

اللَّهُمَّ  
الْحَمْدُ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید ایمیدازو [۲-۱،b] [۳،۱] تiazول با استفاده  
از کاتالیزگر پالادیم-مس

مرصاد ریسی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

آبان ۱۳۸۹



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گروه شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

مرصاد ریسی

تحت عنوان

سنتز مشتقات جدید ایمیدازو [b-2,1] [3,1] تiazول با استفاده از کاتالیزگر

پالادیم-مس

در تاریخ ۱۳۸۹/۸/۱۷ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد مورد ارزیابی و با درجه .....  
مورد پذیرش قرار گرفت.

امضا	مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیأت داوران
	دانشیار	محمد باخرد	استاد راهنما
	دانشیار	حسین نصرافهانی	استاد مشاور
	استادیار	زهرا کلانتر	نماینده شورای تحصیلات تکمیلی
	استادیار	سید علینقی طاهری	استاد داور
	استادیار	علی کیوانلو	استاد داور

کلبانگ سربلندی بر آسمان توان زد

بر آستان جانان کر سرتوان نهادن

تقدیم بہ

پدر و مادر فداکارم، ہمسرم ہر بانم، خواہر و برادر عزیزم

باسپاس و قدردانی از اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر محمد باخرد، جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی و جناب آقای دکتر علی کیوانلو که بارها بنامی ما و کمک های بی دریغشان مراد تمامی مراحل این پروژه یاری رسانند. همچنین از استاد گرامی جناب آقای دکتر سید علی تقی طاهری، کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم.

دانشجو تأیید می‌نماید که مطالب مندرج در این پایان نامه (رساله) نتیجه تحقیقات خودش می‌باشد و در صورت استفاده از نتایج دیگران مرجع آن را ذکر نموده است.

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه (رساله) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد.

آبان ۱۳۸۹

## چکیده

با توجه به خواص بیولوژیکی ایمیدازوتیازول‌ها، در این تحقیق مشتقات جدیدی از ۳-آریل ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تیازول‌ها (۲۱۰a-e) با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و مس سنتز گردید. از واکنش ۴،۵-دی فنیل ایمیدازول-۲-تیون (۲۰۸) با پروپارژیل برمید (۱۹۹) در شرایط رفلکس در حلال اتانول، ترکیب ۴،۵-دی فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول (۲۰۹) تهیه شد. از واکنش ترکیب (۲۰۹) با آریل یدیدهای متفاوت در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری‌اتیل آمین در دمای  $70^{\circ}C$  و زیر جو آرگون، مشتقات جدیدی از ۳-آریل ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تیازول‌ها (۲۱۰a-e) سنتز شد.

## چکیده

### فصل اول:

شیمی ایمیدازول‌ها، تiazول‌ها، ایمیدازول-۲-تیون‌ها و ایمیدازو تiazول‌ها

۱	۱-۱-شیمی ایمیدازول‌ها
۱	۱-۱-۱-ایمیدازول‌ها
۳	۱-۱-۲-سنتز ایمیدازول‌ها
۱۲	۲-۱-شیمی تiazول‌ها
۱۲	۱-۲-۱-تiazول‌ها
۱۳	۲-۲-۱-سنتز تiazول‌ها
۱۹	۳-۱-شیمی ایمیدازول-۲-تیون‌ها
۱۹	۱-۳-۱-ایمیدازول-۲-تیون‌ها
۲۰	۲-۳-۱-سنتز ایمیدازول-۲-تیون‌ها
۲۱	۴-۱-ایمیدازوتiazول‌ها

### فصل دوم:

واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

۲۵	۱-۲-واکنش هک
۳۰	۲-۲-واکنش سونوگاشیرا

### فصل سوم:

بحث و بررسی نتایج

۳۹	۱-۳-سنتز ۴،۵-دی‌فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول
----	--



	۳-۲-سنتز مشتقات ۳-آریل ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول با استفاده از
۴۰	کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید
۴۲	۳-۳-شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده
	۳-۳-۱-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-کلرو-۲-نیترو بنزیل)
۴۲	ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول
	۳-۳-۲-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-کلرو-۳-نیترو بنزیل)
۴۲	ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول
	۳-۳-۳-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-استو بنزیل) ایمیدازو
۴۳	[b-۲،۱] [۱،۳] تiazول
	۳-۳-۴-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۲-متیل-۴-نیترو بنزیل)
۴۳	ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول
	۳-۳-۵-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۳-نیترو بنزیل) ایمیدازو
۴۳	[b-۲،۱] [۱،۳] تiazول
۴۴	۴-۳-مکانیسم واکنش

## فصل چهارم:

## بخش تجربی

۴۶	۴-۱-روش تهیه ۴،۵-دی فنیل ایمیدازول-۲-تیون
۴۶	۴-۲-روش تهیه ۴،۵-دی فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول
	۴-۳-روش تهیه مشتقات ۳-آریل ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول با استفاده از
۴۶	کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم کلرید و یدید مس
۴۷	۴-۴-شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

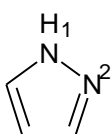
# فصل اول

شیمی ایمیدازول‌ها، تiazول‌ها، ایمیدازول-۲-تیون‌ها  
و ایمیدازوتiazول‌ها

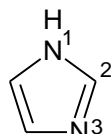
## ۱-۱-شیمی ایمیدازول‌ها

### ۱-۱-۱-ایمیدازول‌ها<sup>۱</sup>

دی‌آزول‌ها مولکول‌های ناجور حلقه مسطح با فرمول مولکولی  $C_3H_4N_2$  هستند که از سه اتم کربن و دو اتم نیتروژن تشکیل شده‌اند. دی‌آزول‌ها بر حسب موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن در حلقه، به دو دسته تقسیم می‌شوند: (۱) ۱،۲-دی‌آزول‌ها (پیرازول<sup>۲</sup>) (۲) ۱،۳-دی‌آزول‌ها (ایمیدازول).

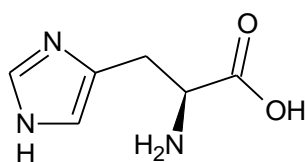


(۱)

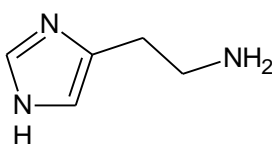


(۲)

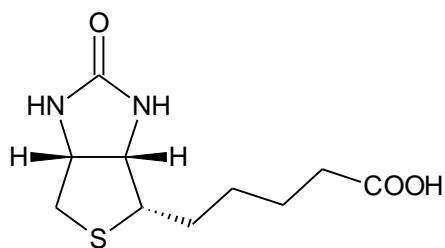
ایمیدازول (۲) یک حلقه مسطح پنج عضوی به فرمول  $C_3H_4N_2$  است که نیتروژن‌ها در موقعیت ۱ و ۳ قرار گرفته‌اند. این ناجور حلقه آروماتیک در دسته آلکالوئیدها طبقه‌بندی می‌شود و یکی از زیرساخت‌های مشترکی است که در بسیاری از ترکیبات طبیعی و موادی که خواص دارویی از خود نشان می‌دهند، وجود دارد. از جمله این ترکیبات می‌توان از آمینواسید هیستیدین (۳)، هیستامین (۴) و بیوتین<sup>۳</sup> (۵) نام برد. بیوتین (۵) برای رشد سلول‌ها، متابولیسم اسیدهای چرب، چربی‌ها و آمینواسیدها ضروری است. همچنین به ثابت نگه داشتن سطح قند خون و انتقال دی‌اکسید کربن در بدن کمک می‌کند. بیوتین از یک حلقه اوریدو (تتراهیدروایمیدیزالون) که به حلقه تتراهیدروتیوفن جوش خورده است، تشکیل شده است.



(۳)



(۴)



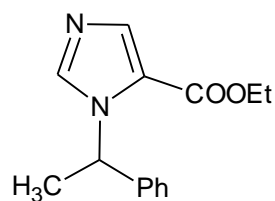
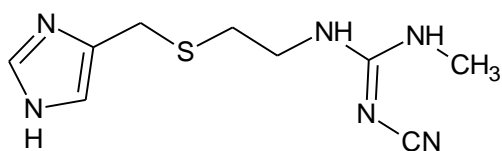
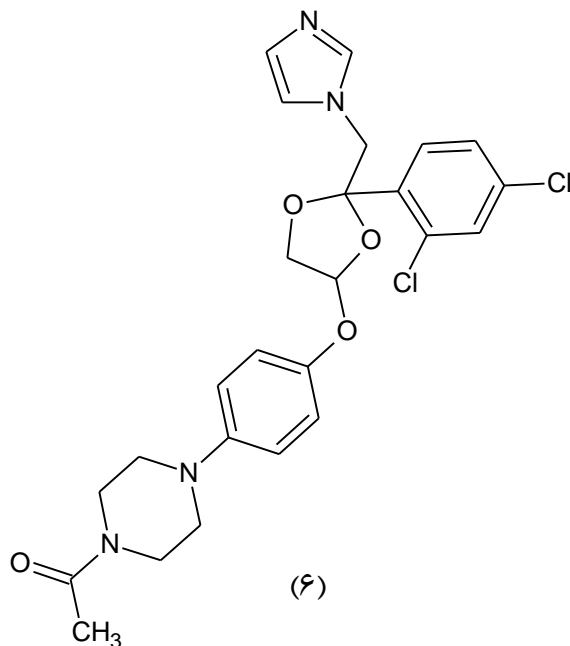
(۵)

<sup>۱</sup> -imidazoles

<sup>۲</sup> -pyrazole

<sup>۳</sup> -biotin

مشتقات ایمیدازول مانند کتوکانازول<sup>۱</sup> (۶)، سیمتیدین<sup>۲</sup> (۷) و اتومیدات<sup>۳</sup> (۸) در درمان بسیاری از عفونت‌های قارچی سیستمی و دارو درمانی کاربرد دارند [۱].

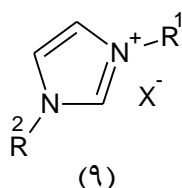


پیشرفت‌های اخیر در کاتالیزگرهای آلی فلزی، شیمی کئوردیناسیون و شیمی سبز، گستره‌ی ایمیدازول‌ها را در سنتز و کاربرد مشتقات آن به عنوان مایعات یونی و N-هتروسیکلیک کاربن‌های پایدار افزایش داده است. نمک‌های ایمیدازولیوم (۹) که در آنها حلقه ایمیدازول به صورت کاتیون وجود دارد، از آلکیلاسیون نیتروژن حلقه به دست می‌آیند. این نمک‌ها به عنوان مایعات یونی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲،۳].

<sup>۱</sup> - ketoconazole

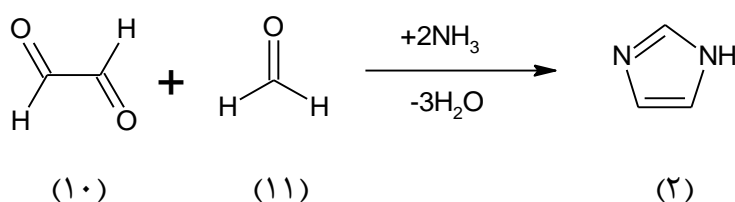
<sup>۲</sup> - cimetidine

<sup>۳</sup> - etomidate

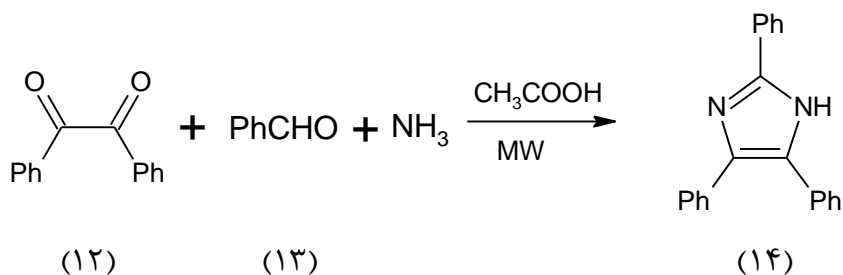


### ۱-۱-۲- سنتز ایمیدازول‌ها

مشتقات مختلف ایمیدازول در سال ۱۸۴۰ کشف شدند. هینریش دیباس<sup>۱</sup> در سال ۱۸۵۸، برای اولین بار موفق به سنتز ایمیدازول شد. او از واکنش گلی‌اکسال (۱۰) و فرمالدهید (۱۱) در آمونیاک برای تهیه ایمیدازول استفاده کرده است [۴].



با توجه به اینکه بهره‌ی روش دیباس پایین بوده است، امروزه با اصلاح شرایط واکنش از این روش برای تهیه مشتقات ایمیدازول استفاده می‌شود. به عنوان مثال، برای تهیه لوفین<sup>۲</sup> (۲،۴،۵-تری‌فنیل-۱-ایمیدازول) (۱۴)، از روش سنتزی دیباس در حضور تابش مایکروویو استفاده شده است. در این واکنش، از واکنش دهنده‌های بنزیل (۱۲)، بنزالدهید (۱۳) و آمونیاک در استیک اسید استفاده شده است [۵].



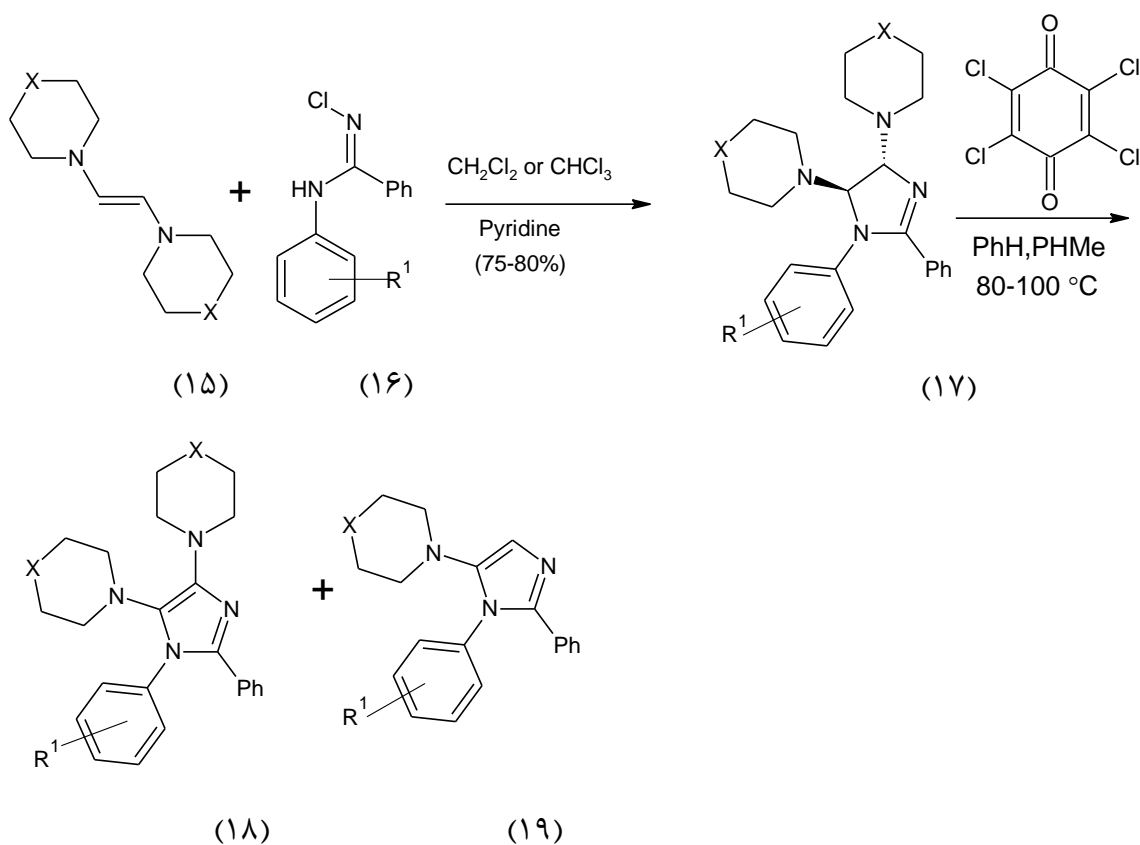
لوفین در واکنش‌های نورتابی شیمیایی، نور را در ناحیه رنگ زرد نشر می‌کند و یکی از معدود مولکول‌هایی است که نورتابی طولانی مدت دارد. شکل دایمر آن دارای خواص پیزوکرومیک و

<sup>۱</sup> - Heinrich Debus

<sup>۲</sup> - Lophine

فوتوکرومیک است. لوفین به عنوان معرف برای تشخیص مقادیر بسیار ناچیز یون‌های فلزی استفاده می‌شود.

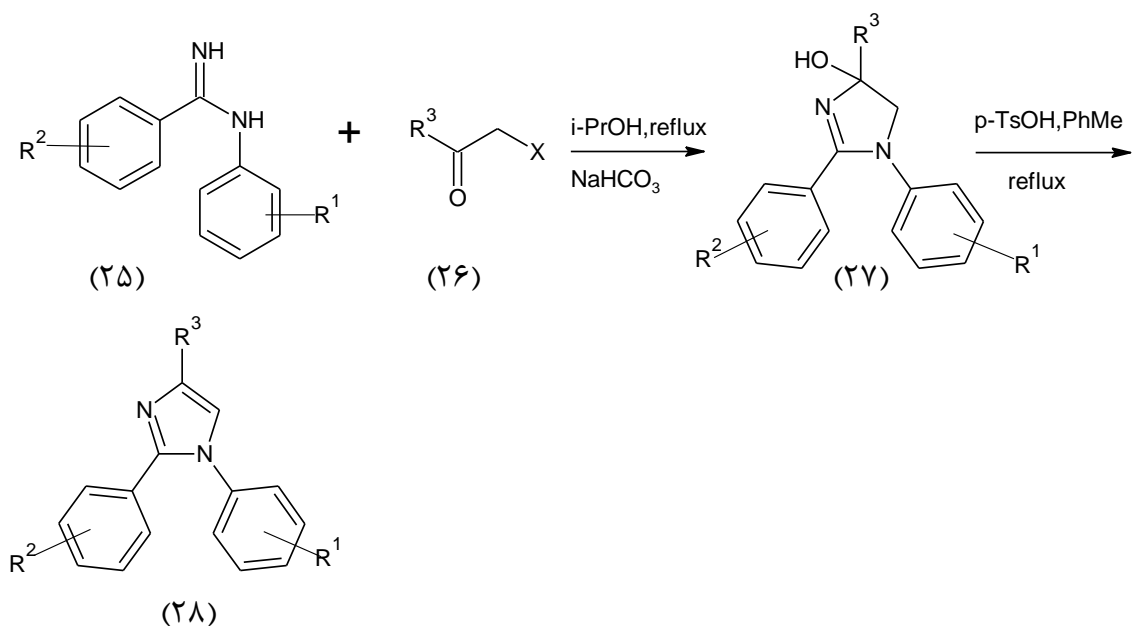
در سال ۱۹۷۷، ۴،۵-دی‌آمینو-۱،۲-دی‌آریل-۱-ایمیدازول‌ها (۱۸) از واکنش ۱،۲-دی‌آمینواتن‌ها (۱۵) با N-آریل-N'-کلروبنزآمیدین‌ها (۱۶) در دی‌کلرومتان یا کلروفرم جوشان در حضور مقدار کمی مولار از پیریدین، و سپس اکسیداسیون ترانس-۴،۵-دی‌آریل-۱،۲-دی‌آمینو-۴،۵-دی‌هیدروایمیدازول‌های به دست آمده (۱۷) با کلرانیل تهیه شدند [۶]. لازم به ذکر است که اکسیداسیون ترکیب (۱۷)، منجر به تشکیل ۵-آمینو-۱،۲-دی‌آریل-۱-ایمیدازول‌ها (۱۹) نیز شده است. واکنش ترکیب (۱۷) با تترااتیل آمونیوم کلرید در تولوئن جوشان، ترکیب (۱۹) را با بالاترین بهره تولید کرده است.



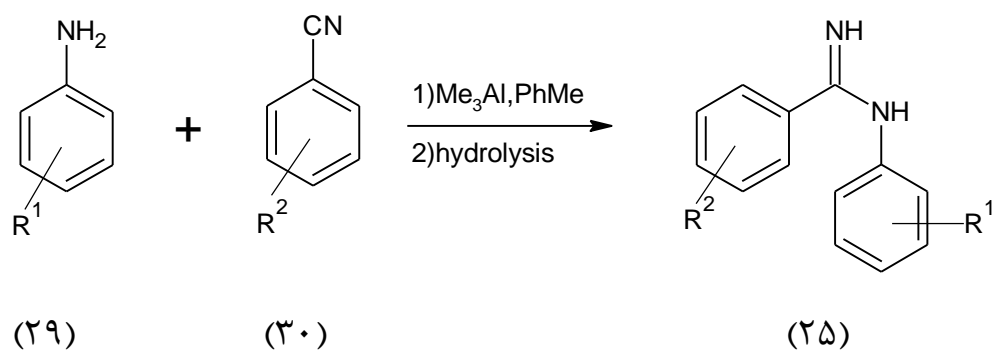
X=O,  $\text{CH}_2$

$\text{R}^1=\text{H}$ , 2-Me, 4-F, 4-Br

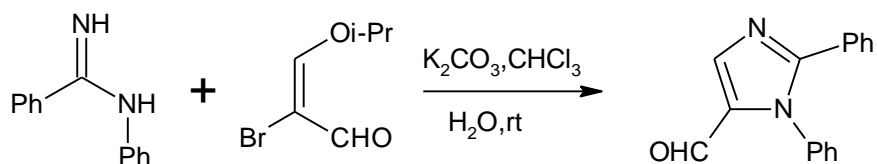




مشتقات آمیدین (۲۵) که در سنتز ایمیدازول‌ها استفاده شده‌اند، از واکنش آنیلین (۲۹) با آریل سیانید (۳۰) در حضور تری‌متیل آلان در تولوئن و سپس هیدرولیز، تهیه شده‌اند [۹]. برای جداسازی آمیدین حاصل شده، از اختلاط مخلوط سرد واکنش با دوغاب سیلیکاژل در کلروفرم و متانول استفاده شده است. بهره‌ی واکنش ۸۰-۵۵٪ بوده است.



در سال ۱۹۹۷، شیلکرات<sup>۱</sup> از ترتیب آلکیلاسیون-حلقوی شدن آمیدین (۲۵) با آلفا-بروموآلدهید (۳۱)، ایمیدازول (۳۲) را با بهره‌ی ۵۶٪ تهیه کرد [۱۰].



<sup>۱</sup> - Shilcrat

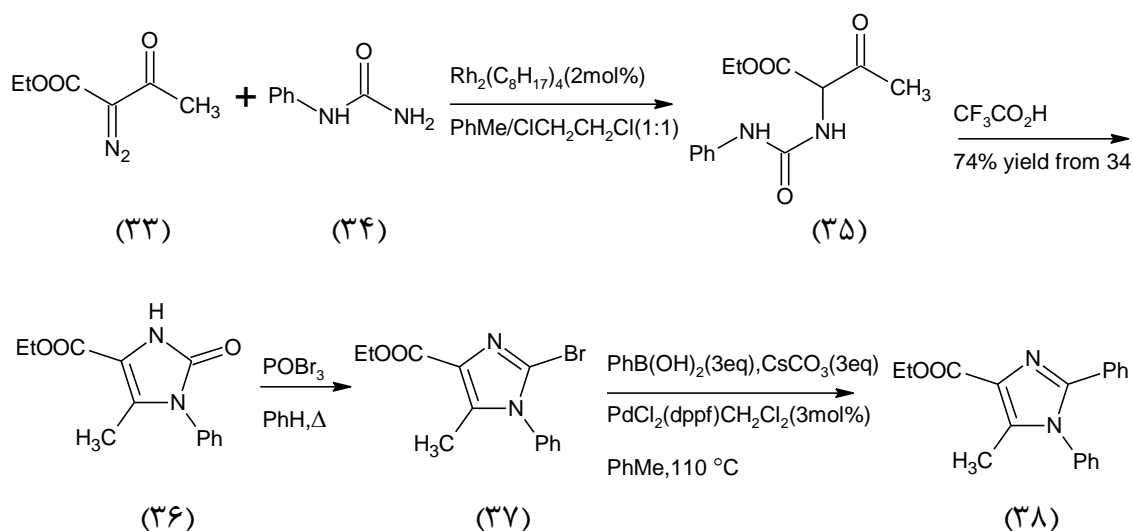


(۲۶)

(۳۱)

(۳۲)

اخیراً کالفام<sup>۱</sup> و همکارانش یک واکنش ۴ مرحله‌ای متوالی را برای سنتز ۱،۲-دی‌آریل- $H_1$  ایمیدازول‌ها (۳۸) ارائه کرده‌اند. در این روش، ابتدا رودیم و واکنش بین ترکیب دیازوکربونیل (۳۳) با  $N$ -فنیل‌اوره (۳۴) را که مرحله کلیدی واکنش است کاتالیز کرده، سپس ترکیب به دست آمده (۳۵) در حضور تری‌فلوئورواستیک اسید، حلقوی شده و ایمیدازولون (۳۶) را تولید می‌کند. این ترکیب به نوبه خود به مشتقات ۲-برومو-۱-فنیل- $H_1$  ایمیدازول (۳۷) تبدیل شده و در نهایت از طریق واکنش سوزوکی کاتالیز شده با پالادیوم، ایمیدازول (۳۸) سنتز می‌گردد [۱۱].

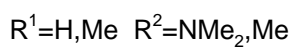
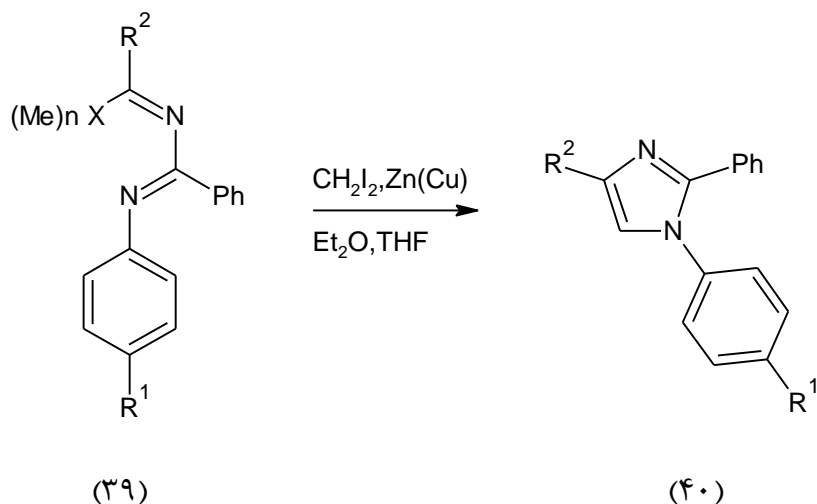


گروه ماهاجان<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۸ نشان دادند که ۱-آریل-۲-فنیل-۴-آمینو (یا متیل)- $H_1$  ایمیدازول‌ها (۴۰) را می‌توان از واکنش ۱-آریل-۴-آمینو-۴-متیل-تیو-۲-فنیل-۱،۳-دیازابوتا-۱،۳-دی‌ان (۳۹) با معرف سیمونز-اسمیت<sup>۳</sup> (دی‌یدو متان و زوج روی-مس در اتر)، تهیه کرد [۱۲].

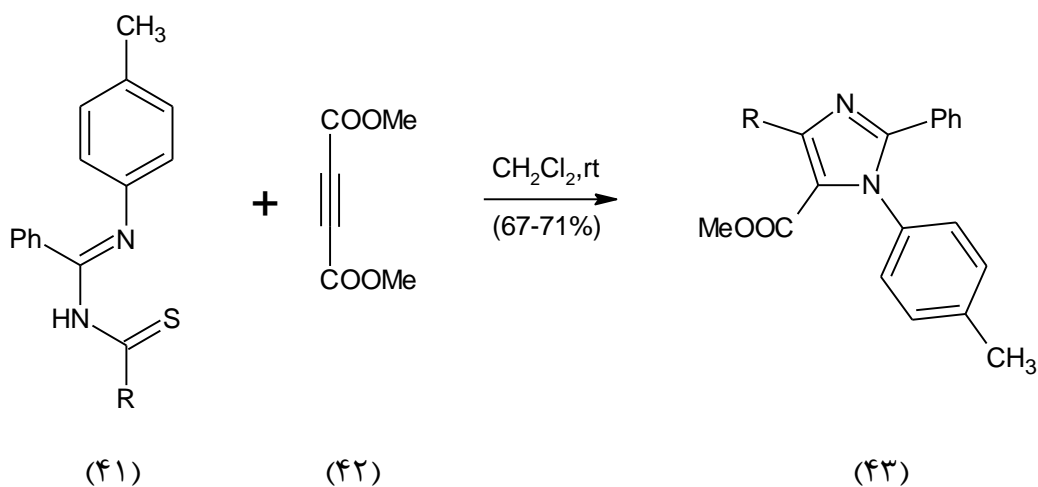
<sup>۱</sup> - Calpham

<sup>۲</sup> - Mahajan

<sup>۳</sup> - Simmons- Smith



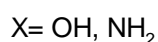
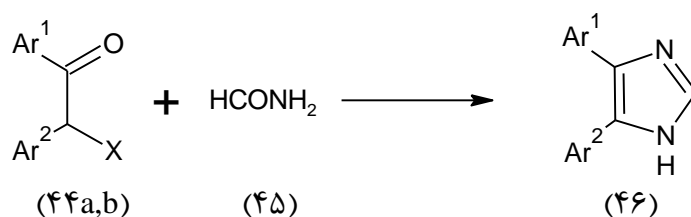
در سال ۲۰۰۴، ۱، ۲-دی آریل-۱-H-ایمیدازولها (۴۳) با بهره‌ی ۶۵-۷۱٪ از واکنش تیوآمیدها (۴۱) و دی‌متیل استیلن دی‌کربوکسیلات (۴۲) در حلال دی‌کلرومتان در دمای اتاق توسط مارواها (Marwaha) سنتز شدند [۱۳].



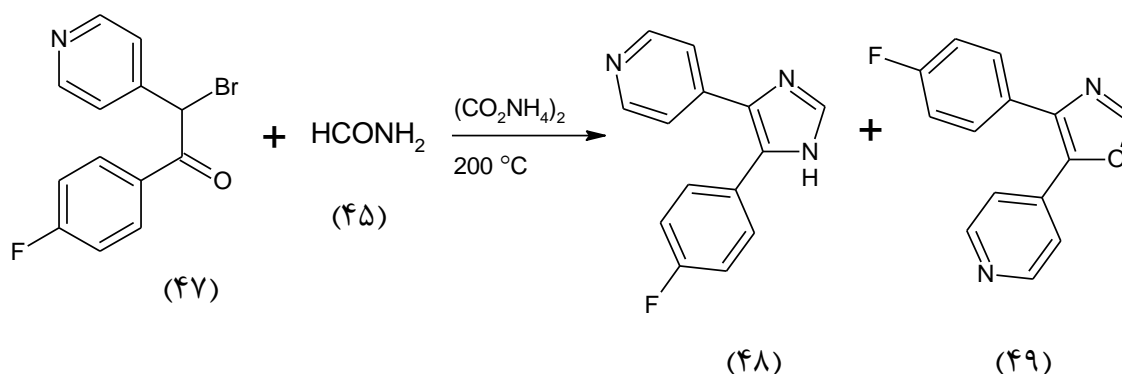
مشتقات ۴، ۵-دی آریل-۱-H-ایمیدازولها، فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی دارند. از این رو، روش‌های مختلفی برای سنتز این دسته از هتروسیکل‌ها از سال ۱۹۵۰ ابداع شده است. در سال ۱۹۵۳، برودرک و تیلیگ<sup>۱</sup>، ۴، ۵-دی آریل-۱-H-ایمیدازول‌های متقارن و نامتقارن (۴۶) را از واکنش

<sup>۱</sup> - Broderick and Theilig

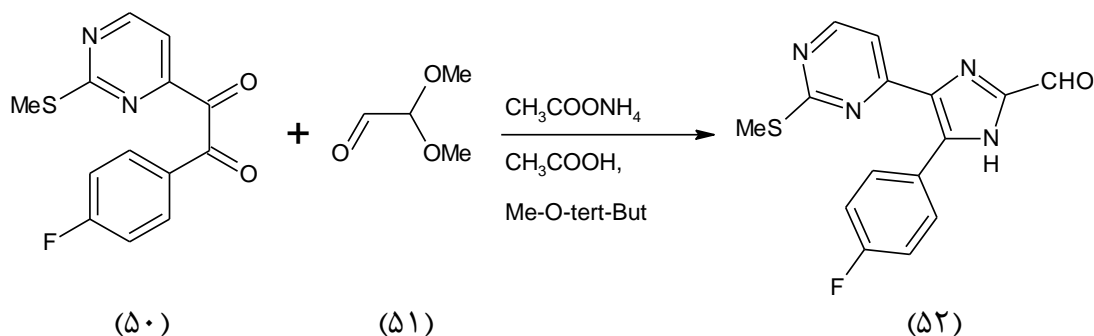
فرمامید ( با نسبت مولی اضافه) (۴۵) و بنزوئین (۴۴a) یا ۲-آمینو-۱،۲-دی‌آریل اتانول (۴۴b) سنتز کردند [۱۴].



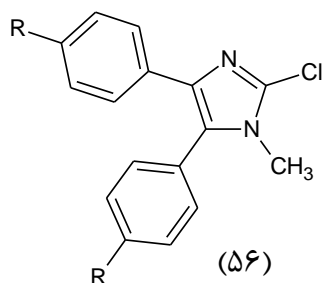
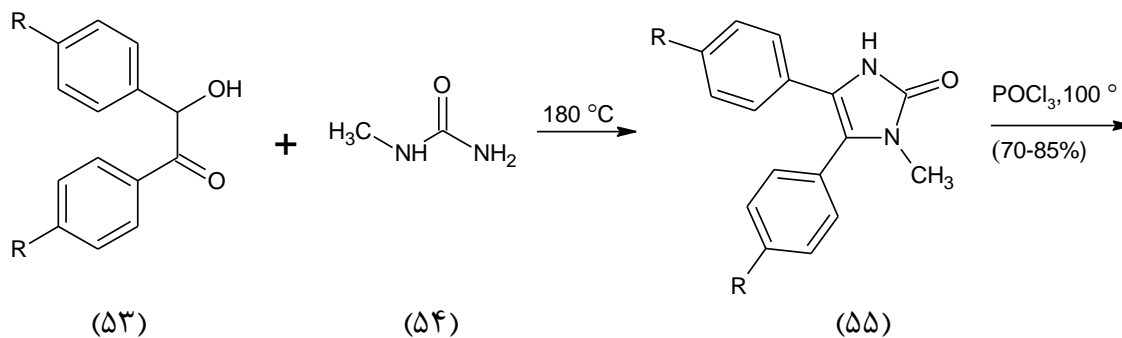
در سال ۲۰۰۰، محققان از روش اصلاح شده‌ی برودرک، برای سنتز ۴،۵-دی‌آریل ایمیدازول‌ها (۴۸) استفاده کردند. این اصلاح شامل استفاده از آلفا-برموکتون (۴۷) با آمونیوم اکسالات و فرمامید (۴۵) در ۲۰۰°C بود. بهره‌ی این واکنش ۲۶٪ بود. علت پایین بودن بهره‌ی این واکنش، تشکیل مخلوط یک به یک محصول جانبی ۴،۵-دی‌آریل اکسازول (۴۹) به همراه محصول مورد نظر بوده است [۱۵].



۲-فرمیل-۴،۵-دی‌آریل-۱-H-ایمیدازول (۵۲) از واکنش ترکیب ۱،۲-دی‌کتون (۵۰) با گلی‌اکسال دی‌متیل استال (۵۱) و آمونیوم استات در استیک اسید و متیل ترشری بوتیل اتر، با بهره‌ی ۸۰٪ تهیه شده است [۱۶].

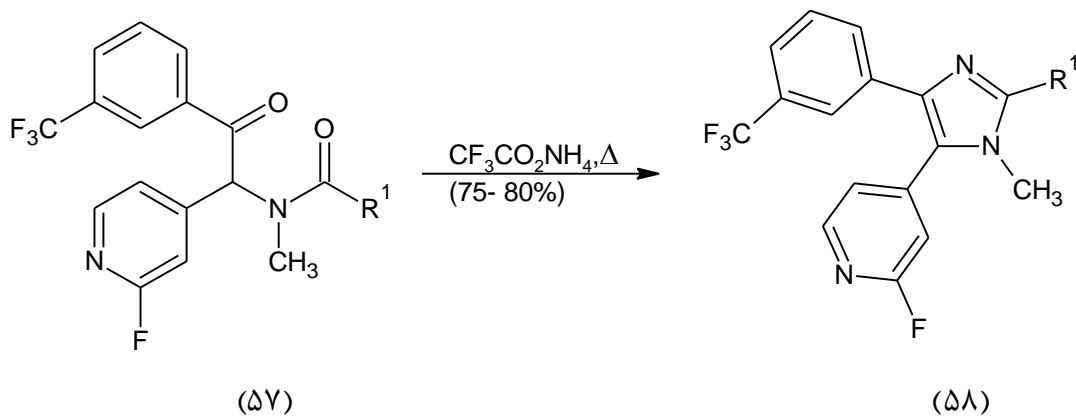


اخيراً دو مشتق دیگر از ۴،۵-دی آریل-۱-H-ایمیدازول‌های چهار استخلافی (۵۶) از واکنش دو مرحله‌ای متوالی شامل حلقوی شدن حرارتی بنزوئین (۵۳) با N-متیل اوره (۵۴) و سپس واکنش ایمیدازولون (۵۵) به دست آمده با  $\text{POCl}_3$  سنتز شده‌اند [۱۷].

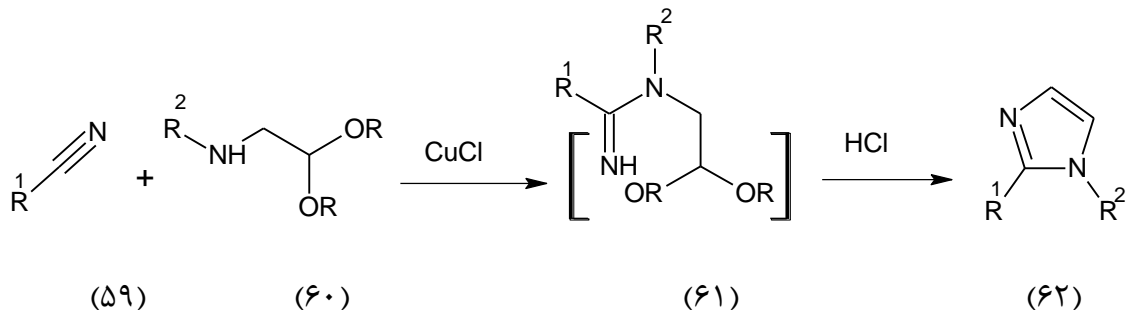


R= H, Me

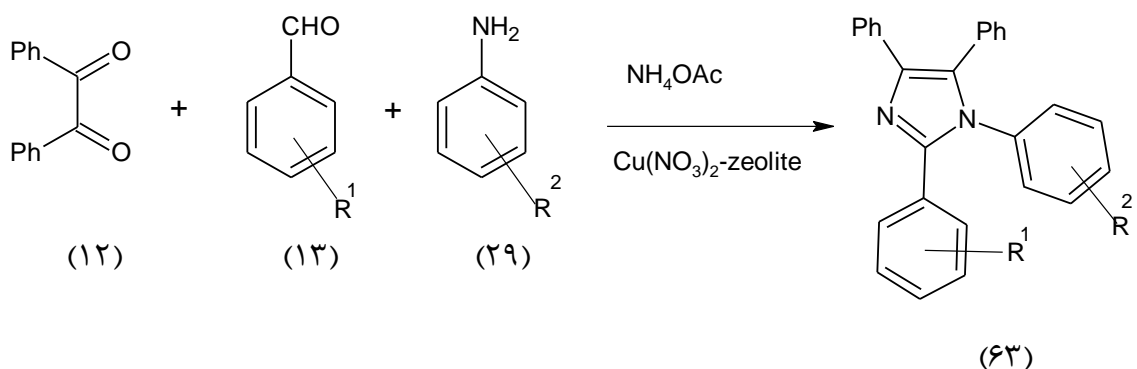
۵-(۲-فلوئورو-۴-پیریدیل)-۴-(۳-تری‌فلوئورو متیل فنیل)-۱-H ایمیدازول‌های چهار استخلافی (۵۸)، به طور موثر از تراکم حلقوی شدن حرارتی N-آلکیل-N-β-کتو آمیدها (۵۷) با آمونیوم تری‌فلوئوروآستات تهیه شده‌اند [۱۸].



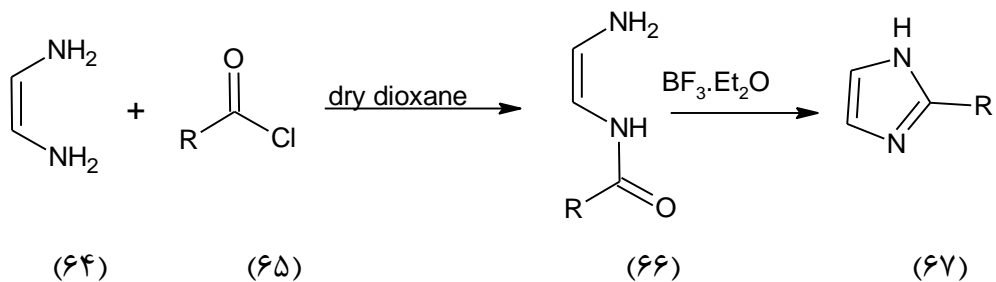
در روشی دیگر، از واکنش مستقیم نیتریل‌ها (۵۹) و آلفا-آمینو استال‌ها (۶۰) برای سنتز ایمیدازول (۶۲) استفاده شده است [۱۹].



در طرحی دیگر، از تراکم حلقوی شدن بنزیل (۱۲) با آلدهیدهای آروماتیک (۱۴)، آنیلین (۲۹) و آمونیوم استات در حضور کاتالیزگر (زنولیت-نیترات مس II)، برای سنتز مشتقات ایمیدازول (۶۳) استفاده شده است [۲۰].



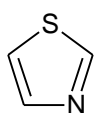
در سال ۲۰۰۹ تعدادی از ایمیدازول‌ها (۶۷) از حمله نوکلئوفیلی دی‌آمینو اتن (۶۴) به اسید کلرید (۶۵) در دی‌اکسان خشک و سپس حلقوی شدن کاتالیز شده با اسید لویس تهیه شدند [۲۱].



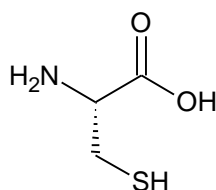
## ۱-۲-شیمی تiazولها

### ۱-۲-۱-تiazولها

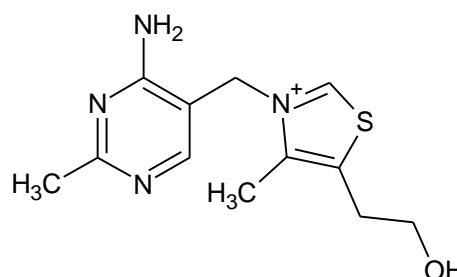
تiazولها (۶۸) از خانواده‌ی آزولها می‌باشند که با جایگزینی نیتروژن به جای گروه CH موقعیت ۳ تیوفن ایجاد شده‌اند. سیستم حلقه تiazول در ترکیبات طبیعی بسیار متداول است، زیرا در اثر حلقوی شدن دنباله‌های سیستئین (۶۹) در پپتیدها ساخته می‌شوند. یکی از ترکیبات طبیعی حاوی تiazول، ویتامین B<sub>1</sub> (تیامین) (۷۰) است که در ساختار خود دارای یک حلقه پیریمیدینی و یک حلقه تiazولی می‌باشد.



(۶۸)



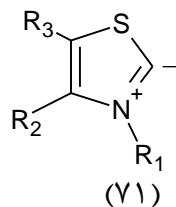
(۶۹)



(۷۰)

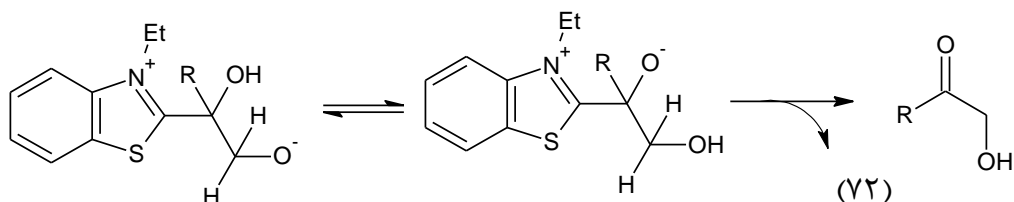
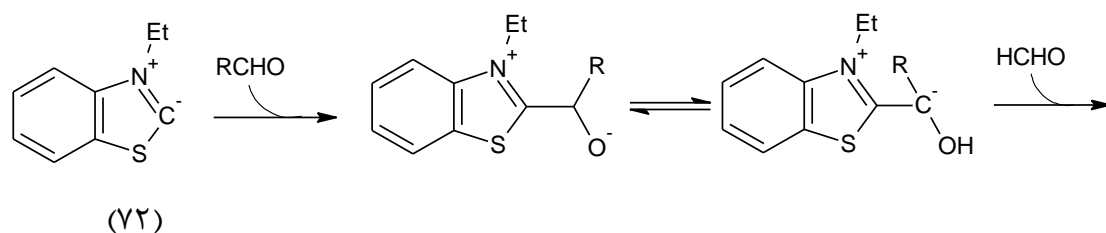
آنتی بیوتیک‌های گروه بلنومایسین که خاصیت ضد تومور دارند، ساختمان آمینوگلیکوزیدی پیچیده‌ای شامل واحدهای تiazول دارند [۲۲].

تiazولها می‌توانند از طریق واکنش با گروه‌های زیادی از عوامل آلکیله کننده در موقعیت نیتروژن، چهار ظرفیتی شوند. این نمک‌ها به راحتی دستخوش تعویض (هیدروژن-دوتریم) روی کربن موقعیت ۲ شده و ایلیدها را بوجود می‌آورند. ایلیدهای تiazولونیوم (۷۱) به دلیل توانایی گوگرد در پایدار کردن کربانیون مجاور پایدار می‌باشند.



نمک‌هایی از تiazول مانند ۳-اتیل بنزوتiazولیم برمید (۷۲) یا ۳-اتیل تiazولیوم برمید، کاربرد وسیعی به عنوان کاتالیزور در واکنش‌هایی نظیر تراکم آسیلویین و افزایش آلدیدها به پیوندهای

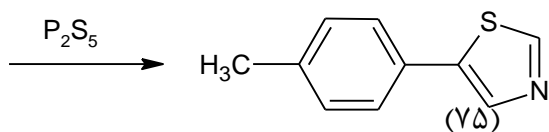
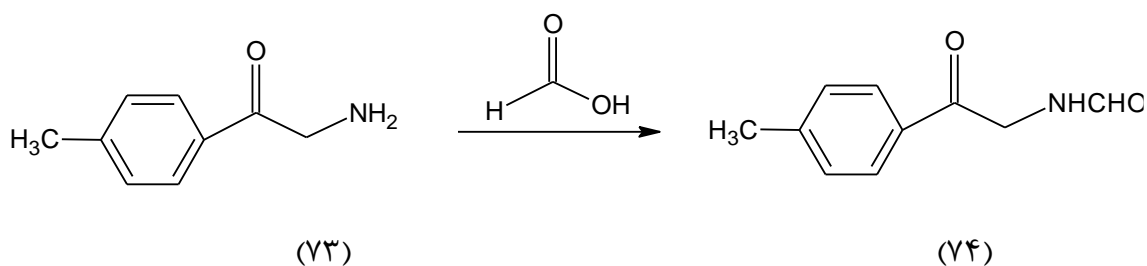
دوگانه فعال شده، دارند. در این فرآیندها نمک‌های تiazolium اغلب همان نقشی را ایفاء می‌کنند که کاتالیزگر یون سیانید در تراکم بنزوین بازی می‌کند. این ترکیبات واکنش را با حمله‌ی نوکلئوفیلی به گروه کربونیل آلدئید آغاز می‌کنند [۲۳، ۲۴، ۲۵]. به عنوان مثال، می‌توان به تراکم فرمالدهید با آلدئیدهای دیگر که در حضور تری‌اتیل آمین با ۳-اتیل بنزو تiazolium برمید کاتالیز شده و ۱-هیدروکسی-۲-اون‌ها را تولید کرده است، اشاره کرد [۲۳].



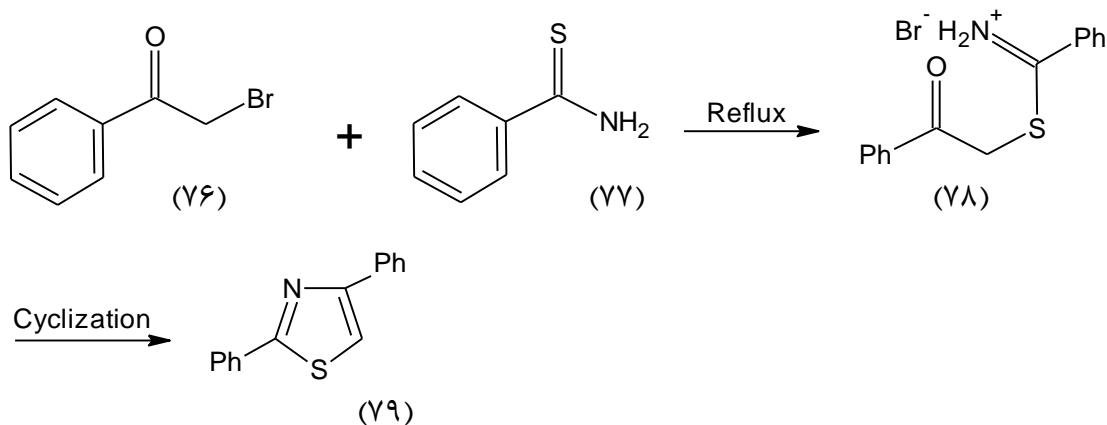
### ۱-۲-۲-سنتر تiazول‌ها

تعدادی از تiazول‌ها از طریق واکنش آلفا-آمینوکتون‌ها (۷۳) با فرمیک اسید و سپس واکنش با دی‌فسفر پنتاسولفید بدست می‌آیند [۲۲].

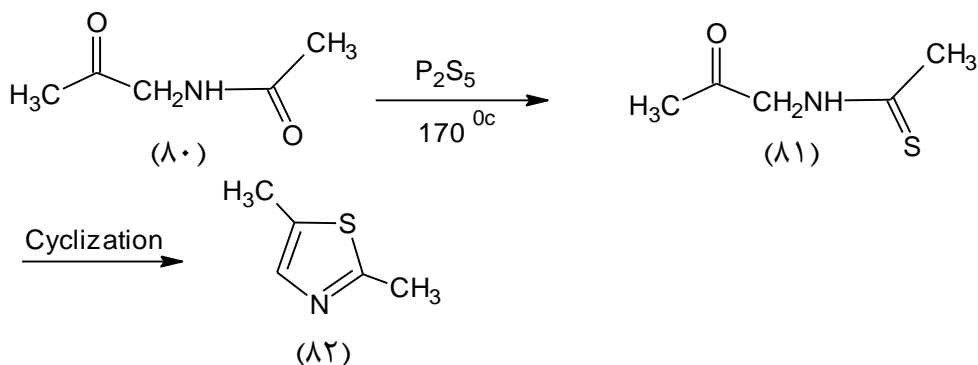
مثال زیر روش تهیه تiazول را مبتنی بر روش فوق نشان می‌دهد



روش دیگر برای سنتز تiazولها، بر پایه حلقوی کردن حدواسط‌های تشکیل شده از واکنش ترکیبات آلفا-هالو کربونیل (۷۶) با تیوآمیدها استوار است. این روش معمولی‌ترین روش برای سنتز تiazولها بوده و توسط هانش<sup>۱</sup> انجام شده‌است. این واکنش علاوه بر تیوآمیدها با تیواوره‌ها، تیوسمی‌کاربازیدها و سایر ترکیباتی که دارای عامل (NCS) می‌باشند، انجام پذیر است [۲۲].



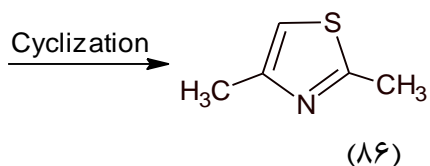
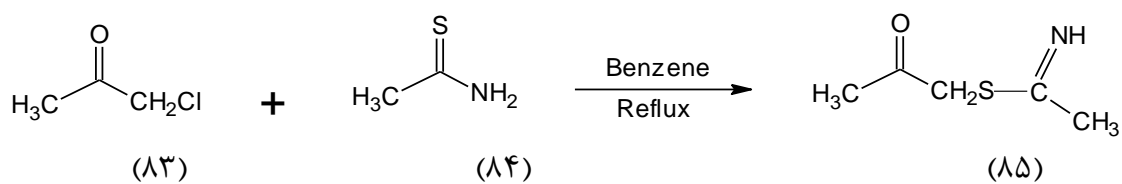
روش‌های حلقوی شدن متعدد و مناسب دیگری نیز برای سنتز تiazولها وجود دارند. به طور مثال در سال ۱۹۱۰ از واکنش ترکیب (۳۰) با دی‌فسفر پنتاسولفید در اثر حرارت ۲،۵-دی‌متیل تiazول تهیه شد [۲۶].



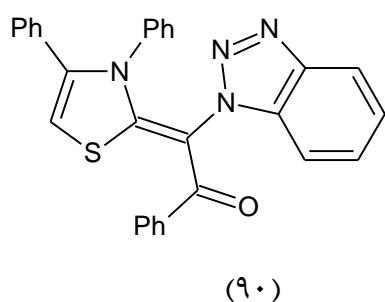
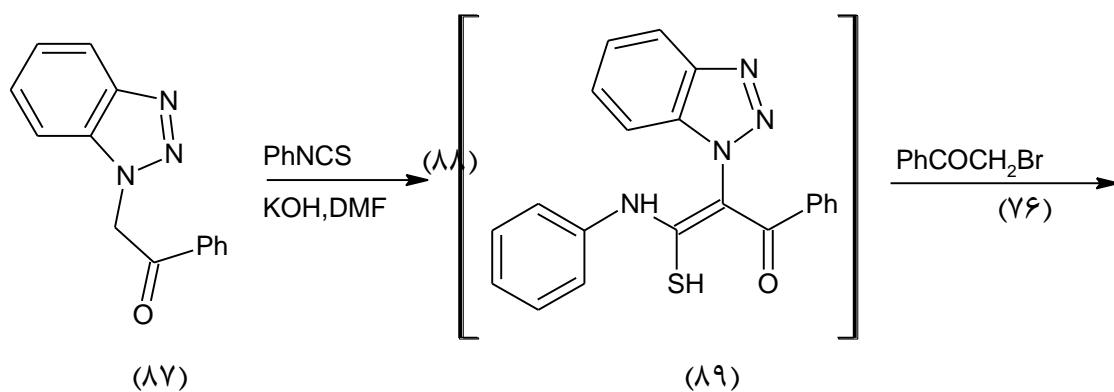
همچنین در روشی دیگر، از واکنش کلرواستون (۸۳) با تیواستامید (۸۴) در حلال بنزن و شرایط رفلاکس، ۲،۴-دی‌متیل تiazول (۸۶) تهیه شده است [۲۷].

<sup>۱</sup> - Hantzsch

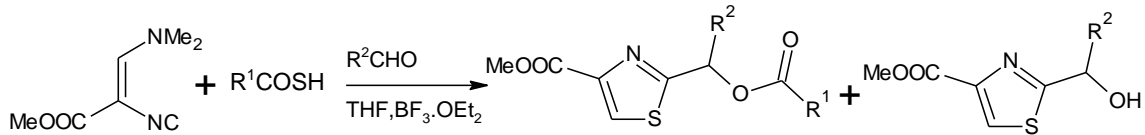




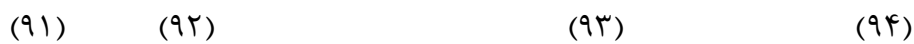
در مثالی دیگر، افزودن ۲-بنزو تری آزول-۱-یل استوفنون (۸۷) به فنیل ایزوتیوسیانات (۸۸)، منجر به تشکیل آمینوتیول (۸۹) شده است. این ترکیب، با فناسیل برمید (۷۶) به دام افتاده و ۲،۳-دی هیدرو-۲-(۱'-بنزو تری آزول-۱-یل-۱'-بنزویل متیلیدین)-۳،۴-دی فنیل تiazول (۹۰) را با بهره‌ی ۸۵٪ تولید کرده است [۲۸].



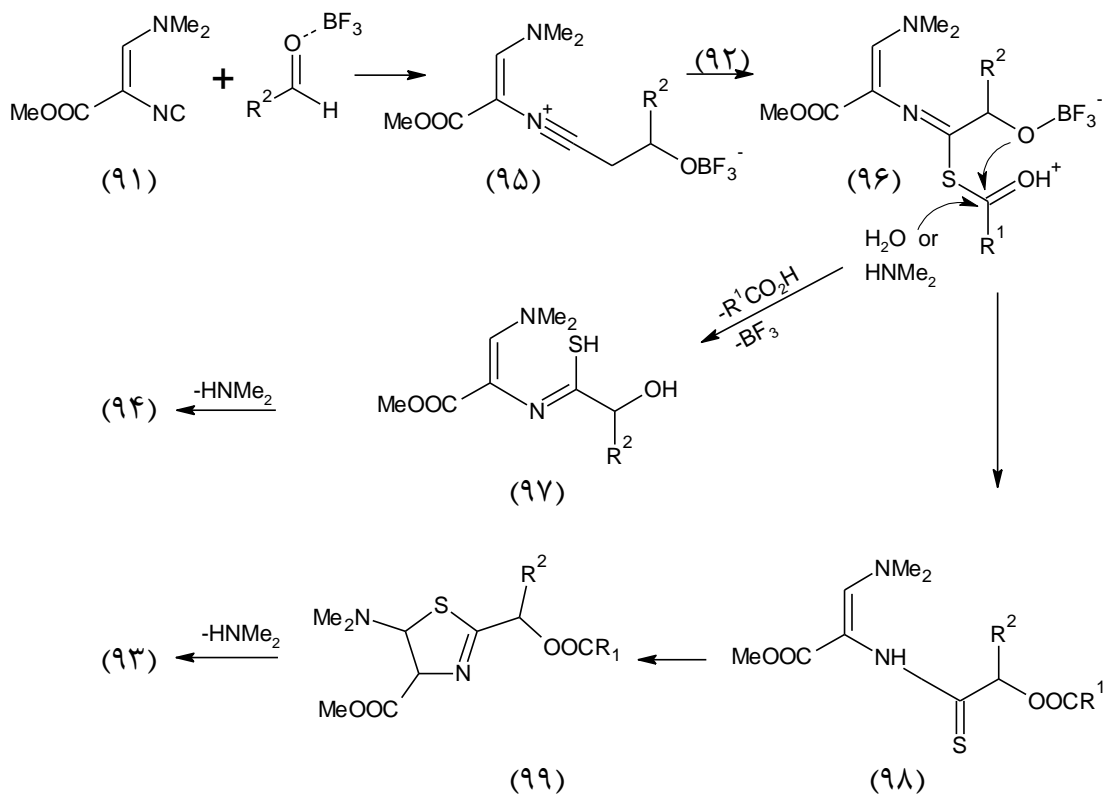
در سال ۲۰۰۳، داملینگ<sup>۱</sup> و همکارانش، مشتقات مختلف ۲-آسیلوکسی متیل تiazول (۹۳) را با یک واکنش چند جزئی، شامل متیل ۳-(N,N-دی-متیل آمینو)-۲-ایزو سیانو آکریلات (۹۱)، آلدهید و تیوکربوکسیلیک اسید (۹۲) در حضور کاتالیزگر اسیدلئوئیس، سنتز کردند [۲۹]. از ویژگی‌های این



روش، می‌توان به شرایط ملایم آن و استفاده از مواد اولیه غیر حلقوی، اشاره کرد.



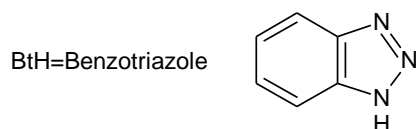
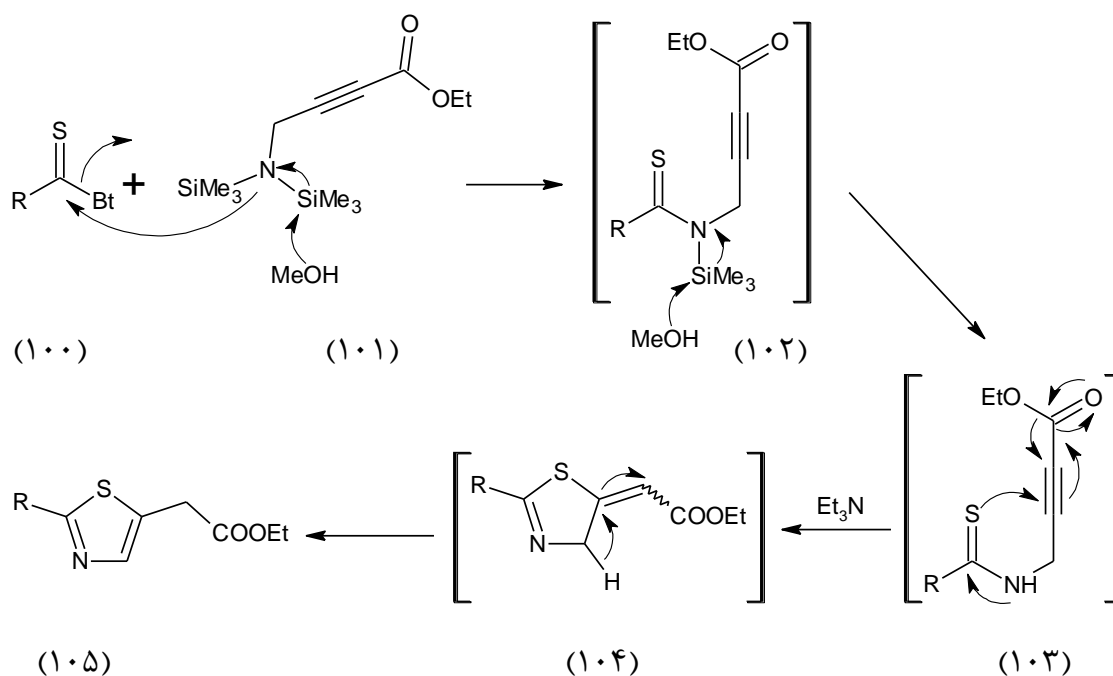
مکانیسم پیشنهادی این واکنش به صورت زیر است:



طرح (۱-۱)

1- Domling

در سال ۲۰۰۶، ساسمال<sup>۱</sup> و همکارانش روش جدیدی را برای سنتز تiazول‌ها ارائه کردند. این روش تک ظرفی، شامل N-دسیلیلاسیون، تیوآسیلاسیون و سپس حلقوی شدن درون مولکولی تیا-مایکل بود (طرح ۱-۲). این روش، بسیار ملایم، ساده، موثر و قابل کاربرد برای تهیه مشتقات تiazول که در C-۲ بخش آروماتیک یا آلیفاتیک داشته باشند، است [۳۰]. در این واکنش از مشتقات بنزو تری‌آزولیل تیون (۱۰۰) و آمین محافظت شده با سیلیل (۱۰۱) در MeOH-THF، به عنوان مواد اولیه واکنش استفاده شده است. لازم به ذکر است که آنیون  $Bt^-$  ترک کننده بسیار خوبی است و مشتقات آن غیرسمی و برای مدت زمان طولانی پایدارند.

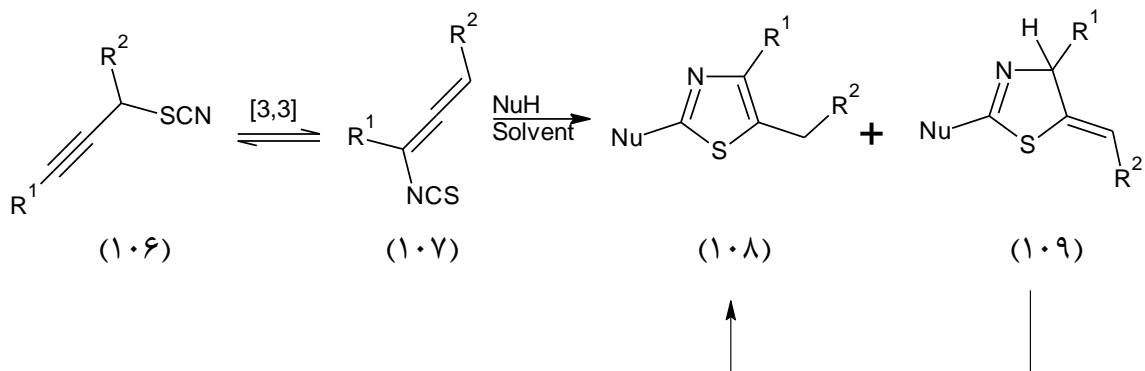


طرح (۱-۲)

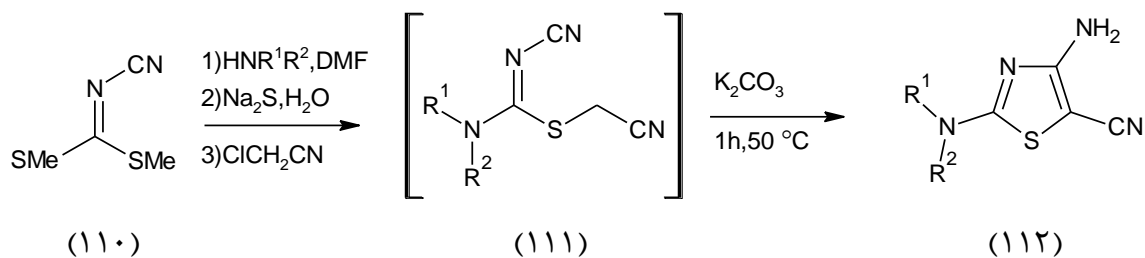
مشتقات تiazول حاوی ترکیبات هتروسیکل در C-۲ (۱۰۸)، از واکنش آلنیل ایزوتیوسیانات‌های مختلف (۱۰۷) با نوکثوفیل‌های گوناگون از قبیل ایمیدازول، پیرازول، تری‌آزول و ... سنتز شده‌اند

<sup>۱</sup> - Sasmal

[۳۱]. تنها راه تهیه آلنیل ایزوتیوسیاناتها (۱۰۷)، نوآرایی سیگماتروپی- [۳ و ۳] آلنیل تیوسیاناتها (۱۰۶) به روش<sup>۱</sup> FVP است [۳۱].



در سال ۲۰۰۹، توما<sup>۲</sup> و همکارانش یک روش تک ظرفی چهار مرحله‌ای را برای سنتز تiazول‌ها به کار بردند. آنها از دی‌متیل سیانو دی‌تیو ایمیدو کربنات (۱۱۰) به عنوان ماده اولیه استفاده کرده و طی مراحل متوالی، آمین نوع دوم، سدیم سولفید، کلرواستونیتریل و در نهایت، پتاسیم کربنات را برای کامل کردن واکنش یعنی حلقوی شدن حد واسط (۱۱۱) به آن افزودند [۳۲].

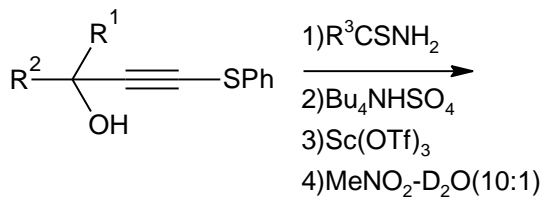


همانطور که قبلاً اشاره شد، سنتز تiazول به روش هانش، یکی از بهترین و پرکاربردترین روش‌ها برای تهیه مشتقات تiazول است. این روش شامل حلقوی شدن بین دو بخش S-C-N و C-C است. معمول‌ترین معرف‌های تولید کننده S-C-N که به آسانی در دسترس و بسیار پایدار هستند، تیوآمیدها و تیواوره‌ها می‌باشند. از  $\alpha$ -هالوکتون‌ها و ترکیبات مشابه، به عنوان معرف بخش C-C می‌توان نام برد. در همین راستا، یوشیماتسو<sup>۳</sup> در سال ۲۰۱۰، از واکنش ۱،۱-بیس‌آریل-۳-فنیل سولفانیل پروپارژیل الکل (۱۱۳) با تیوآمیدها در حضور کاتالیزگر اسکاندیوم، موفق به تهیه تiazول‌ها شد [۳۳].

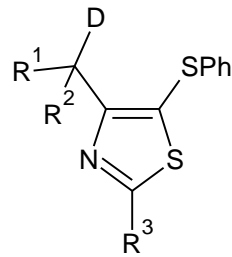
<sup>۱</sup> - Flash Vacuum Pyrolysis

<sup>۲</sup> - Tomae

<sup>۳</sup> - Yoshimatsu



(۱۱۳)

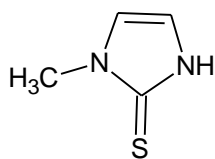


(۱۱۴)

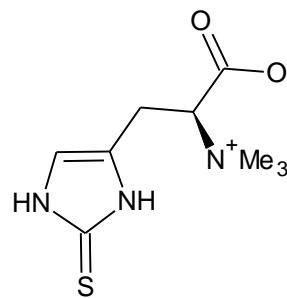
### ۱-۳-۲-تیمون-ایمیدازول-۲-تیونها

#### ۱-۳-۱-ایمیدازول-۲-تیونها

ایمیدازول-۲-تیون و مشتقات آن به علت فعالیت زیستی و کاربردهای آن در سنتز داروها، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۳۴]. ترکیبات تیوکربونیل عوامل درمانی مهمی هستند و یکی از مهم‌ترین آنها، متیمازول<sup>۱</sup> (۱۱۵) است که فعالیت آنتی تیروئیدی دارد [۳۵]. همچنین می‌توان از L-ارگوتیونین<sup>۲</sup> (۱۱۶) به عنوان تنها ترکیب طبیعی که دارای بخش ایمیدازول-۲-تیون است نام برد. این آمینواسید طبیعی در بیشتر گیاهان و پستانداران یافت می‌شود و در انسان به عنوان آنتی‌اکسیدانت و محافظ در برابر اشعه‌های  $\gamma$  و UV عمل می‌کند [۳۶].



(۱۱۵)



(۱۱۶)

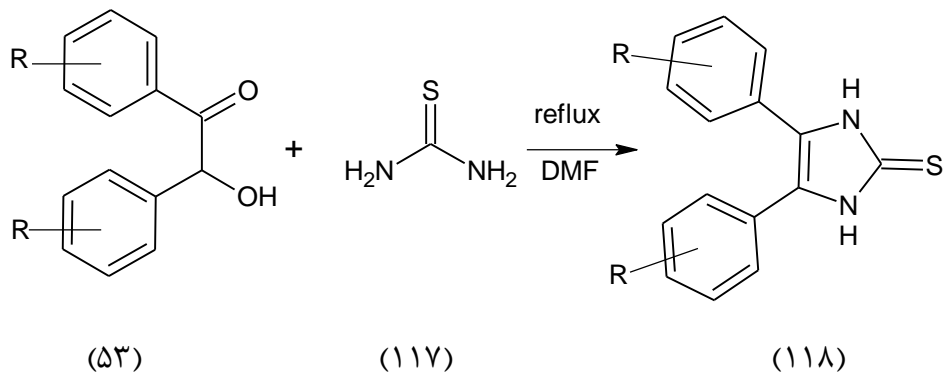
<sup>۱</sup> - methimazole

<sup>۲</sup> - L-ergothioneine

### ۱-۳-۲- سنتز ایمیدازول-۲-تیون‌ها

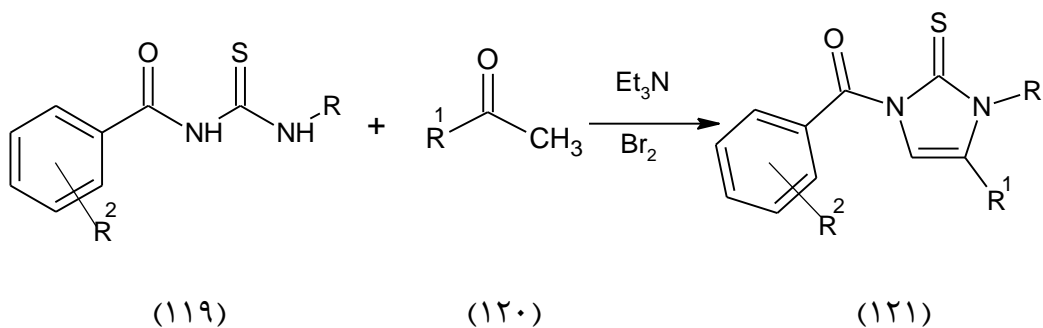
مشتقاتی از ۴،۵-دی‌آریل ایمیدازول-۲-تیون‌ها (۱۱۸) از واکنش مشتقات بنزوئین (۵۵) با

تیواوره (۱۱۷) در دی‌متیل فرماید تهیه شده‌اند [۳۷].



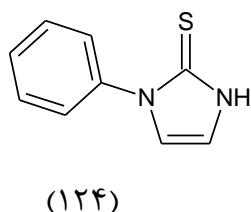
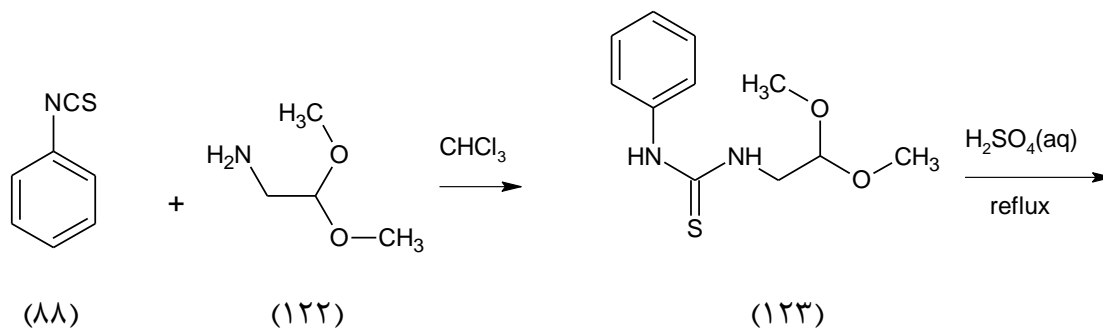
در روشی دیگر، از واکنش حلقه‌زایی ۱-آروئیل-۳-آریل تیواوره (۱۱۹) با ترکیبات کربونیل‌دار

حاوی هیدروژن آلفا (۱۲۰)، مشتقات دیگری از ایمیدازول-۲-تیون‌ها (۴۹) سنتز شده‌اند [۳۴].

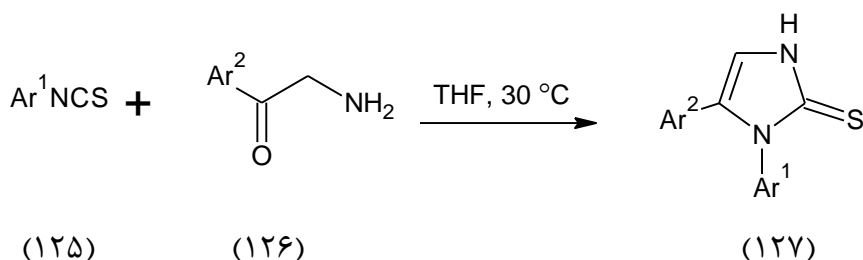


در سال ۱۹۸۶ از تراکم فنیل ایزوتیوسیانات (۸۸) با آمینو استالدهید دی‌متیل استال (۱۲۲) و

سپس حلقوی شدن حد واسط (۱۲۳)، فنیل ایمیدازول-۲-تیون (۱۲۴) سنتز شد [۳۸].



در سال ۲۰۰۲، ۳-دی‌هیدروایمیدازول-۲-تیون (۱۲۷) از واکنش آریل ایزو تیوسیانات (۱۲۵) با  $\beta$ -آمینوکتون (۱۲۶) در تتراهیدروفوران در  $30^\circ\text{C}$  تهیه شدند. بهره‌ی این روش ۹۸-۴۵٪ بوده است [۳۹].

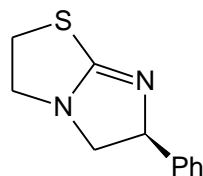


#### ۱-۴-ایمیدازوتیازول‌ها

ایمیدازوتیازول‌ها کاربردهای وسیعی در صنایع داروسازی دارند و برای درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله آلزایمر و کوری تدریجی استفاده می‌شوند، همچنین بعنوان داروهای تب‌بر، ضدحساسیت، کرم‌کش و کنترل‌کننده فشارخون مفید هستند. این ترکیبات در جراحی‌ها به عنوان داروی بی‌هوشی مورد استفاده قرار گرفته که ماهیچه‌ها و اعصاب مرتبط با آن را در حالت آرام نگه می‌دارند [۴۳-۴۰]. یکی از مهمترین داروهایی که ساختار ایمیدازو [۱،۳][b-۲،۱] تیازول را داراست، لوامیزول<sup>۱</sup> (۱۲۵)

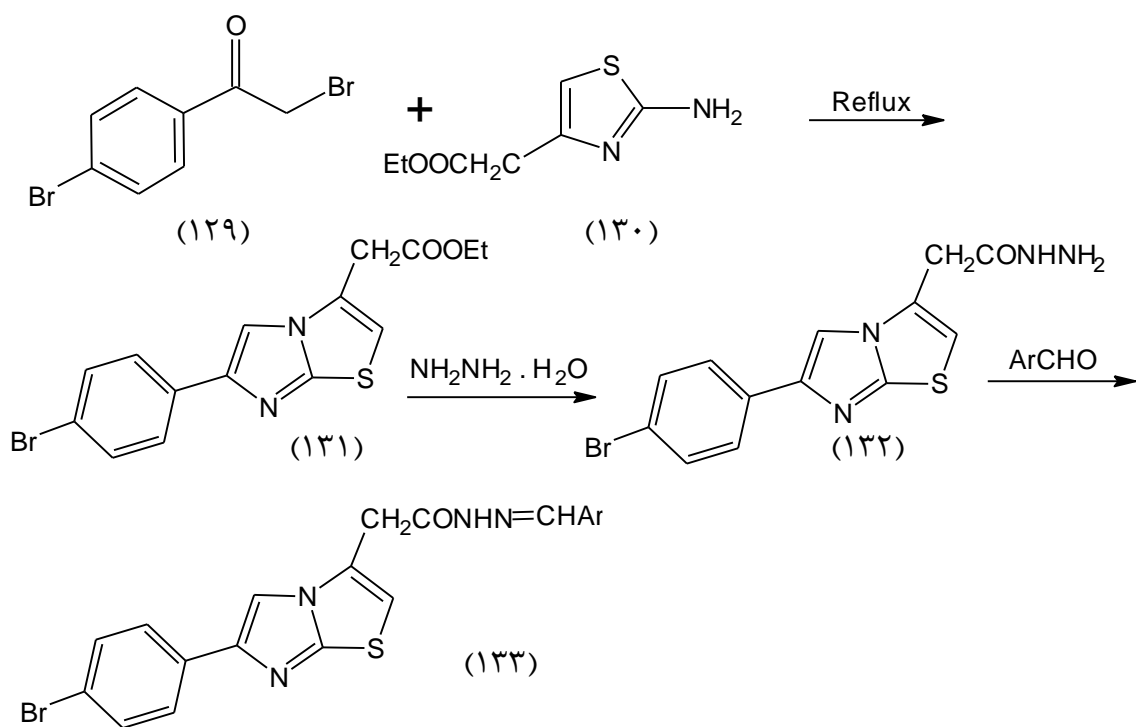
<sup>۱</sup> - lovamizole

است که دارای خواص دارویی فراوانی از جمله ضد حساسیت، ضد عفونت و ضد بی نظمی‌های روده‌ای می‌باشد [۴۴].



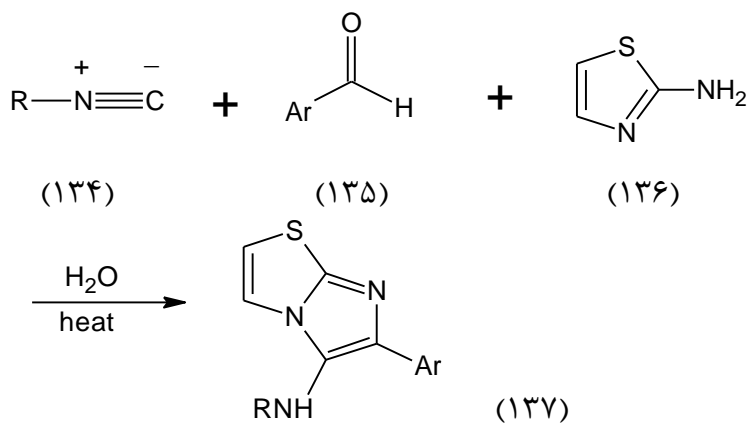
(۱۲۸)

مشتقاتی از ایمیدازوتیازول با خواص دارویی در زمینه شیمی درمانی تهیه شده‌اند. آزمایش‌ها نشان داده‌اند که این مشتقات دارای خاصیت ضد توموری می‌باشند [۴۵]. به عنوان مثال ترکیب برومو فنیل ایمیدازو تیازول N- (آریل متیلیدین) - استو هیدرازید (۱۳۳) که از طریق واکنش فناسیل برمید (۱۲۹) با آمینو تیازول (۱۳۰) در شرایط رفلکس و سپس واکنش ایمیدازو تیازول (۱۳۱) به دست آمده با هیدرازین و سپس با آلدهیدهای آروماتیک، به صورت زیر تهیه شده است:

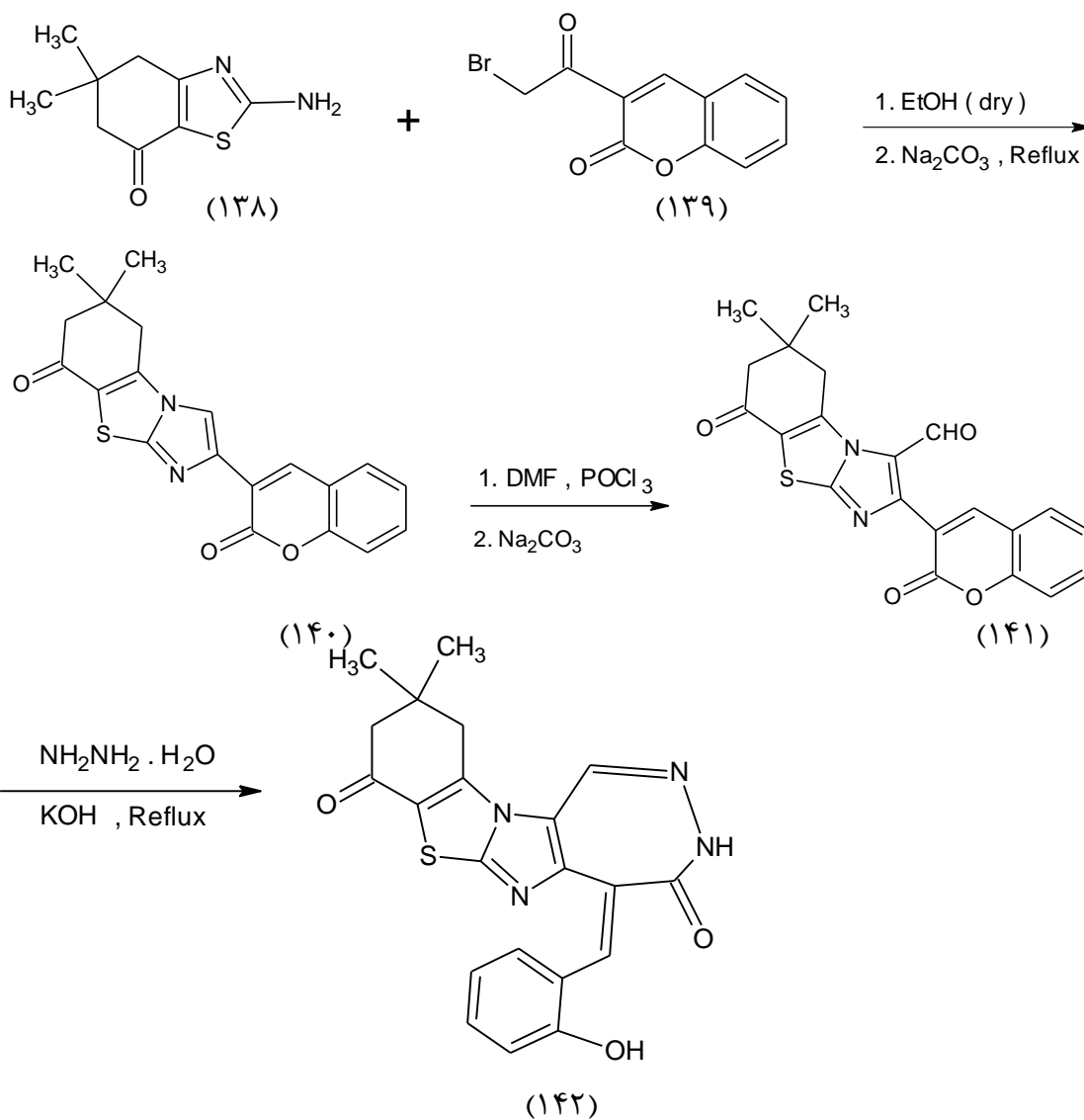


در یک طرح سنتزی، تعدادی از مشتقات ایمیدازوتیازول (۱۳۷) از طریق واکنش تراکمی سه ترکیب ایزوسیانید (۱۳۴)، آلدهید (۱۳۵) و ۲-آمینو تیازول (۱۳۶) در حرارت و محیط آبی تهیه شده‌اند [۴۴].



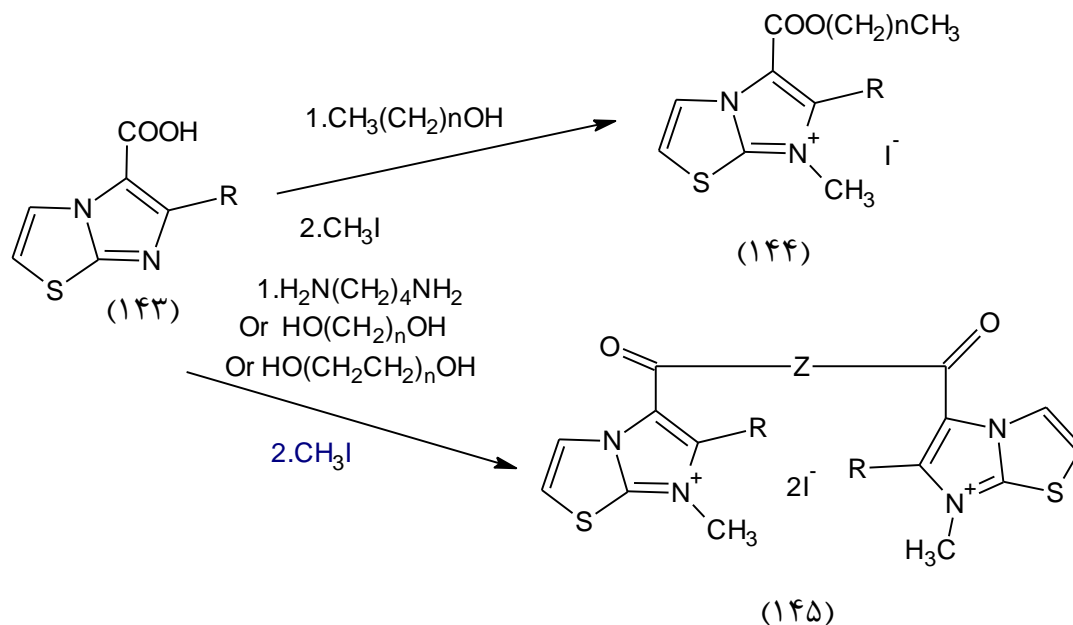


در طرحی دیگر در سال ۲۰۰۶ مشتق جدیدی از ایمیدازوتیازول جوش خورده با حلقه دی‌آزوپینون (۱۴۲) تهیه شده است که روش نوینی برای سنتز سیستم‌های هتروسیکلی می‌باشد [۴۶].

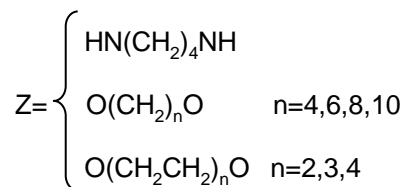


در سال ۲۰۰۵، مشتقات دیگری از ایمیدازو [b-۲,۱] تiazولها، از واکنش ۶-فنیل یا ۶-متیل-

ایمیدازو [b-۲,۱] تiazول-۵-کربوکسیلیک اسید (۱۴۳) با الکلها و دی‌آمینها تهیه شده‌اند [۴۷].



R=Ph, Me

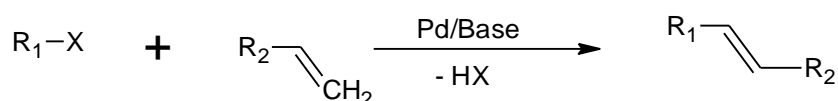


# فصل دوم

واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن با کاتالیزگر پالادیم

## ۲-۱- واکنش هک<sup>۱</sup>

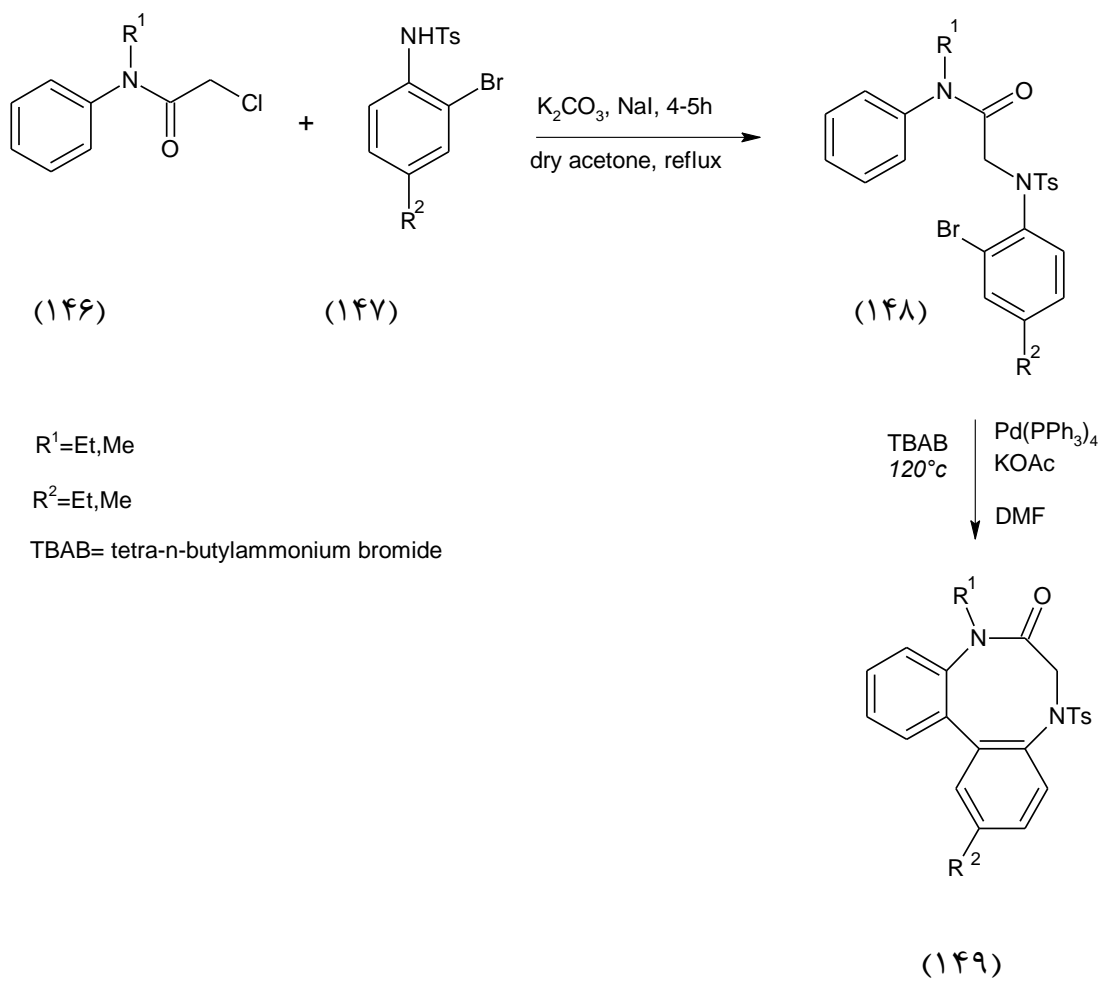
واکنش جفت شدن کاتالیز شده با پالادیم بین آریل یا آلکنیل هالیدها یا تریفلات‌ها با آلکن‌ها برای تهیه آلکن‌های با استخلاف بیشتر به واکنش هک مشهور است [۴۸]. این واکنش در حضور کمپلکس‌های آلی پالادیم انجام می‌شود و حضور بازهای آلی و معدنی مثل تری‌اتیل آمین و کربنات پتاسیم برای انجام آن ضروری است.



نوع درون مولکولی واکنش هک از اهمیت نسبتاً بالایی برخوردار است؛ زیرا یک روش کارآمد برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی می‌باشد. در این نوع واکنش ابتدا فقط از هالوآرن‌ها برای تهیه هتروسیکل‌ها استفاده می‌شد؛ ولی اخیراً محدوده وسیعی از وینیل یا آریل هالیدها، یا تریفلات‌های دارای هترو اتم و پیوندهای دوگانه کربن - کربن مجاور در این فرآیند مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال مشتقاتی از بنزودیازوسین (۱۴۹) به وسیله واکنش حلقوی شدن درون مولکولی هک، از حدواسط (۱۴۸) تهیه شده‌اند [۴۹].

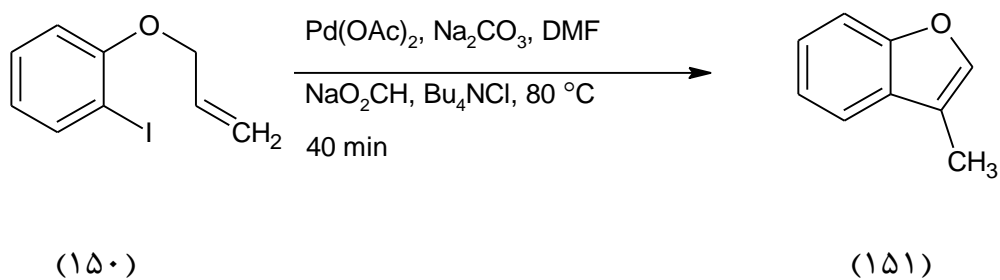
---

<sup>۱</sup> - Heck reaction

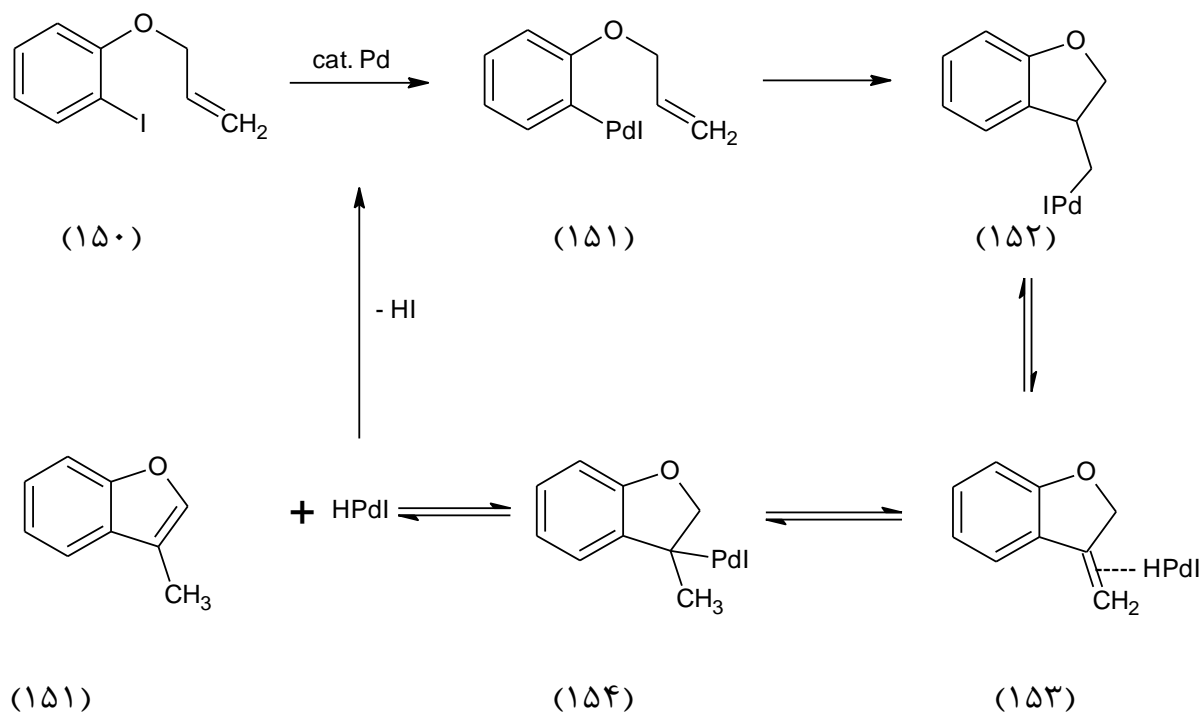


همچنین بنزوفوران (۱۵۱) به وسیله واکنش حلقوی شدن درون مولکولی هک از اورتو-آریل

یدید آلیل اتر (۱۵۰) تهیه گردیده است [۵۰].

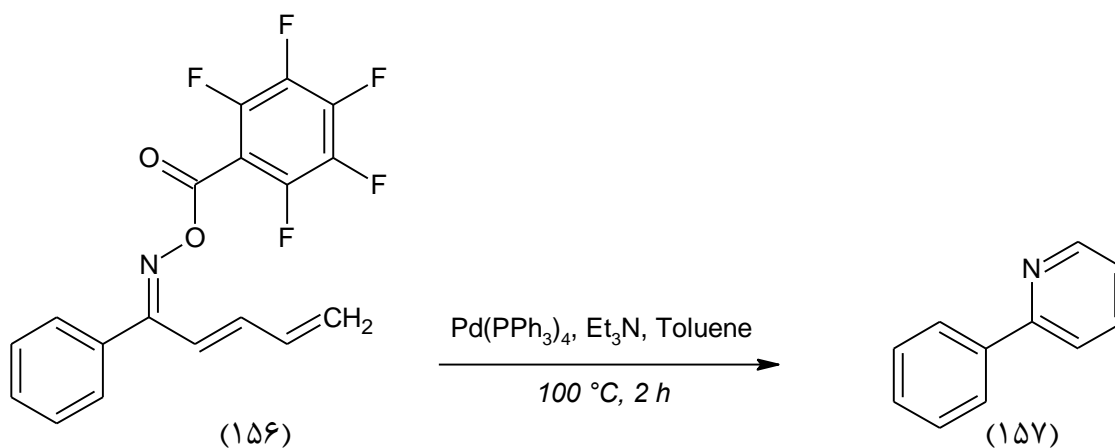


مکانیسم این واکنش در طرح شماره (۱-۲) آمده است. افزودن سدیم فرمات مقدار محصول بنزوفوران را افزایش می‌دهد که این افزایش بهره احتمالاً به دلیل کاهش حد واسط  $\pi$ -آلیل پالادیم (۱۵۵) و تولید مجدد پالادیم صفر می‌باشد. این حد واسط از طریق تداخل پالادیم صفر در پیوند کربن-اکسیژن ایجاد می‌گردد و بهره‌ی واکنش را کاهش می‌دهد.

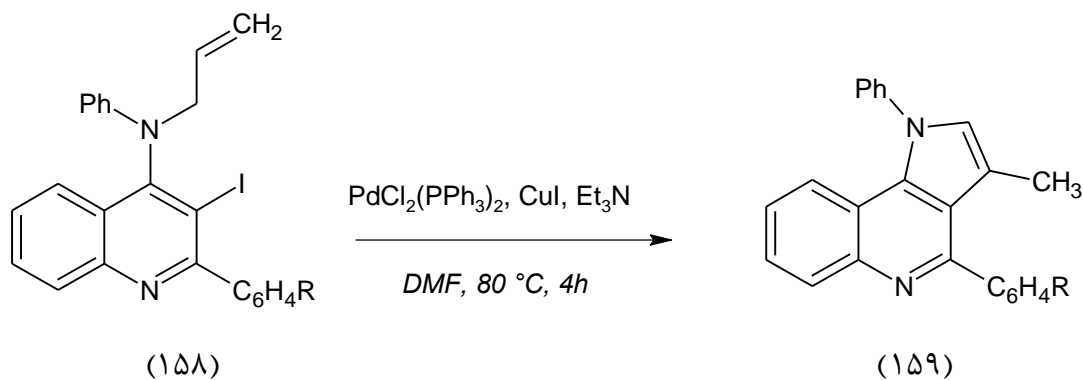


### طرح (۱-۲)

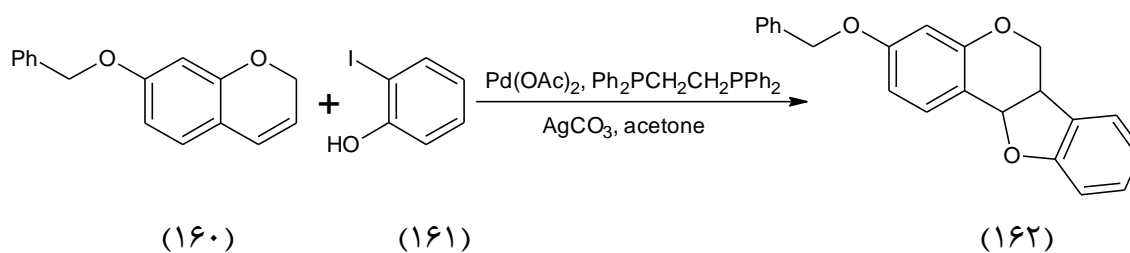
در مثال دیگری که در آن واکنش آمینو-هک با تشکیل پیوند کربن-نیتروژن همراه است، واکنش اکسیم دارای گروه الکترون کشنده قوی (۱۵۶) با دیان انتهایی می‌باشد. این ترکیب در حضور کاتالیزگر تتراکیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم و باز تری‌اتیل آمین یک واکنش درون مولکولی را انجام داده و ترکیب (۱۵۷) را ایجاد می‌کند [۵۱].



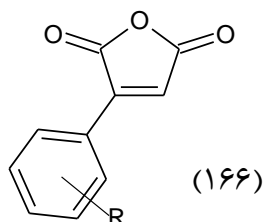
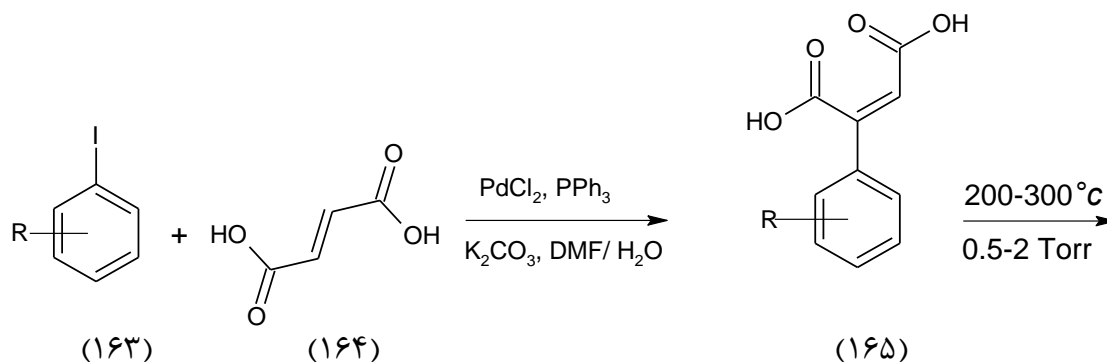
در مثالی دیگر از واکنش درون مولکولی هک، از ۴-(N,N-آلیل فیل آمینو) - ۲-آریل-۳-یدو کینولین (۱۵۸) برای سنتز مشتقات پیرانو [۲،۳-c] کینولین (۱۵۹) استفاده شده است [۵۲].



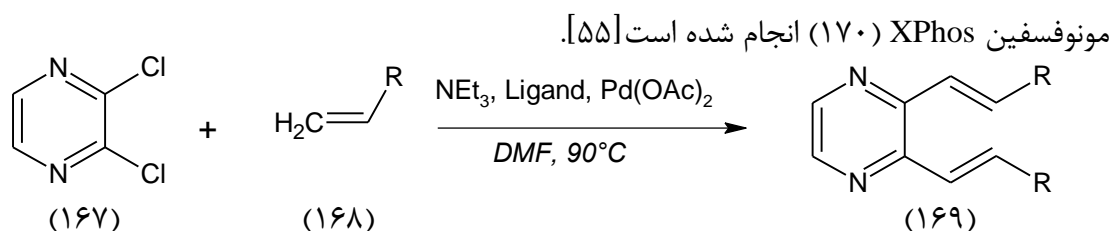
در واکنش اکسی آریل دار شدن هک، ترکیب (۱۶۰) با ۲-یدوفنول در حضور کاتالیزگر پالادیم، محصول (۱۶۲) را تولید می کند [۵۳].



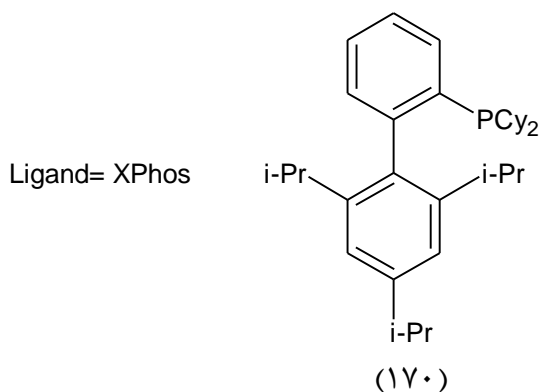
الکساندر روشچین<sup>۱</sup> از واکنش بین فوماریک اسید (۱۶۴) و آریل یدیدهای مختلف (۱۶۳) و سپس آبگیری از آن، موفق شد مشتقاتی از مالئیک انیدرید (۱۶۶) را سنتز کند [۵۴].



واکنش هک بین ۲،۳-دی‌کلرو پیرازین (۱۶۷) و اولفین‌های مختلف (۱۶۸)، رهیافت مناسبی برای تهیه ۲،۳-دی‌آلکنیل پیرازین‌ها (۱۶۹) است. این واکنش در حضور کاتالیزگر پالادیم و لیگاند بی‌آریل



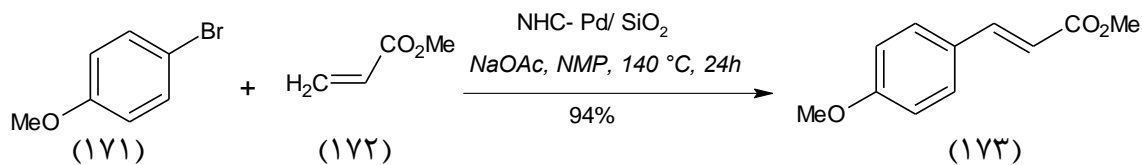
R = CO<sub>2</sub>Et, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



<sup>۱</sup> - Alexander Roshchin

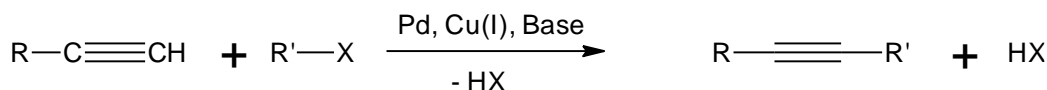


در سال‌های اخیر، لیگاندهای N-هتروسیلیک کاربن (NHC) به عنوان جانشینی برای لیگاندهای فسفین در تشکیل پیوند C-C، معرفی شده‌اند. به عنوان مثال، کریمی واکنش هک را با استفاده از NHC و در محیط مایعات یونی با آریل هالیدهای مختلف انجام داده است [۵۶].



## ۲-۲- واکنش سونوگاشیرا<sup>۱</sup>

تشکیل پیوند کربن - کربن بین آلکین‌های انتهایی با آریل یا وینیل هالیدها با استفاده از کاتالیزگر پالادیم که اولین بار توسط سونوگاشیرا<sup>۲</sup> و هاگیهارا<sup>۳</sup> انجام شد، جفت شدن سونوگاشیرا<sup>۳</sup> نامیده می‌شود [۵۱].



X= I, Br, Cl, OTf

R'= Ar, Alkenyl

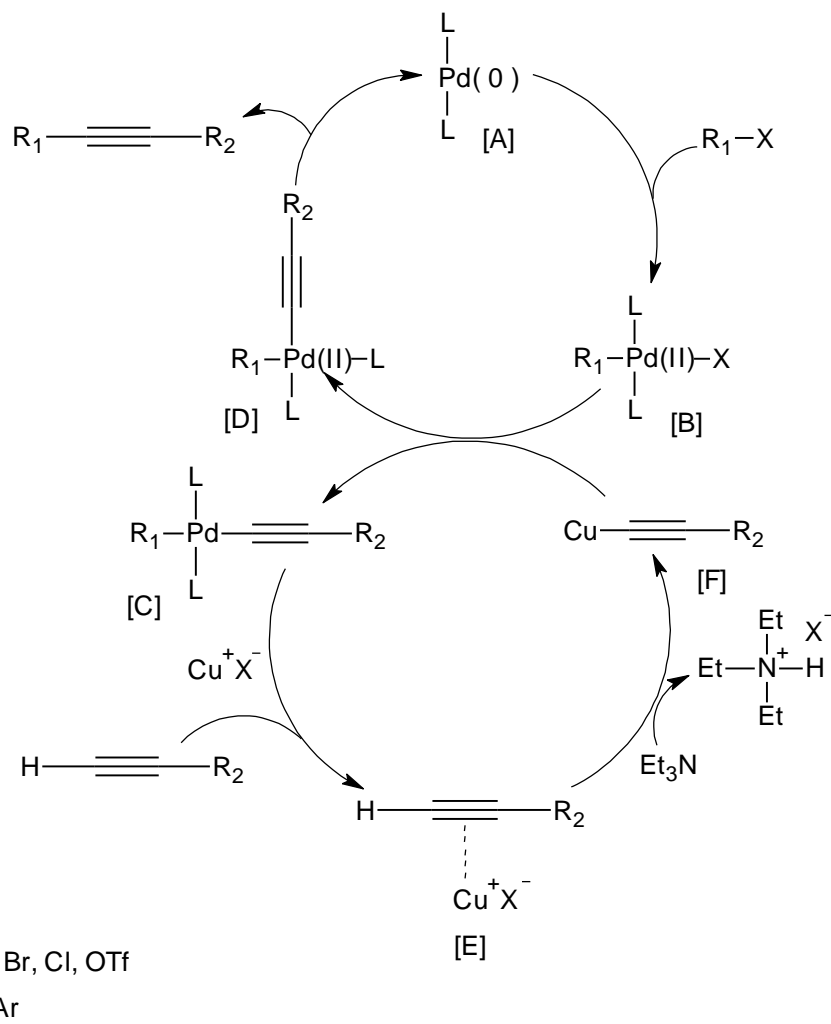
کاتالیزگرهایی که برای این واکنش مورد استفاده قرار می‌گیرد، کمپلکس پالادیم - فسفین و مس (I) دیده است. کمپلکس پالادیم مورد استفاده، بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید است. پالادیم (II) در محیط واکنش توسط آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. پالادیم صفر در این واکنش از طریق مکانیسم «افزایش-اکسایش» در پیوند کربن - هالوژن تداخل کرده و هالید آلی فعال را ایجاد می‌کند. از طرف دیگر مس (I) دیده با

<sup>۱</sup> - Sonogashira reaction

<sup>۲</sup> - Hagihara

<sup>۳</sup> - sonogashira coupling

آلکین انتهایی در حضور یک باز، مثل تری‌اتیل آمین واکنش داده و استیلید مس (I) را تولید می‌کند که به عنوان یک واکنش‌گر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. طرح شماره (۲-۲) مکانیسم واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را در حضور کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و کاتالیزگر کمکی مس (I) یدید و باز تری‌اتیل آمین نشان می‌دهد.



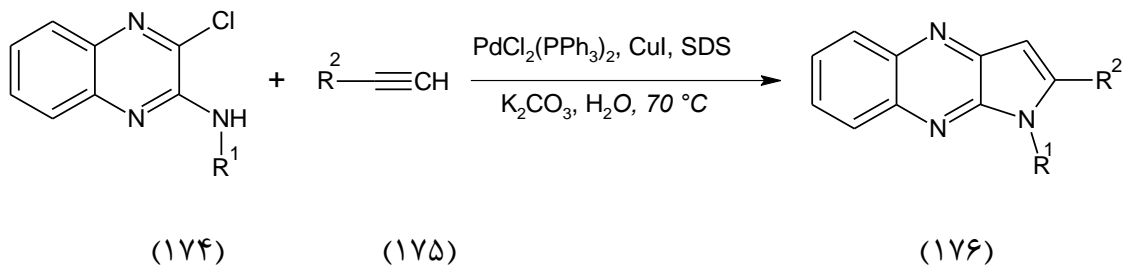
طرح (۲-۲)

در این چرخه ی کاتالیستی، ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر (A) در عمل تداخل با آریل یدید یا تریفلات در یک فرآیند افزایش-اکسایش به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس

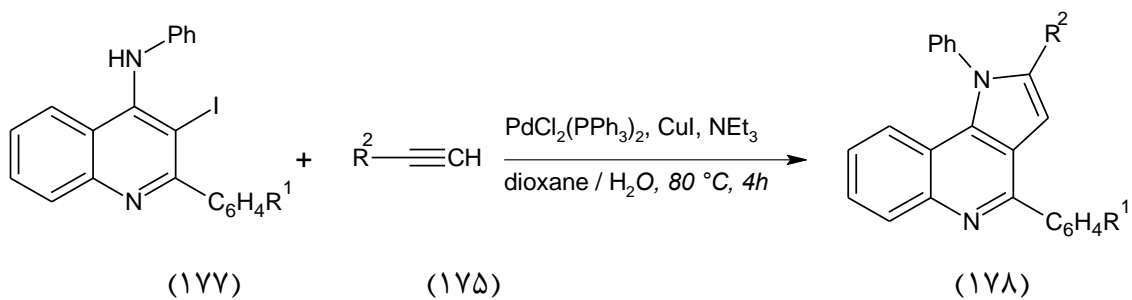
(B) به دست می‌آید. این کمپلکس با استیلید مسی که در چرخه مس تولید می‌شود، واکنش می‌دهد و کمپلکس (C) را ایجاد می‌کند.

فرآیند ایزومری شدن ترانس به سیس کمپلکس (C)، کمپلکس (D) را تولید می‌کند و سرانجام طی فرآیند حذف کاهشی، محصول واکنش به دست آمده و پالادیم صفر بازیابی می‌شود. به نظر می‌رسد در این چرخه کاتالیزوری، استیلید مس از طریق فرآیند «حذف کاهشی»، پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می‌دهد. وجود بازهای آلی و معدنی نظیر سزیم کربنات و تری‌اتیل آمین برای خنثی کردن هیدروژن هالید-که محصول جانبی سونوگاشیرا می‌باشد-ضروری است. این واکنش باید در جو خنثی انجام گیرد تا از اکسید شدن پالادیم صفر جلوگیری گردد. البته به تازگی با توسعه کاتالیزگرهای آلی فلزی پالادیم، شرایط به گونه‌ای فراهم شده که این واکنش می‌تواند در شرایط اتمسفر نیز انجام پذیرد. [۵۱].

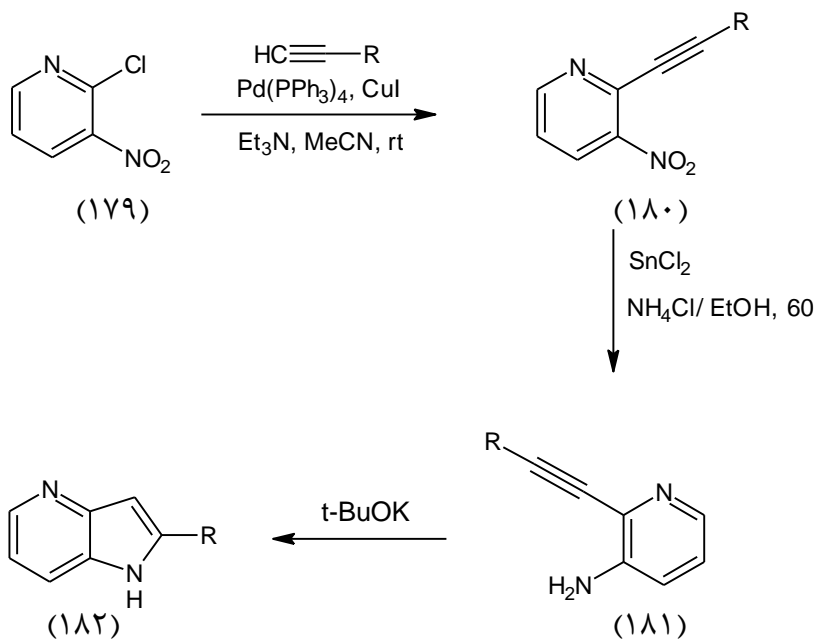
یک مثال جالب از سنتز هتروسیکل‌ها که در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، واکنش N-آلکیل - ۳-کلرو کینوکسالین-۲-آمین (۱۷۴) با آلکین‌های انتهایی (۱۷۵) در حضور کاتالیزگر پالادیم است که مشتقات پیرولو [b-۲,۳] کینوکسالین (۱۷۶) را تولید کرده است [۵۷].



واکنش جفت شدن و به دنبال آن حلقوی شدن در واکنش بین آلکین‌های انتهایی مختلف (۱۷۵) و ۴-آمینو فنیل-۲-آریل-۳-یدو کینولین‌ها (۱۷۷)، مشتقات ۱-H-پیرانو [c-۳,۲] کینولین‌ها (۱۷۸) را با راندمان نسبتاً خوبی تولید کرده است [۵۲].

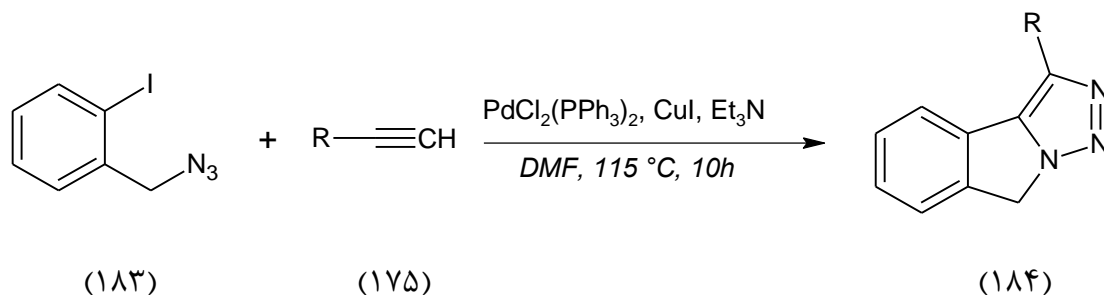


یک راه حل مؤثر برای سنتز ۴-آزا ایندول‌های استخلاف شده در موقعیت ۲ (۱۸۲)، استفاده از ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (۱۷۹) از طریق جفت شدن متقارن سونوگاشیرا بوده که ترکیب (۱۸۰) را ایجاد کرده است. کاهش این ترکیب و سپس حلقوی شدن با پتاسیم ترسیو بوتوکسید، محصول (۱۸۲) را تولید کرده است [۵۸].

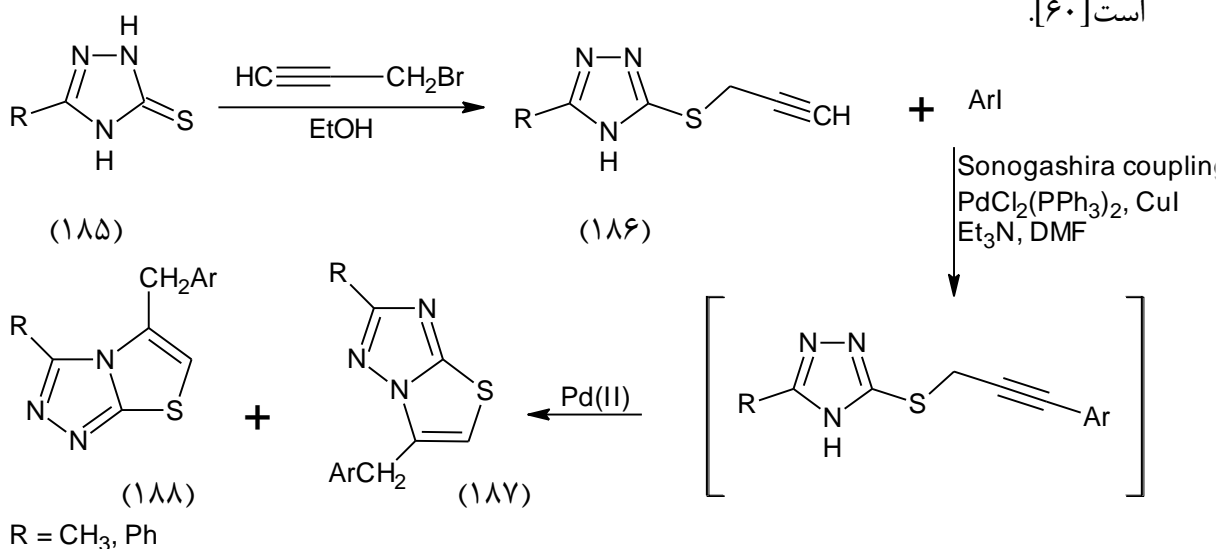


R = Ph, TMS, n-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN

مشتقات ایزوایندولین به علت فعالیت‌های بیولوژیکی و کاربردهای درمانی متعددی که دارند، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. چودهوری<sup>۱</sup> و همکارانش، ایزوایندولو تری‌آزول (۱۸۴) را از واکنش ترکیبات استیلنی (۱۷۵) با اورتو-یدو بنزیل آزید (۱۸۳) تهیه کرده‌اند [۵۹].



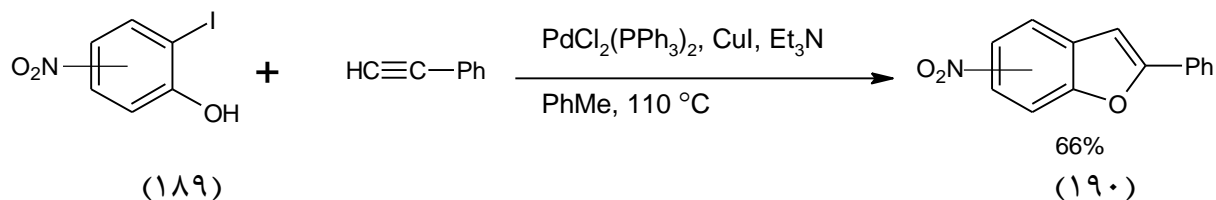
واکنش مشتقات ۳-مرکاپتو-۱،۲،۴-تری‌آزول (۱۸۵) با پروپارژیل برمید، برای تهیه مشتقاتی از ۳-پروپارژیل مرکاپتو-۱،۲،۴-تری‌آزول (۱۸۶) استفاده شده است. در ادامه این مشتقات (۱۸۶) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در دمای اتاق وارد واکنش شدند. حمله نوکلئوفیلی N-۲ یا N-۴ تری‌آزول به پیوند سه گانه، دو جهت گیری متفاوت در بسته شدن حلقه را ایجاد می‌کند و هنگام حلقوی شدن، احتمال تشکیل دو محصول تiazولو [b-۲،۳][۴،۲،۱] تری‌آزول (۱۸۷) و یا تiazولو [c-۲،۳][۴،۲،۱] تری‌آزول (۱۸۸) وجود دارد ولی از آنجایی که این واکنش‌ها ناحیه گزین می‌باشند، فقط محصول (۱۸۷) ایجاد شده است [۶۰].



<sup>۱</sup> - Chowdhury

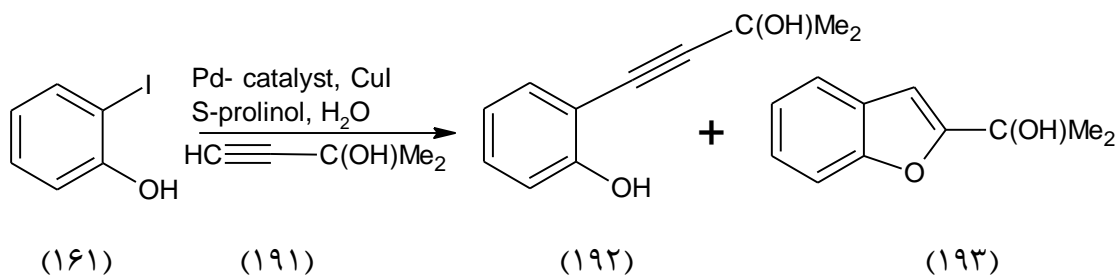
دای<sup>۱</sup> از واکنش یدونیترو فنول (۱۸۹) و فنیل استیلن، ترکیب نیتروبنزو [b]- فوران

(۱۹۰) را در حضور کاتالیزگر  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  و  $\text{CuI}$  در حلال تولوئن سنتز کرده است [۶۱].

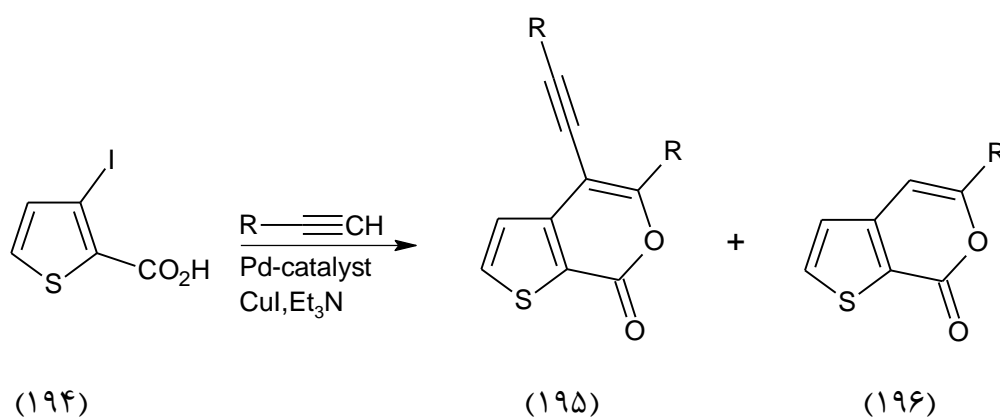


در سال ۲۰۰۳، سنتز تعدادی از مشتقات فوران از طریق واکنش سونوگاشیرا مورد بررسی قرار گرفته است [۶۲]. کاتالیزگرهای پالادیم استفاده شده در این واکنش نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و پالادیم-کربن، می باشند که در میان آنها استفاده از پالادیم-کربن، از نظر اقتصادی مقرون به صرفه تر است. همه این واکنش های کاتالیزوری پالادیم در یک محیط آلی-آبی صورت می گیرند و وجود یک حلال کمکی نظیر استونیتریل برای این واکنش ها ضروری است. به عنوان مثال واکنش ارتو-یدوفنول (۱۶۱) با ۲-متیل-۳-بوتین-۲-آل (۱۹۱) در حضور (S)-پروپیلینول در آب صورت گرفته است. در این واکنش احتمال تشکیل دو محصول وجود دارد؛ زمانی که واکنش در حضور کمپلکس پالادیم صفر و یدید مس (I) به مدت ۳ ساعت در دمای  $25^\circ\text{C}$  انجام شود تنها محصول واکنش، مشتق ارتو-اتینیل فنول (۱۹۲) می باشد، ولی با افزایش دما تا  $80^\circ\text{C}$  محصول حلقوی شده (۱۹۳) نیز به دست می آید. استفاده از کاتالیزگر پالادیم-کربن برای رسیدن به ترکیب (۱۹۲) نیاز به شرایط دمایی بالاتر ( $50^\circ\text{C}$ ) دارد. همچنین در صورتی که این واکنش در دمای بالا ( $80^\circ\text{C}$ ) انجام شود، مستقیماً محصول (۱۹۳) تولید می شود [۶۲].

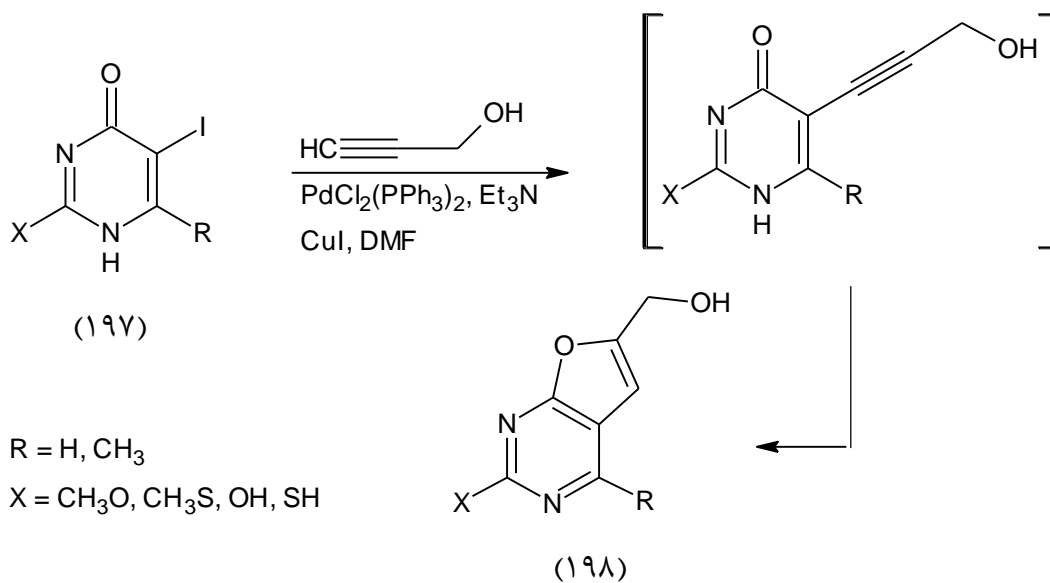
<sup>۱</sup> - Dai



در مثالی دیگر، ۳-یدوتیوفن-۲-کربوکسیلیک اسید (۱۹۴) با آلکین‌های انتهایی، در حضور بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم کلرید (II)، یدید مس و تری‌اتیل آمین به آسانی واکنش داده و مشتقات تینو [c-۲،۳] پیران-۷-اون (۱۹۵) (محصول عمده) را تولید کرده است [۶۳].



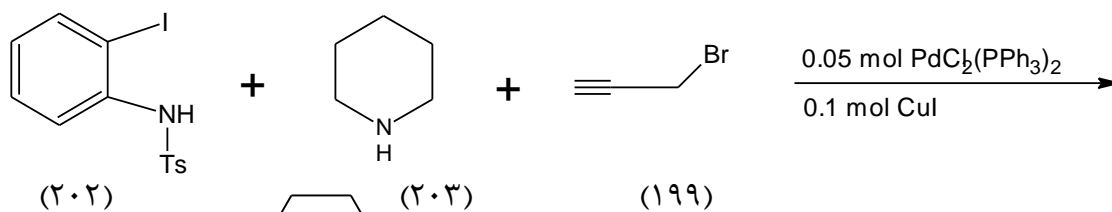
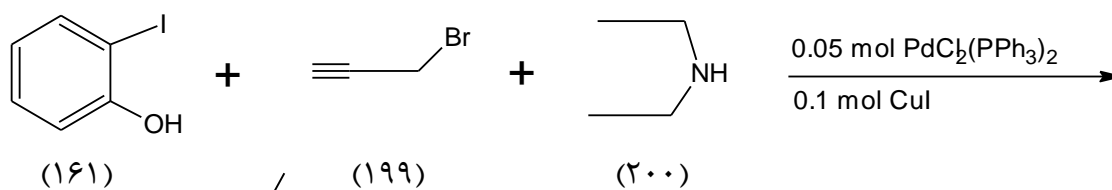
واکنش مشتقات پیریمیدینون (۱۹۷) با پروپارژیل الکل در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری‌اتیل آمین دردمای اتاق ترکیب فوروپیریمیدین (۱۹۸) را تولید کرده است. تغییر شرایط واکنش نظیر دما، زمان یا کاتالیزگر بر روی بهره‌ی واکنش تأثیر نداشته، ولی استفاده از امواج مایکروویو، منجر به تشکیل محصول با بهره‌ی بالا گردیده است [۶۴].



در سال ۲۰۰۴ برای اولین بار از ترکیب سه ماده آلی آمینی، هالیدهای آلی و پروپارژیل هالیدها

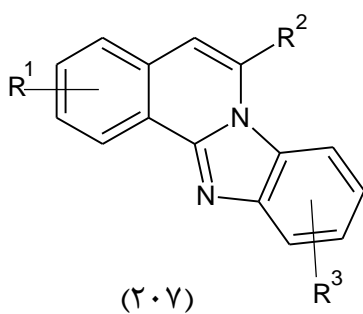
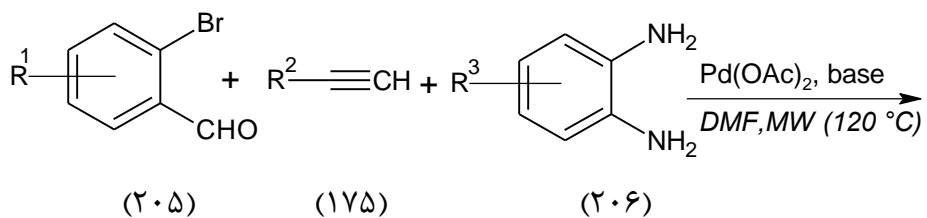
مشتقات جدیدی از ایندول و بنزوفوران در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II)

کلرید و کاتالیزگر کمکی یدید مس تهیه شد [۶۵].





اوکاموتو<sup>۱</sup> و همکارانش، موفق شدند از واکنش سه جزئی و تک ظرفی ۲-برمو بنزالدهید (۲۰۵)، آلکین‌های انتهایی (۱۷۵) و ۱،۲-فنلین دی‌آمین (۲۰۶)، مشتقات بنزایمیدازول [۱-۲،۱-a] ایزوکیولین (۲۰۷) را سنتز کنند [۶۶].

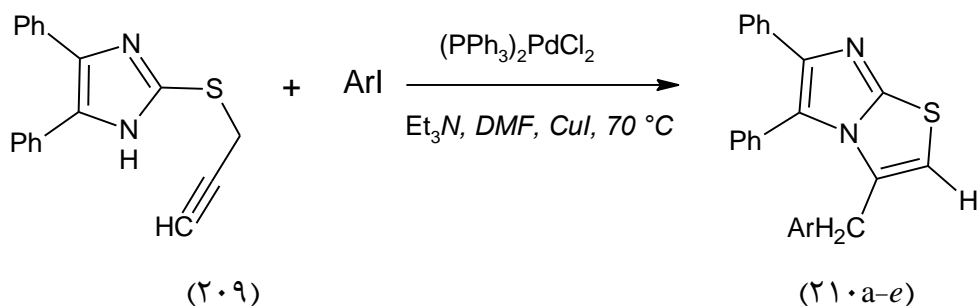


<sup>۱</sup> - Okamoto

# فصل سوم

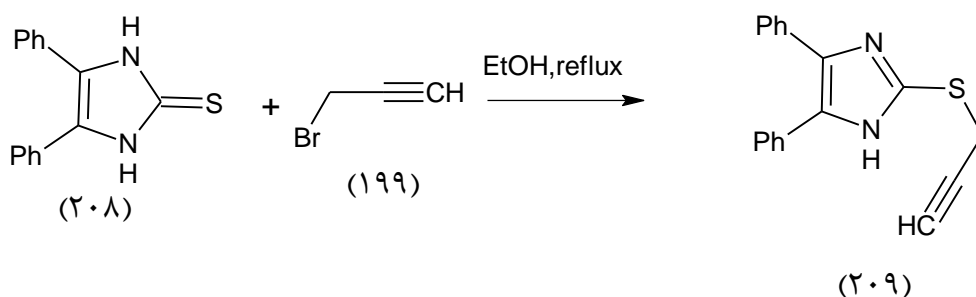
بحث و بررسی نتایج

ایمیدازو [b-2,1] [1,3] تiazولها، به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع، در صنایع دارویی کاربرد وسیعی دارند [40-43]. با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، مشتقات جدیدی از 3-آریل ایمیدازو [b-2,1] [1,3] تiazول (210a-e) با استفاده از کاتالیزگر پالادیم - مس سنتز گردید. در این پروژه مشتقات جدیدی از 3-آریل ایمیدازو [b-2,1] [1,3] تiazول (210a-e) از واکنش 4,5-دی فنیل-2-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول (209) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) با بهره‌ی بالا تهیه شده است.



### 3-1- سنتز 4,5-دی فنیل-2-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول (209)

از واکنش 4,5-دی فنیل ایمیدازول-2-تیون (208) [37] با پروپارژیل برمید (199) در شرایط رفلکس در حلال اتانول، ترکیب 4,5-دی فنیل-2-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول (209) با دمای ذوب  $162-164^\circ\text{C}$  و بهره‌ی واکنش 45٪ تهیه شد.



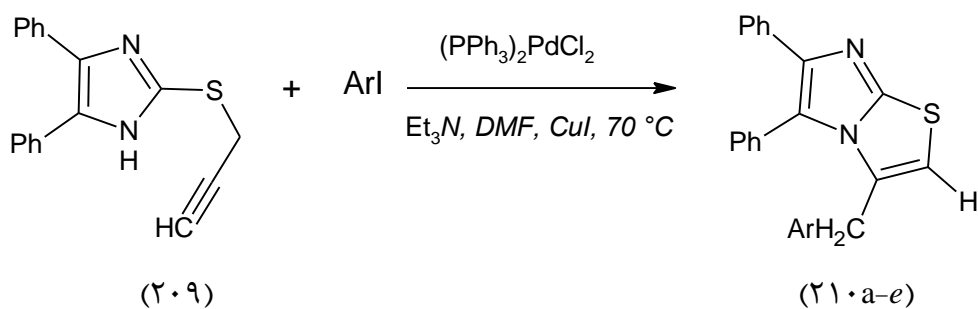
طیف  $^1\text{H-NMR}$  ترکیب (209) که در حلال DMSO دو تره گرفته شده است، پروتون CH پروپینیل را به صورت سه تایی در  $\delta$  3/25، پروتون‌های متیلن را به صورت دوتایی در  $\delta$  3/98، پروتون‌های حلقه‌های فنیل را به صورت چندتایی در  $\delta$  7/27-7/45 با سطح زیر پیک ده پروتون و پروتون N-H ایمیدازول را به صورت پیک پهنی در  $\delta$  12/82، نشان می‌دهد. (طیف شماره 1)

طیف مادون قرمز ترکیب (۲۰۹) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب متوسط C-H استیلنی را در  $3300\text{ cm}^{-1}$  نشان می‌دهد (طیف شماره ۲).

### ۲-۳- سنتز مشتقات ۳-آریل ایمیدازو [b-۲,۱] [۱,۳] تiazول (۲۱۰a-e) با

#### استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

از واکنش ترکیب ۴,۵-دی فنیل-۲-پروپاژیل مرکاپتو ایمیدازول (۲۰۹) با آریل یدیدهای متفاوت در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری‌اتیل آمین در دمای  $70^\circ\text{C}$  و زیر جو آرگون، مشتقات جدیدی از ۳-آریل ایمیدازو [b-۲,۱] [۱,۳] تiazول (۲۱۰a-e) به دست آمد. پس از انجام واکنش و حذف حلال، توسط ستون کروماتوگرافی با حلال کلروفرم - متانول (۲:۹۸) خالص‌سازی گردید.

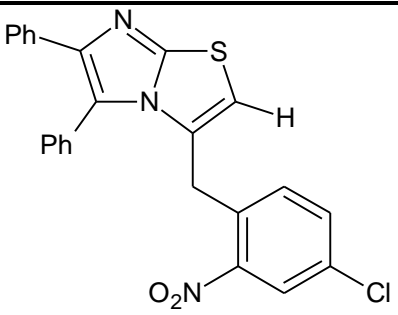
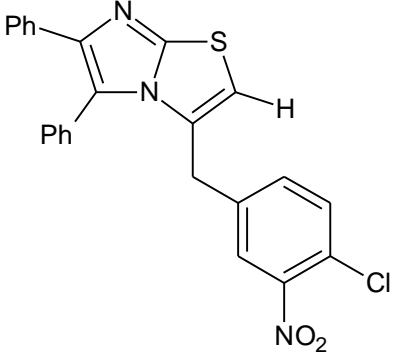
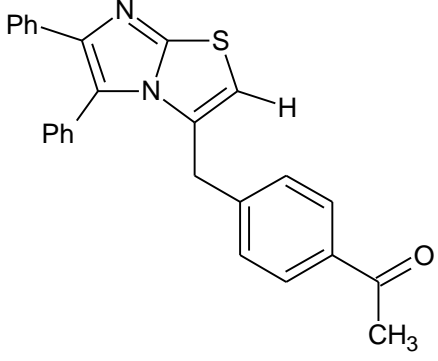
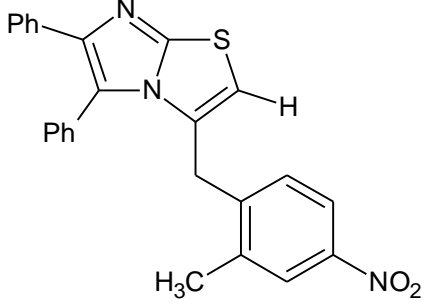


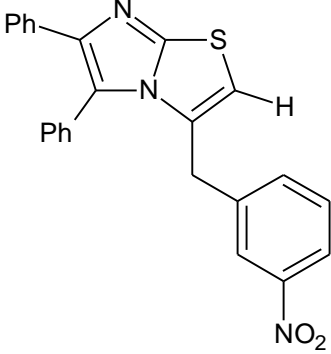
جدول (۱-۳) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات جدید ۳-آریل ایمیدازو [b-۲,۱] [۱,۳] تiazول (۲۱۰a-e) را نشان می‌دهد. بهره‌ی واکنش بر حسب مقدار آریل یدید به کار رفته محاسبه گردیده است.

مقدار بهینه‌ی کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم کلرید و یدید مس به ترتیب ۷٪ و ۱۴٪ مولی مقدار آریل یدید مصرفی می‌باشد.

جدول (۱-۳) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات جدید ۳-آریل ایمیدازو [b-۱,۲] [۳,۱]

تiazول (۲۱۰a-e)

ترکیب	ساختار مولکولی	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۲۱۰a		۷۸	۱۳۳-۱۳۵
۲۱۰b		۸۰	۱۳۶-۱۳۸
۲۱۰c		۹۰	۱۴۶-۱۴۸
۲۱۰d		۹۲	۱۳۸-۱۴۰

۱۴۲-۱۴۴	۷۹		۲۱۰e
---------	----	--	------

### ۳-۳- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

۳-۳-۱- شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-کلرو-۲-نیترو بنزیل) ایمیدازول [۲،۱]-  
 [b] [۱،۳] تiazول (۲۱۰a)

در طیف <sup>1</sup>H-NMR ترکیب (۲۱۰a) در حلال CDCl<sub>3</sub>، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در  $\delta$  ۶/۴۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH حلقه تiazول به صورت یکتایی در  $\delta$  ۶/۴۵ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌های فنیل، به صورت چندتایی در  $\delta$  ۶/۸۷-۷/۹۲ با سطح زیر پیک سیزده پروتون مشاهده می‌شود. (طیف شماره ۳).

در طیف IR ترکیب (۲۱۰a) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در  $1350$  و  $1520$   $cm^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۴).

۳-۳-۲- شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-کلرو-۳-نیترو بنزیل) ایمیدازول [۲،۱]-  
 [b] [۱،۳] تiazول (۲۱۰b)

در طیف <sup>1</sup>H-NMR ترکیب (۲۱۰b) در حلال DMSO دو تره، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در  $\delta$  ۳/۸۶ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH حلقه تiazول به صورت یکتایی در  $\delta$  ۶/۹۷ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌های فنیل به صورت چندتایی در  $\delta$  ۷/۰۲-۷/۵۴ با سطح زیر پیک سیزده پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۵).

در طیف مادون قرمز ترکیب (۲۱۰b) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در  $1340$  و  $1520$   $cm^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۶).

۳-۳-۳-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-۴-استو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳]  
تiazول (۲۱۰c)

در طیف  $^1\text{H-NMR}$  ترکیب (۲۱۰c) که در حلال DMSO دو تریه گرفته شده است پروتون‌های گروه متیل را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۲/۵۲ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های گروه متیلن را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۳/۷۶ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH حلقه تiazول را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۶/۷۶ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌های فنیل را به صورت چندتایی در  $\delta$  ۶/۸۶-۷/۷۵ با سطح زیر پیک چهارده پروتون نشان می‌دهد (طیف شماره ۷)  
در طیف مادون قرمز این ترکیب (۲۱۰c) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب قوی گروه کربونیل را در  $1690\text{ cm}^{-1}$  نشان می‌دهد (طیف شماره ۸).

۳-۳-۴-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-۲-متیل-۴-نیترو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱]-  
[۱،۳] [b] تiazول (۲۱۰d)

در طیف  $^1\text{H-NMR}$  ترکیب (۲۱۰d) که در حلال DMSO دو تریه گرفته شده است پروتون‌های گروه متیل را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۱/۹۶ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۳/۷۴ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH حلقه تiazول را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۶/۸۴ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌های فنیل را به صورت چندتایی در  $\delta$  ۷/۱۰-۷/۹۴ با سطح زیر پیک سیزده پروتون نشان می‌دهد (طیف شماره ۹)  
در طیف مادون قرمز این ترکیب (۲۱۰d) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در  $1340\text{ cm}^{-1}$  و  $1525$  دیده می‌شود (طیف شماره ۱۰).

۳-۳-۵-شواهد طیفی ترکیب ۵،۶-دی فنیل-۳-۳-نیترو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳]  
تiazول (۲۱۰e)

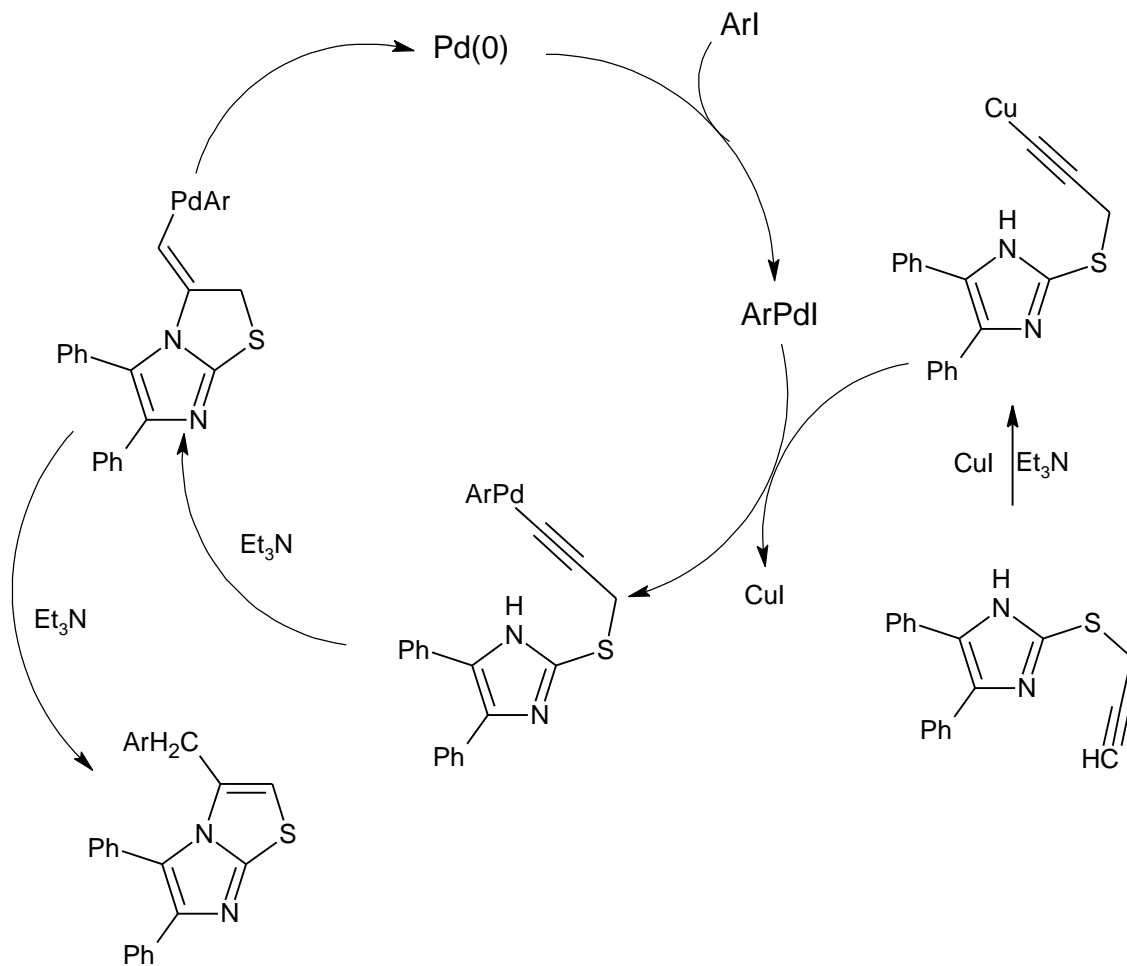
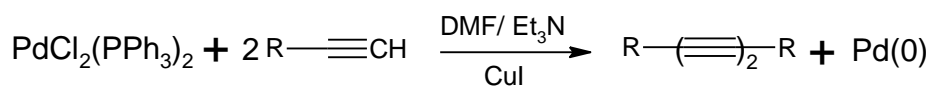
در طیف  $^1\text{H-NMR}$  ترکیب (۲۱۰e) که در حلال DMSO دو تریه گرفته شده است پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در  $\delta$  ۳/۹۱ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH حلقه تiazول را به

صورت یکتایی در  $\delta$  ۶/۹۶ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌های فنیل را به صورت چندتایی در  $\delta$  ۷/۱۲-۸/۰۱ با سطح زیر پیک چهارده پروتون نشان می‌دهد (طیف شماره ۱۱). در طیف مادون قرمز این ترکیب (۲۱۰e) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در  $1350$  و  $1525$   $\text{cm}^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۱۲).

### ۳-۴- مکانیسم واکنش

طرح شماره (۱-۳)، مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتقات ۳-آریل ایمیدازو [b-۲,۱] [۱,۳] تiazول (۲۱۰a-e) را نشان می‌دهد. در این مکانیسم پالادیم صفر در پیوند آریل دیدید تداخل ایجاد کرده و به پالادیم (II) تبدیل می‌شود. ArPdI با آلکین انتهایی واکنش داده و گروه آریل جایگزین هیدروژن آلکین می‌شود. با حمله نوکلئوفیلی NH به پیوند سه‌گانه، عمل حلقوی شدن انجام گرفته و پس از مهاجرت پیوند دوگانه به داخل حلقه تiazول که توسط تری‌اتیل آمین صورت می‌گیرد، مشتقات ۳-آریل ایمیدازو [b-۲,۱] [۱,۳] تiazول (۲۱۰a-e) سنتز می‌شوند.





طرح شماره (۱-۳)

# فصل چهارم

بخش تجربی

#### ۴-۱- روش تهیه ۴،۵-دی فنیل ایمیدازول-۲-تیون (۲۰۸)

مخلوطی از بنزوئین (۱۹mmol) و تیواوره (۳۸ mmol) در دی متیل فرمامید (۳۵ml) به مدت سه ساعت رفلاکس گردید. سپس مخلوط واکنش به آب سرد (۱۰۰ml) اضافه شد. رسوب تشکیل شده صاف و با اتر شسته شد. و بهره‌ی واکنش ۴۹٪ می‌باشد [۳۷].

#### ۴-۲- روش تهیه ۴،۵-دی فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول (۲۰۹)

۴،۵-دی فنیل ایمیدازول-۲-تیون (۱۱mmol) در اتانول (۸۰ml) جوشان به مدت ده دقیقه هم زده شد. سپس پروپارژیل برمید (۱۳ mmol) به آرامی به مخلوط در حال چرخش اضافه و به مدت چهار ساعت رفلاکس گردید. محلول حاصل با محلول سدیم بی‌کربنات خنثی شد. پس از افزودن آب، رسوب تشکیل شده صاف و با مخلوط آب و اتانول (۱:۱) متبلور گردید. دمای ذوب محصول  $164^{\circ}\text{C}$ -۱۶۲ و بهره‌ی واکنش ۴۵٪ می‌باشد.

#### ۴-۳- روش تهیه مشتقات ۳-آریل ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول (۲۱۰a-e) با

استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم کلرید و یدید مس

مخلوطی از آریل یدید (۰/۶۶mmol)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (۰/۰۴۶mmol)، یدید مس (۰/۰۹۲mmol) در دی متیل فرمامید (۵ml) و تری اتیل آمین (۱ml) تحت اتمسفر آرگون خشک به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. ترکیب ۴،۵-دی فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول (۰/۸۴ mmol) به مخلوط واکنش اضافه شد و عمل هم زدن به مدت شش ساعت در دمای محیط و سپس شش ساعت در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  ادامه یافت. پس از اتمام واکنش، حلال حذف شد و رسوب به دست آمده پس از شستشو با آب، با ستون کروماتوگرافی با حلال کلروفرم - متانول (۲:۹۸) خالص سازی شد.

#### ۴-۴- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

(۲۰۹): ۴،۵-دی فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتو ایمیدازول

دمای ذوب: ۱۶۲-۱۶۴ بهره واکنش: ۴۵٪

$^1\text{H-NMR}, \delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 3.25 (t, 1H, CH), 3.98 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.45(m, 10H, ArH), 12.82 (b, 1H, NH); IR,  $\nu$ ( KBr Disc): 3300  $\text{cm}^{-1}$

(۲۱۰ a): ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-کلرو-۲-نیترو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول

دمای ذوب: ۱۳۳-۱۳۵ بهره ی واکنش: ۷۸٪

$^1\text{H-NMR}, \delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.45 (s, 1H, CH of thiazole), 6.87-7.92(m, 13H, ArH); IR,  $\nu$ ( KBr Disc): 1520, 1350  $\text{cm}^{-1}$

(۲۱۰ b): ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-کلرو-۳-نیترو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول

دمای ذوب: ۱۳۶-۱۳۸ بهره ی واکنش: ۸۰٪

$^1\text{H-NMR}, \delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (s, 1H, CH of thiazole), 7.02-7.54(m, 13H, ArH); IR(KBr Disc): 1520, 1340  $\text{cm}^{-1}$

(۲۱۰ c): ۵،۶-دی فنیل-۳-(۴-استو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول

دمای ذوب: ۱۴۶-۱۴۸ بهره ی واکنش: ۹۰٪

$^1\text{H-NMR}, \delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) 6.76 (s, 1H, CH of thiazole), 6.86-7.75 (m, 14H, ArH); IR,  $\nu$ ( KBr Disc): 1690  $\text{cm}^{-1}$

(۲۱۰ d): ۵،۶-دی فنیل-۳-(۲-متیل-۴-نیترو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول

دمای ذوب: ۱۳۸-۱۴۰ بهره ی واکنش: ۹۲٪

$^1\text{H-NMR}, \delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): ۱،۹۶ (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) 6.84 (s, 1H, CH of thiazole), 7.10-7.94 (m, 13H, ArH); IR,  $\nu$ ( KBr Disc): 1525, 1340  $\text{cm}^{-1}$

(۲۱۰ e): ۵،۶-دی فنیل-۳-(۳-نیترو بنزیل) ایمیدازو [b-۲،۱] [۱،۳] تiazول

دمای ذوب: ۱۴۲-۱۴۴ بهره ی واکنش: ۷۸٪

$^1\text{H-NMR}, \delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 3.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) 6.96 (s, 1H, CH of thiazole), 7.12-8.01 (m, 14H, ArH); IR,  $\nu$ ( KBr Disc): 1525, 1350  $\text{cm}^{-1}$

# مراجع

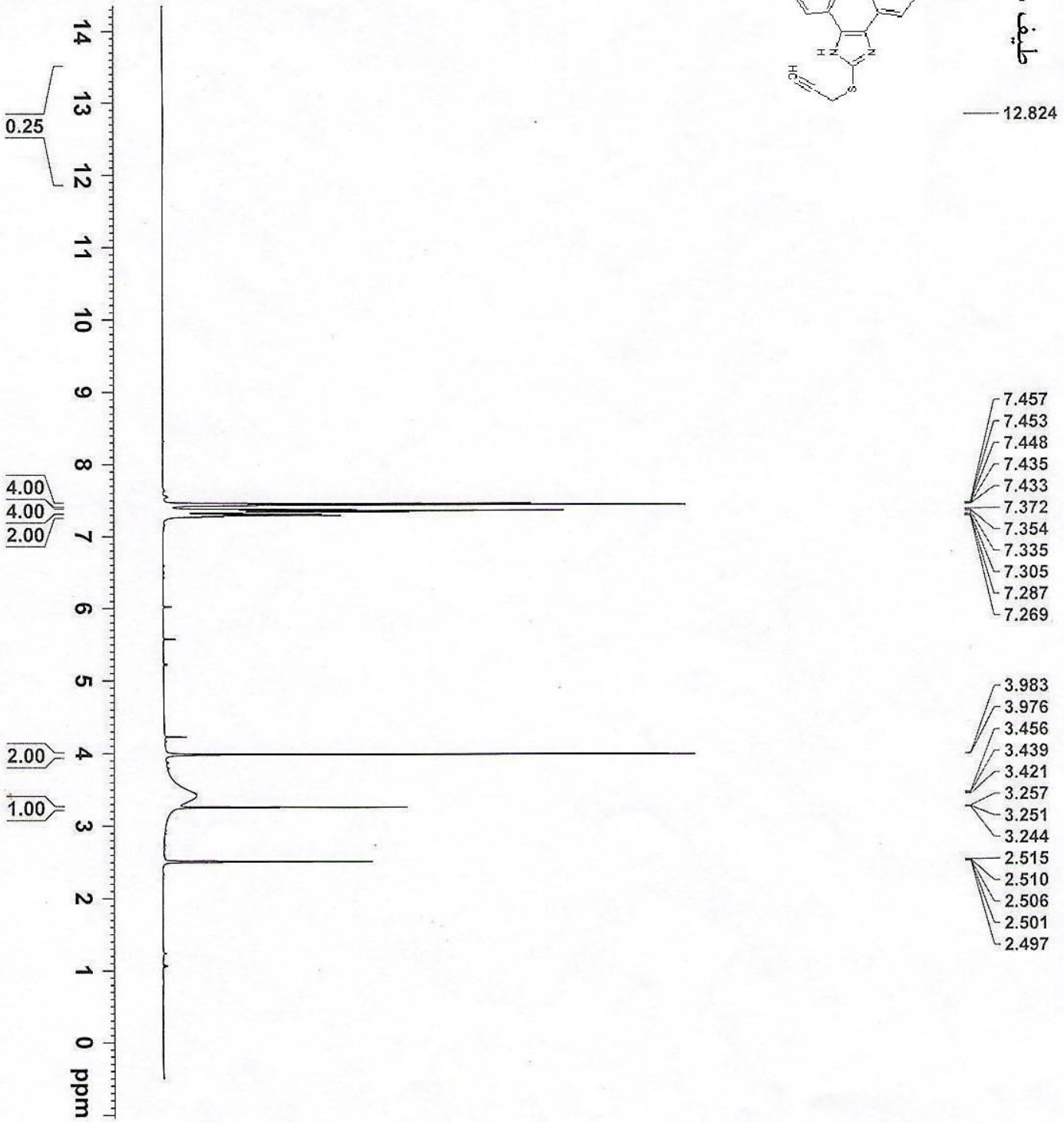
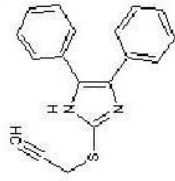
1. J. R. Coura, S.L. De Castro, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 97 (2002), 3.
2. P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39(2000), 3772.
3. C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S.P. Nolan, *J. org. Chem.* 64(1999), 3804.
4. H. Debus, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 2(1858), 199
5. R. Crouch, J. L. Howard, J. L. Zile, K. H. Barker, *J. Chem. Educ.* 83 (2006), 1658.
6. R. Stradi, G. Verga, *Synthesis*, 1977, 688.
7. L. Citerio, R. Stradi, *Tetrahedron Lett.* 18 (1977), 4227.
8. M. Kawase, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 1994, 2101.
9. B. Asporni, G. Talani, F. Busonero, A. Pau, S. Sanna, R. Cerri, M. P. Mascia, E. Sanna, G. Biggio, *J. Med. Chem.* 48(2005), 2638
10. S. C. Shilcrat, M. K. Mokhallati, J. M. D. Fortunak, L. N. Pridgen, *J. Org. Chem.* 62 (1997), 8449.
11. S. H. Lee, K. Yoshida, H. Matsushita, B. Calpham, G. Koch, J. Zimmermann, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* 69(2004), 8829.
12. S. Jaydcakuma, M. P. S. Ishar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998), 6557.
13. A. Marwaha, P. Singh, M. P. Mahajan, D. Velumurugan, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004), 8945.
14. H. Broderick, G. Theilig, *Chem. Ber.* 86(1953), 88.
15. L. Revesz, F. E. Di Padova, T. Buhl, R. Feifel, H. Gram, P. Heistand, U. Manning, A. G. Zimmerline, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000), 1261.
16. J. M. McKenna, F. Halley, J. E. Souness, I. M. McLay, S. D. Pickett, A. J. Collis, K. Page, I. Ahmed, *J. Med. Chem.* 45 (2002), 2173
17. C. W. Plummer, P. E. Finke, S. G. Mills, J. Wang, X. Tong, G. A. Doss, T. M. Fong, J. Z. Lao, M. T. Schaffer, A. M. Strack, L. H. T. Van der Ploeg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005), 1441.
18. C. F. Claiborne, N. J. Liverton, K. T. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998), 8939.
19. R. P. Frutos, I. Gallou, D. Reeves, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005), 8369.
20. K. Sivakumar, A. Kathirvel, A. Lalitha, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010), 3018.
21. S. Shama, S. Gangal, A. Rauf, *Euro. J. Med. Chem.* 44 (2009), 1751.
22. (a) Thiazole and its derivatives, Ed. J. V. Metzger, *Wiley-Interscience, New York*. 1979; (b) J. V. Metzger, In *Comprehensive Heterocyclic chemistry*. Vol. 6. Ed. K. T. Potts, *Pergamon Press. Oxford*. 1984, P. 235.
23. T. Matsumoto, M. Ohishi and S. Inoue. *J. Org. Chem.* 50 (1985), 603.
24. H. Stetter and G. Dambkes. *Synthesis*, 1977, 403; R. Breslow and R. Kim. *Tetrahedron Lett.* 35 (1944), 699.
25. H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed.* 15 (1976), 639.
26. S. Gabriel, *Chem. Ber.* 43 (1910), 1283.
27. G. Schwarz, *Org. Syn. Coll.* 3 (1995), 332.
28. B. Al-Saleh, M. M. Abdel-khalik, E. Darwich, O. Abdel-Motaleb Salah, M. H. Elnagdi, *Heteroat. Chem.* 13 (2002), 141.
29. B. Henkel, B. Beck, B. B. Westner, B. Mejat, A. Domling, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003), 8947.

30. P. K. Sasmal, S. Sridhar, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett*, 47 (2006), 8661.
31. B. J. Al- Hourani, K. Banert, N. Gomaa, K. Vorbel, *Tetrahedron*, 64 (2008), 5590.
32. D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirch, P. Seck, *Tetrahedron*, 65 (2009), 2982.
33. M. Yoshimatsu, M. Matsui, T. Yamamoto, A. Sawa, *Tetrahedron*, 66 (2010), 7975.
34. R. S. Zeng, J. P. Zou, S. J. Zhi, J. Chen, Q. Shen, *Org. Lett.* 5 (2003), 1657.
35. L. Guziec, F. Guziec, *J. Org. Chem.* 59 (1944) , 4691.
36. J. Xu, J. C. Yadan, *J. Org. Chem.* 60 (1995), 6296.
37. (a) P. E. Bender, D. T. Hill, P. H. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, O. D. Sringer, B. M. Sutton, D. E. Griswold, M. DiMartino, D. T. Walz, I. Lantos, C. B. Ladd, *J. Med. Chem.* 28 (1985), 1169; (b) T. R. Sharpe, S. C. Chercofsky, W. E. Hewes, D. H. Smith, W. A. Gregory, S. B. Herbes, M. R. Leadbetter, J. G. Whitney, *J. Med. Chem.* 28 (1985), 1188.
38. L. I. Kruse, C. Kaiser, W.E. DeWolf Jr, J. S. Frazee, E. Garvey, E. L. Hilbert, W. A. Falkner, K. E. Flaim, J. L. Sawyer, B. A. Berkowitz, *J. Med. Chem.* 29 (1986), 2465.
39. M. E. Theoclitou, N. G. Delaet, L. A. Robinson, *J. Comb. Chem.* 4 (2002), 315.
40. J. Ruof, T. Mittendorf, O. Pirk. J. M. Von der Schulenburg, *Health Policy (New York)*. 60 (2002), 56.
41. C. B. Millard , C. A. Broomfield, *J. Neuro Chem.* 64 (1995), 1909.
42. M. Recanatini , P. Valenti, *Carr. Pharm. Des.* 10 (2004), 3157.
43. D. R. Bevan , F. Donati, A. F. Kopman, *Anesthesiology*, 77 (1992), 758.
44. M. Adib, M. Mahdavi, M. Alizadeh, N. and P. Mirzaei, *Tetrahedron Lett.* 48(2007), 7263.
45. E. Gursoy, N. U. Guzeldemirici, *Eur. J. Med. Chem.* 42(2007), 320.
46. G. Kolavi, V. Hegde, *Tetrahedron Lett.* 47(2006), 2811.
47. A. Andreni, M. Granaiola, *Eur. J. Med. Chem.* 40 (2005), 1331.
48. (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968), 5518; (b) R. F. Heck, J. P. Nolley Jr. *J. Org. Chem.* 37 (1972), 2320; (c) R. F. Heck, *Org. React.* 27 (1982), 345; (d) R. F. Heck, In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press: Oxford, 4 (1991); (e) A. De Meiere, F.E. Mayer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33 (1994), 2379.
49. K. C. Majumdar, K. Ray, S. Ganai, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010), 1736.
50. R. C. Larock, D. E. Stinn, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988), 4687.
51. J. L. Moore, M. Stephen, S. M. Taylor, V. A. Soloshonok, *Arkivoc*, 6 (2005), 287.

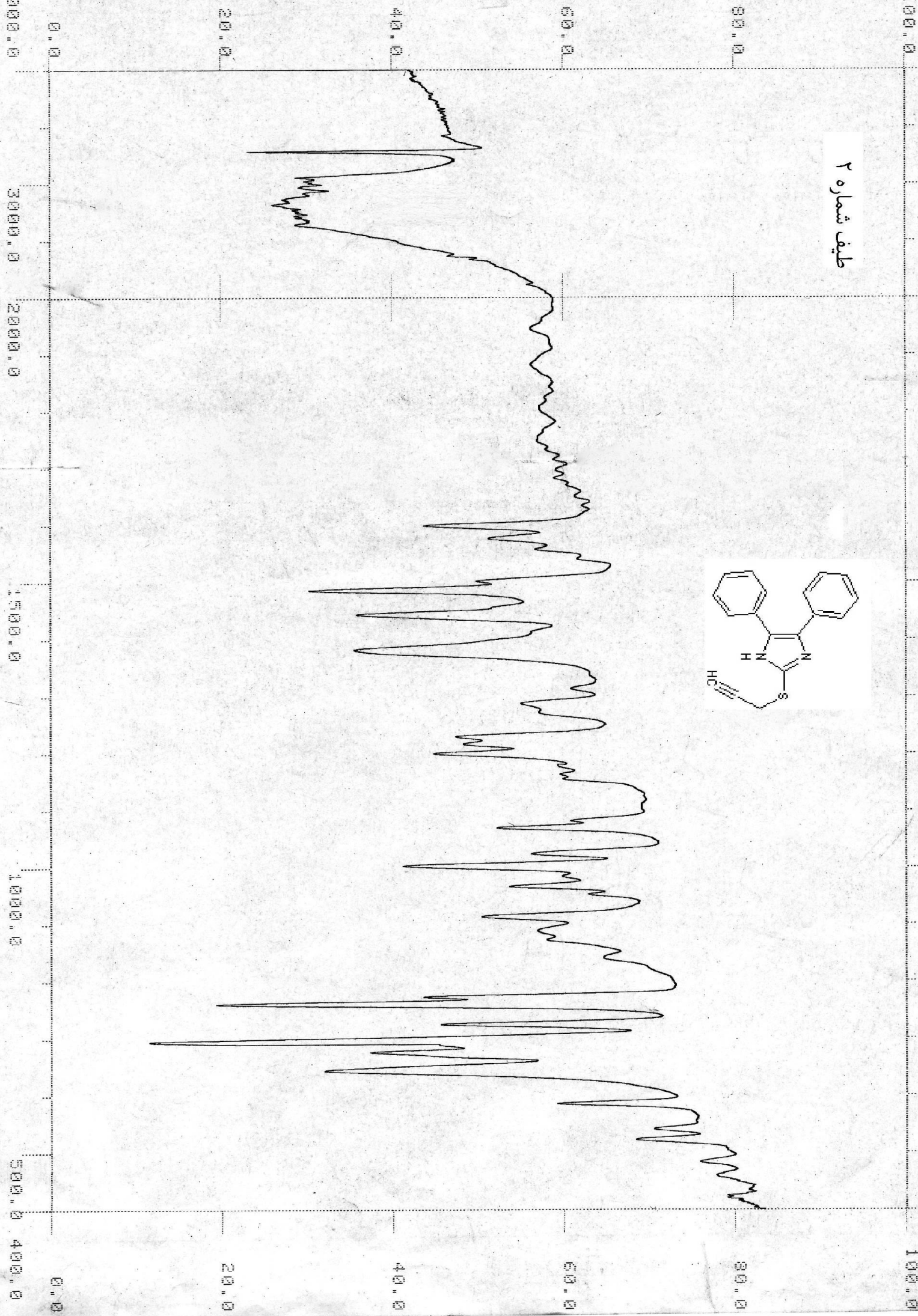
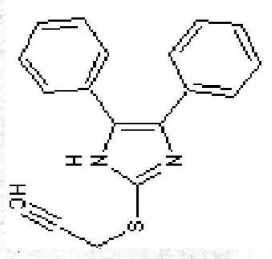
52. J. M. Mphahlele, G. L. Lesenyeho, R. H. Makelane, *Tetrahedron*, 66 (2010), 6040.
53. C. Chowdhury, N. G. Kundu, *Chem. Commun.* 1996, 1067.
54. A. I. Roshchin, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010), 3633.
55. I. Malik, M. Hussain, A. Ali, S. M. T. Toguem, F. Z. Basha, C. Fischer, P. Langer, *Tetrahedron*, 66 (2010), 1637.
56. B. Karimi and D. Enders, *Org. Lett.* 8 (2006), 1237.
57. A. Keivanloo, M. Bakherad, A. Rahimi, S. A. N. Taheri, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010), 2409.
58. L. P. Sun, J. X. Wang, *Synth. Commun.* 37 (2007), 2187.
59. C. Chowdhury, S. B. Mandal, B. Achari, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005), 8531.
60. M. M. Heravi, A. Keivanloo, M. Rahimzadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh, B. Neumuller, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005), 1607.
61. W. M. Dai, K. W. Lai, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002), 9377.
62. M. Pal, V. Subramanian, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003), 8221.
63. S. Raju, V. R. Batchu, N. K. Swamy, R. Vasu Dev, J. M. Babu, P. R. Kumar, K. Mukkanti, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006), 83.
64. E. Petricci, M. Radi, F. Corelli, M. Botta, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003), 9181.
65. M. Alami, N. Olivi, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004), 2607.
66. N. Okamoto, K. Sakurai, M. Ishikura, K. Takeda, R. Yanada, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009), 4167.



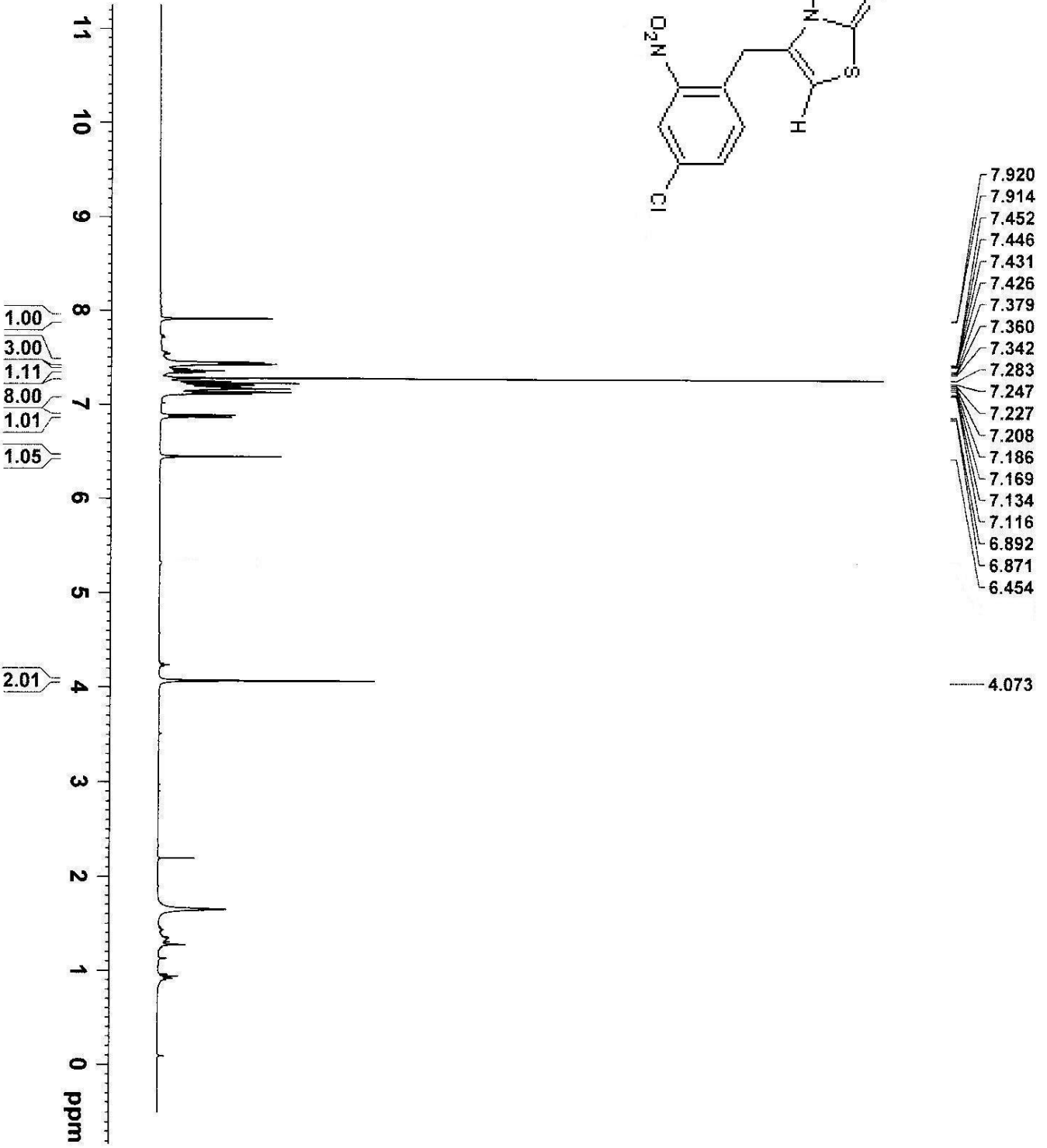
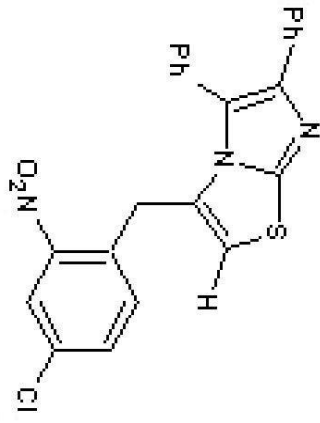
ضمیمہ



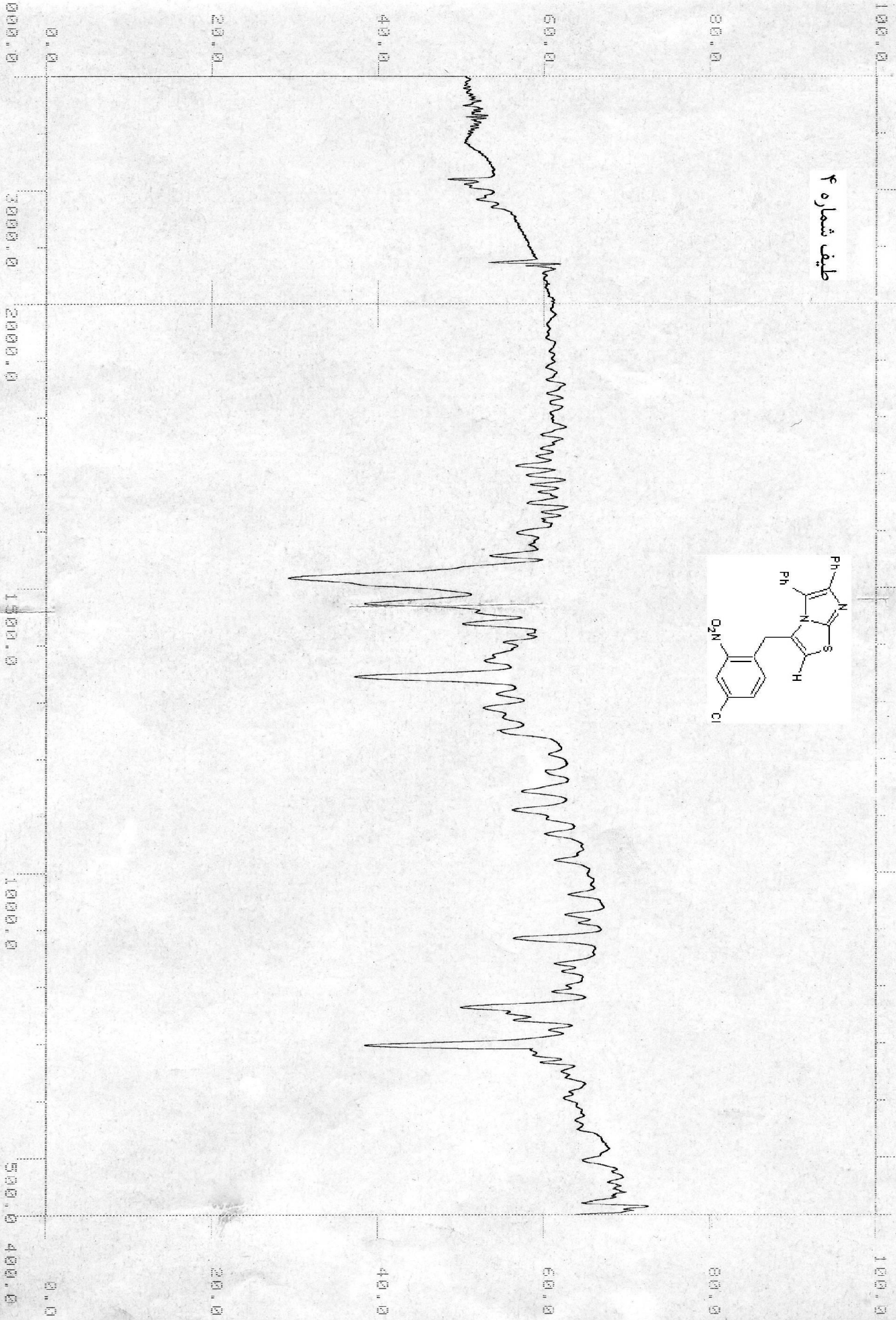
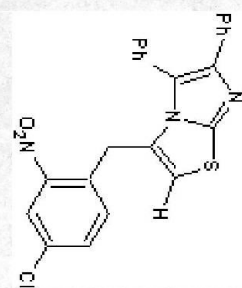
طیف شماره ۲

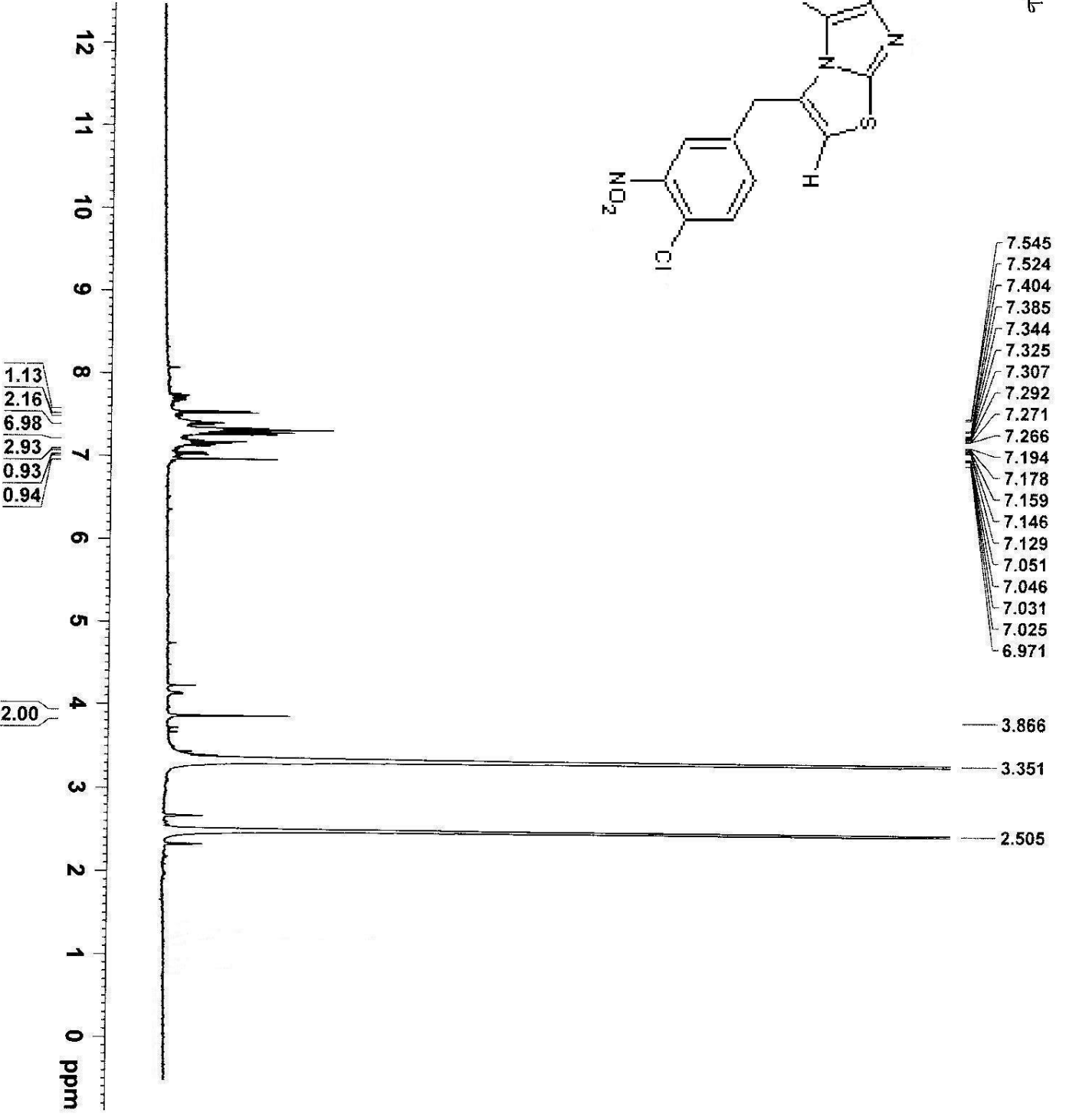
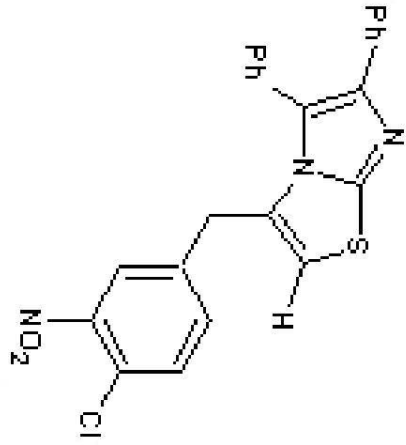


طیف شماره ۳

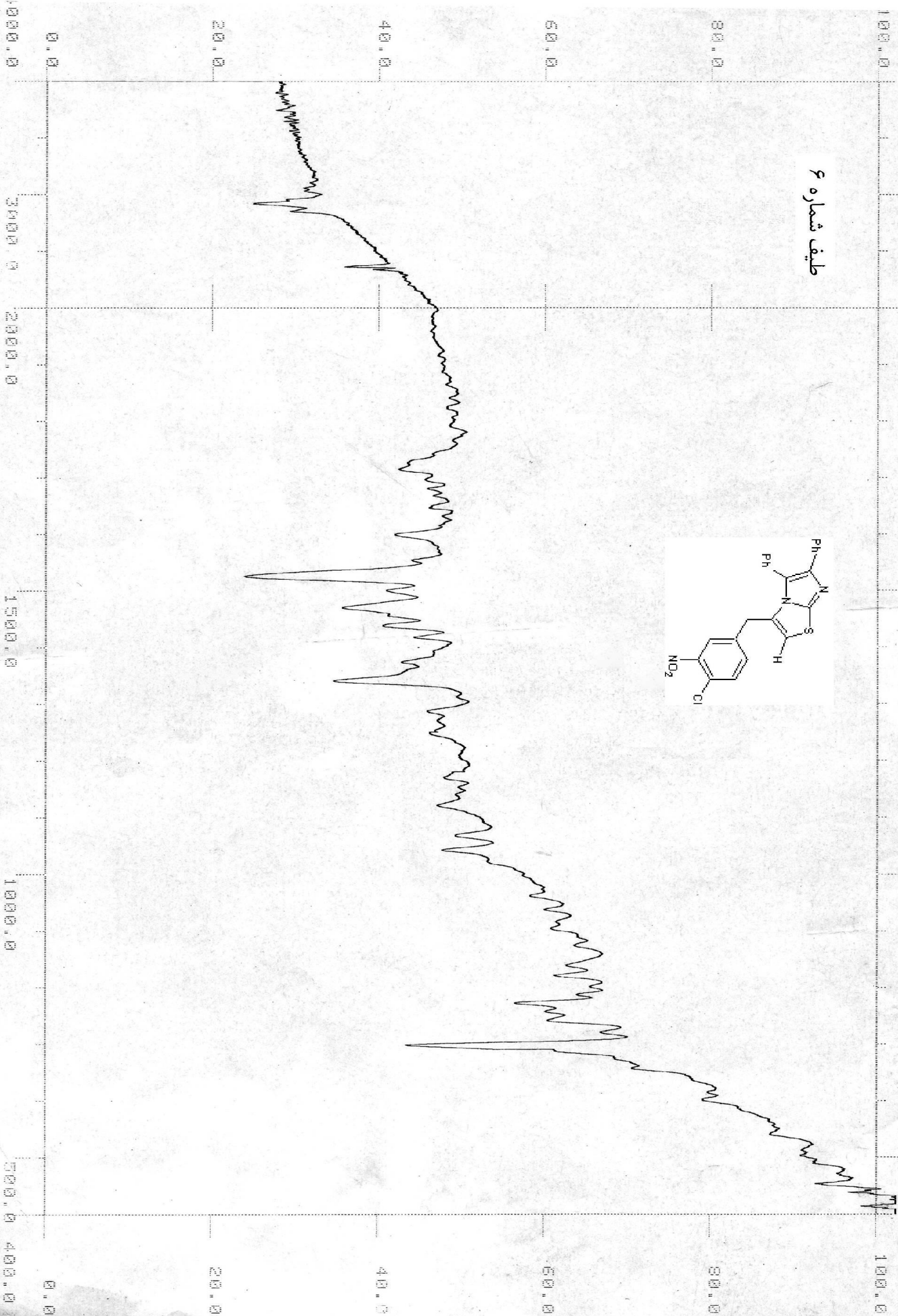
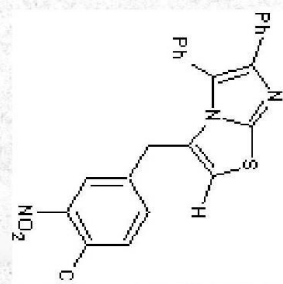


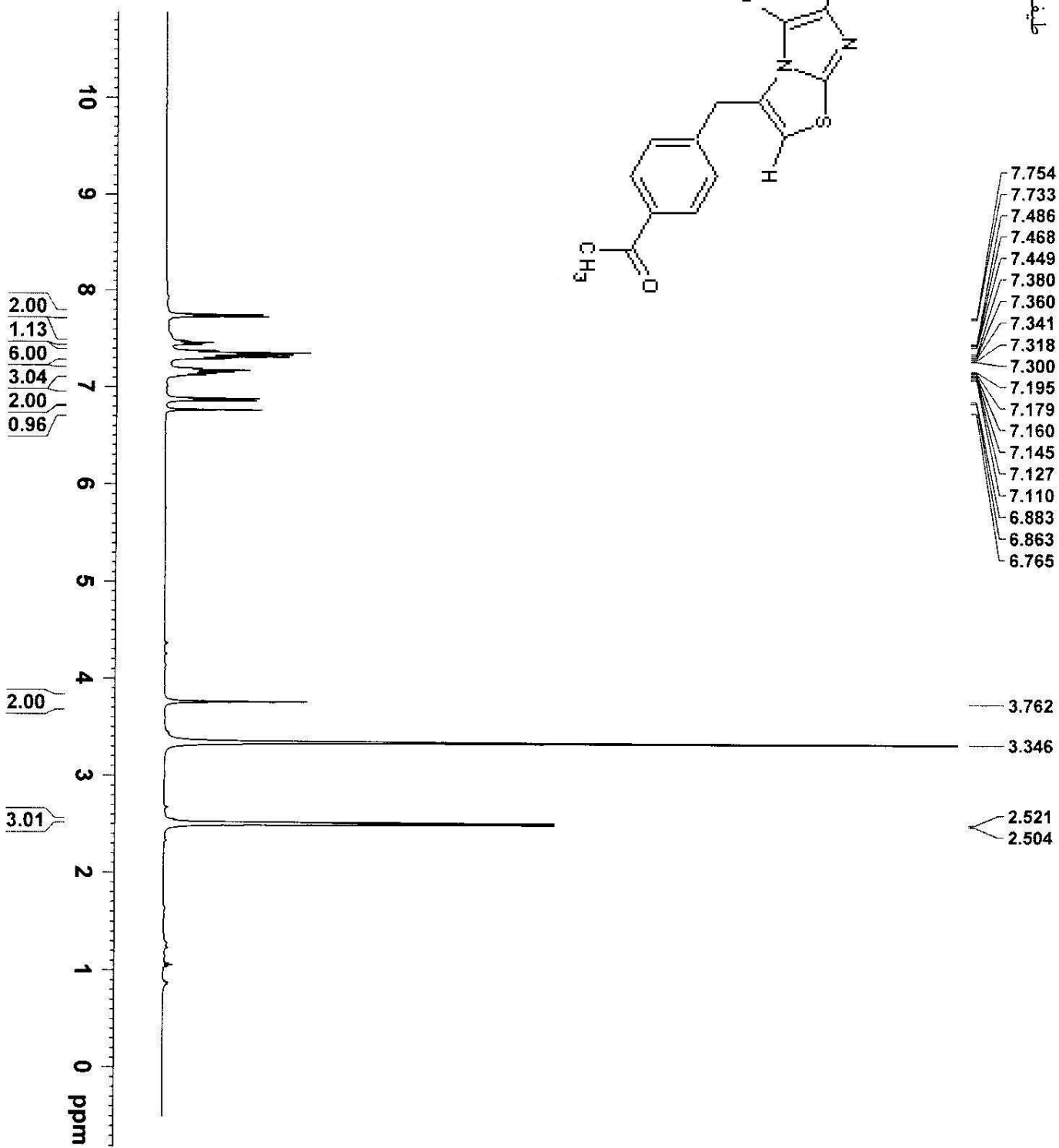
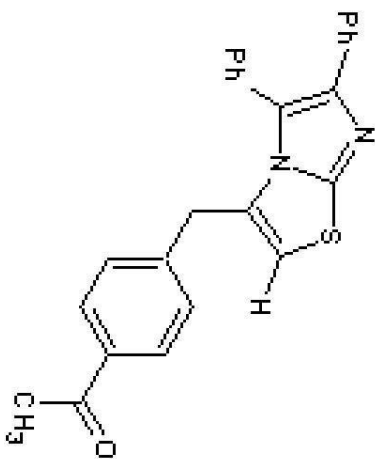
طیف شماره ۴





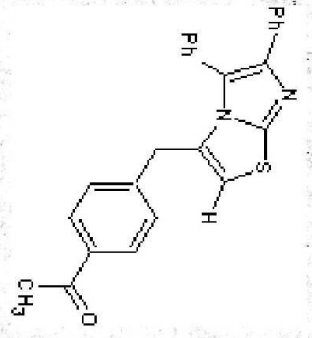
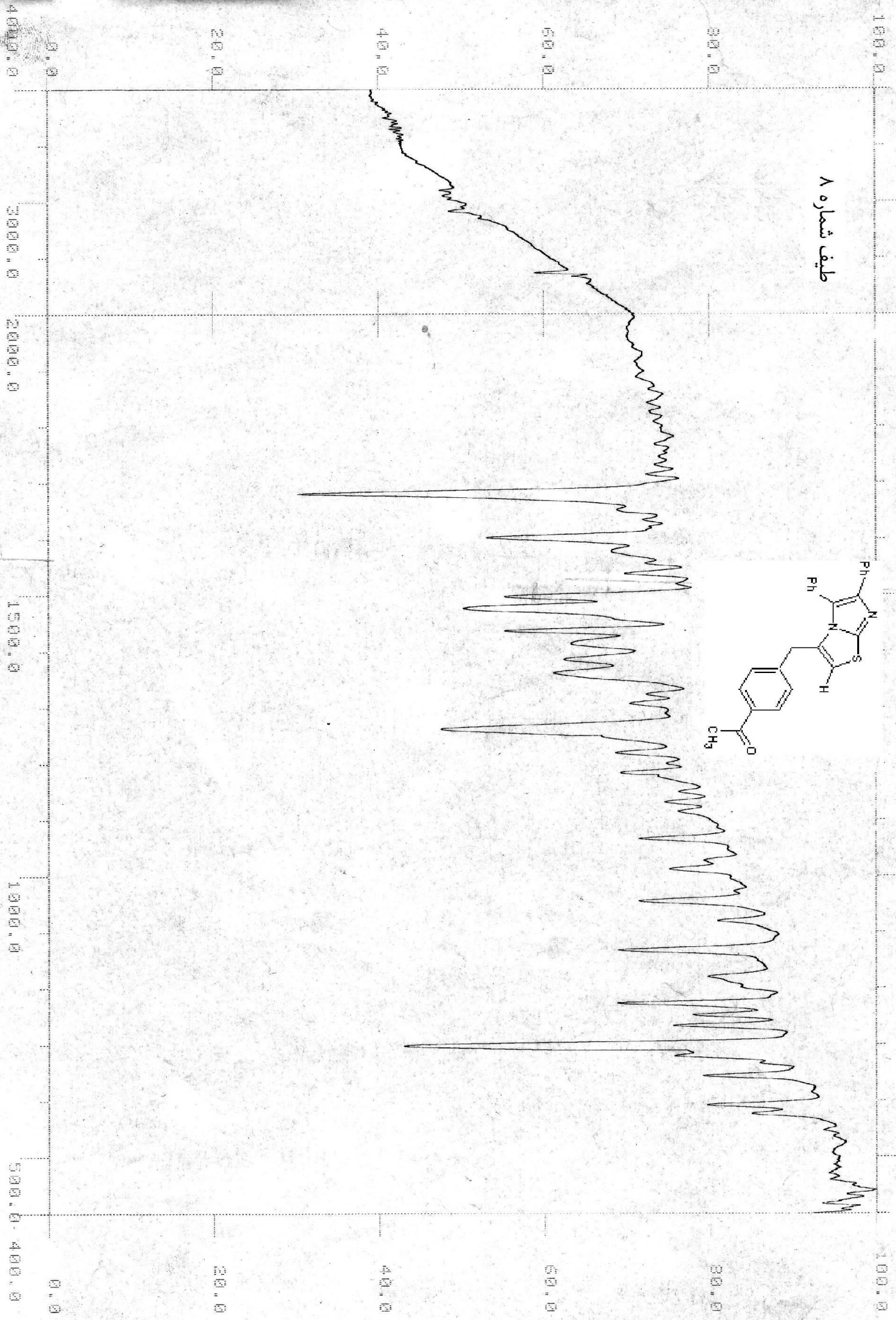
طيف شماره ۶

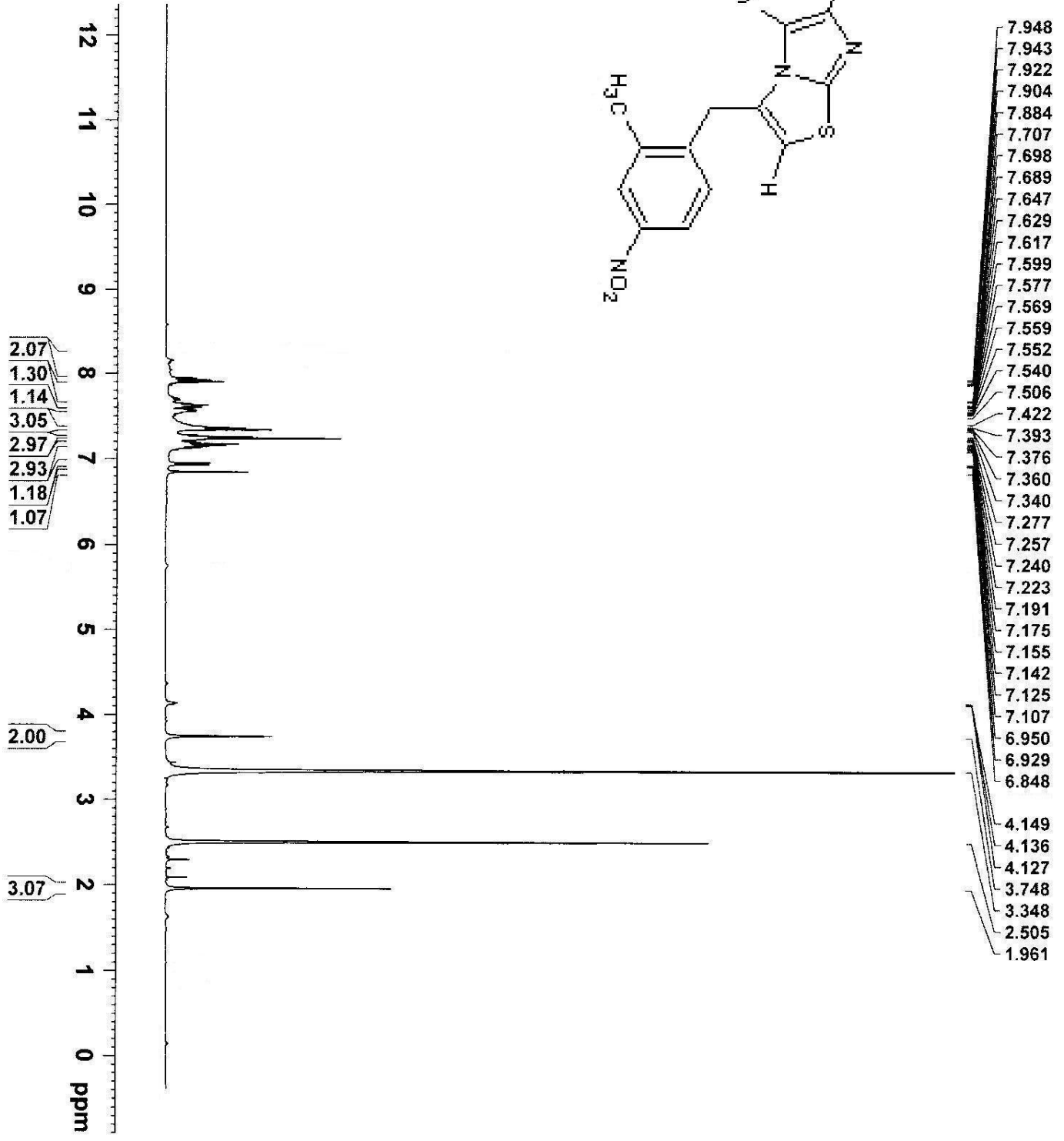
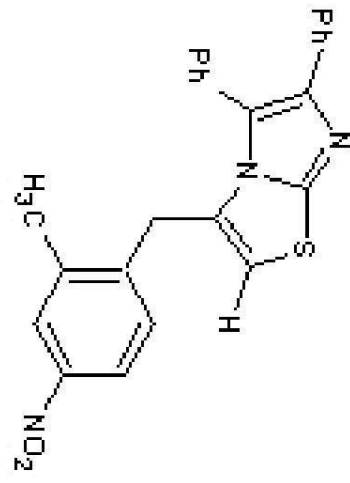




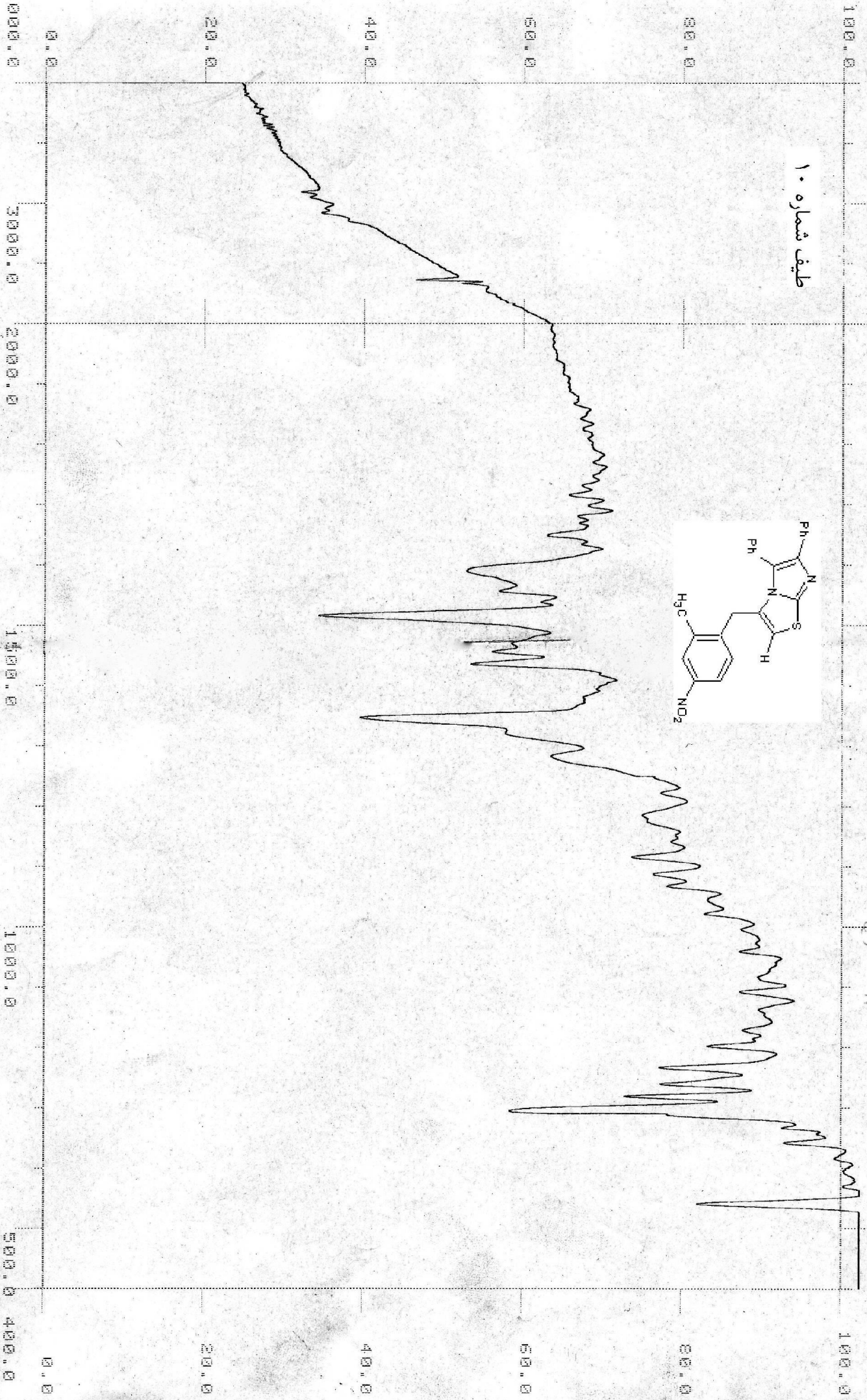


طیف شماره ۸



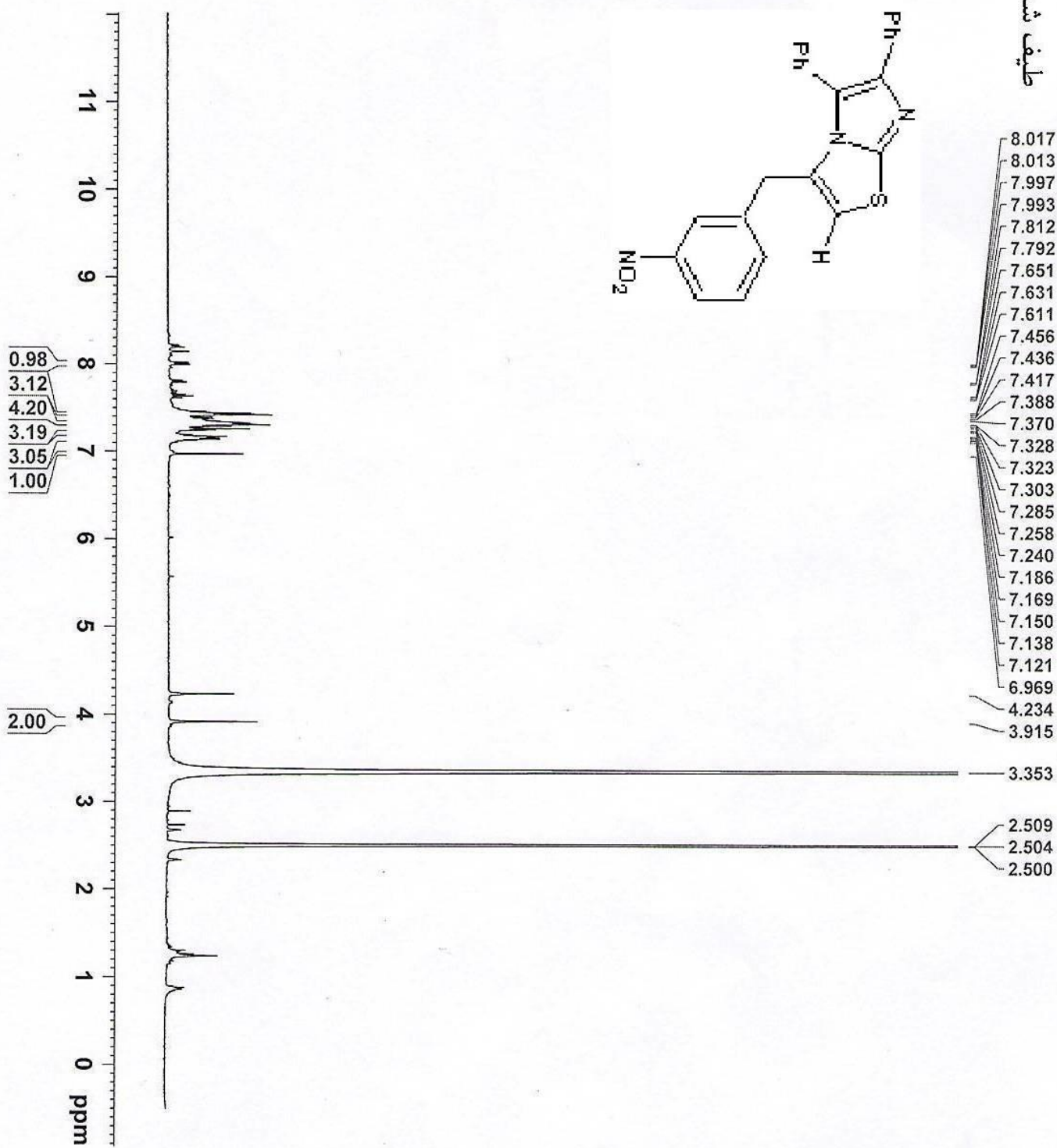
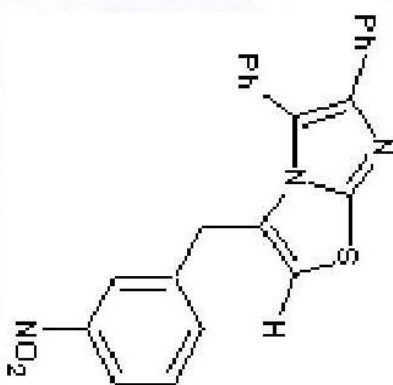


طیف شماره ۱۰

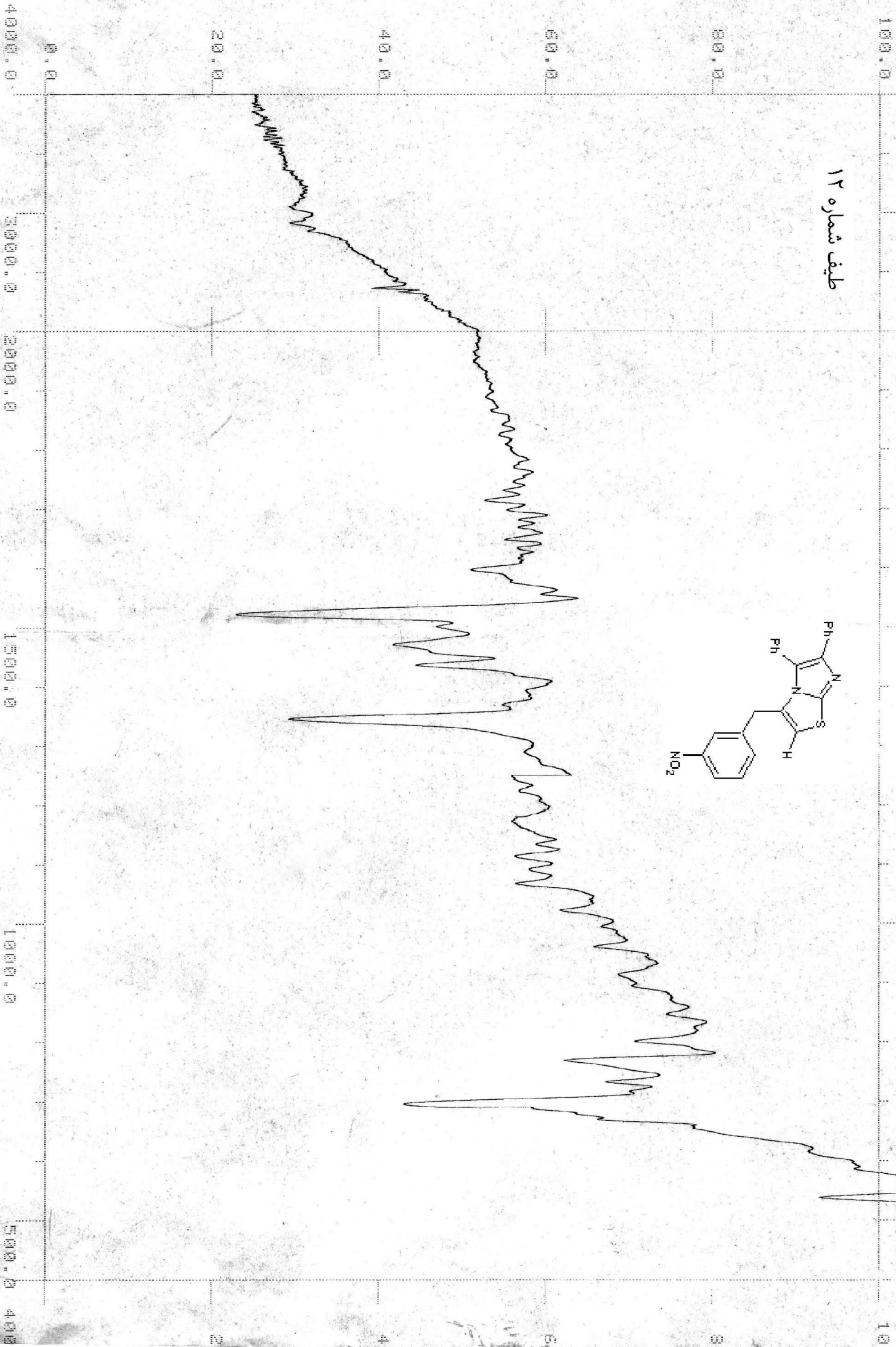
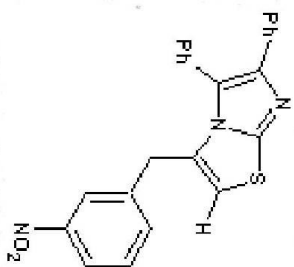


۴۵ ۱۱

طیف شماره ۱۱



طیف شماره ۱۲



## Abstract

In this work, synthesis of new derivatives of imidazo[2,1-b][1,3] thiazole through palladium-catalyzed heteroannulation is reported.

Treatment of 4,5-diphenyl imidazole-2-thione(208) with propargyl bromide(199) in refluxing ethanol affords 4,5-diphenyl-2-propargyl mercaptoimidazole (209) in good yields.

When compound(209) in DMF was reacted with aryl iodides and triethylamine in the presence of bis(triphenylphosphine) palladium chloride(II) and cuprous iodide at 70 °C, new derivatives of 3-aryl imidazo[2,1-b][1,3] thiazole(210a-e) were obtained. The reactions were carried out under an argon atmosphere, and the DMF and triethylamine mixture was degassed prior to use.