

روش مستقیم و کارآمد برای تبدیل تیوآمیدها به مشتقات بنزازول با استفاده از  $N,N'$ -

## دی برومو فنیئوین

حسن زالی بوئینی<sup>۱\*</sup>، هادی امیری رودباری<sup>۲\*</sup> و خدیجه حاجی بابایی<sup>۱</sup><sup>۱</sup>گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران<sup>۲</sup>گروه شیمی معدنی، دانشکده شیمی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۲۰

تاریخ تصحیح: ۹۶/۱۱/۰۲

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۸/۳۰

## چکیده

روشی سریع و کارآمد برای تهیه مشتقات بنزوکسازول، بنزوتیازول، و بنزایمیدازول با استفاده از تیوآمیدها و به کمک  $N,N'$ -دی برومو فنیئوین به عنوان یک واکنشگر ملایم ارائه شده است. در این روش تیوآمیدها به ترتیب با ۲-آمینوفنل، ۲-آمینوتیوفنل، و ۲،۱-دی آمینوبنزن (ارتوفنیلین دی آمین) و در حضور  $N,N'$ -دی برومو فنیئوین در حلال  $DMF$  (دی متیل فرمامید) وارد واکنش شده و به ترتیب مشتقات بنزوکسازول، بنزوتیازول، و بنزایمیدازول را با بازده متوسط تا خیلی خوب تولید می کنند. از مزایای این روش می توان به قابلیت سنتز سه گروه متفاوت و مهم از ترکیبات هتروسیکل را نام برد که در ساختار مواد فعال زیستی، کشاورزی و صنعت کاربرد فراوان دارند. از دیگر مزایای روش می توان به انجام واکنش در دما و شرایط بسیار ملایم و زمان کوتاه واکنش اشاره کرد.

کلمات کلیدی: تیوآمید، بنزوکسازول، بنزوتیازول، ایمیدازول،  $N,N'$ -دی برومو فنیئوین.

## ۱- مقدمه

مشتقات آزول جوش خورده با حلقه بنزن (بنزازولها) دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند. این ترکیبات اسکلت مشترک بسیاری از ترکیبات طبیعی هستند و اهمیت آنها به سبب داشتن خواص بیولوژیک متعدد نظیر خاصیت ضد تومور [۱]، ضد باکتری [۲]، و ضد ویروس [۳] می باشد. روشهای متعددی برای تهیه مشتقات بنزازولها گزارش شده اند. این روشها شامل واکنش تراکمی بین پیش ماده آمینی (۲-آمینوفنل، ۲-آمینوتیوفنل، یا ارتوفنیلین دی آمین) با مشتقات مختلفی چون کربوکسیلیک اسیدها [۴]، اسید کلریدها [۵]، نیتریلها [۶]، ارتواسترها [۷]، آمیدها [۸]، استرها [۹]، و آلدهیدها [۱۰] هستند. علیرغم این که روشهای تهیه بسیاری در متون علمی برای تهیه این ترکیبات وجود دارد، بسیاری از این روشها از معایبی همچون استفاده از واکنشگرهای سمی و خورنده، زمان طولانی واکنش، و شرایط واکنش دشوار (دمای بالا، جداسازی مشکل محصولات) رنج می برند [۱۱]. بنابراین، توسعه روش سنتزی کارآمد، ساده، سریع و ملایم هنوز هم می تواند دارای ارزش بسیار باشد.

h.zali@chem.ui.ac.ir

h.a.rudbari@sci.ui.ac.ir

\* نویسنده مسئول: حسن زالی بوئینی، دانشیار شیمی آلی دانشگاه اصفهان، ایران

هادی امیری رودباری، استادیار شیمی معدنی دانشگاه اصفهان، ایران

**۲- روش تجربی**

حلال‌ها و مواد اولیه مورد نیاز در این پژوهش از شرکت مرک خریداری و بدون خالص‌سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$  به وسیله‌ی دستگاه‌های Bruker Avance 400 MHz ثبت شده‌اند.

**۲-۱- روش تهیه واکنشگر  $N,N'$ -دی بروموفنیلتوئین [۱۲]**

به محلولی از NaOH (۱/۶ گرم، ۴۰ میلی‌مول) در ۲۵ میلی‌لیتر آب مقطر، دی فنیل‌هیدانتوئین (۵/۰۴ گرم، ۲۰ میلی‌مول) اضافه گردید و محلول حاصل در حالی که به شدت بهم‌زده می‌شد تا دمای  $5^\circ\text{C}$  سرد گردید. سپس برم (۱/۰۳ میلی‌لیتر، ۲۰ میلی‌مول) طی مدت ۱۰ دقیقه به مخلوط واکنش اضافه شد. آنگاه گاز کلر {۱/۴۲ گرم، ۲۰ میلی‌مول} تهیه شده از واکنش پتاسیم پرمنگنات (۱/۳۹ گرم، ۲۲ میلی‌مول) با مقدار اضافی از محلول HCl غلیظ (۵، ۳۲٪) طی مدت ۲۰ دقیقه وارد محلول گردید و مخلوط واکنش به مدت یک ساعت دیگر در همان دما به شدت بهم زده شد. سرانجام، رسوب محصول واکنش توسط صافی و تحت خلاء جداسازی شد. رسوب زرد رنگ حاصل دوبار توسط ۲۰ میلی‌لیتر آب سرد شستشوداده شد و تحت خلاء و در دمای اتاق خشک گردید (وزن محصول: ۴/۵۱ گرم، ۵۵٪).

**۲-۲- روش عمومی برای تهیه مشتقات بنزازول 3a-3m**

در یک بالن ته‌گرد ۱۰ میلی‌لیتری، مشتق تیوآمید (۱ میلی‌مول) و پیش‌ماده آمینی (۲-آمینوفنیل، ۲-آمینوتیوفنیل، و ۲،۱-دی‌آمینوبنزن، ۱ میلی‌مول) در حلال DMF (۱ میلی‌لیتر) و در دمای  $50^\circ\text{C}$  حل گردید. سپس در همان دما، واکنشگر  $N,N'$ -دی‌بروموفنیلتوئین (۰/۵۵ میلی‌مول، ۲۲۶ میلی‌گرم) به صورت قسمت‌های کوچک و در حالی که مخلوط واکنش به شدت بهم می‌خورد، طی زمان ۵ دقیقه اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۴۵ دقیقه دیگر بهم‌خورد و پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش در آب-متانول (۸۵:۱۵ میلی‌لیتر) ریخته شد. آنگاه رسوب حاصل صاف گردید و توسط آب-متانول (۱:۱، ۵×۲ میلی‌لیتر) شستشو داده شد. سرانجام محصول خالص از تبلور مجدد رسوب حاصل در اتانول یا حلال مناسب دیگر بصورت جامدی به رنگ سفید یا زرد کم‌رنگ بدست آمد. کلیه محصولات بدست‌آمده توسط مقایسه دمای ذوب، داده‌های  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$  آنها با گزارشات موجود در متون علمی، شناسایی و تایید گردیدند.

**۲-۳- داده‌های طیفی برخی از فراورده‌ها**

**2-Phenylbenzoxazole 3a:** White solid, mp  $102-103^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (dd, 2H,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 7.69 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 4H), 7.25-7.33 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0, 150.7, 142.1, 131.5, 128.9, 127.6, 127.1, 125.1, 124.6, 120.0, 110.6.

*2-phenyl-1H-benzimidazole 3c*: Pale brown solid, mp 290-291 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.20 (m, 2H), 7.40-7.62 (m, 5H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.92 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 115.03, 122.16, 126.50, 128.88, 129.86, 129.97, 139.17, 151.16.

*2-(2-methylphenyl)benzoxazole 3d*: Pale yellow solid, mp 68-69 °C; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.82 (s, 3H), 7.32-7.44 (m, 5H), 7.59 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.14, 110.44, 120.14, 124.32, 124.96, 126.02, 126.27, 129.93, 130.85, 131.75, 138.84, 142.16, 150.31, 163.39.

*2-phenylbenzothiazole 3e*: Colorless solid, mp 111-112 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.51 (m, 4H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 121.59, 123.24, 125.16, 126.29, 127.56, 128.99, 130.93, 133.64, 135.07, 154.16, 168.03.

*2-(4-Chlorophenyl)benzoxazole 3g*: White solid, mp 152-153 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.27-7.31 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.1, 150.7, 142.0, 137.7, 129.3, 128.8, 125.6, 125.3, 124.7, 120.1, 110.6.

*2-(4-chlorophenyl)-benzothiazole 3h*: Colorless solid, mp 110-112 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 121.63, 123.32, 125.40, 126.47, 128.71, 129.26, 132.14, 135.07, 137.03, 154.09, 166.58.

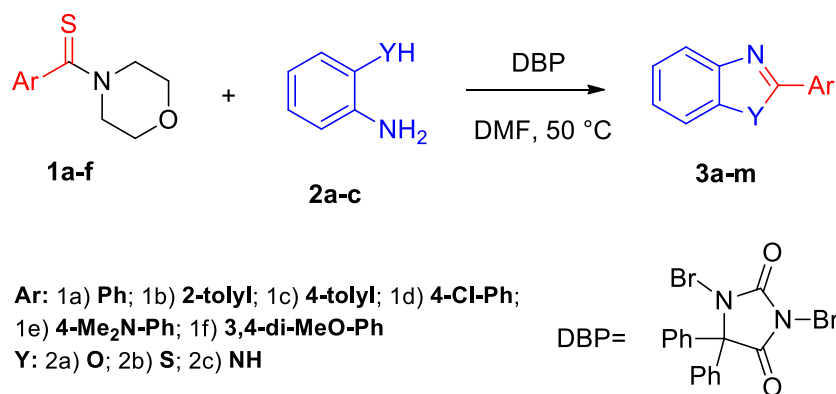
*2-(4-chlorophenyl)-1H-benzimidazole 3i*: Pale brown solid, mp 287-289 °C (lit., [2] 288-290 °C); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.21 (br., 2H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 12.94 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 111.31, 118.88, 121.73, 122.66, 128.06, 128.96, 129.00, 134.39, 134.95, 143.69, 150.08.

*2-(3,4-Dimethoxyphenyl)benzoxazole 3l*: White solid, mp 108-110 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (dd, 1H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.8, 152.7, 151.4, 149.9, 142.9, 125.4, 125.1, 121.9, 120.5, 120.3, 111.7, 111.1, 110.7, 56.8, 56.7.

### ۳- بحث و نتیجه گیری

در ادامه فعالیت‌های تحقیقاتی ما بر روی استفاده از مشتقات هالوژن دار مختلف به عنوان واکنشگر برای ساخت مشتقات متنوع هتروسیکلی [۱۵-۱۳]، در اینجا برای اولین بار روشی ملایم و کارآمد برای ساخت مشتقات گوناگون بنزازول با شروع از تیوآمیدها ارائه می‌گردد. تحقیقات انجام شده نشان داد که مورفولینو(آریل)متان تیون‌ها (تیوآمیدها) در اثر واکنش با پیش‌ماده‌های آمینی

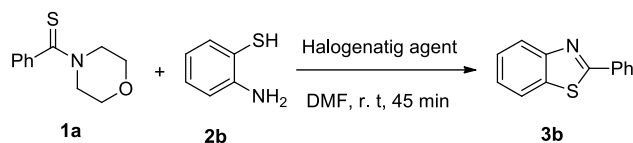
با ۲-آمینوفنل، ۲-آمینوتیوفنل، و ۱،۲-دی‌آمینوبنزن در مجاور  $N,N'$ -دی بروموفنیوتیوین در حلال DMF و در دمای ملایم وارد واکنش تراکم اکسایشی شده و مشتقات بنزوکسازول، بنزوتیازول، و بنزایمیدازول را با بازده خوب تا عالی تولید می‌کنند (شکل ۱).



شکل ۱- طرح کلی سنتز مشتقات بنزازول

مورفولینو(فنیل)متان تیون 1a و ۲-آمینوتیوفنل 2b به عنوان ترکیبات مدل انتخاب گردیدند و به منظور بدست آوردن شرایط بهینه واکنش، گستره وسیعی از عوامل هالوژنه‌کننده در روند واکنش مورد بررسی قرار گرفتند. همان‌گونه که در جدول ۱ نشان داده شده، عامل هالوژنه‌کننده نقش اساسی در روند واکنش دارد و در غیاب آن هیچ واکنشی در دمای ذکر شده اتفاق نمی‌افتد. بررسی‌ها نشان داد که در این شرایط بیشترین بازده مربوط به انجام واکنش در حضور واکنشگر  $N,N'$ -دی بروموفنیوتیوین بود. هنگامی که واکنش ترکیبات مدل مورفولینو(فنیل)متان تیون 1a و ۲-آمینوتیوفنل 2b در حلال DMF در دمای ۵۰ °C و در حضور  $N,N'$ -دی بروموفنیوتیوین انجام گرفت، ترکیب بنزوتیازول 3b با بازده ۹۰٪ بدست آمد.

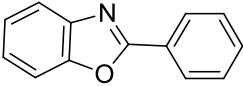
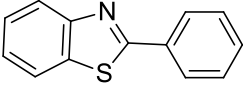
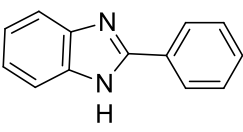
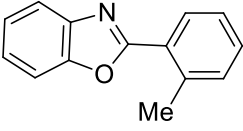
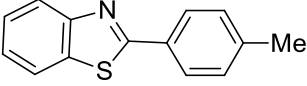
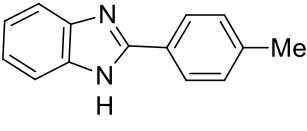
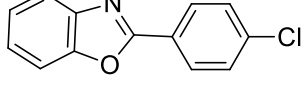
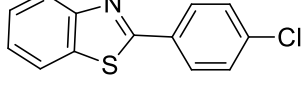
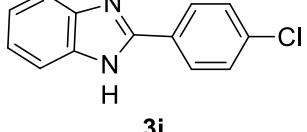
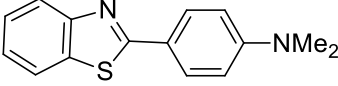
جدول ۱- غربالگری انواع واکنشگرهای هالوژنه‌کننده برای تهیه مشتق بنزوتیازول 3b

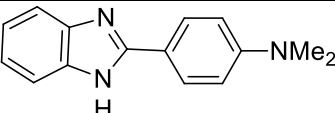
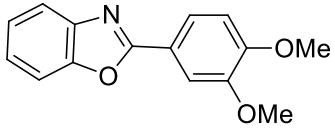
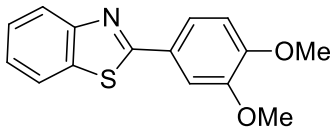


Entry	halogenating agent	Yield [%]
1	PCl <sub>5</sub>	38
2	SOCl <sub>2</sub>	42
3	NCS	47
4	NBS	74
5	$N,N'$ -dibromo phenytoin	90

بعد از تعیین شرایط بهینه و به منظور بررسی دامنه کاربرد و عمومیت روش ارائه‌شده، واکنش تیوآمیدهای متنوع بسیاری با پیش‌ماده آمینی مورد نظر بررسی و انجام گردید و گستره وسیعی از مشتقات مختلف بنزوکسازول، بنزوتیازول، و بنزایمیدازول با بازده خوب تا عالی (۷۰-۹۲٪) تولید گردد. نتایج حاصل در جدول ۲ گردآوری شده است.

جدول ۲- تهیه مشتقات متنوع بنزازول به کمک  $N,N'$ -دی بروموفنیترین

Entry	Y	Ar	<b>1</b>	Product <b>3</b> <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>	M.P (rep.) (°C) <sup>c</sup>
1	O	Ph	<b>1a</b>	 <b>3a</b>	85	<sup>16</sup> 102 (102) <sup>d</sup>
2	S	Ph	<b>1a</b>	 <b>3b</b>	90	<sup>17</sup> 110 (108) <sup>d</sup>
3	NH	Ph	<b>1a</b>	 <b>3c</b>	79	<sup>18</sup> 291 (289) <sup>d</sup>
4	O	2-tolyl	<b>1b</b>	 <b>3d</b>	88	<sup>19</sup> 67-68 (68-69) <sup>d</sup>
5	S	4-tolyl	<b>1c</b>	 <b>3e</b>	92	<sup>17</sup> 82 (80) <sup>d</sup>
6	NH	4-tolyl	<b>1c</b>	 <b>3f</b>	75	<sup>19</sup> 272 (275) <sup>d</sup>
7	O	4-Cl-Ph	<b>1d</b>	 <b>3g</b>	70	<sup>16</sup> 150 (152) <sup>d</sup>
8	S	4-Cl-Ph	<b>1d</b>	 <b>3h</b>	75	<sup>17</sup> 116 (116) <sup>d</sup>
9	NH	4-Cl-Ph	<b>1d</b>	 <b>3i</b>	75	<sup>18</sup> 291 (294) <sup>d</sup>
10	S	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	<b>1e</b>	 <b>3j</b>	83	<sup>18</sup> 172 (171) <sup>d</sup>

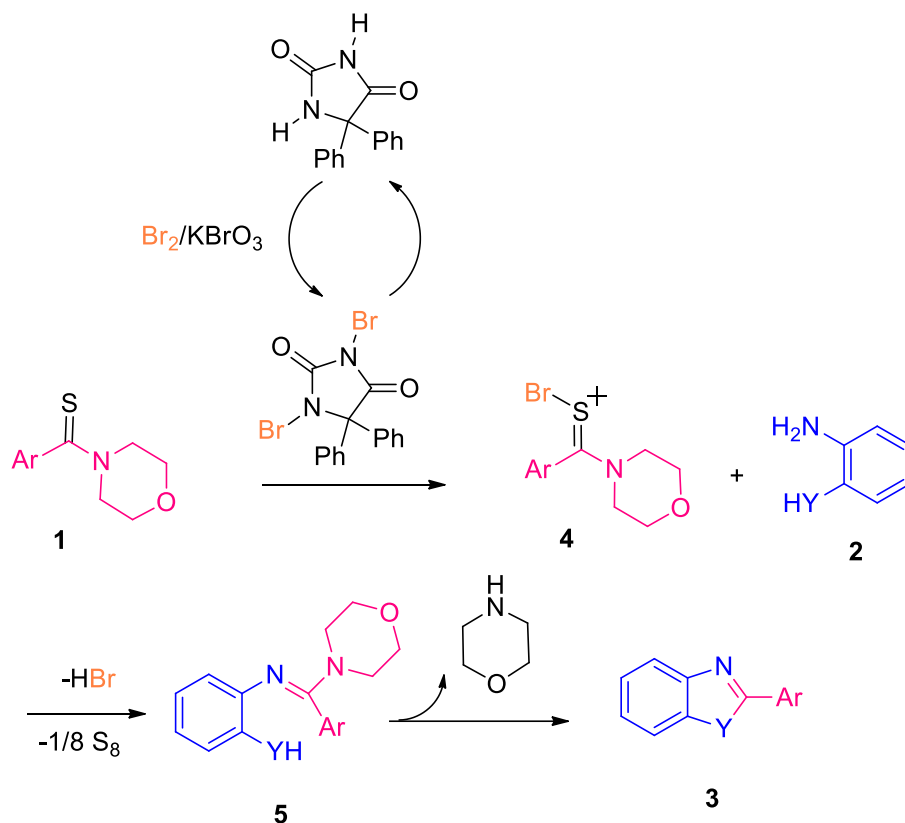
11	NH	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	<b>1e</b>		78	<sup>l</sup> 1 <sup>^</sup> 261 (260)
				<b>3k</b>		
12	O	3,4-di-MeO-Ph	<b>1f</b>		80	<sup>l</sup> 1 <sup>^</sup> 108 (108)
				<b>3l</b>		
13	S	3,4-di-MeO-Ph	<b>1f</b>		85	<sup>l</sup> 1 <sup>^</sup> 131 (130)
				<b>3m</b>		

<sup>a</sup>All products are known and characterized by their melting points compared with authentic samples.

<sup>b</sup>Yields of isolated products.

در روش ارائه شده به منظور افزایش واکنش پذیری ترکیب تیوآمید در مقابل هسته دوستی پیش ماده های آمینی، از واکنشگر کارآمد *N,N'*-دی بروموفنیوتوین به طور موفقیت آمیز استفاده گردید. همچنین برای واکنش انجام شده مکانیسمی پیشنهاد شد که در شکل ۲ به نمایش گذاشته شده است [۲۰].

چنان که در این شکل مشاهده می شود، در ابتدا اتم گوگرد ملکول تیوآمید ۱ به کمک واکنشگر *N,N'*-دی بروموفنیوتوین *S*-برومه می گردد. سپس گونه فعال شده ۴ تحت واکنش هسته دوستی پیش ماده آمینی ۲ (۲-آمینوفنل، ۲-آمینوتیوفنل، و ۲،۱-دی آمینوبنزن) قرار گرفته تا حدواسط ۵ ایجاد شود. سرانجام این حدواسط همراه با تشکیل حلقه و از دست دادن یک ملکول مورفولین به مشتقات بنزازول مربوط ۳ تبدیل می گردد.



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی برای واکنش

## ۴- خلاصه

به عنوان نتیجه، در این پژوهش روشی نوین و یک مرحله‌ای برای تهیه مشتقات بنزازول ارائه شده است. روش شرح داده شده در این پژوهش از مزایایی چون؛ کاهش تعداد مراحل انجام و زمان واکنش، بازده محصولات خوب تا عالی، استفاده از واکنشگر ارزان، شرایط ملایم واکنش و انجام مراحل پایانی و جداسازی محصول به شکلی بسیار ساده می‌باشد.

## ۵- تقدیر و تشکر

از حمایت‌های مالی و آزمایشگاهی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه اصفهان، صمیمانه قدردانی می‌گردد.

## ۶- مراجع

- [1] D. Kumar, M.R. Jacob, M.B. Reynolds, S.M. Kerwin, *Bioorg. Med. Chem.* **10** (2002) 3997.
- [2] I. Yildiz-Oren, I. Yalcin, E. Aki-Sener, N. Ucarturk, *Eur. J. Med. Chem.* **39** (2004) 291.
- [3] X. Song, B.S. Vig, P.L. Lorenzi, J.C. Drach, L.B. Townsend, G.L. Amidon, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 1274.
- [4] N. Mars, M. Kocevar, *Helv. Chim. Acta.* **10** (2011) 1860.
- [5] R.N. Nadaf, S.A. Siddiqui, T. Daniel, R.J. Lahoti, K.V. Srinivasan, *J. Mol. Catal A: Chem.* **214** (2004) 155.
- [6] D.W. Hein, R.J. Alheim, J.J. Leavitt, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 427.

- [7] G.L. Jenkins, A.M. Knevel, C.S. Davis, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 274.
- [8] M. Terashima, M. Ishii, *Synthesis* **1982**, 484.
- [9] A.K. Chakraborti, S. Rudrawar, G. Kaur, L. Sharma, *Synlett* 1533 (2004).
- [10] K. Bahrami, M.M. Khodaei, F. Naali, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 6835.
- [11] H. Zali Boeini, K. Hajibabaei Najafabadi, *Eur. J. Org. Chem.* **29** (2009) 4926.
- [12] T.D. Waugh, R.C. Waugh, GB Patent, (1963) 933531.
- [13] F. Matloubi Moghadam, H. Zali Boeini, *Synlett* **10** (2005) 1612.
- [14] H. Zali Boeini, S.G. Mansouri, *Synth. Commun.* **45** (2015) 1681.
- [15] H. Zali Boeini, *Synth. Commun.* **41** (2011) 2932.
- [16] S. Ueda, H. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 6411.
- [17] J.M. Khurana-Sneha, V. K. Kanika, *Synth. Commun.* **42** (2012) 2606.
- [18] S. Kamble, G. Rashinkar, A. Kumbhar, R. Salunkhe, *Synth. Commun.* **42** (2012) 756.
- [19] D.Q. Shi, G.L. Dou, S.F. Rong, *Synth. Commun.* **40** (2010) 2302.
- [20] A.D. Jordan, C. Luo, A.B. Reitz, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 8693.