

دانشگاه گیلان  
دانشکده علوم پایه  
گروه شیمی - گرایش آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

عنوان:

سنتز و شناسایی مشتقات ایمیدازول و پورین از طریق حد واسط فرم آمیدین

از:

سمیرا مهماندوست

استاد راهنما:

دکتر آسیه یحیی زاده

استاد مشاور:

دکتر منوچهر مامقانی

شهریور ۱۳۹۲

ز.....	چکیده فارسی
س.....	چکیده انگلیسی

## فصل اول : مقدمه و تئوری

۲.....	۱-۱- مقدمه
۲.....	۱-۲- آمیدین ها
۲.....	۱-۲-۱- پیکربندی آمیدین ها
۳.....	۱-۲-۲- فعالیت بیولوژیکی آمیدین ها
۴.....	۱-۲-۳- سنتز آمیدین ها
۶.....	۱-۳- دی آمینومالئونیتریل
۶.....	۱-۳-۱- موارد استفاده از دی آمینومالئونیتریل
۶.....	۱-۳-۱-۱- سنتز ایمیدیت
۷.....	۱-۳-۱-۲- سنتز رنگ های آزو از دی آمینومالئونیتریل
۷.....	۱-۳-۱-۳- سنتز آمینواسیدها از دی آمینومالئونیتریل
۷.....	۱-۳-۱-۴- سنتز دی آزین ها
۸.....	۱-۳-۱-۵- سنتز مشتقات پیرازین
۸.....	۱-۳-۱-۶- سنتز مشتقات پیریمیدین
۹.....	۱-۳-۱-۷- سنتز مشتقات جدید دی آمینومالئونیتریل به عنوان شناساگر های مس II
۹.....	۱-۳-۱-۸- سنتز مشتقات بنز ایمیدازول
۱۰.....	۱-۳-۱-۹- سنتز مشتقات ایمین
۱۰.....	۱-۴- ایمیدازول
۱۰.....	۱-۴-۱- آلکالوئید های ایمیدازول
۱۱.....	۱-۴-۲- کاربرد های دارویی ایمیدازول
۱۲.....	۱-۵- سنتز آزمایشگاهی ایمیدازول ها

- ۱-۵-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از آمیدین ..... ۱۲
- ۲-۵-۱- سنتز مشتق ایمیدازول از باز شیف ..... ۱۲
- ۳-۵-۱- سنتز مشتق ایمیدازول از ایمیدیت ..... ۱۲
- ۴-۵-۱- سنتز مشتق ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات ..... ۱۳
- ۵-۵-۱- سنتز مشتق ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدرید ها ..... ۱۳
- ۶-۵-۱- سنتز مشتق ایمیدازول از طریق اکسایش دی آمینومالئونیتریل ..... ۱۳
- ۷-۵-۱- سنتز مشتق ایمیدازول از طریق فوتوشیمیایی ..... ۱۴
- ۸-۵-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول به کمک نانو ذرات  $TiCl_4$ ,  $SiO_2$  ..... ۱۴
- ۹-۵-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول از طریق امواج میکروویو ..... ۱۴
- ۱۰-۵-۱- سنتز مشتقات پیریدین با استفاده از ایمیدوئیل ایمیدازول ها ..... ۱۵
- ۱۱-۵-۱- سنتز مشتقات پورین با استفاده از اکسو ایمیدازول ها ..... ۱۵
- ۶-۱- پورین ..... ۱۶
- ۱-۶-۱- ساختار پورین ..... ۱۶
- ۲-۶-۱- ترکیبات دارویی پورین ..... ۱۶
- ۳-۶-۱- آلكالوئیدهای پورین ..... ۱۷
- ۴-۶-۱- پورین ها در ساختار نوکلئیک اسید ..... ۱۸
- ۷-۱- سنتز پورین ..... ۱۹
- ۱-۷-۱- سنتز پورین با استفاده از روش تراب ..... ۱۹
- ۲-۷-۱- سنتز پورین از ایمیدازول ..... ۲۰
- ۳-۷-۱- سنتز مشتقات پورین در حضور کاتالیزگر پلی فسفریک اسید PPA ..... ۲۱
- ۴-۷-۱- سنتز مشتقات ۶-مرکاپتوپورین 6MP ..... ۲۱
- ۵-۷-۱- سنتز مشتقات پورین کینازولینون ..... ۲۲
- ۶-۷-۱- سنتز مشتقات ۲-سی-متیل پورین ..... ۲۲
- ۷-۷-۱- سنتز مشتقات ۶،۲-بیس (تری فلئوئورو متیل)-۹H-پورین ها ..... ۲۳
- ۸-۷-۱- سنتز مشتقات ۶-اکسو و ۶-تیوپورین به عنوان عوامل ضد باکتری ..... ۲۴
- ۸-۱- واکنش های پورین ..... ۲۴
- ۸-۱-۱- آریل دار شدن بر روی نیتروژن پورین ..... ۲۴
- ۸-۱-۲- آلکیل دار شدن نیتروژن پورین ..... ۲۴

- ۱-۸-۳- واکنش ۶- کلرو پورین با واکنشگر رفورماتسکی..... ۲۵
- ۱-۸-۴- سنتز مشتقات پورین از طریق واکنش هک..... ۲۵
- ۱-۸-۵- آمین دار شدن پورین از طریق تجزیه فرم آمیدها به کمک امواج میکروویو..... ۲۶

## فصل دوم : بحث و نتیجه گیری

- ۱-۲- هدف تحقیق..... ۲۸
- ۲-۲- روش تحقیق..... ۲۸
- ۳-۲- سنتز ترکیبات در این پروژه..... ۳۰
- ۱-۳-۲- سنتز متیل  $N-(Z)$  - (۲- آمینو- ۱,۲- دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت..... ۳۰
- ۲-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدیت..... ۳۱
- ۳-۳-۲- سنتز مشتقات مختلف آمیدین..... ۳۱
- ۱-۳-۳-۲- سنتز ۴- اتوکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱,۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۳۱
- ۲-۳-۳-۲- سنتز ۴- آمینو فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱,۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۳۲
- ۳-۳-۳-۲- سنتز ۴- هیدروکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱,۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۳۳
- ۴-۳-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی سنتز آمیدین ها..... ۳۴
- ۴-۳-۲- سنتز مشتقات مختلف ایمیدازول..... ۳۵
- ۱-۴-۳-۲- سنتز ۵- آمینو- ۱- (۴- هیدروکسی فنیل)- ۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل)  $-IH$  - ایمیدازول..... ۳۵
- ۲-۴-۳-۲- سنتز ۵- آمینو- ۱- (۴- آمینو فنیل)- ۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل)  $-IH$  - ایمیدازول..... ۳۶
- ۳-۴-۳-۲- مکانیسم اثر DBU در تهیه ایمیدازول های سنتز شده..... ۳۷
- ۵-۳-۲- سنتز پورین ها..... ۳۷
- ۱-۵-۳-۲- روش اول سنتز پورین ها..... ۳۷
- ۱-۱-۵-۳-۲- سنتز ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- اتوکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل)  $-IH$  - پورین..... ۳۷
- ۲-۱-۵-۳-۲- سنتز ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- هیدروکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل)  $-IH$  - پورین..... ۳۹
- ۳-۱-۵-۳-۲- مکانیسم پیشنهادی سنتز ۶- کرباموئیل پورین های ساخته شده از آلدهید ها..... ۴۰
- ۲-۵-۳-۲- روش دوم سنتز پورین ها..... ۴۰
- ۱-۲-۵-۳-۲- سنتز ۶- سیانو- ۹- (۴- آمینو فنیل)  $-9H$  - پورین..... ۴۰
- ۲-۲-۵-۳-۲- سنتز ۶- سیانو- ۹- (۴- هیدروکسی فنیل)  $-9H$  - پورین..... ۴۱

۴۳-۳-۵-۳-۲-- مکانیسم پیشنهادی سنتز ۶- سیانو پورین ها.....

## فصل سوم: کارهای تجربی

۴۶-۳-۱- تکنیک های عمومی.....

۴۶-۳-۱-۱- جداسازی و خالص سازی.....

۴۶-۳-۱-۲- دستگاه های مورد استفاده برای شناسایی محصولات.....

۴۶-۳-۲- روش های خشک کردن و خالص سازی حلال ها و مواد اولیه.....

۴۶-۳-۱-۲- تری اتیل اورتو فرمات.....

۴۶-۳-۲-۲- دی اکسان.....

۴۶-۳-۲-۳- اتانول مطلق.....

۴۶-۳-۲-۴- دی کلرومتان.....

۴۷-۳-۳- سنتز ترکیبات پروژه.....

۴۷-۳-۳-۱- متیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱- دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت.....

۴۷-۳-۳-۲- سنتز مشتقات آمیدین.....

۴۷-۳-۳-۱- سنتز ۴- اتوکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....

۴۸-۳-۳-۲- سنتز ۴- آمینو فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....

۴۸-۳-۳-۳- سنتز ۴- هیدروکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین.....

۴۸-۳-۳-۳- سنتز مشتقات ایمیدازول.....

۴۸-۳-۳-۱- سنتز ۵- آمینو- ۱- (۴- هیدروکسی فنیل) - (۴- سیانو فرم ایمیدوئیل) -  $1H$  - ایمیدازول.....

۴۹-۳-۳-۲- سنتز ۵- آمینو- ۱- (۴- آمینو فنیل) - (۴- سیانو فرم ایمیدوئیل) -  $1H$  - ایمیدازول.....

۴۹-۳-۳-۴- سنتز مشتقات مختلف پورین.....

۴۹-۳-۴-۱- سنتز ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- اتوکسی فنیل) - ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین.....

۵۰-۳-۴-۲- سنتز ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- هیدروکسی فنیل) - ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین.....

۵۰-۳-۴-۳- سنتز ۶- سیانو- ۹- (۴- هیدروکسی فنیل) -  $9H$  - پورین.....

۵۰-۳-۴-۴- سنتز ۶- سیانو- ۹- (۴- آمینو فنیل) -  $9H$  - پورین.....

## فصل چهارم: طیف ها و مراجع

- طیف IR متیل  $N-(Z)$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت ..... ۵۳
- طیف  $^1H-NMR$  متیل  $N-(Z)$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت ..... ۵۴
- طیف IR ۴- اتوکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ..... ۵۵
- طیف  $^1H-NMR$  ۴- اتوکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ..... ۵۶
- طیف IR ۴- هیدروکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ..... ۵۷
- طیف  $^1H-NMR$  ۴- هیدروکسی فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ..... ۵۸
- طیف IR ۴- آمینو فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ..... ۵۹
- طیف  $^1H-NMR$  ۴- آمینو فنیل  $N-Z$  - (۲- آمینو- ۲،۱- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ..... ۶۰
- طیف IR ۵- آمینو- ۱- (۴- هیدروکسی فنیل)- ۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل) -  $1H$  - ایمیدازول ..... ۶۱
- طیف  $^1H-NMR$  ۵- آمینو- ۱- (۴- هیدروکسی فنیل)- ۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل) -  $1H$  - ایمیدازول ..... ۶۲
- طیف IR ۵- آمینو- ۱- (۴- آمینو فنیل)- ۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل) -  $1H$  - ایمیدازول ..... ۶۳
- طیف  $^1H-NMR$  ۵- آمینو- ۱- (۴- آمینو فنیل)- ۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل) -  $1H$  - ایمیدازول ..... ۶۴
- طیف IR ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- اتوکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین ..... ۶۵
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- اتوکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین ..... ۶۶
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- اتوکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین ..... ۶۷
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- اتوکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین ..... ۶۸
- طیف IR ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- هیدروکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین ..... ۶۹
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- کرباموئیل - ۹- (۴- هیدروکسی فنیل)- ۲- (۴- فرمیل فنیل) -  $1H$  - پورین ..... ۷۰
- طیف IR ۶- سیانو- ۹- (۴- هیدروکسی فنیل) -  $9H$  - پورین ..... ۷۱
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- سیانو- ۹- (۴- هیدروکسی فنیل) -  $9H$  - پورین ..... ۷۲
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- سیانو- ۹- (۴- هیدروکسی فنیل) -  $9H$  - پورین ..... ۷۳
- طیف IR ۶- سیانو- ۹- (۴- آمینو فنیل) -  $9H$  - پورین ..... ۷۴
- طیف  $^1H-NMR$  ۶- سیانو- ۹- (۴- آمینو فنیل) -  $9H$  - پورین ..... ۷۵
- مراجع ..... ۷۶
- پیوست ..... ۷۹

## فهرست شکل ها

- شمای (۱-۱) فعالیت بیولوژیکی آمیدین ها ..... ۴
- شمای (۲-۱) سنتز پینر ..... ۴
- شمای (۳-۱) سنتز آلکیل آمیدین ..... ۴
- شمای (۴-۱) سنتز  $N$ -فنیل - آلفا - (پارا - کلروفنیل) استامیدین ..... ۵
- شمای (۵-۱) سنتز سولفونیل آمیدین ..... ۵
- شمای (۶-۱) سنتز استامیدین ..... ۵
- شمای (۷-۱) سنتز آمیدین از دی آمینو مالئو نیتریل ..... ۵
- شمای (۸-۱) سنتز آمیدین از ایمیدیت ..... ۶
- شمای (۹-۱) سنتز ایمیدیت ..... ۶
- شمای (۱۰-۱) سنتز رنگ های آزو از دی آمینومالئونیتریل ..... ۷
- شمای (۱۱-۱) سنتز دی آزپین ها ..... ۸
- شمای (۱۲-۱) سنتز مشتقات پیرازین ..... ۸
- شمای (۱۳-۱) سنتز مشتقات پیریمیدین ..... ۸
- شمای (۱۴-۱) سنتز مشتقات جدید دی آمینو مالئونیتریل به عنوان شناساگر های مس II ..... ۹
- شمای (۱۵-۱) سنتز مشتقات بنز ایمیدازول ..... ۹
- شمای (۱۶-۱) سنتز مشتقات ایمین ..... ۱۰
- شمای (۱۷-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از آمیدین ..... ۱۲
- شمای (۱۸-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از باز شیف ..... ۱۲
- شمای (۱۹-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از ایمیدیت ..... ۱۲
- شمای (۲۰-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با تری اتیل اورتوفرمات ..... ۱۳
- شمای (۲۱-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از واکنش دی آمینومالئونیتریل با انیدرید ها ..... ۱۳
- شمای (۲۲-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از طریق اکسایش دی آمینومالئونیتریل ..... ۱۳
- شمای (۲۳-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از طریق فوتوشیمیایی ..... ۱۴
- شمای (۲۴-۱) سنتز مشتق ایمیدازول به کمک نانوذرات  $TiCl_4 \cdot SiO_2$  ..... ۱۴
- شمای (۲۵-۱) سنتز مشتق ایمیدازول از طریق امواج میکروویو ..... ۱۴
- شمای (۲۶-۱) سنتز مشتقات پیریدین با استفاده از ایمیدوئیل ایمیدازول ها ..... ۱۵

- شمای (۱-۲۷) سنتز مشتقات پورین با استفاده از اکسو ایمیدازول ها..... ۱۵
- شمای (۱-۲۸) پورین ها در ساختار نوکلئیک اسید..... ۱۸
- شمای (۱-۲۹) سنتز پورین با استفاده از روش تراب..... ۱۹
- شمای (۱-۳۰) سنتز گوانین های ۸- استخلافی..... ۲۰
- شمای (۱-۳۱) سنتز پورین از ایمیدازول..... ۲۰
- شمای (۱-۳۲) سنتز مشتقات پورین در حضور کاتالیزگر پلی فسفریک اسید PPA..... ۲۱
- شمای (۱-۳۳) سنتز مشتقات ۶- مرکاپتو پورین 6MP..... ۲۱
- شمای (۱-۳۴) سنتز مشتقات پورین کینازولینون..... ۲۲
- شمای (۱-۳۵) سنتز مشتقات ۲-سی-متیل پورین..... ۲۳
- شمای (۱-۳۶) سنتز مشتقات ۲،۶- بیس (تری فلوئورو متیل)-H<sup>۹</sup>- پورین ها..... ۲۳
- شمای (۱-۳۷) سنتز مشتقات ۶- اکسو و ۶- تیو پورین..... ۲۴
- شمای (۱-۳۸) آریل دار شدن بر روی نیتروژن پورین..... ۲۴
- شمای (۱-۳۹) آلکیل دار شدن نیتروژن پورین..... ۲۵
- شمای (۱-۴۰) واکنش ۶- کلروپورین با واکنشگر رفورماتسکی..... ۲۵
- شمای (۱-۴۱) سنتز مشتقات پورین از طریق واکنش هک..... ۲۶
- شمای (۱-۴۲) آمین دار شدن پورین از طریق تجزیه فرم آمید ها به کمک امواج میکروویو..... ۲۶
- شمای (۲-۱) سنتز متیل (Z)-N-(۲- آمینو-۱،۲- دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت..... ۳۰
- شمای (۲-۲) مکانیسم پیشنهادی سنتز ایمیدیت..... ۳۱
- شمای (۲-۳) سنتز ۴- اتوکسی فنیل-N-Z-(۲- آمینو-۱،۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۳۱
- شمای (۲-۴) سنتز ۴- آمینو فنیل-N-Z-(۲- آمینو-۱،۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۳۲
- شمای (۲-۵) سنتز ۴- هیدروکسی فنیل-N-Z-(۲- آمینو-۱،۲- دی سیانو وینیل) فرم آمیدین..... ۳۳
- شمای (۲-۶) مکانیسم پیشنهادی سنتز آمیدین..... ۳۴
- شمای (۲-۷) سنتز ۵- آمینو-۱- (۴- هیدروکسی فنیل)-۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل)-H<sup>۱</sup>- ایمیدازول..... ۳۵
- شمای (۲-۸) سنتز ۵- آمینو-۱- (۴- آمینو فنیل)-۴- (سیانو فرم ایمیدوئیل)-H<sup>۱</sup>- ایمیدازول..... ۳۶
- شمای (۲-۹) مکانیسم اثر DBU در تهیه ایمیدازول های سنتز شده..... ۳۷
- شمای (۲-۱۰) سنتز ۶- کرماموئیل-۹- (۴- اتوکسی فنیل)-۲- (۴- فرمیل فنیل)-H<sup>۱</sup>- پورین..... ۳۸
- شمای (۲-۱۱) سنتز ۶- کرماموئیل-۹- (۴- هیدروکسی فنیل)-۲- (۴- فرمیل فنیل)-H<sup>۱</sup>- پورین..... ۳۹
- شمای (۲-۱۲) مکانیسم پیشنهادی سنتز ۶- کرماموئیل پورین های ساخته شده از آلدهید ها..... ۴۰



شماى (۱۳-۲) سنتز ۶-سیانو-۹-(۴-آمینو فنیل)- $H^9$ -پورین..... ۴۱

شماى (۱۴-۲) سنتز ۶-سیانو-۹-(۴-هیدروکسی فنیل)- $H^9$ -پورین..... ۴۲

شماى (۱۵-۲) مکانیسم پیشنهادى سنتز ۶-سیانو پورین ها..... ۴۳

### نتیجه گیری

- در سنتز آمیدین ها بهتر است از آمین های آروماتیک با گروه های فعال کننده حلقه استفاده شود و در سنتز کرباموئیل پورین ها بهتر است از آلدهید هایی با گروه های الکترون کشنده استفاده شود.
- استفاده از سیلیکا سولفوریک اسید در مقایسه با آنیلینیوم کلراید که پیش از این در سنتز این مشتقات آمیدین استفاده شده بود باعث کاهش قابل ملاحظه ای در زمان سنتز آمیدین شد.
- پیش از این در سنتز کرباموئیل پورین از ایمیدازول استفاده می شد، در این پروژه مستقیماً از حدواسط آمیدین استفاده شد، یعنی تعداد مراحل واکنش کاهش یافت که باعث افزایش راندمان واکنش می شود.

### پیشنهاد برای کارهای آینده

- استفاده از آمین های دیگر برای سنتز مشتقات آمیدین
- استفاده از الکتروفیل های دیگر به جای اورتو فرمات ها و آلدهید ها
- سنتز سایر ترکیبات هتروسیکل از ماده اولیه دی آمینو مالئو نیتریل
- استفاده از روش های سنتزی ساده تر، به منظور بالا بردن خلوص و بازدهی مشتقات پورین
- استفاده از آمین های هتروسیکل در سنتز مشتقات آمیدین
- بررسی امکان انجام واکنش ها در غیاب حلال
- تعیین خواص بیولوژیکی مشتقات پورین سنتز شده
- بررسی امکان انجام واکنش ها در ریزموج و اولتراسون



سنتز و شناسایی مشتقات ایمیدازول و پورین از طریق حد واسط فرم آمیدین  
سمیرا مهماندوست

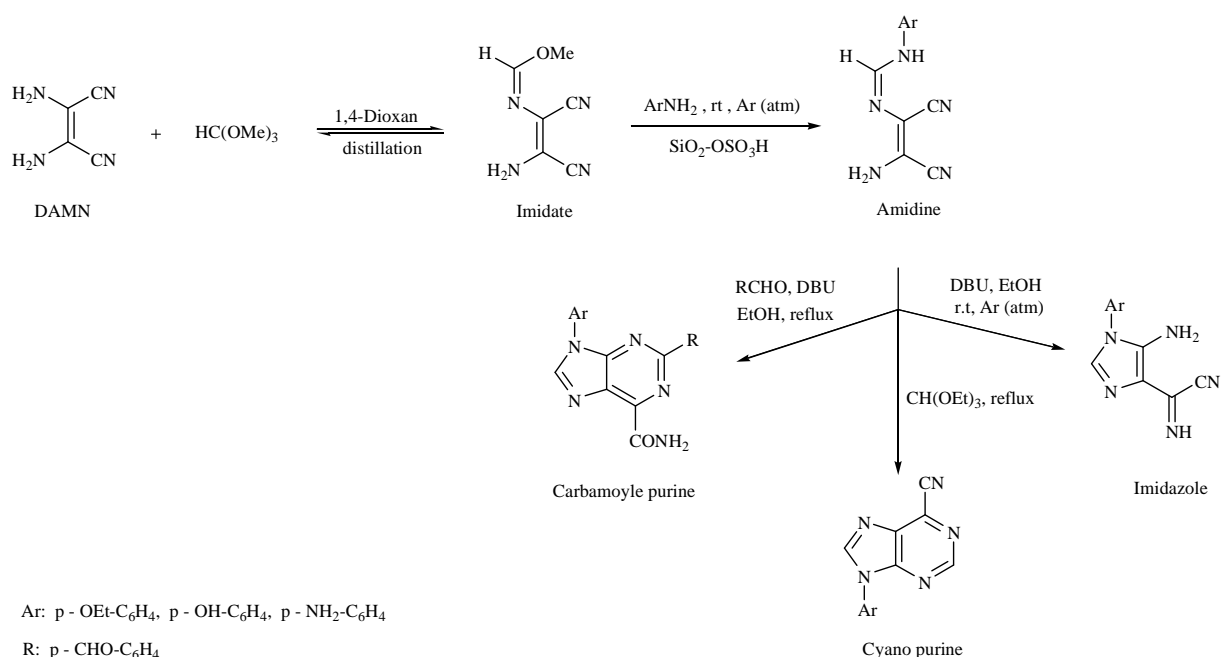
در این پروژه مشتقات ۶-کرباموئیل پورین، ۶-سیانو پورین و ایمیدازول طی چندین مرحله از ماده اولیه دی آمینومالئونیتریل سنتز شدند.

ابتدا دی آمینو مالئونیتریل و تری متیل اورتوفرمات با نسبت مولی برابر در حلال دی اکسان تقطیر و ایمیدیت سنتز شد. ایمیدیت بدست آمده با آمین های مختلف در دمای اتاق و در اتمسفری از گاز آرگون در حضور کاتالیزگر جدید سیلیکاسولفوریک اسید واکنش داده و مشتقات آمیدین سنتز شدند.

از حلقوی شدن آمیدین در حضور باز ضعیف ۸،۱- دی آزا بی سیکلو ان دک-۷-ان (DBU) در حلال اتانول و دمای اتاق مشتقات ایمیدازول بدست آمد.

۶- کرباموئیل پورین و ۶- سیانو پورین از واکنش آمیدین با آلدهید و تری اتیل اورتوفرمات در شرایط رفلکس سنتز شدند.

در تمامی موارد نتایج توسط IR و <sup>1</sup>H-NMR تایید شدند.



کلمات کلیدی: دی آمینومالئونیتریل، ۶-کرباموئیل پورین، ۶-سیانو پورین، ایمیدازول، آمیدین

فصل اول

مقدمه و تئوری

## ۱-۱- مقدمه

مشتقات ایمیدازول و پورین در طبیعت در ساختار مولکول های بزرگ نظیر نوکلئوتید و نوکلئوزیدهای تشکیل دهنده DNA و RNA وجود دارند. به همین دلیل نقش حیاتی در فرایند های زیستی ایفا می کنند. ساختار هتروسیکلی این ترکیبات از اهمیت ویژه ای در آمینواسید های ضروری بدن و ویتامین ها برخوردار هستند. پورین ها و ایمیدازول ها در بعضی از ترکیبات گیاهی و آلکالوئیدها نیز مشاهده شده اند. این مواد آلی نیتروژن دار منشأ گیاهی داشته و واکنش های بیولوژیکی مشخصی را انجام می دهند که می توان از بالا بردن فشار خون، انعقاد خون، تسکین درد و... نام برد. در طبیعت نیز این ترکیبات فراوان یافت می شوند، که باید توسط شیمیدان ها استخراج و به عنوان دارو استفاده شوند.

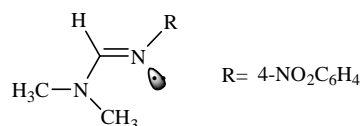
مشتقات مختلف ترکیبات ایمیدازول، پورین و دی هیدروپورین از مواد اولیه ایمیدیت و آمیدین سنتز شده اند که با توجه به بررسی های انجام شده، بعضی از آنها از فعالیت بیولوژیکی بیشتری برخوردارند و به عنوان دارو مورد استفاده قرار می گیرند. این داروها دارای فعالیت های بسیاری نظیر فعالیت های ضد صرع، ضدالتهاب، ضدسرطان، ضدایدز، ضدقارچ، ضد آنزیم، ضدتشنج بوده و برای درمان رفلاکس مری، زخم معده، آلودگی های روده ای و آبسه های آمیبی کاربرد دارند.

## ۱-۲- آمیدین ها

این دسته از ترکیبات به عنوان حدواسط در سنتز برخی از هتروسیکلها نظیر ایمیدازول و پورین به کار می روند. ترکیبات آمیدین به وسیله شراین<sup>۱</sup> و نیومن<sup>۲</sup> بررسی شدند [۱].

## ۱-۲-۱- پیکربندی آمیدین ها:

تینت<sup>۳</sup> و همکارانش، با مطالعه پیکربندی یک سری از آمیدین های تک استخلافی و دو استخلافی دریافتند که پیکربندی E ارجح می باشد که با مطالعه NMR و کریستالوگرافی اشعه X تایید شد. شکل (۱) نمونه ای از  $N,N$ - دی متیل - دی متیل - ۴- نیترو آمیدین را نشان می دهد [۲].



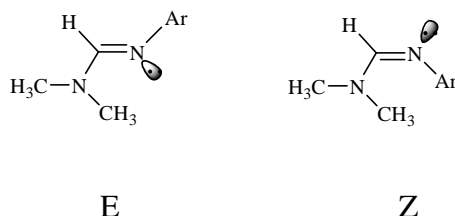
(۱)

۱- Shrine

۲- Neumann

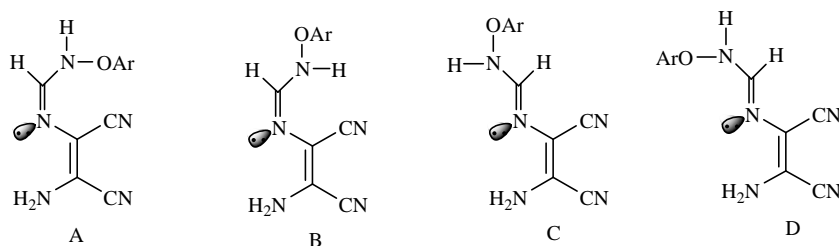
۳- Tinat

هگارتی<sup>۱</sup> و کندلر<sup>۲</sup> [۳] بیان کردند که پیکربندی Z آمیدین اگرچه پرازدحام و شلوغ است ولی یک پیکربندی سخت است و چرخش حول پیوند ساده C-N محدود است. همچنین چرخش پیوند N-آریل در محدوده دمایی بالاتر از (۸۰-۳۴ °C) بسیار محدود است. در مقایسه پیکربندی E، در دمای ۳۰ °C دستخوش چرخش حول پیوند C-N می شود.



(۲)

مثال دیگر آمیدینی است که در زیر آورده شده است:



(۳)

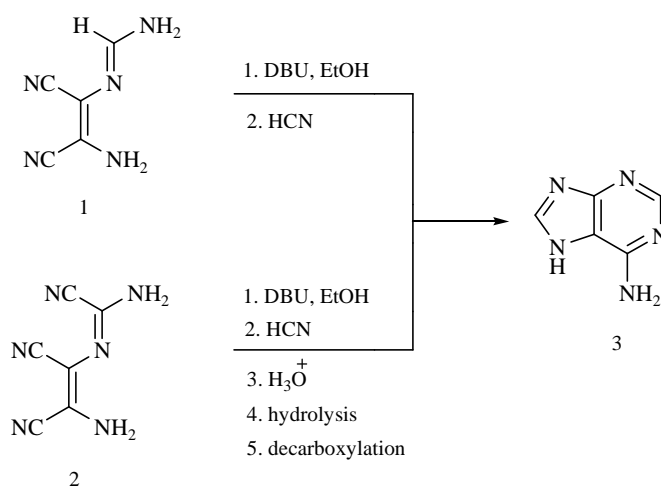
چهار ایزومر ممکن برای آمیدین مذکور وجود دارد. به علت دافعه زوج یون بین نیتروژن و اکسیژن گروه OAr-، ایزومرهای C و D وجود ندارند. ایزومر A هم به علت اثرات ازدحام فضایی گروه OAr- و گروه سیانو غیرممکن است. بنابراین ایزومر B بیشترین احتمال را برای محصول دارا می باشد.

### ۱-۲-۲- فعالیت بیولوژیکی آمیدین ها:

آمیدین ها یکی از مهمترین دسته ترکیباتی هستند که در فرایندهای بیولوژیکی کاربرد دارند [۴-۵]. به عنوان مثال آمیدین های (۱) و (۲) حدواسط هایی بسیار مهم در تشکیل آدنین (۳) هستند (شکل ۱-۱) [۶-۷].

۱-Hegarty

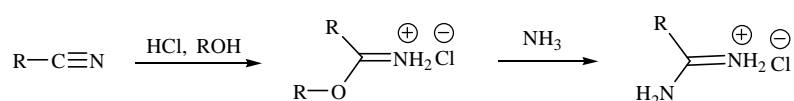
۲-Chandler



شکل (۱-۱) فعالیت بیولوژیکی آمیدین ها

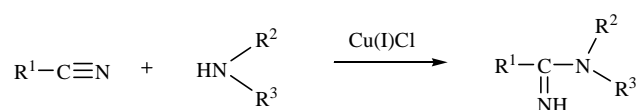
## ۳-۲-۱- سنتز آمیدین ها:

یکی از نخستین روش های سنتز آمیدین ها سنتز پینر<sup>۱</sup> است. در این واکنش از ترکیب نیتریل با الکل در حضور یک اسید مانند هیدروکلریک اسید نمک ایمینو استر یا آلکیل ایمیدیت تشکیل و سپس در ترکیب با آمین آمیدین سنتز می شود (شکل (۲-۱)[۸].



شکل (۲-۱) سنتز پینر

از واکنش استونیتریل یا بنزونیتریل با آمین نوع اول یا دوم در حضور مس<sup>I</sup> آلکیل آمیدین در بازده بالا (۸۰-۱۰۰٪) سنتز می شود (شکل (۳-۱)[۹].



شکل (۳-۱) سنتز آلکیل آمیدین

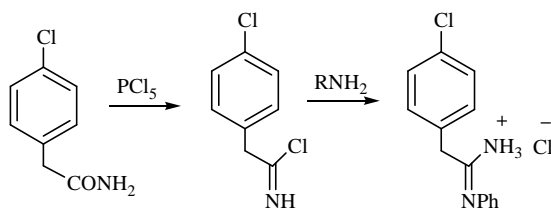
سنتز آمیدین ها معمولا توسط واکنش آمین ها با ایمیدوئیل کلرید ها، ایمیدیت ها یا تیوایمیدیت ها انجام می شود. به عنوان مثال تهیه *N*-فنیل - آلفا - (پارا - کلروفنیل) استامیدین به وسیله گروس من<sup>۲</sup> و والتر<sup>۳</sup> گزارش شده است (شکل (۴-۱)[۱۰].

۱- Pinner

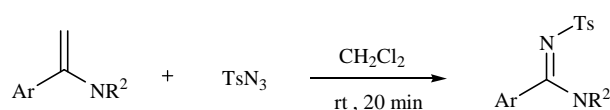
۲- Grossmann

۳-Walter



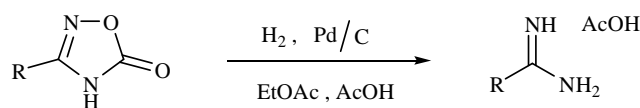
شکل (۴-۱) سنتز *N*-فنیل-آلفا-کلرو فنیل) استامیدین

از واکنش انامین ها با آزید ها در شرایط بدون کاتالیزگر مشتقات سولفونیل آمیدین در بازده بالا سنتز می شوند (شکل ۵-۱) [۱۱].



شکل (۵-۱) سنتز سولفونیل آمیدین

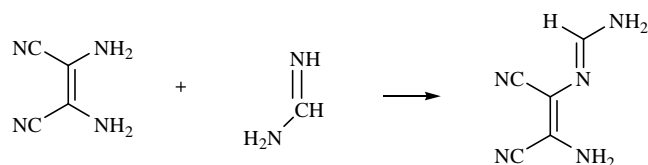
مشتقات ۴،۲،۱-اکسادیازولین-۵-اون پیش ماده خوبی برای سنتز آمیدین است. این ترکیب در حضور پالادیم و استیک اسید کاهش می یابد و آمیدین را تولید می کند (شکل ۶-۱) [۱۲].



R= Me, Ar

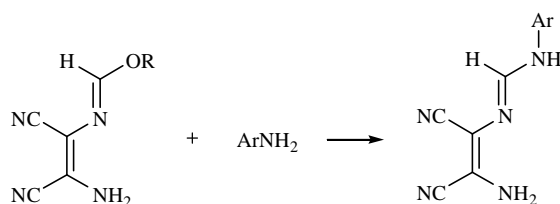
شکل (۶-۱) سنتز استامیدین

دی آمینو مالئونیتریل ماده اولیه مناسبی برای سنتز آمیدین است. به عنوان مثال در واکنش زیر مشتقات مختلف آمیدین از واکنش این ترکیب با فرم آمیدین سنتز می شود (شکل ۷-۱).



شکل (۷-۱) سنتز آمیدین از دی آمینومالئونیتریل

آریل آمیدین های مختلف در اثر واکنش ایمیدیت حاصل از دی آمینو مالئونیتریل با آمین های آروماتیک نوع اول تهیه می شوند. این نوع آمیدین ها حدواسط های مفیدی برای سنتز ۱-آریل-ایمیدازول و ۹-آریل پورین ها می باشند (شکل ۱-۸) [۱۳-۱۴].



شکل (۸-۱) سنتز آمیدین از ایمیدیت

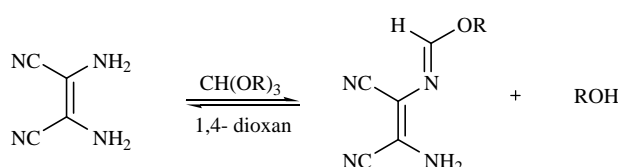
### ۳-۱-۳ دی آمینو مالئو نیتریل (DAMN)

دی آمینومالئونیتریل ترامری از HCN است که به اختصار به آن DAMN گفته می شود. طبق یک تئوری به نظر می رسد که در پیدایش حیات اولیه نیز دخالت داشته و در مرحله ابتدایی تاریخ زمین از واکنش بین متان و آمونیاک، HCN تولید شد و سپس در ساخت دی آمینومالئونیتریل DAMN و متعاقب آن ساخت آمینواسیدها و اسیدهای نوکلئیک به کار برده شد [۱۵]. مهمترین کاربرد آن به عنوان پیش ماده در سنتز ترکیبات هتروسیکل ایمیدازول و پورین از جمله آدنین، گوانین، گزانتین، هیپوگزانتین و... است.

### ۱-۳-۱-۱ موارد استفاده دی آمینومالئونیتریل

#### ۱-۳-۱-۱-۱ سنتز ایمیدیت :

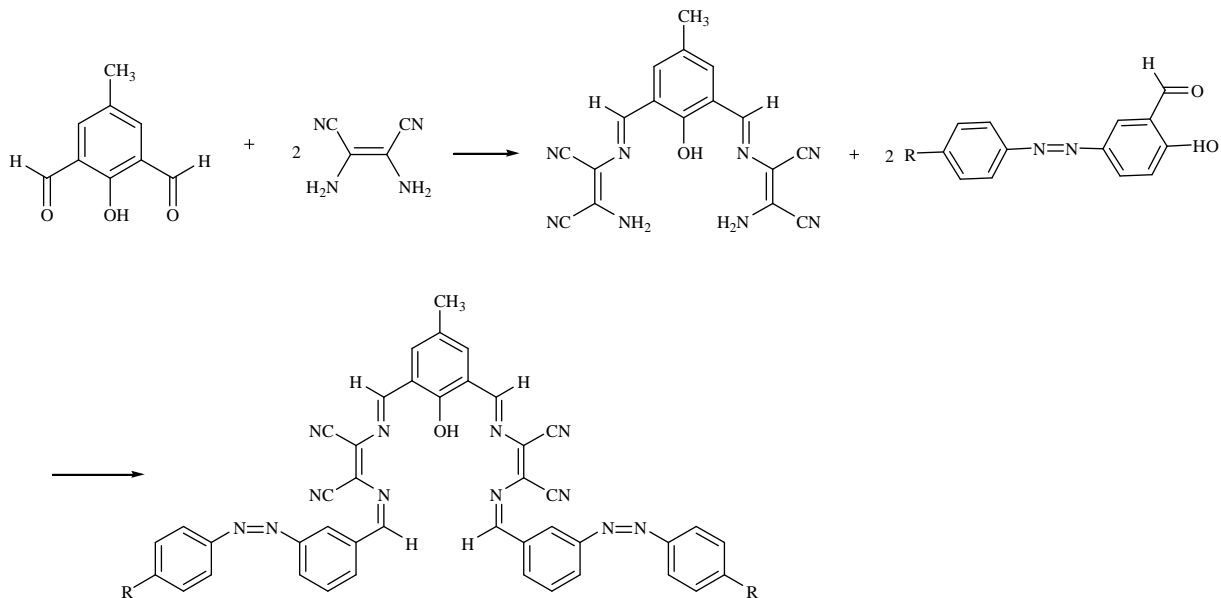
ایمیدیت ها ترکیبات حدواسطی هستند که برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی نیتروژن دار مانند ایمیدازولها و پورینها به کار می روند. فرم ایمیدیت از ترکیب دی آمینومالئونیتریل با اورتواستر در دی اکسان خشک تولید می شود (شکل ۱-۹) [۱۶-۱۷].



شکل (۹-۱) سنتز ایمیدیت

## ۱-۳-۲- سنتز رنگ های آزو از دی آمینومالئونیتریل

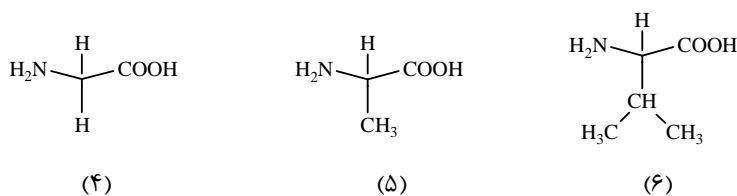
از واکنش دی آمینومالئونیتریل با ترکیبات دی کربونیل، دی ایمین تولید می شود که می توان آن را در سنتز رنگ های آزو به کار برد (شکل ۱-۱۰) [۱۹-۱۸].



شکل (۱-۱۰) سنتز رنگ های آزو از دی آمینومالئونیتریل

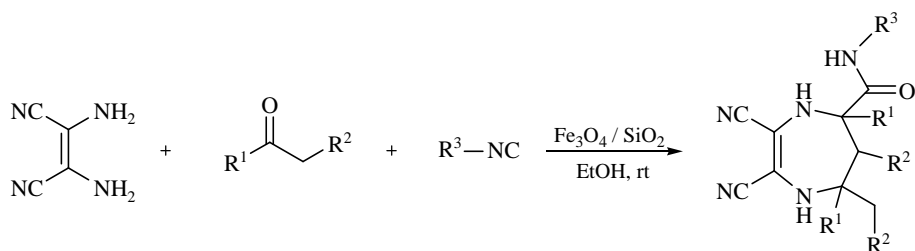
## ۱-۳-۳-۱- سنتز آمینواسیدها از دی آمینومالئونیتریل

متئوس<sup>۱</sup> و همکارانش سنتز ۲۰ آمینواسید نظیر گلايسين (۴)، آلانين (۵) و والين (۶) را از دی آمینومالئونیتریل گزارش کردند [۲۰].



## ۱-۳-۴-۱- سنتز دی آزپین ها

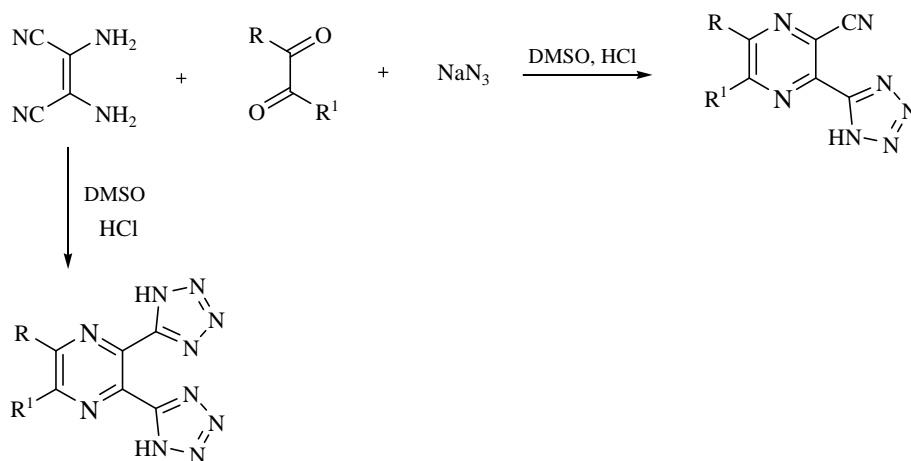
سنتز مشتقات دی آزپین در یک واکنش سه جزئی تک مرحله ای از طریق واکنش دی آمینومالئونیتریل با یک کتون خطی یا حلقوی و یک ایزوسیانیید در حضور مقدار کاتالیزوری نانو ذرات اکسید آهن گزارش شده است (شکل ۱-۱۱) [۲۱].



شکل (۱۱-۱) سنتز دی آزیپین ها

### ۱-۳-۱-۵- سنتز مشتقات پیرازین

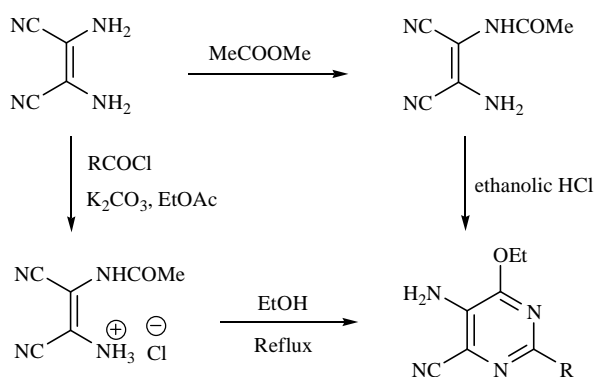
از واکنش دی آمینو مالئونیتریل با  $\alpha$ -دی کربونیل و سدیم آزید ترکیبات هتروسیکلی (۱H-تترازول-۵-ایل) پیرازین و دی (۱H-تترازول-۵-ایل) پیرازین در بازده بالا بدست می آید (شکل ۱۲-۱) [۲۲].



شکل (۱۲-۱) سنتز مشتقات پیرازین

### ۱-۳-۱-۶- سنتز مشتقات پیریمیدین

۵-آمینو-۶-اتوکسی-۲-آلکیل پیریمیدین-۴-کربونیتریل از رفلکس مشتقات ۲،۱-دی سیانو وینیل آلکیل آمید کلرید یا ۲،۱-دی سیانو وینیل استامید حاصل از دی آمینومالئونیتریل در اتانول بدست می آید (شکل ۱۳-۱) [۲۳].



شکل (۱۳-۱) سنتز مشتقات پیریمیدین