

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تعهدنامه‌ی اصالت اثر و رعایت حقوق دانشگاه

تمامی حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج، ابتکارات، اختراعات و نوآوری‌های ناشی از انجام این پژوهش، متعلق به **دانشگاه محقق اردبیلی** می‌باشد. نقل مطلب از این اثر، با رعایت مقررات مربوطه و با ذکر نام دانشگاه محقق اردبیلی، نام استاد راهنما و دانشجو بلامانع است.

اینجانب اعظم علی‌آبادی دانش‌آموخته‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی دانشکده‌ی علوم دانشگاه محقق اردبیلی به شماره‌ی دانشجویی ۹۰۲۲۹۳۱۰۶ که در تاریخ ۹۲/۸/۱۴ از پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود تحت عنوان **سنترمشقات جدید ۲- تیوهیدانتوئین با استفاده از واکنش افزایشی مایکل تحت شرایط بدون حلال.**

دفاع نموده‌ام، متعهد می‌شوم که:

- این پایان‌نامه را قبلاً برای دریافت هیچ‌گونه مدرک تحصیلی یا به عنوان هرگونه فعالیت پژوهشی در سایر دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزشی و پژوهشی داخل و خارج از کشور ارائه ننموده‌ام.
- مسئولیت صحت و سقم تمامی مندرجات پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود را بر عهده می‌گیرم.
- این پایان‌نامه، حاصل پژوهش انجام شده توسط اینجانب می‌باشد.
- در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران استفاده نموده‌ام، مطابق ضوابط و مقررات مربوطه و با رعایت اصل امانتداری علمی، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در متن و فهرست منابع و مآخذ ذکر نموده‌ام.
- چنانچه بعد از فراغت از تحصیل، قصد استفاده یا هرگونه بهره‌برداری اعم از نشر کتاب، ثبت اختراع و ... از این پایان‌نامه را داشته باشم، از حوزه‌ی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی، مجوزهای لازم را اخذ نمایم.
- در صورت ارائه‌ی مقاله‌ی مستخرج از این پایان‌نامه در همایش‌ها، کنفرانس‌ها، سمینارها، گردهمایی‌ها و انواع مجلات، نام دانشگاه محقق اردبیلی را در کنار نام نویسندگان (دانشجو و اساتید راهنما و مشاور) ذکر نمایم.
- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن (منجمله ابطال مدرک تحصیلی، طرح شکایت توسط دانشگاه و ...) را می‌پذیرم و دانشگاه محقق اردبیلی را مجاز می‌دانم با اینجانب مطابق ضوابط و مقررات مربوطه رفتار نماید.

نام و نام خانوادگی دانشجو: اعظم علی‌آبادی

امضا

تاریخ ۹۲/۸/۱۴



دانشکده‌ی علوم
گروه آموزشی شیمی کاربردی

پایان‌نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد
در رشته‌ی شیمی گرایش آلی

عنوان:

سنتز مشتقات جدید ۲ – تیوهیدانتوئین با استفاده از واکنش افزایشی مایکل تحت شرایط

بدون حلال

استاد راهنما:
دکتر غلامحسین ایمانزاده

استاد مشاور:
دکتر محمدرضا زمانلو

پژوهشگر:
اعظم علی آبادی

پاییز ۹۲

تقدیم به:

روح جاودان پدر و مادرم که یاد و خاطرشان در ذهن و قلمم همیشه باقیست.

تقدیم به:

همسر عزیزم که زیبایی زندگی را برایم چنیدن برابر کرد. صورانه همراه و همدمم است، به من استواری و استقامت

در مواجهه با مشکلات و رسیدن به اهدافم را آموخت.

تقدیم به:

خواهران عزیزم که بودن در کنارشان همواره تسلی بخش و جودم است.

پاسکزاری:

پس از حمد و سپاس از خداوند مهربان که همواره پیشاپیش من گام برداشت و راه را برایم هموار کرد، پشت سرم بود تا تکیه

گاهم باشد و کنارم بود تا امنیت و آرامش را احساس کنم.

از تمامی زحمات استاد راهنمای گرامی، جناب آقای دکتر علاء محسن ایانزاده که راهنماییهای ایشان را هکشتای کارم بود

ممنون و سپاسگزارم.

از جناب آقایان دکتر محمد رضا زمانلو (مشاور) و دکتر فاروق نصیری (داور داخلی) بخاطر بازخوانی و داوری این پرونده نیز

پاسکزارم.

از جناب آقای دکتر منصوری بابت تمام نظرات مفیدشان کمال تشکر را دارم.

از همکلاسیهای عزیزم خانم مونا موسوی، سمیه رضایی، باب اصلائی و آقایان ناصر رستم زاده، رامین محسن زاده، بهراد

فانحه که کار کردن در کنارشان را هرگز فراموش نمیکنم، پاسکزارم.

نام خانوادگی دانشجو: علی آبادی	نام: اعظم
عنوان پایان نامه: سنتز مشتقات جدید ۲-تیوهیدانتوئین با استفاده از واکنش افزایشی مایکل تحت شرایط بدون حلال	
استاد راهنما: دکتر غلامحسین ایمانزاده استاد مشاور: دکتر محمدرضا زمانلو	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: شیمی
گرایش: آلی	دانشگاه: محقق اردبیلی
دانشکده: علوم	تاریخ دفاع: ۹۲/۸/۱۴
تعداد صفحات: ۹۵	
چکیده:	
<p>حفظ محیط زیست و جلوگیری از تولید ضایعات همواره مورد تایید پژوهشگران بوده است. کاهش و یا حذف حلال های آلی یکی از اهداف مهم شیمی سبز است. یکی از واکنش های مهم و اساسی در شیمی سنتزی واکنش آزامایکل است، اغلب فرآورده های به دست آمده از این واکنش ها دارای خواص بیولوژیکی هستند. براین اساس تحقیقات گسترده ای در این زمینه انجام شده است.</p> <p>به دلیل اهمیت بیولوژیکی و فارماکولوژیکی تیوهیدانتوئین و مشتقات آن (مانند کاهش دهنده چربی خون، ضدسرطان، ضد تیروئید، ضد ویروس، ضد میکروب) و در زمینه های دیگر (نظیر چاپ پارچه و تولید رزین ها و پلاستیک ها)، در این پژوهش ۵،۵-دی فنیل-۲-تیوهیدانتوئین (DPTH) و مشتقات آن، از واکنش افزایش آزامایکل با استرهای β,α-غیر اشباع در غیاب حلال، با استفاده از پتاسیم کربنات (K_2CO_3) به عنوان باز در مجاورت تترابوتیل آمونیوم برماید (TBAB) سنتز شده اند. در دمای اتاق، این افزایش در موقعیت N(۳)، DPTH اتفاق می افتد، اما با افزایش دما تا $80^\circ C$، واکنش در هر دو موقعیت N(۳) و N(۱) انجام می پذیرد. ساختار همه ترکیبات توسط طیف های $^{13}C-NMR$، ^1H-NMR، IR تایید شده است.</p>	
کلید واژه ها: استرهای β,α -غیر اشباع، افزایش آزامایکل، ۵،۵-دی فنیل-۲-تیوهیدانتوئین، شرایط بدون حلال.	

فصل اول: مقدمه

۱-۱- شیمی سبز.....	۲
۱-۱-۱- واکنش‌های آلی تحت شرایط حلال.....	۲
۱-۲-۱- واکنش‌های آلی تحت شرایط بدون حلال.....	۳
۲-۱- واکنش‌های افزایش مایکل.....	۴
۱-۲-۱- واکنش‌های افزایش مایکل در حلال.....	۴
۲-۲-۱- واکنش‌های افزایش مایکل در غیاب حلال.....	۵
۱-۲-۲-۱- واکنش‌های آزامایکل.....	۶
۳-۱- تیوهیدانتوئین‌ها و شیمی آن‌ها.....	۷
۴-۱- واکنش‌های تیوهیدانتوئین‌ها.....	۱۲
۵-۱- سنتز تیوهیدانتوئین‌ها.....	۱۴

فصل دوم: بخش تجربی

۱-۲- اطلاعات کلی.....	۲۵
۲-۲- روش کار عمومی برای سنتز DPTH (۵،۵-دی فنیل ۲-تیوهیدانتوئین).....	۲۵
۳-۲- تهیه استرهای β,α -غیر اشباع متقارن.....	۲۸
۴-۲- روش کار عمومی برای سنتز فوماریک‌استرهای متقارن.....	۲۸
۵-۲- روش کار برای افزایش مایکل ۵،۵-دی فنیل ۲-تیوهیدانتوئین (DPTH) به استرهای آکریلات و فومارات.....	۲۹

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۳- هدف.....	۳۷
۲-۳- نمونه‌ای از تحلیل طیف‌های ترکیبات سنتز شده.....	۴۴
۳-۳- مکانیسم پیشنهادی برای واکنش DPTH با استرهای آکریلات و فومارات.....	۴۸
۴-۳- نتیجه‌گیری.....	۴۸
۵-۳- پیشنهادات.....	۴۹
منابع و مأخذ:.....	۵۶

فهرست جداول

شماره و عنوان جدول	صفحه
جدول ۱-۳: بررسی اثر حلال و دما بر واکنش مدل با DABCO.....	۳۸
جدول ۲-۳: بررسی اثر باز و دما بر واکنش مدل با TBAB و بدون حضور TBAB.....	۳۹
جدول ۳-۳: نتایج واکنش DPTH با استرهای آکریلات و فومارات در مجاورت پتاسیم کربنات و در حضور TBAB.....	۴۱

۵۶	شکل (۱-۴) طیف FT-IR ترکیب (a) (در پودر KBr).....
۵۷	شکل (۲-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (a) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۵۸	شکل (۳-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (a) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۵۹	شکل (۴-۴) طیف FT-IR ترکیب (b) (در پودر KBr).....
۶۰	شکل (۵-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (b) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۶۱	شکل (۶-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (b) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۶۲	شکل (۷-۴) طیف Mass ترکیب (b).....
۶۳	شکل (۸-۴) طیف FT-IR ترکیب (c) (در پودر KBr).....
۶۴	شکل (۹-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (c) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۶۵	شکل (۱۰-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (c) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۶۶	شکل (۱۱-۴) طیف FT-IR ترکیب (d) (در پودر KBr).....
۶۷	شکل (۱۲-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (d) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۶۸	شکل (۱۳-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (d) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۶۹	شکل (۱۴-۴) طیف FT-IR ترکیب (e) (در پودر KBr).....
۷۰	شکل (۱۵-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (e) (CDCl_3 , 300 MHz).....
۷۱	شکل (۱۶-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (e) (CDCl_3 , 75 MHz).....
۷۲	شکل (۱۷-۴) طیف Mass ترکیب (e).....
۷۳	شکل (۱۸-۴) طیف FT-IR ترکیب (f) (در پودر KBr).....
۷۴	شکل (۱۹-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (f) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۷۵	شکل (۲۰-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (f) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۷۶	شکل (۲۱-۴) طیف FT-IR ترکیب (g) (در پودر KBr).....
۷۷	شکل (۲۲-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (g) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۷۸	شکل (۲۳-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (g) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۷۹	شکل (۲۴-۴) طیف FT-IR ترکیب (h) (در پودر KBr).....
۸۰	شکل (۲۵-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (h) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۸۱	شکل (۲۶-۴) طیف FT-IR ترکیب (i) (در پودر KBr).....
۸۲	شکل (۲۷-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (i) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۸۳	شکل (۲۸-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (i) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۸۳	شکل (۲۹-۴) طیف FT-IR ترکیب (j) (در پودر KBr).....
۸۵	شکل (۳۰-۴) طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (j) (CDCl_3 , 400 MHz).....
۸۶	شکل (۳۱-۴) طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب (j) (CDCl_3 , 100 MHz).....
۸۷	شکل (۳۲-۴) طیف FT-IR ترکیب (k) (در پودر KBr).....

- ۸۸(CDCl₃, 400 MHz) (k) طیف ¹H-NMR ترکیب (۳۳-۴) شکل
- ۸۹(CDCl₃, 100 MHz) (k) طیف ¹³C-NMR ترکیب (۳۴-۴) شکل
- ۹۰(KBr پودر (l) (در پودر KBr) طیف FT-IR ترکیب (۳۵-۴) شکل
- ۹۱(CDCl₃, 400 MHz) (l) طیف ¹H-NMR ترکیب (۳۶-۴) شکل
- ۹۲(CDCl₃, 100 MHz) (l) طیف ¹³C-NMR ترکیب (۳۷-۴) شکل
- ۹۳(KBr پودر (m) (در پودر KBr) طیف FT-IR ترکیب (۳۸-۴) شکل
- ۹۴(CDCl₃, 400 MHz) (m) طیف ¹H-NMR ترکیب (۳۹-۴) شکل
- ۹۵(CDCl₃, 100 MHz) (m) طیف ¹³C-NMR ترکیب (۴۰-۴) شکل

فهرست علائم اختصاری

مفهوم یا توضیح	علامت اختصاری
1,4-Diazabicyclo[2, 2, 2]octan	DABCO
Dimethyl sulfoxide	DMSO
Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide	TBAB
5,5-Diphenyl-2-Thiohydantoin	DPTH
<i>N,N</i> -Dimethylformamide	DMF
Phenyl	Ph
Thin Layer Chromatography	TLC
Nuclear Magnetic Resonance	NMR
4-(Dimethylamino)pyridine	DMAP
Boc-hydrazine carbonylimidazole	Boc-NH-NH-CO-IM
<i>N,N'</i> -Diisopropyl carbodiimide	DIC
Microwave	MW
Sulfamic acid	SA

فصل اول:

مقدمه

۱-۱- شیمی سبز^۱

طیف عظیمی از فرآورده‌های شیمیایی، که در صنایع جهان با ظرفیت چندین تن در سال تولید می‌شوند، سهم مهمی در بهبود کیفیت زندگی دارند. اما همراه با این محصولات، میلیون‌ها تن ضایعات، شامل فرآورده‌های جانبی واکنش‌ها، کاتالیزورها و حلال‌های مصرف شده نیز به وجود می‌آید. با توجه به اهمیت کاهش آلودگی محیط‌زیست و جلوگیری از تشکیل محصولات فرعی ناشی از فرآیندهای شیمیایی، دستیابی به روش‌های سنتزی سازگار با محیط‌زیست و با سمیت کمتر مورد توجه محققین می‌باشد (Clark, 2006).

با توجه به اینکه بسیاری از واکنش‌های شیمیایی در حلال صورت می‌گیرند، نقش حلال در شیمی اساسی می‌باشد. با وجود اینکه حلال‌های آلی به‌طور وسیعی هم در سنتز شیمیایی و هم در تکنیک‌های استخراج مورد استفاده قرار گرفته‌اند و تا حد زیادی جایگزین آب شده‌اند، اما افزایش آگاهی از آثار زیان‌بخش حلال‌های آلی بر سلامتی انسان و محیط‌زیست، توجه شیمیدانان را به جست‌وجوی تکنولوژی‌های سبز برانگیخته است. یکی از مهم‌ترین تکنیک‌ها به‌منظور انجام واکنش‌های شیمیایی، شرایط بدون حلال است (Tanaka & Toda, 2000). انجام واکنش‌های آلی در شرایط بدون حلال، تحت شرایط گرمایی به‌عنوان روش مهمی در سنتز ترکیبات آلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. انجام واکنش‌ها در غیاب حلال علاوه بر اینکه مطابق اصول شیمی سبز است، اغلب باعث کاهش زمان واکنش، افزایش بازده و سادگی روش نیز می‌گردد (Anastas & Warner, 1988).

۱-۱-۱- واکنش‌های آلی تحت شرایط حلال

واکنش‌های شیمیایی در حالت‌های گاز، مایع و جامد می‌توانند انجام گیرند اما اکثر این تبدیلات شیمیایی، معمولاً در فاز مایع انجام می‌پذیرند. فاز مایع، ایده‌آل‌ترین محیط برای انتقال حرارت در واکنش‌های شیمیایی گرمازا و گرماگیر است.

در واکنش‌های شیمیایی، حلال‌ها، شبکه کریستالی واکنشگرهای جامد را می‌شکنند، واکنشگرهای مایع یا گازی را حل می‌کنند و تاثیر قابل‌ملاحظه‌ای بر روی سرعت واکنش‌ها و تعادلات شیمیایی دارند. به‌علاوه در یک محلول هموزن، توسط همزدن، تکان دادن یا فرم‌های دیگر مخلوط کردن (که از طریق آن مولکول‌های واکنشگر به‌صورت مداوم و سریع به یکدیگر برخورد می‌کنند)، واکنشگرها می‌توانند به‌صورت موثر برهمکنش

داشته باشند. همچنین، چنانچه گرما یا سرمای یکنواخت مورد نیاز باشد، به راحتی می توان واکنش را انجام داد. نقش حلال در یک واکنش آلی، پیچیده تر از فراهم کردن یک محیط همگن برای برهمکنش واکنشگرها است. یک حلال توانایی کاهش یا افزایش سرعت یک واکنش را دارا می باشد که گاهی اوقات این اثر بسیار چشمگیر است.

نوع حلال می تواند بر سرعت واکنش تاثیرگذار باشد. همچنین می تواند باعث تغییر مسیر واکنش شود که این تاثیرات با تغییر در بازده و نسبت محصولات بروز می کنند. بنابراین یک حلال رابطه عمیق و جدایی ناپذیر با فرآیندهای شیمیایی از طریق حلال پوشی واکنشگرها، محصولات، حد واسطها و دیگر عوامل مداخله کننده دارد.

برهمکنش بین حلال و اجزای واکنش می تواند ماهیت الکترواستاتیکی، فضایی و پیکربندی داشته باشد. در هر حال این اثرات تغییری در ماهیت حلال ایجاد نمی کنند و حلال دست نخورده در پایان واکنش بازیافت می شود. در قدیم، تصور بر این بود که واکنش های شیمیایی در غیاب حلال انجام پذیر نیستند ولی امروزه بهترین واکنش، واکنش بدون حلال است (Walsh et al, 2007).

واکنش های شیمیایی در بستر حلال دارای معایب زیر هستند: (Cao et al, 2008)

۱- هزینه بالا.

۲- خطر زیست محیطی به دلیل استفاده از حلال های سمی و خورنده.

۳- طولانی بودن مدت زمان واکنش.

۴- مشکل جدا کردن محصولات از مخلوط واکنش.

۱-۱-۲- واکنش های آلی تحت شرایط بدون حلال

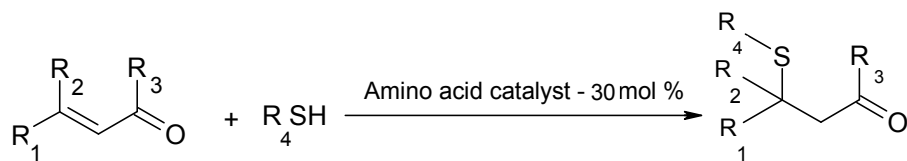
در اغلب واکنش های شیمیایی حلال نقش اصلی را داشته و به مقدار زیادی مورد استفاده قرار می گیرد، اما دارای معایبی است که به تعدادی از آنها قبلا اشاره شد. جهت رفع این مشکلات باید در انتخاب شرایط واکنش تجدید نظر شود. در این خصوص در جهت کاهش آلودگی، حلال های واکنش، سازگار با محیط زیست از قبیل حلال های زیر مطرح شده اند:

(۱) آب به عنوان یک حلال بسیار ارزان، بی خطر و قابل دسترس، نظر محققان را در راستای استفاده از حلال های کاملا بی خطر جلب کرده است. اما محدودیت هایی در استفاده از آب به دلیل قدرت حلالیت پایین آن برای بسیاری از ترکیبات آلی و همچنین حساسیت بعضی از کاتالیزورها به رطوبت و تخریب برخی از محصولات وجود دارد (Li & Chan, 2007).

(۲) در دهه های اخیر حلال هایی مانند مایعات یونی مورد توجه خاص پژوهشگران بوده، این ترکیبات

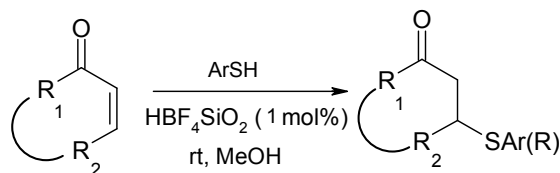
و حساسیت واکنشگرها نسبت به یک حلال به خصوص، بستگی دارد. برای مثال اگر واکنشگرها و محصولات نسبت به حلال‌های الکلی، حساس باشند می‌توانند باعث انجام واکنش هیدرولیز، تبادل استری، خودتراکمی و حتی افزایش مایکل برگشتی شوند. بنابراین در این شرایط حضور حلال‌هایی که گروه عاملی هیدروکسیل نداشته باشند، الزامی است (Mather et al, 2006).

مطابق با شمای (۲-۱)، آمینواسیدها به‌عنوان یک کاتالیزور ارزان، غیرسمی و بی‌خطر برای کاتالیز کردن واکنش افزایش تیومایکل به‌کار می‌روند. به‌هنگام استفاده از این کاتالیزورها، محصول واکنش در شرایط ملایم با بهترین بازده به‌دست می‌آید (Kumar & Akanksha, 2007).



شمای (۲-۱)

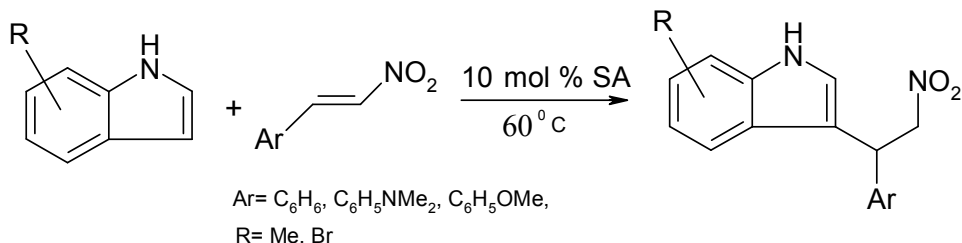
یک کاتالیزور هتروژن موثر برای افزایش مایکل یک ترکیب گوگرددار به ترکیبات کربونیل $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$ غیر β,α تحت شرایط بدون حلال می‌باشد. در مورد ۱، ۳-دی آریل ۲-پروپنون‌ها، واکنش به بهترین وجه ممکن در متانول انجام می‌گیرد (Sharma et al, 2008)، (شمای ۱-۳).



شمای (۳-۱)

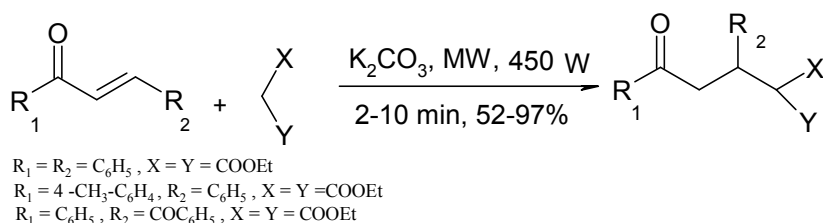
۲-۲-۱- واکنش‌های افزایش مایکل در غیاب حلال

بیشتر حلال‌های مورد استفاده در واکنش‌های شیمیایی مضر بوده، اغلب سمی و گران نیز هستند. علاوه بر آن، حلال‌ها مخصوصاً حلال‌های غیرپروتیک دمای جوش بالایی دارند و معمولاً به‌سختی از محیط واکنش حذف می‌گردند. در مقابل، واکنش‌های بدون حلال نه تنها از نظر زیست‌محیطی اهمیت زیادی دارند بلکه از نظر بازده واکنش، انتخاب‌پذیری و ساده بودن روش‌ها نیز بسیار کارآمد هستند (Yang et al, 2006). طبق شمای (۴-۱)، افزایش مایکل ایندول‌ها و پیرول‌ها با نیتروالفین‌هایی که کمبود الکترون دارند تحت شرایط بدون حلال با سولفامیک‌اسید (SA) کاتالیز می‌شوند. این واکنش در حلال‌های مختلف نیز انجام شده است، نتایج نشان می‌دهد نسبت به شرایط بدون حلال واکنش در مدت‌زمان بسیار طولانی‌تری انجام شده و بازده واکنش نیز کمتر است (An et al, 2007).



شمای (۴-۱)

واکنش افزایش مایکل کتون‌های α - β غیراشباعی، طبق شمای (۵-۱)، تحت تابش مایکروویو با ترکیبات متیلن فعال شده در حضور K_2CO_3 انجام می‌گیرد که سرعت واکنش بالا می‌رود و محصولات مربوطه را با راندمان متوسط تا خوب تولید می‌کند (Rao & Jothilingam, 2005).

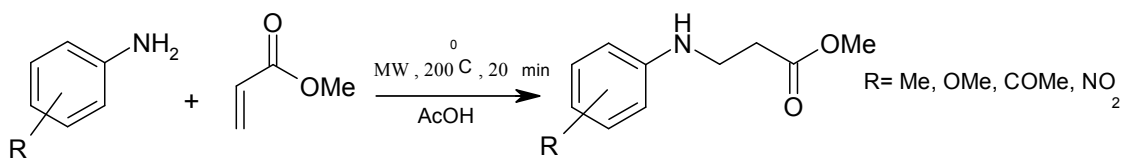


شمای (۵-۱)

۱-۲-۲-۱- واکنش‌های آزامایکل

واکنش افزایشی آزامایکل یکی از مهم‌ترین واکنش‌ها در سنتز ترکیبات آلی بوده که برای تشکیل پیوند C-N در این ترکیبات به کار می‌رود.

تابش ریزموج در شرایط بدون حلال، سنتز استرهای β -آمینوآریل‌های مشتق شده توسط واکنش مایکل را تسریع می‌کند. β -آمینواسترها و مشتقات آن‌ها به‌طور وسیع در صنعت داروسازی کاربرد دارند (شمای ۶-۱).



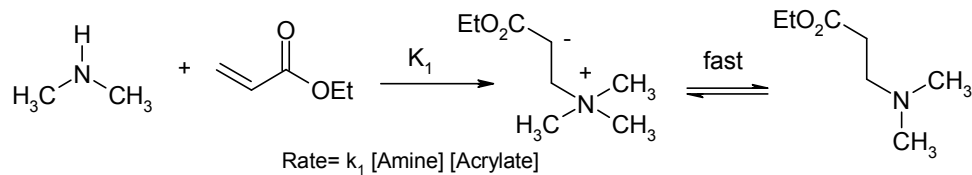
شمای (۶-۱)

تابش ریزموج زمان انجام واکنش را کاهش داده و بازده را نسبت به حالت گرمایی افزایش می‌دهد. استرها

نیز می‌توانند به آسانی هیدرولیز شده و β -آمینوآریل‌های مشتق شده مربوطه را به وجود آورند. (Amore et al, 2006).

طبق شمای (۷-۱)، در بین ترکیبات مختلف نیتروژن‌دار، آمین‌ها راحت‌تر می‌توانند به عنوان نوکلئوفیل

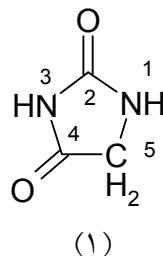
وارد واکنش آزامایکل شوند. از آنجایی که آمین‌ها می‌توانند هم به‌عنوان نوکلئوفیل و هم به‌عنوان باز عمل نمایند، نیازی به استفاده از باز در این واکنش‌ها نمی‌باشد (Duan et al, 2006).



شمای (۷-۱)

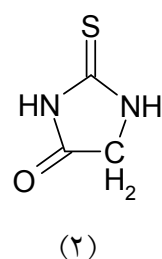
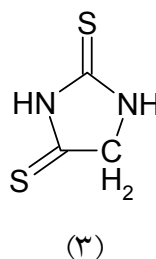
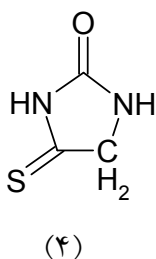
۳-۱- تیوهیدانتوئین‌ها و شیمی آن‌ها

یک ایمیدازولیدی آن^۱ که شامل دو گروه کربونیل در موقعیت ۲ و ۴ و دو اتم نیتروژن در موقعیت ۱ و ۳ باشد، ترکیب هیدانتوئین^۲ (۱) یا ۴-اکسوایمیدازولیدین-۲-آن^۳ نامیده می‌شود.



تیوهیدانتوئین‌ها^۴ یا ۴-اکسوایمیدازولیدین-۲-تیون^۵، مشتقات گوگردی هیدانتوئین‌ها هستند که اکسیژن گروه‌های کربونیل در موقعیت ۲ و ۴ به وسیله اتم‌های سولفور جایگزین شده است. بسته به محل اتم سولفور در حلقه هتروسیکل، ۳ نوع تیوهیدانتوئین وجود دارد؛ تیوهیدانتوئینی که اکسیژن کربونیل در موقعیت ۲ به وسیله یک اتم سولفور جایگزین شده است، به‌عنوان ۲-تیوهیدانتوئین (۲) شناخته می‌شود و اگر جایگزینی اتم سولفور در موقعیت ۲ و ۴ انجام شود، ۴،۲-دی‌تیوهیدانتوئین (۳) و چنانچه اتم سولفور در موقعیت ۴ جایگزین شود، ترکیب با نام ۴-تیوهیدانتوئین (۴) شناخته می‌شود (Antipin et al, 2008؛ Khodair et al, 2004).

ساختار تیوهیدانتوئین‌ها به‌گونه‌ای است که می‌توانند با گروه‌های دیگر ترکیب شده و جانشینی در موقعیت ۱، ۳ و ۵ انجام شود. برطبق طبیعت و موقعیت گروه‌های استخلافی، تیوهیدانتوئین‌ها محدوده



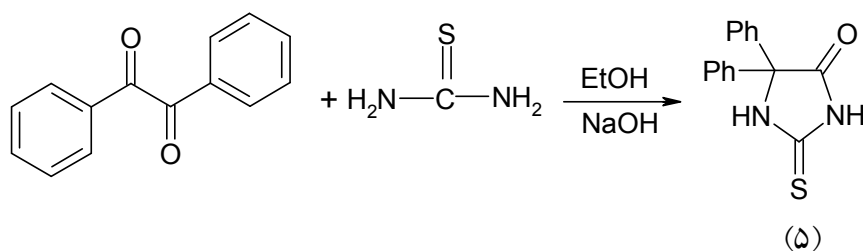
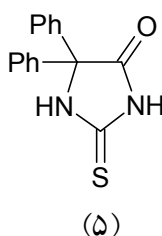
1- Imidazolidione
4- Thiohydantoin

2- Hydantoin
5- 4-oxoimidazolidine-2-thione

3- 4-oxoimidazolidine-2-one

وسیع از فعالیت‌های بیولوژیکی (مانند کاهش دهنده چربی خون^۱، ضدسرطان^۲، ضدجوش‌زنی^۳، ضدتیروئید^۴، ضدویروس و ضد میکروب) را از خود نشان می‌دهند.

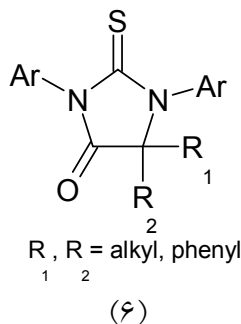
گزارش شده است که ترکیب ۵،۵-دی‌فنیل-۲-تیوهیدانتوئین (۵)، دارای فعالیت کاهش دهنده چربی خون و همچنین بازدارنده تحریک تیروکسین در پاسخ به میتوکندریا^۵ (ماده‌ای که انرژی را به فرم قابل استفاده در سلول تبدیل می‌کند) می‌باشد. به‌علاوه، این ترکیب دارای یک تأثیر بازدارندگی (وابسته به زمان و مقدار مشخص آن) بر روی سنتز و تکثیر DNA در سلول‌های عروقی می‌باشد، این ماده همچنین توانایی بازدارندگی آنژیوژنسیز^۶ را دارا می‌باشد. ترکیب (۵) از تراکم تیواوره و بنزیل طبق شمای (۸-۱) سنتز می‌شود (Elwood et al, 1972؛ Marx et al, 1971؛ Shih et al, 2004؛ Liton & Islam, 2006).



شمای (۸-۱)

از مشتقات تیوهیدانتوئین‌ها به‌طور موثر برای درمان سرطان استفاده شده‌است. یکی از مهم‌ترین این مشتقات، ترکیب ۱،۳-دی‌آریل-۵،۵-دی‌آلکیل-۲-تیوهیدانتوئین (۶) است که برای درمان هورمون مقاوم سرطان پروستات به‌کار می‌رود (Bentarzi et al, 2010).

مشتق دیگری از تیوهیدانتوئین ترکیب (۷) است که دارای خاصیت ضدتومور می‌باشد در موقعیت ۵ دارای

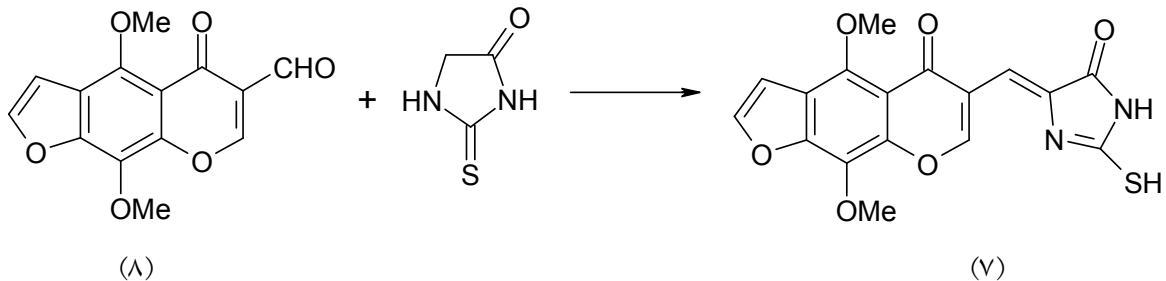


1- Hypolipidemic
4- Antithyroid

2- Anticarcinogenic
5- Mitochondri

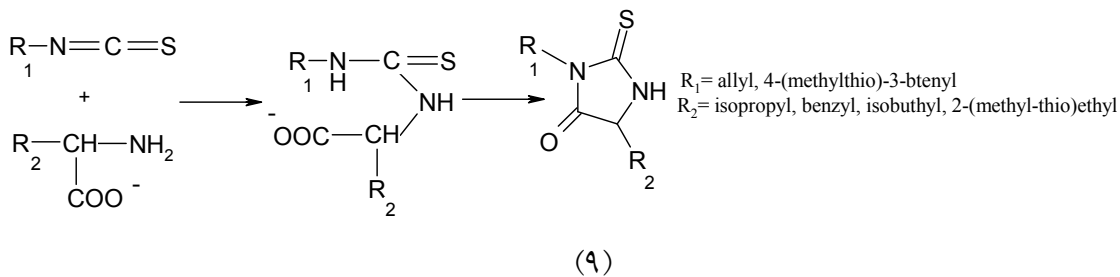
3- Antimutagenic
6- Angiogenesis

استخلاف ۹،۴-دی متوکسی-۵-اکسو-۵H-فورو[۳،۲-g] بنزوپیران-۶-کربوکسیل آلدهید (۸) است که در اثر تراکم این ماده با ۲-تیوهیدانتوئین براساس شمای (۹-۱) سنتز می شود (Majd-El-Din et al, 2010؛ Khodair et al, 1998؛ Grimaudo et al, 2001).



شمای (۹-۱)

همچنین ۲-تیوهیدانتوئین‌هایی که در موقعیت ۳ و ۵ استخلاف دار باشند (۹)، دارای فعالیت ضد-جهش‌زنی هستند، این ترکیبات مهم از واکنش آلایل‌ایزوتیوسیانات (AITC) یا ۴-(متیل‌تیو)-۳-بوتنیل-ایزوتیوسیانات (MTBI) با آمینواسیدهای مختلف طبق شمای (۱۰-۱) سنتز می‌شود (Takahashi et al, 1998؛ Takahashi et al, 2005).



شمای (۱۰-۱)

از دیگر کاربردهای تیوهیدانتوئین‌ها، فعالیت ضدتیروئیدی است که در ترکیبات ۵-آلکیل-۲-تیوهیدانتوئین (۱۰) مشاهده شده است. این ترکیبات استخلاف‌های غیرقطبی در موقعیت ۵ دارند. اگر این استخلاف‌ها اتیل، متیل، پروپیل، ایزوپروپیل، بوتیل و ایزوبوتیل باشد درصد بالایی از این فعالیت را نشان می‌دهد (et al, 1958). (Kilpatrick).

از دیگر خواص بسیار مهم تیوهیدانتوئین‌ها فعالیت ضدویروسی است. به‌عنوان مثال ترکیبات ۵-آریلیدین-۳-آریل-۲-تیوهیدانتوئین‌ها (۱۱) فعالیت قوی در برابر ویروس تبخال از خود نشان می‌دهند که روشی برای سنتز آن در شمای (۱۱-۱) ذکر شده است. همچنین مشتقات S-گلوکوپیرانوزیل-تیوهیدانتوئین‌های (۱۲)،