





دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز سه جزئی داروهای ایمیدازو [۱،۲-*c*] پیریمیدین

معصومه سیاوشی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر علی کیوانلو

پدر بزرگوارم

و مادر فداکارم

معلمان راستی و صداقت اسوه ایشا و قناعت که هرگز

برای خود نبوده، پس هرچه دارم از شماست و هرچه کردم برای

شماست امیدتاروح و جسمم به هم آیمیخته فرزندان باشم.

شکر و قدردانی

شکر و سپاس خدای را که با الطاف ربانی اش توفیق داد تا این پایان نامه را به پایان رسانده و از خداوند منان توفیق و سعادت همه پویندگان و رهروان علم و دانش را خواهانم.

اینک که حاصل همه تلاشها به ثمر رسید بر خود واجب می دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان نامه یاری نموده اند ابراز داشته به ویژه از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر محمد باخرد و استاد مشاور، جناب آقای دکتر علی کیوانلو که از مشاوره و راهنمایی های بی شائبه ایشان بهره بردم.

تعهد نامه

اینجانب معصومه سیاوشی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز سه جری داروهای امیدازو [۱،۲-C] پیریمیدین تحت راهنمایی دکتر محمد باخرد متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

با توجه به خواص بیولوژیکی متنوع ایمیدازوپیریمیدین‌ها، در این تحقیق مشتقات جدیدی از ایمیدازو[۱،۲-C]پیریمیدین با استفاده از کاتالیزور سیلیکاژل اسیدی سنتز گردید. از واکنش سه‌جزئی آلدهیدهای آروماتیک با سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید و ۴-آمینوآوراسیل در حضور کاتالیزور سیلیکاژل اسیدی در شرایط بدون حلال در دمای ۵۰°C مشتقات ۳-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل‌ایمیدازو[۱،۲-C]پیریمیدین-۵-(H۶)-اون با بهره‌ی بالا سنتز گردید. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تایید گردید.

از ویژگی‌های این روش بهره‌ی بالا، شرایط ملایم، تک‌ظرفی بودن و جداسازی آسان محصول می‌باشد.

کلمات کلیدی: تراکم سه‌جزئی، ایمیدازوپیریمیدین، سیلیکاژل اسیدی، بدون حلال

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ استفاده از کاتالیزورهای جذب شده و شرایط بدون حلال در واکنش‌های آلی..... ۱
- ۲-۱ واکنش‌های چندجزئی..... ۲
- ۳-۱ انواع واکنش‌های چندجزئی..... ۳
- ۳-۱-۱ بیگینلی..... ۳
- ۲-۱-۱ مانیک..... ۴
- ۳-۱-۱ هانش..... ۵
- ۴-۱-۱ پاسیرینی..... ۵
- ۴-۱ ایمیدازوپیریمیدین‌ها..... ۶
- ۴-۱-۱ سنتز مشتقاتی از ایمیدازو[۲،۱-c]پیریمیدین..... ۶

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۱-۱ بحث و بررسی نتایج..... ۱۱
- ۲-۲ سنتز سیلیکاژل اسیدی..... ۱۲
- ۳-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش..... ۱۲

۴-۲ سنتز مشتقات ۳-(سیکلوهگزیل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو[۱،۲-c]پیریمیدین-۵-۶) H

ا-ون ۱۳

۵-۲ مکانیسم واکنش ۱۶

۶-۲ شواهد طیفی ۳-(سیکلوهگزیل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو[۱،۲-c]پیریمیدین-۵-۶)

(H)-ا-ون ۱۶

۷-۲ نتیجه گیری ۱۹

۹-۲ آینده نگری ۲۰

فصل سوم: بخش تجربی

۱-۳ بخش تجربی ۲۲

۲-۳ دستگاهها ۲۲

۳-۳ مواد اولیه ۲۲

۴-۴ تهیه ی مشتقات ۳-(سیکلوهگزیل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو[۱،۲-c]پیریمیدین-۵-۶)

(H)-ا-ون ۲۲

مراجع ۲۵

ضمیمه ۲۶

فصل اول

مقدمه

۱-۱- استفاده از کاتالیزورهای جذب شده و شرایط بدون حلال در واکنش‌های آلی

در سال‌های اخیر، استفاده از کاتالیزورهای جذب شده بر روی بسترهای جامد توجه زیادی را در صنعت و تحقیقات دانشگاهی به خود جلب کرده است. از خواص ویژه این کاتالیزورها می‌توان انتخاب‌گری بالای جداسازی آسان از محیط واکنش^۱ قابلیت استفاده مجدد و سازگار با محیط زیست را نام برد [۱]. سیلیکاژل یکی از نگهدارنده‌های مهم کاتالیزورها بوده که به دلیل قیمت ارزان، در دسترس بودن و مضر نبودن برای محیط زیست به طور وسیع در واکنش‌های آلی به کار برده می‌شود [۲].

اسیدهای جذب شده بر روی بستر جامد، کاتالیزورهایی هستند که در دو دهه‌ی اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. فعالیت و انتخاب‌گری بالای این کاتالیزورها به دلیل سطح وسیع آنها، منجر به عملکرد بهتر نسبت به کاتالیزورهای کلاسیک می‌شود [۳].

گرچه کاربرد اسیدهای جذب شده بر روی سیلیکاژل در سنتزهای آلی کاملاً مشهود است اما گزارش‌های کمی در مورد استفاده از این کاتالیزورهای جذب شده در پیشبرد واکنش‌های آلی ارائه شده است [۴].

از طرفی در بسیاری از فرآیندهای سنتزی از حلال‌های آلی استفاده می‌شود که این امر از لحاظ زیست محیطی نامناسب و مغایر با شیمی سبز می‌باشد. یک روش موثر برای حل کردن این مشکل استفاده از شرایط بدون حلال است که منجر به سنتزهای آسان‌تر^۲ ذخیره‌ی انرژی و عدم استفاده از حلال‌های خورنده و سمی می‌شود [۵].

۱-۲- واکنش‌های چندجزئی^۱

مهم‌ترین معیار برای کارایی و قابلیت اجرای یک فرآیند این است که تا حد امکان تعداد مراحل سنتزی و مراحل خالص سازی واکنش‌ها به حداقل برسد. انجام واکنش‌های چندجزئی یک زمینه نوید بخش، اساسی و موفقیتی بزرگ در شیمی محسوب می‌شود. در تکنیک واکنش چندجزئی ساختارهای پیچیده‌ی مفید و با ارزش به صورت بسیار سریع، کارآمد و موثر و با صرف زمان کم، بدون نیاز به جداسازی یا ایجاد حد واسط، سنتز می‌شوند. بنابراین با کاهش دادن مراحل سنتزی نسبت به روش‌های سنتی، واکنش سرعت و بازده بیشتری خواهد داشت. این روش این امکان را به ما می‌دهد که از جداسازی حد واسط‌ها، تغییر شرایط یا افزودن هر واکنش‌گری به طور اضافی پرهیز نماییم. میزان ضایعات و هدر رفت فرآورده‌ها را به حداقل رسانده و در صرف انرژی، زمان و ماده‌ی اولیه (هزینه) برای دستیابی به حداکثر بازیابی فرآورده‌های سنتزی (فرآورده‌های که شامل خصوصیات همه واکنش‌گرهای به کار رفته می‌باشند) صرفه جویی نماییم.

توجه و علاقه مندی شیمیدان‌های آلی به واکنش‌های چندجزئی باعث توسعه و پیشرفت واکنش‌های چندجزئی در راستای واکنش‌پذیری بیشتر و بهینه‌سازی آن شده است. به همین علت واکنش‌های چند جزئی از تکنیک‌های برتر در شیمی سبز محسوب و دارای اهمیتی روز افزون در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و به یکی از موثرترین و اقتصادی‌ترین ابزارها برای سنتز موازی و هم زمان ترکیبات تبدیل شده است.

این واکنش‌ها به دلیل سرعت و بازده بالا برای سنتز همزمان و موازی بسیاری از ترکیبات تحت شرایط ملایم بصورت تک ظرفی کاربرد فراوانی پیدا کرده‌اند.

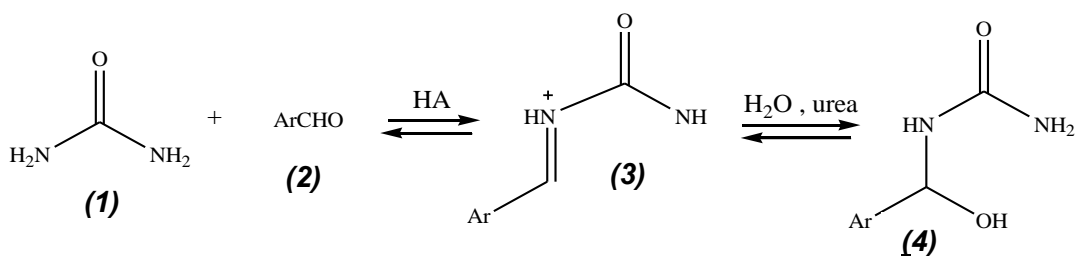
1 -Multi Component reactions (MCRs)

۳-۱- انواع واکنش‌های چند جزئی

۳-۱-۱- بیگینلی^۱

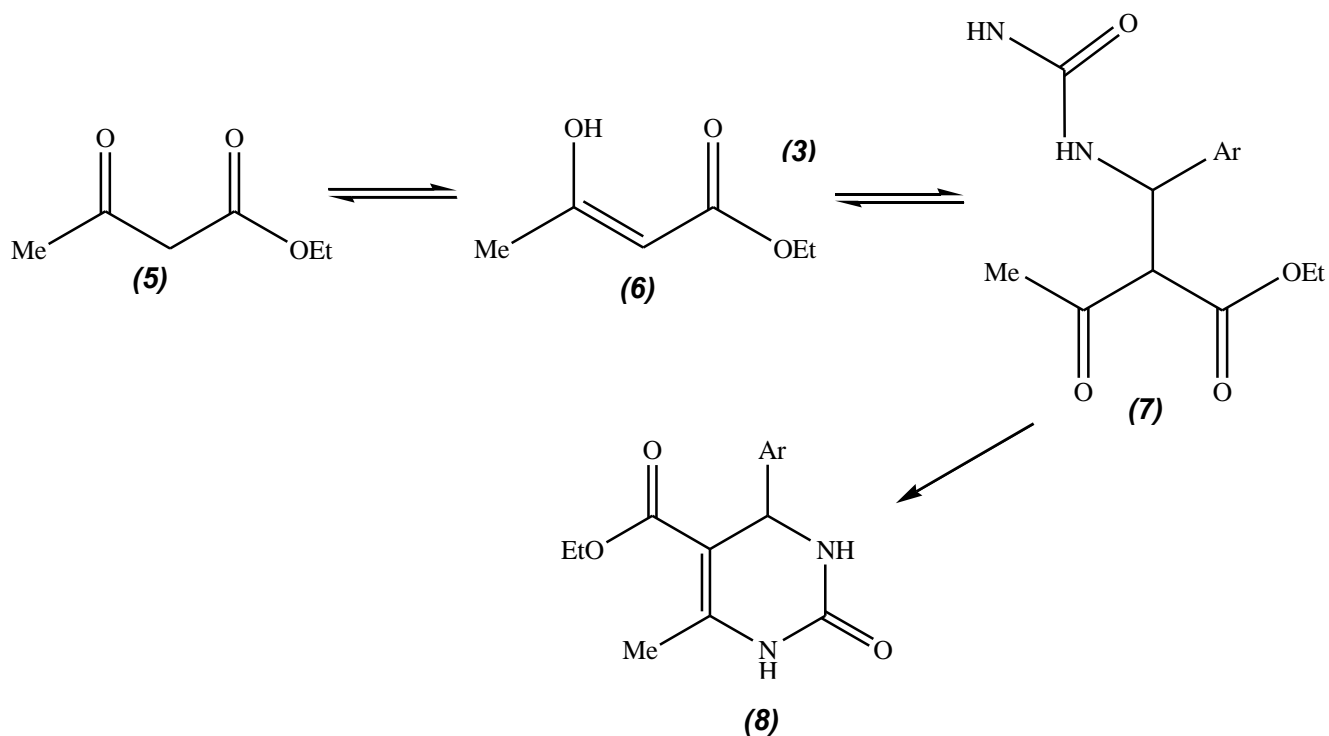
یک قرن پیش در سال ۱۸۹۳، یک شیمی‌دان ایتالیایی به نام پیتروبیگینلی واکنش حلقوی شدن یک آلدهید با یک β -کتواستر و اوره را به صورت تک ظرفی در شرایط رفلاکس در اتانول در محیط اسیدی انجام داد، که منجر به سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون گردید. گرچه واکنش بیگینلی در ابتدا بازده پایینی داشت و به مشتقات کمی محدود می‌شد، اما خواص بیولوژیکی محصولات این واکنش باعث شد تا دانشمندان به دنبال روش‌هایی برای بهینه کردن شرایط، استفاده از کاتالیزگرهای جدید و بکارگیری انواع حلال‌ها جهت سنتز مشتقات جدید باشند [۶، ۷، ۸، ۹].

در سال ۱۹۹۷، اولیور کاپ^۲ به بررسی مکانیسم واکنش بیگینلی پرداخت. طبق این بررسی، مرحله‌ی اول این واکنش، تشکیل N-آسیل‌ایمینیوم (۳) حاصل از واکنش اوره (۱) و بنزالدهید (۲) در شرایط اسیدی می‌باشد در مرحله بعد، یون N-آسیل‌ایمینیوم (۳) با تاتومر اتیل‌استواستات (۵) واکنش داده و در نهایت با حذف آب و عمل حلقه‌زایی، ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۸) تشکیل می‌شود [۱۰، ۱۱، ۱۲].

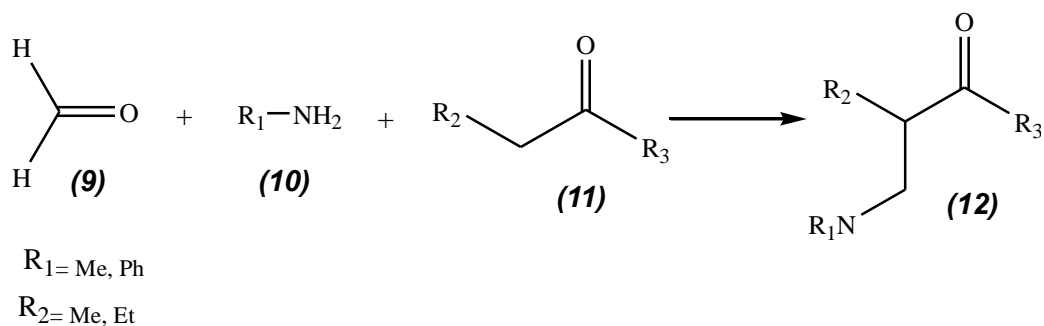


1 -Pitero Biginelli

2 - Oliver kappe

۱-۲-۱-۱-مانیخ^۱

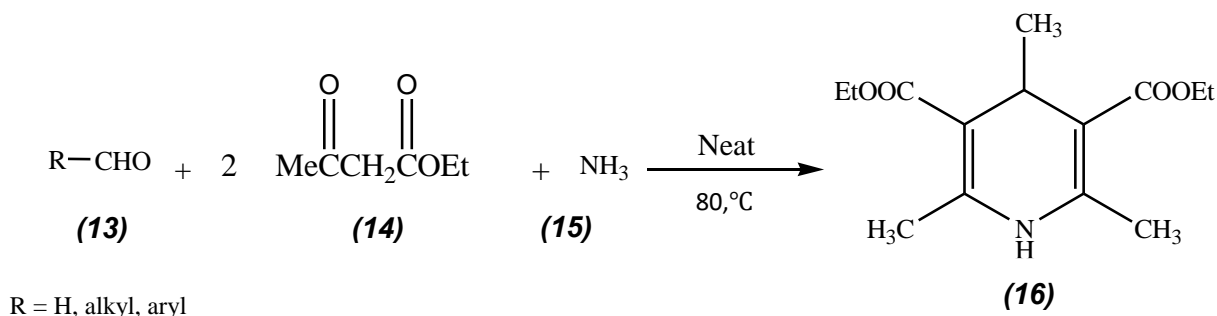
مشتقات β -آمینو کربونیل (۱۲) با استفاده از واکنش فرمالدهید (۹)، آمین (۱۰) و کتون (۱۱) برای اولین بار توسط مانیخ سنتز گردید، که کاربرد زیادی در سنتز داروهای مختلف و محصولات طبیعی دارند [۱۳].



۱-۱-۳- هانش^۱

۴،۱- دی‌هیدروپیریدین کاربرد داروئی فراوانی داشته و اولین بار بصورت تک ظرفی از واکنش آلدهید

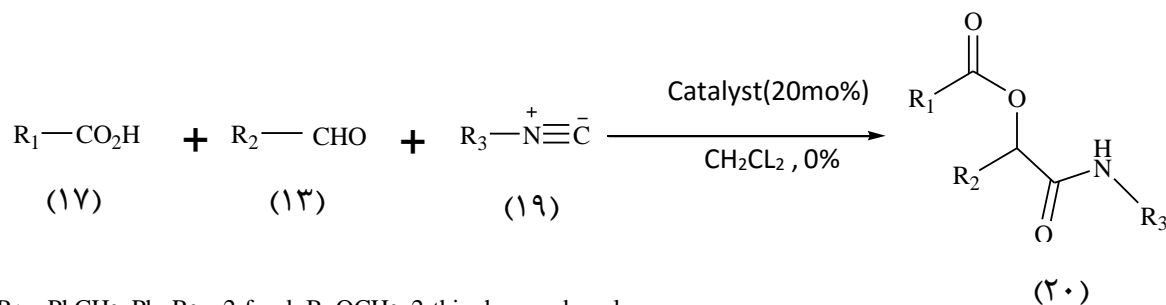
(۱۳) با β -کتواستر (۱۴) در حضور آمونیاک (۱۵) توسط هانش در سال ۱۸۸۲ تهیه گردید [۱۴].

۱-۱-۴- پاسیرینی^۲

واکنش پاسیرینی اولین واکنش چندجزئی است که بر پایه‌ی ایزوسیانیید انجام شده است. در این واکنش با

استفاده از کربوکسیلیک‌اسید (۱۷) آلدهید یا کتون (۱۳) و ایزوسیانیید (۱۹) محصول α -آسیلوکسی

کربوکسامید (۲۰) تهیه گردیده است [۱۵].



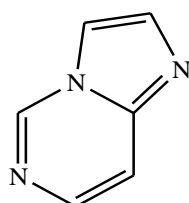
R₁ = PhCH₂, Ph; R₂ = 2-furyl, BnOCH₂, 2-thiophenecarboxyl
 R₃ = PhCH₂, tBu, n-pentyl, p-MeOPh

1 - Hantzsch

2 - Passerini

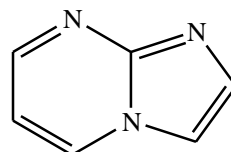
۴-۱- ایمیدازو پیریمیدین‌ها

ایمیدازوپیریمیدین‌ها از جمله ترکیبات ناجور حلقه به شمار می‌روند، که خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی داشته و بیشتر به دو شکل زیر وجود دارند.



(21)

ایمیدازو [c-1,2] پیریمیدین

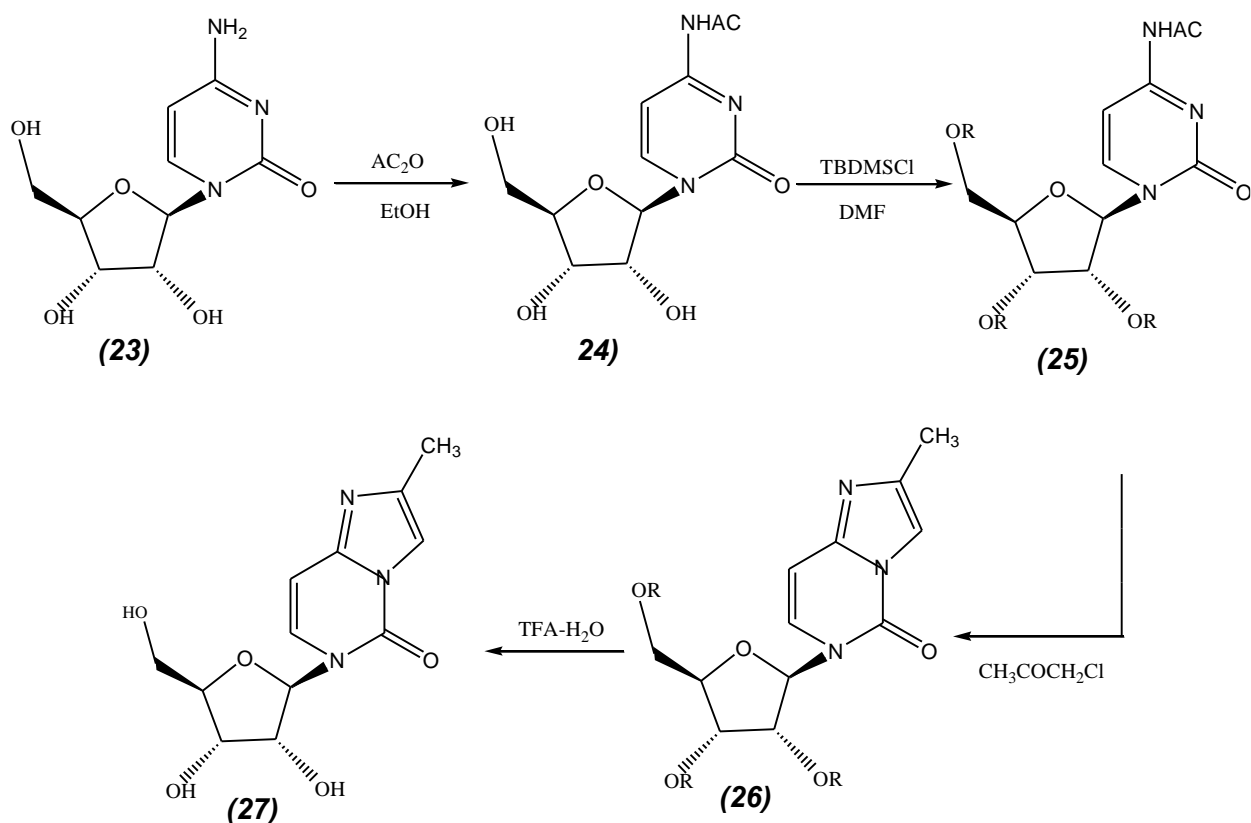


(22)

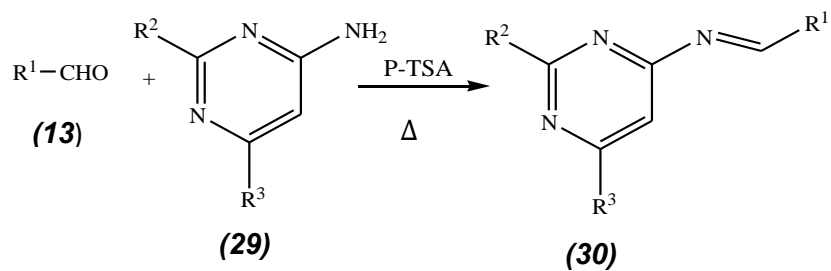
ایمیدازو [a-1,2] پیریمیدین

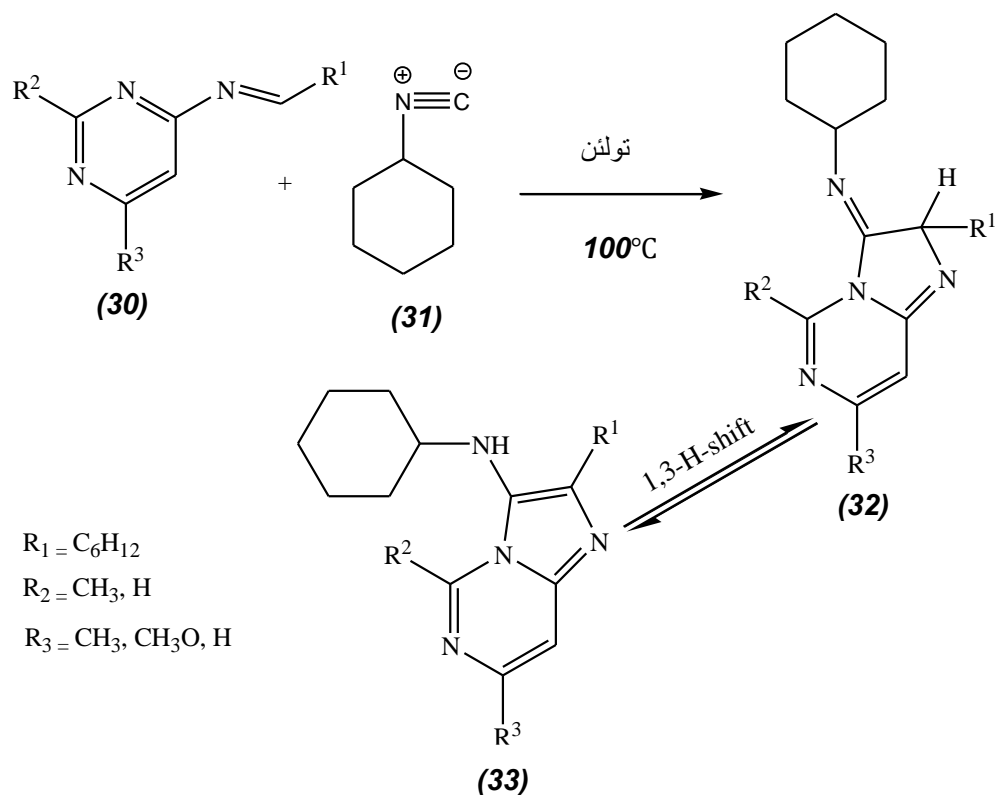
۴-۱-۱ سنتز مشتقاتی از ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین

در سال ۲۰۰۴، سنتز تعدادی از مشتقات ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین (۲۱) بر اساس نوکلئوزید اصلاح شده صورت گرفته است. نوکلئوزیدهای اصلاح شده خواص بیولوژیکی مهمی از جمله و خاصیت ضد ویروس دارند. در این فرایند ابتدا ترکیب (۲۴) از واکنش استیک‌انیدرید با ترکیب (۲۳) تهیه شد. سپس گروه‌های هیدروکسی ترکیب (۲۴) در اثر واکنش با TBDMSCl محافظت شده و ترکیب (۲۵) را تشکیل می‌دهد. در مرحله بعد ترکیب (۲۵) در اثر واکنش با α هالوکتون در حضور آمونیاک، ترکیب (۲۶) را تولید و در نهایت، این ترکیب در اثر واکنش با تری‌فلوئور استیک اسید محافظت زدایی شده و ترکیب (۲۷) سنتز گردید [۱۶].



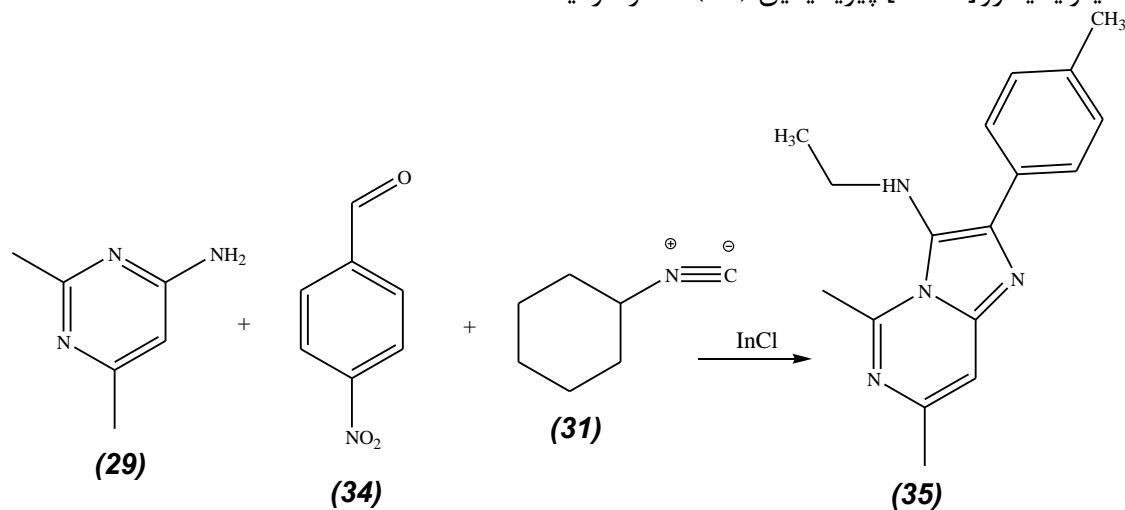
در سال ۲۰۰۷، از واکنش بین آلدهید (۱۳) و ۴-آمینوپیریمیدین (۲۹) با استفاده از کاتالیزور پاراتولون سولفونیک اسید در حلال تولوئن خشک، محصول ایمین (۳۰) سنتز گردید. در مرحله بعد، از واکنش ترکیب (۳۰) با سیکلوهگزیل ایزوسیانیید (۳۱) در حلال تولوئن و حرارت 100°C محصول (۳۲) بدست آمد [۱۷].



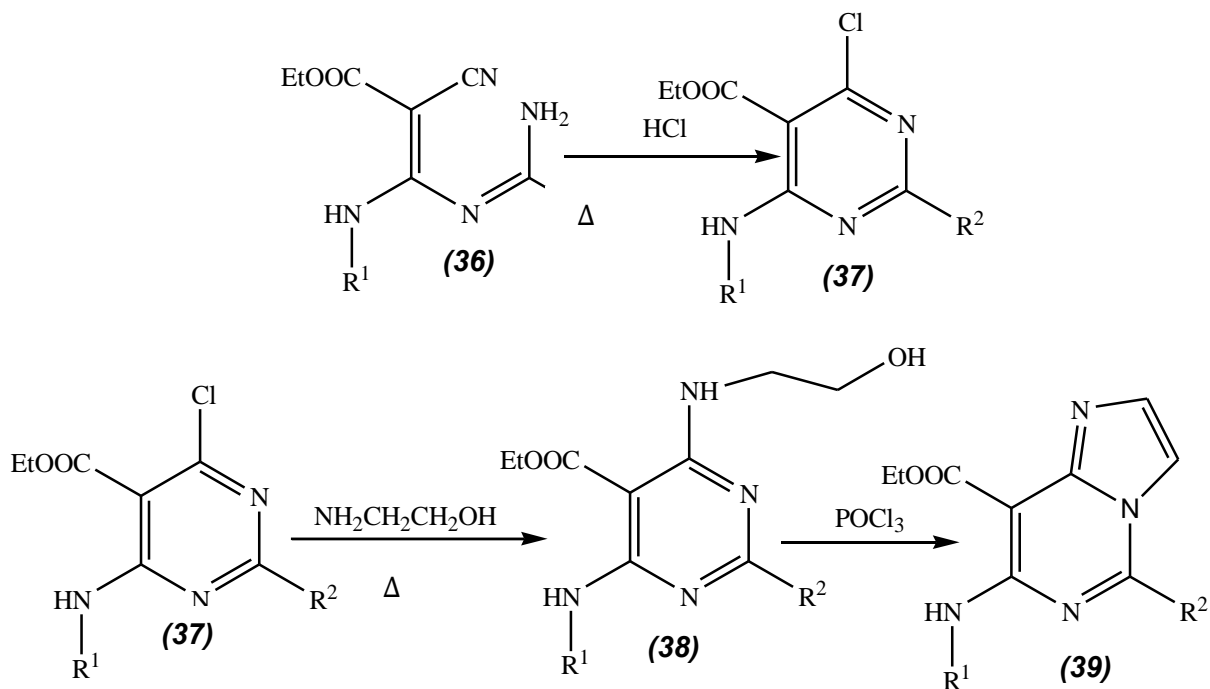


در همین سال از واکنش بین ۴-آمینوپیریمیدین (۲۹)، پارانیتروبنز آلدهید (۳۴) و سیکلوهگزیل ایزو سیانید (۳۱) در حضور کاتالیزور ایندنیوم کلرید در حلال تولوئن در دمای ۱۱۰ درجه سانتیگراد ترکیب ۴-

آمینوایمیدازو [c-۲,۱] پیریمیدین (۳۵) سنتز گردیده است [۱۷].



رایج‌ترین روش سنتز ایمیدازو [C-2,1] پیریمیدین (۲۱)، واکنش ۴-آمینوپیریمیدین (۲۹) با ترکیبات کربونیل هالوژن‌دار می‌باشد. در سال ۲۰۰۹، از واکنش وینیل‌آمین (۳۶) در حضور کاتالیزور گاز هیدروژن کلرید خشک، کلروپیریمیدین (۳۷) تهیه شد. سپس کلروپیریمیدین (۳۷) با اتانول آمین رفلاکس گردید و ترکیب ۴-(۲-هیدروکسی اتیل) آمینو-۲-اون (۳۸) تهیه شد که در انتها در اثر رفلاکس با فسفراکسی کلرید محصول ۲,۳-دی هیدروایمیدازو [C-2,1] پیریمیدین (۳۹) سنتز گردیده است [۱۸].



R = alkyl, aryl

R₁ = H

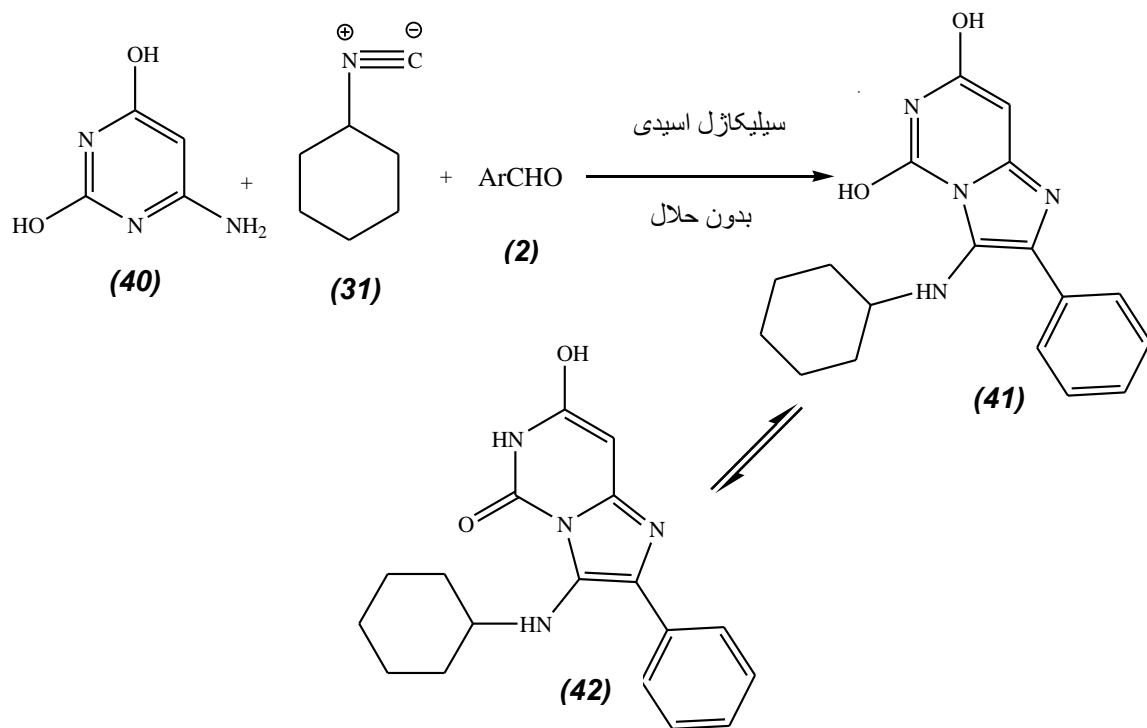
R₂ = C₆H₅

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۱-۲- بحث و بررسی نتایج

ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین‌ها (۲۱)، به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع در صنایع دارویی کاربرد وسیعی داشته، و در سنتز انواع داروهای ضدسرطانی و ضدویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بررسی متون علمی نشان می‌دهد که روش‌های محدودی برای سنتز ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین گزارش شده است. از این رو ارائه‌ی روش‌های جدید برای سنتز این ترکیبات ضروری به نظر می‌رسد. از آنجا که سنتز این ترکیبات با سیلیکاژل اسیدی تاکنون گزارش نشده است، و با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، در این پروژه مشتقات ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین با استفاده از واکنش ۴-آمینوآراسیل (۴۰) با سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید (۳۱) و آلدهیدهای آروماتیک (۲) در حضور کاتالیزور سیلیکاژل اسیدی در شرایط بدون حلال در دمای ۵۰°C با بهره‌ی بالا سنتز گردیدند.

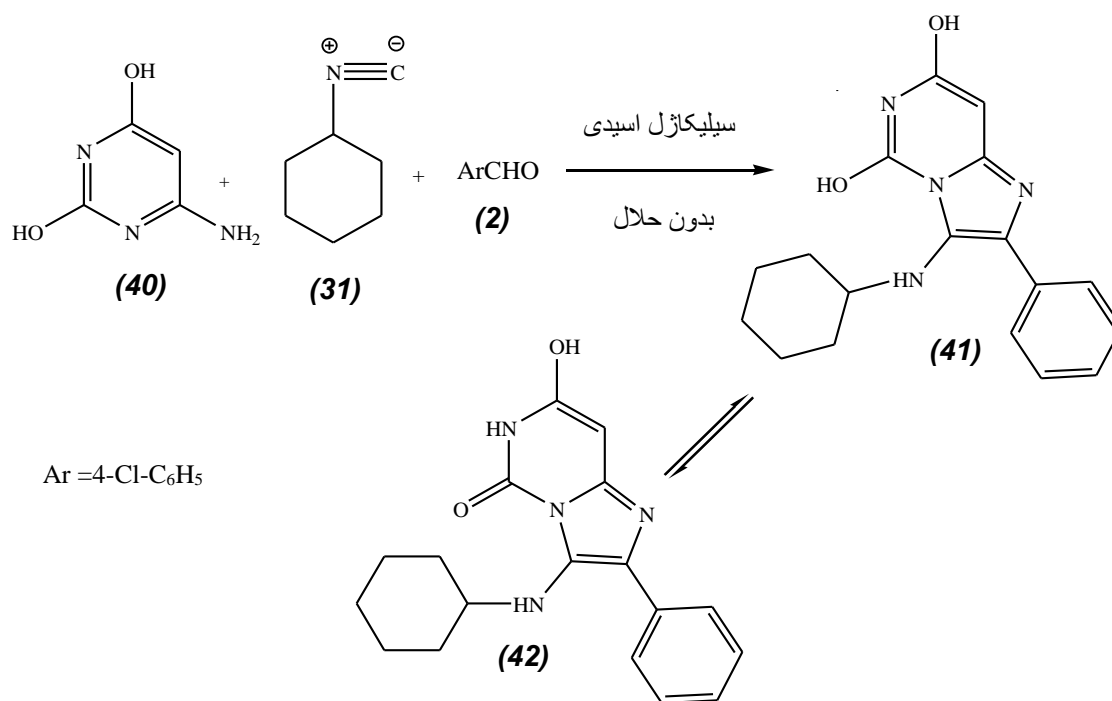


۲-۲- سنتز سیلیکاژل اسیدی

از واکنش ۳ درصد وزنی سیلیکاژل با اسیدسولفوریک غلیظ تحت شرایط رفلکس به مدت ۲ ساعت در حلال استون کاتالیزور سیلیکاژل اسیدی تهیه گردید [۱۹].

۳-۲- بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش ۴-آمینوآوراسیل (۴۰) با پاراکلروبنزآلدئید (۲) و سیکلو هگزیل ایزوسیانیید (۳۱) در دمای 50°C به عنوان مبنا استفاده شده و اثر حلال و کاتالیزورهای مختلف و همچنین مقدار کاتالیزور بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی در جدول (۱-۲) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهرهی واکنش مربوط به استفاده از سیلیکاژل-اسیدی در شرایط بدون حلال در دمای 50°C می باشد. در مرحله بعد با استفاده از این شرایط بهینه مشتقات ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین (۲۱) سنتز شدند.



جدول (۱-۲) اثر حلال‌ها و کاتالیزگرهای مختلف و مقدار آن بر روی واکنش پاراکلروبنزآلدهید (۲) با ۴-آمینوآوراسیل (۴۰)

و سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید (۳۱) در دمای ۵۰ °C

ردیف	کاتالیزگر	حلال	زمان	بهره واکنش واکنش
۱	سیلیکاژل اسیدی ۰/۱ g	آب	۵h	-
۲	سیلیکاژل اسیدی ۰/۱ g	استونیتریل	۵h	-
۳	سیلیکاژل اسیدی ۰/۱ g	DMF	۵h	-
۴	سیلیکاژل اسیدی ۰/۰۵ g	Neat	۵h	۸۰
۵	سیلیکاژل اسیدی ۰/۱ g	Neat	۵h	۶۰
۶	سیلیکاژل اسیدی ۰/۲ g	Neat	۵h	۵۰
۷	سیلیکاژل	Neat	۵h	-
۸	اسید سولفوریک	Neat	۵h	-

۲-۴- سنتز مشتقات ۳- (سیکلوهگزیل آمینو) - ۷- هیدروکسی - ۲- فنیل -

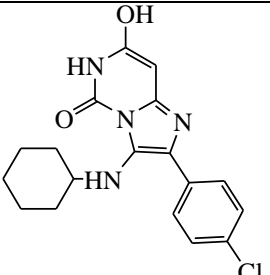
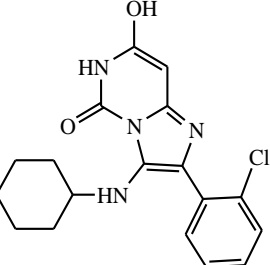
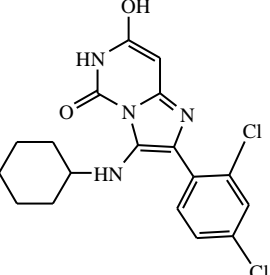
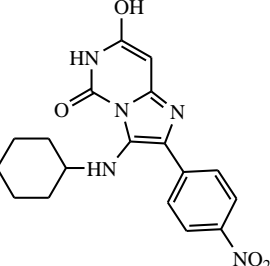
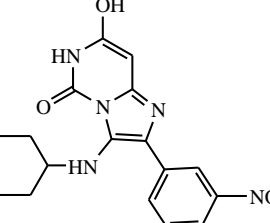
ایمیدازو [c-1,2] پیریمیدین - ۵- (H۶) - اون (۴۲a-f)

با استفاده از شرایط بهینه‌ی بدست آمده، آلدهیدهای آروماتیک مختلف (۲) با سیکلوهگزیل -

ایزوسیانید (۳۱) در حضور ۴-آمینوآوراسیل (۴۰) واکنش داده شده و مشتقات ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین

(۴۲a-f) سنتز گردیدند که نتایج آن در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

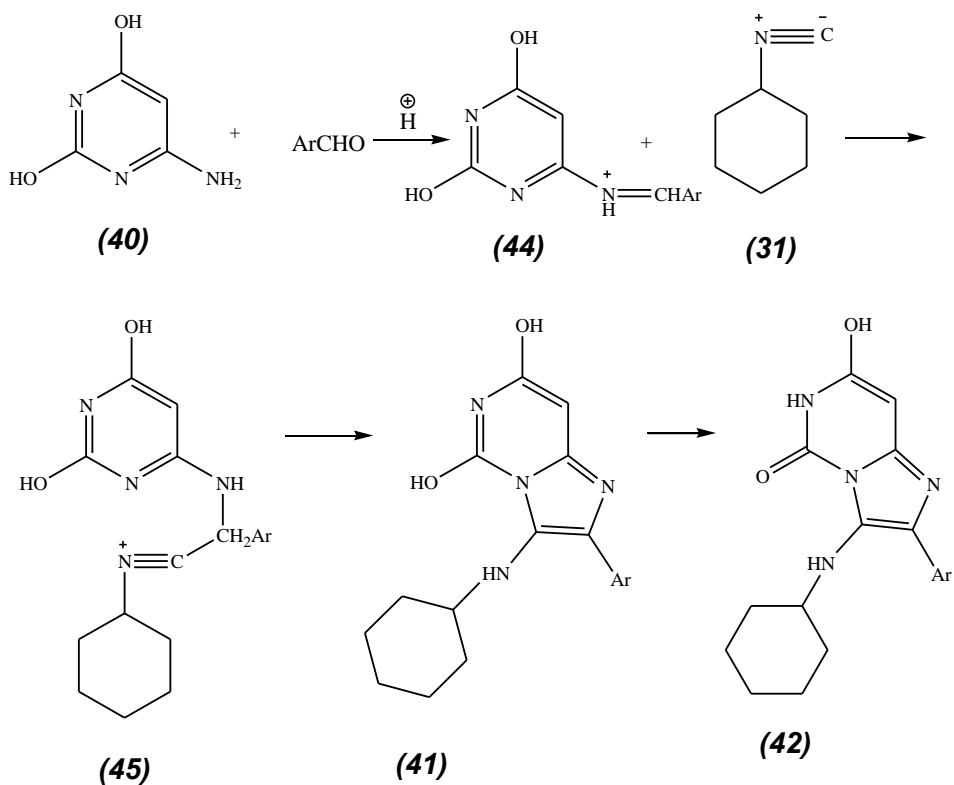
جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات ۳-(سیکلوهگزیل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو [c-1,2] پیریمیدین-۵-(H۶)-اون

ردیف	ساختار	زمان (h)	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)
۴۲a		۵	۵۰	۲۸۰-۲۸۳
۴۲b		۵	۶۶	۲۸۸-۲۹۱
۴۲c		۵	۳۹	۲۸۵-۲۸۸
۴۲d		۵	۵۰	> ۳۵۰
۴۲e		۵	۵۶	> ۳۵۰

۴۲f		۵	۷۴	۲۸۶-۲۸۸
-----	--	---	----	---------

۲-۵- مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی شامل تشکیل اولیه ایمین (۴۴) به وسیله تراکم آلدهیدهای آروماتیک (۲) و ۴-آمینو اوراسیل (۴۰) بوده و سپس از واکنش (۴۰) با سیکلو هگزیل ایزوسیانیید (۳۱) حد واسط (۴۵) تشکیل شده که در نهایت با انجام حلقه‌زایی محصول (۴۲) تولید می‌شود.



لازم به ذکر است که سیلیکاژل اسیدی برای فعال کردن آلدئید و واکنش آن با ۴-آمینوآوراسیل و تشکیل ایمین مر بوطه ضروری است.

۲-۶- شواهد طیفی ۳-(سیکلوهاگزایل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل-

ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین-۵-(H۶)-اون (۴۲a-f)

۲-(۴-کلروفنیل) ۳-(سیکلوهاگزایل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین-۵-(H۶)-اون (۴۲a)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 همراه با D_2O ، پروتون‌های گروه سیکلوهاگزایل را به صورت چندتایی در $\delta 1/1-1/7$ با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه‌ی سیکلوهاگزایل به صورت چندتایی در $\delta 2/7$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH حلقه‌ی پیریمیدین به صورت یکتایی در $\delta 5/3$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7-7/3$ با سطح زیر پیک چهار پروتون را نشان می‌دهد (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب قرص KBr، جذب کششی NH و OH را به صورت پهن در $3500\text{-}cm^{-1}$ و جذب مربوط به گروه کربونیل در $1700\text{-}cm^{-1}$ ظاهر شده است (طیف شماره ۲).

۲-(۲-کلروفنیل) ۳-(سیکلوهاگزایل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین-۵-(H۶)-اون (۴۲b)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره همراه با D_2O ، پروتون‌های گروه سیکلوهاگزایل را به صورت چندتایی در $\delta 1/2-1/8$ با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه‌ی سیکلوهاگزایل به صورت چندتایی در $\delta 3/7$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH حلقه‌ی پیریمیدین به صورت یکتایی

در $\delta 5/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در $7/1 - 86/7$ با سطح زیر پیک چهار پروتون را نشان می‌دهد (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH و OH رابه صورت پهن در $3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1712 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۴).

۲- (۲،۴-دی‌کلروفنیل) ۳- (سیکلوهگزیل آمینو) -۷- هیدروکسی -۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین -۵- (H۶) -اون (۴۲c)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره همراه با D_2O ، پروتون‌های گروه سیکلو-هگزیل را به صورت چندتایی در $1/8 - 1/1 \delta$ با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در 3δ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH حلقه پیریمیدین به صورت یکتایی در 3δ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در $7/4 - 87/2 \delta$ با سطح زیر پیک سه پروتون را نشان می‌دهد (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH و OH را به صورت پهن در $3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1712 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۶).

۲- (۴-نیتروفنیل) ۳- (سیکلوهگزیل آمینو) -۷- هیدروکسی -۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین -۵- (H۶) -اون (۴۲d)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره همراه با D_2O ، پروتون‌های گروه سیکلوهگزیل را به صورت چندتایی در $1/7 - 1/2 \delta$ با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در 3δ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH حلقه پیریمیدین به صورت یکتایی در $85/2 \delta$ با

سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/4-7/8$ با سطح زیر پیک چهار پروتون را نشان می‌دهد (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH و OH را به صورت پهن در cm^{-1} $3000-3500$ جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در 1347 ، 1550 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1712 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۸).

۲- (۳-نیتروفنیل) (۳-سیکلوهگزیل آمینو) -۷-هیدروکسی -۲-فنیل ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین -۵-(H۶) -اون (۴۲e)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره همراه با D_2O ، پروتون های گروه سیکلو-هگزیل را به صورت چندتایی در $\delta 1/1-1/8$ با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در $\delta 3/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون CH حلقه پیریمیدین به صورت یکتایی در $\delta 5/4$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/6-8/2$ با سطح زیر پیک چهار پروتون را نشان می‌دهد (طیف شماره ۹).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH و OH را به صورت پهن در cm^{-1} $3000-3500$ جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو در 1350 ، 1529 و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1700 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۱۰).

۲- (۴-متوکسی فنیل) (۳-سیکلوهگزیل آمینو) -۷-هیدروکسی -۲-فنیل ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین -۵-(H۶) -اون (۴۲f)

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره همراه با D_2O ، پروتون های گروه سیکلو-هگزیل را به صورت چندتایی در $\delta 1/2-1/7$ با سطح زیر پیک ده پروتون، پروتون CH حلقه سیکلوهگزیل

به صورت چندتایی در δ^3 با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون های گروه متوکسی در $\delta^{3/6}$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون CH حلقه پیریمیدین به صورت یکتایی در $\delta^{5/3}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، و پروتون های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta^{6/8}$ - $7/1$ با سطح زیر پیک چهار پروتون را نشان می دهد (طیف شماره ۱۱).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی NH و OH را به صورت جذب پهن در cm^{-1} ۳۵۰۰-۳۰۰۰ ظاهر شد و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1712 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۱۲).

۲-۸- نتیجه گیری

مطالعه متون علمی شیمی نشان می دهد که تحقیقات وسیعی بر روی ایمیدازوپیریمیدین ها به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی آنها انجام شده و در حال حاضر گروه هایی در این زمینه فعال می باشند. در این کار پژوهشی با استفاده از سیلیکاژل اسیدی مشتقات ۳-(سیکلو هگزیل آمینو)-۷-هیدروکسی-۲-فنیل ایمیدازو [c-2,1] پیریمیدین-۵-(H۶)-اون سنتز گردید. که از ویژگی های این روش می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- تک ظرفی بودن واکنش، نیازی به جداسازی واسطه ها به صورت مرحله ای که موجب کاهش بهره واکنش می شود نیست.
- ۲- ساده بودن و ملایم بودن شرایط واکنش.
- ۳- استفاده از سیلیکاژل اسیدی که به راحتی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

۲-۹- آینده‌نگری

با توجه به روش بکار گرفته شده در سنتز مشتقات ۳- (سیکلو هگزیل آمینو)-۷- هیدروکسی-۲- فنیل ایمیدازو [۱،۲-c] پیریمیدین-۵- (H۶)-اون می‌توان سنتز ناچور حلقه‌های دیگر را با استفاده از سیلیکاژل اسیدی انجام داد.

فصل سوم

بخش تجربی

۳-۱- بخش تجربی

۳-۲- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای ($^1\text{H NMR}$) میدان 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، چندتایی (m) مشخص شده اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

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

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

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

۳-۳- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکتهای تجاری اکروس و مرک خریداری شده‌اند.

۴-۴- تهیهی مشتقات ۳- (سیکلوهگزیل آمینو) - ۷- هیدروکسی - ۲- فنیل -

ایمیدازو [c-1,2] پیریمیدین - ۵- (H۶) - اون (۴۲a-f)

مخلوطی از ۴- آمینو اوراسیل (1 mmol)، مشتقات آلدهیدهای آروماتیک (1 mmol)، سیکلوهگزیل ایزوسیانیید (1 mmol) و سیلیکاژل اسیدی ($0/1\text{ g}$) در شرایط بدون حلال و دمای $50\text{ }^\circ\text{C}$ حرارت داده شد. پس از انجام واکنش محصول ابتدا با دی‌متیل‌فرمالدهید شسته تا سیلیکاژل آن جدا شود. بعد از کمتر شدن حجم حلال با اضافه کردن چند قطره آب محصول مورد نظر تهیه شد.

دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

۲- (۴-کلروفنیل)-۳- (سیکلوهگزایل آمینو)-۷- هیدروکسی-۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین-۵- (H۶)-اون (۴۲a)

دمای ذوب : ۲۸۰-۲۸۳ بهره واکنش : %۵۰

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda\cdot\text{MHz DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $1/1-1/7$ (m, $1\cdot\text{H}$, C_5H_{10}), $2/7$ (m, 1H , CH), $5/3$ (s, 1H , CH), $7/3$ (m, ArH); IR, ν (KBr): 3500 (NH, OH), 1700 (CO) cm^{-1} .

۲- (۲-کلروفنیل)-۳- (سیکلوهگزایل آمینو)-۷- هیدروکسی-۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین-۵- (H۶)-اون (۴۲b)

دمای ذوب : ۲۸۸-۲۹۱ بهره واکنش : %۶۶

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda\cdot\text{MHz DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $1/2-1/8$ (m, $1\cdot\text{H}$, C_5H_{10}), $3/7$ (m, 1H , CH), $5/2$ (s, 1H , CH), $6/7-7/1$ (dd, ArH); IR, ν (KBr): $3000-3500$ (NH, OH), 1712 (CO) cm^{-1} .

۲- (۲،۴-دی کلروفنیل)-۳- (سیکلوهگزایل آمینو)-۷- هیدروکسی-۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین-۵- (H۶)-اون (۴۲c)

دمای ذوب : ۲۸۵-۲۸۸ بهره واکنش : %۳۹

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda\cdot\text{MHz DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $1/1-1/8$ (m, $1\cdot\text{H}$, C_5H_{10}), 3 (m, 1H , CH), $5/3$ (s, 1H , CH), $7/2-7/4$ (m, ArH); IR, ν (KBr): $3000-3500$ (NH, OH), 1712 (CO) cm^{-1} .

۲- (۴-نیتروفنیل)-۳- (سیکلوهگزایل آمینو)-۷- هیدروکسی-۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین-۵- (H۶)-اون (۴۲d)

دمای ذوب : > 350 بهره واکنش : %۵۰

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $1/2-1/7$ (m, $1 \cdot \text{H}$, C_5H_{10}), 3 (m, 1H , CH), $5/2$ (s, 1H , CH), $7/4-7/8$ (dd, ArH); IR, ν (KBr): $3000-3500$ (NH, OH), 1550 , 1347 (NO_2), 1712 (CO) cm^{-1} .

۲- (۳- نیترو فنیل) -۳- (سیکلو هگزیل آمینو) -۷- هیدروکسی -۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین -۵- (H۶) -اون (۴۲e)

دمای ذوب: > 350 بهره واکنش: 56%

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $1/1-1/8$ (m, $1 \cdot \text{H}$, C_5H_{10}), $3/1$ (m, 1H , CH), $5/4$ (s, 1H , CH), $7/6-8/2$ (m, ArH); IR, ν (KBr): $3000-3300$ (NH, OH), 1350 , 1529 (NO_2), 1700 (CO) cm^{-1}

۲- (۴- متوکسی فنیل) -۳- (سیکلو هگزیل آمینو) -۷- هیدروکسی -۲- فنیل ایمیدازو [c-2,1]

پیریمیدین -۵- (H۶) -اون (۴۲f)

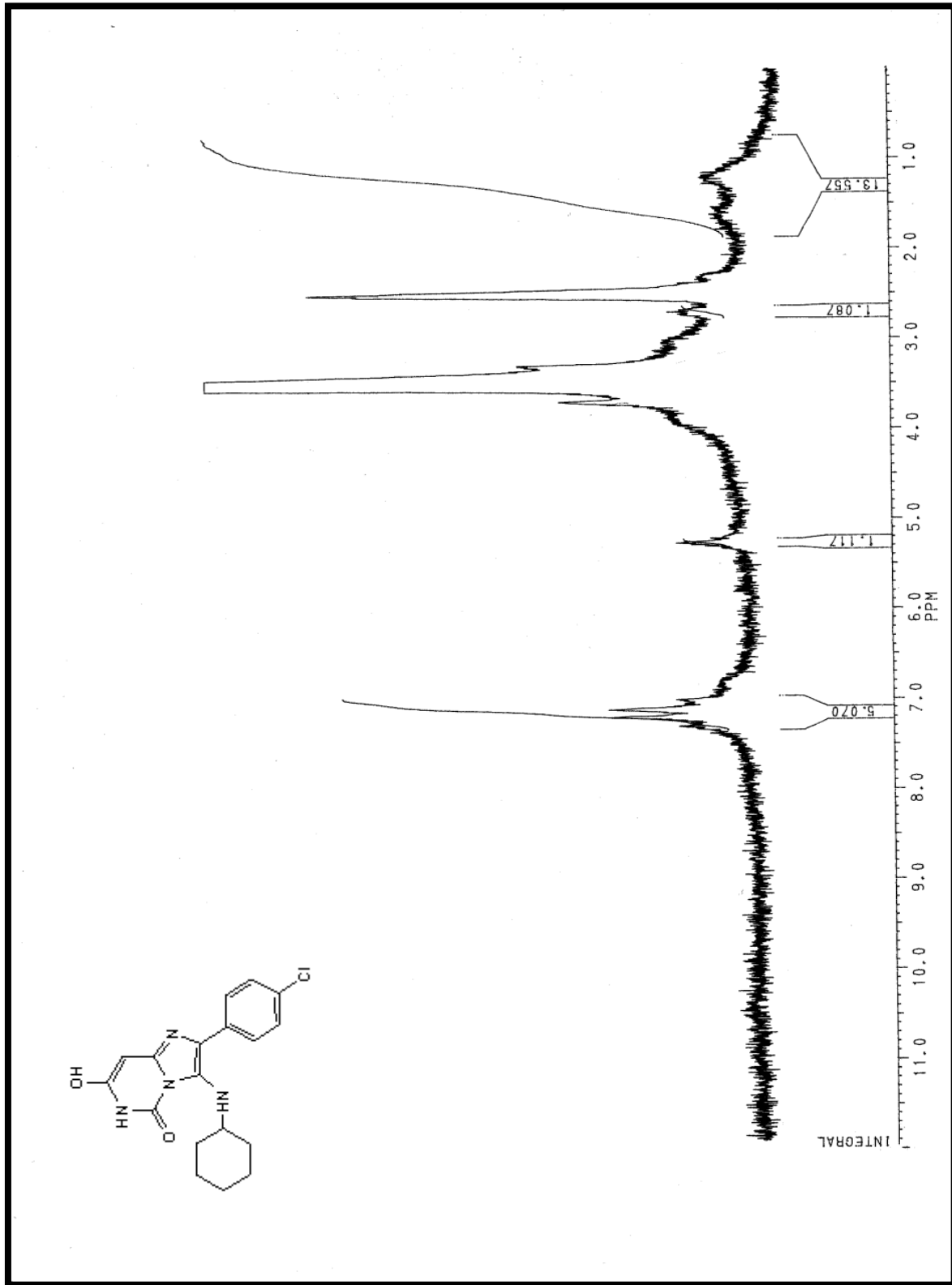
دمای ذوب: $286-288$ بهره واکنش: 74%

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda \cdot \text{MHz DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $1/2-1/7$ (m, $1 \cdot \text{H}$, C_5H_{10}), 3 (m, 1H , CH), $3/6$ (s, 3H , OCH_3), $5/3$ (s, 1H , CH), $6/8-7/1$ (m, ArH); IR, ν (KBr): $3000-3400$ (NH, OH), 1712 (CO) cm^{-1} .

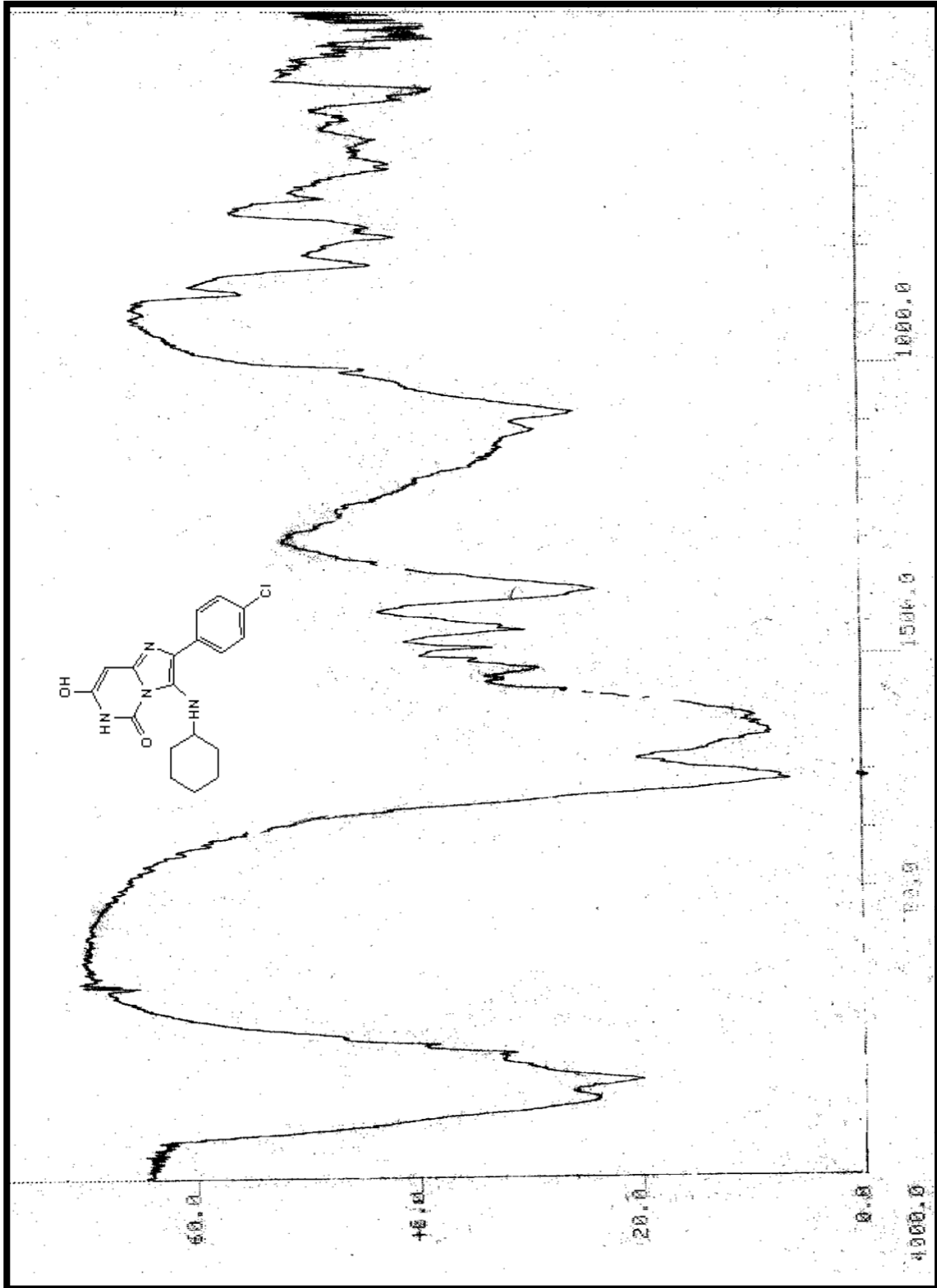
مراجع

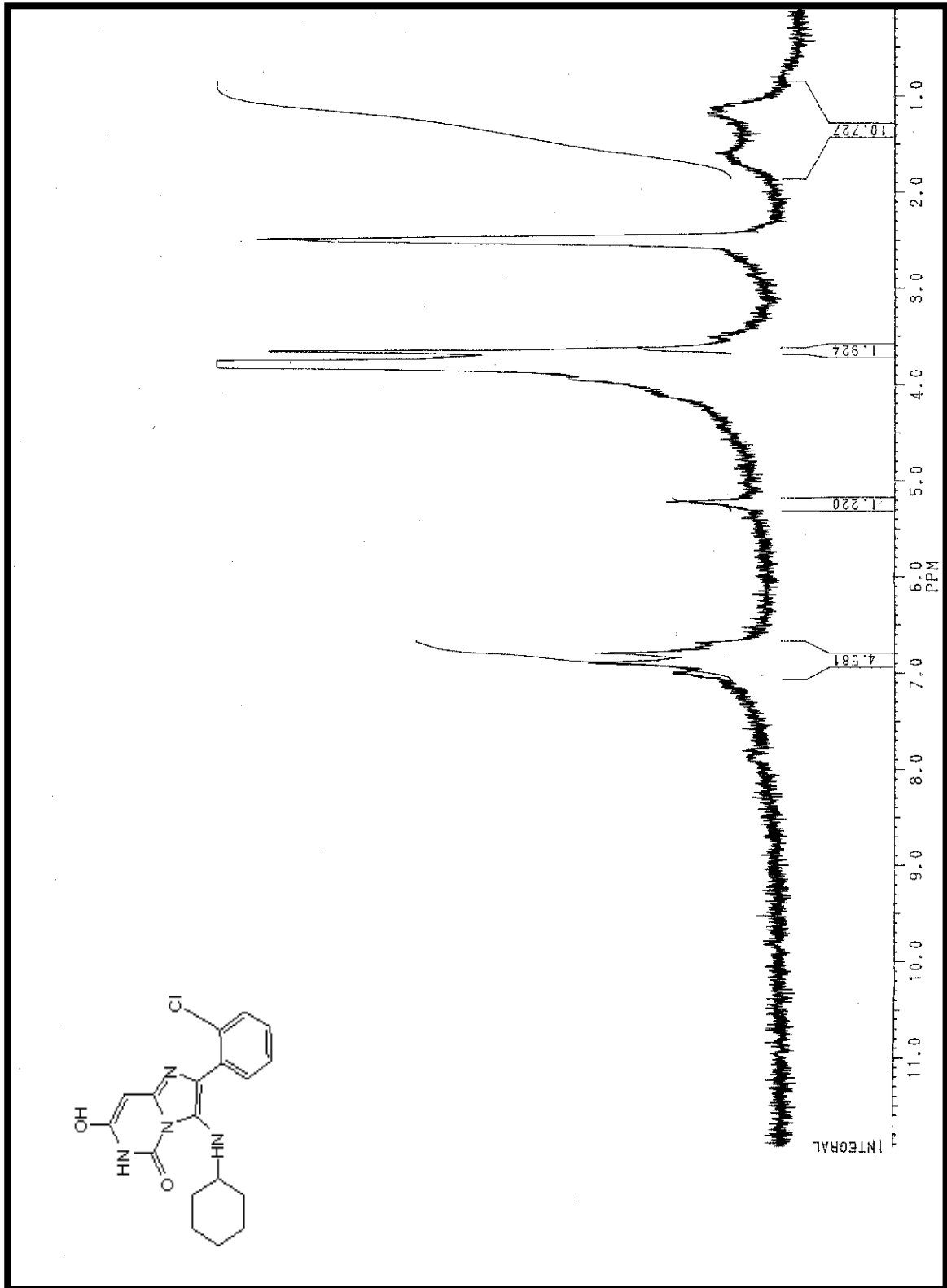
1. Sharifi, A.; Abaee, M. S.; Tavakoli, A.; Mirzaei, M. (2008). *J. Iran. Chem. Soc.* 5, 113.
2. Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Zolfigol, M. A.; Hojati, S. F. (2008). *J. Iran. Chem. Soc.* 5, 65.
3. Tammami, B.; Firouzabadi, H.; Ebrahimzadeh, F.; Hartani, K.; Dulloubi, H. M. (2009). *J. Iran. Chem. Soc.* 6, 722.
4. Corma, A.; Garcia, H. (2006). *Adv. Synth. Catal.* 348, 1391.
5. Tadashi, A.; Toshio, T.; Mitsuo, K. (2004). *Synlett.* 13, 2307.
6. Biginelli, P. (1893). *Gazz. Chim. Ital.* 23, 360.
7. Kappe, C. O.; Stadler, A. (2004). *Org. React.* 63, 1.
8. Kappe, C. O. (2000). *Acc. Chem. Res.* 33, 879.
9. Biginelli, P. (1891). *Ber.* 24, 2962.
10. Kappe, C. O. (1997). *J. Org. Chem.* 62, 7201.
11. Kappe, C. O.; Falsone, S. F.; Fabian, W. M. F.; Belaj, F. (1999). *Heterocycles.* 51, 77.
12. Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, J.; Verdino, P. (2000). *Tetrahedron.* 56, 1859.
13. Mannich, C.; Krosche, W. (1912). *Arch. Pharm.* 250, 647.
14. Hantzsch, A. (1882). *Justus Liebigs Ann. Chem.* 215, 1.
15. Passerini, M. (1921). *Gazz. Chim. Ital.* 51, 126 .
16. Passerini, M. (1924). *Gazz. Chim. Ital.* 54, 529.
17. Kifli, N.; Clercq, E.; Balzarini, J.; Simons, C. (2004). *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 12, 4245.
18. Umkehrer, M.; Ross, G.; Hulme, C.; Burdack, C. (2007). *Tetrahedron Letters.* 48, 2213.
19. Charez, F.; Codinez, R. (1992). *Synth. Commun.* 22, 159

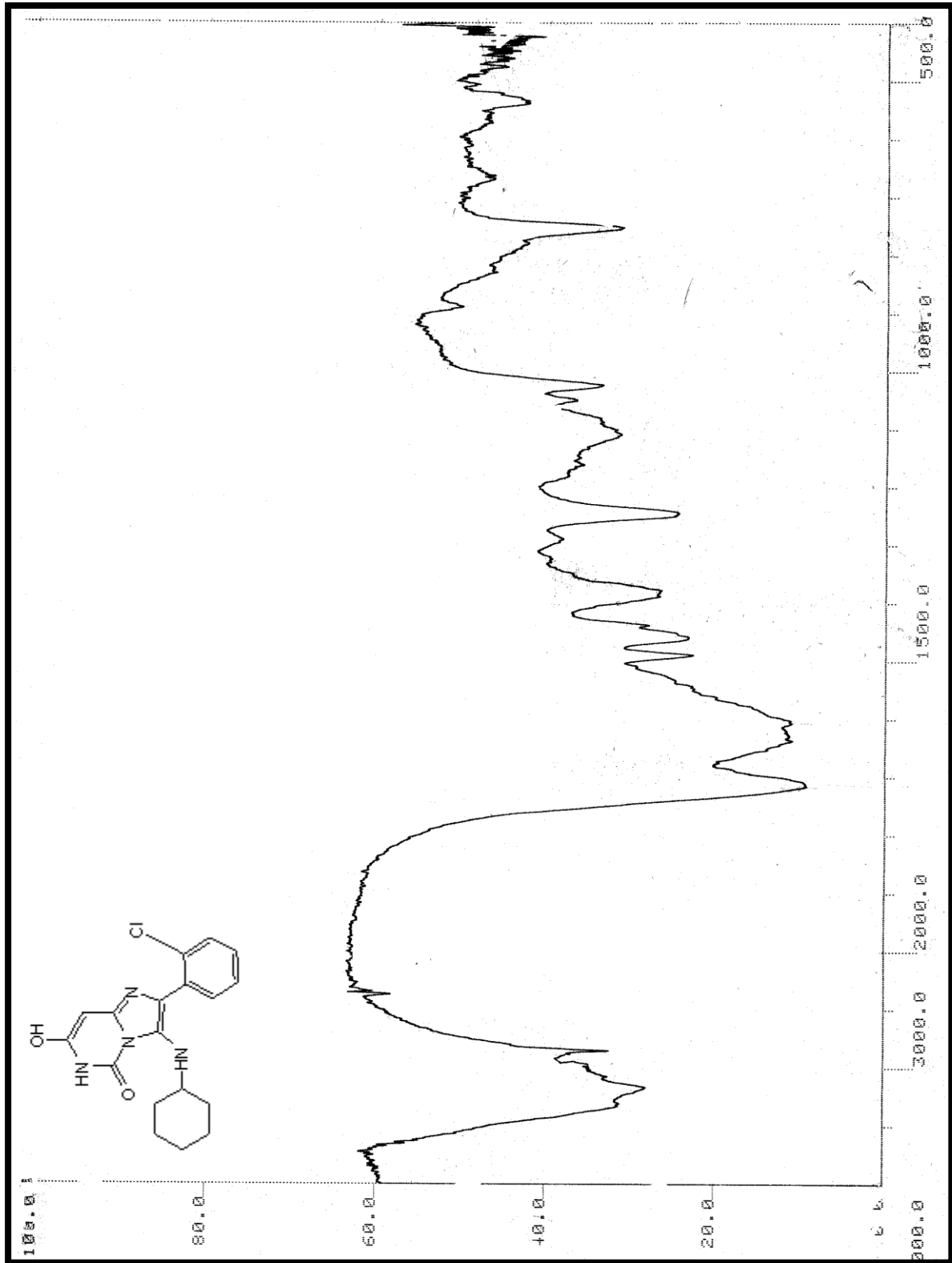
ضمیمه

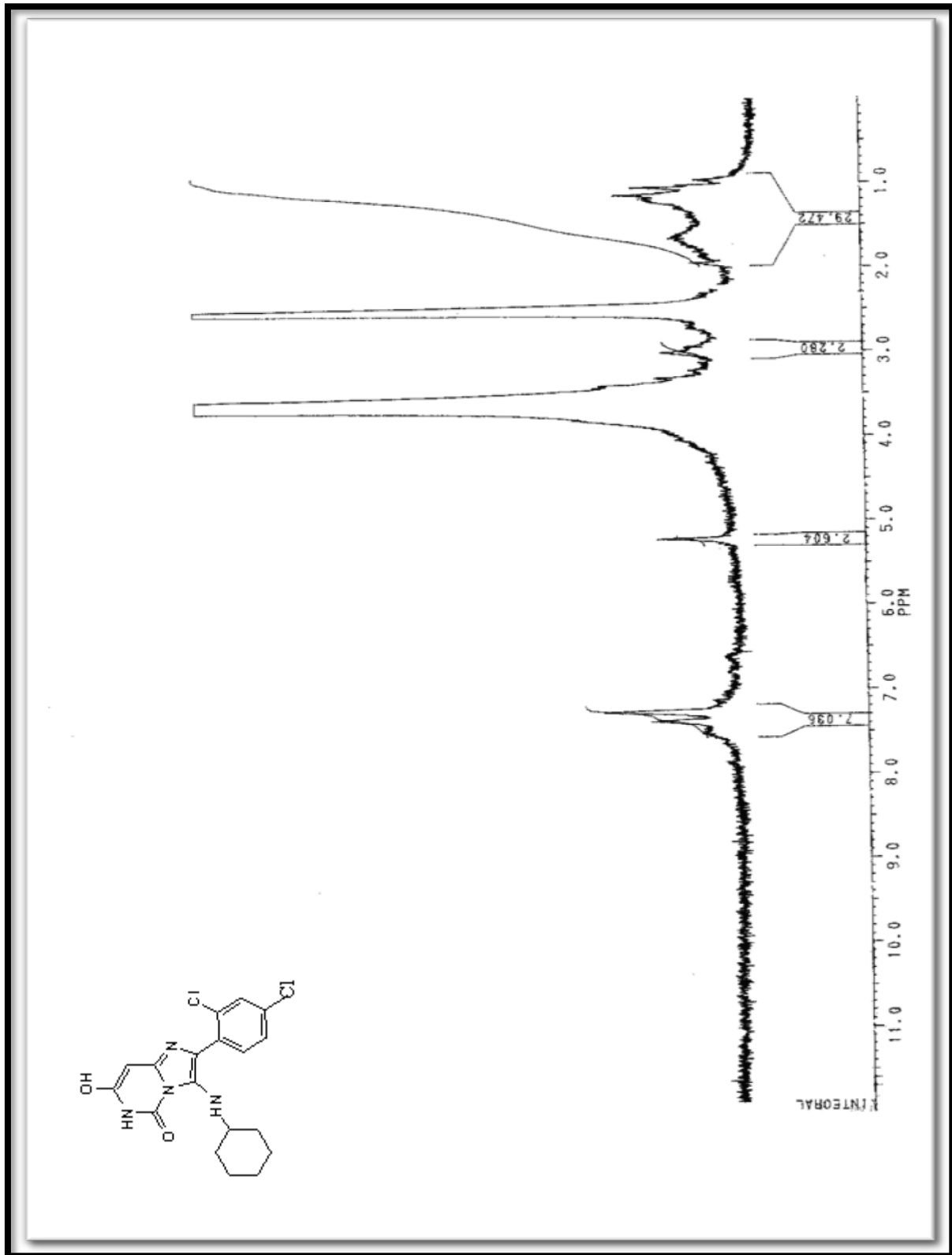


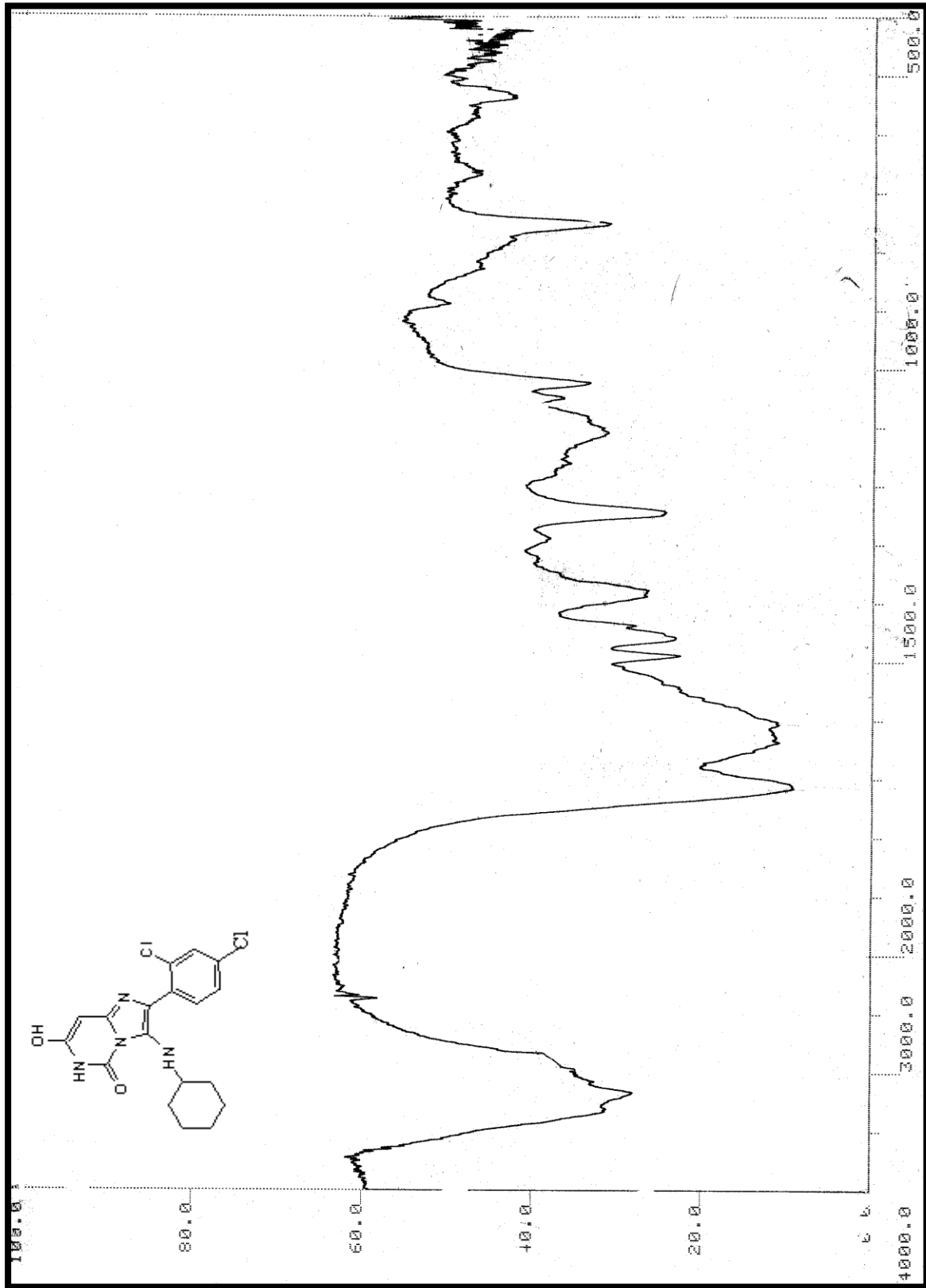
طیف شماره ۲

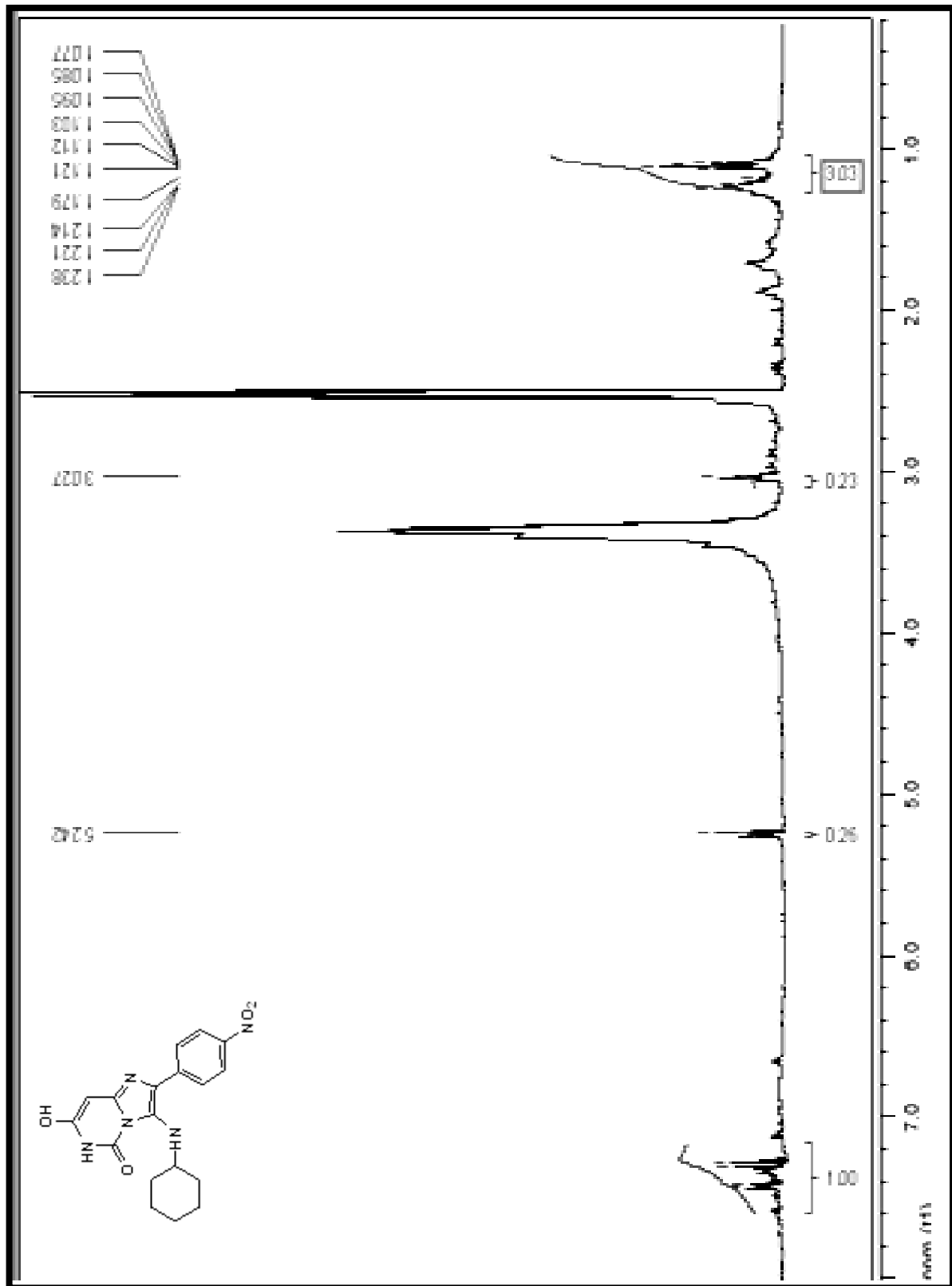


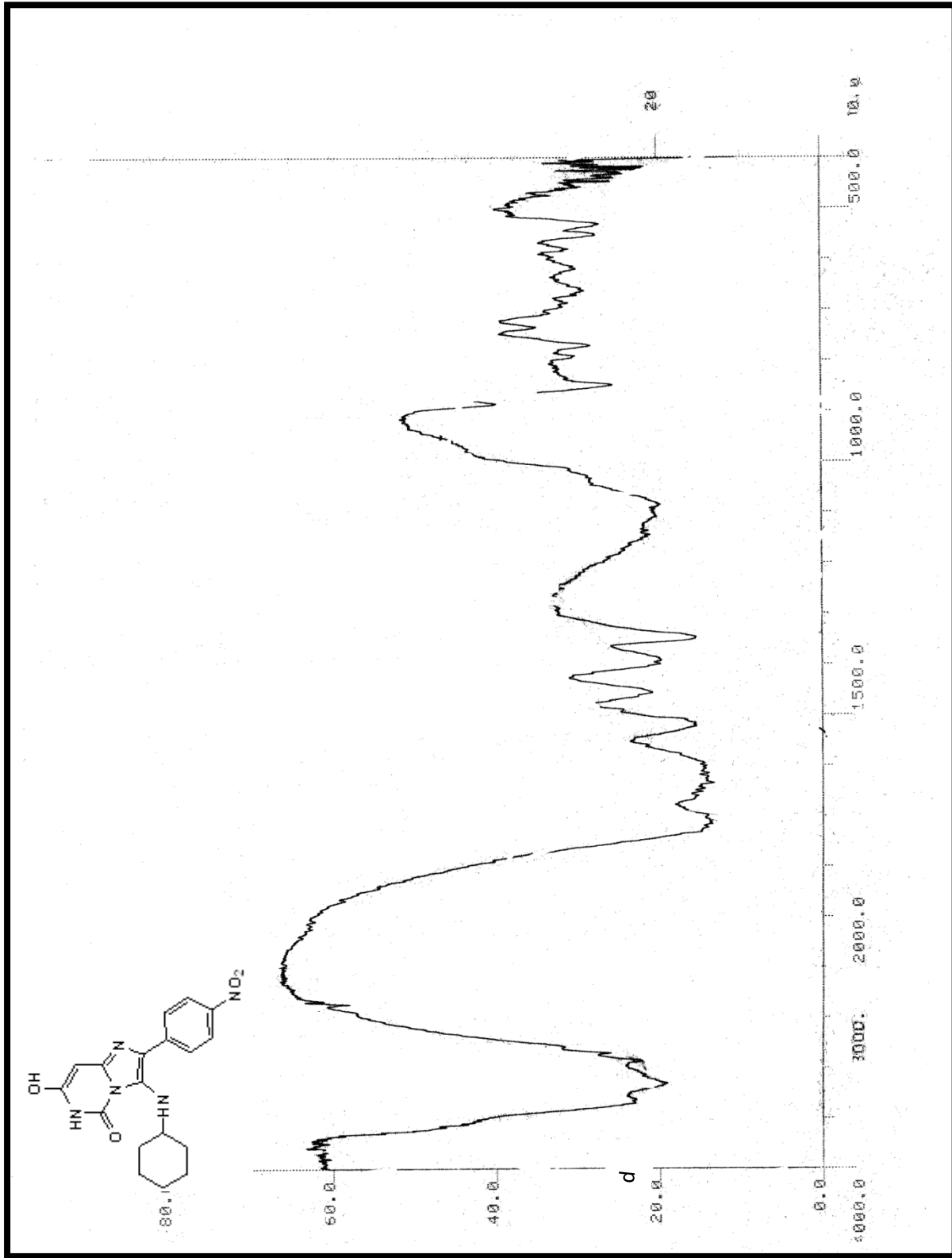


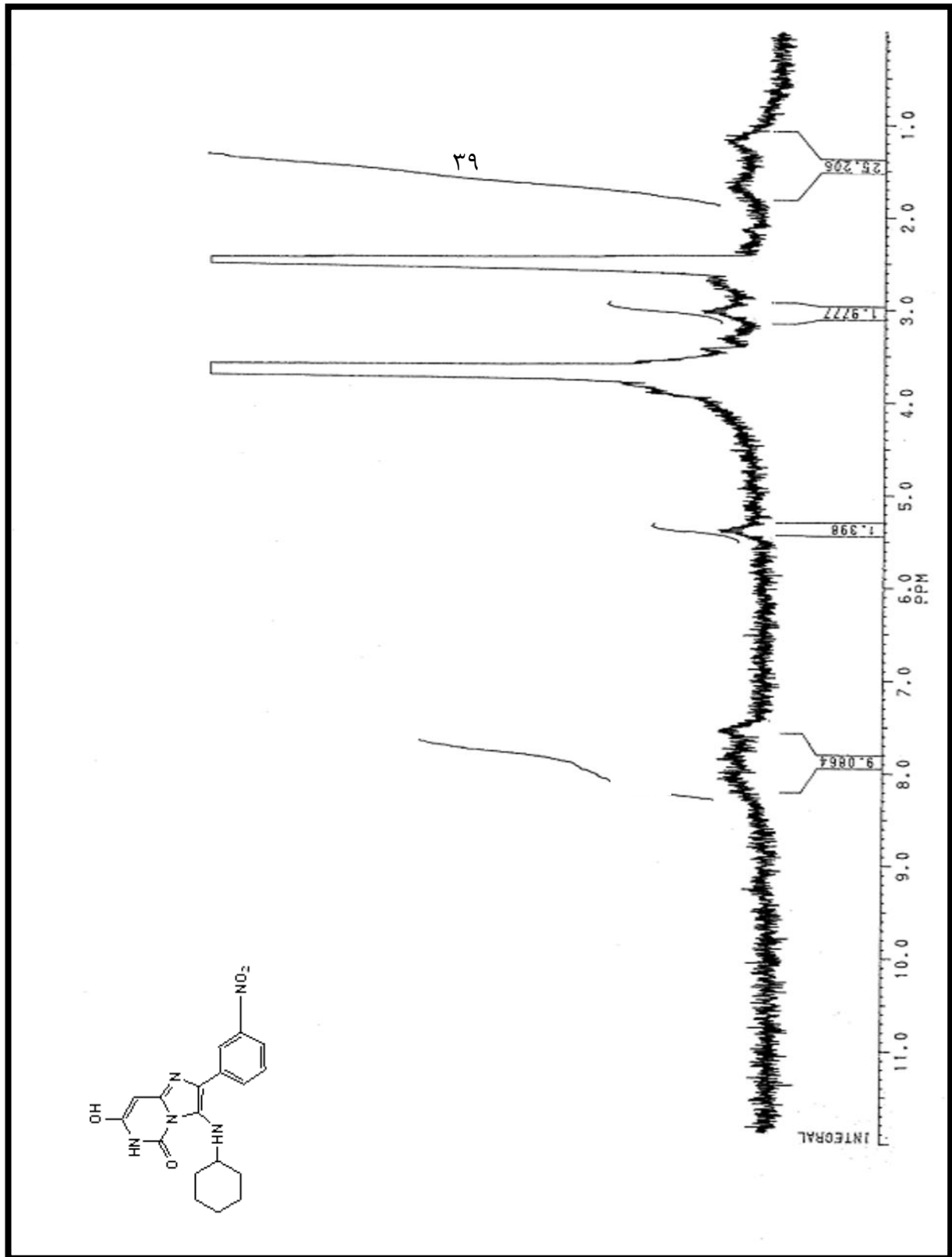


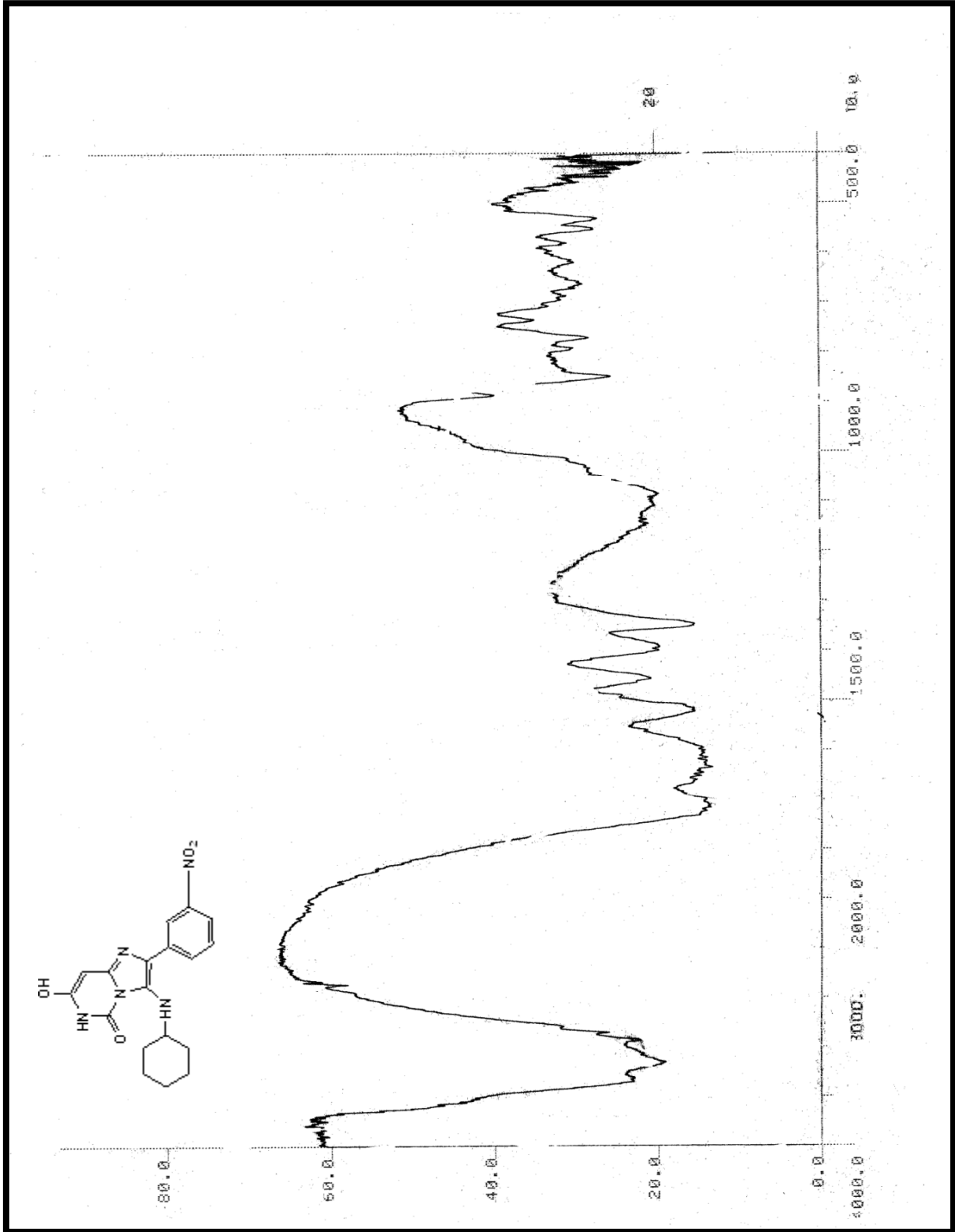


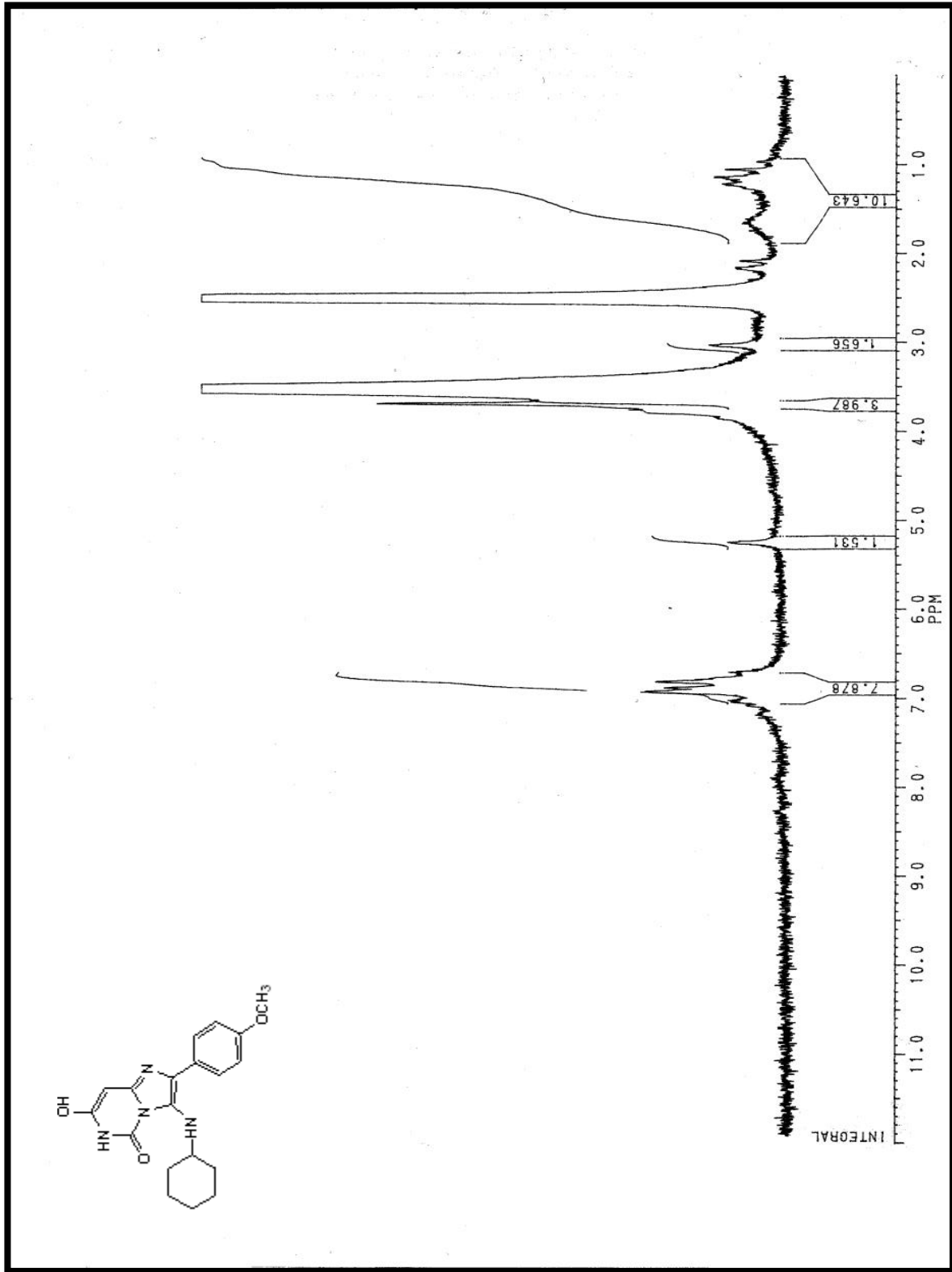


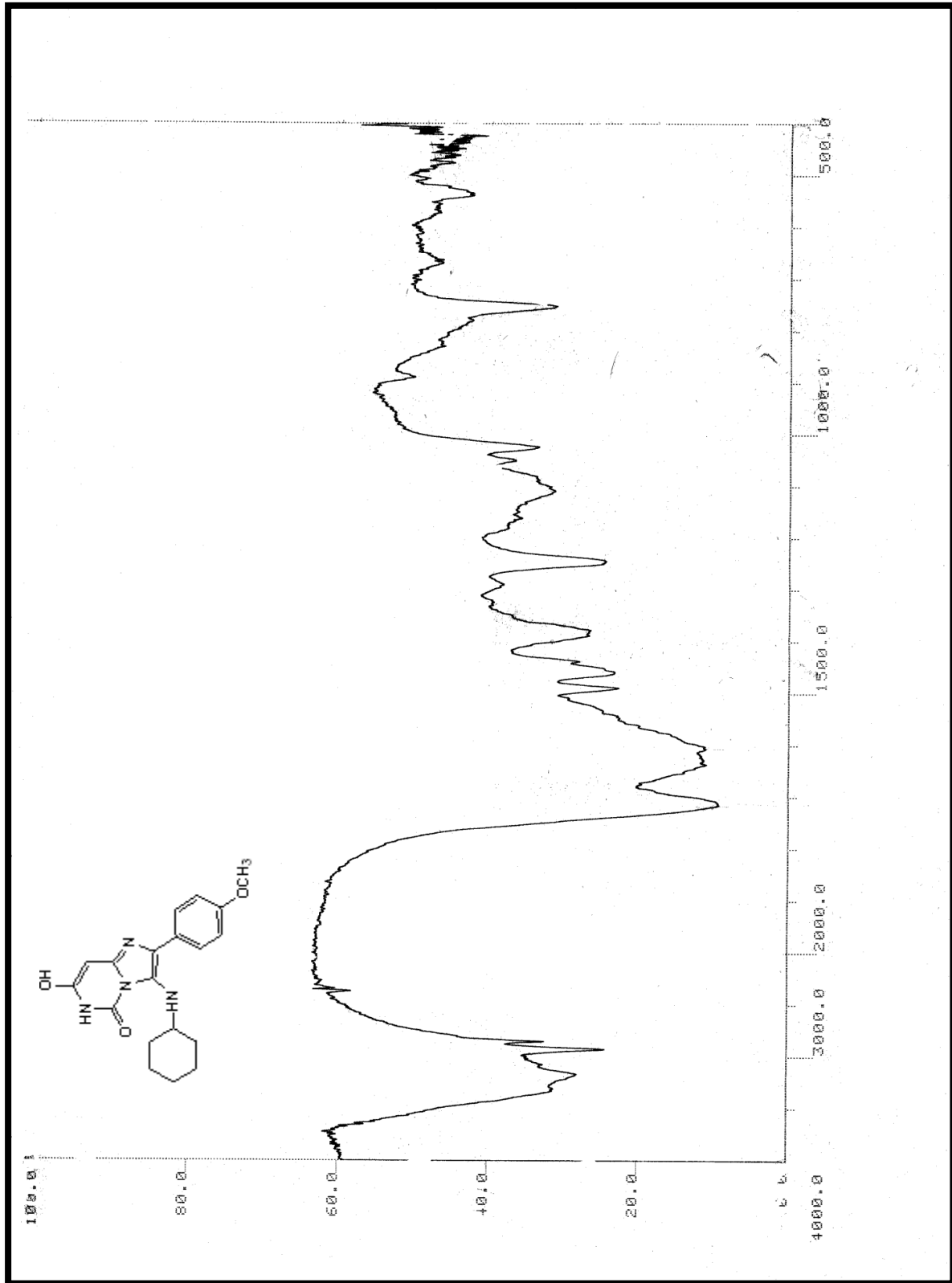












Abstract

3-(cyclohexylamino)-7-hydroxy-2-phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6*H*)-one derivatives were synthesized in moderate to high yields in one-pot three component reaction from the corresponding aldehydes, cyclohexyl isocyanide compounds and 4-amino uracil, in the presence of catalytic solid acid as a non-toxic, inexpensive and easily available reagent, under solvent-free conditions at 50°C. Compared to the classical Passerini reaction, this new method consistently has the advantage of good yields.



Shahrood University of Technology
Faculty of Chemistry
M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

Three component reaction of Imidazo[1,2-c]pyrimidine

M. Siavashi

Supervisor:

Dr. M. Bakherad

Advisor:

Dr. A. Keyvanloo

December 2013