



دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید پورین از حدواسط فرم آمیدین

از:

مالک تقیزاده

استاد راهنما:

دکتر آسیه یحیی زاده

شهریور ۹۰

تقديم به،

يك موجود مقدس

آن كسي كه ناتوان شد تا من به توانائي برسم

موهايش سپيد گشت تا من در اجتماع رو سپيد شوم

وعاشقانه سوخت تا روشنگر راهم باشد و گرمابخش وجودم

مادرم

وتقديم مي كنم به همسر مهربانم كه همراهيش با من دلگرم كننده، اميدبخش و ستودني بود

و پسر نازنيم كه همراه با اين پايان نامه شكفت. ماني

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که فرو میرود ممد حیات است و چون بر می‌آید مفرح ذات. پس در هر نفسی دو نعمت و بر هر نعمت شکر واجب. از دست و زبان که بر آید کز عهده 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**
- اساتید محترم گروه شیمی و مدیر گروه محترم جناب آقای دکتر **قلمی**
- با سپاس از سرکار خانم **پورکریم** و سرکار خانم **هادیان**، کارشناسان آزمایشگاه شیمی آلی
- دوستان کارشناسی ارشد:

آقایان: حمید مهاجری، وحید عظیمی، سید میلاد هاشمی، سعید رادی، مجید پورنقی، میلاد خوشنود، میثم پسندیده، حامد فلاح، عباسی شیران

خانم‌ها: دکتر حبیبی، دکتر خدایی

چکیده فارسی ر

چکیده انگلیسی ز

فصل اول: مقدمه و تئوری

- ۱-۱) مقدمه ۲
- ۲-۱) ترکیبات آلی نیتروژندار ۲
- ۱-۲-۱) دیآزینهای پنجعضوی ۳
- ۲-۲-۱) سنتز ایمیدازولها ۴
- ۳-۱) دیآمینومالئونیتریل ۴
- ۱-۳-۱) خواص دیآمینومالئونیتریل ۴
- ۲-۳-۱) اکسایش و احیاء دیآمینومالئونیتریل ۵
- ۳-۳-۱) روشهای سنتز دیآمینومالئونیتریل ۶
- ۱-۴-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول ۷
- ۲-۴-۱) سنتز مشتقات ایمیدازول از امیدیت ۸
- ۳-۴-۱) سنتز ایمیدازول از فرم آمیدین ۸
- ۵-۱) آمیدینها ۱۰
- ۱-۵-۱) فعالیت آمیدینها در فرایند بیولوژیکی ۱۱

- ۱۲-۱-۵) انواع آمیدین ۱۲
- ۱۳-۱-۶) دی آزینهای شش عضوی ۱۳
- ۱۳-۱-۶) سنتز پیریمیدین ۱۳
- ۱۴-۱-۷) پورین ۱۴
- ۱۴-۱-۷) پورین و شیمی آن ۱۴
- ۱۴-۱-۷) ترکیبات داروئی پورین ۱۴
- ۱۵-۱-۷) خواص فیزیکی و شیمیائی پورین ۱۵
- ۱۵-۱-۷) طرز تهیه پورین ۱۵
- ۱۶-۱-۷) طرز تهیه سیانوپورین ۱۶
- ۱۷-۱-۷) سنتز تراب در تهیه پورین ۱۷
- ۱۸-۱-۷) الکیلاسیون پورین ۱۸

فصل دوم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۲۰-۱-۲) هدف تحقیق ۲۰
- ۲۰-۲-۲) روش تحقیق ۲۰
- ۲۱-۳-۲) سنتز ترکیبات در این پروژه ۲۱
- ۲۱-۳-۲) سنتز متیل - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۱،۲-دیسیانوونیل) فرم ایمیدیت ۲۱
- ۲۲-۳-۲) مکانیسم پیشنهادی تهیه ایمیدیت ۲۲
- ۲۳-۳-۲) سنتز مشتقات مختلف آمیدین ۲۳
- ۲۳-۳-۲) سنتز پارامتوکسی‌بنزیل‌آنیلین - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۱،۲-دیسیانوونیل) فرم آمیدین ۲۳

- ۲-۳-۳-۲ سنتز ۲- متوکسیآنیلین -N-(Z) - (۲- آمینو-۲،۱- دیسیانوونیل) فرم آمیدین ۲۵
- ۲-۳-۳-۳ سنتز ۳،۴،۵- تریمتو کسیآنیلین -N-(Z) - (۲- آمینو-۲،۱- دی سیانوونیل) فرم آمیدین ۲۷
- ۲-۳-۳-۴ سنتز ۴- اتوکسی آنیلین -N-(Z) - (۲- آمینو-۲،۱- دیسیانوونیل) فرم آمیدین ۲۹
- ۲-۳-۵ مکانیسم پیشنهادی سنتز آمیدینها ۳۰
- ۲-۳-۶ مکانیسم پیشنهادی تجزیه شدن آمیدینها ۳۱
- ۲-۳-۷ سنتز مشتقات مختلف سیانوپورین ۳۲
- ۲-۳-۷-۱ سنتز ۶- سیانو-۹- (پارامتوکسیبنزیل)- $9H$ - پورین ۳۲
- ۲-۳-۷-۲ سنتز ۶- سیانو- ۹- (۲- متوکسیبنزیل)- $9H$ - پورین ۳۳
- ۲-۳-۷-۳ سنتز ۶- سیانو-۹- (۵،۴،۳- تری متوکسی فنیل)- $9H$ - پورین ۳۴
- ۲-۳-۷-۴ سنتز ۶- سیانو-۹- (۵،۴،۳- تری متوکسی فنیل)- $9H$ - پورین ۳۶
- ۲-۳-۸ مکانیسم پیشنهادی تهیه ۶- سیانوپورین ها ۳۸
- ۲-۳-۹ مکانیسم پیشنهادی واکنش ۶- سیانوپورینها با متانول ۳۸
- ۲-۳-۱۰ جدول سنتز مشتقات آمیدینها و ۶- سیانوپورین ۳۹
- ۲-۳-۱۱ نتیجه گیری ۴۰
- ۲-۳-۱۲ پیشنهاد برای کارهای آینده ۴۰

فصل سوم : کارهای تجربی

- ۳- ۱) مواد اولیه و تکنیکهای عمومی ۴۲
- ۳- ۱- ۱) مواد مورد استفاده برای سنتز ایمیدیت ۴۲
- ۳- ۱- ۲) مواد مورد استفاده برای سنتز آمیدین ۴۲
- ۳- ۱- ۳) مواد مورد استفاده برای سنتز سیانوپورین ۴۳
- ۳- ۲) تکنیکها و دستگاههای مورد استفاده ۴۳
- ۳- ۲- ۱) جداسازی و خالصسازی ۴۳
- ۳- ۲- ۲) دستگاههای مورد استفاده برای شناسایی محصولات ۴۳
- ۳- ۳) روشهای خشک کردن و خالصسازی حلالها و مواد اولیه ۴۴
- ۳- ۳- ۱) تری متیل اورتو فرمات ۴۴
- ۳- ۳- ۲) دی اکسان ۴۴
- ۳- ۳- ۳) اتانول مطلق ۴۴
- ۳- ۳- ۴) دی کلرومتان ۴۵
- ۳- ۳- ۵) دی اتیل اتر ۴۵

- ۳-۴) سنتز ترکیبات پروژه ۴۶.....
- ۳-۴-۱) متیل $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت ۴۶.....
- ۳-۴-۲) سنتز مشتقات مختلف آمیدین ۴۶.....
- ۳-۴-۲-۱) سنتز پارامتوکسی بنزیل آنیلین - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ۴۶.....
- ۳-۴-۲-۲) سنتز ۲-متوکسی آنیلین - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ۴۷.....
- ۳-۴-۳) سنتز ۳،۴،۵-تریمتو کسینیلین - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ۴۷.....
- ۳-۴-۴) سنتز ۴-اتوکسی آنیلین - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ۴۸.....
- ۳-۴-۳) سنتز مشتقات مختلف پورین ۴۹.....
- ۳-۴-۳-۱) سنتز ۶-سیانو-۹- (پارامتوکسینیل) - $9H$ - پورین ۴۹.....
- ۳-۴-۳-۲) سنتز ۶-سیانو-۹- (۲-متوکسی فنیل) - $9H$ - پورین ۴۹.....
- ۳-۴-۳-۳) سنتز ۶-سیانو-۹- (۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل) - $9H$ - پورین ۵۰.....
- ۳-۴-۴) سنتز متوکسی-۹- (۴-اتوکسینیل) - $9H$ - پورین متانیمین ۵۰.....

طیفا و مراجع

- طیف IR مربوط به متیل $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت ۵۱.....
- طیف 1H NMR ($CDCl_3$) مربوط به متیل $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم ایمیدیت ۵۲.....
- طیف IR مربوط به (پارامتوکسی بنزیل) - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ۵۳.....
- طیف 1HNMR مربوط به (پارامتوکسی بنزیل) - $N-(Z)$ - (۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل) فرم آمیدین ۵۴.....
- طیف IR مربوط به ۶-سیانو-۹- (پارامتوکسی بنزیل) - $9H$ - پورین ۵۵.....
- طیف 1H NMR مربوط به ۶-سیانو-۹- (پارامتوکسی بنزیل) - $9H$ - پورین ۵۶.....

طیف IR مربوط به (۲-متوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل] فرم آمیدین	۵۸
طیف ¹ H NMR مربوط به (۲-متوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل] فرم آمیدین	۵۹
طیف IR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۲-متوکسی فنیل)-۹H-پورین	۶۰
طیف ¹ H NMR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۲-متوکسی فنیل)-۹H-پورین	۶۱
طیف IR مربوط به (۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل] فرم آمیدین	۶۳
طیف ¹ H NMR مربوط به (۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل] فرم آمیدین	۶۴
طیف IR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-۹H-پورین	۶۶
طیف ¹ H NMR مربوط به ۶-سیانو-۹-(۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-۹H-پورین	۶۷
طیف IR مربوط به (۴-اتوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل] فرم آمیدین	۶۸
طیف ¹ H NMR مربوط به (۴-اتوکسی فنیل)-(Z)-N-(۲-آمینو-۲،۱-دی سیانو وینیل] فرم آمیدین	۶۹
طیف IR مربوط به متوکسی-۹-(۴-اتوکسی فنیل)-۹H-پورینیل متانیمین	۷۰
طیف ¹ H NMR مربوط به متوکسی-۹-(۴-اتوکسی فنیل)-۹H-پورینیل متانیمین	۷۱
مراجع	۷۳

فهرست شماها

شمای (۱-۱) داروهای ساخته شده با ایمیدازول	۳
شمای (۲-۱) اکسایش و کاهش دیآمینوالتونیتریل	۵
شمای (۳-۱) چهار تترامر سیانید	۶
شمای (۴-۱) روشهای سنتز دی آمینوالتونیتریل ازآلدهید	۷
شمای (۵-۱) روشهای سنتز ایمیدازول	۷

- ۸ شمای (۶-۱) سنتز ایمیدازول از ایمیدیت.....
- ۹ شمای (۷-۱) سنتز ایمیدازول از آمیدین.....
- ۱۰ شمای (۸-۱) سنتز مستقیم آمیدین از دیآمینومالونیتریل.....
- ۱۰ شمای (۹-۱) سنتز آمیدین از ایمیدیت.....
- ۱۱ شمای (۱۰-۱) سنتز آدنین.....
- ۱۲ شمای (۱۱-۱) آمینهای دو استخلافی.....
- ۱۳ شمای (۱۲-۱) دیآزینهای شش عضوی.....
- ۱۳ شمای (۱۳-۱) مسیرهای سنتز اوراسیل و سیتوزین.....
- ۱۵ شمای (۱۴-۱) توتومری آدنین.....
- ۱۶ شمای (۱۵-۱) روشهای سنتز پورین.....
- ۱۶ شمای (۱۶-۱) سیانوپورینهای سنتز شده.....
- ۱۷ شمای (۱۷-۱) سنتز تراب در تهیه پورین.....
- ۱۸ شمای (۱۸-۱) مثالهایی از آلکیلاسیون انتخابی N_7 - N_9

فهرست جدول

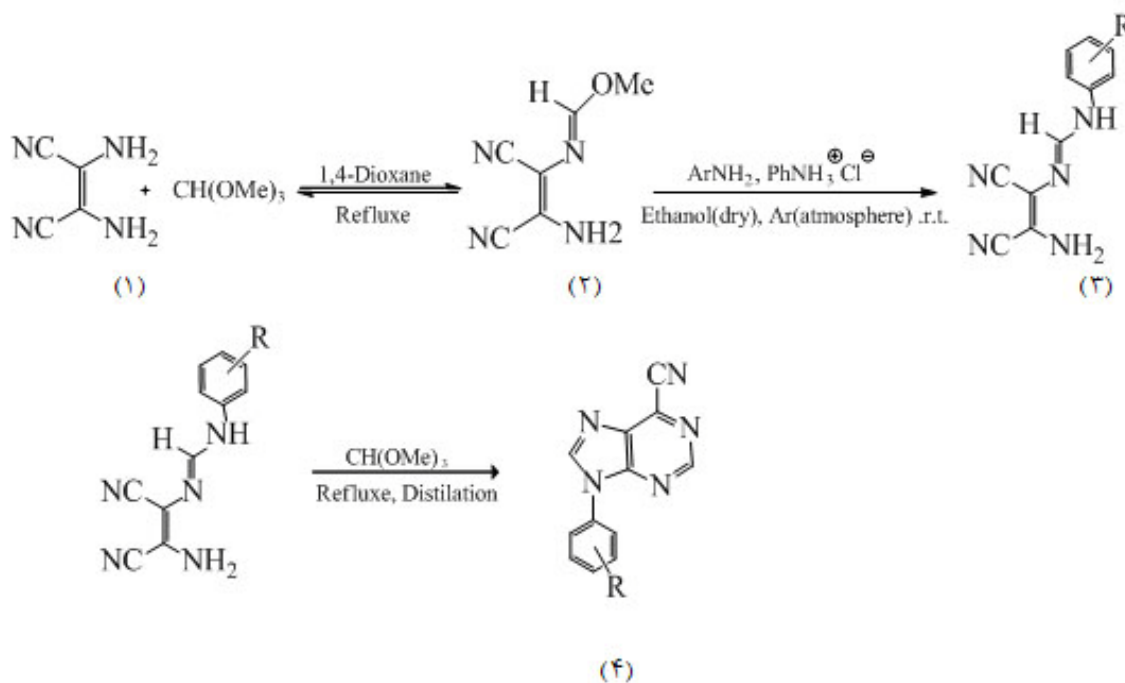
جدول (۱-۲) ۳۹

سنتز مشتقات جدید پورین از حد واسط فرم آمیدین.

مالک تقی‌زاده

پورینها دسته‌های از ترکیبات هتروسیکل هستند که نقش مهمی در فرآیندهای حیاتی دارند. نوکلئوزیدهای پورین و ترکیبات مشابه آن به عنوان داروهای ضد سرطان، ضد ایدز، ضد آلرژی، ضد قارچ و ضد ویروس به کار می‌روند.

در این پروژه از واکنش دی‌آمینومالئونیتریل (۱) با تریمتیلاورتوفرمات ایمیدیت (۲) بدست آمد و سپس از واکنش با آمین-های مختلف، آمیدین (۳) سنتز شد، از واکنش آمیدین و تریمتیلاورتوفرمات تحت شرایط رفلاکس، مشتقات مختلف سیانو پورین (۴) سنتز شد.



R= 4-methoxy benzyle amine, 2-methoxy amine, 3,4,5-trimethoxy amine, 4-ethoxy amine

کلمات کلیدی: تریمتیلاورتوفرمات، دی‌آمینومالئونیتریل، ایمیدیت، آمیدین، سیانوپورین

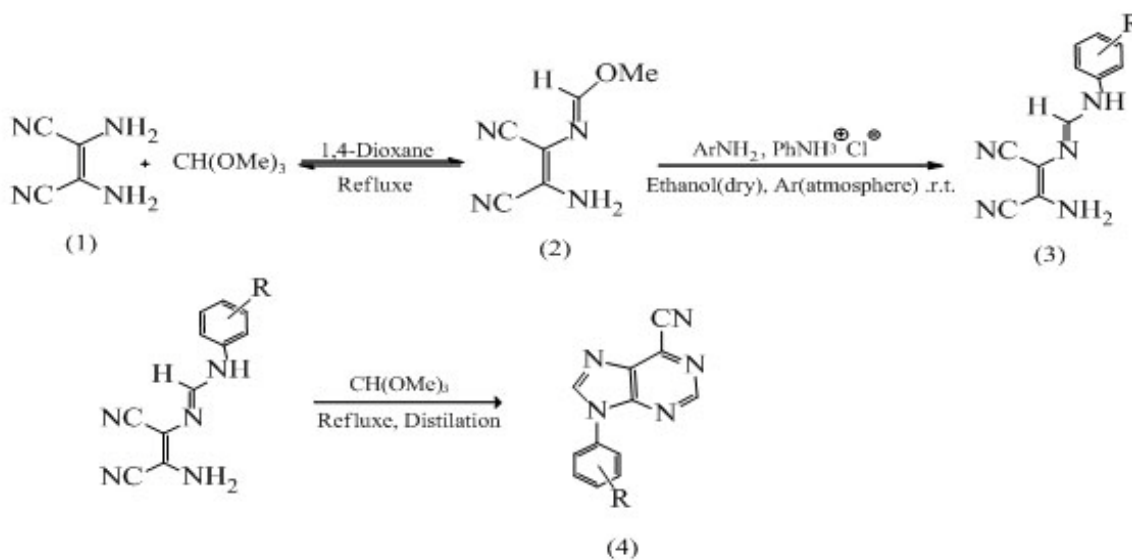
Abstract

Synthesis of new purine derivatives from formamidine intermediate.

Malek Taghizadeh

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, anti-HIV, anti-inflammatory, anti-fungal and antianginal medicines.

In this project of amidine in synthesized from reaction of diaminomaleonitrile (1) and trimethylorthoformate reaction of imidate (2) and different amines amidine (3) were synthesis, Various deravatives of cyanopurine (4) were synthesized from reaction of amidine and trimethylorthoformate under reflux conditions.



R= 4-methoxy benzyle amine, 2-methoxy amine, 3,4,5-thrimethoxy amin, 4-ethoxy amine

key words: trimethylorthoformate, diaminomaleonitrile, imidate, amidine, cyanopurine

دانشکده علوم پایه

شیمی - شیمی آلی

سنتر مشتقات جدید پورین از حدواسط
فرم آمیدین

فصل اول

مقدمه و تئوری

شهریور ۹۰

دانشگاه گیلان

پایان نامه کارشناسی

ارشد

بشر طی ادوار گذشته تا به حالا در فکر کشف و یا ساختن داروهایی جدید برای درمان بیماریهای جدید بوده است. در این میان طبیعت نقش بسزائی را ایفا میکند. داروهایی که دارای ساختار هتروسیکل هستند، بسیار حائز اهمیت میباشند. از میان ترکیبات نیتروژندار، پورین که از حلقههای ایمیدازول و پیریمیدین تشکیل میشود، از ویژگی خاصی برخوردار است.

ترکیبات نیتروژندار در DNA، RNA، آمینواسیدها و ویتامینها کاربرد فراوان دارند. به همین دلیل این ترکیبات در فرایند زیستی با ارزش هستند. در طبیعت نیز این ترکیبات فراوان یافت میشوند، که باید توسط متخصصین امر استخراج شده و به عنوان دارو از آنها استفاده شود.

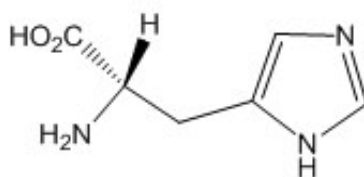
۱-۲- ترکیبات آلی نیتروژندار

اگر سیستم حلقوی دارای اتم کربن و حداقل یک عنصر دیگر باشد، این ترکیب یک هتروسیکل میباشد. عناصری که بیشتر به همراه کربن در سیستم حلقوی وجود دارند عبارتند از: نیتروژن، اکسیژن و گوگرد. حدود نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده دارای حداقل یک جزء هتروسیکل هستند.

ترکیبات هتروسیکل دارای کاربردهای وسیعی هستند. از قبیل انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی. همچنین در عوامل شفافکننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنیها و غیره. خاصیت ساختاری ترکیبات هتروسیکل باعث میشود که محدوده استفاده از آنها بسیار وسیع شود، زیرا ساختار این ترکیبات را میتوان به دلخواه بر حسب عملکرد تغییر داد. ترکیبات هتروسیکلی به عنوان حد واسطهای سنتزهای آلی نیز استفاده فراوانی دارند. بهطوریکه در مراحل مختلف سنتزی میتوانند وارد شوند و به دلخواه برای آزاد کردن گروههای فعال به کار روند. این ترکیبات دارای اهمیت فراوانی در سیستم زنده میباشند و در فرآیند زیستی به عنوان یک جزء کلیدی عمل میکنند. در این میان ترکیبات نیتروژندار سهم عمدهای در ترکیبات هتروسیکلی دارند که دارای دو، سه و چهار نیتروژن در حلقه میباشند و به طور سیستماتیک دیآزین، تریآزین و تترازین نامیده میشوند [۱-۲].

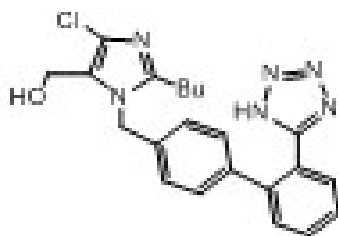
۱-۲-۱- دیآزین پنج عضوی

ایمیدازولها، هتروسیکل‌های با دو اتم نیتروژن میباشند، که دارای ساختار مسطح با انرژی تشدید بیشتر از پیرول هستند و در ساختار آمینو اسید هیستیدین (۵) وجود دارند.

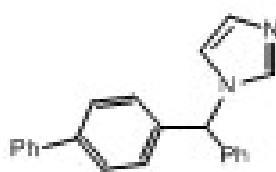


(۵) هیستیدین

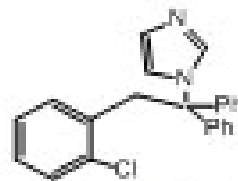
داروهایی چون لوزارتان^۱ (۶) که در درمان فشارخون بالا بکار میرود، بیفونازول^۲ (۷) و کلوتریمازول^۳ (۸) که به عنوان ضد قارچ استفاده میشوند، همگی از حلقه ایمیدازول طراحی گردیده‌اند [۳-۴].



(۶) لوزارتان



(۷) بیفونازول



(۸) کلوتریمازول

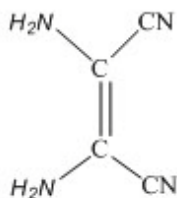
شمای (۱-۱): داروهای ساخته شده با ایمیدازول

ایمیدازول یک هسته دوست عالی است و به راحتی الکیله و آسیله میشود. همچنین میتواند به عنوان کاتالیزکننده هیدرولیز استرها و مشتقات آسیل استفاده شود.

^۱.Losartane ^۲.Bifonazole ^۳.Clotrimazole

۱-۲-۲- سنتز ایمیدازولها

برای تهیه ایمیدازولها روشهای متفاوتی وجود دارد. یک روش آزمایشگاهی سنتز ایمیدازول استفاده از دیآمینومالئونیتریل^۱ (DAMN) (۹) است.



(۹)

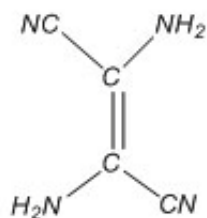
۱-۳-۳- دی آمینومالئونیتریل (DAMN)

دیآمینومالئونیتریل را به علت خواصی که دارد علاوه بر سنتز ایمیدازول، در سنتزهای ترکیبات هتروسیکل فراوانی از قبیل پورینها، آمیدها، نوکلئوزیدها، آمینو اسیدها، آمیدین و غیره میتوان بکار برد [۵].

۱-۳-۱- خواص دیآمینومالئونیتریل

اولین بار ساختار دیآمینومالئونیتریل را وب^۲ و همکارانش مشخص کردند. آنها فهمیدند که این ماده به صورت تترامر HCN وجود دارد [۶-۷]. ساختار دیآمینومالئونیتریل دارای پیکر بندی سیس است. به کمک طیف سنجی ارتعاشی IR و رامان این پیکر بندی ثابت شده است [۸]. استفاده از تجزیه اشعه ایکس از ساختار کریستالی این ترکیب مشخص کرد که دی آمینومالئونیتریل ساختار مسطحی ندارد. محاسبات اوربیتال مولکولی نشان میدهد که مولکول منفرد، دارای ساختار سیس کاملاً " مسطح بوده و دارای پایینترین سطح انرژی است [۹]. همچنین ساختار ایزومر ترانس دیآمینوفومارونیتریل^۳ (DAFN) (۱۰) که یک حد واسط در سنتز فتوشیمیایی دی آمینونیتریل است، توسط روشهای اسپکتروسکوپی و اشعه ایکس شناسایی شده است [۱۰].

¹. Diaminomaleonitrile ². veb ³. Diaminofomaronitrile

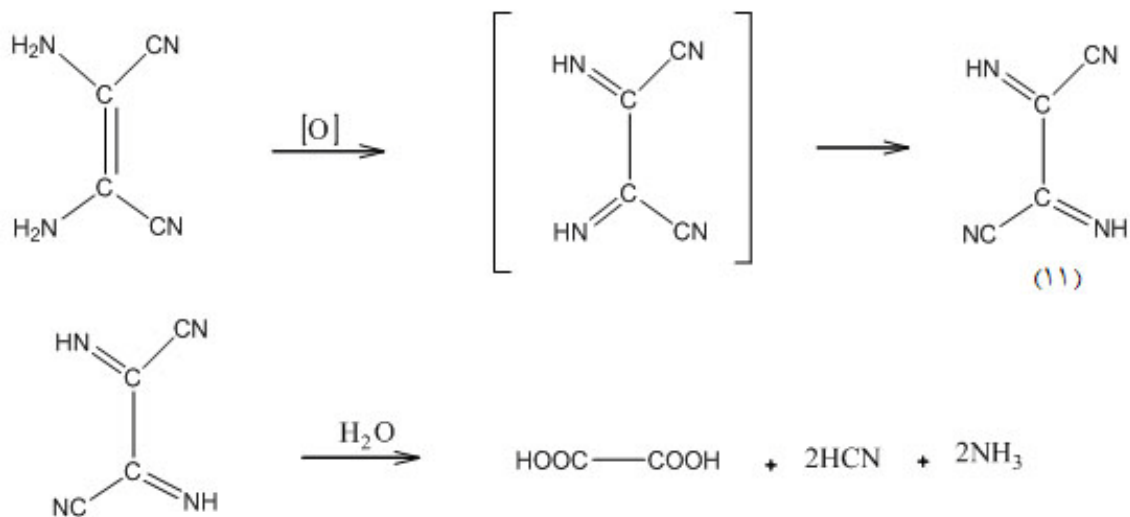


(۱۰)

۱-۳-۲- اکسایش و کاهش دی‌آمینومالئونیتریل

دی‌آمینومالئونیتریل در حضور عوامل اکسید کننده مانند: PbO_2 و MnO_2 ، نمک Fe^{3+} یا کانیهای معدنی دستخوش اکسایش شده و به دی‌آمینوسوکسینونیتریل^۱ (۱۱) تبدیل میشود [۱۱-۱۲]. واکنش برگشت یعنی تبدیل دی‌آمینوسوکسینونیتریل به دی‌آمینومالئونیتریل بوسیله عوامل احیا کننده مانند NaBH_4 صورت میگیرد [۱۳-۱۶]. شمای (۲-۱)

□



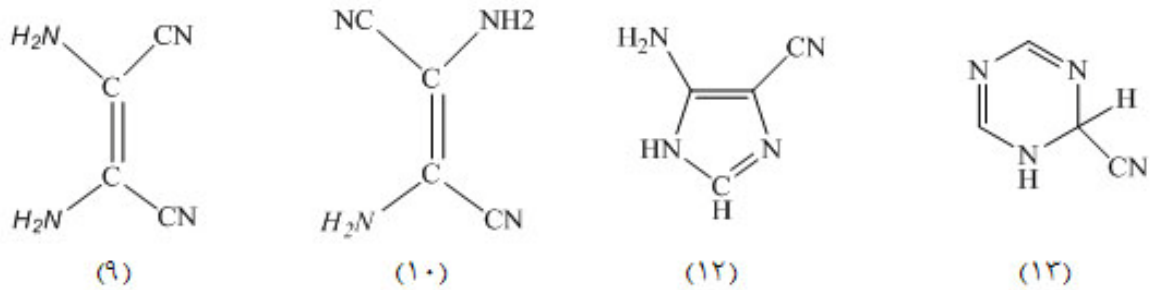
شمای (۲-۱): اکسایش و کاهش دی‌آمینومالئونیتریل

¹. Diaminosuccinonitrile

۱-۳-۳- روشهای سنتز دیآمینومالئونیتریل

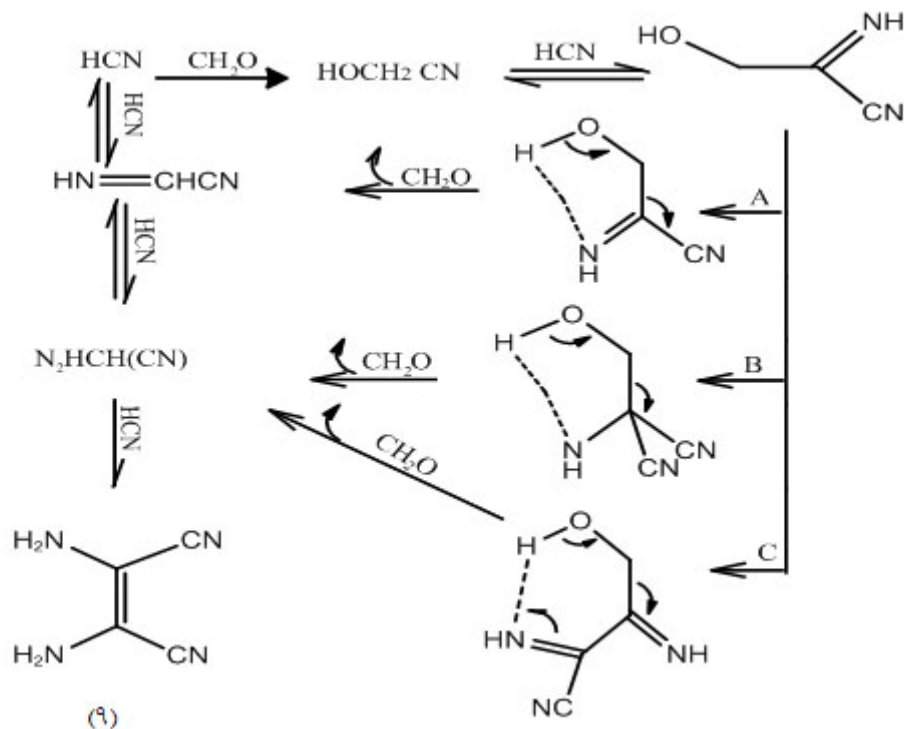
یک مخلوط تعادلی از الیگومرهای مختلف (HCN) میتواند بوسیله واکنش تراکمی سیانید تشکیل شود. این الیگومرها میتوانند به دیمرها، تترامرها و الیگومرها بیشتر تقسیم شوند.

(HCN) چهار تترامر شناخته شده دارد. DAMN (۹)، DAFN (۱۰)، ۴-آمینو-۵-سیانوایمیدازول (۱۲) و ۲-سیانو-۲،۱-دی هیدرو-S-تری آزین (۱۳).



شمای (۱-۳): چهار تترامر (HCN)

تشکیل دیآمینومالئونیتریل (۹) میتواند بوسیله افزایش فرم آلدهید، استالدهید و یا استون تسریع یابد، اما مکانیزم این واکنش هنوز ناشناخته است [۱۷].

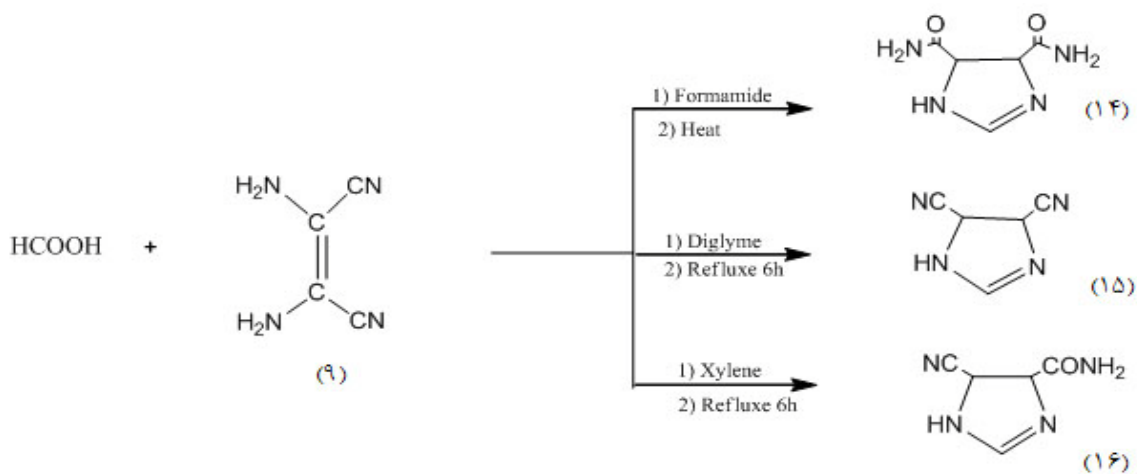


شماي (۴-۱): روشهای سنتز دی آمینومالئونیتریل از آلدهید

۱-۴-۱- سنتز مشتقات ایمیدازول

واکنش دی آمینومالئو نیتریل با اسید فرمیک در حلالهای مختلف و تحت شرایط ویژه منجر به مشتقات ایمیدازول (۱۴)، (۱۵)

و (۱۶) میشود [۱۸].



شماي (۵-۱): روشهای سنتز ایمیدازول