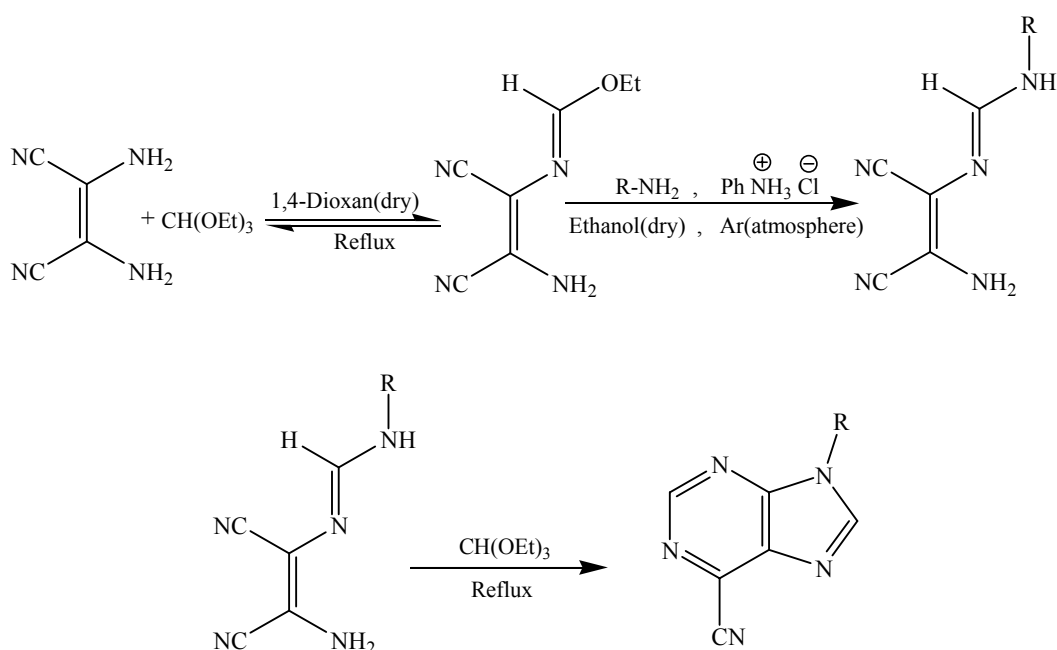


سنتز مشتقات پورین با استفاده از الکتروفیل های کم حجم

سعید رادی

پورین ها از اجزای حیاتی و اساسی ساختمان بدن موجودات زنده هستند. مشتقات مختلف این ترکیبات به عنوان داروهای ضد صرع، ضد قارچ، ضد آلرژی، ضد سرطان، ضد ویروس و ضد ایدز به کار می روند.

در این پروژه ابتدا ایمیدیت از واکنش دی آمینو مالئونیتریل با تری اتیل ارتوفرمات سنتز شده و سپس طی واکنش با آمیدها به آمیدین تبدیل می شود. از واکنش آمیدین با تری اتیل ارتوفرمات در شرایط رفلکس، تبدیل به سیانوپورین با بهره نسبتا بالا می شود.



کلمات کلیدی: دی آمینو مالئونیتریل، تری اتیل ارتوفرمات، ایمیدیت، آمیدین، سیانوپورین

عنوان	صفحه
چکیده فارسی.....	ز.....
چکیده انگلیسی.....	ژ.....

فصل اول: مقدمه و تئوری

۱-۱- مقدمه	۲.....
۲-۱- آلکالوئیدها	۲.....
۱-۲-۱- معرفی برخی آلکالوئیدها معروف.....	۳.....
۱-۲-۱-۱- هوردنین	۳.....
۲-۱-۲-۱- کلشی سین	۳.....
۲-۱-۲-۱-۳- افدرین	۴.....
۲-۱-۲-۱-۴- هماتروپین	۴.....
۲-۱-۲-۱-۵- نیکوتین	۵.....
۲-۱-۲-۱-۶- کوکائین	۵.....
۲-۲-۱- خواص آلکالوئیدها	۵.....
۳-۱- آلکالوئید ایمیدازول	۶.....
۱-۳-۱- کشف ایمیدازول	۶.....
۲-۳-۱- برخی ایمیدازول های معروف	۷.....
۱-۲-۳-۱- هیستیدین	۷.....
۲-۲-۳-۱- هیستامین	۷.....
۳-۳-۱- سنتز ایمیدازول ها	۸.....
۱-۳-۳-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از ایمید	۸.....
۲-۳-۳-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از بازشیف	۹.....
۳-۳-۳-۱- سنتز مشتقات مختلف ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با اسید فرمیک	۱۰.....
۴-۳-۳-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل ارتوفرمات	۱۰.....

- ۱۰-۳-۳-۵- واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها ۱۰
- ۱۰-۳-۳-۶- واکنش دی آمینومالئونیتریل با کلرید سیانوژن ۱۰
- ۱۱-۴-۱- آلکالوئیدهای پورین ۱۱
- ۱۲-۴-۱- ترکیبات دارویی پورین ها ۱۲
- ۱۳-۴-۱- سنتز مشتقات پورین ها ۱۳
- ۱۳-۴-۱-۲- گرم کردن فرم آمید ۱۳
- ۱۴-۴-۱-۲- سنتز از طریق دی آمینومالئونیتریل ۱۴
- ۱۵-۴-۱-۲- سنتز آدنین ۱۵
- ۱۶-۴-۱-۲- سنتز مشتقات پورین از ایمیدیت ۱۶
- ۱۶-۴-۱-۳- برخی از واکنش های مهم پورین ها ۱۶
- ۱۶-۴-۱-۳- واکنش هک ۱۶
- ۱۷-۴-۱-۲- واکنش ۶- کلروپورین ها با واکنشگر رفورماتسکی ۱۷
- ۱۷-۴-۱-۳- برم دارشدن به وسیله کمپکس برم و ۲، ۶- لوتیدین ۱۷
- ۱۸-۴-۱-۳- واکنش سیانوپورین ها با متانول ۱۸
- ۱۸-۵-۱- دی آمینومالئونیتریل ۱۸
- ۱۹-۵-۱-۲- اکسایش و هیدرولیز دی آمینومالئونیتریل ۱۹
- ۱۹-۵-۱-۳- سنتز دی آمینومالئونیتریل ۱۹
- ۲۰-۵-۱-۴- موارد استفاده از دی آمینومالئونیتریل ۲۰
- ۲۰-۵-۱-۴-۱- سنتز (Z) - اتیل - N - [۲- آمینو ۱ و ۲ - دی سیانووینیل] فرم ایمیدیت ۲۰
- ۲۱-۵-۱-۴-۲- سنتز آمیدین ها ۲۱
- ۲۲-۵-۱-۴-۳- سنتز بازهای شیف ۲۲
- ۲۲-۵-۱-۴-۴- سنتز آمینواسیدها از دی آمینومالئونیتریل ۲۲
- ۲۲-۵-۱-۴-۵- استفاده از دی آمینومالئونیتریل به عنوان کاتالیزور در سنتز ایمیدازول ۲۲
- ۲۳-۵-۱-۴-۶- سنتز رنگ های بای سانیل ۲۳

۲۴-۵-۴-۷- سنتز ترکیبات هتروسیکل سه حلقه ای جوش خورده ۲۴

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

- ۲۶-۱-۲- هدف تحقیق ۲۶
- ۲۶-۲-۲- روش تحقیق ۲۶
- ۲۷-۳-۲- سنتز ترکیبات در نظر گرفته شده در این پروژه ۲۷
- ۲۷-۱-۳-۲- سنتز اتیل (Z)-N-(۲-آمینو-۱، ۲-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت به عنوان پیش ماده ۲۷
- ۲۸-۲-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدیت از دی آمینو مالئونیتریل ۲۸
- ۲۸-۳-۳-۲- بررسی دما، زمان، نور و رطوبت در تهیه ایمیدیت ۲۸
- ۲۹-۴-۳-۲- سنتز مشتقات مختلف آمیدین ۲۹
- ۳۰-۱-۴-۳-۲- سنتز ۱-(E۱)-(Z)-۲-آمینو-۱، ۲-دی سیانو وینیل ایمینو (متیل) تیواوره ۳۰
- ۳۱-۲-۴-۳-۲- سنتز ۱-(E۱)-(Z)-۲-آمینو-۱، ۲-دی سیانو وینیل ایمینو (متیل) اوره ۳۱
- ۳۲-۳-۴-۳-۲- سنتز ۱-(E۱)-(Z)-۲-آمینو-۱، ۲-دی سیانو وینیل ایمینو (متیل) تیوسمی کربازید ۳۲
- ۳۳-۴-۴-۳-۲- سنتز ۱-(E۱)-N'(Z)-۲-آمینو-۱، ۲-دی سیانو وینیل (۴-کلروفنیل) فرم آمیدین ۳۳
- ۳۴-۵-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی سنتز آمیدین ها ۳۴
- ۳۵-۶-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تجزیه شدن آمیدین ها ۳۵
- ۳۴-۷-۳-۲- سنتز مشتقات مختلف سیانو پورین ۳۴
- ۳۷-۱-۷-۳-۲- سنتز ۶-سیانو -H۹-پورین-۹-کربو تیو آمید ۳۷
- ۳۸-۲-۷-۳-۲- سنتز ۶-سیانو -H۹-پورین-۹-کربو کسامید ۳۸
- ۳۹-۳-۷-۳-۲- سنتز ۱-(۶-سیانو -H۹-پورین-۹-یل) تیواوره ۳۹
- ۴۰-۸-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه ۶-سیانو پورین ها ۴۰
- ۴۱-۹-۳-۲- سنتز متوکسی-۹-(۴-اتوکسی فنیل)-H۹-۶-پورینیل متانیمین ۴۱
- ۴۲-۱۰-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش سیانو پورین ها با متانل ۴۲
- ۴۳- نتیجه گیری ۴۳

پیشنهاد برای کارهای آینده..... ۴۳

فصل سوم: کارهای تجربی

۱-۱-۳ مواد اولیه و تکنیکهای عمومی..... ۴۵

۱-۱-۳ مواد مورد استفاده برای سنتز ایمیدیت..... ۴۵

۲-۱-۳ مواد مورد استفاده برای سنتز آمیدین..... ۴۵

۳-۱-۳ مواد مورد استفاده برای سنتز مشتقات ۶-سیانوپورین..... ۴۵

۴-۱-۳ مواد مورد استفاده برای سنتز متوکسی-۹-(۴-اتوکسی فیل)-H₉-۶-پورینیل متانیمین..... ۴۶

۲-۳ تکنیکهای عمومی و دستگاههای مورد استفاده..... ۴۶

۱-۲-۳ جداسازی و تخلیص مواد..... ۴۶

۲-۲-۳ اندازه گیری نقطه ذوب مواد..... ۴۶

۳-۲-۳ دستگاههای مورد استفاده برای شناسایی محصولات..... ۴۶

۴-۲-۳ روش های خشک کردن و خالص سازی حلال ها و مواد اولیه..... ۴۷

۱-۴-۲-۳ دی اکسان..... ۴۷

۲-۴-۲-۳ اتانول مطلق..... ۴۷

۳-۴-۲-۳ تری اتیل اورتوفرمات..... ۴۷

۳-۴-۲-۳ دی اتیل اتر..... ۴۸

۵-۴-۲-۳ دی کلرومتان..... ۴۸

۶-۴-۲-۳ پترولیوم اترسبک..... ۴۸

۳-۳ سنتز ترکیبات در نظر گرفته شده در این پروژه..... ۴۸

۱-۳-۳ سنتز اتیل (Z) - N - (۲-آمینو - ۱ و ۲-دی سیانووینیل) فرم ایمیدیت..... ۴۸

۲-۳-۳ سنتز مشتقات مختلف آمیدین..... ۴۹

۱-۲-۳-۳ سنتز ۱- (E1) - (Z) - (۲-آمینو - ۱ و ۲-دی سیانووینیل ایمینو) متیل (تیواوره)..... ۴۹

۲-۲-۳-۳ سنتز ۱ (E1) - (Z) - (۲-آمینو - ۱ و ۲-دی سیانووینیل ایمینو) متیل (اوره)..... ۵۰

- ۳-۲-۳-۳- سنتز ۱-(E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱ و ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (تیوسمی کربازید..... ۵۰
- ۳-۲-۳-۴- سنتز ۱-(E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱ و ۲-دی سیانوونیل (N) - (۴-کلروونیل) فرم آمیدین..... ۵۱
- ۳-۳-۳-۳- سنتز مشتقات سیانو پورین..... ۵۱
- ۳-۳-۳-۱- سنتز ۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-کربو تیوآمید..... ۵۱
- ۳-۳-۳-۲- سنتز ۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-کربو کسامید..... ۵۱
- ۳-۳-۳-۳- سنتز ۱ - (۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-ایل) تیواورہ..... ۵۲
- ۳-۳-۹- سنتز متوکسی - ۹ - (۴-اتو کسی فیل) - H۹ - ۶-پورینیل متانیمین..... ۵۲

فصل چہارم: طیف ہا و مراجع

- طیف IR ترکیب اتیل (Z) - N - (۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل) فرم ایمیدیت..... ۵۴
- طیف ¹H-NMR ترکیب اتیل (Z) - N - (۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل) فرم ایمیدیت..... ۵۵
- طیف IR ترکیب ۱ - (E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (تیواورہ..... ۵۸
- طیف ¹H-NMR ترکیب ۱ - (E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (تیواورہ..... ۵۹
- طیف IR ترکیب ۱ - (E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (اورہ..... ۶۱
- طیف ¹H-NMR ترکیب ۱ - (E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱ و ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (اورہ..... ۶۲
- طیف IR ترکیب ۱ - (E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (تیوسمی کربازید..... ۶۳
- طیف ¹H-NMR ترکیب ۱ - (E۱) - (Z) - ۲-آمینو - ۱، ۲-دی سیانوونیل ایمینو) متیل (تیوسمی کربازید..... ۶۴
- طیف IR ترکیب ۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-کربو تیوآمید..... ۶۵
- طیف ¹H-NMR ترکیب ۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-کربو تیوآمید..... ۶۶
- طیف IR ترکیب ۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-کربو کسامید..... ۶۸
- طیف ¹H-NMR ترکیب ۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-کربو کسامید..... ۶۹
- طیف IR ترکیب ۱ - (۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-ایل) تیواورہ..... ۷۱
- طیف ¹H-NMR ترکیب ۱ - (۶-سیانو - H۹ - پورین - ۹-ایل) تیواورہ..... ۷۲

طیف IR ترکیب متوکسی-۹-(۴-اتوکسی فیل)-H۹-۶-پورینیل متانیمین.....	۷۳
طیف ¹ H-NMR ترکیب متوکسی-۹-(۴-اتوکسی فیل)-H۹-۶-پورینیل متانیمین.....	۷۴
طیف IR ترکیب به ۶-سیانو-۹-(۴-اتوکسی فیل) پورین.....	۷۷
طیف ¹ H-NMR ترکیب ۶-سیانو-۹-(۴-اتوکسی فیل) پورین.....	۷۸

فهرست شماها

- شمای (۱-۱) سنتز ایمیدازول..... ۶
- شمای (۲-۱) تبدیل هیستیدین به هیستامین..... ۸
- شمای (۳-۱) تبدیل ایمیدیت به سیانو ایمیدازول..... ۸
- شمای (۴-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف..... ۹
- شمای (۵-۱) تشکیل مشتقات ایمیدازول از دی آمینو مالئونیتریل و اسید فرمیک..... ۹
- شمای (۶-۱) تشکیل مشتقات ایمیدازول از دی آمینو مالئونیتریل با تری اتیل ارتوفرمات..... ۱۰
- شمای (۷-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با انیدریدها..... ۱۰
- شمای (۸-۱) واکنش دی آمینو مالئونیتریل با کلرید سیانوژن..... ۱۰
- شمای (۹-۱) سنتز پورین از اوریک اسید..... ۱۱
- شمای (۱۰-۱) سنتز پورین از فرم آمید..... ۱۳
- شمای (۱۱-۱) سنتز انواع پورین از دی آمینو مالئونیتریل..... ۱۴
- شمای (۱۲-۱) سنتز آدنین..... ۱۵
- شمای (۱۳-۱) سنتز مشتقات پورین از ایمیدیت..... ۱۶
- شمای (۱۴-۱) واکنش هک..... ۱۶
- شمای (۱۵-۱) واکنش ۶-کلروپورین ها با واکنشگر رفورماتسکی..... ۱۷
- شمای (۱۶-۱) سنتز ۸- بروموپورین..... ۱۷
- شمای (۱۷-۱) سنتز ۶- (متوکسی فرم ایمیدوئیل) پورین..... ۱۸
- شمای (۱۸-۱) تشکیل دی آمینو مالئونیتریل از هیدروژن سیانید..... ۱۸

- ۱۹..... شمای (۱۹-۱) اکسایش دی آمینومالئونیتریل.....
- ۲۰..... شمای (۲۰-۱) روش های مختلف سنتز دی آمینو مالئو نیتریل.....
- ۲۱..... شمای (۲۱-۱) سنتز فرم ایمیدیت.....
- ۲۱..... شمای (۲۲-۱) سنتز آمیدین از دی آمینو مالئو نیتریل.....
- ۲۱..... شمای (۲۳-۱) سنتز آمیدین از ایمیدیت.....
- ۲۲..... شمای (۲۴-۱) سنتز بازهای شیف.....
- ۲۲..... شمای (۲۵-۱) آمینواسیدهای سنتز شده از دی آمینومالئونیتریل.....
- ۲۳..... شمای (۲۶-۱) استفاده از دی آمینومالئونیتریل به عنوان کاتالیزور در سنتز ایمیدازول.....
- ۲۳..... شمای (۲۷-۱) سنتز رنگ های بای سانیل.....
- ۲۴..... شمای (۲۸-۱) سنتز ترکیبات هتروسیکل سه حلقه ای جوش خورده.....

فهرست جداول

جدول (۱-۲)..... ۲۹

جدول (۲-۲)..... ۳۶

فصل اول:

مقدمه

و

تئوری

۱-۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار از قبیل پورین ها، ایمیدازول ها، پیریمیدین ها و... از دیرباز به عنوان ترکیباتی با خواص دارویی گوناگون شناخته شده اند. با توجه به گسترش نیاز بشر به دارو، و به دنبال آن رشد و توسعه صنعت داروسازی، نیاز به روش های سنتز و استخراج ترکیبات دارویی افزایش یافته است. ترکیبات ذکر شده در ساختارهای حیاتی موجودات زنده، از جمله نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها وجود داشته و در فرآیند سنتز آمینواسیدهای حیاتی نقش مهمی دارند.

لازم به ذکر است که این ترکیبات در ساختمان برخی ترکیبات گیاهی که به آلکالوئیدها مشهورند وجود دارند. از جمله خواص دارویی این ترکیبات می توان به اثرات ضد صرع، ضد ایدز، ضد التهاب، ضد آنژین، ضد تشنج، و ضد قارچ اشاره کرد. این ترکیبات همچنین در درمان رفلاکس مری، زخم دوازدهه، آلودگی های روده ای، و آبسه های آمیبی کاربرد دارند.

۱-۲- آلکالوئیدها^۱

آلکالوئیدها به دسته ای از ترکیبات آلی شیمیایی اطلاق می شود که دست کم دارای یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکل هستند. تا کنون بیش از ۱۰۰۰۰ آلکالوئید در طبیعت و یا در آزمایشهای شیمیایی شناسایی شده است. البته ارائه تعریف دقیق از اصطلاح آلکالوئید (شبه قلیا) تا حدی مشکل است، چون مرز واضحی بین آلکالوئیدها و آمین های پیچیده طبیعی وجود ندارد.

آلکالوئیدهای معمول که از گیاهان به دست می آیند، نوعی ترکیبات بازی هستند که دارای بیش از یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکل می باشند. گاهی اوقات نام پروتو آلکالوئید یا آمینو آلکالوئید را برای ترکیباتی همچون هوردنین^۲ افدرین^۳ و کلشی سین^۴ که فاقد یک یا تعداد بیشتری از خواص آلکالوئیدهای معمول هستند، به کار می برند.

آلکالوئیدهای دیگری که ویژگی های آن ها با ویژگی های ارائه شده در تعریف عمومی مطابقت ندارند، آنهایی هستند که از راه سنتز به دست می آیند (هماتروپین^۵) [۱].

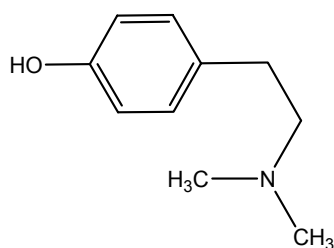
^۱ Alkaloids
^۲ -Hordenine
^۳ -Ephedrine
^۴ -Colchicine
^۵ -Homatropine

۱-۲-۱- معرفی برخی آلكالوئیدهای معروف

۱-۲-۱-۱- هوردنین^۱

یک فنیل اتیل آمین آلكالوئید با خواص آنتی باکتریال و آنتی بیوتیک می باشد که در طبیعت به وسیله برخی از گیاهان خانواده کاکتوس، اقایا و همچنین در جوزمین ساخته می شود. این ترکیب عامل ترشح نورآدرنالین^۲ در پستان داران نیز

می باشد [۲]. شکل (۱)

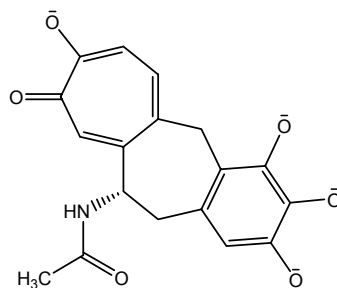


شکل (۱)

۱-۲-۱-۲-۱- کلشی سین^۳

در سال ۱۸۲۰ توسط دو شیمیست فرانسوی سنتز شد و به عنوان یک داروی ضد نقرس و موثر در درمان رماتیسم کاربرد دارد [۳].

شکل (۲)

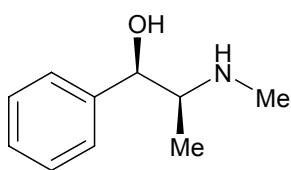


شکل (۲)

^۱ - Hordenine
^۲ - Noradrenaline
^۳ - Colchicine

۱-۲-۱-۳-۱-۳-۱ افدرین^۱

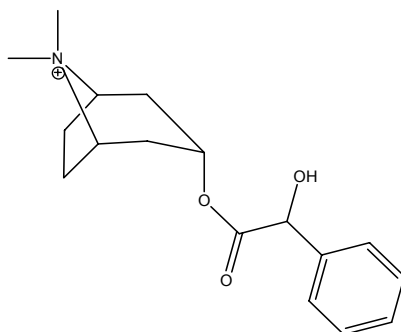
آلکالوئیدی با خواص درمانی فراوان که برای درمان آسم، رفع احتقان بینی و همچنین محرک سیستم عصبی مرکزی مصرف می شود. خاصیت چربی سوزی آن از دیرباز شناخته شده است. افدرین با افزایش مختصر دمای بدن باعث سوخت و ساز کالری بیشتر و در نتیجه تشدید فرآیند چربی سوزی می شود. خاصیت چربی سوزی این دارو با مصرف همزمان آن با داروهای آسپرین و کافئین دوبرابر می شود. شکل (۳)



شکل (۳)

۱-۲-۱-۴-۱-۴-۱ هماتروپین^۲

یک آلکالوئید سنتزی با خواص دارویی که برای اندازه گیری میزان خطای انکساری، درمان التهاب عنبیه و گشاد کردن مردمک قبل و بعد از عمل جراحی به کار می رود. شکل (۴)



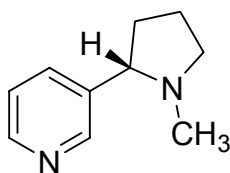
شکل (۴)

^۱ - Ephedrine

^۲ - Homatropine

۱-۲-۱-۵- نیکوتین^۱

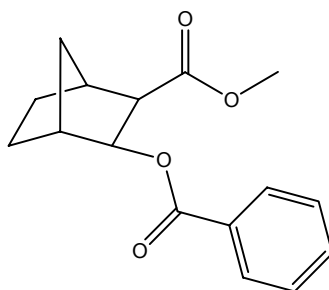
آلکالوئیدی طبیعی که حدود ۰/۶ - ۳/۰٪ وزن تنباکوی خشک را تشکیل می دهد. نیکوتین در آب یک باز است و به عنوان یک باز نیتروژنی با اسیدها نمک های معمولاً جامد و حل شونده در آب می سازد. باز آزاد نیکوتین در دمای ۹۵° C می سوزد و به همین سبب بیشتر نیکوتین سیگار سوخته و دود می شود، هرچند همان میزان کم می تواند سبب اعتیاد شود [۴]. شکل (۵)



شکل (۵)

۱-۲-۱-۶- کوکائین^۲

آلکالوئیدی که از برگ های درخت کوکا استخراج شده و به صورت منشورهای کوچک متبلور شده و در آب بسیار کم محلول است. شکل (۶)



شکل (۶)

۱-۲-۲- خواص آلکالوئیدها

اغلب آلکالوئیدها ترکیبات متبلوری هستند که با اسیدها ترکیب شده و تولید نمک می کنند. این گروه از ترکیبات ممکن است در گیاهان به صورت آزاد یا به فرم نمک و یا به شکل *N*-اکسیدها یافت شوند. اکثر آلکالوئیدها علاوه بر عناصر کربن و هیدروژن و

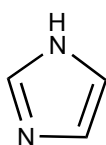
^۱ - Nicotine

^۲ - Cocaine

نیتروژن، دارای اکسیژن نیز می باشد. تعداد کمی از آنها مانند کونی ئین در شوکران و یا نیکوتین در تنباکو فاقد اکسیژن بوده و به صورت مایع هستند.

۱-۳-۱- آلکالوئید ایمیدازول^۱

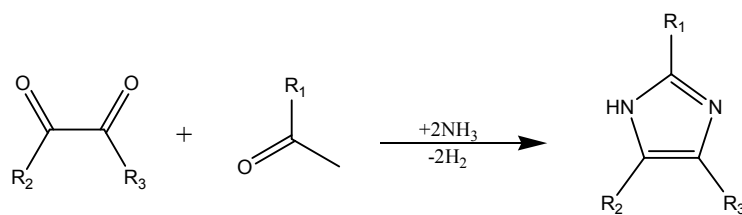
هسته ایمیدازول شامل حلقه پنج عضوی با دو نیتروژن می باشد. این هسته در ساختار ترکیبات بیولوژیک مهمی مثل هیستیدین و یا هورمونی مانند هیستامین وجود دارد. ایمیدازول می تواند به عنوان اسید یا باز عمل کند. ایمیدازول ها در ساختار بسیاری از داروها از جمله داروهای ضد قارچ و نیترو ایمیدازول استفاده می شوند. شکل (۷)



شکل (۷)

۱-۳-۱- کشف ایمیدازول

سنتز این ترکیب برای اولین بار توسط هاینریش دبوس^۲ در سال ۱۸۵۵ با واکنش گیلوکسال و فرم آلدهید در حضور آمونیاک انجام شد [۵]. شمای (۱-۱)



شمای (۱-۱) سنتز ایمیدازول

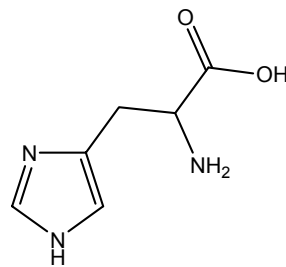
^۱ - Imidazole

^۲ - Heinrich Debus

۱-۳-۲- برخی ایمیدازول های معروف

۱-۳-۲-۱- هیستیدین^۱

این ترکیب که ۲-آمینو-۳-(۱H-ایمیدازول-۴-یل) پروپانوئیک اسید^۲ نام دارد ترکیبی بسیار مهم است و در ساختمان تمامی اسیدهای آمینه به مقدار اندک، و در ساختار هموگلوبین به مقدار زیاد وجود دارد. شکل (۹)



شکل (۹)

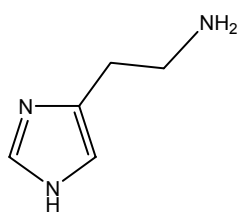
۱-۳-۲-۲- هیستامین^۳

یک آمین بیوژنیک که در فعالیت های سیستم دفاعی بدن نقش اساسی دارد. هیستامین (شکل ۱۰) از دکربوکسیلاسیون آمینو اسید هیستیدین تشکیل می شود. شمای (۱-۲) آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز این واکنش را در حضور کوآنزیم فسفات پیریدوکسال انجام می دهد. هیستیدین از آمینو اسیدهای لازم و ضروری برای بدن است. منظور از ضروری بودن این است که این آمینو اسید در بدن تولید نمی شود و باید از طریق مواد غذایی وارد بدن شود. هیستامین بوسیله آنزیم هیستامیناز تجزیه شده و به ایمیدازول استالدئید (شکل ۱۱) تبدیل می شود و سپس بوسیله آنزیم آلدئید اکسیداز به اسید ایمیدازول استیک تبدیل شده و از طریق ادرار دفع می شود [۶].

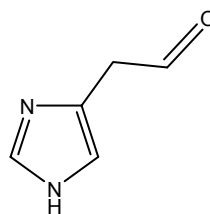
^۱ - Histidine

^۲ - ۲-Amino-۳-(۱H-imidazol-۴-yl)propanoic acid

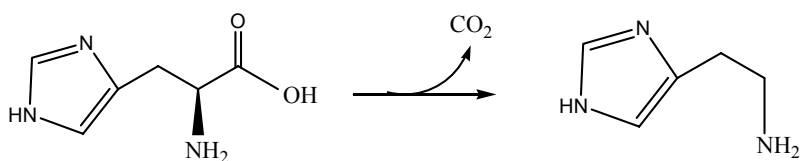
^۳ - Histamine



شکل (۱۰)



شکل (۱۱)



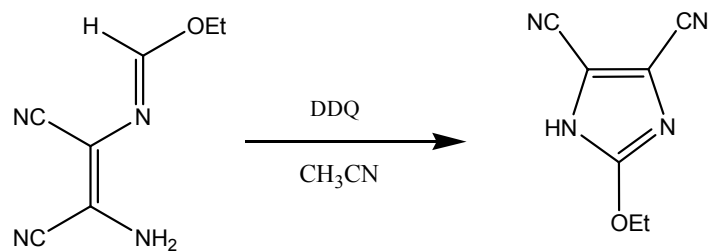
Histidine decarboxilation

شمای (۲-۱) تبدیل هیستیدین به هیستامین

۳-۳-۱- سنتز ایمیدازول ها

۱-۳-۳-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از ایمیدیت

از رفلکس ایمیدیت با DDQ در حضور استونیتریل ۲-اتوکسی-۵،۴-دی سیانو ایمیدازول تهیه می شود [۷]. شمای (۳-۱)

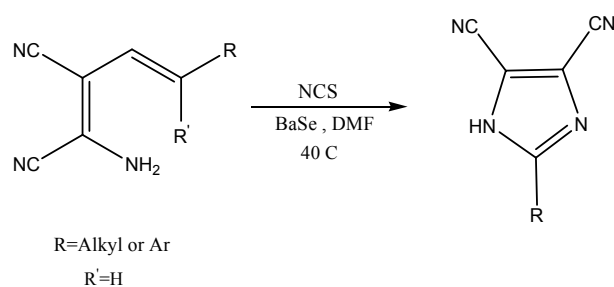


شمای (۳-۱) تبدیل ایمیدیت به سیانو ایمیدازول

۱-۳-۳-۲- سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف

باز شیف با *N*- کلروسوکسینامید در حضور باز و حلال دی متیل فرم آمید در دمای 40°C مشتق ایمیدازول تولید می کند [۷].

شمای (۴-۱)

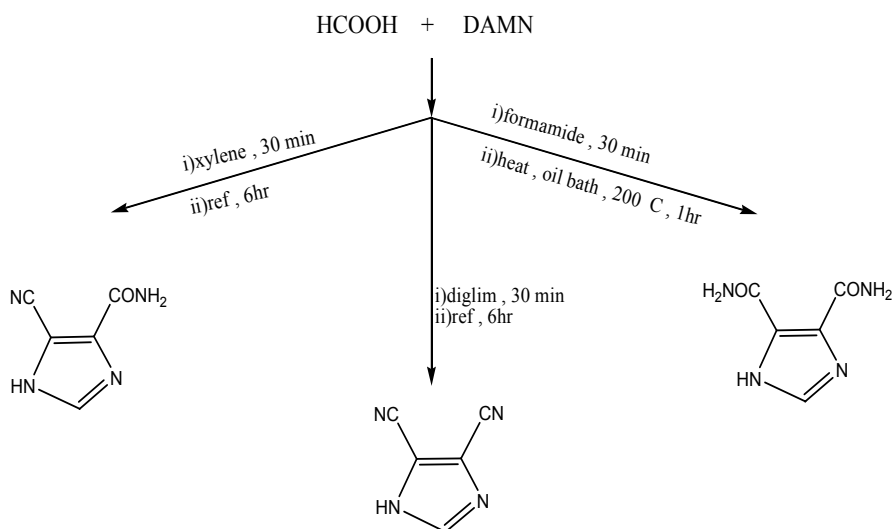


شمای (۴-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف

۱-۳-۳-۳- سنتز مشتقات مختلف ایمیدازول از واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با اسید فرمیک

از واکنش دی آمینو مالئو نیتریل با اسید فرمیک در حلال ها و شرایط متفاوت، مشتقات مختلف ایمیدازول به دست

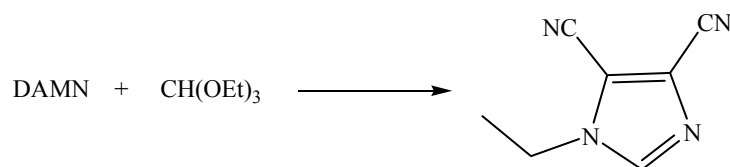
می آید [۸]. شمای (۵-۱)



شمای (۵-۱) تشکیل مشتقات ایمیدازول از دی آمینو مالئو نیتریل و اسید فرمیک

۱-۳-۳-۴- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل ارتوفرمات

از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل ارتوفرمات به نسبت ۱ به ۲، ایمیدازول *N*-آلکیله حاصل می شود [۷]. شمای (۱-۶)

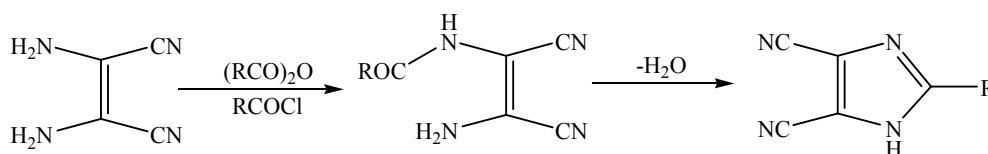


شمای (۱-۶) تشکیل مشتقات ایمیدازول از دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل ارتوفرمات

۱-۳-۳-۵- واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها

از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها، آمید سنتز می شود که از آب زدایی آن مشتق ایمیدازول حاصل می

شود [۹]. شمای (۱-۷)

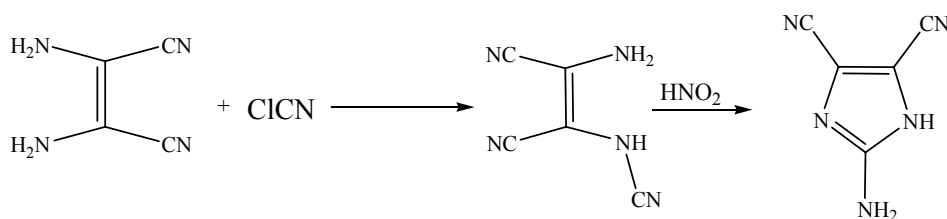


شمای (۱-۷) واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها

۱-۳-۳-۶- واکنش دی آمینومالئونیتریل با کلرید سیانوژن

از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کلرید سیانوژن در محلول تتراهیدروفوران، آمینو دی سیانوایمیدازول سنتز می شود که می تواند

دی ازته شده و مشتقات مختلف ایمیدازول را فراهم آورد [۱۰]. شمای (۱-۸)



شمای (۱-۸) واکنش دی آمینومالئونیتریل با کلرید سیانوژن