



دانشگاه بیرجند
دانشکده علوم

پایان نامه جهت اخذ درجه ی کارشناسی ارشد

در رشته شیمی آلی

عنوان:

سنتز ۲- ((۴- متیل- ۶- مورفالینو- ۵- نیترو پیریمیدین -۲- ایل) آمینو) پروپانوئیک اسید ،
بررسی خواص و ثابت پایداری کمپلکس های آن با

دسته ای از فلزات

استاد راهنما : دکتر قدسیه باقرزاده

استاد مشاور : دکتر حیدر رئیسی

نگارش : هادی پریزاد

تابستان ۹۱

الله أكبر
١٤٠

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول:

مقدمه..... ۲

۲-۱- خواص پیریمیدین..... ۵

۳-۱- تاتومریسم..... ۵

۴-۱- روشهای سنتز پیریمیدین ها ۶

۵-۱- برخی واکنش های پیریمیدین..... ۸

۱-۵-۱- واکنش های جایگزینی الکتروفیلی:..... ۸

۱-۵-۱-۱- نیتراسیون:..... ۸

۱-۵-۱-۲- هالوژناسیون..... ۹

۶-۱- نیترو پیریمیدین ها:..... ۹

۱-۶-۱- روش تهیه نیترو پیریمیدین ها..... ۹

۷-۱- هالوژناسیون پیریمیدین..... ۱۰

۱-۷-۱- استفاده از فسفریل کلراید ۱۰

۲-۷-۱- استفاده از فسفر پنتا کلرید..... ۱۱

- ۱-۷-۳- جایگزینی موضع های ۲،۴،۶- پیریمیدین (استخلاف های کلر) با گروههای آمین:..... ۱۱
- ۱-۸-۸- خواص دارویی برخی ترکیبات پیریمیدین..... ۱۲
- ۱-۸-۱- پیریمیدین ها و هگزامیدروپیریمیدین ها..... ۱۲
- ۱-۸-۲- اوراسیل ها ۱۴
- ۱-۸-۳- باربیتوریک اسیدها..... ۱۴
- ۱-۸-۴- کینازولین ها..... ۱۵
- ۱-۸-۵- کلرو پیریمیدین ها..... ۱۶
- ۱-۸-۶- سیستم های جوش خورده..... ۱۶
- ۱-۸-۷- لاتیرین ها..... ۱۷
- ۱-۸-۸- فنوتیازین ها..... ۱۷
- ۱-۹-۹- کمپلکس..... ۱۸
- ۱-۹-۱- طبقه بندی انواع کمپلکس ها ۱۸
- الف) کمپلکس های ورنر یا کلاسیک ۱۸
- ب) کمپلکس های کلاستر یا خوشه ای ۱۸
- ۱-۱۰- یون های فلزی در سیستم های بیولوژیکی..... ۱۹
- ۱-۱۱- ثابت پایداری..... ۱۹
- ۱-۱۱-۱- تاریخچه تعیین ثابت تشکیل کمپلکس..... ۲۰

- ۱۲-۱ فاکتورهای موثر بر پایداری کمپلکس‌ها..... ۲۰
- ۱۲-۱-۱ اندازه‌ی اتم مرکزی..... ۲۰
- ۱۲-۱-۲ بارالکتریکی، عدد اکسایش اتم مرکزی..... ۲۱
- ۱۲-۱-۳ الکترونگاتیویته..... ۲۱
- ۱۲-۱-۴ پتانسیل یونیزاسیون..... ۲۱
- ۱۲-۱-۵ اثر پیکربندی الکترونی یون فلز یا پایداری با میدان لیگاند..... ۲۲
- ۱۲-۱-۶ خاصیت نوکلئوفیلی لیگاند..... ۲۲
- ۱۲-۱-۷ اثر حلال..... ۲۲
- ۱۲-۱-۸ اثر کیلیت..... ۲۳
- ۱۳-۱ روش‌های تجربی در اندازه‌گیری ثابت تشکیل..... ۲۴
- ۱۴-۱ پتانسیومتری..... ۲۵
- ۱۴-۱-۱ الکتروود مرجع..... ۲۶
- ۱۴-۱-۲ سیستم‌های سه الکتروودی..... ۲۶
- ۱۴-۱-۳ اندازه‌گیری پتانسیل با الکتروود شیشه..... ۲۷
- ۱۴-۱-۴ انواع خطاها در الکتروود شیشه‌ای..... ۲۷
- ۱۴-۱-۵ اثر قدرت یونی..... ۲۸
- ۱۴-۱-۶ اثر دما..... ۲۹

۱- ۱۵- تعیین ثابت پایداری کمپلکس..... ۲۹

فصل دوم : بخش تجربی

۱-۲) دستگاه‌ها و مواد شیمیایی ۳۷

۲-۲) بررسی سنتز ترکیب ۶- متیل-۲- تیو اکسو-۲،۳- دی هیدروپیریمیدین-۴- (۱- H) اون..... ۳۸

۳-۲) روش تهیه ترکیب ۶- متیل پیریمیدین-۲،۴- دی اون..... ۳۸

۴-۲) روش تهیه ۶- متیل - ۵ - نیتروپیریمیدین - ۲،۴ (H₃,H₁)- دی اون..... ۳۹

۵-۲) روش تهیه ۲ و ۴- دی کلرو- ۶- متیل - ۵- نیتروپیریمیدین..... ۳۹

۶-۲) سنتز ۲- کلرو - ۴ - مورفولینو - ۶ - متیل - ۵ - نیترو پیریمیدین ۴۰

۷-۲) سنتز ۲- (۴- متیل-۶- مورفولینو-۵- نیترو پیریمیدین-۲- یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۴۰

۸-۲) تشکیل کمپلکس..... ۴۱

۹-۲) تنظیم دستگاه PH متر..... ۴۲

اندازه گیری ثابت تشکیل کمپلکس..... ۴۴

جداول و نمودارها ۴۵

فصل سوم: بحث و بررسی نتایج

۱-۳) بررسی سنتز ترکیب ۶- متیل-۲- تیو اکسو-۳،۲- دی هیدرو پیریمیدین-۴- اون..... ۶۱

۲-۳) بررسی سنتز ترکیب ۶- متیل پیریمیدین -۴،۲- دی اون..... ۶۲

۳-۳	بررسی سنتز ترکیب ۲و۴- دی کلرو- ۶- متیل - ۵- نیترو پیریمیدین.....	۶۴
۴-۳	بررسی سنتز ۲- کلرو - ۴ - مورفولینو - ۶ - متیل - ۵ - نیترو پیریمیدین.....	۶۴
۵-۳	بررسی تیتراسیون ها.....	۶۵
۶-۳	تفسیر طیف ها.....	۶۷
	ضمائم).....	۶۸

فهرست جدول ها و شکل ها

عنوان	صفحه
منحنی پاسخ برای فلزات ضروری و سمی در بدن.....	۱۹
جدول (۱-۲): داده های حاصل از تصحیح pH در محیط اسیدی.....	۴۲
جدول (۲-۲): داده های حاصل از تصحیح pH در محیط بازی.....	۴۳
نمودار (۱-۲): تصحیح اسیدی.....	۴۳
نمودار (۲-۲): تصحیح بازی pH متر.....	۴۴
جدول اعداد حاصل از تیتراسیون سرب (II) نیترات.....	۴۵
جدول نتایج تیتراسیون پتانسیو متری مربوط به کمپلکس لیگاند با فلز روی.....	۴۶

جدول نتایج تیتراسیون پتانسیو متری مربوط به کمپلکس لیگاند با فلز کادمیم جدول (۲-۲)..... ۴۷

جدول نتایج تیتراسیون پتانسیو متری مربوط به کمپلکس لیگاند با فلز کبالت..... ۴۸

جدول نتایج تیتراسیون پتانسیو متری مربوط به کمپلکس لیگاند با فلز مس (II)..... ۴۹

نتایج محاسبات ثابت تشکیل برای کمپلکس $Pb(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۰

نتایج محاسبات ثابت تشکیل برای کمپلکس Zn و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۰

نتایج محاسبات ثابت تشکیل برای کمپلکس Cd و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۱

نتایج محاسبات ثابت تشکیل برای کمپلکس $Co(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۱

نتایج محاسبات ثابت تشکیل برای کمپلکس $Cu(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۲

نمودار تیتراسیون کمپلکس $Pb(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۲

نمودار مشتق اول از تیتراسیون کمپلکس $Pb(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۳

نمودار \bar{n} بر حسب PL^- برای تیتراسیون کمپلکس $Pb(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۳

نمودار \bar{n} بر حسب PL^- برای تیتراسیون کمپلکس $Pb(II)$ و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۳

نمودار تیترا کمپلکس Zn و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید (حجم سود بر حسب pH)..... ۵۴

نمودار مشتق اول از تیترا کمپلکس Zn و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید ۵۴

نمودار \bar{n} بر حسب PL^- برای تیترا کمپلکس Zn و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۵

نمودار تیترا کمپلکس Cd و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید (حجم سود بر حسب pH)..... ۵۵

نمودار مشتق اول از تیترا کمپلکس Cd و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۶

نمودار \bar{n} بر حسب PL^- برای تیترا کمپلکس Cd و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید ۵۶

نمودار تیترا کمپلکس Co(II) و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید (حجم سود بر حسب pH)..... ۵۷

نمودار مشتق اول از تیترا کمپلکس Co(II) و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۷

نمودار \bar{n} بر حسب PL^- برای تیترا کمپلکس Co(II) و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۸

نمودار تیترا کمپلکس Cu(II) و ۲- (۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل آمینو) پروپانویک اسید (حجم سود بر حسب pH)..... ۵۸

نمودار مشتق اول از تیترا کمپلکس Cu(II) و (۲-۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل

آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۹

نمودار \bar{n} بر حسب PL^- برای تیترا کمپلکس Cu(II) و (۲-۴-متیل-۶-مورفولینو-۵-نیترو پیریمیدین-۲-یل

آمینو) پروپانویک اسید..... ۵۹

جدول محاسبه ثابت تشکیل اول و دوم ۶۶

فصل اول

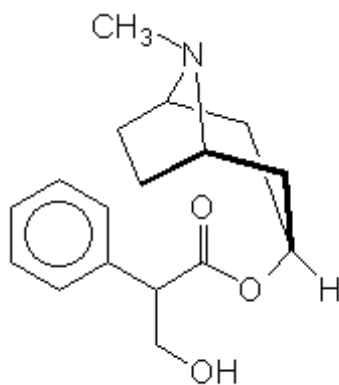
یک سیستم حلقوی محتوی حداقل یک هترو اتم یک ترکیب هتروسیکل محسوب می شود. بخش عمده ترکیبات آلی شناخته شده حداقل یک جزء هتروسیکل دارند. ترکیبات هتروسیکل بطور گسترده ای در طبیعت یافت می شوند و از این رو شناخت شیمی سیستم های هتروسیکل می تواند در مطالعه شیمی ترکیبات طبیعی حائز اهمیت زیادی باشد.

ترکیبات هتروسیکل بخش عمده ای از ترکیبات آلی شناخته شده را شامل شده و تعدادی از مهمترین ترکیبات مورد نیاز را در بر می گیرند. این دسته از ترکیبات مورد توجه بسیاری از شیمیدانان قرار گرفته و بر روی سنتز مشتقات متنوعی از آنها مطالعه می کنند. در ساختار ترکیبات هتروسیکل بغیر از کربن عناصری نظیر نیتروژن، اکسیژن و گوگرد وجود دارند. سنتز ترکیبات هتروسیکل در ابعاد مختلف توسعه یافته و بطور گسترده ای در تهیه داروها، آنتی بیوتیک ها، حشره کش ها، تنظیم کننده های رشد گیاهان و ترکیبات ضد میکروبی به کار گرفته می شود [۱].

حلقه های هتروسیکلی در بسیاری از مولکول های زیستی از قبیل اسید های نوکلئیک، DNA، RNA، به صورت حلقه های پیریمیدینی و پورینی وجود دارند. همچنین کلروفیل که در عمل فتوسنتز و در انتقال اکسیژن نقش دارد، از مشتقات سیستم حلقوی پورفیرین می باشد. تیامین، ریبوفلاوین، پیردوکسین نیکو تینامید، آسکوربیک اسید، آمینو اسید تریپتوفان و هیستیدین از جمله هترو سیکل های طبیعی دیگر می باشند. آلکالوئید ها که در واقع ترکیبات بازی نیتروژن دار هستند و نیز بسیاری از منو ساکارید ها و دی ساکارید ها و پلی ساکارید ها به لحاظ داشتن اتم اکسیژن در حلقه های فوران و پیران در زمره هترو سیکل ها می باشند. امروزه بسیاری از ترکیبات هترو سیکل که خواص دارویی دارند و در طبیعت هم تایی ندارند توسط شیمیدانان سنتز شده اند. در همین راستا ترکیبات دارویی با الگوی طبیعی سنتز گردیده که به عنوان مثال بسیاری از آنتی بیوتیک های جدید حاصل افزایش زنجیر های جانبی به سیستم حلقوی پنی سیلین و سفالوسپورین می باشند همچنین با تغییر جزئی در ساختار مورفین دارو های

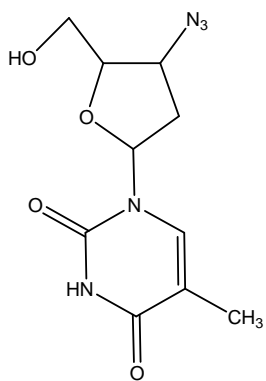
مسکن جدید ساخته شده اند که خواص ضد درد قابل توجهی را دارا می باشند. به عنوان مثال آلکالوئید آتروپین که دارویی موثر برای انبساط مردمک چشم می باشد و در چشم پزشکی موارد استفاده فراوانی دارد نیز یک هتروسیکل است.

امروزه اهمیت سنتز ترکیبات هتروسیکل جدید در جهت توسعه صنایع شیمیایی، رنگ و صنایع دارویی معلوم و آشکار می باشد. 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 [۲-۳].

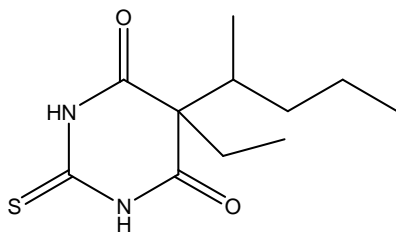


Atropine

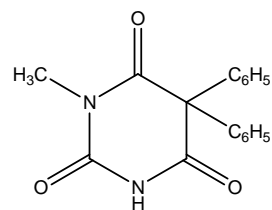
در شمای ۱ برخی دارو های حاوی حلقه پیریمیدین آورده شده ، به عنوان مثال Zidovudine (۱) به عنوان داروی HIV استفاده می شود. داروی آرام بخش تیو پنتال سدیم (۲) اغلب به عنوان داروی بیهوشی عمومی استفاده می شود، در صورتیکه متیل فنو باربیتال (۳) هنوز به عنوان داروی ضد صرع مورد استفاده قرار می گیرد. تعدادی از آمینو پیریمیدین ها، از قبیل پیریمتامین (۴) یا تری متو پریم (۵) داروهای ضد مالاریای قوی هستند. در مخلوط با سولفونامیدها ترکیب (۶) همچنین به عنوان داروی ضد فشار خون بکار می رود. سولفا دی آزین (۷) یکی از مواد شیمیو تراپی است که شامل یک بخش پیریمیدین می باشد. به علت خواص دارویی و بیولوژیکی پیریمیدین ها، مشتقات آنها نیز مورد توجه بسیاری از دانشمندان قرار گرفته است.



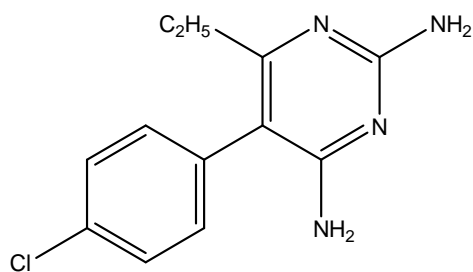
(1)



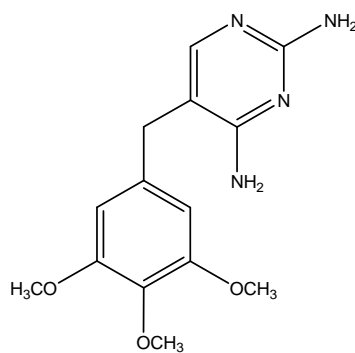
(2)



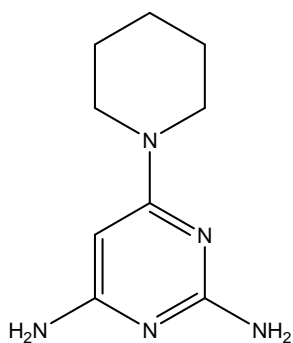
(3)



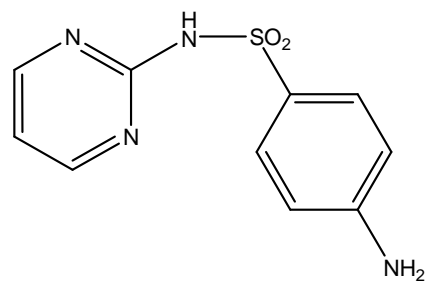
(4)



(5)



(6)



(7)

(شماره ۱-۱)

۲-۱- خواص پیریمیدین

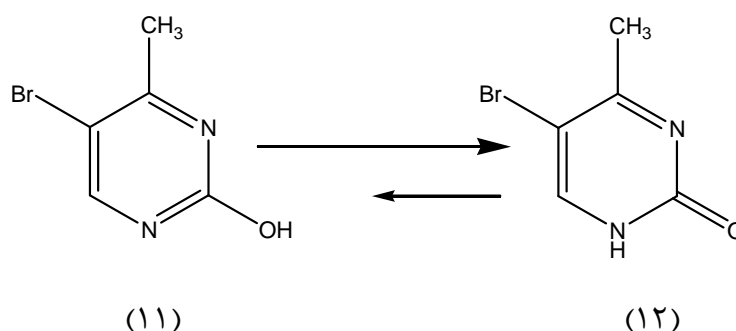
پیریمیدین ماده ای جامد، بی رنگ، محلول در آب، با نقطه ذوب $22/5^{\circ}\text{C}$ ، نقطه جوش 124°C در فشار ۷۵۸ میلی متر جیوه است.

پیریمیدین یک باز ضعیف ($\text{pKa} = 1/33$) بوده و با دی آلکیل سولفونات نمک چهار تایی تشکیل می دهد.

۳-۱- تاتومریسم

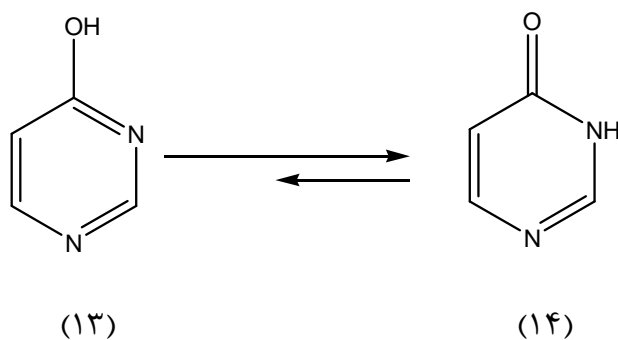
هنگامی که در موقعیت های ۲، ۴ یا ۶ پیریمیدین گروههای هیدروکسی، مرکاپتو و آمینو قرار می گیرند به ترتیب تاتومر های آکسو، تیو و ایمینو مطرح می گردند. انتقال اتم هیدروژن بر روی نیتروژن های حلقه، آلکیلاسیون N و O را در چنین مواردی امکان پذیر می سازد.

به طور مختصر می توان گفت، گروههای هیدروکسی غالباً فرم آکسو و گروههای مرکاپتو فرم تیو را ترجیح می دهند اما گروههای آمینو به طور عادی به صورت NH_2 وجود دارند. در مورد ۲- هیدروکسی پیریمیدین (۱۱) ایزومر غالب پیریمیدین ۲- ($\text{H}1$) - اون (۱۲) 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 ۲-۱)

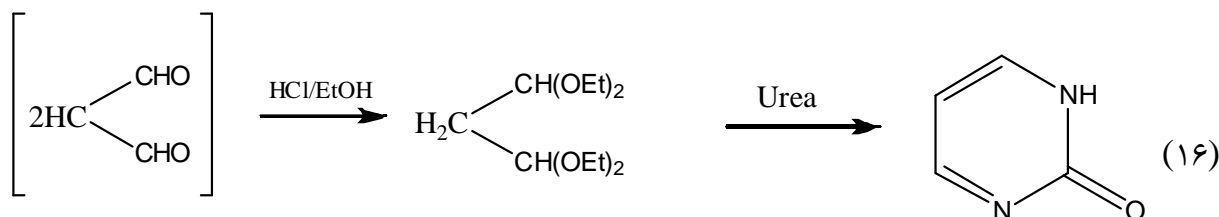
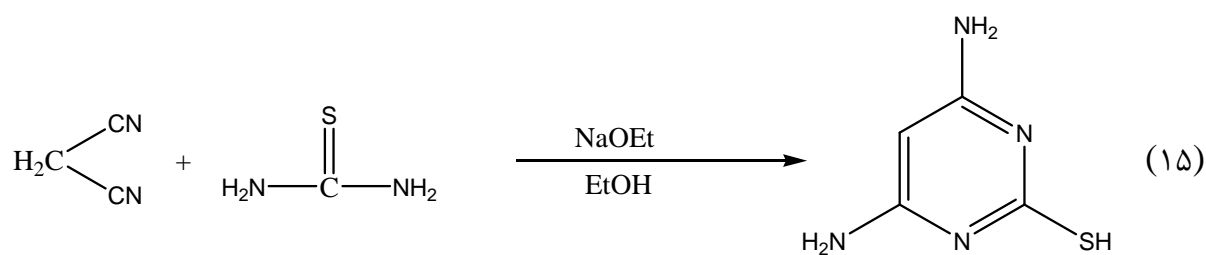
همچنین ۴- هیدروکسی پیریمیدین (۱۳) غالباً به فرم پیریمیدین-۶- (۱H) - اون (۱۴) می باشد.

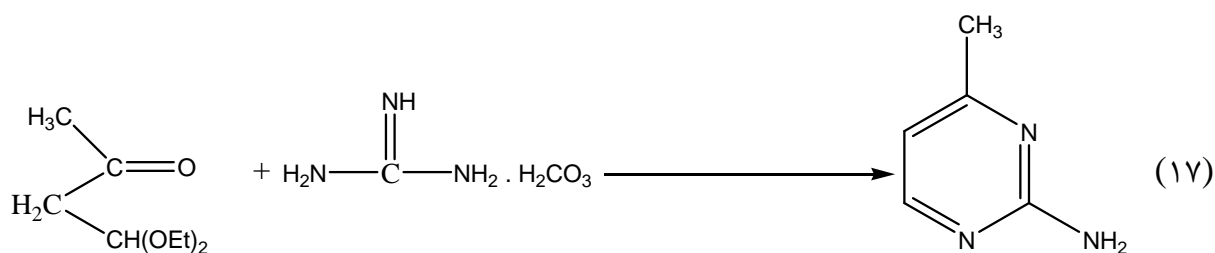


(شماي ۳- ۱)

۴-۱- روشهای سنتز پیریمیدین ها :

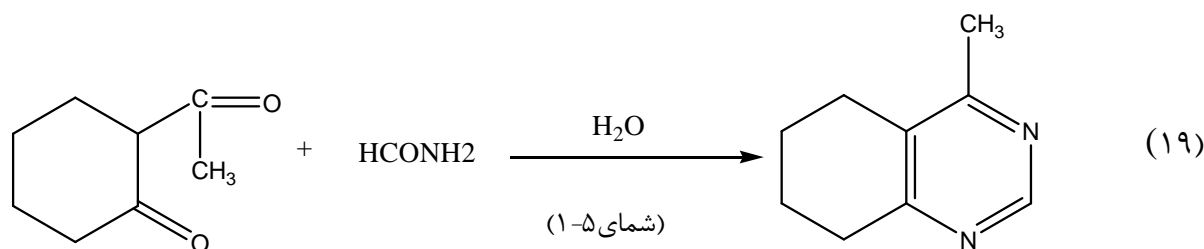
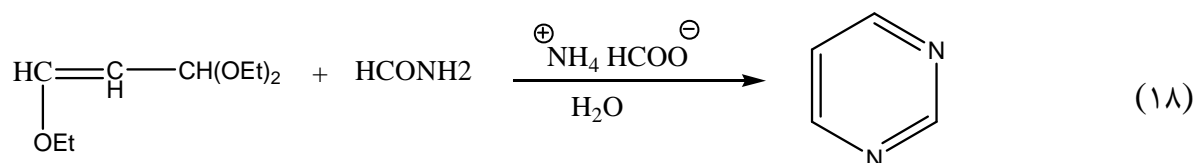
پیریمیدین ها به علت اینکه نقش مهمی در فرایند های بیولوژیکی دارند بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند. لذا روش های مختلفی برای سنتز آنها پیشنهاد شده است. معمول ترین روش سنتز پیریمیدین ها تراکم یک مولکول دارای پیوند N-C-N و یک واحد ۳ کربنه است. β-دی آلدئید، β-کتو استر، β-کتو نیتریل و مالونیک استر ترکیباتی از 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.



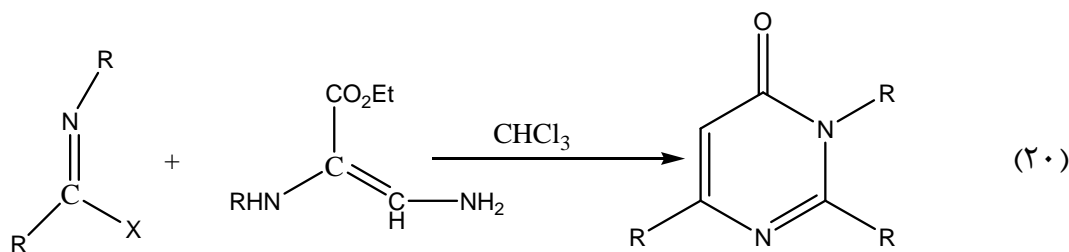


(شمای ۴-۱)

روش دیگری که از اهمیت زیادی برخوردار است تراکم فرم آمید با ترکیبات β -دی کربونیل است مکانیسم این واکنش ها به طور کامل مشخص نشده است.



روش دیگر سنتز پیریمیدین ها، شامل افزایش دو ترکیب زیر می باشد



(شمای ۶-۱)

که در آن X یک گروه ترک کننده خوب مانند Cl و Br است و R گروههای آلکیل یا آریل می باشد.

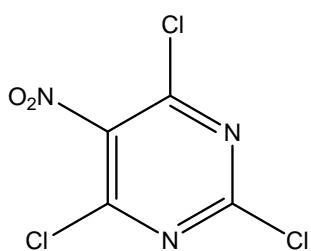
۱-۵- برخی واکنش های پیریمیدین

۱-۵-۱- واکنش های جایگزینی الکتروفیلی:

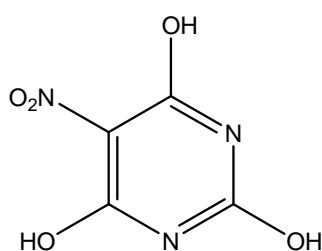
در مقایسه با پیریدین، پیریمیدین به علت حضور اتم دوم نیتروژن در برابر واکنش های الکتروفیلی مقاوم تر است به طوری که بدون استخلاف الکترون دهنده واکنش های الکتروفیلی را انجام نمی دهد. از سری واکنش های پیریمیدین می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱-۵-۱-۱- نیتراسیون:

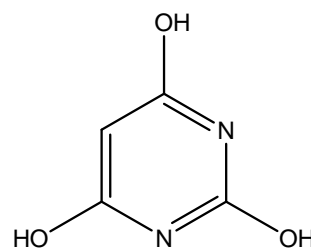
به علت وجود نیتروژن در حلقه و اثر کشندگی نیتروژن، حلقه دارای کمبود الکترونی بوده و برای انجام واکنش نیتراسیون وجود گروههای الکترون دهنده ضروری است و موقعیت این گروهها در نیتراسیون مهم است برای مثال ۶،۴- دی هیدروکسی پیریمیدین و ۶،۴- دی آمینو پیریمیدین، نیترو می شوند ولی ۴،۲- دی آمینو پیریمیدین نیترو نمی شود. ۶،۴،۲- تری هیدروکسی ۵- نیترو پیریمیدین (۲۲) به آسانی از باربیتوریک اسید (۲۱) تهیه شده ، برای تهیه ۶،۴،۲- تری کلرو ۵- نیترو پیریمیدین (۲۳) بکار برده می شود [۶و۴و۵].



(۲۳)



(۲۲)



(۲۱)

(شماي ۷-۱)

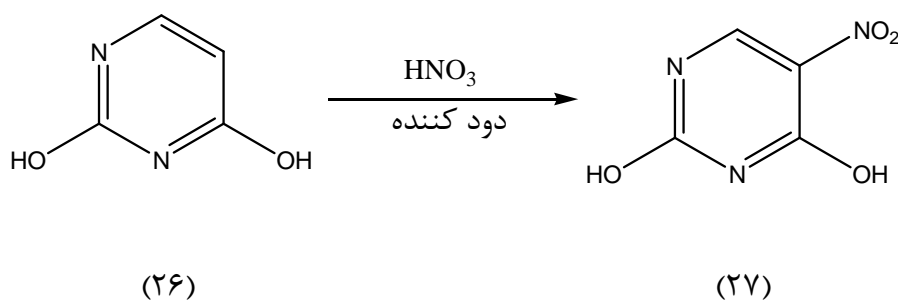
۱-۵-۲- هالوژناسیون

هالوژناسیون پیریمیدین ها در حضور گروههای الکترون دهنده انجام می گیرد و موقعیت ۵ هالوژنه می شود. حضور گروههای الکترون دهنده برای هالوژناسیون ضروری است و میزان بازده واکنش به این گروه و میزان الکترون دهنده آن بستگی دارد. [۷]

۱-۶- نیترو پیریمیدین ها :

۱-۶-۱- روش تهیه نیترو پیریمیدین ها :

برای نیترو کردن حلقه های پیریمیدین وجود یک گروه الکترون دهنده ضروری است به طور مثال اوراسیل (۲۶) در اسید نیتریک نیترو شده و ۴،۲- دی هیدروکسی-۵- نیترو پیریمیدین (۲۷) را می دهد [۹،۸].



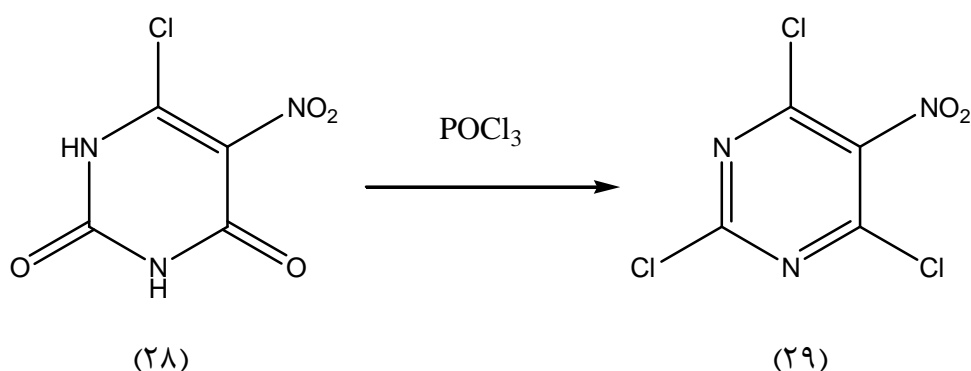
(شماي ۸- ۱)

حضور گروههای آلکیل باعث می شود که واکنش در شرایط ساده تری انجام شود به طور مثال ۴،۲- دی هیدروکسی -۶- متیل پیریمیدین در اسید سولفوریک با اسید نیتریک در دمای پایین نیترو می شود. گروههای عاملی آلکوکسی برای اهداف نیتراسیون بعنوان الکترون دهنده بسیار مناسب است، علت آن پایداری آنها در شرایط نیتراسیون است. ۴،۲- دی اتوکسی پیریمیدین و مشتق ۶- متیل آن به سادگی نیترو شده و به ترتیب ۴،۲- دی اتوکسی- ۵- نیترو پیریمیدین و مشتق ۶- متیل آن را ایجاد می کنند.

۷-۱- هالوژناسیون پیریمیدین

۱-۷-۱- استفاده از فسفریل کلراید

تهیه ۶،۴،۲-هالوژنو پیریمیدین ها: سنتز مستقیم یا هالوژناسیون حلقه پیریمیدین که دارای اتم هالوژن درموقعیت فعال هستند به طور مستقیم امکان پذیر نیست. این ترکیبات بوسیله واکنش با فسفریل کلراید یا فسفو پنتا کلراید سنتز می شوند. برای تهیه هالوژنو پیریمیدین های ساده مانند ۲-کلرو پیریمیدین و ۴،۲- دی کلرو پیریمیدین ها، ترکیبات هیدروکسی مربوطه را با فسفریل کلراید رفلاکس می کنند. این روش برای مشتقات ۲- کلرو-۴- متیل پیریمیدین و ۲- کلرو-۶،۴- دی متیل پیریمیدین بکار می رود. هنگامی که استخلاف دیگری مانند گروه نیترو حضور دارد این روش موفقیت آمیز نیست. افزایش یک نسبت مولکولی از N و N- دی متیل یا دی اتیل آنیلین به مخلوط واکنش که شامل $POCl_3$ یا PCl_5 و واکنشگر است ضروری است. حتی در مورد ۴،۲- دی کلرو پیریمیدین نیز افزایش N و N- دی متیل آنیلین بهره واکنش را افزایش می دهد. به طور مثال ۶،۴،۲- تری هیدروکسی- ۵- نیترو پیریمیدین (۲۸) با فسفریل کلراید منجر به تولید ۶،۴،۲- تری کلرو - ۵- نیترو پیریمیدین (۲۹) نمی شود. اما هنگامی که از N و N- دی متیل آنیلین استفاده می شود واکنش با بهره حدود ۲۰٪ انجام میگیرد. [۲۴-۲۶].



(شمای ۹-۱)