



دانشگاه گیلان

دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات پورین از طریق حدواسط ایمیدازول

از:

عبدالمجید پورنقی

استاد راهنما:

دکتر آسیه یحیی زاده

بهمن ۱۳۸۸

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش شیمی آلی

سنتز مشتقات پورین از طریق حدواسط ایمیدازول

از:

عبدالمجید پورنقی

استاد راهنما:

دکتر آسیه یحیی زاده

بهمن ۸۸

تقدیم به

دو موجود مقدس،

آنان که ناتوان شدند تا من به توانایی برسم،

مویشان سپید گشت تا من در اجتماع رو سپید شوم

و عاشقانه سوختند تا رو بگنجر ابرم باشند و کرمانخس وجودم

پدرم و مادرم

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که می رود ممد حیات است و چون بر می آید مفرح ذات، پس در هر نفسی دو نعمت و بر هر نعمت شکر واجب. از دست و زبان که بر آید کز عهده‌ی شکرش به در آید.

با تقدیر و تشکر فراوان از:

- سرکار خانم دکتر **یحیی زاده**، استاد راهنمای این پروژه
- داوران محترم این پایان نامه، جناب آقای دکتر **شیرینی** و دکتر **محمودی**
- با سپاس بیکران از جناب آقای دکتر **راد مقدم** به دلیل راهنمایی های ایشان در این پروژه
- اساتید محترم گروه شیمی
- با سپاس از سرکار خانم **پورکریم** و سرکار خانم **هادیان**، کارشناسان آزمایشگاه شیمی آلی
- با نهایت تقدیر و تشکر از آقایان **دانیال ایمانی** و **صمد رنجکش** و سرکار خانم **زهرا مسیب زاده** جهت کمک در تدوین و نگارش پایان نامه
- دوستان کارشناسی ارشد:

آقایان: سید میلاد هاشمی، حامد فرزین، حسین ترابی، سعید رادی، پاراخاد برزین، کامل اخلاصی، محمدحسن لقمانی، وحید عظیمی، مرآتی، پهلوان، کشیری، پرنهاد، سخایی، پاک سرشت، سید محمد هاشمی، حسن هدایت زاده، رضا پورفرج، رضا اصغر پور، علیرضا غضنفری، تقی عزیز کمالی

خانم ها: دکتر حبیبی، دکتر خدایی، حسن زاده، عباس نیا، علی نژاد، عباس نژاد، قنبری، قویدست، دلیل حیرتی، محمدی،

رزاقی، ولی پور، هوشیار، حسینی، لطفی، صاحب جمع نیا

| | |
|-------------|--------------|
| | عنوان |
| صفحه | |

چکیده فارسی س

چکیده انگلیسی ش

فصل اول : مقدمه و تئوری

۱-۱) مقدمه..... ۲

۲-۱) ایمیدازول ها..... ۲

۱-۲-۱) خواص اسیدی و بازی ایمیدازول..... ۲

۲-۲-۱) کاربردهای دارویی ایمیدازول..... ۳

۳-۱) واکنش ایمیدازول ها..... ۴

۱-۳-۱) جانشینی نوکلئوفیلی ایمیدازول ها..... ۴

۲-۳-۱) واکنش های الکتروفیلی ایمیدازول ها..... ۴

۳-۳-۱) آلکیلاسیون و آسیلاسیون ایمیدازول ۵

۴-۱) سنتز آزمایشگاهی ایمیدازول ها..... ۷

۱-۴-۱) دی آمینو مالئونیتریل..... ۷

۲-۴-۱) ساختار شیمیایی و خواص فیزیکی دی آمینو مالئونیتریل..... ۷

۳-۴-۱) دی ایمینوسوکسینونیتریل ۸

- ۴-۴-۱) روش های تشکیل دی آمینو مالئونیتریل از HCN ۹
- ۵-۴-۱) مراحل تشکیل دی آمینو مالئونیتریل از HCN ۹
- ۵- ۱) واکنش های دی آمینو مالئونیتریل ۹
- ۱-۵-۱) سنتز (Z)-اتیل - (N) - [۲- آمینو- ۱ و ۲- دی سیانو وینیل] فرم ایمیدیت ۹
- ۲-۵-۱) سنتز آمیدین ها ۱۰
- ۳-۵-۱) سنتز آمینواسیدها از دی آمینو مالئونیتریل ۱۱
- ۴-۵-۱) سنتز رنگ های بای سانیل از دی آمینو مالئونیتریل ۱۲
- ۵-۵-۱) سنتز ترکیبات پورفیرازین از دی آمینو مالئونیتریل ۱۲
- ۶-۱) سنتز حلقه ایمیدازول ۱۳
- ۱-۶-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از باز شیف ۱۳
- ۲-۶-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از ایمیدیت ۱۳
- ۳-۶-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از طریق اکسایش دی آمینو مالئونیتریل ۱۴
- ۴-۶-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از واکنش دی آمینو مالئونیتریل با کلرید سیانوژن ۱۴
- ۵-۶-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با اسید فرمیک ۱۵
- ۶-۶-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با فسژن یا کلروفرمات ۱۵
- ۷-۶-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با انیدرید اسیدها یا اسید کلریدها ۱۶
- ۸-۶-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با فرم آمیدین ۱۶
- ۹-۶-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با نمک های نیترولیوم ۱۷
- ۱۰-۶-۱) واکنش های دی سیانو دیازونیوم ایمیدازول (DDI) در سنتز ایمیدازول ها ۱۸

| | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------|
| ۲۰..... | پورین (۷-۱) |
| ۲۱..... | ترکیبات دارویی پورین (۱-۷-۱) |
| ۲۲..... | آلکالوئیدهای پورین (۲-۷-۱) |
| ۲۳..... | پورین ها در ساختمان نوکلئیک اسید (۳-۷-۱) |
| ۲۴..... | سنتز پورین ها (۸-۱) |
| ۲۵..... | سنتز آدنین (۱-۸-۱) |
| ۲۶..... | سنتز پورین با استفاده از واکنش دی آمینو مالئونیتریل با ایزوسیانات ها (۲-۸-۱) |
| ۲۷..... | سنتز پورین با استفاده از مشتق نیترودار ایمیدازول (۳-۸-۱) |
| ۲۸..... | سنتز پورین از طریق اکسیم ها (۴-۸-۱) |
| ۲۸..... | سنتز مشتقات پورین از نمک های نیترولیوم (۵-۸-۱) |
| ۳۰..... | سنتز مشتق پورین از ایمیدیت (۶-۸-۱) |
| ۳۰..... | آریلاسیون بر روی نیتروژن پورین (۷-۸-۱) |

فصل دوم : بحث و نتیجه گیری

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ۳۲..... | هدف تحقیق (۱-۲) |
| ۳۲..... | روش تحقیق (۲-۲) |
| ۳۴..... | روش تهیه ایمیدازول (۳-۲) |
| ۳۴..... | تهیه ایمیدیت به عنوان پیش ماده (۱-۳-۲) |
| ۳۵..... | مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدیت (۲-۳-۲) |
| ۳۵..... | تهیه (۳-۳-۲) (۳ و ۴ - دی متوکسی فنیل) -N-(Z)- (۲-آمینو-۱ و ۲-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین (۳-۳-۲) |

- ۳۷ ۲-۳-۴ (۱) سنتز پارا اتوکسی آنیلین -N-(Z)-۲-آمینو-۱-دی سیانووینیل) فرم آمیدین
- ۳۹..... ۲-۳-۴) مکانیسم پیشنهادی سنتز آمیدین ها
- ۳۹..... ۲-۳-۵) مکانیسم پیشنهادی تجزیه شدن آمیدین ها
- ۴۰..... ۲-۳-۶) تهیه ۵-آمینو-۱-(۳ و ۴-دی متوکسی فنیل)-۴-(سیانو فرم ایمیدوئیل-۱H-ایمیدازول
- ۴۱..... ۲-۳-۷) تهیه ۵-آمینو-۱-(۴-اتوکسی فنیل)-۴-(سیانو فرم ایمیدوئیل)-۱H-ایمیدازول
- ۴۳..... ۲-۳-۸) مکانیسم اثر DBU در تهیه ایمیدازول های سنتز شده
- ۴۳..... ۲-۴-۴) تهیه پورین ها
- ۴۳..... ۲-۴-۱) روش اول تهیه پورین ها
- ۴۴..... ۲-۴-۲) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو فنیل)-۱H-پورین
- ۴۶..... ۲-۴-۳) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-برمو)-۱H-پورین
- ۴۸..... ۲-۴-۴) مکانیسم پیشنهادی تهیه ۶-کرباموئیل پورین های ساخته شده از آلدهیدها
- ۴۹..... ۲-۵-۵) روش دوم تهیه پورین ها
- ۴۹..... ۲-۵-۱) تهیه ۶-کرباموئیل-۲-متیل-۹-(۳ و ۴ دی متوکسی فنیل) پورین
- ۵۰..... ۲-۵-۲) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(پارا اتوکسی فنیل)-۲-متیل-۱H-پورین
- ۵۱..... ۲-۵-۳) مکانیسم تهیه ۶-کرباموئیل پورین ساخته شده از استیل استون
- ۵۲..... ۲-۶-۶) روش سوم تهیه پورین ها
- ۵۲..... ۲-۶-۱) تهیه ۶-سیانو-۹-(۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۹H-پورین
- ۵۳..... ۲-۶-۲) تهیه ۶-سیانو-۹-(۴ اتوکسی فنیل)-۹H-پورین
- ۵۴..... ۲-۶-۳) مکانیسم پیشنهادی تهیه ۶-سیانو پورین ها از ایمیدوئیل ایمیدازول ها

۵۵..... (۷-۲) نتیجه گیری.....

۵۵..... (۸-۲) پیشنهاد برای کارهای آینده.....

فصل سوم : کارهای تجربی

۵۷..... (۱-۳) مواد اولیه و تکنیک های عمومی.....

۵۷..... (۱-۱-۳) مواد مورد استفاده برای سنتز ایمیدیت.....

۵۷..... (۲-۱-۳) مواد مورد استفاده برای سنتز آمیدین.....

۵۸..... (۳-۱-۳) مواد مورد استفاده برای سنتز مشتقات ایمیدازول.....

۵۸..... (۴-۱-۳) مواد مورد استفاده برای سنتز مشتقات ۶-کرباموئیل پورین.....

۵۸..... (۵-۱-۳) مواد مورد استفاده برای سنتز مشتقات ۶-سیانو پورین.....

۵۹..... (۶-۱-۳) تکنیک ها و دستگاه های مورد استفاده.....

۵۹..... (۱-۶-۱-۳) جداسازی و خالص سازی.....

۵۹..... (۲-۶-۱-۳) دستگاه های مورد استفاده برای شناسایی محصولات.....

۵۹..... (۲-۳) روش های خشک کردن و خالص سازی حلال ها و مواد اولیه.....

۵۹..... (۱-۲-۳) تری متیل اورتو فرمات.....

۵۹..... (۲-۲-۳) دی اکسان.....

۶۰..... (۳-۲-۳) دی کلرو متان.....

۶۰..... (۴-۲-۳) اتانول مطلق.....

۶۰..... (۵-۲-۳) دی اتیل اتر.....

۶۰..... (۶-۲-۳) پترولیوم اتر سبک.....

- ۳-۳) سنتز ترکیبات پروژه..... ۶۱
- ۳-۳-۱) متیل N-(Z)- (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت..... ۶۱
- ۳-۳-۲) سنتز مشتقات مختلف آمیدین..... ۶۱
- ۳-۳-۲-۱) سنتز ۳،۴ دی متوکسی فنیل-N-(Z)- (۲-آمینو-۱و۲-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۶۱
- ۳-۳-۲) سنتز پارا اتوکسی آنیلین-N-(Z)- (۲-آمینو-۱و۲-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۶۲
- ۳-۳-۳) سنتز مشتقات مختلف ایمیدازول..... ۶۲
- ۳-۳-۳-۱) تهیه ۵-آمینو-۱-(۳،۴ دی متوکسی فنیل) -۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل)-۱H- ایمیدازول..... ۶۲
- ۳-۳-۳-۲) تهیه ۵-آمینو-۱-(۴ اتوکسی فنیل) -۴- سیانوایمیدوئیل ایمیدازول..... ۶۳
- ۳-۳-۴) سنتز مشتقات مختلف پورین..... ۶۴
- ۳-۳-۴-۱) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴ دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو فنیل)-۱H- پورین..... ۶۴
- ۳-۳-۴-۲) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴ دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-برمو فنیل)-۱H- پورین..... ۶۴
- ۳-۳-۴-۳) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴ دی متوکسی فنیل) -۲-متیل-۱H- پورین..... ۶۵
- ۳-۳-۴-۴) تهیه ۶-کرباموئیل-۹-(۴-اتوکسی فنیل)-۲-متیل-۱H-پورین..... ۶۵
- ۳-۳-۴-۵) تهیه ۶-سیانو-۹-(۳و۴ دی متوکسی فنیل)-۹H-پورین..... ۶۶
- ۳-۳-۴-۶) تهیه ۶-سیانو-(پارا اتوکسی فنیل)-۹H-پورین..... ۶۶

طیف ها و مراجع

- طیف IR مربوط به متیل (Z) -N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت.....۶۹
- طیف $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) مربوط به متیل (Z) -N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت.....۷۰
- طیف IR مربوط به (۳،۴-دی متوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....۷۲
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به (۳،۴-دی متوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....۷۳
- طیف IR مربوط به (۴-اتوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....۷۵
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به (۴-اتوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....۷۶
- طیف IR تهیه ۵-آمینو-۱-(۳و۴-دی متوکسی فنیل)-۴-(سیانو فرم ایمیدوئیل)-۱H-ایمیدازول.....۷۷
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ۵-آمینو-۱-(۳و۴-دی متوکسی فنیل)-۴-(سیانو فرم ایمیدوئیل)-۱H-ایمیدازول.....۷۸
- طیف IR تهیه ۵-آمینو-۱-(۴-اتوکسی فنیل)-۴-(سیانو فرم ایمیدوئیل)-۱H-ایمیدازول.....۸۰
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ۵-آمینو-۱-(۴-اتوکسی فنیل)-۴-(سیانو فرم ایمیدوئیل)-۱H-ایمیدازول.....۸۱
- طیف IR مربوط به ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴-دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو فنیل)-۱H-پورین.....۸۲
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴-دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو فنیل)-۱H-پورین.....۸۳
- طیف IR مربوط به ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴-دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-برمو فنیل)-۱H-پورین.....۸۶
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ۶-کرباموئیل-۹-(۳و۴-دی متوکسی فنیل)-۲-(۴-برمو فنیل)-۱H-پورین.....۸۷
- طیف IR مربوط به ۶-کرباموئیل-۲-متیل-۹-(۳و۴-دی متوکسی فنیل) پورین.....۹۰
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ۶-کرباموئیل-۲-متیل-۹-(۳و۴-دی متوکسی فنیل) پورین.....۹۱
- طیف IR مربوط به ۶-کرباموئیل-۲-متیل-۹-(۴ اتوکسی فنیل) پورین.....۹۳
- طیف $^1\text{H-NMR}$ مربوط به ۶-کرباموئیل-۲-متیل-۹-(۴ اتوکسی فنیل) پورین.....۹۴

| | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|
| ۹۵..... | طیف IR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)- $9H$ پورین..... |
| ۹۶..... | طیف 1H -NMR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)- $9H$ پورین..... |
| ۹۸..... | طیف IR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-اتوکسی فنیل)- $9H$ پورین..... |
| ۹۹..... | طیف 1H -NMR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-اتوکسی فنیل)- $9H$ پورین..... |
| ۱۰۰..... | مراجع..... |

فهرست شماها

| | |
|----|-------------|
| ۳ | شمای (۱-۱) |
| ۴ | شمای (۲-۱) |
| ۵ | شمای (۳-۱) |
| ۵ | شمای (۴-۱) |
| ۶ | شمای (۵-۱) |
| ۶ | شمای (۶-۱) |
| ۸ | شمای (۷-۱) |
| ۹ | شمای (۸-۱) |
| ۱۰ | شمای (۹-۱) |
| ۱۰ | شمای (۱۰-۱) |
| ۱۱ | شمای (۱۱-۱) |
| ۱۲ | شمای (۱۲-۱) |
| ۱۲ | شمای (۱۳-۱) |
| ۱۳ | شمای (۱۴-۱) |
| ۱۳ | شمای (۱۵-۱) |
| ۱۴ | شمای (۱۶-۱) |
| ۱۴ | شمای (۱۷-۱) |
| ۱۵ | شمای (۱۸-۱) |
| ۱۵ | شمای (۱۹-۱) |
| ۱۶ | شمای (۲۰-۱) |
| ۱۷ | شمای (۲۱-۱) |
| ۱۸ | شمای (۲۲-۱) |
| ۱۹ | شمای (۲۳-۱) |
| ۲۰ | شمای (۲۴-۱) |
| ۲۳ | شمای (۲۵-۱) |

| | |
|----|-------------|
| ۲۴ | شمای (۲۶-۱) |
| ۲۵ | شمای (۲۷-۱) |
| ۲۵ | شمای (۲۸-۱) |
| ۲۶ | شمای (۲۹-۱) |
| ۲۷ | شمای (۳۰-۱) |
| ۲۸ | شمای (۳۱-۱) |
| ۲۹ | شمای (۳۲-۱) |
| ۳۰ | شمای (۳۳-۱) |
| ۳۰ | شمای (۳۴-۱) |

فهرست جدول

جدول (۱-۲) ۴۴

سنز مشتقات پورین از طریق حدواسط ایمیدازول

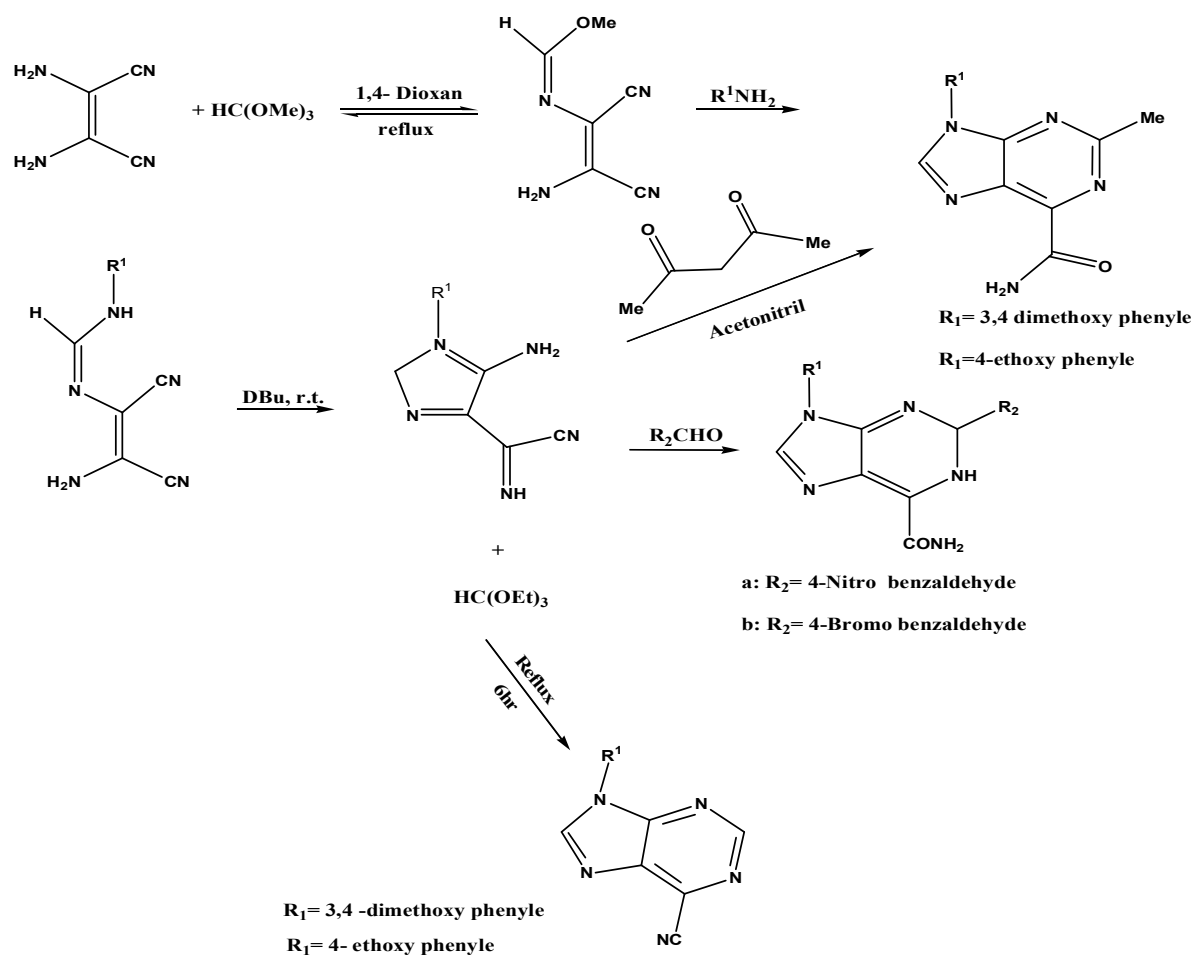
عبدالمجید پورنقی

پورین ها طبقه ای از ترکیبات هتروسیکل هستند که نقش مهمی را در فرآیندهای حیاتی ایفا می کنند. نوکلئوزیدهای پورین و ترکیبات مشابه آن به عنوان داروهای ضد سرطان بکار می روند.

در این پروژه از سه روش از حدواسط ایمیدازول برای سنز پورین ها استفاده شده است.

در روش اول از واکنش ایمیدازول با آلدهیدها و در روش دوم از واکنش ۱، ۳ دی کتون با ایمیدازول و در روش سوم از واکنش تری اتیل اورتو فرمات با ایمیدازول استفاده شده است. شناسایی این ترکیبات توسط $^1\text{H-NMR}$ و IR انجام گرفته است.

سنز مشتقات پورین از طریق حدواسط ایمیدازول



کلید واژه: ایمیدازول، پورین، آلدهید، ۱، ۳-دی کتون، تری اتیل اورتو فرمات

Abstract

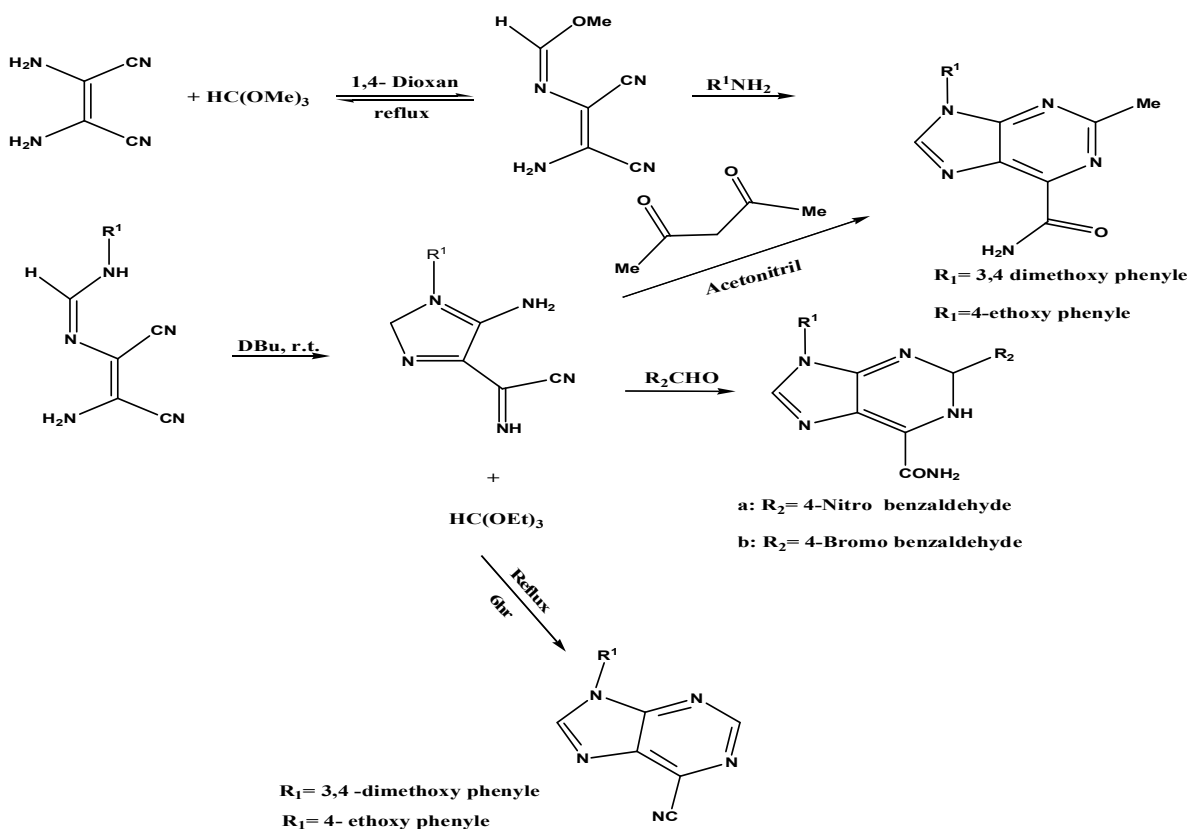
Synthesis of purines derivatives via imidazoles intermediate

Abdulmajid Pournaghi

Purines are a class of heterocyclic compounds which play an important role in many biological processes. Purine nucleoside and their analogues have been extremely useful as anti-cancer.

In this research, purines have been prepared from imidazole intermediate by 3 methods. In the first method purines have been synthesized by the reaction of imidazoles with aldehydes, in the second method imidazoles reacted with 1,3- diketone and in the third method imidazoles reacted with triethyl orthoformat. In all the cases, the results of IR, ¹H-NMR spectroscopy were satisfactory.

Purines synthesis via imidazole intermediate:



Keywords: Imidazole, Purine, Aldehyd, 1, 3-diketone, triethyl orthoformat.

دانشکده علوم

شیمی - شیمی آلی

سنتر مشتقات پورین از طریق حدواسط

ایمیدازول

فصل اول

مقدمه و تئوری

بهمن ۸۸

دانشگاه گیلان

پایان نامه کارشناسی

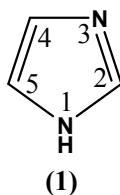
ارشد

۱-۱) مقدمه

با توجه به نیاز روزافزون انسان به داروهای مختلف، سنتز ترکیبات دارویی هم چنان مورد توجه و پیگیری می باشد. از این میان می توان به داروهایی با ساختار هتروسیکل نظیر ایمیدازول، پورین، دی هیدروپورین اشاره کرد. تعدادی از ترکیبات ایمیدازول به طور مستقل به عنوان دارو و تعدادی دیگر به عنوان ترکیبات حد واسط برای سنتز مشتقات پورین، دی هیدروپورین مورد استفاده قرار گرفته اند. برای سنتز مشتقات ایمیدازول از مواد اولیه مختلفی استفاده می شود که از میان آنها می توان به ایمیدیت ها و آمیدین ها اشاره کرد.

۲-۱) ایمیدازول ها

ایمیدازول ها (۱) اولین بار از گلی اکسال و آمونیاک سنتز شدند. این هتروسیکل های پنج عضوی، مسطح و دارای ۲ هترواتم نیتروژن بوده و در مقابل اسید، باز و شرایط اکسایش بسیار پایدار هستند [۱ و ۲].



۱-۲-۱) خواص اسیدی و بازی ایمیدازول

ایمیدازول^۱ با $pK_a = 7$ خصلت بازی بیشتری نسبت به اکسازول^۲ ($pK_a=0.8$) و تiazول^۳ ($pK_a = 2.5$) دارد که به خاطر ظرفیت الکترون دهنده گی بیشتر دو اتم نیتروژن نسبت به ترکیبی از نیتروژن و یک هترواتم با الکترون گاتیوی بالاتر است. هم چنین ایمیدازول می تواند به عنوان یک اسید ضعیف نیز عمل کند. بنابراین ساختارهای آنیونی و کاتیونی غیر مستقر متقارن با پایداری رزونانسی تشکیل می دهد (شکل ۱-۱).