



گروه شیمی

پایان نامه:

کارشناسی ارشد رشته شیمی (گرایش آلی)

عنوان:

سنتز تعدادی از مشتقات جدید بیس تری آزولو تایادی آزول حاوی
مشتقات I-آمینو اسید

استاد راهنما:

دکتر ناصر فروغی فر

استاد مشاور:

دکتر اکبر مبینی خالدي

توسط:

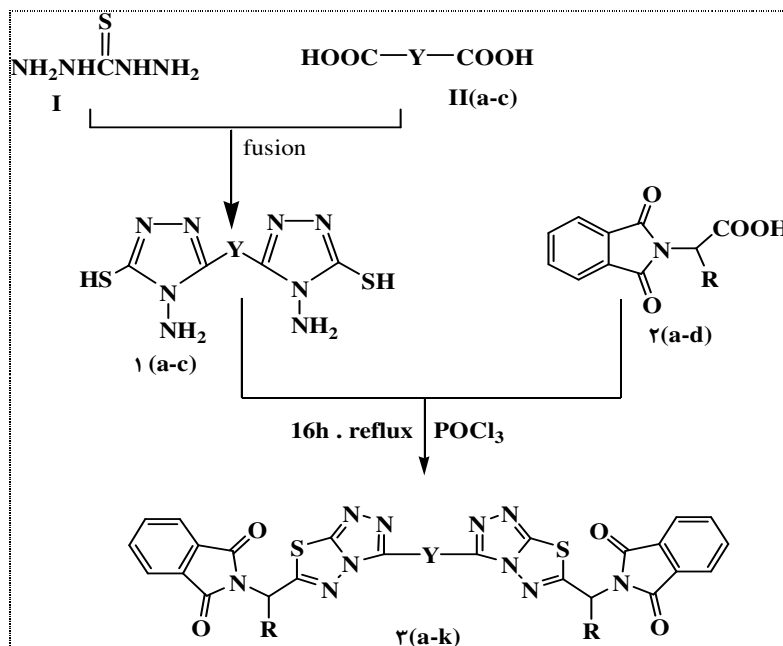
مریم کمالی دهقان

شهریور ۸۹

چکیده:

در این پروژه سنتز مشتقات فعال نوری ۱،۲ بیس [s-تری آزولو] [b-۴،۳] [۴،۳،۱] تا یا دی آزول-۳-ایل [آلکان، شامل مشتقات L-آمینو اسید را به روش ساده انجام دادیم. ابتدا مشتقات بیس آمینو تری آزول را از ذوب دو ترکیب تایو کربو هیدرازید (I) و دی اسیدهای آلیفاتیک (a-) II(c) بدست آوردیم، در ادامه بیس آمینو تری آزول (a-c) را با مشتقات N-فتالوئیل L-آمینو اسیدهای (a-d) ۲، در حضور فسفراسی کلراید تحت شرایط رفلکس وارد واکنش کرده و محصولات ۱،۲ بیس [s-تری آزولو] [b-۴،۳] [۴،۳،۱] تا یا دی آزول-۳-ایل [آلکان (a-k) ۳ بدست

آمدند. طرح (۱)



طرح (۱)

۱-۱) ترکیبات ناجور حلقه:

۱-۱-۱) تعریف:

اگر سیستم حلقوی متشکل از اتم‌های کربن و حداقل یک اتم دیگر به غیر از کربن باشد، ترکیب را ناجور حلقه می‌نامند. عناصری که معمولاً به همراه اتم کربن در سیستم حلقوی وجود دارند عبارتند از: نیتروژن، اکسیژن و گوگرد. حدود نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده دارای حداقل یک جزء ناجور حلقه هستند. ترکیبات ناجور حلقه محدوده استفاده وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی سهم عمده‌ای دارند.

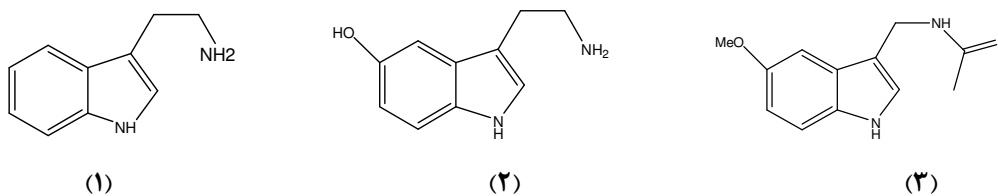
یکی از دلایل استفاده زیاد از ترکیبات ناجور حلقه آن است که می‌توان ساختار آن‌ها را به ترکیبات مورد نظر تبدیل کرد.

۱-۱-۲) اهمیت ترکیبات ناجور حلقه طبیعی در زندگی:

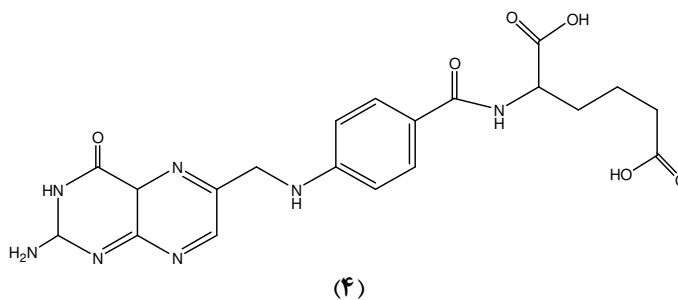
ترکیبات ناجور حلقه به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده‌اند بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم زنده می‌باشند، هر روزه حداقل یک ترکیب ناجور حلقه به عنوان یک جزء کلیدی در فرایندهای زیستی شناخته می‌شود. به عنوان مثال می‌توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم‌های پیریمیدین و پورین‌ها هستند. همچنین اجزای ضروری ترکیب رژیم غذایی مثل تیامین (ویتامین B₁)، ریبوفلاوین (ویتامین B₂)، پیریدوکسول (ویتامین B₆)، نیکوتینامید (ویتامین B₃) و اسید آسکوربیک (ویتامین C) ترکیبات ناجور حلقه هستند. از میان بیست اسید آمینه‌ای که معمولاً در پروتئین‌ها یافت می‌شود، سه اسید آمینه به نام‌های هیستیدین، پرولین و تریپتوفان، ناجور حلقه هستند. بنابراین تعجب‌آور نیست که حجم عمده‌ای از کارهای تحقیقاتی به روش‌های سنتز و خصوصیات ترکیبات ناجور حلقه اختصاص یافته است. [۱]

نمونه‌هایی از ناجور حلقه‌ها، که توسط گیاهان و حیوانات سنتز شده و از لحاظ زیست‌شناختی فعال‌اند، را در زیر ملاحظه می‌نمایید.

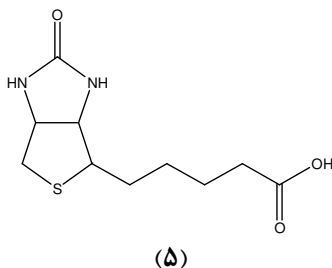
بسیاری از ساختارهای ایندولی از لحاظ زیست شناختی مهم هستند، مانند تریپتامین (۱)، که پیش ماده دو هورمون سرتونین (۲) و ملاتونین (۳) است.



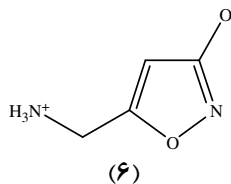
اسید فولیک (۴) یک عامل رشد طبیعی و مشتق پتریدین است، که مورد نیاز تمام حیوانات است.



بیوتین (۵)، یک حلقه تترا هیدرو تیوفن دارد و مهم ترین تیوفن طبیعی است، که یک عامل مهم رشد است.

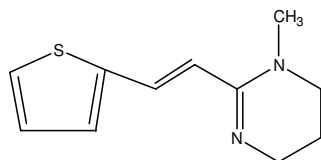


موسیمول (۶)، یک ایزوکسازول طبیعی است، که از قارچ آمانیتا موسکاریا^۱ مشتق شده، اثر تقویت روانی دارد.



¹ Amanita Muscaria

پیرانتل (۷) تیوفنی است، که به عنوان عامل ضد کرم استفاده می‌شود.

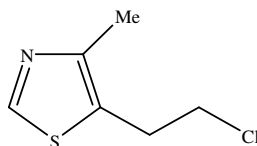


(۷)

۱-۱-۲) اهمیت ترکیبات ناجور حلقه سنتزی:

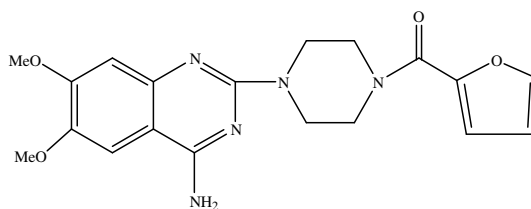
ناجور حلقه‌های سنتزی دارای کاربردهای بسیار وسیعی در زمینه‌های دارویی، کشاورزی، صنایع غذایی و ... می‌باشند. نمونه‌هایی از این ترکیبات عبارتند از:

کلومیترائول (۸) یک داروی ضد اضطراب، آرام بخش و خواب‌آور است و فعالیت دارویی این ترکیبات مربوط به حضور گروه تiazول در ساختار آن می‌باشد [۲].



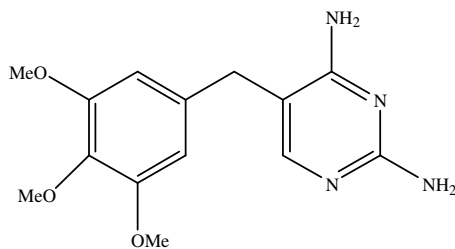
(۸)

داروی پرازوسین (۹)، ضد فشارخون بوده و در دسته کینازولین‌ها قرار دارد [۱].



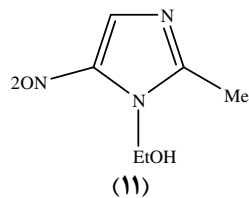
(۹)

عامل شیمی درمانی تریمتوپریم (۱۰)، که دارای یک گروه تریمتوکسی بنزیل است [۲].

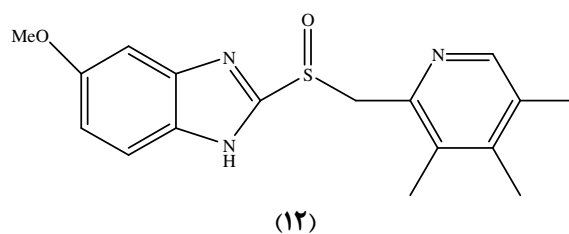


(۱۰)

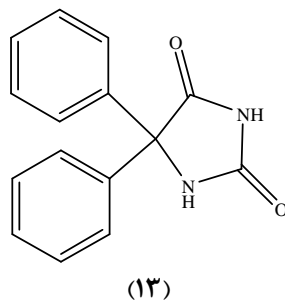
داروی مترونیدازول (۱۱)، که یک ترکیب نیترومیدازولی است، در درمان عفونت‌های گوارشی استفاده می‌شود [۲].



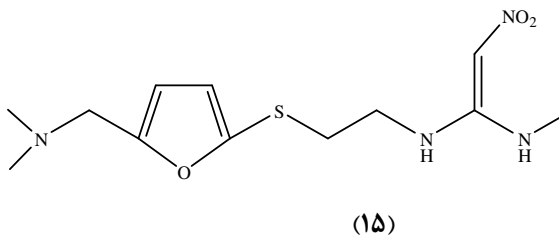
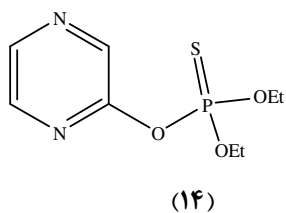
امپیرازول (۱۲)، بنزیمیدازولی است که در درمان زخم‌های معده و اثنی عشر استفاده می‌شود [۲].



ترکیب فنی توئین (۱۳)، داروی ضد صرع است که ساختار ایمیدازولی دارد [۲].



رانیتیدین (۱۴)، در درمان بیماری‌های معده استفاده می‌شود، حشره‌کش خاک تیونازین (۱۵)، نمونه‌ای از ساختارهای پیرازینی است [۱].

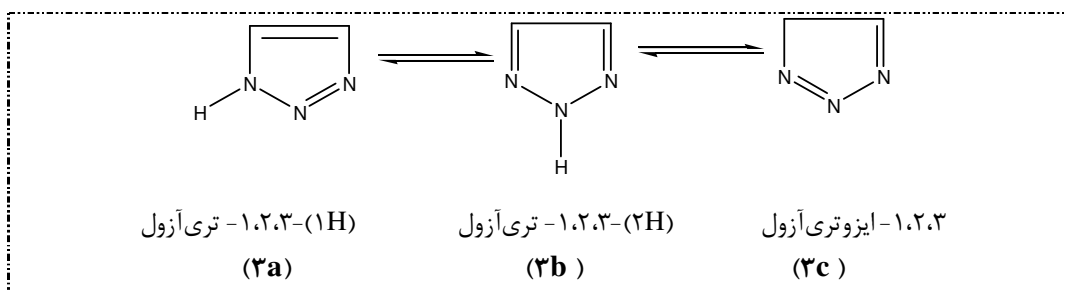


۲-۱) تری آزولها [۵,۶]:

در طبقه بندی ترکیبات ناجور حلقه، سیستم‌های حلقوی پنج عضوی آروماتیک که شامل سه اتم نیتروژن و دو اتم کربن باشد تری آزول نامیده می‌شوند.

نام تری آزول اولین بار توسط شخصی به نام بلادین^۱ به ساختار حلقوی کربن- نیتروژن ($C_2N_3H_3$) داده شده [۷-۹]. برحسب قرارگرفتن این پنج اتم نسبت به یکدیگر تری آزولها می‌توانند به دو فرم مجاور^۲ یا تری آزول متقارن^۳ وجود داشته باشند.

فرم کلی تری آزول مجاور طرح (۱-۱) یا ۱،۲،۳- تری آزول ۳(a-c) نشان داده شده است.

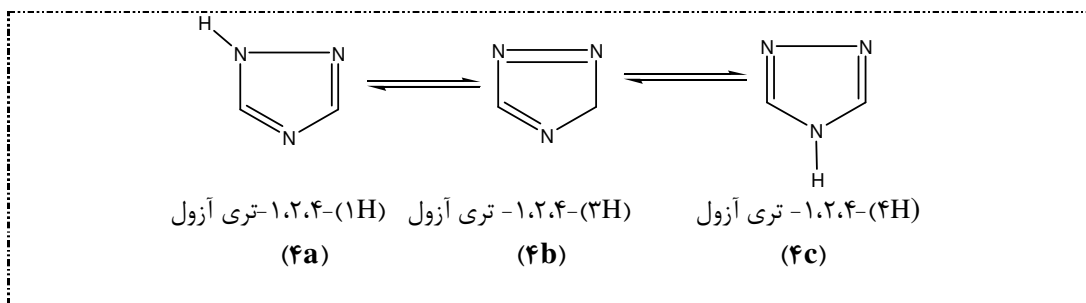


طرح (۱-۱)

۱،۲،۴- تری آزول طرح (۲-۱)، فرم (۱H) در تعادل توتومری با فرم (۴H) است.

تبدیل این فرم‌های توتومری سریع رخ می‌دهد و جداسازی آن‌ها سخت می‌باشد، ولی توتومری (۴H)

ارجحیت دارد [۱۰،۱۱]



طرح (۲-۱)

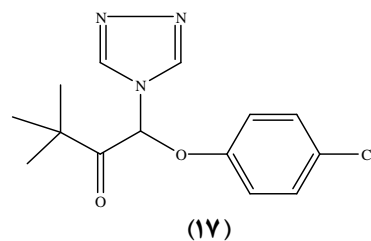
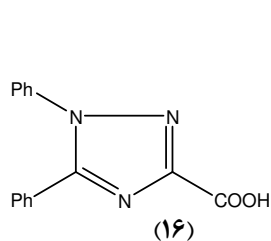
^۱ Bladin

^۲ Vicinal Triazole

^۳ Symmetrical triazole

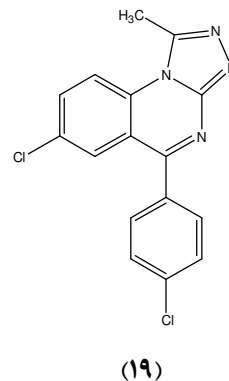
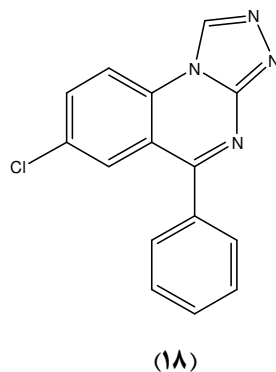
۱-۲-۱) اهمیت ۱،۲،۴-تری آزولها:

اهمیت ۱،۲،۴-تری آزولها به خاطر کاربردهای مختلف این ترکیبات است، به خصوص نوع ۳-آمینو-۱،۲،۴-تری آزولها که بهتر شناخته شده و به عنوان یک علفکش مهم به کار می‌روند، اثرات متعددی از ۱،۲،۴-تری آزولها گزارش شده است، که از جمله آن‌ها می‌توان به اثرات ضد قارچی ترکیبات (۱۶) و (۱۷) اشاره کرد. [۱۲-۱۴]

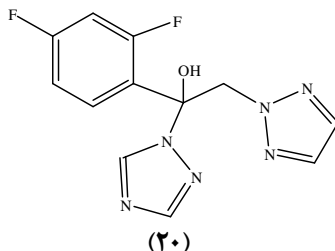


دسته‌ای از ترکیبات که حاوی هسته تری آزول هستند، در داروسازی اهمیت زیادی دارند. نظیر آلپرازولام (۱۸) و تری آزولام (۱۹) که دارای اثرات ضد تشنج و افسردگی و آرام بخش هستند.

[۱۵-۱۷]

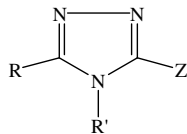


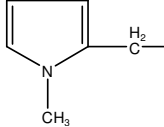
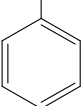
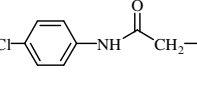
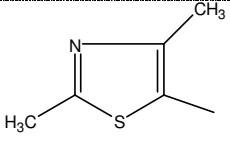
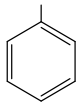
مطالعات جدید نشان داده است که ترکیبات تربیتافین، آمفوتراسین زمانی که با فلوکونازول (۲۰) که یک ترکیب حلقوی تری‌آزولی است تلفیق شوند، فعالیت ضد قارچی به مراتب بیشتری بروز می‌دهند [۱۸, ۱۹].



تعداد دیگری از مشتقات ۱،۲،۴-تری‌آزول‌ها گزارش شده، که دارای فعالیت‌های مختلف و گسترده-ای می‌باشند، به عنوان ضد باکتری [۲۰, ۲۱]، مهارکننده خوردگی در آلیاژ برنج-مس و آهن در محیط‌های دریایی [۲۸]، حد واسط آنتی بیوتیک [۳۴]، ضد ویروس [۳۵]، ضد زخم [۳۶, ۳۷]، ضد فشار خون [۳۸]، ضد سرطان [۳۸, ۳۹]، متوقف کننده بیماری سل [۴۱]، علف کش [۴۲, ۴۳]، پایین آورنده قند خون [۳۵]، اثر دفع کنندگی سدیم [۳۶]، قارچ کش [۳, ۴, ۴۶, ۴۷]، حشره کش [۴۸]، رشد دهنده گیاهان [۳]، ضد ایدز [۴۹]، و در نهایت در تهیه رنگ‌ها [۲۱] مورد استفاده قرار می‌گیرد. در جدول (۱-۱) تعدادی از تری‌آزول‌های استخلاف شده به همراه کاربرد آن‌ها فهرست شده است.

جدول (۱-۱): فعالیت و خواص تعدادی از مشتقات ۱،۲،۴-تری آزول



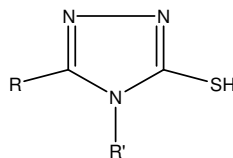
R	R'	Z	کاربرد	مرجع
NH ₂	H	H	ضد اضطراب	۵۱
H	CH ₃	H	حشره کش	۵۳
			ضد قارچ	۵۳
		S-i-C ₃ H ₇	ضد تشنج	۵۴

۱-۲-۲) اهمیت ۱،۲،۴-تری آزول-۳-تایول [۵۰]:

حضور گروه تایو در موقعیت ۳- حلقه ۱،۲،۴-تری آزول سبب افزایش فعالیت‌های مختلف حلقه می‌شود. فعالیت‌های دارویی زیادی از این دسته ترکیبات، نظیر ضد میکروب [۲۸، ۲۹]، ضد ویروس [۳۵]، ادرارآور [۵۵]، قارچ کش [۳، ۴]، حد واسط آنتی بیوتیکی [۳۴] و مهارکننده دوپامین-

β -هیدروکسیلاز^۱ [۵۶] گزارش شده است. مثال‌هایی از ۱،۲،۴-تری‌آزول-۳-تایول‌ها به همراه اثر - آن‌ها در جدول (۲-۱) فهرست شده است.

جدول (۲-۱): فعالیت تعدادی از مشتقات ۱،۲،۴-تری‌آزول-۳-تایول‌های:



مرجع	فعالیت	R'	R
۳	افزایش دهنده رشد گیاهان	NH ₂	
۲۲	میکروب کش	C ₆ H ₅ -CH ₃	
۵۸	ضد تیرگی مواد عکاسی	H	RCO ₂ NH- R=Alkyl, Aryl
۵۷	تولید تصویری شفاف در عکاسی	OH	H
۶۲	ضد قارچ	C ₂ H ₅ , 4-CH ₃ C ₆ H ₄ 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	
۶	ضد باکتری	NH ₂	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ 2-OH-C ₆ H ₄

بعضی از ترکیبات ۱،۲،۴-تری‌آزول-۳-تایول‌های شناخته شده برای تولید تصویر شفاف در عکاسی [۵۷] و مواد ضد تیرگی عکاسی [۵۸] کاربرد صنعتی دارند. از موارد دیگر این دسته می‌توان

^۱Dopamin- β - hydroxylase

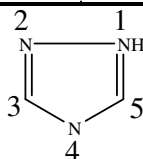
به تاثیر آنها در رشد گیاهان [۳، ۵۹] و همچنین تهیه رنگ [۲۱] اشاره نمود. تعدادی از این تری آزولها جهت بررسی فعالیت ضد میکروبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که به طور اساسی، حضور گروه تاپول برای انجام چنین فعالیتی، الزامی گزارش شده است.

۱-۲-۳) ساختار و روش تهیه تری آزولها و مشتقات تاپول دار:

۱-۲-۳-۱) ساختار تری آزولها:

۱،۲،۴- تری آزولها دارای ساختار مسطح با پارامترهای ذیل می‌باشد [۶۱]:

ترتیب اتم‌ها	C ₅ -N ₁ -N ₂	N ₁ -N ₂ -C ₃	N ₂ -C ₃ -N ₄	C ₃ -N ₄ -C ₅	N ₄ .C ₅ .N ₁
زاویه پیوند (°)	۱۱۰/۲	۱۰۲/۱	۱۱۴/۶	۱۳۵/۹	۱۱۰/۱



ترتیب اتم‌ها	N ₁ .N ₂	N ₂ .C ₃	C ₃ .N ₄	N ₄ .C ₅	C ₅ .N ₁	N ₁ .H	C ₃ .H	C ₅ .H
طول پیوند (Å)	۱/۳۵۹	۱/۳۲۳	۱/۳۵۹	۱/۳۲۴	۱/۳۳۱	۱/۰۳۰	۰/۹۳	۰/۹۳

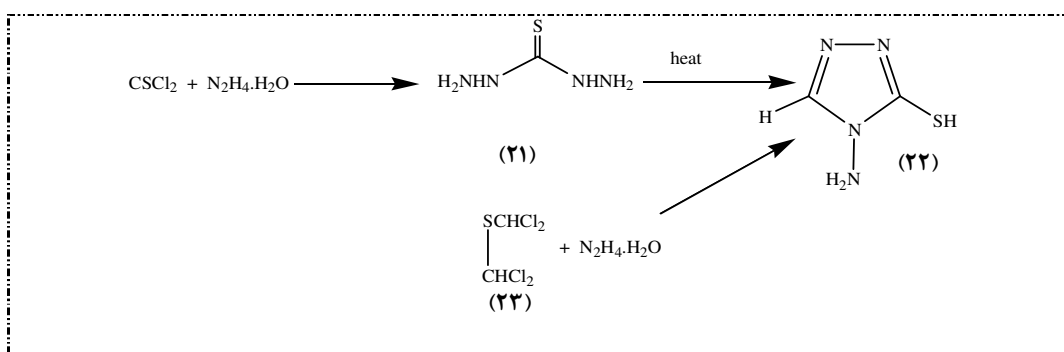
جدول (۳-۱): پارامترهای ساختاری ۱،۲،۴- تری آزولها

ساختار ۱،۲،۴- تری آزولها آروماتیک است و انرژی رزونانس آنها 205 KJmol^{-1} می‌باشد که با پیرازول قابل مقایسه است و همچنین تفاوت انرژی محاسبه شده بین دو توتومر ۱،۲،۴- تری آزول برتری توتومر (۴H) را نسبت به (۱H) تقویت می‌کند [۶۳].

مشتقات تری آزول کاربرد زیادی در زمینه‌های مختلف دارویی دارند، از میان این مشتقات می‌توان به ترکیبات ۱،۲،۴-تری آزول-۳-تایول اشاره کرد که فعالیت زیادی در زمینه‌های مختلف پزشکی، صنعتی و کشاورزی دارند. یکی از ترکیباتی که کاربرد فراوانی در سنتز مشتقات جدید حاوی تری آزول دارد، ترکیبات ۵-آریل یا آلکیل-۴-آمینو-۱،۲،۴-تری آزول-۳-تایول می‌باشد، که به خاطر وجود دو گروه هسته خواه سولفور و نیتروژن قابلیت تشکیل حلقه‌های جدید و تهیه مشتقات جدید را دارا می‌باشد و به عنوان یک حد واسط خوب در سنتز ترکیبات جدید استفاده می‌شود. این تری آزول‌ها را با روش‌های متعددی که در زیر به چند مورد آن اشاره شده تهیه می‌نمایند.

۱-۲-۳-۲ روش تهیه ۴-آمینو-۳-مرکاپتو-۱،۲،۴-تری آزول‌ها:

(۱) در این روش (طرح ۱-۳) که ساده‌ترین روش است، ترکیب تایو فسژن با هیدرازین حرارت داده می‌شود تا ترکیب تایو کربو هیدرازید بدست آید (۲۱). این ترکیب در یک ظرف، در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد حرارت داده می‌شود تا ترکیب ۴-آمینو تری آزول بدست آید. روش مناسب‌تری که رایج است، از تترا کلرو دی متیل سولفید به جای تایو فسژن که یک روش مستقیم است، استفاده می‌شود [۳۱].

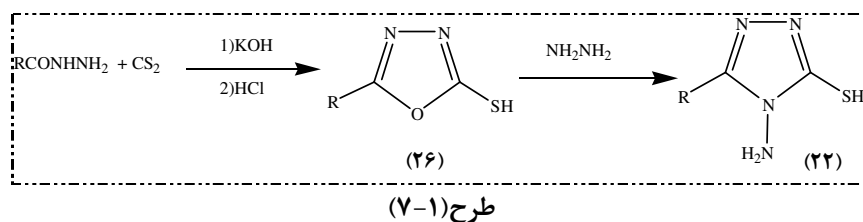


طرح (۱-۳)

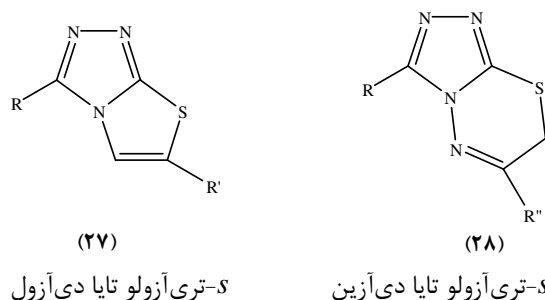
(۲) هاگارت^۱ در سال ۱۹۵۲ (طرح ۱-۴)، از واکنش اسید هیدرازید با کربن دی سولفید در حضور پتاسیم هیدروکسید، آسیل دی تیو کاربازیک اسید را بدست آورد، که در ادامه با متیل یدید محصول

^۱ Hogarth

می‌شود، سپس اکسایدی آزول تشکیل شده با هیدرازین هیدرات تحت شرایط رفلکس محصول ۴-آمینو تری آزول را تولید می‌نماید [۵۲].



۵-آریل یا آلکیل-۴-آمینو ۱،۲،۴-تری آزول-۳-تایول‌ها، می‌توانند با ترکیبات مختلف، حلقه‌های جوش خورده را تولید نمایند، که خاصیت دارویی این ترکیبات بیشتر از تری آزول‌ها می‌باشد، دو نمونه مهم این ترکیبات که در طرح (۸-۱) آمده عبارتند از: s-تری آزولو تایا دی آزین (۲۸)، s-تری آزولو تایا دی آزول (۲۷)، که هر کدام در زیر جداگانه توضیح داده شده است.



طرح (۸-۱): ترکیبات جوش خورده با تری آزول

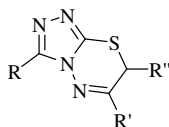
ترکیبی که کاربرد فراوانی در سنتز مشتقات جدید حاوی تری آزول دارد ساختار ۵-آریل یا آلکیل-۴-آمینو ۱،۲،۴-تری آزول-۳-تایول می‌باشد. که به دلیل حضور دو گروه هسته خواه سولفور و نیتروژن قابلیت تشکیل حلقه‌های جدید و تهیه مشتقات جدید را دارا می‌باشد و به عنوان یک حد واسط خوب در سنتز ترکیبات جدید استفاده می‌شود.

۱-۲-۳-تری آزولو تایا دی آزین‌ها:

این ترکیبات با نام عمومی s-تری آزولو [۳،۴-b][۱،۳،۴]-تایا دی آزین نامگذاری می‌شوند. این ترکیب اولین بار توسط هاگارت در سال ۱۹۵۲ از واکنش بین تری آزول با فناسیل برمید تهیه شد [۵۳].

به طور کلی تری آزول‌های متصل شده با حلقه‌های شش ضلعی کاربرد فراوانی در علوم پزشکی و داروسازی پیدا کرده‌اند. ترکیباتی که شامل اتصال تری آزول به حلقه‌های شش عضوی همانند پیریدین [۵۴]، پیریدازین [۲۳]، پیریمیدین [۲۴]، پیرازین [۲۵]، تری آزین و ایمیدازول [۲۶] هستند نیز سنتز شده‌اند، اما گزارشات مربوط به تری آزول متصل به تایا دی آزین خیلی محدود می‌باشند. تشکیل یک لینک N-C-S در ساختار تری آزولو تایا دی آزین موجب ظهور خواص بیولوژیکی بسیار زیاد این ترکیبات است. برای آگاهی از خواص دارویی این ترکیبات جدول (۴-۱)، را ملاحظه نمایید.

جدول (۴-۱): تعدادی از تری آزولو تایا دی آزین به همراه کاربرد آنها



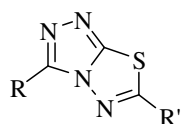
مرجع	کاربرد	R''	R'	R
[۲۷]	ضد حساسیت	H		
[۶۴]	ضد میکروب	H		
[۶۵]	ضد ویروس			
[۶۶]	ضد میکروب			

۱-۲-۳-۴) s-تری آزولو تایا دی آزول:

این ترکیب از دو حلقه بهم جوش خورده ۱،۲،۴-تری آزول و ۱،۳،۴-تایا دی آزول تشکیل شده است. یک پیوند کربن-نیتروژن (C-N) در هر دو ساختار مشترک است و به طور کلی نام سیستماتیک s-تری آزولو [b-۴،۳] [۱،۳،۴] تایادی آزول به این ترکیبات داده می‌شود. با توجه به فعالیت بیولوژیکی

این ترکیبات، امروزه پژوهشگران زیادی برای سنتز این ترکیبات فعالیت دارند. نمونه‌هایی از تری آزولو تایا دی آزولوها به همراه فعالیت آنها در جدول (۱-۵) آورده شده است.

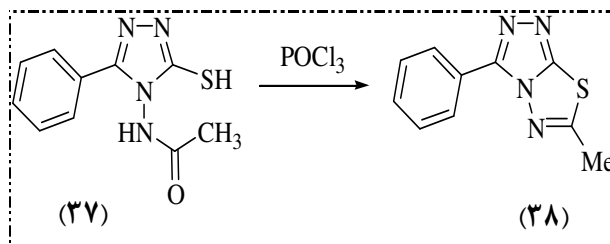
جدول ۱-۵: تعدادی از تری آزولو تایا دی آزولوها به همراه کاربرد آنها



R	R'	R''	کاربرد	مرجع
		H	ضد حساسیت	[۲۷]
		H	ضد میکروب	[۶۴]
			ضد ویروس	[۶۵]

این ترکیبات جوش خورده اولین بار توسط کاناوکا^۱ (طرح ۱-۱۳)، در سال ۱۹۵۶ سنتز شد [۶۰]. ایشان مشتق آسیل دار ۴-آمینو تری آزولو (۳۷) را با فسفر اکسی کلرید ($POCl_3$) رفلکس کرد و محصول تری آزولو تایا دی آزولو (۳۸) را به دست آورد.

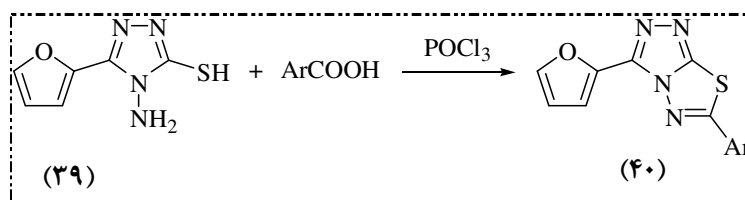
^۱ Kanaoka



طرح (۱۳-۱)

امروزه عمومی‌ترین روش، برای سنتز ترکیباتی نظیر ساختار (۴۰)، استفاده از آمینو تری آزول (۳۹) و واکنش با کربوکسیلیک اسیدها، در حضور فسفوراکی کلرید و دیگر واکنشگرهای آگیر است

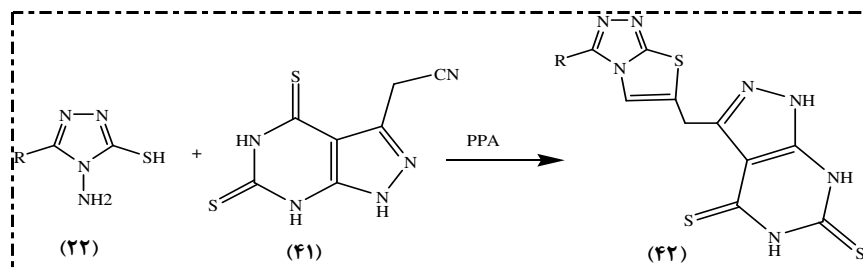
[۶۸, ۶۹, ۷۰]. (طرح ۱-۱۴)



طرح (۱۴-۱)

اما روش‌های دیگری نیز برای سنتز این دسته از ترکیبات گزارش شده است، که برخی از آنها در زیر نشان داده شده است. از مشتق پیرازولو پیریمیدین استونیتریل (۴۱)، با تری‌آزول (۲۲)

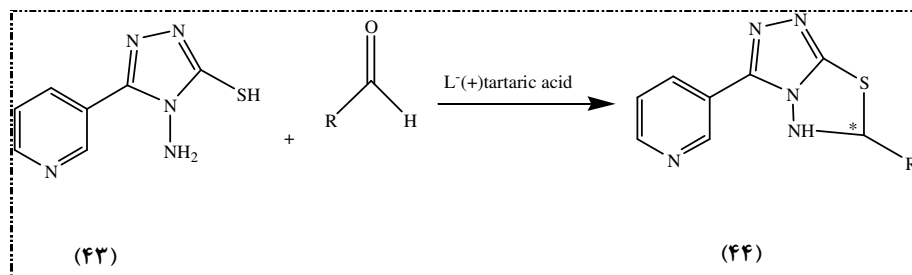
محصول تری‌آزولو تایا دی‌آزول (۴۲) تهیه شده است [۷۱]. (طرح ۱-۱۵)



طرح (۱۵-۱)

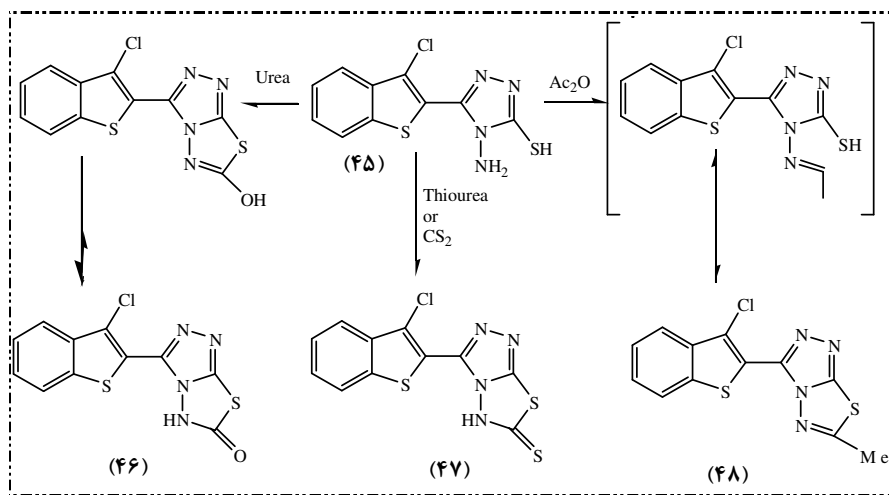
همچنین آمینو تری‌آزول‌های (۴۲)، با آلدهیدها در حضور L-تارتاریک اسید واکنش داده و محصول

تری‌آزولو تایا دی‌آزول فعال نوری (۴۴)، را تولید می‌کنند [۷۲]. (طرح ۱-۱۶)



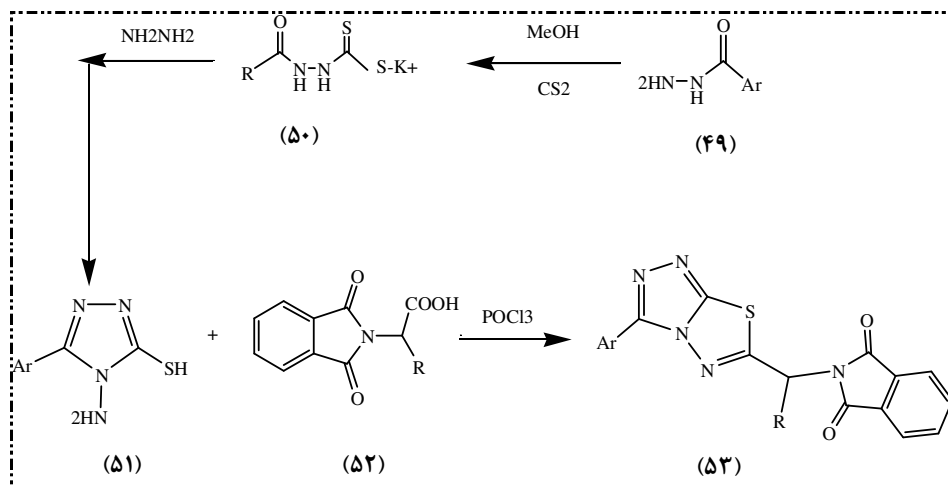
طرح (۱۶-۱)

همانطور که در طرح (۱۷-۱)، نشان داده شده است. از واکنش ترکیب تری آزول (۴۵) با اوره، تیو اوره و انیدرید استیک به ترتیب محصولات تری آزولو تایادی آزول (۴۶)، (۴۷) و (۴۸) تهیه شده اند [۶۷].

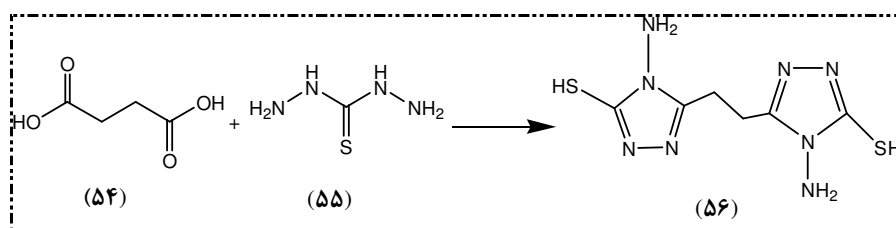


طرح (۱۷-۱)

همانطور که در طرح (۱۸-۱) ملاحظه می‌نمایید، از واکنش تری آزول (۵۶)، N-فتالوئیل-L-آمینو اسید (۵۷)، در شرایط ۱۶ ساعت رفلکس و (۷-۸) میلی لیتر POCl_3 محصول (۵۳)، تولید شده است. [۷۴]



شمای کلی سنتز دسته‌ای از تری آزولو تایا دی آزول ترکیب (۵۶)، در طرح (۱-۱۹)، آورده شده است.



در این مطالعه تعدادی از پژوهشگران با تغییر شرایط واکنش موفق به تهیه ترکیب (۵۶) با راندمان-

ها و شرایط مختلف شده‌اند. جدول (۱-۶)

جدول (۱-۶): شرایط واکنش برای سنتز ترکیب (۵۶)

مرجع	شرایط	راندمان
۷۵	Time=۰/۳۳۳h, گرما	۸۲٪
۷۶	گرما	۸۲٪
۷۷	T=۱۸۰°C, Time=۰/۱۶۶h, فشار	۸۳٪