

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 ملکشاہ

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 مرا بر نعمت بی کرانت توان شکر نیست ذره ذره وجودم برای تو و نزدیک شدن به تو

می‌تپد. ای مراد دکن تا دانش اندکم نه نزد بانی 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 همسرانم

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 محمد باخرد که با سه صدر و صبوری مرارتهایی 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 ناحیه‌گزين مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون ۲۲
- ۱-۱-۳- روش سنتزی ۲۲
- ۱-۲-۳- بررسی جهت‌گیری بسته‌شدن حلقه با استفاده از طیف IR و UV ۲۴
- ۲-۳- سنتز ۲-پروپارزیل‌تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) ۲۵
- ۳-۳- سنتز مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (a-f) با استفاده از بیس (تری‌فنیل 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

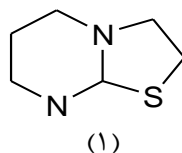
۱- شیمی تiazولوپیریمیدین‌ها

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].

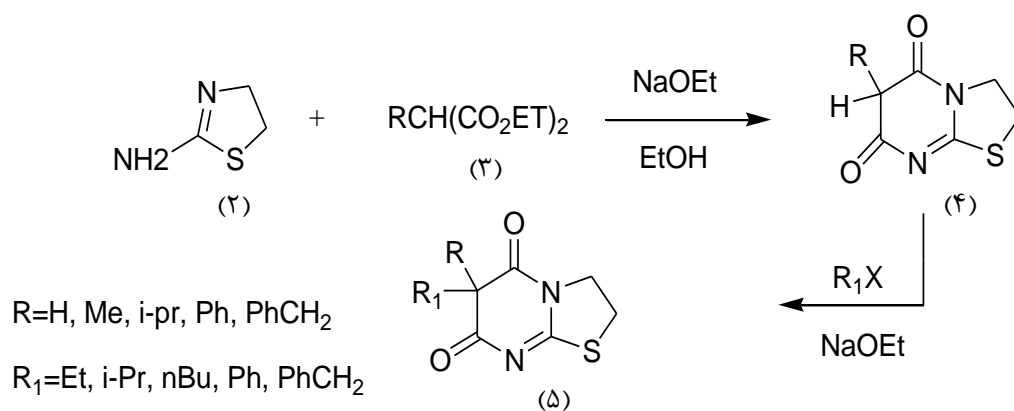
به طور کلی دو روش عمده در سنتز تiazولوپیریمیدین‌ها به کار گرفته شده است، یک روش سنتز حلقه‌ی تiazول و سپس اضافه کردن حلقه‌ی پیریمیدین و روشی دیگر سنتز حلقه‌ی پیریمیدین و به دنبال آن افزودن حلقه‌ی تiazول، که سیستم تiazولوپیریمیدین را کامل می‌کند.

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

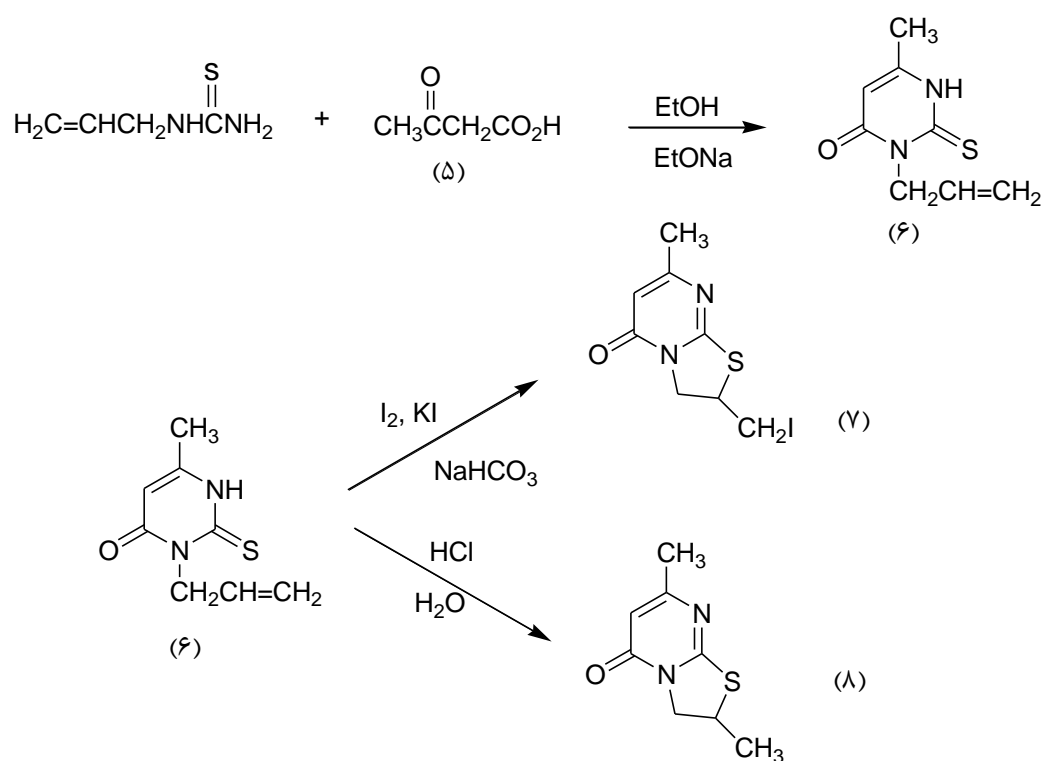


۱-۲- روش‌های سنتزی تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین

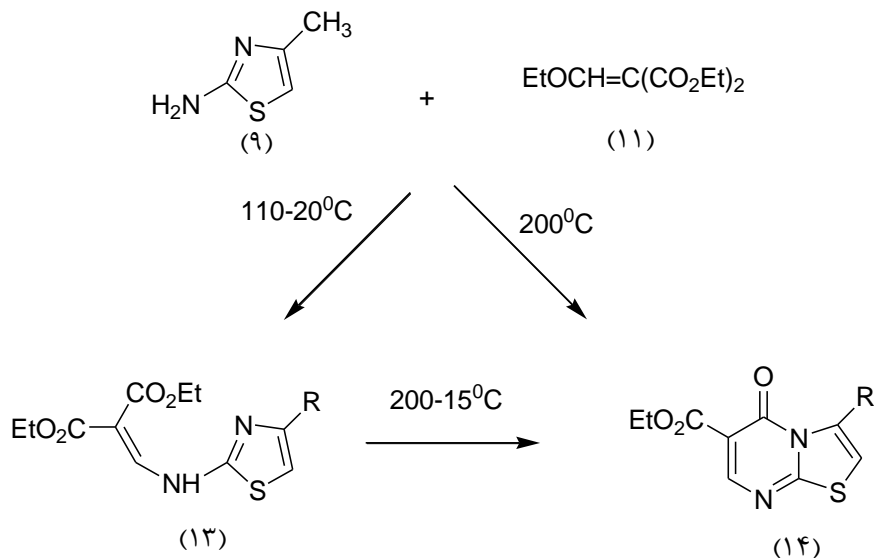
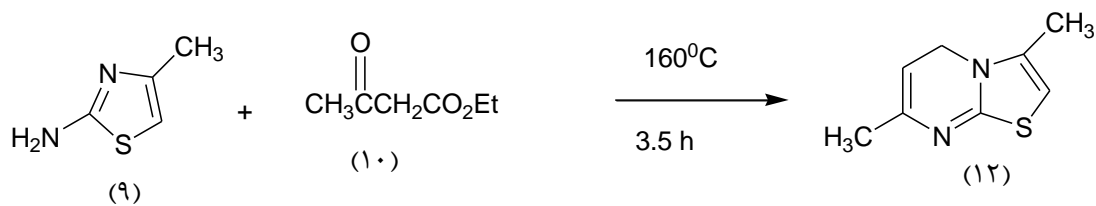
سنتز اولین تiazولوپیریمیدین در سال ۱۹۴۲ گزارش شده است، در این روش از واکنش ۲-آمینوتiazولین (۲) با اتیل‌مالونات یا مشتقات آن (۳)، تiazولو [a-۲,۳]پیریمیدین‌های ۴ و ۵ به دست آمده است [۲].



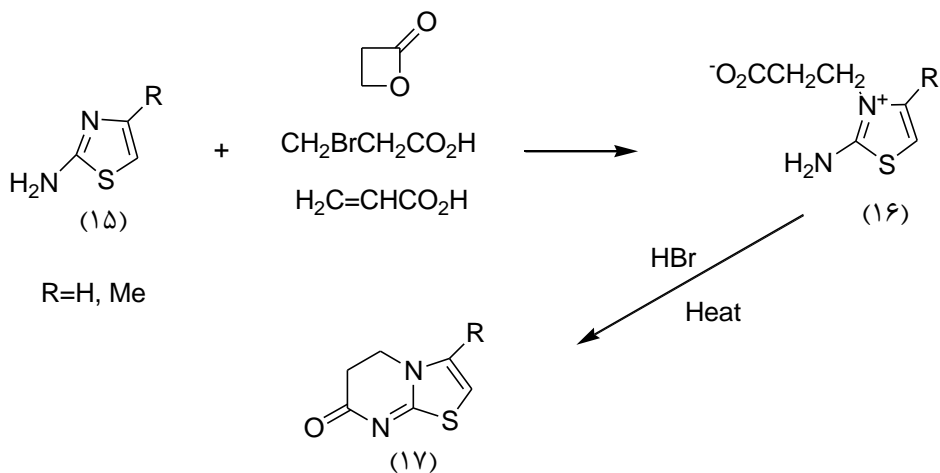
در سال ۱۹۴۸ تiazولو[۲،۳- α]پیریمیدین‌های (۷) و (۸) از حلقوی شدن ۱-آلیل-۴-متیل تیواوراسیل (۶) در حضور ید و یا هیدروکلریک اسید سنتز شده‌اند [۳].



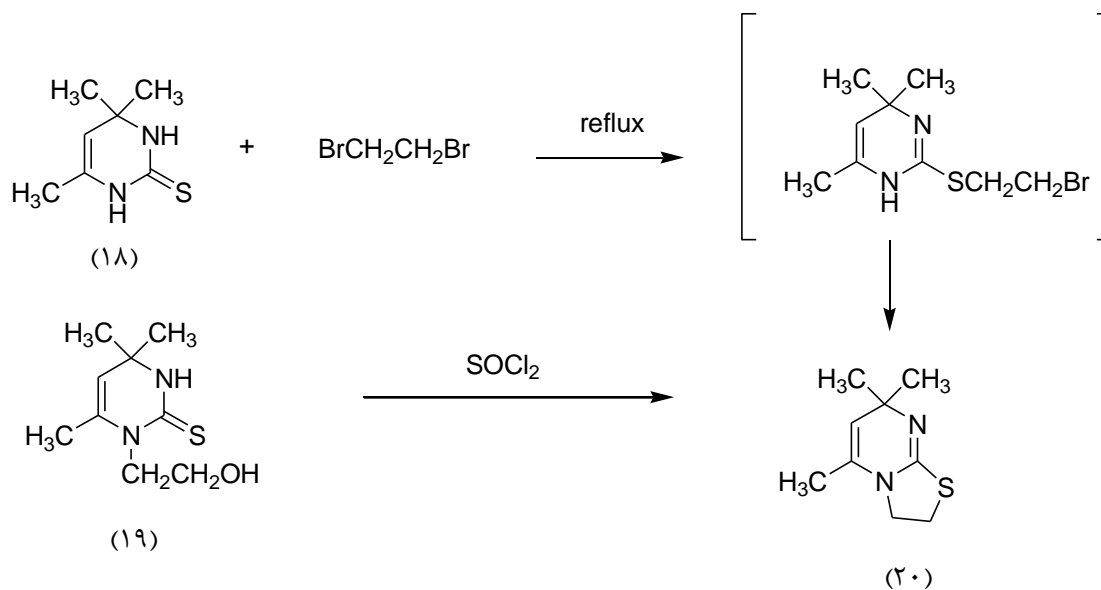
واکنش ۲-آمینو-۴-متیل تیازول (۹) با اتیل استواستات (۱۰) و اتیل β -توکسی متیلن مالونات (۱۱) به ترتیب ۳،۷-دی متیل-۵H-تiazولو[۲،۳- α]پیریمیدین-۵-اون (۱۲) و ۶-کربوکسیلات-۳-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳- α]پیریمیدین-۵-اون (۱۴) را از طریق واسطه‌ی (۱۳)، ایجاد کرده است [۴].



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)-تیازولپیرولیدین هیدرات (۱۶) می باشد، که در حضور اسید هیدروبرمیک غلیظ حلغوی شده و ۵،۶-دی هیدرو تیازولولو [۲،۳-*a*] پیریمیدین-۷-اون (۱۷) و مشتق ۳-متیل آن را ایجاد می کند [۵].



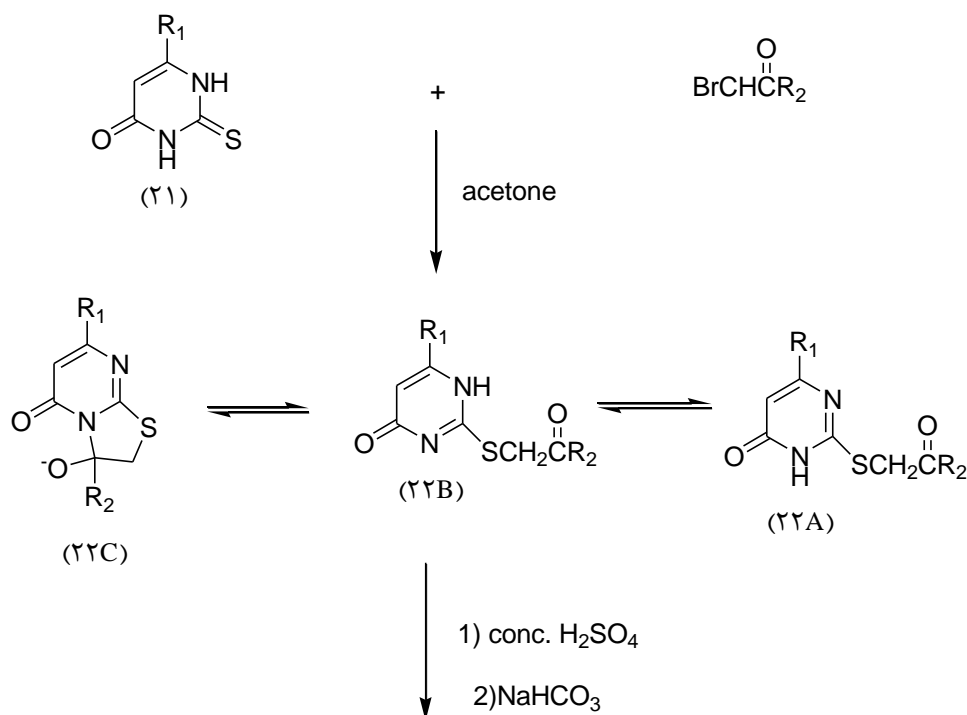
از واکنش ۲-مرکاپتو-۴،۴،۶-تری‌متیل-۱-دی‌هیدروپیریمیدین (۱۸) با اتیلن‌دی‌برمید، فقط تiazolidinopyrimidin (۲۰) ایجاد می‌شود که با محصول به دست آمده از حلقوی شدن ۱-β-هیدروکسی‌اتیل)-۲-مرکاپتو-۴،۴،۶-تری‌متیل-۱-دی‌هیدروپیریمیدین (۱۹) یکسان است [۶].

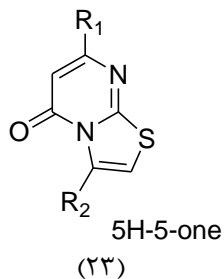


مشتقاتی از تiazولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین در سال ۱۹۶۷، سنتز شد و جهت‌گیری بسته شدن حلقه به وسیله مقایسه طیف UV آنها مورد مطالعه قرار گرفته است. در این تحقیق، ۲-تیواوراسیل یا ۶-متیل-۲-تیواوراسیل (۲۱) با برمواستون و فناسیل‌برمید وارد واکنش شد و کتوسولفیدهای (۲۲) را ایجاد کرده است. این کتوسولفیدها به صورت تاتومرهای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

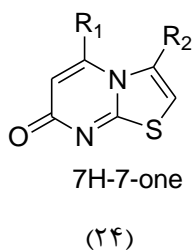
۶-متیل-۲-استونیل‌تیو-۴-پیریمیدینون (۲۲c) در حضور اسیدسولفوریک غلیظ ۷،۳-دی‌متیل تiazولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون (۲۳c) را با بهره بالا تولید می‌کند. به طور مشابه ۶-متیل-۲-فناسیل تیو-۴-پیریمیدینون (۲۲d) در اثر حلقوی شدن ۷-متیل-۳-فنیل تiazولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون (۲۳d) را ایجاد می‌کند. هنگامی که در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

تiazولو[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 $N-1$ به گروه کربونیل به وجود می‌آید، عامل اصلی بسته شدن حلقه از طریق $N-3$ 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].





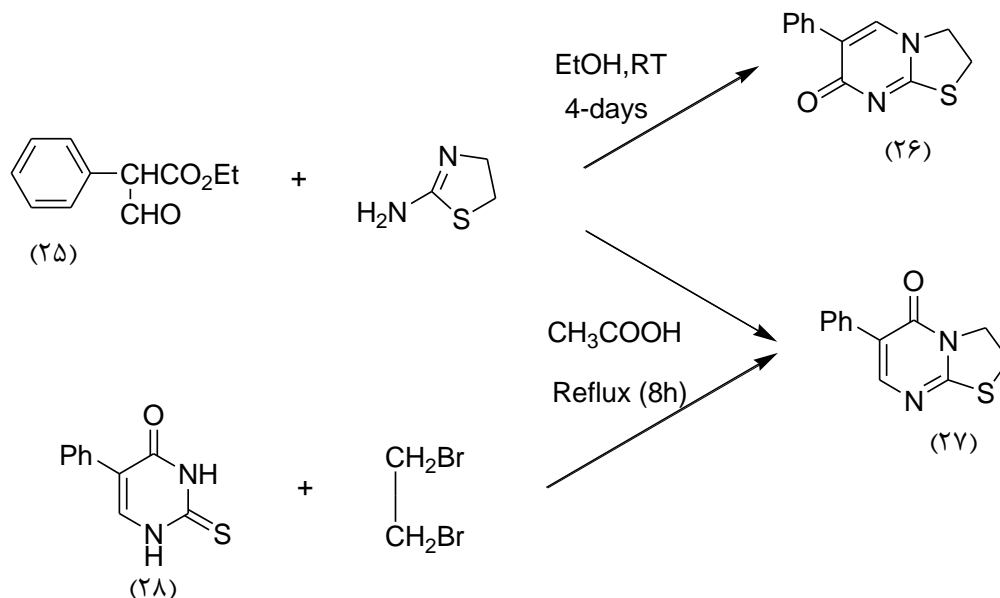
+



- 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. $R_1 = CH_3, R_2 = C_6H_5$

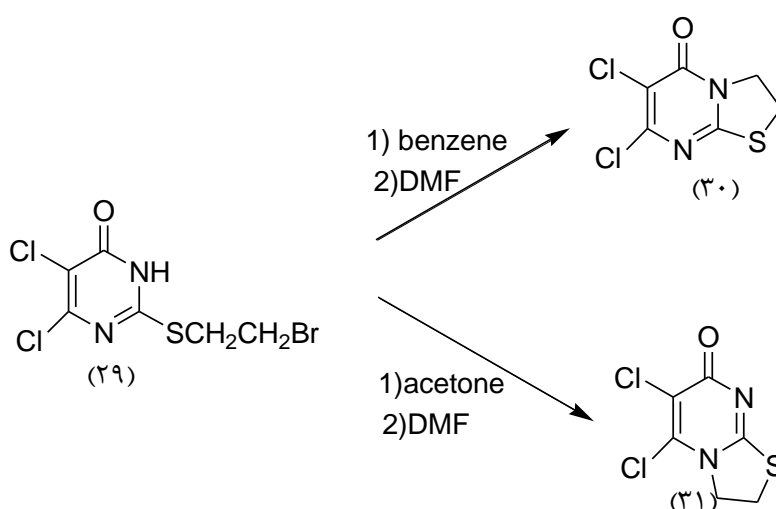
طیف UV مشتقات ۵H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۵اون (۲۳) جذب ماکزیمم (λ_{max}) را در طول موج بلندتری نسبت به مشتقات ۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷اون (۲۴) نشان می‌دهد [۷]. وقتی α -فرمیل استات (۲۵) با ۲-آمینوتiazولین در حلال اتانول و دمای اتاق وارد واکنش شود، ۶-فنیل-۷H-تiazولیدینو[۲،۳]پیریمیدین-۷اون (۲۶) به دست می‌آید.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



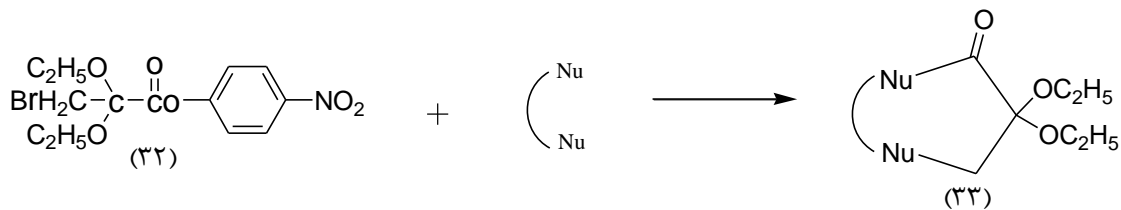
حلقوی شدن ۲- (۲-برمواتیل تیو)-۴،۵-دی کلروپیریمیدین-۶-اون (۲۹) در حلال‌های DMF، بنزن و استون دو محصول متفاوت ایجاد می‌کند. وقتی این ترکیب در دی‌متیل فرمامید حرارت داده

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.

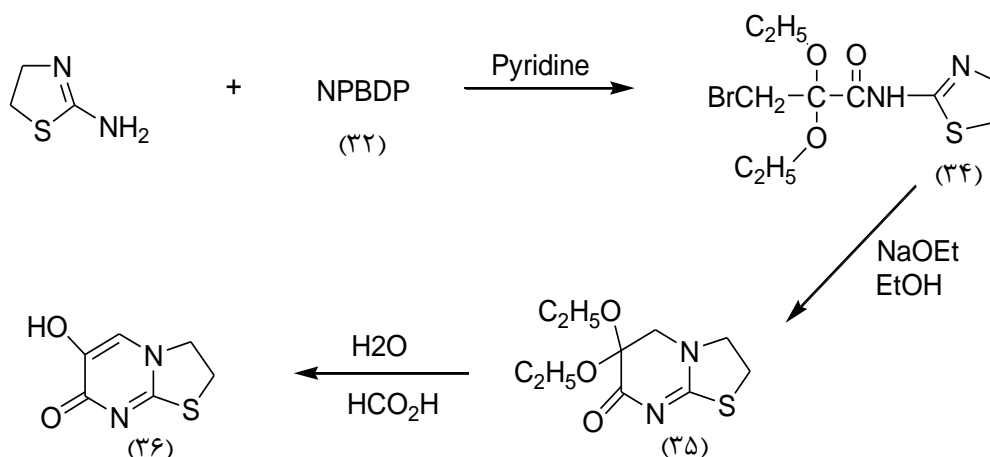


تشخیص ساختارهای (۳۰) و (۳۱) براساس طیف‌های IR انجام گرفته است. تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-اون‌ها جذب گروه کربونیل را در محدوده‌ی 1640 cm^{-1} نشان می‌دهند، در صورتی که این جذب در تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-اون‌ها، بین 1700 cm^{-1} می‌باشد [۱۰].

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.

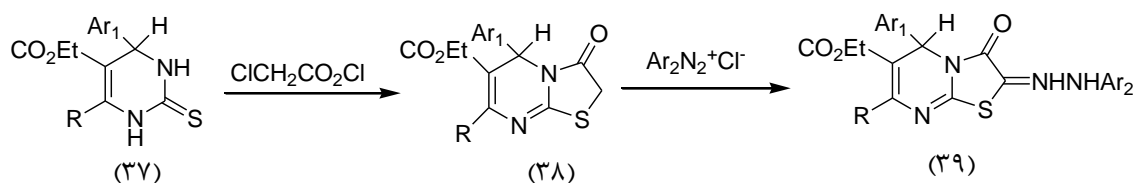


واکنش NPBDP با ۲-آمینوتیازولین در پیریدین، محصول تراکمی (۳۴) را با بهره‌ی ۷۱٪ ایجاد می‌کند. این ترکیب در حضور سدیم‌اتوکسید حل‌قوی شده و با بهره‌ی ۵۵٪ به کتال (۳۵) تبدیل می‌گردد. هیدرولیز این کتال در حضور فرمیک‌اسید، ۲،۳-دی‌هیدرو-۶-هیدروکسی‌تیازولو[۳-ا-۲] پیریمیدین-۷-اون (۳۶) را تولید می‌کند [۱۱].



همچنین واکنش (۳۷) با کلرواستیل کلرید، مشتقات اتیل-۵-آریل-۳-کسو-۲،۳-دی‌هیدرو-۵H-

تیازولو[۳-ا-۲]پیریمیدین-۶-کربوکسیلاتهای استخلاف شده در موضع ۷ (۳۸) را ایجاد می‌کند.



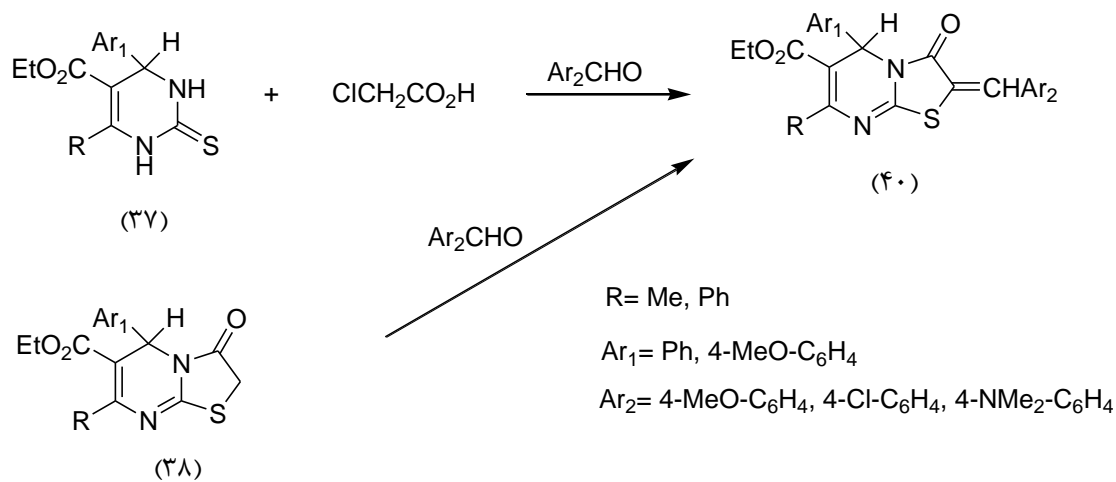
R= Me

Ar₁= Ph, 4-MeO-C₆H₄

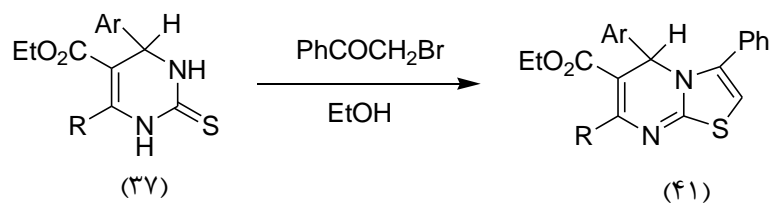
Ar₂=Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄

ترکیب (۳۸) با آریل دی‌آزونیوم کلریدها در حضور سدیم استات (PH=۸) جفت شده و مشتقات اتیل-۵-آریل-۳-و-کسو-۲-آریل هیدرازونوتیازولو [۲,۳-α] پیریمیدین-۶-کربوکسیلات‌های (۳۹) را ایجاد می‌کند.

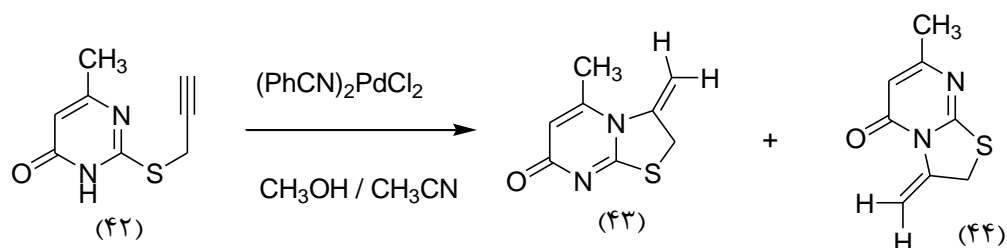
رفلاکس ترکیب (۳۷) با کلرواستیک اسید و آلدهیدهای آروماتیک در مخلوط استیک اسید، استیک‌انیدرید و سدیم استات مشتقات آریلیدن تیازولو پیریمیدین‌های (۴۰) را با بهره مناسب تولید می‌کند.



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



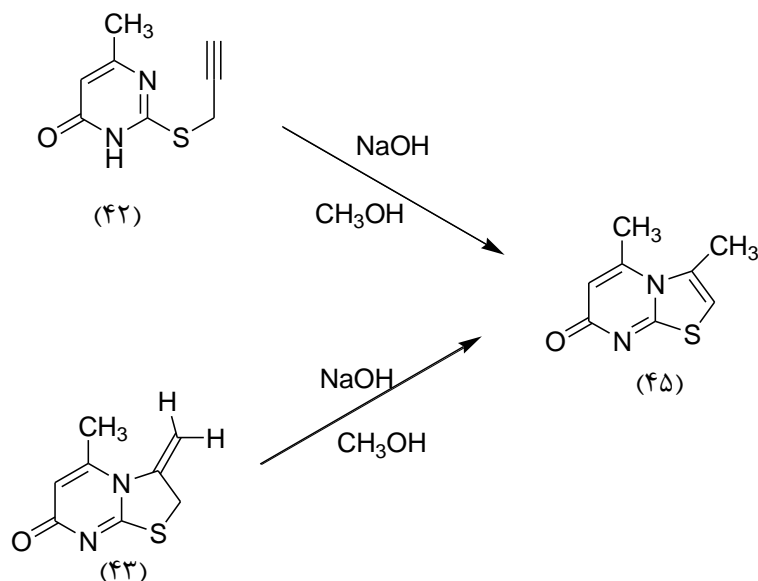
حلقوی شدن ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۴۲) در حضور بیس (بنزونیتریل) پالادیم (II) کلرید، مخلوطی از ایزومرهای ۳،۲-دی‌هیدرو-۳-متیلن-۵-متیل-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین (۴۳) و ۳،۲-دی‌هیدرو-۳-متیلن-۷-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۵-اون (۴۴) را تولید می‌کند.



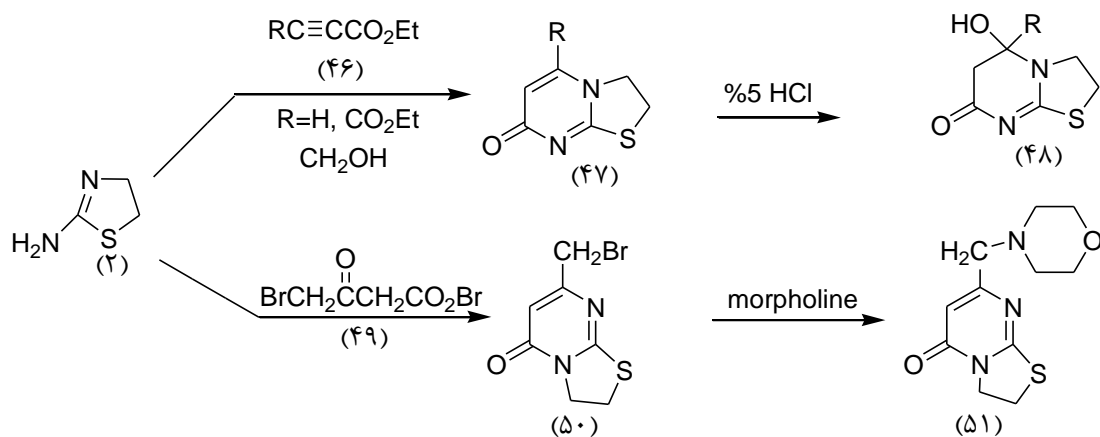
تشخیص ایزومرهای (۴۳) و (۴۴) با استفاده از طیف‌های UV و $^1\text{H NMR}$ به راحتی انجام پذیر است. در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۴۴)، پروتون‌های متیلن اگزو^۱ تحت تأثیر گروه کربونیل قرار دارد و اختلاف جابجایی شیمیایی آنها ۰/۶ ppm می‌باشد اما در ترکیب (۴۳) دو پروتون متیلن اگزو تقریباً جابجایی شیمیایی برابری 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-دی‌متیل-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۴۵) تولید می‌کند. این ترکیب از ایزومری شدن ۳،۲-دی‌هیدرو-۳-متیلن-۵-متیل-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۴۳) در حضور باز تشکیل می‌گردد [۱۳].

^۱. exo

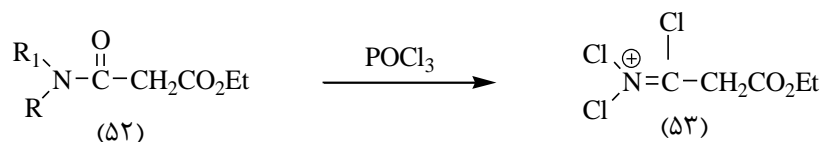


در سال ۱۹۸۸، تعدادی از ۳،۲-دی‌هیدرو-۷H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-ون‌های استخلاف شده در موقعیت ۵ (۴۷) از واکنش ۲-آمینوتiazولین (۲) با استیلن کربوکسیلات‌های (۴۶) به دست آمده‌اند، که در واکنش با HCl رقیق به ۵-هیدروکسی-۲،۳،۵،۶-تتراهیدرو-۷H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین (۴۸) تبدیل می‌گردند.

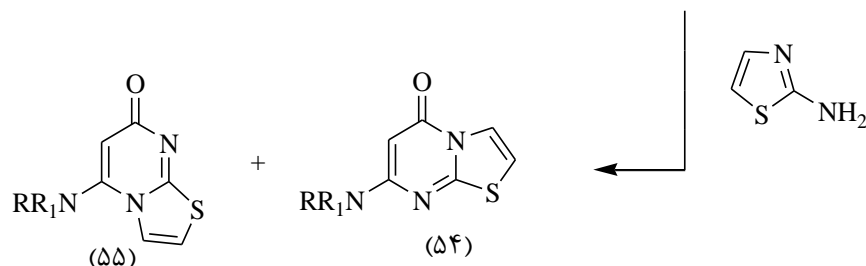


واکنش ۲-آمینوتiazولین با ۷-برواستواستیل‌برمید (۴۹)، ترکیب ۷-برومومتیل-۳،۲-دی‌هیدرو-۵H-تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین-۵-ون (۵۰) را ایجاد می‌کند. واکنش این ترکیب با مورفولین منجر به تشکیل مشتق ۷-مورفولینومتیل آن (۵۱) می‌گردد [۱۴].

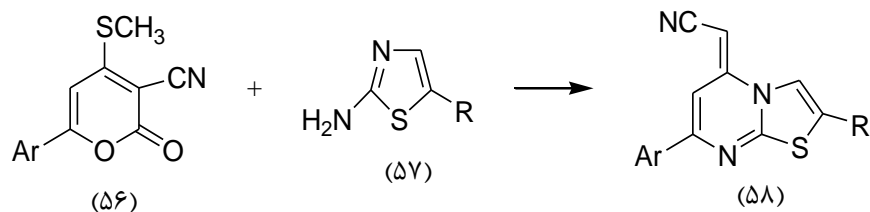
واکنش ترکیب (۵۲) با POCl_3 ، مشتق ایمینوکلرید مربوطه (۵۳) را ایجاد می‌کند که از واکنش این ترکیب با ۲-آمینوتیازول، مخلوطی از ایزومرهای N,N - دو استخلافی ۵-آمینو-۷H-تیازولو پیریمیدین [۲،۳- a] و ۷-ان‌های (۵۴) و (۵۵) تشکیل می‌گردد [۱۵].



R=Me, Et
R₁=Me, Et, CH₂Ph
NRR₁=Pyrrolidino

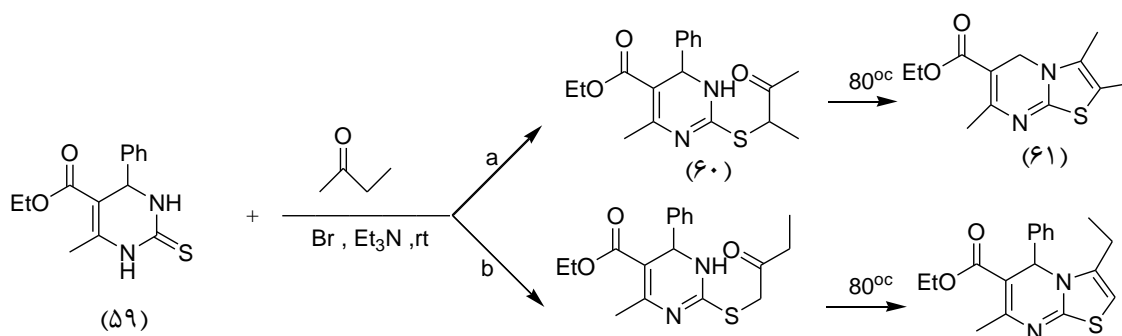


از واکنش ۶-آریل-۳-سیانو-۴-متیل تیو-۲H-پیران-۲-اون (۵۶) با ۲-آمینو تیازولو (۵۷) طی واکنش تبدیل حلقه بدون استفاده از حلال در دمای $100-130^\circ\text{C}$ محصول تیازولو [۲،۳- a] پیریمیدین تشکیل می‌شود. در این واکنش در اثر حمله نوکلئوفیلی نیتروژن آمین حلقه تیازولو به کربن موقعیت ۶ پیران که مرکز الکتروفیل است صورت می‌گیرد و به دنبال آن به وسیله واکنش کربوکسیل زدایی و خروج کربن دی‌اکسید (CO_2) و متیل‌سولفید (SCH_3) محصول ۷-آریل تیازولو [۲،۳- a] پیریمیدین-۵-یلیدون استونیتریل (۵۸) تولید می‌گردد [۱۶].



Ar= 3-ClC₆H₄ R= H
Ar= 4-ClC₆H₄ R= SC₃H₇

در سال ۲۰۱۱ در یک روش تک ظرفی سنتز مشتقات تiazولو[۲،۳-*a*]پیریمیدین در درجه حرارت کنترل شده انجام شده است. در این سنتز از واکنش ۵-توکسی کربونیل-۶-متیل-۴-آریل-۳،۴-دی هیدرو-۲(۱H)-پیریمیدین-۲-تیون (۵۹) با ترکیبات H α کربونیل کتون‌ها در حضور برم و باز تری اتیل‌آمین محصول (۶۱) را تولید می‌کند. در ابتدا از واکنش دی هیدروپیریمیدین-۲-تیون (۶۰) با کتون (DHPMS) در حضور برم و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه واسطه (۶۰) تولید می‌شود. این واسطه تنها از مسیر (a) که در آن برم در موقعیت H α کتون قرار گرفته است تولید می‌شود. این واسطه سپس تحت تاثیر حرارت در دمای ۸۰°C حلقوی شده و منجر به تولید محصول (۶۱) می‌شود [۱۷].



فصل دوم

واکنش‌های جفت شدن کربن-کربن

(سونوگاشیرا)

۲- واکنش جفت شدن پیوند کربن-کربن

۲-۱- واکنش سونوگاشیرا^۱

اولین بار در سال ۱۹۷۵، کنکیچی سونوگاشیرا^۲ و هاگیهارا^۳ جفت شدن بین یک آلکین انتهایی را با آریل هالیدها و وینیل هالیدها انجام دادند که بعدها به نام جفت شدن سونوگاشیرا^۳ نامیده شد [۱۸].

کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش کمپلکس پالادیم صفر و نمک هالید مس (I) می‌باشند که کمپلکس پالادیم، از طریق فرآیند «افزایش اکسایشی» تداخل در پیوند کربن-هالوژن را انجام داده و هالیدهای آلی را فعال می‌کند. در این واکنش از کمپلکس پالادیم-فسفین نظیر تتراکیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم استفاده می‌شود؛ ولی اغلب، کمپلکس‌های پالادیم (II) در دسترس می‌باشند، که در واکنش از طریق مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابند. از طرف دیگر، هالیدهای مس (I) با آلکین انتهایی در حضور یک باز مانند تری‌اتیل‌آمین واکنش داده و استیلیدمس (I) را تولید می‌کنند که به عنوان یک واکنشگر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲-۲-۱- شرایط واکنش

خنثی کردن هیدروژن هالید که محصول جانبی واکنش می‌باشد نیاز به حضور بازهایی نظیر تری‌اتیل‌آمین دارد که گاهی به عنوان حلال واکنش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکنش جفت شدن سونوگاشیرا، در جو خنثی انجام می‌شود که برای جلوگیری از اکسید شدن کمپلکس پالادیم صفر می‌باشد. اخیراً با پیشرفت کاتالیزگرهای آلی-فلزی پالادیم پایدار در هوا، انجام واکنش را در شرایط اتمسفر ممکن می‌سازد [۱۸].

^۱ - Sonogashira reaction

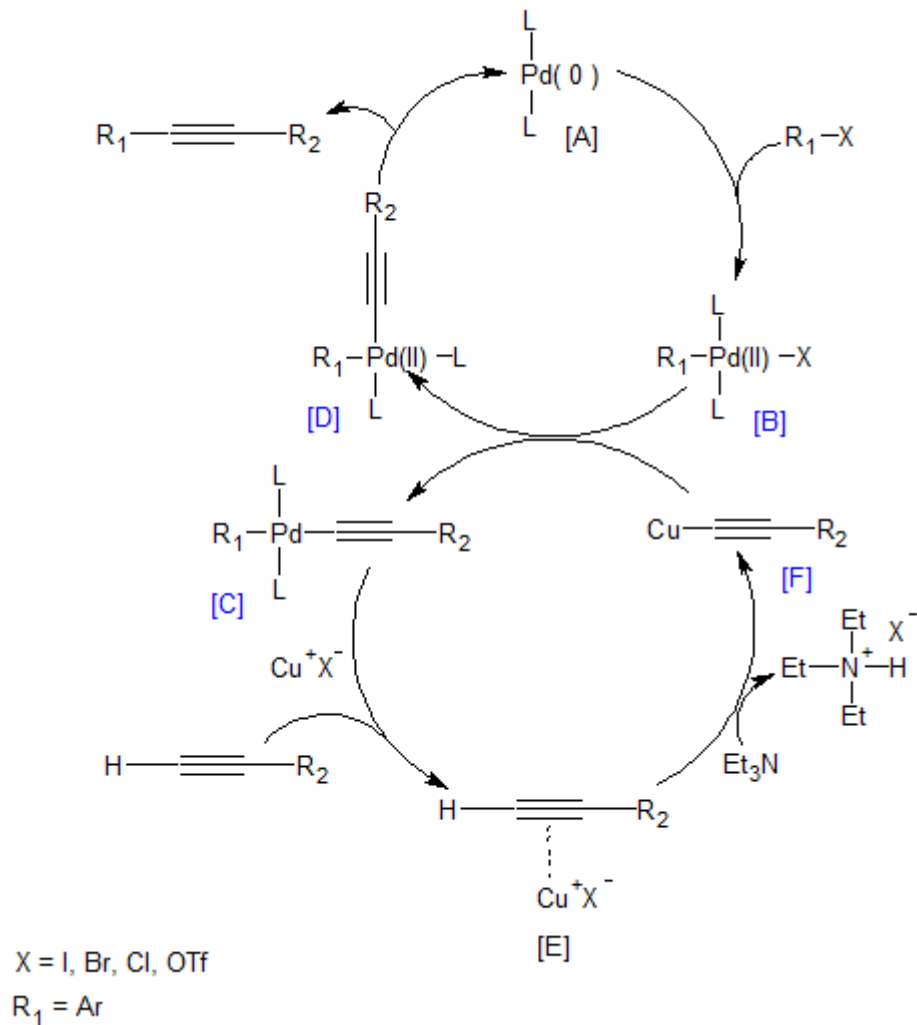
^۲ - Kenkichi Sonogashira and Hagihara

^۳ - Sonogashira coupling

۲-۲-۲- مکانیسم واکنش

مکانیسم واکنش به خوبی مشخص نیست اما یک چرخه پالادیم-مس مشاهده می‌شود که

براساس اطلاعات موجود در طرح (۱-۲) نشان داده شده است [۱۹].



طرح (۱-۲)

در چرخه پالادیم ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر [A] در عمل تداخل با آریل هالید یا تریفلات در یک فرآیند «افزایش اکسایشی»^۱ به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس [B] به دست می‌آید. کمپلکس به دست آمده با استیلید مس که در چرخه مس تولید می‌شود وارد واکنش شده و

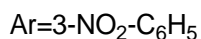
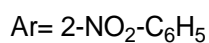
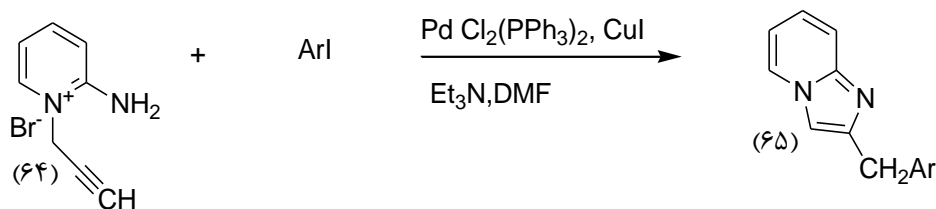
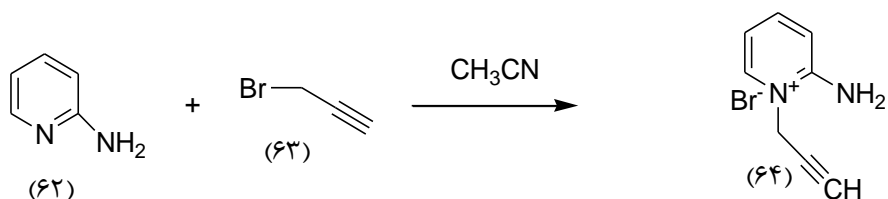
^۱- Oxidative addition

کمپلکس [C] را ایجاد می‌کند. کمپلکس [D] از طریق ایزومری شدن ترانس به سیس تشکیل می‌شود و در نهایت محصول واکنش طی فرآیند «حذف کاهشی»^۱ با تولید پالادیم صفر جداسازی می‌گردد. مهمترین علت نامعلوم بودن مکانیسم، به مرحله حذف پروتون آلکین انتهایی بر می‌گردد و آمین‌های مورد استفاده نظیر دی‌اتیل‌آمین یا تری‌اتیل‌آمین به تنهایی مؤثر نیستند. بنابراین پیشنهاد شده است که مرحله پروتون زدایی پس از تشکیل اولین کمپلکس - پای آلکین [E] صورت می‌گیرد. ترکیب آلی - فلزی مس [F] در حضور باز تشکیل شده و در ادامه این ترکیب با حدواسط پالادیم [B] واکنش داده و مجدداً هالید مس (I) را ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد استیلید مس از طریق فرآیند «حذف کاهشی»، کاتالیزگر پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می‌دهد. در ابتدا یک کمپلکس دی آلکین-پالادیم (II) تشکیل می‌شود که در نهایت به تولید دی‌استیلن و پالادیم صفر منجر می‌گردد که به عنوان یک واکنش جانبی محسوب می‌شود [۱۹].

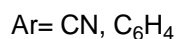
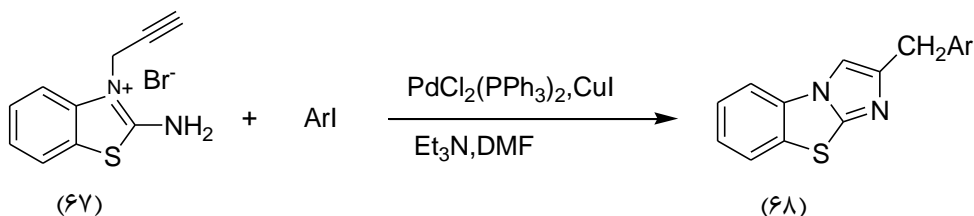
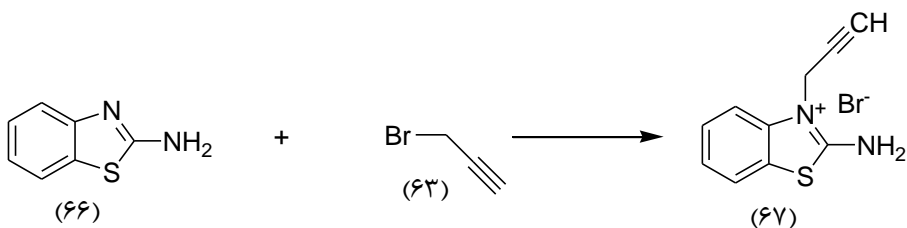
در این فصل به چند مثال از سنتز ترکیبات هتروسیکل که در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، اشاره شده است.

در سال ۲۰۰۸، مشتقات جدیدی از ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱،۲-*a*]پیریدین (۶۵) از واکنش ۲-آمینوپیریدین (۶۲) با پروپارژیل‌برمید (۶۳) در اثر رفلکس ترکیب ۲-آمینو-۱-۲-پروپینیل)پیریدینیوم‌برمید (۶۴) بدست آمده است. در ادامه واکنش ترکیب (۶۴) با آریل‌یدید در حضور کاتالیزگرهای بیس(تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) محصول (۶۵) ایجاد شده است [۲۰].

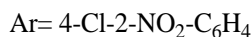
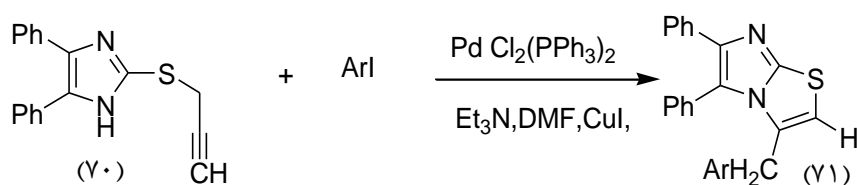
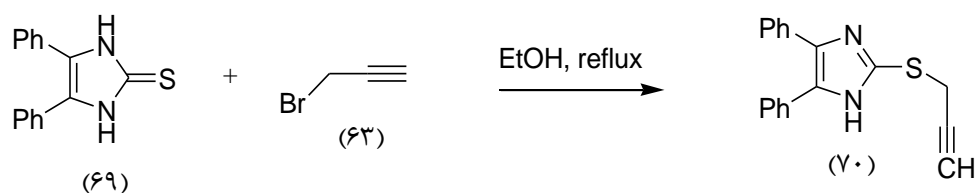
^۱ - Reductive elimination



واکنش ۲-آمینو[۱،۳]بنزوتیازول (۶۴) با پروپارژیل برمید (۶۳) برای تهیه مشتقاتی از ۲-آمینو-۳-پروپینیل[۱،۳]بنزوتیازولونیوم برمید (۶۷) استفاده شده است. در ادامه، این ترکیب (۶۷) با آریل‌های مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید ویدیمس (I) در دمای اتاق وارد واکنش شده‌اند، محصول ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱،۳]بنزوتیازول (۶۸) ایجاد شده است [۲۱].



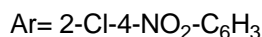
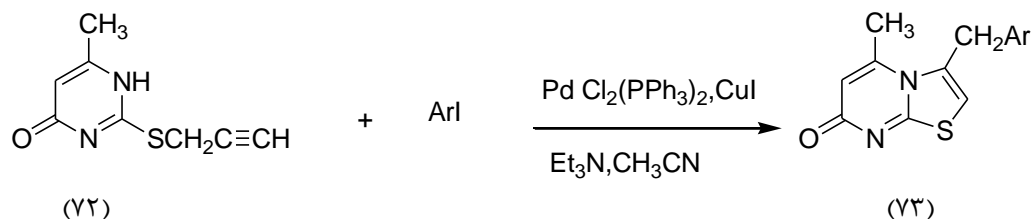
در مثالی دیگر، از واکنش ۴،۵-دی فنیل ایمیدازول-۲-تیون (۶۹) [۲۲] با پروپارژیل برمید (۶۳) در شرایط رفلکس در حلال اتانول، ترکیب ۴،۵-دی فنیل-۲-پروپارژیل مرکاپتوایمیدازول (۷۰) تهیه شده است. در ادامه‌ی واکنش ترکیب (۷۰) با آریل یدیده‌های متفاوت در حضور بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید، یدیدمس (I) و تری اتیل آمین به آسانی واکنش داده و مشتقات ۳-آریل ایمیدازو[۱،۳][b-۲،۱]تiazول (۷۱) را تولید کرده است [۲۳].



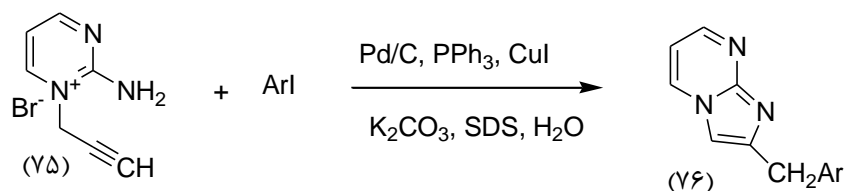
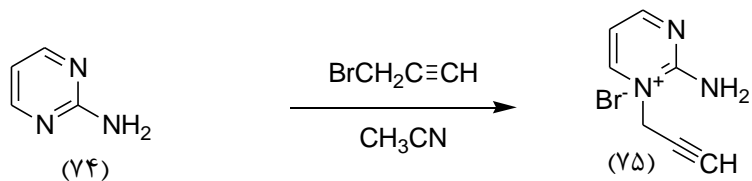
مشتقات جدیدی از ۳-بنزیل-۵-متیل-۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۷۳) از واکنش

۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۲) با آریل یدیده‌های مختلف در حضور کاتالیزگر پالادیم-

مس سنتز شده است [۲۴].



در سال ۲۰۱۰ از واکنش ۲-آمینوپیریمیدین (۷۴) با آلکین انتهایی تحت شرایط سونوگاشیرا محصول (۷۵) ایجاد شده است. واکنش این ترکیب در حضور کاتالیزگر پالادیم کربن، سدیم لوریل سولفات (SDS) و باز K_2CO_3 در حلال آب و دمای $70^\circ C$ مشتقات ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱,۲-*b*]پیریمیدین‌ها (۷۶) را ایجاد نموده است [۲۵].



Ar= 4-Cl-C₆H₄

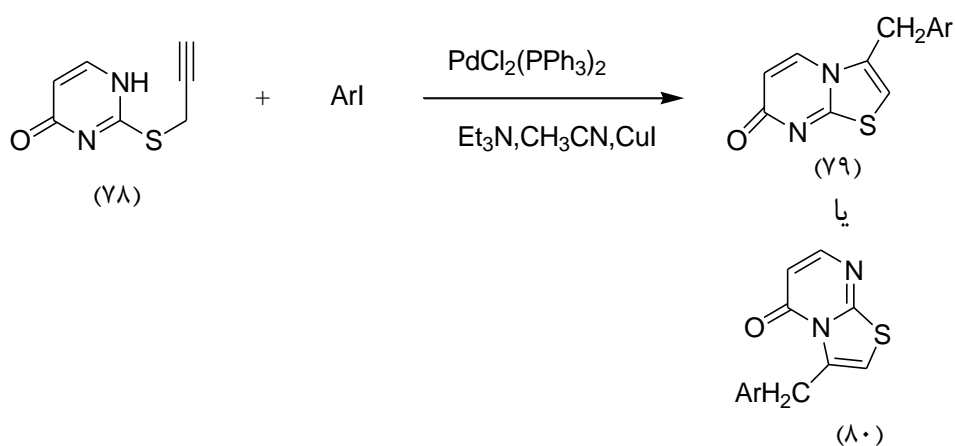
Ar= 4-Br-C₆H₄

فصل سوم

بحث و بررسی نتایج

۳- بحث و بررسی نتایج

روش‌های متعددی برای سنتز تiazولوپیریمیدین‌ها گزارش شده است. در این پروژه مشتقات جدید ۳-بنزیل تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین (۷۹) از واکنش ۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدمس (I) با بهره‌ی بالا سنتز شده است.

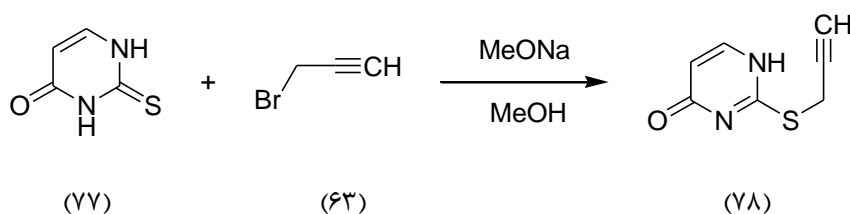


۳-۱- بررسی سنتز ناحیه گزین مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو [a-۲,۳]

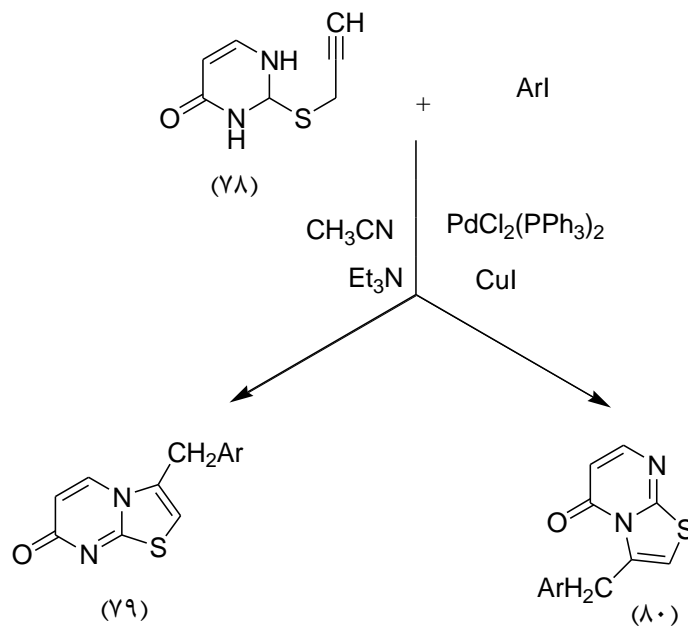
پیریمیدین-۷-اون

۳-۱-۱ روش سنتزی

از واکنش ۲-تیواوراسیل (۷۷) با پروپارژیل برمید (۶۳) در حضور سدیم متوکسید و حلال متانول در شرایط دمایی اتاق، ۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) تهیه شد.



این ترکیب با آریل‌یدیدها در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیمس (I) در حلال استونیتریل و بازتری‌اتیل‌آمین در دمای اتاق وارد واکنش شده و مستقیماً تiazولو[α -2,3]پیریمیدین‌ها را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کند. در ترکیب (78) افزایش $N-1$ یا $N-3$ به پیوند سه‌گانه دو جهت‌گیری متفاوت را در بسته شدن حلقه ایجاد می‌کند. بنابراین هنگام حلقوی شدن احتمال تشکیل دو محصول یعنی مشتقات 3-بنزیل-7H-تiazولو[α -2,3]پیریمیدین-7-اون (79) و 3-بنزیل-5H-تiazولو[α -2,3]پیریمیدین-5-اون (80) وجود دارد. اما این واکنش‌ها ناحیه‌گزين هستند و منحصرأً، یک نوع محصول به صورت انتخابی ایجاد می‌گردد. یعنی افزایش $N-1$ به پیوند سه‌گانه و بسته شدن حلقه، که منجر به تشکیل 7H-تiazولو[α -2,3]پیریمیدین-7-اون (79) می‌شود. با استفاده از طیفهای IR، UV، ساختار (79) اثبات می‌گردد.

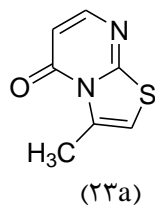


7H-تiazولو[α -2,3]پیریمیدین-7-اون

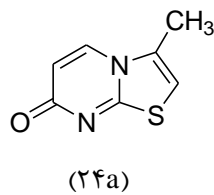
5H-تiazولو[α -2,3]پیریمیدین-5-اون

۳-۲-۱- بررسی جهت گیری بسته شدن حلقه با استفاده از طیف IR و UV

برای تشخیص ایزومرهای ۷H-تiazولو[۲,۳]a-پیریمیدین-۷-اون (۷۹) و ۵H-تiazولو[۲,۳]a-پیریمیدین-۵-اون (۸۰) از یکدیگر، استفاده از داده‌های IR و UV بعنوان یک شاهد استفاده می‌شود. ۷H-تiazولو[۲,۳]a-پیریمیدین-۷-اون (۲۴a) جذب گروه کربونیل را در محدوده 1640 cm^{-1} و ΔH -تiazولو[۲,۳]a-پیریمیدین-۵-اون (۲۴b) همین جذب را بین 1700 cm^{-1} نشان می‌دهد [۱۰]. بنابراین از مقایسه IR ترکیب (۷۹) (جدول ۳-۲) با IR ترکیب (۲۴a) و (۲۴b) نتیجه می‌گیریم جهت گیری از سمت ۷H-تiazولو[۲,۳]a-پیریمیدین-۷-اون (۷۹) می‌باشد. همچنین از مقایسه IR و UV ترکیب مورد نظر (۷۹) با ترکیب (۷۳) توسط آریل‌یدیدهای مشابه جهت گیری از سمت ۷H-۷-ون تایید می‌گردد (جدول ۳-۱) [۲۴].

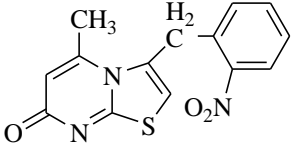
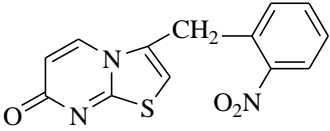
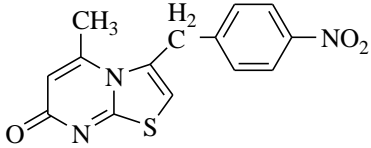
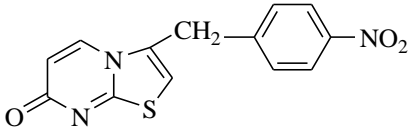


$$\nu_{\text{C=O}} = 1700\text{ cm}^{-1}$$



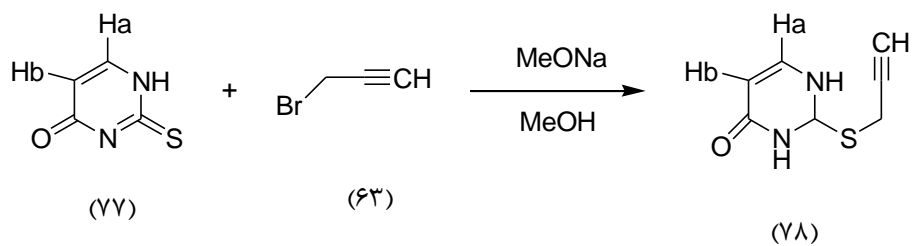
$$\nu_{\text{C=O}} = 1640\text{ cm}^{-1}$$

جدول (۱-۳) مقایسه داده‌های طیف‌های UV و IR ترکیبات

ترکیب	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\nu_{\text{C=O}} (\text{cm}^{-1})$
	۲۷۶	۱۶۳۵
	۲۷۲	۱۶۴۰
	۲۷۸	۱۶۳۵
	۲۷۳	۱۶۴۵

۳-۲- سنتز ۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸)

از واکنش ۲-تیوآوراسیل (۷۷) با پروپارژیل برمید (۶۳) در حضور سدیم متوکسید و حلال متانول در شرایط دمای اتاق، ترکیب ۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) با دمای ذوب 152°C و بهره واکنش ۷۸٪ تهیه شد.

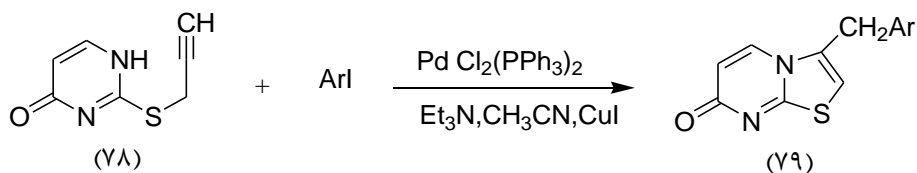


طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون CH پروپنیل را به صورت یکتایی در δ ۲/۱، پروتون‌های متیلن را به صورت دوتایی در δ ۳/۹، همچنین روی حلقه پیریمیدین پروتون Hb به صورت دوتایی در δ ۶/۱، پروتون Ha به صورت دوتایی در δ ۷/۸ و پروتون متصل به نیتروژن در δ ۱۳/۰۵ ظاهر شده است. (طیف شماره ۱)

طیف مادون قرمز ترکیب (۷۸) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به کربونیل آمیدی را در ناحیه 1645 cm^{-1} و پیک‌های جذبی کششی $\text{C}\equiv\text{C}$ را در 2100 cm^{-1} و C-H استیلنی را در 3200 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۲)

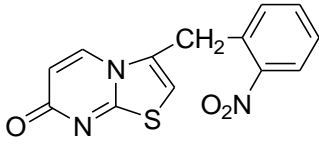
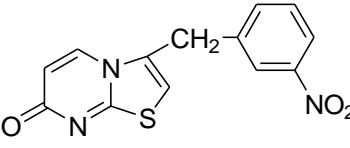
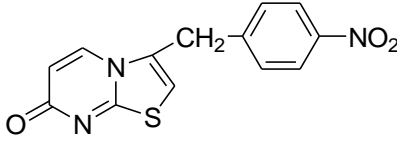
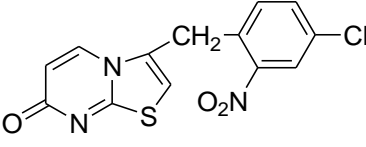
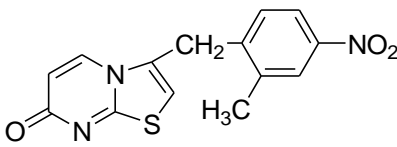
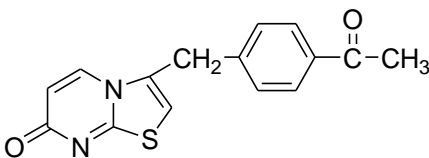
۳-۳- سنتز مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲،۳]-پیریمیدین-۷-اون (a-f) با استفاده از بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

از واکنش ترکیب ۲-پروپاژریل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸) با آریل‌یدیدهای متفاوت در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) در حلال استونیتریل و باز تری اتیل‌آمین در دمای اتاق و زیر جو آرگون مشتقات جدیدی از ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲،۳]-پیریمیدین-۷-اون (۷۹) بدست آمد. پس از انجام واکنش و تبخیر حلال و شستشوی رسوب بدست آمده با آب در حلال استونیتریل متبلور گردید.



جدول (۲-۳) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات جدید ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲،۳]-پیریمیدین-۷-اون (۷۹ a-f) را نشان می‌دهد.

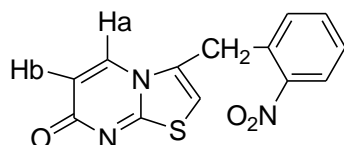
جدول (۲-۳) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات جدید ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲,۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹a-f)

ترکیب	ساختار مولکولی	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	λ_{max} (nm)	$\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
(۷۹-a)		۸۵	۲۵۳-۲۵۵	۲۷۲/۵	۱۶۴۰
(۷۹-b)		۷۹	۲۲۸-۲۳۰	۲۵۵/۵	۱۶۴۵
(۷۹-c)		۸۸	۲۵۰-۲۵۴	۲۷۳/۵	۱۶۴۵
(۷۹-d)		۷۸	۲۶۹-۲۷۱	۲۷۴/۵	۱۶۴۰
(۷۹-e)		۹۲	۲۷۷-۲۸۱	۲۷۴	۱۶۴۰
(۷۹-f)		۹۴	۲۶۵-۲۶۹	۲۴۸	۱۶۴۵

۴-۳- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

۱-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۲-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۳،۲-*a*]پیریمیدین-۷-اون

(۷۹a)



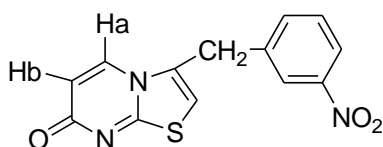
در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۹a) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون Hb حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت دوتایی در δ ۶/۲ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون حلقه‌ی تiazولو را به صورت یکتایی در δ ۶/۷ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون Ha حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت دوتایی در δ ۷/۴ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌ی فنیل را به صورت چند تایی در δ ۸/۱-۸/۴ با سطح زیر پیک چهار پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۳)

در طیف مادون قرمز این ترکیب (۷۹a) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل در 1640 cm^{-1} و جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1510 cm^{-1} ظاهر شده است. (طیف شماره ۴)

در طیف UV این ترکیب ماکزیمم طول موج در $272/5\text{ nm}$ مشاهده شد. (طیف شماره ۵)

۲-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۳-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۳،۲-*a*]پیریمیدین-۷-اون

(۷۹b)

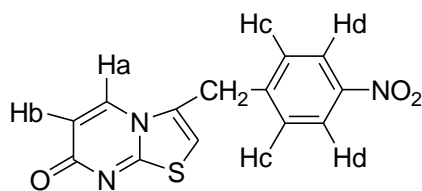


در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۹b) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۳۶ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون Hb حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت دوتایی در δ ۵/۷ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون حلقه‌ی تiazول را به صورت یکتایی در δ ۶/۵۵ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون Ha حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت دوتایی در δ ۷/۲ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌ی فنیل را به صورت چند تایی در δ ۷/۷-۸/۱۵ با سطح زیر پیک چهار پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۶)

در طیف مادون قرمز این ترکیب (۷۹b) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل در 1645 cm^{-1} و جذب کششی متقارن و نا متقارن گروه نیترو به ترتیب در 1330 cm^{-1} و 1520 cm^{-1} ظاهر شده است. (طیف شماره ۷)

در طیف UV این ترکیب ماکزیمم طول موج در $255/5\text{ nm}$ مشاهده شد. (طیف شماره ۸)

۳-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹c)



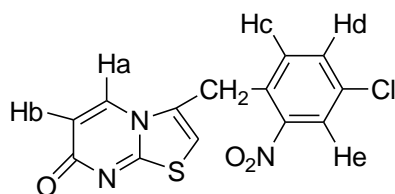
در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۹c) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی را در δ ۴/۳ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون Hb حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت دوتایی در δ ۶/۲ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون حلقه‌ی تiazول را به صورت یکتایی در δ ۶/۹ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون Hc حلقه‌ی فنیل را به صورت دوتایی در δ ۷/۶ با

سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون Hd حلقه‌ی فنیل و پروتون Ha حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت چندتایی در δ ۸/۱-۸/۳ با سطح زیر پیک سه پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۹)

در طیف مادون قرمز این ترکیب (۷۹c) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل در 1645 cm^{-1} و جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1510 cm^{-1} ظاهر شده است. (طیف شماره ۱۰)

در طیف UV این ترکیب ماکزیمم طول موج در $273/5\text{ nm}$ مشاهده شد. (طیف شماره ۱۱)

۴-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۷۹d)

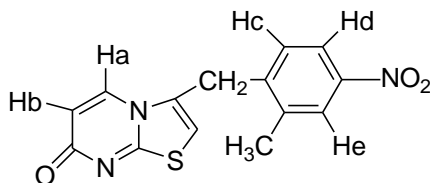


در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۹d) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در δ ۴/۲۷ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH حلقه‌ی تiazولو را به صورت سه تایی در δ ۶/۱ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون Hb حلقه‌ی پیریمیدین را به صورت دو تایی در δ ۶/۳ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون Hd حلقه‌ی فنیل را به صورت دو تایی دو تایی در δ ۷/۶ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون He حلقه‌ی فنیل را به صورت دو تایی در δ ۸ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۲)

در طیف مادون قرمز این ترکیب (۷۹d) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل را در 1640 cm^{-1} و جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در 1340 cm^{-1} و 1530 cm^{-1} ظاهر شده است. (طیف شماره ۱۳)

در طیف UV این ترکیب ماکزیمم طول موج در $274/5\text{ nm}$ مشاهده شد. (طیف شماره ۱۴)

۳-۴-۵- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۲،۳-a] پیریمیدین-۷-اون (۷۹e)

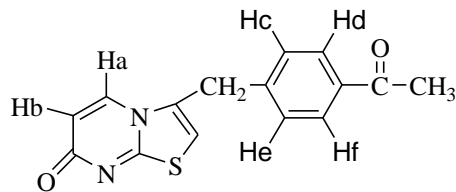


در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۹e) که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل را به صورت یکتایی در $\delta\ 2/4$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در $\delta\ 4/2$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون Hb حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی در $\delta\ 6/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. همچنین حلقه‌ی تiazولو را به صورت یکتایی در $\delta\ 6/6$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون Ha حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta\ 7/3$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های Hc, Hd, He حلقه‌ی فنیل در $\delta\ 7/95-8/35$ با سطح زیر پیک سه پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۵)

در طیف مادون قرمز این ترکیب (۷۹e) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل را در 1640 cm^{-1} و جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در 1345 cm^{-1} و 1517 cm^{-1} ظاهر شده است. (طیف شماره ۱۶)

در طیف UV این ترکیب ماکزیمم طول موج در 274 nm مشاهده شد. (طیف شماره ۱۷)

۳-۴-۶- شواهد طیفی ترکیب ۳-(۴-استوبنزیل)-۷H-تiazولو[۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۷۹f)



در طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۷۹f) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل را به صورت یکتایی در δ ۲/۶ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های گروه متیلن را به صورت یکتایی در δ ۴/۱ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون Hb حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی در δ ۶/۳ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. همچنین پروتون CH حلقه‌ی تiazولو را به صورت سه تایی در δ ۶/۴ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های Hc و He حلقه فنیل در δ ۷/۳ را به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون Ha حلقه‌ی پیریمیدین را در δ ۷/۶ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های Hd و Hf حلقه‌ی فنیل در δ ۸ را به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۸)

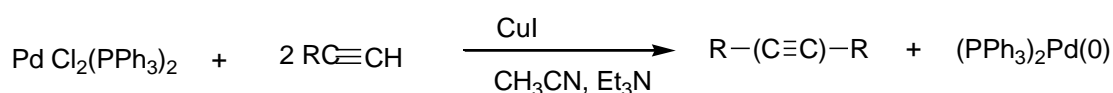
در طیف مادون قرمز این ترکیب (۷۹f) که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب گروه کربونیل حلقه پیریمیدین را در 1645 cm^{-1} و جذب گروه کربونیل بنزیل را در 1680 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۹)

در طیف UV این ترکیب ماکزیمم طول موج در 248 nm مشاهده شد. (طیف شماره ۲۰)

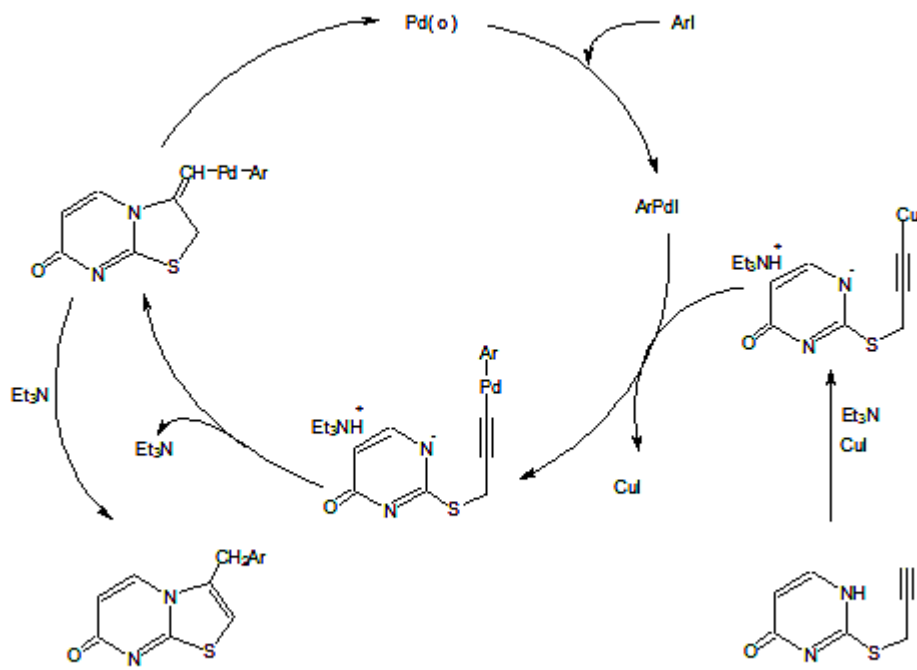
۳-۵- مکانیسم واکنش

این واکنش‌ها توسط Pd(0) (پالادیم صفر) کاتالیز می‌شوند. این کاتالیزگر در محیط واکنش از کاهش Pd(II) ایجاد می‌شود. Pd(0) نسبت به اکسیژن هوا حساس است، به سرعت به Pd(II) اکسید می‌شود. به همین دلیل واکنش‌ها باید زیر جو آرگون انجام شوند. برای نتایج بهتر حلال‌های مورد استفاده (استونیتریل و تری‌اتیل‌آمین) به وسیله گاز آرگون گاززدایی شدند. CuI به عنوان کمک کاتالیست^۱ عمل کرده و وجود آن برای انجام واکنش ضروری است.

طرح شماره (۳-۱) مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[a-۲,۳]پیریمیدین-۷-ون را نشان می‌دهد. ابتدا از واکنش پالادیم (II) با آلکین انتهایی پالادیم صفر تولید شده و سپس پالادیم صفر در پیوند آریل‌یدید داخل ایجاد کرده و به Pd(II) تبدیل می‌شود. ArPdI با آلکین‌های انتهایی واکنش داده و گروه آریل جایگزین هیدروژن آلکینی می‌گردد. با حمله نوکلئوفیلی N⁻ به پیوند سه‌گانه، عمل حلقوی شدن انجام گرفته و پس از مهاجرت پیوند دوگانه به داخل حلقه‌ی تiazولو که به وسیله باز تری‌اتیل‌آمین صورت می‌گیرد، مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[a-۲,۳]پیریمیدین-۷-ون (۷۹) سنتز می‌شود.



^۱. Co-Catalyst



طرح (۱-۳)

۳-۶- نتیجه‌گیری

روش مورد استفاده برای سنتز مشتقات تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین، آسان، مؤثر و بدون خطر است. این روش نسبت به سایر روش‌هایی که در سنتز تiazولوپیریمیدین‌ها به کار گرفته شده است، دارای امتیازات و ویژگی‌های زیر است:

- ۱- واکنش در شرایط بسیار ملایم انجام شده و نیاز به دمای بالا و بازهای قوی نیست.
- ۲- واکنش یک ظرفی^۱ بوده و هیچ واسطه‌ای قابل جداسازی نیست.
- ۳- این واکنش ناحیه‌گزين بوده و تنها یک نوع محصول یعنی ۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷Lون‌ها را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کند.

۳-۷- آینده‌نگری

- ۱- از این روش می‌توان برای سنتز هتروسیکل‌های دیگر استفاده کرد.
- ۲- با توجه به اثرات کاتالیزگری فلزاتی مانند نیکل، می‌توان بجای پالادیم از نیکل استفاده کرد.
- ۳- استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم قابل بازیافت هتروژن به جای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید.

^۱ . one - pot

فصل چهارم

بخش تجربی

۴- بخش تجربی

۴-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) با میدان ۴۰۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه اصفهان و میدان ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است.

چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده‌اند.

فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد.

نقطه ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead/Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

طیف UV ترکیبات با استفاده از دستگاه Shimadzu uv-160 گرفته شده است.

۴-۲- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده‌اند.

1acros
2fluka
3 merck

۴-۳- روش تهیه ۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۷۸)

به محلول سدیم (۱/۲mmol) در متانول (۵ml)، ۲- تیواوراسیل (۷۷) (۱mmol) افزوده شد. پس از حل شدن کامل ۲-تیواوراسیل، پروپارژیل برمید (۱/۲mmol) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شده و هم زدن به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. پس از کاهش حجم محلول و اسیدی کردن با استیک اسید ۱۰٪ رسوب بدست آمده با آب شستشو داده و در حجم زیادی از آب متبلور گردید. دمای ذوب محصول 152°C و بهره واکنش ۷۸٪ می باشد.

۴-۴- روش تهیه مشتقات ۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۷۹a-f)

مخلوطی از آریل یدید (۱mmol)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (۰/۰۳۳mmol) و یدیدمس (I) (۰/۰۶۶mmol) در استونیتریل (۷ml) و تری اتیل آمین (۰/۴ml) در جو آرگون خشک به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. و بعد ۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۱/۲mmol) به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن تا کامل شدن واکنش در دمای اتاق به مدت ۲۰ ساعت ادامه یافت. پس از اتمام واکنش و تبخیر حلال و شستشوی رسوب بدست آمده با آب در حلال استونیتریل متبلور گردید.

۴-۵- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

(۷۸): ۲- پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون

دمای ذوب : ۱۵۲°C بهره واکنش : ۷۸٪

¹H NMR, δ (۴۰۰ MHz, CDCl₃-d₆): ۲/۱(s, ۱H, CH), ۳/۹(d, ۲H, CH₂), ۶/۱(d, ۱H, CHb), ۷/۸(d, ۱H, CHa), ۱۳/۰۵(s, ۱H, NH), IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۳۲۰۰ (C-H) ۲۱۰۰ (C≡C), ۱۶۴۵(C=O)cm⁻¹.

(۷۹a): ۳-(۲-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۲,۳]پیریمیدین-۷-اون

دمای ذوب : ۲۵۳-۲۵۵°C بهره واکنش : ۸۵٪

¹H NMR, δ (۸۰ MHz, DMSO-d₆): ۴/۵(s, ۲H, CH₂), ۶/۲(d, ۱H, CHb), ۶/۷(s, ۱H, CH of thiazole), ۷/۴(d, ۱H, CHa), ۸/۱-۸/۴(m, ۴H, ArH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۱۶۴۰(C=O), ۱۵۱۰, ۱۳۴۵, (NO₂) cm⁻¹; UV(CH₃CN) : λ_{max} : ۲۷۲/۵ .

(۷۹b): ۳-(۳-نیتروبنزیل)-۷H-تiazولو[۲,۳]پیریمیدین-۷-اون

دمای ذوب : ۲۲۸-۲۳۰°C بهره واکنش : ۷۹٪

¹H NMR, δ (۸۰ MHz, DMSO-d₆): ۴/۳۶(s, ۲H, CH₂), ۵/۷(d, ۱H, CHb), ۶/۵۵(s, ۱H, CH of thiazole), ۷/۲(d, ۱H, CHa), ۷/۷-۸/۱۵ (m, ۴H, ArH), IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۱۶۴۵(C=O), ۱۵۲۰, ۱۳۳۰ (NO₂)cm⁻¹, UV(CH₃CN) : λ_{max} : ۲۵۵/۵ .

(79c): 3-(4-nitrobenzyl)-7H-thiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-yl-**اون**

دمای ذوب : ۲۵۰-۲۵۴°C بهره واکنش : ۸۸٪

¹H NMR, δ (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆): ۴/۳(s, ۲H, CH₂), ۶/۲(d, ۱H, CHb), ۶/۹(s, ۱H, CH of thiazole), ۷/۶(d, ۲H, ArHc), ۸/۱-۸/۳ (m, ۳H, ArHd, Ha), IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۱۶۴۵(C=O), ۱۵۱۰, ۱۳۴۵ (NO₂)cm⁻¹, UV(CH₃CN) : λ_{\max} : ۲۷۳/۵ .

(79d): 3-(4-chloro-2-nitrobenzyl)-7H-thiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-yl-**اون**

دمای ذوب : ۲۶۹-۲۷۱°C بهره واکنش : ۷۸٪

¹H NMR, δ (۴۰ MHz, CDCl₃-*d*₆): ۴/۲۷(s, ۲H, CH₂), ۶/۱(t, ۱H, CH of thiazole), ۶/۳(d, ۱H, CHb), ۷/۶(dd, ۱H, ArHd), ۷/۶(d, ۱H, CHa, ArHc), ۸(d, ۱H, ArHe); IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۱۶۴۰(C=O), ۱۵۳۰, ۱۳۴۰(NO₂)cm⁻¹, UV(CH₃CN) : λ_{\max} : ۲۷۴/۵ .

(79e): 3-(2-methyl-4-nitrobenzyl)-7H-thiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-yl-**اون**

دمای ذوب : ۲۷۷-۲۸۱°C بهره واکنش : ۹۲٪

¹H NMR, δ (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆): ۲/۴(s, ۳H, CH₃), ۴/۲(s, ۲H, CH₂), ۶/۲ (d, ۱H, CHb), ۶/۶(s, ۱H, CH of thiazole), ۷/۳(d, ۱H, CHa), ۷/۹۵-۸/۳ (m, ۳H, ArHc, ArHd, ArHe), IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۱۶۴۰(C=O), ۱۵۱۷, ۱۳۴۵ (NO₂)cm⁻¹, UV(CH₃CN) : λ_{\max} : ۲۷۴ .

(۷۹f) ۳-(۴-استوبنزیل)-۷H-تيازولو[۲,۳-a]پيريميدين-۷-اوان

دمای ذوب : ۲۶۵-۲۶۹°C بهره واکنش : ۰.۹۴٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۴۰۰MHz, CDCl_3-d_6): ۲/۶(s, ۳H, CH_3), ۴/۱(s, ۲H, CH_2), ۶/۳(d, ۱H, CHb) ۶/۴(t, ۱H, CH of thiazole), ۷/۳(d, ۲H, ArHe, ArHc), ۷/۶ (d, ۱H, CHa), ۸(d, ۲H, ArHd, ArHf), IR, $\bar{\nu}$ (KBr Disc): ۱۶۸۰, ۱۶۴۵(NO_2) cm^{-1} , UV(CH_3CN): λ_{max} : ۲۴۸ .

مراجع

1. (a) B. Roth, (1970), *Journal of Organic Chemistry*, 35, 8, 2696-2702, *Chem. Abs.*, 72, 21706m; (b) A. Takamizawa, K. Hirai, (1970), *Tetrahedron Lett*, 11, 6, 437-440, *Chem Abs.*, 73, 66610n; (c) N. N. Romanov, K. V. Fedotov, (1990), *Fiziol Akl.Veschestva*, 21, 1, *Chem. Abs.*, 113, 108567f.
2. E. J. Masters, M. T. Bogert, (1942), *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 2709.
3. T. Ajello, A. Miraglia, (1948), *Gazzetta Chimica Italiana*, 78,921 *Chem. Abs.*, 43, 6985i, h.
4. M. Ohta, K. Tanaka, (1955), *Journal of Pharmaceutical Society of Japone*, 44, 966, *Chem. Abs.*, 49, 10931e.
5. C. D. Hurd, S. Hayao, (1955), *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 117.
6. N. Gill, N. K. Ralhan, H. S. Sachdev, K. S. Narang, (1961), *J. Org. Chem.*, 26, 698.
7. H. F. Andrew, C. K. Bradsher, (1967), *J. Heterocyclic Chem.*, 4, 577.
8. C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker, J. A. Vanallan, (1959), *J. Org. Chem.*, 24, 779.
9. F. Falch, T. Natvig, (1970), *Acta Chem. Scand.*, 24, 1423.
10. K. B. Nielsen, T. Stensrud, E. Bernatek, (1972), *Acta Chem. Scand.*, 26, 947.
11. J. L. Lamattina, C. J. Mularski, D. E. Muse, (1988), *Tetrahedron*, 44, 3073.
12. S. M. Sherif, M. M. Youssef, K. M. Mobarak, A. M. Abdel-Fattah, (1993), *Tetrahedron*, 49, 9561.
13. M. M. Heravi, A. Naseri Azar, M. Bakavoli, (1998), *J. Sci. I. R. Iran*, 9, 27.
14. K. Toshio, U. Yasuji, S. Kouji, Y. Yasufumi, F. Sunao, (1988), *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 35, 4605-4608, *Chem. Abs.*, 108, 5949z.
15. M. D.Braccia, G. Roma, M. Mazzei, A. Balbi, R. Testa, (1986), *Farmaco Edizione Scientific*, 40, 895-908, *Chem. Abs.*, 105, 208825s.
16. V. J. Ram, P. Srivasatava, A. Goel, (2003), *Tetrahedron* 59, 7141-7146.
17. S. Singh, A. Schober, M. Gebinoga, G. A. Grob, (2011), *Tetrahedron Lett.*, 52, 3814-3817.

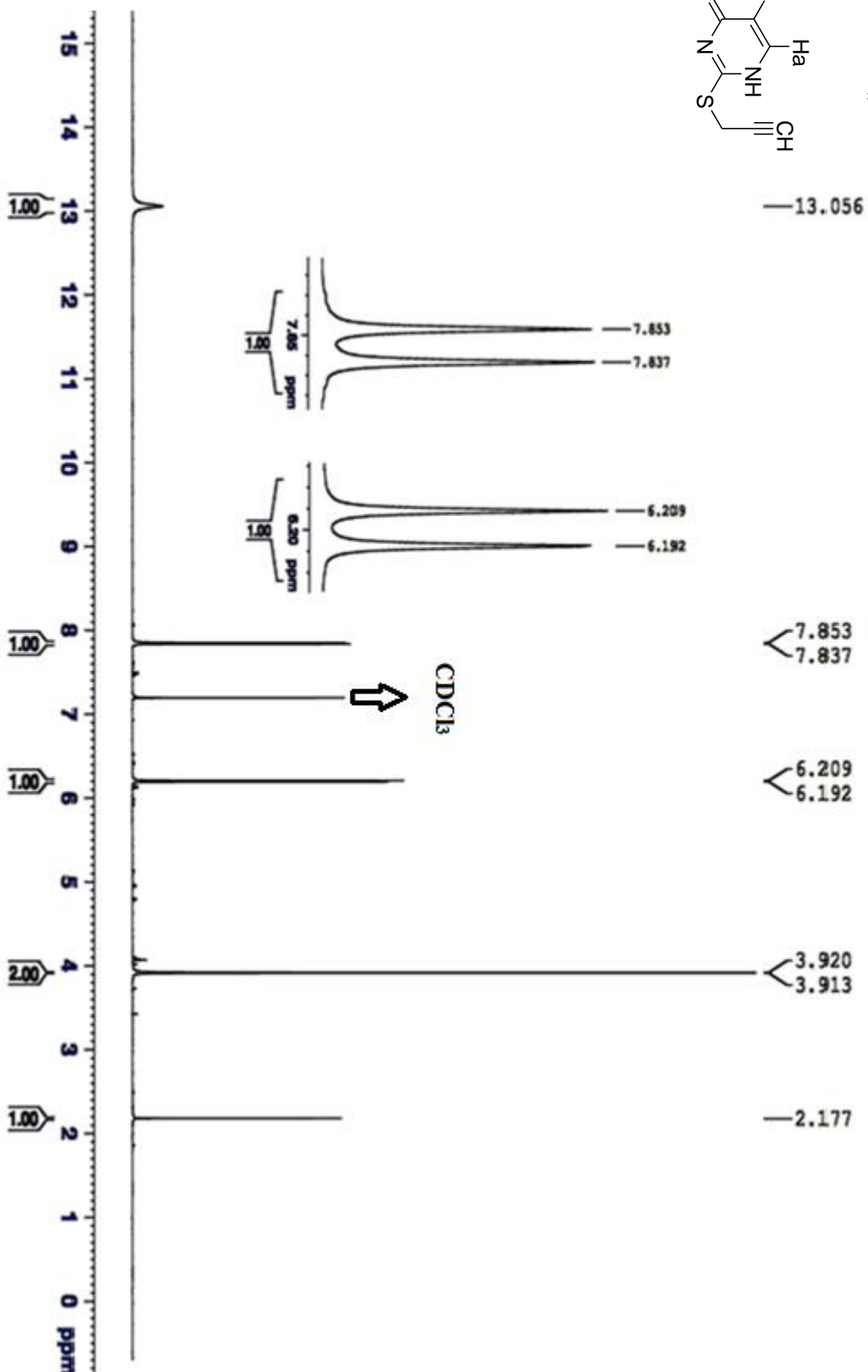
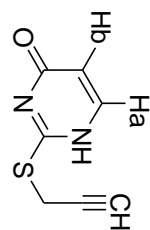
18. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, (1975), *Tetrahedron Lett.*, 16, 4467.
19. R. Chinchila and C. Najera, (2007), *Chem. Rev.*, 107, 874.
20. M. Bakherad, H. Nasr-Isfahani, A. Keivanloo, N. Doostmahammadi, (2008), *Tetrahedron Lett.*, 49, 3819-3822.
21. M. Bakherad, H. Nasr-Isfahani, A. Keivanloo, G. Sang, (2008), *Tetrahedron Lett.*, 49, 6188-6191.
22. (a) P. E. Bender, D. T. Hill, P. H. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, O. D. Sringer, B. M. Sutton, D. E. Griswold, M. Dimartino, D. T. Walz, I. Lantos, C. B. Ladd, (1985), *J. Med. Chem.* 28, 1169; (b) T. R. Sharpe, S. C. Chercofsky, W. E. Hewes, D. H. Smith, W. A. Geregory, S. B. Herbes, M. R. Leadbetter, J. G. Whitney, (1985), *J. Med. Chem.* 28, 1188.
23. M. Bakherad, A. Keivanloo, H. Nasr-Isfahani, M. Raeissi, (2011), *Phosphor, Sulfur, and silicon*, 186, 1422-1427.
24. M. M. Heravi, A. Keivanloo, M. Rahimizadeh, M. Bakavoli, M. Ghasemzadeh, B. Neumuller, (2005), *Phosphor, Sulfur, and silicon*, 180, 2407.
25. M. Bakherad, A. Keivanloo, Z. Kalantar, S. Jajarmi, (2011), *Tetrahedron Lett.*, 52, 228-230.

ضمیمہ

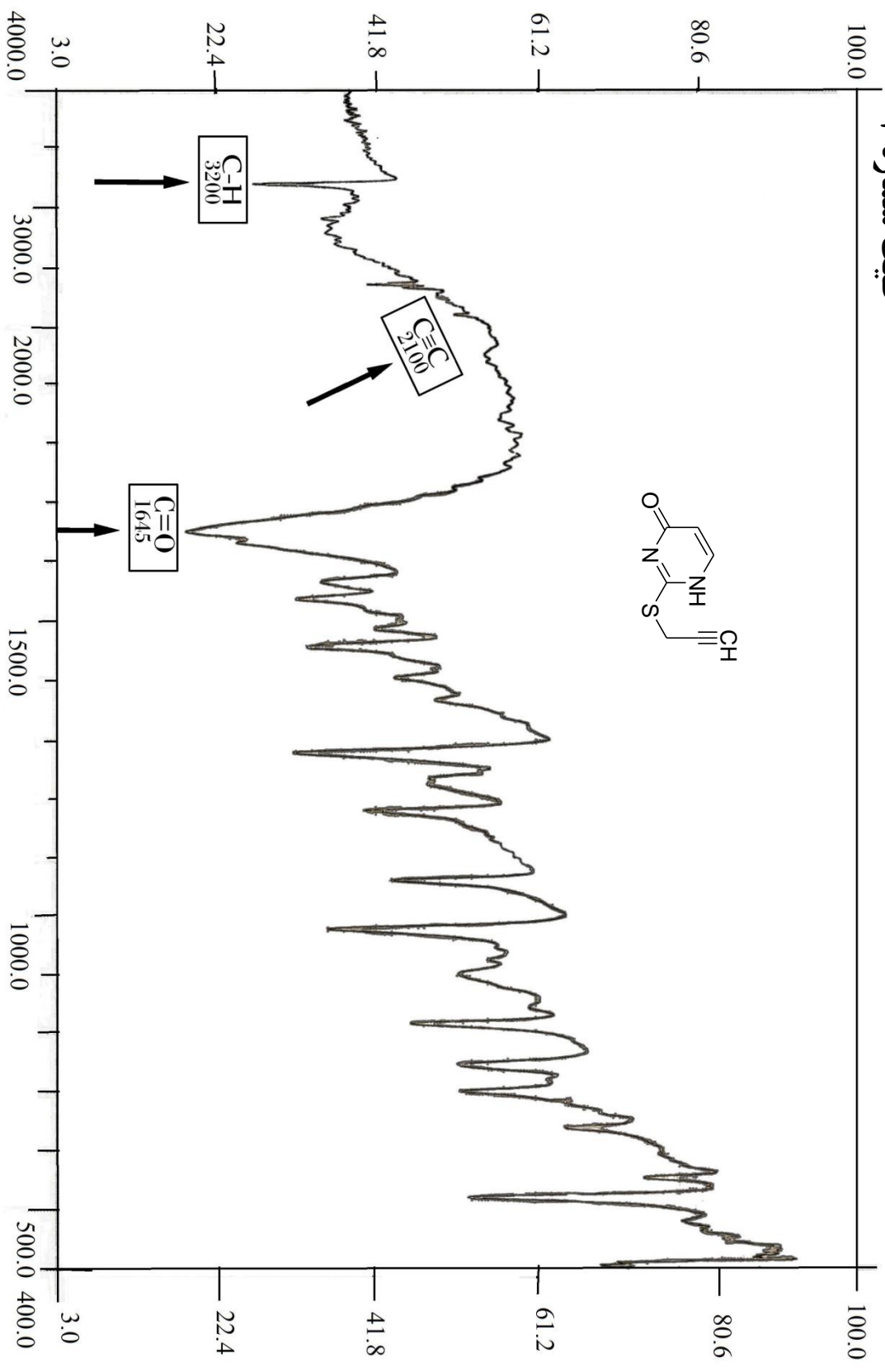
ضمیمه

طیف‌های IR و UV و $^1\text{H NMR}$

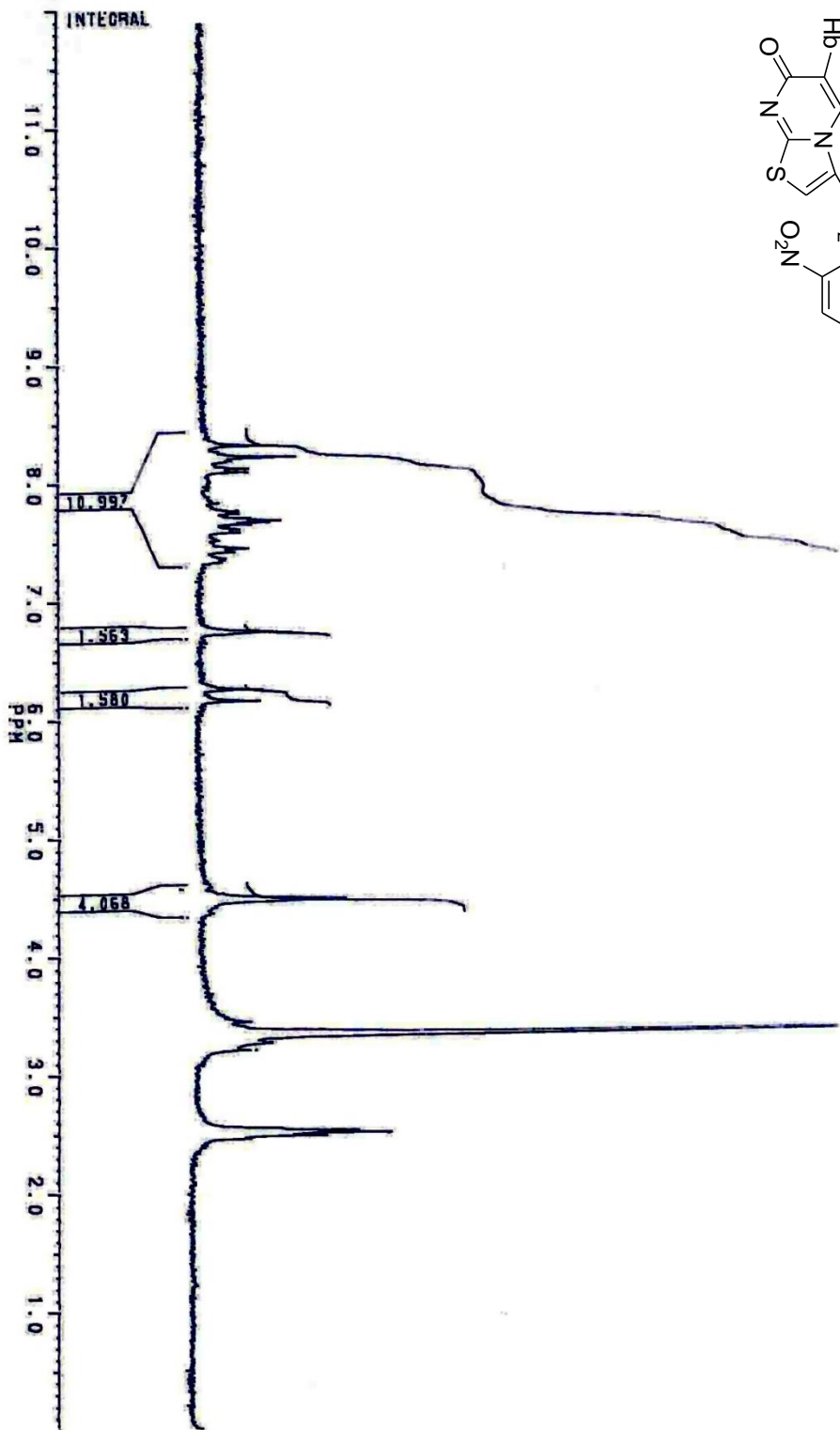
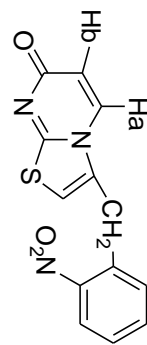
طیف شماره ۱



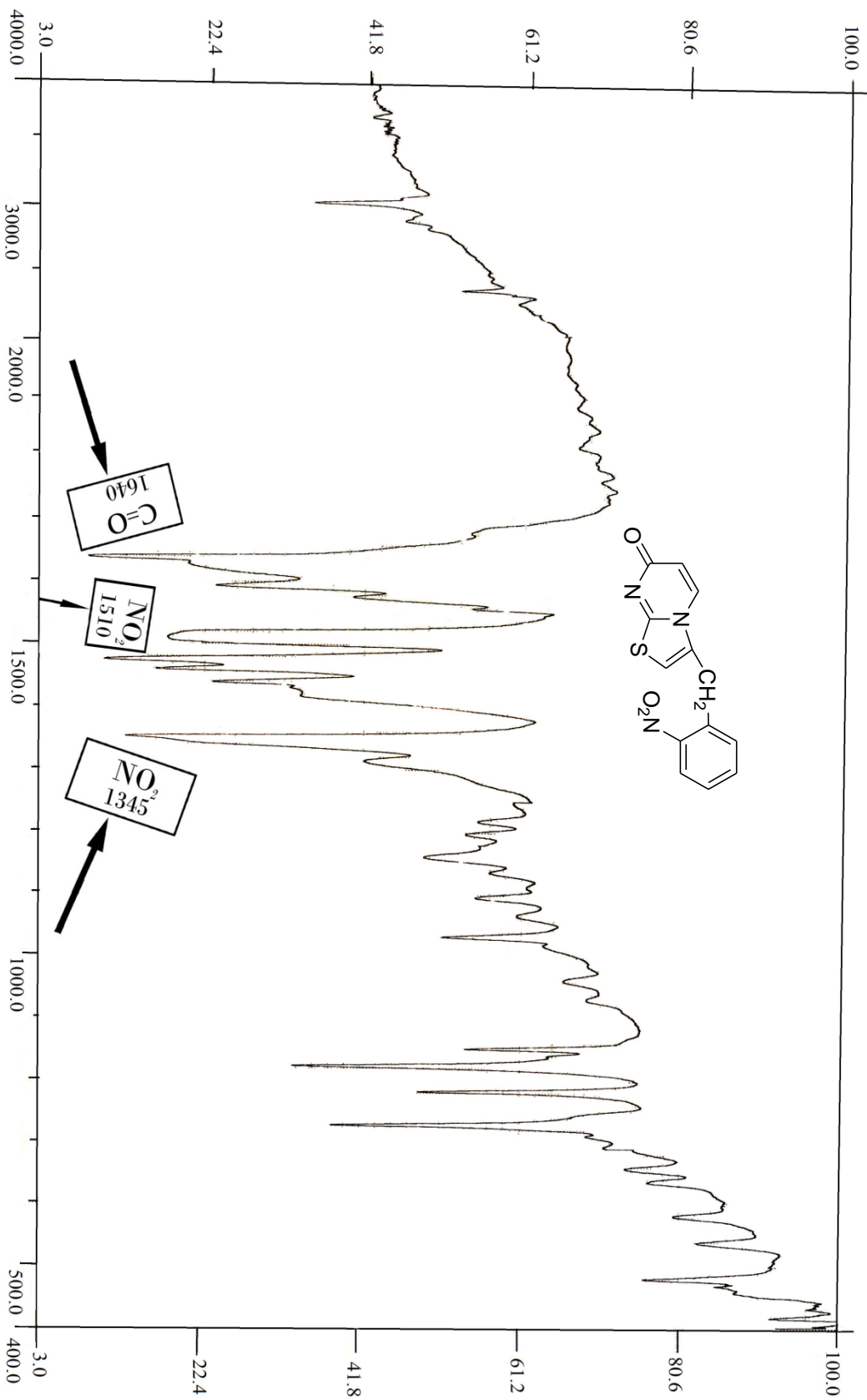
طيف شماره ۲



طیف شماره ۳

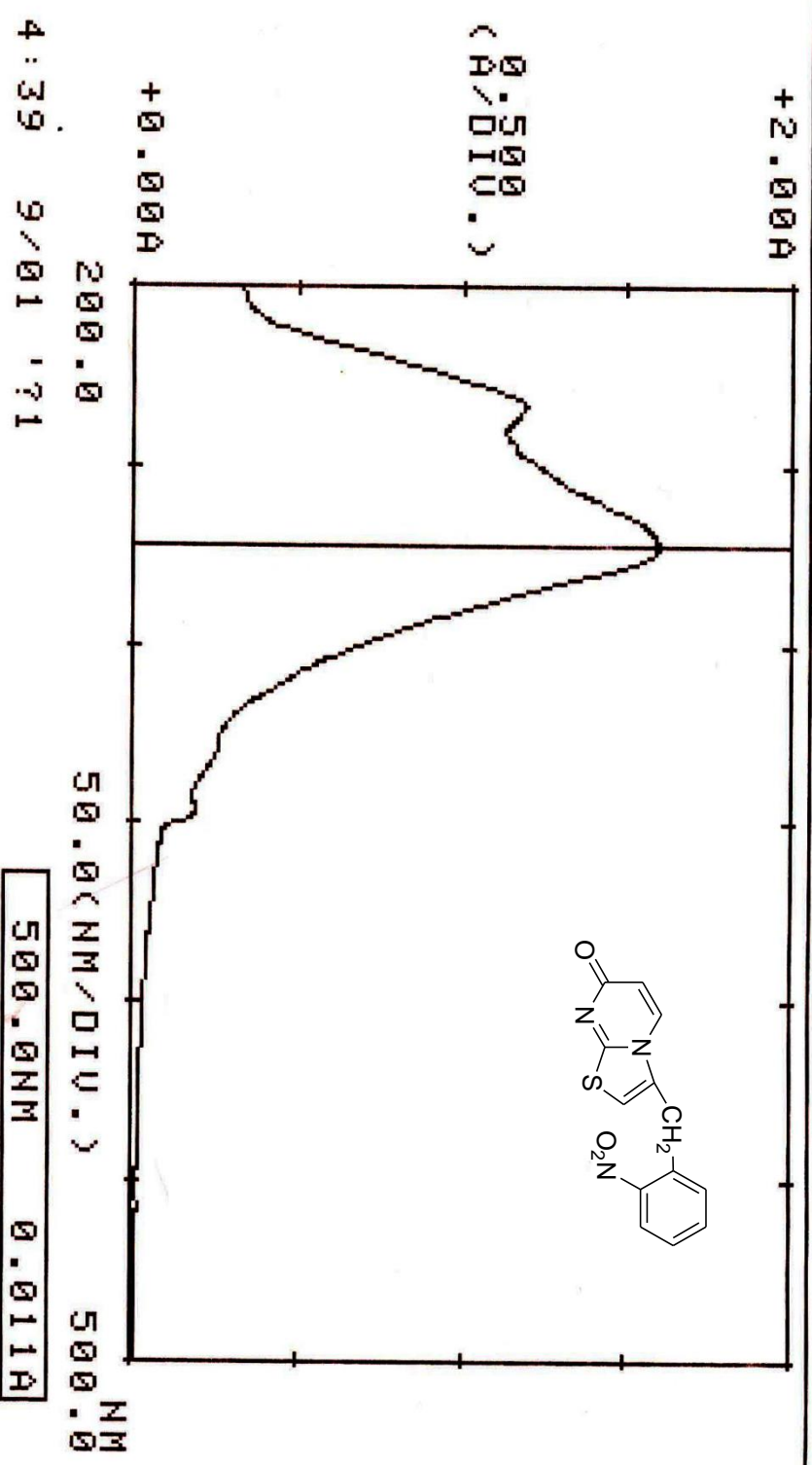


طیف شماره ۴

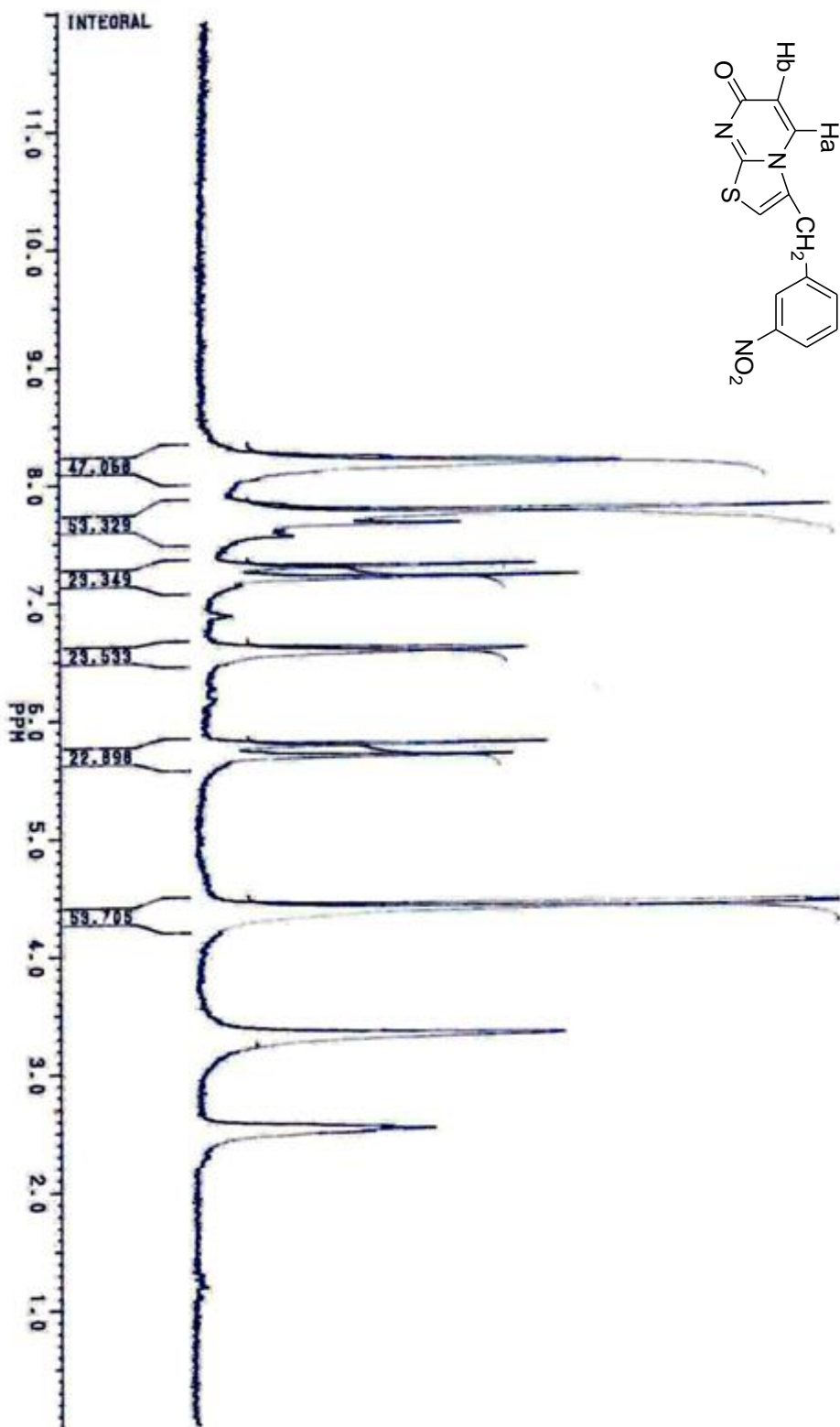
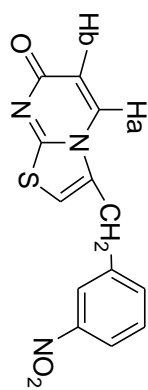


SAMP : طیف شماره ۵

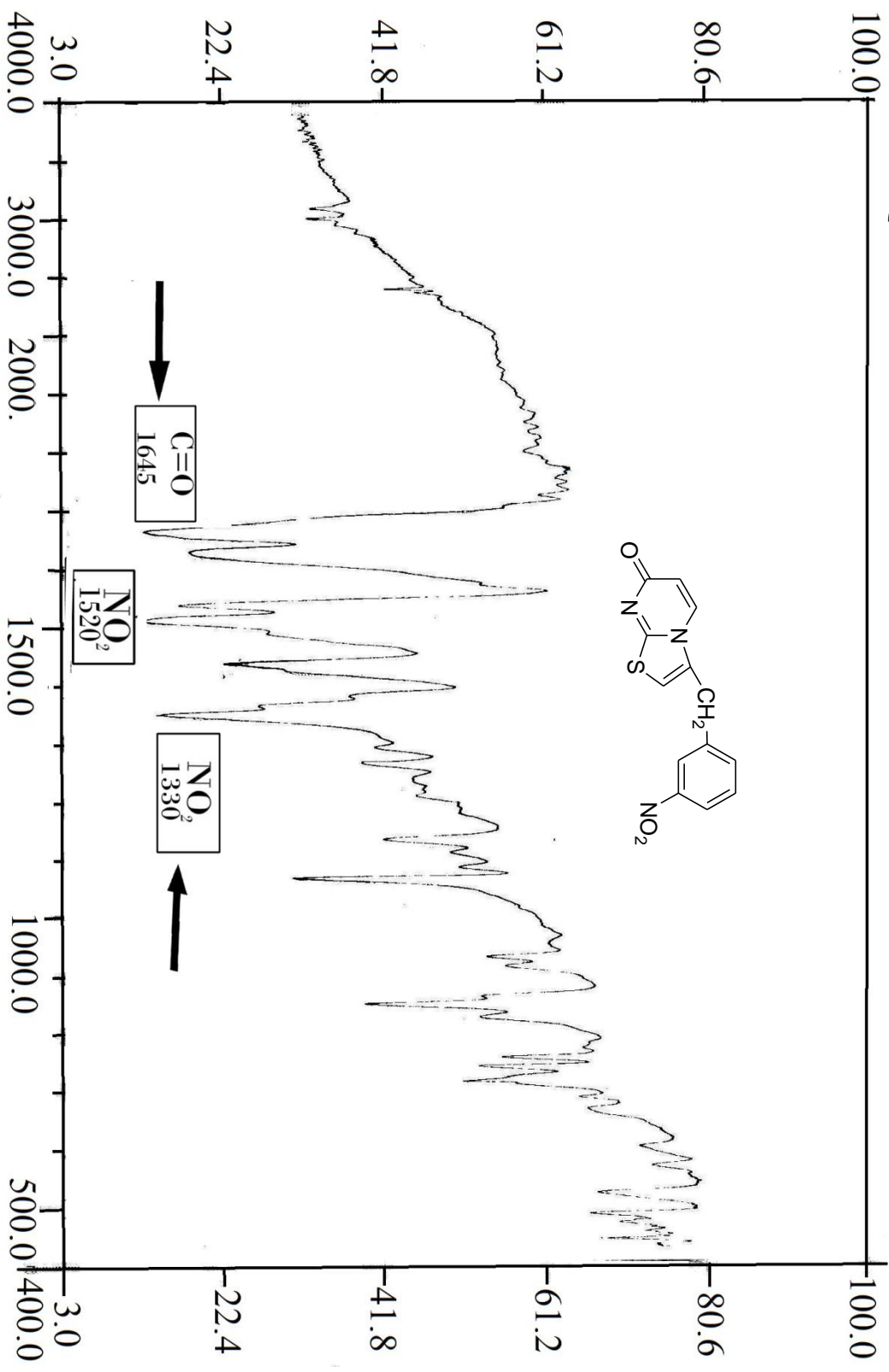
REF : 272.5NM 1.599A



طیف شماره ۶

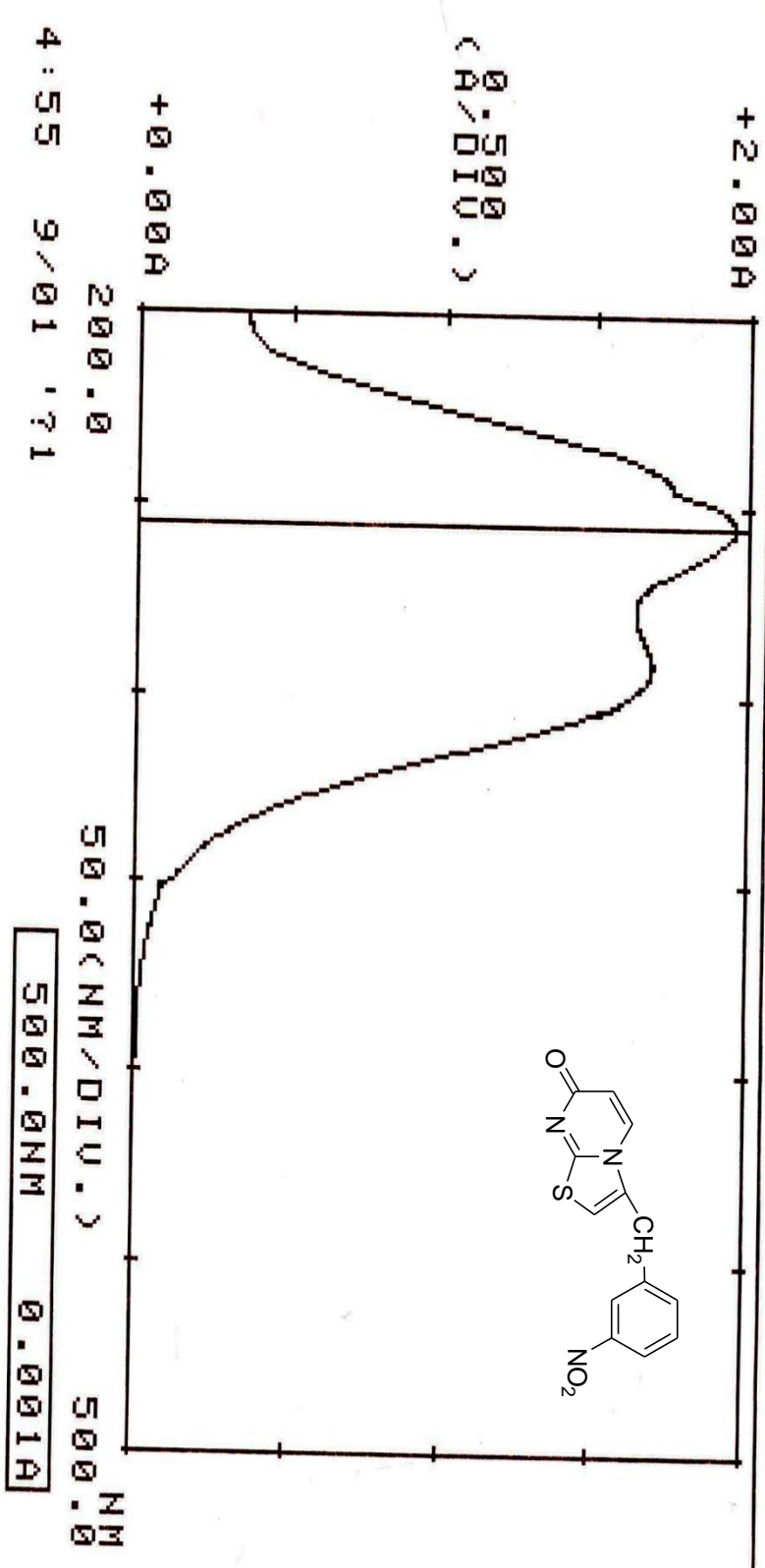
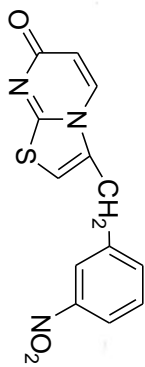


طیف شماره ۷

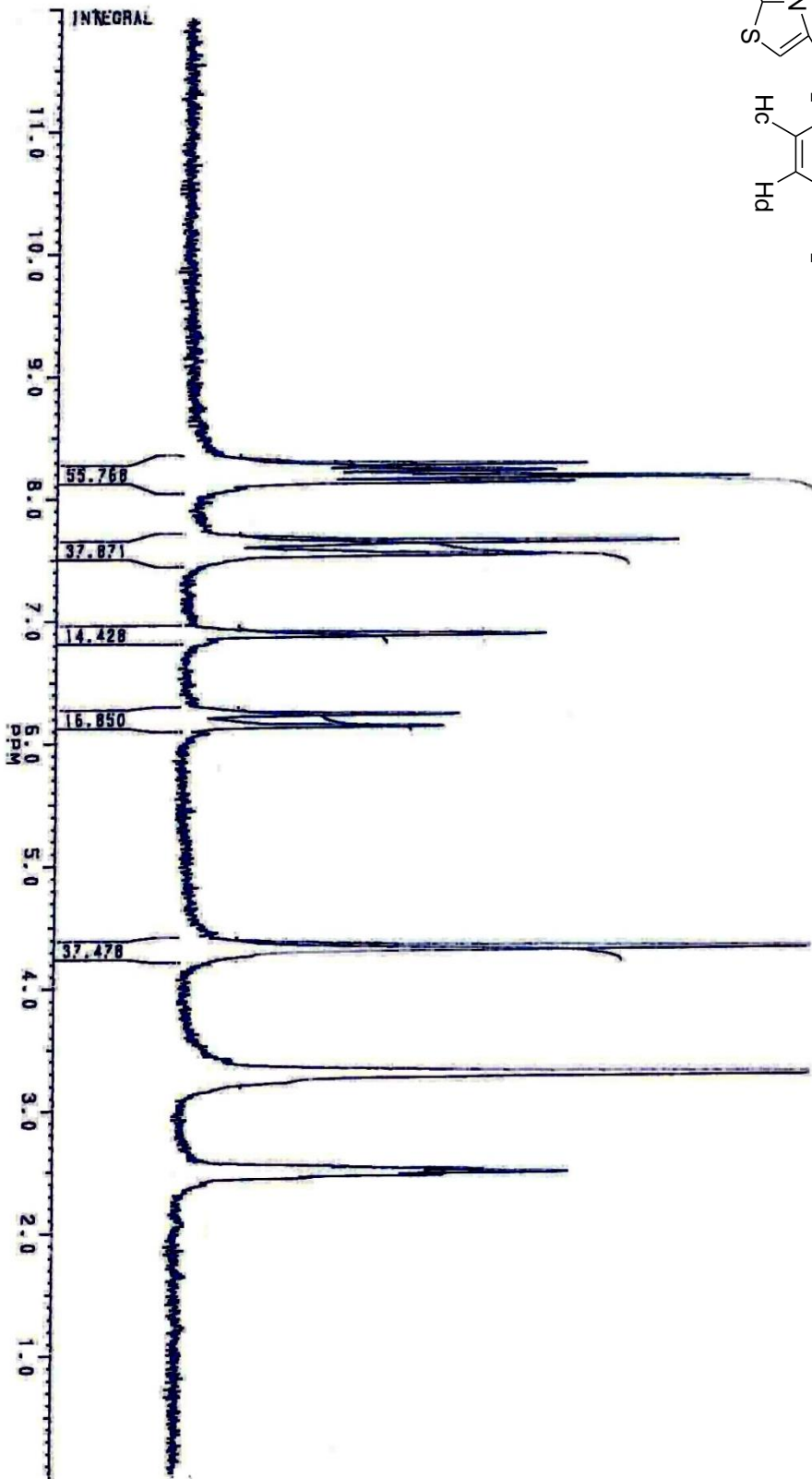
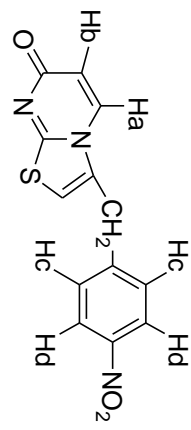


SAMP : طیف شماره ۸

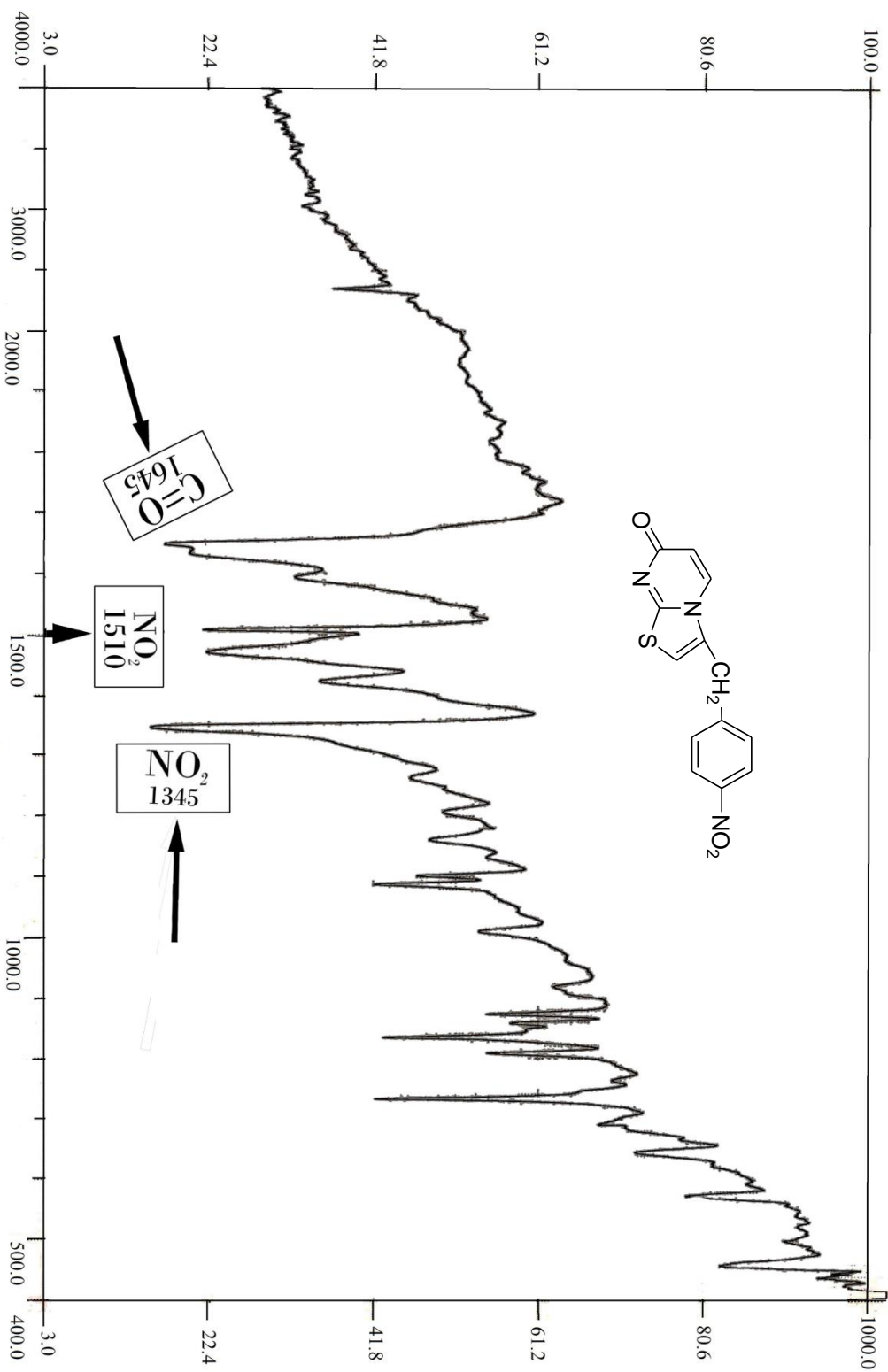
REF : 255.5NM 1.959A



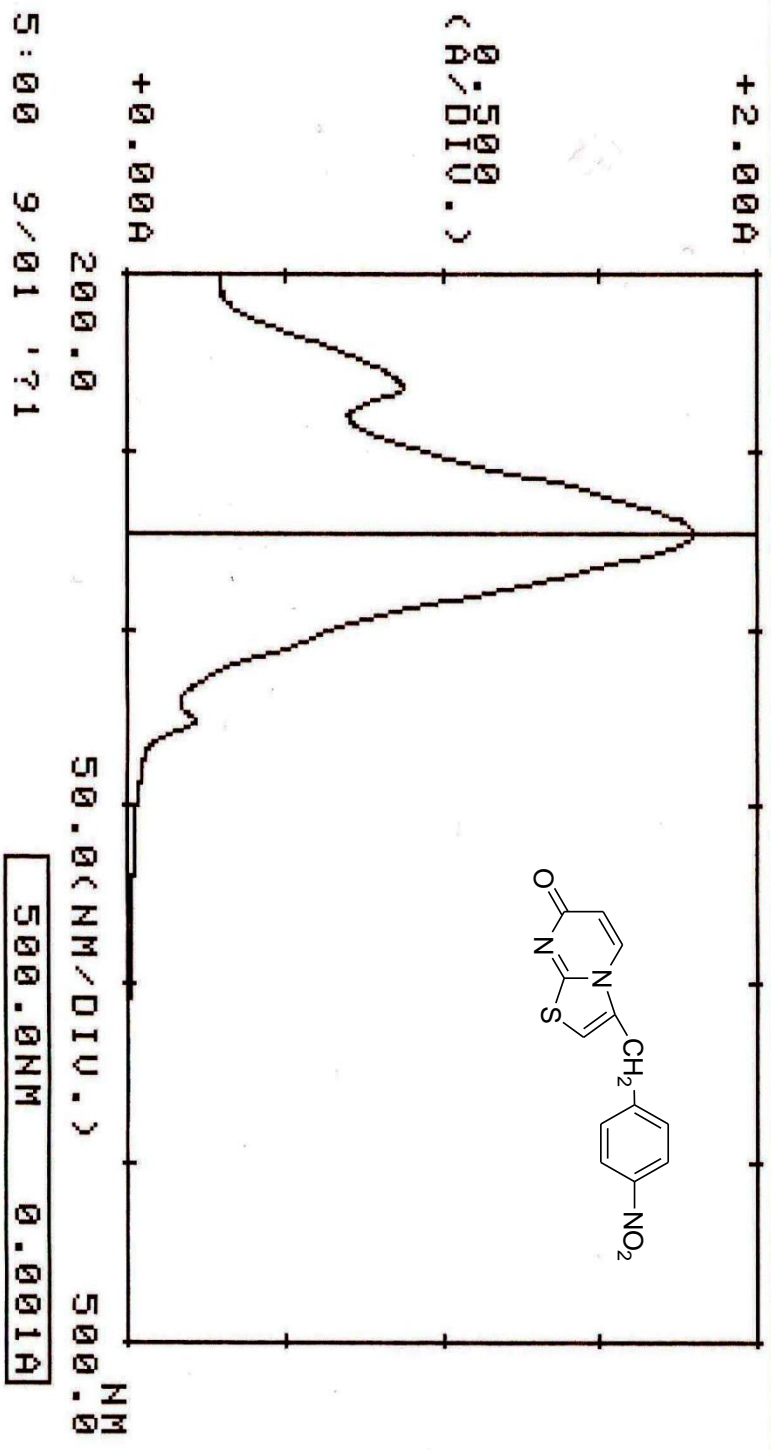
طیف شماره ۹



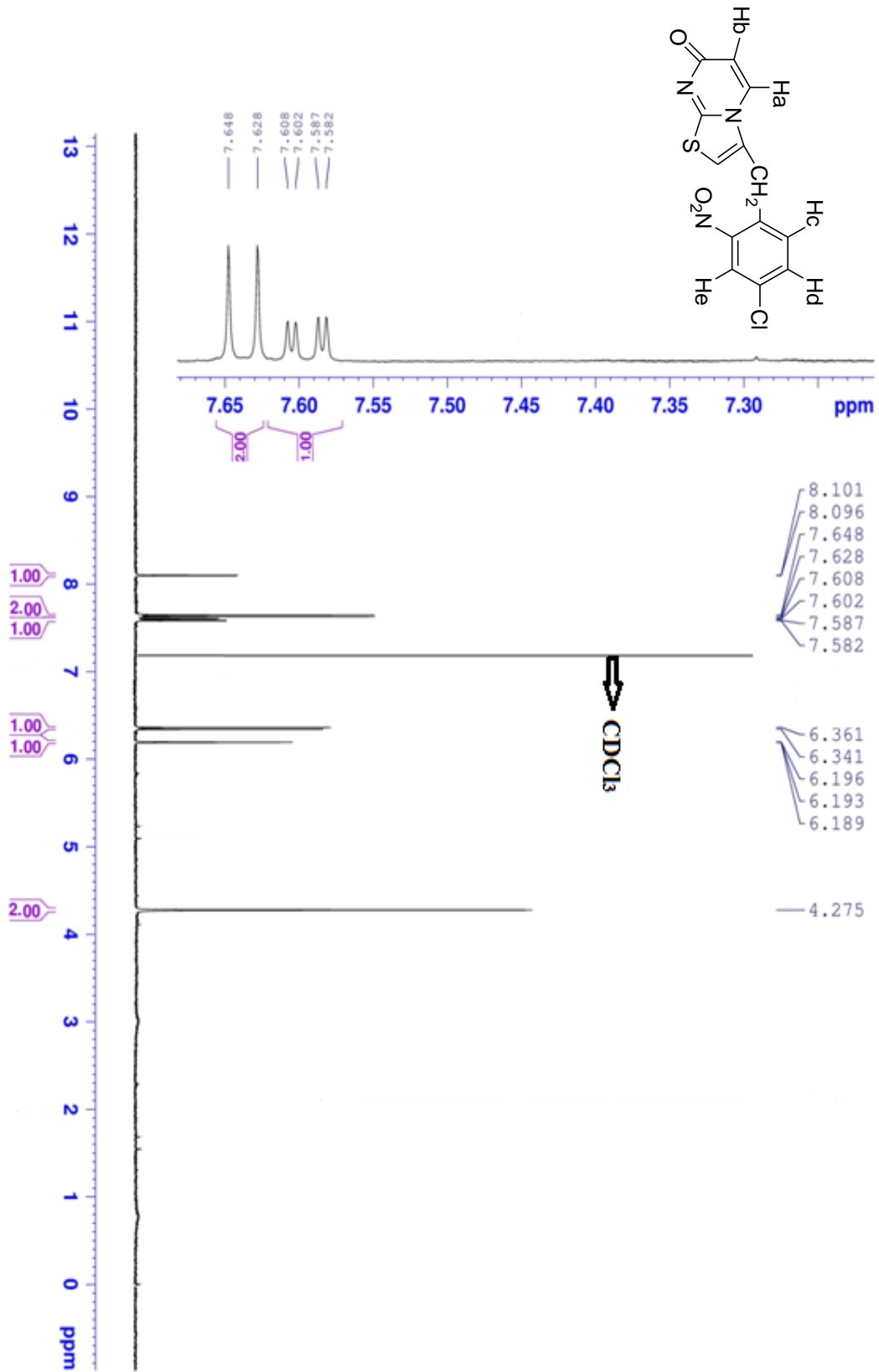
طیف شماره ۱۰



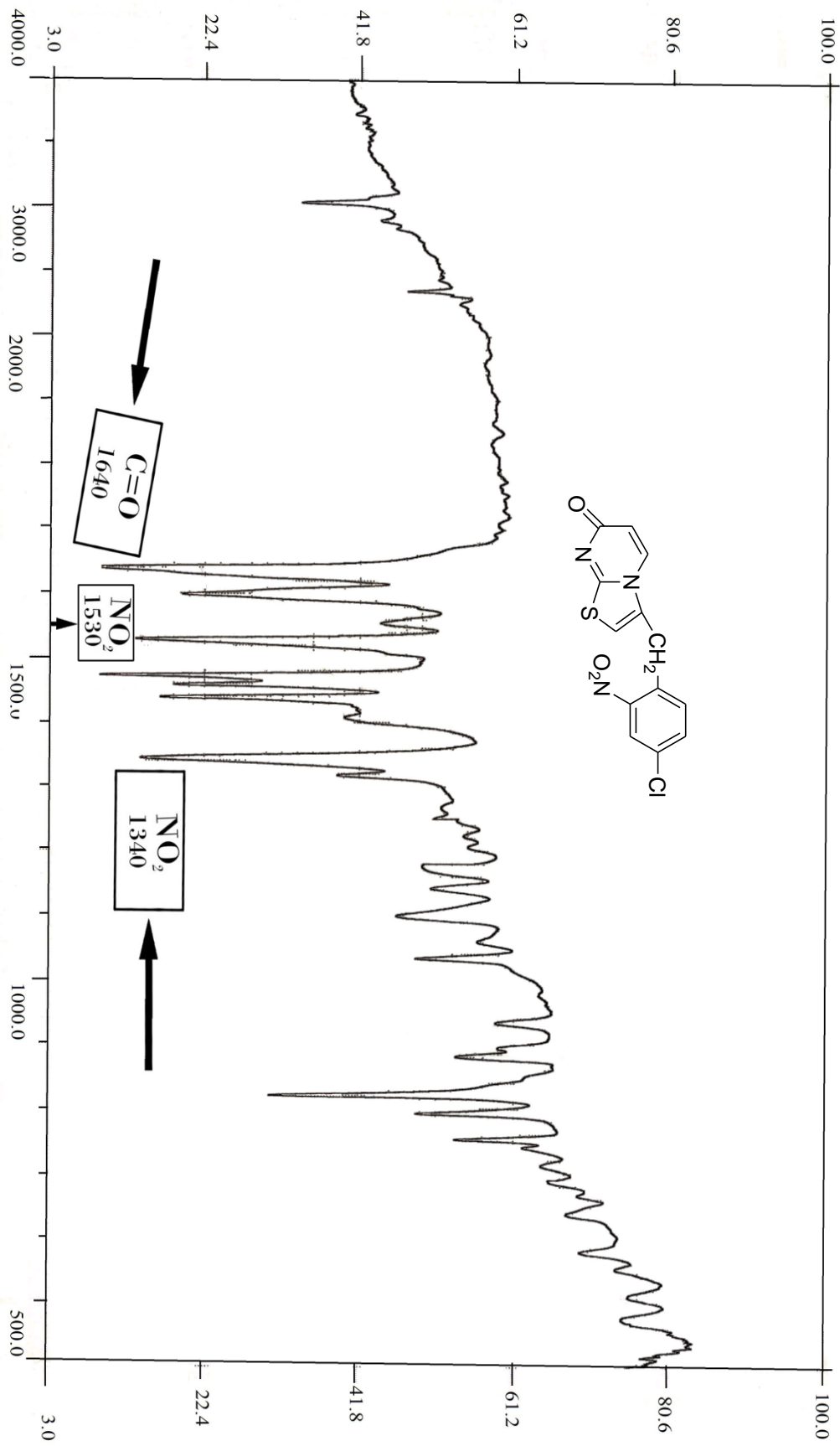
SAMP : طیف شماره ۱۱ REF : 273.5NM 1.802A



طیف شماره ۱۳

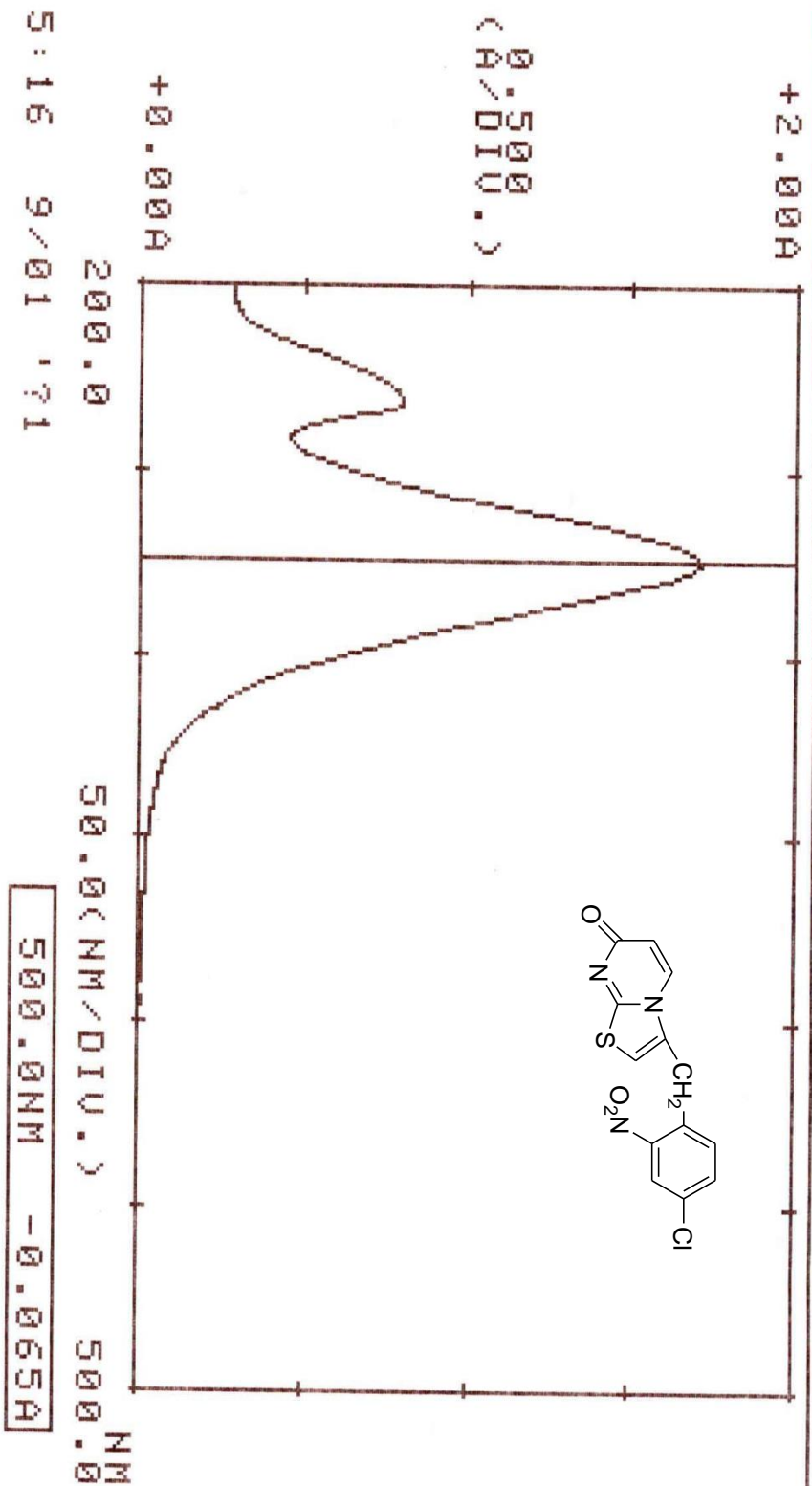
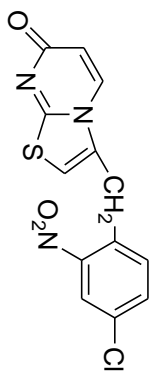


طیف شماره ۱۳

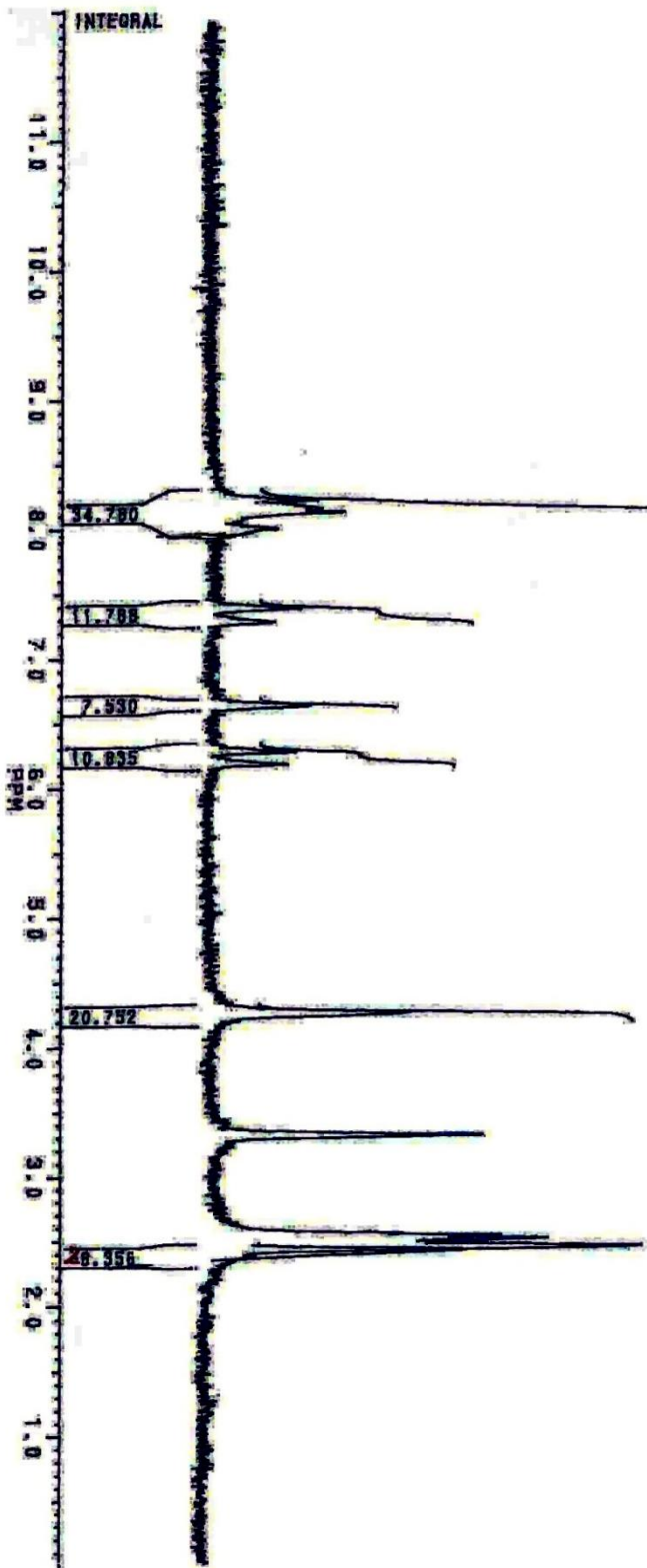
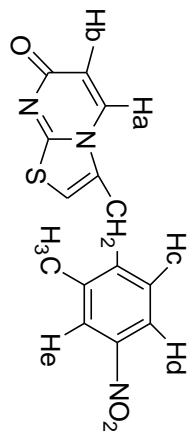


SAMP : طیف شماره ۱۴

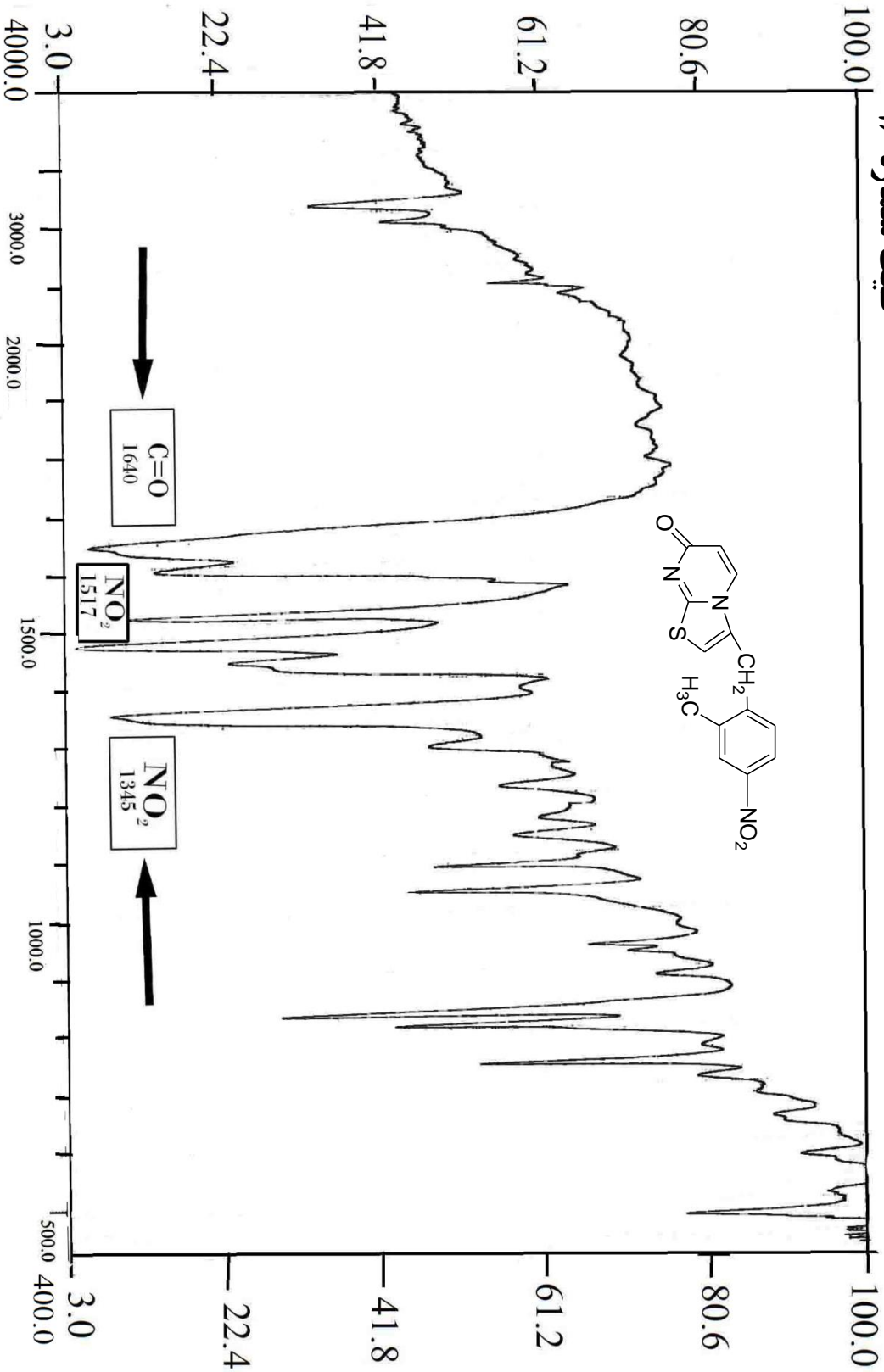
REF : 274.5NM 1.709A



طیف شماره ۱۵

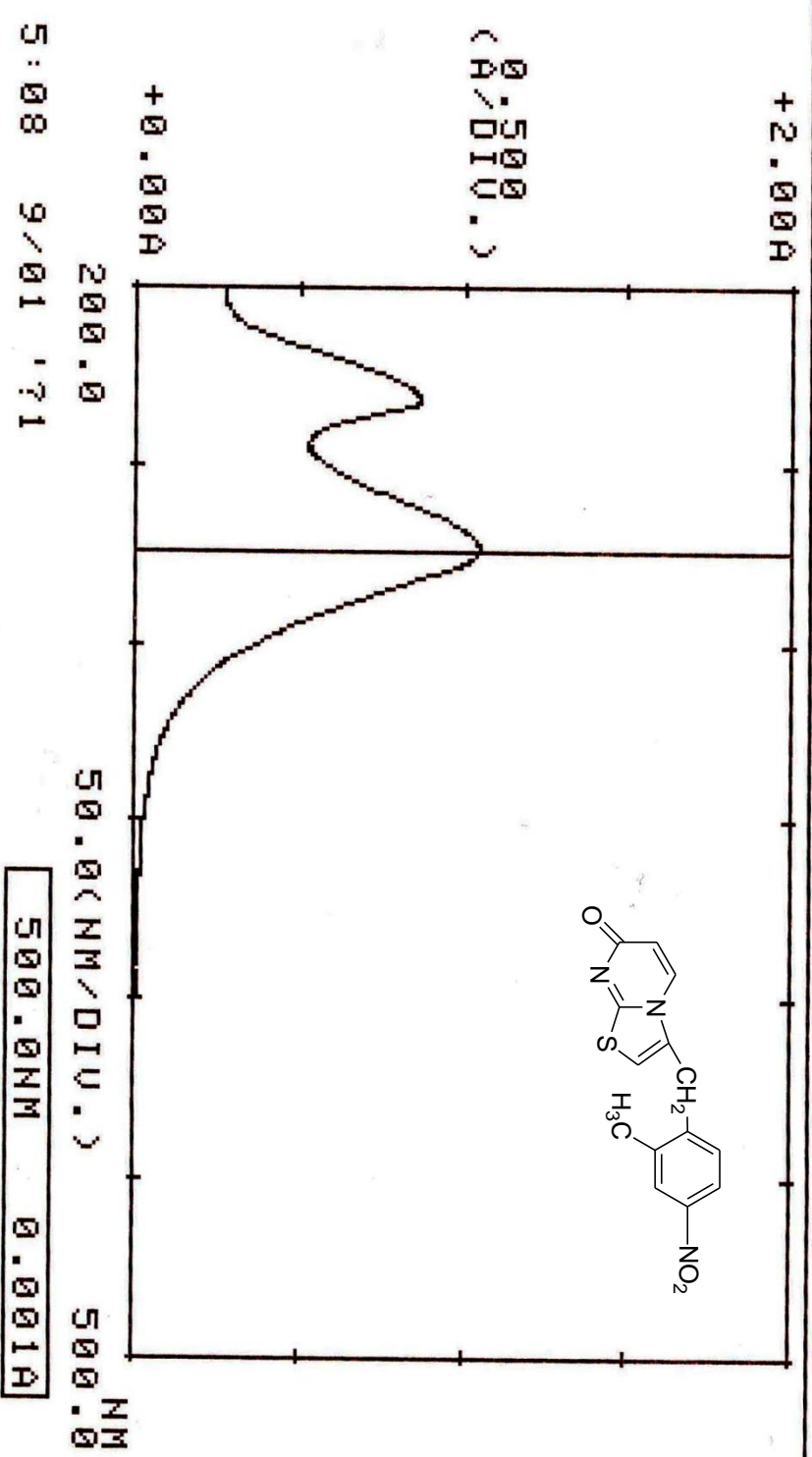


طیف شماره ۱۶

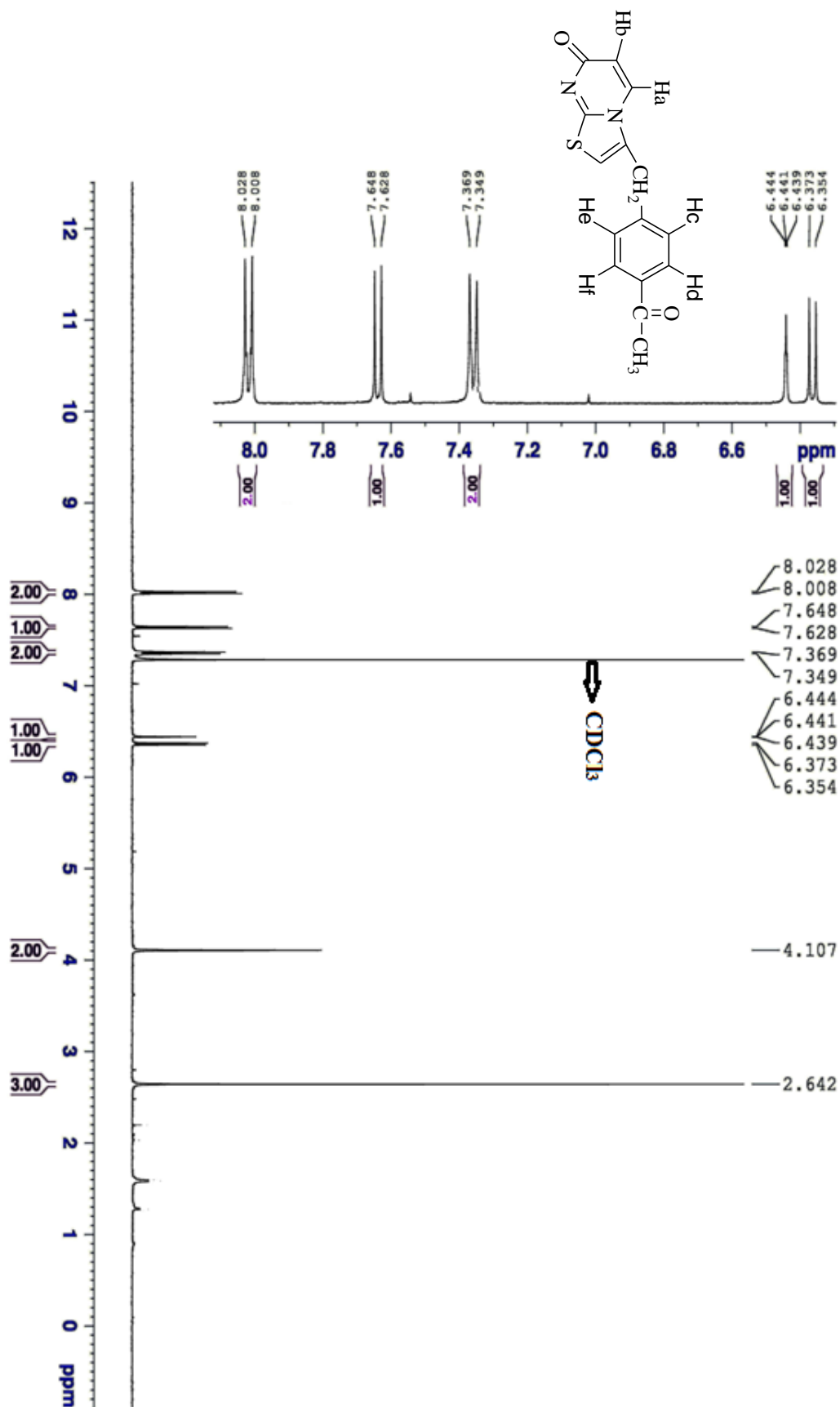


SAMP : طیف شماره ۱۷

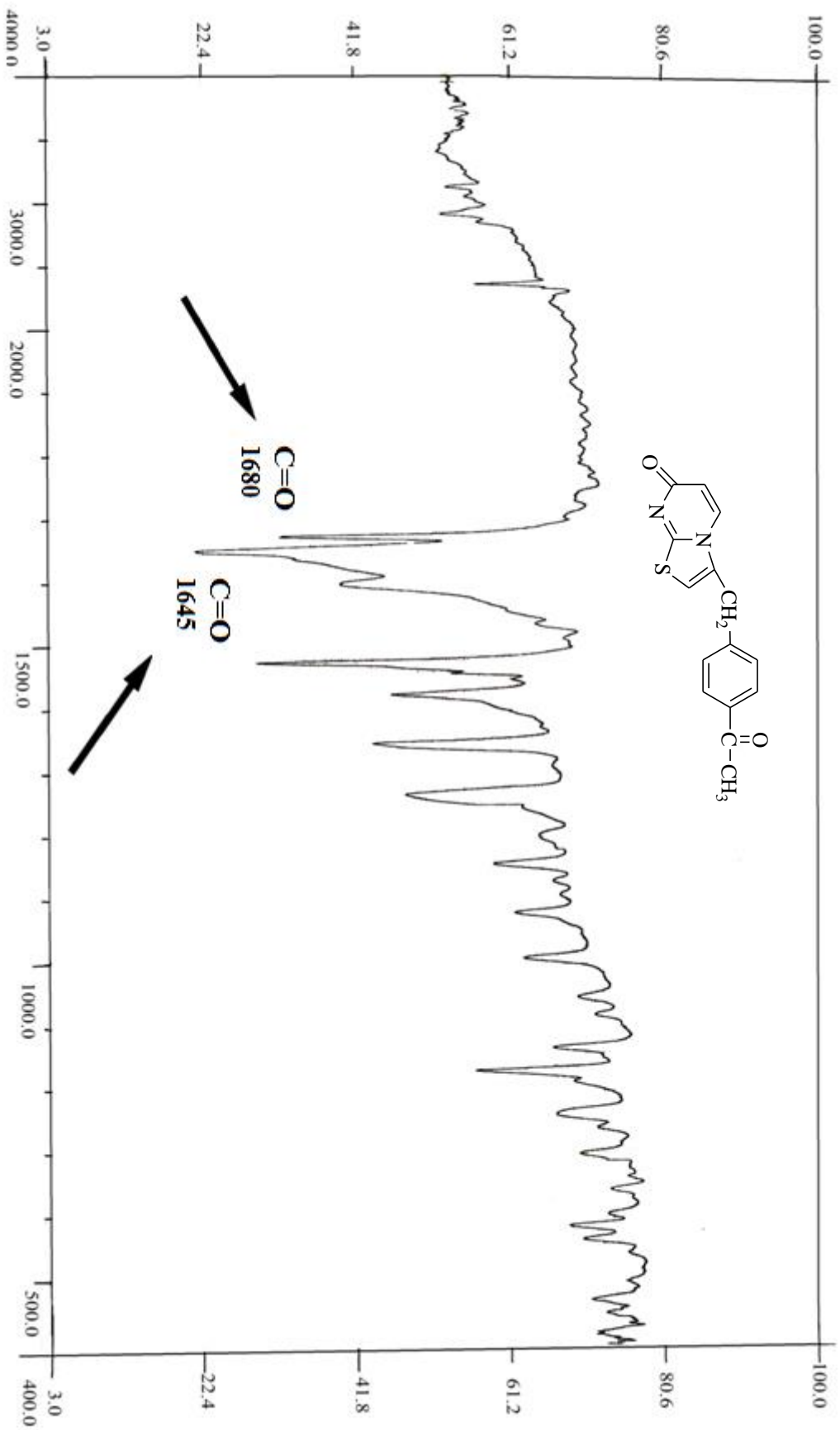
REF : 274.0NM 1.051A



طیف شماره ۱۸

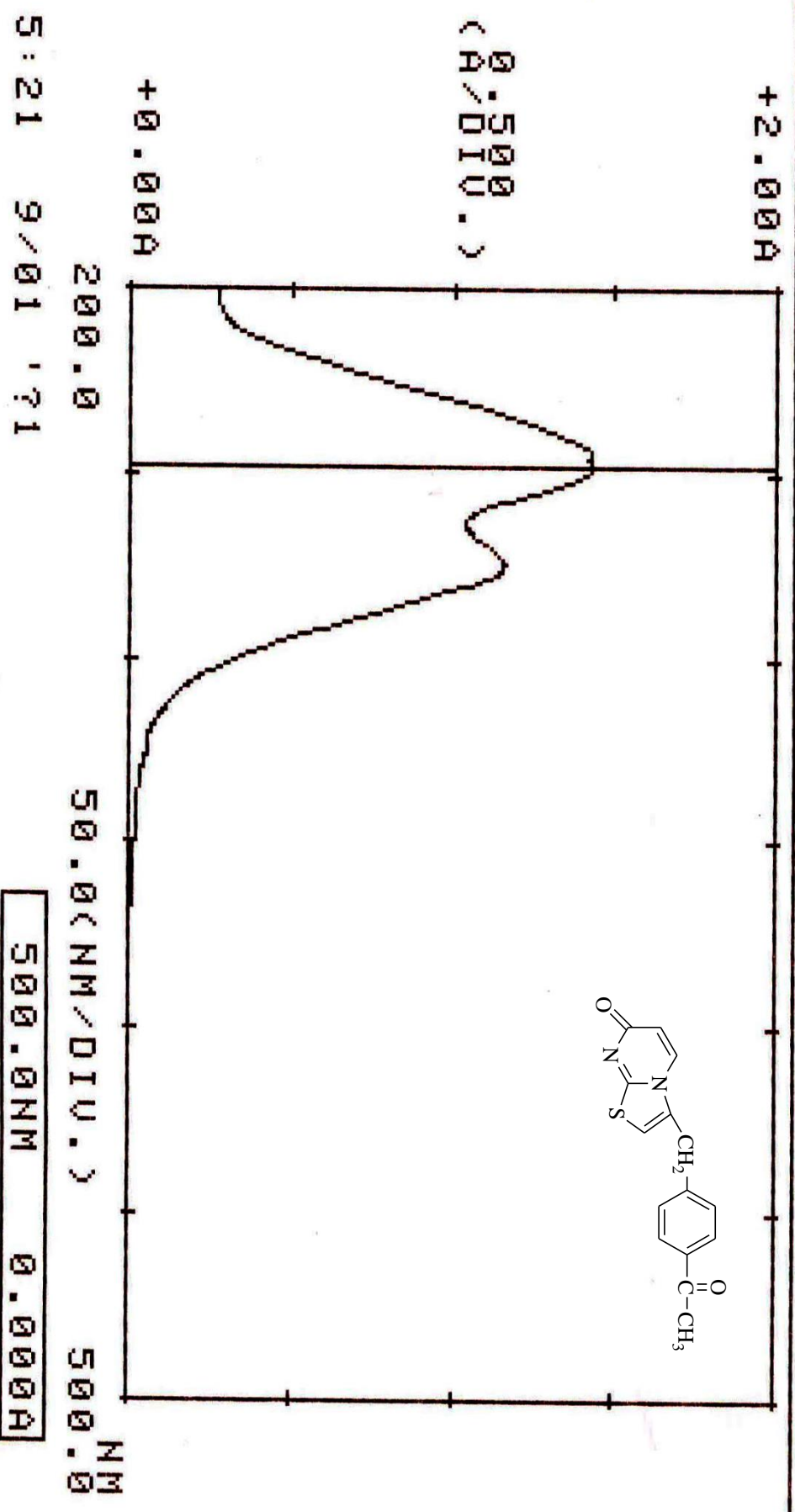
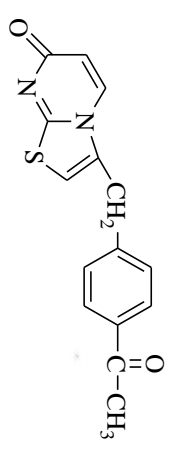


طیف شماره ۱۹



SAMP : طيف شماره ٢٠

REF : 248.0NM 1.429A



Abstract

In this work, the synthesis of new derivatives of thiazolo[3,2-*a*] pyrimidine through palladium-catalyzed heteroannulation is reported.

Treatment of 2-thiouracil (77) with propargyl bromide (63) in sodium methoxide affords 2-propargylthiopyrimidine-4-one (78) in good yield.

When compound (78) in acetonitril was reacted with aryl iodides and triethylamin in the presence of bis (triphenylphosphine) palladium chlorid(II) and cuprous iodide (I) at room temperature, derivatives of 3-aryl-7H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-7-one (79a-f) were obtained.

The reactions were carried out under an argon atmosphere, and acetonitrile and triethylamine mixture was degassed prior to use.



Shahrood University of Technology

Faculty Of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of new derivatives of thiazolo Pyrimidine
using Palladium as catalyst**

Farzaneh Gholipour Malakshah

Supervisor

Dr.Mohammad Bakherad

Advisor

Dr. Ali Keivanloo

January 2012