-۴-نیترو فنیل اکسازول (۱۶) حاصل می‌شود [۱۴].



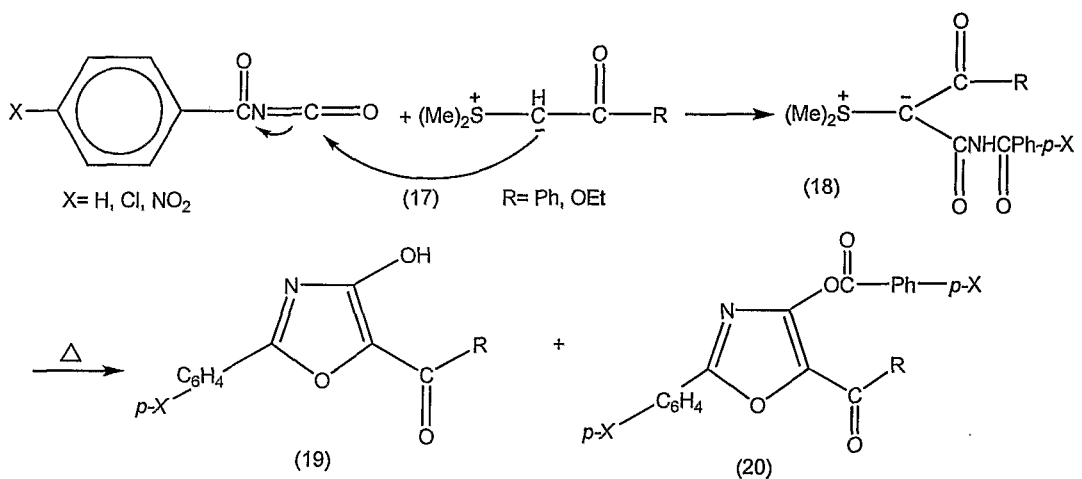
شکل ۷-۱

با استفاده از آروئیل ایزو سیاناتها: از واکنش آروئیل ایزو سیانات با ایلید سولفونیوم پایدار (۱۷) محصول

افزایشی (۱۸) تولید می‌شود که در اثر پیرولیز و تحت شرایط رفلاکس با دکالین تولید دو نوع اکسازول با نسبت ۱:۶

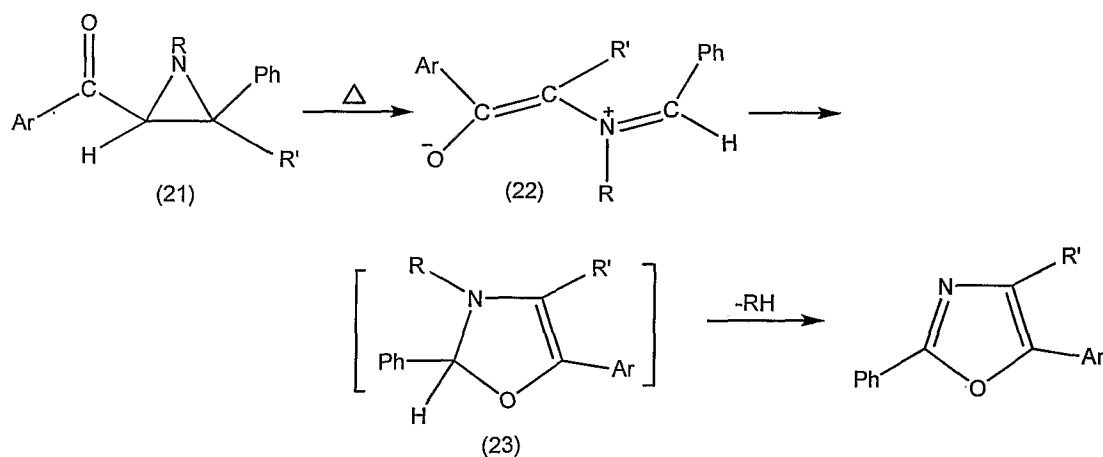
می‌کند. مکانیسم پیشنهادی برای سنتز اکسازول (۱۹) شامل حلقه زایی ترکیب (۱۸) در فرم انولی خود می‌باشد

[۱۵]



شکل ۸-۱

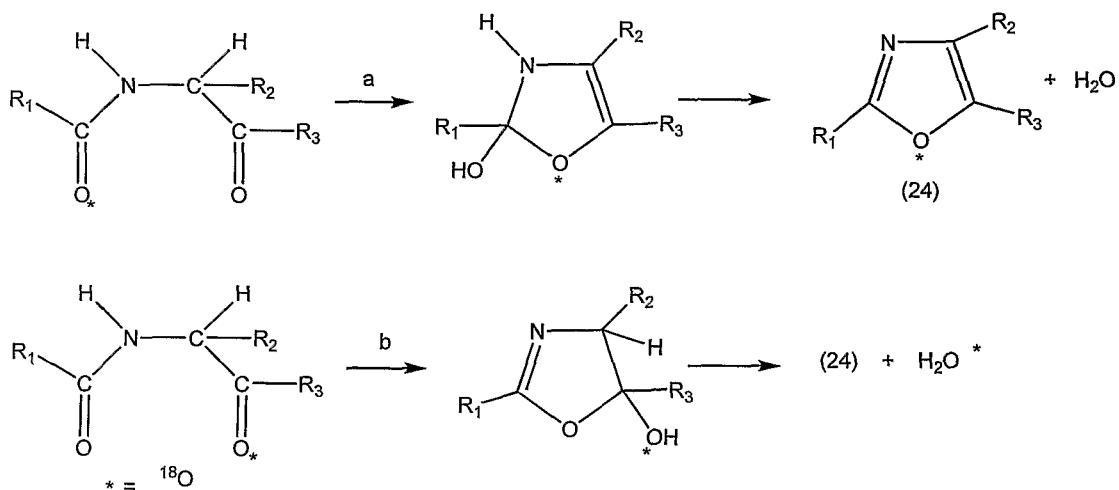
از طریق نو آرائی آسیل آزیریدین به اکسازول : در اثر ترمولیز ۲- آروئیل-۳-فنیل آزیریدین (۲۱) در 220°C ترکیب ۲- فنیل-۵- آریل اکسازول تولید می شود. حد واسط پیشنهاد شده ایلید آزومتین (۲۲) نام دارد که در اثر شکستن ناجور پیوند C-C آزیریدین حاصل می شود، این ترکیب بعد از حلقوی شدن تولید اکسازولین (۲۳) را می کند که از طریق مکانیسم حذفی- رادیکالی به اکسازول اکسید می شود [۱۶].



شکل ۱-۹

ستز اکسازول به روش رابینسن- گابریل و واکنشگرهای جدید تشکیل دهنده حلقه همراه با آب زدائی : یکی از قدیمی ترین و مفیدترین روش های ستز اکسازول شامل واکنش α - آسیل آمینو کربونیل با واکنشگرهای حلقه زای آب زدائی کننده نظیر $(\text{PCl}_5, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{POCl}_3, \text{SOCl}_2)$ می باشد. تا مدت ها اطلاعات اندکی در مورد جزئیات این روش در دست بود ولی اخیراً توسط تکنیک طیف سنجی جرمی و نشان دار کردن با ^{18}O تفاوت های ما بین مکانیسم های پیشنهادی و همچنین تعیین مسیر انجام واکنش مشخص گردیده است. وقتی اکسیژن گروه کربنیل آمیدی با ^{18}O نشاندار شود ایزوتوپ ^{18}O در حلقه اکسازول یافت می شوند (مسیر a). ولی وقتی اکسیژن گروه کربنیل کتونی نشاندار می شود اثری از ^{18}O در حلقه اکسازول یافت نمی شوند. (مسیر b) [۱۷, ۱۸].

اگر در ستز رابینسن- گابریل از واکنشگرهای آب زدائی کننده حلقه زای نظیر PCl_5 یا POCl_3 , H_2SO_4 یا SOCl_2 استفاده شود غالباً اکسازول با راندمان پایینی حاصل می شود ولی در صورت استفاده از پلی فسفریک اسید راندمان تا ۶۰-۵۰٪ افزایش می یابد [۱۹, ۲۰].

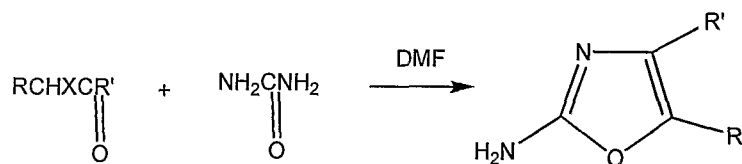


شکل ۱۰-۱

۲-آمینو اکسازولها : ۲-آمینو اکسازول از واکنش α -هالوکتون‌ها با اوره در حضور

DMF در 105°C حاصل می‌شود. با استفاده از اوره تک استخلافی و اوره دو استخلافی می‌توان آمینو اکسازولهای

استخلافدار را تولید کرد [۲۱].



شکل ۱۱-۱

۱-۲-۲-ایزوکسازولها :

معمول‌ترین روش جهت تهیه آمینو ایزوکسازولها واکنش هیدروکسیل آمین با مشتقات کتو نیتریل [۲۲] و

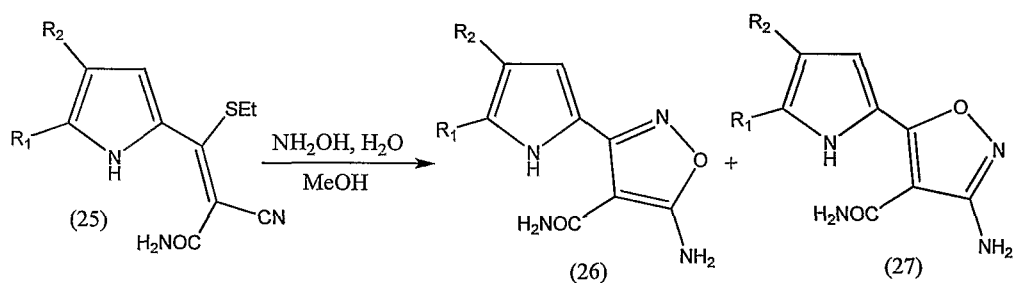
همچنین مشتقات استیلنی [۲۳] و آلنی [۲۴] می‌باشد.

در اثر واکنش ما بین ترکیب (۲۵) که در آن گروه NH پیرویل و گروه کارباموئیل تنها در موقعیت syn نسبت

به هم قرار دارند، در حضور هیدروکسیل آمین و متانول دو محصول حاصل می‌شود که راندمان محصول ۵- آمینو

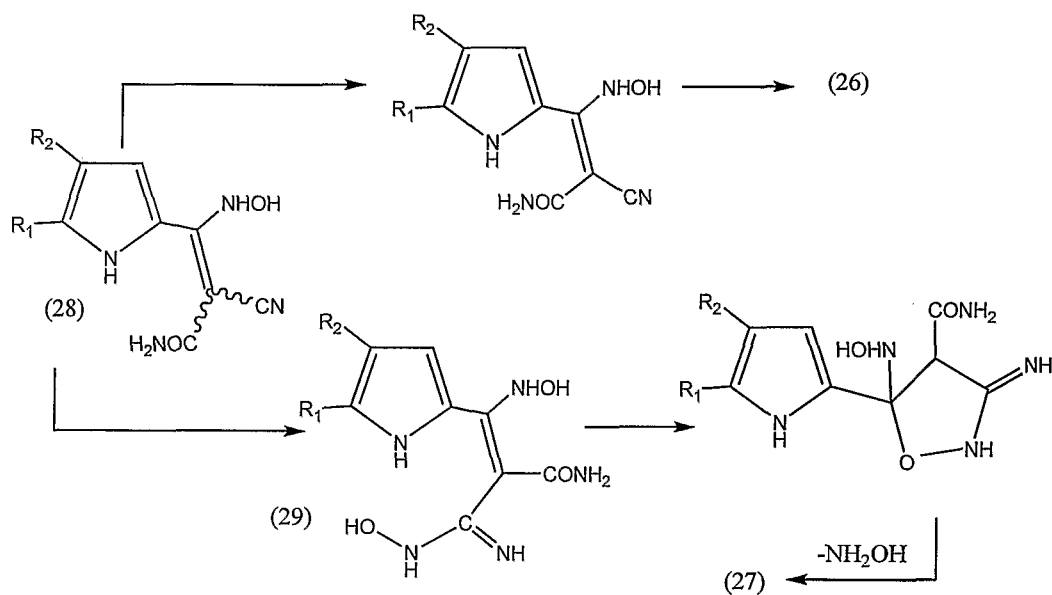
ایزوکسازول ۹۷-۹۵٪ و راندمان محصول ۳- آمینو ایزوکسازول ۵-۳٪ می‌باشد. برای اینکه تنها محصول با درصد

بالا را داشته باشیم باید ترکیب (۲۵) با هیدروکسیل آمین در حضور THF تحت رفلکس قرار گیرد.



شکل ۱-۱۲

علت تشکیل محصول ۵-آمینو و ۳-آمینو به این دلیل است که همانطور که در شکل (۱-۱۳) مشخص است، در اثر واکنش ترکیب (۲۵) با هیدروکسیل آمین حد واسط (۲۸) حاصل می‌شود که این حد واسط به دو فرم *Z*, *E* وجود دارد که ایزومر *Z* به سرعت به محصول ۵-آمینو ایزوکسازول تبدیل می‌شود در حالی که ایزومر *E* اندکی به ایزومر *Z* تبدیل می‌شود و مقادیر بیشتری از فرم *E* با مولکول دومی از هیدروکسیل آمین واکنش داده و تولید محصول افزایشی بیس (۲۹) را می‌کند که این محصول با از دست دادن هیدروکسیل آمین تولید محصول فرعی یعنی همان ۳-آمینو را می‌کند [۲۵].

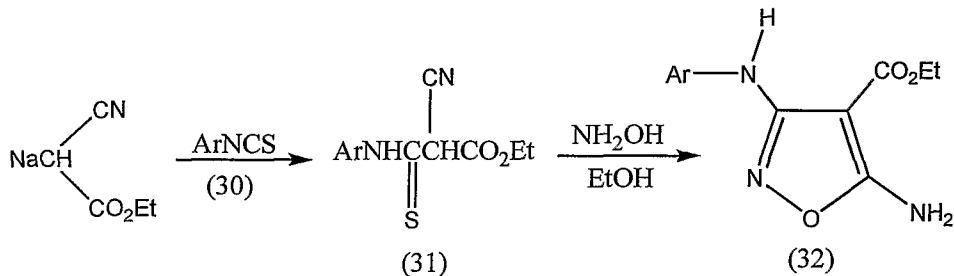


شکل ۱-۱۳

۵- آمینوایزوکسازولها: واکنش سدیم اتیل سیانوآستات با آریل تیوسیانات (۳۰) در اتانول و در دمای اتاق

تولید اتیل آریل تیو کارباموئیل سیانوآستات (۳۱) با راندمان بالا را می‌کند. این ترکیب تحت رفلکس با هیدروکسیل

آمین و اتانول تولید ۵- آمینوایزوکسازول (۳۲) را می‌کند [۲۶].



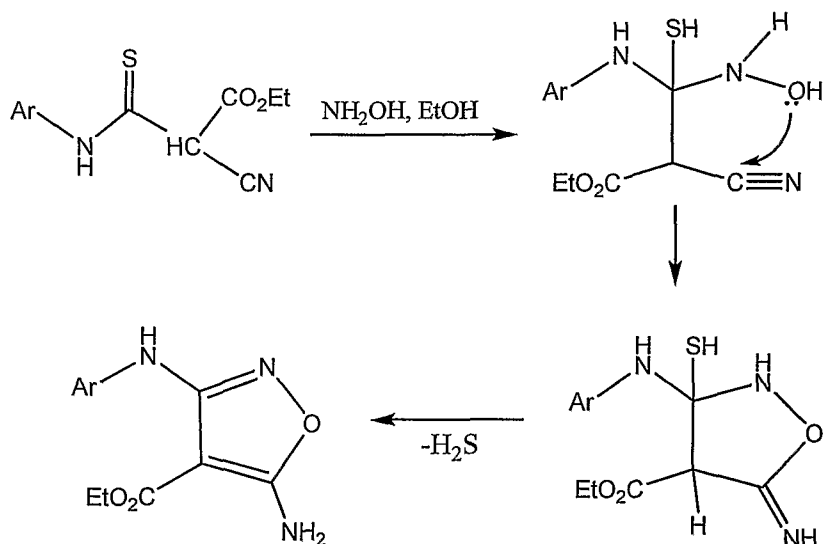
شکل ۱-۱۳

مکانیسم واکنش در شکل (۱-۱۴) آورده شده و به این ترتیب است که اتم نیتروژن گروه هیدروکسیل آمین به

اتم کربن گروه C=S از ترکیب (۳۱) حمله می‌کند و باعث باز شدن پیوند C=S و جانشینی گروه هیدروکسیل

آمین می‌شود که در ادامه با حمله اتم اکسیژن گروه هیدروکسیل آمین به اتم کربن گروه نیتریل حد واسطی ایجاد

می‌شود که این حد واسط با از دست دادن سولفید هیدروژن تبدیل به محصول مورد نظر می‌شود [۲].



شکل ۱-۱۴