





مدیریت تحصیلات تکمیلی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته شیمی آلی

مطالعه واکنش سنتز پیریمیدین ها با استفاده از بنزیلیدین مالونونیتریل به عنوان ماده اولیه تحت

شرایط نوین سبز

اساتید راهنما

دکتر رضا آرین

دکتر حمید بیضائی

نگارش:

فاطمه صادقی

شهریورماه ۹۳

تقدیم به ساحت مقدس آقا علی بن موسی الرضا (ع)

تقدیم به زنده‌ترین امام زمان، حضرت مهدی (عج)

تقدیم به بانوی علم و دانش خانم فاطمه معصومه (س)

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

پروردگارا:

نه میتوانم مویشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که عمره تلاش برای افتخار من است، مرهمی دارم.

پس توفیقم ده که هر لحظه سگه گزارشان باشم و ثانیه های عمرم را در عصای دست بودشان بگذرانم.

خدای راسبی ساکرم که از روی کرم پدر و مادری فدای کار نصیصم ساخته تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیسایم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و

از سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم. والدینی که بودشان تاج افتخاری است بر سرم و نشان دلیلی است بر بودنم

چرا که این دو وجود پس از پروردگاریه هستی ام بوده اند و تم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب

آموختند. آموزگاری که برایم زندگی؛ بودن و انسان بودن را معنا کردند. حال این برگ سبزی است تخم درویش تقدیم آنان...

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگان، به پاس حافظه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین

روزگاران بهترین پشتیبان است، به پاس قلب های بزرگشان که فریادرس است و سرکردانی و ترس در پناهنشان به شجاعت می گراید و به

پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

تقدیم به برادران بزرگوارم عباس و روح الله عزیزتر از جانم

که همواره در طول تحصیل متحمل زحمت بودند و تکیه گاه من در مواجهه با مشکلات، و وجودشان مایه دلگرمی من می باشد.

و تقدیم به خواهران عزیزم

که وجودشان شادی، نخس و صفایشان مایه آرامش من است.

## پاسکزاری

پاس خدای را که سخوران، دستون او باند و شمارندگان، شردن نعمت های او نداند و کوشندگان، حق او را کزاردن نتوانند. و سلام و دور بر محمد و خاندان پاک او، طاهران معصوم، هم آنان که وجودمان و مدار وجودشان است؛ بدون شک جایگاه و منزلت معلم، اجل از آن است که در مقام قدردانی از زحمت بی شائبه‌ی او، بازبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم. اما از آنجایی که تجلیل از معلم، پاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تا این می‌کند و سلامت امانت باری را که به دستش سپرده اند، تضمین؛ بر حسب وظیفه و از باب "من لم یسکر المنعم من المخلوقین لم یسکر الله عزوجل": از پدر و مادر عزیزم... این دو معلم بزرگوارم... که همواره بر کوه‌های و درشتی من، قلم عضو کشیده و گریانه از کنار غفلت هایم گذشته اند و در تمام عرصه های زندگی یار و یاور بی چشم داشت برای من بوده اند؛ از استاد با کمال و شایسته؛ جناب آقای دکتر رضا آفرین که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از پنجگی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت راهبانی این پایان نامه را بر عهده گرفتند؛ از استاد صبور و باتقوا، جناب آقای دکتر حمید میهنائی، مدیریت محترم کرسی گروه، که زحمت راهبانی دوم این پایان نامه را در حالی منتقل شدند که بدون مساعدت ایشان، این پروژه به نتیجه مطلوب نمی‌رسید؛ و از استاد فرزانه و دلسوز؛ جناب آقای دکتر منصور غفاری که زحمت داوری این پایان نامه را منتقل شدند؛ استاد محترم جناب آقای دکتر مسعود نجابتی ناینده محترم تحصیلات تکمیلی که قبول زحمت فرمودند کمال شکر و قدردانی را دارم.

در پایان از تمامی عزیزان، بهکلا سیاهی که انقدرم خانم طاهره دینتی پور، اسرار شستانی، رویا مانده، آقیان عادل، یکی، هادی مقدس که صمیمانه در تمامی مراحل این دانش نامه یار و نغمه خوارم بودند و کلیه مهربانانی که یاد و خاطرشان در ذهنم جاودانه است، هم اتاقی های عزیزم زینب نجفی، سارا کریمی، محدثه فارسی، مساعثمانی، بهاسالاری کمال شکر و قدردانی را دارم. باشد که این خردترین، بخشی از زحمت آنان را پاس گوید

فاطمه صادقی

شهر یورماه ۹۳

## چکیده

مشتقات پیریمیدین از ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار محسوب می‌شوند که اثرات درمانی و بیولوژیکی متعددی از آنها گزارش شده است. بر این اساس مطالعه برای یافتن روشهای جدید و کارآمدتر برای سنتز این ترکیبات اهمیت فراوانی دارد. در این تحقیق با شروع از سنتز مشتقات بنزیلیدین مالونونیتریل و انجام واکنش با دی نوکلئوفیل‌ها در مراحل بعد، تلاش می‌شود تا روشهای نوین بر اساس پیروی از اصول شیمی سبز برای ساخت مشتقات پیریمیدین ارائه گردد. در این تحقیق، محلول آبی گلوکز و هگزادسیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB) به عنوان محیط و عامل پیشران سبز نوین برای سنتز مشتقات پیریمیدین-۵-کربونیتریل مورد استفاده واقع شده است. شرایط بهینه برای واکنش از قبیل نوع حلال، دما و نوع کاتالیزور مورد مطالعه قرار می‌گیرد تا در نهایت محصولاتی با خلوص و بازده قابل قبول بدست آیند. مزایای مختلفی نظیر زمانهای نسبتاً کوتاه برای واکنش، خالص سازی ساده محصولات، بازده های خوب تا عالی از جمله ویژگیهای مهم روشهای ارائه شده می باشد.

واژگان کلیدی: هتروسیکلهای نیتروژن دار؛ پیریمیدین ها؛ بنزیلیدین مالونونیتریل؛ شیمی سبز.

## فصل اول: مقدمه و کلیات

۱-۱	ساختار، خواص شیمیایی، بیولوژیکی پیریمیدین ها	۲
۱-۱-۱	ساختمان شیمیایی ویتامین B1	۵
۱-۱-۳	برخی از خواص دارویی پیریمیدین	۶
۱-۱-۳-۱	فعالیت ضد ویروس چشمی پیریمیدینها	۷
۱-۱-۳-۲	تری متوپریم	۷
۱-۱-۳-۳	سولفادiazین	۸
۱-۱-۳-۴	نقره سولفادiazی	۹
۱-۱-۳-۵	پیریمتامین	۹
۱-۱-۳-۶	پرازوسین	۱۰
۱-۱-۳-۷	فعالیت ضد انگل پیریمیدین	۱۰
۱-۱-۳-۸	فعالیت ضد سرطانی پیریمیدین	۱۱
۱-۱-۳-۹	کاربرد پیریمیدین در درمان آلزایمر:	۱۱
۱-۱-۳-۱۰	کاربرد پیریمیدین در درمان بیماری سل	۱۲
۱-۱-۴	تعدادی از لیگاندهای پیریمیدینی	۱۳
۱-۲	خواص فیزیکی پیریمیدین ها	۱۳
۳-۱	شیمی سبز:	۱۴
۱-۳-۱	آیا شیمی سبز از حذف آلودگی متفاوت است؟	۱۵
۱-۳-۲	اصول دوازده گانه شیمی سبز که عبارتند از:	۱۶

## فصل دوم: مروری بر منابع

۱۹	۱-مقدمه	۱۹
۲۰	۲-سنتز پیریمیدین ها	۲۰
۲۴	۱-۲-۲-۲-سنتز (N-آلکیل آمینو)-پیریمیدین -۴-ان	۲۴
۲۴	۲-۲-۲-سنتز مشتقات ۵،۳-دی آمینو پیرازول [A-۵،۱] پیریمیدین	۲۴
۲۵	۳-۲-۲-سنتز مشتقات پیریمیدینی با شروع از دی اتیل مالونات	۲۵
۲۶	۴-۲-۲-سنتز فنیل -H1-ایمیدازول-۲-ایل-پیریمیدین دی آمین ها	۲۶
۲۷	۵-۲-۲-سنتز مشتقات ۴-کلروپیریمیدین	۲۷
۲۸	۶-۲-۲-سنتز پیریمیدینها از آلدهیدها	۲۸
۲۸	۷-۲-۲-سنتز پیریمیدینهای حاوی گروههای عاملی زیاد از طریق واکنشهای سه جزئی	۲۸
۲۹	۸-۲-۲-سنتز مشتقات ۵-آلکیل پیریمیدین	۲۹
۲۹	۹-۲-۲-سنتز مشتقات پیریمیدینی با کاتالیزور پالادیم	۲۹
۳۰	۱۰-۲-۲-سنتز پیرول [C-۲،۱] پیریمیدین ها	۳۰
۳۰	۱۱-۲-۲-سنتز پیریمیدین -N-اکسیدها با افزایش نوکلئوفیلی و واکنش آب زدایی	۳۰
۳۱	۱۲-۲-۲-سنتز پیریمیدینها با استفاده از واکنش بسته شدن حلقه/آز-ویتینگ	۳۱
۳۲	۱۳-۲-۲-سنتز مشتقات پیریمیدو [D-۵،۴] پیریمیدین در حلال آب	۳۲
۳۲	۱۴-۲-۲-سنتز پیریمیدینها با استفاده از آمیدین ها	۳۲
۳۲	۱۵-۲-۲-سنتز مشتقات پیریمیدینی از تیواوره	۳۲

۳-۲-واکنشهای پیریمیدین	۳۴
۲-۳-۱-واکنش جانیشینی الکتروفیلی	۳۴
۲-۳-۲-واکنش های جانیشینی نوکلئوفیلی	۳۵
۲-۳-۳-چهار روش نوکلئوفیلدار کردن کربن موقعیت ۲ پیریمیدینها	۳۷
۲-۳-۴-چند روش سنتز پیریدینو [D-۳,۲] پیریمیدینها	۳۸
۲-۳-۵-سنتز H۱-کرمنو [D-۳,۲] پیریمیدین-۵-کربوکسامید	۴۰
۲-۳-۶-واکنش بین پیریمیدینها وتیوفنها	۴۱
۲-۳-۷-چند واکنش پیرازولو [D-۴,۳] پیریمیدینها	۴۱
۲-۳-۸-سنتز ۲,۴-بیس(فنوکسی)-۶-(فنیل تیو)پیریمیدین ها از باربیتوریک اسید	۴۳
۲-۳-۹-واکنش ۶,۴ دی کلرو-۵-آمینوپیریمیدینها با ایزو تیوسیاناتها	۴۴

### فصل سوم: مواد و روش ها

۳-۱-دستگاه ها و مواد شیمیایی مورد استفاده در تولید محصولات	۴۶
۳-۲-۱ روش عمومی سنتز مشتقات بنزیدین مالونو نیتریل:	۴۷
۳-۲-۲ روش نمونه برای تهیه ۴-کلرو بنزیدین مالونو نیتریل:	۴۷
۳-۲-۳ روش عمومی سنتز مشتقات پیریمیدین -۵-کربو نیتریل در محلول آبی گلوکز:	۴۷
۳-۲-۴ روش نمونه برای سنتز ۴-آمینو -۲و۶-دی فنیل پیریمیدین -۵-کربونیتریل در محلول آبی گلوکز:	۴۸
۳-۲-۵ روش عمومی سنتز مشتقات پیریمیدین -۵-کربو نیتریل کاتالیز شده با سورفکتانت (CTAB):	۴۸
۳-۲-۶ روش سنتز ۴-آمینو -۲و۶-فنیل پیریمیدین -۵-کربونیتریل کاتالیز شده با سورفکتانت (CTAB):	۴۹

### فصل چهارم: بحث و نتایج

۴-۱-مقدمه	۵۱
۴-۲- سنتز پیریمیدین ها در محیط آبی گلوکز با استفاده از روش سه جزئی	۵۱
۴-۲-۱ شرایط بهینه واکنش	۵۷
۴-۲-۲ مزایای روش ارائه شده	۵۷
۴-۳- سنتز پیریمیدینها در محلول آبی حاوی سورفکتانت (CTAB)	۵۷
۴-۴- سنتز پیریمیدین ها در محلول آبی گلوکز با استفاده از روش اولتراسونیک	۵۹
۴-۵-بخش طیفها	۶۰
۴-۵-۱- طیف IR	۶۰
۴-۵-۲- طیف <sup>1</sup> H NMR	۶۱
۴-۵-۳- طیف <sup>13</sup> C NMR	۶۱



شکل ۱-۱ ساختار پیریمیدین	۳
شکل ۲-۱ طول وزوایای پیوندی پیریمیدین	۳
شکل ۳-۱ ساختار پیریمیدین $4(3H)$ -اون	۳
شکل ۴-۱ ساختار پیریمیدین $4(3H)$ -تیون	۳
شکل ۵-۱ انواع آمینو پیریمیدین	۴
شکل ۶-۱ باربیتوریک اسید	۴
شکل ۷-۱ ساختمان شیمیایی ویتامین B1	۶
شکل ۸-۱ پیریمیدین با فعالیت ضد ویروسی	۷
شکل ۹-۱ ساختار تری متوپریم	۸
شکل ۱۰-۱ ساختار سولفادیاژین	۸
شکل ۱۱-۱ ساختار سیلور سولفادیاژی	۹
شکل ۱۲-۱ ساختار پیریمتامین	۹
شکل ۱۳-۱ ساختار پرازوسین	۱۰
شکل ۱۴-۱ ساختار پیریمیدین با فعالیت ضد انگل	۱۰
شکل ۱۵-۱ ساختار پیریمیدین با فعالیت ضد سرطانی	۱۱
شکل ۱۶-۱ پیریمیدین‌های سه حلقه ای	۱۲
شکل ۱۷-۱ ساختار پیریمیدین در درمان بیماری سل	۱۲
شکل ۱۸-۱ لیگندهای پیریمیدینی	۱۷
شکل ۱-۲ مشتقات ۲-آمینو پیریمیدین	۲۰
شکل ۲-۲ مشتق ۵-کربو نیتریل پیریمیدین با استفاده از ایزوتیوسیانات	۲۱
شکل ۳-۲ سنتز مشتقات پیریمیدین با استفاده سیانوکتون	۲۱
شکل ۴-۲ سنتز مشتق پیریمیدین با استفاده از سیانیک اسید	۲۱
شکل ۵-۲ سنتز پیریمیدین با استفاده از روش بیجینلی	۲۲
شکل ۶-۲ سنتز پیریمیدین با استفاده از استیلن دی کربوکسیلات	۲۲
شکل ۷-۲ سنتز پیریمیدین با استفاده از روش تریمریزاسیون	۲۳
شکل ۸-۲ سنتز پیریمیدین با استفاده از روش تریمریزاسیون در حضور دونوع نیتریل	۲۳
شکل ۹-۲ سنتز پیریمیدین با استفاده از کاتالیزور نانو	۲۳
شکل ۱۰-۲ سنتز پیریمیدین با استفاده انامین	۲۴
شکل ۱۱-۲ سنتز ۲-(N-آلکیل آمینو)-پیریمیدین -۴-ان	۲۴
شکل ۱۳-۲ سنتز مشتقات پیریمیدینی با شروع از دی اتیل مالونات	۲۶
شکل ۱۴-۲ سنتز فنیل -H1 - ایمیدازول -۲-ایل - پیریمیدین دی آمین ها	۲۷
شکل ۱۵-۲ سنتز مشتقات ۴-کلرو پیریمیدین	۲۷
شکل ۱۶-۲ سنتز پیریمیدینها از آلدهیدها	۲۸
شکل ۱۷-۲ سنتز پیریمیدینهای حاوی گروههای عاملی زیاد از طریق واکنش های سه جزئی	۲۸
شکل ۱۸-۲ سنتز مشتقات ۵-آلکیل پیریمیدین	۲۹
شکل ۱۹-۲ سنتز مشتقات پیریمیدینی باکاتالیزور پالادیم	۳۰

- شکل ۲-۲۰- سنتز پیرول [ C-۲،۱ ] پیریمیدین ها ..... ۳۰
- شکل ۲-۲۱- سنتز پیریمیدین N-اکسیدها با افزایش نوکلئوفیلی و واکنش آب زدایی ..... ۳۱
- شکل ۲-۲۲- سنتز پیریمیدینها به واکنش بسته شدن حلقه/ آزا-ویتینگ ..... ۳۱
- شکل ۲-۲۳- سنتز مشتقات پیریمیدو [ D-۵،۴ ] پیریمیدین در حلال آب ..... ۳۲
- شکل ۲-۲۴- سنتز پیریمیدینها با استفاده از آمیدینها ..... ۳۲
- شکل ۲-۲۵- سنتز مشتقات پیریمیدینی از تیواور ..... ۳۳
- شکل ۲-۲۷- سنتز پیریمیدینها با استفاده مشتقات چالکون ..... ۳۳
- شکل ۲-۲۸- سنتز مشتقات ۱-استیل با استفاده از استیک انیدرید ..... ۳۴
- شکل ۲-۲۹- واکنش نیتراسیون ..... ۳۵
- شکل ۲-۳۰- واکنش برم دارشدن اوراسیل در محیط آبی ..... ۳۵
- شکل ۲-۳۱- واکنش جانشینی الکوکسید ..... ۳۶
- شکل ۲-۳۲- جانشینی گروه الکوکسی به جای متیل سولفونیل ..... ۳۶
- شکل ۲-۳۳- سنتز سیتوزین ..... ۳۶
- شکل ۲-۳۴- سنتز ۲-آلکیل آمینو پیریمیدین ..... ۳۷
- شکل ۲-۳۵- واکنش فرمیله شدن ..... ۳۷
- شکل ۲-۳۶- نوکلئوفیل دار کردن کربن موقعیت ۲ پیریمیدین ها ..... ۳۸
- شکل ۲-۳۷- سنتز پیریدینو [ D-۳،۲ ] پیریمیدین ها ..... ۳۹
- شکل ۲-۳۸- سنتز پیریدینو [ D-۳،۲ ] پیریمیدین ها ..... ۳۹
- شکل ۲-۳۹- مکانیسم سنتز پیریدینو [ D-۳،۲ ] پیریمیدین ها ..... ۴۰
- شکل ۲-۴۰- سنتز H<sub>1</sub>-کرمو [ D-۲،۳ ] پیریمیدین-۵-کربوکسامید ..... ۴۰
- شکل ۲-۴۱- واکنش بین پیریمیدین ها و تیوفن ها ..... ۴۱
- شکل ۲-۴۲- واکنشهای پیرازولو [ D-۳،۴ ] پیریمیدینها ..... ۴۲
- شکل ۲-۴۳- سنتز ۴،۲-بیس (فنوکسی)-۶-(فنیل تیو) پیریمیدین ها از بابیتوریک اسید ..... ۴۳
- شکل ۲-۴۴- واکنش ۴،۲-دی کلرو-۵-آمینوپیریمیدین ها با ایزو تیوسیاناتها ..... ۴۴
- شکل ۳-۱- سنتز ۴-آمینو-۶،۲-دی فنیل پیریمیدین ۵-کربونیتریل ..... ۴۸
- شکل ۴-۱- سنتز پیریمیدین در محیط آبی گلوکز ..... ۵۳
- شکل ۴-۲- سنتز بنزیلیدین مالونونیتریل ..... ۵۵
- شکل ۴-۳- واکنش دوجزئی سنتز پیریمیدین ..... ۵۵
- شکل ۴-۴- سنتز ۵-کربونیتریل پیریمیدین در محلول آبی گلوکز ..... ۵۶

- جدول ۴-۱- سنتز مشتقات پیریمیدین ۵-کربو نیتریل در شرایط بدون باز با استفاده از واکنش الگو ۵۳
- جدول ۴-۲- بررسی نوع باز و دمای مناسب، جهت سنتز مشتقات پیریمیدین ۵- کربو نیتریل ۵۴
- جدول ۴-۳- مشتقات تهیه شده از واکنش مشتقات آلدهیدهای آروماتیک ۵۶
- جدول ۴-۴- مشتقات تهیه شده از واکنش مشتقات آلدهیدهای آروماتیک با مالونونیتریل و مشتقات آمیدین ۵۹

- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۲ و ۴- دی آمینو-۶-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۲
- طیف FTIR ترکیب ۲ و ۴- دی آمینو-۶-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۳
- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۴- آمینو-۶-کلروفنیل-۲-فنیل پیریمیدین کربونیتریل ..... ۷۴
- طیف FTIR ترکیب ۴- آمینو-۶-کلروفنیل-۲-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۵
- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۴- آمینو-۲ و ۶- دی فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۶
- طیف FTIR ترکیب ۴- آمینو-۲ و ۶- دی فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۷
- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۴- آمینو-۲-متیل تیو-۶-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۸
- طیف  $^{13}\text{CNMR}$  ترکیب ۴- آمینو-۲-متیل تیو-۶-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۷۹
- طیف FTIR ترکیب ۴- آمینو-۲-متیل تیو-۶-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۸۰
- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۴- آمینو-۶-استامیدوفنیل-۲-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۸۱
- طیف  $^{13}\text{CNMR}$  ترکیب ۴- آمینو-۶-استامیدوفنیل-۲-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۸۲
- طیف FTIR ترکیب ۴- آمینو-۶-استامیدوفنیل-۲-فنیل پیریمیدین-۵- کربونیتریل ..... ۸۳
- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۲- (۴- آمینو-۵-سیانو-۶-فنیل پیریمیدین-۲- ایل آمینو) استیک اسید ..... ۸۴
- طیف  $^{13}\text{CNMR}$  ترکیب ۲- (۴- آمینو-۵-سیانو-۶-فنیل پیریمیدین-۲- ایل آمینو) استیک اسید ..... ۸۵
- طیف FTIR ترکیب ۲- (۴- آمینو-۵-سیانو-۶-فنیل پیریمیدین-۲- ایل آمینو) استیک اسید ..... ۸۶

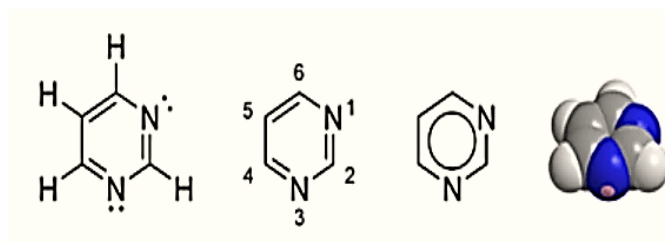
فصل اول:

مقدمه و کلیات

## ۱-۱ ساختار، خواص شیمیایی، بیولوژیکی پیریمیدین ها

ترکیبات هتروسیکل به طور گسترده‌ای در طبیعت وجود دارند. مولکولهای هتروسیکل حاوی نیتروژن که بزرگترین بخش مواد شیمیایی را تشکیل می‌دهند و در بسیاری از محصولات طبیعی و ترکیبات بیولوژیکی و دارویی فعال از جمله در نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها وجود دارند و برای بالا بردن کیفیت زندگی حیاتی هستند. ترکیبات هتروسیکل پیریمیدینی نظر دانشمندان را بیشتر به خود جلب کرده است زیرا گزارشهای متعددی از خواص زیستی ترکیبات شیمیایی دارای این حلقه در ساختارشان منتشر شده است (Stefani *et al.*, 2011).

پیریمیدین<sup>۱</sup> (شکل ۱-۱) به ترکیب شیمیایی گفته می‌شود که ساختاری حلقوی شبیه به حلقه بنزن یا پیریدین دارد که متشکل از دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۳ حلقه شش ضلعی خود است. پیریمیدین‌ها یکی از سه فرم ایزومری دیازین هستند. نام آیوپاک آن پیریمیدین است و همچنین با نام‌های ۱،۳-دی‌آزین<sup>۲</sup> و m-دی‌آزین نیز شناخته می‌شود. پیریمیدین دارای فرمول مولکولی  $C_4H_4N_2$  و جرم مولکولی  $80.088 \text{ g/mol}$  و چگالی  $1.016 \text{ g/cm}^3$  می‌باشد. این ترکیب بصورت جامد سفید رنگ وجود دارد (Katritzky *et al.*, 1984).

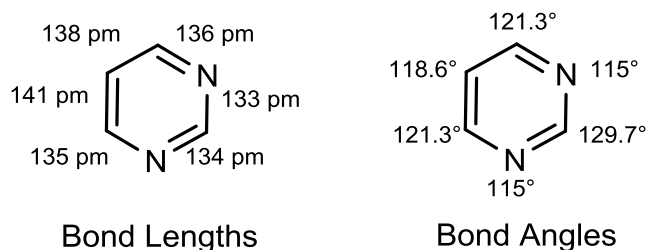


شکل ۱-۱ ساختار پیریمیدین

1-pyrimidin

2-1,3Diazine

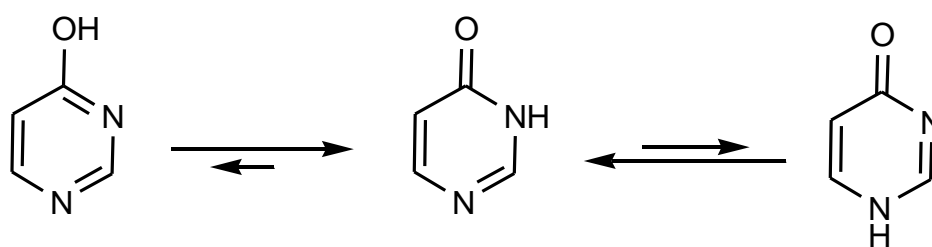
حلقه پیریمیدین، آروماتیک و مسطح است اما بر خلاف بنزن پیریمیدین یک شش‌وجهی نامنتظم با شش طول پیوند متفاوت و چهار زاویه پیوند متفاوت تشکیل می‌دهد.



شکل ۱-۲ طول و زوایای پیوندی پیریمیدین

توتومری در پیریمیدین‌ها وقتی که دارای استخلافات هیدروکسی، سولفونیل یا گروه آمینو می‌باشند، رخ می‌دهد.

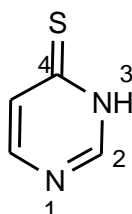
در بسیاری حالات ۲ و ۴ و ۶-هیدروکسی پیریمیدین، به صورت پیریمیدینول وجود ندارد، بلکه به شکل پیریمیدین-۴ (۳H)-اون موجود است (شکل ۱-۳).



Pyrimidin-4(3H)-one

شکل ۱-۳ ساختار پیریمیدین ۴(۳H)-اون

نمونه‌های سولفور از پیریمیدین-۴ (۳H)-اون، پیریمیدین-۴ (۳H)-تیون، ساختار تیولاکتام تشکیل می‌دهند (شکل ۱-۴).

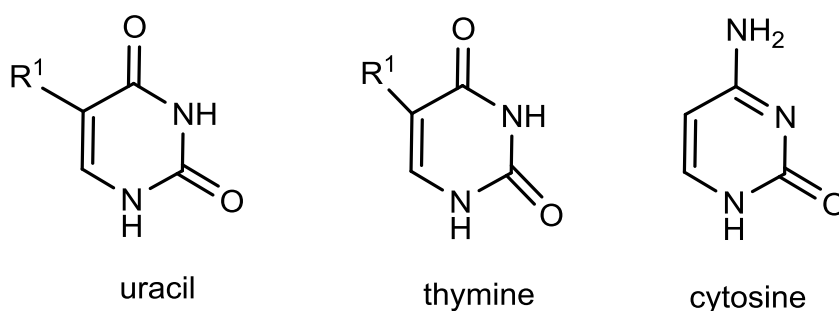


Pyrimidin-4(3H)-thione

شکل ۱-۴ ساختار پیریمیدین-۴ (۳H)-تیون

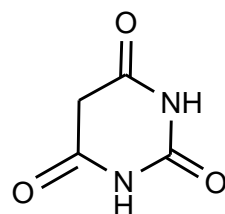
پیریمیدین‌ها به همراه پورین‌ها سازنده‌ی بازهای آلی هستند که در ساختار DNA به صورت نوکلئوتید شرکت دارند. سه باز آلی سیتوزین، تیمین و اوراسیل که در ساختار DNA و RNA پیدا می‌شوند، از مشتقات پیریمیدینی هستند. سیتوزین و تیمین در ساختار DNA از طریق پیوندهای هیدروژنی به پورین متناظر خود متصل می‌شوند (Joshi *et al.*, 2012).

آمینو پیریمیدین‌ها با ساختار ایمینو وجود ندارند اما به صورت حلقه‌های آروماتیک پیریمیدین آمین‌ها موجود هستند. بازهای هسته‌ای اوراسیل ( $R^1=H$ ) و تیمین ( $R^1=Me$ ) به صورت توتومر دی‌اکسو موجود هستند و سیتوزین به صورت ۴-آمینو پیریمیدین -  $(\backslash H)^2$ -اون موجود است.



شکل ۱-۵ ساختار برخی آمینو پیریمیدین

باربیتوریک اسید که اولین بار در سال ۱۸۷۸ سنتز شد، مثالی از مشتقات تری‌اکسو پیریمیدین است.



Barbituric acid

شکل ۱-۶ ساختار باربیتوریک اسید



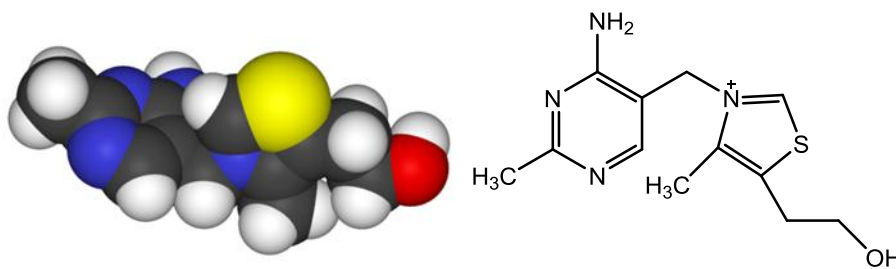
سیستم حلقه پیریمیدین در بسیاری از ترکیبات طبیعی حضور دارد (Lagoja *et al.*, 2005). مشتقات پیریمیدین در ساختار نوکلئوتیدها، تیامین‌ها (ویتامین B<sub>1</sub>) و آلوکسان وجود دارند. همچنین در بسیاری از ترکیبات مصنوعی از قبیل باربیتورات‌ها و داروها نیز یافت می‌شوند. پیریمیدین‌ها حتی در شهاب سنگ‌ها هم یافت می‌شوند، اما دانشمندان هنوز هم منشاء آن را نمی‌دانند. پیریمیدین در اثر نور UV به اوراسیل تجزیه شیمیایی می‌شود (Nuevo *et al.*, 2009). هتروسیکل‌های شش عضوی دارای نیتروژن در حلقه، جزء سیستم‌های دارای فقر الکترونی  $\pi$  محسوب می‌شوند (Albert *et al.*, 1968). وجود گروه‌های الکترون‌گاتیو یا نیتروژن اضافی این کمبود را تشدید می‌کند. پیریمیدین نسبت به پیریدین دارای چگالی ابر الکترونی کمتری می‌باشد. بنابراین جایگزینی الکترون دوستی در آن مشکل ولی جایگزینی هسته دوستی به راحتی انجام می‌شود.

در دسترس بودن جفت الکترون تنها (حالت بنیانی) در مقایسه با پیریدین کمتر است. در پیریمیدین نسبت به پیریدین، N-آلکیل دار شدن و N-اکسید شدن مشکل‌تر می‌باشد. مقدار  $pK_a$  برای پیریمیدین پروتون‌دار شده ۱/۲۳ برابر پیریدین پروتون‌دار شده است. موقعیت‌های ۲، ۴ و ۶ در حلقه پیریمیدین مانند پیریدین و نیترو- و دی نیترو بنزن دچار کمبود الکترون هستند. در موقعیت ۵-پیریمیدین چون کمبود الکترون بیشتر می‌باشد بنابراین جانشینی الکترون دوستی مانند نیترودار شدن و هالوژن‌دار شدن در این موقعیت نسبتاً آسان است (Taylor *et al.*, 1997).

### ۱-۱-۲- ساختمان شیمیایی ویتامین B<sub>1</sub>

ویتامین B<sub>1</sub> یا تیامین دارای دو حلقه هتروسیلیکی می‌باشد که یکی از آنها گوگرددار به نام تiazول و دیگری حلقه دو ازت‌دار پیریمیدین است. حلقه پیریمیدین به صورت ۲،۵-دی متیل-۴-آمینو پیریمیدین و حلقه تiazول به صورت ۴-متیل-۵-هیدروکسی اتیل تiazول می‌باشد. این دو حلقه توسط ازت حلقه تiazول و متیل کربن شماره ۵ پیریمیدین به یکدیگر متصل می‌شوند. ویتامین تیامین یکی از ویتامین‌های محلول در آب است.

عملکرد تیامین در اندامها، فعال کردن آنزیمهای لازم برای سوختن قند در بدن است. این ویتامین نقش اساسی در ادامه عملکرد چرخه کربس<sup>۱</sup> دارد. نقش مهم دیگر آن در اعصاب است. ما برای انجام هر حرکت و یا درک احساس از محیط نیاز داریم پیامهای عصبی از مغز به اعصاب بدن و بالعکس منتقل شوند، ویتامین B1 در انتقال پیامهای عصبی نقش مهمی دارد. کمبود ویتامین B1 در انسان سبب بروز بیماری بری بری می‌گردد که معمولاً با عوارض قلبی-عروقی و عوارض عصبی همراه است. عوارض قلبی-عروقی شامل تپش قلب، نفس تنگی و هیپرتروفی قلب می‌باشد که تدریجاً منجر به احتقان قلب، کبد، ریه و پیدایش خیز می‌گردد. عوارض عصبی نیز منجر به پلی نوریت اعصاب محیطی می‌گردد که ممکن است با یک خونریزی مغزی همراه باشد. (Zoltewicz and Uray, 1994).



شکل ۱-۷: ساختمان شیمیایی ویتامین B1

### ۱-۳-۱- برخی از خواص دارویی پیریمیدین

پیریمیدینها نقش مهمی در چندین فرآیند بیولوژیکی ایفا می‌کنند که می‌توان به فعالیت ضد باکتری در رگهای عروقی به عنوان واکنش زیست شیمیایی اشاره کرد. علاوه بر این پیریمیدینها نقش مهمی در عرصه داروسازی ایفا می‌کنند (Zoltewicz and Uray, 1994).

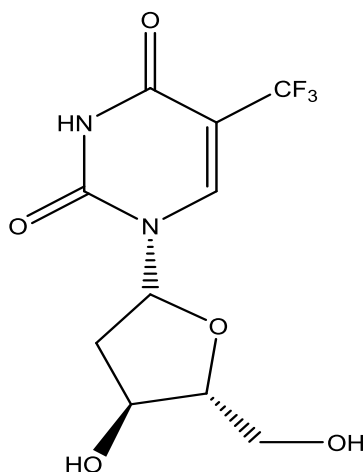
مشتقات پیریمیدین در ترکیب تعدادی از داروهای مفید وجود دارند و به طور پیوسته در صنایع دارویی و درمان شناسی فعال به کار می‌رود (Patel et al. 2003). گزارش‌هایی از مشتقات پیریمیدین به عنوان مواد ضد باکتری (Deshmukh et al., 2009) ضد درد، ضد ویروس، ضد

1- Krebs cycle

التهاپی (Amr *et al.*, 2007) ضد HIV (Fujiwara *et al.*, 2008)، ضد سل (Ballell *et al.*, 2007)، ضد سرطان (Wagner *et al.*, 2008)، ضد پارکینسون (Azam *et al.*, 2009) و ضد قارچ (Chhabria and Jani, 2009) و همچنین بعنوان داروی خواب آور (Raman *et al.*, 2004) در منابع شیمی ارائه شده است.

### ۱-۳-۱-۱- فعالیت ضد ویروس چشمی پیریمیدین‌ها

تری فلوریدین آنالوگ نوکلئوزید پیریمیدین است و در درمان کراتیت هرپسی (التهاب قرنیه ناشی از ویروس تبخال) به صورت قطره چشمی بکار می‌رود. (شکل ۸-۱). مکانیسم اصلی عملکرد تری فلوریدین اختلال در همانند سازی DNA ویروس است.

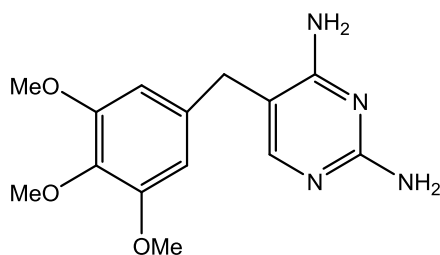


شکل ۸-۱: ساختار یک مشتق از پیریمیدین با فعالیت ضد ویروسی

### ۱-۳-۲- تری متوپریم

تری متوپریم (شکل ۹-۱) یک آنتی بیوتیک باکتریواستاتیک وسیع الطیف است که در درمان عفونت‌ها بخصوص عفونت‌های ادراری مصرف دارد. البته اغلب تری متوپریم به همراه سولفامتوکسازول در ترکیب با هم (به نام کوتریموکسازول) بکار می‌رود. همچنین در پروفیلاکسی عفونت‌های ادراری و پنوموسیستیس کارینی استفاده می‌گردد.

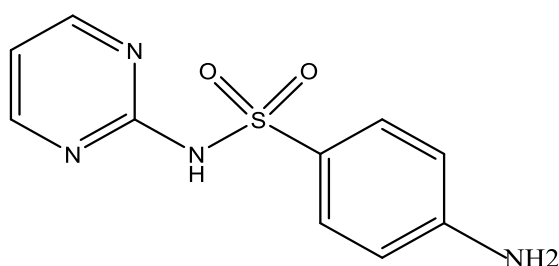
تری متوپریم با تداخل در عملکرد آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز باکتری‌ها ساخت تترایدهیدروفولیک اسید را مهار می‌کند. تترایدهیدروفولیک اسید کوفاکتور ضروری در ساخت تیمیدین و DNA می‌باشد. باکتری‌هایی که فولیک اسید را خودشان تولید می‌کنند به این دارو حساس هستند لذا این دارو تکثیر آنها را متوقف می‌کند.



شکل ۱-۹: ساختار تری متوپریم

### ۱-۱-۳-۳-سولفادیازین

سولفادیازین (شکل ۱-۱۰) جهت درمان عفونت‌های دستگاه ادراری، پروفیلاکسی تب روماتیسمی، داروی کمکی در توکسوپلاسموز و حملات بدون عارضه مالاریا مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب با رقابت کردن آنتاگونیستی با PABA، در امر بیوسنتز پروتئین باکتری‌ها تداخل می‌کند (Gogoi *et al.*, 2013).



شکل ۱-۱۰: ساختار سولفادیازین