





دانشکده: شیمی
گرایش: شیمی آلی

سنتز چند جزئی ایمیدازول‌ها با استفاده از سورفکتانت‌ها

زینب فصاحت

استاد راهنما:
دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:
دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ۱۳۹۲

تقدیم بہ پدر و مادر عزیزم

بہ پاس، تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمہ ی اثار و از خودگذشتگی

بہ پاس، عاطفہ ی سرشار از کرمای امید بخش وجودشان کہ در این سردترین روزگار بہترین پشتبان است.

بہ پاس قلب ہای بزرگشان کہ فریاد رس است و سرکردانی و ترس در پناہشان بہ شجاعت می کراید.

و بہ پاس محبت ہای بی دریغشان کہ ہرگز فروکش نمی کند.

حمد و سپاس

الہی!

بسا کار من، و مکن به کردار من! دلی ده، که طاعت افزون کند! طاعتی ده، که به بهشت رهنمون کند! علمی ده، که در او آتش بهواند! علمی ده، که در او آب رزق و ریا نبود! دیده ای ده، که غرور بویست تو بسیند! نفسی ده، که حلقه ی بندگی تو در گوش کند و جانی ده، که زهر حکمت تو به طبع نوش کند.

خداوند را بسی ساکرم که توفیق داد تا بتوانم این پایان نامه را به پایان رسانم و از او توفیق و سعادت همه ی پیندگان علم و دانش را بخواهم.
پس از آن، مفتون پدر و مادری فداکارم که لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگیم مدیون حضور سبز آن هست.

قدردان خواهری، هتم که زیبایی حضورش در کنارم، محنتی های این راه را به امید و روشنی راه تبدیل کرده است. برادرانی که همواره با مهربانی و حمایت شان شوقانی برای ادامه ی مسیرم بوده اند و وجودشان مایه ی دلگرمی من است.

باتقدیر و تشکر از استاد فرزانه و فریخته جناب آقای دکتر علی کیوانلو که با کرامتی چون خورشید سرزمین دل را روشنی بخشید و گلشن سرای علم و دانش را با راهبانی های کار ساز و سازنده بارور ساختند.

همچنین از زحمات و راهبانی های اساتید بزرگوار جناب آقایان دکتر حسین نصر اصفهانی، دکتر محمد باخرد، دکتر سید علی قلی طاهری، دکتر مهدی میرزایی، دکتر قدس علی باقریان و دکتر بهرام بهرامیان کمال تشکر را دارم.

جواد از کالکنان محترم دانشکده ی شیمی آقایان مهندس مؤمنی، مهندس کلی و آقای اللهیاری قدردانی نمایم.

در پایان بمراسی و صمیمیت دوستان خوبم، همتی زاهدی، اشرف یاور، شقایق السادات کاظمی، منصوره حامدی، یلیحه مرادی، مرضیه نازی، زهرا آقایان، راحله دوستی، روشنگر آداوودی، عطیه بادا، مرضیه عبادی، ناهید ربیعی، محمد هادی عباسی و سید محمد رضا کشاورز را سپاس می گویم.

تعهد نامه

اینجانب **زینب فصاحت** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد **شیمی آلی** دانشکده **شیمی** دانشگاه **صنعتی**

شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز چند جزئی ایمیدازول ها با استفاده از سورفکتانت ها** تحت

راهنمایی **آقای دکتر علی کیوانلو** متعهد می شوم.

- 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 می باشد 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 می گردد.
- 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 .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده:

ایمیدازول‌ها داروهایی با خواص بیولوژیکی متنوع از جمله ضد قارچ، ضد التهاب، ضد درد، ضد سل، ضد افسردگی، ضد سرطان و ضد ویروس می‌باشند. در این تحقیق، مشتقات جدیدی از ایمیدازول‌ها با استفاده از سورفکتانت‌های SDS و TBAB به عنوان کاتالیزگر سنتز گردید. از واکنش چهار جزئی و سه جزئی بنزیل با بنزالدهیدهای آروماتیک و آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک نوع اول و آمونیوم‌استات در حضور SDS و TBAB به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال و دمای ۱۲۰°C مشتقاتی از ایمیدازول‌های چهار استخلافی در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵ و سه استخلافی در موقعیت‌های ۲، ۴، ۵ با بهره‌ی بالا سنتز گردیدند.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی‌های این روش بهره‌ی بالا، ساده و ملایم بودن شرایط، تک ظرفی بودن واکنش و عدم نیاز به حلال می‌باشد.

کلمات کلیدی: تراکم چهار جزئی و سه جزئی، ایمیدازول‌ها، سورفکتانت‌های SDS و TBAB،

بدون حلال

فصل اول: مقدمه

- ۱- شیمی ایمیدازول..... ۲
- ۱-۱ ایمیدازول..... ۲
- ۲-۱ فعالیت بیولوژیکی مشتقات ایمیدازولها..... ۲
- ۳-۱ سنتز ایمیدازول و مشتقات آن..... ۳
- ۴-۱ سورفکتانتها..... ۷
- ۵-۱ کاربردهای سورفکتانتها..... ۸
- ۶-۱ طبقه بندی سورفکتانتها..... ۸
- ۱-۶-۱ سورفکتانت های آنیونی..... ۸
- ۱-۶-۲ سورفکتانت های غیر یونی..... ۹
- ۱-۶-۳ سورفکتانت های کاتیونی..... ۱۰
- ۱-۶-۴ سورفکتانت های آمفوتر و زوئتر آیونی..... ۱۱
- ۷-۱ سورفکتانت ها در شیمی آلی..... ۱۲

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۲- بحث و بررسی نتایج..... ۱۷
- ۱-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش..... ۱۸
- ۲-۲ سنتز مشتقات ایمیدازول‌های چهار استخلافی با استفاده از کاتالیزگرهای SDS و TBAB در شرایط بدون حلال..... ۲۳
- ۳-۲ مکانیسم واکنش..... ۲۷
- ۴-۲ شواهد طیفی مشتقات جدید ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵..... ۲۸
- ۵-۲ سنتز سه جزئی ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۴، ۵..... ۲۹
- ۶-۲ نتیجه‌گیری..... ۳۱
- ۷-۲ آینده‌نگری..... ۳۲

فصل سوم: بخش تجربی

- ۳- بخش تجربی..... ۳۴
- ۱-۳ دستگاه‌ها..... ۳۴
- ۲-۳ مواد اولیه..... ۳۴
- ۳-۳ تهیه ی مشتقات ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵..... ۳۴

ضمیمه

ضمیمه..... ۳۶

مراجع

مراجع..... ۴۵

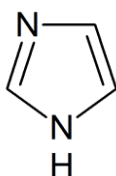
فصل اول

مقدمه

۱- شیمی ایمیدازول

۱-۱- ایمیدازول

شیمی هتروسیکل یکی از مباحث بسیار مهم در سنتز شیمی آلی است. دی‌آزول‌ها، حلقه‌ی پنج عضوی با دو هترو اتم هستند که در آن دو اتم کربن توسط دو اتم نیتروژن جایگزین شده است. در ایمیدازول اتم‌های نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۳ قرار دارند. این ترکیب دارای دو فرم تاتومری می‌باشد، زیرا اتم هیدروژن قادر است روی هر دو اتم نیتروژن قرار بگیرد. هر کدام از این نیتروژن‌ها نقش متفاوتی دارند. یکی از آن‌ها نقش الکترون دهنده را دارد که به آن نیتروژن پیرولی گفته می‌شود و دیگری نقش الکترون کشنده را داراست که به آن نیتروژن پیریدینی گفته می‌شود. ایمیدازول به شدت قطبی و دارای گشتاور دو قطبی $D = 3.61$ می‌باشد، به همین دلیل محلول در آب و سایر حلال‌های قطبی می‌باشد. ایمیدازول یک اسید ضعیف با $PK_a = 14/5$ می‌باشد. NH ایمیدازول‌ها به سبب تشکیل پیوند هیدروژنی نقطه جوش بالایی دارند. این ترکیبات آروماتیک هستند و به صورت آمفوتر عمل می‌کنند [۱].



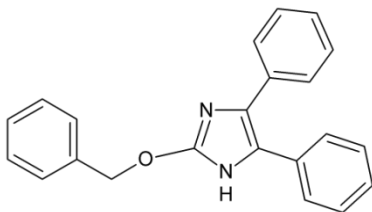
(1)

۱-۲- فعالیت بیولوژیکی مشتقات ایمیدازول‌ها

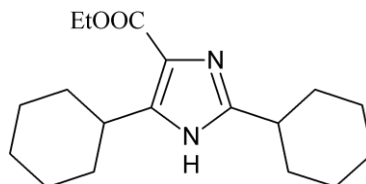
ایمیدازول‌ها هسته‌ی اصلی مولکول در سیستم‌های بیولوژیکی هیستیدین، هیستامین، بیوتین و جزء فعال در چندین دارو مانند لوزارتان، المزارتان، اپروزارتان و تری فناگرل و غیره می‌باشند که توجه زیادی را در سال‌های اخیر به خود جلب کرده‌اند.

ایمیدازول‌ها با استخلاف‌های مختلف، فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوتی مثل ضد التهاب، ضد آلرژی،

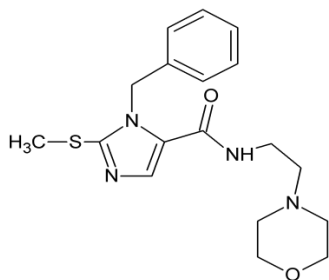
ضد درد، ضد قارچ، ضد سرطان، ضد افسردگی و ضد ویروس از خود نشان می‌دهند [۲].



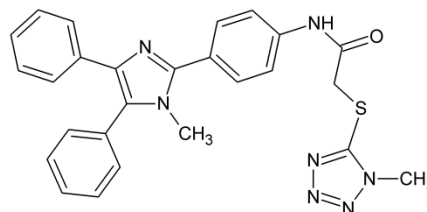
خاصیت ضد التهابی و ضد درد [۳]



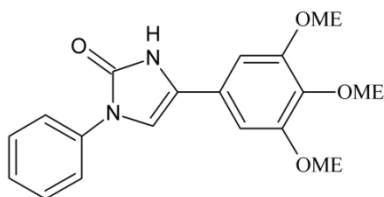
خاصیت ضد سل [۴]



خاصیت ضد افسردگی [۵]



فعالیت ضدسرطانی [۶]



فعالیت ضد توموری [۷]

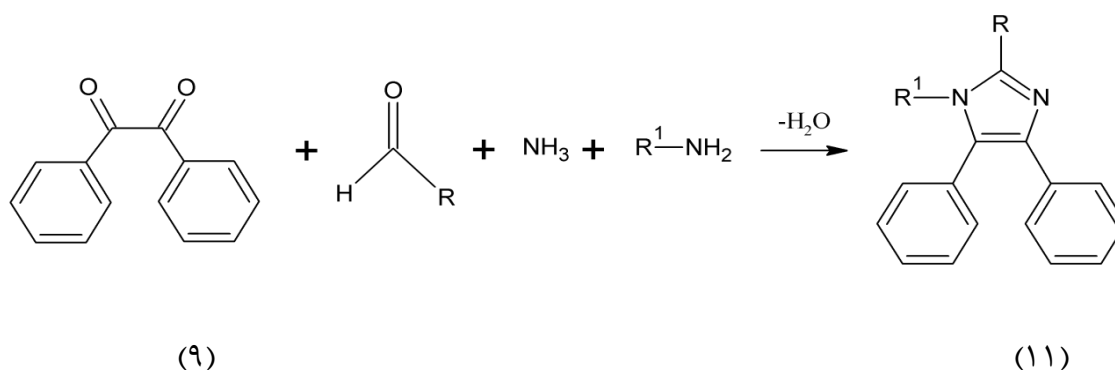
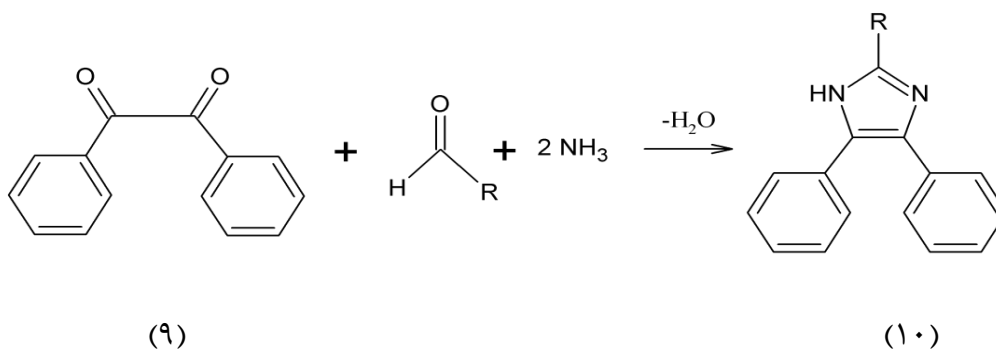
۱-۳- سنتز ایمیدازول و مشتقات آن

ایمیدازول اولین بار در سال ۱۸۵۸ توسط دبوس^۱ سنتز شد. این واکنش توسط رادزسکی^۲ در سال

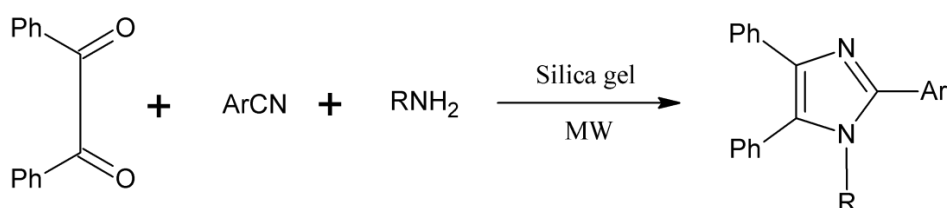
۱۸۸۲ توسعه پیدا کرد و در سال ۱۹۳۵ توسط ویدن‌هاگن^۳ اصلاح شد. این واکنش حاصل تراکم یک

α -دی‌کربونیل (۹) با یک آلدهید و دو اکی والان از گاز آمونیاک در الکل می‌باشد [۸].

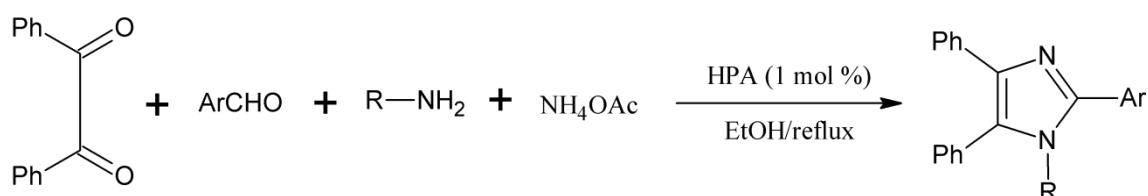
1. Debus
2. Radziszewski
3. Weidenhagen



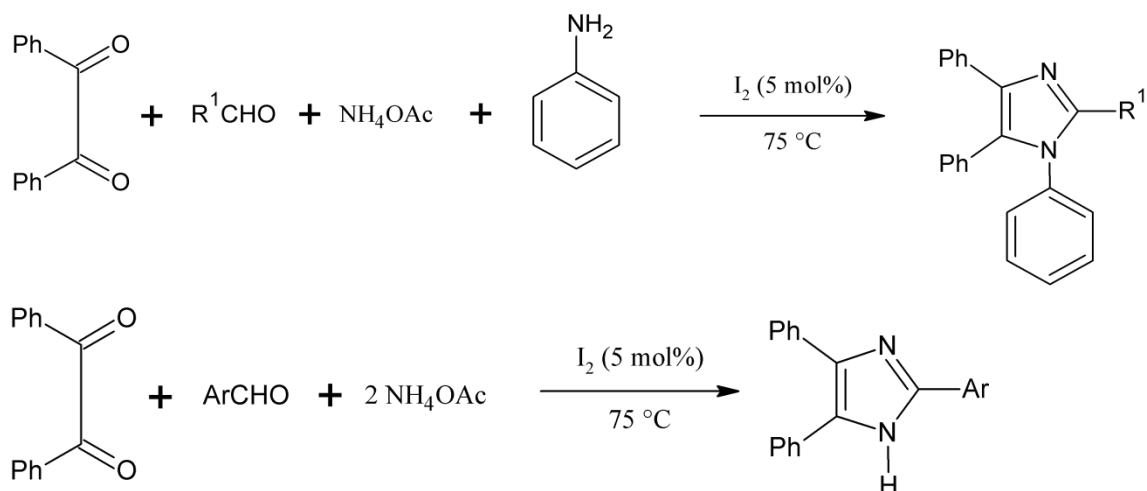
سعید بلالایی و همکارانش در سال ۲۰۰۳، تراکم سه جزئی از بنزیل، مشتقات بنزونیتریل و آمین‌های نوع اول را روی سطح سیلیکاژل تحت شرایط بدون حلال و تابش‌دهی مایکروویو برای سنتز ایمیدازول‌های ۱، ۲، ۴، ۵-چهار استخلاف شده با بهره‌ی بالا انجام دادند [۹].



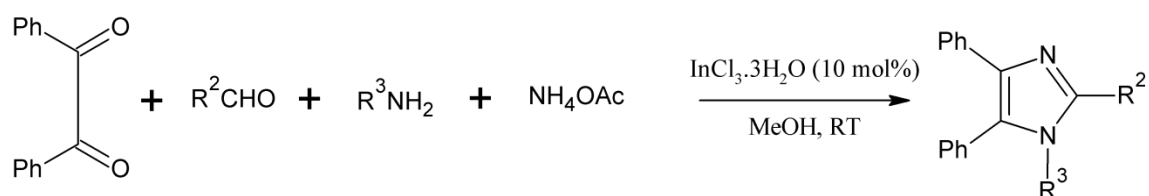
مجید هروی و همکارانش در سال ۲۰۰۷، یک روش بهبود یافته و کارآمد برای سنتز تک ظرفی و چهار جزئی ایمیدازول‌های چهار استخلافی توسط هتروپلی‌اسید (HPA) را گزارش کردند. از مزایای این روش می‌توان به بهره‌ی بالا، زمان کوتاه واکنش، سادگی عمل و خالص‌سازی آسان محصول اشاره کرد [۱۰].



مظاهیر کیدوایی^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۷، ید مولکولی را به عنوان یک کاتالیزگر کارآمد برای سنتز تک ظرفی، بهبود یافته و سریع ایمیدازول‌های ۲، ۴، ۵-سه استخلافی و ۱، ۲، ۴، ۵-چهار استخلافی به کار بردند [۱۱].



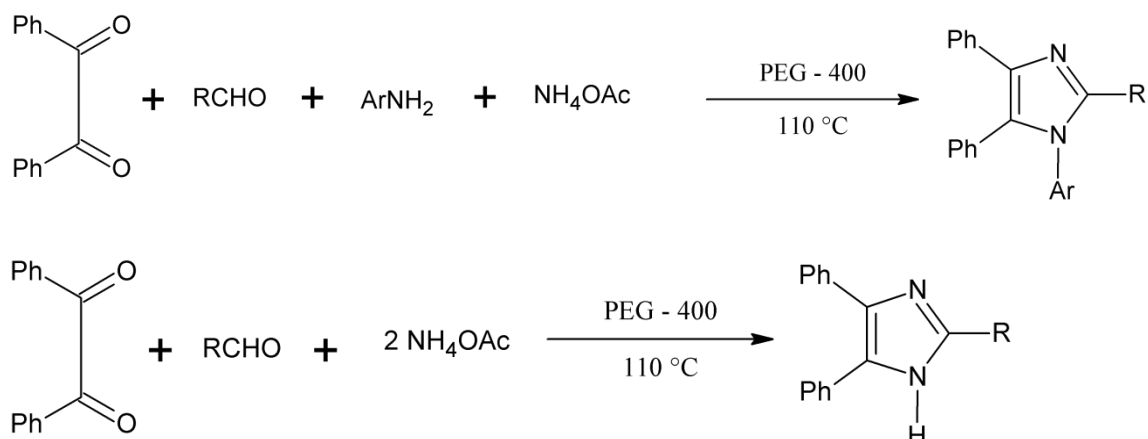
داس شارما^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۹، کاتالیزگر ملایم و مؤثر ایندیم‌تری‌کلرید سه‌آبه ($\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) را برای سنتز تک ظرفی ایمیدازول‌های استخلاف شده در دمای اتاق با بهره‌ی بالا گزارش کردند. این روش به دلیل استفاده از کاتالیزگر ملایم، کارآمد و همچنین انجام واکنش در دمای اتاق، بسیاری از نقایص سنتزی روش‌های اصلی مانند، جداسازی و خالص‌سازی دشوار محصول، شرایط اسیدی قوی، بهره‌ی پایین و نیازمندی به دمای بالا را برطرف کرد [۱۲].



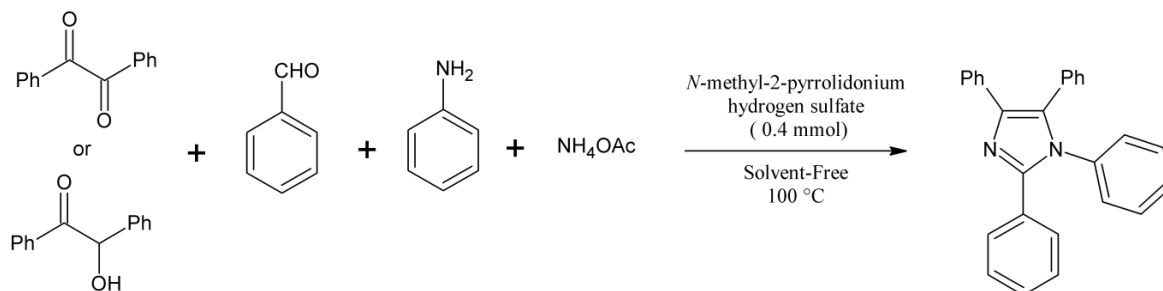
همچنین وانگ^۳ و همکارانش در همین سال، پلی‌اتیلن‌گلیکول-۴۰۰-، که یک سیستم حلال ارزان، پایدار از نظر گرمایی، غیر فرار و غیر سمی است را به عنوان حلال واکنش، برای سنتز چند جزئی و تک ظرفی ۱، ۲، ۴، ۵-تتراآریل-۱H-ایمیدازول‌ها و ۲، ۴، ۵-تری‌آریل-۱H-ایمیدازول‌ها مورد استفاده

1. Mazaahir Kidwai
2. Das Sharma
3. Wang

قرار دادند. مزایای این روش بهره‌ی بالا، کاهش دادن آلودگی محیط زیست و شرایط ساده‌ی واکنش می‌باشد [۱۳].

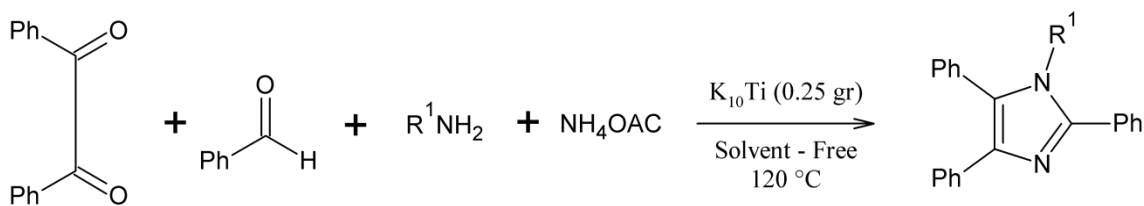


حمیدرضا شاتریان و همکارانش در سال ۲۰۱۱، مایع یونی اسید برونستد *N*-متیل-۲-پیرولیدونیوم هیدروژن سولفات را به عنوان کاتالیزگر کارآمد و قابل استفاده‌ی مجدد برای سنتز تک‌ظرفی ایمیدازول‌های استخلاف دار، تحت شرایط گرمایی و بدون حلال با بهره‌ی عالی به کار بردند [۱۴].

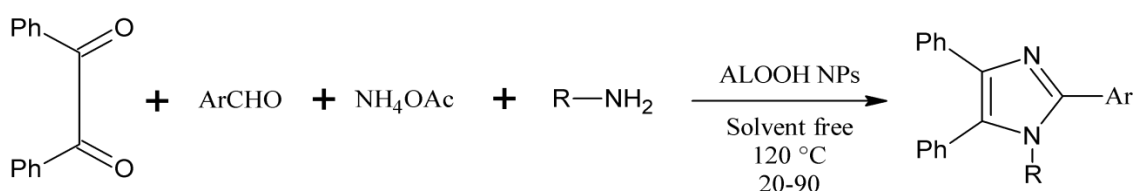


کانان^۱ و اسری کومار^۲ در سال ۲۰۱۳، کاتالیزگر تیتانیوم تثبیت شده با خاک رس^۳ را برای سنتز ایمیدازول‌های چهاراستخلافی در شرایط بدون حلال و دمای ۱۲۰ °C به کار بردند. این کاتالیزگر برای سنتز بنزایمیدازول‌ها نیز مورد استفاده قرار گرفت. این روش نه تنها محصول را با بهره‌ی بالا تولید می‌کند بلکه روشی ساده و مؤثر می‌باشد و کاتالیزگر قابل بازیافت است [۱۵].

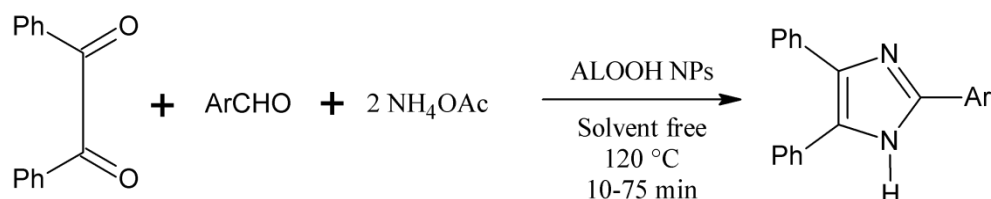
1. Kannan
2. Sree Kumar
3. (K₁₀Ti)



علی کیوانلو و همکارانش در سال ۲۰۱۳، نانو بوهمیت که یک کاتالیزگر با فعالیت بالا و سبز می‌باشد را برای سنتز ایمیدازول‌ها با استخلاف بالا تحت شرایط بدون حلال و دمای 120°C ، سنتز کردند. این واکنش، روشی ساده با بهره‌ی عالی می‌باشد [۱۶].



R= aryl, alkyl



۴-۱- سورفکتانت‌ها

سورفکتانت‌ها به اختصار واکنشگرهای فعال سطحی هستند که وقتی در یک حلال درغلظت پایین حل نمی‌شوند توانایی جذب شدن یا قرارگرفتن در سطح را دارند. بدین وسیله به طور مشخص خواص فیزیکی این سطح‌ها را تغییر می‌دهند. اصطلاح سطح به طور رایج برای توصیف مرز سیستم‌های مایع / مایع، مایع / جامد و مایع / گاز به کار گرفته می‌شود.

این رفتار جذبی به طبیعت حلال و به ساختار شیمیایی سورفکتانت که دارای یک گروه قطبی و یک گروه غیرقطبی (آمفیفیل) داخل یک مولکول می‌باشند، می‌تواند نسبت داده‌شود.

سازگار کردن طبیعت دوگانه‌ی آمفیفیل‌ها باعث می‌شود در سطوحی که نیمه‌های حلال گریزشان از برهمکنش‌های حلال دور نگه داشته می‌شود، بخش حلال دوستشان در محلول باقی بماند. از آنجا که آب اغلب حلال رایج و مایعی است که، از نظر علمی و صنعتی جالب است آمفیفیل‌ها با توجه به بخش‌های آبدوست و آبگریز شان که به ترتیب سر و دم نامیده می‌شوند، شرح داده می‌شوند.

سازگار کردن آمفیفیل‌ها در سطح مایع / مایع یا مایع / گاز یک فرآیند خودبه‌خودی است و نتیجه‌ی آن کاهش دادن کشش سطحی است [۱۷ و ۱۸].

۱-۵- کاربردهای سورفکتانت‌ها

سورفکتانت‌ها یک طبقه‌ی مهم و متنوع از مواد شیمیایی هستند که بدلیل طبیعت دوگانه‌شان با تعداد زیادی پدیده‌های دو رویه‌ی مفید تجمع می‌یابند. آن‌ها در تعداد زیادی از محصولات صنعتی مانند امولسیون‌سازی، جوهرسازی، شوینده‌ها، عوامل مرطوب‌کننده و ... به کار برده می‌شوند [۱۹]. علاوه بر این سورفکتانت‌ها کاربردهای زیادی در زمینه‌های کاتالیزگری، الکتروشیمی، تهیه‌ی نانو مواد جدید، سنتز آلی، استخراج مایع / مایع و شیمی سبز از خود نشان می‌دهند [۲۰].

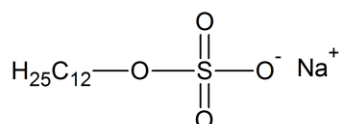
۱-۶- طبقه‌بندی سورفکتانت‌ها

طبقه‌بندی علمی و پذیرفته شده‌ی سورفکتانت‌ها، بر اساس تفکیک‌شان در آب می‌باشد. به این ترتیب سورفکتانت‌ها به چهار دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از :

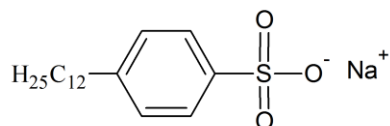
۱-۶-۱ سورفکتانت‌های آنیونی

سورفکتانت‌هایی که در آب به یک آنیون آمفیفیل و یک کاتیون تفکیک شده و کاتیون آن یک فلز قلیایی (K^+ و Na^+) یا یک نمک آمونیوم نوع چهارم هست سورفکتانت آنیونی گفته می‌شود. این دسته رایج‌ترین سورفکتانت‌های به کار برده شده بوده که شامل آلکیل بنزن سولفونات‌ها (شوینده‌ها)، صابون‌ها

(اسیدها ی چرب)، لاریل سولفات ها (واکنشگرهای کف) ، دی آلکیل سولفوسوکسینات (عامل مرطوب کننده)، لیگنوسولفونات ها (پراکنده کننده ها) و غیره می باشند. سورفکتانت های آنیونی حدود ۵۰٪ از تولید صنعتی را در بر می گیرند [۲۱].



Sodium dodecyl sulphate
(SDS)



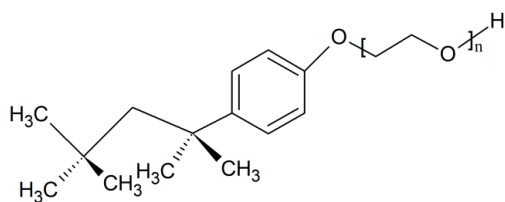
Sodium dodecylbenzen sulfonate
(SDBS)

شکل (۱-۱) - ساختار برخی سورفکتانت های آنیونی

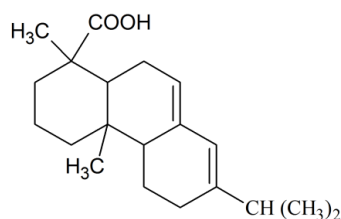
۱-۶-۲ سورفکتانت های غیر یونی

دسته ی دوم سورفکتانت ها که ۴۵٪ از تولیدات صنعتی را شامل می شوند، سورفکتانت های غیر یونی بوده که در محلول آلی یونیزه نمی شوند، زیرا گروه آب دوستشان یک نوع غیر قابل تجمع می مثل الکل، فنول، اتر، استر یا آمید می باشد. یک بخش بزرگ از سورفکتانت های غیر یونی ساخته شده، بدلیل حضور یک زنجیر پلی اتیلن گلیکول، آبدوست بوده که این زنجیر به وسیله ی بسپارش تراکمی اتیلن اکسید بدست می آید.

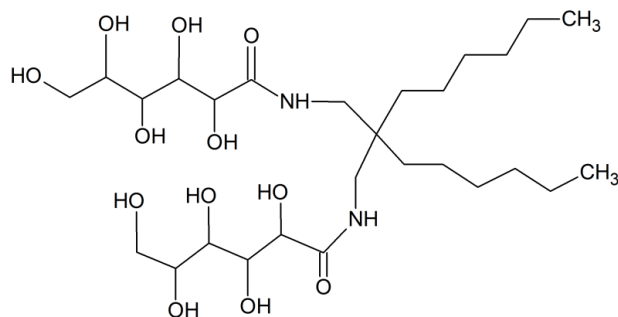
بخش چربی دوست سورفکتانت های غیر یونی اغلب از نوع آلکیل بنزن بوده که متشکل از اسیدهای چرب با منبع طبیعی می باشد [۲۲].



Triton- X-100



Abietic Acid

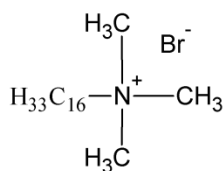


Di (hexyl) glucamide
(di-(C6-Glu))

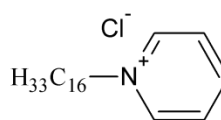
شکل (۲-۱) - ساختار برخی سورفکتانت‌های غیر یونی

۳-۶-۱ سورفکتانت‌های کاتیونی

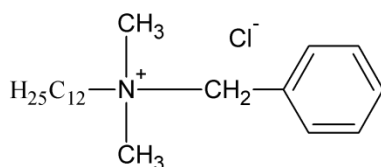
دسته‌ی سوم سورفکتانت‌های کاتیونی هستند و در آب به یک کاتیون آمفیفیل و یک آنیون که اغلب از نوع هالوژن می‌باشد تفکیک می‌شوند. یک بخش بزرگ از این طبقه به ترکیبات نیتروژن‌دار مانند نمک‌های آمونیوم آمین چرب، نمک‌های آمونیوم نوع چهارم با یک یا چندین زنجیر طولانی آلکیل که اغلب از اسیدهای چرب طبیعی بدست می‌آیند وابسته هستند [۲۳].



Cetyltrimethyl ammonium bromide
(CTAB)



Cetylpyridinium chloride
(CPC)

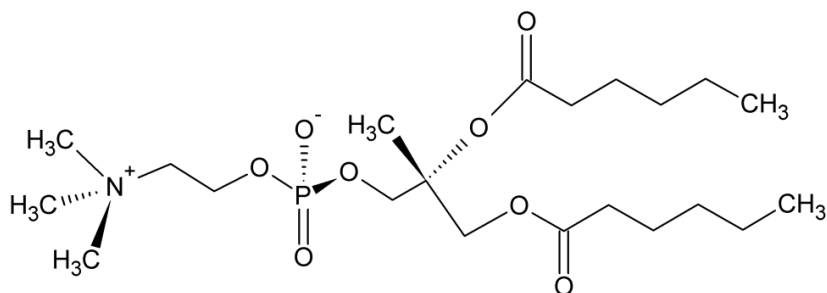


Benzalkonium chlorid
(BKC)

شکل (۱-۳)-ساختار برخی سورفکتانت‌های کاتیونی

۴-۶-۱ سورفکتانت‌های آمفوتری و زوئیترایونی

زمانی که یک مولکول سورفکتانت هر دو تفکیک‌های آنیونی و کاتیونی را از خود نشان می‌دهد آمفوتر و زوئیترایونی نامیده می‌شود که دسته‌ی چهارم سورفکتانت‌ها را تشکیل می‌دهند. این دسته از محصولات سنتزی شبه بتائین‌ها یا سولفوبتائین‌ها و مواد طبیعی مثل آمینواسیدها و فسفولیپ‌ها بدست می‌آیند. بعضی سورفکتانت‌های آمفوتری به PH حساس بوده و تغییر شکل می‌دهند به طور مثال در PH پایین به صورت کاتیونی و در PH بالا آنیونی بوده و یک رفتار آمفوتر در PH میانی دارند. به طور کلی سورفکتانت‌های آمفوتری گران قیمت بوده و در نتیجه کاربردهای آن به زمینه‌های خاص مانند وسایل آرایشی محدود می‌شود که بدلیل سازگاری بیولوژیکی بالا و سمیت پایین این سورفکتانت‌ها می‌باشد [۲۴].



Di- hexylphosphatidyl choline

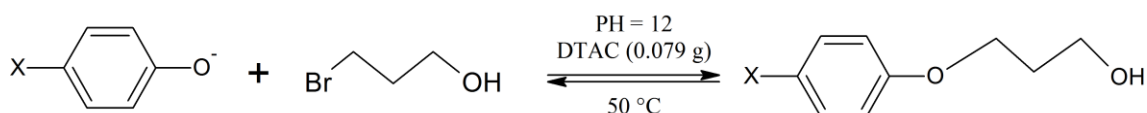
((diC6) PC)

شکل (۱-۳)- ساختار یک سورفکتانت آمفوتری

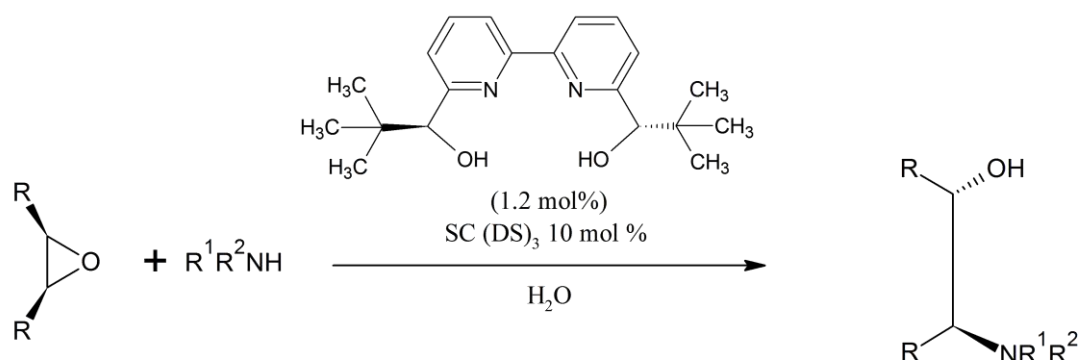
۷-۱- سورفکتانت‌ها در شیمی آلی

سورفکتانت‌ها به عنوان کاتالیزگر در سنتز مواد آلی کاربرد زیادی دارند و واکنش‌های زیادی را کاتالیز می‌کنند.

کوری^۱ در سال ۲۰۰۴، واکنش ۳-برمو-۱-پروپانول با فنول و یک سری از فنول‌هایی که در موقعیت ۴ خود استخلاف دارند در حضور سورفکتانت‌های آنیونی یا کاتیونی مطالعه کرد. این واکنش‌ها در محیط میکرو هموزن آب / متانول انجام شد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که بیشترین بهره واکنش زمانی است که از سورفکتانت کاتیونی دودسیل‌تری‌متیل‌آمونیم‌کلراید (DTAC)، استفاده می‌شود. فعالیت بالای این سیستم به تشکیل کمپلکس کاتیونی π ، بین حلقه‌ی بنزن از فنول و سر گروه سورفکتانت کاتیونی نسبت داده می‌شود [۲۵].



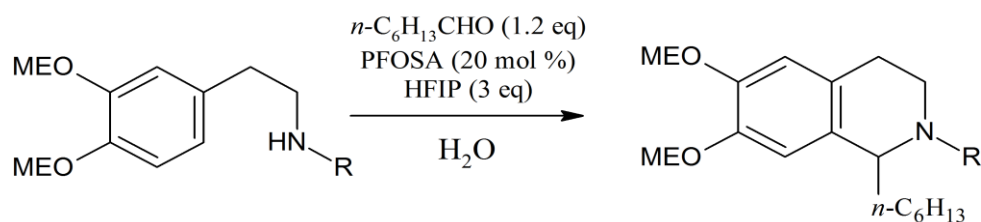
آزولای^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۵، باز شدن نامتقارن حلقه‌ی مزوایوکسیدها را با آمین‌های آروماتیک در حضور اسکاندینیم‌تریس (دودسیل سولفات) و لیگاند بای‌پیریدین کایرال مورد مطالعه قرار دادند. β-آمینوالکل‌ها با بهره‌ی بالا و انانتیوگزینی عالی سنتز شدند [۲۶ و ۲۷].



$R, R^1, R^2 = \text{aryl, alkyl}$

آکیو سی تو^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۷، سنتر تتراهیدروایزوکینولین‌ها و ایزوکرومن‌ها را در حضور سورفکتانت پرفلوئوروآکتان سولفونیک‌اسید (PFOSA) به عنوان اسید برونستد در محیط آبی مورد مطالعه قرار دادند. این واکنش که واکنش پیکت-اشپنگلر^۳ نامیده می‌شود، توسط افزایش ۱، ۱، ۳، ۳، ۳-هگزاfluورو-۲-پروپانول (HFIP) تسریع می‌شود.

واکنش پیکت-اشپنگلر اولین بار در ۱۹۱۱ گزارش شده است، این واکنش یک روش بسیار مناسب برای تهیه مولکول‌های ایندول و تتراهیدروایزوکینولین‌ها است که شامل حلقه‌زایی ایمین‌ها یا یون‌های ایمینیوم تشکیل شده از مشتقات β-آریل‌اتیل‌آمین با آلدهیدها است.

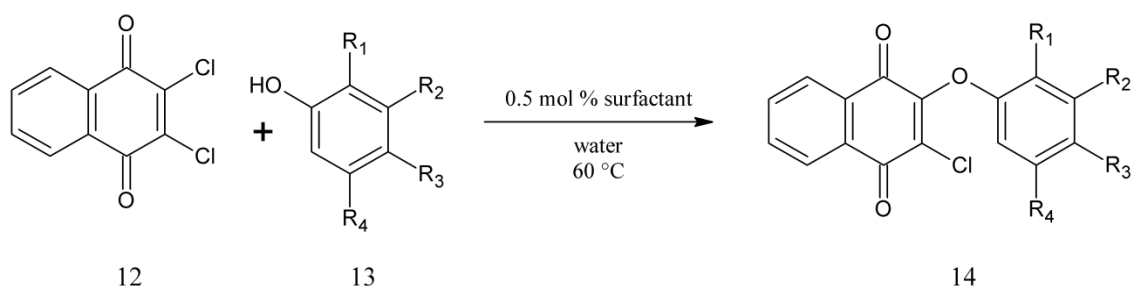


1: $R = H$

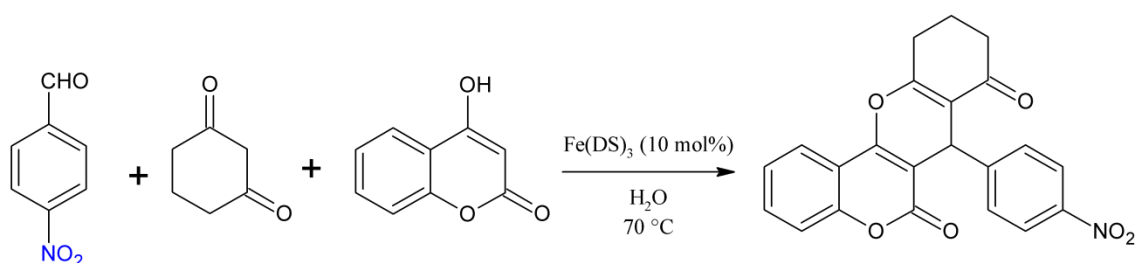
2: $R = CO_2ME$

1. Azoulay
2. Akio Saito
3. Pictet-Spengler

بهره‌ی مشابه دارد. حضور TBAB که یک کاتالیزگر انتقال فاز است بهره‌ی واکنش را افزایش می‌دهد. در غیاب سورفکتانت‌ها با استفاده از تری‌اتیل‌آمین به عنوان باز بهره‌ی واکنش بسیار پایین است. این واکنش از این جهت با ارزش است که فقط ۵ مول درصد از سورفکتانت به کار برده شده و قابل استفاده‌ی مجدد برای واکنش بعدی می‌باشد [۳۰].



پرادهان^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۳، یک روش چند جزئی با کارآمدی بالا را برای سنتز کرومنو[۳، ۴-b] کرومن توسط به کار بردن کاتالیزگر ترکیب شده‌ی سورفکتانت-اسید لوئیس، تریس (دودسیل سولفات)-آهن (III) [Fe(DS)₃ (LASC)] را توسعه دادند. کاتالیزگر ترکیب شده‌ی سورفکتانت-اسید لوئیس (LASC) یک امولسیون کدر از تجمع‌های کلوئیدی را تشکیل می‌دهد. شکل و اندازه‌ی تجمع‌های کلوئیدی توسط طیف‌سنجی نوری تأیید شده است [۳۱].



فصل دوم

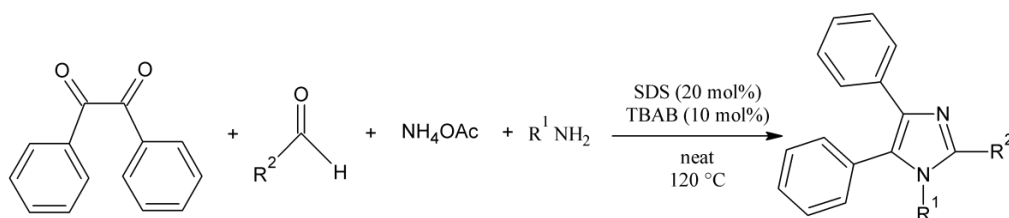
بحث و بررسی و نتایج

۲- بحث و بررسی و نتایج

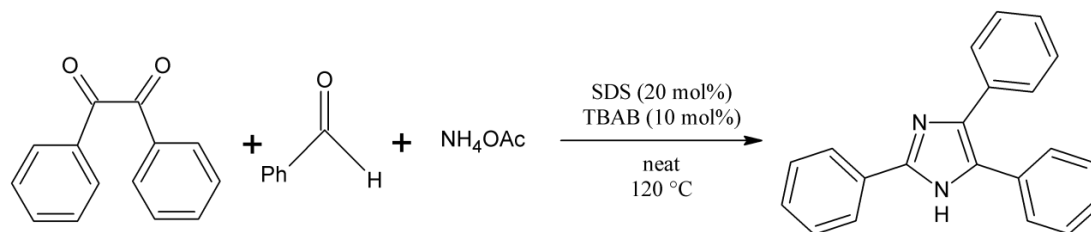
بررسی متون علمی نشان می‌دهد که مرسوم‌ترین روش سنتز ایمیدازول‌ها، با استفاده از α -دی‌کتون، آلدهیدها، آمونیوم‌استات و آمین‌ها در واکنش‌های سه و چهار جزئی می‌باشد. تعداد زیادی از این روش‌های سنتزی برای ایمیدازول‌ها دارای معایبی مانند شرایط سخت واکنش، بهره‌ی کم، مدت زمان طولانی، استفاده از کاتالیزگرهای گران قیمت و پرخطر و ماکروویو می‌باشند. از این رو توسعه‌ی روش‌های تمیز با بهره‌ی بالا و سازگار با محیط زیست همچنان تقاضای زیادی دارند [۱۳].

بررسی متون علمی نشان می‌دهد که در واکنش‌های چهار جزئی و سه جزئی برای سنتز ایمیدازول‌ها تا به حال استفاده از کاتالیزگرهای SDS و TBAB گزارش نشده است.

در این پروژه، مشتقاتی از ایمیدازول‌های چهار استخلافی در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵ از واکنش بنزیل با آلدهیدهای آروماتیک و آمین‌های آلیفاتیک یا آروماتیک نوع اول و آمونیوم‌استات در حضور SDS و TBAB به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال در دمای 120°C با بهره‌ی بالا گزارش می‌گردد.

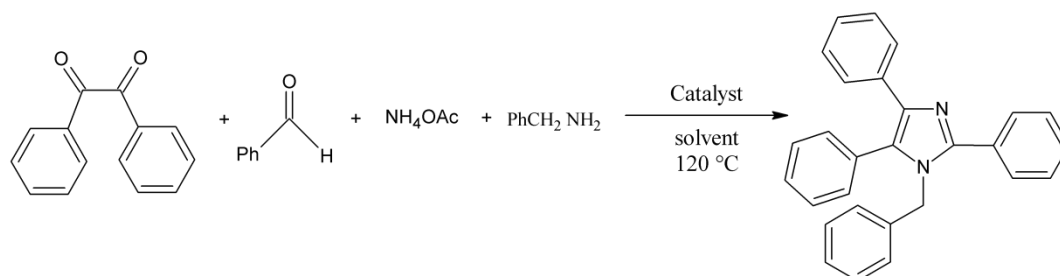


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl or Aryl}$

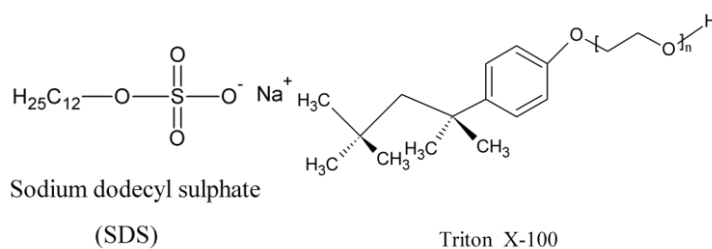


۲-۱- بهینه نمودن شرایط واکنش

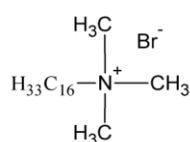
برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزیل با بنزالدهید و بنزیل آمین و آمونیوم استات به عنوان واکنش مبنا استفاده شده است. در این واکنش اثرات حلال، کاتالیزگر و دما در جدول (۲-۱) بر روی بهره و زمان واکنش مورد بررسی قرار گرفت.



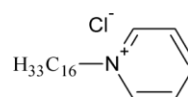
همانطور که مشاهده می شود در این واکنش از سورفکتانت های سدیم دودسیل سولفات (SDS)، ستیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB)، *L*-ستیل پیریدینیوم کلراید مونوهیدرات (LCPCMH) و تریتون X-۱۰۰^۱ همراه یا در غیاب تترابوتیل آمونیوم برمید (TBAB) مورد استفاده قرار گرفت، که SDS یک سورفکتانت آنیونی، CTAB و LCPCMH سورفکتانت های کاتیونی، تریتون X-۱۰۰ یک سورفکتانت خنثی و TBAB یک کاتالیزگر انتقال فاز می باشد. در شکل (۲-۱) ساختار سورفکتانت های مورد استفاده آورده شده است.



1. Triton



Cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB)



Cetylpyridinium chloride (CPC)

شکل (۱-۲) - ساختار سورفکتانت‌های مورد استفاده

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که رفلکس در آب در حضور سورفکتانت‌های آنیونی، کاتیونی و خنثی به علت حل نشدن مواد آلی در آب به صورت دو فاز در می‌آید و انجام نمی‌شود (جدول (۱-۲)، ردیف ۱ تا ۶). علاوه بر این، واکنش در حلال غیر قطبی کلروفرم نیز بدلیل حل نشدن آمونیوم‌استات در حلال انجام نمی‌شود (جدول (۱-۲)، ردیف ۱۲). واکنش در حلال‌های اتانول و استونیتریل انجام شد ولی بدلیل بهره‌ی پایین و زمان بالا برای انجام واکنش، روش مناسبی نمی‌باشد (جدول (۱-۲)، ردیف ۷ تا ۱۱).

واکنش با انواع سورفکتانت‌های ذکر شده در شرایط بدون حلال نیز بررسی شد و طبق آن هر یک از سورفکتانت‌ها با درصدهای مختلف مورد استفاده قرار گرفتند و مشاهده شد که دارای زمان طولانی و بهره‌ی متوسط می‌باشند (جدول (۱-۲)، ردیف ۱۳ تا ۱۹). وقتی مخلوط سورفکتانت‌ها را با درصدهای مختلف به کار می‌بریم بهره‌ی واکنش متوسط رو به بالاست و زمان انجام واکنش هم در برخی موارد در مقایسه با زمانی که هر یک از انواع سورفکتانت‌ها به تنهایی استفاده می‌شوند کمتر می‌شود (جدول (۱-۲)، ردیف ۲۰ تا ۳۱). بهترین نتیجه مربوط به زمانی است که از $\text{SDS } 0.2 \text{ mmol}$ و $\text{TBAB } 0.1$ به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال و دمای 120°C استفاده شد (جدول (۱-۲)، ردیف ۲۲). بررسی‌های انجام شده نشان داد که در شرایط بدون حلال در دماهای پایین‌تر از 120°C بهره‌ی واکنش پایین و زمان انجام آن بالاتر می‌گردد (جدول (۱-۲)، ردیف ۲۳) و در دماهای بالاتر از 120°C بهره و زمان واکنش ثابت باقی می‌ماند (جدول (۱-۲)، ردیف ۲۴).

جدول شماره (۱-۲) - بهینه کردن شرایط حلال، دما، نوع و مقدار کاتالیز گر

ردیف	نوع کاتالیز گر	مقدار کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (درصد)
۱	TBAB SDS	۰/۱ mmol ۰/۱ mmol	H ₂ O Reflux	۱۰۰	۳۶۰	-
۲	CTAB Triton X-100	۰/۱ mmol ۰/۱ mmol	H ₂ O Reflux	۱۰۰	۳۲۰	-
۳	TBAB	۰/۱ mmol	H ₂ O Reflux	۱۰۰	۳۵۰	-
۴	SDS	۰/۱ mmol	H ₂ O Reflux	۱۰۰	۳۱۰	-
۵	CTAB	۰/۱ mmol	H ₂ O Reflux	۱۰۰	۳۰۰	-
۶	Triton X-100	۰/۱ mmol	H ₂ O Reflux	۱۰۰	۲۸۰	-
۷	TBAB	۰/۱ mmol	EtOH Reflux	۸۰	۲۷۰	۴۷
۸	SDS	۰/۱ mmol	EtOH Reflux	۸۰	۱۸۰	۶۰
۹	CTAB	۰/۱ mmol	EtOH Reflux	۸۰	۲۵۰	۵۰

۱۰	Triton X-100	•/۱ mmol	EtOH Reflux	۸۰	۲۰۰	۶۵
۱۱	TBAB	•/۱ mmol	CH ₃ CN Reflux	۸۰	۲۴۰	۵۰
۱۲	TBAB	•/۱ mmol	CHCl ₃ Reflux	۸۰	۲۹۰	-
۱۳	TBAB	•/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۲۴۰	۸۶
۱۴	TBAB	•/۳۱ mmol	Neat	۱۲۰	۳۳۰	۴۲
۱۵	TBAB	•/۱۵ mmol	Neat	۱۲۰	۲۱۰	۳۶
۱۶	SDS	•/۲ mmol	Neat	۱۲۰	۱۲۰	۳۱
۱۷	SDS	•/۴ mmol	Neat	۱۲۰	۵۰	۳۱
۱۸	CTAB	•/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۲۱۰	۶۷
۱۹	Triton X-100	•/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۱۵۵	۷۳
۲۰	TBAB L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۱۴۰	۷۰
۲۱	TBAB Triton X-100	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۱۳۵	۶۵
۲۲	SDS TBAB	•/۲ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۱۰	۹۸

۲۳	SDS TBAB	•/۲ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۰۰	۴۰	۷۹
۲۴	SDS TBAB	•/۲ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۳۰	۱۰	۹۸
۲۵	SDS TBAB	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۴۶۵	۷۷
۲۶	SDS TBAB	•/۱ mmol •/۰.۵ mmol	Neat	۱۲۰	۳۰	۶۰
۲۷	SDS TBAB	•/۲ mmol •/۰.۵ mmol	Neat	۱۲۰	۲۷۰	۷۲
۲۸	SDS CTAB	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۲۴۰	۶۶
۲۹	SDS L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۷۲	۴۹
۳۰	SDS Triton X-100	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۱۴۰	۶۷
۳۱	CTAB Triton X-100	•/۱ mmol •/۱ mmol	Neat	۱۲۰	۱۳۸	۷۰

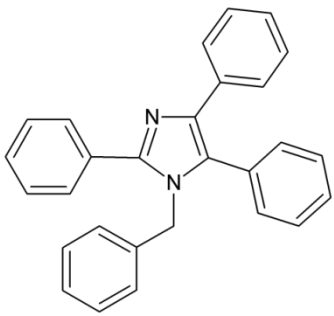
--	--	--	--	--	--	--

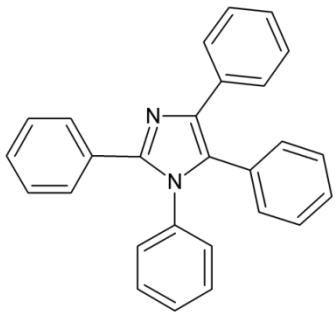
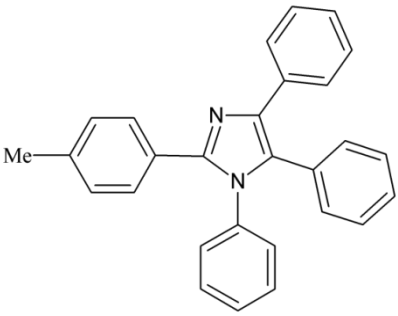
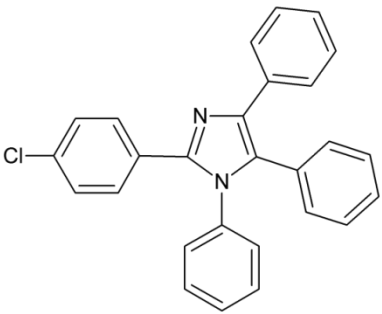
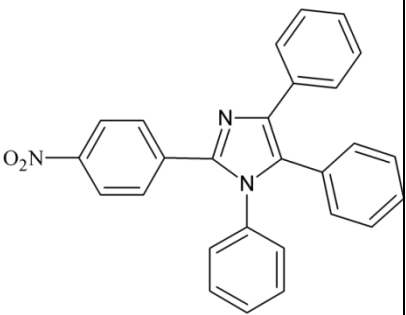
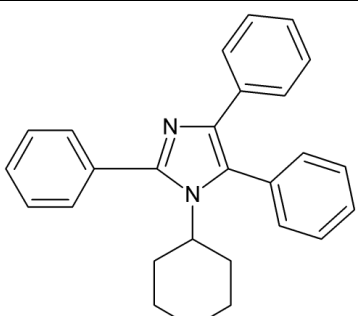
۲-۲- سنتز مشتقات ایمیدازول‌های چهار استخلافی با استفاده از کاتالیزگرهای

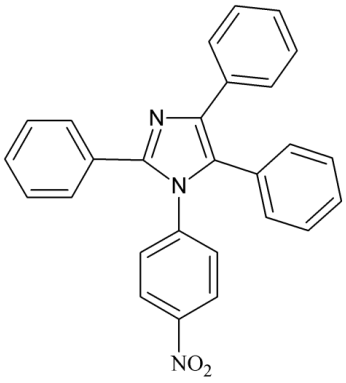
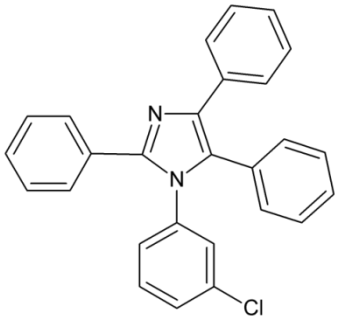
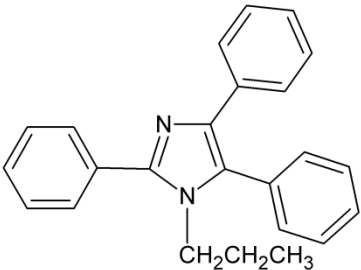
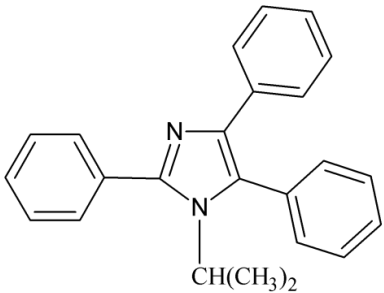
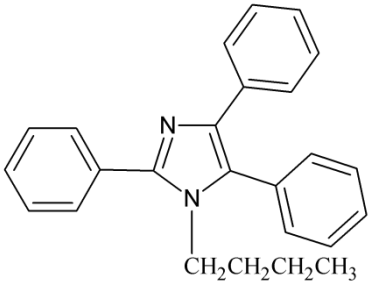
SDS و TBAB در شرایط بدون حلال

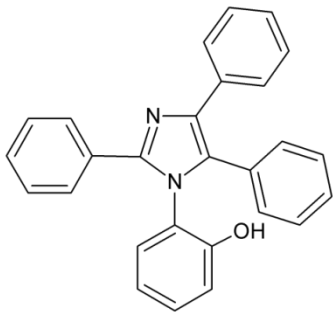
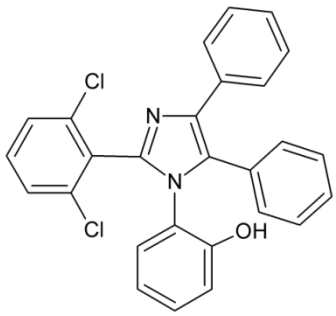
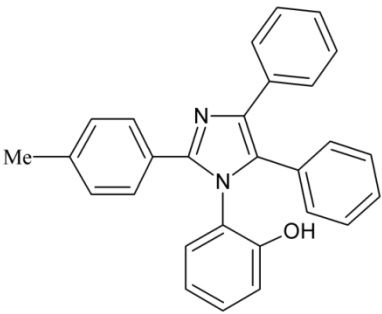
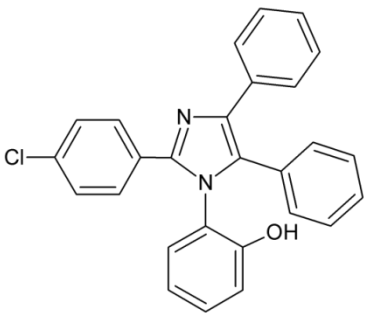
بعد از بهینه کردن شرایط واکنش، مشتقات مختلفی از ایمیدازول‌های چهار استخلافی در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵ سنتز گردید. این ترکیبات طی یک واکنش چهار جزئی از واکنش بنزیل، آلدهیدهای آروماتیک، آمونیوم‌استات و آمین‌های آروماتیک یا آلیفاتیک در حضور SDS و TBAB به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال، و در دمای 120°C سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول شماره‌ی (۲-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵

مرجع	بهره‌ی واکنش (درصد)	زمان (دقیقه)	نقطه ذوب مرجع	نقطه ذوب ($^{\circ}\text{C}$)	ساختار	ترکیب
[۳۲]	۹۸	۱۰	۱۵۸-۱۶۰	۱۶۲-۱۶۴		۱۱a

۱۱b		۲۱۵-۲۱۸	۲۱۸	۳۳	۹۴	[۳۲]
۱۱c		۱۸۵-۱۸۷	۱۸۵-۱۸۸	۶۴	۷۱	[۳۳]
۱۱d		۱۶۵-۱۶۸	۱۶۳-۱۶۵	۱۰۹	۸۳	[۳۴]
۱۱e		۱۸۹-۱۹۱	۱۹۰-۱۹۲	۵۷	۹۹	[۳۵]
۱۱f		۱۶۰-۱۶۶	۱۶۴	۸۴	۸۷	[۳۶]

۱۱g		۱۸۰-۱۸۳	۱۸۵	۵۹	۸۲	[۳۵]
۱۱i		۲۱۰-۲۱۴	-	۲۹	۸۴	-
۱۱j		۷۰-۷۶	-	۳۰	۹۱	-
۱۱k		۱۸۰-۱۹۱	-	۸۰	۸۴	-
۱۱l		۱۱۵-۱۱۸	-	۴۰	۸۱	-

۱۱m		۲۹۲-۲۹۷	-	۱۳	۷۵	-
۱۱n		۱۲۵-۱۳۴	-	۶۳	۷۳	-
۱۱o		۲۷۳-۲۸۰	-	۱۳	۷۶	-
۱۱p		۲۸۸-۲۹۲	-	۱۳	۷۷	-

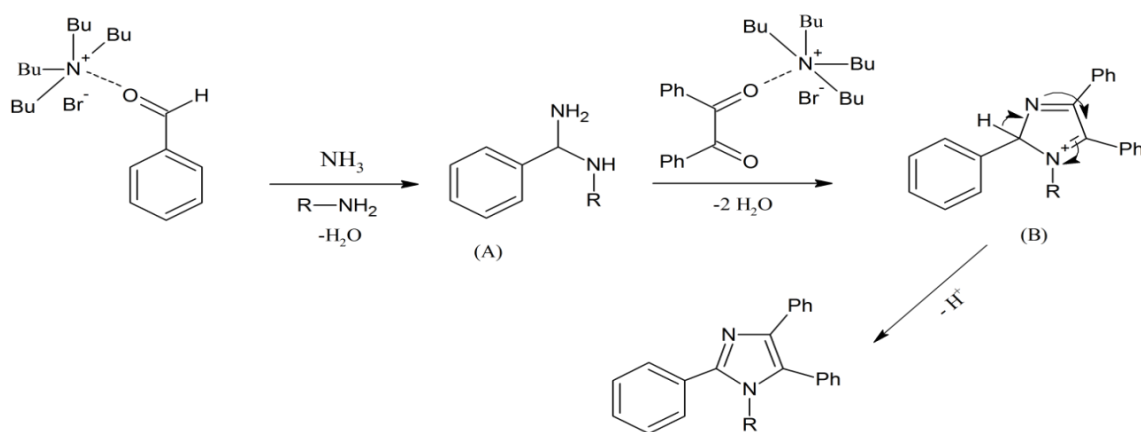
بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که آلدهیدها با گروه‌های الکترون کشنده مانند: Cl و NO_2 در مقایسه با آلدهیدهای دارای گروه‌های الکترون دهنده مانند: CH_3 بهره‌ی واکنش را افزایش می‌دهند (جدول (۲-۲)، مقایسه‌ی ردیف ۱۱d و ۱۱e با ردیف ۱۱c). در مورد ۶،۲-دی‌کلروبنزآلدهید به علت ازدحام فضایی موجود در مولکول راندمان واکنش در مقایسه با آلدهیدهای دارای گروه

الکترون کشنده‌ی مشابه، مانند ۴-کلروبنزالدهید کاهش می‌یابد و زمان انجام این واکنش نیز بیش‌تر می‌گردد (جدول (۲-۲)، مقایسه‌ی ردیف ۱۱n با ردیف ۱۱p). این واکنش را آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک دارای گروه‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده به خوبی انجام می‌دهند و بهره‌ی واکنش بین ۷۱-۹۸ درصد می‌باشد.

۲-۳- مکانیسم واکنش

با توجه به اینکه واکنش در شرایط بدون حلال انجام می‌شود بنابراین SDS نقش سورفکتانت ندارد. به نظر می‌رسد به عنوان مایع یونی عمل کرده و باعث محیطی همگن از مخلوط واکنش می‌گردد.

تترا بوتیل آمونیم برمید (TBAB) گروه کربونیل آلدئید را برای حمله‌ی نوکلئوفیل فعال می‌کند و سپس ترکیب A حاصل می‌شود در مرحله‌ی بعد ترکیب A با گروه کربونیل بنزیلی که با TBAB فعال شده واکنش می‌دهد و با از دست دادن دو مول آب ترکیب B را ایجاد می‌کند و سپس این ترکیب با از دست دادن H^+ ، ایمیدازول را تولید می‌کند. مکانیسم پیشنهادی این واکنش در طرح (۲-۲) (۱) نشان داده شده است.



طرح (۲-۲) (۱)

۲-۴- شواهد طیفی مشتقات جدید ایمیدازول‌های استخلاف شده در

موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵

۱- (۲-هیدروکسی‌فنیل)-۲، ۴، ۵-تری‌فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱m)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO گرفته شده است. پروتون OH به صورت یکتایی در $\delta 10.1$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 6.7-7.38$ با سطح زیر پیک نوزده پروتون ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۲).

طیف FT-IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است. جذب کششی گروه‌های فنیل در $1506-1599\text{ cm}^{-1}$ جذب کششی CH های حلقه‌های آروماتیک در 3037 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به گروه OH در 3500 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره‌ی ۱).

۱- (۲-هیدروکسی‌فنیل)-۲، ۴، ۵-دی‌کلرو-۱H-ایمیدازول (۱۱n)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO گرفته شده است. پروتون OH به صورت یکتایی در $\delta 9.8$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 6.6-7.3$ با سطح زیر پیک هفده پروتون ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۴).

طیف FT-IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است. جذب کششی گروه‌های فنیل در $1506-1599\text{ cm}^{-1}$ و جذب کششی CH های حلقه‌های آروماتیک در 3068 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به گروه OH در 3438 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره‌ی ۳).

۱- (۲-هیدروکسی‌فنیل)-۲، ۴-متیل‌فنیل-۵-دی‌فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱o)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO گرفته شده است. پروتون OH به صورت یکتایی در δ ۱۰/۰۵ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی در δ ۶/۵-۷/۶ با سطح زیر پیک هجده پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ی ۶).

طیف FT-IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است. جذب کششی گروه‌های فنیل در $1506-1601\text{ cm}^{-1}$ و جذب کششی CH های حلقه‌ی آروماتیک در 3053 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به گروه OH در 3525 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره ی ۵).

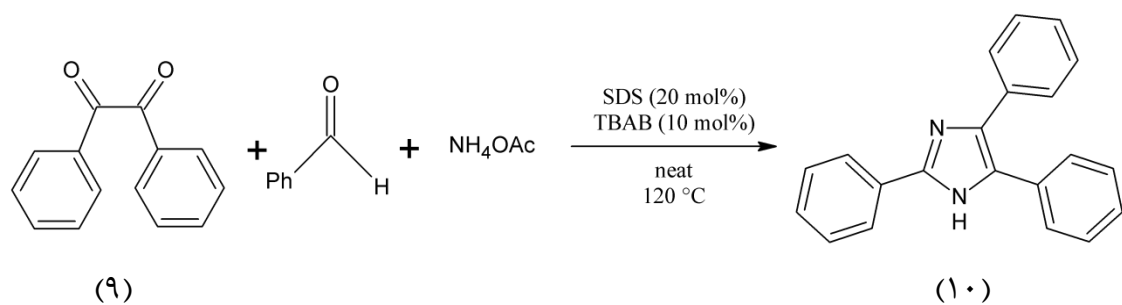
۱- (۲-هیدروکسی فنیل)-۲-(۴-کلرو فنیل)-۴،۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱p)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO گرفته شده است. پروتون OH به صورت یکتایی در δ ۱۰/۱ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی در δ ۶/۷-۷/۳۸ با سطح زیر پیک هجده پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ی ۸).

طیف FT-IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است. جذب کششی گروه‌های فنیل در $1506-1601\text{ cm}^{-1}$ و جذب کششی CH های حلقه‌ی آروماتیک در 3055 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به گروه OH در 3496 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره ی ۷).

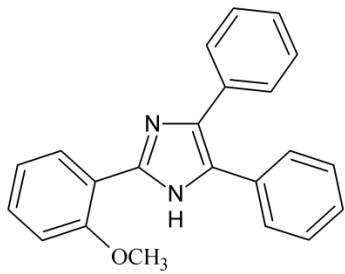
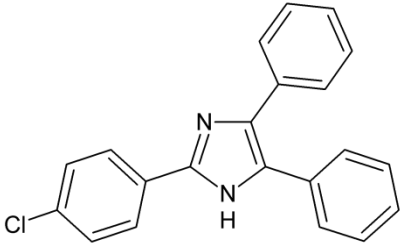
۲-۵- سنتز سه جزئی ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۴، ۵

سنتز سه جزئی ایمیدازول‌ها با استفاده از بنزیل، مشتقات بنزآلدهید و دو اکی‌والان آمونیوم‌استات در حضور SDS و TBAB به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال و دمای 120°C انجام گرفت. نتایج در جدول (۲-۳) آورده شده است.



جدول (۳-۲) سنتز مشتقات ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۴، ۵

ترکیب	ساختار	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع	زمان (دقیقه)	بهره ی واکنش (درصد)	مرجع
۱۰n		۲۷۳-۲۷۵	۲۷۵-۲۷۶	۴	۹۱	[۳۷]
۱۰o		۳۱۰-۳۱۵	>۳۰۰	۳	۸۱	[۳۷]
۱۰p		۲۳۱-۲۳۳	۲۳۲-۲۳۵	۶۴	۶۶	[۳۸]
۱۰q		۱۹۴-۱۹۹	۱۹۹-۲۰۱	۶۷	۷۶	[۳۸]

۱۰r		۲۰۷-۲۱۰	۲۱۰	۶۲	۷۵	[۳۹]
۱۰s		۲۵۴-۲۵۷	۲۵۸-۲۶۰	۱۵	۷۷	[۳۸]

همانطور که در جدول مشاهده می‌کنیم وجود گروه‌های الکترون کشنده مانند: Cl و NO_2 روی آلدهیدهای مورد استفاده نسبت به آلدهیدهای حاوی گروه الکترون دهنده مانند: CH_3 به دلیل فعال‌تر کردن کربن گروه کربونیل برای حمله‌ی نوکلئوفیل به آن، بهره‌ی واکنش را بالاتر می‌برد.

۲-۶- نتیجه‌گیری

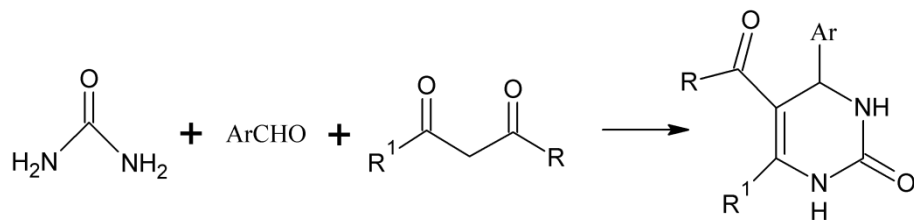
در این کار پژوهشی ما موفق شدیم مشتقات مختلفی از ایمیدازول‌های چهار استخلافی در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵ و ایمیدازول‌های سه استخلافی در موقعیت‌های ۲، ۴، ۵ را به صورت واکنش‌های چند جزئی و یک ظرفی با استفاده از SDS و TBAB به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال و دمای 120°C سنتز کنیم. از ویژگی‌های این روش می‌توان موارد زیر را نام برد:

- ۱- تک ظرفی بودن واکنش، که نیازی به جداسازی واسطه‌ها و انجام واکنش در مراحل بعدی که منجر به کاهش بهره‌ی واکنش می‌شود نیست.
- ۲- انجام واکنش در شرایط بدون حلال، حلال‌های آلی، سمی و مخرب محیط زیست هستند.
- ۳- ساده بودن شرایط واکنش، نیازی به استفاده از کاتالیزگرهای اسیدی مخرب نیست.
- ۴- بهره‌ی بالای واکنش

۵- زمان کوتاه واکنش، اکثر این واکنش‌ها حداکثر در ۶۰ دقیقه کامل می‌شوند.

۲-۷- آینده نگری

با توجه به کارایی این کاتالیزگرهای مورد استفاده، امید است بتوان از این کاتالیزگرها در انجام سایر واکنش‌های چند جزئی شناخته شده یا جدید استفاده کرد، مانند واکنش بیگینیلی:



فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) با میدان 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته‌ای به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (b) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR, FT-IR)، با استفاده از دستگاه‌های WQF-520 FT-IR Spectrometer, Shadmadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌ها به صورت قرص KBr گرفته شده‌اند. فرکانس ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری فلوکا^۱ و مرک^۲ خریداری شده‌اند.

۳-۳- تهیه مشتقات ایمیدازول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱، ۲، ۴، ۵

مخلوطی از بنزیل (1 mmol)، مشتقات بنزالدهید ($1/1\text{ mmol}$)، آمین‌های آلیفاتیک یا آروماتیک نوع اول ($1/1\text{ mmol}$)، آمونیوم‌استات ($1/5\text{ mmol}$)، SDS ($0/2\text{ mmol}$) و TBAB ($0/1\text{ mmol}$) در یک لوله‌ی آزمایش در یک حمام روغن در دمای 120°C هم زده شد. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی TLC مشخص گردید، مخلوط واکنش سرد شد. محصول به دست آمده جهت خارج کردن آمونیوم‌استات اضافی و کاتالیزورها با آب شستشو داده شده و خشک گردید. محصول خام برای

1. Fluka
2. Merck

خالص سازی بیشتر در مخلوط اتانول-آب متبلور شد. دمای ذوب ، بهره ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

۱- (۲-هیدروکسی فنیل)-۲- (۴-متیل فنیل)-۵-تری فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱m)

دمای ذوب: ۲۹۲-۲۹۷°C بهره ی واکنش: ۷۵٪ زمان واکنش: ۱۳ دقیقه

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz,DMSO): δ ۶/۷-۷/۳۸ (m, ۱۹H, ArH), ۱۰/۱ (s, ۱H, OH); FT-IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۵۰۰ (OH), ۳۰۳۷, ۱۵۰۶, ۱۵۹۹.

۱- (۲-هیدروکسی فنیل)-۲- (۶-دی کلرو فنیل)-۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱n)

دمای ذوب: ۱۲۵-۱۳۴°C بهره ی واکنش: ۷۳٪ زمان واکنش: ۶۳ دقیقه

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz,DMSO): δ ۶/۶-۷/۳ (m, ۱۷H, ArH), ۹/۸ (s, ۱H, OH); FT-IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۴۳۸ (OH), ۳۰۶۸, ۱۵۰۶, ۱۵۹۹.

۱- (۲-هیدروکسی فنیل)-۲- (۴-متیل فنیل)-۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱o)

دمای ذوب: ۲۷۳- ۲۸۰ °C بهره ی واکنش: ۷۶٪ زمان واکنش: ۱۳ دقیقه

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz,DMSO): δ ۶/۵-۷/۶ (m, ۱۸H, ArH), ۱۰/۰۵ (s, ۱H, OH); FT-IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۵۲۵ (OH), ۳۰۳۷, ۱۵۰۶, ۱۶۰۱.

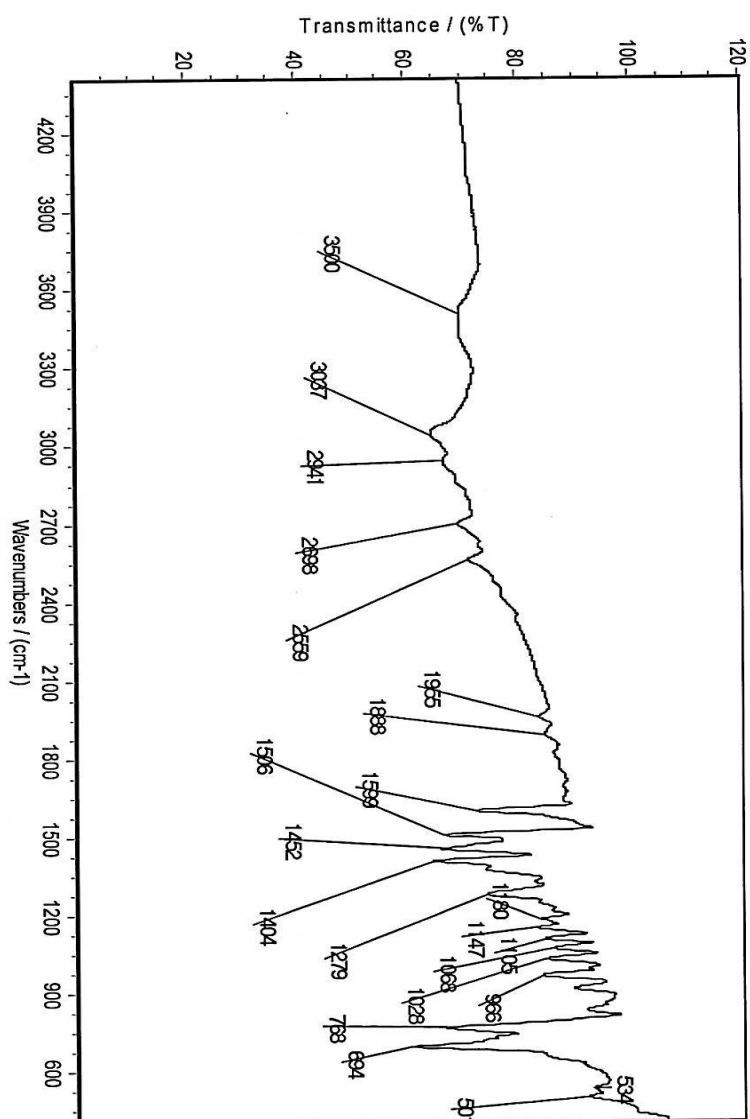
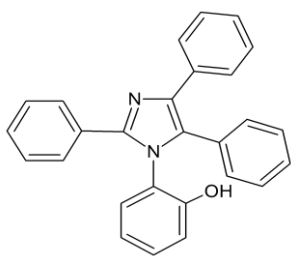
۱- (۲-هیدروکسی فنیل)-۲- (۴-کلرو فنیل)-۵-دی فنیل-۱H-ایمیدازول (۱۱p)

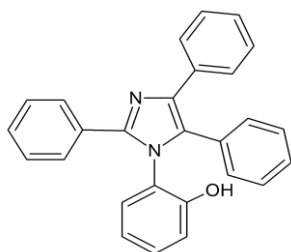
دمای ذوب: ۲۸۸-۲۹۲°C بهره ی واکنش: ۷۷٪ زمان واکنش: ۱۳ دقیقه

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz,DMSO): δ ۶/۶-۷/۳ (m, ۱۷H, ArH), ۱۰/۱ (s, ۱H, OH); FT-IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۴۹۶ (OH), ۳۰۵۵, ۱۵۰۶, ۱۶۰۱.

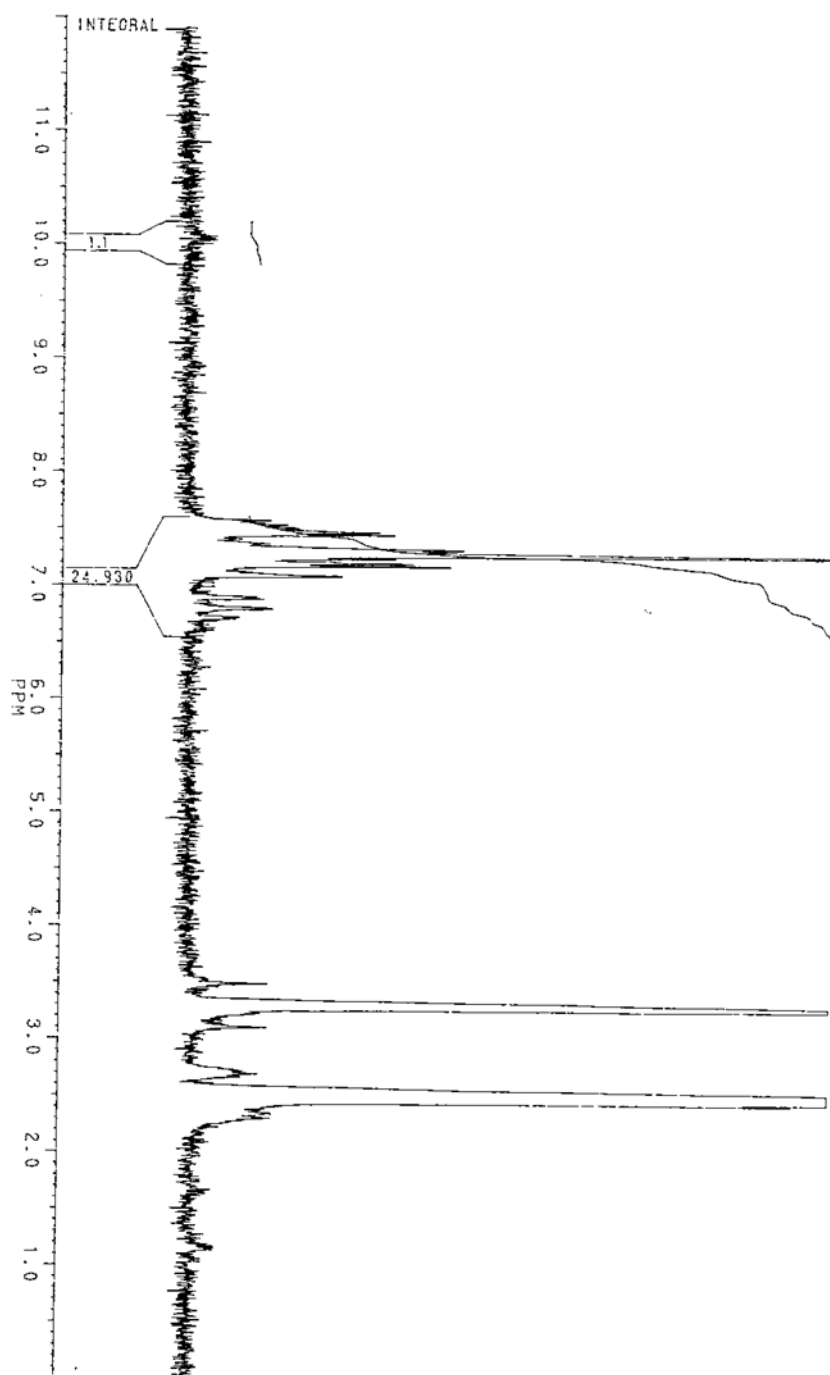
ضمیمہ

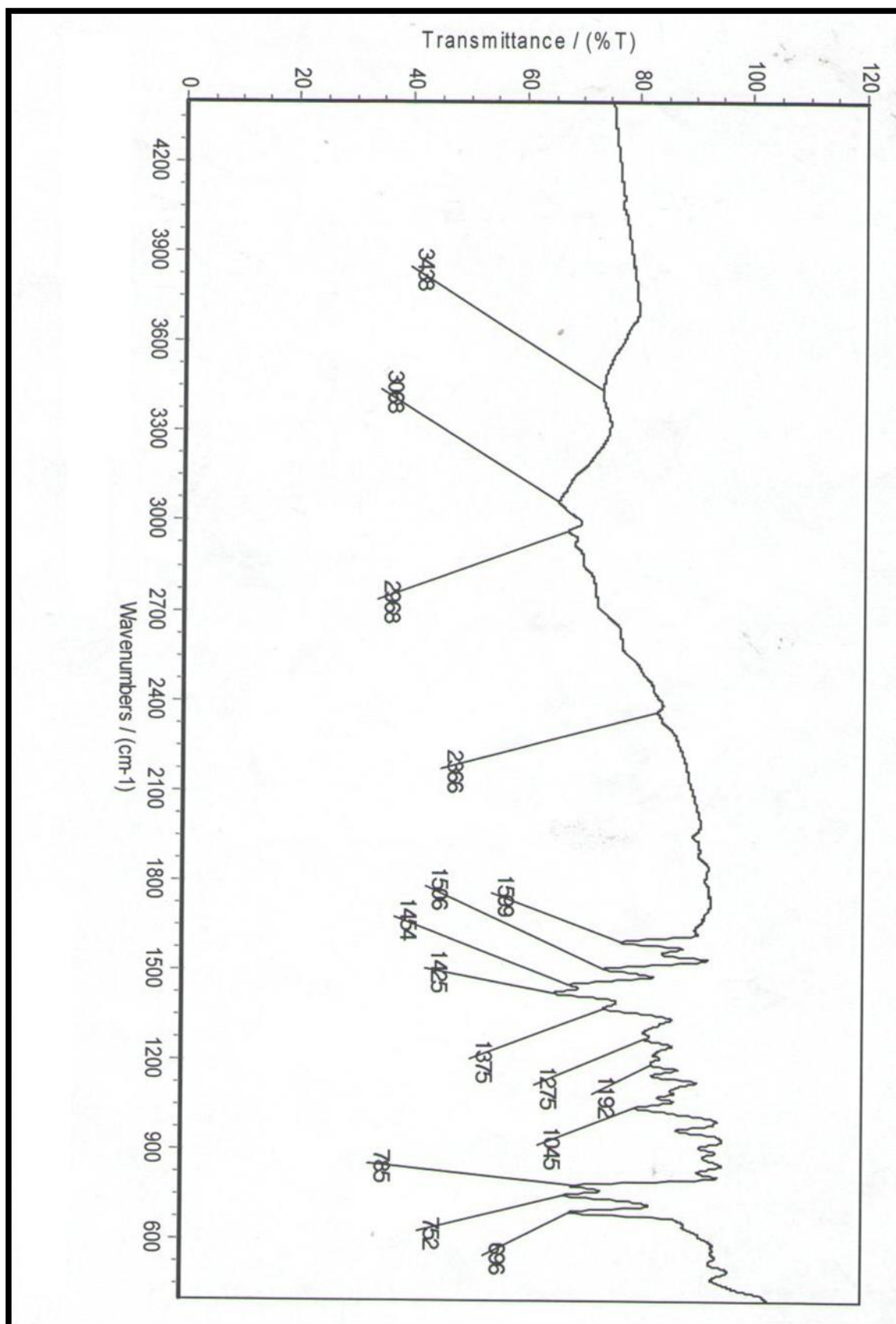
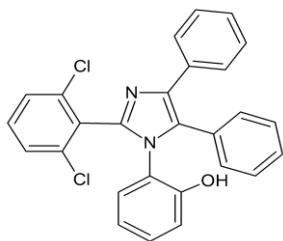
طیف شماری ۱

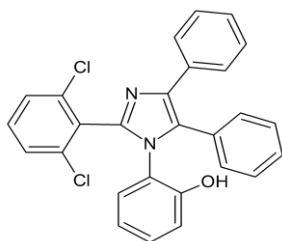




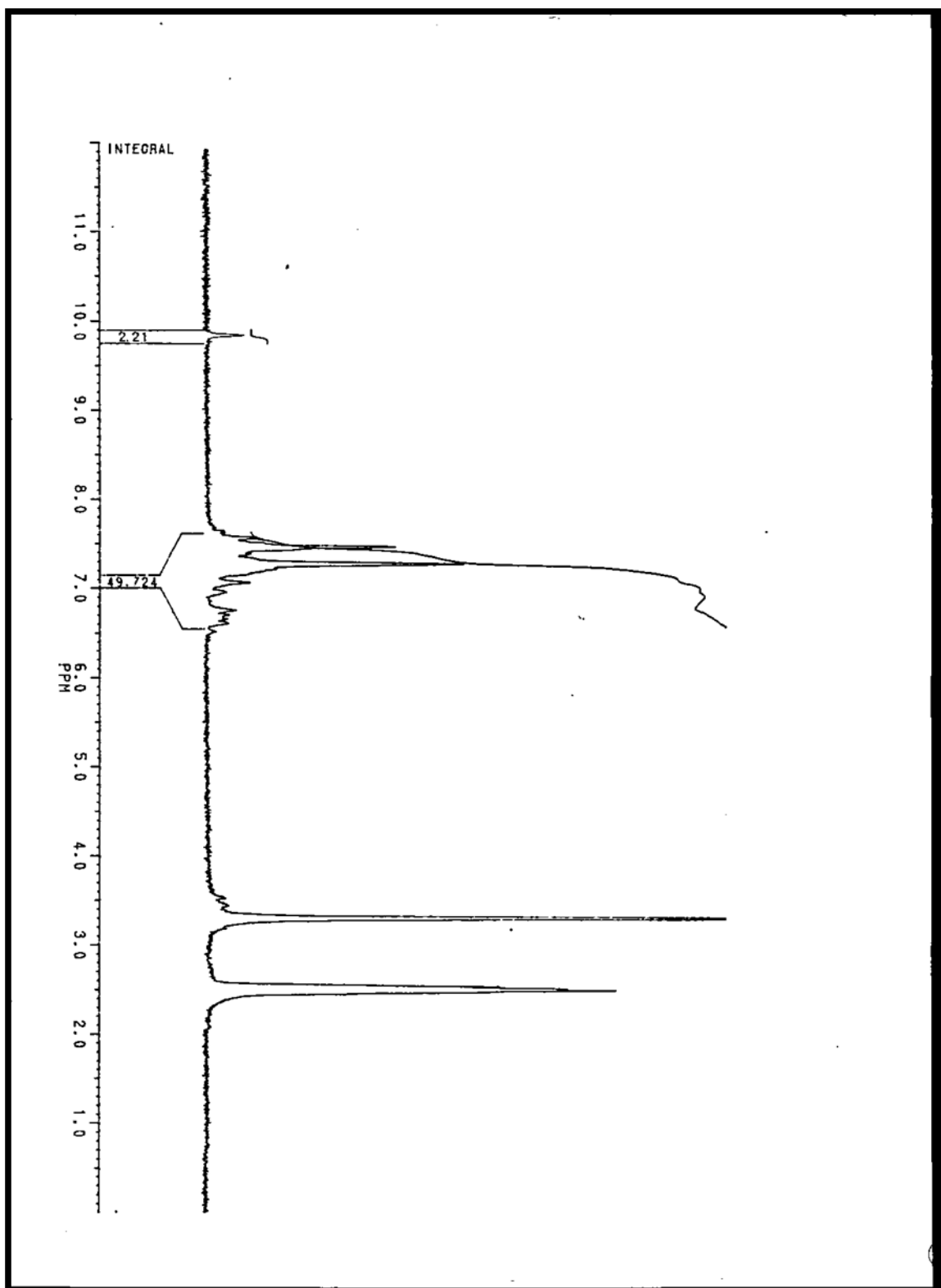
طیف شماره‌ی ۲

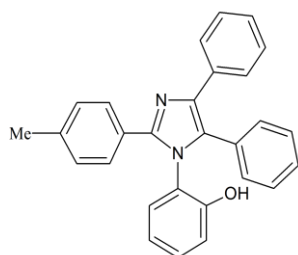




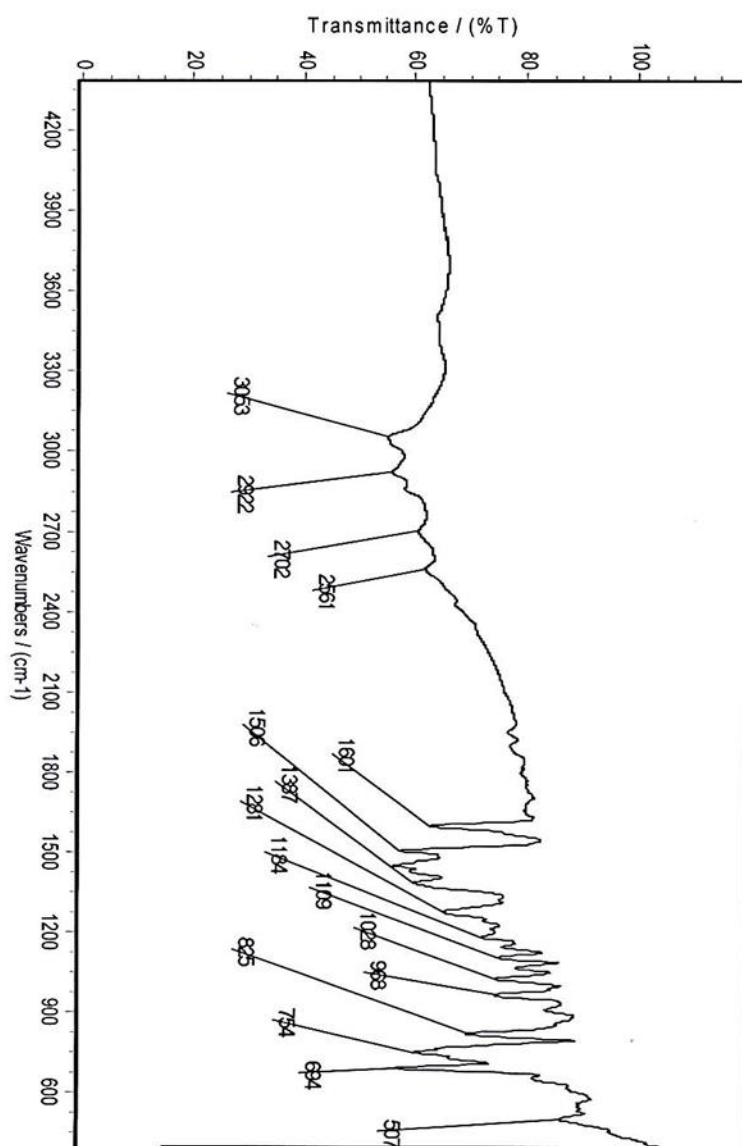


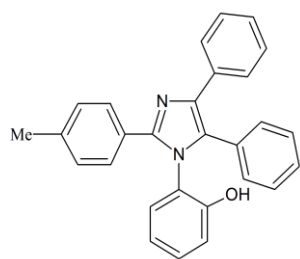
طیف شماره‌ی ۴



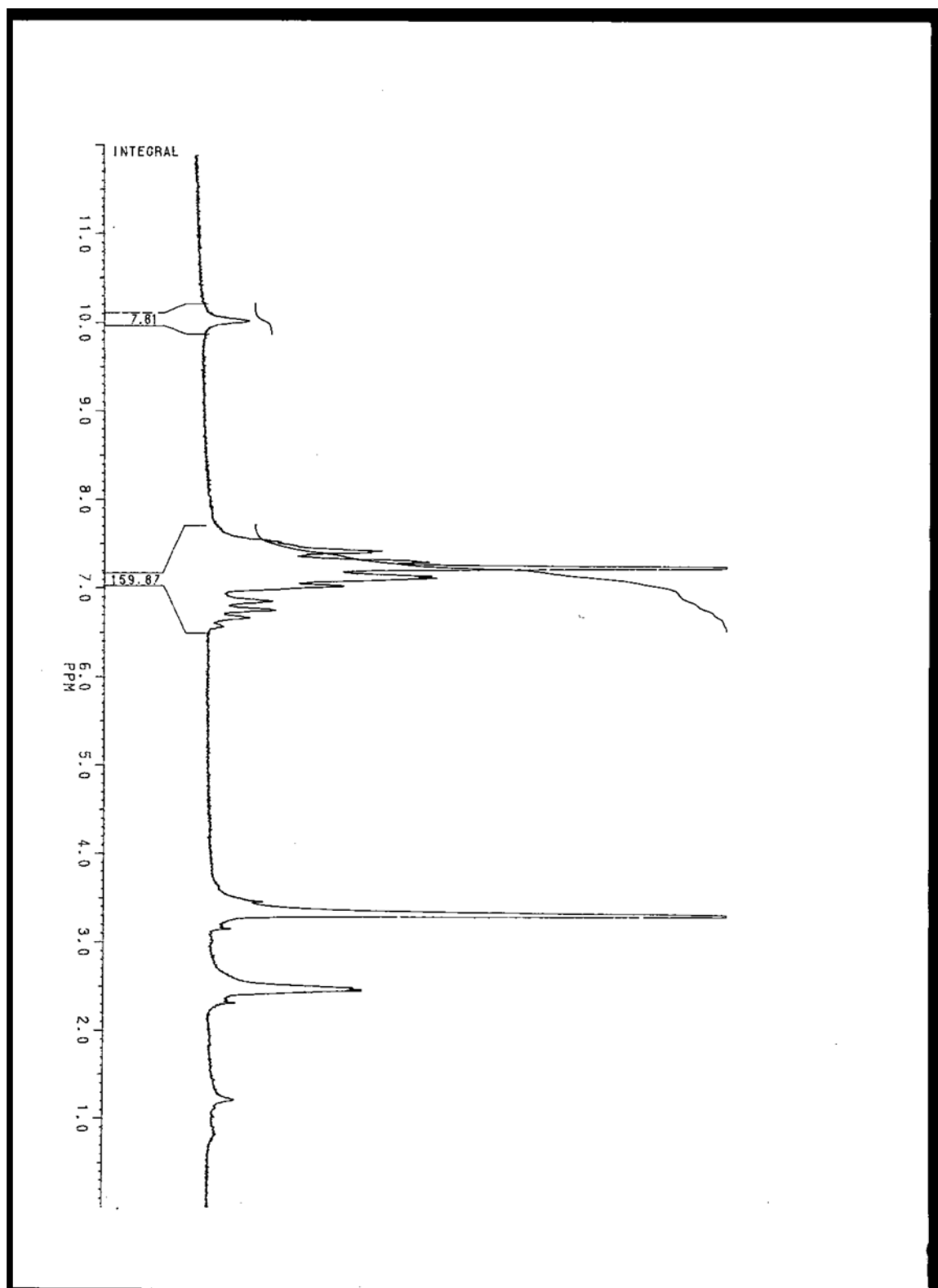


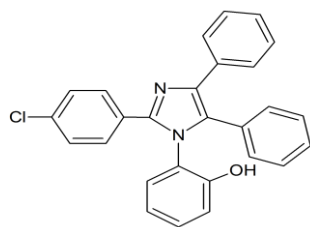
طیف شماری ۵



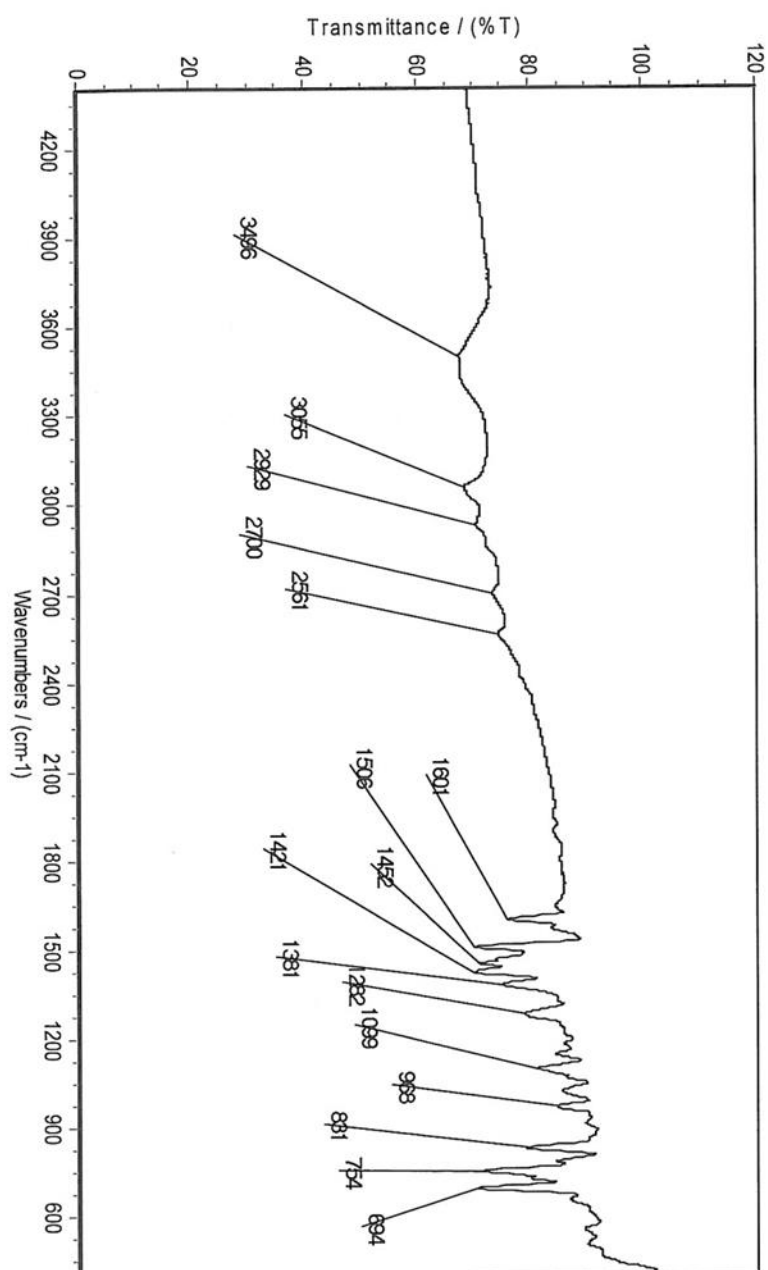


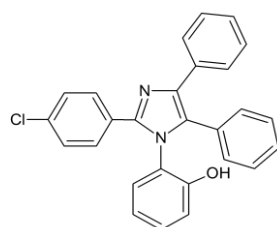
طیف شماره‌ی ۶



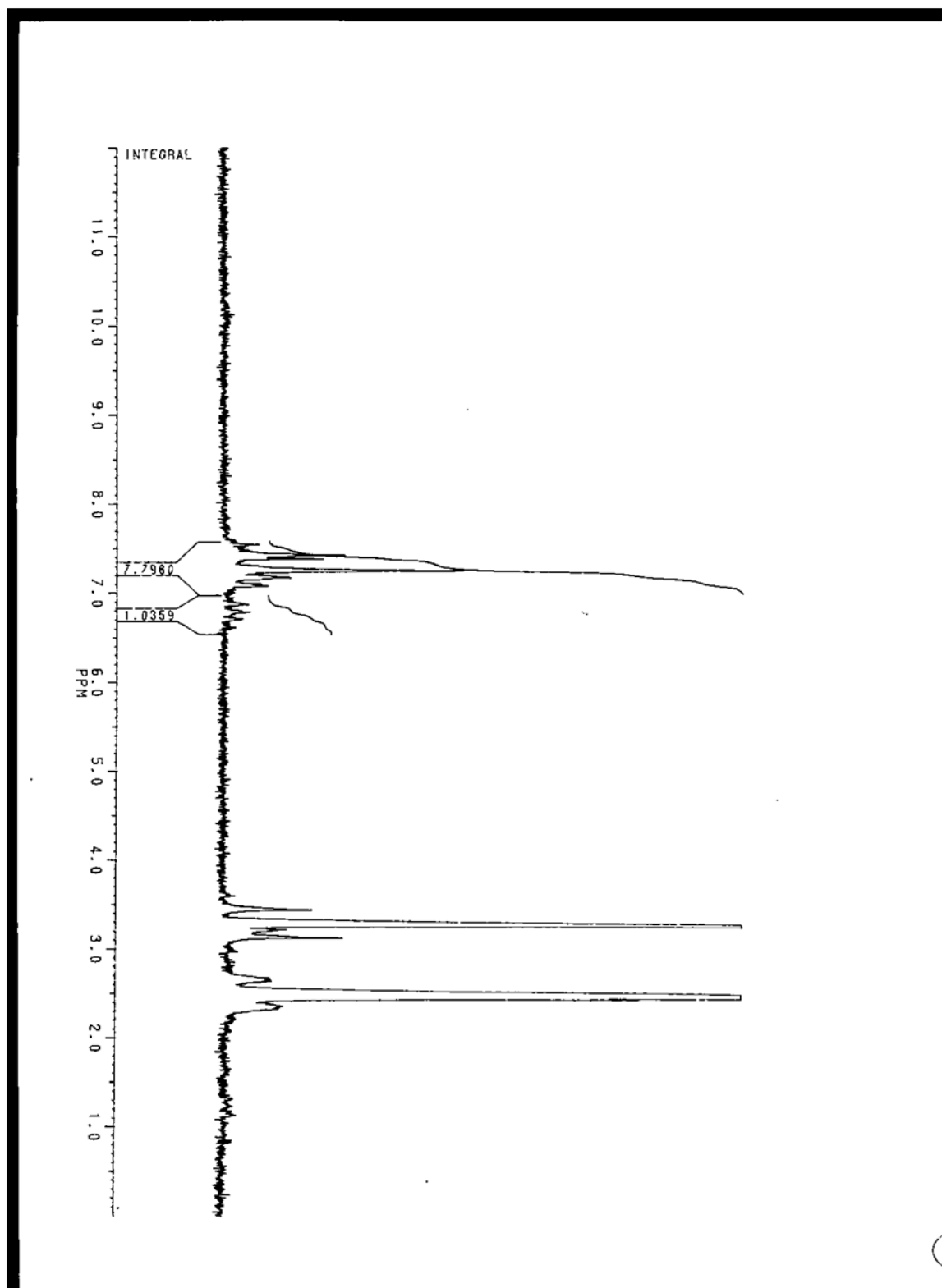


طیف شماره‌ی ۷





طیف شماره ی ۸



مراجع

- [1] Bhatnagar,A. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, 3, 1.
- [2] Singh. H; Kapoor, V. K: *Med. Pharm. Chem.* **2008**, 2, 1.
- [3] Puratchikodya. A; Doble. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1083.
- [4] Gupta, P; Hameed, S; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 805.
- [5] Hadizadeh, F; Hosseinzadeh, H; Sadat Motamed-Shariaty, V; Seifi, M; Kazemi, S.
Ir. J. Pharm. Res. **2008**, 7(1), 29.
- [6] Özkay, K; Iskar,I; Incesu, Z; Akalın, G. e. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 3, 1.
- [7] Congiu, C; Cocco, M. T ; Onnis, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 989.
- [8] Debus, H et al. *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 107, 199.
- [9] Balalaie, S et al. *Tetra. Lett.* **2003**, 44, 1709.
- [10] Heravi, M et al. *J. Mole. Catal. A: Chem.* **2007**, 263, 112.
- [11] Kidwai, M et al. *J. Mole. Catal. A: Chem.* **2007**, 265, 177.
- [12] Das Sharma, S et al. *Tetra. Lett.* **2008**, 49, 2216.
- [13] Wang, X. C et al. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 44.
- [14] Shaterian, H. R; Ranjbar, M . *J. Mole. Liqu.* **2011**, 160, 40.
- [15] Kannan, V; Sree kumar, K. *J. Mole. Catal. A: Chem.* **2013**, 376, 34.
- [16] Keivanloo, A et al. *Appl. Catal. A: Gener.* **2013**, 467, 291.
- [17] Tandford, C. *The Hydrophobic Effect: "Formation of Micelles and Biological Membranse"* John wily & Sons. **1978**, USA.
- [18] Ogio, K; Abe, M; Eds. *"Mixed Surfactants Systems"* Marcel Dekker. **1993**, NEW York.
- [19] Solan, C; Kuieda, H; Eds. *"Industrial Application of Microemulsion"* Marcel

Dekker. **1997**, NEW York.

[20] Zhao, Y et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng.* **2012**, 412, 90.

[21] Linfield, W. M Editor. "*Anionic Surfactants*" Marcel Dekker. **1976**, New York.

[22] Schick, M. J Editor. "*Noionic Surfactans*" Marcel Dekker. **1967**, New York.

2ème Edition avec des nouveaux sujets **1988**.

[23] Jungerman, E Editor. "*Cationic Surfactants*" Marcel Dekker. **1970**, New York.

[24] Salager, G. L. "*Surfactant-Types and Uses*" Firp Booklet#E300A. **2002**,

Merida-Venezuela version#2.

[25] Currie, F. J. *Coll. Inter. Scie.* **2004**, 277, 230.

[26] Shiri, M et al. *Tetra.* **2009**, 65, 587.

[27] Azoulay, S; Manabe, K; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4593.

[28] Saito, A et al. *Tetra. Lett.* **2007**, 48, 835.

[29] Jafari, A. A; Moradgholi, F; Tamaddon, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**,1249.

[30] Tandon, V. K et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6398.

[31] Pradhan, K et al. *Tetra. Lett.* **2013**, 54, 3105.

[32] Heravi,M.M; Drikvand, F; Bamoharra, F. *J. Mol. Catal.* **2007**, 266,109.

[33] Oskooie, H. A; Heravi, M; Bakhtiari, K; Zadsirjan, V; Bamoharam, F. F. *Syn.*

Lett. **2006**, 11, 1768.

[34] Kantevari, S et al. *J. Mol. Catal.* **2007**, 266, 109.

[35] Sivakumar, K et al. *Tetra. Lett.* **2010**, 51, 3018.

[36] Balalaei, S; Arabanian, A. *Green Chem.* **2000**, 2, 247.

[37] Zhou, J. F. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1369.

[38] Samai, S et al. *Tetra.* **2009**, 65, 10155.

[39] White, D. M; Sonnenberg, J. J. *Org. Chem.* **1964**, 29.

Abstract

Imidazoles are important compounds which show a wide range of biological activities such as, Anti fungal and Anti-bacterial activity, Anti inflammatory activity and analgesic activity, Anti tubercular activity, Anti depressant activity, Anti leishmanial activity, Anti viral activity, Anti cancer activity.

Imidazoles were synthesized via a one-pot three or four component reaction in moderate to high yields. In this method a mixture of benzil, ammonium acetate, benzaldehyde and various aliphatic and aromatic amines, in the presence of surfactants under solvent-free condition at 120°C were reacted to give the corresponding imidazoles.

Spectroscopic data of these compounds are included in appendix.

Keyword: Imidazoles, three or four component reaction, surfactants, solvent-free



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Multi Component Synthesis Of Imidazole In The Presence Of Surfactants

Zeinab fasahat

Supervisor:

Dr. A. Keivanloo

Advisor:

Dr. H. N. Isfahani

september 2013