



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات پیش ماده دارویی ایمیدازوپیریدین با استفاده از سیلیکا

ژل اسیدی

روشنک آداودی جلفایی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

ماحصل آموخته‌هایم را تقدیم میکنم

به روح پدر و مادرم

آنانکه مهر آسایشان آرام بخش آلام زمینیم است. که هرچه آموخته‌ام در کتب عشق آنان بوده و هرچه بگو شتم قطره‌ای از دریای یکران مهربانیشان را پاس  
توانم گفت.

و خواهرم که حضور سبزش، مایه‌ی صفای زندگیم است.

## شکر و قدردانی

شکر و سپاس خدای را که با الطاف ربانی اش توفیق داد تا این پایان نامه را به پایان رسانده و از خداوند منان توفیق و سعادت همه یونیورسیتی و روحوان علم و دانش را نخواهیم.

اینک که حاصل همه تلاشها به ثمر رسید بر خود واجب می دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان نامه یاری نموده-

ند ابراز داشته به ویژه از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر محمد باغزویی استاد مشاور، جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که از مشاوره و راهنمایی های بی شائبه ایشان بهره بردم.

## تعهد نامه

اینجانب روشنگر آدادی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقات پیش ماده دارویی ایمیدازوپیریدین با استفاده از سیلیکا ژل اسیدی تحت راهنمایی دکتر محمد باخرد متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود 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:

یکی از روش‌های سنتز ترکیبات آلی استفاده از واکنش‌های چند جزئی تک ظرف می‌باشد. این واکنش‌ها در سنتزهای شیمی آلی بسیار با اهمیت می‌باشند و از مزیت‌های چون صرفه جویی در حلال، ساده و سریع بودن واکنش برخوردار هستند. بنابراین طراحی واکنش‌های چند جزئی جدید، توجه شیمی‌دانان آلی را به خود جلب کرده است.

با توجه به خواص بیولوژیکی متنوع ایمیدازو[۱،۲-a]پیریدین‌ها از جمله دارا بودن خواص ضد باکتریایی، ضد قارچ، کرم کش، ضد ویروس، ضد اضطراب و خواب آور، این ترکیبات در صنعت داروسازی اهمیت به سزایی دارند.

در این پژوهش با روشی ساده مشتقات جدیدی از *N*-سیکلو هگزیل-۲-آریل-ایمیدازو[۱،۲-a]پیریدین-۳-آمین با بازده بالا از واکنش سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک با سیکلوهگزیل ایزوسیانیید و ۲-آمینوپیریدین در حضور کاتالیزگر سیلیکاژل اسیدی و در شرایط بدون حلال در دمای ۱۱۰°C سنتز گردید.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی تایید گردید از ویژگی‌های این روش بهره بالا، تک ظرفی بودن، سریع بودن واکنش و جداسازی آسان محصول می‌باشد.

کلمات کلیدی: تراکم سه جزئی، ایمیدازو[۱،۲-a]پیریدین، سیلیکاژل اسیدی، بدون حلال

## فهرست مطالب

عنوان صفحه

### فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ پیشگفتار ..... ۲
- ۱-۲ واکنش‌های چند جزئی ..... ۲
- ۱-۳ شیمی ایزوسیانیدها ..... ۳
- ۱-۴ ایمیدازو پیریدین‌ها ..... ۴
- ۱-۵ ایمیدازو [a-۲,۱] پیریدین‌ها ..... ۵
- ۱-۶ روش‌های سنتز ایمیدازو [a-۲,۱] پیریدین‌ها ..... ۶
- ۱-۷ استفاده از کاتالیزورهای جذب شده و شرایط بدون حلال در واکنش‌های آلی ..... ۱۰

### فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۲-۱ بحث و بررسی نتایج ..... ۱۲
- ۲-۲ سنتز سیلیکاژل اسیدی ..... ۱۳
- ۲-۳ بهینه نمودن شرایط واکنش ..... ۱۳
- ۲-۴ سنتز مشتقات *N*-سیکلوهاگزیل-۲-آریل ایمیدازو [a-۲,۱] پیریدین-۳-آمین ..... ۱۵

۲-۵ مکانیسم واکنش ..... ۱۷

۲-۶ شواهد طیفی  $N$ -سیکلوهاگزیل-۲-فنیل ایمیدازو[۱-۲، $a$ ]پیریدین-۳-امین ..... ۱۸

۲-۷ نتیجه‌گیری ..... ۱۹

۲-۸ آینده‌نگری ..... ۱۹

## فصل سوم: بخش تجربی

۳-۱ بخش تجربی ..... ۲۱

۳-۲ دستگاه‌ها ..... ۲۱

۳-۳ مواد اولیه ..... ۲۱

۳-۴ تهیه‌ی مشتقات  $N$ -سیکلوهاگزیل-۲-فنیل ایمیدازو[۱-۲، $a$ ]پیریدین-۳-

امین ..... ۲۱

مراجع ..... ۲۳

ضمیمه ..... ۷۲

# فصل اول

مقدمه



## ۱-۱- پیشگفتار

هتروسیکل‌ها ترکیبات بسیار مهمی در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و کاربردهای فراوانی دارند. از کاربردهای مهم این ترکیب‌ها می‌توان به استفاده‌ی آن به عنوان دارو، افزودنی و اصلاح کننده در گستره متنوعی از صنایع شیمیایی، مواد آرایشی، پلاستیک، حلال، ضد اکسنده و ... اشاره کرد [۱-۲].

امروزه شیمیدان‌ها در تلاشند که ساده‌ترین و کم هزینه‌ترین روش سنتزی را در تهیه‌ی ترکیبات بکار گیرند. یکی از این روش‌های سنتزی، واکنش‌های چند جزئی می‌باشند که با توجه به بهره‌وری و سادگی به عنوان یکی از بهترین ابزارها در شیمی ترکیبی شناخته شده‌اند [۳].

ایمیدازوپیریدین‌ها دسته‌ای از ترکیبات آلی هستند که به خاطر خواص بیولوژیکی متنوعی که دارند بسیار قابل توجه هستند، بر این اساس با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد ترکیبات مذکور، می‌توان به لزوم شناخت و مطالعه و نیز بررسی چگونگی تهیه‌ی ساختارهای متنوع آن‌ها پی برد [۴].

## ۱-۲- واکنش‌های چند جزئی

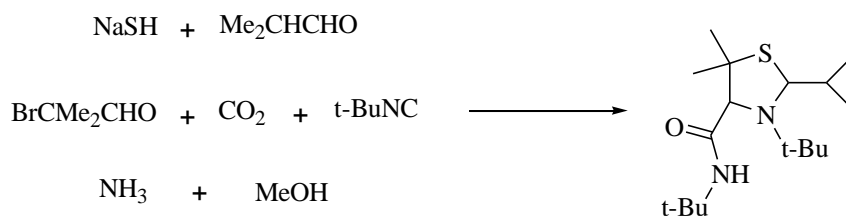
در شیمی آلی، یک روش سنتزی مطلوب، شامل دستیابی به محصول مورد نظر با حداقل مراحل ممکن، حداکثر بازده و با استفاده از مواد اولیه‌ی در دسترس و سازگار با محیط زیست می‌باشد. متغیرهای سنتزی که بدین منظور باید بهینه شوند عبارتند از زمان، مقدار مواد، بازده، سهولت روش اجرایی، ایمنی و ... در این میان، واکنش‌های چند جزئی زمینه‌ای مناسب را برای برآوردن چنین روش سنتزی فراهم نموده‌اند.

واکنش‌های چند جزئی<sup>۱</sup> (MCRs) به آن دسته از تبدیلات شیمیایی اطلاق می‌شود که طی آن به منظور تولید محصول نهایی، بیش از دو ماده‌ی آغازگر، به صورت تک‌طرفی وارد واکنش شده و تنها طی یک مرحله و بدون جداسازی و خالص‌سازی حدواسط‌ها، محصول نهایی تشکیل می‌شود. این ویژگی را می‌توان به عنوان دلیل اصلی محبوبیت این دسته از واکنش‌ها دانست. در جریان این واکنش‌ها هر چه قدر تعداد گونه‌های شرکت کننده بیشتر

---

<sup>۱</sup>-Multi component reactions

شود، اهمیت آن افزایش می‌یابد. به گونه‌ای که تاکنون واکنش‌های هفت و هشت جزئی نیز طراحی شده و انجام گرفته است (شکل ۱-۱) [۵].



شکل ۱-۱

توجه وعلاقه‌مندی شیمیدان‌های آلی به واکنش‌های چند جزئی باعث توسعه و پیشرفت واکنش‌های چند جزئی در راستای واکنش پذیری بیشتر و بهینه سازی آن شده است. به همین علت واکنش‌های چند جزئی از تکنیک‌های برتر در شیمی سبز محسوب می‌شوند و دارای اهمیتی روز افزون در شیمی آلی و دارویی بوده و به یکی از موثرترین و اقتصادی‌ترین ابزارها برای سنتز هم‌زمان ترکیبات تبدیل شده است. این واکنش‌ها به دلیل سرعت و بازده بالا برای سنتز هم‌زمان بسیاری از ترکیبات تحت شرایط ملایم به صورت تک ظرفی کاربرد فراوانی پیدا کرده‌اند. در نتیجه این شیوه‌ی سنتزی موجب به حداقل رساندن بازه‌ی اتلاف زمان و محصول می‌شود. همچنین تنوع و روبه‌ای ساده، سبب شده است که در طی سال‌های اخیر شیمیدان‌ها به منظور تهیه‌ی ترکیبات پیچیده به انجام واکنش‌های چندجزئی روی آورند [۶].

### ۳-۱- شیمی ایزوسیانیدها

ایزوسیانیدها یا به عبارت مرسوم ایزونیتریل‌ها، ترکیباتی هستند که به علت فعالیت بالا در طول یک و نیم قرن گذشته همواره مورد بحث شیمی‌دانان بوده‌اند. ایزوسیانیدها تنها دسته ترکیبات آلی پایدار هستند که حاوی کربن دو ظرفیتی می‌باشند. شیمی ایزوسیانیدها در سال ۱۸۳۸ کشف شد. به جز چند دوره کوتاه، شیمی ایزوسیانیدها برای بیش از یک قرن به فراموشی سپرده شد.

مشکلات و دشواری‌های سنتز ایزوسیانیدها که ناشی از بوی نامطبوع آن‌ها بود، باعث شد که حدود ۱۰۰ سال پیشرفت چشم‌گیری در زمینه‌ی ایزوسیانیدها حاصل نشود؛ به طوری‌که در طول ۱۰۰ سال اول کشف ایزوسیانیدها، تا سال ۱۹۷۱ تنها ۳۲۵ نوع ایزوسیانید توسط شیمی‌دانان سنتز شد. افرادی که برای مدت طولانی بوی ایزوسیانیدهای فرار نظیر آلیل، بنزیل، متیل، سیکلوهگزیل یا t-بوتیل ایزوسیانیدها را استنشاق می‌کردند دچار حساسیت بویایی نسبت به بوی گیاهان خشک می‌شدند. همچنین ادعا می‌شد که تنفس طولانی مدت ایزوسیانیدها باعث افزایش رویاهای شبانه در هنگام خواب می‌شود.

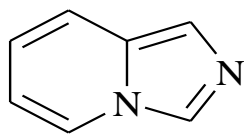
این عوامل سبب شد که تحقیقات گسترده‌ای در زمینه‌ی اثبات اثرات مضر ایزوسیانیدها انجام شود. آزمایش‌های مختلفی که در سال ۱۹۶۰ توسط شرکت بایر در مورد اثرات چندین ایزوسیانید انجام شد، ثابت کرد که این دسته از ترکیبات تنها به مقدار بسیار اندکی سمی بوده و هیچ‌گونه اثرات مخربی را بر روی انسان ندارند [۷].

پتانسیل بالای ایزوسیانیدها برای توسعه‌ی واکنش‌های چندجزئی را می‌توان از تنوع فرایند تشکیل پیوند با گونه‌های دیگر، فعالیت بالای گروه عاملی آن‌ها و نیز گزینش پذیری بالای آن‌ها دانست. گروه عاملی ایزوسیانیدها جزو معدود گروه‌های عاملی است که می‌تواند به عنوان نوکلئوفیل و الکتروفیل در یک موقعیت مشابه واکنش دهد. فقط کاربن‌ها و کربن منوکسید در این ویژگی با ایزوسیانیدها مشترک هستند. بنابراین، وجه اشتراک زیادی را می‌توان در شیمی این دسته از ترکیبات پیدا نمود. در مورد اغلب گروه‌های عاملی دیگر، واکنش با نوکلئوفیل‌ها و الکتروفیل‌ها بر روی اتم‌های متفاوت گروه عاملی صورت می‌گیرد. از طرف دیگر در واکنش‌های چندجزئی ایزوسیانیدها هیچ محدودیتی برای طبیعت الکتروفیل‌ها و نوکلئوفیل‌ها وجود ندارد [۸].

#### ۴-۱- ایمیدازوپیریدین‌ها

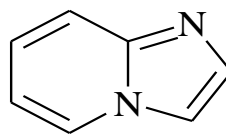
پیریدین از جمله حلقه‌های هتروسیکلی می‌باشد که در ترکیبات هتروسیکلی که از چند حلقه‌ی جوش-خورده به هم تشکیل شده‌اند، بسیار دیده می‌شود. در بسیاری از این ترکیبات حلقه‌ی پیریدینی به یک حلقه‌ی پنج ضلعی یا شش ضلعی دیگر که حاوی هترواتم‌های دیگر است متصل می‌شود [۹].

دو دسته‌ی مهم ایمیدازوپیریدین‌ها شامل دو ایزومر ایمیدازو [۲،۱-a] پیریدین و ایمیدازو [۵،۱-a] پیریدین می‌باشد؛ که ساختار دو ایزومر در زیر آورده شده‌است:



(۲)

ایمیدازو[۵-ا-۱]پیریدین



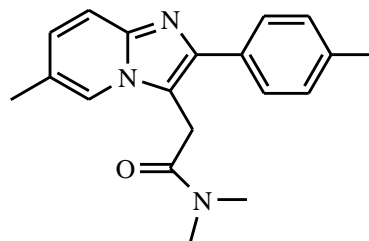
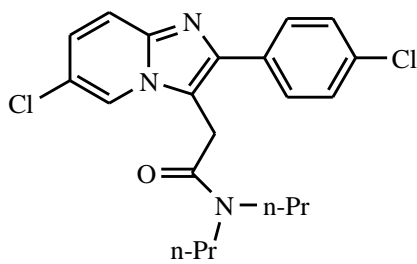
(۱)

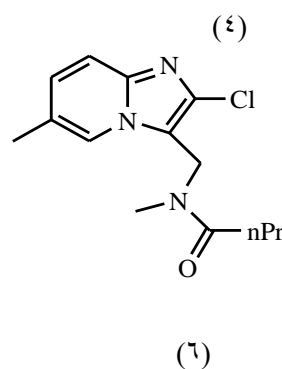
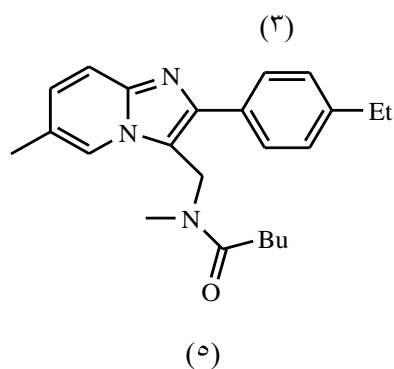
ایمیدازو[۲-ا-۱]پیریدین

### ۵-۱-ایمیدازو[۲-ا-۱]پیریدین‌ها

شیمی ایمیدازو[۲-ا-۱]پیریدین‌ها از شروع قرن گذشته تاکنون به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است، که علت آن فعالیت‌های مهم بیولوژیکی این ترکیبات می‌باشد [۱۰]. ایمیدازو[۲-ا-۱]پیریدین‌ها کاربرد قابل توجه‌ای در صنعت داروسازی دارند، زیرا فعالیت‌های بیولوژیکی آن‌ها در یک دامنه‌ی وسیعی از طبقه درمانی به کار برده شده است [۱۱]. از خواص بیولوژیکی مهم این ترکیبات می‌توان خواص ضد ویروس، ضد قارچ [۱۲]، ضد التهاب [۱۳]، ضد درد [۱۴] و ضد تب [۱۵] را نام برد. علاوه بر اینها این ترکیبات به عنوان بازدارنده‌ی بتا-آمیلوئیدها [۱۶] و همچنین به عنوان پذیرنده‌ی بنزودیازپین‌ها و گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) نیز عمل می‌کنند [۱۷]. ایمیدازو[۲-ا-۱]پیریدین‌ها عامل ضد اضطراب و افزایش دهنده‌ی قدرت انقباض ماهیچه‌های قلب نیز هستند [۱۸].

از داروهای معروف که در ساختمان آن‌ها این اسکلت به طور مستقیم قابل دسترس می‌باشد، می‌توان آلپیدم (۳)، زولپیدم (۴)، نکوپیدم (۵) و ساریپیدم (۶) را نام برد [۱۹].

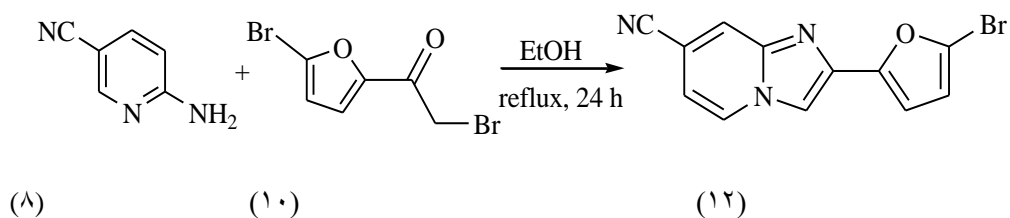
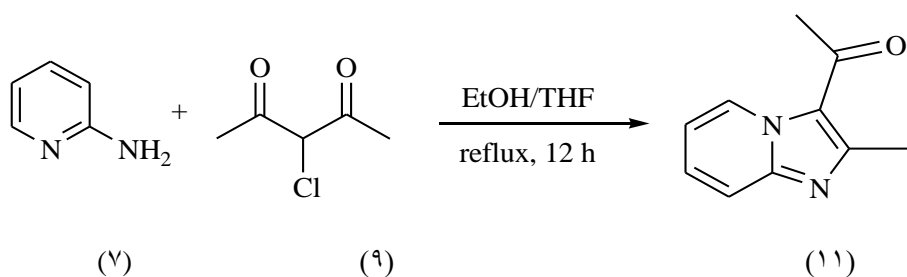




آلپیدم و زولپیدم داروهای ضد اضطراب بوده و بیشتر به عنوان داروهای خواب آور شناخته می شوند. آلپیدم اولین بار در سال ۱۹۹۱ در فرانسه سنتز شد.

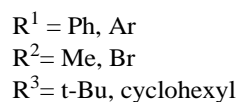
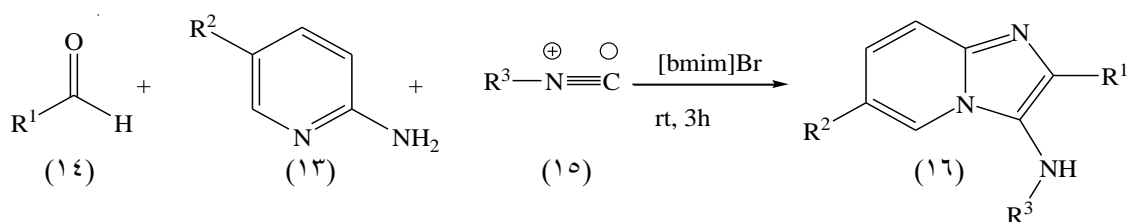
### ۶-۱- روش های سنتز ایمیدازو[۱,۲-a]پیریدین ها

روش های بسیار زیادی برای سنتز ایمیدازو[۱,۲-a]پیریدین ها ارائه شده است. اما در بین این روش ها، روش کلاسیک، تراکم ۲-آمینو پیریدین با یک  $\alpha$ -هالو کربونیل است. در زیر دو روش سنتز مشتقات ایمیدازو[۱,۲-a]پیریدین ها (۱۱،۱۲) بر مبنای استفاده از ۲-آمینو پیریدین و  $\alpha$ -هالو کربونیل گزارش شده است [۲۰-۲۱].

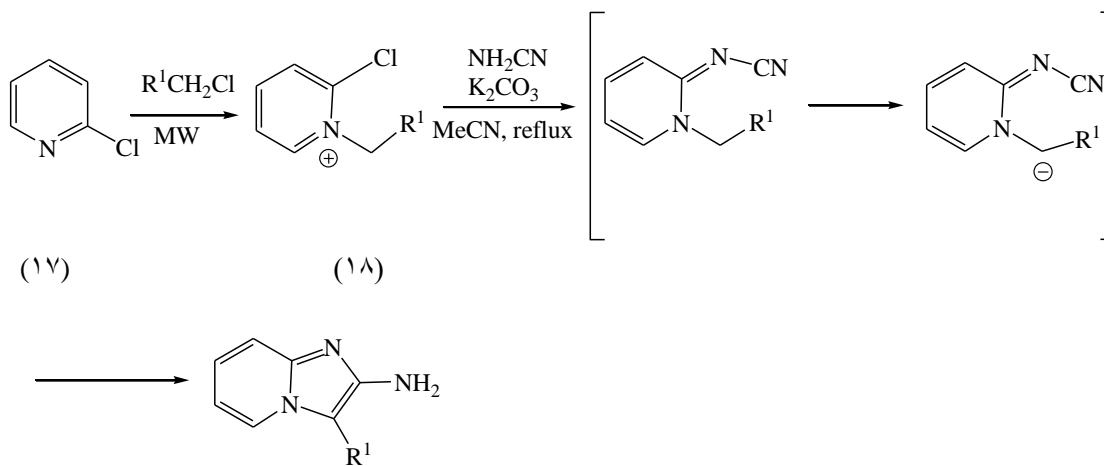


واکنش‌های چند جزیی به طور خاص برای سنتزهای ترکیبی مناسب بوده و همان طور که می‌دانیم سنتز-های ترکیبی یک دسترسی آسان برای تهیه اکثر هتروسیکل‌ها و از جمله مشتقات ایمیدازو[a-1,2]پیریدین‌ها ایجاد می‌کنند [۲۲].

زمانی که ۲-آمینو پیریدین (۱۳) با آلدهید (۱۴) و یک ایزوسیانیید (۱۵) در حضور کاتالیزگر اسید لوئیس واکنش دهد، ۳-آمینوایمیدازو[a-1,2]پیریدین متناظر (۱۶) با راندمان بالا ایجاد می‌شود. به علت موثر بودن این واکنش سه جزیی یوگی<sup>۲</sup>، برای بهبود در زمان واکنش از تکنیک‌های ماکروویو و مایع یونی استفاده می‌شود [۲۳].



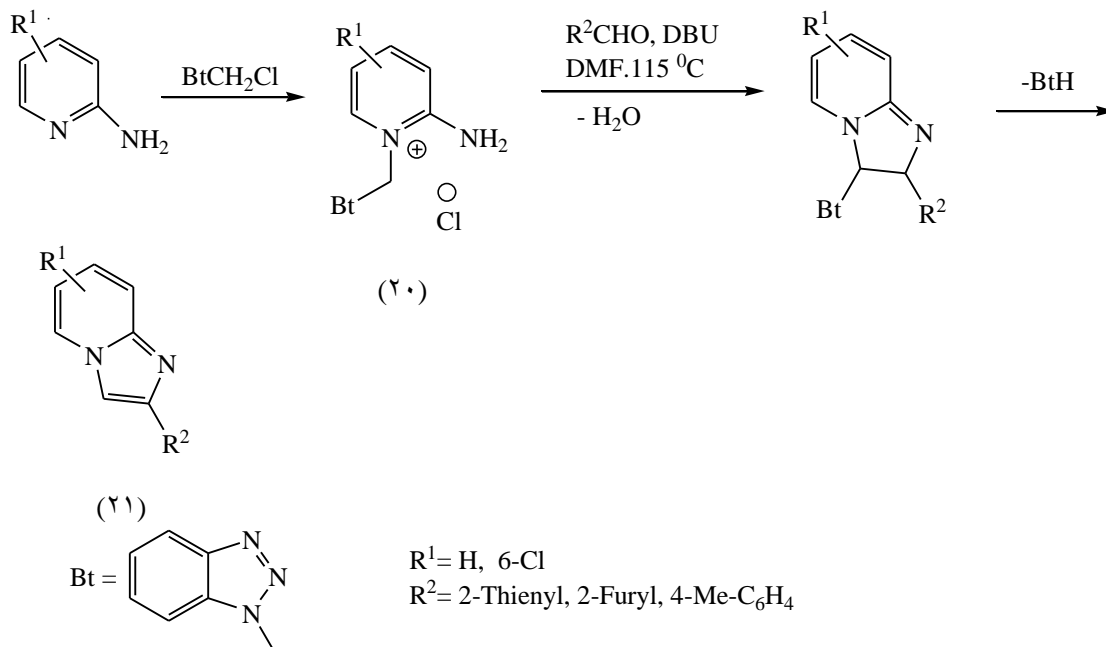
یکی از موثرترین روش‌های سنتز ایمیدازو[a-1,2]پیریدین‌ها (۱۹) استفاده از ۲-کلرو پیریدین (۱۷) است. در این واکنش ابتدا نیتروژن پیریدین به وسیله‌ی یک آلکیل هالید آلیله شده و به دنبال آن در مرحله دوم این حدواسط فعال (۱۸) با سیانامید تحت شرایط بازی وارد واکنش می‌شود [۲۴].



<sup>۲</sup>-Ugi Reaction, R<sup>1</sup> = COEt, CPh, SMe

(۱۹)

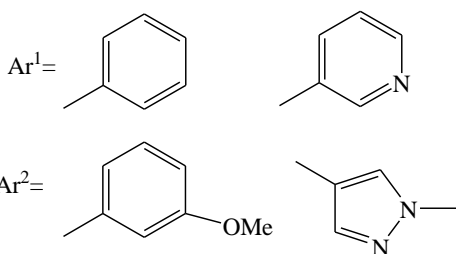
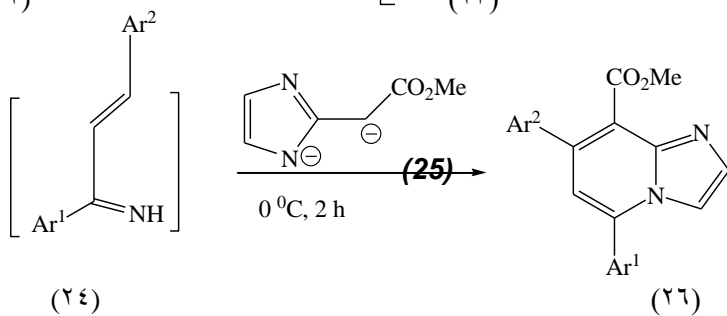
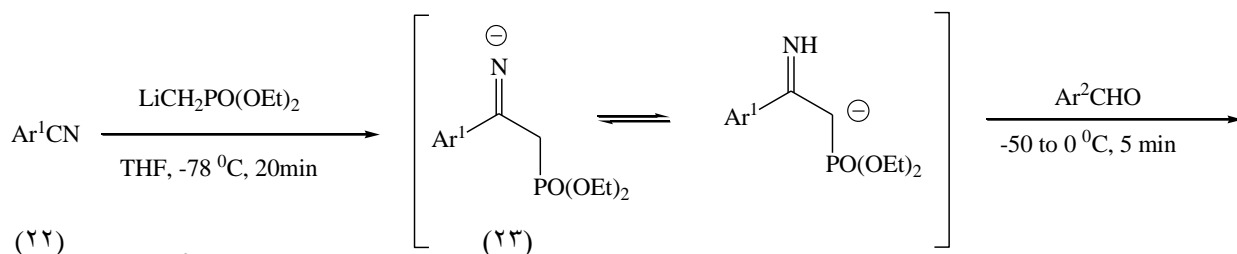
کاتریسکی<sup>۳</sup> یک سنتز موثر برای مشتقات ایمیدازو[a-1,2]پیریدین‌ها(۲۱) بر اساس ۲-آمینو-۱- $\alpha$ -بنزوتتری آزولو-ایل متیل<sup>۴</sup> پیریدینیوم کلراید(۲۰) با آلدهیدهای آروماتیک در حضور باز DBU<sup>۴</sup> گزارش کرد[۲۵].



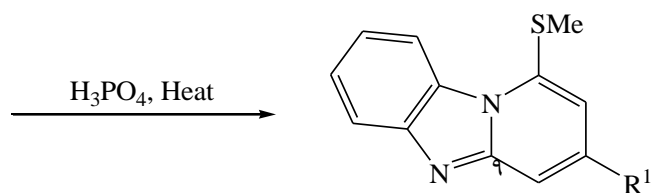
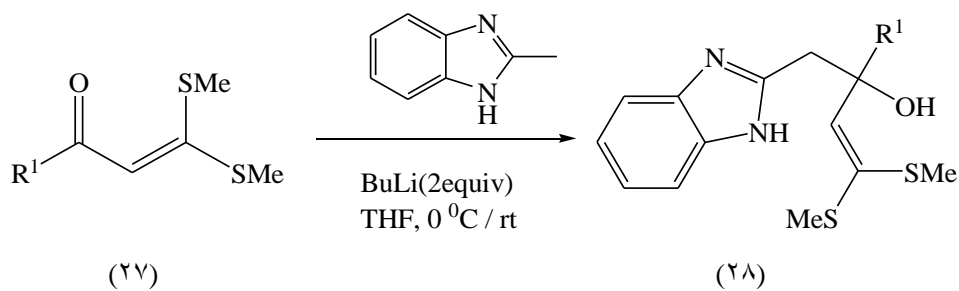
همچنین سنتز مشتقات ایمیدازو[a-1,2]پیریدین‌ها(۲۶) با استخلاف آریل اخیرا بر اساس واکنش حلقوی شدن حلقه‌ی اصلی تهیه شده‌اند. در این سنتز نیتریل آروماتیک(۲۲) با لیتو فسفونات واکنش داده و حدواسط آنیونی(۲۳) ایجاد می شود. واکنش بعدی آن با آلدهید یک ترکیب ایمین (۲۴) می دهد که در واکنش با دی آنیون ایمیدازولی(۲۵) در نهایت محصول تولید می‌شود[۲۶].

<sup>۳</sup>-katrizki

<sup>۴</sup>-1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene



در سنتز دیگری بر مبنای استفاده از دی آنیون‌های ایمیدازولی، واکنش این ترکیبات با یک سری از اکسو کتن دی تیو استال‌ها (۲۷) حدواسط (۲۸) تشکیل می‌شود که به طور خود به خودی همراه با حذف آب محصول (۲۹) را تولید می‌کند [۲۷].





## ۷-۱- استفاده از کاتالیزگرهای جذب شده بر روی بستر جامد و شرایط بدون حلال در

### واکنش‌های آلی

در سال‌های اخیر، استفاده از کاتالیزگرهای جذب شده بر روی بسترهای جامد توجه زیادی را در صنعت و تحقیقات دانشگاهی به خود جلب کرده است. از خواص ویژه این کاتالیزگرها می‌توان انتخاب‌گری بالای جداسازی آسان از محیط واکنش، قابلیت استفاده مجدد و سازگاری با محیط زیست را نام برد [۲۸]. سیلیکاژل یکی از نگه‌دارنده‌های مهم بوده که به دلیل قیمت ارزان، در دسترس بودن و مضر نبودن برای محیط زیست به طور وسیع در واکنش‌های آلی به کار برده می‌شود [۲۹].

اسیدهای جذب شده بر روی بستر جامد، کاتالیزگرهایی هستند که در دو دهه اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. فعالیت و انتخاب‌گری بالای این کاتالیزگرها به دلیل سطح وسیع آن‌ها، منجر به عملکرد بهتر نسبت به کاتالیزگرهای کلاسیک می‌شود [۳۰].

گرچه کاربرد اسیدهای جذب شده بر روی سیلیکاژل در سنتزهای آلی کاملاً مشهود است اما گزارش‌های کمی در مورد استفاده از این کاتالیزگرهای جذب شده در پیشرفت واکنش‌های آلی ارائه شده است [۳۱].

از طرفی در بسیاری از فرآیندهای سنتزی از حلال‌های آلی استفاده می‌شود که این امر از لحاظ زیست محیطی نامناسب و مغایر با شیمی سبز می‌باشد. از این جهت یک روش موثر برای حل کردن این مشکل استفاده از شرایط بدون حلال است که منجر به سنتزهای آسان‌تر، ذخیره انرژی می‌شود [۳۲].

# فصل دوم

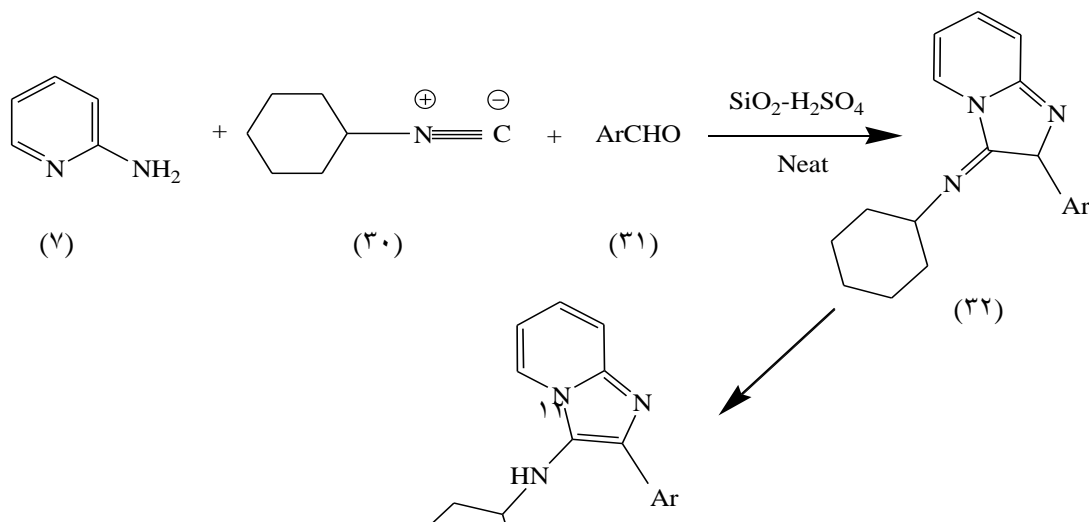
بحث و بررسی نتایج

## ۱-۲- بحث و بررسی نتایج

ایمیدازو[۱،۲-a] پیریدین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی در صنایع دارویی کاربرد وسیعی دارند و در سنتز انواع داروهای ضد درد، آرام بخش، خواب آور [۱۴]، ضد ویروس، ضد باکتری و ضد قارچ [۱۲] استفاده می‌شوند.

بررسی متون علمی نشان می‌دهد که تاکنون تلاش‌های زیادی برای سنتز این ماده با کاتالیزگرهای مختلف انجام گرفته است، اما اغلب استفاده از این کاتالیزگرها با عوارضی هم‌چون استفاده از مواد سمی و خوردنده، مرحله‌ی خنثی سازی اسیدهای قوی، شست و شوهای نامطلوب و زمان طولانی واکنش، محدود می‌شود. از این رو آرایه روش جدیدی برای سنتز این ترکیبات با استفاده از شرایط ملایم‌تر، سازگار با محیط زیست، زمان واکنش کوتاه، جداسازی آسان با بازده و خلوص بالا ضروری به نظر می‌رسد.

از آنجا که سنتز این ترکیبات با سیلیکاژل اسیدی در شرایط بدون حلال تاکنون گزارش نشده است و با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، در این پروژه مشتقات ایمیدازو[۱،۲-a] پیریدین با استفاده از واکنش ۲-آمینو پیریدین (۷)، سیکلوهگزیل ایزوسیانید (۳۰) و آلدهیدهای آروماتیک (۳۱) در حضور کاتالیزگر سیلیکاژل اسیدی در شرایط بدون حلال در دمای  $110^{\circ}\text{C}$  با بهره‌ی بالا سنتز گردید.



**(33)**

## ۲-۲- سنتز سیلیکاژل اسیدی

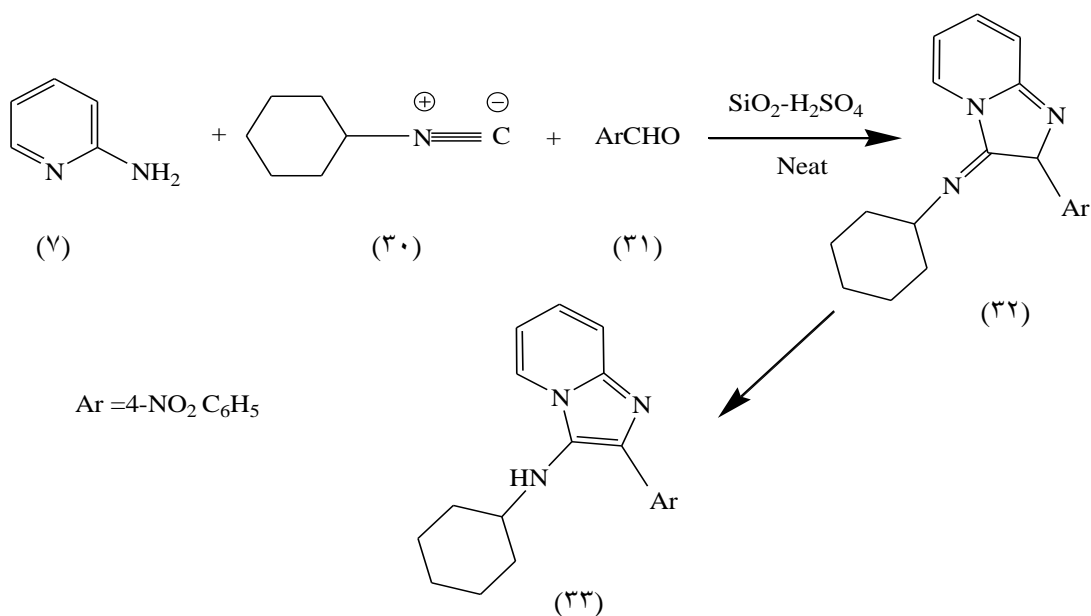
از واکنش ۳ درصد وزنی سیلیکاژل با اسید سولفوریک غلیظ تحت شرایط رفلکس به مدت ۲ ساعت در حلال استون کاتالیزگر سیلیکاژل اسیدی تهیه گردید [۳۳].

## ۲-۳- بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش ۲-آمینوپیریدین (۷) با پارا نیترو بنزآلدهید (۳۱a) و سیکلو هگزیل ایزوسیانید (۳۰) به عنوان مبنا استفاده شده و اثر حلال، کاتالیزگرهای مختلف و دما بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی در جدول (۲-۱) نشان داده شده است.

طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از سیلیکاژل اسیدی در شرایط بدون حلال و در دمای  $110^{\circ}\text{C}$  می باشد.

در مرحله بعدی با استفاده از این شرایط بهینه مشتقات ایمیدازو [a-1,2] پیریدین (۳۳a-g) سنتز شدند.



جدول ۱-۲- مطالعه اثر حلال، دما و کاتالیزگرهای مختلف بر روی واکنش پارانیتر بنزالدهید (۳۴) با ۲-آمینو پیریدین (۷) و سیکلو هگزیل ایزو سیانید (۳۰).

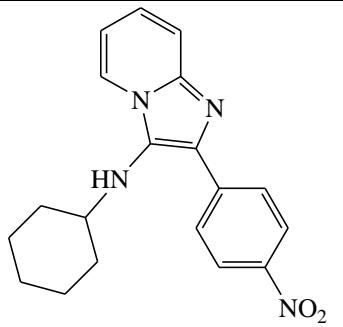
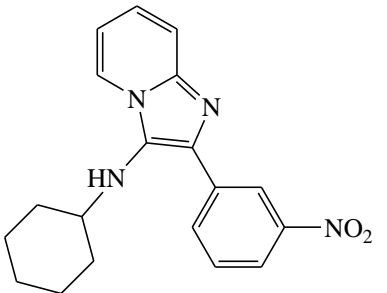
ردیف	کاتالیزور	حلال	زمان	دما	بهره واکنش (%)
۱	سیلیکاژل اسیدی	آب	۶۰ min	۱۰۰ °C	۶۴
۲	سیلیکاژل اسیدی	اتانول	۴۵ min	۸۰ °C	۷۵
۳	سیلیکاژل اسیدی	استونیتریل	۳۰۰ min	۸۰ °C	۷۵
۴	سیلیکاژل اسیدی	Neat	۴۸۰ min	۵۰ °C	۸۰
۵	سیلیکاژل	Neat	۳۰۰ min	۱۱۰ °C	—
۶	سیلیکاژل اسیدی	Neat	۳ min	۱۱۰ °C	۸۵

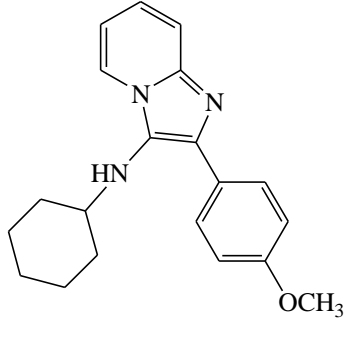
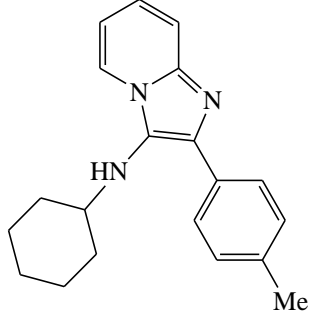
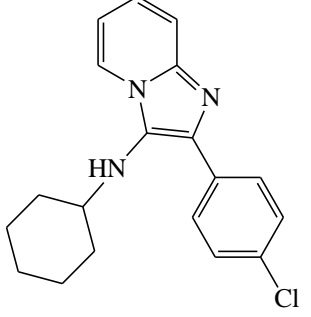
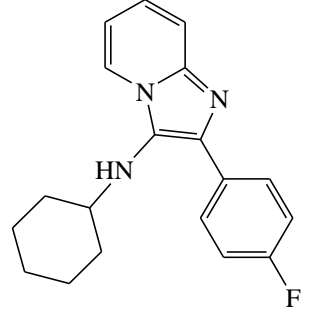
با توجه به جدول ۱-۲- بهترین راندمان مربوط به شرایط بدون حلال و کاتالیزگر سیلیکاژل اسیدی می باشد.

۲-۴- سنتز مشتقات *N*-سیکلوهگزیل-۲-آریل ایمیدازو [a-۱,۲] پیریدین-۳-آمین (۳۳a-g)

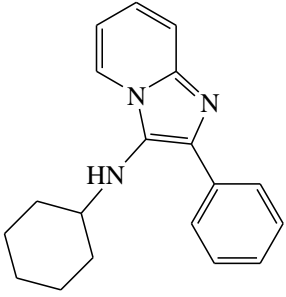
با استفاده از شرایط بهینه‌ی بدست آمده، آلدئیدهای آروماتیک مختلف (۳۱a-g) با سیکلوهگزیل ایزوسیانید (۳۰) در حضور ۲-آمینوپیریدین (۷) واکنش داده شده و مشتقات ایمیدازو [a-۱,۲] پیریدین (g-۳۳a) سنتز گردیدند که نتایج آن در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول ۲-۲- بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات *N*-سیکلوهگزیل-۲-فنیل-ایمیدازو [a-۱,۲] پیریدین-۳-آمین

ردیف	ساختار	زمان	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	دمای ذوب مرجع (°C)
۳۳a		۳ min	۸۵	۲۰۱-۲۰۳	۲۰۳-۲۰۵ <sup>[۳۴]</sup>
۳۳b		۵min	۸۰	۱۹۹-۲۰۱	گزارش نشده

33c		6 min	75	145-147	149-151 <sup>[34]</sup>
33d		10 min	70	169-171	166-169 <sup>[34]</sup>
33e		7 min	65	190-192	198-199 <sup>[34]</sup>
33f		7 min	60	159-161	167-169 <sup>[34]</sup>



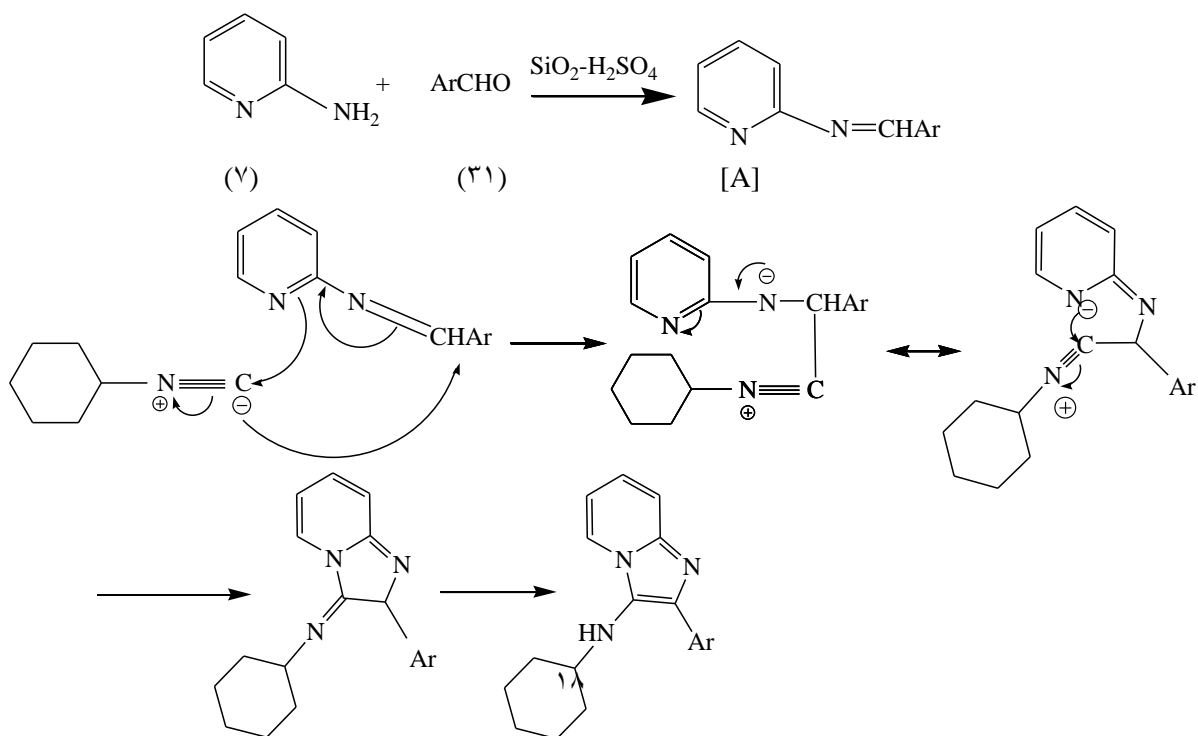
۳۳g		Δmin	۷۰	۱۸۹-۱۹۱	۱۹۸-۲۰۰ [۳۴]
-----	---	------	----	---------	--------------

با توجه به جدول ۲-۲ وجود گروه الکترون کشنده بر روی حلقه‌ی آلدهید سبب کاهش زمان انجام واکنش و افزایش نسبی راندمان شده، این موضوع را می‌توان مربوط به تشکیل راحت‌تر حد واسط ایمین و حمله بهتر ایزوسیانید به ایمین نسبت به آلدهیدهای فاقد استخلاف یا با استخلاف الکترون دهنده دانست.

### ۵-۲- مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی شامل تشکیل اولیه حدواسط ایمین [A] به وسیله تراکم آلدهیدهای آروماتیک (۳۱) و ۲-آمینوپیریدین (۷) بوده و پس از واکنش این حدواسط با سیکلو هگزیل ایزوسیانید (۳۰) حلقه‌زایی انجام شده و حدواسط [B] تشکیل می‌شود که پس از ایجاد تاتومری، محصول (۳۳) تولید می‌شود.

لازم به ذکر است که سیلیکاژل اسیدی برای فعال کردن آلدهید و واکنش آن با ۲-آمینو پیریدین و تشکیل ایمین مربوطه ضروری است.



### ۲-۶-۲-شواهد طیفی *N*-سیکلوهاگزیل-۲-آریل ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین-۳-آمین

#### ۱-۲-۶-۲-*N*-سیکلوهاگزیل-۲-(۴-نیتروفنیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین-۳-آمین

طیف  $^1\text{H NMR}$  این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های گروه سیکلوهاگزیل را به صورت چندتایی در  $\delta 0.9-1.7$  با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه سیکلوهاگزیل به صورت چندتایی در  $\delta 2.8$  با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون NH به صورت دوتایی در  $\delta 4.9$  با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه پیریدین به صورت چندتایی در  $\delta 6.8-7.5$  برای سه پروتون و پیک در ناحیه  $\delta 8.1-8.6$  به صورت چندتایی با سطح زیر پیک پنج پروتون، مربوط به حلقه‌ی پیریدین و آروماتیک می‌باشد (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH به صورت جذب تیز در  $3230\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده و جذب مربوط به گروه نیترو در  $1510$  و  $1337\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۲).

#### ۲-۲-۶-۲-*N*-سیکلوهاگزیل-۲-(۳-نیتروفنیل) ایمیدازو[۱،۲-*a*] پیریدین-۳-آمین

طیف  $^1\text{H NMR}$  این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های گروه سیکلوهاگزیل را به صورت چند-تایی در  $\delta 0.9-1.9$  با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه سیکلوهاگزیل به صورت چندتایی در  $\delta 2.8$  با

سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون NH به صورت دوتایی در  $\delta 5$  با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون های حلقه آروماتیک و پیریدین به صورت چندتایی در  $\delta 6/8-7/9$  برای چهار پروتون و  $\delta 7/9-8/9$  به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون برای حلقه آروماتیک و پیریدین و  $\delta 8/9-9/3$  یک پروتون آروماتیک را به صورت یکتایی نشان می دهد (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH به صورت جذب تیز در  $3248 \text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده و جذب مربوط به گروه نیترو در  $1523-1347 \text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۴).

### ۳-۶-۲-N-سیکلو هگزیل-۲-(۴-متیل فنیل) ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین -۳-آمین

طیف  $^1\text{H NMR}$  این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون های گروه سیکلو هگزیل را به صورت چندتایی در  $\delta 0/9-1/8$  با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون های گروه متیل در  $\delta 2/3$  به صورت یک تایی با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون CH حلقه سیکلو هگزیل به صورت چندتایی در  $\delta 2/8$  با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون NH به صورت دوتایی در  $\delta 4/8$  با سطح زیر پیک یک پروتون، و پروتون های حلقه آروماتیک و پیریدین به صورت چندتایی در  $\delta 6/8-7/8$  برای پنج پروتون و  $\delta 7/8-8/5$  با سطح زیر پیک سه پروتون را نشان می دهد (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH به صورت جذب تیز در  $3216 \text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است (طیف شماره ۶).

### ۲-۷- نتیجه گیری

مطالعه ی متون علمی شیمی نشان می دهد که تحقیقات وسیعی بر روی ایمیدازوپیریدین ها به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی آن ها انجام شده و در حال حاضر گروه هایی در این زمینه فعال می باشند. در این کار

پژوهشی با استفاده از سیلیکاژل اسیدی مشتقات مشتقات  $N$ -سیکلو هگزیل-۲-آریل ایمیدازو [a-۱,۲] پیریدین  
۳-آمین سنتز گردید. که از ویژگی های این روش می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- تک‌طرفی بودن واکنش، عدم نیاز به جداسازی واسطه‌ها و انجام واکنش در مراحل بعدی، که بهره‌ی  
واکنش را کاهش دهد.

۲- ساده بودن شرایط واکنش.

۳- استفاده از کاتالیزگر ناهمگن که به راحتی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

### ۱-۲- آینده‌نگری

با توجه به روش بکار گرفته شده در سنتز مشتقات  $N$ -سیکلو هگزیل-۲-آریل ایمیدازو [a-۱,۲] پیریدین  
۳-آمین می‌توان سنتز ناجور حلقه‌های دیگر از جمله پیریمیدین و پیرازین را با استفاده از سیلیکاژل اسیدی  
انجام داد.

# فصل سوم

# بخش تجربی

## ۳-۱ - بخش تجربی

## ۳-۲ - دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ( $^1\text{H NMR}$ ) میدان  $80\text{ MHz}$  توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، چندتایی (m) مشخص شده اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص KBr گرفته شده‌اند.

فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی ( $\text{cm}^{-1}$ ) می‌باشند.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

### ۳-۳- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس و مرک خریداری شده‌اند.

### ۳-۴- تهیه‌ی مشتقات *N*-سیکلوهگزیل-۲-آریل ایمیدازو[*a*-۱,۲]پیریدین-۳-آمین

مخلوطی از ۲-آمینو پیریدین (۱mmol)، مشتقات آلدهیدهای آروماتیک (۱mmol)، سیکلوهگزیل ایزوسیانید (۱/۲mmol) و سیلیکاژل اسیدی (۰/۱g) در شرایط بدون حلال و دمای °C ۱۱۰ حرارت داده شد. پس از انجام واکنش، محصول ابتدا با کلروفرم حل شده، صاف گردید تا سیلیکاژل آن جدا شود. بعد از تبخیر شدن حلال، به آن اتیل استات اضافه شده و صاف گردید که پس از حذف حلال، محصول مورد نظر بدست آمد.

دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

### ۱-۳-۴-۲-سیکلوهگزیل-۲-(۴-نیتروفنیل) ایمیدازو[*a*-۱,۲]پیریدین-۳-آمین

دمای ذوب : ۲۰۱-۲۰۳

بهره واکنش : ۸۵٪

<sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (۸۰MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>): ۰/۹-۱/۷ (m, ۱۰H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), ۲/۸ (m, ۱H, CH), ۴/۹ (d, ۱H, NH), ۶/۸-۷/۳ (m, ۳ CH of Pyridine), ۸/۱-۸/۶ (m, ۵ H, ArH, CH of Pyridine); IR,  $\nu$  (KBr): ۳۲۳۰ (NH), ۱۵۱۰, ۱۳۳۷ (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### ۲-۳-۴-۲-سیکلوهگزیل-۲-(۳-نیتروفنیل) ایمیدازو[*a*-۱,۲]پیریدین-۳-آمین

دمای ذوب : ۱۹۹-۲۰۱

بهره واکنش : ۸۰٪

<sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (۸۰MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>): ۰/۹-۱/۹ (m, ۱۰H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), ۲/۸ (m, ۱H, CH), ۵ (d, ۱H, NH), ۶/۸-۷/۹ (m, ۴ H, ArH, CH of Pyridine), ۷/۹-۹/۳ (m, ۳ H, ArH, CH of Pyridine), ۸/۹-۹/۳ (s, ۱H, ArH); IR,  $\nu$  (KBr): ۳۲۴۸ (NH), ۱۳۴۷, ۱۵۲۳ (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

۴-۳-۴-N-سیکلو هگزیل-۲-۴-متیل فنیل) ایمیدازو[۱,۲-a] پیریدین-۳-آمین

دمای ذوب: ۱۶۹-۱۷۱

بهره واکنش: ۷۰٪

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  ( $80\text{ MHz DMSO-}d_6$ ):  $0.9-1.8$  (m,  $10\text{ H, C}_5\text{H}_{10}$ ),  $2.3$  (s,  $3\text{ H, CH}_3$ ),  $2.8$  (m,  $1\text{ H, CH}$ ),  $4.8$  (d,  $1\text{ H, NH}$ ),  $6.8-7.8$  (m,  $5\text{ H, ArH, CH of Pyridine}$ ),  $7.8-8.5$  (m,  $5\text{ H, ArH, CH of Pyridine}$ ); IR,  $\nu$  (KBr):  $3216$  (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

# مراجع

## **References:**

[١] Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.

[٢] (a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7753; (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.

[٣] Terrett, N. K. *Combinatorial Chemistry*; Oxford University Press: New York, **1998**.

[٤] Adib, M.; Sheikhi, E.; Rezaei, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3191.



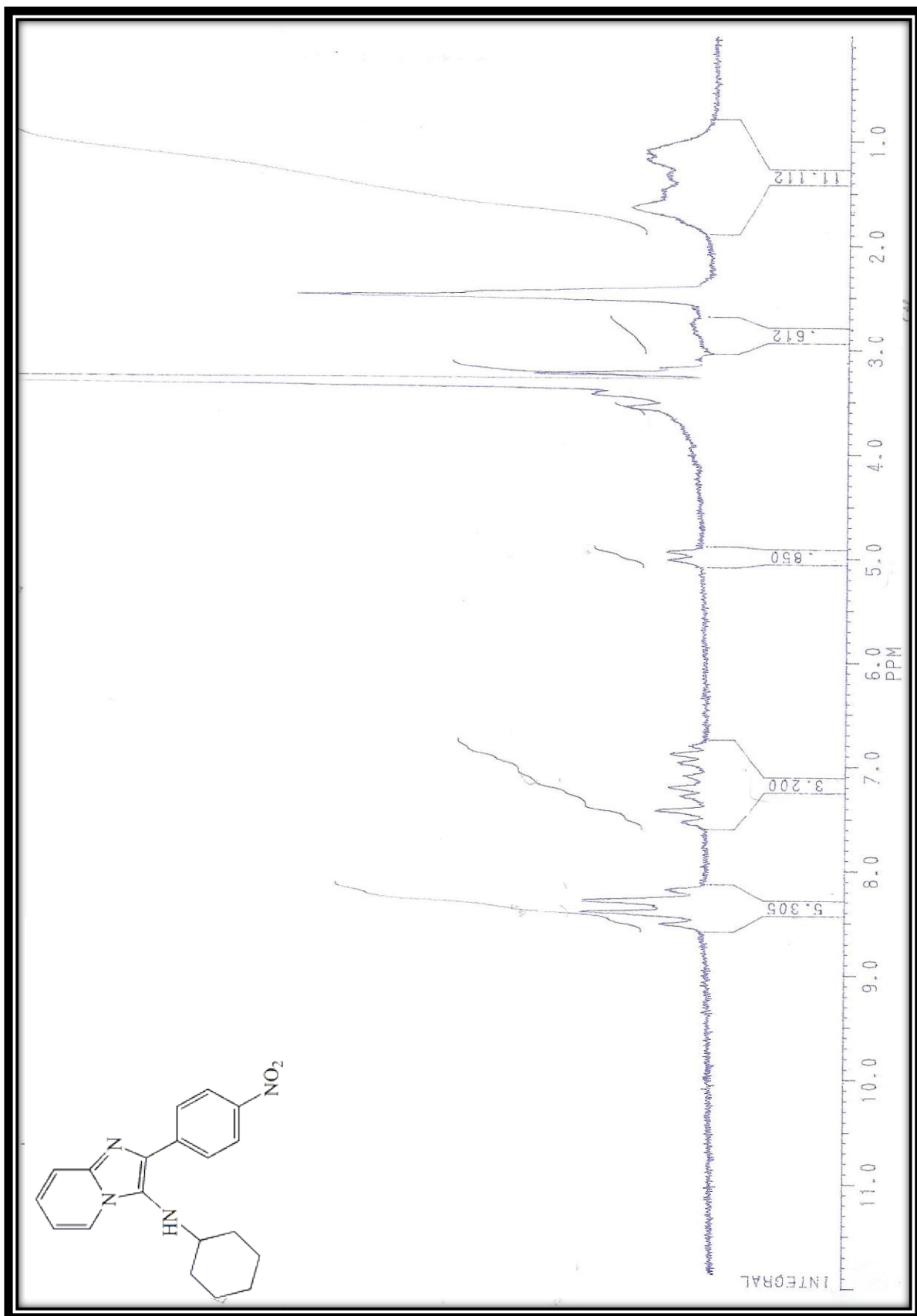
- [Δ] Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 563
- [ϵ] (a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168; (b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.
- [Υ] Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17
- [Λ] Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702.
- [ϩ] Katritzky, A. R.; Rees, C. Pergamon. Oxford. **1984**, *6*, 607.
- [ϩ·] Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552.
- [ϩϩ] Elhakmaoui, A.; Gueiffier, A.; Milhavet, J. C.; Blache, Y.; Chapat, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1937.
- [ϩϩ] Ismail, M. A.; Brun, R.; Wenzler, T.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3658.
- [ϩϩ] Lacerda, R. B.; De Lima, C. K.; Da Silva, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 74.
- [ϩϩ] Byth, K. F.; Culshaw, J. D.; Green, S.; Oakes, S.; Thomaset, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2245.
- [ϩΔ] Fookes, C. J. R.; Pham, T. Q.; Mattner, F.; Greguric, I.; Loc'h, C.; Liu, X.; Berghofer, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3700.
- [ϩϵ] Dimauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013.
- [ϩΥ] (a) Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743. (b) Mishra, S.; Ghosh, R. *Synthesis.* **2011**, 3463.
- [ϩΛ] Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552.
- [ϩϩ] a) Okubo, T.; Yoshikawa, R.; Chaki, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 423. b) Jain, A. N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 947. c) Swainston Harrison, N.; Keating, G. M. *CNS Drugs.* **2005**, *19*, 65. d) Hsu, N.; Jha, S. K.; Coleman, T. *Behav Brain Res.* **2009**, *19*; 201.
- [ϩ·] Lacerda, R. B.; DeLima, C. K.; Da Silva, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 74.

- [۲۱] Ismail, M. A.; Brun, R.; Wenzler, T.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D. Boykin, D. W, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3658.
- [۲۲] Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiozaki, K.; Tsai, S, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3665.
- [۲۳] Shaabani, A.; Soleimani, E.; Maleki, A, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3031.
- [۲۴] Vega, J. A.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Ezquerra, J.; Hamdouchi, C, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2317.
- [۲۵] Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Long, Q. H.; He, H. Y.; Steel, P. J, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9201.
- [۲۶] Kiselyov, A. S, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2941.
- [۲۷] Panda, K.; Suresh, J. R.; Ila, H.; Junjappa, H, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3498.
- [۲۸] Sharifi, A.; Abaee, M. S.; Tavakoli, A.; Mirzaei, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 113.
- [۲۹] Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Zolfigol, M. A.; Hojati, S. F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 65.
- [۳۰] Tammami, B.; Firouzabadi, H.; Ebrahimzadeh, F.; Hartani, K.; Dulloubi, H. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, *6*, 722.
- [۳۱] Corma, A.; Garcia, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1391.
- [۳۲] Tadashi, A.; Toshio, T.; Mitsuo, K. *Synlett.* **2004**, *13*, 2307.
- [۳۳] Charez, F.; Codinez, R, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 159
- [34]** Bode, M. L.; Gravestock, D.; Moleele, s. s.; Vander Westhuyzen, C. W.; Pelly, S. C.; Steenkamp, P. A.; Hoppe, H. C.; Khan, T.; Nkabinde, L. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *19*, 4227.

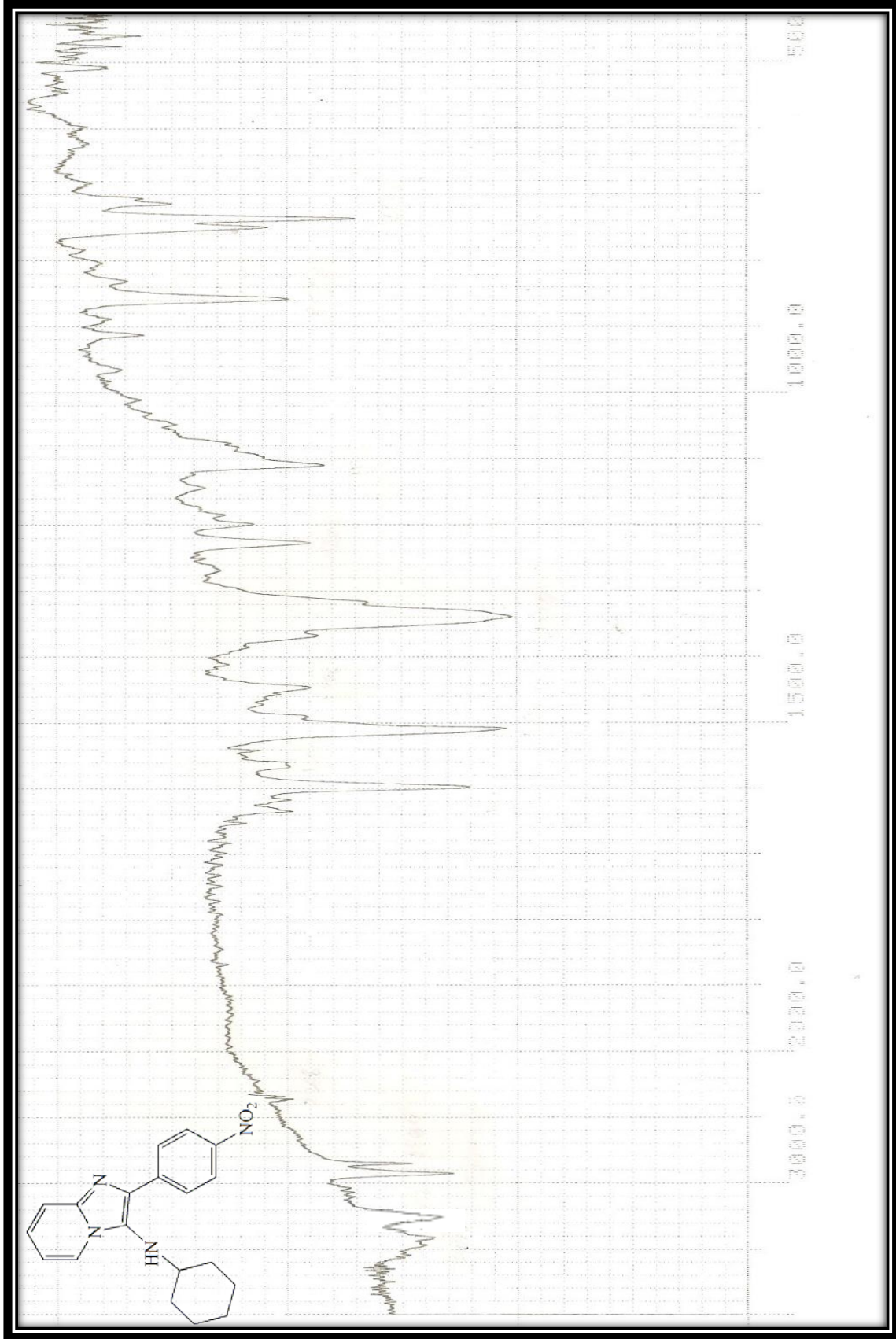


# ضمیمہ

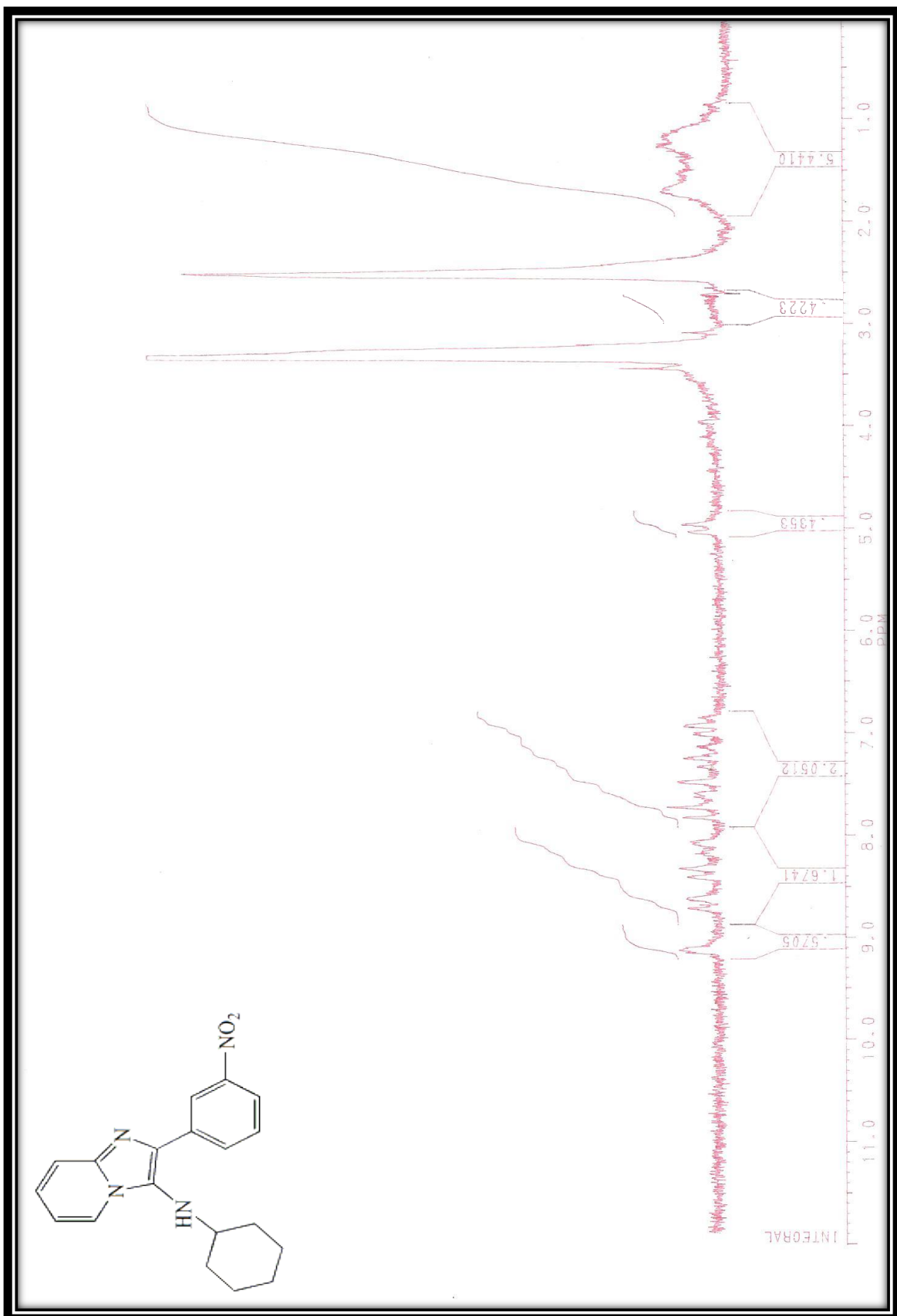
طیف شماره 1



طیف شماره 2

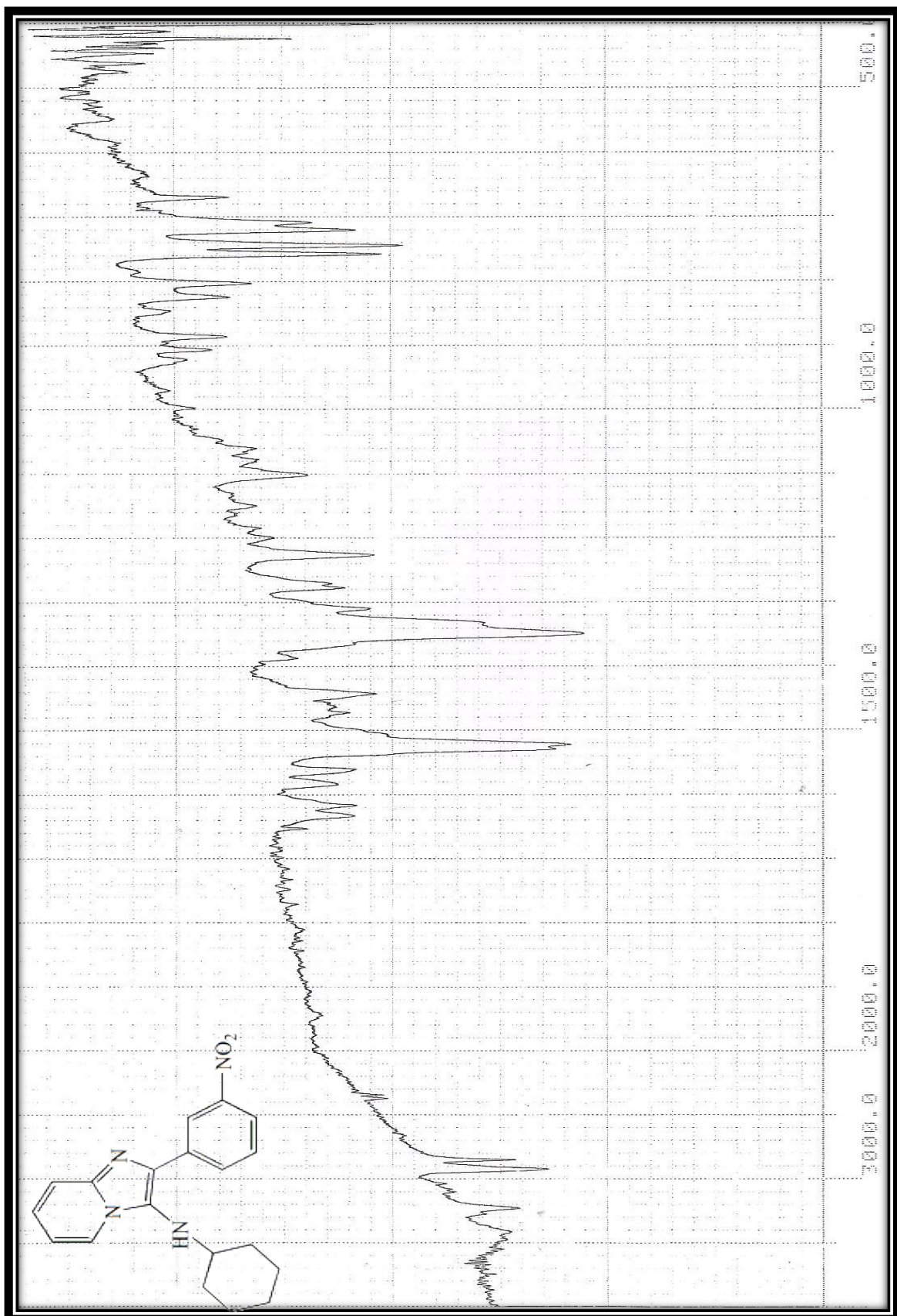


طیف شماره 3

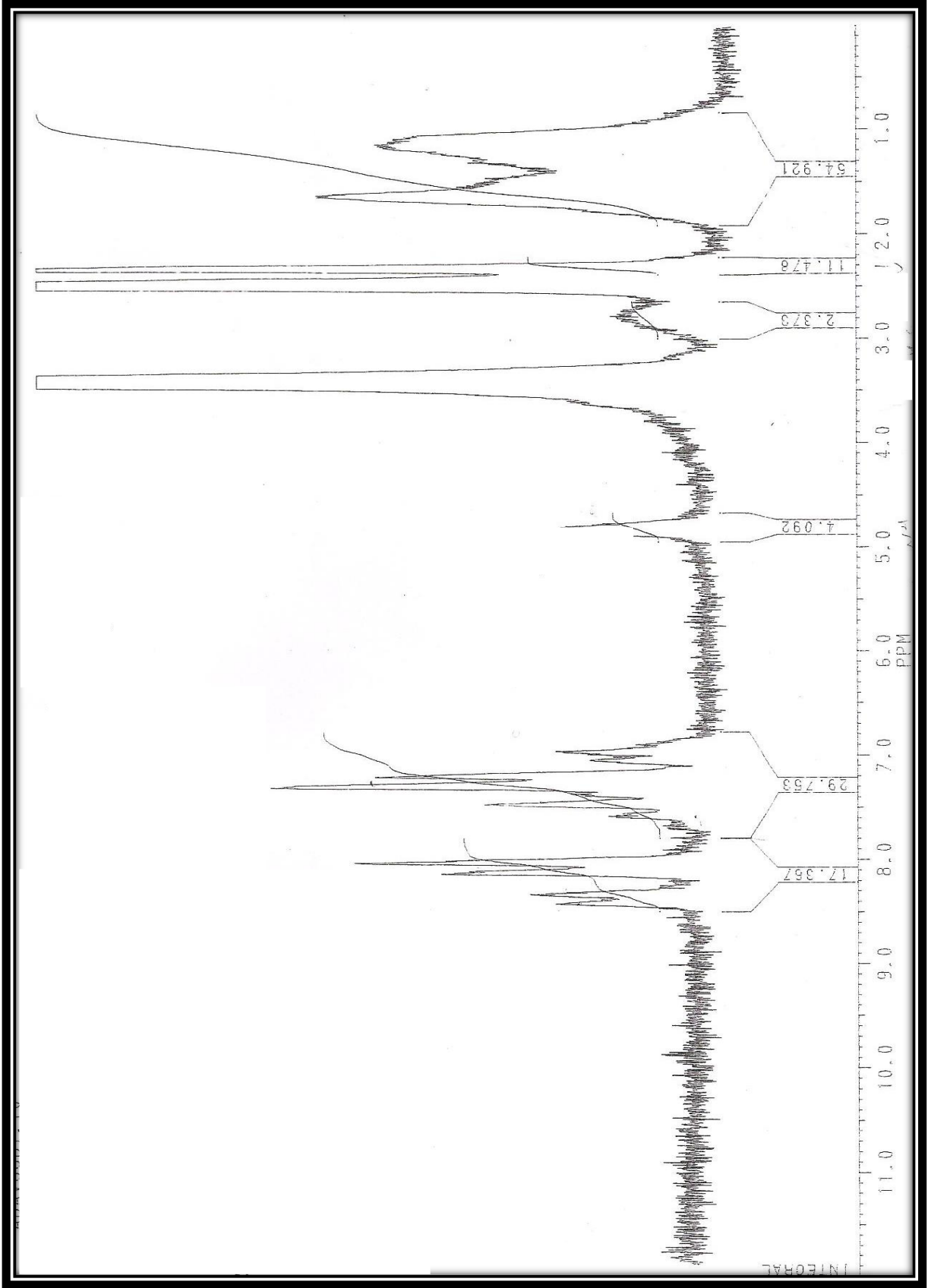




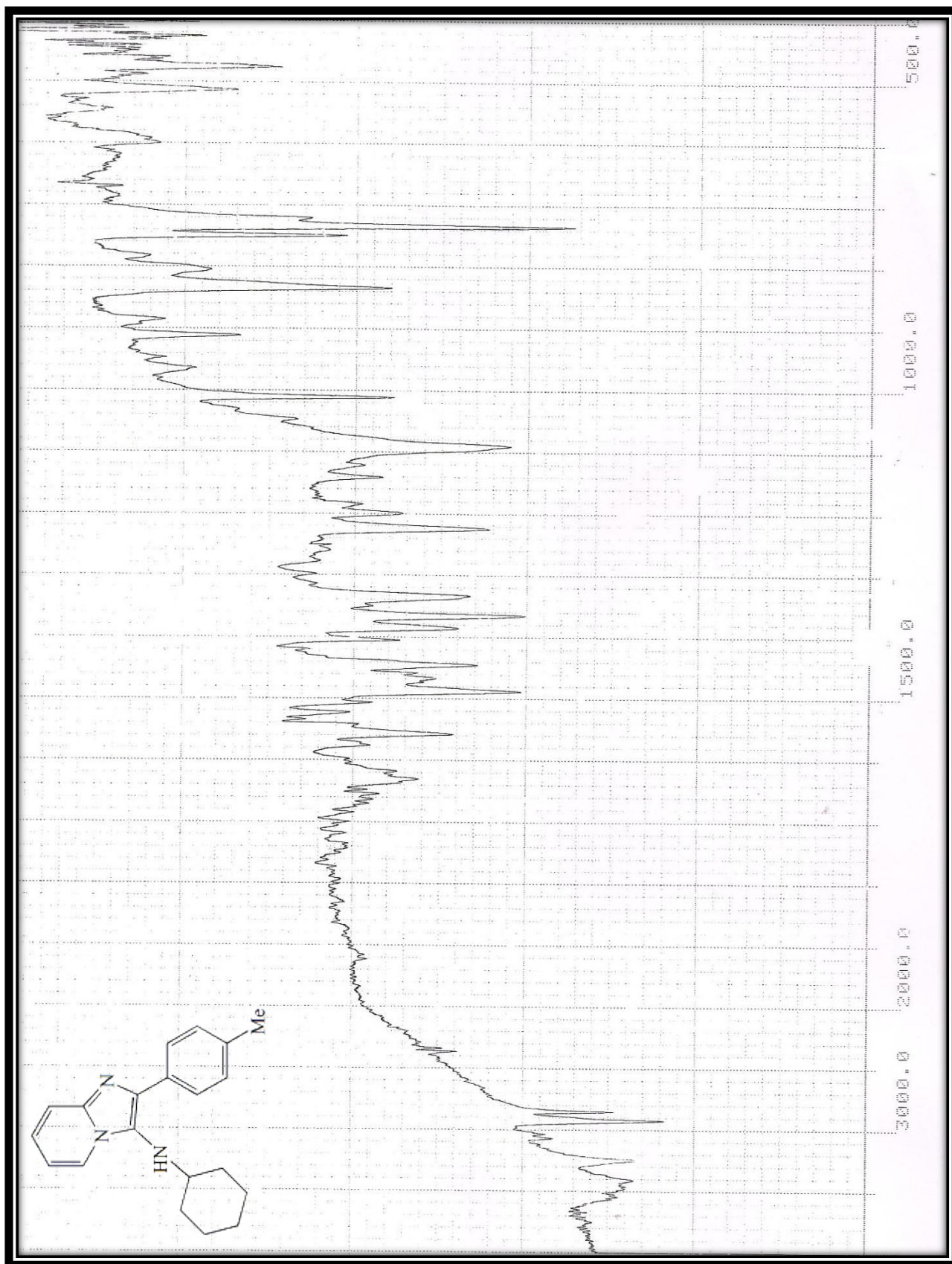
طیف شماره 4







طیف شماره 6



## **Abstract**

N-cyclohexylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine derivatives were synthesized in moderate to high yields in one-pot three component reaction from the corresponding aldehydes, cyclohexyl isocyanide compounds and 2-amino pyridine, in the presence of catalytic solid acid as a non-toxic, inexpensive and easily available reagent, under solvent-free conditions at 110°C.

Compared to the classical Passerini reaction, this new method consistently has the advantage of good yields.



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

## **The synthesis of imidazopyridine catalyzed by silicagel**

R. Adavoodi

Supervisor:

Dr. M. Bakherad

Advisor:

Dr. H. Nasr-Esfahani

september 2013