

الله أكبر  
١٤٠



دانشگاه بیرجند  
دانشکده علوم

پایان نامه:

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

سنتز مشتقات بنزیلیدن هیدرازینیل (۶-متیل-۵-نیترو پیریمیدین-۴-ایل) مورفولین

استاد راهنما:

سر کار خانم دکتر قدسیه باقرزاده

استاد مشاور:

سر کار خانم دکتر راحله حسین آبادی

نگارش:

سید مصطفی حسینی

خرداد ۹۱

به نام خداوندی که نعمت بزرگ پدر و مادر را بر سر فرزندانشان ارزانی داشت.

به نام او که پدر و مادر را منت و نعمت قرار داد.

تقدیم به پدر و مادر عزیزتر از جانم

مهربان فرشتگانی که

لحظه های ناب باور بودن، تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگی من مدیون حضور سبز آنهاست، پدر و مادرم که به

من چگونه زیستن را آموختند.

تقدیم به برادر و خواهر عزیزم که در دوران تحصیل همواره مشوق و پشتیبانم بودند.

تقدیم به آنان که دعای خیرشان بدرقه ی راهم بود.

تقدیم به آنان که در راه کسب علم و معرفت برای من از آنچه در توان داشتند دریغ نورزیدند.

تقدیم به آنان که مشوق راه دانشم بودند.

امیدوارم بتوانم ادای دین کنم و به خواسته آنان جامه عمل بپوشانم.

خدایا عاقبت به خیری و عافیت و طول عمر را برای آنان از درگاہت مسئلت دارم.

حمد و سپاس خدا را که هرچه در نهایت همت خویش از او طلب کردم،

در نهایت سخاوت خود بر من ارزانی داشت.

صمیمانه‌ترین سپاس‌های خویش را به محضر استاد بزرگوار و صبورم سرکار خانم دکتر قدسیه باقر زاده که مسئولیت راهنمایی اینجانب را بر عهده داشته و در کلیه‌ی مراحل انجام کارهای علمی و تدوین پایان نامه از هیچ مساعدتی دریغ نداشته‌اند تقدیم می‌دارم و برای ایشان از خداوند متعال، تندرستی و موفقیت خواستارم. از جناب آقای دکتر ناصری و جناب آقای دکتر رئیسی که زحمت مطالعه و داوری این پایان‌نامه را بر عهده گرفتند کمال تشکر را دارم. از مشاور بسیار خوبم سرکار خانم دکتر راحله حسین آبادی که در کلیه‌ی مراحل کارهای پژوهشی‌ام مرا یاری کردند صمیمانه سپاسگذارم.

از تمامی اساتید، کارشناسان و مسئولین محترم گروه شیمی دانشگاه بیرجند که در طول انجام این پروژه مرا یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

در نهایت از دوستان و هم‌آزمایشگاهی‌های خوبم

آقایان: پریزاد، صفائی، عرب شاهی، همتی، کریمی دهکردی، صمدی افخم، عاشوری، مقربی، اخلاقی، سلطانیان، دوستی، آتشین، مقبولی.

و خانم‌ها: عرب پور، هنرمند، پاکدین، هوشمند، دوراندیشان، خدادادی، جهانشاهی، بذرافشان

کمال تشکر را دارم.

سید مصطفی حسینی

خرداد ۹۱

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول مقدمه
۱	مقدمه
۳	۱-۱- مروری بر تاریخچه و کاربرد پیریمیدین و مشتقات آن
۴	۱-۲- شیمی دی آزین ها
۵	۱-۲-۱- معرفی دی آزین ها
۶	۱-۲-۲- ساختمان الکترونی دی آزین ها
۶	۱-۲-۳- خواص پیریمیدین
۶	۱-۳- تاتومریسم
۷	۱-۴- روشهای سنتز پیریمیدین ها
۸	۱-۵- واکنش های پیریمیدین
۸	۱-۵-۱- تشکیل نمک های هیدرو هالوژنه
۹	۱-۵-۲- واکنش های جایگزینی الکتروفیلی
۹	۱-۵-۲-۱- نیتراسیون
۱۰	۱-۶- نیترو پیریمیدین ها
۱۰	۱-۶-۱- روش تهیه نیترو پیریمیدین ها
۱۱	۱-۷- هالوژناسیون پیریمیدین
۱۱	۱-۷-۱- استفاده از فسفریل کلراید
	۱-۷-۲- جایگزینی موضع های ۲،۴،۶- پیریمیدین (استخلاف های کلر) با

۱۲	گروههای آمین
۱۲	۸-۱- خواص دارویی برخی ترکیبات پیریمیدین
۱۲	۸-۱-۲- اوراسیل ها
۱۳	۸-۱-۳- باربیتوریک اسیدها
۱۴	۸-۱-۴- کینازولین ها
۱۵	۸-۱-۵- سیستم های جوش خورده
۱۵	۸-۱-۶- فنوتیازین ها
۱۶	۱-۹-۱- مروری بر آمین ها
۱۶	۱-۹-۱- انواع آمین ها
۱۸	۲-۹-۲- تهیه آمین ها
۱۹	۱۰-۱- شیف بازها
۲۳	۱۱-۱- پیرازول ها
	فصل دوم بخش تجربی
۲۶	۲-۱- دستگاهها و مواد شیمیایی
۲۶	۲-۲- دستور کار خشک کردن اتانول
۲۶	۲-۳- دستور کار خشک کردن استونیتریل
۲۶	۲-۴- روش تهیه مشتق ۶- متیل-۲- تیو اکسو ۲،۳- دی هیدرو پیریمیدین - ۴(۱H) - اون
۲۷	۲-۵- روش تهیه ترکیب ۶- متیل پیریمیدین-۲،۴(۱H و ۳H) - دی اون

۲۸ -۶-۲- روش تهیه ترکیب ۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴,۲ (۳H و ۱H) -دی اون

۲۹ -۷-۲- روش تهیه ترکیب ۴,۲-دی کلرو-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین

۲۹ -۸-۲- روش تهیه ترکیب ۴-(۲-کلرو-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴- ایل) مورفولین

۳۰ -۹-۲- روش تهیه ترکیب ۴-(۲- هیدرازینیل-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴- ایل) مورفولین

۳۱ -۱۰-۲- روش تهیه مشتق ۴-(۲-۲-کلرو بنزیلیدن) هیدرازینیل-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴- ایل) مورفولین

۳۲ -۱۱-۲- روش تهیه مشتق ۴-(۲-۲-۱-۴-متوکسی فنیل) اتیلیدن) هیدرازینیل-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴- ایل) مورفولین

۳۳ -۱۲-۲- روش تهیه مشتق ۴-(۶-متیل-۵-نیترو-۲-۲-۲-نیترو بنزیلیدن) هیدرازینیل) پیریمیدین-۴- ایل) مورفولین

۳۳ -۱۳-۲- روش تهیه مشتق ۴-(۶-متیل-۵-نیترو-۲-۲-۲-نیترو بنزیلیدن) هیدرازینیل) پیریمیدین-۴- ایل) مورفولین

۳۴ -۱۴-۲- روش تهیه اتوکسی متیلن مالونونیتریل

۳۵ -۱۵-۲- روش تهیه متوکسی متیلن مالونونیتریل

۳۶ -۱۶-۲- روش تهیه ۳-آمینو-۱- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیتروپیریمیدین-۲- ایل) -۱H- پیرازول-۴-کربونیتریل

۳۶ -۱۷-۲- روش تهیه ۳-آمینو-۱- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیتروپیریمیدین-۲- ایل) -۱H- پیرازول-۴-کربوکسامید

۳۷ -۱۸-۲- روش تهیه اتوکسی متیلن سیانو استات

۳۸ -۱۹-۲- روش تهیه اتیل ۳-آمینو-۱- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیتروپیریمیدین-۲- ایل) -۱H- پیرازول-۴-کربوکسامید

فصل سوم بحث و نتیجه گیری

۳-۱- مقدمه ۴۰

۳-۲- بررسی روش تهیه ۶-متیل-۲-تیو اکسو ۳،۲-دی هیدرو پیریمیدین - ۴۱  
۴(H)۱- اون

۳-۳- بررسی روش تهیه ترکیب ۶-متیل پیریمیدین-۴،۲(H)۱(H)۳-دی اون ۴۱

۳-۴- بررسی روش تهیه ترکیب ۶-متیل-۵-نیترو پیریمیدین-۴،۲(H)۱(H)۳- ۴۲  
دی اون

۳-۵- بررسی روش تهیه ترکیب ۴،۲-دی کلرو-۶-متیل-۵-نیترو پیریمیدین ۴۳

۳-۶- بررسی روش تهیه ترکیب ۴-۲-کلرو-۶-متیل-۵-نیترو پیریمیدین-۴- ۴۳  
ايل)مورفولين

۳-۷- بررسی روش تهیه ترکیب ۴-۲- هیدرازینیل-۶-متیل-۵- ۴۴  
نیتروپیریمیدین-۴-ايل)مورفولين

۳-۸- بررسی روش تهیه مشتق ۴-۲-۲-۴-کلرو بنزیدین)هیدرازینیل)-۶- ۴۵  
متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴-ايل)مورفولين

۳-۹- بررسی روش تهیه مشتق ۴-۲-۲-۱-۴-متوکسی فنیل) اتیلیدن) ۴۶  
هیدرازینیل)-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴-ايل)مورفولين

۳-۱۰- بررسی روش تهیه مشتق ۴-۶-متیل-۵-نیترو-۲-۲-۲-نیترو ۴۷  
بنزیدین) هیدرازینیل) پیریمیدین-۴-ايل)مورفولين

۳-۱۱- بررسی روش تهیه مشتق ۴-۶-متیل-۵-نیترو-۲-۲-۴-نیترو ۴۸



---

بنزیلیدن) هیدرازینیل) پیریمیدین-۴-ایل) مورفولین

۴۹-۱۲-۳- بررسی روش تهیه اتوکسی متیلن مالونونیتریل

۵۰-۱۳-۳- بررسی روش تهیه ۳-آمینو-۱- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵- ۵۰

نیتروپیریمیدین-۲-ایل) -۱H-پیرازول-۴-کربونیتریل

۵۱-۱۴-۳- بررسی روش تهیه ۳-آمینو-۱- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵- ۵۱

نیتروپیریمیدین-۲-ایل) -۱H-پیرازول-۴-کربوکسامید

۵۲-۱۵-۳- بررسی روش تهیه اتوکسی متیلن سیانو استات

۵۳-۱۶-۳- بررسی روش تهیه متوکسی متیلن مالونونیتریل

۵۳-۱۷-۳- بررسی روش تهیه اتیل ۳-آمینو-۱- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵- ۵۳

نیتروپیریمیدین-۲-ایل) -۱H-پیرازول-۴-کربوکسیلات

ضمائم

---

# فصل اول

## مقدمه

# فصل دوم

## بخش تجربی

# فصل سوم

## بحث و نتیجه گیری

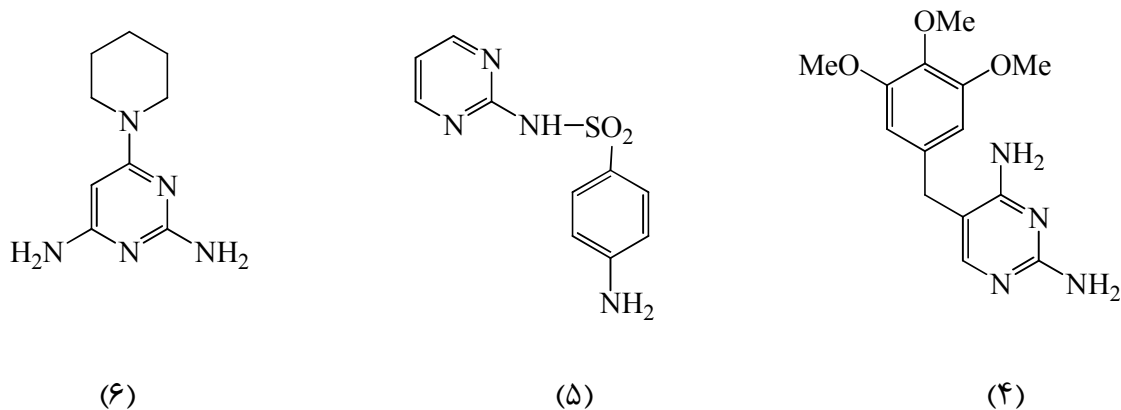
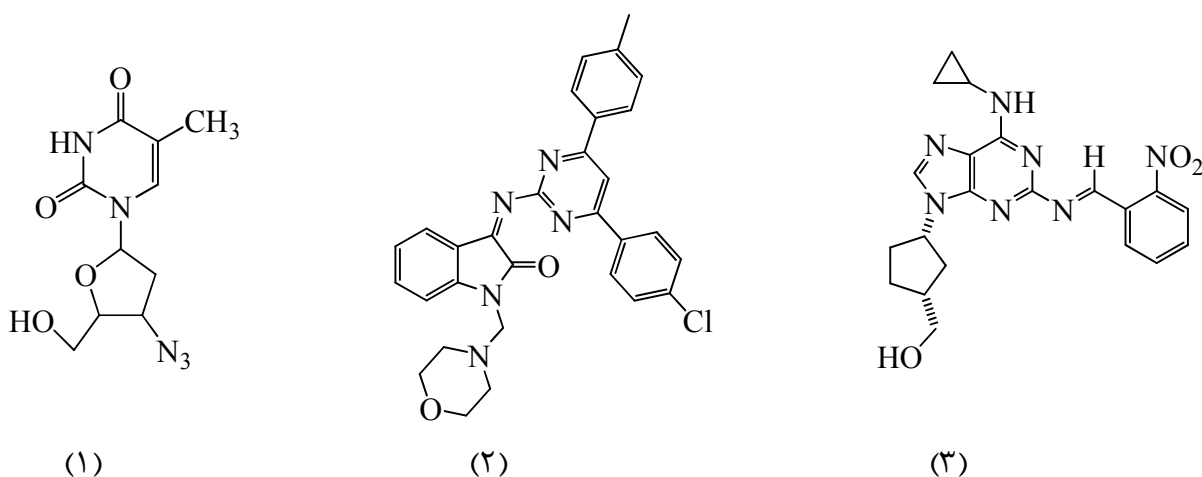
## مقدمه

یک سیستم حلقوی محتوی حداقل یک هترو اتم یک ترکیب هتروسیکل محسوب می شود. بخش عمده ترکیبات آلی شناخته شده حداقل یک جزء هتروسیکل دارند. ترکیبات هتروسیکل بطور گسترده ای در طبیعت یافت می شوند و از این رو شناخت شیمی سیستم های هتروسیکل می تواند در مطالعه شیمی ترکیبات طبیعی حائز اهمیت زیادی باشد. عناصری که معمولاً به همراه کربن در سیستم حلقوی وجود دارند، نیتروژن، گوگرد و اکسیژن می باشند. ترکیبات هتروسیکل محدوده ای استفاده ای وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی سهم عمده ای دارند. آنها به عنوان عوامل شفاف کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی و بسیاری از عوامل دیگر به کار می روند. این ترکیبات به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده اند. بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم موجودات زنده می باشند. هر روز یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء کلیدی در فرآیندهای زیستی شناخته می شود. به عنوان مثال، می توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم های پیریمیدین و پورین هستند و شرکت آنها در رونویسی قطعیت یافته است. کلروفیل و هم<sup>1</sup> که مشتقات سیستم حلقوی پورفیرین هستند، از اجزای لازم برای فتوسنتز و انتقال اکسیژن در گیاهان و حیوانات می باشند. اجزای ضروری ترکیب رژیم غذایی مثل تیامین (ویتامین B<sub>1</sub>)، ریبوفلاوین (ویتامین B<sub>2</sub>)، پیریدوکسول (ویتامین B<sub>6</sub>)، نیکوتینامید (ویتامین B<sub>3</sub>) و اسید آسکوربیک (ویتامین C) ترکیبات هتروسیکل هستند. از میان بیست اسید آمینه ای که معمولاً در پروتئین ها یافت می شوند، سه اسید آمینه به نامهای هیستیدین، پرولین و تریپتوفان هتروسیکل هستند. بنابراین تعجب آور نیست که حجم عمده ای کارهای تحقیقاتی جاری به روش های سنتز و خصوصیات ترکیبات هتروسیکل تخصیص یافته است [۱-۵].

---

<sup>1</sup>Heme

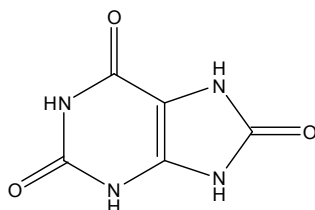
یک دسته از ترکیبات هتروسیکلی که دارای اهمیت زیست شناختی می باشند ، پیریمیدین ها هستند. ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار به علت اینکه دسته مهمی از ترکیبات طبیعی را شامل می شوند و همچنین فعالیت های بیولوژیکی مهمی را نشان می دهند، مورد توجه قرار گرفته اند [۶-۷]. در طی سال ها خواص دارویی حلقه پیریمیدین مورد بررسی قرار گرفته است، به عنوان مثال Zidovudine (۱) به عنوان داروی HIV استفاده می شود. ترکیب (۲) به عنوان یک ترکیب ضد قارچ مورد استفاده قرار می گیرد. در صورتیکه ترکیب (۳) به عنوان داروی ضد ویروس ایدز شناخته شده است. تعدادی از آمینو پیریمیدین ها، مثل تری متو پریم (۴) داروهای ضد مالاریای قوی هستند. در مخلوط با سولفونامیدها ترکیب (۵) همچنین به عنوان داروی ضد فشار خون بکار می رود. سولفا دی آزین (۶) یکی از مواد شیمیو تراپی است که شامل یک بخش پیریمیدین می باشد. (شمای ۱-۱)



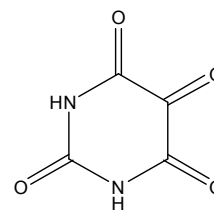
(شمای ۱-۱)

## ۱-۱- تاریخچه

اولین مشتق پیریمیدین به نام آلوکسان (۷) در سال ۱۸۱۸ توسط برو گناتلی از اکسیداسیون اوریک اسید (۸) با اسید نیتریک بدست آمده است (شمای ۱-۲).



(۸)



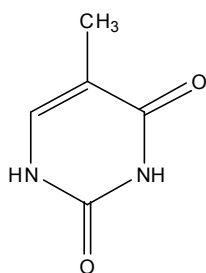
(۷)

(شمای ۱-۲)

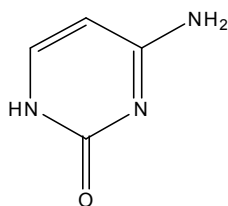
در اوایل دهه ۱۸۷۰ میسچر بر روی باند های بدست آمده از بیمارستان مصدومان جنگی آزمایشاتی را انجام داد و سر انجام ماده ای شامل فسفر و نیتروژن را در هسته گلبول های سفید خون کشف کرد. او نام آن را نوکلئین نامید زیرا به نظر می رسید از هسته سلول نشات گرفته است. پس از جدا کردن نوکلئین از درون یک پروتئین و یک ترکیب اسیدی، نام اسید نوکلئیک به آن داده شد. مطالعه سیستماتیک حلقه با کار پاینر بر روی آن آغاز شد. او اولین کسی بود که نام پیریمیدین (مخلوطی از کلمات پیریدین و آمیدین) را برای اسکلت بدون استخلاف بکار برد.

در این دوره، اولین پیریمیدین ها از منابع طبیعی توسط کوسل بدست آمدند. تیمین (۹) از تجزیه تیموس گاوی یا طحال در سال ۱۸۹۳ بدست آمد اما ۱۰ سال بعد از آن به طور سنتزی تهیه شد. سیتوزین (۱۰) در سال ۱۸۹۴ از هیدرولیز تیموس ماهیچه ساق پا بدست آمد و در سال ۱۹۰۳ این ساختار شناخته شد. اوراسیل (۱۱) اولین بار از هیدرولیز اسپرم شاه ماهی در سال ۱۹۰۰ بدست آمد. مدت کوتاهی پس از آن، این ترکیب از تیموس گاوی یا طحال و از ریشه گندم تهیه شد. این ساختار به صورت سنتزی در سال ۱۹۰۱ گزارش شد. در سال ۱۹۰۵ اوروتیک اسید (۱۲) از کشک حاصل از شیر

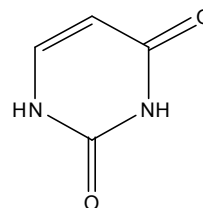
گاو بدست آمد و مدتی بعد به طور سنتزی تهیه شد. ۵- متیل سیتوزین (۱۳) در سال ۱۹۰۱ سنتز شد و ایزوله کردن آن از هیدرولیز باسیل توبر کیول در سال ۱۹۲۵ گزارش شد. با این وجود، این موضوع نادرست بود و فقط در حدود سال ۱۹۵۰ این ترکیب از هیدرولیز بخش های دی اکسی ریبو نوکلئوتید تیموس، ریشه گندم و دیگر منابع بدست آمد [۸]. (شماي ۱-۳).



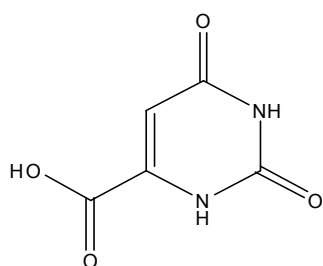
(۹)



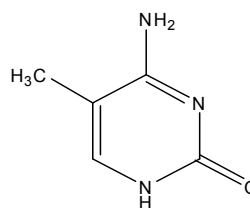
(۱۰)



(۱۱)



(۱۲)



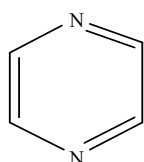
(۱۳)

شماي (۱-۳)

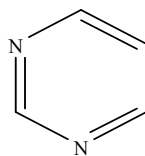
## ۲-۱- شیمی دی آزین ها

ترکیبات آروماتیک شش عضوی شامل دو اتم نیتروژن، دی آزین نامیده می شوند. ممکن است موقعیت نیتروژن ها نسبت به یکدیگر ارتو (یعنی ۲،۱-)، متا (۳،۱-) یا پارا (۴،۱-) باشند. این سه نوع ترکیب و مشتقات مختلف آنها با نام های کلی پیریدازین (۱۴) پیریمیدین (۱۵) و پیرازین (۱۶) شناخته شده اند [۹]. (شماي ۱-۴)

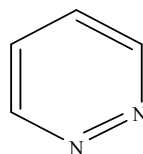




(۱۶)



(۱۵)



(۱۴)

شمای (۴-۱)

این ترکیبات بی رنگ و پایدار می باشند. محلول در آب و جزء ترکیبات آروماتیک به حساب می

آیند

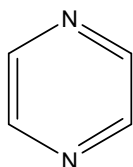
### ۱-۲-۱- معرفی دی آزین ها

دی آزین ها به عنوان ترکیبات آروماتیک در نظر گرفته می شوند، این نتیجه از مشاهدات تجربی طول پیوند های C-C و C-N که میانگین مقادیر قابل انتظار برای پیوندهای یگانه و دوگانه است، ناشی شده است. دی آزین ها بدلیل حضور اتم نیتروژن در حلقه باز های ضعیفی هستند [۱۰].

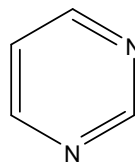
استخلاف های الکترون دهنده متصل به حلقه های دی آزین قدرت بازی را افزایش می دهند. به علت کمبود الکترون، در مقابل واکنش های الکتروفیلی آروماتیک از قبیل نیتراسیون و سولفوناسیون از خود مقاومت نشان می دهند و لذا چنین واکنش هایی در شرایط دشوار انجام می شود. دی آزین های استخلاف نشده در مقابل واکنش های الکتروفیلی بسیار مقاوم هستند ولی به علت وجود اتم نیتروژن در دی آزین ها، فعالیت آنها در مقابل نوکلئوفیل ها افزایش یافته است. در پیرازین و پیریدازین، اتم نیتروژن به ایجاد کمبود الکترونی روی اتم هایی که بار منفی را در طول یک واکنش نوکلئوفیلی تحمل می کنند کمک می کند. این عمل در پیریمیدین بسیار موثرتر صورت می گیرد، زیرا بار منفی مستقیماً روی اتم الکترونگاتیو نیتروژن واقع است [۱۱].

### ۱-۲-۲- ساختمان الکترونی دی آزین ها

در دی آزین ها مانند مولکول پیریدین، پیوندهای C-N در مقایسه با پیوندهای C-C کوتاهتر هستند و زوایای حلقه در هترو اتم ها کوچکتر از اتم های کربن است (۱۷، ۱۸). گرمای سوختن، مزدوج شدن قابل ملاحظه ای را که ناشی از سیستم الکترونی  $6\pi$  غیر مستقر باشند، نشان می دهد. این انرژی در پیریدازین (تقریباً ۱۰ Kcal/mol) نسبت به پیریمیدین و پیرازین (هر کدام ۱۰ Kcal/mol) کمتر است. (شمای ۱-۵)



(۱۷)



(۱۸)

شمای (۱-۵)

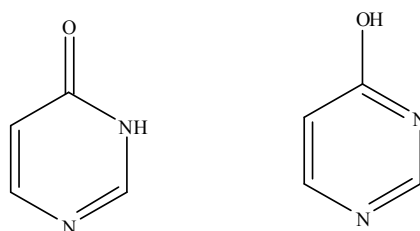
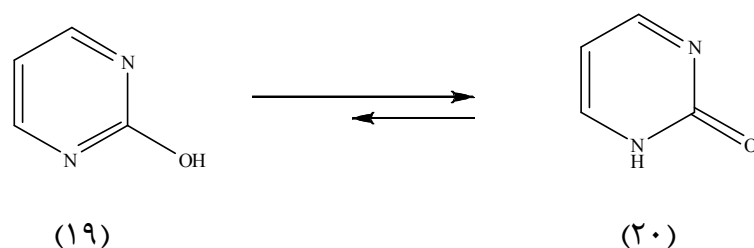
### ۱-۲-۳- خواص پیریمیدین

پیریمیدین ماده ای جامد، بی رنگ، محلول در آب، با نقطه ذوب  $54^{\circ}\text{C}$ ، نقطه جوش  $124^{\circ}\text{C}$  در فشار ۷۵۸ میلی متر جیوه است. پیریمیدین یک باز ضعیف ( $\text{pKa} = 1/33$ ) بوده و با دی آلکیل سولفونات نمک چهار تایی تشکیل می دهد.

### ۱-۳-۱- تاتومریسم

هنگامی که در موقعیت های ۲، ۴ یا ۶ پیریمیدین گروههای هیدروکسی، مرکاپتو و آمینو قرار می گیرند به ترتیب تاتومر های آکسو، تیو و ایمینو مطرح می گردند. انتقال اتم هیدروژن بر روی نیتروژن های حلقه، آلکیلاسیون N و O را در چنین مواردی امکان پذیر می سازد.

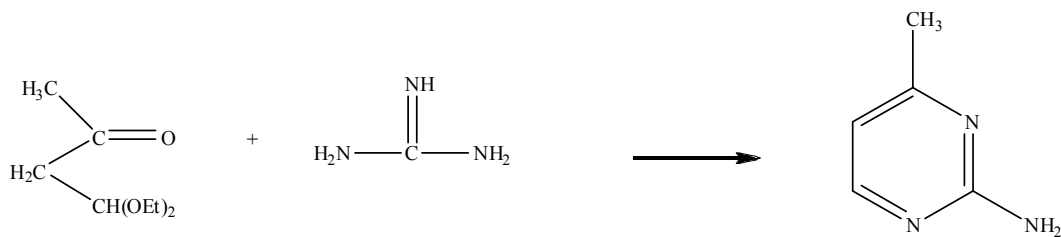
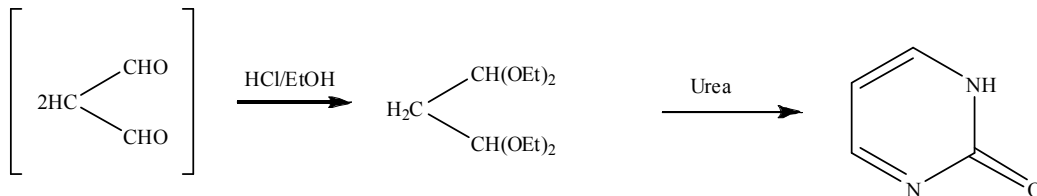
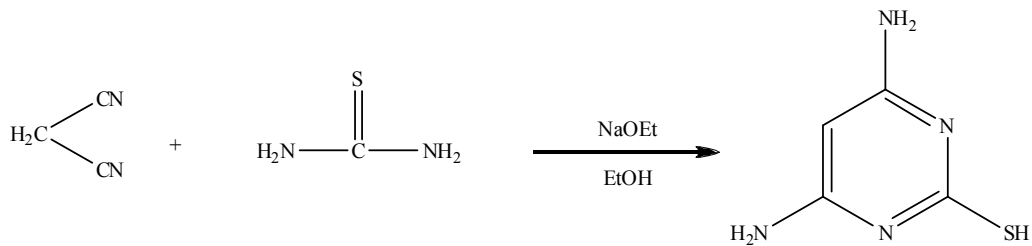
به طور مختصر می توان گفت، گروههای هیدروکسی غالباً فرم آکسو و گروههای مرکاپتوفرم تیو را ترجیح می دهند اما گروههای آمینو به طور عادی به صورت  $\text{NH}_2$  وجود دارند [۱۲]. در مورد ۲- هیدروکسی پیریمیدین (۱۹) ایزومر غالب پیریمیدین ۲- (۱H) - اون (۲۰) است که با حضور گروههای N-H و CO در طیف IR و بررسی های قدرت بازی مقایسه طیف UV آن با مشخصات O-متیل و N-متیل ثابت شده است. (شمای ۶-۱)



شمای (۶-۱)

#### ۴-۱- روشهای سنتز پیریمیدین ها

پیریمیدین ها به علت اینکه نقش مهمی در فرایندهای بیولوژیکی دارند بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند. لذا روش های مختلفی برای سنتز آنها پیشنهاد شده است. معمول ترین روش سنتز پیریمیدین ها تراکم یک مولکول دارای پیوند N-C-N و یک واحد ۳ کربنه است.  $\beta$ -دی آلدئید،  $\beta$ -کتو استر،  $\beta$ -کتو نیتریل و مالونیک استر ترکیباتی از این نوع می باشند. واحد شامل نیتروژن ممکن است، تیواوره، آمیدین، اوره یا گوانیدین باشد. تعدادی از روشهای سنتز پیریمیدین در زیر نشان داده شده است. (شمای ۷-۱)



شمای (۷-۱)

## ۵-۱- واکنش های پیریمیدین

### ۵-۱-۱- تشکیل نمک های هیدرو هالوژنه

