

رسالة محمد



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدیدی از تiazولو پیریمیدین با استفاده از

کاتالیزگر پالادیم

فرزانه قلی پور ملکشاه

استاد راهنما

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور

دکتر علی کیوانلو

بهمن ۹۰

تقدیم بہ

پدر عزیزم استوارترین پستوانہ زندگیم و

مادر نازنینم دل انگیزترین رایحہ مہر

ای، هستی، بخش وجود برابر نعمات بی کرانت توان شکر نیست ذره ذره وجودم برای تو و نزدیک شدن به تو

می‌تپد. الهی مراد دکن تا دانش اندکم نه نردبانی باشد برای فزونی تکبر و غرور، نه حلقه‌ای برای اسارت و نه دست

مایه‌ای برای تجارت، بلکه گامی برای تجلیل از تو و متعالی ساختن زندگی خود و دیگران باشد.

حال که توفیق جمع آوری و تهیه این مجموعه را یافته‌ام بر خود واجب می‌دانم از تمامی عزیزانی که در طی

انجام این پژوهش از راهبانی و یاری‌شان بهره‌مند گشته‌ام تشکر و قدردانی کنم و برای ایشان از درگاه پروردگار

مهربان آرزوی سعادت و پیروزی نمایم.

در ابتدا صمیمانه‌ترین تقدیرها تقدیم به خانواده عزیز و مهربانم، پدر و مادر و لسوزم به پاس تمامی زحمات بی دریغشان

خواهرانم محبوبه و آهو عزیزم و همسرانشان

سحرناز نیم و برادرم عادل

که همواره حامی و مشوقم بوده اند و پیمودن روزهای سخت و آسان زندگی ام بدون دعای خیر و برکت

وجودشان غیر ممکن بود.

از استاد راهنمای ارجمند آقای دکتر محمدباخرد که با سه صدر و صبوری مراراً بهمانی نموده و باره نظرات

سازنده و رهنمودهای بی دریغشان در پیشبرد این پایان نامه سعی تمام مبذول داشتند، کمال تشکر را دارم.

همچنین تشکر ویژه از اساتید گرامی جناب آقای دکتر علی کیوانلو و جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان برای

تمام راهنمایی ها و زحماتشان نسبت به اینجانب که مرا مورد لطف خویش قرار دادند، صمیمانه سپاسگزارم.

کارمندان محترم دانشکده شیمی سرکار خانم جعفری، زنده یاد آقای قربانیان، مهندس کلی و مهندس

مومنی به خاطر تمام همکاری های دلسوزانه کمال تشکر و امتنان را دارم.

و در نهایت از تمامی دوستان عزیزم به پاس محبت های بی دریغشان در طول این مدت سپاسگزارم.

چکیده

در این تحقیق مشتقات جدیدی از تiazولو[α - β , γ]پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم-مس سنتز گردید.

از واکنش ۲-تیواوراسیل (۷۷) با پروپارژیل برمید (۶۳) در متوکسیدسدیم و حلال متانول، ترکیب ۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین ۴-اون (۷۸) تهیه شد.

از واکنش ترکیب (۷۸) با آریل یدیدهای متفاوت در حضور کاتالیزگرهای بیس(تری فنیل فسفین)پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال استونیتریل و باز تری اتیل آمین در دمای اتاق و زیر جو آرگون، مشتقات جدیدی از ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[α - β , γ]پیریمیدین-۷-اون (۷۹a-f) سنتز شد.

فهرست مطالب

فصل اول

- ۱- شیمی تiazولوپیریمیدین‌ها..... ۱
- ۱-۱- مقدمه ۱
- ۲-۱- روش‌های سنتزی تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین ۱
- ۲- واکنش جفت شدن پیوند کربن-کربن ۱۵
- ۱-۲- واکنش سونوگاشیرا ۱۵
- ۳- بحث و بررسی نتایج ۲۲
- ۱-۳- بررسی سنتز ناحیه گزین مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون ۲۲
- ۱-۱-۳- روش سنتزی ۲۲
- ۱-۲-۳- بررسی جهت گیری بسته شدن حلقه با استفاده از طیف IR و UV ۲۴
- ۲-۳- سنتز ۲-پروپارزیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) ۲۵
- ۳-۳- سنتز مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (a-f) با استفاده از بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ۲۶
- ۴-۳- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده ۲۸
- ۲-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۳-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹b) ۲۸
- ۳-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹c) ۲۹
- ۴-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹d) ۳۰
- ۵-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹e) ۳۱

- ۳-۴-۶- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-استوبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون (۷۹f) ۳۲
- ۳-۵- مکانیسم واکنش ۳۳
- ۳-۶- نتیجه گیری ۳۵
- ۳-۷- آینده نگری ۳۵
- ۴- بخش تجربی ۳۶
- ۴-۱- دستگاه ها ۳۷
- ۴-۲- مواد اولیه ۳۷
- ۴-۳- روش تهیه ۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) ۳۸
- ۴-۴- روش تهیه مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون (۷۹a-f) ۳۸
- ۴-۵- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده ۳۹
- (۷۸): ۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون ۳۹
- (۷۹a): ۳-(۲-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون ۳۹
- (۷۹b): ۳-(۳-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون ۳۹
- (۷۹c): ۳-(۴-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون ۴۰
- (۷۹d): ۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون ۴۰
- (۷۹e): ۳-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون ۴۰
- (۷۹f): ۳-(۴-استوبنزیل)-۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون ۴۱

فصل اول

تيازولو [a-۲،۳] پيريميدين

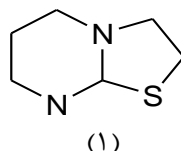
۱- شیمی تiazولوپیریمیدین‌ها

۱-۱- مقدمه

تiazولوپیریمیدین‌ها فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوتی دارند و به عنوان داروهای مربوط به سیستم اعصاب، آنتی تومور، آنتی باکتری، ضدالتهاب و ضدکرم‌های روده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱].

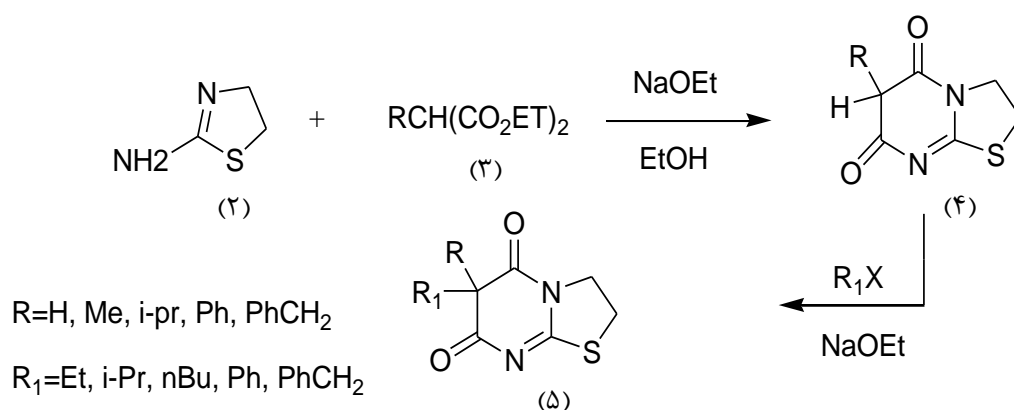
به طور کلی دو روش عمده در سنتز تiazولوپیریمیدین‌ها به کار گرفته شده است، یک روش سنتز حلقه‌ی تiazول و سپس اضافه کردن حلقه‌ی پیریمیدین و روشی دیگر سنتز حلقه‌ی پیریمیدین و به دنبال آن افزودن حلقه‌ی تiazول، که سیستم تiazولوپیریمیدین را کامل می‌کند.

در اینجا پیشینه و روش‌های سنتزی تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین‌ها (۱) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

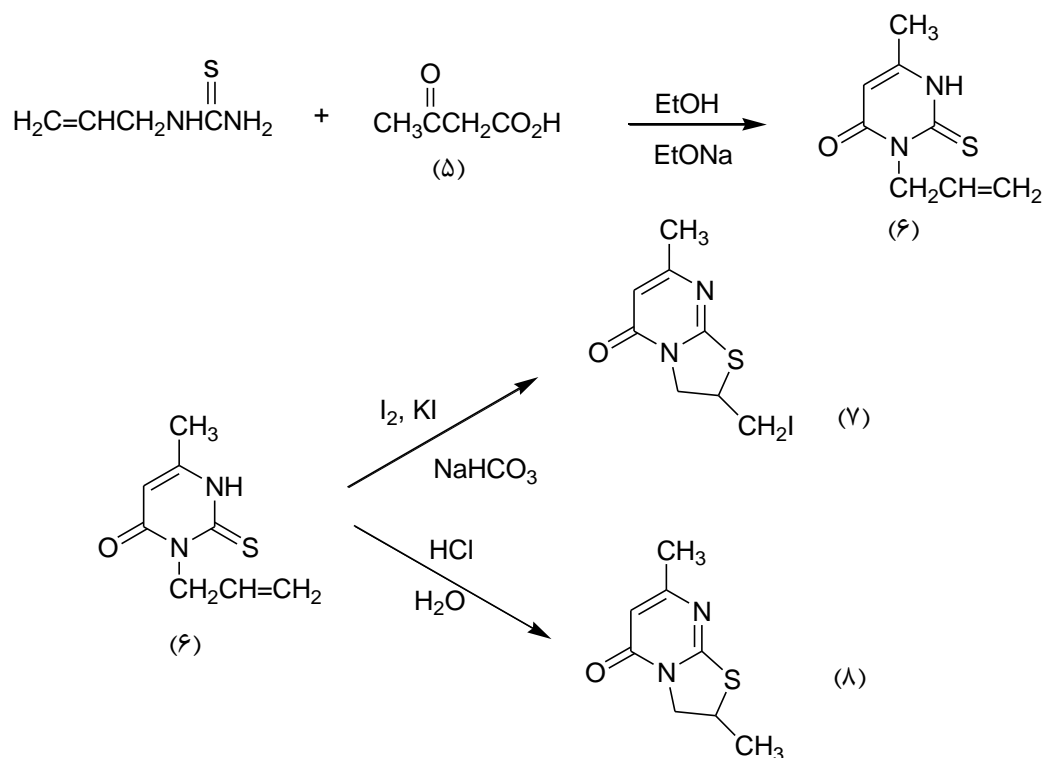


۱-۲- روش‌های سنتزی تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین

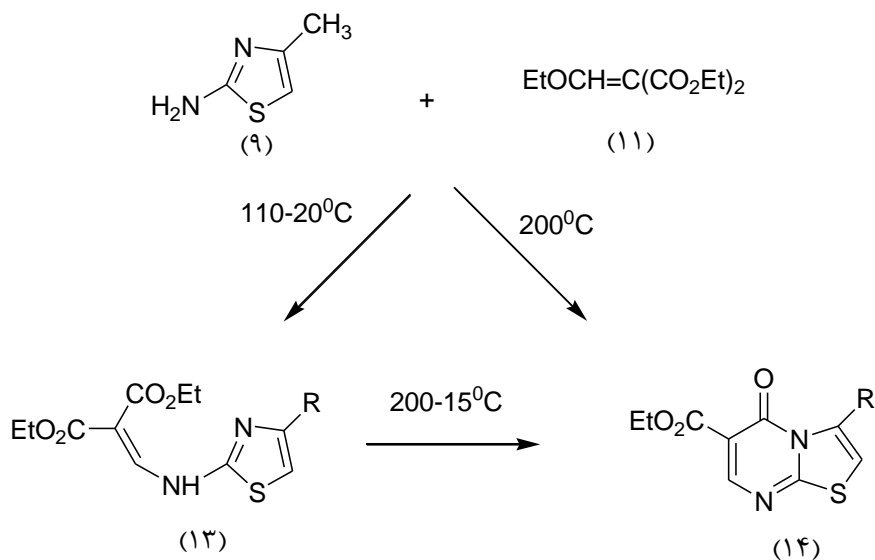
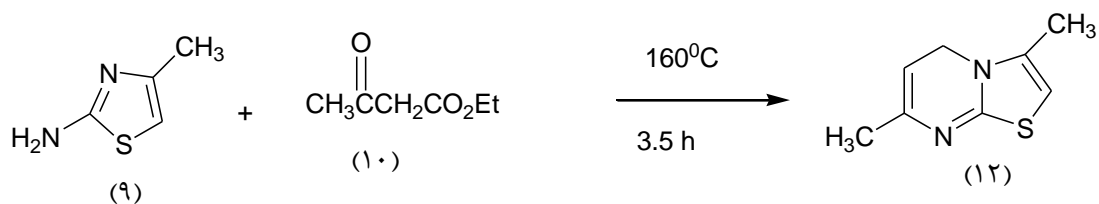
سنتز اولین تiazولوپیریمیدین در سال ۱۹۴۲ گزارش شده است، در این روش از واکنش ۲- آمینوتiazولین (۲) با اتیل‌مالونات یا مشتقات آن (۳)، تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین‌های ۴ و ۵ به دست آمده است [۲].



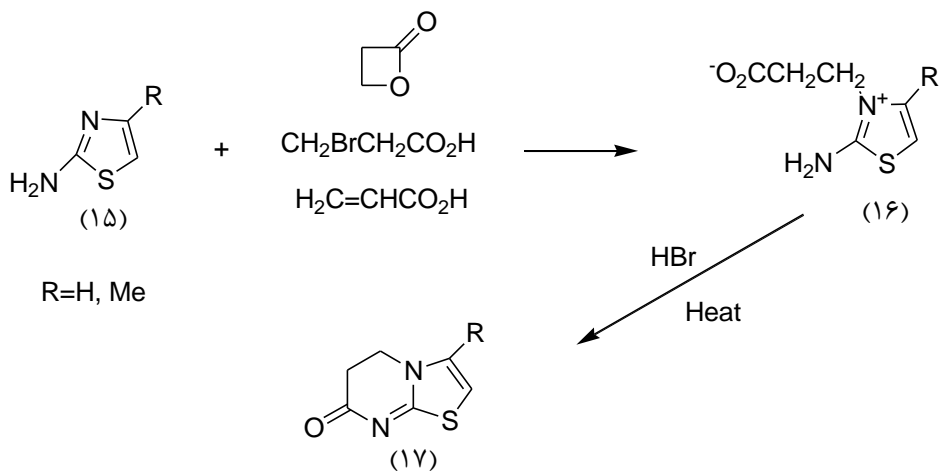
در سال ۱۹۴۸ تiazولو[۲،۳- α]پیریمیدین‌های (۷) و (۸) از حلقوی شدن ۱-آلیل-۴-متیل‌تیواوراسیل (۶) در حضور ید و یا هیدروکلریک اسید سنتز شده‌اند [۳].



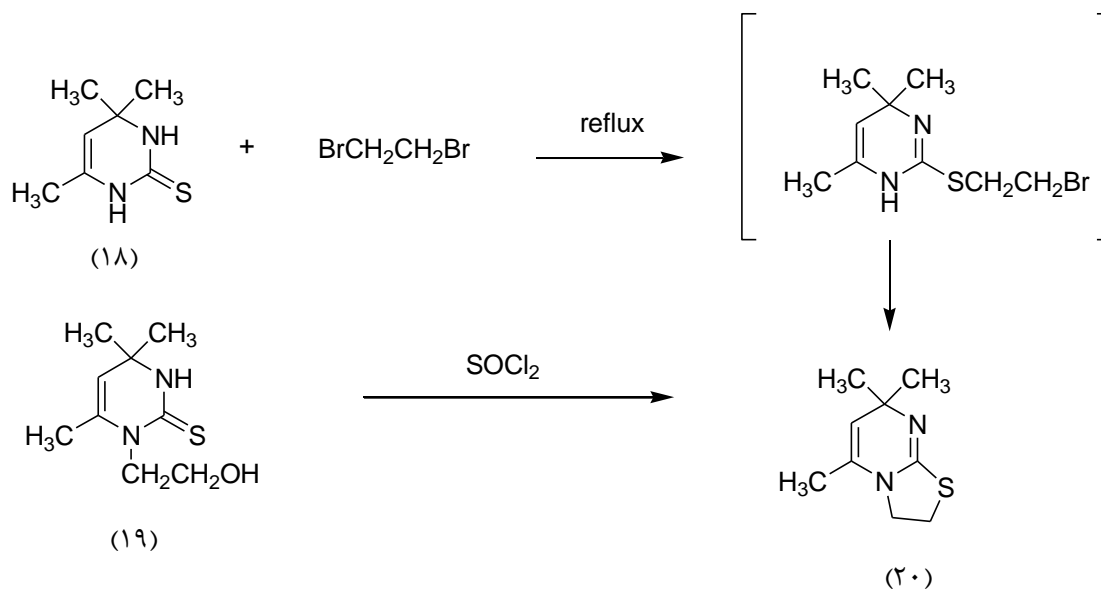
واکنش ۲-آمینو-۴-متیل‌تiazولو (۹) با اتیل‌استواسات (۱۰) و اتیل- β -توکسی‌متیلن‌مالونات (۱۱) به ترتیب ۳،۷-دی‌متیل-۵H-تiazولو[۲،۳- α]پیریمیدین-۵-اون (۱۲) و ۶-کربوکسیلات-۳-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳- α]پیریمیدین-۵-اون (۱۴) را از طریق واسطه‌ی (۱۳)، ایجاد کرده است [۴].



واکنش ۲-آمینوتیازول و مشتق ۴-متیل آن (۱۵) با پروپیولاکتون، ۳-برموپروپیونیک اسید و اکریلیک اسید در سال ۱۹۵۵ مورد بررسی قرار گرفت. در هر سه مورد محصول تشکیل شده مشتقات ۲-آمینو-۳-(۲-کربوکسی اتیل)-تیازولیوم بتائین هیدرات (۱۶) می باشد، که در حضور اسید هیدروبرمیک غلیظ حلغوی شده و ۵،۶-دی هیدروتیازولولو [۲،۳-ا] پیریمیدین-۷-اون (۱۷) و مشتق ۳-متیل آن را ایجاد می کند [۵].



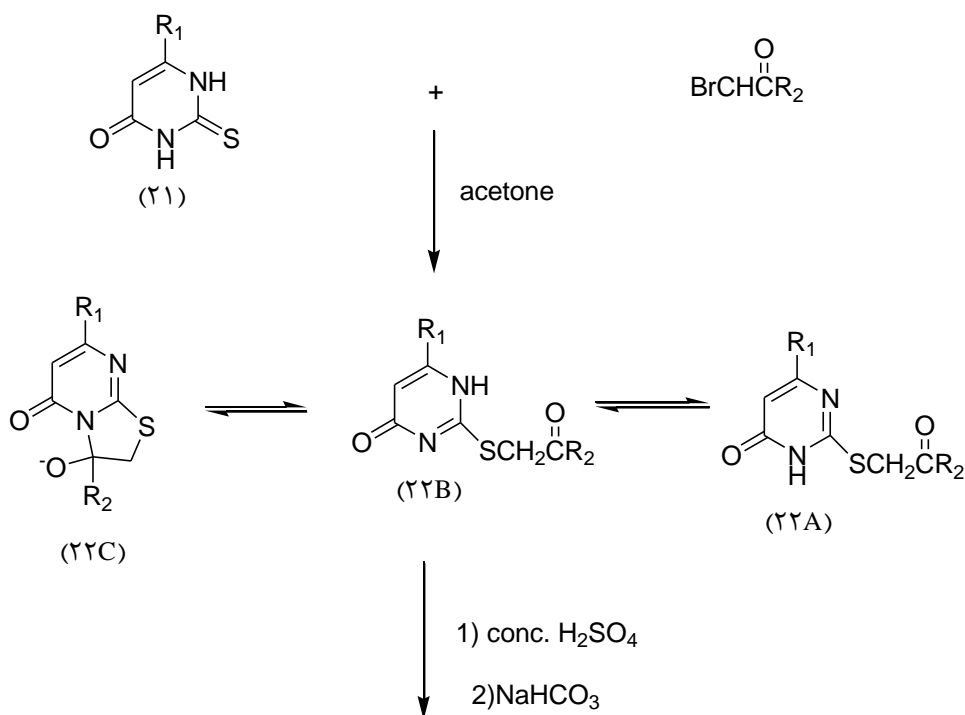
از واکنش ۲-مرکاپتو-۴،۴،۶-تری‌متیل-۱-دی‌هیدروپیریمیدین (۱۸) با اتیلن‌دی‌برمید، فقط تiazولیدینوپیریمیدین (۲۰) ایجاد می‌شود که با محصول به دست آمده از حلقوی شدن ۱-β-هیدروکسی‌اتیل)-۲-مرکاپتو-۴،۴،۶-تری‌متیل-۱-دی‌هیدروپیریمیدین (۱۹) یکسان است [۶].

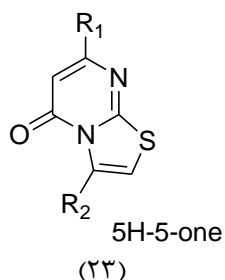


مشتقاتی از تiazولولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین در سال ۱۹۶۷، سنتز شد و جهت‌گیری بسته شدن حلقه به وسیله مقایسه طیف UV آنها مورد مطالعه قرار گرفته است. در این تحقیق، ۲-تیواوراسیل یا ۶-متیل-۲-تیواوراسیل (۲۱) با برمواستون و فناسیل‌برمید وارد واکنش شد و کتوسولفیدهای (۲۲) را ایجاد کرده است. این کتوسولفیدها به صورت تاتومرهای ۴(۳H)-پیریمیدینون (۲۲A)، ۴(H)-پیریمیدینون (۲۲B) و فرم حلقوی (۲۲C) وجود دارند.

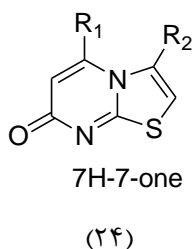
۶-متیل-۲-استونیل‌تیو-۴-پیریمیدینون (۲۲c) در حضور اسیدسولفوریک غلیظ ۷،۳-دی‌متیل تiazولولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون (۲۳c) را با بهره بالا تولید می‌کند. به طور مشابه ۶-متیل-۲-فناسیل تیو-۴-پیریمیدینون (۲۲d) در اثر حلقوی شدن ۷-متیل-۳-فنیل تiazولولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون (۲۳d) را ایجاد می‌کند. هنگامی که در موقعیت ۶ کتوسولفیدها (۲۲) گروه متیل وجود نداشته باشد، تغییر در جهت‌گیری حلقوی شدن، رخ می‌دهد. در این صورت فرآورده‌های واکنش، ترکیبات ۷H-

تiazولو[*a*-۲،۳]پیریمیدین-۷-ون‌های (۲۴a) و (۲۴b) می‌باشند. احتمالاً دافعه فضایی بین گروه‌های الکیل یا آریل مجاور در موقعیت‌های ۳ و ۵ تiazولوپیریمیدین‌های (۲۴c) و (۲۴d) که هنگام حلقوی شدن کتوسولفیدها، از طریق افزایش *N*-۱ به گروه کربونیل به وجود می‌آید، عامل اصلی بسته شدن حلقه از طریق *N*-۳ و تشکیل تiazولوپیریمیدین‌های (۲۳c) و (۲۳d) می‌باشد. بنابراین بدون وجود گروه متیل در موقعیت ۶ اثر دافعه فضایی به وسیله گروه کربونیل اعمال می‌شود، در نتیجه هنگام حلقوی شدن فناسیل‌سولفید (۲۲b)، منحصرأ محصول با حداقل دافعه فضایی یعنی (۲۴b) ایجاد می‌شود. در مورد استونیل‌سولفید (۲۲a) نیز همین جهت‌گیری به طور غالب مشاهده می‌شود، اگرچه مقدار کمی محصول دارای اثرات فضایی بیشتر یعنی (۲۳a) نیز تشکیل می‌گردد [۷].





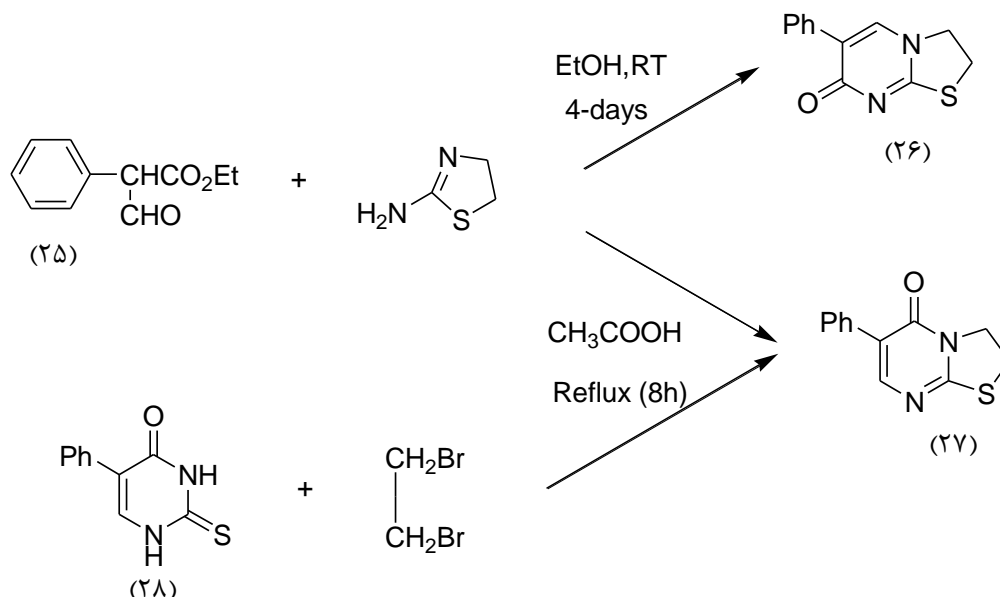
+



- a. $R_1 = H, R_2 = CH_3$
- b. $R_1 = H, R_2 = C_6H_5$
- c. $R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$
- d. $R_1 = CH_3, R_2 = C_6H_5$

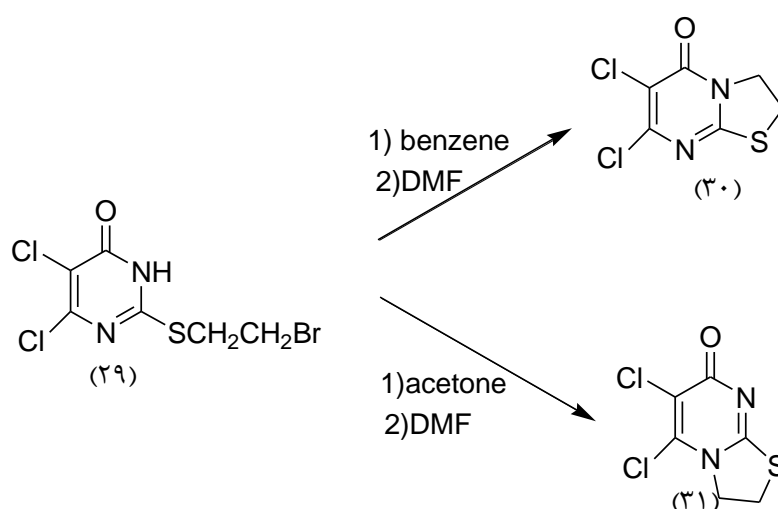
طیف UV مشتقات ۵H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اون (۲۳) جذب ماکزیمم (λ_{max}) را در طول موج بلندتری نسبت به مشتقات ۷H-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون (۲۴) نشان می‌دهد [۷]. وقتی α -فرمیل استات (۲۵) با ۲-آمینوتiazولین در حلال اتانول و دمای اتاق وارد واکنش شود، ۶-فنیل-۷H-تiazولیدینو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون (۲۶) به دست می‌آید. اگر همین واکنش در استیک اسید گلاسیال در شرایط رفلکس انجام شود، ۶-فنیل-۵H-تiazولیدینو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اون (۲۷) تشکیل می‌گردد.

این ترکیب همچنین، از واکنش ۵-فنیل-۲-تیواوراسیل (۲۸) با اتیلن برمید به دست می‌آید. تشخیص ایزومرهای (۲۶) و (۲۷) مطابق روش آلن [۸] براساس طیف‌های UV صورت گرفته است [۹].



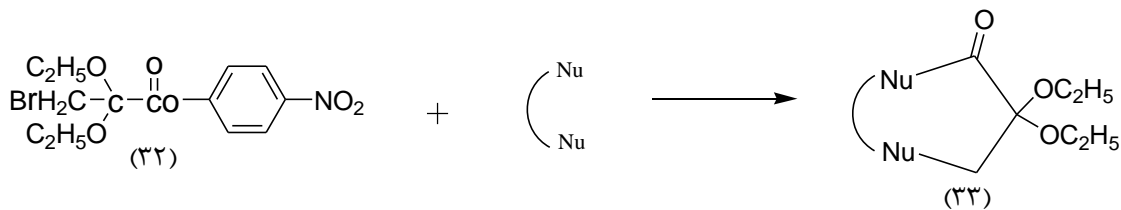
حلقوی شدن ۲-(۲-برمواتیل تیو)-۴,۵-دی کلروپیریمیدین-۶-اون (۲۹) در حلال‌های DMF، بنزن و استون دو محصول متفاوت ایجاد می‌کند. وقتی این ترکیب در دی‌متیل‌فرمامید حرارت داده

می‌شود. ۳،۲-دی‌هیدرو-۶،۷-دی‌کلرو-۵H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون (۳۰) تولید می‌گردد. همچنین گرم کردن ترکیب (۲۹) در بنزن، نمک هیدروبرمید ترکیب (۳۰) را تولید می‌کند که می‌تواند به وسیله DMF هیدروبرمیدزایی شود. اما استفاده از استون به جای بنزن، نمک هیدروبرمیدی را ایجاد می‌کند که پس از هیدروبرمیدزایی با DMF، ایزومر ۳،۲-دی‌هیدرو-۵،۶-دی‌کلرو-۷H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-اون (۳۱) را تولید می‌کند.

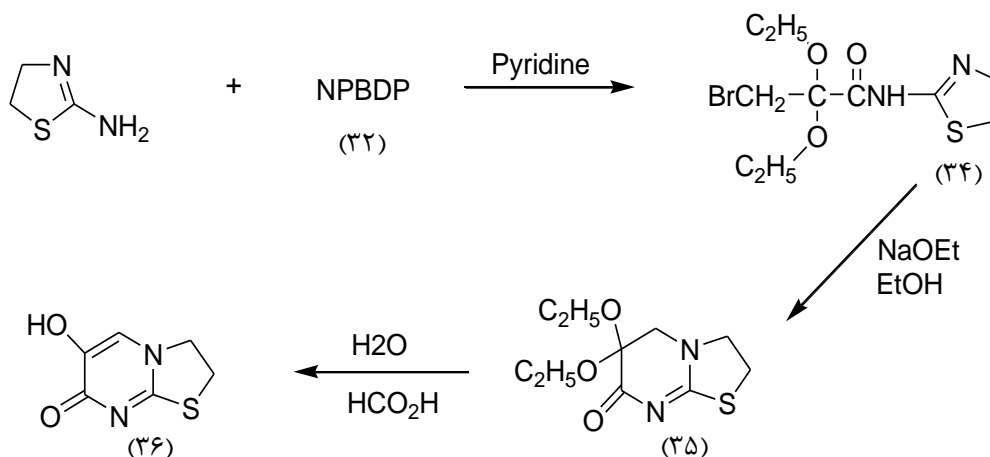


تشخیص ساختارهای (۳۰) و (۳۱) براساس طیف‌های IR انجام گرفته است. تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-اون‌ها جذب گروه کربونیل را در محدوده‌ی 1640 cm^{-1} نشان می‌دهند، در صورتی که این جذب در تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون‌ها، بین 1700 cm^{-1} می‌باشد [۱۰].

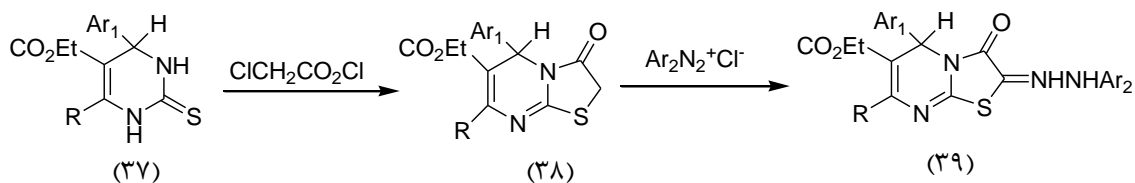
۴-نیتروفنیل-۳-برمو-۲،۲-دی‌اتوکسی‌پروپیونات (NPBDP) (۳۲) ترکیبی با ارزش در سنتز هتروسیکل‌هاست. NPBDP نقش یک α -برموکتون متصل به یک کربوکسیلیک اسید فعال را اعمال می‌کند، به طوری که حمله‌ی نوکلئوفیل به عامل اسیدی فعال صورت می‌گیرد. یک نوکلئوفیل دو عاملی ابتدا با عامل اسیدی فعال شده واکنش می‌دهد و سپس با یک جایگزینی نوکلئوفیلی درون مولکولی منجر به تشکیل حلقه‌ی هتروسیکلی (۳۳) می‌گردد.



واکنش NPBDP با ۲-آمینوتیازولین در پیریدین، محصول تراکمی (۳۴) را با بهره‌ی ۷۱٪ ایجاد می‌کند. این ترکیب در حضور سدیم‌اتوکسید حلقوی شده و با بهره‌ی ۵۵٪ به کتال (۳۵) تبدیل می‌گردد. هیدرولیز این کتال در حضور فرمیک‌اسید، ۲،۳-دی‌هیدرو-۶-هیدروکسی‌تیازولو[۳-ا-۲] پیریمیدین-۷-اون (۳۶) را تولید می‌کند [۱۱].



همچنین واکنش (۳۷) با کلرواستیل کلرید، مشتقات اتیل ۵-آریل-۳-اکسو-۲،۳-دی‌هیدرو-ΔH-تیازولو[۳-ا-۲]پیریمیدین-۶-کربوکسیلاتهای استخلاف شده در موضع ۷ (۳۸) را ایجاد می‌کند.



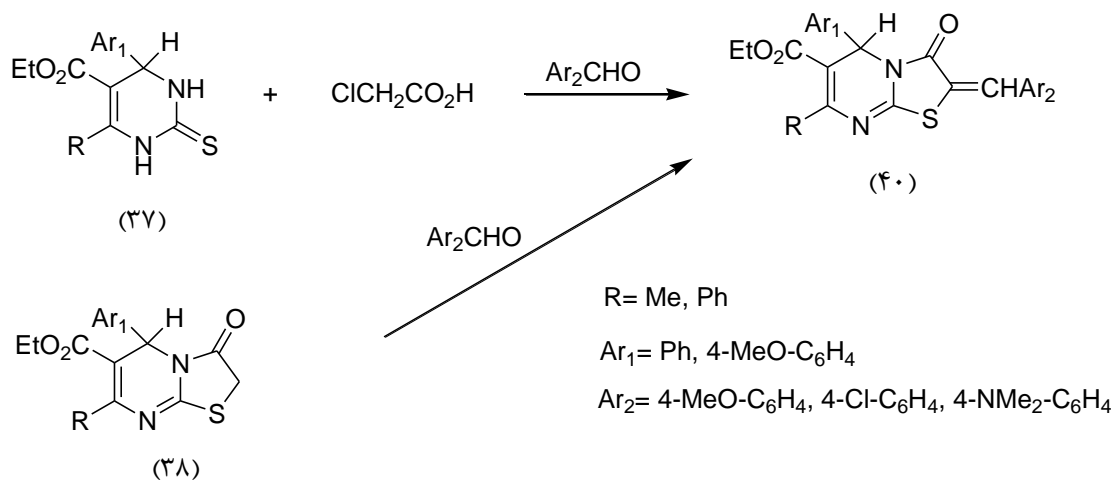
R= Me

Ar₁= Ph, 4-MeO-C₆H₄

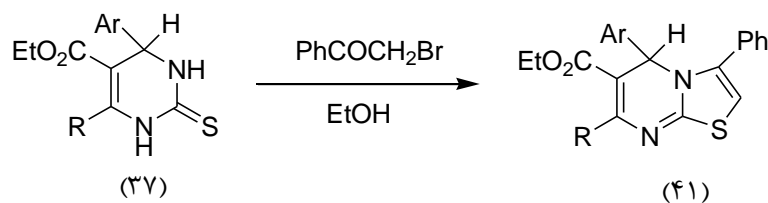
Ar₂=Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄

ترکیب (۳۸) با آریل دی آزونیم کلریدها در حضور سدیم استات (PH=۸) جفت شده و مشتقات اتیل-۵-آریل-۳-و کسو-۲-آریل هیدرازونوتیازولو [۳،۲- α] پیریمیدین-۶-کربوکسیلات های (۳۹) را ایجاد می کند.

رفلاکس ترکیب (۳۷) با کلرواستیک اسید و آلدهیدهای آروماتیک در مخلوط استیک اسید، استیک انیدرید و سدیم استات مشتقات آریلیدن تیازولو پیریمیدین های (۴۰) را با بهره مناسب تولید می کند.

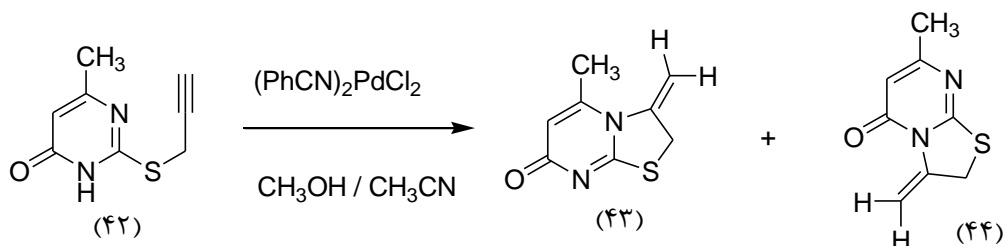


همچنین اتیل-۵-آریل-۷-متیل-۳-فنیل-۵H-تیازولو [۳،۲- α] پیریمیدین-۶-کربوکسیلات های (۴۱) از واکنش مشتقات ۲-تیوپیریمیدین های (۳۷) با فناسیل برمید در اتانول مطلق به دست آمده است [۱۲].



R = Me, Ph
 Ar₁ = 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-NMe₂-C₆H₄

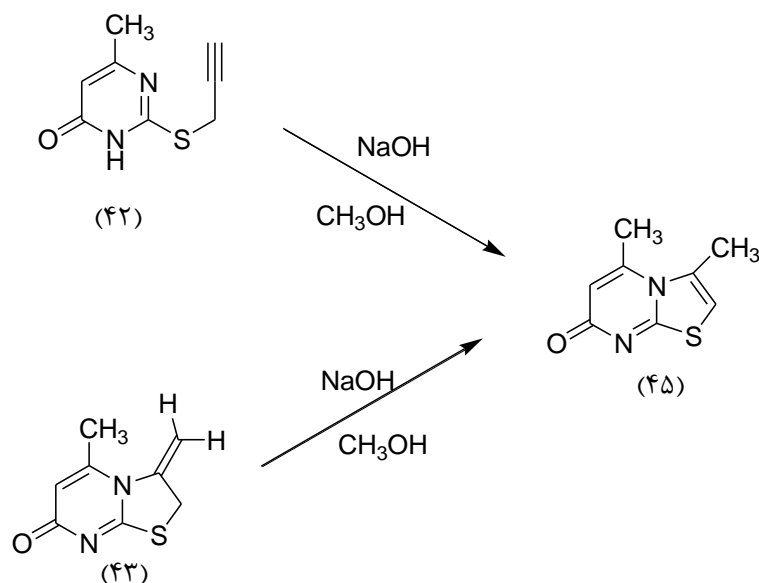
حلقوی شدن ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۴۲) در حضور بیس (بنزونیتریل) پالادیم (II) کلرید، مخلوطی از ایزومرهای ۳،۲-دی هیدرو-۳-متیلن-۵-متیل-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین (۴۳) و ۳،۲-دی هیدرو-۳-متیلن-۷-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۵-اون (۴۴) را تولید می‌کند.



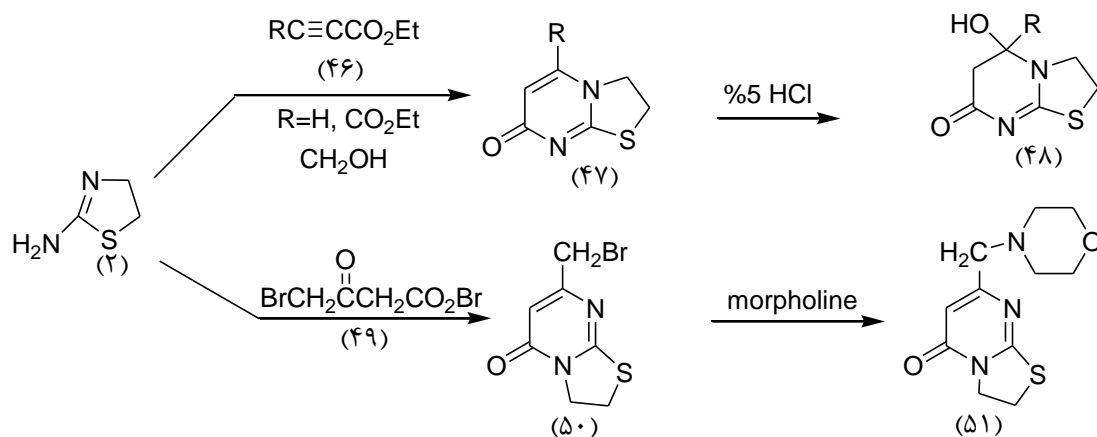
تشخیص ایزومرهای (۴۳) و (۴۴) با استفاده از طیف‌های UV و $^1\text{H NMR}$ به راحتی انجام پذیر است. در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۴۴)، پروتون‌های متیلن اگزو^۱ تحت تأثیر گروه کربونیل قرار دارد و اختلاف جابجایی شیمیایی آنها ۰/۶ ppm می‌باشد اما در ترکیب (۴۳) دو پروتون متیلن اگزو تقریباً جابجایی شیمیایی برابری دارند و در میدان بالاتری نسبت به ترکیب (۴۴) ظاهر می‌شوند.

حلقوی شدن انتخابی ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۴۲) در حضور کاتالیزگر بازی مستقیماً ۵،۳-دی متیل-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۴۵) تولید می‌کند. این ترکیب از ایزومری شدن ۳،۲-دی هیدرو-۳-متیلن-۵-متیل-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۴۳) در حضور باز تشکیل می‌گردد [۱۳].

^۱. exo



در سال ۱۹۸۸، تعدادی از ۳،۲-دی‌هیدرو-۷H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-ون‌های استخلاف شده در موقعیت ۵ (۴۷) از واکنش ۲-آمینوتiazولین (۲) با استیلن کربوکسیلات‌های (۴۶) به دست آمده‌اند، که در واکنش با HCl رقیق به ۵-هیدروکسی-۲،۳،۵،۶-تتراهیدرو-۷H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-ون (۴۸) تبدیل می‌گردند.



واکنش ۲-آمینوتiazولین با ۷-برواستواستیل‌برمید (۴۹)، ترکیب ۷-برومومتیل-۳،۲-دی‌هیدرو-۵H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-ون (۵۰) را ایجاد می‌کند. واکنش این ترکیب با مورفولین منجر به تشکیل مشتق ۷-مورفولینومتیل آن (۵۱) می‌گردد [۱۴].