



دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش آلی

عنوان:

سنتز موثر پیریدو [2,3-d] پیریمیدین‌ها با استفاده از نانو کاتالیزگر

$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@Hap-SO}_3\text{H}$

از:

مونا رسولیان

استاد راهنما:

دکتر منوچهر مامقانی

استاد مشاور:

دکتر سید خلیل طباطباییان

شهریور ۹۳

خدای مهربانم:

از تو سپاسگزارم به این خاطر که میل به دانستن و درک حقایق را در وجودم قراردادی، همواره هدایتگرم بودی و در تمامی لحظاتی که سختی های راه آموختن را تجربه می کردم، با بزرگی محافظم بودی.

از تو ممنونم به خاطر کسانی که در زندگی ام قرار داده ای:

پدر و مادر عزیزم

که لحظه ای از عمرم، بی حمایت های بی دریغشان نگذشته است.

با تشکر از استاد فرهیخته و بزرگوارم جناب آقای پروفیسور مامقانی به خاطر راهنمایی های دلسوزانه و لطف های بی دریغشان که آموخته هایم را در زمینه علم و اخلاق مدیون ایشان هستم.

استاد مشاور گرانقدر جناب آقای پروفیسور طباطباییان.

داوران بزرگوار این پایان نامه:

جناب آقای دکتر تاجیک و سرکار خانم دکتر عابدینی

که زحمت داوری این پایان نامه را به عهده داشتند.

نماینده محترم تحصیلات تکمیلی:

جناب آقای دکتر فلاح معافی.

با تشکر از اعضا محترم فعلی و سابق آزمایشگاه تحقیقاتی دکتر مامقانی:

به ویژه خانم محسنی مهر

که لحظات به یاد ماندنی را در کنارشان سپری کردم.

و...

هم کلاسی ها و دوستان بی نظیرم.



صور تجلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی کارشناسی ارشد

با تأییدات الهی و با استعانت از حضرت ولی عصر "عج"، دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد **خانم مونا رسولیان** رشته **شیمی گرایش شیمی آلی** تحت عنوان: **" سنتز موثر پیریدو [d-3,2] پیریمیدین های جدید با استفاده از نانو کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 @ \text{HAP-SO}_3\text{H}$ "** به ارزش ۶ واحد، رأس ساعت ۱۱:۳۰ روز **دوشنبه مورخ ۹۳/۰۶/۳۱ در سائن شهید گریمی** دانشکده علوم پایه دانشگاه گیلان تشکیل گردید.

هیأت داوران به شرح زیر که قبلاً پایان نامه ایشان را مطالعه نموده اند، پس از استماع دفاعیات و پرسشهای لازم در زمینه علمی و تحقیقاتی ایشان، نتیجه را به شرح زیر اعلام می دارند:

پایان نامه نامبرده با نمره و با امتیاز عالی ، بسیار خوب ، خوب ، قابل قبول مورد تأیید قرار گرفت.

پایان نامه در وضع فعلی با تصحیحات جزئی مورد قبول است و نامبرده نمره **نوزده و نیم (۱۹/۵)** و امتیاز عالی ، بسیار خوب ، خوب ، قابل قبول دریافت نمود.

پایان نامه و پروژه به شکل فعلی، مورد تأیید قرار نگرفت و پیشنهاد شد که ...

امضا	تخصص	مرتبه دانشگاهی	اعضای هیأت داوران
	شیمی آلی	استاد	استاد(ان) راهنما: ۱- آقای دکتر منوچهر مامقانی
	شیمی معدنی	استاد	استاد(ان) مشاور: ۱- آقای دکتر خلیل طباطباییان
	شیمی آلی	دانشیار	۱- آقای دکتر حسن ناجیک
	شیمی آلی	استاد یار	۲- خانم دکتر معصومه عابدینی
	شیمی معدنی	استاد یار	نماینده کمیته تحصیلات تکمیلی: دکتر هادی فلاح معافی

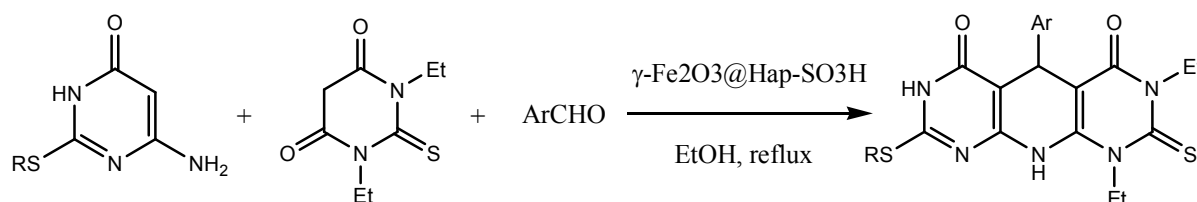
سه نسخه اصل از صور تجلسه توسط نماینده تحصیلات تکمیلی تنظیم و به مدیر گروه تسلیم می شود.
یک نسخه در گروه آموزشی، یک نسخه در آموزش دانشکده و یک نسخه در اداره فارغ التحصیلان دانشگاه نگهداری خواهد شد.

چکیده:

سنتز موثر پیریدو [d-3,2] پیریمیدین‌ها با استفاده از نانو کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@Hap-SO}_3\text{H}$

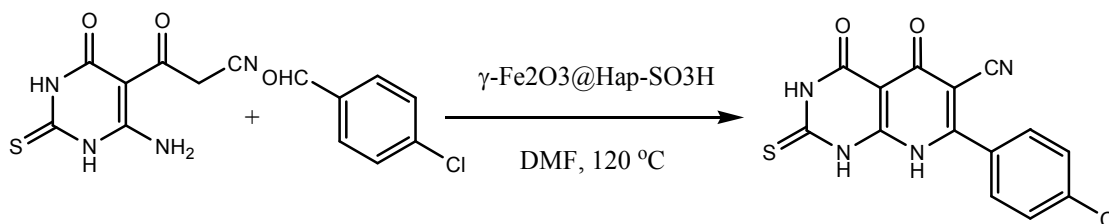
نگارنده: مونا رسولیان

در پروژه‌ی حاضر، سنتز دو سری از پیریدوپیریمیدین‌ها به عنوان ترکیباتی با گستره‌ی فراوان فعالیت بیولوژیکی بررسی شد. در سری اول از واکنش ۶-آمینو-۲-(آلکیل تیو)-پیریمیدین-۴-(۳H)-اون، ۳،۱-دی اتیل-۲-تیو باربیتوریک اسید و آریل آلدهیدها در شرایط رفلکس در حلال اتانول و با استفاده از نانو کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@Hap-SO}_3\text{H}$ ، مشتقات تیوکسو پیریدو دی پیریمیدین‌ها با بازده‌های عالی (۹۳-۹۸٪) و زمان‌های کوتاه سنتز شدند.



R = Me, Et

در واکنش‌های سری دوم ابتدا پیش‌ماده‌ی ۳-(۶-آمینو-۴-اکسو-۱،۲،۴-تتراهیدروپیریمیدین)-۳-اکسو پروپان نیتریل از سیانواستیل‌دار کردن ۶-آمینو-۲-دی هیدرو-۲-تیوکسو-پیریمیدین-۴-(۱H)-اون تهیه شد. سپس از واکنش آن با آلدهیدهای آروماتیک مختلف، در حلال DMF و با استفاده از نانو کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@Hap-SO}_3\text{H}$ مشتقات مختلف ۷-آریل-۶-سیانو پیریدو [d-3,2] پیریمیدین-۵-اون با بازده‌های خیلی خوب (۸۴-۹۶٪) و زمان‌های کوتاه سنتز شدند.



واژگان کلیدی: پیریدوپیریمیدین، ۶-آمینو تیواوراسیل، ۷-آریل-۶-سیانو پیریدو [d-3,2] پیریمیدین-۵-اون، ۳،۱-دی اتیل-۲-تیوکسو دی هیدروپیریمیدین-۴-(۱H, 5H)-دی‌اون

عنوان	صفحه
چکیده.....	ر
فصل اول: مقدمه و تئوری.....	۱
۱- مقدمه.....	۲
۱-۱ پیریمیدین‌های جوش خورده.....	۲
۱-۱-۱ مروری کوتاه بر فعالیت بیولوژیکی پیریمیدین‌های جوش خورده.....	۲
۲-۱ پیریدوپیریمیدین‌ها.....	۳
۳-۱ مروری بر سنتز پیریمیدین‌های جوش خورده.....	۳
۱-۳-۱ تهیه پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از امواج ریزموج.....	۳
۱-۳-۱-۲ سنتز شیمی‌گزين پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از امواج ریزموج.....	۴
۱-۳-۱-۳ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از مشتق‌های آیزاتین.....	۵
۱-۳-۱-۴ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از ناین‌هیدرین.....	۶
۱-۳-۱-۵ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از اسیدهای آلیفاتیک.....	۷
۱-۳-۱-۶ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از مایع یونی.....	۹
۱-۳-۱-۷ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از ترکیبات استیلنی.....	۱۰
۱-۳-۱-۸ تهیه‌ی مشتق‌های پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین با استفاده از واکنش ویلزمایر-هاک.....	۱۱
۱-۳-۱-۹ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از فرم‌آمید، اوره و تیواوره.....	۱۲
۱-۳-۱-۱۰ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از سیانواستیک‌اسید و استیک‌انیدرید.....	۱۳
۱-۳-۱-۱۱ تشکیل پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از سیانو-سینامونیتریل.....	۱۴
۱-۳-۱-۱۲ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها به کمک تیواوره و فرم‌آمید.....	۱۵
۱-۳-۱-۱۳ سنتز سبز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها از طریق کاتالیزگر ید در محیط آبی.....	۱۵
۱-۳-۱-۱۴ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها از طریق واکنش هترو دیلزآلدر بین مولکولی ۱-کسا-۳،۱-بوتادیان‌ها....	۱۶
۱-۳-۱-۱۵ سنتز مشتق‌های پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین در محیط آبی.....	۱۷
فصل دوم: بحث و نتیجه‌گیری.....	۱۸
۱-۲ هدف تحقیق.....	۲۰
۲-۲ روش تحقیق.....	۲۰
۱-۲-۲ تهیه‌ی ۳-(۶-آمینو-۴-اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۴،۳-تترا هیدرو پیریمیدین)-۳-اکسو پروپان نیتریل (۱۰۸)	

- ۲۰.....
- ۲-۲-۲ تهیه ی ۷-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۱۰۹a)..... ۲۲
- ۲-۲-۳ مکانیسم پیشنهادی تهیه ی مشتق های پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین..... ۲۶
- ۲-۲-۴ تهیه ی ۵-(۴-برموفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۷،۱۰-تترا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H) دی اون (۱۱۷a)..... ۲۹
- ۲-۲-۵ مکانیسم پیشنهادی تهیه ی مشتق های پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین..... ۳۱
- ۲-۲-۶ بازیابی کاتالیز گر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@Hap-SO}_3\text{H}$ ۳۳
- فصل سوم: کارهای تجربی..... ۳۵
- ۳- کارهای تجربی..... ۳۶
- ۳-۱ تکنیک های عمومی..... ۳۶
- ۲-۳ تهیه ی ۳-(۶-آمینو-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو-۴-اکسو-۲-تیوکسو پیریمیدین-۵-ایل)-۳-اکسو پرو پانیتریل (۱۰۸)..... ۳۶
- ۳-۳ روش نمونه : تهیه ی ۷-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۲،۳] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۱۰۹a)..... ۳۷
- ۴-۳ ۷-(۴-فلوئوروفنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۱۰۹b)..... ۳۸
- ۵-۳ ۵،۴-دی اکسو-۷-(تیوفن-۲-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۱۰۹c)..... ۳۸
- ۶-۳ ۵،۴-دی اکسو-۷-(پیریدین-۳-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۱۰۹d)..... ۳۹
- ۷-۳ ۷-(۲-هیدروکسی فنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۱۰۹e)..... ۳۹
- ۸-۳ ۸-آمینو-۲-(متیل تیو) پیریمیدین-۴-(۳H)-اون (۱۱۶)..... ۴۰
- ۹-۳ روش نمونه: تهیه ی ۵-(۴-برموفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۷،۱۰-تترا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H) دی اون (۱۱۸a)..... ۴۰
- ۱۰-۳ ۵-(۴-کلروفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۷،۱۰-تترا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H) دی اون (۱۱۸b)..... ۴۱
- ۱۱-۳ ۱۱-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(۳-نیترو فنیل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۷،۱۰-تترا هیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H) دی اون (۱۱۸c)..... ۴۲

- ۱۲-۳ ۵-(۳-برموفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدرو-پیریدو
 [d-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸d)..... ۴۳
- ۱۳-۳ ۵-(۴،۲-دی کلروفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدروپیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸e)..... ۴۳
- ۱۴-۳ ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(نفتالن-۱-ایل)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدروپیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸f)..... ۴۴
- ۱۵-۳ ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(پیریدین-۳-ایل)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدروپیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸g)..... ۴۴
- ۱۶-۳ ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(۳-متوکسی فنیل)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدرو پیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸h)..... ۴۵
- ۱۷-۳ ۳،۱-دی اتیل-۸-(اتیل تیو)-۵-(۴-نیتروفنیل)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدرو پیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸i)..... ۴۵
- ۱۸-۳ ۵-(۴،۲-دی کلروفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(اتیل تیو)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدروپیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸j)..... ۴۶
- ۱۹-۳ ۳،۱-دی اتیل-۸-(اتیل تیو)-۵-(نفتالن-۱-ایل)-۲-تیوکسو-۱۰،۷،۳،۲-تتراهیدرو پیریدو [d-۵،۶:d-۳،۲]دی
 پیریمیدین-۶،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸k)..... ۴۷
- ۴۸..... فصل چهارم: طیف‌ها
- ۴۹..... طیف FT-IR (۶-آمینو-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-اکسو-۲-تیوکسوپیریمیدین-۵-ایل)-۳-اکسو پروپان نیتریل (۱۰۹)..... ۴۹
- طیف FT-IR (۷-۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدروپیریدو [d-۳،۲]پیریمیدین-۶-کربونیتریل
 (۱۱۰a)..... ۵۰
- طیف ¹HNMR (۷-۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدروپیریدو [d-۳،۲]پیریمیدین-۶-
 کربونیتریل (۱۱۰a)..... ۵۱
- طیف FT-IR (۷-۴-فلوئوروفنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدروپیریدو [d-۳،۲]پیریمیدین-۶-
 کربونیتریل (۱۱۰b)..... ۵۳
- طیف FT-IR (۷-تیوفن-۲-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدرو پیریدو [d-۳،۲]پیریمیدین-۶-کربونیتریل
 (۱۱۰c)..... ۵۴
- طیف FT-IR (۷-پیریدین-۳-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدروپیریدو [d-۳،۲]پیریمیدین-۶-
 کربونیتریل (۱۱۰d)..... ۵۵
- طیف FT-IR (۷-۲-هیدروکسی فنیل)-۵،۴-دی اکسو-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵،۸-هگزا هیدروپیریدو [d-۳،۲]پیریمیدین-۶-
 کربونیتریل (۱۱۰e)..... ۵۶

- طیف IR ۶-آمینو-۲-(متیل تیو)پیریمیدین-۴-(۳H)اون (۱۱۶)..... ۵۷
- طیف IR ۵-(۴-برموفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸a)..... ۵۸
- طیف ¹HNMR ۵-(۴-برموفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸a)..... ۵۹
- طیف IR ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(۳-نیتروفنیل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸c)..... ۶۲
- طیف IR ۵-(۳-برموفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸d)..... ۶۳
- طیف IR ۵-(۴،۲-دی کلروفنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸e)..... ۶۴
- طیف IR ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(نفتالن-۱-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸f)..... ۶۵
- طیف IR ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(پیریدین-۳-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸g)..... ۶۶
- طیف IR ۳،۱-دی اتیل-۸-(متیل تیو)-۵-(۳-متوکسی فنیل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸h)..... ۶۷
- طیف IR ۳،۱-دی اتیل-۸-(اتیل تیو)-۵-(۴-نیترو فنیل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸i)..... ۶۸
- طیف IR ۵-(۴،۲-دی کلرو فنیل)-۳،۱-دی اتیل-۸-(اتیل تیو)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸j)..... ۶۹
- طیف IR ۳،۱-دی اتیل-۸-(اتیل تیو)-۵-(نفتالن-۱-ایل)-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴،۵-تتراهیدروپیریدو
[d^۱-۵،۶:d-۳،۲]دی پیریمیدین-۴،۴-(۵H،۱H)دی اون (۱۱۸k)..... ۷۰
- منابع ۷۱

شکل	صفحه
شکل ۱-۱ تعدادی از مشتقات پیریمیدینی	۲
شکل ۲-۱ مشتق‌های پیریمیدینی فعال از نظر بیولوژیکی	۳
شمای ۱-۱ استفاده از ریزموج در سنتز پیریدوپیریمیدین‌ها	۳
شمای ۲-۱ مکانیسم سنتز دی‌هیدرو پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین با استفاده از امواج ریزموج	۴
شمای ۳-۱ سنتز شیمی‌گزین پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین‌های ۲۳ و ۲۴	۵
شمای ۴-۱ مکانیسم سنتز شیمی‌گزین پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین‌های ۲۳ و ۲۴	۵
شمای ۵-۱ سنتز اسپيرو ايندو [b-۲,۱] پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین-۵، ۳، ایندولین ۳۰	۶
شکل ۳-۱ آمینو اوراسیل‌ها	۶
شکل ۴-۱ آیزاتین‌ها	۶
شمای ۶-۱ سنتز پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین با استفاده از ناین‌هیدرین	۷
شمای ۷-۱ مکانیسم احتمالی تشکیل ترکیب ۳۴	۷
شمای ۸-۱ سنتز ۵-تری‌فلوئورومتیل-۷-فنیل پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین-۴ (۳H)-اون استخلافی در موقعیت-۲ (۳۸) و -N / O-پروپارژیل-۵-تری‌فلوئورومتیل-۷-فنیل پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین-۴ (۳H)-اون استخلافی در موقعیت-۲ (۳۹) / پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین ۴۰	۸
شمای ۹-۱ سنتز مشتق‌های پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین با استخلاف -N آلکیل‌تری‌آزول	۸
شمای ۱۰-۱ سنتز مشتق‌های پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین با استخلاف -O آلکیل‌تری‌آزول	۸
شمای ۱۱-۱ سنتز پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین‌ها با استفاده از مایع یونی	۹
شمای ۱۲-۱ مکانیسم پیشنهادی برای سنتز پیریدوپیریمیدین ۴۶	۹
شمای ۱۳-۱ سنتز پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین ۵۰	۱۰
شمای ۱۴-۱ مکانیسم احتمالی سنتز پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین ۵۰	۱۰
شمای ۱۵-۱ سنتز ۷-آمینو پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین-۴,۲-دی‌اون‌ها	۱۱
شمای ۱۶-۱ سنتز ۷-آمینو پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین-۴,۲-دی‌اون -N استخلافی	۱۱
شمای ۱۷-۱ سنتز ۵-آمینو-۶-کربوکسی پیریدو [d-۲,۳] پیریمیدین-۴,۲-دی‌اون استخلافی	۱۱
شمای ۱۸-۱ سنتز ۵-آمینو پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدین-۴,۲-دی‌اون‌های استخلاف‌دار یا بدون استخلاف در موقعیت ۶	۱۲
شمای ۱۹-۱ سنتز مشتق‌های پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدینی	۱۳

- شمای ۱-۲۰ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از سیانوآستیک‌اسید و استیک‌انیدرید..... ۱۳
- شمای ۱-۲۱..... ۱۴
- شمای ۱-۲۲ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با استفاده از سیانو-سینامونیتریل..... ۱۴
- شمای ۱-۲۳ مکانیسم احتمالی تشکیل ۲-تیوکسو پیریدوپیریمیدین ۷۸..... ۱۴
- شمای ۱-۲۴ تهیه مشتقات تینو[$4,3:4,5$]پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین..... ۱۵
- شمای ۱-۲۵ تهیه مشتق‌های تری آمینو ۸۹ و ۹۰..... ۱۵
- شمای ۱-۲۶ سنتز پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌ها با کاتالیزگر ید..... ۱۶
- شمای ۱-۲۷ سنتز فضاگزین برخی پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین‌های حلقوی جدید با واکنش هترو دیلز-آلدر بین مولکولی ۱-اکسا-۳،۱-بوتادی ان‌ها..... ۱۶
- شمای ۱-۲۸ سنتز ۷-آمینو-۴،۲-دی اکسو ۵-آریل-۴،۳،۲،۱-تترا هیدرو پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین-۶-کربونیتریل..... ۱۸
- شمای ۱-۲۹ مکانیسم پیشنهادی برای سنتز تک‌ظرفی ۷-آمینو-۴،۲-دی اکسو-۵-آریل-۴،۳،۲،۱-تترا هیدرو پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین-۶-کربونیتریل تحت تابش امواج ریزموج..... ۱۸
- شمای ۲-۱ تهیه مشتق‌های پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین..... ۲۰
- شمای ۲-۲ تهیه ۶-آمینو-۳،۲-دی‌هیدرو ۲-تیوکسو-پیریمیدین- $4(1H)$ -اون..... ۲۰
- شمای ۲-۳ تهیه ۶-آمینو-۴،۳،۲،۱-تترا هیدرو-۴-اوکسو-۲-تیوکسو پیریمیدین- $5(1H)$ -اوپن..... ۲۱
- شمای ۲-۴ سنتز مشتق‌های پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک..... ۲۲
- شمای ۲-۵ مکانیسم پیشنهادی تهیه مشتق‌های پیریدو[$d-3,2$]پیریمیدین..... ۲۶
- شمای ۲-۶ سنتز مشتقات پیریدو[$d-3,2$]دی‌پیریمیدین..... ۲۷
- شمای ۲-۷ سنتز ۶-آمینو-۲-(متیل‌تیو)پیریمیدین- $4(3H)$ -اون..... ۲۸
- شمای ۲-۸ سنتز ترکیب ۱۱۷a..... ۲۹
- شکل ۱-۲ نمودار تعداد دفعات بازیابی کاتالیزگر و تاثیر آن بر روی بازده محصول واکنش سری اول..... ۳۴
- شکل ۲-۲ نمودار تعداد دفعات بازیابی کاتالیزگر و تاثیر آن بر روی بازده محصول واکنش سری دوم..... ۳۵

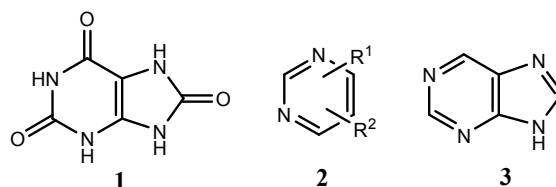
صفحه	جدول
۲۲	جدول ۱-۲ بررسی اثر حلال در تهیهی ترکیب نمونه ۱۰۹a
۲۳	جدول ۲-۲ تاثیر کاتالیزگر در تهیهی ترکیب نمونهی ۱۰۹a در حلال DMF و در دمای ۱۲۰°C
۲۳	جدول ۳-۲ اثر دما در تهیهی ترکیب نمونهی ۱۰۹a
۲۷	جدول ۴-۲ سنتز پیریدو [d-۳,۲] پیریمیدینها در شرایط بهینه
۳۱	جدول ۵-۲ بررسی اثر حلال در بازده سنتز ۱۱۷a در حضور کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@Hap-SO}_3\text{H}$
۳۱	جدول ۶-۲ بررسی اثر کاتالیزگر در بازده سنتز ۱۱۷a
۳۲	جدول ۷-۲ سنتز مشتقات پیریدو [d-۳,۲] دی پیریمیدین در شرایط بهینه

فصل اول:
مقدمه و تئوری

۱- مقدمه

۱-۱ پیریمیدین‌های جوش خورده

اگرچه شیمی پیریمیدین‌های جوش خورده در سال ۱۷۷۶، وقتی اسکیل^۱ اسیداوریک (۱) را جداسازی کرد، آغاز شد [۱]؛ تحقیقات بیشتر در طی ۱۰۰ سال بعد، هنگامی که بیشلر^۲، ریدل^۳، نایمن توسکی^۴، گابریل^۵ و بوگرت^۶ پیشرفت‌های معنی داری را در این زمینه منتشر کردند، انجام گرفت [۲]. خصوصاً مقالات بسیاری در مورد شیمی پیریمیدین (۲) و پورین (۳) (شکل ۱-۱) از زمان کشف و پیدایش تعدادی از پورین‌ها و پیریمیدین‌ها در نوکلئیک‌اسیدهای دورشته‌ای منتشر شد.

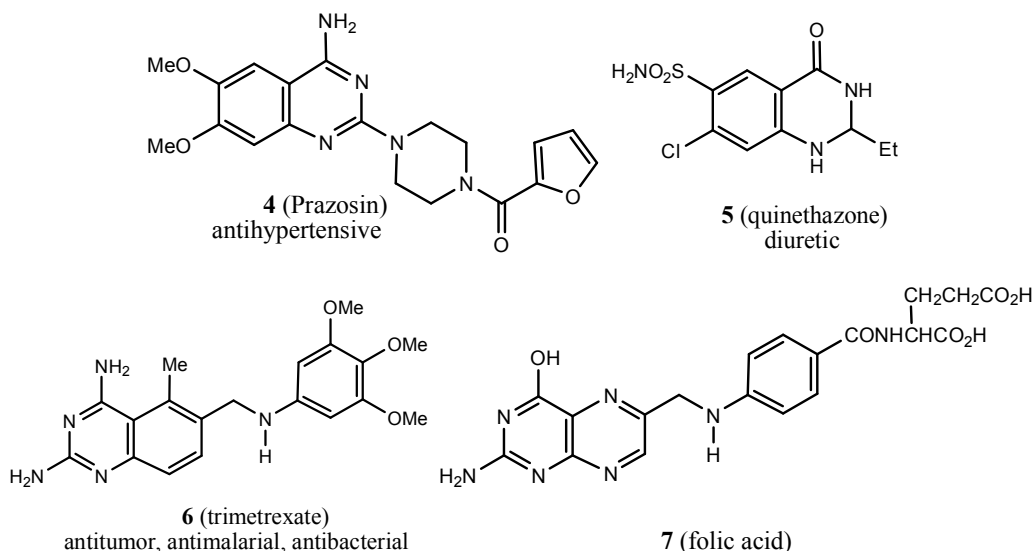


شکل ۱-۱ تعدادی از مشتقات پیریمیدینی

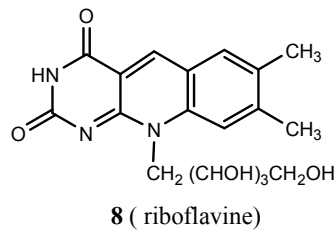
۱-۱-۱ مروری کوتاه بر فعالیت بیولوژیکی پیریمیدین‌های جوش خورده

هسته‌ی پیریمیدین در تعداد زیادی از آلکالوئیدها، داروها، آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل ضد میکروبی موجود است [۳]. بسیاری از پیریمیدین‌های جوش خورده‌ی ساده مثل پورین‌ها و پتریدین‌ها به خودی خود از نظر بیولوژیکی فعال بوده [۴، ۵] و یا اجزای ضروری مواد طبیعی بسیار مهم مانند نوکلئیک‌اسیدها هستند.

تعدادی از مثال‌های مشتق‌های پیریمیدینی (۱-۲) فعال از نظر بیولوژیکی در شکل ۱-۲ نشان داده شده است [۷]. یک سیستم پتریدینی بسیار مهم از نظر بیولوژیکی، در فولیک‌اسید (۷) و هم‌چنین در ریوفلاوین (۶، ۷، ۶-دی‌متیل-۹-(۱-D)-ریبیتیل) ایزوالوکسازین، ویتامین (B₂) (۸) [۶] که یک تنظیم‌کننده‌ی رشد در میکروب‌ها و حیوانات است، موجود است.



- 1- Scheel
- 2-Bischler
- 3-Riedel
- 4-Niemtowski
- 5-Gabriel
- 6-Bogert



شکل ۱-۲ مشتق‌های پیریمیدینی فعال از نظر بیولوژیکی

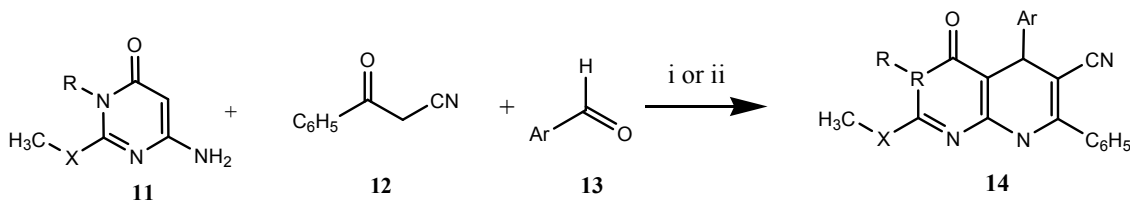
۲-۱ پیریدوپیریمیدین‌ها

این ترکیبات توجه زیادی را در سال‌های اخیر به دلیل گستره‌ی وسیع فعالیت دارویی مثل ضد ویروس^۱، ضد باکتری^۲، ضد تومور^۳، ضد التهاب^۴، ضد قارچ^۵ و عامل ضد لیشمانیا^۶ به خود جلب کرده‌اند. در نتیجه سنتز این ساختارهای هتروسیکلی یکی از پرثمرترین زمینه‌ها را برای شیمی‌دان‌های سنتزی و دارویی فراهم ساخته است [۸-۱۸].

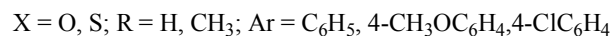
۳-۱ مروری بر سنتز پیریمیدین‌های جوش خورده

۱-۳-۱ تهیه پیریدو[۲،۳-d]پیریمیدین‌ها با استفاده از امواج ریزموج

واکنش مقادیر هم ارز مولی ترکیبات آغازین ۱۱، ۱۲ و ۱۳ در یک ظرف شیشه‌ای پیرکس با تابش‌دهی در یک دستگاه ریزموج خانگی (۶۰۰W) به مدت ۱۵-۲۰ دقیقه محصول پیریدوپیریمیدین ۱۴ را با بازده ۷۵-۷۰٪ به دست داد (شمای ۱-۱).



- i) Microwave irradiation during 15-20 min, under solvent free conditions.
ii) Refluxing in absolute ethanol during 40-48 hours



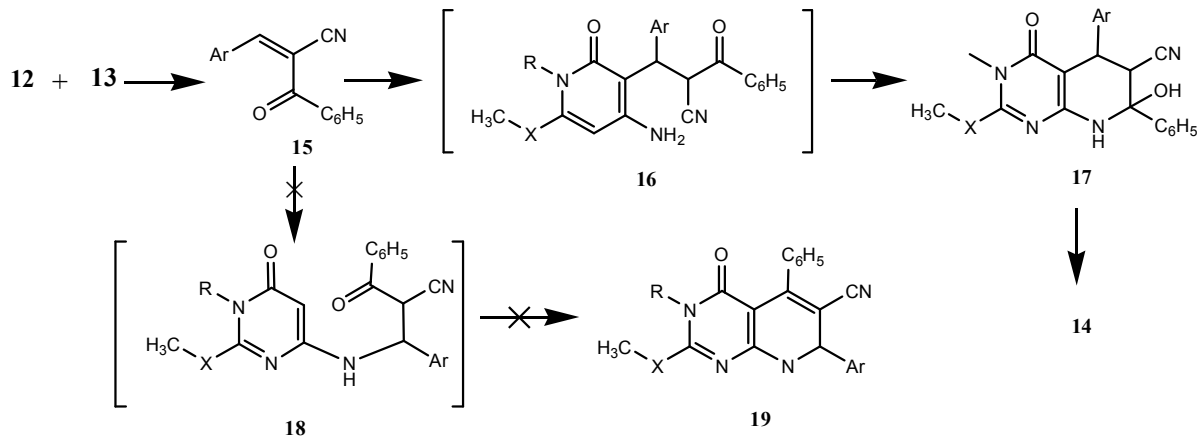
شمای ۱-۱ استفاده از ریزموج در سنتز پیریدوپیریمیدین‌ها

تابش‌دهی طولانی (۴۸-۴۰ ساعت) مقادیر هم ارز مولی ۱۱، ۱۲ و ۱۳ در اتانول مطلق جوشان محصول ۱۴ را با بازده کمتر (۲۱-۲۵٪) تولید کرد.

نکته‌ی مهم این که وقتی آمینوپیریمیدین ۱۱، بنزوئیل استونیتریل (۱۲) و آریل آلدهید ۱۳ به مدت ۱۲-۸ دقیقه تابش‌دهی شدند، در تمام موارد واکنش منجر به تشکیل حد واسط ۱۷ شد.

- 1- Antiviral
- 2- Antibacterial
- 3- Antitumor
- 4- Antiinflammatory
- 5- Antifungal
- 6- Antileishmanial agent

اعتقاد بر این است که تشکیل ۱۴ با افزایش مایکل^۱ آمینوپیریمیدین ۱۱ به پیوند دوگانه‌ی فعال‌شده‌ی حد واسط بنزیلیدین بنزوئیل استونیتریل ۱۵ (حاصل از تراکم نووناگل^۲ بین بنزوئیل استونیتریل ۱۲ و آریل آلدهید ۱۳) و در ادامه حلقه سازی ترکیب افزایشی ۱۶ و نیز آب‌گیری از حد واسط ۱۷ انجام می‌گیرد (شمای ۱-۲).



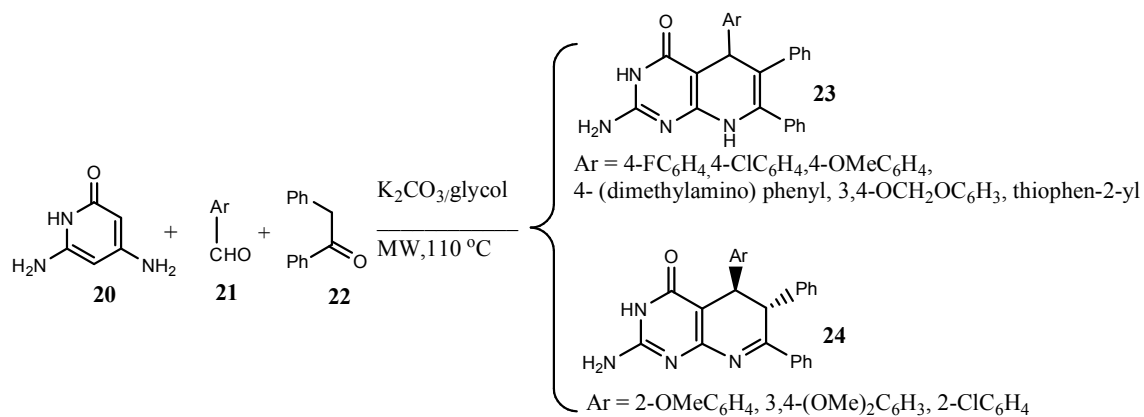
شمای ۱-۲ مکانیسم سنتز دی‌هیدرو پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین با استفاده از امواج ریزموج

در این فرآیند ترکیب ۱۹ که از طریق حد واسط ۱۸ به دست می‌آید مشاهده نشد و در تمام موارد واکنش محصول ۱۴ به دست آمد [۱۹].

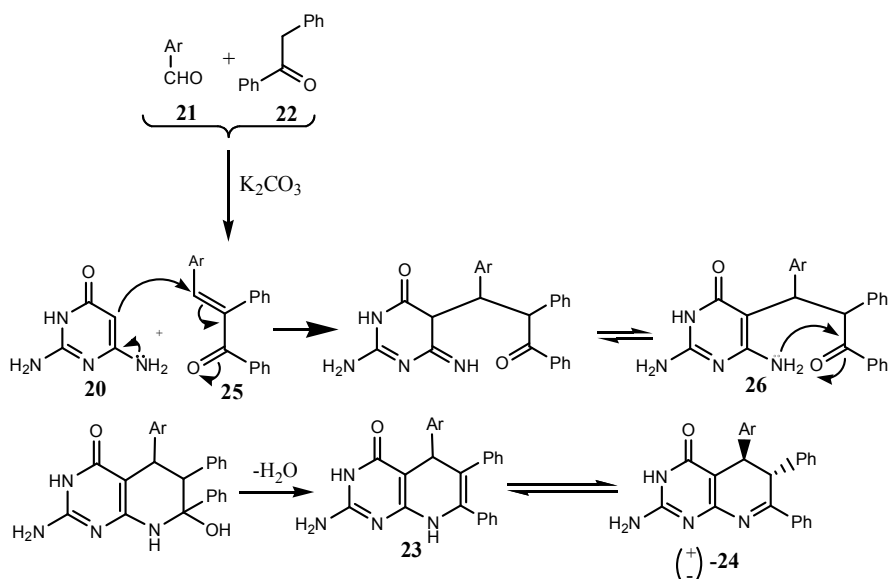
۱-۲-۳ سنتز شیمی‌گزین پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین‌ها با استفاده از امواج ریزموج

با توجه به مزیت شاخص واکنش‌های چندجزئی با استفاده از امواج ریزموج [۲۶-۲۰] در سنتز شیمی‌گزین ترکیبات هتروسیکل با پتانسیل فعالیت بیوشیمیایی [۳۲-۲۷]، واکنش سه‌جزئی ۶،۲-دی‌آمینوپیریمیدین-۴(۳*H*)-اون (۲۰)، آلدهید آروماتیک ۲۱ و ۲،۱-دی‌فنیل اتانول (۲۲) تحت تابش امواج ریزموج بررسی شد. در این روش K_2CO_3 /glycol به عنوان کاتالیزگر/ حلال بهینه و دمای $110^\circ C$ مناسب‌ترین دما انتخاب شد.

تحت شرایط بهینه‌ی واکنش، آلدهیدهای آروماتیک ۲۱ دارای گروه‌های الکترون‌کشنده یا الکترون‌دهنده روی حلقه‌ی آروماتیک، با ۲،۶-دی‌آمینوپیریمیدین-۴(۳*H*)-اون (۲۰) و ۲،۱-دی‌فنیل اتانول (۲۲) وارد واکنش شدند. در برخی موارد در کنار محصولات قابل انتظار ۲۳ به فرم‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین، محصول ناخواسته ۲۴ به فرم ۴،۳-دی‌هیدروپیریدین نیز تشکیل شد (شمای ۱-۳) [۳۳]. مکانیسم احتمالی تشکیل ترکیب‌های ۲۳ و ۲۴ در شمای ۱-۴ آمده است.



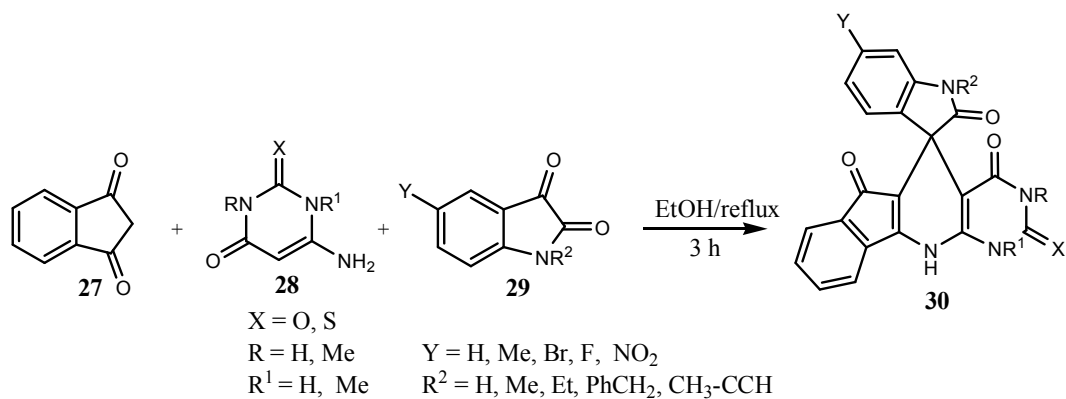
شماي ۳-۱ سنتز شيمي گزين پيريدو [d-۳,۲] پيريميدين هاي ۲۳ و ۲۴



شماي ۴-۱ مکانيسم سنتز شيمي گزين پيريدو [d-۳,۲] پيريميدين هاي ۲۳ و ۲۴

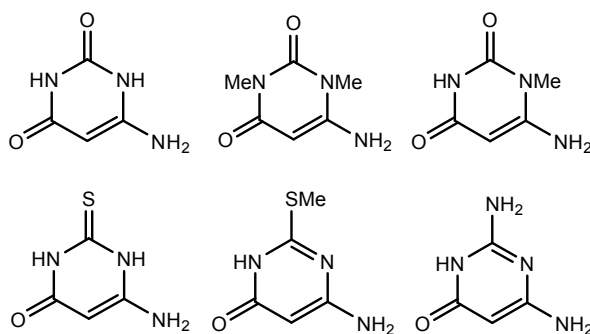
۳-۳-۱ سنتز پيريدو [d-۳,۲] پيريميدين ها با استفاده از مشتق هاي آيزاتين

مخلوط ۳,۱ ايندان دي اون (۲۷)، آمينو اوراسيل ۲۸ و آيزاتين ۲۹ در غياب هر گونه کاتاليزگر در اتانول جوشان، در مدت ۳ ساعت، ايندنو [b-۱,۲] پيريدو [d-۳,۲] پيريميدين-۵,۳ ايندولين ۳۰ را با بازده بالا حاصل مي کند (شماي ۱-۵) [۳۴].

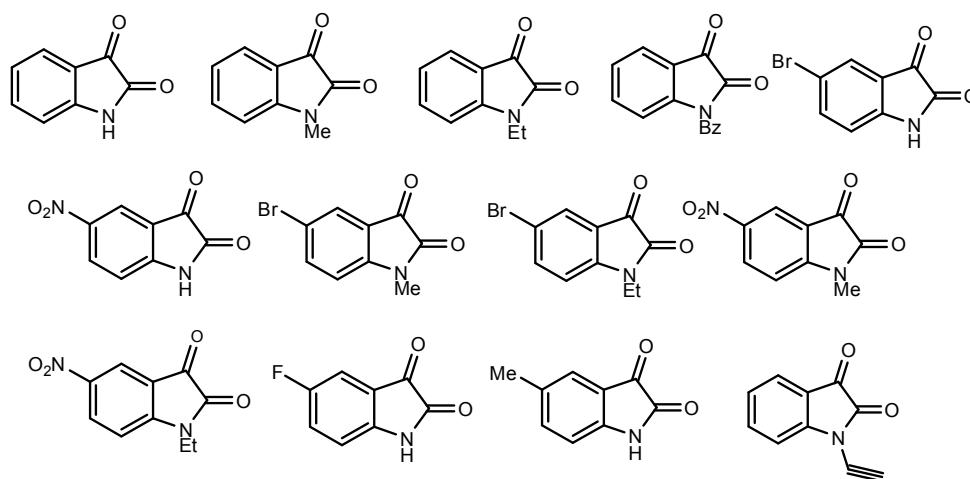


شماى ۱-۵ سنتز اسپيرو ايندنو [b-۱,۲] پيريدو [d-۲,۳] پيريميدين-۵,۳ ايندولين ۳۰

در اين روش ۳۷ تركيب جديد، به صورت انتخابي، از تراكم سه جزيي، تك ظرفي ۳,۱ ايندان دي اون، آمينو اوراسيل هاي مختلف (شکل ۱-۳) و مشتقات آيزاتين (شکل ۱-۴) با بازده بالا سنتز شدند.



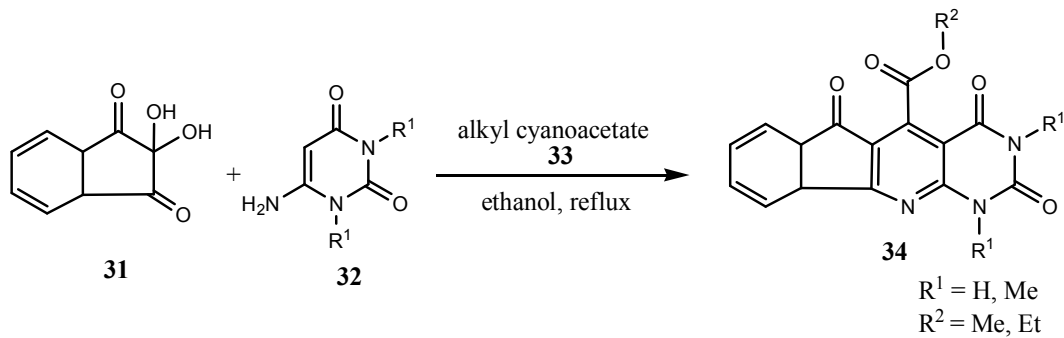
شکل ۱-۳ آمينو اوراسيل ها



شکل ۱-۴ آيزاتين ها

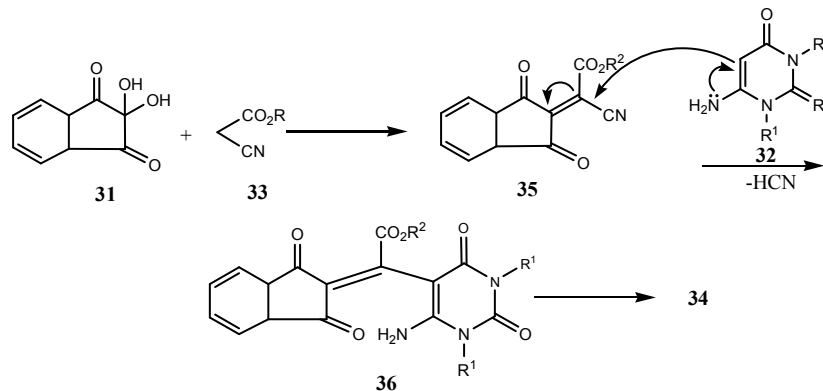
۱-۳-۴ سنتز پيريدو [d-۲,۳] پيريميدين ها با استفاده از ناين هيدرين

مقادير هم ارز مولی ناين هيدرين ۶,۱-آمينو اوراسيل ۲۲ و آلکيل سيانو استات ۲۳ در اتانول به مدت دو ساعت رفلکس شد. واکنش در اتانول به آرامی پيش رفت و محصول با بازده بالا به دست آمد (شماى ۱-۶) [۳۵].



شمای ۱-۶ سنتز پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین با استفاده از ناین هیدرین

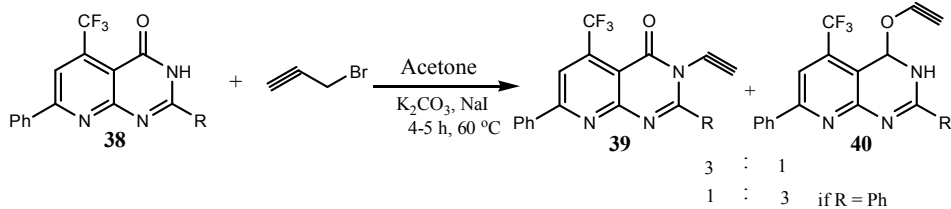
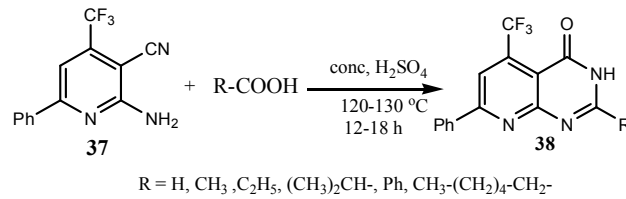
مکانیسم احتمالی تشکیل محصول ۳۴ در شمای ۱-۱۱ نشان داده شده است. واکنش از طریق تشکیل اولیه ی آلکیل سیانو(۳،۱-دی اکسواپندان-۲-یلیدن) استات ۳۵، که از تراکم ناین هیدرین و آلکیل سیانو استات به دست می آید، پیش می رود. در ادامه، حلقه سازی در حد واسط ۳۶ محصول ۳۴ را تولید می کند (شمای ۱-۷) [۳۵].



شمای ۱-۷ مکانیسم احتمالی تشکیل ترکیب ۳۴

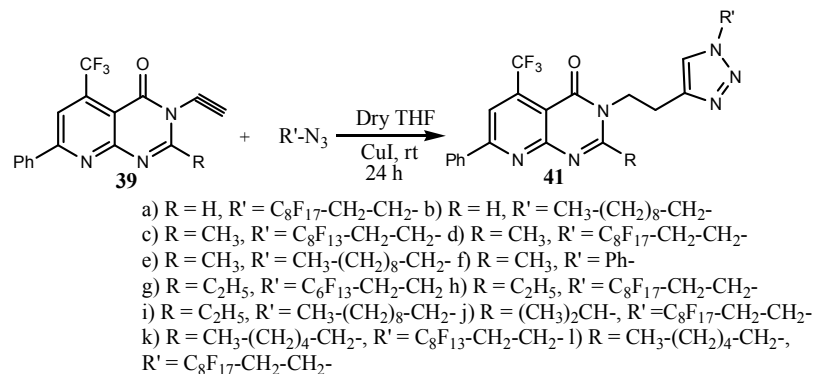
۱-۳-۵ سنتز پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین ها با استفاده از اسیدهای آلیفاتیک

۲-آمینو-۳-سیانو-۴-تری فلوئورومتیل-۶-فنیل پیریدین (۳۷) [۳۶] با اسیدهای آلیفاتیک مختلف، در حضور مقدار کاتالیزوری سولفوریک اسید، در دمای ۱۲۰-۱۳۰ درجه، به مدت ۱۸-۱۲ ساعت واکنش داده و مشتق های پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین ۳۸ را حاصل می کند. ادامه واکنش شامل آسیل دار شدن آمین و هیدرولیز نیتریل به آمیدات است که با حلقوی شدن و از دست دادن آب به تشکیل محصول ۳۸ می انجامد. البته واکنش با اسیدهای آروماتیک، تحت همین شرایط، محصول را ایجاد نمی کند، اما ترکیب ۳۷ با بنزالدهید وارد واکنش شد و در ادامه در اثر اکسایش با MnO_2 ۲-فنیل پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین به دست آمد [۳۷]. تلاش برای معرفی گروه CF_3 یا پرفلوئوروآلکیل در موقعیت ۲- پیریدو[۲،۳-*d*]پیریمیدین، تحت شرایط مختلف، نتوانست محصول مورد انتظار را تولید کند. ترکیب ۳۸ وقتی R آلکیل باشد، با پروپارژیل برمید در استون، با استفاده از پتاسیم کربنات به عنوان باز، دو ایزومر ناحیه ای ۳۹ و ۴۰ (*N*-پروپارژیل و *O*-پروپارژیل) را با نسبت ۳:۱ به دست می دهد. اگر R آریل باشد، نسبت برعکس می شود، که به ممانعت فضایی نسبت داده می شود. در نتیجه *O*-پروپارژیل محصول اصلی است (شمای ۱-۸).

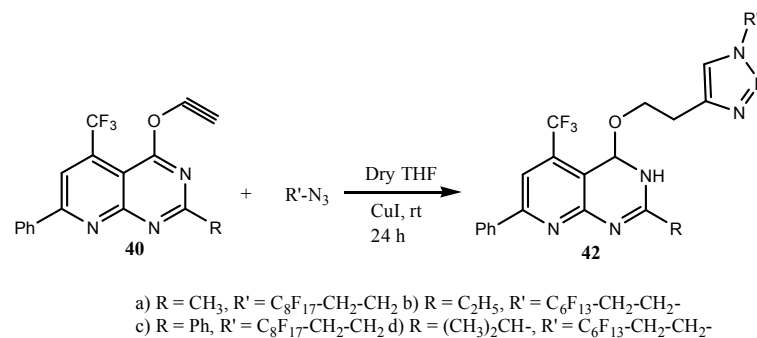


شمای ۱-۸ سنتز ۵-تری فلوئورومتیل-۷-فنیل پیریدو[۳،۲-d]پیریمیدین-۴-(۳H)-اون استخلافی در موقعیت ۲-(۳۸) و -O/-N پروپارژیل ۵-تری فلوئورو متیل-۷-فنیل پیریدو[۳،۲-d]پیریمیدین-۴-(۳H)-اون استخلافی در موقعیت ۲-(۳۹) / پیریدو[۳،۲-d]پیریمیدین ۴۰.

دو ایزومر ناحیه‌ای پیریدو[۳،۲-d]پیریمیدین O و N-پروپارژیل دار ۳۹ و ۴۰ بر اساس تفاوت در قطبیتشان جداسازی شدند. هر کدام از ایزومرها به صورت مستقل، با آلکیل یا پرفلوئوروآلکیل آزید در THF، با استفاده از مس(I) یدید به عنوان کاتالیزگر واکنش داد [۳۸] و منحصرًا مشتق‌های ۳،۲،۱-تری آزول ۴،۱-دواستخلافی ۴۱ و ۴۲ ایجاد شد (شماهای ۱-۹ و ۱-۱۰). اعتقاد بر این است که واکنش از طریق تراکم حلقوی ۳،۱-دوقطبی پرفلوئوروآلکیل آزید با آلکین، از راه تشکیل کمپلکس استیلید مس، تحت شرایط شارپلس پیش می‌رود [۴۰، ۳۹].



شمای ۱-۹ سنتز مشتق‌های پیریدو[۳،۲-d]پیریمیدین با استخلاف N-آلکیل تری آزول



شمای ۱-۱۰ سنتز مشتق‌های پیریدو[۳،۲-d]پیریمیدین با استخلاف O-آلکیل تری آزول