

شکر رحمت
رحمت
رحمت



دانشگاه اصفهان

دانشکده شیمی

گروه شیمی آلی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

سنتز یک مرحله‌ای مشتقات ۱،۲،۴-اکسادیازول دارای استخلاف سولفونامید

استاد راهنما:

دکتر حسن زالی بوئینی

پژوهشگر:

ژاله نجفی سرپیری

دی ماه ۱۳۹۲

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج
مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی
از تحقیق موضوع این پایان‌نامه متعلق
به دانشگاه اصفهان است.
دانشجو موظف به رعایت آیین‌نامه و
منشور اخلاقی در پژوهش برای ارائه و
یا چاپ مطالب مستخرج از پایان‌نامه
خود است.



دانشگاه اصفهان

دانشکده شیمی

گروه آلی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گروه شیمی آلی

خانم ژاله نجفی سرپیری

تحت عنوان

سنتز یک مرحله‌ای مشتقات ۱،۲،۴-اکسادیازول دارای استخلاف سولفون آمید

در تاریخ ۹۲/۱۰/۲۵ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

۱-استاد راهنمای پایان نامه : دکتر حسن زالی بوئینی

با مرتبه‌ی علمی استادیار امضا

۲-استاد داور داخل گروه : دکتر حمیدرضا معماریان

با مرتبه‌ی علمی استاد امضا

۳-استاد داور داخل گروه : دکتر عباس رحمتی

با مرتبه‌ی علمی استادیار امضا

امضای مدیر گروه

تقدیم به:

مقدس‌ترین واژه‌های ذهنم

آیه‌های مهربانی و فداکاری

پدر و مادر عزیزم

همراه همیشگی‌ام، خواهر خوبم

و تقدیم به روان پاک برادر عزیزم

که زندگی‌ام بی‌وجودش گرمی ندارد و جایگاه سبزش همیشه در باغ

زندگیم خالیست...

چکیده

۴،۲،۱- اکسادیازولها دسته مهمی از هتروسیکلها با طیف وسیعی از کاربردهای دارویی هستند. از آنجایی که سولفون آمیدها نیز دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی هستند، به نظر می‌رسد که مشتقات ۴،۲،۱- اکسادیازولهای دارای استخلاف سولفون آمید، دارای خواص بیولوژیک بوده و به این سبب حائز اهمیت فراوان باشند. آمیدواکسیمها، به طور معمول در سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها به کار می‌روند. ماده اولیه این روش، آریل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیواتها، هستند که می‌توان آنها را به راحتی طی دو مرحله از واکنش سولفونیل کلرید مربوط بدون صرف حرارت و با بازده کلی خوبی تهیه کرد. آمیدواکسیمها طی واکنشی تک مرحله با آریل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیواتها در مخلوط حلال سبز آب و اتانول در حضور باز مناسب و دمای ملایم منجر به سنتز مشتقات جدید ۴،۲،۱- اکسادیازولهای دارای گروه سولفونامید در موقعیت ۵ حلقه می‌شود. برای بدست آوردن بهترین نتیجه تمام شرایط واکنش مانند دما، حلال، باز و مقدار پیش ماده بهینه شده و در نهایت مشتقات مورد نظر با بازده بالا و در مدت زمان نسبتاً کوتاه ۱/۵-۴ ساعت بدست آمدند و توسط طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ شناسایی شدند. تعدادی از مشتقات به وسیله روش‌های FT-IR و آنالیز عنصری شناسایی گردید. ساختار دقیق یکی از مشتقات بدست آمده نیز توسط روش پراش اشعه X تعیین گردید. در این گزارش تلاش شده تا روشی جدید و کارآمد، تحت شرایط ملایم و سازگار با محیط زیست با استفاده از مواد ارزان قیمت و بی خطر برای سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولهای دارای گروه سولفونامید در موقعیت ۵ حلقه طی واکنشی تک مرحله ارائه شود. کارایی خوب، تشکیل گروه عاملی سولفونامیدی هم‌زمان با تشکیل حلقه هتروسیکل و سهولت انجام واکنش از مزایای این روش می‌باشند.

کلیدواژه : ۴،۲،۱- اکسادیازول، سولفونامید، هتروسیکل، حلال سبز، پیش ماده‌های آمیدواکسیم، کربن دی-

سولفید

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول : مقدمه و مروری بر پژوهش‌های انجام شده

۱-۱-۱-۱	مقدمه	۱
۲-۱	ترکیبات حلقوی چند عضوی با یک یا چند هترو اتم	۳
۳-۱	اکسادیازول‌ها	۴
۳-۱-۱	مقدمه	۴
۳-۳-۱	کاربرد، خواص دارویی و بیولوژیکی ۴،۲،۱- اکسادیازول‌ها	۵
۳-۳-۱	روش‌های سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازول‌ها	۶
۴-۱	کاربرد، خواص دارویی و بیولوژیکی سولفونامیدها	۱۶
۵-۱	آمیداکسیم‌ها	۱۶
۶-۱	واکنش‌های کربن دی‌سولفید با N -نوکلئوفیل‌ها	۱۷
۶-۱-۱	واکنش‌های کربن دی‌سولفید با آمونیاک، آمین‌های نوع اول و دوم	۱۷
۶-۱-۲	واکنش کربن دی‌سولفید با آمیدها	۲۰
۶-۱-۳	واکنش با سولفونامیدها	۲۱
۷-۱	شیمی سوپرامولکولی	۲۱
۸-۱	اهداف پژوهش	۲۲

فصل دوم: بخش تجربی

۱-۲	مقدمه	۲۳
۲-۲	دستگاه‌های مورد استفاده	۲۳
۲-۲-۱	دستگاه نقطه ذوب	۲۳
۲-۲-۲	طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR)	۲۳
۲-۲-۳	طیف‌سنج مادون قرمز (IR)	۲۳
۳-۲	مواد مورد استفاده	۲۴
۴-۲	جداسازی و شناسایی محصولات	۲۴
۵-۲	بازهای مورد استفاده	۲۴
۶-۲	تهیه سولفونامید	۲۴
۷-۲	سنتز پیش ماده‌های S, S -دی‌متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات	۲۴
۸-۲	سنتز پیش ماده‌های آمیداکسیم	۲۵
۹-۲	تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازول‌ها از پیش ماده های S, S -دی‌متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات و آمیداکسیم	۲۵
۹-۲-۱	بهبه‌سازی شرایط برای تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازول‌ها از پیش ماده S, S -دی‌متیل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات و آمیداکسیم	۲۵
۹-۲-۱-۱	بهبه‌سازی شرایط حلال واکنش	۲۵

۲۵.....	۲-۱-۹-۲-بهینه کردن باز مورد استفاده در واکنش.....
۲۶.....	۲-۱-۹-۳-بهینه کردن دمای واکنش.....
۲۶.....	۲-۱-۹-۴-بهینه کردن مقدار باز پتاسیم کربنات.....
۲۶.....	۲-۱-۹-۵-بهینه کردن مقدار پیش ماده S, S -دی متیل تولیل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات مورد استفاده در واکنش.....
۲۷.....	۲-۱-۹-۶-بهینه کردن مقدار کاتالیزور انتقال فاز.....
۲۷.....	۲-۹-۲-روش عمومی تهیه ۴,۲,۱-اکسادیازول ها از پیش ماده های S, S -دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیوات و آمیدواکسیم در آب و اتانول.....

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۲۸.....	۳-۱-۱-مقدمه.....
۲۹.....	۳-۲-بررسی نتایج حاصل از تهیه سولفونامید.....
۲۹.....	۳-۳-بررسی نتایج تهیه پیش ماده های S, S -دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات.....
۳۰.....	۳-۴-بررسی نتایج تهیه پیش ماده های آمیداکسیم.....
۳۱.....	۳-۵-۱-تهیه ۴,۲,۱-اکسادیازول ها از پیش ماده های S, S -دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیوات و آمیداکسیم.....
۳۱.....	۳-۵-۱-۱-بررسی نتایج حاصل از بهینه سازی شرایط واکنش.....
۳۱.....	۳-۵-۱-۱-۱-بهینه کردن حلال واکنش.....
۳۲.....	۳-۵-۱-۲-بررسی نتایج بهینه کردن باز مورد استفاده در واکنش.....
۳۲.....	۳-۵-۱-۳-بررسی نتایج بهینه کردن دمای واکنش.....
۳۳.....	۳-۵-۱-۴-بررسی نتایج بهینه کردن مقدار باز پتاسیم کربنات.....
۳۳.....	۳-۵-۱-۵-بررسی نتایج بهینه کردن مقدار پیش ماده S, S -دی متیل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات مورد استفاده در واکنش.....
۳۴.....	۳-۵-۱-۶-بررسی نتایج بهینه کردن مقدار کاتالیزور انتقال فاز هگزادسیل متیل آمونیوم برمید.....
۳۴.....	۳-۵-۲-بررسی نتایج روش عمومی تهیه ۴,۲,۱-اکسادیازول ها از پیش ماده های S, S -دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات و آمیداکسیم.....
۳۹.....	۳-۶-مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ۴,۲,۱-اکسادیازول.....
۴۱.....	۳-۷-نتیجه گیری.....
۴۳.....	۳-۸-نقاط ذوب و داده های طیفی.....
۶۰.....	۳-۹-جدول های مربوط به پراش اشعه X ترکیب (۱۰).....
۶۵.....	مراجع.....

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- داروهایی از دسته ترکیبات هتروسیکل	۳
شکل ۲-۱- انواع اکسادیازول	۴
شکل ۳-۱- واکنش جاننشینی نوکلئوفیلی در ۴،۲،۱- اکسادیازول	۴
شکل ۴-۱- جایگزینی استرها با ۴،۲،۱- اکسادیازول متناظر	۵
شکل ۵-۱- مشتقات ۴،۲،۱- اکسادیازول دارای اثر ضد کرم و ضد انگل	۵
شکل ۶-۱- مشتقات ۴،۲،۱- اکسادیازول در درمان بیماریهای معده‌ای- روده‌ای	۵
شکل ۷-۱- واکنش آسیله نمودن گروه هیدروکسیل آمیداکسیم	۶
شکل ۸-۱- استفاده از ترکیب کربونیک‌اسید آمیداکسیم را جهت تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازول	۶
شکل ۹-۱- حذف آب از مشتق آسیل آمیداکسیم	۷
شکل ۱۰-۱- واکنش β -کتوکربوکسیلیک استر و آمیداکسیم	۷
شکل ۱۱-۱- تهیه ترکیب مشتق ۴،۲،۱- اکسادیازول از ترکیب استات استرپارا- برموبنز آمیداکسیم	۷
شکل ۱۲-۱- استفاده از انیدریدها برای تهیه اکسادیازول	۷
شکل ۱۳-۱- استفاده از کربوکسیلیک استرها برای سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها	۸
شکل ۱۴-۱- واکنش استر فعال شده با آمیداکسیم	۸
شکل ۱۵-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازول با استفاده از آمید	۹
شکل ۱۶-۱- سنتز مشتقات ۴،۲،۱- اکسادیازول از آریل‌آلدهید با نیترواتان و آمونیوم استات	۹
شکل ۱۷-۱- تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازول را در دمای اتاق در حضور آمیداکسیم و آسیل کلرید	۱۰
شکل ۱۸-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازول با استفاده از واکنش اکسیم با Thianthrene	۱۰
شکل ۱۹-۱- تهیه اکسادیازول در حضور $HCl, ZnCl_2$	۱۰
شکل ۲۰-۱- تهیه اکسادیازول در حضور نیتریل و اسید لوئیس	۱۰
شکل ۲۱-۱- تهیه ۳،۲- دی هیدرو ۴،۲،۱- اکسادیازول	۱۱
شکل ۲۲-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها تحت تابش امواج مایکرو ویو در حضور KSF	۱۱
شکل ۲۳-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها تحت تابش امواج مایکرو ویو در حضور آلومینا	۱۱
شکل ۲۴-۱- واکنش یک مرحله ای سنتز اکسادیازولها با استفاده از کاتالیزور پالادیم تحت اتمسفر کربن‌مونوکسید ..	۱۲
شکل ۲۵-۱- سنتز اکسادیازول روی فاز جامد	۱۲
شکل ۲۶-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازول استخلاف شده با آریل در یک مرحله	۱۳
شکل ۲۷-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازول در حضور تتراپوتیل آمونیوم فلئورید	۱۳
شکل ۲۸-۱- استفاده از کربوکسیلیک اسیدها و باز اورونیوم تترافلوربورات در سنتز اکسادیازولها ..	۱۳
شکل ۲۹-۱- تهیه ترکیب ۵،۴- دی هیدرو- ۴،۲،۱- اکسادیازول	۱۴
شکل ۳۰-۱- تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازولها با روش اکسیداسیون الکتروشیمیایی	۱۴
شکل ۳۱-۱- واکنش نمک‌های نیتریلیوم با آمیداکسیم	۱۴
شکل ۳۲-۱- تهیه اکسادیازول با استفاده از قرار دادن واکنش‌دهنده روی سطح پلیمر	۱۵
شکل ۳۳-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازول با استخلاف α -آمینواسید β -Fmoc	۱۵
شکل ۳۴-۱- سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها تحت تابش امواج مایکرو در حضور منیزیم اکسید	۱۶

عنوان

صفحه

شکل ۱-۳۵- تعدادی از داروهای گروه سولفونامید	۱۶
شکل ۱-۳۶- اولین روش سنتزی آمیداکسیمها	۱۷
شکل ۱-۳۷- سنتز آمیداکسیمها از تیوآمیدها	۱۷
شکل ۱-۳۸- دی تیوکربامات و مشتقات حلقوی آن	۱۷
شکل ۱-۳۹- واکنش های کربن دی سولفید با آمونیاک	۱۸
شکل ۱-۴۰- ناپایداری نمک دی تیوکربامات	۱۹
شکل ۱-۴۱- تشکیل دی تیوکربامیک اسید	۱۹
شکل ۱-۴۲- تهیه S-آلکیل دی تیوکربامات	۱۹
شکل ۱-۴۳- واکنش کربن دی سولفید با آمین و ترکیب β,α -غیراشباع	۲۰
شکل ۱-۴۴- آلکیل و آسیله شدن نمک دی تیوکربامات	۲۰
شکل ۱-۴۵- واکنش دی تیوکربامات با اسید و آلکیل هالید	۲۰
شکل ۱-۴۶- واکنش آمیدهای آروماتیک با کربن دی سولفید	۲۱
شکل ۱-۴۷- واکنش سولفونامید با کربن دی سولفید	۲۱
شکل ۳-۱- تهیه سولفونامید	۲۹
شکل ۳-۲- تهیه پیش ماده S,S-دی متیل آرل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیوات	۲۹
شکل ۳-۳- تهیه پیش ماده آمیداکسیم	۳۰
شکل ۳-۴- بررسی واکنش پیش ماده بنزآمیداکسیم با پیش ماده S,S-دی متیل تولیل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیوات در حلال های مختلف	۳۱
شکل ۳-۵- تصویر پراش اشعه X مربوط به ساختار محصول ردیف ۱۰	۳۸
شکل ۳-۶- تصویر پراش اشعه X مربوط به نمای جانبی زنجیره پلیمری (از جهت محور Y) محصول ردیف ۱۰	۳۸
شکل ۳-۷- تصویر پراش اشعه X مربوط به نمای جانبی زنجیره پلیمری (از جهت محور X) محصول ردیف ۱۰	۳۹
شکل ۳-۸- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ۴,۲,۱-اکسادیازول	۴۰
شکل ۳-۹- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ۴,۲,۱-اکسادیازول در حضور کاتالیزور انتقال فاز هگزادسیل تری متیل آمونیوم بر مید	۴۱
شکل ۳-۱۰- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۴۷
شکل ۳-۱۱- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۱) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۴۸
شکل ۳-۱۲- طیف FT-IR ترکیب (۱)	۴۹
شکل ۳-۱۳- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۰
شکل ۳-۱۴- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۱
شکل ۳-۱۵- طیف دوبعدی HMBC ترکیب (۲) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۲
شکل ۳-۱۶- طیف دوبعدی HMBC گسترش یافته ترکیب (۲) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۳
شکل ۳-۱۷- طیف FT-IR ترکیب (۲)	۵۴
شکل ۳-۱۸- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱۰) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۵
شکل ۳-۱۹- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۱۰) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۶
شکل ۳-۲۰- طیف دوبعدی HMBC ترکیب (۱۰) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۷
شکل ۳-۲۱- طیف دوبعدی HMBC گسترش یافته ترکیب (۱۰) در حلال $\text{DMSO}-d_6$	۵۸
شکل ۳-۲۲- طیف FT-IR ترکیب (۱۰)	۵۹

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۲۹.....	جدول ۱-۳- نتایج حاصل از سنتز سولفونامید.....
۳۰.....	جدول ۲-۳- نتایج حاصل از تهیه پیش ماده S, S-دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات.....
۳۰.....	جدول ۳-۳- نتایج حاصل از تهیه پیش ماده آمیداکسیم.....
۳۲.....	جدول ۴-۳- بررسی اثر نوع حلال بر واکنش S, S-دی متیل تولیل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات با پیش ماده بنز آمیداکسیم در حلال‌های مختلف.....
۳۲.....	جدول ۵-۳- بررسی اثر نوع باز بر واکنش S, S-دی متیل تولیل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات با پیش ماده بنز آمیداکسیم در شرایط رفلکس.....
۳۳.....	جدول ۶-۳- نتایج بهینه‌سازی دمای واکنش S, S-دی متیل تولیل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات با پیش ماده بنز آمیداکسیم.....
۳۳.....	جدول ۷-۳- نتایج حاصل از بررسی بهینه‌سازی مقدار باز پتاسیم کربنات بر واکنش S, S-دی متیل تولیل سولفونیل کربن-ایمیدودی تیوات با پیش ماده بنز آمیداکسیم.....
۳۴.....	جدول ۸-۳- بررسی اثر نتایج بهینه‌سازی مقدار پیش ماده S, S-دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدودی تیوات.....
۳۴.....	جدول ۹-۳- نتایج بهینه‌سازی مقدار کاتالیزور انتقال فاز هگزادسیل متیل آمونیوم پرمید.....
۳۵.....	جدول ۱۰-۳- نتایج روش عمومی تهیه ۴,۲,۱-اکسادیازول‌ها از پیش ماده‌های S, S-دی متیل آریل سولفونیل کربن ایمیدو دی تیوات و آمیداکسیم.....
۵۰.....	جدول ۱۱-۳- نتایج آنالیز عنصری (CHNS) ترکیب (۲).....
۵۵.....	جدول ۱۲-۳- نتایج آنالیز عنصری (CHNS) ترکیب (۱۰).....
۶۰.....	جدول ۱۳-۳- داده‌های مربوط به ساختار بلور ترکیب (۱۰).....
۶۱.....	جدول ۱۴-۳- داده‌های مربوط به زوایا و طول پیوندهای بلور ترکیب (۱۰).....

فصل اول

مقدمه و مروری بر پژوهش‌های انجام شده

۱-۱- مقدمه

ترکیبات آلی شناخته شده دارای ساختارهای بسیار متنوعی هستند که بخش عمده‌ای از این ساختارها شامل سیستم‌های حلقوی می‌باشد. در این سیستم‌ها ترکیبات حلقوی که فقط دارای اتم کربن می‌باشند، به عنوان ترکیبات هموسیکل و سیستم حلقوی که علاوه بر اتم کربن دارای عناصر دیگری چون اکسیژن، نیتروژن، سولفور و... باشد، ترکیبات هتروسیکل خوانده می‌شوند [۱].

هتروسیکل‌ها سال‌ها پیش از خلقت انسان‌های نخستین در سیاره ما بوجود آمدند و تا کنون ترکیبات هتروسیکل فراوانی شناخته شده‌اند. تفاوت در اندازه و تعداد حلقه‌ها و نوع هترواتم‌ها و جای‌گیری آنها در حلقه باعث تنوع ساختاری بسیار در این ترکیبات می‌گردد.

هیدروکربن‌های حلقوی به دسته‌های سیکلوآلکان، سیکلوآلکن و هیدروکربن‌های آروماتیک تقسیم می‌شوند. اساس طبقه‌بندی ترکیبات هتروسیکل به همین ترتیب به صورت هتروسیکلوآلکان‌ها، هتروسیکلوآلکن‌ها و سیستم‌های هتروآروماتیک می‌باشد. در حدود نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده ساختارهایی هستند که در آنها حداقل یک جزء هتروسیکل در ترکیب شرکت می‌کند [۲].

از میان انواع ترکیبات، سیستم‌های هتروسیکل از جمله ترکیباتی هستند که به طور برجسته ای در داروسازی، شیمی کشاورزی^۱ و در تهیه محصولات دامپزشکی^۲ مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱].

ترکیبات هتروسیکل امروزه به طور گسترده به عنوان حد واسط‌های سنتزی نیز به کار می‌روند. به دلیل پایداری نسبی، سیستم‌های حلقوی می‌توانند در چندین مرحله سنتزی ساخته شده و سپس در مرحله موردنظر به گروه‌عاملی دیگر شکسته شوند [۳].

مسئله قرار گرفتن ترکیبات هتروسیکل به عنوان ترکیب کلیدی در اعمال بیولوژیکی بسیار حائز اهمیت است و به همین دلیل بررسی‌های دارویی و سنتزی بسیاری را می‌طلبد. نقش هتروسیکل در انتقال اطلاعات ژنتیکی به واسطه حضور بازهای تیمین^۳، اوراسیل^۴، گوانین^۵، سیتوزین^۶ و آدنین^۷ در ساختار اسیدهای نوکلئیک DNA, RNA و ارتباط هتروسیکل و بیوانرژی در بررسی ساختار و مکانیسم عمل ADP و ATP مشخص می‌گردد [۴].

هتروسیکل‌ها کاربرد گسترده‌ای در صنعت و تکنولوژی دارند. این ترکیبات به عنوان آنتی‌اکسیدان‌ها، باز دارنده خوردگی، رنگ‌های هتروسیکلی، عامل فلورسانس، مواد عکاسی و ثبت اطلاعات، ضد حریق و... به کار می‌روند. در کشاورزی نیز برای حفاظت محصولات از آفات، از عواملی چون علف‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و عامل مقابله با جوندگان استفاده می‌گردد که اغلب این ترکیبات ساختار هتروسیکلی دارند [۱].

اغلب مولکول‌های زیست فعال، مانند کلروفیل و هم^۸، که از مشتقات پورفیرین^۹ بوده و به عنوان اجزاء حیاتی در فرآیند سنتز نوری و انتقال اکسیژن عمل می‌کنند، دارای ساختار هتروسیکل می‌باشند.

در این میان ارتباط هتروسیکل و سلامتی را نیز نباید نادیده انگاشت، بخش‌های ضروری رژیم غذایی مانند تیامین^{۱۰} (ویتامین B₁)، ریبوفلاوین^{۱۱} (ویتامین B₂)، پیریدوکسول^{۱۲} (ویتامین B₆)، نیکوتین آمید^{۱۳} (ویتامین B₃) و اسکوربیک اسید^{۱۴} (ویتامین C) ترکیبات هتروسیکل هستند.

بسیاری از داروهای موجود برای مقابله با بیماری‌های عفونی، ویروسی و باکتریایی مانند پنی‌سیلین (آنتی بیوتیک)، تینیدازول و مترونیدازول (مقابله با سل)، AZT^{۱۵} (مقابله با ایدز)، ACV^{۱۶} (برای مقابله با ویروس تبخال) از دسته ترکیبات هتروسیکل می‌باشند [۴] (شکل ۱-۱).

¹ Agrochemical

² Veterinary products

³ Thimine

⁴ Uracil

⁵ Guanine

⁶ Cytosine

⁷ Adenine

⁸ Heme

⁹ Porphirine

¹⁰ Thiamin

¹¹ Riboflavin

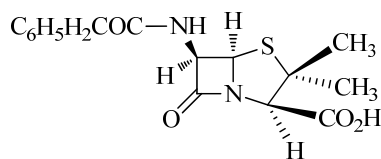
¹² Pridoxol

¹³ Nicotinamide

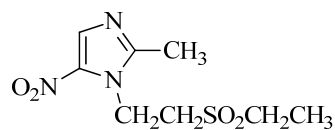
¹⁴ Ascorbic acid

¹⁵ Zidovadine

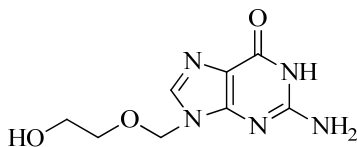
¹⁶ Acyclovir



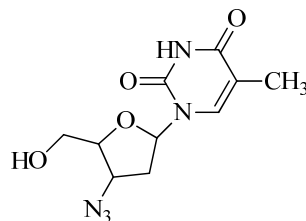
Penicilin G
(an antibiotic)



Tinidazole
(Treatment of tuberculosis)



ACV
(Anti Herps Virus)



AZT
(Treatment of AIDS)

شکل ۱-۱- داروهایی از دسته ترکیبات هتروسیکل

۱-۲- ترکیبات حلقوی چند عضوی با یک یا چند هترو اتم

سؤالی که در این بخش مطرح می‌شود در رابطه با نقش فوق‌العاده و منحصر به فرد ترکیبات هتروسیکل در مقایسه با دیگر گروه‌های ترکیبات آلی می‌باشد. به عنوان مثال با وجود خواص مشابه فیزیکی و شیمیایی ترکیب پیروول و آنیلین و یا پیریدین و نیتروبنزن، طبیعت ترکیب هتروسیکل پیروول و پیریدین را در مقابل هموسیکل آنیلین و نیتروبنزن، به عنوان عضو اصلی در سیستم بیولوژیکی انتخاب می‌کند. علت این امر را می‌توان حضور هترو اتم در سیستم حلقوی دانست که خواص جدید و فوق‌العاده‌ای به سیستم می‌بخشد. به همین دلیل ترکیبات هتروسیکل از نظر شیمیایی انعطاف‌پذیرتر و دارای توانایی بیشتر در پاسخگویی به نیازهای سیستم‌های بیوشیمیایی می‌باشند [۱].

سیستم‌های حلقوی ممکن است یک یا چند هترو اتم داشته باشد ترکیباتی چون تیوفن، پیروول، فوران، پیریدین و پیران ترکیبات حلقوی با یک هترو اتم می‌باشند. سیستم‌های حلقوی با بیش از یک هترو اتم ساختارهای متنوعی تولید می‌کنند. تفاوت در جای گیری و تعداد اتم‌ها، باعث ایجاد ساختارهای گوناگونی شده [۲] و حضور هترو اتم اضافی در سیستم تأثیرات مهمی را در خواص ترکیب خواهد داشت.

در گذر زمان دانشمندان آموخته اند که چگونه از ترکیبات هتروسیکل برای بهبود زندگی و کشف رازهای طبیعت استفاده نمایند. بنابراین تعجب‌آور نیست اگر بخش عظیمی از کارهای تحقیقاتی معطوف به کشف و ارائه روش‌های سنتزی و بررسی خواص ترکیبات هتروسیکل باشد [۵]. دسته بسیار مهمی از این ترکیبات هتروسیکل، اکسادیازول‌ها می‌باشند.

۳-۱- اکسادیازول‌ها^۱

۳-۱-۱- مقدمه

اغلب ترکیبات حلقوی پنج عضوی با بیش از یک هترواتم، سیستم‌های هتروآروماتیک را بوجود می‌آورند. ترکیبات هتروآروماتیک به دلیل خواص فوق‌العاده‌ای که دارند به عنوان گروه با ارزشی از ترکیبات هتروسیکل شناخته شده‌اند.

این ترکیبات اصولاً در مقابل نور و دما تمایل کمی برای اکسایش و کاهش از خود نشان می‌دهند و در مواجهه با عوامل الکتروفیل، نوکلئوفیل و رادیکال در اغلب موارد تمایل بیشتری به انجام واکنش جانشینی نسبت به واکنش افزایشی نشان می‌دهند. این رفتارها به دلیل پیکربندی و آرایش الکترونی خاص این سیستم-ها می‌باشد [۲]. از جمله این ترکیبات اکسادیازول‌ها را می‌توان نام برد. اکسادیازول‌ها سیستم‌های حلقوی پنج عضوی با سه هترواتم می‌باشد (دو اتم نیتروژن و یک اتم اکسیژن) [۶] که بسته به جای‌گیری هترواتم‌ها در حلقه، مشتقات ۴،۲،۱- اکسادیازول [۷]، ۴،۳،۱- اکسادیازول [۸]، ۵،۲،۱- اکسادیازول (فورازان)، ۳،۲،۱- اکسادیازول [۹]، و فوروکسان [۱۰] حاصل می‌شود (شکل ۱-۲).



1,2,4-Oxadiazole



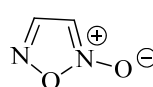
1,2,5- Oxadiazole
(Furazan)



1,3,4- Oxadiazole



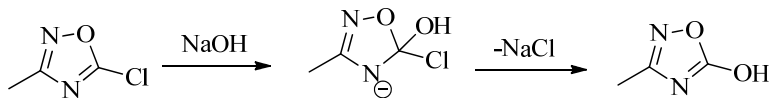
1,2,3-Oxadiazole



Furoxane

شکل ۱-۲- انواع اکسادیازول

به جز مشتق ۳،۲،۱- اکسادیازول که به دلیل ناپایداری نسبی به فرم غیرحلقوی تبدیل می‌شود، همه این مشتقات به خوبی شناخته شده‌اند [۱۱]. حضور نیتروژن شبه‌پیریدینی در حلقه اکسادیازول باعث کاهش دانسیته الکترونی و کاهش کارایی واکنش جانشینی الکتروفیلی در سیستم می‌گردد، ولی این ترکیبات واکنش جانشینی نوکلئوفیلی را به خوبی انجام می‌دهند بخصوص هنگامی که اتم کربن مورد حمله نوکلئوفیلی بین دو هترواتم قرار داشته باشد [۱۲] (شکل ۱-۳).



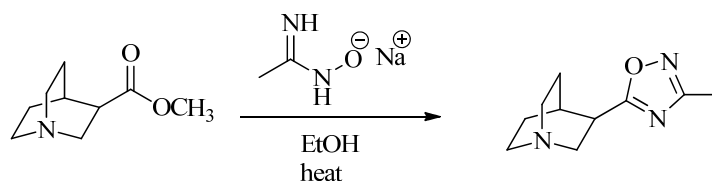
شکل ۱-۳- واکنش جانشینی نوکلئوفیلی در ۴،۲،۱- اکسادیازول

¹ Oxadiazole

۱-۳-۲- کاربرد، خواص دارویی و بیولوژیکی ۴،۲،۱-اکسادیازولها

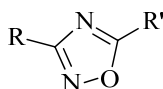
از میان مشتقات اکسادیازولها ترکیب ۴،۲،۱-اکسادیازول به دلیل ارزش فوق العاده بیولوژیکی، دارویی و صنعتی بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱۳]. این ترکیبات به دلیل پایداری متابولیکی [۱۴] و قابلیت فوق-العاده‌ای که در بررسی‌های دارویی نشان می‌دهند، از واحدهای ساختاری مهم در مواد دارویی و شیمیایی به شمار می‌روند و بسیار مورد توجه می‌باشند [۱۵].

یکی از موارد کاربرد دارویی مشتقات اکسادیازول، استفاده از آن‌ها برای معالجه بیماری زوال عقل ناشی از پیری^۱ می‌باشد. در مردان استرهای ساده از نظر متابولیکی به دلیل فعالیت بالای آنزیم استراز ناپایدار می‌باشند. بنابراین از ترکیب ۴،۲،۱-اکسادیازول متناظر به عنوان بیوایزواستر جایگزین استفاده می‌شود، که هر دو خواص بیولوژیکی و فیزیکی استر را دارا می‌باشد [۱۲] (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴- جایگزینی استرها با ۴،۲،۱-اکسادیازول متناظر

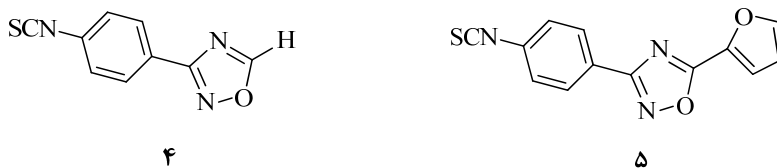
همچنین ۴،۲،۱-اکسادیازولها دارای خواص دارویی فوق العاده‌ای چون ضد ویروس [۱۶]، ضد میکروب [۱۷]، ضد باکتری [۱۸]، ضد سرفه [۱۹]، ضد التهاب، ضد اسپاسم، مسکن [۲۰] و... می‌باشند. به عنوان مثال مشتق ۱ دارای اثر ضد کرم، ۲ و ۳ ضد انگل می‌باشند (شکل ۱-۵).



- ۱: R=NH₂, R'=(CH₂)CH₃
 ۲: R= p-ClC₆H₄, R'= H
 ۳: R= Ph, R'= SCH₃

شکل ۱-۵- مشتقات ۴،۲،۱-اکسادیازول دارای اثر ضد کرم و ضد انگل

ترکیبات ۴، ۵ نیز در مقابله با بیماری‌های معده‌ای- روده‌ای بسیار مفید بوده‌اند [۱۲] (شکل ۱-۶).



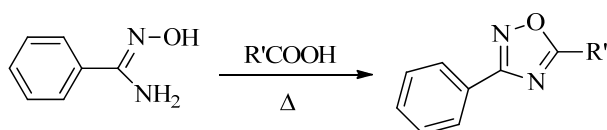
شکل ۱-۶- مشتقات ۴،۲،۱-اکسادیازول در درمان بیماری‌های معده‌ای- روده‌ای

¹ Senildementia

در بررسی خواص بیولوژیکی و شیمیایی اکسادیازولها، تحقیق در زمینه ارائه روش‌های مناسب جهت سنتز مشتقات جدید با بازده بالا و با روش‌هایی آسان و سریع بسیار مورد توجه و علاقه دانشمندان می‌باشد.

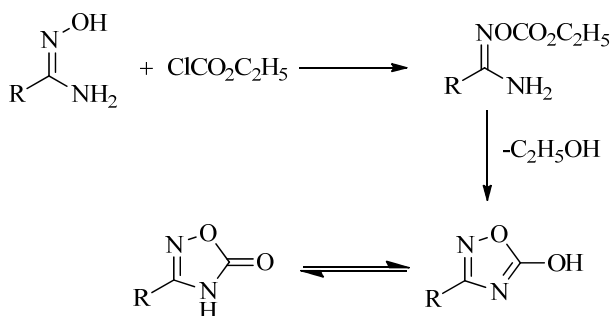
۳-۳-۱- روش‌های سنتز ۴،۲،۱-اکسادیازولها

در سال ۱۸۸۴ تایمن^۱ و کروگر^۲ ترکیب ۴،۲،۱-اکسادیازولها را از طریق آسیله نمودن گروه هیدروکسیل آمیداکسیم در حضور کربوکسیلیک اسید و سپس حذف آب در ادامه واکنش، سنتز نمودند. این روش سنتزی امروزه نیز به عنوان روش عمومی برای سنتز این مشتقات می‌باشد [۲۲] (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱- واکنش آسیله نمودن گروه هیدروکسیل آمیداکسیم

در سال ۱۸۸۵ فالک^۳ ترکیب کربونیک اسید آمیداکسیم را جهت تهیه ۴،۲،۱-اکسادیازول بکار برد. از واکنش اتیل کلروفرمات با آمیداکسیم محصول کربونیک اسید حاصل می‌شود. سپس در اثر حرارت اتانول خارج شده و محصول ۵-هیدروکسی ۴،۲،۱-اکسادیازول تشکیل می‌گردد [۲۳] (شکل ۸-۱).



شکل ۸-۱- استفاده از ترکیب کربونیک اسید آمیداکسیم جهت تهیه ۴،۲،۱-اکسادیازول

در سال‌های بعد از عوامل آسیله کننده مختلفی چون استرها [۲۴]، آسیل کلریدها [۲۵]، انیدریدهای متقارن [۲۶] و نامتقارن [۲۷]، ارتواسترها [۲۸]، کربوکسیلیک اسیدها [۲۹] و... جهت تهیه مشتقات ۴،۲،۱-اکسادیازول استفاده گردید.

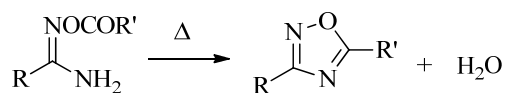
مشتق آسیل آمیداکسیم در اغلب حالات آب از دست داده به ترکیب ۴،۲،۱-اکسادیازول استخلاف شده در موقعیت‌های ۳ و ۵ تبدیل می‌شود. عمل حذف آب عموماً به وسیله حرارت این ترکیب در حالت خشک یا

¹ Tiemann

² Kruger

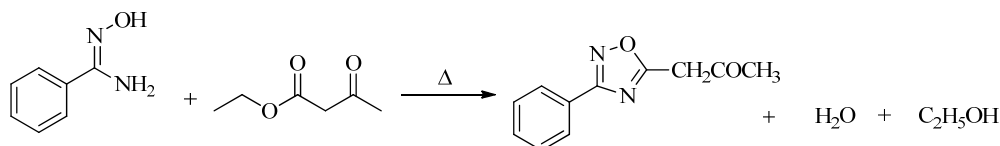
³ Falck

محلول در استیک اسید خشک، استیک انیدرید، آب، محلول سود رقیق شده یا سولفوریک اسید انجام می‌گیرد [۳۰] (شکل ۱-۹).



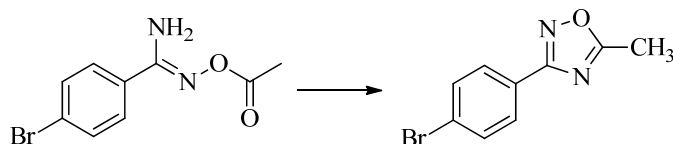
شکل ۱-۹- حذف آب از مشتق آسیل آمیداکسیم

در سال ۱۸۸۹ افراد دیگری از واکنش β -کتوکربوکسیلیک استر و آمیداکسیم برای تهیه ۴،۲،۱-اکسادیازولها استفاده نمودند. این واکنش در حضور مقدار اضافی اتیل استواتات و حرارت انجام گرفته و با خارج شدن آب و اتانول محصول ۳-آریل-۵-استونیل-۴،۲،۱-اکسادیازول تشکیل می‌شود [۳۴-۳۱] (شکل ۱۰-۱).



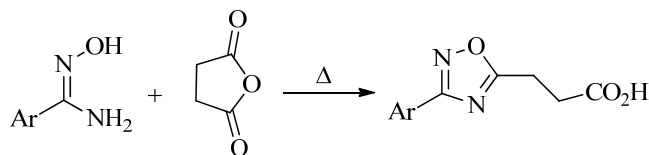
شکل ۱۰-۱- واکنش β -کتوکربوکسیلیک استر و آمیداکسیم

در سال ۱۹۵۴ کلارک^۱ گزارش تهیه ترکیب ۳- (پارا- برموفنیل)-۵-متیل-۴،۲،۱-اکسادیازول از ترکیب استات استرپارا- برموبنز آمیداکسیم را ارائه نمود [۳۵] (شکل ۱-۱۱).



شکل ۱-۱۱- تهیه ترکیب مشتق ۴،۲،۱-اکسادیازول از ترکیب استات استرپارا- برموبنز آمیداکسیم

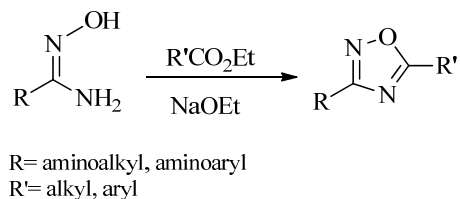
لیندری^۲ و همکاران در سال ۱۹۵۷ از انیدریدها برای تهیه اکسادیازول استفاده نمودند. از واکنش مشتقات بنز آمیداکسیم با سوکسینیک انیدرید ترکیب β - (۳- آریل - ۴،۲،۱ - اکسادیازول-۵- ایل)- پروپیونیک اسید حاصل می‌شود [۳۶] (شکل ۱-۱۲).



شکل ۱-۱۲- استفاده از انیدریدها برای تهیه اکسادیازول

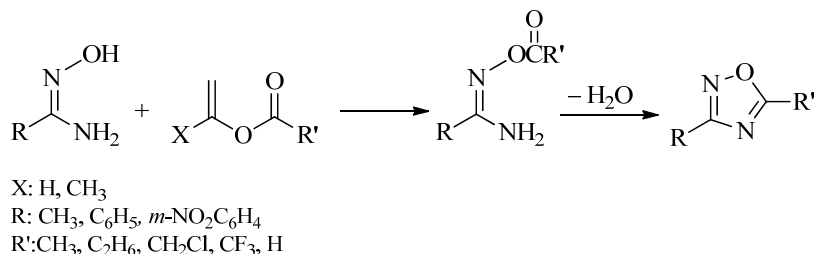
^۱ Clarke
^۲ Leandri

در سال ۱۹۶۶ از کربوکسیلیک‌استرها برای سنتز ۴،۲،۱-اکسادیازول‌ها استفاده گردید. این روش به خوبی برای حلقه‌زایی انتخابگر آمیداکسیم‌های شامل آلکیل نوع اول و دوم یا گروه‌های آمینوآریل به کار می‌رود [۳۷] (شکل ۱-۱۳).



شکل ۱-۱۳- استفاده از کربوکسیلیک‌استرها برای سنتز ۴،۲،۱-اکسادیازول‌ها

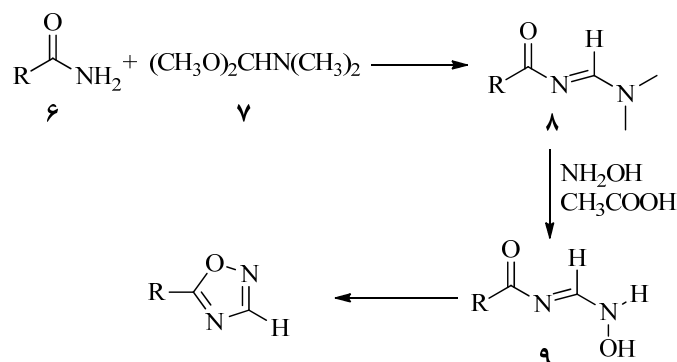
در سال ۱۹۷۱ داردن^۱ و هیود^۲ واکنش استر فعال شده با آمیداکسیم را به عنوان روش مناسب سنتزی ارائه نمودند. برای تهیه ۴،۲،۱-اکسادیازول از واکنش انول (وینیل یا ایزوپروپنیل) استرها با مشتقات آمیداکسیم استفاده می‌شود. این واکنش در بیشتر موارد در حلال‌های بی‌اثری چون زایلن، تولوئن و بنزن انجام می‌شود. بالاترین بازده از واکنش استامیداکسیم و ایزوپروپنیل‌استات در حضور مقدار اضافی استر بدست آمده است [۳۸] (شکل ۱-۱۴).



شکل ۱-۱۴- واکنش استر فعال شده با آمیداکسیم

در سال ۱۹۷۹ لین^۳ و همکاران روش جدیدی را برای سنتز ۴،۲،۱-اکسادیازول‌ها ارائه نمودند. در این روش *N'*-آسیل *N,N*-دی‌متیل آمیدین **۸** با بازده (۸۰-۹۴٪) به وسیله واکنش آمید **۶** با *N,N*-دی‌متیل فرمامید دی‌متیل استال (*N,N*-دی‌متیل‌استامید دی‌متیل استال) **۷** تهیه می‌شود. آسیل‌آمیدین به دست آمده در حضور نوکلئوفیل هیدروکسیل‌آمین در استیک‌اسید حد واسط **۹** را تولید می‌کند (شکل ۱-۱۵).

¹ Durden
² Heywood
³ Lin

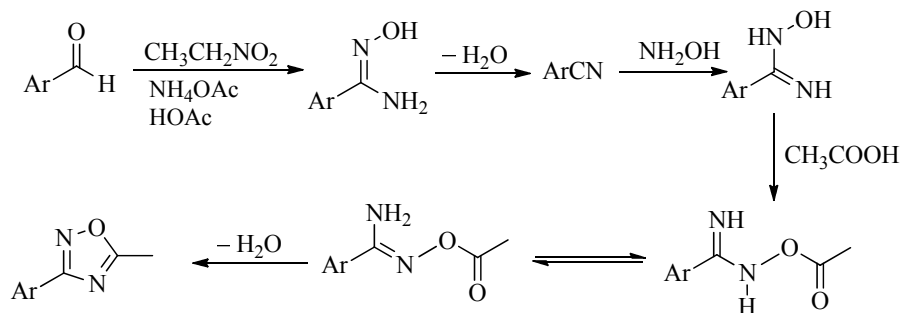


شکل ۱-۱۵- سنتز ۴،۲،۱-اکسادیازول با استفاده از آمید

نکته جالب توجه این است که ترکیب آسیل آمیدین ۸ در محلول اتانول محصول ۴،۲،۱-اکسادیازول را تولید نمی‌نماید [۳۹].

در سال ۱۹۸۴ یانگ^۱ و همکاران روش سنتزی مستقیمی جهت تهیه مشتقات ۴،۲،۱-اکسادیازول از آریل آلدهید با نیترواتان و آمونیوم استات ارائه نمودند.

واکنش تراکمی آلدهید با نیترواتان و آمونیوم استات در حلال استیک اسید خشک بسته به نسبت‌های واکنش دهنده سه محصول مختلف تولید می‌نماید. اگر آریل آلدهید، نیترواتان و آمونیوم استات به نسبت ۸:۴۰:۱ مخلوط شوند، تحت رفلکس با زمان بالا (۷۲ ساعت) و در استیک اسید خشک، محصول ۴،۲،۱-اکسادیازول با بازده متوسط حاصل می‌شود. مراحل واکنش به صورت زیر می‌باشد [۴۰] (شکل ۱-۱۶).



شکل ۱-۱۶- سنتز مشتقات ۴،۲،۱-اکسادیازول از آریل آلدهید با نیترواتان و آمونیوم استات

در سال ۱۹۸۹ شاین^۲ و چایو^۳ ۴،۲،۱-اکسادیازول را در دمای اتاق سنتز نمودند. واکنش در حضور آمیداکسیم و آسیل کلرید در حلال پیریدین انجام می‌شود. واکنش در این شرایط یک واکنش گرمازا محسوب می‌گردد. البته در برخی موارد برای بالا بردن بازده واکنش، ۳۰-۱۵ دقیقه حرارت لازم است [۴۱] (شکل ۱-۱۷).

¹ Young

² Shine

³ Chiou