

دانشگاه گیلان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی - گرایش آلی

عنوان:

کاربرد دی آمینومالئونیتریل در سنتز ترکیبات هتروسیکل

از:
فاطمه توکلی

استاد راهنما:
دکتر آسیه یحیی زاده

استاد مشاور:
دکتر کورش رادمقدم

اسفند ۱۳۹۱

ر	چکیده فارسی
ز	چکیده انگلیسی

فصل اول : مقدمه و تئوری

۲	۱-۱- مقدمه
۲	۱-۲- سنتز و توزیع HCN
۲	۱-۲-۱- دیمرهاي HCN
۲	۱-۲-۲- تریمر HCN : آمینومالئونیتریل
۳	۱-۲-۳- تترامرهاي معروف HCN
۳	۱-۳- دی آمینومالئونیتریل
۴	۱-۳-۱- ساختار شیمیایی و خواص فیزیکی دی آمینومالئونیتریل
۴	۱-۳-۲- اکسایش دی آمینومالئونیتریل
۵	۱-۳-۳- روش های مختلف سنتز دی آمینومالئونیتریل از HCN
۶	۱-۴- کاربرد های دی آمینومالئونیتریل
۶	۱-۴-۱- سنتز ایمین
۷	۱-۴-۲- سنتز رنگ های آزو و بیس آنیل
۸	۱-۵- سنتز ترکیبات هترو سیکل از دی آمینومالئونیتریل
۸	۱-۵-۱- ایمیدازول
۹	۱-۵-۱-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف
۹	۱-۵-۱-۲- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با اسیدفرمیک
۱۰	۱-۵-۱-۳- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات
۱۰	۱-۵-۱-۴- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها و آسیل کلراید
۱۱	۱-۵-۱-۵- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با استالدهید
۱۱	۱-۵-۱-۶- سنتز مشتقات ایمیدازول از طریق اکسایش دی آمینومالئونیتریل
۱۲	۱-۵-۱-۷- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کلریدسیانوژن
۱۲	۱-۵-۱-۸- سنتز مشتقات ایمیدازول از آمیدین

- ۱-۵-۲- سنتز پیریمیدین از دی آمینومالئونیتریل ۱۳
- ۱-۵-۲-۱- سنتز مشتقات پیریمیدین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ایزوتیوسیانات ها و ایزوسیانات ها ۱۳
- ۱-۵-۲-۲- سنتز پیریمیدین از دی آمینوفومارونیتریل ۱۵
- ۱-۵-۳- پیرازین ۱۵
- ۱-۵-۳-۱- سنتز مشتقات پیرازین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ترکیبات ۱،۲-دی کربونیل ۱۵
- ۱-۵-۳-۲- سنتز مشتقات پیرازین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کتون و ایزوسیانید ۱۶
- ۱-۵-۴- دی آزپین ۱۷
- ۱-۵-۴-۱- سنتز مشتقات دی آزپین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کتون α, β -غیراشباع ۱۷
- ۱-۵-۴-۲- سنتز مشتقات دی آزپین از واکنش ۵-آمینو-۴-سیانوفرم ایمیدوویل ایمیدازول با سیانواستامید ۱۷
- ۱-۵-۵- پورین ۱۸
- ۱-۵-۵-۱- پورین و شیمی آن ۱۸
- ۱-۵-۵-۲- آدنین ۲۰
- ۱-۵-۵-۳- سنتز ۲-اکسوپورین ۲۰
- ۱-۵-۵-۴- سنتز مشتقات پورین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ایزوسیانات ها ۲۱
- ۱-۵-۵-۵- سنتز ۶-آمینو-۹،۲-دی آریل پورین ۲۲
- ۱-۵-۵-۶- سنتز ۶-سیانو-۲-آریل-۸-اکسوپورین و ۲-آریل-۸-اکسوپورین ۲۲
- ۱-۵-۵-۷- سنتز مشتقات پورین از آدنین ۲۳
- ۱-۵-۵-۸- سنتز مشتقات پورین از پیریمیدین استخلاف دار ۲۳
- ۱-۶-۱- سیلیکاسولفوریک اسید ۲۴
- ۱-۶-۱- کاربرد کاتالیزگر سیلیکاسولفوریک اسید در سنتز ترکیبات هتروسیکل ۲۵
- ۱-۶-۱-۱- سنتز مشتقات ۳،۲-دی هیدروکینازولینون ۲۵
- ۱-۶-۱-۲- سنتز مشتقات ۴،۳-دی هیدروپیریمیدینون ۲۵

فصل دوم : بحث و نتیجه گیری

- ۱-۲- هدف تحقیق ۲۷
- ۲-۲- روش تحقیق ۲۸
- ۳-۲- تهیه ترکیبات این پروژه ۲۹

- ۲۹-۱-۳-۲- تهیه متیل $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم امیدیت ۲۹
- ۳۰-۲-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه امیدیت ۳۰
- ۳۰-۳-۳-۲- تهیه مشتقات آمیدین ۳۰
- ۳۰-۱-۳-۳-۲- تهیه هیدرازین $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدرازون ۳۰
- ۳۱-۲-۳-۳-۲- تهیه (۴،۳-دی‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین ۳۱
- ۳۳-۳-۳-۳-۲- تهیه (۵،۴،۳-تری‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین ۳۳
- ۳۴-۴-۳-۳-۲- تهیه اورتو هیدروکسی آنیلین $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین ۳۴
- ۳۴-۵-۳-۳-۲- تهیه پارامتوکسی آنیلین $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین ۳۴
- ۳۵-۶-۳-۳-۲- تهیه پارائیل آنیلین $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین ۳۵
- ۳۷-۷-۳-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه آمیدین ۳۷
- ۳۹-۴-۳-۲- بررسی کاتالیزگر سیلیکاسولفوریک اسید و کاتالیزگر آنیلینیوم کلراید ۳۹
- ۴۱-۵-۳-۲- تهیه مشتقات امیدازول ۴۱
- ۴۱-۱-۵-۳-۲- تهیه ۵،۱-دی‌آمینو-۴-سیانوایمیدوبیل امیدازول ۴۱
- ۴۲-۲-۵-۳-۲- تهیه ۵-آمینو-۱- (۴،۳-دی‌متوکسی فنیل)-۴-سیانوایمیدوبیل امیدازول ۴۲
- ۴۳-۳-۵-۳-۲- مکانیسم اثر DBU در تهیه امیدازول ۴۳
- ۴۳-۶-۳-۲- تهیه پورین ها ۴۳
- ۴۳-۱-۶-۳-۲- روش اول تهیه پورین ها ۴۳
- ۴۴-۱-۱-۶-۳-۲- تهیه ۶-سیانو-۹- (۴-متوکسی فنیل) پورین ۴۴
- ۴۵-۲-۱-۶-۳-۲- تهیه ۶-سیانو-۹- (۴-تیل فنیل) پورین ۴۵
- ۴۶-۳-۱-۶-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه سیانو پورین ۴۶
- ۴۶-۲-۶-۳-۲- روش دوم تهیه پورین ها ۴۶
- ۴۶-۱-۲-۶-۳-۲- تهیه ۶-کرباموبیل-۹- (۴-متوکسی فنیل)-۲- (۴-متیل)- H پورین ۴۶
- ۴۷-۲-۲-۶-۳-۲- تهیه ۶-کرباموبیل-۹- (۴-متوکسی فنیل)-۲- (۴-نیترو)- H پورین ۴۷
- ۴۹-۳-۲-۶-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه کرباموبیل پورین ۴۹
- ۵۱-۷-۳-۲- تهیه ۲-آمینو-۳- (۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳- H)-ایل) مالئونیتریل ۵۱
- ۵۲-۱-۷-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه ۲-آمینو-۳- (۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳- H)-ایل) مالئونیتریل ۵۲
- ۵۳-۸-۳-۲- نتیجه گیری ۵۳
- ۵۳-۹-۳-۲- پیشنهاد برای کارهای آینده ۵۳

فصل سوم : کارهای تجربی

۵۵	۱-۳- کارهای تجربی
۵۵	۱-۱-۳- تکنیک‌ها و دستگاه‌های عمومی مورد استفاده
۵۵	۱-۱-۱-۳- جداسازی و خالص سازی
۵۵	۱-۱-۲- دستگاه‌های مورد استفاده برای شناسایی محصولات
۵۵	۲-۳- تهیه ترکیبات پروژه
۵۵	۱-۲-۳- تهیه متیل $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم ایمیدیت
۵۶	۲-۲-۳- تهیه مشتقات مختلف آمیدین
۵۶	۱-۲-۲-۳- تهیه هیدرازین $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدرازون
۵۶	۲-۲-۲-۳- تهیه $4,3$ -دی‌متوکسی آنیلین) $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین
۵۷	۳-۲-۲-۳- تهیه $5,4,3$ -تری‌متوکسی آنیلین) $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین
۵۷	۴-۲-۲-۳- تهیه اورتو هیدروکسی آنیلین) $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین
۵۷	۵-۲-۲-۳- تهیه پارامتوکسی آنیلین) $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین
۵۸	۶-۲-۲-۳- تهیه پارائیل آنیلین) $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین
۵۸	۳-۲-۳- تهیه مشتقات ایمیدازول
۵۸	۱-۳-۲-۳- تهیه $5,1$ -دی‌آمینو-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول
۵۹	۲-۳-۲-۳- تهیه 5 -آمینو-۱- $4,3$ -دی‌متوکسی فنیل) 4 -سیانوایمیدوبیل ایمیدازول
۵۹	۴-۲-۳- تهیه مشتقات پورین
۵۹	۱-۴-۲-۳- تهیه 6 -سیانو-۹- 4 -متوکسی فنیل) پورین
۶۰	۲-۴-۲-۳- تهیه 6 -سیانو-۹- 4 -تیل فنیل) پورین
۶۰	۳-۴-۲-۳- تهیه 6 -کرباموبیل-۹- 4 -متوکسی فنیل) 2 - 4 -نیترو- $1H$ -پورین
۶۰	۴-۴-۲-۳- تهیه 6 -کرباموبیل-۹- 4 -متوکسی فنیل) 2 - 4 -متیل- $1H$ -پورین
۶۱	۵-۲-۳- تهیه 2 -آمینو-۳- 2 -متیل- 4 -اکسوکینازولین- 3 - $4H$ -ایل) مالئونیتریل

فصل چهارم: طیف‌ها و مراجع

۶۳	طیف IR (KBr) مربوط به متیل $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم ایمیدیت
۶۴	طیف 1H -NMR (DMSO) مربوط به متیل $N-(Z)-2$ -آمینو-۱-دی‌سیانوونیل) فرم ایمیدیت

- طیف IR (KBr) مربوط به هیدرازین $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدرازون..... ۶۵
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به هیدرازین $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدرازون..... ۶۶
- طیف IR (KBr) مربوط به (۳،۴-دی‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۶۷
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به (۳،۴-دی‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۶۸
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به (۳،۴-دی‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۶۹
- طیف IR (KBr) مربوط به (۳،۴-تری‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۷۰
- طیف ^1H-NMR ($CDCl_3$) مربوط به تهیه (۳،۴-تری‌متوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۷۱
- طیف IR (KBr) مربوط به پارامتوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۷۲
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به پارامتوکسی آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۷۳
- طیف IR (KBr) مربوط به پارائیل آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۷۴
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به پارائیل آنیلین)- $N-(Z)-2$ -آمینو-۲،۱-دی‌سیانوونیل) فرم آمیدین..... ۷۵
- طیف IR (KBr) مربوط به ۵،۱-دی‌آمینو-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول..... ۷۶
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به ۵،۱-دی‌آمینو-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول..... ۷۷
- طیف IR (KBr) مربوط به ۵-آمینو-۱-(۳،۴-دی‌متوکسی فنیل)-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول..... ۷۸
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به ۵-آمینو-۱-(۳،۴-دی‌متوکسی فنیل)-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول..... ۷۹
- طیف IR (KBr) مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-متوکسی فنیل) پورین..... ۸۰
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-متوکسی فنیل) پورین..... ۸۱
- طیف ^1H-NMR (DMSO) مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-متوکسی فنیل) پورین..... ۸۲
- طیف IR (KBr) مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-اتیل فنیل) پورین..... ۸۳
- طیف ^1H-NMR ($CDCl_3$) مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-اتیل فنیل) پورین..... ۸۴
- طیف ^1H-NMR ($CDCl_3$) مربوط به ۶-سیانو-۹-(۴-اتیل فنیل) پورین..... ۸۵
- طیف IR (KBr) مربوط به ۶-کرباموبیل-۹-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-متیل)- $1H$ -پورین..... ۸۶
- طیف ^1H-NMR ($CDCl_3$) مربوط به ۶-کرباموبیل-۹-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-متیل)- $1H$ -پورین..... ۸۷
- طیف ^1H-NMR ($CDCl_3$) مربوط به ۶-کرباموبیل-۹-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-متیل)- $1H$ -پورین..... ۸۸
- طیف IR (KBr) مربوط به ۶-کرباموبیل-۹-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو)- $1H$ -پورین..... ۸۹

طیف $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) مربوط به ۶-کرباموئیل-۹-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو)- ^1H -پورین	۹۰
طیف $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) مربوط به ۶-کرباموئیل-۹-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیترو)- ^1H -پورین	۹۱
طیف IR (KBr) مربوط به ۲-آمینو-۳-(۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳-یل)- ^1H -مالئونیتریل	۹۲
طیف $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) مربوط به ۲-آمینو-۳-(۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳-یل)- ^1H -مالئونیتریل	۹۳
طیف $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) مربوط به ۲-آمینو-۳-(۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳-یل)- ^1H -مالئونیتریل	۹۴
مراجع	۹۵
پیوست	۹۸

فهرست شکل ها

شکل (۱-۱) دیمراهی HCN	۲
شکل (۲-۱) تترامراهی HCN	۳
شکل (۳-۱) اکسایش دی آمینومالئونیتریل	۵
شکل (۴-۱) سنتز دی آمینومالئونیتریل از طریق خودتراکمی HCN	۵
شکل (۵-۱) روش های مختلف سنتز دی ایمینوسوکسینونیتریل	۶
شکل (۶-۱) سنتز دی آمینومالئونیتریل از احیا دی ایمینوسوکسینونیتریل	۶
شکل (۷-۱) سنتز بازشیف از دی آمینومالئونیتریل	۷
شکل (۸-۱) سنتز رنگ های بیس آنیل از دی آمینومالئونیتریل	۷
شکل (۹-۱) سنتز رنگ های آزو از دی آمینومالئونیتریل	۸
شکل (۱۰-۱) ساختار تعدادی از ترکیبات ایمیدازولی	۹
شکل (۱۱-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف	۹
شکل (۱۲-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با اسیدفرمیک	۱۰
شکل (۱۳-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات	۱۰
شکل (۱۴-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها و آسیل کلریدها	۱۱
شکل (۱۵-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با آسیل کلراید در ریزموج	۱۱
شکل (۱۶-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با استالدهید	۱۱
شکل (۱۷-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از طریق اکسایش دی آمینومالئونیتریل	۱۲
شکل (۱۸-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کلریدسیانوژن	۱۲
شکل (۱۹-۱) سنتز آمیدین از دی آمینومالئونیتریل	۱۳

- شکل (۲۰-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از آمیدین ۱۳
- شکل (۲۱-۱) سنتز مشتقات پیریمیدین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ایزوتیوسیانات ها ۱۴
- شکل (۲۲-۱) سنتز مشتقات پیریمیدین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ایزوسیانات ها ۱۴
- شکل (۲۳-۱) سنتز پیریمیدین از دی آمینوفومارونیتریل ۱۵
- شکل (۲۴-۱) سنتز مشتقات پیرازین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ترکیبات ۲،۱-دی کربونیل ۱۵
- شکل (۲۵-۱) سنتز مشتقات پیرازین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ۱-برمو-۳-فنیل پروپان ۱۶
- شکل (۲۶-۱) سنتز مشتقات پیرازین از واکنش چند جزیی دی آمینومالئونیتریل با دی کتون و سدیم آزید ۱۶
- شکل (۲۷-۱) سنتز مشتقات پیرازین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کتون و ایزوسیانید ۱۷
- شکل (۲۸-۱) سنتز دی آزپین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با کتون β, α -غیراشباع ۱۷
- شکل (۲۹-۱) سنتز دی آزپین از واکنش ۵-آمینو-۴-سیانوفرم ایمیدوویل ایمیدازول با سیانواستامید ۱۸
- شکل (۳۰-۱) ساختار بازهای پورینی ۱۸
- شکل (۳۱-۱) ساختار داروهای پورینی ضد سرطان ۱۹
- شکل (۳۲-۱) روش های مختلف سنتز پورین ۱۹
- شکل (۳۳-۱) سنتز آدنین ۲۰
- شکل (۳۴-۱) سنتز ۲-اکسوپورین ۲۱
- شکل (۳۵-۱) سنتز مشتقات پورین از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ایزوسیانات ها ۲۱
- شکل (۳۶-۱) سنتز ۶-آمینو-۲،۹-دی آریل پورین ۲۲
- شکل (۳۷-۱) سنتز ۶-سیانو-۲-آریل-۸-اکسوپورین و ۲-آریل-۸-اکسوپورین ۲۳
- شکل (۳۸-۱) سنتز مشتقات پورین از آدنین ۲۳
- شکل (۳۹-۱) سنتز مشتقات پورین از پیریمیدین استخلاف دار ۲۴
- شکل (۴۰-۱) سنتز سیلیکاسولفوریک اسید ۲۴
- شکل (۴۱-۱) سنتز مشتقات ۳،۲-دی هیدروکینازولینون ۲۵
- شکل (۴۲-۱) سنتز مشتقات ۴،۳-دی هیدروپیریمیدینون ۲۵
- شکل (۱-۲) طرح کلی سنتز ترکیبات پروژه ۲۸
- شکل (۲-۲) تهیه متیل $(Z)-N-(2-aminophenyl)-2,1-dicyanovinyl$ فرم ایمیدیت ۲۹
- شکل (۳-۲) مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدیت ۳۰
- شکل (۴-۲) تهیه هیدرازین $(Z)-N-(2-aminophenyl)-2,1-dicyanovinyl$ فرم آمیدرازون ۳۰
- شکل (۵-۲) تهیه (۴،۳-دی متوکسی آنیلین)- $(Z)-N-(2-aminophenyl)-2,1-dicyanovinyl$ فرم آمیدین ۳۲

شکل (۶-۲)	تهیه (۵،۴،۳-تری متوکسی آنیلین)- $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی سیانووینیل) فرم آمیدین	۳۳
شکل (۷-۲)	تهیه اورتوهیدروکسی آنیلین- $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی سیانووینیل) فرم آمیدین	۳۴
شکل (۸-۲)	تهیه پارامتوکسی آنیلین- $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی سیانووینیل) فرم آمیدین	۳۴
شکل (۹-۲)	تهیه پارااتیل آنیلین- $N-(Z)$ -۲-آمینو-۲،۱-دی سیانووینیل) فرم آمیدین	۳۶
شکل (۱۰-۲)	مکانیسم پیشنهادی تهیه آمیدین	۳۷
شکل (۱۱-۲)	تهیه ۵،۱-دی آمینو-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول	۴۱
شکل (۱۲-۲)	تهیه ۵-آمینو-۱-۴،۳-دی متوکسی فنیل)-۴-سیانوایمیدوبیل ایمیدازول	۴۲
شکل (۱۳-۲)	مکانیسم اثر DBU در تهیه ایمیدازول	۴۳
شکل (۱۴-۲)	تهیه ۶-سیانو-۹-۴-متوکسی فنیل) پورین	۴۴
شکل (۱۵-۲)	تهیه ۶-سیانو-۹-۴-اتیل فنیل) پورین	۴۵
شکل (۱۶-۲)	مکانیسم پیشنهادی تهیه سیانوپورین	۴۶
شکل (۱۷-۲)	تهیه ۶-کرباموبیل-۹-۴-متوکسی فنیل)-۲-۴-متیل)- H -پورین	۴۶
شکل (۱۸-۲)	تهیه ۶-کرباموبیل-۹-۴-متوکسی فنیل)-۲-۴-نیترو)- H -پورین	۴۷
شکل (۱۹-۲)	مکانیسم پیشنهادی تهیه کرباموبیل پورین	۴۹
شکل (۲۰-۲)	تهیه ۲-آمینو-۳-۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳-۴- H -ایل) مالئونیتریل	۵۱
شکل (۲۱-۲)	مکانیسم پیشنهادی تهیه ۲-آمینو-۳-۲-متیل-۴-اکسوکینازولین-۳-۴- H -ایل) مالئونیتریل	۵۲

فهرست جداول

جدول (۱-۲)	آمیدین‌های تهیه شده از ایمیدیت	۳۸
جدول (۲-۲)	بررسی کاتالیزگرسیلیکاسولفوریک اسید و کاتالیزگر آنیلینیوم کلراید	۴۰
جدول (۳-۲)	پورین‌های تهیه شده از آمیدین	۵۰

فصل اول

مقدمه و تئوری

۱-۱- مقدمه

با توجه به نیاز روز افزون 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 و پیریمیدین اشاره کرد. تعدادی از این ترکیبات به طور مستقل و تعدادی دیگر به عنوان حد واسط در سنتز مورد استفاده قرار گرفته اند.

۱-۲- سنتز و توزیع HCN

پیدایش HCN در کره زمین به واسطه تشکیل ساده آن تحت یک سری از شرایط جوی امکان پذیر شد. HCN از مخلوط گازهای مختلفی مثل $\text{CO-N}_2\text{-H}_2$ و $\text{CO}_2\text{-N}_2\text{-H}_2\text{O}$ تشکیل می شود که تشکیل آن به طور عمده به نسبت های اکسیژن و کربن موجود در جو بستگی دارد [۲،۱]. HCN می تواند پلیمرهای دایمر، تریمر، تترامر و... تشکیل دهد [۳].

۱-۲-۱- دایمرهای HCN

در مورد ساختار پیشنهاد شده برای دایمرها اختلاف نظر وجود دارد (شکل ۱-۱). زیرا غلظت دایمر در یک محلول سیانید بسیار پایین بوده و جداسازی آن را از محلول غیر ممکن می سازد و هیچ داده طیف سنجی که بتواند ساختار آن را تأیید کند در دست نمی باشد.



آمینوسیانوکاربن

ایمینواستونیتریل

آزیرین - ۲- ایمین

N-سیانوفرم آمیدین

(شکل ۱-۱) دایمرهای HCN

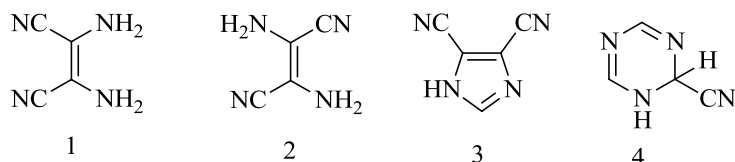
۱-۲-۲- تریمر HCN: آمینومالئونیتریل

غلظت تریمر، مانند دایمر آن، در محلول خیلی پایین است و امکان جداسازی و شناسایی این دایمرها وجود ندارد. اگر چه ترکیب تریمر ممکن است مانند نمک توسیلات سنتز و نگهداری شود [۴].

آمینو مالئو نیتریل یک روغن است که به آسانی به تشکیل یک رسوب قهوه ای تیره لیگومریزه می شود. آمینو مالئو نیتریل به سرعت با HCN واکنش می دهد و دی آمینو مالئو نیتریل را تولید می کند.

۱-۲-۳- تترامرهای معروف HCN

- دی آمینومالئونیتریل^۱ (۱)
- دی آمینوفومارونیتریل^۲ (۲)
- ۴-آمینو-۵-سیانوایمیدازول (۳)
- ۲-سیانو-۱-دی هیدرو-۵،۳،۱-تری آزین (۴)

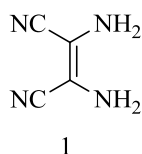


(شکل ۱-۲) تترامرهای HCN

۱-۳-۳- دی آمینومالئونیتریل

دی آمینو مالئونیتریل تترامری از HCN است که به اختصار به آن DAMN گفته می شود [۵]. این ترکیب به عنوان ماده اولیه در سنتز بسیاری از ترکیبات هتروسیکل از جمله پورین ها، بازهای شیف، آمیدها، رنگ ها، کاتالیزورها، آمینو اسید ها، آمیدین و ایمیدیت و... گزارش شده است [۶-۱۰].

دی آمینومالئونیتریل دارای ساختار شیمیایی زیر می باشد:



1- Diaminomaleonitrile
2-Diaminofumaronitrile

۱-۳-۱- ساختار شیمیایی و خواص فیزیکی دی آمینومالئونیتریل

فرمول مولکولی دی آمینومالئونیتریل به صورت $(\text{HCN})_4$ ، وزن مولکولی آن ۱۰۸/۱۴ و شکل ظاهری آن به صورت پودری قهوه ای رنگ است. در متانول، اتانول، دی متیل فرم آمید، دی اکسان، دی متیل سولفوکسید دارای حلالیت خوبی است و در بنزن، زایلن، تولوئن نا محلول می باشد.

ساختار دی آمینومالئونیتریل به وسیله وب^۱ نشان داده شد که به صورت تترامری از HCN وجود دارد [۵]. او با استفاده از طیف UV نشان داد که تترامر در محلول وجود دارد. ممان دو قطبی اندازه گیری شده نیز به تعیین پیکربندی سیس این ترکیب کمک کرد. چنین ساختاری بر اساس تشکیل مشتقاتی چون ۳،۲- دی سیانو پیرازین و ۵،۴- دی سیانو-۱،۲،۳- تری آزول به وسیله تراکم گلی اکسال و اسید نیترو پیشنهاد شد. محاسبات اوربیتال مولکولی و آنالیز پراش اشعه ایکس نیز تأیید کرد که مولکول در حالت کریستالی ساختار سیس دارد [۱۱-۱۳]. پنفلد^۲ ساختار شیمی فضای دی آمینومالئونیتریل را مورد بحث قرار داد و این گونه تفسیر کرد که یک مزدوج شدگی مناسب بین جفت الکترون های آزاد نیتروژن و گروه سیانو ترانس دی آمینو مالئو نیتریل تشکیل می شود. به وسیله پرتو افکنی محلول دی آمینومالئونیتریل ایزومر ترانس آن، دی آمینوفومارونیتریل (DAFN) تهیه می شود و این ایزومر به وسیله روش های اسپکتروسکوپی و پراش اشعه ایکس جداسازی و شناسایی می شود [۱۴-۱۸].

۱-۳-۲- اکسایش دی آمینومالئونیتریل

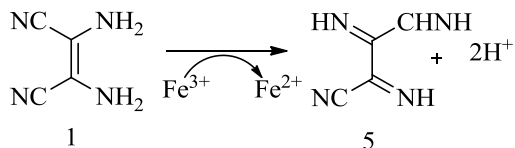
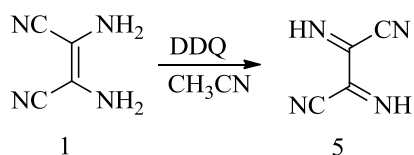
دی آمینومالئونیتریل (۱) در حضور عوامل اکسید کننده مانند MnO_2 طی اکسایش مستقیم با DDQ^3 در حلال استونیتریل به دی ایمینوسوکسینونیتریل^۴ (DISN) (۵) تبدیل می شود. دی آمینومالئونیتریل با استفاده از کاتالیزگر مونت موریلونیت حاوی Fe^{3+} نیز می تواند به دی ایمینوسوکسینونیتریل تبدیل شود (شکل ۱-۳) [۱۹-۲۱].

1-Web

2- Penfold

3-2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

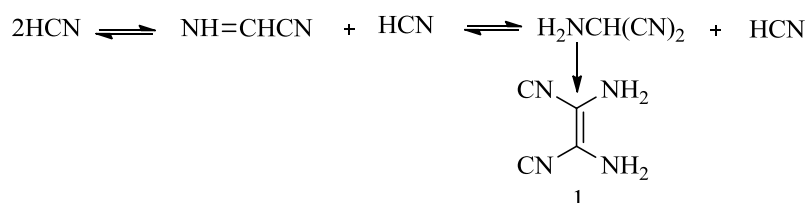
4-Diiminosuccinonitrile



(شکل ۱-۳) اکسایش دی آمینومالئونیتریل

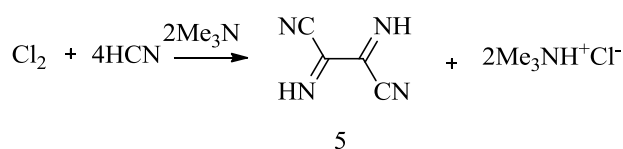
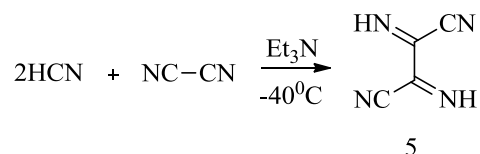
۳-۳-۱- روش های مختلف سنتز دی آمینومالئونیتریل از HCN

- از واکنش HCN در دی متیل سولفوکسید (DMSO) در حضور کاتالیزورهایی مثل Et_3Al [۹].
- از پلیمریزاسیون HCN در حلال های نیتریلی مختلف شامل آمین نوع سوم به تنهایی، همراه با سدیم سیانید یا تترامتیل آمونیوم هیدروکسید [۲۲].
- با استفاده از حلال های آلی مانند مرکاپتان های آلی یا دی سولفید ها در حضور کاتالیزگرهای بازی [۲۳].
- پلیمریزه شدن HCN در حضور آلومینیم آلکیل ها [۲۳].
- دی آمینومالئونیتریل را می توان از محلول ۱-۱ مولار HCN آبی در دمای اتاق سنتز کرده، این سنتز از طریق خود تراکمی چهار مولکول HCN انجام می شود. ماده آغازی واکنش خودتراکمی، دایمر HCN، ایمینو استونیتریل است. این ماده با مولکول دیگر HCN، آمینومالئونیتریل را تولید می کند که در نهایت ترکیب آن با یک مولکول دیگر HCN منجر به تشکیل دی آمینومالئونیتریل می شود (شکل ۱-۴). شوارد و گاورد^۱ گزارش دادند که تشکیل دی آمینومالئونیتریل می تواند به وسیله افزایش فرم آلدهید، استالدهید و یا استون تسریع یابد ولی مکانیزم آن هنوز مبهم است [۲۴].

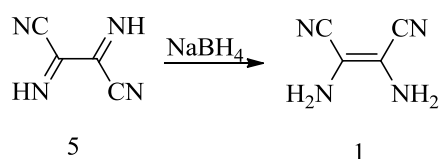


(شکل ۱-۴) سنتز دی آمینومالئونیتریل از طریق خودتراکمی HCN

- سنتز دی آمینومالئونیتریل از دی ایمینوسوکسینونیتریل (DISN) نیز امکان پذیر است. DISN یا از افزایش هیدروژن سیانید به سیانوژن، تحت شرایط بازی در -40°C و یا با عبور گاز کلر از محلول تولوئنی HCN و تری متیل آمین در 15°C - سنتز می شود (شکل ۱-۵). از احیا دی ایمینوسوکسینونیتریل به وسیله سدیم بوروهیدرید، دی آمینو مالئونیتریل سنتز می شود (شکل ۱-۶) [۲۰ و ۲۱].



(شکل ۱-۵) روش های مختلف سنتز دی ایمینوسوکسینونیتریل



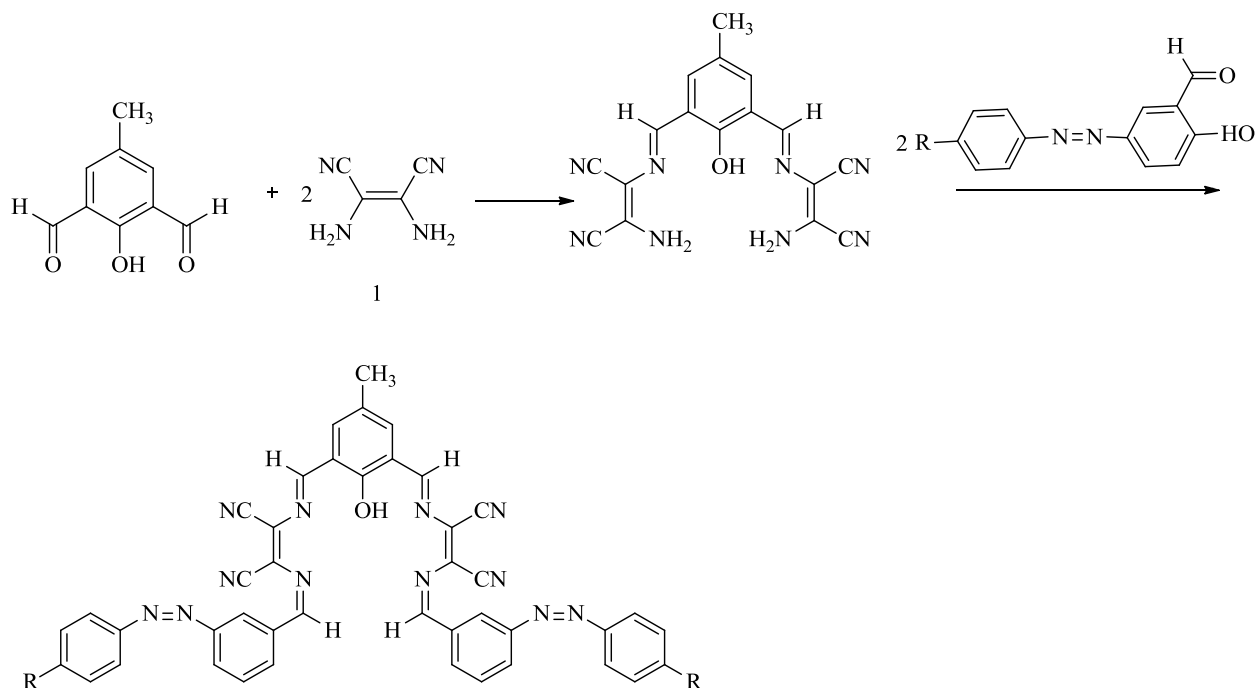
(شکل ۱-۶) سنتز دی آمینومالئونیتریل از احیا دی ایمینوسوکسینونیتریل

۴-۱- کاربرد های دی آمینومالئونیتریل

۱-۴-۱- سنتز ایمین

دی آمینو مالئو نیتریل به سرعت با آلدئیدهای آروماتیک و آلیفاتیک ساده در متانول و بدون حضور کاتالیزگر و یا با آسیل سیانید در حضور اتانول، P_2O_5 و پارا تولوئن سولفونیک اسید یا مقدار خیلی کم از هیدروژن بروماید، متراکم شده و طی آن بازهای شیف^۱ (۶) و (۷) تولید می شود (شکل ۱-۷) [۱۹-۲۵].

سنتز ایمین با استفاده از دی آمینو مالئو نیتریل و آلدئید های آروماتیک در حلال آب نیز گزارش شده است [۲۶].



(شکل ۱-۹) سنتز رنگ های آزو از دی آمینومالتونیتریل

۱-۵-۵- سنتز ترکیبات هترو سیکل از دی آمینومالتونیتریل

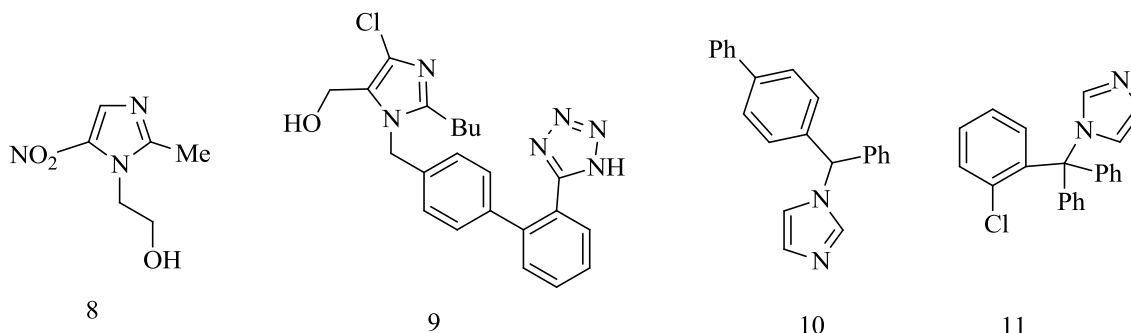
دی آمینومالتونیتریل به عنوان ماده اولیه در سنتز ترکیبات هتروسیکل نظیر ایمیدازول، پیریمیدین، پیرازین، آزپین، پورین و ... کاربرد دارد.

۱-۵-۱- ایمیدازول

مشتقات ایمیدازول کاربردهای زیادی دارند، از جمله این که به عنوان حد واسط در تهیه پورین، دی هیدروپورین و پیریمیدین و در سنتز داروها کاربرد دارند. مترونیدازول^۱، در درمان بیماری های عفونی و لازارتان^۲ در درمان فشارخون بالا مفید می باشد. بعضی دیگر به عنوان قارچ کش^۳ به کار می روند که از آن جمله می توان به بایفونازول^۴ و کلوتریمازول^۵ اشاره کرد (شکل ۱-۱۰).

-
- 1-Metronidazole
 - 2-Losartane
 - 3-Anti-fungal
 - 4-Bifonazole
 - 5-Clotrimazole

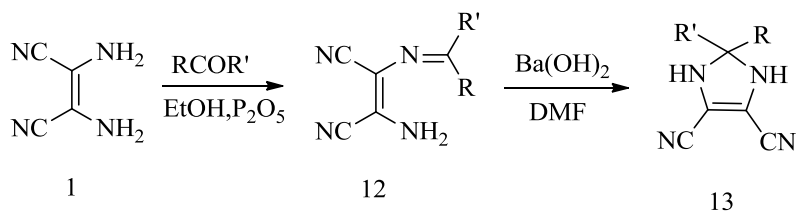
روش های مختلفی برای سنتز ایمیدازول وجود دارد که به چند نمونه از آن ها که از ماده اولیه دی آمینومالئونیتریل سنتز شده اند، اشاره می شود [۱۰].



(شکل ۱-۱۰) ساختار تعدادی از ترکیبات ایمیدازولی

۱-۱-۵-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف

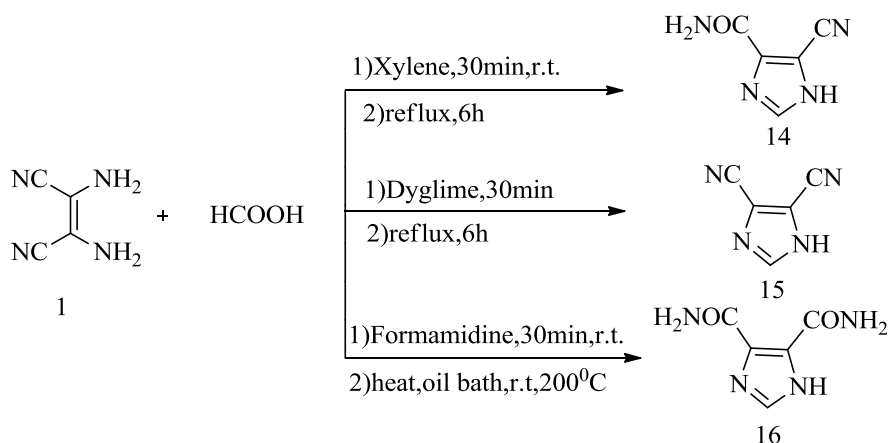
از واکنش دی آمینومالئونیتریل با آلدیدها و کتون های آروماتیک الکترون کشنده در حضور اتانول و P_2O_5 باز شیف (۱۲) حاصل می شود و باز شیف به دست آمده در حضور یک باز معدنی، مشتق ایمیدازول (۱۳) را تولید می کند (شکل ۱-۱۱) [۱۰].



(شکل ۱-۱۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از باز شیف

۱-۱-۵-۲- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با اسید فرمیک

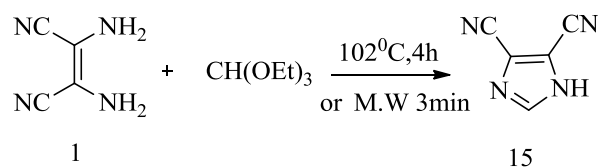
از واکنش دی آمینومالئونیتریل با اسید فرمیک در حلال ها و شرایط مختلف ایمیدازول به دست می آید (شکل ۱-۱۲) [۱۰].



(شکل ۱-۱۲) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با اسیدفرمیک

۱-۵-۱-۳- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینو مالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات

از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات، ایمیدازول (۱۵) حاصل می شود (شکل ۱-۱۳) [۳۰].



(شکل ۱-۱۳) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات

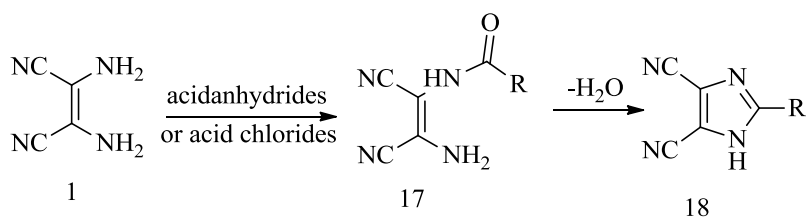
۱-۵-۱-۴ - سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها و آسیل کلراید

از واکنش دی آمینومالئونیتریل و آسیل کلراید، آمید (۱۷) سنتز می شود که با آب زدایی از آن مشتق ایمیدازول (۱۸)

تولید می شود (شکل ۱-۱۴) [۳۱].

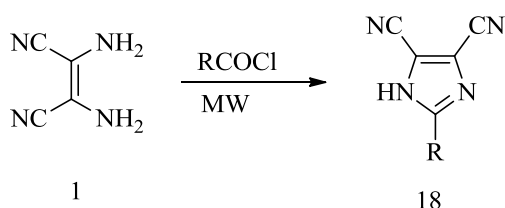
هم چنین سنتز مشتقات ایمیدازول از دی آمینومالئونیتریل و آسیل کلراید در ریزموج گزارش شده است (شکل ۱-۱۵)

[۳۲].



R=alkyl, aryl

(شکل ۱-۱۴) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدریدها و آسید کلریدها

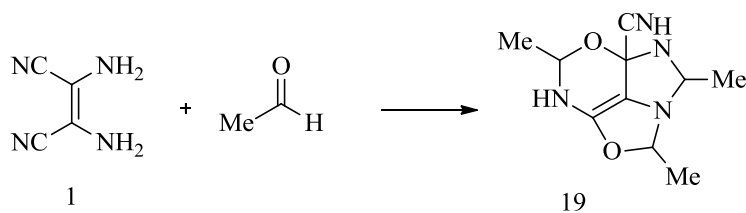


R=alkyl, aryl

(شکل ۱-۱۵) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با آسید کلراید در ریزموج

۱-۵-۵-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با استالدید

از واکنش دی آمینو مالئونیتریل با استالدید به نسبت ۳:۱ ایمیدازول (۱۹) حاصل می شود (شکل ۱-۱۶) [۳۳].



(شکل ۱-۱۶) سنتز مشتقات ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با استالدید

۱-۵-۱-۶- سنتز مشتقات ایمیدازول از طریق اکسایش دی آمینومالئونیتریل

از واکنش دی ایمینو سوکسینونیتریل (DISN) با ترکیبات کربونیلی، مشتق ۴و۵- دی سیانوایمیدازول (۲۰) سنتز می

شود (شکل ۱-۱۷) [۱۹].