

الله أكبر



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده‌ی علوم

گروه شیمی

پایان‌نامه‌ی کارشناسی‌ارشد رشته شیمی گرایش آلی

سنتز مشتقات کلروپیریدین پیریمیدین‌ها

استاد راهنما

دکتر علی دره‌کردی

استاد مشاور

دکتر محمد اناری عباسی‌نژاد

دانشجو

سید مهدی فضلی زعفرانی

تیر ماه ۱۳۹۲

تمامی حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های
حاصل از پژوهش موضوع این پایان‌نامه، متعلق به دانشگاه
ولی‌عصر (عج) رفسنجان است.



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده‌ی علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

آقای سید مهدی فضل‌ی زعفرانی

سنتز مشتقات کلروپیریدین پیریمیدین‌ها

در تاریخ ۹۲/۰۴/۱۷ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

امضاء

با مرتبه‌ی علمی استادیار

دکتر علی دره‌کودی

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی استادیار

دکتر محمداناری عباسی‌نژاد

۲- استاد مشاور پایان‌نامه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی دانشیار

دکتر رضا رنجبر کریمی

۳- استاد داور داخل گروه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی دانشیار

دکتر حسین مهربانی‌نژاد

۴- استاد داور داخل گروه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی استادیار

دکتر ابراهیم صداقتی

۵- نماینده‌ی تحصیلات تکمیلی

سپاس

خدایا مرا به علم تو انگر ساز و به علم زینت بخش و به تقوا عزیز کن و به عافیت زیبایی ده.

خدایا! از زوال نعمت و تغییر عافیت و غضب نامدانی و بهم چیزهایی که مایه ناخوشودی تو هست به تو پناه می برم.

خدایا! تو را به غیب دانی و قدرتی که بر آفرینش داری سوگند می دهم تا موثقی که زندگی را برای من بهتری دانی مراننده نگهدار و موثقی که مرگ را برای من بهتری دانی مرا بهیران.

خدایا! از تویی خواهیم که ترس خود را در آشکار و نهان نصیب من کنی و در حال نشود و خشم کلمه اخلاص را به زبان من جاری نمایی و در حال فقر و تو انگری میانه روی را شاعر من سازی.

خدایا! چنان که خلقت مرا نیک کردی سیرتم را نیز نیک کن.

خداوند! یک سطره مرا به خودم و گذار کن

و چیزهایی خوبی که به من بخشیده ای، از من بازگیر.

جای دارد شکر و قدر دانی ویژه ای از استاد راهنمایم جناب آقای دکتر علی دره کردی داشته باشم. بدون راهنمایی و کمک ایشان انجام پایان نامه که به بررسی موضوع جدیدی می پردازد میسر نمی گردید و همچنین از جناب آقای دکتر محمد اناری عباسی نژاد که به عنوان استاد مشاور مرا در نگینا مشاوره دادند، تقدیر می کنم. اساتیدی که لذت آموختن و یاد گرفتن را در محضر پربارشان تجربه کردم و برای من در کنار مقام اسادی، حکم معلم اخلاق را نیز دارند. و در پایان سربسب خاک آستان همه آنانی می سایم که به من آموختند راه شرافت را.

تقدیم به پدر و مادر عزیز و مهربانم:

که در سختی ها و دشواری های زندگی همواره یاری دلسوز و فداکار و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده اند.

تقدیم به همسرم:

به پاس قدر دانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و آسایش برای من فراهم آورده است.

تقدیم به برادرم:

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

تقدیم به خواهرم:

که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش من است.

چکیده

در این پژوهش ابتدا برخی از مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ان‌ها با استفاده از واکنش سیکلوپنتانون و سیکلوهگزانون با آلدهیدهای آروماتیک و تیواوره سنتز شده و سپس به کمک این حدواسط‌ها مشتقات ۱،۳،۴-تری‌کلرو پیریدو تiazولو پیریمیدین با استفاده از پنتاکلروپیریدین با بازده بالا سنتز شده است. و در نهایت بعد از خالص سازی این ترکیبات، ساختار محصولات به وسیله آنالیز عنصری، طیف‌های FT-IR، $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$ شناسایی شده اند.

واژگان کلیدی: پنتاکلروپیریدین، واکنش‌های جانیشینی نوکلئوفیلی، پیریمیدین، سیکلوپنتانون، سیکلوهگزانون، آلدهیدهای آروماتیک، تیواوره.

فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

فصل اول

- مقدمه و نظریه..... ۱
- ۱-۱- ترکیبات هتروسیکل ۱
- ۲-۱- دیازین‌ها..... ۲
- ۱-۲-۱- ساختار پیریمیدین..... ۲
- ۳-۱- شیمی پیریمیدین ۲
- ۱-۳-۱- واکنش پذیری موقعیت های ۲، ۴، ۶-در پیریمیدین..... ۲
- ۳-۳-۱- اثر گروه‌های الکترون کشنده بر واکنش پذیری پیریمیدین..... ۳
- ۳-۳-۱- اثر گروه‌های الکترون دهنده بر واکنش پذیری پیریمیدین..... ۳
- ۳-۳-۱- واکنش پذیری موقعیت ۵ پیریمیدین..... ۳
- ۳-۳-۱- توتومری..... ۳
- ۴-۱- روش‌های سنتز پیریمیدین‌ها..... ۳
- ۱-۴-۱- تراکم سیستم سه کربنه با واحد شامل N-C-N..... ۳
- ۲-۴-۱- تراکم بتا-دی کربونیل‌ها با فرمامید..... ۴
- ۳-۴-۱- افزایش جزء شامل C-N به مولکول شامل C-C-C-N..... ۴
- ۵-۱- خواص شیمیایی پیریمیدین‌ها ۵
- ۱-۵-۱- واکنش با عوامل نوکلئوفیلی..... ۵
- ۲-۵-۱- آلکیلاسیون و آریلاسیون..... ۶
- ۳-۵-۱- جایگزینی گروه ترک کننده بر روی پیریمیدین..... ۷
- ۴-۵-۱- مشتق‌های لیتیم‌دار پیریمیدین..... ۸
- ۶-۱- بررسی تحقیقات انجام شده روی هسته پیریمیدینی..... ۱۰
- ۱-۶-۱- واکنش انجام شده بر روی هسته پیریمیدینی..... ۱۲
- ۲-۶-۱- سنتز مشتقات جدید ۱،۳،۴-تیادی‌آزول، تری‌آزولینو[a-۳،۴]پیریمیدین و ایزوکسازولو[d-۳،۴]..... ۱۴
- ۳-۶-۱- سنتز تiazول پیریمیدین‌ها از طریق حلقوی شدن درون مولکولی دی‌هیدروپیریمیدین تیون‌ها..... ۱۵
- ۴-۶-۱- سنتز مشتقات جدید پیریمیدین، تiazولوپیریمیدین و پیرازول با استفاده از دی‌اریل‌اپوکسی‌پروپانوات..... ۱۶
- ۵-۶-۱- سنتز ترکیبات فعال زیستی تیواترها و تiazولوپیریمیدین‌ها با استفاده از پیریمیدین-۲-ایل‌تیو
(متیل آمینو)اریلات و ۴-(۴-متوکسی‌فنیل)-۶-اکسو-۲-سولفونیل-۱،۶-دی‌هیدرو-۵-پیریمیدین کربونیل..... ۱۷

- ۱-۶-۶-سنتر مشتقات پیریمیدین‌ها از مشتقات بنزوفورانیل کتون‌ها با فعالیت ضد میکروبی..... ۱۹
- ۱-۷-سنتر ایمیدازو پیریمیدین‌ها..... ۲۱
- ۱-۷-۱-سنتر با استفاده از ۲-سیانومتیل بنزایمیدازول..... ۲۱
- ۱-۷-۲-سنتر با استفاده از ۲-آمینوپیریمیدین..... ۲۲
- ۱-۷-۳-سنتر با استفاده از مشتقات ایمیدازو [۱، ۲ - a] پیریمیدین..... ۲۳
- ۱-۷-۴-سنتر با استفاده از حدواسط α -کتوهیدروکسی موئیل کلراید..... ۲۴
- ۱-۷-۵-سنتر با استفاده از مشتق پیریمیدو [۱، ۲ - a] پیرازین..... ۲۵
- ۱-۷-۶-سنتر با استفاده از مشتق ۲-(۳-کلروپروپانوئیل آمینو) ایمیدازو [۴، ۵ - b] پیریدین..... ۲۵
- ۱-۷-۷-سنتر تiazول بنزوایمیدازول با فعالیت بیوزیستی از ۲-مرکاپتوبنزوایمیدازول..... ۲۶

فصل دوم

- ۲-۱- مواد لازم..... ۲۹
- ۲-۲- دستگاه‌های لازم..... ۲۹
- آزمایش‌ها..... ۳۰
- ۲-۳- تهیه مشتقات پیریمیدون‌ها..... ۳۰
- ۲-۳-۱- روش عمومی سنتر مشتقات پیریمیدون‌ها..... ۳۰
- ۲-۴- روش عمومی سنتر مشتقات مشتقات ۴،۳،۱-تری کلرو پیریدو تiazولو پیریمیدین..... ۳۰
- ۲-۴-۱-سنتر (Z)-۴،۳،۱-تری کلرو-۷-(۴-متیل بنزالدین)-۱۰-(پارا-تولیل)-۹،۸،۷،۱۰-.....
- ۲-۴-۲-تتراهیدروسیکلوپنتا [d] پیریدو [۳،۴':۴،۵] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین (۲a)..... ۳۱
- ۲-۴-۲-سنتر (Z)-۴،۳،۱-تری کلرو-۷-(۴-متوکسی بنزالدین)-۱۰-(۴-متوکسی فنیل)-۹،۸،۷،۱۰-.....
- ۲-۴-۳-تتراهیدروسیکلوپنتا [d] پیریدو [۳،۴':۴،۵] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین (۲b)..... ۳۲
- ۲-۴-۳-سنتر (Z)-۴،۳،۱-تری کلرو-۷-(۳-کلرو بنزالدین)-۱۰-(۳-کلروفنیل)-۹،۸،۷،۱۰-.....
- ۲-۴-۴-تتراهیدروسیکلوپنتا [d] پیریدو [۳،۴':۴،۵] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین (۲c)..... ۳۴
- ۲-۴-۴-سنتر (Z)-۴،۳،۱-تری کلرو-۷-(۳-نیترو بنزالدین)-۱۰-(۳-نیتروفنیل)-۹،۸،۷،۱۰-.....
- ۲-۴-۵-تتراهیدروسیکلوپنتا [d] پیریدو [۳،۴':۴،۵] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین (۲d)..... ۳۵
- ۲-۴-۵-سنتر (Z)-۱،۳،۴-تری کلرو-۷-(۳،۴-دی متوکسی بنزالدین)-۱۰-(۳،۴-دی متوکسی فنیل)-.....
- ۲-۴-۶-۹،۸،۷،۱۰-تتراهیدروسیکلوپنتا [d] پیریدو [۳،۴':۴،۵] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین (۲e)..... ۳۶
- ۲-۴-۶-سنتر (Z)-۴،۳،۱-تری کلرو-۷-(۴-برومو بنزالدین)-۱۰-(۴-بروموفنیل)-۹،۸،۷،۱۰-.....
- ۲-۴-۷-تتراهیدروسیکلوپنتا [d] پیریدو [۳،۴':۴،۵] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین (۲f)..... ۳۷

فصل سوم

- ۳-۱- مقدمه..... ۳۸
- ۳-۲- سنتر مشتقات ۴،۳،۱-تری کلرو پیریدو تiazولو پیریمیدین..... ۳۹

- ۳-۲-۱-(Z)-۴,۳,۱-تری کلرو-۷-(۴-متیل بنزالدین)-۱۰-(پارا-تولیل)-۹,۸,۷,۱۰-تتراهیدروسیکلوپنتا[d]
- ۴۱..... پیریدو[۳',۴':۴,۵]تيازولو[۳,۲-a]پیریمیدین (۲a)
- ۳-۲-۲-(Z)-۴,۳,۱-تری کلرو-۷-(۴-متوکسی بنزالدین)-۱۰-(۴-متوکسی فنیل)-۹,۸,۷,۱۰-تتراهیدرو
- ۴۲..... سیکلوپنتا[d]پیریدو[۳',۴':۴,۵]تيازولو[۳,۲-a]پیریمیدین (۲b)
- ۳-۲-۳-۴,۳,۱-تری کلرو-۷-(۳-کلرو بنزالدین)-۱۰-(۳-کلرو فنیل)-۹,۸,۷,۱۰-
- ۴۳..... تتراهیدروسیکلوپنتا[d]پیریدو [۳',۴':۴,۵]تيازولو[۳,۲-a]پیریمیدین (۲c)
- ۳-۲-۴-(Z)-۴,۳,۱-تری کلرو-۷-(۳-نیترو بنزالدین)-۱۰-(۳-نیترو فنیل)-۹,۸,۷,۱۰-
- ۴۴..... تتراهیدروسیکلوپنتا[d]پیریدو [۳',۴':۴,۵]تيازولو[۳,۲-a]پیریمیدین (۲d)
- ۳-۲-۵-(Z)-۱,۳,۴-تری کلرو-۷-(۳,۴-دی متوکسی بنزالدین)-۱۰-(۳,۴-دی متوکسی فنیل)-۹,۸,۷,۱۰-
- ۴۵..... تتراهیدروسیکلوپنتا[d]پیریدو[۳',۴':۴,۵]تيازولو[۳,۲-a]پیریمیدین (۲e)
- ۳-۲-۶-(Z)-۴,۳,۱-تری کلرو-۷-(۴-برمو بنزالدین)-۱۰-(۴-برمو فنیل)-۹,۸,۷,۱۰-تتراهیدروسیکلوپنتا[d]
- ۴۶..... پیریدو[۳',۴':۴,۵]تيازولو[۳,۲-a]پیریمیدین (۲f)
- ۴۸..... پیوستها (طیفها)
- ۹۲..... منابع

فصل اول

مقدمه و نظریه

۱-۱- ترکیبات هتروسیکل

تقریباً ۶۵٪ از پروژه‌های تحقیقاتی انجام یافته شیمی‌آلی در زمینه ترکیبات هتروسیکل است که سهم قابل توجهی در زمینه داروسازی [۱]، دامپزشکی و شیمی گیاهی دارند. آنها به عنوان عوامل شفاف کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی‌ها و بسیاری از عوامل دیگر به کار می‌روند [۲]. یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می‌توان ساختار آنها را برای دستیابی به ساختار دلخواه در عملکرد، ماهرانه دست کاری کرد. همچنین وجود حلقه‌های هتروسیکل در سوخت‌های فسیلی نیز باعث نگرانی طرفداران محیط زیست شده است [۳].

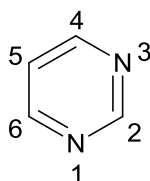
واکنش‌های جانیشینی روی حلقه‌های هتروآروماتیک هالوژنه، واکنش‌های قابل کاربردی در سنتزهای آلی می‌باشد. جانیشینی بر روی حلقه‌های هتروسیکل توسط مکانیسم‌های مختلف انجام می‌شود. به طور کلی واکنش‌های جانیشینی نوکلئوفیلی روی حلقه‌ی آروماتیکی مشکل است، اما اگر روی حلقه آروماتیکی گروه‌های الکترون کشنده از قبیل فلئوئور و کلر باشد انجام این واکنش‌ها را آسان تر می‌کند [۴].

۲-۱- دیازین‌ها

پیریمیدین یکی از اعضای دیازین‌ها می باشد که می توان آن را مشتقی از بنزن دانست که دو گروه $=CH$ در حلقه شش عضوی با دو اتم نیتروژن تعویض شده است. پیریمیدین و مشتقات آن تماماً آروماتیک می باشند و طول پیوندهای C-N و C-C در پیریمیدین بین پیوندهای دوگانه و یگانه می باشد. این ترکیب دارای خاصیت بازی ضعیفی است و علت آن وجود اتم نیتروژن دوم بعنوان یک عنصر الکترونگاتیو می باشد. با توجه به اهمیت حلقه پیریمیدین در سیستم های بیولوژیکی در این فصل به معرفی این سیستم هتروسیکلی می پردازیم [۵].

۱-۲-۱- ساختار پیریمیدین

پیریمیدین در ساختار خود دارای ۶ الکترون π می باشد و از این رو فرمهای رزونانسی شبیه به بنزن را می توان برای آن در نظر گرفت. حضور دو اتم نیتروژن در حلقه پیریمیدین باعث کمبود شدید الکترون در موقعیت های ۲ و ۴ و ۶ و نیز افزایش دانسیته الکترونی بر روی نیتروژن ها و موقعیت ۵ می گردد. چنین ساختاری باعث بوجود آمدن خواص شیمیایی و فیزیکی جالبی برای پیریمیدین می گردد [۵].



شکل ۱-۱ ساختار پیریمیدین

۳-۱- شیمی پیریمیدین‌ها

پیریمیدین دارای ۵ خصلت اساسی است که عبارتند از :

۱-۳-۱- واکنش پذیری موقعیت های ۲، ۴ و ۶ در پیریمیدین

وجود اتم های نیتروژن و امکان رزونانس، کمبود الکترون را در موقعیتهای ۲، ۴، ۶ موجب شده و باعث واکنش پذیری در این موقعیت ها شده و آن ها را برای حمله ی واکنشگرهای نوکلئوفیل آماده می سازد [۶].

۱-۳-۲- اثر گروه‌های الکترون کشنده بر واکنش پذیری پیریمیدین

وجود گروه‌های الکترون کشنده‌ی قوی در موقعیت ۵ باعث تشدید کمبود الکترون در سایر موقعیت‌ها شده و بنابراین واکنش پذیری موقعیت‌های ۲، ۴، ۶ را باز هم افزایش می‌دهد [۶].

۱-۳-۳- اثر گروه‌های الکترون دهنده بر واکنش پذیری پیریمیدین

حضور گروه‌های الکترون دهنده‌ای نظیر گروه آمینو بر روی حلقه پیریمیدین کمبود الکترون را جبران کرده و خصلت آروماتیکی پیریمیدین را افزایش میدهد در نتیجه امکان انجام واکنش‌های الکتروفیلی در موقعیت ۵ بهتر فراهم می‌شود [۶].

۱-۳-۴- واکنش پذیری موقعیت ۵ پیریمیدین

به علت رزونانس در حلقه پیریمیدین کمبود الکترون در موقعیت ۵ نسبت به موقعیت‌های ۲، ۴، ۶ کمتر می‌باشد لذا این موقعیت نسبت به سه موقعیت دیگر در مقابل واکنش‌گرهای نوکلئوفیلی غیرفعال می‌باشد و از طرف دیگر احتمال انجام واکنش‌های الکتروفیلی را تقویت می‌کند بنابراین در واکنش با واکنش‌گر الکتروفیلی ابتدا موقعیت ۵ مورد حمله قرار می‌گیرد. در صورت حضور استخلاف مناسب این موقعیت می‌تواند مورد حمله نوکلئوفیلی قرار گیرد [۷].

۱-۳-۵- توتومری

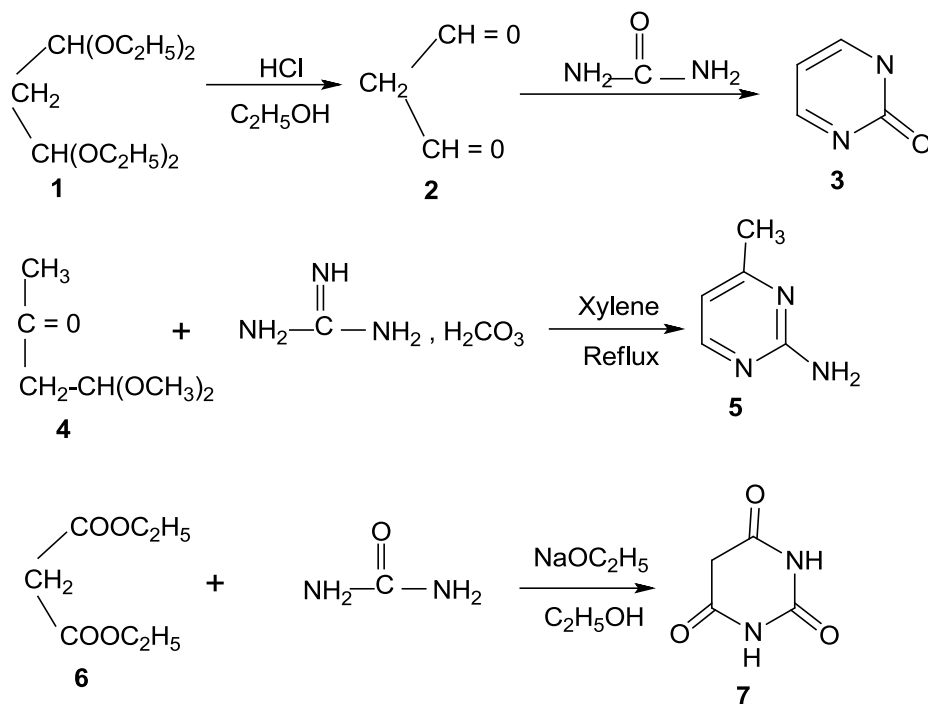
کربن‌های موقعیت ۲، ۴، ۶ با کمبود الکترون روبرو هستند این امر بر روی هترواتم‌های استخلافی واقع بر روی این مکان‌ها اثر می‌گذارد و اگر هترواتم درگیر استخلاف نباشد می‌تواند با پیریمیدین درگیر حالت‌های مختلف توتومری شود [۷].

در نظر گرفتن توتومری و تشخیص فرم غالب آن در سنتز مشتقات پیریمیدین مهم می‌باشد. مثلاً برای تهیه آلکوکسی پیریمیدین‌ها نمی‌توان از آلکیلاسیون ۴-هیدروکسی پیریمیدین استفاده کرد [۷].

۱-۴-۱- روش‌های سنتز پیریمیدین‌ها

۱-۴-۱-۱- تراکم سیستم سه کربنه با واحد شامل N-C-N

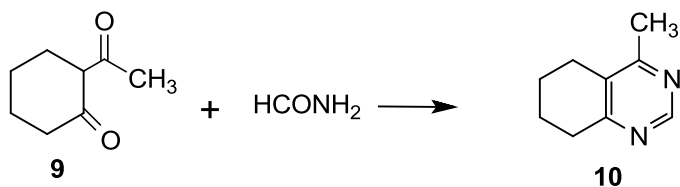
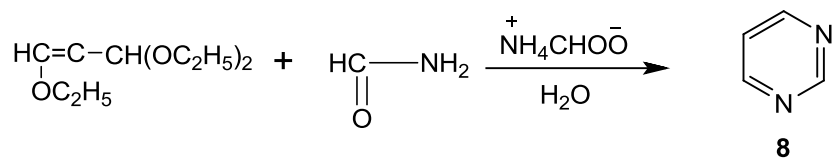
روش متداول در سنتز پیریمیدین‌ها متراکم شدن سیستم سه کربنه با یک واحد شامل N-C-N می‌باشد و برای این عمل حلقوی شدن می‌توان از ترکیباتی نظیر بتاکتوآلدئیدها، بتادی آلدئیدها، بتاکتواسترها و یا ترکیب‌های مختلف دیگر حاوی این گروه عاملی استفاده کرد. سیستم‌های کربن-نیترژن که برای این سنتز بکار می‌روند شامل تیواوره، آمیدین، اوره و یا گوانیدین می‌باشد [۸].



شکل ۱-۱۱ سنتز مشتقات پیریمیدین

۱-۴-۲- تراکم بتا-دی کربونیل ها با فرامید

در روش دوم سنتز پیریمیدین ها ترکیباتی از این خانواده به دست می آید که موقعیت ۲ در آنها اشغال نمی باشد. در این روش ترکیبات بتا-دی کربونیل را با فرم آمیدها متراکم می کنند [۹].

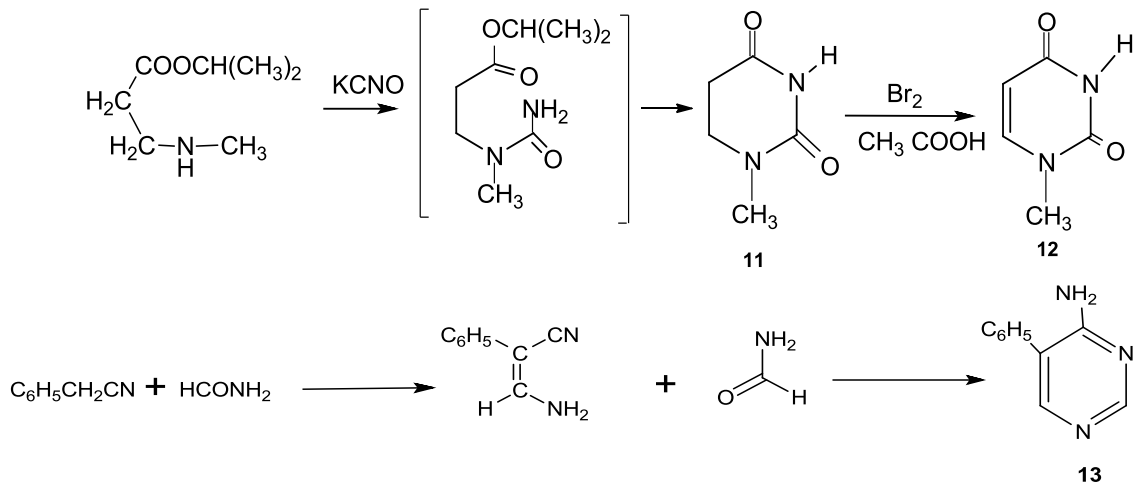


شکل ۱-۱۲ سنتز مشتقات پیریمیدین توسط تراکم بتا-دی کربونیل

۳-۴-۱- افزایش جزء شامل C-N به مولکول شامل C-C-C-N

سومین روش سنتز پیریمیدین‌ها عبارت است از اضافه کردن یک جزء C-N به مولکول شامل C-

C-C-N که این اجزاء در مولکول‌های زیادی مشاهده می‌شود [۹].



شکل ۱-۱۳ سنتز مشتقات پیریمیدین توسط افزایش جزء شامل C-N به مولکول شامل C-C-C-N

۵-۱- خواص شیمیایی پیریمیدین

می‌توان در شرایط ملایم واکنش‌های الکتروفیلی، نوکلئوفیلی، افزایشی و واکنش‌های اکسایش و

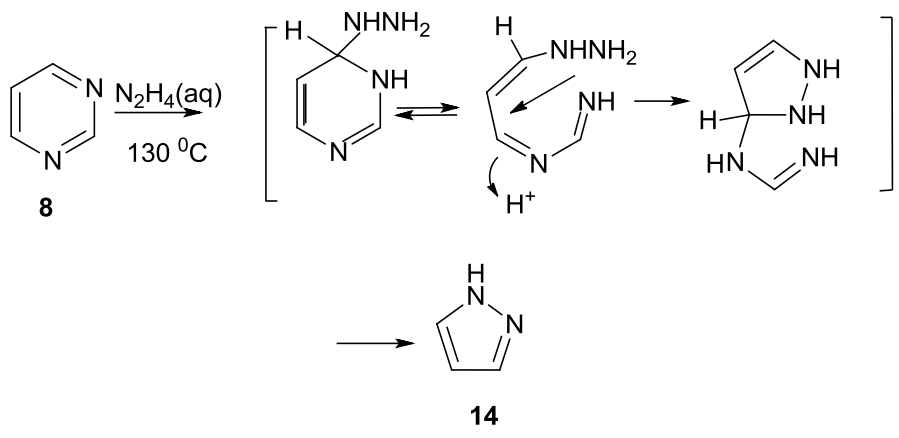
کاهش را روی حلقه پیریمیدین انجام داد [۹].

۱-۵-۱- واکنش با عوامل نوکلئوفیلی

دیازین‌ها در مقابل افزایش نوکلئوفیلی بسیار واکنش‌پذیر می‌باشند، برای مثال، پیریمیدین در اثر

حرارت دادن با محلول قلیایی و در طی فرآیندی که همراه با افزایش عامل هیدروکسید در مرحله اول

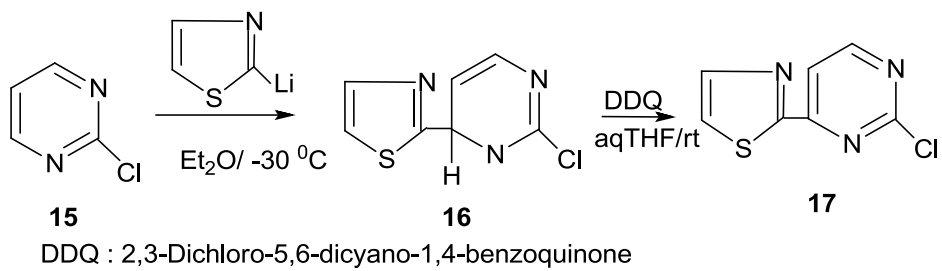
و سپس واکنش با هیدرازین در مرحله دوم می‌باشد تبدیل به پیرازول می‌گردد [۹].



شکل ۱-۲ واکنش پیریمیدین با هیدرازین هیدرات

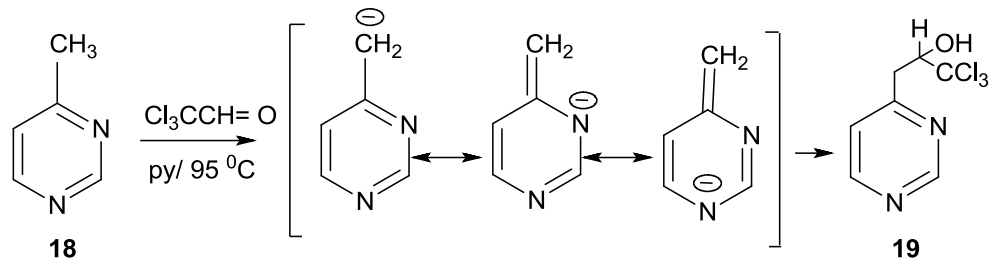
۱-۵-۲-آکیلاسیون و آریلاسیون

واکنش‌های جایگزینی نوکلئوفیلی بر روی کربن متصل به هالوژن و یا گروه متیل تیوی پیریمیدین صورت نمی‌گیرد [۱۰ و ۱۱].



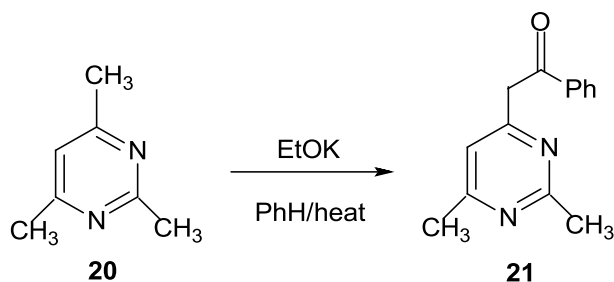
شکل ۱-۳ واکنش آکیلاسیون و آریلاسون ۲-کلرو پیریمیدین

آلکیل دی‌آزین‌ها به استثنای ۵-آلکیل پیریمیدین واکنش تراکمی را انجام می‌دهند. مکانیزم واکنش همراه با تشکیل آنیون حد واسط می‌باشد.



شکل ۱-۴ واکنش تراکمی ۵-آلکیل پیریمیدین

در پیریمیدین گروه آلکیل موقعیت ۴ سریعتر از موقعیت ۲ دپروتونه می‌شود [۱۲].

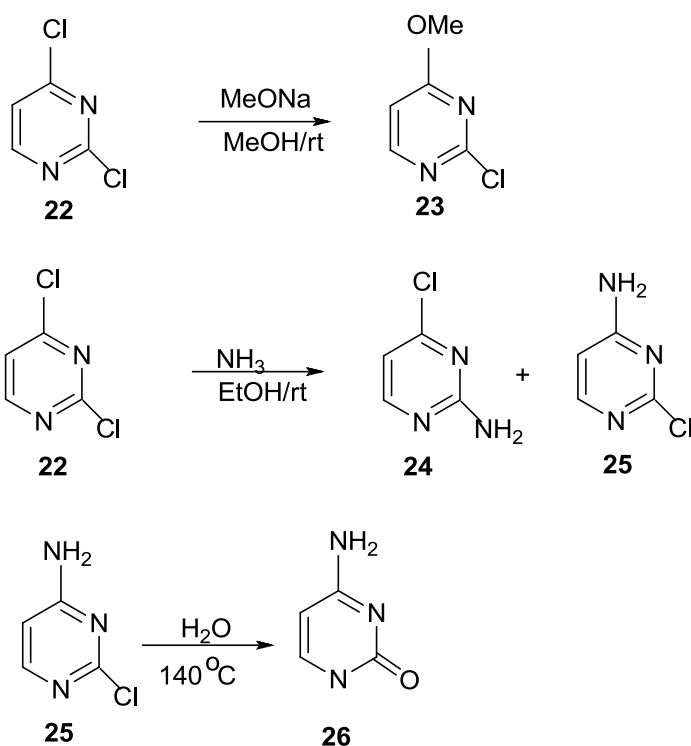


شکل ۱-۵ واکنش ۶،۴،۲-تری‌متیل‌پیریمیدین با اتیل‌بنزوات

۱-۵-۳- جایگزینی گروه ترک کننده بر روی پیریمیدین

غیر از ۵-هالوپیریمیدین تمام هالودی‌آزین‌ها با عوامل نوکلئوفیل ملایم نظیر آمین‌ها، تیولات‌ها و

آنیون‌های مالونات، با جایگزینی هالوژن واکنش می‌دهند [۱۳].

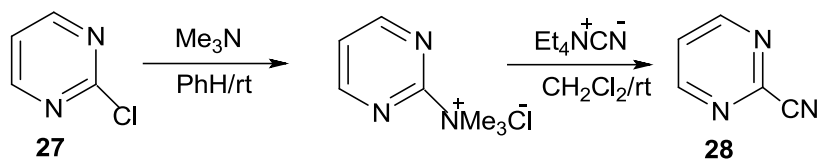


شکل ۱-۶ واکنش جایگزینی نوکلئوفیل‌های مختلف با پیریمیدین

جایگزینی نوکلئوفیلی هالوژن با آمونیاک و آمین در محیط اسیدی سریعتر انجام می‌شود بطور کلی

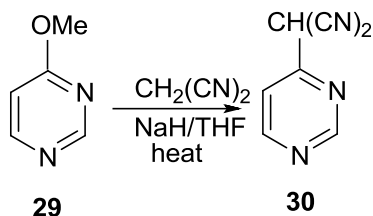
در صورتی که هتروسیکل پروتونه شده باشد سریعتر از هتروسیکل خنثی واکنش را انجام می‌دهد [۱۴].

روش دیگر جایگزینی هالوژن توسط آمین نوع سوم می باشد. نمک حاصل گروه ترک کننده بهتری می باشد [۱۴].



شکل ۷-۱ واکنش ۲-کلروپیریمیدین با تری‌متیل‌آمین

گروه متوکسی همچنان می تواند توسط کربانیون جایگزین شود [۱۵].

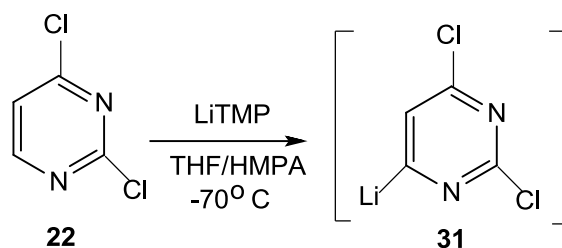


شکل ۷-۱ واکنش ۴-متوکسی پیریمیدین با مالونیتریل

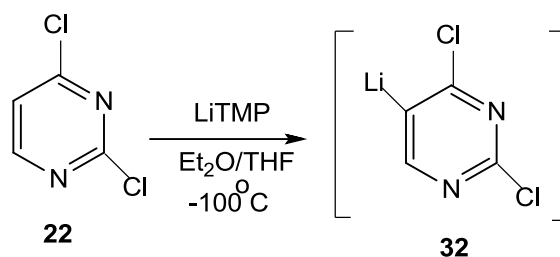
۴-۵-۱ مشتق‌های لیتیم‌دار پیریمیدین

لیتیم تترامتیل پی‌پیریدین برای کنترل سینتیکی پیوند کربن-فلز بکار برده می‌شود [۱۶]. در بعضی از موارد استفاده از دمای بالاتر برای کنترل ترمودینامیکی آنیون گزارش شده است [۱۷].

ترمودینامیکی

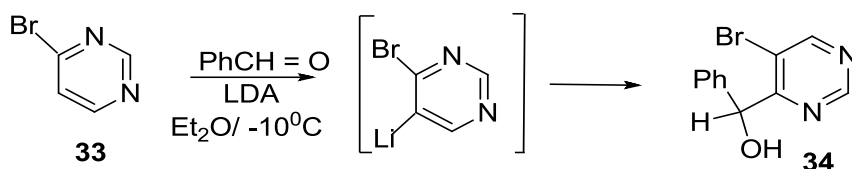


شکل ۸-۱ واکنش ترمودینامیکی ۲،۴-دی‌کلروپیریمیدین با لیتیم تترامتیل پی‌پیریدین



شکل ۹-۱ واکنش سینتیکی ۲،۴-دی کلروپیریمیدین با لیتیم تترا متیل پی پیریدین

با استفاده از LDA کربن موقعیت چهار ۵-برموپیریمیدین را می توان با لیتیم پیوند داد این واکنش در دمای پایین صورت می گیرد [۱۴].



شکل ۱۰-۱ واکنش ۴-برموپیریمیدین با بنزالدهید

۶-۱- بررسی تحقیقات انجام شده روی هسته پیریمیدینی

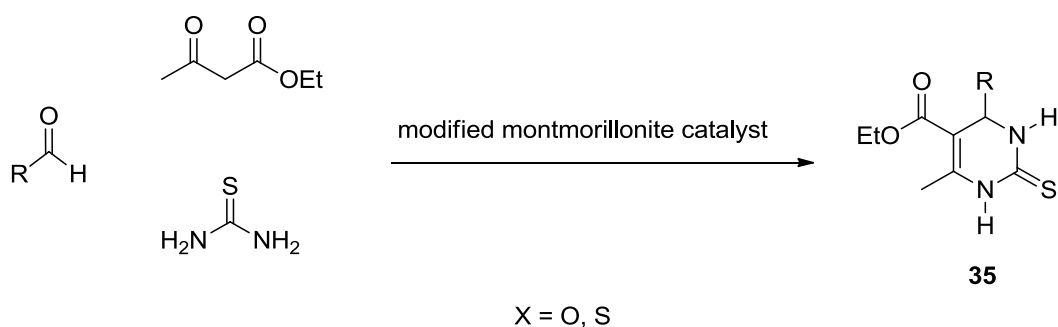
واکنش های چند جزئی آلی شامل سه یا تعداد بیشتری مواد شروع کننده مفید هستند، اگرچه واکنش یک محصول می دهد [۱۸]. این واکنش ها یک قسمت اصلی در سنتزهای آلی حاضر شامل کاهش زمان واکنش، افزایش سرعت، واکنش پذیری با بازده بالاتر و تکرار پذیری را تشکیل داده اند. تنوع، کارایی و دسترسی سریع به مولکول های دارای گروه های عاملی بزرگ و کوچک از خواص آنها است.

در سال ۱۸۹۳ شیمیدان ایتالیایی پیتر بیجینلی^۱ واکنش تراکم حلقه کاتالیز شده اسید از استواسات، بنزالدهید و اوره را گزارش داده است. این واکنش به سادگی توسط حرارت و مخلوطی از سه ترکیب حل شده در اتانول با مقدار کاتالیست اسید هیدروکلرید در دمای رفلکس انجام می شود. محصول این سنتز سه جزئی یک طرفه جدید با سرد کردن مخلوط واکنش رسوب داده و به وسیله بیجینلی با عنوان ۳،۴-دی هیدروپیریمیدین - ۲(۱H) - ان به درستی تشخیص داده شده بود [۱۹].

¹ Pietro Biginelli

مشتقات دی‌هیدروپیریمیدین در سال‌های اخیر علاقه و توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند، زیرا داری خواص درمانی و دارویی می‌باشند. به عنوان مثال: ضد ویروس [۲۰]، anti-Mitotic [۲۱]، ضد carcinogenic [۲۲]، ضد فشار خون [۲۳]، تعدیل کننده‌های کانال کلسیم [۲۴]، ضد α -1a [۲۵]، بازدارنده Ksp [۲۶]، FATP₄ [۲۷]، ضد قارچ [۲۸]، ضد neuropeptide [۲۹].

اخیراً روش‌های متنوعی برای توسعه واکنش بیجیلی شامل واکنش‌های فاز جامد [۳۰]، تابش مایکروویو [۳۱]، و واکنش‌های کاتالیستی [۳۲] توسعه پیدا کرده‌اند. در واکنش بیجیلی از یک آلدئید، و اوره یا تیواوره، در شرایط اسیدی قوی با بازده نسبتاً پایین، مشتقات دی‌هیدروپیریمیدین به دست آمدند (شکل ۱-۱۴) [۳۳-۳۴]. به مرور زمان در استفاده از کاتالیست در واکنش بیجیلی اصلاحاتی صورت گرفت، تعداد زیادی کاتالیست مثل: کلرید زیرکونیوم (IV) [۳۵]، ایندیم برمید (II) [۳۶]، رزین‌ایتربیم (III) [۳۷]، مایعات درونی (BMIMBF₄ و BMIMB₆) [۳۸]، سرب آمونیوم‌نیترات (CAN) [۳۹]، استات منگنز [۴۰]، تریفلات لانتانید [۴۱]، کلرید ایندیم (III) [۴۲]، کلرید لانتانیم [۴۳]، تریفلات مس [۴۴]، p-TsOH [۴۵]، KHSO₄ [۴۶]، NH₂SO₃H [۴۷]، H₃PMC₁₂O₄₀ [۴۸]، H₃PW₁₂O₄₀ [۴۹] و ... توسعه پیدا کردند.



شکل ۱-۱۴ روش تهیه مشتقات دی‌هیدروپیریمیدین

مکانیسم این واکنش در سال ۱۹۷۳ توسط سویت^۲ ارائه شد که شرح زیر است [۵۰].

² Sweet