

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

**سنتز مشتقات جدید از ترکیبات هتروسیکلی شامل تiazول**

نام دانشجو:

**ملیحه مرادی**

استاد راهنما:

**دکتر علی کیوانلو**

استاد مشاور:

**دکتر حسین نصر اصفهانی**

بهمن ۹۲

تقدیم به پدر و مادرم

که از نگاهشان صلابت

از رفتارشان محبت

و از صبرشان ایستادگی را آموختم

تقدیم به برادران و خواهرانم

که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بودند

و وجودشان مایه دلگرمی من می باشد.

# تشکر و قدردانی

شکر و سپاس خدای را که با الطاف ربانی اش توفیق داد تا این پایان نامه را به پایان رسانده و از خداوند منان توفیق و سعادت همه پویندگان و رهروان علم و دانش را خواهانم. اینک که حاصل همه تلاشها به ثمر رسید بر خود واجب می دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان نامه یاری نموده اند ابراز داشته به ویژه از استاد بزرگوارم جناب آقای **دکتر علی کیوانلو** که از مشاوره و راهنمایی های بی شائبه ایشان بهره بردم.

همچنین از زحمات و راهنمایی های اساتید بزرگوار **جناب آقایان دکتر محمد باخره، دکتر مهدی میرزایی، دکتر سید علینقی طاهری و دکتر حسین نصر اصفهانی** کمال تشکر را دارم.

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده ی شیمی آقایان **مهندس مؤمنی، مهندس کلی و آقای اللهیاری** قدردانی نمایم.

در پایان از دوستان خوبم منصوره حامدی، مرضیه نمازی، زینب فصاحت، شقایق سادات کاظمی، پریچهر غلامپور و تمام دوستان دیگری که همراهم بوده اند، یاد کرده و تشکر کنم.

## تعهد نامه

اینجانب **ملیحه مرادی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات جدید از ترکیبات هتروسیکلی شامل حلقه تiazol** تحت راهنمایی دکتر **علی کیوانلو** متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده ( یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

### مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است ) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .

## چکیده

هتروسیکل‌های شامل حلقه تiazول فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی متفاوتی دارند و به عنوان داروهای ضد تومور و آنتی باکتری و ضد التهاب و ضد کرم‌های روده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این تحقیق از هالوژن‌ها در سنتز تiazولو هتروسیکل‌ها استفاده شده است، تiazولو پیریمیدین، تiazولو تری‌آزین و تiazولوبنزوایمیدازول با به کار بردن تیو هتروسیکل‌ها و باز در حضور هالوژن‌ها در شرایط ملایم با بهره بالا سنتز شدند. ساختار ترکیبات سنتز شده بوسیله داده‌های طیفی HNMR و UV ثابت شده و مکانیسم قابل قبولی ارائه گردید، آسانی روش، شرایط ملایم، بهره‌ی بالا و مکان‌گزینی از جمله ویژگی‌های این روش است.

**کلمات کلیدی:** هالوژن، تiazول، حلقوی شدن.

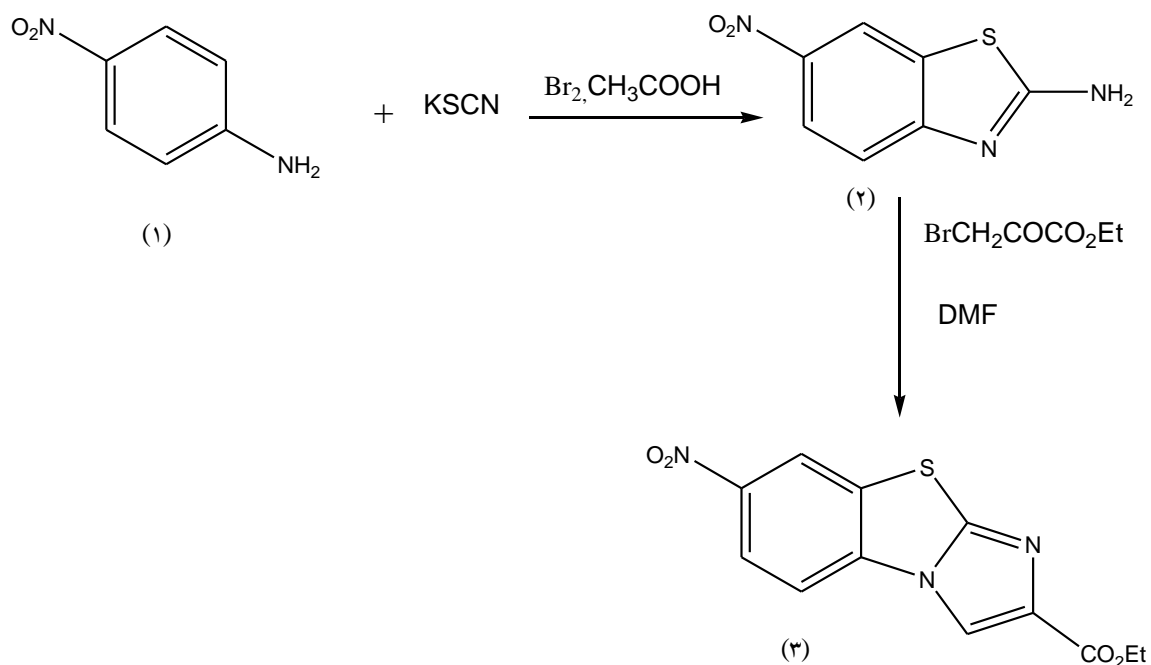
۱-مقدمه .....	۱
۱-۱-حلقه افزایی .....	۱
۲-۱-حلقوی شدن ترکیبات استیلنی .....	۲
۳-۱-حلقوی شدن با هالوژن ها .....	۶
۲-بحث و بررسی نتایج .....	۱۴
۲-۱-بررسی سنتز ترکیبات .....	۱۶
۲-۱-۱-۱-بررسی سنتز ۶-یدومتیل - ۳ - متیل - $4H$ - تiazولو [c-۳,۲] [۴, ۲, ۱] تری آزین - ۴ - -ون: .....	۱۶
۲-۲-۲-بررسی سنتز ۳-یدو متیل-۷-متیل تiazولو [a-۲, ۳] پیریمیدین - ۵ - ( $5H$ ) - اون.....	۱۹
۲-۲-۳-بررسی سنتز ۶-برمو - ۳ - برمومتیل-۷-متیل - تiazولو [a, ۲, ۳] پیریمیدین - ۵ - ( $5H$ ) - اون .....	۲۱
۲-۲-۴-بررسی سنتز ۳-یدو متیل-۷-متیل-۳,۲-دی هیدرو $7H$ -تiazولو [a-۲, ۳] پیریمیدین-۷- اون .....	۲۴
۲-۲-۵-بررسی سنتز ۳-یدومتیل تiazولو [a - ۲, ۳] بنزوایمیدازول .....	۲۵
۲-۲-۶-مکانیسم واکنش .....	۲۷
۲-۳-نتیجه گیری .....	۲۸
۲-۴-آینده نگری .....	۲۸
۳-بخش تجربی .....	۲۹
۳-۱-دستگاهها .....	۲۹
۳-۲-مواد اولیه .....	۲۹
ضمیمه .....	۳۶
مراجع .....	۴۹

## ۱-مقدمه

### ۱-۱-حلقه افزایی

ترکیبات آلیسیکلی<sup>۱</sup> و ناجور حلقه ساختارهای اصلی هستند که اغلب در محصولات طبیعی، داروهای پزشکی و کشاورزی یافت می شوند. با توجه به اهمیت آن‌ها گزارش‌های زیادی مبنی بر روش‌های ساخت این ترکیبات حلقوی از طریق واکنش‌های حلقه زایی وجود دارد. از ویژگی‌های واکنش‌های حلقه زایی گزینش پذیری بالا است [۱].

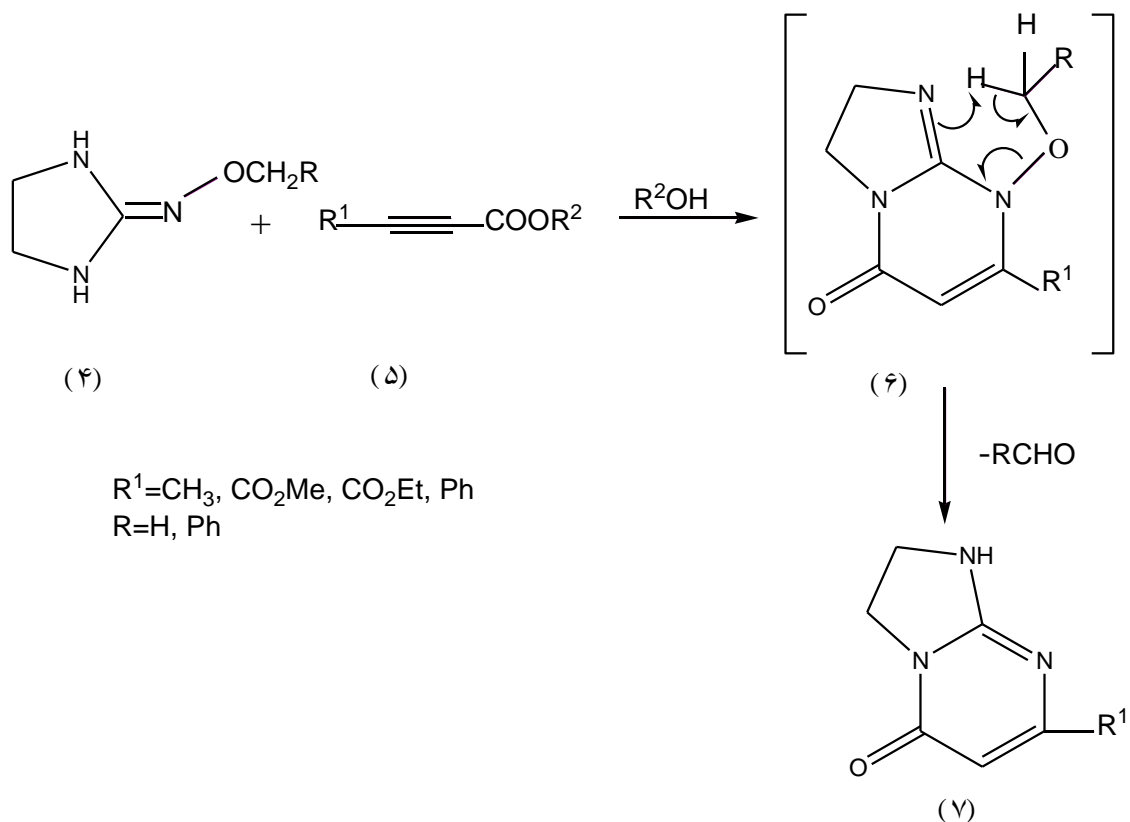
برای مثال هنگامی که ۲-آمینو بنزوتیازول (۲) با اتیل برمید پیروات در دی‌متیل‌فرماید وارد واکنش شود، [۲، ۳-*a*] ایمیدازو بنزوتیازول (۳) حاصل می‌شود که به عنوان ضدتومور در سرطان سینه، تخمدان، روده بزرگ و کلیه کاربرد دارد [۲].



<sup>1</sup>-Alicyclic



همچنین گزارش شده است که از واکنش ۲-آلکوکسی ایمیدازولین (۴) با مشتقاتی از استیلن کربوکسیلات (۵) ترکیب ۲،۳-دی هیدرو ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریمیدین-۵-*H* (۷) تولید می شود. این ترکیبات فعالیت بیولوژیکی متنوعی از خود نشان داده اند و از آن ها به عنوان داروی ضد درد و ضدالتهاب استفاده می شود. همچنین این ترکیبات در تهیه ی کنه کش ها بکار گرفته شده است [۳].

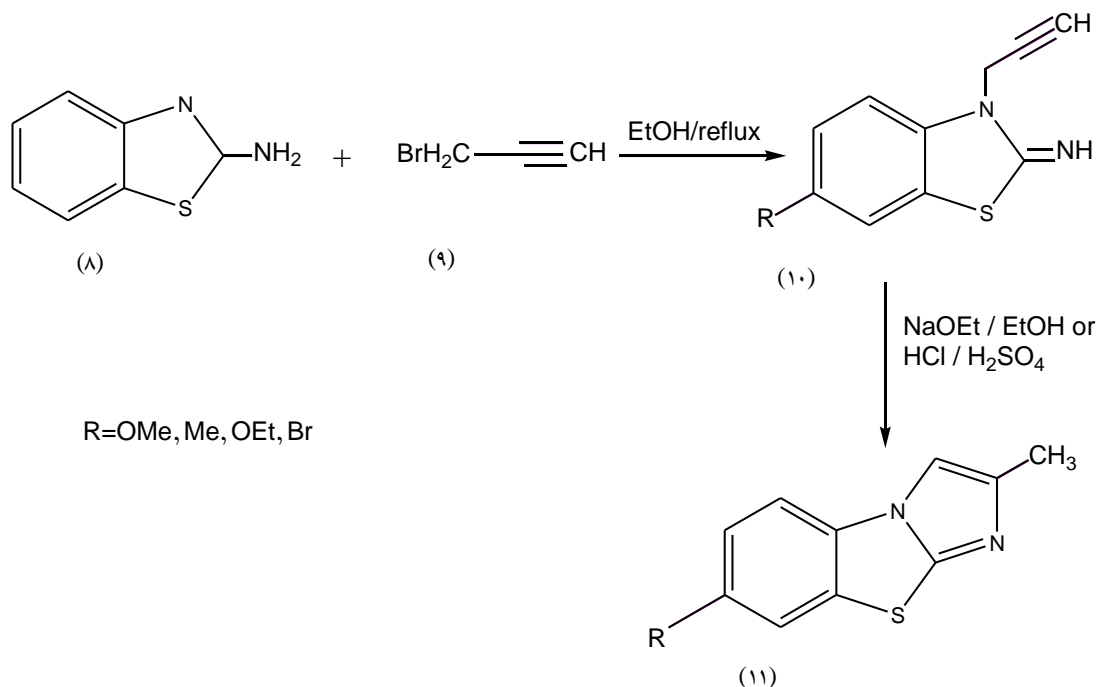


## ۲-۱- حلقوی شدن ترکیبات استیلنی

در سال ۱۹۹۷ تعدادی از ترکیبات متیل ایمیدازو[۱،۲-*b*] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۱) سنتز شدند و خواص بیولوژیکی آن ها مورد مطالعه قرار گرفت. در میان ترکیبات سنتز شده، متیل ایمیدازو[۱،۲-*b*] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۱) دارای خاصیت قارچ کشی می باشد که ابتدا در اثر واکنش ۲-آمینو [۳،۱] بنزوتیازول (۸)، ترکیب ۲-آمینو-۳- [۲- پروپینیل] [۳،۱] بنزوتیازول (۱۰) تهیه شد. سپس

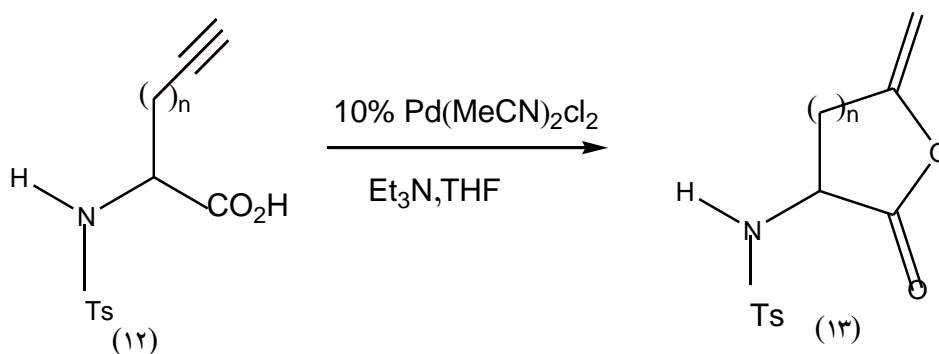
در محیط اسیدی (یا بازی)، محصول متیل ایمیدازو [b-۱,۲] [۳,۱] بنزوتیازول (۱۱) سنتز گردید.

[۴]



در سال ۲۰۰۱ ترکیب استیلنی  $\alpha$ -آمینو اسید حفاظت شده (۱۲) در مخلوطی از تتراهیدروفوران و

تری اتیل آمین در حضور کاتالیزگر پالادیوم (II)،  $\alpha$ -آمینو لاکتون غیر اشباع (۱۳) را ایجاد کرد.

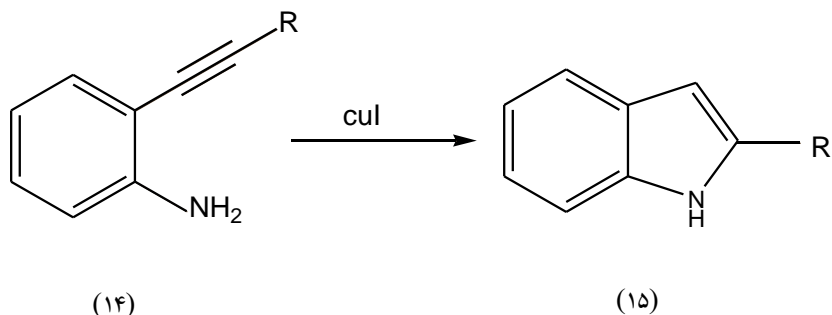


مکانیسم واکنش احتمالاً شامل فعال سازی الکتروفیلی پیوند سه گانه توسط پالادیوم (II) و به

دنبال آن حمله نوکلئوفیلی کربوکسیلات می باشد. [۵]

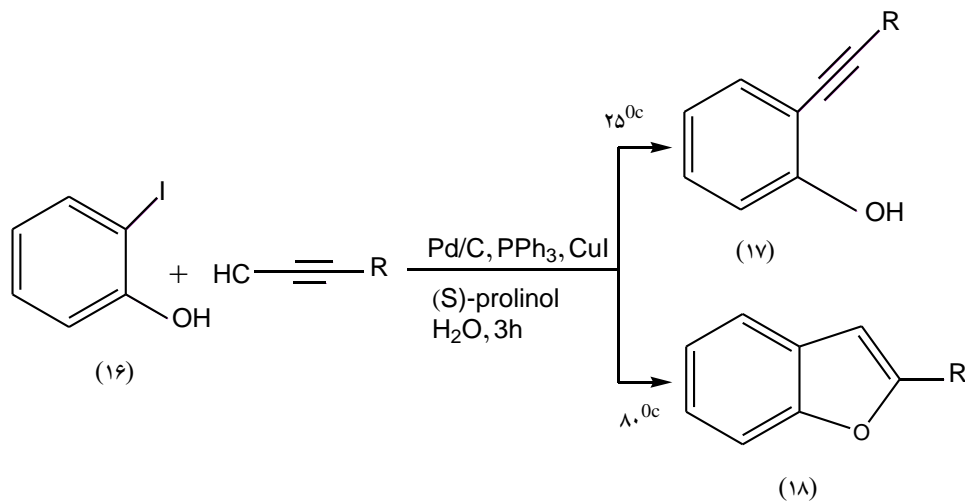
یک روش جالب برای حلقوی شدن ۲-آلکینیل آنیلین‌های (۱۴) استفاده نمک مس (I) می‌باشد،

که منجر به تولید ترکیب ایندول (۱۵) میشود. [۶]



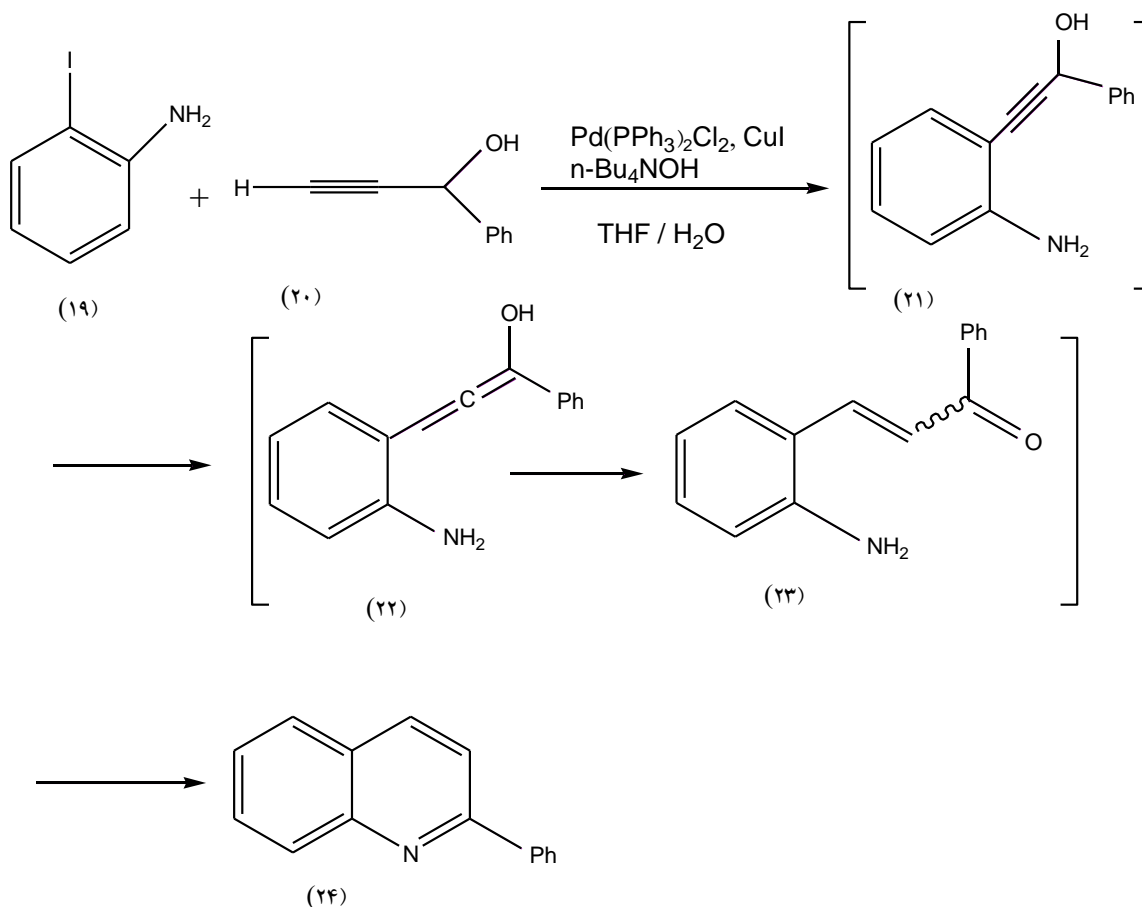
از واکنش ارتو یدو فنول (۱۶) با آلکین نهایی در حضور پرولینول در آب در دمای ۲۵ °C، محصول غالب ارتو اتینیل فنول (۱۷) تولید می‌شود. هنگامی که دمای واکنش به ۸۰ °C رسانده شود محصول حلقوی بنزوفوران (۱۸) بدست می‌آید، که نتیجه حلقوی شدن واسطه‌ی (۱۷) به وسیله‌ی

کاتالیزگر مس (I) می‌باشد. [۷]

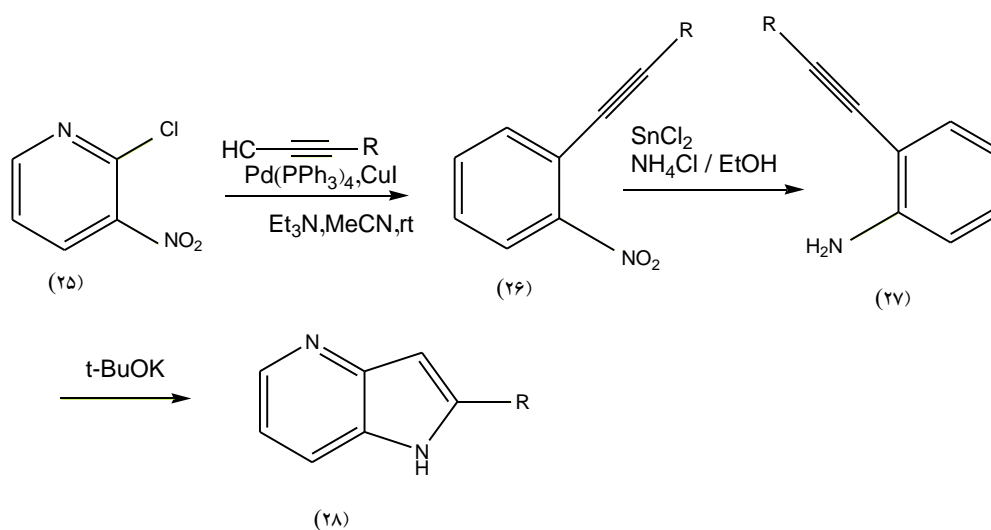


۲- یدو آنیلین (۱۹) با پروپازریل الکل (۲۰) تحت شرایط سونوگاشیرا در حضور محلول تترا n- بوتیل آمونیوم هیدروکسید واکنش داده و ۲- فنیل کینولین (۲۴) را طبق مکانیسم زیر تولید میکند.

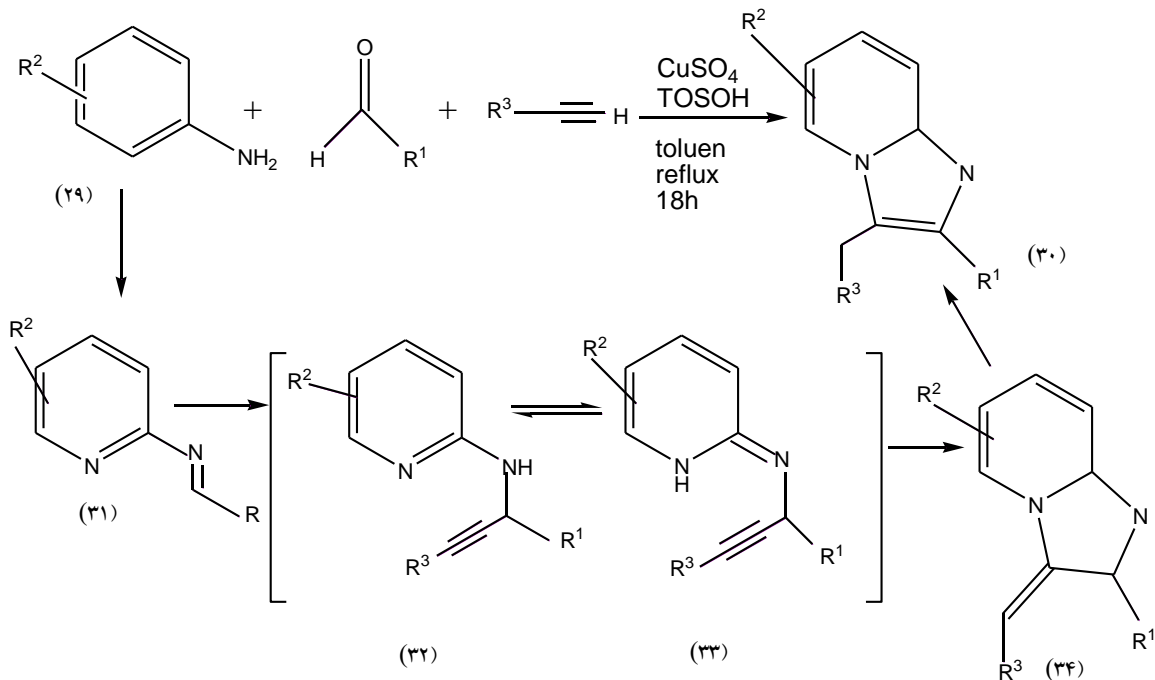
[۸]



یک راه حل موثر برای سنتز ۴-آزا ایندول‌های استخلاف شده در موقعیت ۲ (۲۸)، استفاده از ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۲۵) از طریق جفت شدن سونوگاشیرا است که ترکیب (۲۶) را می‌دهد. کاهش این ترکیب و سپس حلقوی شدن با پتاسیم ترشیو بوتوکسید محصول (۲۸) را ایجاد می‌کند. [۹]



در سال ۲۰۱۱ ایمیدازو [a-2,1] پیریمیدین (۳۰) از طریق واکنش سه‌جزئی از ۲-آمینوپیریدین و آلکین‌ها سنتز شد، همانطور که مشاهده می‌کنید این ترکیب از مسیر حلقوی شدن ترکیب استینلی سنتز می‌شود. [۱۰]

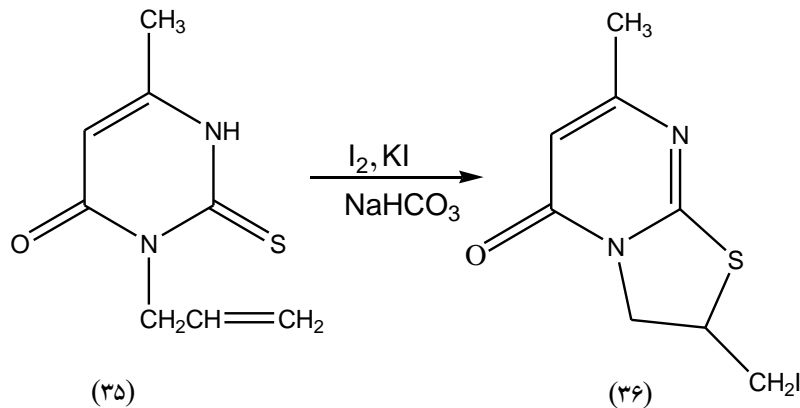


### ۳-۱- حلقوی شدن با هالوژن‌ها

واکنش‌های حلقه‌زایی هالوژن‌ها با فضاگزینی و جهت‌گزینی بالا مشخص می‌شوند. این واکنش‌ها هم‌چنین واکنش‌پذیری حد واسط بعدی را نیز مهیا می‌کنند. اولین گزارش واکنش‌های حلقه‌زایی با هالوژن به بیش از ۱۰۰ سال پیش بازمی‌گردد. به هر حال واکنشگرها و شرایط واکنش در زمان‌های حال با گزارش‌های ۱۰۰ سال پیش تفاوت چندانی ندارد. در روش‌های قدیم و جدید با اضافه کردن واکنشگرهای هالوژن دار به جزء مورد عمل و اضافه کردن یک باز مانند  $\text{NaHCO}_3$  به منظور به دام انداختن هالید هیدروژن تولید شده واکنش حلقوی شدن با هالوژن صورت می‌گیرد. [۱۱]

در سال ۱۹۴۸ تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین (۳۶) از حلقوی شدن ۱-آلیل-۴-متیل

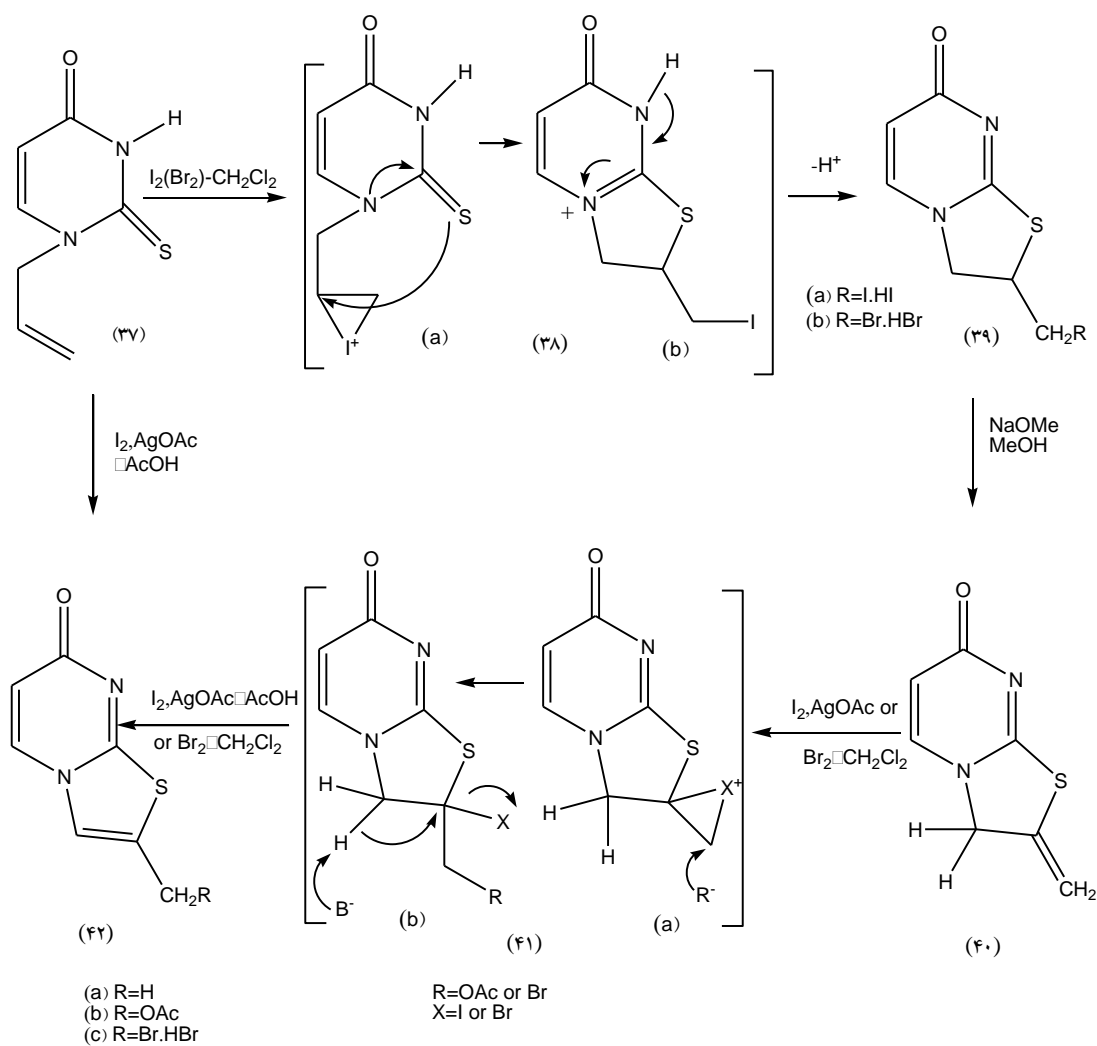
تیواوراسیل (۳۵) در حضور ید سنتز شد. [۱۲]



همچنین در سال ۱۹۸۴، واکنش ۱-آلیل-۲-تیو اوراسیل (۳۷) با ید و استات نقره در استیک اسید جوشان که منجر به تشکیل ۲-متیل-۷H-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون (۴۲a) می شود، مورد مطالعه قرار گرفت. واکنش از طریق واسطه های ۲-متیلن-۷H-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون (۳۹a) و ۲,۳-دی هیدرو-۲-متیلن-۷H-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون (۴۰) انجام می گیرد. برای اثبات این موضوع، واکنش ترکیب (۳۷) با ید (برم) در دی کلرومتان مورد بررسی قرار گرفت، محصول واکنش ۲-یدو(برمو) متیل-۲,۳-دی هیدرو-۷H-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون (۳۹) می باشد. واکنش این دو ترکیب با AgOAc در استیک اسید جوشان، به میزان ۸۴٪ محصول نهایی تiazولو پیریمیدین ۴۲a و ۱۴/۵٪ واسطه ی ۲,۳-دی هیدرو-۲-متیلن-۷H-تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون (۴۰) را ایجاد می کند.

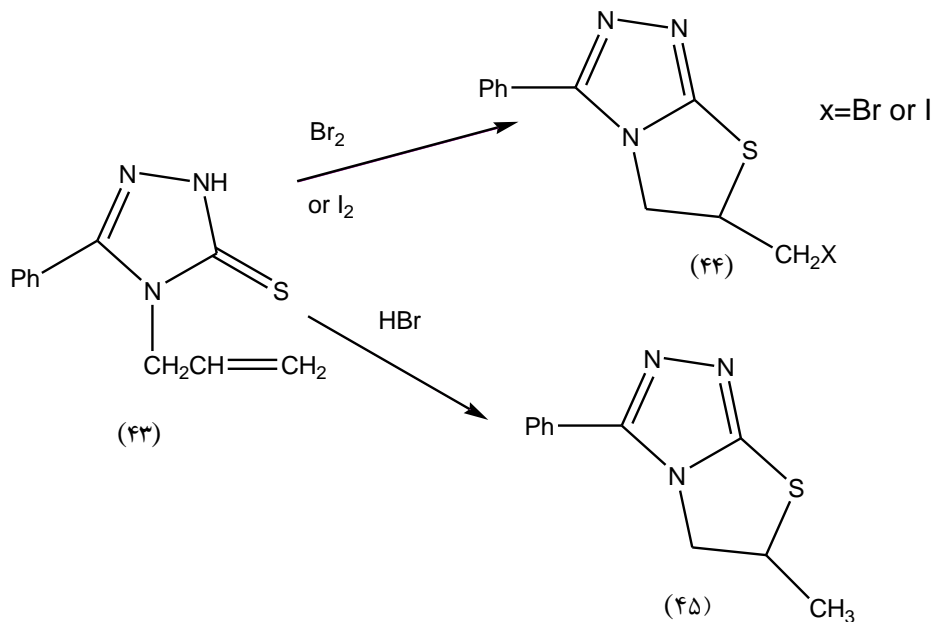
ساختار ترکیب (۴۰) به وسیله سنتز این ترکیب از مشتقات ۲-هالوژنو متیل ۳۹a و ۳۹b در حضور بازها (KOH/EtOH یا NaOMe/MeOH) به اثبات می گردد. در این واکنش مقدار کمی تiazولو پیریمیدین (۴۲a) نیز تشکیل می شود. نتایج نشان می دهد که مهاجرت پیوند دوگانه به داخل حلقه در شرایط اسیدی بهتر از شرایط بازی صورت می گیرد.

واکنش ترکیب (۴۰) با  $I_2/AgOAc$  در استیک اسید جوشان، ۲-استوکسی متیل- $\gamma H$ -تiazولو[۳،۲]-پیریمیدین-۷-اon (۴۲b) را از طریق واسطه ی یون یدونیم (۴۱a) و محصول افزایشی ۲-استوکسی متیل-۳-هیدرو-۲-یدو-تiazولو [۳،۲]-پیریمیدین (۴۱b) ایجاد می کند، برومیناسیون (۴۰) نیز از طریق واسطه ی یون برمونیم (۴۱a) و ترکیب افزایشی ۲-برمو متیل-۲-برمو-۳-هیدرو تiazولو [۳،۲]-پیریمیدین (۴۱b)، محصول ۲-برمو متیل- $\gamma H$ -تiazولو[۳،۲]-پیریمیدین-۷-اon هیدروبرمید (۴۲c) را تولید می کند [۱۳].



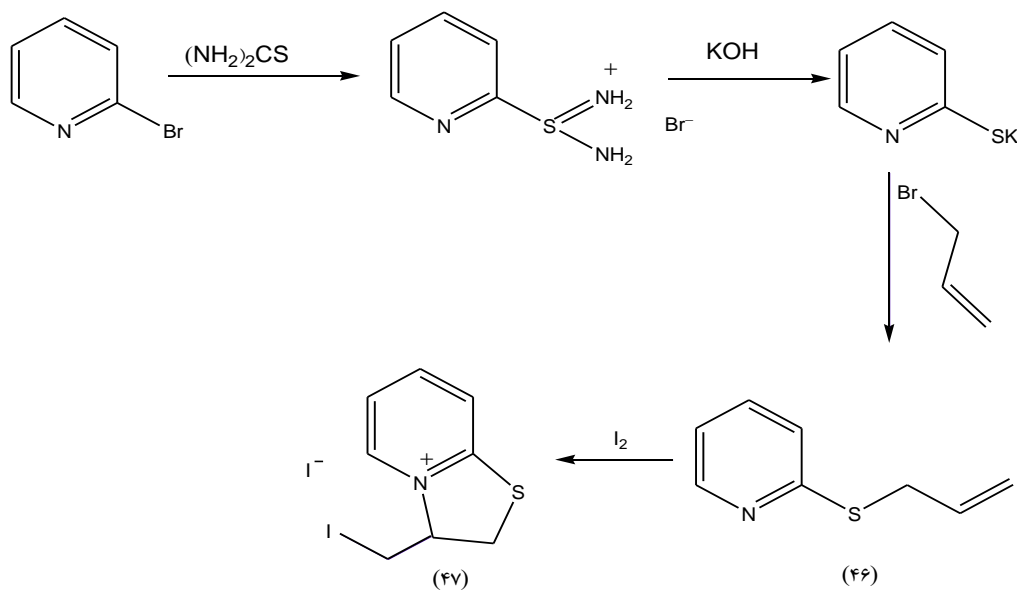
*N*-آلیل تری آزول-۲- تیون (۴۳) در حضور  $\text{Br}_2$ ،  $\text{I}_2$  و  $\text{HBr}$  حلقوی شده و به تiazولو [b-۳،۲]

[۱،۲،۴] تری آزول (۴۴) و (۴۵) تبدیل می‌شود [۱۴].



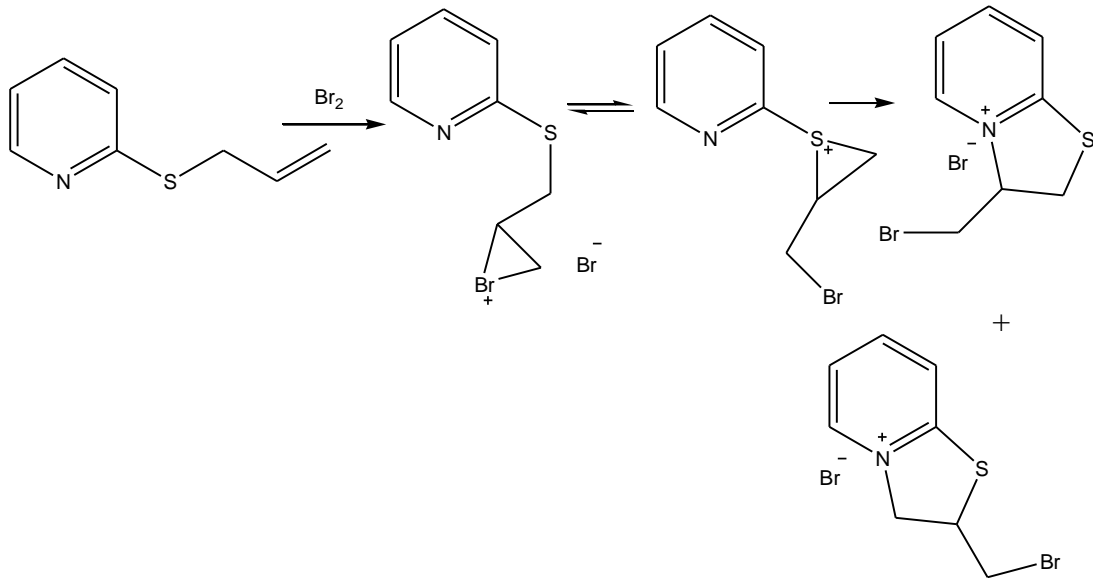
در مثالی دیگر از ۲-آلیل تیوپیریدین (۴۶) در واکنش با ید، ۳- یدومتیل ۲،۳- دی هیدروتiazولو

[a- ۳،۲] پریمیدینیوم-یدید (۴۷) سنتز شده‌است.

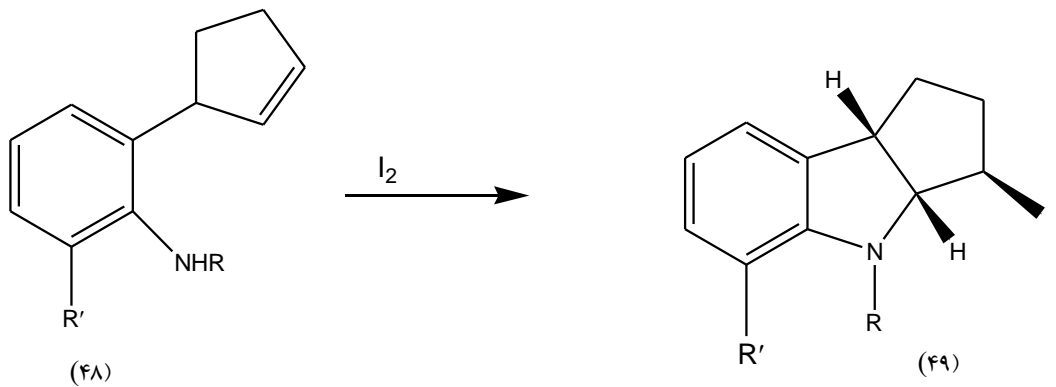




در واکنش با برم مخلوطی از ۳- و ۲- برمومتیل -۲،۳-دی هیدروتیازولو [۲،۳-a] پیریدینیوم برماید تشکیل می شود، واکنش از طریق واسطه‌های زیر پیش می رود [۱۵].



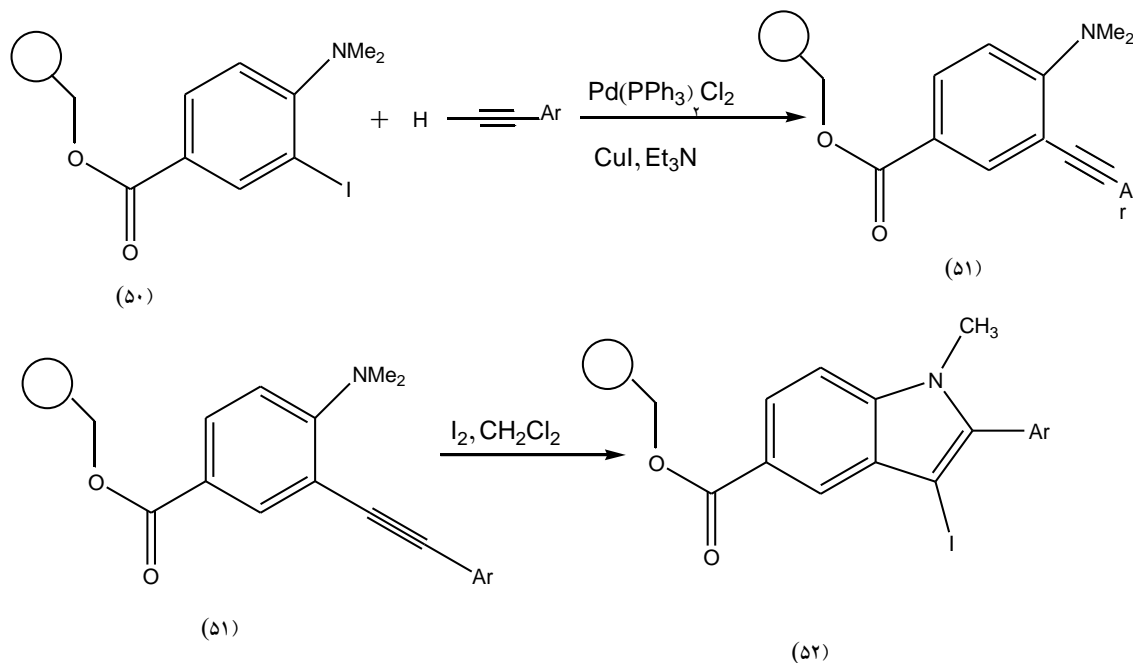
در سال ۲۰۰۰ از واکنش ۲- (۲-سیکلوپنتنیل) آنیلین (۴۸) با ید در حضور  $\text{NaHCO}_3$  محصول ۳-یدوسیکلوپنتا [b] ایندول (۴۹) با بازدهی بالا تهیه شد [۱۶].



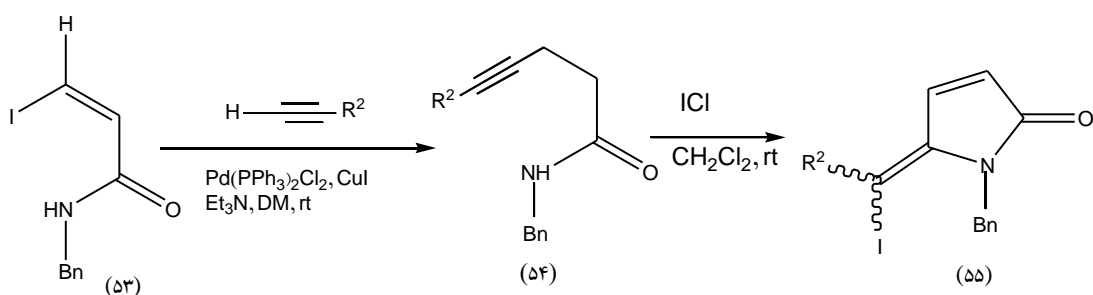
لاروک<sup>۲</sup> روشی با بازدهی بالا را برای سنتز ۳-یدوایندول روی سطح جامد پیشنهاد کرد. در این روش از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ترکیب (۵۰) با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری

<sup>2</sup>-Larock

فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید و مس (I) یدید و باز تری اتیل آمین بدست آمد، که در ادامه حلقوی شدن آن به وسیله ید دردی کلرمتان ۳- یدواین دول (۵۲) تولید کرد [۱۷].

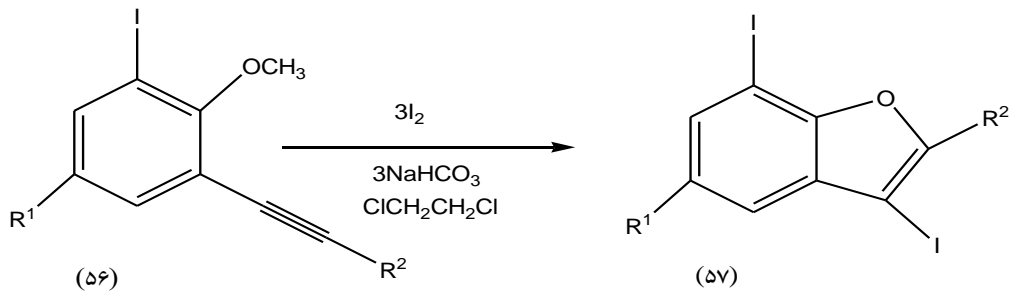


از واکنش *N*-(*Z*)-بنزیل-۳-یدوآکریل آمید (۵۳) با آلکین انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید و یدید مس (I)، محصول (۵۴) ایجاد شد که در حضور یدو مونو کلرید محصول نهایی (۵۵) به شکل مخلوطی از E/Z تولید شد [۱۸].

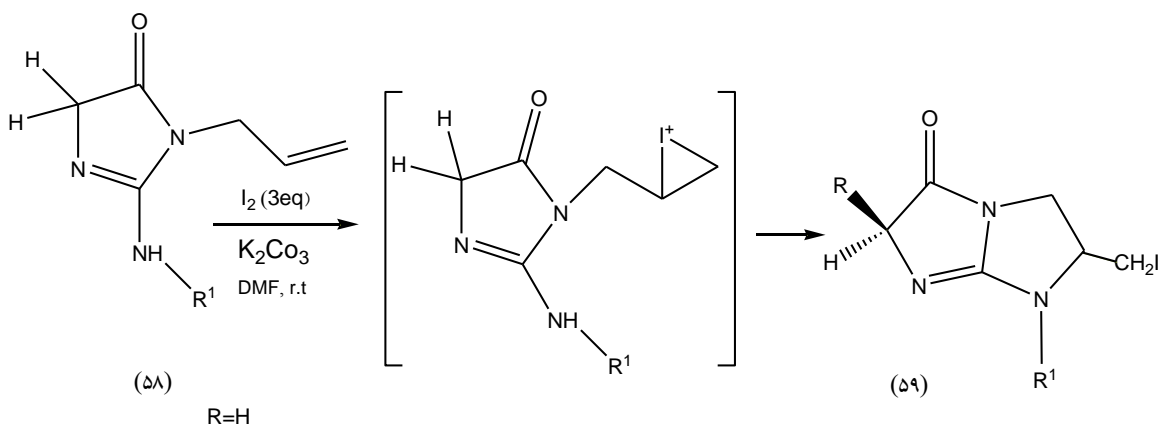


R<sup>1</sup> = H, Me, Ph  
R<sup>2</sup> = Ph, Me<sub>2</sub>Si, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH

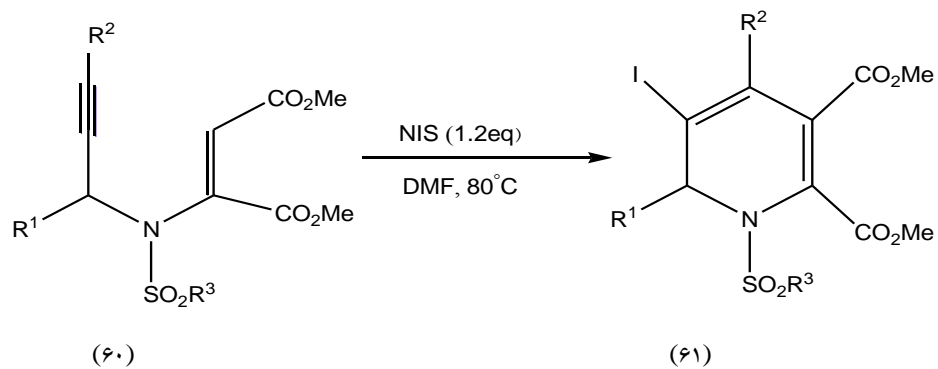
در سال ۲۰۱۲ با حلقه‌زایی به وسیله ید توانسته‌اند، بنزو فوران را از واکنش ۲-یدو-۶-آلکنیل آنیسول در شرایط ملایم سنتز کنند. سنتز بنزوفوران در حال حاضر به دلیل خواص دارویی و فعالیت بیولوژیکی در محصولات طبیعی اهمیت فراوانی دارد [۱۹].



ایمیدازولین ۴-اون (۵۸) با حلقه‌زایی از طریق ید محصول ۲-یدومتیل ۱-فنیل ۳،۲-دی هیدرو-۱H-ایمیدازولین-۱-ایمیدازول [a-۲،۱] (۵۹) را می‌دهد [۲۰].



در سال ۲۰۱۳ از واکنش ۳-آزا-۵ا-انین (۶۰) با NIS از طریق حلقه‌زایی ید در جوآرگون ۳-یدو ۲-دی هیدروپیریدین تهیه شد، ۲،۱-دی هیدروپیریدین سنتز شده از طریق واکنش‌های کاتالیز شده با پالادیوم بطور موفقیت آمیزی می‌تواند به مولکول‌های پیچیده تبدیل شود.



مکانیسم واکنش به صورت زیر است [۲۱].

