

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی  
رشته شیمی گرایش آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات پیرانوپیریمیدین در حلال آب مغناطیس شده

نگارنده: سحر عباسی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

شهریور ماه ۱۳۹۷

تقدیم به:

دو گوهر گرانبهای زندگی:

پدر و مادر دلسوزم

ویگانه برادر مهربانم

و همسر عزیزم

## تقدیر و تشکر

سپاس و ستایش خداوندی را که مرا هستی بخشید و با لطف و مهر پروراند . پروردگاری  
همتایی که مرا به راه کسب دانش هدایت نمود و با عنایت و فضل خود توفیق تدوین این رساله  
را نصیبم نمود . خالصانه در برابر فرزندان دانشوری که توان و دانش خود را با محبت  
و اخلاص در اختیارم گذاشتند و انقبای آموختن به من ارزانی داشتند، سر فرود می آورم .  
بدینوسیله از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر باخرد که در کلیه مراحل این پایان نامه  
از ارائه نظرات ارزنده و پیگیری مستمر و راهنمایی دلسوزانه ایشان بهره مند بودم کمال  
تشکر و قدردانی را دارم و برایشان سلامتی و طول عمری پر برکت آرزو می نمایم . از  
اساتید فرهیخته آقای دکتر کیوانلو و آقای دکتر میرزایی که زحمت قرائت و داوری  
پایان نامه را به عهده داشتند نهایت قدردانی ، و سپاس را دارم .  
از سرکار خانم دکتر دوستی به دلیل حمایت‌های صمیمانه و بی دریغشان بسیار متشکرم .

## تعهد نامه

اینجانب **سحر عباسی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات پیرانوپیرویمیدین در حلال آب مغناطیس شده تحت راهنمایی دکتر محمد باخرد** متعهد می شوم.

- 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، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد. 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 نمی‌باشد.

## چکیده

پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین‌ها دارای خواص بیولوژیکی متنوع هستند؛ بنابراین ارائه روش‌های نوین سنتزی و سنتز مشتقات جدید آن‌ها دارای اهمیت است. در این پروژه از واکنش سه جزئی آلدهید ، مالونونیتریل و ۳،۱-دی متیل باربیتوریک اسید ، ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل در شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس شده و شرایط رفلاکس با بهره بالا سنتز گردید. از مزایای این روش، می‌توان به استفاده از حلال آب ، بهره‌ی بالا، زمان کوتاه واکنش و عدم استفاده از کاتالیزگر اشاره کرد.

**کلمات کلیدی:** پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین، واکنش سه جزئی، آب مغناطیس شده، شرایط بدون حلال.

## فهرست مطالب

فصل اول.....	۱
مقدمه .....	۲
۱-۱) واکنش‌های چند جزئی .....	۲
۱-۱-۱) واکنش هانش .....	۴
۱-۱-۲) واکنش بیگینلی .....	۴
۱-۱-۳) واکنش مانیک .....	۵
۱-۱-۴) واکنش پاسرینی .....	۵
۲-۱) شیمی پیران .....	۵
۳-۱) شیمی پیریمیدین .....	۷
۴-۱) شیمی پیرانو پیریمیدین .....	۸
۵-۱) سنتز پیرانو پیریمیدین .....	۸
۶-۱) آب مغناطیس شده .....	۱۱
فصل دوم.....	۱۵
۲) بحث و بررسی نتایج .....	۱۶
۱-۲) سنتز مشتقات مختلف ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو- $2H$ پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل .....	۱۷
۱-۲-۱) بهینه کردن شرایط واکنش .....	۱۷
۲-۱-۲) مکانیسم پیشنهادی .....	۲۳
۲-۲) شواهد طیفی مشتقات ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو- $2H$ پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل .....	۲۴
۱-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵- (۲-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو- $2H$ پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۰) .....	۲۴
۲-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵- (۲-کلرو فنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو- $2H$ پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۱) .....	۲۶
۳-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵- (۳-فلوروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو- $2H$ -	

پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (34)]	۲۷
۲-۲ (۴-۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۳-بروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۲۷
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (36)]	۲۷
۲-۲ (۵-۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۴-سیانوفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۲۸
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (37)]	۲۸
۲-۲ (۶-۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۴-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۲۹
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (41)]	۲۹
۲-۲ (۷-۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۴-فلوروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۳۰
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (42)]	۳۰
۳-۲ (۳-نتیجه گیری	۳۰
۴-۲ (۴-آینده نگری	۳۲
فصل سوم	۳۵
۳) بخش تجربی	۳۶
۳-۱) تکنیک‌های عمومی	۳۶
۳-۱-۱) مواد اولیه	۳۶
۳-۱-۲) دستگاه‌ها	۳۶
۳-۲) تهیه‌ی آب مغناطیس شده	۳۶
۳-۳) سنتز مشتقات ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۳۷
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل	۳۷
۳-۳-۱) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۲-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۳۷
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (30)]	۳۷
۳-۳-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۲،۴-دی کلرو فنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-	۳۷
2H-پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (31)]	۳۷
۳-۳-۳) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۳-فلوروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۳۸
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (34)]	۳۸
۳-۳-۴) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۳-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۳۸
پیرانو [d-3,2] [پیریمیدین-6-کربونیتریل (36)]	۳۸
۳-۳-۵) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-۴-سیانوفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-2H-	۳۸



.....	پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۷)	۳۸
.....	۶-۳-۳ (۶-۳-۳) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-(۴-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴۱)	۳۸
.....	۷-۳-۳ (۷-۳-۳) ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-(۴-فلوروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴۲)	۳۹
.....	ضمیمه	۴۱
.....	مراجع	۵۸

## فهرست طرح‌ها

- طرح ۱-۱: واکنش استریکر ..... ۳
- طرح ۲-۱: واکنش هانش ..... ۴
- طرح ۳-۱: واکنش بیگینیلی ..... ۴
- طرح ۴-۱: واکنش مانیک ..... ۵
- طرح ۵-۱: واکنش پاسرینی ..... ۵
- طرح ۶-۱: سنتز مشتقات پیرانو پیریمیدین ..... ۹
- طرح ۷-۱: سنتز پیرانو پیریمیدین به وسیله‌ی نانو اکسید روی ..... ۹
- طرح ۸-۱: سنتز پیرانو پیریمیدین به وسیله‌ی پتاسیم فلئورید ..... ۱۰
- طرح ۹-۱: سنتز مشتقات مختلف پیرانوپیریمیدین ..... ۱۰
- طرح ۱۰-۱: سنتز پیرانو پیریمیدین به وسیله‌ی امواج میکروویو ..... ۱۱
- طرح ۱-۲: سنتز مشتقات مختلف ۷-آمینو-۳،۱-دی متیل-۴،۲-دی اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل در حضور آب مغناطیس شده ..... ۱۶
- طرح ۲-۲: واکنش بنزآلدهید (۱) با مالونونیتریل (۲۷) و ۳،۱-دی متیل باریتوریک اسید (۲۶) در شرایط بدون کاتالیزگر و در حلال و دماهای مختلف ..... ۱۷
- طرح ۳-۲: مکانیسم واکنش بین آلدهید با مالونونیتریل و ۳،۱-دی کربونیل‌ها ..... ۲۴

## فهرست جداول

- جدول ۱-۲: بررسی حلال‌های مختلف در شرایط معمولی و مغناطیس شده ..... ۱۸
- جدول ۲-۲: بهینه کردن دما، زمان واکنش و زمان مغناطیس شدن حلال آب ..... ۱۸
- جدول ۳-۲: نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات مختلف ترکیبات ۷-آمینو پیرانو [۳،۲]-  
d [پیریمیدین-۶-کربونیتریل] ..... ۲۰
- جدول ۴-۲: ماندگاری خاصیت مغناطیسی آب مغناطیس شده و تأثیر آن روی بهره واکنش ..... ۲۳
- جدول ۵-۲: مقایسه‌ی روش‌های مختلف سنتز ترکیبات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-  
فنیل-۱،۳،۴-تتراهیدرو-۲H-پیرانو [۳،۲]-d [پیریمیدین-۶-کربونیتریل] ..... ۳۲

## فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: ایزومر های پیران ..... ۶
- شکل ۲-۱: مشتقات پیران در پزشکی ..... ۶
- شکل ۳-۱: دی آزین ها ..... ۷
- شکل ۴-۱: ترکیبات پیریمیدینی با خاصیت ضد دیابت و ضد باکتری ..... ۸
- شکل ۵-۲: نحوه‌ی قرار گرفتن یون‌ها در میدان مغناطیسی ..... ۱۱
- شکل ۶-۲: دستگاه تولید کننده آب مغناطیسی ..... ۱۳

# فصل اول

مقدمه

## (۱) مقدمه

واژه شیمی، اغلب با کلماتی نظیر محصولات، صنعت، شغل، تجارت، پیشرفت و خطرات همراه است. صنایع شیمیایی برای افراد زیادی اشتغال ایجاد کرده است. بنابراین در حیات اجتماعی و اقتصادی جوامع نقش کلیدی دارند. از سوی دیگر بسیاری از فرآیندهایی که از مواد شیمیایی استفاده می‌کنند، می‌توانند اثرهای زیان‌آوری روی محیط زیست یا سلامتی انسان داشته باشند. بنابراین حذف یا کاهش این خطرات تا یک سطح قابل قبول، مسئله‌ای بسیار مهم است. امروزه، یکی از مهمترین خدماتی که به یک شیمیدان آلی واگذار می‌شود این است که تحقیقات خود را به نحوی سازماندهی کند که محیط زیست را حفظ و همچنین روش‌هایی را ایجاد کند که هم از لحاظ محیطی و هم از لحاظ اقتصادی قابل قبول باشد. در این میان یکی از راه‌ها برای رسیدن به این هدف، استفاده از حلال سبز می‌باشد. ترکیبات هتروسیکل کاربرد وسیعی در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی دارند. آن‌ها به عنوان عوامل شفاف‌کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی‌ها و بسیاری عوامل دیگر به کار می‌روند. به همین دلیل استفاده از روش‌های سنتزی مناسب برای ترکیبات هتروسیکل اهمیت ویژه‌ای دارد. سنتز ایده‌آل، سنتزی است که در آن در کمترین مراحل ممکن، با بهره‌ی خوب و با حلال‌های سازگار با محیط زیست، فرآورده‌های مورد نظر تولید شوند [۱].

### ۱-۱) واکنش‌های چند جزئی<sup>۱</sup>

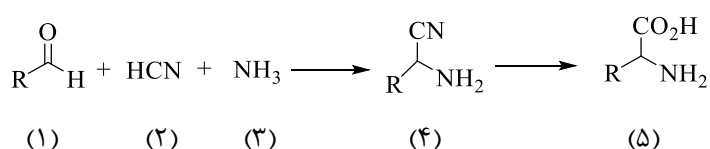
واکنش‌های چند جزئی به واکنش‌هایی اطلاق می‌گردد که در آن‌ها سه یا تعداد بیشتری از مواد اولیه، طی یک فرآیند شیمیایی یک مرحله‌ای با یکدیگر ترکیب شده و فرآورده تشکیل می‌دهند. از آنجایی که واکنش‌های چند جزئی، واکنش‌هایی تک‌ظرفی هستند و به دلیل انجام تبدیل‌های تک مرحله‌ای به سنتز ایده‌آل بسیار نزدیکند.

---

<sup>۱</sup> Multi Component Reaction

تولید مولکول‌های پیچیده معمولاً در چندین مرحله متوالی<sup>۱</sup>، انجام می‌شود و در هر مرحله بایستی از شرایط خاص، حلال‌ها و کاتالیزگرهای ویژه‌ای استفاده کرد. همچنین در هر مرحله‌ی سنتزی بایستی حلال‌ها و فرآورده‌های جانبی را جدا و ماده حد واسط را خالص سازی و سپس شناسایی کرد. بنابراین، تشکیل دو یا چند پیوند یا تبدیل‌های شیمیایی در یک مرحله (واکنش‌های تک ظرفی)<sup>۲</sup> بدون جداسازی و خالص‌سازی حد واسط بسیار مهم بوده، به طوری که در این روش، تولید فرآورده‌های جانبی و استفاده از حلال‌های سمی به حداقل رسیده و اثرات جانبی زیست محیطی کمتری در پی دارد. از جمله مزایای این واکنش‌ها علاوه بر تک ظرفی بودن، گزینش‌پذیری بالا، صرفه جویی در ذخایر انرژی و منابع طبیعی، کاهش زمان واکنش، کاهش ضایعات و بهره‌ی بیشتر می‌باشند که این واکنش‌ها را در راستای اهداف شیمی سبز قرار می‌دهد [۲].

در سال ۱۸۵۰ استریکر<sup>۳</sup> اولین گزارش در زمینه توسعه‌ی واکنش‌های چند جزئی را ارائه داد. در این گزارش واکنش آلدئید (۱)، HCN (۲) و NH<sub>3</sub> (۳) به صورت تک ظرفی منجر به تشکیل α-آمینو نیتریل می‌شود (۴)، که پس از هیدرولیز، یک آمینو اسید (۵) ایجاد می‌کند (طرح ۱-۱) [۳].



طرح ۱-۱: واکنش استریکر

با اینکه بیش از یک قرن از کشف واکنش‌های چند جزئی می‌گذرد، هنوز هم این واکنش‌ها موضوع بسیاری از تحقیقات روز می‌باشند. مطالب زیر به تکوین و توسعه برخی از این واکنش‌ها می‌پردازد.

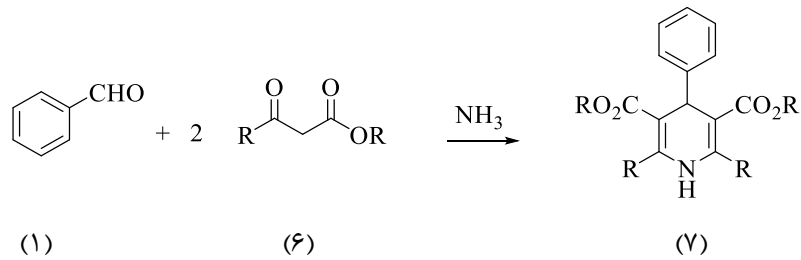
<sup>۱</sup> Consecutive

<sup>۲</sup> One-pot

<sup>۳</sup> Strecker

## ۱-۱-۱ واکنش هانش<sup>۱</sup>

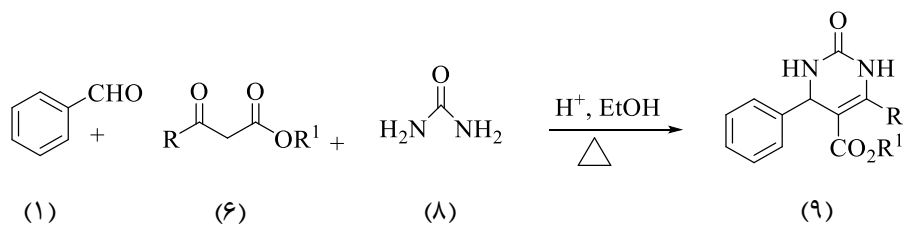
این واکنش اولین بار در سال ۱۸۸۲ میلادی به وسیله هانش گزارش شد. طبق این واکنش از تراکم دو مول از یک ترکیب  $\beta$ -دی کربونیل (۶) با یک مول از یک آلدهید (۱) در مجاورت آمونیاک (۳) و ۱-۴ دی هیدرو پیریدین ها (۷) سنتز می شوند (طرح ۱-۲).



طرح ۱-۲: واکنش هانش

## ۱-۱-۲ واکنش بیگینلی<sup>۲</sup>

در سال ۱۸۹۱ میلادی بیگینلی سنتز مشتقات پیریمیدین را با استفاده از واکنش چند جزئی انجام داد. این واکنش شبیه واکنش هانش بوده، با این تفاوت که به جای آمونیاک از اوره استفاده شده است. بر طبق این واکنش، از تراکم یک مول ترکیب  $\beta$ -دی کربونیل (۶) با یک مول از یک آلدهید (۱) در مجاورت اوره (۸)، دی هیدرو پیریمیدین ها (۹) سنتز می شوند (طرح ۱-۳).



طرح ۱-۳: واکنش بیگینلی

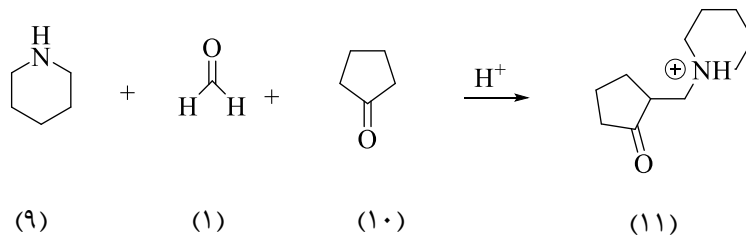
<sup>۱</sup> Hantzsch

<sup>۲</sup> Biginelli



### ۱-۱-۳) واکنش مانیخ<sup>۱</sup>

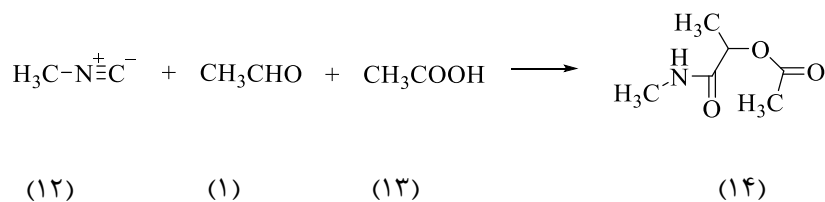
واکنش مانیخ اولین بار در سال ۱۹۱۲ توسط مانیخ گزارش گردید. طبق این واکنش، تراکم یک مول آمین نوع دوم (۸) با یک آلدهید (۱) در مجاورت کتون (۱۰) قابل انوله شدن منجر به تهیه محصول تراکمی مربوطه می‌گردد (طرح ۴-۱) [۴].



طرح ۴-۱: واکنش مانیخ

### ۱-۱-۴) واکنش پاسرینی<sup>۲</sup>

در سال ۱۹۲۱ پاسرینی واکنش کلاسیک بین کربوکسیلیک اسیدها، آلدهید یا کتون‌ها و کربن ایزوسیانیدهای آلی را برای تهیه  $\alpha$ -آسیلوکسی کربوکسامید (۱۴) در یک مرحله ارائه داد. (طرح ۵-۱). این واکنش برای سنتز آمینو اسیدها و پپتیدها مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵].



طرح ۵-۱: واکنش پاسرینی

### ۱-۲) شیمی پیران<sup>۳</sup>

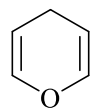
پیران‌ها دسته‌ای از ترکیبات حلقوی غیر آروماتیک هستند که جزء ترکیبات هتروسیکل شش عضوی محسوب می‌شوند. این ترکیبات شامل پنج کربن و یک اتم اکسیژن بوده و دارای دو پیوند دوگانه

<sup>۱</sup> Mannich

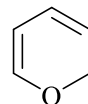
<sup>۲</sup> Passerini

<sup>۳</sup> Pyran

می‌باشند. با توجه به مکان دو پیوند دوگانه، پیران‌ها به دو ایزومر ۲H و ۴H تقسیم می‌شوند که در شکل ۱-۱ مشاهده می‌شوند. مطابق این شکل، در ۲H پیران‌ها، کربن اشباع شده در موقعیت ۲ قرار دارد؛ در حالی که در ۴H پیران‌ها کربن اشباع شده در موقعیت ۴ قرار دارد (شکل ۱-۱) [۶].



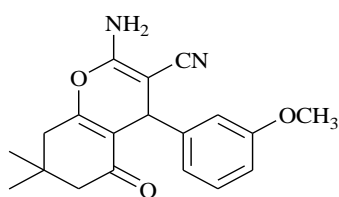
(۱۶)



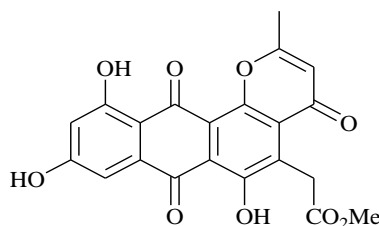
(۱۵)

شکل ۱-۱: ۱۵:۲H پیران؛ ۱۶:۴H پیران

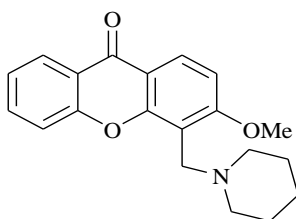
اهمیت پیران بیشتر به خاطر وجود مشتقات متعدد و کاربردهای فراوان آن می‌باشد. مشتقات پیران شامل سری گسترده‌ای از ترکیبات هتروسیکل می‌باشند که در طبیعت یافت می‌شوند [۷]. حلقه‌ی پیران یکی از مهمترین حلقه‌های موجود در مواد طبیعی است که دارای خواص بیولوژیکی متعددی می‌باشد. از بین این ترکیبات، ۴H پیران‌ها با توجه به اسکلت خاصی که دارند، در علم پزشکی به عنوان داروی ضد انعقاد خون، ضد سرطان [۸]، ادرار آور، ضد اسپاسم و ضد حساسیت به کار می‌روند (شکل ۲-۱) [۹]. همچنین پیران‌ها حد واسطه‌های مفیدی برای سنتز ترکیبات متنوعی از قبیل مشتقات پیرانو پیریدین، پلی‌آزانتالین و پیرانو پیریمیدین هستند (شکل ۲-۱).



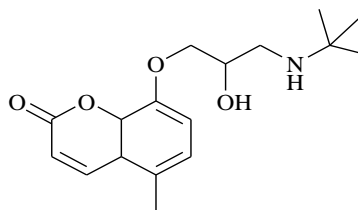
(۱۷)



(۱۸)



(۱۹)

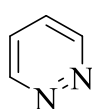


(۲۰)

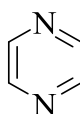
شکل ۲-۱: ۱۷:۲-بنزو پیران با خاصیت ضد انعقاد خون؛ ۱۸: استات با خاصیت ضد حساسیت؛ ۱۹: آنتراپیران با خاصیت ضد میکروبی؛ ۲۰: ۴H-بنزو پیرانون با خاصیت ضد سرطان

### ۳-۱) شیمی پیریمیدین

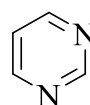
دی‌آزین‌ها دسته‌ای از ترکیبات هتروسیکل هستند که در آن‌ها دو اتم کربن در یک حلقه شش‌عضوی به وسیله‌ی دو اتم نیتروژن جایگزین شده است. تمامی این ترکیبات، آروماتیک هستند. دی‌آزین‌ها با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن شامل پیریدازین (۲۱)، پیرازین (۲۲) و پیریمیدین (۲۳) می‌باشند (شکل ۳-۱).



(۲۱)



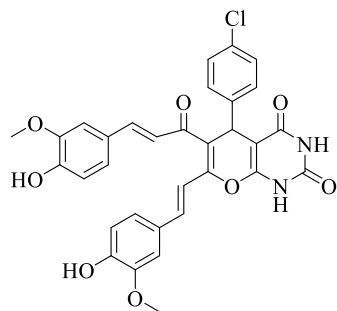
(۲۲)



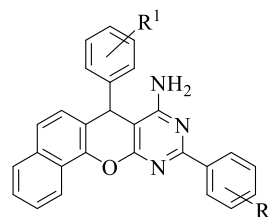
(۲۳)

شکل ۳-۱: ساختار دی‌آزین‌ها

دی‌آزین‌ها ترکیبات بی‌رنگ، پایدار و محلول در آب می‌باشند [۱۰]. ساختار الکترونی پیریمیدین مشابه بنزن است، بدین صورت که شش الکترون  $\pi$  دارد و از قانون هوکل پیروی می‌کند و چون مسطح است به عنوان ترکیبی آروماتیک شناخته می‌شود [۱۱]. پیریمیدین‌ها نسبت به ترکیبات دیگر دی‌آزین‌ها از اهمیت بیشتری برخوردار هستند، زیرا بیشتر مشتقات پیریمیدین، نقش کلیدی در فرآیندهای بیولوژیکی ایفا می‌کنند. هتروسیکل‌های دارای حلقه پیریمیدین و پیران در شیمی دارویی و صنایع مختلف استفاده فراوان دارند. هسته‌ی پیریمیدین در ساختار بسیاری از ترکیبات دارویی و نیز اسکلت پیران در ساختار فرآورده‌های طبیعی و مواد فتوکرومیک وجود دارد (شکل ۴-۱).



(۲۴)



(۲۵)

شکل (۴-۱): ترکیبات پیریمیدینی با خاصیت ضد دیابت (۲۴) و ضد باکتری (۲۵)

### ۴-۱) شیمی پیرانو پیریمیدین

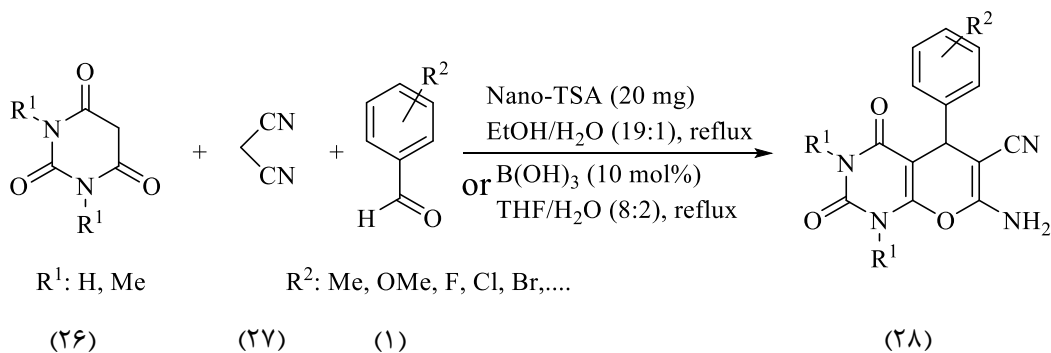
پیرانو پیریمیدین‌ها هتروسیکل‌های جوش خورده‌ی شش عضوی غیر اشباعی هستند که از جوش خورده حلقه‌ی پیران و پیریمیدین از ضلع d تشکیل شدند و حاوی یک اتم اکسیژن در موقعیت ۸ و دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۳ می‌باشند. مشتقات پیران بخش مهمی از واحدهای ساختاری در انواع ترکیبات طبیعی از جمله کربوهیدرات‌ها، آلکالوئیدها، آنتی بیوتیک‌ها و فرمون‌ها هستند. این دسته از ترکیبات دارای خواص دارویی متنوع از جمله ضد حساسیت [۱۲]، ضد افسردگی، ضد فشار خون، ضد برونشیت، ضد بیماری‌های قلبی، ضد تومور [۱۳]، ضد باکتری [۱۴]، گشاد کننده عروق، ضد قارچ [۱۵]، ضد مالاریا، مسکن و ... می‌باشند.

### ۵-۱) سنتز پیرانو پیریمیدین

در سال ۲۰۱۵ خزایی<sup>۱</sup> و همکارانش موفق به سنتز مشتقات پیرانو پیریمیدین شدند. در این روش با استفاده از مالونونیتریل (۲۷)، آلدهید و باربیتوریک اسید (۲۶) در حضور کاتالیزگر بوریک اسید در حلال آب و تترا هیدرو فوران و همچنین در روشی دیگر در حضور کاتالیزگر نانو تیتانیا سولفوریک اسید در حلال آب و اتانول پیرانو پیریمیدین‌ها (۲۸) سنتز شدند. نتیجه‌ی این واکنش‌ها منجر به تولید پیرانو

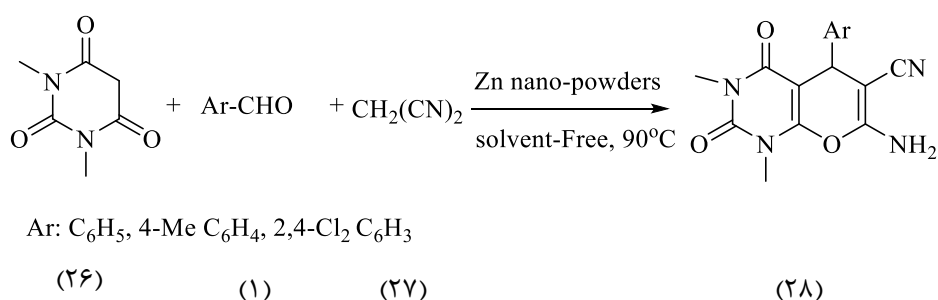
<sup>۱</sup> Khazee

[d-۳،۲] پیریمیدین دی اون گردیده است (طرح ۱-۶)[۱۶].



طرح ۱-۳: سنتز مشتقات پیرانو پیریمیدین

همچنین در سال ۲۰۱۶ ملکی<sup>۱</sup> و همکارانش با استفاده از نانو اکسید روی و دی متیل باربیتوریک اسید، انواع مشتقات بنزالدهید و مالونو نیتریل را در شرایط بدون حلال تحت واکنش قرار دادند و محصول مورد نظر به دست آمد (طرح ۱-۷)[۱۷].

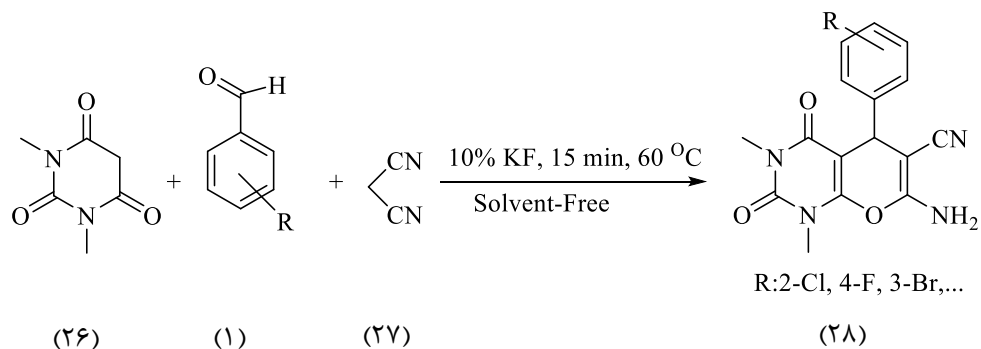


طرح ۱-۴: سنتز پیرانو پیریمیدین به وسیله نانو اکسید روی

در پژوهشی دیگر الینسون<sup>۲</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۴ با به کار گیری پتاسیم فلئورید موفق به سنتز مشتقات دیگری از انواع پیرانو پیریمیدینها شدند. آنها با استفاده از آلدئیدهای گوناگون، مالونونیتریل و باربیتوریک اسید در واکنش سه جزئی، مشتقات متنوعی از پیرانو پیریمیدینها را سنتز کردند (طرح ۱-۸)[۱۸].

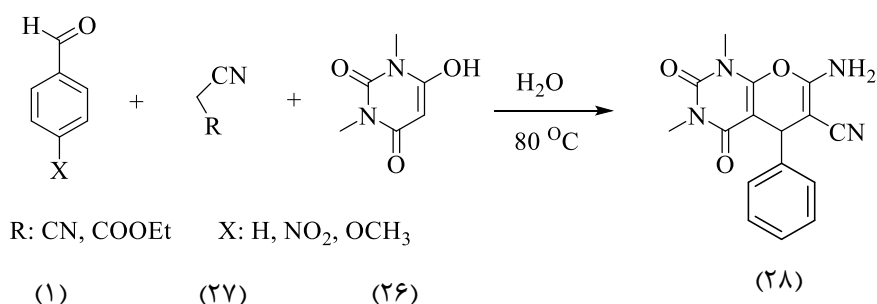
<sup>۱</sup> Maleki

<sup>۲</sup> Elinson



طرح ۱-۵: سنتز پیرانو پیریمیدین به وسیله‌ی پتاسیم فلوئورید

همچنین در گزارشی که شعبانی<sup>۱</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۳ منتشر کردند مشتقات جدیدی از پیرانو پیریمیدین را با سه جزء دی متیل باربیتوریک اسید، مالونیتریل و آلدهیدهای مختلف در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد در حلال آب سنتز کردند (طرح ۱-۹) [۱۹].

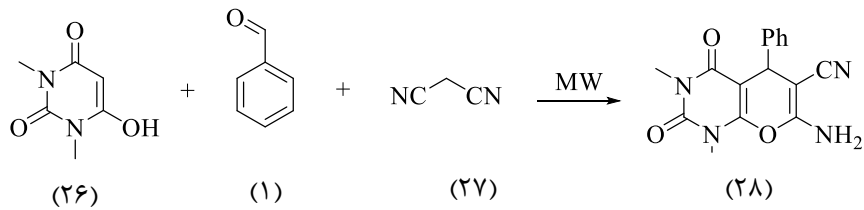


طرح ۱-۶: سنتز مشتقات مختلف پیرانو پیریمیدین

در گزارشی دیگر ایپسیتا<sup>۲</sup> و همکارانش توانستند با استفاده از امواج میکروویو مشتقات پیرانو پیریمیدین را در سال ۲۰۰۳ سنتز کنند. این واکنش بین باربیتوریک اسید، بنزالدهید و مالونیتریل تحت شرایط میکروویو در دمای ۸۰ °C به مدت ۴ دقیقه انجام شد (طرح ۱-۱۰).

<sup>۱</sup> Shabani

<sup>۲</sup> Epsita

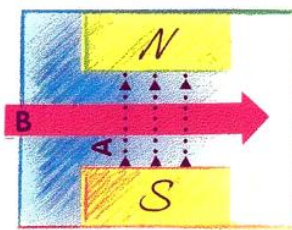


طرح ۷-۱: سنتز پیرانو پیریمیدین به وسیله‌ی امواج میکروویو

## ۶-۱) آب مغناطیس شده

یکی از اصول شیمی سبز، استفاده از آب به عنوان حلالی سبز و سازگار با محیط زیست برای سنتز ترکیبات آلی و طبیعی است. آب از لحاظ قیمت، دسترسی، ایمنی و ضررهای زیست محیطی یکی از سبزترین حلال‌ها می‌باشد. با این حال، بسیاری از واکنش‌های شیمیایی نمی‌توانند در حلال آب، بدون استفاده از کاتالیزگر یا انرژی کافی انجام شوند. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهند که با تغییر خواص فیزیکی آب از طریق مغناطیس کردن آن می‌توان از آن به عنوان حلالی جدید در واکنش‌های آلی، حتی بدون استفاده از کاتالیزگر استفاده کرد.

آب مغناطیسی آبی است که از یک میدان مغناطیسی ساکن با قدرت معین عبور کرده و در نتیجه خواص فیزیکی آن تغییر کرده است (شکل ۵-۱) [۲۰].



شکل ۵-۱: جهت حرکت مولکول‌های آب در میدان مغناطیسی. A: خطوط میدان مغناطیسی و B: جهت حرکت مولکول‌های آب

اثرات میدان مغناطیسی بر روی آب در سال ۱۹۰۰ توسط لورنز<sup>۱</sup>، فیزیکدان دانمارکی کشف شد [۲۱]. زمانی که آب تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار می‌گیرد، حتی اگر دانسیته‌ی شار مغناطیسی کم یا

<sup>۱</sup> Lorenz

زمان انجام این عمل کوتاه باشد، تغییرات شگفتی از خود نشان می‌دهد [۲۲]. برخی از خواص آب از قبیل ضریب شکست، ممان دو قطبی الکتریکی، هدایت الکتریکی، گرمای ویژه، قدرت نفوذ، آنتالپی تبخیر، کشش سطحی، ویسکوزیته و چگالی در اثر مغناطیس شدن تغییر می‌کند [۲۳]. پنگ<sup>۱</sup> و دنگ<sup>۲</sup> خواص الکترومغناطیس آب مغناطیس شده را اندازه‌گیری کردند [۲۴]. آنها دریافتند که میدان مغناطیسی اعمال شده بر روی آب، ضریب شکست، ثابت دی‌الکتریک و هدایت الکتریکی آب را افزایش می‌دهد. با توجه به مکانیسم و تئوری مغناطیس آب که توسط پنگ پیشنهاد شد، خواص ماکروسکوپی آب مغناطیس شده ناشی از تغییرات به وجود آمده در ساختار میکروسکوپی آب از قبیل تغییرات در توزیع مولکول‌ها و اتم‌ها، جابجایی و قطبش مولکول‌ها و اتم‌ها، ممان دو قطبی و حرکت انتقالی و ارتعاشی مولکول‌ها می‌باشد. بر اساس بررسی‌های انجام شده در طول چند سال گذشته، اعمال میدان مغناطیسی بر روی آب باعث تغییر در توزیع پیوند هیدروژنی و انرژی داخلی آن می‌شود. در آب مغناطیس شده پیوندهای هیدروژنی هم تقویت (تشکیل) [۲۶] و هم تضعیف (شکسته) [۲۷] می‌شوند. بین<sup>۳</sup> و همکارانش نشان دادند که تضعیف پیوندهای هیدروژنی و نیروهای واندروالسی بین مولکول‌های آب مغناطیس شده منجر به تبخیر سریعتر آب می‌شود [۲۸ و ۲۹]. از سوی دیگر، تولدو<sup>۴</sup> و همکارانش اثر میدان مغناطیسی خارجی بر روی خواص فیزیکی و شیمیایی آب را از طریق یک روش تجربی و یک روش نظری به اثبات رساندند [۳۰]. آنها به وجود یک رقابت در شبکه‌ی پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی در آب اشاره کرده و به این نتیجه رسیدند که حتی قوی‌ترین پیوند هیدروژنی در خوشه‌های آبی در آب مغناطیس تضعیف شده و خوشه‌های بزرگ به خوشه‌های کوچک تبدیل می‌شوند؛ پس تعداد مولکول‌های زیادی از آب آزاد و انرژی داخلی آن افزایش می‌یابد. در نتیجه پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های آب و مواد واکنش دهنده زیاد شده، واکنش‌پذیری و حلالیت بیشتر می‌شود و سرعت انجام واکنش

---

<sup>۱</sup> Pang

<sup>۲</sup> Deng

<sup>۳</sup> Yin

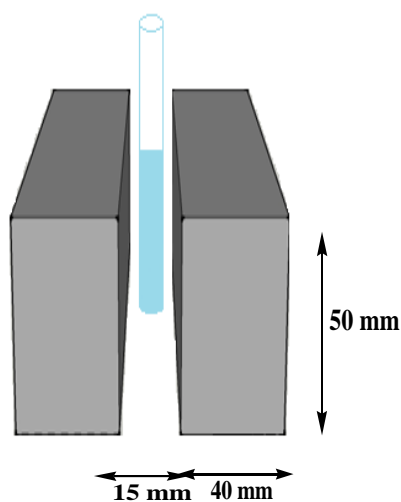
<sup>۴</sup> Toledo



بالا می‌رود.

در این راستا باخرد<sup>۱</sup> و همکارانش از حلال آب مغناطیس شده در سنتز تعدادی از ترکیبات آلی استفاده کرده‌اند [۳۱]. آب مغناطیس شده با استفاده از سیستم مغناطیس استاتیک با قدرت میدان ۰/۸ تسلا در زمان‌های مختلف آماده می‌گردد. برای تهیه‌ی آن مقدار ۴ میلی لیتر آب مقطر را در لوله آزمایش ریخته و به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه قرار می‌دهیم. سپس لوله را خارج کرده و برای واکنش استفاده

می‌کنیم (شکل ۱-۶).



شکل ۱-۶: دستگاه تولید آب مغناطیس شده



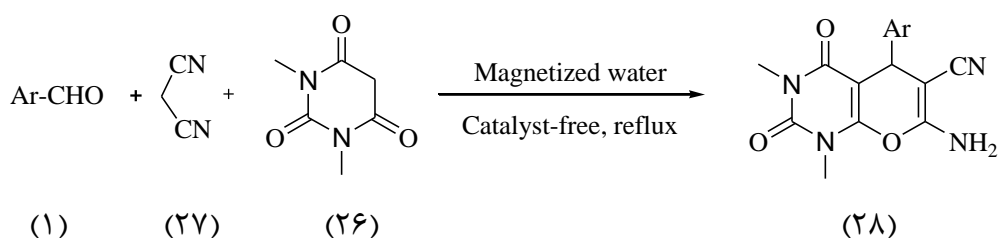
# فصل دوم

## بحث و بررسی نتایج

## ۲) بحث و بررسی نتایج

پیریمیدین از جمله حلقه‌های هتروسیکل مورد توجه در زمینه مطالعات دارویی می‌باشند و تحقیقات گسترده‌ای بر روی آن‌ها انجام شده است. نیاز به سنتز داروهای جدید همواره وجود داشته و محققان در سراسر جهان تلاش گسترده‌ای را در برای شناسایی ترکیبات جدید با خواص دارویی معطوف داشته‌اند. البته اثرات ویژه در بیشتر این ترکیبات، زمانی که دو یا چند حلقه هتروسیکل به یکدیگر متصل می‌شوند ملاحظه شده است [۳۲]. پیرانوپیریمیدین‌ها نماینده‌ی یک دسته مهم از ترکیبات هتروسیکل شش عضوی هستند که فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع دارند. با توجه به موفقیت پیرانوپیریمیدین‌ها در ورود به بازارهای دارویی و استفاده در پزشکی، بسیاری از شرکت‌ها و گروه‌های تحقیقاتی نسبت به توسعه‌ی روش‌های سنتزی و ارزیابی بیولوژیکی این ترکیبات، علاقه نشان داده‌اند [۳۳].

با توجه به مطالب گفته شده در مورد پیرانوپیریمیدین‌ها و اهمیت این سیستم هتروسیکلی بر آن شدیم تا مشتقات جدیدی از این دسته ترکیبات را سنتز نماییم. بر این اساس در این پژوهش، مشتقات مختلف ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-آریل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲]-d پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴) در شرایط بدون کاتالیزگر در اثر واکنش سه جزئی آلدئید (۱)، مالونونیتریل (۲) و ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک اسید (۳) در حلال آب مغناطیس شده سنتز گردید (طرح ۱-۲).



طرح ۱-۲: سنتز مشتقات مختلف ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-آریل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲]-d پیریمیدین-۶-کربونیتریل در آب مغناطیس شده

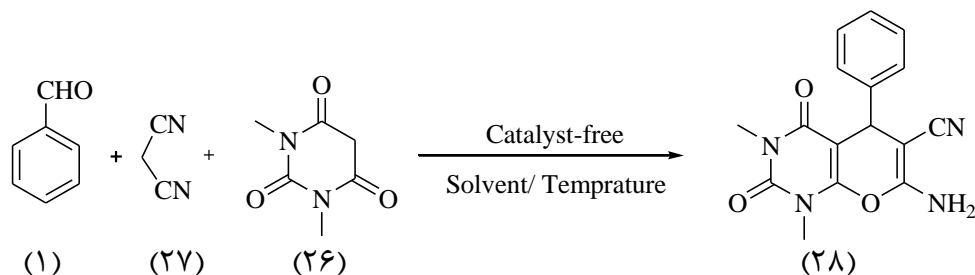
۲-۱) سنتز مشتقات مختلف ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-آریل-

۱،۳،۴،۵-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل

برای سنتز مشتقات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل ابتدا آب به وسیله‌ی دستگاه مغناطیس کننده مغناطیس شد؛ سپس به مخلوط آلدئید و مالونونیتریل در دمای اتاق، حجم مشخصی از آب مغناطیسی اضافه گردید و پس از گذشت چند دقیقه ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک اسید به آن افزوده و در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد ترکیبات مورد نظر سنتز شد.

## ۲-۱-۱) بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزآلدئید (۱)، مالونونیتریل (۲۷) و ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک اسید (۲۶) در شرایط بدون کاتالیزگر به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۲-۲).



طرح ۲-۲: واکنش بنزآلدئید (۱) با مالونونیتریل (۲۷) و ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک اسید (۲۶) در شرایط بدون کاتالیزگر و در حلال و دماهای مختلف

جهت بررسی تأثیر نوع حلال بر روی واکنش تعدادی از حلال‌های آلی در شرایط معمولی و مغناطیس شده مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آن در جدول ۱-۲ مشاهده می‌شود.

جدول ۲-۱: بررسی حلال‌های مختلف در شرایط معمولی و مغناطیس‌شده

ردیف	حلال (ml)	بهره (%)
۱	آب معمولی	۴۲
۲	آب مغناطیسی	۹۸
۳	اتانول	۴۵
۴	اتانول مغناطیسی	۸۵
۵	استونیتریل	۲۷
۶	استونیتریل مغناطیسی	۲۰
۷	DMF	۴۰
۸	DMF مغناطیسی	۷۰
۹	تولوئن	۱۵
۱۰	تولوئن مغناطیسی	۲۰
۱۱	THF	۱۰
۱۲	THF مغناطیسی	۳۰

شرایط واکنش: دمای رفلکس، زمان ۶ ساعت، مقدار ۴ میلی‌لیتر حلال و زمان مغناطیس شدن آب ۲۰ دقیقه

همانطور که در جدول (۲-۱) مشاهده می‌شود، واکنش مینا در حلال‌های مختلف در شرایط معمولی و مغناطیس شده مورد بررسی قرار گرفته است. همانطور که در جدول دیده می‌شود آب مغناطیس شده در شرایط رفلکس بیشترین بازده واکنش را دارد. در ادامه شرایط بهینه را در حلال آب مغناطیس شده و در دماهای مختلف، زمان‌های مغناطیس شده آب مورد بررسی قرار دادیم.

جدول ۲-۲: بهینه کردن دما، زمان واکنش و زمان مغناطیس شدن حلال آب

ردیف	زمان مغناطیس (min)	دما (°C)	زمان واکنش (min)	بهره (%)
۱	۲۰	r.t	۳۶۰	۱۰
۲	۲۰	۷۰	۲۴۰	۷۵
۳	۲۰	۱۰۰	۶۰	۹۸
۴	۵	۱۰۰	۶۰	۷۰
۵	۱۰	۱۰۰	۶۰	۸۵
۶	۱۵	۱۰۰	۶۰	۹۸
۷	۲۰	۱۰۰	۲۰	۵۰
۸	۲۰	۱۰۰	۴۰	۷۵

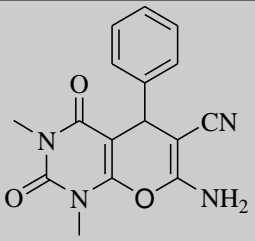
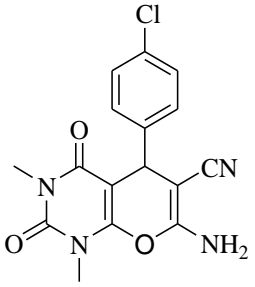
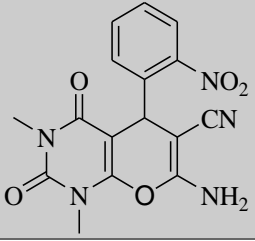
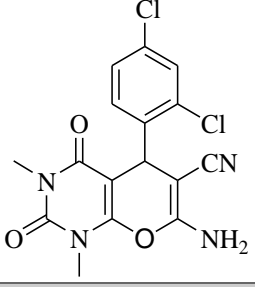
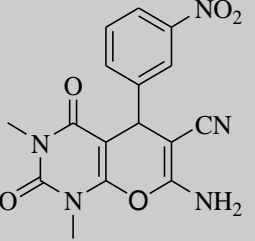
شرایط واکنش: دمای ۱۰۰°C و زمان ۶۰ دقیقه و مقدار ۴ میلی‌لیتر حلال

همانطور که در جدول (۱-۲) مشاهده می‌شود، واکنش مبنا در حلال‌های مختلف در شرایط معمولی و مغناطیس شده مورد بررسی قرار گرفته است. همانطور که در جدول دیده می‌شود آب مغناطیس شده در شرایط رفلاکس بیشترین بازده واکنش را دارد. در ادامه شرایط بهینه را در حلال آب مغناطیس شده و در دماهای مختلف، زمان‌های مغناطیس شده آب مورد بررسی قرار دادیم.

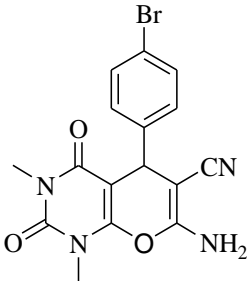
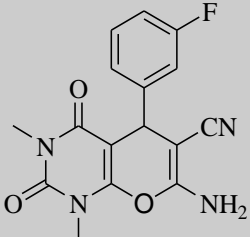
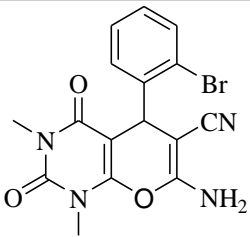
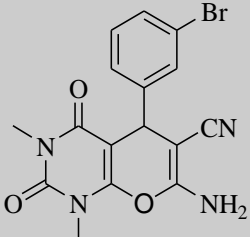
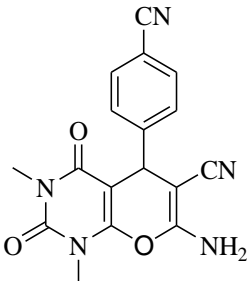
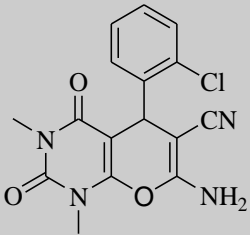
جدول (۲-۲)، شرایط بهینه برای سنتز ترکیب ۷-آمینو-۱،۳-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۲۸)، استفاده از ۴ میلی لیتر آب مغناطیس شده به مدت ۲۰ دقیقه در دما  $100^{\circ}\text{C}$  و در ۱ ساعت می‌باشد. در این واکنش آب مغناطیس شده به دلیل تغییر در خواص فیزیکی و شیمیایی آن که در فصل قبل به برخی از آن‌ها اشاره شد، نقش کاتالیزگر را بازی کرده و موجب پیشرفت واکنش می‌شود. همانطور که جدول ۱-۲ نشان می‌دهد زمانی- که از آب معمولی استفاده می‌شود، محصول واکنش در زمان ۱ ساعت و با بازدهی ۴۲ درصد به دست می‌آید.

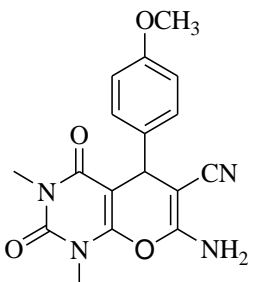
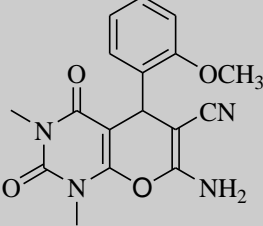
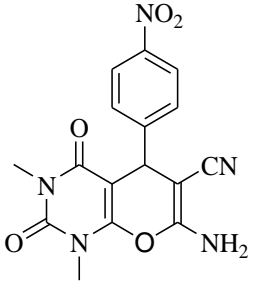
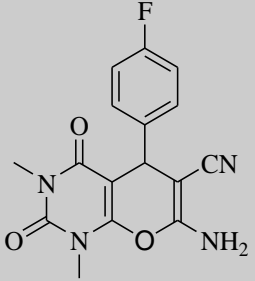
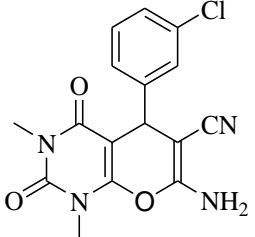
در ادامه با استفاده از شرایط بهینه، مشتقات مختلفی از ۷-آمینو-۱،۳-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۲۸) سنتز گردید. نتایج این سنتزها در جدول (جدول ۳-۲) جمع‌آوری شده است.

جدول ۲-۳: نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات مختلف ترکیب (۴)

ترکیب	ساختار	زمان (min)	بهره واکنش (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)
۲۸		۶۰	۹۸	۲۴۰-۲۴۲	۲۳۷-۲۳۸ [۱۹]
۲۹		۵۵	۸۸	۲۱۰-۲۱۲	۲۱۰-۲۱۲ [۱۹]
۳۰		۱۰۰	۸۲	۲۴۱-۲۴۴	New
۳۱		۸۰	۸۵	۲۵۱-۲۵۳	۲۵۰-۲۵۲ [۱۷]
۳۲		۲۱۰	۷۸	۲۰۱-۲۰۳	۲۰۷-۲۰۹ [۱۹]



۳۳		۱۶۰	۹۵	۲۰۹-۲۱۰	۲۳۰-۲۳۱ [۱۹]
۳۴		۹۵	۹۰	۲۲۸-۲۲۹	۲۲۹-۲۳۰ [۱۷]
۳۵		۴۵	۸۷	۲۳۱	۲۲۷-۲۲۸ [۱۹]
۳۶		۱۸۰	۸۹	۲۷۱-۲۷۴	۲۷۰-۲۷۲ [۱۹]
۳۷		۴۵	۹۵	۲۲۸	New
۳۸		۷۰	۹۰	۲۱۱-۲۱۴	۲۴۲-۲۴۴ [۱۹]

۳۹		۱۲۵	۹۰	۲۸۰-۲۸۱	۲۸۰-۲۸۱ [۱۹]
۴۰		۸۵	۸۵	۲۲۱-۲۲۲	۲۲۲-۲۲۳ [۱۹]
۴۱		۲۳۵	۹۰	۲۲۵-۲۲۷	۲۱۴-۲۱۶ [۱۹]
۴۲		۶۰	۹۶	۲۳۴-۲۳۶	۲۲۸-۲۳۰ [۱۹]
۴۳		۱۴۰	۸۰	۲۲۳-۲۲۵	۲۲۳-۲۲۴ [۱۹]

با توجه به جدول ۲-۳، تمام آلدهیدهای آروماتیک با گروه‌های الکترون دهنده و الکترون کشنده بازدهی مناسبی دارند. همچنین در ادامه حافظه‌ی آب مغناطیسی بر روی واکنش مبنای مورد بررسی قرار گرفت و همان طور که در جدول ۲-۴ مشاهده می‌شود با گذشت زمان خاصیت مغناطیسی آب مغناطیس شده کاهش یافته و بهره‌ی واکنش کم می‌شود.

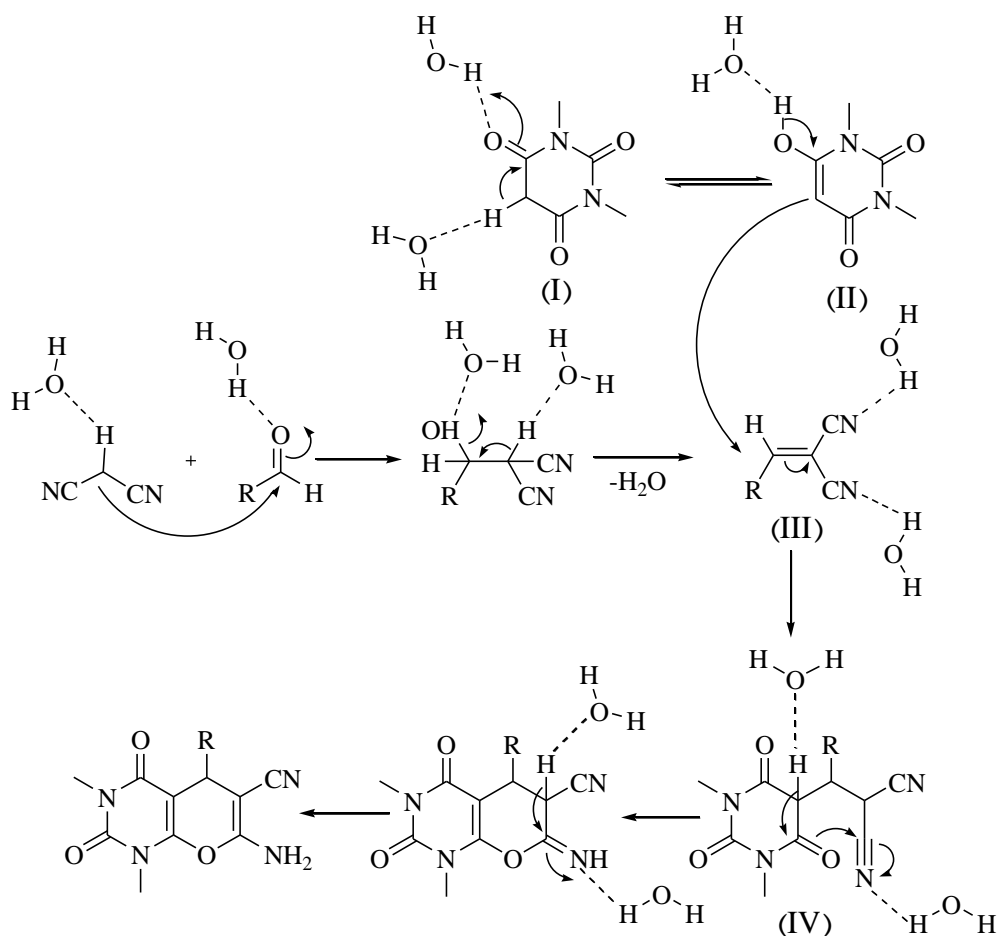
جدول ۴-۲: ماندگاری خاصیت مغناطیسی آب مغناطیس شده و تأثیر آن روی بهره واکنش

ردیف	زمان پس از اتمام فرآیند مغناطیس کردن آب (h)	بهره واکنش (%)
۱	Fresh	۹۸
۲	۲	۸۷
۳	۴	۸۰
۴	۶	۷۳
۵	۸	۶۵
۶	۱۰	۵۶

## ۲-۱-۲) مکانیسم پیشنهادی

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش از دو بخش تشکیل شده است. در بخش اول واسطه‌ی آریلیدن مالونونیتریل (III) از تراکم نووناگل مالونونیتریل با بنزالدهید در حضور مولکول‌های آب به وجود می‌آید. در بخش دوم ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک اسید (I) در آب مغناطیس به فرم انول خود (II) تبدیل می‌شود. سپس از واکنش افزایش مایکل ترکیب (II) به واسطه‌ی (III) حدواسط (IV) ایجاد شده که پس از حمله‌ی هسته دوستی اکسیژن به گروه نیتریل، ابتدا تشکیل حلقه و سپس تاتومریسم صورت گرفته و محصول ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲]-

*d* [پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۲۸) تشکیل می‌گردد (طرح ۲-۳ طرح ۳-۲)].



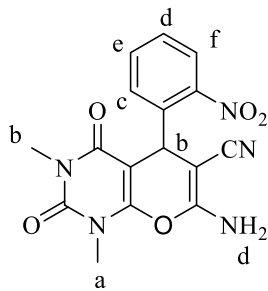
طرح ۳-۲: مکانیسم واکنش بین آلدهید با مالونونیتریل و ۳،۱-دی‌کربونیل‌ها

۲-۲) شواهد طیفی مشتقات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-آریل-

۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل

۱-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۲-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-

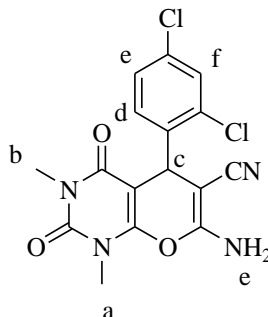
۲H-پیرانو[۳،۲-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۰)



در طیف  $^1\text{H NMR}$  این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱ ضمیمه)، پروتون‌های گروه  $\text{CH}_3$  حلقه‌ی پیریمیدین (a) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۳/۰۱ با سطح زیر پیک شش پروتون، پروتون‌های گروه  $\text{CH}_3$  حلقه‌ی پیریمیدین (b) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۳/۰۲ با پیک آب هم پوشانی دارد. پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۵/۱۴ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون حلقه‌ی آروماتیک (d) به صورت یک قله‌ی سه تایی در ppm ۷/۴۴-۷/۵۰ با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه  $\text{NH}_2$  (e) به همراه پروتون حلقه‌ی آروماتیک (e) به صورت یک قله‌ی چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۵۲-۷/۵۵ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون حلقه‌ی آروماتیک (f) به صورت یک قله‌ی سه تایی در ppm ۷/۶۴-۷/۶۹ با سطح زیر پیک ۱ پروتون و پروتون حلقه‌ی آروماتیک (g) به صورت یک قله‌ی دوتایی در ppm ۷/۸۵-۷/۸۷ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود.

۲-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۲،۴-دی‌کلرو فنیل)-۵،۴،۳،۱-

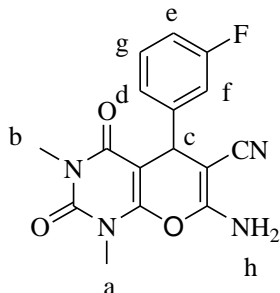
تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۱)



در طیف  $^1\text{HNMR}$  این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴ ضمیمه)، پروتون‌های گروه‌های  $\text{CH}_3$  حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دو قله‌ی یکتایی مجزا (a و b) در جابجایی شیمیایی ۳/۰۸ ppm و ۳/۳۸ ppm با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون، پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۴/۸۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده است و پروتون حلقه‌ی آروماتیک (d) به صورت یک قله‌ی چندتایی در ۷/۳۳-۷/۳۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه  $\text{NH}_2$  (e) به همراه یک پروتون از حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در ناحیه ۷/۳۷-۷/۴۳ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون دیده می‌شود. پروتون حلقه‌ی آروماتیک (f) به صورت یک قله‌ی چندتایی در ۷/۵۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود.

۳-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۳-فلوروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-

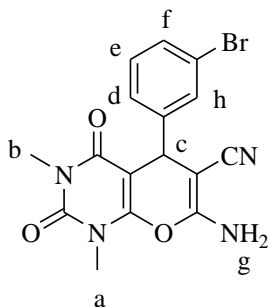
**2H**-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۴)



در طیف  $^1\text{H-NMR}$  این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴ ضمیمه)، پروتون‌های گروه‌های  $\text{CH}_3$  حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دو قله‌ی یکتایی مجزا (a و b) در جابجایی شیمیایی ppm ۳/۱۰ و ppm ۳/۳۶ با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون، پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۴/۳۹ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه  $\text{NH}_2$  (h)، به همراه یک پروتون حلقه‌ی آروماتیک (d-g) به صورت دو قله‌ی چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۷-۱۲/۱۳ به صورت چند تایی و در نهایت سه پروتون دیگر حلقه آروماتیک در ناحیه ۷/۰۳-۷/۰۱ به صورت چند تایی مشاهده می‌گردد

۴-۲-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۳-بروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-

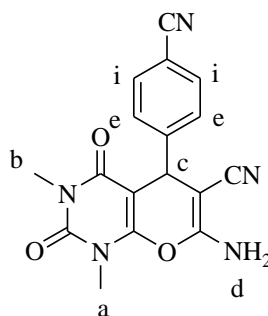
**2H**-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۶)



در طیف  $^1\text{HNMR}$  این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶ ضمیمه)، پروتون‌های گروه‌های  $\text{CH}_3$  حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دو قله‌ی یکتایی مجزا (a و b) در جابجایی شیمیایی ۳/۰۸ ppm و ۳/۳۸ ppm با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون و پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۴/۸۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون حلقه‌ی آروماتیک (d) به صورت یک قله‌ی چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه ۷/۱۳-۷/۱۸ ppm و پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک (e و f) به صورت یک قله‌ی چندتایی در ناحیه ۷/۳۱-۷/۳۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و نیز پروتون‌های گروه  $\text{NH}_2$  (g) به صورت یک قله‌ی چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۵۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. همچنین پروتون حلقه‌ی آروماتیک (h) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۵۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده است.

۲-۲-۵) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۴-سیانوفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-

**2H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۷)**



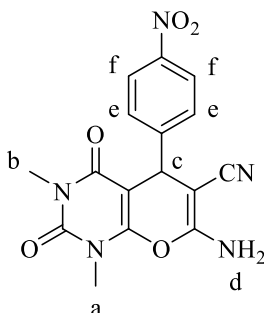
در طیف  $^1\text{HNMR}$  این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۷ ضمیمه)، پروتون‌های گروه‌های  $\text{CH}_3$  حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دو قله‌ی یکتایی مجزا (a و b) در جابجایی شیمیایی ۳/۰۹ ppm و ۳/۳۷ ppm با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون و پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۴/۴۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و



پروتون‌های گروه NH<sub>2</sub> (d) به صورت چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۴۷ppm با سطح زیر پیک حدوداً دو پروتون و همچنین پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک (e و i) به صورت دو قله‌ی دوتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۴۸-۷/۸۰ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شود. در طیف <sup>13</sup>CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۹ ضمیمه)، تعداد ۱۵ قله در نواحی ۱۳۲/۷، ۱۲۹/۰، ۱۱۹/۳، ۱۱۹/۲، ۱۱۰/۱، ۸۸/۱، ۵۷/۹، ۳۷/۰، ۲۹/۶، ۲۸/۱ در نواحی ۱۵۰/۱، ۱۵۰/۴، ۱۵۱/۹، ۱۵۸/۱، ۱۶۰/۹ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، همخوانی دارد.

۲-۲-۶) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۴-نیتروفنیل)-۱-تتراهیدرو-

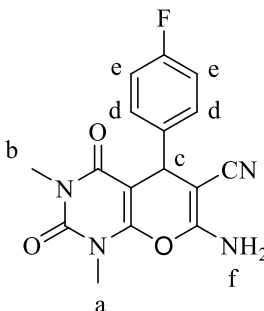
**2H-پیرانو[۳،۲-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴۱)**



در طیف <sup>1</sup>HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۱ ضمیمه)، پروتون‌های گروه‌های CH<sub>3</sub> حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دو قله‌ی یکتایی مجزا (a و b) در جابجایی شیمیایی ۳/۰۹ ppm و ۳/۳۸ ppm با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون و پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۴/۵۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه NH<sub>2</sub> (d) در ناحیه ۷/۵۰ ppm با سطح زیر پیک حدوداً دو پروتون و همچنین پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک (e و f) به صورت دو قله‌ی دوتایی در جابجایی شیمیایی ۸/۱۹-۷/۵۰ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شود.

۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۴-فلوروفنیل)-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-

$^1H$ -۲-پیرانو[۳،۲-*d*]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴۲)



طیف  $^1HNMR$  این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۳ ضمیمه)، پروتون‌های گروه‌های  $CH_3$  حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دو قله‌ی یکتایی مجزا (a و b) در جابجایی شیمیایی ppm ۳/۱۰ و ppm ۳/۳۷ با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون و پروتون CH حلقه‌ی پیران (c) به صورت یک قله‌ی دوتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۴/۱۷ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه  $NH_2$  (f) و همچنین پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک (e و d) به صورت دو قله‌ی چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۰۹-۷/۳۷ با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شود.

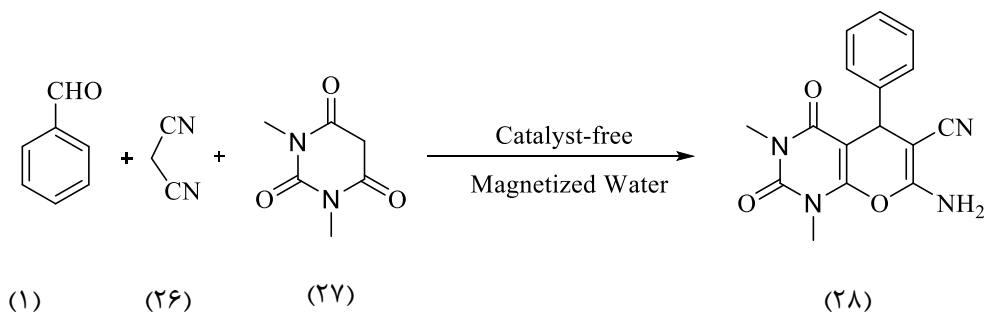
## ۳-۲) نتیجه گیری

مطالعه‌ی متون علمی شیمی نشان می‌دهد که به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی پیرانوپیریمیدین‌ها، تحقیقات وسیعی بر روی آنها انجام شده و در حال حاضر محققان بسیاری در زمینه‌ی سنتز این ترکیبات مشغول فعالیت می‌باشند. بهترین روش برای سنتز این ترکیبات، استفاده از واکنش-های چند جزئی تک ظرفی است که در این پروژه به کار گرفته شد. در این تحقیق مشتقات مختلف و جدیدی از ترکیبات هتروسیکلی ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-

$2H$ -پیرانو[ $d-3,2$ ]پیریمیدین- $6$ -کربونیتریل (۲۸) با استفاده از مواد اولیه قابل دسترس، در حضور آب مغناطیس طی واکنش‌های چندجزئی تک ظرفی تهیه گردید. از ویژگی‌های این روش که از آب مغناطیس استفاده شده است، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- استفاده از حلال آب به عنوان یک حلال سبز و سازگار با محیط زیست
- زمان کوتاه انجام واکنش
- بهره‌ی بالای واکنش
- انجام واکنش در دمای اتاق
- تک ظرفی بودن واکنش که نیازی به جداسازی واسطه‌ها نیست و در نتیجه بازده واکنش کاهش نمی‌یابد.

• عدم استفاده از کاتالیزگر سبب می‌شود تا مراحل خالص سازی راحت‌تر باشد. به منظور مقایسه‌ی روش به کار گرفته شده در این پروژه با روش‌های دیگر، واکنش زیر به عنوان واکنش مبنا انتخاب و دما، زمان و بهره‌ی این واکنش با روش‌های مختلف در جدول (۲-۵) با هم مقایسه گردید.



جدول ۲-۵: مقایسه‌ی روش‌های مختلف سنتز ترکیبات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل

ردیف	حلال	کاتالیزگر	دما (°C)	بهره (%)	زمان (min)	مرجع
۱	H <sub>2</sub> O	DBU	Reflux	۸۵	۱۰	۳۷
۲	Solvent-free	KF	۶۰	۹۲	۱۵	۱۸
۳	Solvent-free	Nano-ZnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	۷۵	۹۰	۱۰	۱۶
۴	EtOH/H <sub>2</sub> O	TSA	Reflux	۸۸	۹۰	۳۴
۵	THF/H <sub>2</sub> O	B(OH) <sub>3</sub>	Reflux	۸۷	۴۰	۳۴
۶	H <sub>2</sub> O	(PDA)(MeSO <sub>3</sub> )	۶۰	۸۰	۱۵	۳۵
۷	H <sub>2</sub> O	-	۸۰	۸۱	۶۶۰	۱۹
۸	Solvent-free	Zn nano-powders	۹۰	۹۸	۲۴۰	۱۷
۹	EG	PEG-Ni nps	r.t	۸۷	۱۰	۳۶
۱۰	H <sub>2</sub> O	Catalyst-Free	Reflux	۹۸	۶۰	This Work

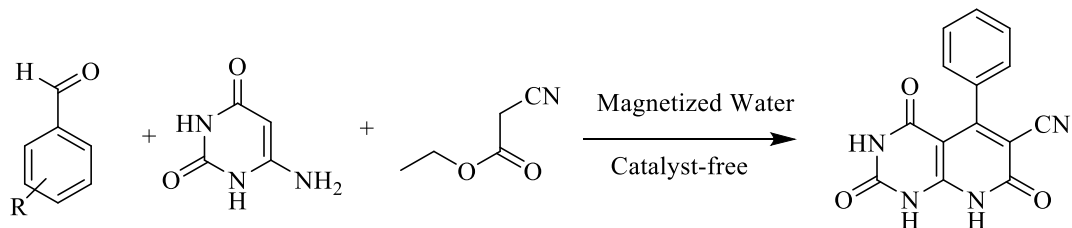
نتایج حاصل از جدول بالا نشان می‌دهد که استفاده از آب مغناطیس شده به عنوان یک روش جدید و مؤثر در سنتز ترکیبات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل دارای زمان کوتاه‌تر و راندمان بهتری است و این روش می‌تواند تحولی بزرگ در زمینه‌ی سنتز بسیاری از ترکیبات آلی پرکاربرد ایجاد کند.

## ۲-۴) آینده نگری

با توجه به کارایی خوب آب مغناطیس در سنتز ترکیبات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-فنیل-۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۲۸)، می‌توان از آن به عنوان یک حلال جدید و کارآمد برای سنتز ترکیبات آلی پرکاربرد دیگر استفاده کرد.

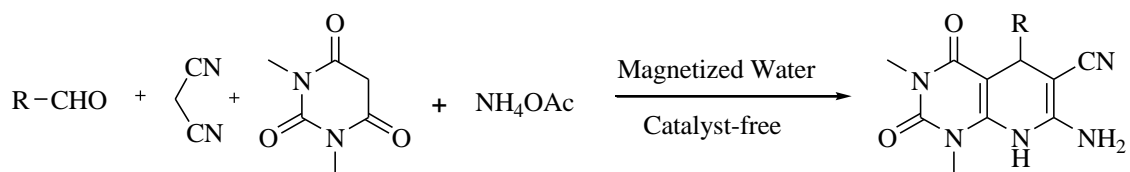
۱- سنتز مشتقات جدید پیریدوپیریمیدین با استفاده از واکنش سه جزئی آلدهید، ۶-آمینو دی-

هیدروپیریمیدین و اتیل سیانواستات در حلال آب مغناطیس



۲- سنتز مشتقات جدید پیریدوپیریمیدین با استفاده از حلال آب در طی واکنش چند جزئی

آلدهید، مالونونیتریل و ۱،۳-دیمتیل باربیتوریک اسید و آمونیوم استات بدون نیاز به کاتالیزگر.





# فصل سوم

## بخش تجربی

## ۳) بخش تجربی

### ۳-۱) تکنیک‌های عمومی

#### ۳-۱-۱) مواد اولیه

مواد اولیه‌ی شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس<sup>۱</sup>، فلوکا<sup>۲</sup> و مرک<sup>۳</sup> خریداری شده و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفته است. پیشرفت واکنش‌ها توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل مرک 60F 254 کنترل شد و ترکیبات توسط تابش‌دهی با نور ماورای بنفش (UV) با طول موج‌های ۲۵۴ nm و ۳۶۶ nm و یا بوسیله‌ی نشر با بخارات ید مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده توسط تکنیک‌های استخراج و تبلور مجدد جداسازی و خالص سازی شدند.

#### ۳-۱-۲) دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (<sup>1</sup>HNMR و <sup>13</sup>CNMR) به ترتیب با میدان‌های ۳۰۰ MHz و ۷۵ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی پژوهش‌شده‌ی بوعلی مشهد انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته بصورت یکتایی (S)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

#### ۳-۲) تهیه‌ی آب مغناطیس شده

حدود ۴ میلی‌لیتر آب مقطر در یک لوله آزمایش ریخته شد و به مدت ۲۰ دقیقه در مجاورت میدان

---

<sup>۱</sup> Across

<sup>۲</sup> Fluka

<sup>۳</sup> Merck



مغناطیسی قرار گرفت. سپس واکنش با استفاده از آب مغناطیس شده انجام شد.

۳-۳) سنتز مشتقات ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-آریل-

۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل

مخلوطی از آلدهید (۱ mmol) و مالونونیتریل (۱ mmol، ۰/۰۶۶ gr) در آب مغناطیس شده (۴ ml) در دمای اتاق هم زده شد؛ سپس دی‌متیل باربیتوریک اسید (۱ mmol) به مخلوط واکنش اضافه گردید. واکنش تحت شرایط رفلاکس انجام شد. پایان واکنش توسط TLC تأیید شد. مخلوط واکنش صاف و رسوب با آب شستشو داده شد و پس از خشک شدن، فرآورده خالص با استفاده از ستون به دست آمد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۳-۳-۱) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۲-نیتروفنیل)-۵،۴،۳،۱-

تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۰)

دمای ذوب: ۲۴۴-۲۴۱      زمان واکنش: ۱۰۰ min      بهره‌ی واکنش: ۸۲٪

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 3.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 1H, CH), 7.44-7.55 (m, 4H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 7.64-7.69 (t, 1H, H-Ar), 7.85-7.87 (d, 1H, H-Ar) ppm.

۳-۳-۲) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۲،۴-دی‌کلرو فنیل)-

۵،۴،۳،۱-تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۳،۲-d] پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۱)

دمای ذوب: ۲۵۳-۲۵۱      زمان واکنش: ۸۰ min      بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 3.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.87 (s, 1H, CH), 7.33-7.54 (m, 5H, H-Ar, NH<sub>2</sub>) ppm.

۳-۳-۳) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۳-فلوروفنیل)-۱،۳،۴-۵-

تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۴)

دمای ذوب: ۲۲۸-۲۲۹      زمان واکنش: ۶۰ min      بهره‌ی واکنش: ۹۰٪  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.39 (s, 1H, CH),  
7.02-7.13 (m, 3H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 7.32-7.39 (m, 3H, H-Ar) ppm.

۳-۳-۴) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۳-بروموفنیل)-۱،۳،۴-۵-

تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۶)

دمای ذوب: ۲۷۱-۲۷۴      زمان واکنش: ۳۵ min      بهره‌ی واکنش: ۸۹٪  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 1H, CH),  
7.13-7.18 (m, 1H, H-Ar), 7.31-7.38 (m, 3H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 7.54-7.57 (d, 1H, H-Ar) ppm.

۳-۳-۵) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۴-سیانوفنیل)-۱،۳،۴-۵-

تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۳۷)

دمای ذوب: ۲۲۸      زمان واکنش: ۴۵ min      بهره‌ی واکنش: ۹۵٪  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 1H, CH),  
7.47-7.51 (m, 4H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 7.77-7.80 (m, 2H, H-Ar) ppm.  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 28.1, 29.6, 37.0, 57.9, 88.1, 58.1, 110.1, 119.2, 119.3,  
129.03, 132.7, 150.4, 151.9, 158.1, 160.9 ppm.

۳-۳-۶) ۷-آمینو-۳،۱-دی‌متیل-۴،۲-دی‌اکسو-۵-(۴-نیتروفنیل)-۱،۳،۴-۵-

تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴۱)

دمای ذوب: ۲۲۷-۲۲۵      زمان واکنش: ۵۰ min      بهره‌ی واکنش: ۹۰٪  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 1H, CH),  
7.50-7.59 (m, 4H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 8.16-8.19 (m, 2H, H-Ar) ppm.

۳-۳-۷) آمینو-۱-۳-دی متیل-۲-۴-دی اکسو-۵-(۴-فلوروفنیل)-۱،۳،۴،۵-

تتراهیدرو-۲H-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۶-کربونیتریل (۴۲)

دمای ذوب: ۲۳۴-۲۳۶      زمان واکنش: ۶۰ min      بهره‌ی واکنش: ۹۶٪

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.10(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.37 (s, 1H, CH), 7.09-7.15 (m, 3H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 7.28-7.37 (m, 2H, H-Ar) ppm.

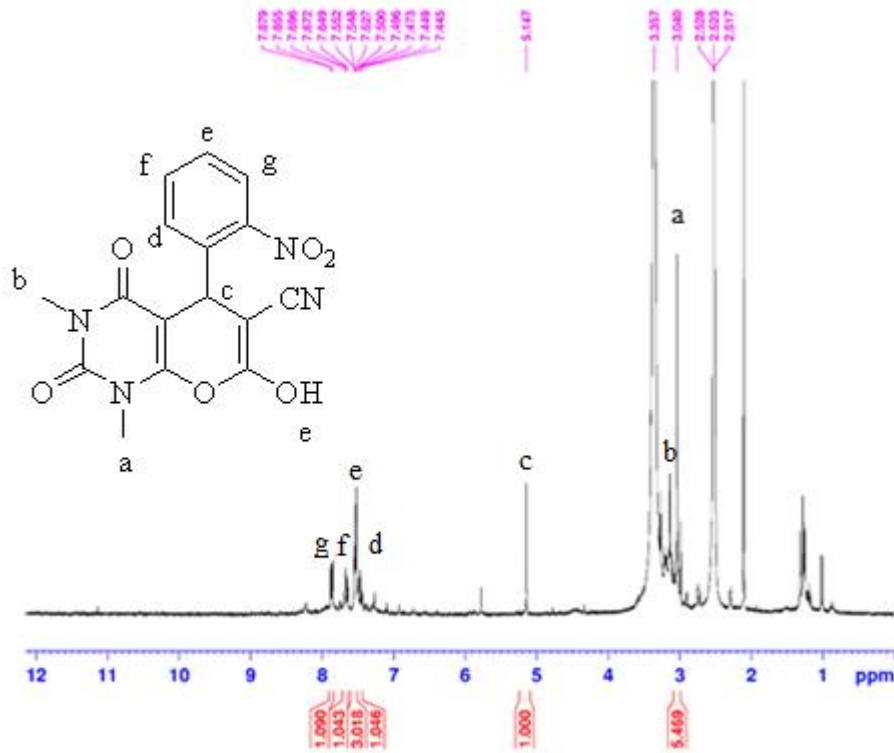


# ضمیمه

$^1\text{H-NMR}$  طیف‌های

$^{13}\text{CNMR}$

Dr.bakherad- code 5(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Jul28-2018-run  
EXPNO 14  
PROCNO 1

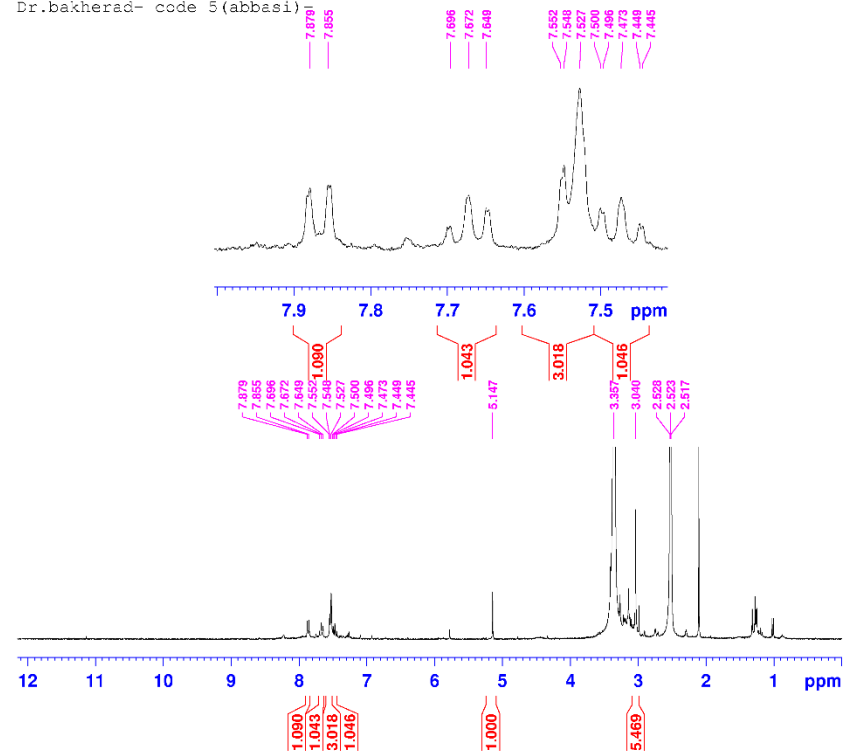
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180728  
Time 14.38  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 128  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.001699 Hz  
AQ 3.452392 sec  
RG 203  
CW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 296.0 K  
D1 1.0000000 sec  
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLM1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

طیف ۱-۴: طیف <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره ۵ (۳۰) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr.bakherad- code 5(abbasi)



Current Data Parameters  
 NAME Jul28-2018-nmr  
 EXNO -4  
 PROCNO 1

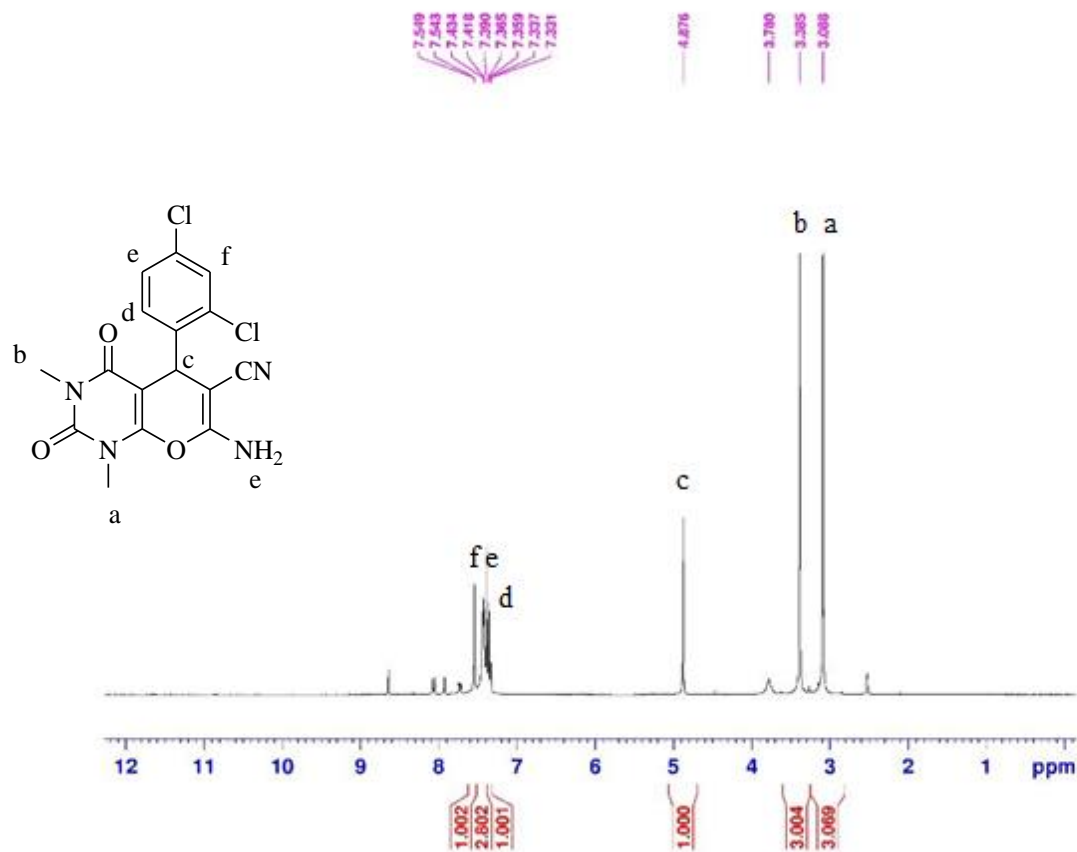
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20180728  
 Time 14.38  
 INSTRUM spect  
 PROBD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zg30  
 ID 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 6009.615 Hz  
 FIDRES 0.091699 Hz  
 AQ 5.4525932 sec  
 RG 202  
 DW 83.200 usec  
 DE 6.50 usec  
 IE 296.0 K  
 D1 1.0000000 sec  
 TD 1

----- CHANNEL f1 -----  
 SFOL 300.8118576 MHz  
 NUCL 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 6.4000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.8100000 MHz  
 WDW FM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

طیف ۴-۲: طیف گسترده  $^1\text{H}$ NMR ترکیب شماره‌ی (۳۰) در حلال  $\text{DMSO-}d_6$

Dr.bakherad- code 4(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Jul24-2018-nmr  
EXPNO 4  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180724  
Time 13.45  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 32  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 99.22  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 296.7 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

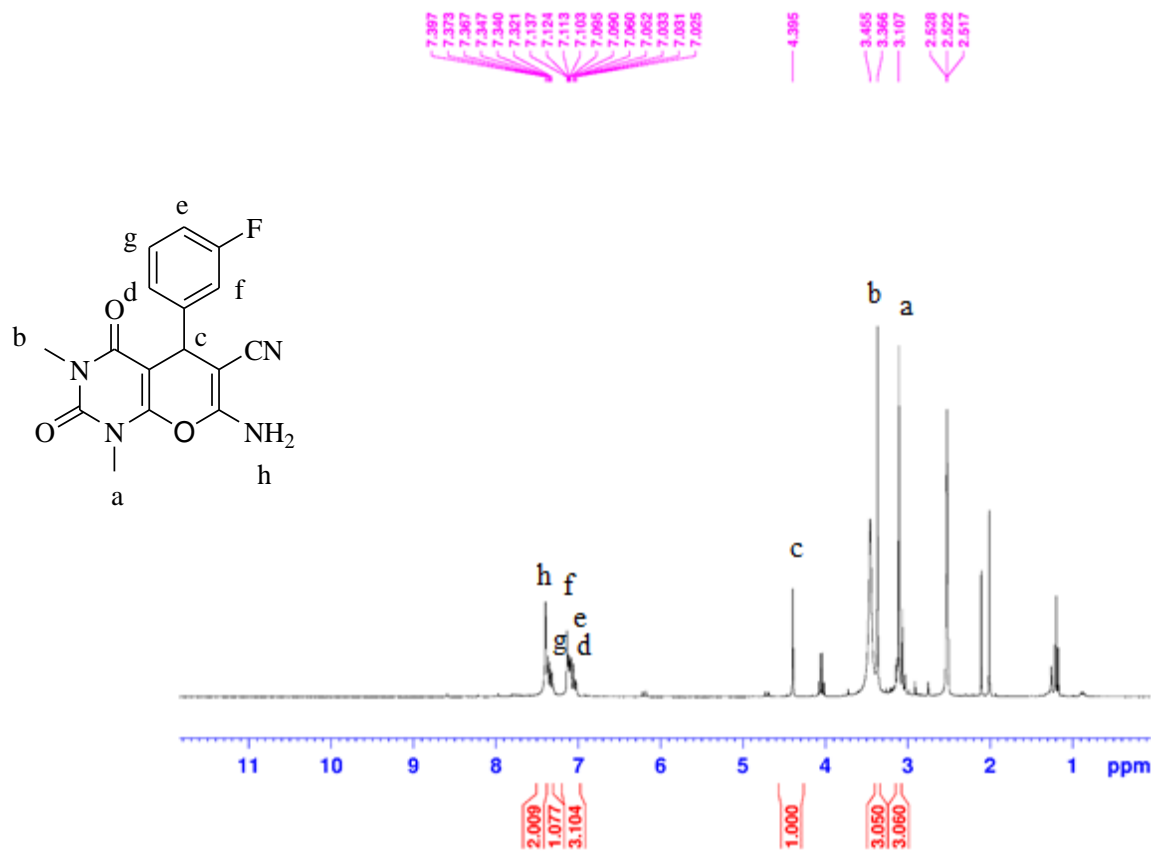
----- CHANNEL f1 -----  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSR 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

طیف ۳-۴: طیف <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۳۱) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>



Dr.bakherad- code 1(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Jul28-2018-nmr  
EXPNO 11  
PROCNO 1

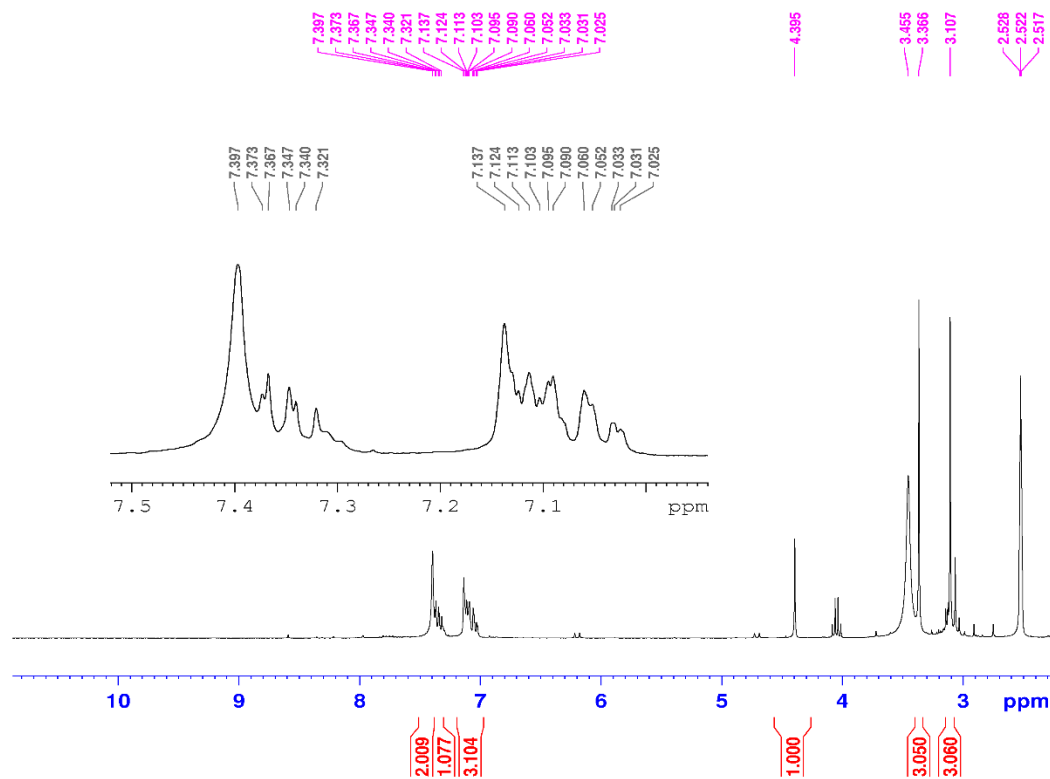
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180728  
Time 13.59  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 96  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 202  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 296.0 K  
D1 1.60000000 sec  
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SP 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

طیف ۴-۴: طیف <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۳۴) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr.bakherad- code 1(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Jul28-2018-nmr  
EXPNO 11  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180728  
Time 13.59  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 96  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525932 sec  
RG 202  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 296.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

طیف ۴-۵: طیف گسترده <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۳۴) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr.bakherad- code 3(abbasi)-

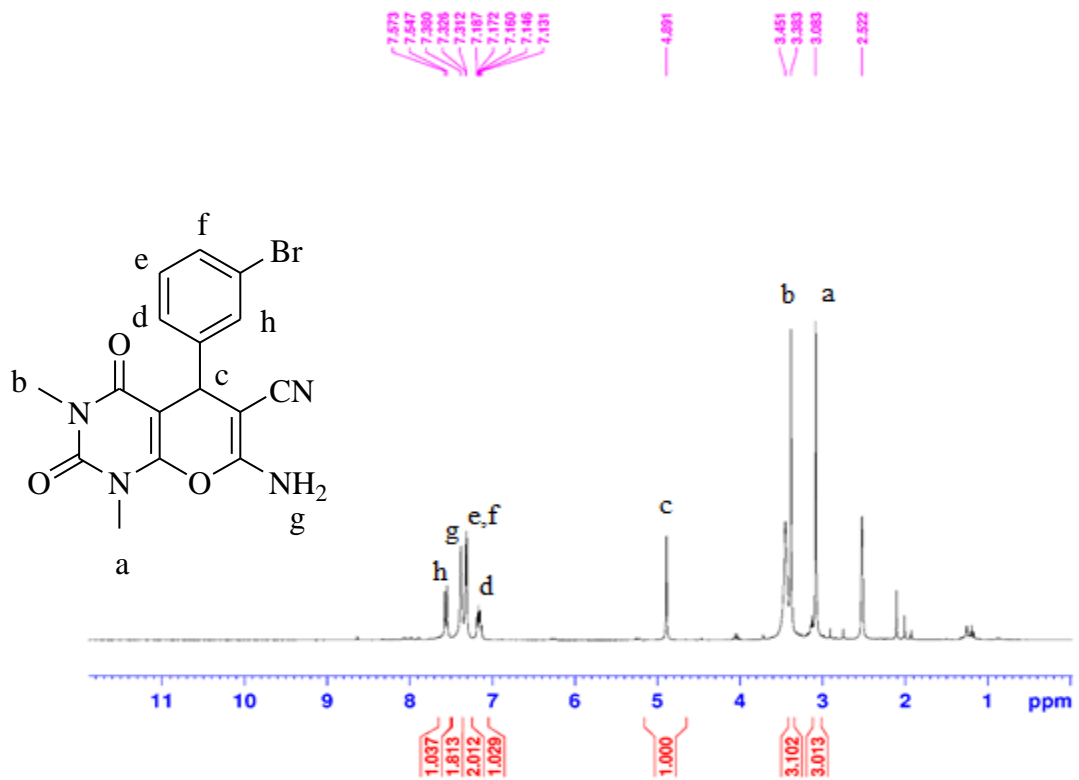


Current Data Parameters  
NAME Jul28-2018-nmr  
EXPNO 13  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180728  
Time 14.23  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 64  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 181.36  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 295.7 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

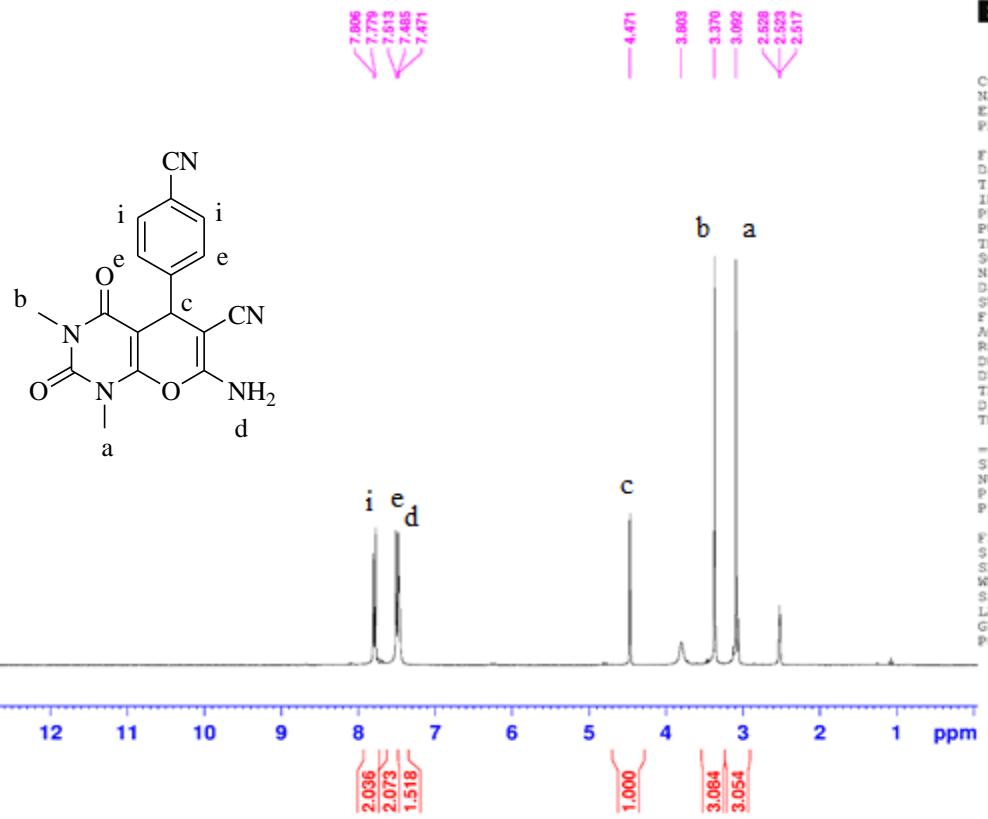
F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



۴۷

طیف ۴-۶: <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۳۶) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr.Bakherad- code 2A(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Apr28-2018-nmr  
EXPNO 18  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180428  
Time 13.52  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 202  
DM 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 295.9 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

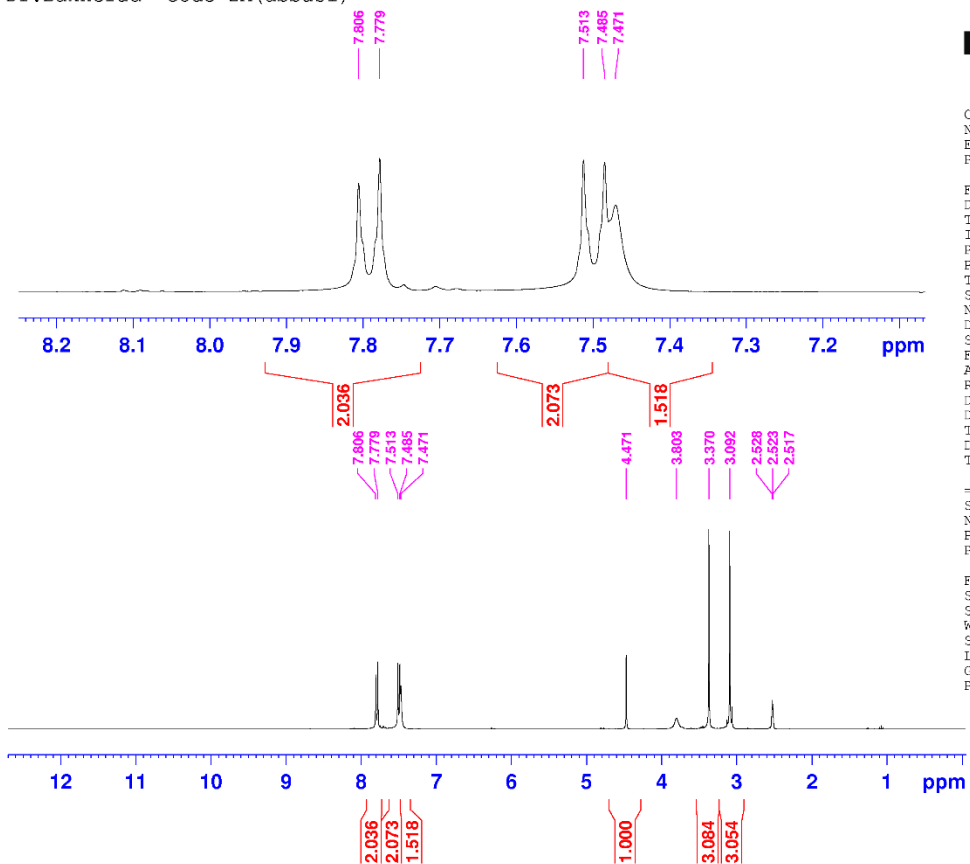
===== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 13H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

۴۸

طیف ۴-۷: طیف <sup>13</sup>CNMR ترکیب شماره‌ی (۳۷) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr.Bakherad- code 2A(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Apr28-2018-nmr  
EXPNO 18  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180428  
Time 13.52  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 202  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 295.9 K  
D1 1.0000000 sec  
TDO 1

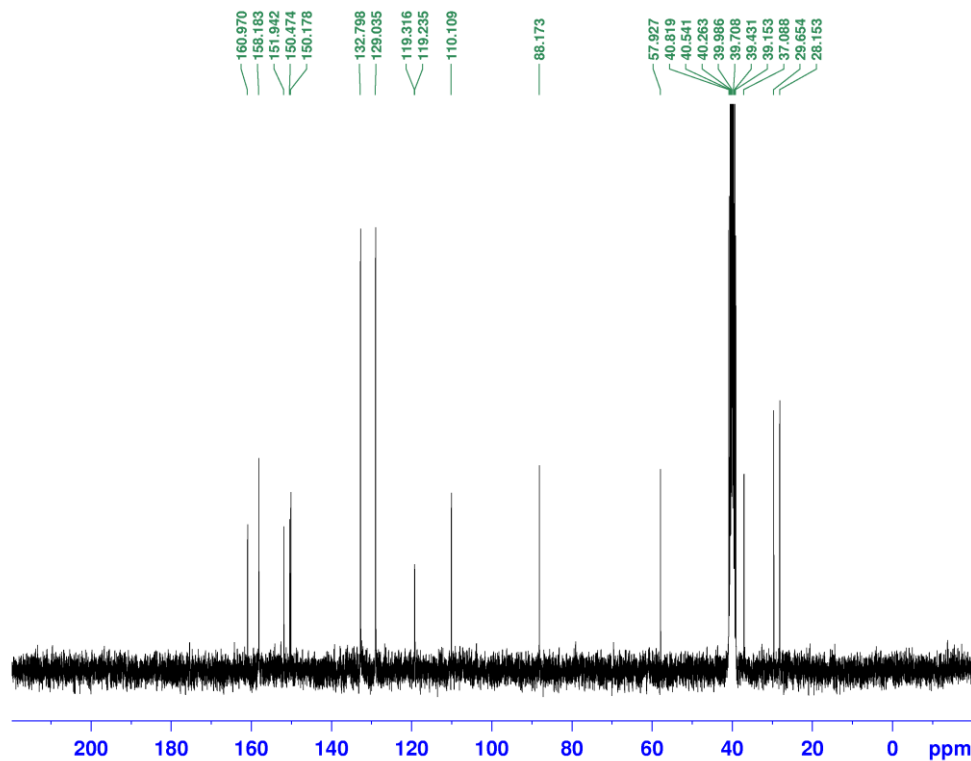
===== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

۴۹

طیف ۴-۸: طیف گسترده  $^1\text{H}$ NMR ترکیب شماره‌ی (۳۷) در حلال  $\text{DMSO-}d_6$

C13-Dr.bakherad- code 2A(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Apr29-2018-nmr  
EXPNO 3  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180429  
Time 11.37  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 720  
DS 4  
SWH 18115.941 Hz  
FIDRES 0.276427 Hz  
AQ 1.8087935 sec  
RG 202  
DW 27.600 usec  
DE 6.50 usec  
TE 296.5 K  
D1 2.0000000 sec  
D11 0.0300000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 75.6462982 MHz  
NUC1 13C  
P1 10.00 usec  
PLW1 30.0000000 W

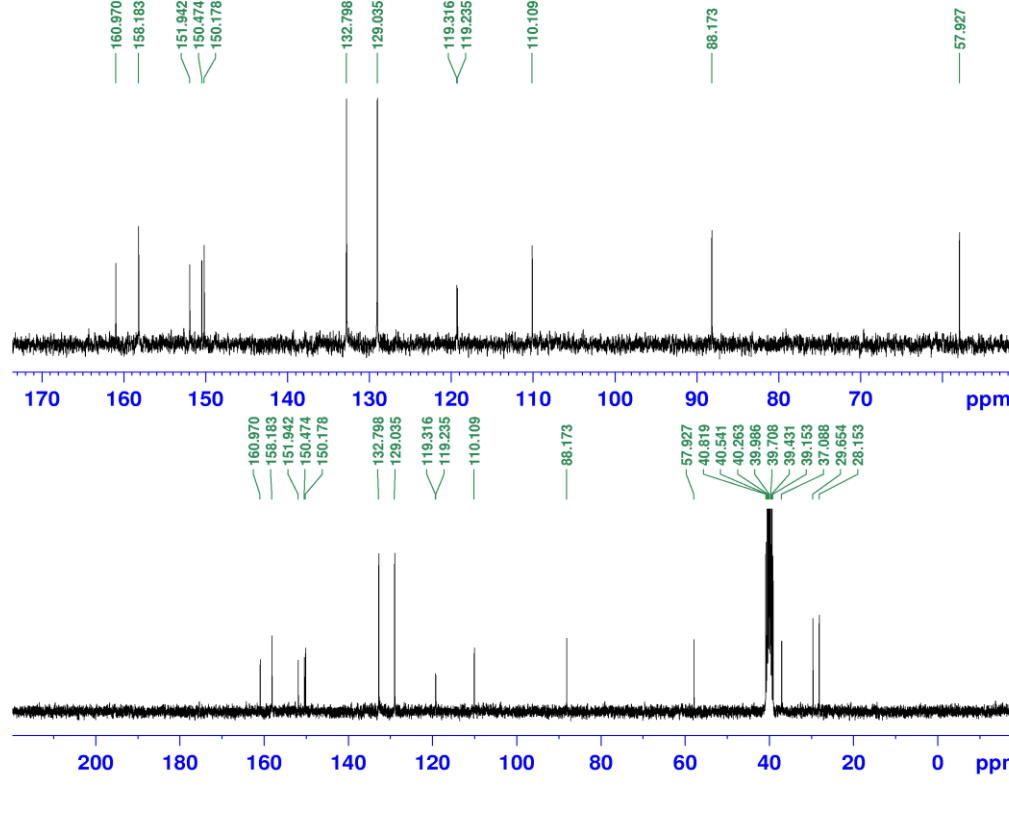
==== CHANNEL f2 =====  
SFO2 300.8112032 MHz  
NUC2 1H  
CPDPRG[2] waltz16  
PCPD2 90.00 usec  
PLW2 6.40000010 W  
PLW12 0.17778000 W  
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 75.6387350 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

طیف ۴-۹: طیف <sup>13</sup>CNMR ترکیب شماره‌ی (۳۷) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

۵۰

C13-Dr.bakherad- code 2A(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Apr29-2018-nmr  
EXPNO 3  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180429  
Time 11.37  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 720  
DS 4  
SWH 18115.941 Hz  
FIDRES 0.276427 Hz  
AQ 1.8087935 sec  
RG 202  
DW 27.600 usec  
DE 6.50 usec  
TE 296.5 K  
D1 2.00000000 sec  
D11 0.03000000 sec  
TD0 1

=====  
CHANNEL f1  
SFO1 75.6462982 MHz  
NUC1 13C  
P1 10.00 usec  
PLW1 30.00000000 W

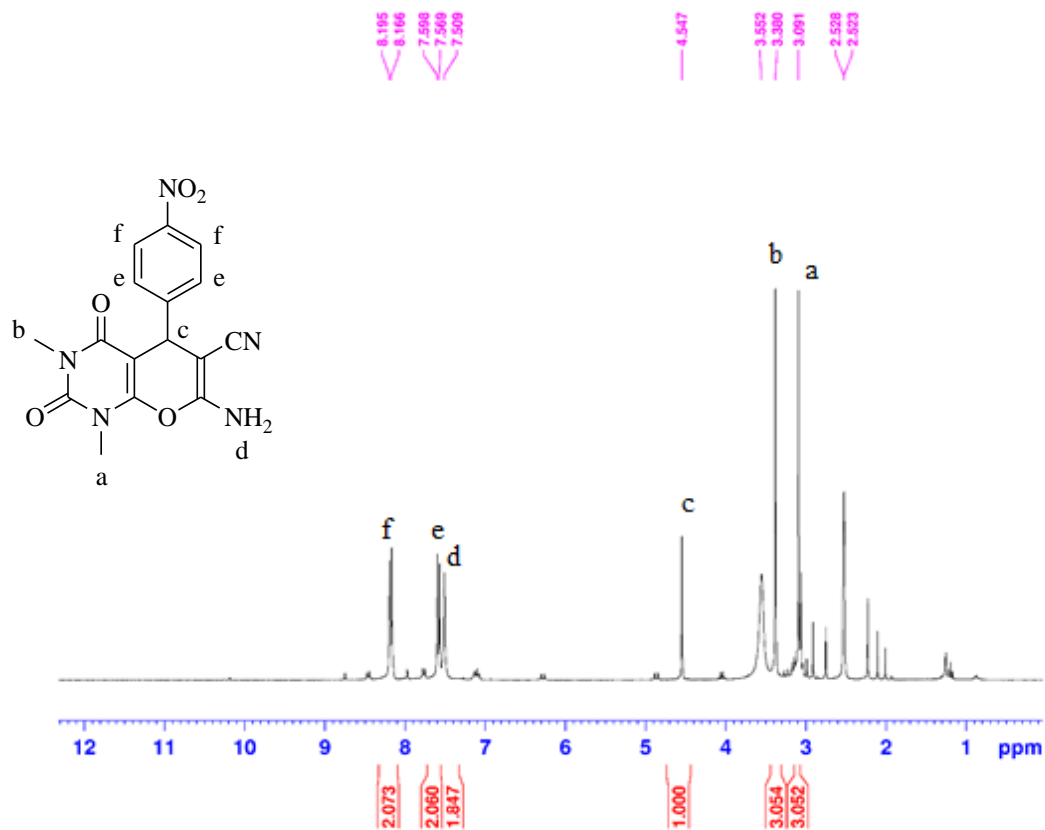
=====  
CHANNEL f2  
SFO2 300.8112032 MHz  
NUC2 1H  
CPDPRG[2] waltz16  
PCPD2 90.00 usec  
PLW2 6.40000010 W  
PLW12 0.17778000 W  
PLW13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 75.6387350 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

۵۱

طیف ۴-۱۰: طیف گسترده  $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب شماره ۱ (۳۷) در حلال  $\text{DMSO-}d_6$

Dr.bakherad- code 2(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Jul28-2018-nmr  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180728  
Time 14.10  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 48  
DS 2  
SWH 6009.615 KHz  
FIDRES 0.091699 KHz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 202  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 295.8 K  
D1 1.00000000 sec  
TDD 1

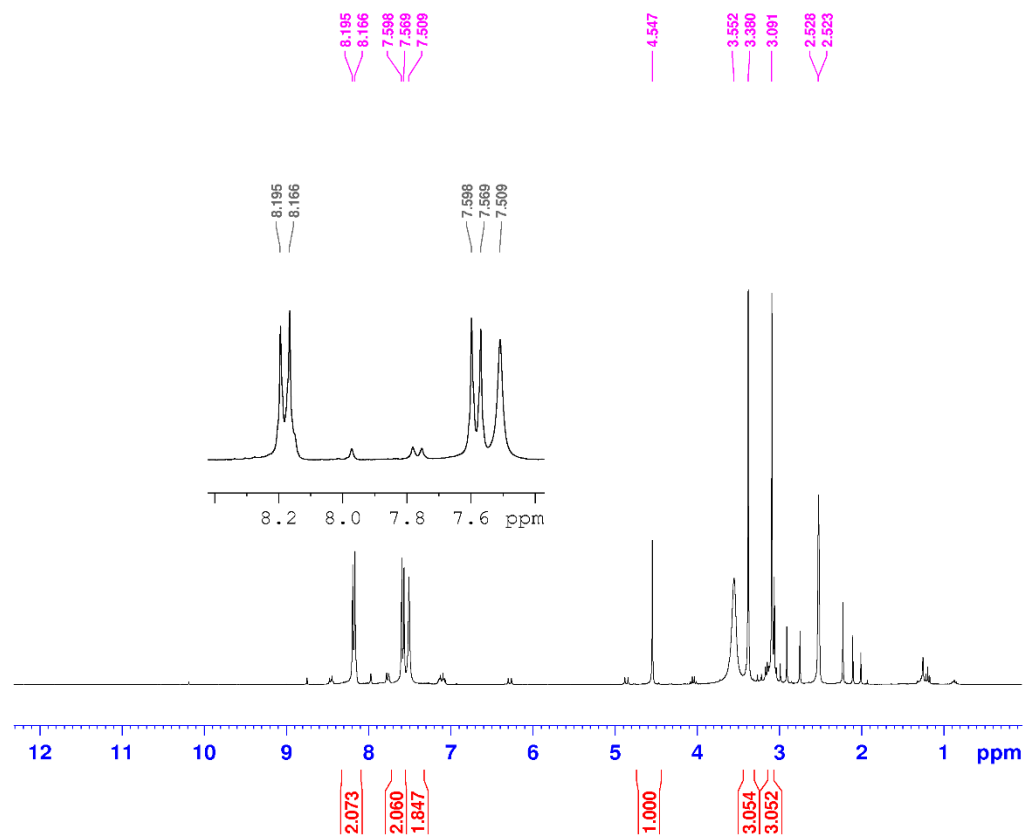
===== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 KHz  
GB 0  
PC 1.00

طیف ۴-۱۱: طیف <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۴۱) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>



Dr.bakherad- code 2(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Jul28-2018-nmr  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180728  
Time 14.10  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 48  
DS 2  
SWH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 202  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 295.8 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

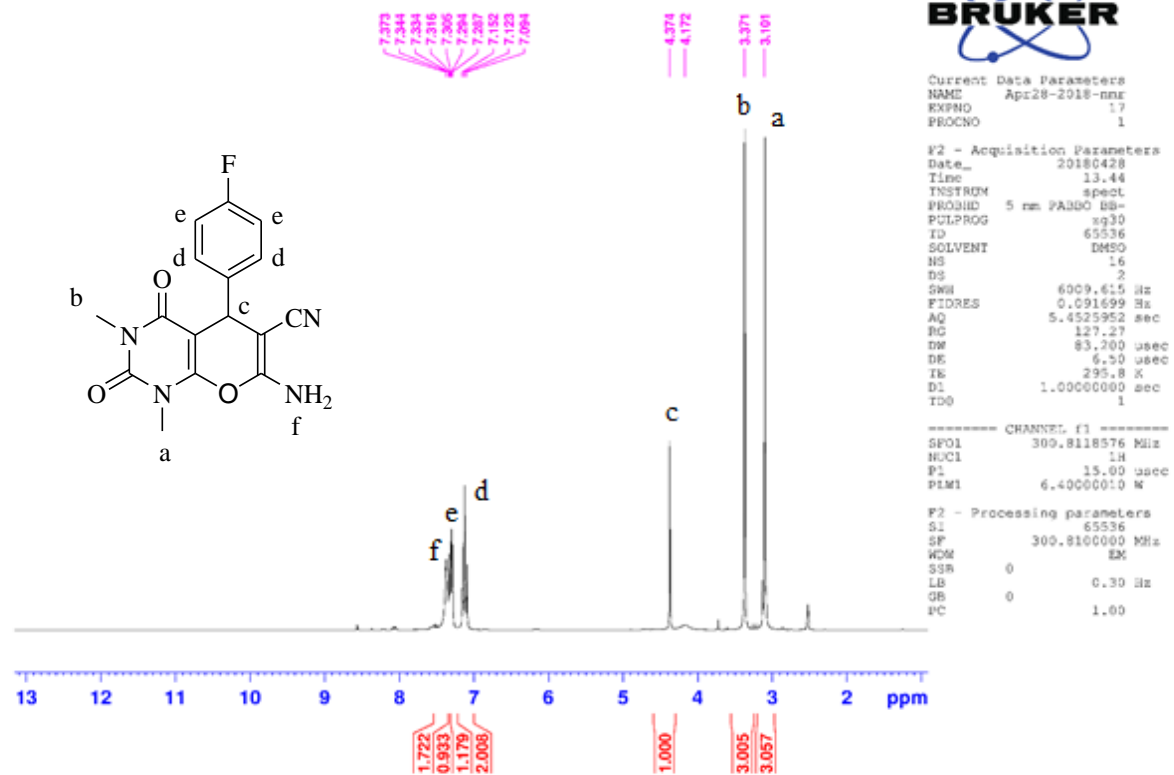
==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

۵۳

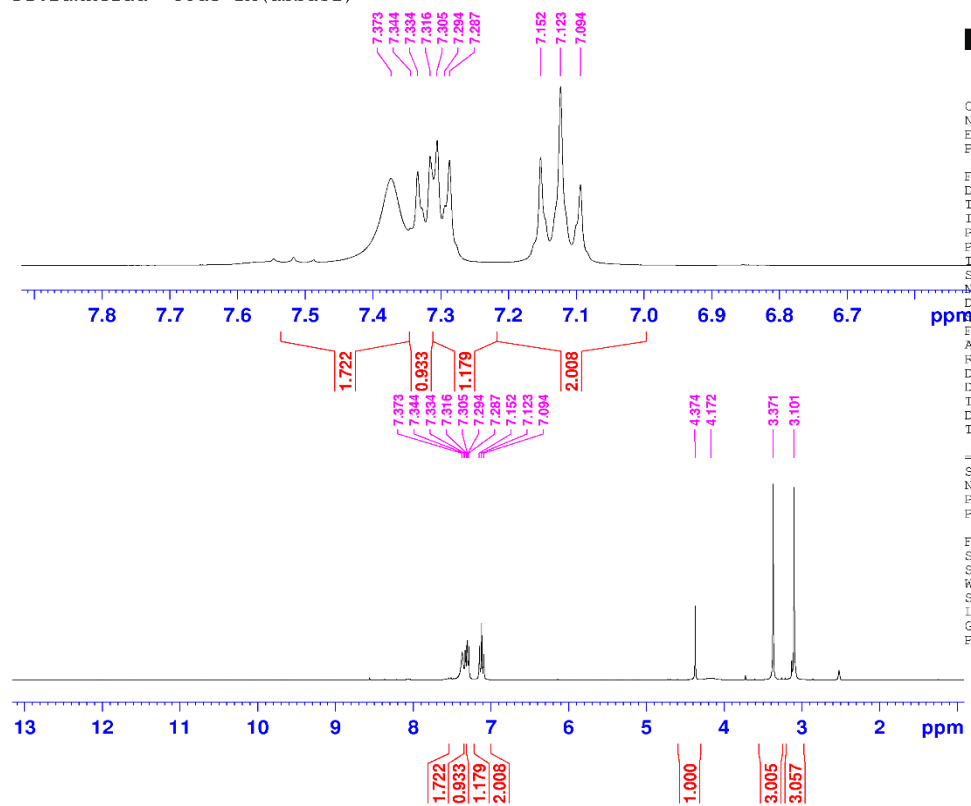
طیف ۴-۱۲: طیف <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۴۱) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr. Bakherad- code 1A(abbasi)-



طیف ۴-۱۳: طیف <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره‌ی (۴۲) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>

Dr.Bakherad- code 1A(abbasi)-



Current Data Parameters  
NAME Apr28-2018-nmr  
EXPNO 17  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180428  
Time 13.44  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
ID 65536  
SOLVENT DMSO  
MS 16  
DS 2  
WH 6009.615 Hz  
FIDRES 0.091699 Hz  
AQ 5.4525952 sec  
RG 127.27  
DW 83.200 usec  
DE 6.50 usec  
TE 295.8 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SF01 300.8118576 MHz  
NUC1 1H  
P1 15.00 usec  
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.8100000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

۵۵

طیف ۴-۱۴: طیف گسترده <sup>1</sup>H NMR ترکیب شماره ۱ (۴۲) در حلال DMSO-d<sub>6</sub>



# مراجع

## ٤) مراجع

- [1] Carson, C.A. Kerr, M.A; **(2009)** "Hetrocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis". 38, 3051-3060.
- [2] Gore, P.R. Rajput, P.A. **(2013)** "A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis". 5, 148-152.
- [3] Strecker, A; L.A. Chem. **(1850)** "Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper". 75, 27.
- [4] Mannich, C. Berl, A. P ; **(1934)** "Eine Synthese von  $\beta$ -Ketonbasen". 272, 323.
- [5] Passerini, M. Simone, L. Gazz; **(1921)** "Passerini multicomponent reaction of indane-1,2,3-trione: an efficient route for the one-pot synthesis of sterically congested 2,2-disubstituted indane-1,3-dione derivatives". 51, 126.
- [6] P, Lu; Y, Wang; **(2010)** "Strategies for hetrocyclic synthesis via cascade reaction based on ketenimines". 2, 165-173.
- [7] D, Lu. Y, Li. Y, Gong; **(2010)** " Organocatalytic Asymmetric Tandem Michael Addition Hemiacetalization; A Route to Chiral Dihydrocoumarins, Chromanes, and 4-H Chromenes". 75, 6900-6907.
- [8] Patil S. A. Wang, J. Li X, S. Chen, J. Jones, T. S. Hosni-Ahmed, A. Patil, R. Sebiel, W. L. Li. W. and Miller, D. D; **(2012)** "New substituted 4H-chromenes as anticancer agent". 22, 4458.
- [9] Zhang, G. Zhang, Y. Yan, J. Chen, R. Wang, S. Y. Ma, R. Wang; **(2012)** "one-pot enantioselective synthesis of functionalized pyranocoumarins and 2-amino-4- H chromenes; Discovery of a type of potent antibacterial agent". 77, 878-888.
- [10] Brown, D. Katritzky, A. Rees, R; **(1984)** " Comprehensive hetrocyclic chemistry, AR Katritzky". 25, 4165-4166.
- [11] Tjebbes, J; **(1962)** "Diazines and their Resonance Energies". 16, 916-921.
- [12] Ozeki, K. Ichikawa, T. Takehara, H. Tanimura, K. Sato, M. and Yaginuma H; **(1989)** "Studies on antiallergy agents. Synthesis of 2-amino-1, 6-dihydro-6-oxo-5-pyrimidine carboxylic acids and related compounds Chem. Pharm. Bull". 37 ,1780-1787.
- [13] Eiden, F. Denk, F; **(1991)** "Synthesis and CNS activity of pyrane dweivatives dioxabicyclo (3,2,1)octanes". 324, 353-354.
- [14] Suzuki, M. Nakagawa-Goto, K. Nakamura, S. Tokuda, H. Morris-Natschke, S. L. Kozuka, M. Nishino, H. and Lee K. H. Pharm Biol; **(2006)** "Total synthesis of plagiocinG and derivatives as potential cancer chemopreventive agents". 44, 178.
- [15] Kontogiorgis, C. A. and Hadjipavlou-Litina, D. J; **(2005)** "Synthesis and antiinflammatory activity of coumarin derivatives" . 48, 6400.

- [16] Khazaee, A. Ranjbaran, A. Abbasi, F. Khazaee, M. and Mosavi-zare, A. R; **(2015)** “Synthesis characterization and application of ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as a heterogeneous ditopic catalyst for the synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines”. 5, 13643.
- [17] Maleki, N. Shakarami, Z. Jamshidian, S. and Nazari, M; **(2016)** “Clean synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines using ZnO nano-powders”. 24, 20-28.
- [18] N. Elinson, M. V. Ryzhkov, F. M. Merkulova, V. I. Ilovaisky, A. and I. Nikishin, G; **(2014)** “Solvent-free multicomponent assembling of aldehydes, N,N'-dialkyl barbiturates and malononitrile: fast and efficient approach to pyrano[2,3-d]pyrimidines”. 20, 281-284.
- [19] Shaabani, A. Samadi, S. & Rahmati, A; **(2007)** “One-Pot, Three-Component Condensation Reaction in Water: An Efficient and Improved Procedure for the Synthesis of Pyran Annulated”. 37, 491-499.
- [20] Ren, Y; Zhang, W; Lu, J; Gao, K; Liao, X; Chen, X. **(2015)** “One-pot synthesis of tetrahydro-4H-chromenes by supramolecular catalysis in water”. 97, 79216-80109.
- [21] Gehr, R; Zhai, Z. A; Finch, J. A; Rao, S. R. **(1995)** “Reduction of soluble mineral concentrations in CaSO<sub>4</sub> saturated water using a magnetic field”. 29, 933.
- [22] Wang, Y; Babchin, J; Chernyi, L; Chow, R; Sawatzky, R. **(1997)** “Rapid onset of calcium carbonate crystallization under the influence of a magnetic field”. 31, 346.
- [23] (a) Gang, N; St-Pierre, L; Persinger, M. **(2012)** “Icon Water Dynamics Following Treatment by One Hour 0.16 Tesla Static Magnetic Fields Depend on Exposure Volume”. 3, 122. (b) Hayashi, H. **(1996)** “Microwater”. The natural solution, Water Institute, Tokyo. (c) Pang, X. F; Deng, B; Tang, B. **(2012)** “Influences of magnetic field on macroscopic properties of water”. 26, 1250069. (d) Higashitani, K; Oshitani, J; Ohmura, N. **(1996)** “Effects of magnetic field on water investigated with fluorescent probes”. 109, 167.
- [24] Pang, X. F; Deng, B. **(2008)** “The changes of macroscopic features and microscopic structures of water under influence of magnetic field”. 403, 3571.
- [25] Parsons, S. A; Wang, B. L; Judd, S. J; Stephenson, T. **(1997)** “Magnetic treatment of calcium carbonate scale—effect of pH control”. 31, 339.
- [26] Chang, K. T; Weng, C. I. **(2006)** “The effect of an external magnetic field on the structure of liquid water using molecular dynamics simulation”. 100, 043917.
- [27] (a) Zhou, K; Lu, G; Zhou, Q; Song, J; Jiang, S; Xia, H. **(2000)** “Monte Carlo simulation of liquid water in a magnetic field”. 88, 1802. (b) Chen, S. **(1992)** “The mechanism of magnetic treatment of water”. 2, 109.
- [28] Guo, Y. Z; Yin, D. C; Cao, H. L; Shi, J. Y; Zhang, C. Y; Liu, Y. M; Huang, H. H; Liu, Y; Wang, Y; Guo, W. H. **(2012)** “Evaporation rate of water as a function of a magnetic field and field gradient”. 13, 16916.
- [29] Nakagawa, J; Hirota, N; Kitazawa, K; Shoda, M. **(1999)** “Magnetic field enhancement of water vaporization”. 86, 2923.

- [30] Toledo, E. J; Ramalho, T. C; Magriotis, Z. M. (2008) "Influence of magnetic field on physical-chemical properties of the liquid water: insights from experimental and theoretical models". 888, 409-415.
- [31] Bakherad, M. Keivanloo, A. Bakherad, Z. Toozandejani, Z. Mahdavi, M; (2017) "Ligand-free copper-catalyzed one-pot three-component synthesis of novel 1,2,3-triazole-linked indoles in magnetized water".
- [32] El-Ansary, A. K. et al; (2013) "Design and synthesis of novel pyrano[2,3-c]pyrazoles and related fused ring systems and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti pyreptic activities". 10, 904-914.
- [33] Hafez, H. N. A. G. Alshammarim. and A. R. El-Gazzar; (2015) " Facile hetrocyclic synthesis and antimicrobial activity of polysubstituted and condensed pyrazolopyranopyrimidine and pyrazolopyranotriazine derivatives". 65, 399-412.
- [34] Khazaei, A. Alavi Nika, H. A. and Moosavi-Zare, A. R; (2015) " Water Mediated Domino Knoevenagel-Michael-cyclocondensation Reaction of Malononitrile, Various Aldehydes and Barbituric Acid Derivatives Using Boric Acid Aqueous Solution System Compared with Nano-titania Sulfuric Acid". 62, 675-679.
- [35] Honarmand, M. Naeimi, A. Zahedifar, M; (2017) " Nanoammonium salt: a novel and recyclable organocatalyst for one-pot three-component synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-pyran derivatives". 14 ,1875-1888
- [36] M. KhuranaM, J. & Vij, K; (2013) " Nickel Nanoparticles as Semiheterogeneous Catalyst for OnePot, Three-Component Synthesis of 2Amino-4H-pyrans and Pyran Annulated Heterocyclic Moieties, Synthetic Communications". 43, 2294-2304.
- [37] M. KhuranaM, J. & Vij, K; (2013) "1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-one; A Highly Efficient Catalyst for one-pot Synthesis of Substituted Tetrahydro-4H-chromenesm, Thtrahydro[b] pyrans, pyrano[d]pyrinidines, and 4H-Pyrans in Aqueous Medium, Journal of Heterocyclic Chemistry".51, 618-624.



## **Abstract**

Pyrano[2,3-d]pyrimidines have several biological properties. So, providing a new methodology and synthesis of new derivatives are of interest. In these research catalyst-free three-component reaction of aldehydes, malononitrile and 1,3-dimethylbarbituric acid in refluxing, magnetized water afforded to 7-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-phenyl-1H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile in good-to-high yields.

Catalyst-free, short reaction time, green solvent and good-to-high yields were some advantages of this method.

Keyword: Pyrano[2,3-d]pyrimidines, three component reaction, magnetized water, solvent-free conditions.



دانشگاه صنعتی شاهرود

Faculty of Chemistry

MSc Thesis in Organic Chemistry

## **Synthesis of Pyrano Pyrimidine derivatives in magnetized water**

**By: Sahar Abbasi**

**Supervisor:**

**Dr. Mohammad Bakherad**

**Advisor:**

**Dr. Hossein Nasr Esfehni**

**September 2018**