

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

رساله دکتری شیمی آلی

سنتز مشتقاتی از پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای همگن و ناهمگن

نگارنده: فاطمه رضایی منش

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

شهریور ۱۳۹۸

شماره: ۱۹، ۱۵۸، ۱۲
تاریخ: ۲۷ / ۵ / ۹۶
ویرایش:

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره ۱۲: صورت جلسه نهایی دفاع از رساله دکتری (Ph.D)
(ویژه دانشجویان ورودی های ۹۴ و ما قبل)

بدینوسیله گواهی می شود خانم فاطمه رضایی منش دانشجوی دکتری رشته شیمی آلی به شماره دانشجویی ۹۳۰۰۶۳۵ ورودی مهرماه سال ۱۳۹۳ در تاریخ ۹۸/۶/۲۷ از رساله نظری / عملی خود با عنوان: سنتز مشتقاتی از پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای همگن و ناهمگن دفاع و با اخذ نمره ۱۸.۸ به درجه: بسیار خوب: نائل گردید.

<input checked="" type="checkbox"/> الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰	<input type="checkbox"/> ب) درجه بسیار خوب: نمره ۱۸/۹۹-۱۷
<input type="checkbox"/> ج) درجه خوب: نمره ۱۵-۱۶/۹۹	<input type="checkbox"/> د) غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد
<input type="checkbox"/> ه) رساله نیاز به اصلاحات دارد	

ردیف	هیئت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱	دکتر محمد باخرد	استاد راهتما	استاد	
۲	دکتر حسین نصر اصفهانی	مشاور	دانشیار	
۳	دکتر علی کیوانلو	استاد مدعو داخلی	دانشیار	
۴	دکتر علی عموزاده	استاد مدعو خارجی	استاد	
۵	دکتر علیرضا پور علی	استاد مدعو خارجی	دانشیار	
۶	دکتر مهدی میرزایی	سرپرست (نماینده) تحصیلات تکمیلی دانشکده	دانشیار	

مدیر محترم تحصیلات تکمیلی دانشگاه:

ضمن تأیید مراتب فوق مقرر فرمائید اقدامات لازم در خصوص انجام مراحل دانش آموختگی خانم فاطمه رضایی منش بعمل آید.

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: _____
تاریخ و امضاء و مهر دانشکده: _____

خداوندا به ما توفیق تلاش در شکست، صبر در نومیدی، رفتن بی همراه، جهاد بی سلاح، کار بی پاداش، فداکاری در سکوت، دین بی دنیا، مذهب بی عوام، عظمت بی نام، خدمت بی نان، ایمان بی ریا، خوبی بی نمود، گستاخی بی خامی، مناعت بی غرور، عشق بی هوس، تنهایی در انبوه جمعیت و دوست داشتن بی آنکه دوستت بدارند، را عنایت فرما

جان ما را صفای خود ده و دل ما را هوای خود ده، و چشم ما را ضیای خود ده، و ما را از فضل و کرم خود آن ده که آن به. یارب دل ما را تو به رحمت جان ده درد همه را به صابری درمان ده

این بنده چه داند که چه می باید جست داننده تویی هر آنچه دانی آن ده

تقدیم به خدایی که آفرید، جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را

و به کسانی که عشقشان را در وجودم دمید،

به پدر و مادرم که نه می توانم موهایشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که ثمره تلاش برای من است، مرهمی دارم . به آنان که در ظلمات این دنیا چون خورشیدی بر من تابیدند و راه را بر من روشن کردند... باشد که توانسته باشم قطره ای از دریای بی کران محبتهایشان را سپاس گفته باشم....

به همسرم که در مسیر پرپیچ و خم زندگی، مشعل امید را در شب های زندگییم به ارمغان آورد. و یاری سبز ش همواره و بی منت، امیدبخش و یاری دهنده در زندگییم بوده است....

به برادرم که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش من است....

به ثمره زندگییم که با روح پاکش، الهام بخش خوشبختی دنیای من است...

تعهد نامه

اینجانب فاطمه رضایی منش دانشجوی دوره دکتری رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقاتی از پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای همگن و ناهمگن 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، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه 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:

ترکیبات پیریمیدین گروه مهمی از ترکیبات هتروسیکلی حاوی نیتروژن بوده، که دارای خاصیت ضد HIV، ضد باکتری، ضد سرطان و ضد ویروسی می‌باشند. به همین ترتیب ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول به علت روش سنتز ساده و کارامدی که دارند، نقش مهمی را در شیمی دارویی، شیمی آلی و شیمی رنگ‌ها برعهده دارند. در این تحقیق با استفاده از واکنش‌های کلیک و جفت شدن کربن-کربن مشتقات جدیدی از پیریمیدین به شرح زیر، تهیه شد.

۱- ابتدا از واکنش پروپارژیل ۴-استخلافی-۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل پیریمیدین و آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس و اورتوفنیل‌دی‌آمین به عنوان لیگاند، مشتقات جدیدی از تری‌آزول متصل به حلقه پیریمیدین سنتز شد. از جمله نکات مثبت این واکنش می‌توان به ملایم بودن شرایط واکنش، خلص سازی آسان و بازده عالی اشاره کرد.

۲- روشی موثر برای سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول متصل به حلقه پیریمیدین از طریق واکنش کلیک بین پیریمیدین‌های پروپارژیل‌دار و آزیدهای آروماتیک در حضور CuI/Mg-Al-LDH به عنوان کاتالیزگر با بازدهی بالا معرفی شد. کاتالیست سنتز شده با استفاده از آنالیزهای FTIR، XRD، BET، SEM و ICP شناسایی شد.

۳- مشتقات جدیدی از ۴-(۳-آریل پروپ-۲-این‌یلوکسی)-۶-متیل-۲-(متیل‌تیوپیریمیدین) از واکنش سونوگاشیرا بین آریل‌یدیدها و ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین در حلال استونیتریل سنتز شدند. ۴- مشتقاتی جدید از ۶-استخلافی-۴-آلکینیل پیریمیدین-۵-کربالدهید از طریق واکنش سونوگاشیرا بین ماده اولیه ۶-استخلافی-۴-کلرو پیریمیدین-۵-کربالدهید و آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ و در حلال استونیتریل، دمای اتاق و جو آرگون سنتز شد.

ساختار تمامی ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی مانند $^{13}\text{CNMR}$ ، $^1\text{HNMR}$ ، XRD، BET، FTIR و SEM تایید گردید.

واژگان کلیدی: پیریمیدین، ۳،۲،۱-تری‌آزول، آریل‌آزید، آلکین‌های انتهایی، واکنش کلیک، واکنش جفت‌شدن سونوگاشیرا، کاتالیزگر LDH، کاتالیزگر مس

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

ردیف	عنوان	نام مجله	آدرس
۱	Copper-Catalyzed Click Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole-Linked Pyrimidines	ChemistrySelect	3(9), 2018, 2594-2598
۲	Sonogashira coupling reactions: Synthesis of 4-substituted-6-methyl-2-(methylthio) pyrimidines catalyzed by Pd-Cu	Journal of Chemical Research	43(9), 2019, 431-436
۳	Synthesis of 1,2,3 triazole-linked pyrimidines catalyzed by Mg-Al-LDH-immobilized-CuI as a heterogeneous catalyst	Journal of Heterocyclic Chemistry	DOI 10.1002/jhet.3772
۴	Synthesis of new derivatives of 1, 2, 3-triazole linked pyrimidine	The 25th Iranian Seminar of Organic Chemistry	September 2-4, 2017, Iran University of Science and Technology
۵	Efficient synthesis of novel 1,2,3-triazole-linked pyrimidine via coppercatalyzed click reactions	20th Iranian Chemistry congress	17-19 July. 2018 Ferdowsi University of mashhad

فهرست مطالب

۱- مقدمه.....	۲
۱-۱- کاتالیزگر.....	۲
۱-۱-۱- بستر.....	۲
۱-۱-۲- اتصال دهنده.....	۳
۱-۱-۳- مرکز فعال کاتالیزگر.....	۴
۱-۲- انواع کاتالیزگر ها.....	۴
۱-۲-۱- کاتالیزگرهای همگن.....	۵
۱-۲-۲- کاتالیزگرهای ناهمگن.....	۵
۱-۳- کاتالیز ناهمگن هیدروکسیدهای دو لایه ای (LDH).....	۶
۱-۴- واکنش های تشکیل پیوند کربن-کربن با استفاده از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا.....	۹
۱-۴-۱- شیمی پالادیوم.....	۱۱
۱-۴-۱-۱- حالت اکسایشی ۲+ پالادیم.....	۱۱
۱-۴-۱-۲- حالت اکسایشی صفر پالادیم.....	۱۲
۱-۵- واکنش جفت شدن سونوگاشیرا.....	۱۳
۱-۵-۱- سنتز تعدادی از مشتقات پیریمیدین با استفاده از واکنش سونوگاشیرا.....	۱۵
۱-۶- شیمی ترکیبات پیریمیدین.....	۱۷
۱-۷- شیمی ترکیبات تری آزول.....	۱۹
۱-۸- شیمی کلیک.....	۲۱
۱-۸-۱- سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول با استفاده از واکنش کلیک.....	۲۲
۱-۲- بحث و نتیجه گیری.....	۲۶
۲-۲- سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از آلکین های انتهایی متصل به حلقه پیریمیدین.....	۲۸
۲-۲-۱- بهینه کردن شرایط واکنش.....	۳۰
۲-۲-۲- سنتز مشتقات تری آزول های متصل به حلقه پیریمیدین.....	۳۲
۲-۲-۳- شواهد طیفی.....	۳۴
۲-۳- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-یل) متوکسی) پیریمیدین.....	۴۷
۲-۳-۱- سنتز کاتالیزگر CuI-Mg-Al-LDHs.....	۴۷
۲-۳-۲- بررسی شواهد طیفی مربوط به CuI-Mg-Al-LDHs.....	۴۸
۲-۳-۳- سنتز ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین.....	۵۰
۲-۳-۴- بهینه کردن شرایط واکنش.....	۵۲
۲-۳-۵- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-یل) متوکسی) پیریمیدین.....	۵۴

- ۲-۳-۶- بررسی شواهد طیفی مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل) (متوکسی) پیریمیدین..... ۵۶
- ۲-۴-۲- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-ایل) (اکسی) پیریمیدین..... ۶۶
- ۲-۴-۱- بهینه کردن شرایط واکنش..... ۶۷
- ۲-۴-۲- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-ایل) (اکسی) پیریمیدین..... ۶۹
- ۲-۴-۳- شواهد طیفی مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-ایل) (اکسی) پیریمیدین..... ۷۰
- ۲-۵-۵- واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین ها و آلکین های انتهایی..... ۷۸
- ۲-۵-۱- بهینه کردن شرایط واکنش..... ۷۸
- ۲-۵-۲- سنتز مشتقات..... ۷۹
- ۲-۵-۳- شواهد طیفی محصولات..... ۸۱
- ۳- بخش تجربی..... ۸۸
- ۳-۱- تکنیک های عمومی..... ۸۸
- ۳-۱-۱- مواد اولیه..... ۸۸
- ۳-۱-۲- دستگاه ها..... ۸۸
- ۳-۲- سنتز مشتقات تری آزول متصل به حلقه پیریمیدین..... ۸۹
- ۳-۲-۱- سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) پیریمیدین..... ۸۹
- ۳-۲-۲- سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو) پیریمیدین..... ۸۹
- ۳-۲-۳- سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-این-۱-ایل) پیریمیدین آمین..... ۹۰
- ۳-۲-۴- سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) پیریمیدین، ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو) پیریمیدین و ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-این-۱-ایل) پیریمیدین آمین..... ۹۰
- ۳-۳- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)- (متوکسی) پیریمیدین..... ۹۹
- ۳-۳-۱- سنتز CuI-Mg-Al-LDH..... ۹۹
- ۳-۳-۲- سنتز ماده اولیه ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) پیریمیدین..... ۹۹
- ۳-۳-۳- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل) (متوکسی) پیریمیدین..... ۱۰۰

۳-۴- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-	
ایل(اکسی) پیریمیدین.....	۱۰۴
۳-۵- سنتز مشتقات جدید پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر پالادیوم.....	۱۰۸
۳-۶- نتیجه گیری کلی.....	۱۱۱
۳-۷- آینده نگری.....	۱۱۳
ضمیمه اول.....	۱۱۵
منابع.....	۱۵۹

فهرست جدول ها

- جدول ۱-۲: بررسی شرایط بهینه سنتز مشتقات تری آزول با استفاده آلکین‌های انتهایی متصل به حلقه‌ی پیریمیدین..... ۳۱
- جدول ۲-۲: سنتز مشتقات تری آزول با استفاده آلکین‌های انتهایی متصل به حلقه‌ی پیریمیدین..... ۳۲
- جدول ۳-۲: آنالیز BET که مساحت سطح و حجم حفره برای Mg-Al-LDH و CuI/Mg-Al-LDH را نشان می‌دهد..... ۴۹
- جدول ۴-۲: بررسی شرایط بهینه برای سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-(۱-آریل)-۱H-۱..... ۵۳
- جدول ۵-۲: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-(۱-آریل)-۱H-۱، ۲، ۱-تری آزول-۴-آریل (متوکسی) پیریمیدین..... ۵۵
- جدول ۶-۲: بررسی شرایط بهینه واکنش سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-آریل (اکسی) پیریمیدین..... ۶۸
- جدول ۷-۲: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-آریل (اکسی) پیریمیدین..... ۶۹
- جدول ۸-۲: بهینه کردن شرایط واکنش سونوگاشیرا فنیل استیلن با ۴-کلرو-۶-موفولینوپیریمیدین-۵-کربالدهید..... ۷۹
- جدول ۹-۲: مشتقات حاصل از واکنش سونوگاشیرا بین هالو پیریمیدین ها و آلکین‌های انتهایی..... ۸۰

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۲: طیف تبدیل فوریه مادون قرمز Mg-Al-LDH و CuI/Mg-Al-LDH..... ۴۸
- شکل ۲-۲: الگوی XRD برای Mg-Al-LDH و CuI/Mg-Al-LDH..... ۴۹
- شکل ۳-۲: تصاویر SEM برای Mg-Al-LDH و CuI/Mg-Al-LDH..... ۵۰
- شکل ۴-۲: طیف FTIR برای ترکیبات (۷۲)، (۵۷) و (۷۱)..... ۵۱

فهرست طرح ها

- طرح ۱-۱: ساختار LDH..... ۶
- طرح ۲-۱: تشکیل پیوندهای کربن-کربن در واکنش‌های افزایشی و تراکم نووناگل با استفاده از کاتالیزگر LDH-F..... ۸
- طرح ۳-۱: سنتز ترکیب ۶-کلرو-۲-متوکسی-۷H-ایندنو[۲ و ۱-c] کینولین با استفاده از کاتالیزگر LDHs@Propyl-ANDSA..... ۸
- طرح ۴-۱: سنتز ترکیب گلیسیروول کربنات با استفاده از کاتالیزگر LDH..... ۹

- طرح ۱-۵: سنتز ترکیب ۴-(۱و۳-دی فنیل پروپ-۲-این-۱-ایل) مورفولین با استفاده از کاتالیزگر LDH-AuCl₄..... ۹
- طرح ۱-۶: حالت اکسایشی ۲+ پالادیم..... ۱۲
- طرح ۱-۷: واکنش سونوگاشیرا..... ۱۴
- طرح ۱-۸: مکانیسم واکنش سونوگاشیرا..... ۱۴
- طرح ۱-۹: سنتز ۴،۲-دی اتینیل پیریمیدین با استفاده از روش سونوگاشیرا..... ۱۵
- طرح ۱-۱۰: سنتز ۲-متوکسی-۶-متیل-۵- (فنیل اتینیل) پیریمیدین-۴-(۱H)-اون با استفاده از واکنش سونوگاشیرا..... ۱۶
- طرح ۱-۱۱: سنتز پلیمری موسوم به CMP-PM با استفاده از واکنش سونوگاشیرا..... ۱۶
- طرح ۱-۱۲: ساختار دی آزین ها..... ۱۷
- طرح ۱-۱۳: ساختار ترکیبات تیمین (۲۴)، ربیوفلاوین (۲۵)، فولیک اسید (۲۶)..... ۱۸
- طرح ۱-۱۴: ساختار داروهای حاوی حلقه ی پیریمیدین..... ۱۹
- طرح ۱-۱۵: ساختار ۳،۲،۱-تری آزول ها..... ۱۹
- طرح ۱-۱۶: سنتز ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول ها به روش هویزگن..... ۲۰
- طرح ۱-۱۷: سنتز ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول ها به روش هویزگن توسط رستوتز و همکاران..... ۲۱
- طرح ۱-۱۸: مکانیسم واکنش کلیک..... ۲۲
- طرح ۱-۱۹: سنتز ترکیب (۱-پیریدین-۲-ایل متیل)-H₁-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متانول با استفاده از واکنش کلیک..... ۲۳
- طرح ۱-۲۰: سنتز ترکیب ۲-((۱-بنزیل-H₁-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متیل) ایزوایندولین-۳،۱-دی اون با استفاده از واکنش کلیک..... ۲۳
- طرح ۱-۲۱: سنتز ترکیبات تری آزول با استفاده از واکنش کلیک توسط تهرانی..... ۲۴
- طرح ۱-۲۲: سنتز ترکیبات تری آزول با استفاده از واکنش کلیک توسط سارایی..... ۲۴
- طرح ۲-۱: سنتز مشتقات جدیدی از تری آزول متصل به حلقه ی پیریمیدین..... ۲۶
- طرح ۲-۲: سنتز مشتقات جدیدی از تری آزول متصل به حلقه ی پیریمیدین با استفاده از مس نشانده شده بر روی LDH..... ۲۷
- طرح ۲-۳: واکنش ۶-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین با آریل-هالید..... ۲۷
- طرح ۲-۴: واکنش هالوپیریمیدین ها (۶۱) با آلکین های انتهایی (۶۲) در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس..... ۲۸
- طرح ۲-۵: سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین..... ۲۸
- طرح ۲-۶: سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-اینیل) پیریمیدین-۴-آمین..... ۲۹
- طرح ۲-۷: سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-اینیل تیو) پیریمیدین..... ۲۹
- طرح ۲-۸: سنتز ترکیبات تری آزول متصل به حلقه ی پیریمیدین..... ۲۹

- طرح ۲-۹: واکنش مبنا برای بررسی شرایط بهینه سنتز مشتقات تری‌آزول با استفاده از آلکین‌های انتهایی متصل به حلقه‌ی پیریمیدین..... ۳۰
- طرح ۲-۱۰: ساختار لیگاندهای مورد استفاده در واکنش کلیک..... ۳۱
- طرح ۲-۱۱: سنتز ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین..... ۵۰
- طرح ۲-۱۲: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۱-آریل)-H۱-۳,۲,۱-تری‌آزول-۴-ایل) متوکسی) پیریمیدین..... ۵۲
- طرح ۲-۱۳: واکنش مبنا برای بررسی شرایط سنتز ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۱-آریل)-H۱-۳,۲,۱-تری‌آزول-۴-ایل) متوکسی) پیریمیدین..... ۵۲
- طرح ۲-۱۴: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۱-آریل)-H۱-۳,۲,۱-تری‌آزول-۴-ایل) متوکسی پیریمیدین..... ۵۴
- طرح ۲-۱۵: شمای گرافیکی ترکیب ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۱-۳-نیتروفنیل)-H۱-۳,۲,۱-تری‌آزول-۴-ایل) متوکسی) پیریمیدین (۶۹C)..... ۵۹
- طرح ۲-۱۶: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل) ایل) اکسی) پیریمیدین..... ۶۷
- طرح ۲-۱۷: واکنش مدل برای بررسی شرایط بهینه واکنش سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل) ایل) اکسی) پیریمیدین..... ۶۷
- طرح ۲-۱۸: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل) ایل) اکسی) پیریمیدین..... ۶۹
- طرح ۲-۱۹: واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین‌ها و آلکین‌های انتهایی..... ۷۸
- طرح ۲-۲۰: بهینه کردن شرایط واکنش سونوگاشیرا فنیل استیلین با ۴-کلرو-۶-مورفولینوپیریمیدین-۵-کربالدهید..... ۷۸
- طرح ۳-۱: واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس..... ۱۱۳
- طرح ۳-۲: واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با پروپارژیل‌الکل و مورفولین در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس..... ۱۱۳
- طرح ۳-۳: سنتز ترکیبات جدیدی از پیریمیدین‌ها..... ۱۱۴

فهرست طیف‌ها

- طیف ۱-۴: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶a) در حلال کلروفرم..... ۱۱۶
- طیف ۲-۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۵۶a) در حلال کلروفرم..... ۱۱۶
- طیف ۳-۴: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶b) در حلال کلروفرم..... ۱۱۷
- طیف ۴-۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶b) در حلال کلروفرم..... ۱۱۷

طیف ۴-۵ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶c) در حلال کلروفرم.....	۱۱۸
طیف ۴-۶ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶c) در حلال کلروفرم.....	۱۱۸
طیف ۴-۷ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶d) در حلال کلروفرم.....	۱۱۹
طیف ۴-۸ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶d) در حلال کلروفرم.....	۱۱۹
طیف ۴-۹ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶e) در حلال کلروفرم.....	۱۲۰
طیف ۴-۱۰ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶e) در حلال کلروفرم.....	۱۲۰
طیف ۴-۱۱ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶f) در حلال کلروفرم.....	۱۲۱
طیف ۴-۱۲ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶f) در حلال کلروفرم.....	۱۲۱
طیف ۴-۱۳ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶g) در حلال کلروفرم.....	۱۲۲
طیف ۴-۱۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶g) در حلال کلروفرم.....	۱۲۲
طیف ۴-۱۵ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶h) در حلال کلروفرم.....	۱۲۳
طیف ۴-۱۶ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶h) در حلال کلروفرم.....	۱۲۳
طیف ۴-۱۷ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶i) در حلال کلروفرم.....	۱۲۴
طیف ۴-۱۸ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶i) در حلال کلروفرم.....	۱۲۴
طیف ۴-۱۹ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۸a) در حلال DMSO.....	۱۲۵
طیف ۴-۲۰ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۸a) در حلال DMSO.....	۱۲۵
طیف ۴-۲۱ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۸b) در حلال DMSO.....	۱۲۶
طیف ۴-۲۲ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۸b) در حلال DMSO.....	۱۲۶
طیف ۴-۲۳ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۸c) در حلال کلروفرم.....	۱۲۷
طیف ۴-۲۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۸c) در حلال کلروفرم.....	۱۲۷
طیف ۴-۲۵ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۸d) در حلال کلروفرم.....	۱۲۸
طیف ۴-۲۵ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۸d) در حلال کلروفرم.....	۱۲۸
طیف ۴-۲۷ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۷۰a) در حلال کلروفرم.....	۱۲۹
طیف ۴-۲۸ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۷۰a) در حلال کلروفرم.....	۱۲۹
طیف ۴-۲۹ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۷۰b) در حلال DMSO.....	۱۳۰
طیف ۴-۳۰ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۷۰b) در حلال DMSO.....	۱۳۰
طیف ۴-۳۱ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۷۰c) در حلال کلروفرم.....	۱۳۱
طیف ۴-۳۲ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۷۰c) در حلال کلروفرم.....	۱۳۱
طیف ۴-۳۳ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸a) در حلال کلروفرم.....	۱۳۲
طیف ۴-۳۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸a) در حلال کلروفرم.....	۱۳۲
طیف ۴-۳۵ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸a).....	۱۳۳
طیف ۴-۳۶ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸b) در حلال کلروفرم.....	۱۳۳
طیف ۴-۳۷ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸b) در حلال کلروفرم.....	۱۳۴

۱۳۴.....	طیف ۳۸-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸b)
۱۳۵.....	طیف ۳۹-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸c) در حلال کلروفرم
۱۳۵.....	طیف ۴۰-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸c) در حلال کلروفرم
۱۳۶.....	طیف ۴۱-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸c)
۱۳۶.....	طیف ۴۲-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸d) در حلال کلروفرم
۱۳۷.....	طیف ۴۳-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸d) در حلال کلروفرم
۱۳۷.....	طیف ۴۴-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸d)
۱۳۸.....	طیف ۴۵-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸e) در حلال کلروفرم
۱۳۸.....	طیف ۴۶-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸e) در حلال کلروفرم
۱۳۹.....	طیف ۴۷-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸e)
۱۳۹.....	طیف ۴۸-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸f) در حلال کلروفرم
۱۴۰.....	طیف ۴۹-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸f) در حلال کلروفرم
۱۴۰.....	طیف ۵۰-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸f)
۱۴۱.....	طیف ۵۱-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸g) در حلال کلروفرم
۱۴۱.....	طیف ۵۲-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸g) در حلال کلروفرم
۱۴۲.....	طیف ۵۳-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸g)
۱۴۲.....	طیف ۵۴-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸h) در حلال کلروفرم
۱۴۳.....	طیف ۵۵-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸h) در حلال کلروفرم
۱۴۳.....	طیف ۵۶-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸h)
۱۴۴.....	طیف ۵۷-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۸i) در حلال کلروفرم
۱۴۴.....	طیف ۵۸-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۸i) در حلال کلروفرم
۱۴۵.....	طیف ۵۹-۴ : طیف IR ترکیب شماره (۵۸i)
۱۴۶.....	طیف ۶۰-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰a) در حلال کلروفرم
۱۴۶.....	طیف ۶۱-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰a) در حلال کلروفرم
۱۴۷.....	طیف ۶۲-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰b) در حلال کلروفرم
۱۴۷.....	طیف ۶۳-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰b) در حلال کلروفرم
۱۴۸.....	طیف ۶۴-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰c) در حلال کلروفرم
۱۴۸.....	طیف ۶۵-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰c) در حلال کلروفرم
۱۴۹.....	طیف ۶۶-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰d) در حلال کلروفرم
۱۴۹.....	طیف ۶۷-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰d) در حلال کلروفرم
۱۵۰.....	طیف ۶۸-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰e) در حلال کلروفرم
۱۵۰.....	طیف ۶۹-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰e) در حلال کلروفرم
۱۵۱.....	طیف ۷۰-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰f) در حلال کلروفرم

- طیف ۷۱-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰f) در حلال کلروفرم..... ۱۵۱
- طیف ۷۲-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰g) در حلال کلروفرم..... ۱۵۲
- طیف ۷۳-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰g) در حلال کلروفرم..... ۱۵۲
- طیف ۷۴-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۳a) در حلال کلروفرم..... ۱۵۳
- طیف ۷۵-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۳a) در حلال کلروفرم..... ۱۵۳
- طیف ۷۶-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۳b) در حلال کلروفرم..... ۱۵۴
- طیف ۷۷-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۳b) در حلال کلروفرم..... ۱۵۴
- طیف ۷۸-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۳c) در حلال کلروفرم..... ۱۵۵
- طیف ۷۹-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۳c) در حلال کلروفرم..... ۱۵۵
- طیف ۸۰-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۳d) در حلال کلروفرم..... ۱۵۶
- طیف ۸۱-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۳d) در حلال کلروفرم..... ۱۵۶
- طیف ۸۲-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۳e) در حلال کلروفرم..... ۱۵۷
- طیف ۸۳-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۳e) در حلال کلروفرم..... ۱۵۸

فصل اول

مقدمه

۱- مقدمه

۱-۱- کاتالیزگر :

کاتالیزگر ماده‌ای است که اگر به مخلوط واکنشی افزوده شود، سرعت رسیدن ماده به حالت تعادل را، بدون آن که خود دستخوش تغییر شیمیایی پایدار شود، افزایش می‌دهد. هدف پژوهشگران، تولید کاتالیزگرهایی با فعالیت و بازده بالا، گزینش‌پذیری کامل، قابلیت بازیابی از مخلوط واکنش، مصرف انرژی کم و عمر بالا است. عملکرد کاتالیزگر با کنترل مواردی مثل اندازه، ساختار، توزیع فضایی، ترکیب سطح، پایداری گرمایی و شیمیایی می‌تواند تعیین شود.

هر کاتالیزگر معمولاً از سه بخش تشکیل شده است:

۱-۱-۱- بستر:

بسترها موادی هستند که کاتالیزگر را در سطح خود پراکنده می‌کنند و باعث افزایش فعالیت کاتالیزگر نیز می‌شوند که این افزایش فعالیت کاتالیزگر می‌تواند به علل زیر باشد:

- افزایش مساحت سطح ترکیبات با پخش کردن آنها بر روی بستر با مساحت بالا
- بهبود پایداری حرارتی، مکانیکی و شیمیایی شامل مقاومت در برابر پخت حرارتی، جلوگیری از تجزیه شدن، تبخیر شدن و همچنین تقویت قدرت مکانیکی در برابر فشردن و سایش.
- بهبود عملکرد اجزای فعال از طریق واکنش‌های شیمیایی بین بستر و ترکیب نشانده شده
- اصلاح ساختار هندسی و ساختار منافذ (که با پدیده‌ی انتقال جرم رابطه مستقیمی دارد).

بستر هر کاتالیزگر معمولاً از جنس سیلیکا، آلومینو سیلیکات یا جامد‌هایی مثل تیتانیوم‌دی‌اکسید هستند. می‌توان بستر را به دو دسته معدنی و آلی تقسیم بندی کرد. از جمله بسترهای معدنی می‌توان به اکسیدهای فلزی، زئولیت‌ها و پروسکایت‌ها اشاره کرد که درباره‌ی این بسترها مقالات بسیاری منتشر شده است. بسترهای آلی هم با توجه به خواص منحصر به فردشان، توجه زیادی را به

خود جلب کرده‌اند که از جمله می‌توان به پلی‌آنیلین، پلی‌آمینواسیدها و پلی‌متیل متاکریلات اشاره کرد.

عملکرد یک کاتالیزگر را معمولاً جنس بستر، تخلخل و ابعاد آن و نیز نوع و تعداد گروه‌های عاملی متصل به بستر تعیین می‌کند. بسترهای متخلخل موادی دارای حفره‌های یکپارچه در فضای سه‌بعدی هستند. برای آن‌که ماده‌ای متخلخل محسوب شود، لازم نیست حفره‌ها با نظم خاصی کنار هم قرار گرفته باشند. دامنه تغییرات اندازه‌ی حفره‌های مواد متخلخل نانوحفره، از یک تا ۱۰۰۰ نانومتر متفاوت است. مواد متخلخل از دو بخش دیواره و حفره تشکیل می‌شود. با افزایش تعداد حفره‌ها در سطح، سطح قابل دسترسی آن‌ها نیز بیشتر می‌شود. ساختار بستر باید به گونه‌ای باشد که حلال به راحتی توانایی نفوذ در آن را داشته و توانایی عامل دار شدن را دارا بوده، با اتمام واکنش به راحتی صاف کردن یا سانتریفیوژ از محصولات جدا شود [۴-۱].

۱-۲-۱- اتصال دهنده:

کار اصلی اتصال دهنده، متصل کردن بستر و مرکز فعال کاتالیزگر است. اتصال دهنده معمولاً از جنس زنجیره‌های هیدروکربنی است که با پیوند کووالانسی به سطح متصل شده و از جدا شدن مرکز فعال از سطح جلوگیری می‌کند. اتصال دهنده دارای انعطاف پذیری بالایی بوده که با کمک این خاصیت، مرکز فعال را در دسترس واکنشگر قرار می‌دهد. هرچه طول زنجیره‌های هیدروکربنی بیشتر باشد انعطاف پذیری اتصال دهنده بیشتر شده اما افزایش بیش از حد طول زنجیره به دلیل ایجاد ازدحام فضایی زیاد، مناسب نخواهد بود. به طور عمده اتصال دهنده‌ها به دو دسته‌ی آلی و معدنی دسته بندی می‌شوند [۵ و ۶].

الف) اتصال دهنده های آلی

اتصال دهنده‌های آلی در زمان‌های طولانی با اکسیژن و اوزون واکنش داده و همچنین با تابش نور فرابنفش و گاما از بین می‌روند. این اتصال دهنده‌ها، باید دارای ویژگی‌هایی مانند پایداری مکانیکی بالا، حلالیت کم در محیط واکنش و امکان دستیابی آسان به حفره‌های مناسب برای پیوند کاتالیزگر

باشد. پایداری مکانیکی و حرارتی اتصال دهنده‌های آلی که عموماً از جنس پلیمرها هستند، به ویژگی‌های ذاتی یا به پیوندهای درون زنجیره‌ای پلیمر بستگی دارد و این نیز به تعداد پیوندهای میان زنجیره‌ها و شکل‌گیری شبکه بستگی دارد. در پلیمرها دستیابی به جایگاه‌های کارآمد کاتالیزگری به سادگی امکان‌پذیر است [۸ و ۷].

ب) اتصال دهنده‌های معدنی

استفاده از عناصر معدنی در ساختار پایه نگهدارنده‌ها، باعث می‌شود آنها نسبت به مشابه‌های پلیمری دارای برتری‌هایی باشند. پلیمرهای معدنی پایداری حرارتی بالایی داشته و در برابر تابش نور فرا بنفش و گاما تخریب نمی‌شوند. برتری دیگر این سیستم‌ها، کنترل بهتر فاکتورهای نفوذ است. باد کردن پلیمر؛ به افزایش یا کاهش دما و ویژگی‌های محلول بستگی دارد؛ بنابراین کنترل فاکتورهای نفوذ پیچیده است؛ در صورتی که از نگهدارنده‌های معدنی می‌توان در شرایط پایدار در بسیاری از واکنش‌ها استفاده کرد.

بسیاری از اتصال دهنده‌های اکسیدهای فلزی دارای گروه‌های کارآمد سطحی برای قرار دادن کمپلکس‌ها بر روی آنها هستند. گروه‌های سیلانول سطحی و پل‌های سیلواکسان می‌توانند با بعضی کمپلکس‌های فلزی واکنش داده یا با برهم‌کنش مستقیم به فلز پیوند شوند. آلومینا، تیتانا و زیرکونیا بسترهای معدنی پرکاربرد هستند [۹ و ۱۰].

۱-۱-۳- مرکز فعال کاتالیزگر:

این بخش از کاتالیزگر در واقع قسمتی است که واکنش در آن اتفاق می‌افتد. مرکز فعال با سر اتصال دهنده پیوند داشته و جنس آن ممکن است آلی، کمپلکس فلزی، آنزیم و انواع دیگر باشد [۱۱].

۱-۲- انواع کاتالیزگرها:

کاتالیزگرها انواع مختلفی دارند اما می‌توان به صورت عمده آنها را به دو دسته کاتالیزگر همگن و ناهمگن تقسیم کرد.

۱-۲-۱- کاتالیزگرهای همگن

در کاتالیزگرهای همگن، ماده‌ای که به عنوان کاتالیزگر به کار می‌رود با مواد واکنش دهنده در یک فازند، ذرات کاتالیزگر همگن می‌توانند به راحتی در مخلوط واکنش حل شوند. به علت هم فاز بودن با مواد واکنش دهنده، بازیابی کاتالیزگر مشکل و هزینه‌بر است اما اصلاح کاتالیزگر همگن نسبت به کاتالیزگر ناهمگن، به علت انحلال پذیری در فاز مایع، آسان تر است. بهبود عملکرد کاتالیزگرهای همگن می‌تواند با اتصال گروه‌های متفاوت آلی و معدنی به ذره اصلی فراهم شود. قدرت نفوذ کاتالیزگرهای همگن به علت قرار داشتن در فاز مشابه با مواد واکنش دهنده بسیار بالاست. پایداری حرارتی کاتالیزگر همگن پایین بوده و تا دمای کمتر از ۲۵۰ درجه سانتیگراد فعال هستند. از معمول ترین کاتالیزگرهای همگن می‌توان به کمپلکس‌های فلزی اشاره کرد [۱۲-۱۵].

۱-۲-۲- کاتالیزگرهای ناهمگن

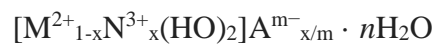
در یک کاتالیزگر ناهمگن یا کاتالیزگر سطحی، مواد واکنش دهنده و کاتالیزگر در دو فاز مجزا در کنار هم هستند و واکنش در سطح کاتالیزگر صورت می‌گیرد. این کاتالیزگر در هر سه فاز جامد، مایع و گاز ممکن است وجود داشته باشد. اندازه و خصوصیت ذرات کاتالیزگر ناهمگن به صورتی است که به راحتی در محیط واکنش حل نمی‌شود؛ از این رو فعالیت آن محدود می‌گردد. کاتالیزگر ناهمگن به علت هم فاز نبودن با مواد واکنش دهنده بازیابی آسان و کم هزینه‌ای دارد. از معمول ترین کاتالیزگرهای ناهمگن می‌توان به اکسیدهای فلزی اشاره کرد. پایداری حرارتی کاتالیزگرهای ناهمگن نسبت به کاتالیزگرهای همگن بیشتر بوده و در دمای ۲۰۰ تا ۵۰۰ درجه سانتیگراد موثرند. قدرت نفوذ این کاتالیزگر به علت حضور در فاز متفاوت بسیار کم است.

عملکرد کاتالیزگر ناهمگن از طریق جذب شیمیایی مواد واکنش دهنده، بر سطح کاتالیزگر است. جذب سطحی فرآیندی است که طی آن مولکول‌ها به سطح جسمی جامد می‌چسبند. در جذب سطحی فیزیکی، مولکول‌ها با نیروهای واندروالسی به سطح ماده جاذب می‌چسبند، بنابراین مولکول‌هایی از گاز که جذب سطحی شده‌اند تا اندازه‌ای تحت تاثیر قرار می‌گیرند که گویی مایع شده باشند. در جذب

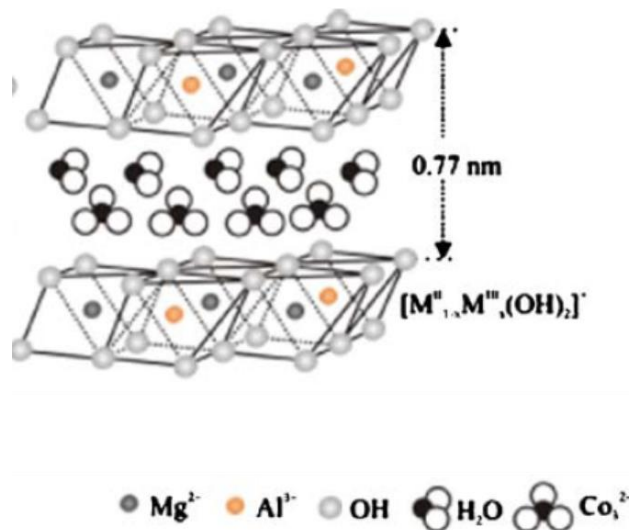
سطحی شیمیایی، مولکول‌های جذب شده، با پیوندهایی که مشابه پیوند شیمیایی است، در سطح کاتالیزگر نگه داشته می‌شوند. در فرآیند تشکیل پیوند با ماده جاذب، مولکول‌هایی که به شیوه شیمیایی جذب شده‌اند، دچار تغییر آرایش الکترونی درونی می‌شوند به این شکل برخی از پیوندهای درون مولکولی کشیده، ضعیف و حتی شکسته می‌شوند. بنابراین شماری از مولکول‌ها که به شیوه شیمیایی جذب سطحی شده‌اند به شکل کمپلکس فعال شده در واکنشی که در سطح کاتالیزگر انجام می‌شود عمل می‌کنند [۱۶ و ۱۷].

۱-۳- کاتالیزگر ناهمگن هیدروکسیدهای دولایه ای (LDH):

هیدروکسیدهای دولایه ای معمولا نوعی ترکیب از هیدروکسید دو فلزی با فرمول زیر است:



که A^{m-} آنیون‌های آلی و معدنی مربوطه و M^{2+} معمولا کاتیون‌های با دو بار مثبت مانند Mg^{2+} , Ca^{2+} و N^{3+} عناصر با سه بار مثبت می‌باشند [۱۸].



طرح ۱-۱: ساختار LDH

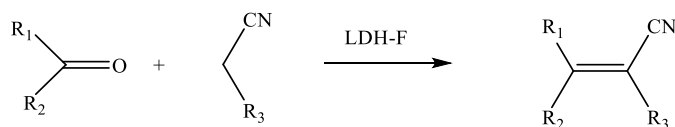
Layered double hydroxides ^۱

که M^{2+} در ساختار LDH مورد نظر ما کاتیون منیزیم و N^{3+} کاتیون آلومینیوم می باشد که این کاتیون‌ها توسط اسکلت‌هایی از جنس OH^- احاطه شده‌اند (طرح ۱-۱).

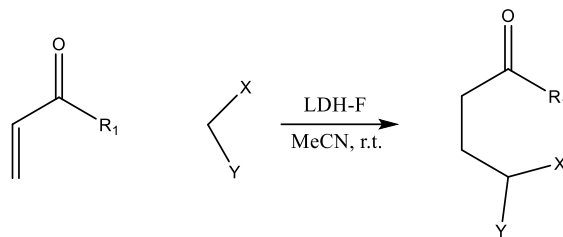
هیدروکسیدهای دو لایه‌ای که به عنوان ترکیبات رسی آنیونی هم شناخته می شوند، از مواد طبیعی و سنتزی دوبعدی دارای لایه‌هایی با ساختار نانو تهیه شده‌اند. این مواد دارای کاربردهای زیادی از جمله تهیه مواد دارویی و حذف فسفر از محلول‌ها هستند. این مواد دارای ساختار لایه‌ای، مقاومت بالا، قیمت کم، تنوع زیاد و روش تهیهی آسان هستند [۱۹-۲۱].

آنیون‌های آلی و غیرآلی می توانند با تبادل یونی و یا نفوذ بین لایه‌های هیدروکسیدی LDH قرار بگیرند. LDH‌های شامل منیزیم و آلومینیوم در حال حاضر به عنوان عوامل ضد عفونی کننده استفاده می شوند، این مواد همچنین در ابعاد نانومتر ساخته شده و در نقل و انتقالات مولکول‌های زنده در ژن درمانی و رهایش داروها استفاده می‌شوند. همچنین از LDH‌ها به عنوان کاتالیزگر در واکنش‌های آلی هم استفاده شده است [۲۲ و ۲۳].

عموماً از این مواد به عنوان بستر در تهیه کاتالیزگرها استفاده می شود. کاتالیزگرهای تهیه شده بر پایه‌ی این مواد دارای فعالیت، مقاومت و انتخاب پذیری زیادی هستند. برای مثال در سال ۲۰۰۱ چوداری^۱ و همکاران از کاتالیزگر LDH همراه با آنیون فلوئورید که بسیار فعال است برای تشکیل پیوند های کربن-کربن در واکنش‌های افزایشی و سنتز استرها و نیتریل‌های β,α - غیراشباع از طریق تراکم نووناگل استفاده کرده‌اند (طرح ۱-۲) [۲۴].



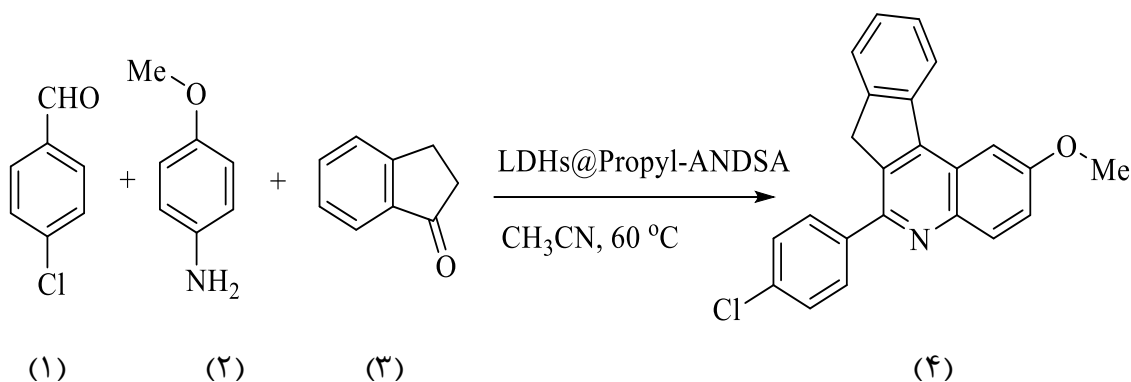
^۱ Choudary



طرح ۱-۲: تشکیل پیوندهای کربن-کربن در واکنش‌های افزایشی و تراکم نووناگل با استفاده از کاتالیزگر

LDH-F

همچنین در سال ۲۰۱۸ کرماشاهی^۱ و همکارانش از واکنش ۴-کلروبنزالدهید (۱)، ۴-متوکسی آنیلین (۲) و ۳،۲-دی‌هیدرو-۱-ایندن-۱-اون (۳) در سیستم کاتالیزگری LDHs@Propyl-ANDSA (LDH عامل‌دار شده با ۷-آمینو نفتالن-۱،۳-دی‌سولفونیک اسید) و در حلال استونیتریل، ترکیب ۶-کلرو-۲-متوکسی-۷H-ایندنو[۱،۲-c]کینولین (۴) را سنتز کردند (طرح ۱-۳) [۲۵].



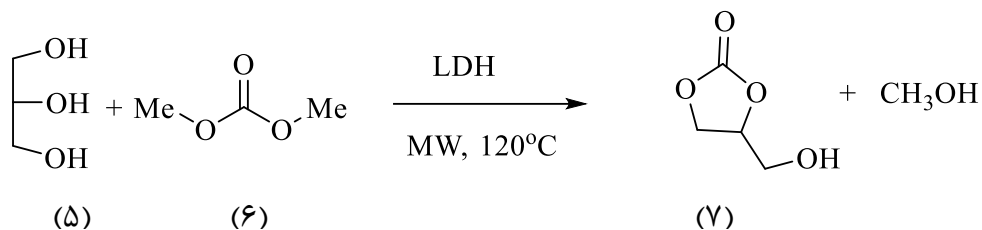
طرح ۱-۳: سنتز ترکیب ۶-کلرو-۲-متوکسی-۷H-ایندنو[۱،۲-c]کینولین با استفاده از کاتالیزگر

LDHs@Propyl-ANDSA

در سال ۲۰۱۵ پراکورتی^۲ و همکارانش از واکنش گلیسیرویل (۵) و دی‌متیل کربونات (۶) در حضور کاتالیزگر LDH و شرایط میکروویو، دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد و در مدت یک ساعت، محصول گلیسیرویل کربنات (۷) را تهیه کردند (طرح ۱-۴) [۲۶].

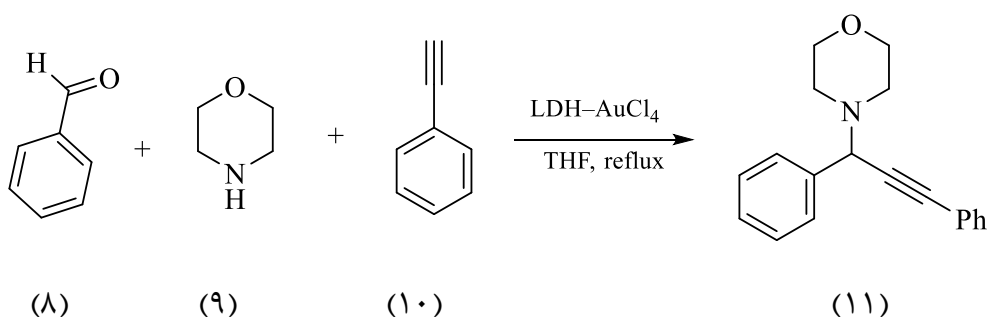
^۱ Karamshahi

^۲ Prakruthi



طرح ۱-۴: سنتز ترکیب گلیسیرول کربنات با استفاده از کاتالیزگر LDH

همچنین در سال ۲۰۰۵ کانتام^۱ و همکارانش از واکنش بنزآلدهید (۸)، مورفولین (۹) و فنیل استیلین (۱۰) در حضور کاتالیزگر LDH-AuCl₄ و حلال تتراهیدروفوران، محصول ۴-(۱،۳-دی فنیل پروپ-۲-ین-۱-یل) مورفولین (۱۱) را سنتز کردند (طرح ۱-۵) [۲۷].



طرح ۱-۵: سنتز ترکیب ۴-(۱،۳-دی فنیل پروپ-۲-ین-۱-یل) مورفولین با استفاده از کاتالیزگر

LDH-AuCl₄

۱-۴- واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن با استفاده از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا

از دیرباز تا کنون واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن نقش مهمی در شکل‌دهی سنتزهای شیمیایی داشته‌اند. واکنش‌های تراکم آلدولی^۲، گرینیارد^۳، دیلز آلدرا^۴ و فرایندهای پری سیکلیک^۵

^۱ Kantam

^۲ Aldol condensation

^۳ Grignard reaction

^۴ Diels-Alder reaction

^۵ Pericyclic

مربوطه، ویتینگ^۱ و واکنش‌های مربوط به آن از جمله فرایندهایی هستند که باعث سنتز ده‌ها هزار ترکیب آلی شدند. در همین ارتباط شیمی آلی فلزی نیز نقش کلیدی در این واکنش‌ها ایفا می‌کند و روش‌های جدیدی را برای تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-هترواتم به وجود آورده است [۲۸ و ۲۹]. در حالی که عناصر گروه اول و دوم جدول تناوبی مانند لیتیم و منیزیم اولین فلزاتی بودند که در سنتزهای آلی مورد استفاده قرار گرفتند اما تعدادی از فلزات واسطه نیز در این زمینه پرکاربرد هستند. بر خلاف واکنش‌هایی که با لیتیم و منیزیم انجام می‌شوند و ترکیبات آلی فلزی که در مقادیر استوکیومتری مورد استفاده قرار می‌گیرد، در بسیاری از واکنش‌های فلزات واسطه (که با تغییر در حالت اکسایش اتم فلزی همراه است) از مقادیر کم (به عنوان کاتالیزگر) فلز واسطه استفاده می‌شود [۳۰-۳۴].

امروزه واکنش جفت شدن^۲ در شاخه‌ای از شیمی آلی به نام شیمی آلی فلزی مورد بحث قرار می‌گیرد که با کمک یک کاتالیزگر فلزی و لیگاندهای مناسب، دو اتم به هم متصل می‌شوند [۳۵]. در این واکنش از فلزاتی مانند پالادیم، مس، نیکل و سایر عناصر واسطه استفاده می‌شود. یکی از روش‌های جفت شدن، جفت شدن متقاطع^۳ کربن-کربن یا کربن-هترواتم است که واکنش بین دو جزء جدا از هم انجام می‌گیرد و می‌توان بر هر نیمه مولکول از فرآورده در فرایند واکنش کنترل داشت. یکی از اجزای واکنش جفت شدن متقاطع معمولاً آریل، آلکیل یا آلکیل هالید است [۳۶].

این واکنش‌ها در سنتز مواد شیمیایی کاربرد فراوانی داشته و به همین دلیل در سال‌های اخیر پیشرفت‌های فراوانی در زمینه این واکنش‌ها صورت گرفته است. این واکنش‌ها ارزش تحقیقاتی بالایی دارند و در زمینه‌های متنوع سنتزی به کار می‌روند. واکنش‌های جفت شدن متقاطع باعث تشکیل پیوندهای کربن-کربن، کربن-نیتروژن و کربن-اکسیژن می‌شوند. این واکنش‌ها شامل واکنش‌های

^۱ Wittig

^۲ Coupling reaction

^۳ Cross Coupling

هک^۱، سوزوکی^۲، نگیشی^۳، سونوگا شیرا^۴، استایل^۵، کومادا^۶ و هیاما^۷ می‌باشند که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در حوزه این واکنش‌ها به وجود آمده است [۳۷-۴۰].

۱-۴-۱- شیمی پالادیوم

فلزات بی‌شماری در میان خانواده‌ی فلزها و عناصر شیمیایی وجود دارند که توانسته‌اند ارزش خود را ثابت نموده و جزء باارزش‌ترین و گران‌ترین فلزات دنیا شوند. یکی از این فلزهای پرترفدار که کاربردهای فراوانی دارد فلز پالادیوم است. پالادیم یکی از عناصر شیمیایی جدول تناوبی است که با نشانه‌ی شیمیایی Pd و عدد اتمی ۴۶ نمایش داده می‌شود و معمولاً به رنگ نقره‌ای و سفید یافت می‌شود. پالادیوم دارای دو حالت اکسایشی پایدار است، حالت اکسایشی +۲ و حالت اکسایشی صفر که با تبدیل این دو حالت به یکدیگر واکنش‌های شیمیایی پالادیوم انجام پذیر خواهد بود.

۱-۴-۱-۱- حالت اکسایشی +۲ پالادیم:

در حالت اکسایشی +۲، کمپلکس‌های پالادیوم الکتروفیل بوده و تمایل دارند با ترکیبات آلی غنی از الکترون به ویژه الفین‌ها و آلکین‌ها واکنش دهند. ماده اولیه تهیه کمپلکس‌های پالادیوم، پالادیوم کلراید، به طور تجاری در دسترس است. این ماده دارای ساختار الیگومری با پل‌های کلر است که به وسیله‌ی لیگاندهای الکترون دهنده به راحتی شکسته شده و کمپلکس‌های مونومری پایدار را تولید می‌کنند (طرح ۱-۶).

^۱ Heck

^۲ Suzuki

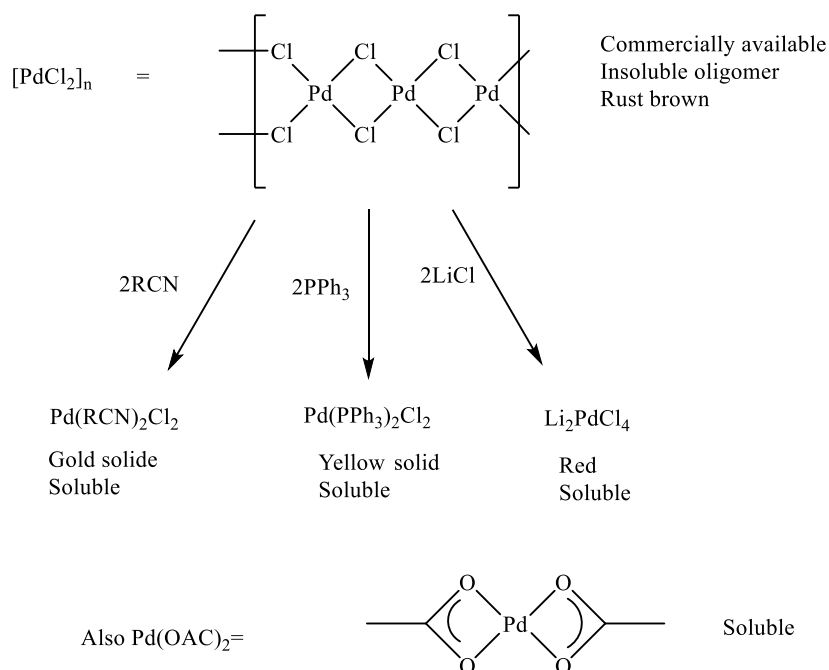
^۳ Negishi

^۴ Sonogashira

^۵ Stille

^۶ Kumada

^۷ Hiyama



طرح ۱-۶: حالت اکسایشی +۲ پالادیم

لیگاندهای نیتریل به اندازه کافی فعال بوده و محل‌های خالی مناسبی را برای کئوردینانسیون در طول واکنش دارا هستند. به همین دلیل برای واکنش‌هایی که با کاتالیزگر پالادیوم (II) انجام پذیرند، کمپلکس‌های نیتریلی کاتالیزگرهای مناسبی هستند. بیس (بنزونیتریل) پالادیوم (II) به دلیل حلالیت بهتر بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کمپلکس بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیوم (II) کلرید $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ پایداری زیادی دارد، بنابراین بیشتر برای واکنش‌هایی از آن استفاده می‌شود که با پالادیوم صفر کاتالیز می‌شوند. یون کلرید هم قادر به شکستن اولیگومر پالادیوم کلرید است که طی آن کمپلکس‌های Li_2PdCl_4 را تولید می‌کند که در اکثر حلال‌های آلی محلول است.

۱-۴-۱-۲- حالت اکسایشی صفر پالادیم:

معمول‌ترین کمپلکس پالادیوم صفر، تتراکیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیوم $[Pd(PPh_3)_4]$ می‌باشد. این ماده زردرنگ بوده و به هوا حساس است به طوری که با گذشت زمان فعالیت خود را از دست می‌دهد. این کمپلکس به صورت تجاری در دسترس بوده و به آسانی از کاهش کمپلکس‌های پالادیوم (II) در حضور مقدار زیادی تری‌فنیل فسفین تهیه می‌شود. نمونه‌ی دیگری از کمپلکس پالادیوم صفر

که در هوا پایدار است بیس دی بنزیلیدین استون پالادیوم، $Pd(dba)_2$ است که این کمپلکس با جوشاندن پالادیوم (II) کلرید و دی بنزیلیدین استون (dba) در حلال متانول به دست می آید. این محصول به سادگی قابل حمل و نگهداری است. مهمترین پیش ماده کاتالیزگری در واکنش های کاتالیز شده به وسیله پالادیوم صفر، پالادیوم (II) ستات است. این کمپلکس به سادگی با ترکیبات شامل کربونیل، الکل ها و آمین های نوع سوم، اولفین ها، ترکیبات آلی فلزی گروه های اصلی و حتی فسفین ها به صورت درجا به پالادیوم صفر کاهش می یابد [۴۱ و ۴۲].

۱-۵- واکنش جفت شدن سونوگاشیرا:

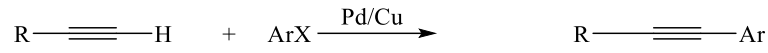
واکنش سونوگاشیرا اولین بار توسط سونوگاشیرا، توها^۱ و هاگیهارا^۲ در سال ۱۹۷۵ معرفی شد. در واکنش سونوگاشیرا علاوه بر پالادیوم از مس (I) دیدید نیز استفاده می شود که باعث افزایش واکنش پذیری شده به طوری که این واکنش در دمای اتاق نیز قابل انجام است [۴۳].

در ابتدا کاتالیزگر استفاده شده در واکنش ها $(Ph_3P)_2PdCl_2$ بود ولی محققان با گذشت زمان ترکیبات پالادیوم دیگری را نیز سنتز کردند که توانایی انجام واکنش سونوگاشیرا را دارند برای مثال ترکیبات $PdCl_2$, Na_2PdCl_4 , $Pd(OAc)_2$, $Pd(MeCN)_2Cl_2$ و PdI_2 . برای بهبود عملکرد کاتالیزگر می توان از ترکیبات فسفین استفاده کرد. به جای مس (I) دیدید هم ترکیبات مختلفی مانند روی، بور و آلومینیوم مورد مطالعه قرار گرفته اند [۴۴-۴۷].

واکنش سونوگاشیرا یک واکنش جفت شدن متقاطع است، که در سنتز ترکیبات آلی برای تشکیل پیوندهای کربن-کربن مورد استفاده قرار می گیرد. در این واکنش از یک کاتالیزگر پالادیوم برای تشکیل پیوند کربن-کربن بین یک آلکین انتهایی و یک آریل یا وینیل هالید استفاده می شود. این واکنش باید در جو خنثی و در حضور کاتالیزگر پالادیوم و کاتالیزگر کمکی مس (I) انجام پذیرد. معمولا این واکنش در دمای اتاق قابل انجام است (طرح ۱-۷).

^۱ Tohda

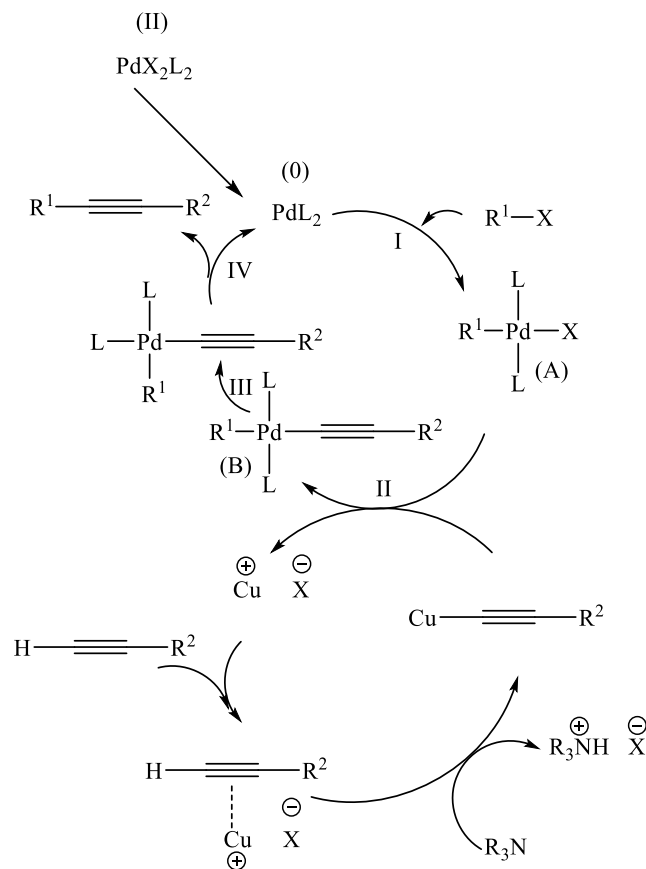
^۲ Hagihara



طرح ۷-۱: واکنش سونوگاشیرا

با انتخاب آریل یا وینیل هالیدهای مختلف و آلکین‌های انتهایی متفاوت امکان تشکیل ترکیبات جدید زیادی وجود دارد. شرایط اولیه و کلی تمام واکنش‌های سونوگاشیرا همیشه به این ترتیب است که علاوه بر آلکین‌انتهایی و آریل یا وینیل هالید مربوطه کاتالیزگر پالادیوم و کاتالیزگر همراه مس (I) دیده و یک باز که معمولاً نوعی آمین است، استفاده می‌شود [۴۷]. واکنش سونوگاشیرا را می‌توان در شرایط ملایم، مانند دمای اتاق، در حلال‌های آبی و با یک باز ملایم مانند تری‌اتیل‌آمین، پتاسیم کربنات و سزیم کربنات، انجام داد که باعث سنتز مولکول‌های پیچیده‌ای می‌شود. کاربردهای آن در داروسازی، سنتز مواد آلی می‌باشد [۴۸-۵۰].

مکانیسم واکنش سونوگاشیرا در طرح ۸-۱ آورده شده است.

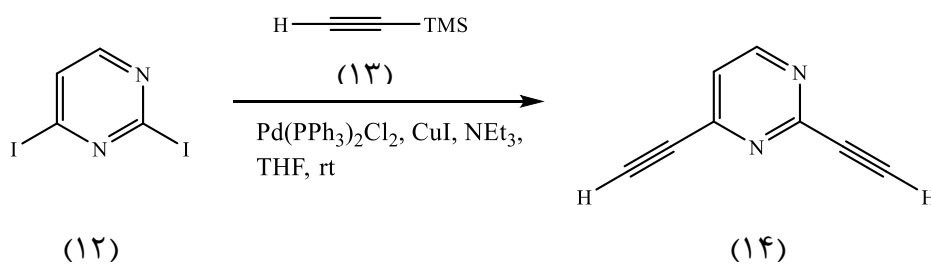


طرح ۸-۱: مکانیسم واکنش سونوگاشیرا

در مکانیسم واکنش سونوگاشیرا، کمپلکس پالادیوم (II) با کاهش به کمپلکس پالادیوم صفر فعال تبدیل می‌شود، سپس پالادیوم صفر، پیوند هالید-کربن را می‌شکند و به درون این پیوند انتقال می‌یابد (تشکیل کمپلکس A) که این مرحله افزایش اکسایشی (مرحله I) است. این مرحله، مرحله تعیین کننده سرعت در این واکنش است. کمپلکس A با کمپلکس حاصل از چرخه مس نزدیک شده و طی یک واکنش انتقال فلز، با آن ایجاد اتصال می‌کند و کمپلکس B تولید می‌شود (مرحله II). لیگندهای آلی L که نسبت به هم ترانس هستند، نسبت به هم سیس می‌شوند (مرحله III) و در مرحله آخر کمپلکس B تحت اثر یک حذف کاهشی، محصول آلکین و کاتالیزگر پالادیوم صفر را تولید می‌کند (مرحله IV).

۱-۵-۱- سنتز تعدادی از مشتقات پیریمیدین با استفاده از واکنش سونوگاشیرا:

واکنش سونوگاشیرا در سنتز ترکیبات مختلف دارویی دارای اهمیت بسیار زیادی است. برای مثال در سال ۲۰۱۷ سینگ^۱ و همکارانش با استفاده از واکنش سونوگاشیرا، از واکنش ۴،۲-دی‌یدوپیریمیدین (۱۲) و اتینیل تری‌متیل سیلان (۱۳) محصول ۴،۲-دی‌اتینیل پیریمیدین (۱۴) را سنتز کردند (طرح ۱-۹) [۵۱].

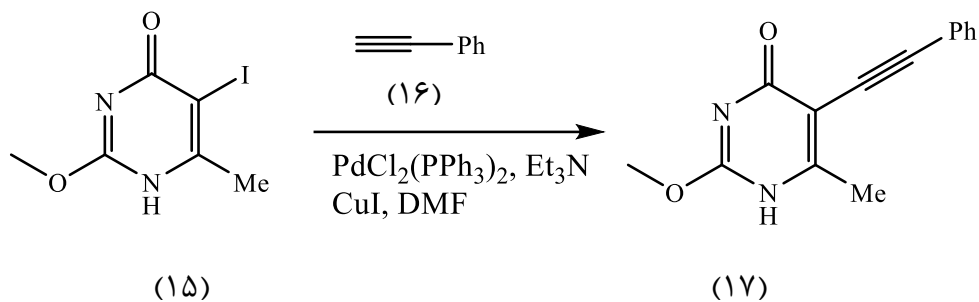


طرح ۱-۹: سنتز ۴،۲-دی‌اتینیل پیریمیدین با استفاده از روش سونوگاشیرا

در سال ۲۰۱۸ پتریکی^۲ و همکارانش از واکنش ۵-یدو-۲-متوکسی-۶-متیل پیریمیدین-۴(۱H)-اون (۱۵) و فنیل استیلن (۱۶)، محصول ۲-متوکسی-۶-متیل-۵-فنیل اتینیل پیریمیدین-۴(۱H)-اون (۱۷) را سنتز کردند (طرح ۱-۱۰) [۵۲].

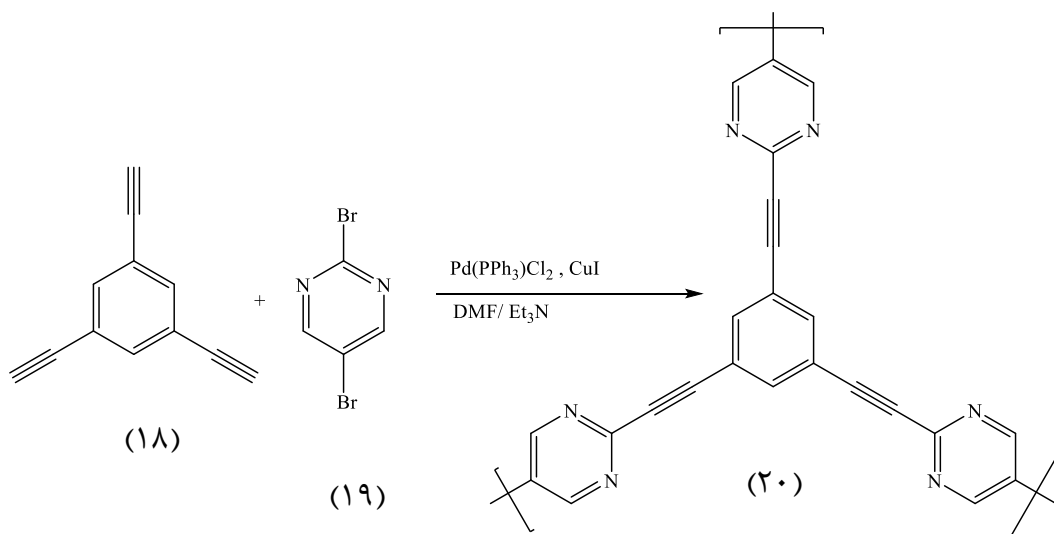
^۱ Singh

^۲ Petricci



طرح ۱-۱۰: سنتز ۲-متوکسی-۶-متیل-۵-(فنیل اتینیل)پیریمیدین-۴(۱H)-اون با استفاده از واکنش سونوگاشیرا

همچنین در سال ۲۰۱۸ لیو^۱ و همکارانش سنتز پلیمری موسوم به CMP-PM^۲ (۲۰) از واکنش ۵،۳،۱-تری اتینیل بنزن (۱۸) و ۵،۲-دی برموپیریمیدین (۱۹) انجام دادند که در طرح ۱-۱۱ مشاهده می شود [۵۳].



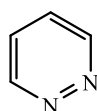
طرح ۱-۱۱: سنتز پلیمری موسوم به CMP-PM با استفاده از واکنش سونوگاشیرا

^۱ Liu

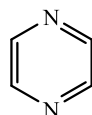
^۲ pyrimidine-based conjugated microporous polymer

۱-۶- شیمی ترکیبات پیریمیدین

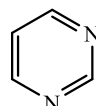
پیریمیدین (۲۳) یکی از سه دی‌آزین (ترکیبات هتروسیکلی ۶ عضوی که در دارای دو اتم نیتروژن در حلقه هستند) است که نیتروژن‌های آن در موقعیت‌های ۱ و ۳ حلقه قرار دارند. از دیگر انواع دی‌آزین‌ها می‌توان به پیریدازین (۲۲) و پیرازین (۲۱) اشاره کرد (طرح ۱-۱۲).



(۲۱)



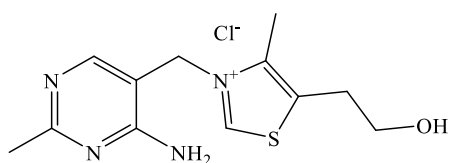
(۲۲)



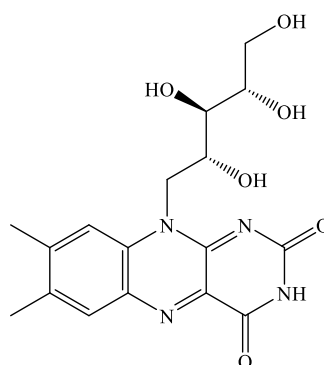
(۲۳)

طرح ۱-۱۲: ساختار دی‌آزین‌ها

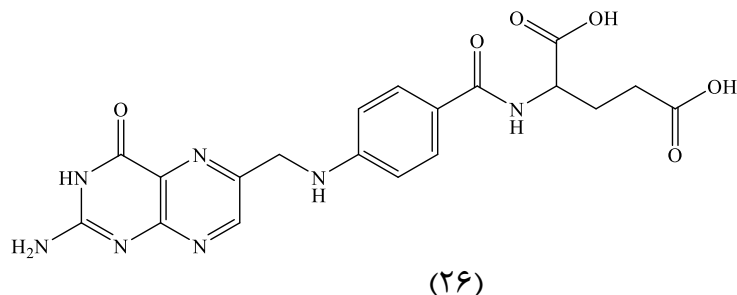
ساختار الکترونی پیریمیدین شبیه بنزن است، شش الکترون دارد، از قانون هوکل پیروی می‌کند و به علت مسطح بودن به عنوان ترکیبی آروماتیک شناخته می‌شود [۵۴]. پیریمیدین به عنوان یکی از مهمترین هتروسیکل‌ها به حساب می‌آید زیرا در تیمین، یوراسیل و سیتوزین که واحدهای ساختاری DNA هستند، موجود است. پیریمیدین‌ها در ساختار ویتامین‌های تیمین (۲۴)، ریبوفلاوین (۲۵) و فولیک اسید (۲۶) که بسیار ضروری هستند، وجود دارند.



(۲۴)



(۲۵)

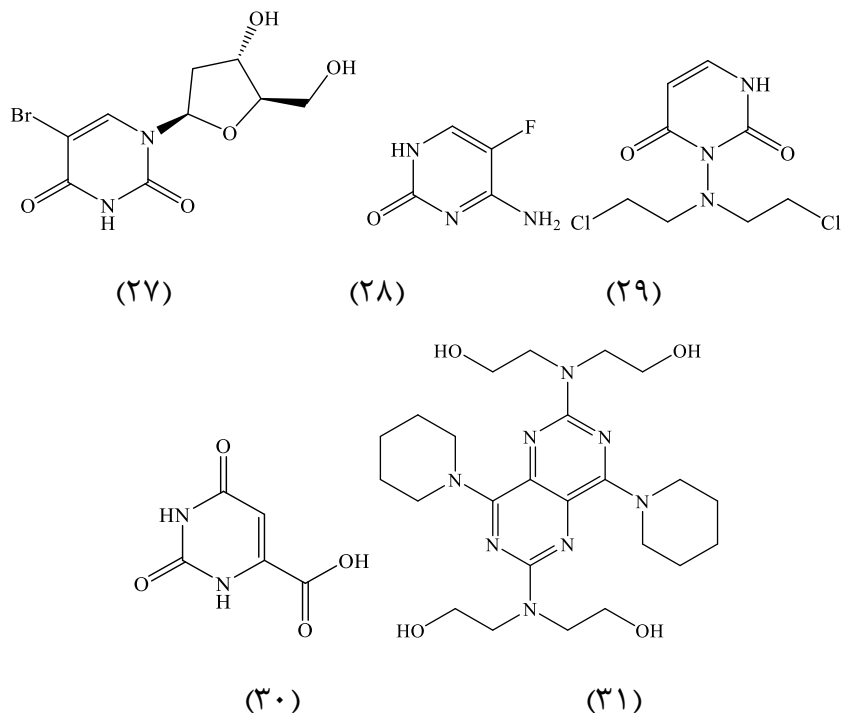


طرح ۱-۱۳: ساختار ترکیبات تیامین (۲۴)، ریبوفلاوین (۲۵)، فولیک اسید (۲۶)

طی بررسی‌های انجام شده مشخص شد ده مشتقات این ترتیب دارای فعالیت بیولوژیکی مختلفی می‌باشد. به عنوان مثال پیریمیدین‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی جالبی مثل خواص ضد التهاب [۵۵]، ضد تومور [۵۶]، ضد قارچ [۵۷]، ضد باکتری [۵۸]، ضد آنفولانزا [۵۹] و ضد ویروس [۶۰] هستند. همچنین بسیاری از مشتقات پیریمیدین برای تولید داروهای تیروئید و لوسمی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶۱].

با گذشت زمان و سنتز ترکیبات جدید پیریمیدین و بررسی خواص دارویی آنها مشخص شد که ترکیبات هتروسیکلی چندحلقه‌ای دارای پیریمیدین به دلیل خواص دارویی و بیولوژیکی فراوان از اهمیت بالاتری برخوردار هستند. به همین جهت سنتز این ترکیبات مورد توجه شیمیدانان قرار گرفته است.

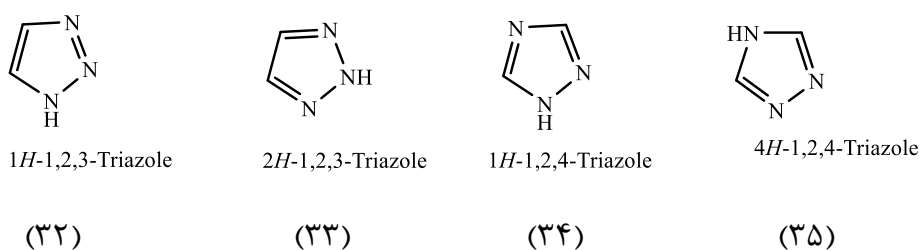
به عنوان مثال اوراموستین (۲۷) (داروی ضد سرطان)، فلوسیتوزین (۲۸) (داروی ضد قارچ)، بروکسوریدین (۲۹) (داروی ضد ویروس)، دی پیریدامول (۳۰) (داروی ضد انعقاد خون) و اروتیک اسید (۳۱) (داروی ضد اختلال کبدی) همگی داروهایی شامل حلقه‌های پیریمیدین هستند [۶۲].



طرح ۱-۱۴: ساختار داروهای دارای حلقه پیریمیدین

۷-۱- شیمی ترکیبات تری آزول

تری آزول به ترکیبات هتروسیکلی با فرمول مولکولی $C_2H_3N_3$ گفته می شود که دارای یک حلقه پنج عضوی از دو اتم کربن و سه اتم نیتروژن است. تری آزولها به صورت دو ایزومر هستند که با توجه به نوع قرار گرفتن اتمهای نیتروژن متفاوت هستند (طرح ۱-۲۰).



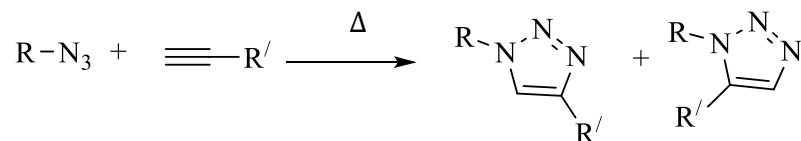
طرح ۱-۱۵: ساختار ۳،۲،۱-تری آزولها

همان طور که در طرح (۱-۲۰) دیده می شود، برای ۳،۲،۱-تری آزول دو توتومر وجود دارد که در صد وجود آنها در سه فاز گاز، مایع و جامد متفاوت است. در فاز گاز توتومر (۳۳) به نسبت بسیار بیشتری

وجود دارد. در فاز مایع (محلول) توتومر (۳۲) نسبت بیشتری را به خود اختصاص داده است و در فاز جامد نسبتی مساوی از هر دو توتومر وجود دارند [۶۴و۶۳].

۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها گروه مهمی از ترکیبات هتروسیکلی دارای نیتروژن هستند که دارای خواص بیولوژیکی بوده و کاربردهای گسترده‌ای در شیمی دارویی و سنتز ترکیبات آلی دارند. به عنوان مثال تری‌آزول‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی جالبی مثل خواص ضد التهاب [۶۵]، ضد تومور [۶۶]، ضد قارچ [۶۷]، ضد میکروبی [۶۸] و ضد ویروس [۶۹] هستند.

یکی از روش‌های مهم سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها حلقه‌زایی ۳،۱-دی‌پولارهویزگن^۱ است که از طریق واکنش آزید و آلکین پیش می‌رود. البته این واکنش حلقه‌زایی مخلوطی از محصولات ۴،۱ و ۵،۱ دو استخلافی را تولید می‌کند (طرح ۱-۱۶). در این روش انجام واکنش به دمای بالا نیاز دارد که یکی از معایب این روش می‌باشد

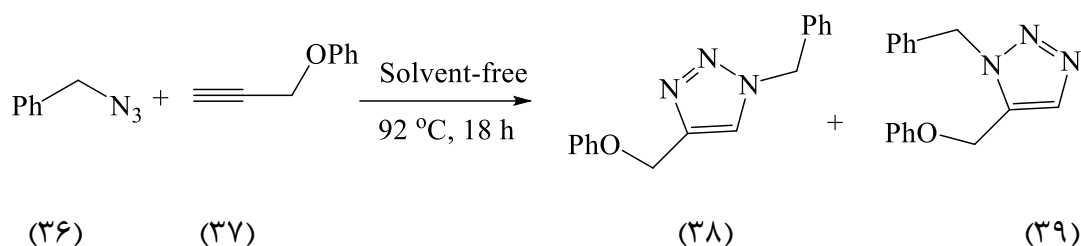


طرح ۱-۱۶: سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها به روش هویزگن

برای مثال در سال ۲۰۰۲ ر ستوتز^۲ و همکارانش با استفاده از روش هویزگن، از واکنش (آزیدومتیل) بنزن (۳۶) و ۳-فنوکسی پروپ-۱-این-۱-یلیوم (۳۷) در دمای بالا و شرایط بدون حلال دو محصول ۱-بنزیل-۴-(فنوکسی‌متیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۸) و ۱-بنزیل-۵-(فنوکسی‌متیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۹) را با نسبت ۱:۱/۶ تولید کردند و تشخیص این محصولات به کمک کریستالوگرافی انجام شد (طرح ۱-۱۷) [۷۰].

^۱ huisgen-1,3-dipolar-cycloaddition

^۲ Rostovtsev



طرح ۱-۱۷: سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها به روش هویزگن توسط رستوتز و همکاران

۱-۸- شیمی کلیک^۱:

شیمی کلیک اصطلاحی است که اولین بار توسط شارپلس^۲ و ملدال^۳ در سال ۲۰۰۱ معرفی شد و برای واکنش‌های با بازدهی بالا، تک محصولی بودن و خالص‌سازی آسان بکار می‌رود. اصطلاح کلیک به این علت برای این واکنش انتخاب شد که اجزاء مولکول به آسانی و با سرعت یک کلیک کردن به هم متصل می‌شوند.

به طور کلی واکنش کلیک از نظر شیمیایی به صورت زیر تعریف می‌شود:

- طی این واکنش محصول با بازدهی بالا تولید می‌شود.
- در این واکنش از کاتالیزگر و مواد اولیه ساده و در دسترس استفاده می‌شود.
- این واکنش تقریباً بدون محصول جانبی می‌باشد.
- پس از اتمام واکنش، خالص‌سازی و جدا سازی محصول آسان و کم هزینه است و معمولاً بدون نیاز به ستون کروماتوگرافی انجام می‌شود.
- معمولاً واکنش‌های کلیک در محیط آبی به خوبی محیط‌های آلی انجام می‌شود.

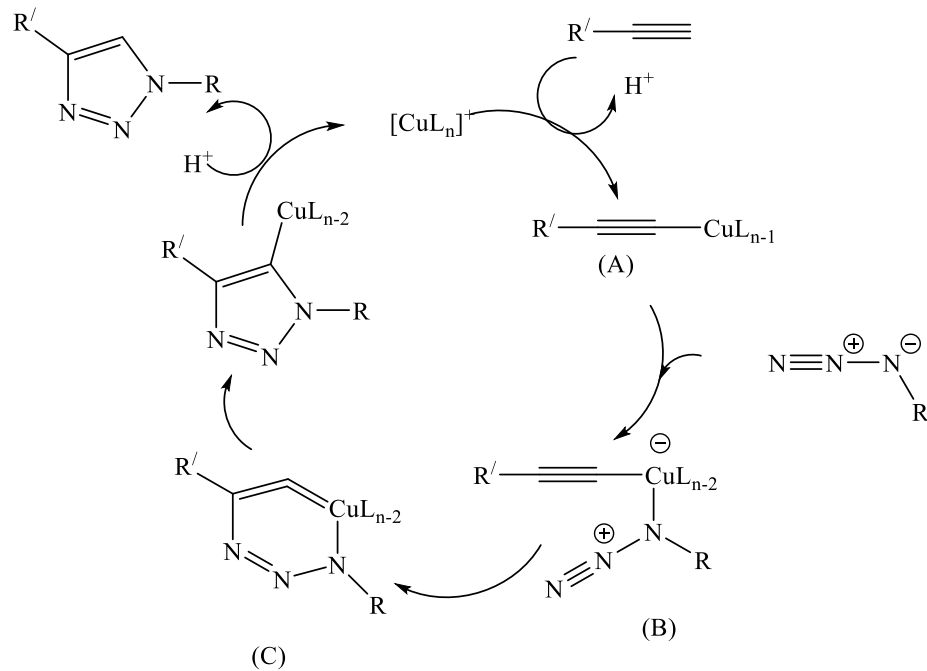
طی واکنش کلیک می‌توان از ترکیب آلکین‌ها و آزیدهای مختلف انواع مختلفی از ترکیبات بزرگ و کوچکی خانواده‌ی تری‌آزول‌ها را سنتز کرد. تفاوت روش کلیک با روش هویزگن در استفاده از کاتالیزگر مس می‌باشد. که در این روش تنها محصول ۴،۱-دواستخلافی تری‌آزول به دست می‌آید.

^۱ Click chemistry

^۲ Sharpless

^۳ Meldal

مکانیسم واکنش کلیک در طرح ۱-۱۸ آورده شده است.



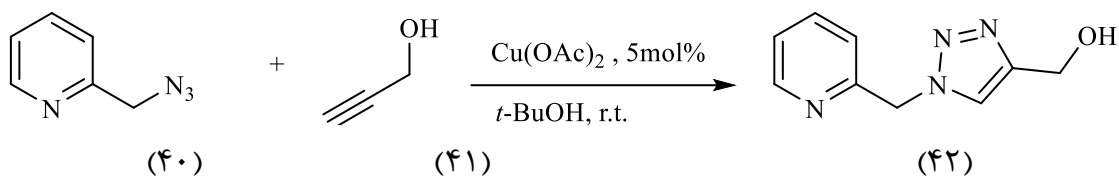
طرح ۱-۱۸: مکانیسم واکنش کلیک

کاتالیزگر مس(I) از نمک‌های مس(I) و یا نمک‌های مس(II) با استفاده از سدیم اسکوربات به عنوان عامل کاهنده تولید می‌شود. در مرحله اول مس با آلکین انتهایی کئوردینه شده و استیلید مس(I) (A) تشکیل می‌شود و در مرحله بعد آزید به استیلید مس(I) (A) متصل شده و سپس حدواسط حاصله (B) حلقوی شده (حدواسط C) و مشتقات تری‌آزولیل مس را تشکیل می‌دهد. در انتها با انجام یک پروتونولیز و خروج مس(I)، محصول ۴،۱-دواستخلافی ۳،۲،۱-تری‌آزول مربوطه تشکیل می‌شوند.

۱-۸-۱- سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول با استفاده از واکنش کلیک:

در سال ۲۰۱۰ کانگ^۱ و همکاران از واکنش ۲-(آزیدومتیل) پیریدین (۴۰) و پروپ-۲-این-۱-ال (۴۱) در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و ترشری بوتانول، محصول (۱-پیریدین-۲-ایل متیل)-H^۱-۳،۲،۱-تری‌آزول (۴-ایل) متانول (۴۲) را در دمای اتاق به دست آوردند (طرح ۱-۱۹) [۷۱].

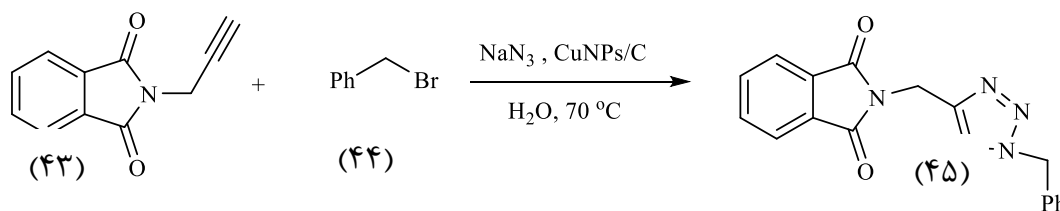
^۱ Kuang



طرح ۱-۱۹: سنتز ترکیب (۱) (پیریدین-۲-ایل متیل) (H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متانول با استفاده از واکنش

کلیک

در سال ۲۰۱۰ آلونسو^۱ و همکارانش از واکنش ۲ (پروپ-۲-این-۱-ایل) ایزوایندولین-۳،۱-دی اون (۴۳)، سدیم آزید و (برمومتیل) بنزن (۴۴) و سیستم کاتالیزگری CuNPs/C و حلال آب در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد محصول ۲ ((۱-بنزیل-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متیل) ایزوایندولین-۳،۱-دی اون (۴۵) را سنتز کردند (طرح ۱-۲۰) [۷۲].

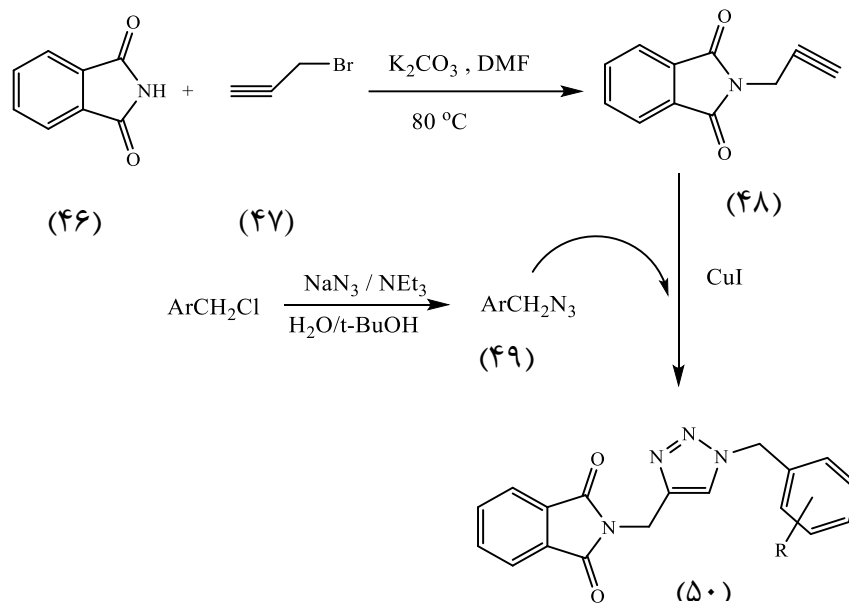


طرح ۱-۲۰: سنتز ترکیب ۲ ((۱-بنزیل-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متیل) ایزوایندولین-۳،۱-دی اون با استفاده از

واکنش کلیک

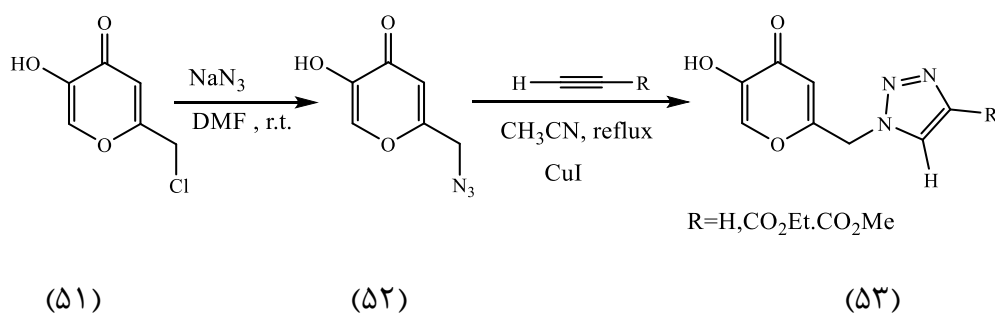
همچنین در سال ۲۰۱۸ تهرانی و همکارانش ابتدا ۲ (پروپ-۲-این-۱-ایل) ایزوایندولین-۳،۱-دی اون (۴۸) را از واکنش پروپارژیل برمید (۴۷) و ایزوایندولین-۳،۱-دی اون (۴۶) سنتز کرده، پس از آن با بنزیل آزیدهای (۴۹) مختلف محصولات ۲ ((۱-بنزیل استخلافی) (H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متیل) ایزوایندولین-۳،۱-دی اون (۵۰) را سنتز کردند (طرح ۱-۲۱) [۷۳].

^۱ Alonso



طرح ۱-۲۱: سنتز ترکیبات تری آزول با استفاده از واکنش کلیک توسط تهرانی

در سال ۲۰۱۶ سارایی^۱ و همکاران ابتدا از واکنش سدیم آزید و ۵-بنزیلوکسی-۲-(کلرومتیل)-H^۴-پیران-۴-اون (۵۱)، ترکیب آزید (۵۲) مربوطه را سنتز کردند. سپس از واکنش این آزید با آلکین‌های انتهایی در حلال استونیتریل و در حضور کاتالیزگر مس(I) دیدید تری آزول‌های مربوطه (۵۳) را سنتز کردند (طرح ۱-۲۷) [۷۴].



طرح ۱-۲۲: سنتز ترکیبات تری آزول با استفاده از واکنش کلیک توسط سارایی

^۱ Saraei

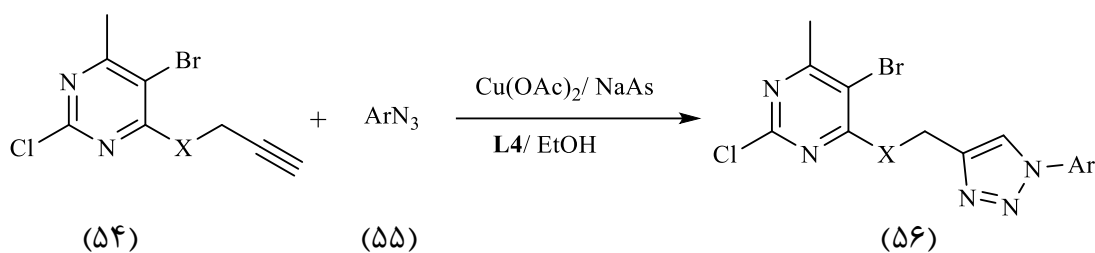
فصل دوم

بحث و نتیجه گیری

۲-۱- بحث و نتیجه گیری

توسعه روش‌های جدید بر اساس سنتز کاتالیزگر برای تولید ترکیبات هتروسیکل آلی در سال‌های اخیر مورد توجه محققین شیمی قرار گرفته است. تحقیق و بررسی بر روی سنتز انواعی از این ترکیبات همچنان به طور گسترده ادامه دارد. در این میان سنتز مشتقات جدیدی از تری‌آزول و پیریمیدین به عنوان گروه بزرگی از ترکیبات هتروسیکل دارای خواص فراوان در صنعت داروسازی در دهه‌های اخیر به طور ویژه موضوع تحقیق گروه‌های زیادی از پژوهشگران شیمی بوده است. تلاش برای تهیه این ترکیبات با استفاده از کاتالیزگرهای مناسب با کارایی بالا ادامه دارد. با توجه به اهمیت این ترکیبات، در این پژوهش با سنتز کاتالیزگری بر پایه‌ی بستر LDH و همچنین استفاده از کاتالیزگر همگن پالادیم و مس، مشتقات جدیدی از تری‌آزول و پیریمیدین با روش‌هایی ساده و بازده بالا تهیه گردید.

در بخش اول این پژوهش ترکیباتی از واکنش آلکین‌های انتهایی (۵۴) و آزیدهای آروماتیک (۵۵) در حضور کاتالیزگرهای مس (II) استات و سدیم آسکوربات مشتقات جدیدی از تری‌آزول (۵۶) متصل به حلقه‌ی پیریمیدین با خواص دارویی و بازده بالا سنتز شد (طرح ۱-۲).



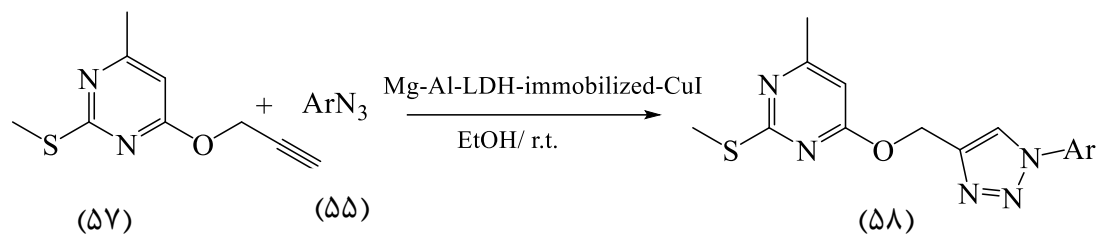
Ar= C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-3-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-4-NO₂-C₆H₄

X= O, S, NH

L₄= phenylene diamine

طرح ۱-۲: سنتز مشتقات تری‌آزول متصل به حلقه‌ی پیریمیدین

در بخش دوم با توجه به اهمیت بستر LDH تصمیم گرفته شد با استفاده از مس نشانده شده بر روی این بستر واکنش کلیک انجام داده شود. با استفاده از این کاتالیزگر واکنش بین آریل آزیدها (۵۵) و ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۵۷) در حلال اتانول و در دمای اتاق صورت گرفت (طرح ۲-۲).

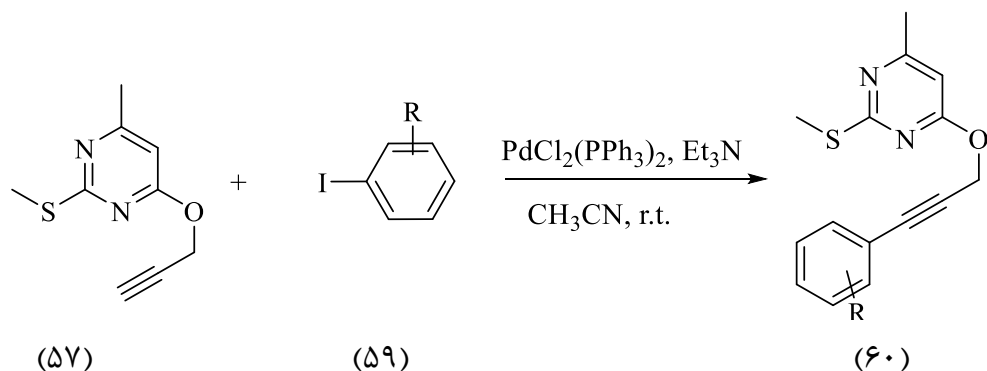


Ar = Ar = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-3-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-4-NO₂-C₆H₄

طرح ۲-۲: سنتز مشتقات جدیدی از تری آزول متصل به حلقه‌ی پیریمیدین با استفاده از مس (I) نشانده شده بر

روی LDH

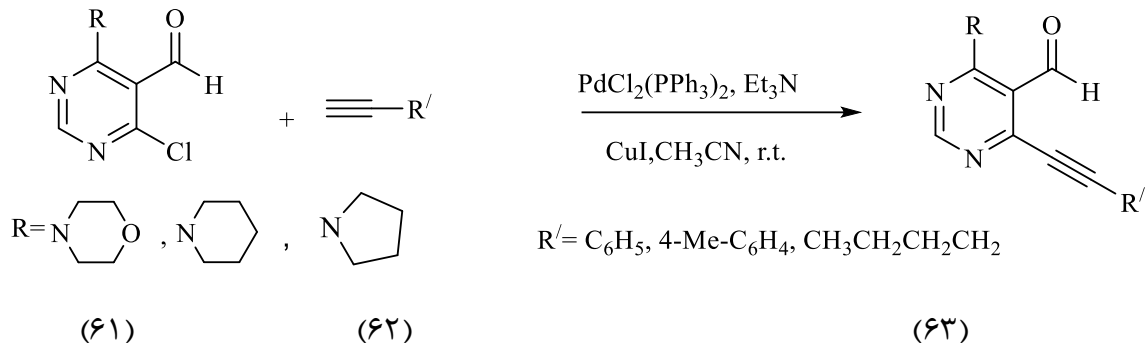
در بخش سوم ابتدا از واکنش ۴-متیل-۲-(متیل تیو)پیریمیدین-۴-(۳H) اون با پروپاژیل برمید، ماده اولیه ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۵۷) تهیه شد، سپس از واکنش این ماده با آریل هالیدها (۵۹) در حضور کاتالیزگرهای مس (I) و پالادیم محصولات مربوطه (۶۰) سنتز شدند (طرح ۳-۲).



R = 2-Me-4-NO₂, 2-NO₂, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Cl-3-NO₂, 2-Cl-4-NO₂, 4-Cl-2-NO₂

طرح ۳-۲: واکنش ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین با آریل هالید

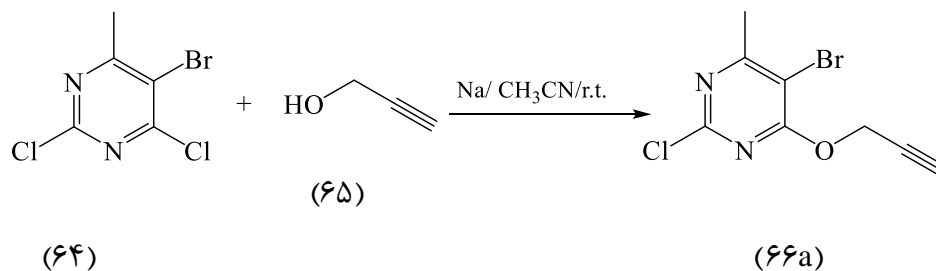
در بخش چهارم از واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با آلکین‌های انتهایی (۶۲) در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس، محصولات استیلنی (۶۳) مربوطه با بازده بالا تهیه شدند (طرح ۴-۲).



طرح ۴-۲: واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با آلکین‌های انتهایی (۶۲) در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس

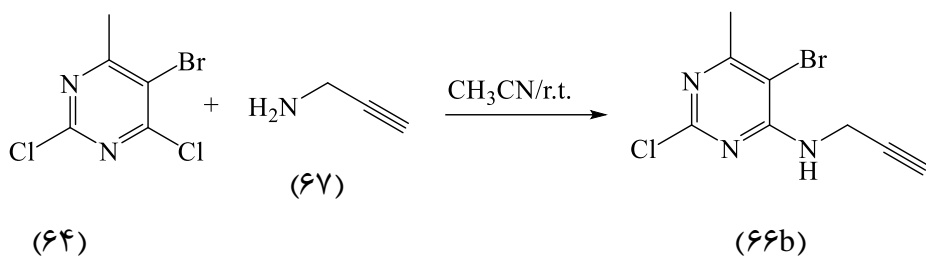
۲-۲- سنتز مشتقات تری آزول متصل به حلقه پیریمیدین:

ابتدا از واکنش ۵-برمو-۲،۴-دی‌کلرو-۶-متیل‌پیریمیدین (۶۴) با پروپارژیل الکل (۶۵) در حضور سدیم در حلال استونیتریل خشک، محصول ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۶۶a) با بازدهی بالا به دست آمد (طرح ۵-۲).



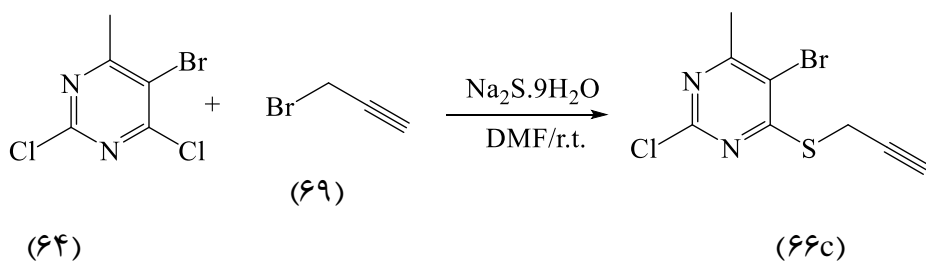
طرح ۵-۲: سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین

به همین ترتیب از واکنش ۵-برمو-۲،۴-دی‌کلرو-۶-متیل‌پیریمیدین (۶۴) با پروپارژیل آمین (۶۷) در حلال استونیتریل محصول ۵-برمو-۲-کلرو-۶-(N-پروپ-۲-اینیل)پیریمیدین-۴-آمین (۶۶b) با بازدهی بالا به دست آمد (طرح ۶-۲).



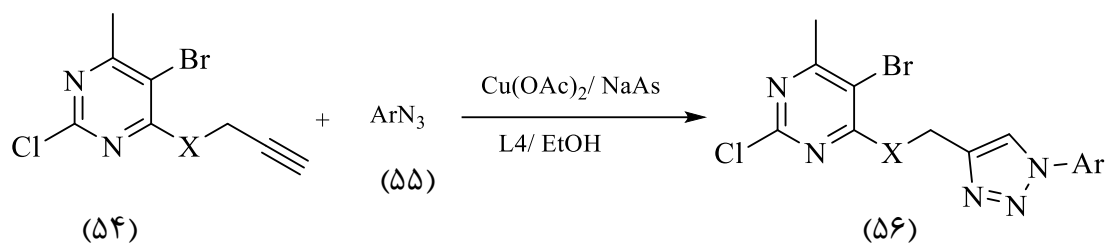
طرح ۲-۶: سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-اینیل)پیریمیدین-۴-آمین

همچنین از واکنش ۵-برمو-۲-کلرو-۴،۶-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۶۴) با $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ و پروپارژیل برمید (۶۸)، محصول ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-اینیل تیو)پیریمیدین (۶۶c) به دست آمد (طرح ۲-۷).



طرح ۲-۷: سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-اینیل تیو)پیریمیدین

سپس از واکنش ترکیبات تهیه شده (۵۴) با آزید آروماتیک (۵۵) و در حضور مس(II) استات، سدیم آسکوربات در حلال اتانول محصولات تری آزول (۵۶) به دست آمد (طرح ۲-۸).



Ar= C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-3-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-4-NO₂-C₆H₄

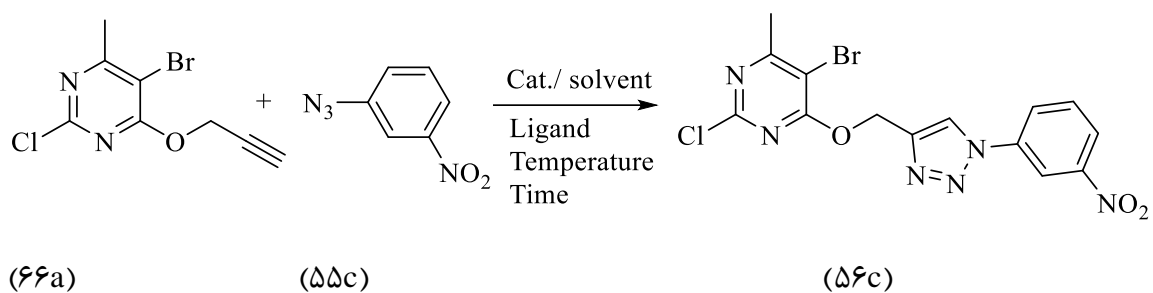
X= O, S, NH

L₄= phenylene diamine

طرح ۲-۸: سنتز مشتقات تری آزول متصل به حلقه پیریمیدین

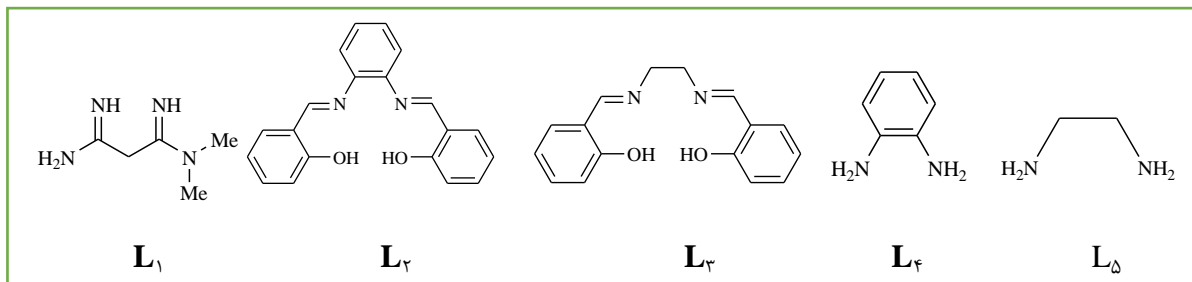
۱-۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش:

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش ۱-آزیدو-۳-نیتروبنزن (۵۵c) با ترکیب ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-ین-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۶۶a) در حضور مس(II) استات، سدیم آسکوربات به عنوان واکنش مینا استفاده شد. در این واکنش اثرات لیگاند، مقدار کاتالیزگر و حلال بر روی بهره‌ی واکنش بررسی شد نتایج به دست آمده در جدول گزارش شده است (طرح ۲-۹).



طرح ۲-۹: واکنش مینا برای بررسی شرایط بهینه سنتز مشتقات تری‌آزول متصل به حلقه پیریمیدین.

با توجه به جدول ۱-۲، واکنش کلیک در حضور ۵ مول درصد مس(II) استات و ۱۰ مول درصد سدیم آسکوربات در دمای اتاق در حلال اتانول انجام گرفت، محصول تری‌آزول با بازده ۷۲ تا ۹۸ درصد به دست آمد (ردیف ۵). افزایش دما و مقدار کاتالیزگر بهبودی در بازده واکنش ایجاد نکرد (ردیف ۸ و ۹)، اما کاهش مقدار کاتالیزگر باعث کاهش جزیی در بازده واکنش شد (ردیف ۱۰). استفاده از لیگاندها در این واکنش باعث کاهش میزان مصرف مس استات گردید به همین دلیل از لیگاندهایی مانند متفورمین (L_1)، سالوفن (L_2)، سالن (L_3)، اورتوفنیلن‌دی‌آمین (L_4) و اتیلن‌دی‌آمین (L_5) استفاده شد (طرح ۲-۱۰). همانطور که در جدول (۱-۲) مشاهده می‌شود، لیگاند اورتوفنیلن‌دی‌آمین در دمای اتاق بهترین بازده (۹۸٪) را داشت (ردیف ۱۴). افزایش دما موجب افزایش بازده واکنش نشده است (ردیف ۸).



طرح ۱-۲: ساختار لیگاند های مورد استفاده در واکنش کلیک

جدول ۱-۲: بررسی شرایط بهینه سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از آلکین های انتهایی متصل به حلقه پیریمیدین^a

بهره واکنش (%) ^b	زمان (h)	دما (°C)	لیگاند	کاتالیزگر (mol%)	حلال	ردیف
۹۰	۲	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۵)	CH ₃ CN	۱
۷۰	۳	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۵)	CH ₂ Cl ₂	۲
۴۰	۲	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۵)	DMF	۳
۲۰	۵	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۵)	H ₂ O	۴
۹۶	۲	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۵)	EtOH	۵
۷۰	۳	r.t.	-	CuSO ₄ (۵)	EtOH	۶
۸۰	۳	r.t.	-	CuI (۵)	EtOH	۷
۹۶	۲	۵۰	-	Cu(OAc) ₂ (۵)	EtOH	۸
۹۶	۲	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۱۰)	EtOH	۹
۸۰	۲	r.t.	-	Cu(OAc) ₂ (۲)	EtOH	۱۰
۹۰	۲	r.t.	L₁	Cu(OAc) ₂ (۲)	EtOH	۱۱
۶۵	۲	r.t.	L₂	Cu(OAc) ₂ (۲)	EtOH	۱۲
۸۹	۲	r.t.	L₃	Cu(OAc) ₂ (۲)	EtOH	۱۳
۹۸	۲	r.t.	L₄	Cu(OAc) ₂ (۲)	EtOH	۱۴
۵۲	۲	r.t.	L₅	Cu(OAc) ₂ (۲)	EtOH	۱۵

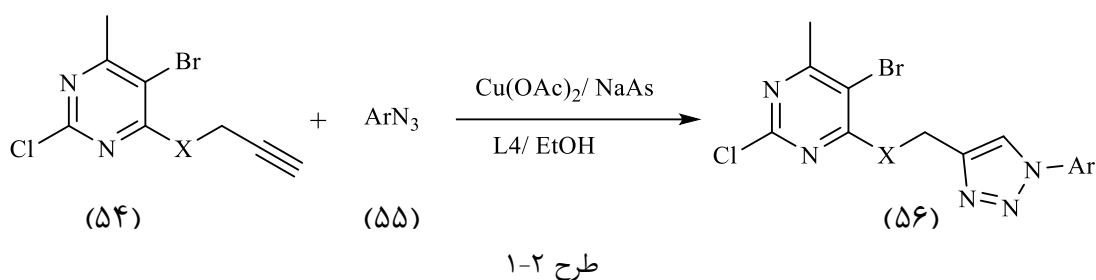
^aشرایط واکنش: ترکیب ۷۷a (۱ میلی مول)، ۱-آزیدو-۳-نیتروبنزن (۶۶c) (۱ میلی مول)، نمک مس، سدیم

اسکوربات (دو اکی والان نمک مس)، لیگاند (یک اکی والان نمک مس) و حلال (۵ میلی لیتر).

^bخالص سازی با روش نو بلور کردن در حلال.

۲-۲-۲- سنتز مشتقات تری آزول‌های متصل به حلقه‌ی پیریمیدین:

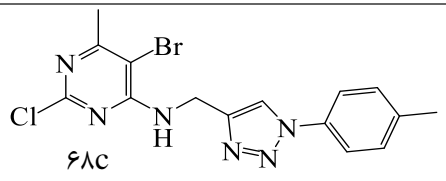
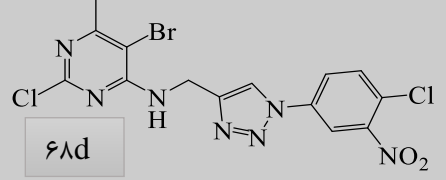
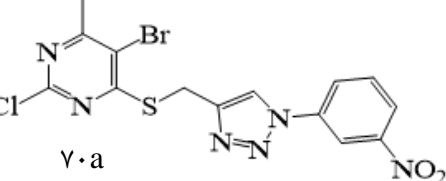
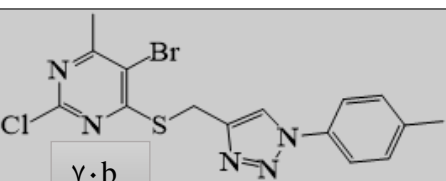
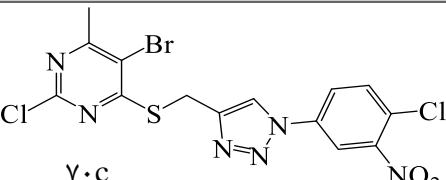
با توجه به شرایط بهینه برای انجام این واکنش، مشتقات تری آزول (۶۷) با استفاده از ۲ مول درصد مس(II) استات و ۴ مول درصد سدیم آسکوربات و ۲ مول درصد اورتوفنیل‌دی‌آمین و در دمای محیط و یا ۶۰ درجه سانتیگراد با استفاده از آزیدهای آروماتیک در حلال اتانول سنتز شد. ساختار مشتقات به دست آمده، نقطه ذوب ترکیبات و بهره‌ی واکنش در جدول ۲-۲ گزارش شده است.



جدول ۲-۲: سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از آلکین‌های انتهایی متصل به حلقه پیریمیدین^a

بازده واکنش (%) ^b	نقطه ذوب (°C)	محصول	Ar	دما	X	ردیف
۷۲	۱۳۶-۱۳۴		C ₆ H ₅	r.t	O	۱
۸۰	۱۸۰-۱۸۲		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	r.t	O	۲
۹۸	۱۶۶-۱۶۴		3-NO ₂ -C ₆ H ₄	r.t	O	۳

۸۷	۱۶۳-۱۶۱	<p>Δ۶d</p>	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	r.t	O	۴
۹۲	۱۳۹-۱۳۷	<p>Δ۶e</p>	3-Cl-C ₆ H ₄	r.t	O	۵
۹۰	۱۴۸-۱۴۶	<p>Δ۶f</p>	2-Cl-C ₆ H ₄	r.t	O	۶
۹۸	۱۸۳-۱۸۱	<p>Δ۶g</p>	4-Me-C ₆ H ₄	r.t	O	۷
۸۸	۱۵۵-۱۵۷	<p>Δ۶h</p>	4-Cl-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	r.t	O	۸
۹۰	۱۵۳-۱۵۱	<p>Δ۶i</p>	2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	r.t	O	۹
۸۳	۱۹۵-۱۹۳	<p>۶۸a</p>	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	۶۰	NH	۱۰
۹۵	۱۸۹-۱۸۷	<p>۶۸b</p>	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	۶۰	NH	۱۱

۹۸	۱۴۹-۱۴۷		4-Me- C ₆ H ₄	۶۰	NH	۱۲
۸۰	۲۰۰-۱۹۸		4-Cl-3- NO ₂ - C ₆ H ₃	۶۰	NH	۱۳
۹۸	۱۵۹-۱۵۷		3-NO ₂ - C ₆ H ₄	۶۰	S	۱۴
۹۸	۱۴۰-۱۳۸		4-Me- C ₆ H ₄	۶۰	S	۱۵
۸۵	۱۸۷-۱۸۵		4-Cl-3- NO ₂ - C ₆ H ₃	۶۰	S	۱۶

^a شرایط واکنش: ترکیب ۷۷ (۱ میلی مول)، آریل آزید (۶۶) (۱ میلی مول)، نمک مس(II) استات (۲ mol %)، سدیم

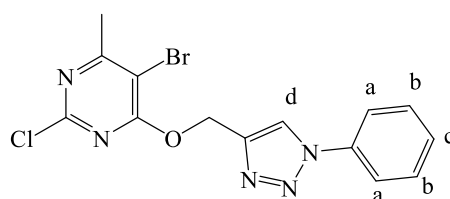
اسکوربات (۴ mol %)، اورتوفیلین دی آمین (L4) (۲ mol %) و حلال اتانول (۵ میلی لیتر) در دمای اتاق.

^b خالص سازی با روش نو بلور کردن در حلال.

۲-۲-۳- شواهد طیفی:

➤ ۵- برم-۲- کلرو-۴- متیل-۶- ((۱-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متوکسی)

پیریمیدین (۵۶a)

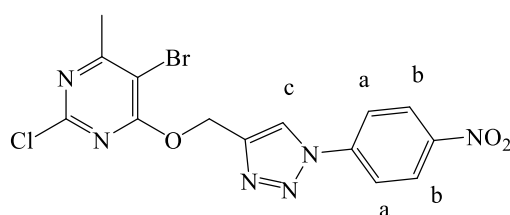


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۶۶ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (c) حلقه فنیل به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۴۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۵۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (a) به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت‌شدن ۷/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (d) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۱۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲). پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۲، ۶۱/۶، ۱۰۵/۳، ۱۲۰/۶، ۱۲۲/۶، ۱۲۹/۰، ۱۲۹/۸، ۱۳۶/۸، ۱۴۲/۶، ۱۵۷/۰، ۱۶۵/۸ و ۱۶۹/۱ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- برم-۲-کلرو-۴-متیل-۶-((۱-۱-۴-نیتروفنیل)-۱H-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-یل)

(پیک‌های متوکسی) پیریمیدین (۵۶b)



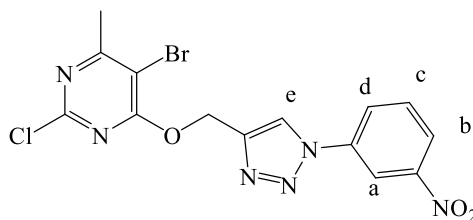
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۲ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۶۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (a) حلقه فنیل به صورت یک پیک

دوتایی با ثابت جفت شدن ۹ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۹۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، و هیدروژن های (b) به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت شدن ۹ Hz در جابجایی شیمیایی ppm ۸/۳۷ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۲۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴)، پیک های مربوط به کربن در ۱۵۷/۰، ۱۴۷/۴، ۱۴۳/۶، ۱۴۰/۹، ۱۲۵/۶، ۱۲۲/۴، ۱۲۰/۶، ۱۰۵/۲، ۶۱/۳، ۲۴/۲ و ۱۶۵/۶ ppm مشاهده می شوند.

➤ ۵- برم-۲-کلرو-۴-متیل-۶-((۱-۳-نیترو فنیل)-۱H-۲،۱-تری آزول-۴-

ایل) متوکسی) پیریمیدین (۵۶c)

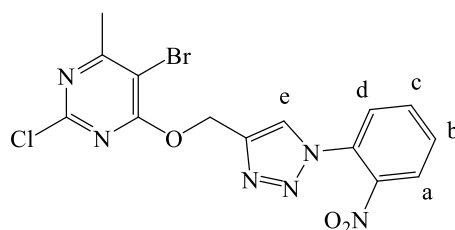


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۲ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۵/۶۴ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. هیدروژن (c) به صورت یک پیک سه تایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۱ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) یک پیک چند تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۰۹-۸/۱۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابه جایی شیمیایی ۸/۲۲ ppm و هیدروژن (d) به صورت یک پیک چند تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۲۵-۸/۲۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (e) به صورت یک پیک سه تایی با ثابت جفت شدن ۲/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۵۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۲، ۶۱/۳، ۱۰۵/۲، ۱۱۵/۴، ۱۲۲/۴، ۱۲۳/۵، ۱۲۶/۰، ۱۳۱/۱، ۱۳۷/۵، ۱۴۳/۵، ۱۴۸/۹، ۱۵۷/۰، ۱۶۵/۷ و ۱۶۹/۳ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- برم-۲-کلرو-۴-متیل-۶-((۱-۲-نیتروفنیل)-۱H-۲،۳-تری‌آزول-۴-

(ایل)متوکسی) پیریمیدین (۵۶d)

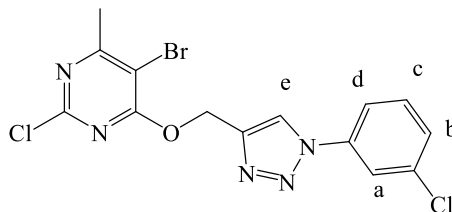


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۷)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۶۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (a) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۰۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های (e) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۰۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۸)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۲، ۶۱/۴، ۱۰۵/۳، ۱۲۵/۷، ۱۲۶/۱، ۱۲۸/۱، ۱۳۰/۰، ۱۳۱/۰، ۱۳۳/۹، ۱۴۲/۶، ۱۵۷/۰، ۱۶۵/۷ و ۱۶۹/۲ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- برم-۲- کلرو-۴- متیل-۶-((۱- (۲- کلرو فنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی) پیریمیدین(۵۶e)

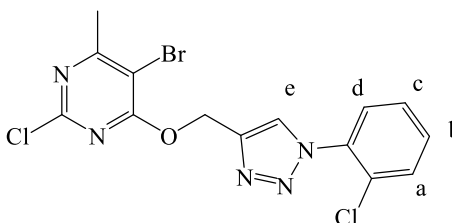


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۹)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $2/62\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm با $5/71$ به صورت یک پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (b) و (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی $7/7-45/54\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دوتایی سه‌تایی با ثابت جفت شدن $7/5\text{ Hz}$ و ثابت جفت شدن $1/8\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/67\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $7/82\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (e) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/19\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۰)، پیک‌های مربوط به کربن در $24/2$ ، $61/5$ ، $105/3$ ، $118/6$ ، $120/9$ ، $122/4$ ، $129/1$ ، $130/9$ ، $135/7$ ، $137/6$ ، $143/0$ ، $157/0$ ، $156/7$ و $169/2\text{ ppm}$ مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- برم-۲- کلرو-۴- متیل-۶-((۱- (۲- کلرو فنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی) پیریمیدین(۵۶f)

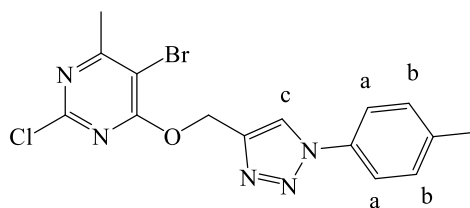


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۱)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۵ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۵/۶۸ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (b) و (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۷-۴۱/۴۷ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (a) و (d) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۵۵-۷/۶۴ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (e) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۱۹ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۲)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۲، ۶۱/۵، ۱۰۵/۳، ۱۲۶/۵، ۱۲۷/۷، ۱۲۸/۰، ۱۲۸/۴، ۱۳۰/۸، ۱۳۰/۹، ۱۳۴/۶، ۱۴۱/۸، ۱۵۷/۰، ۱۶۵/۸ و ۱۶۹/۱ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- برم-۲-کلرو-۴-متیل-۶-((۱-۲) پارا تولیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-

ایل(متوکسی) پیریمیدین(۵۶g)



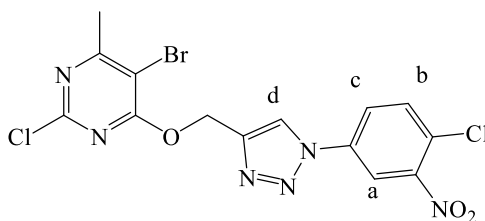
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۱۳-۴)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۰ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۵۵ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۶۵ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (a) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت‌شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۳۰ppm با سطح زیر

پیک دو پروتون، هیدروژن های (b) به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت شدن $8/4 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/58 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $8/10 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف 4-14)، پیک های مربوط به کربن در $21/2$ ، $24/2$ ، $61/6$ ، $105/3$ ، $120/5$ ، $122/6$ ، $130/3$ ، $134/5$ ، $139/2$ ، $142/5$ ، $157/0$ ، $165/8$ و $169/1 \text{ ppm}$ مشاهده می شوند.

➤ ۵- بر مو-۲- کلرو-۴- متیل-۶-((۱-۴- کلرو-۳- نیترو فنیل)-۱H-۲،۱-۳-

تری آزول-۴-ایل) متوکسی) پیریمیدین (۵۶h)

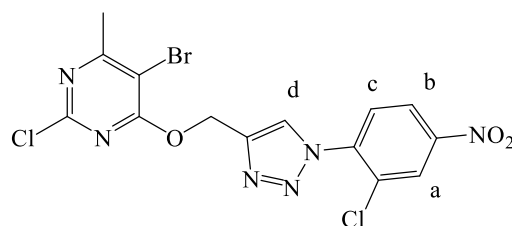


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف 4-15)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $2/51 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ppm با $5/62$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. هیدروژن (b) به صورت یک پیک دوتایی ثابت جفت شدن $8/7 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/69 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دوتایی ثابت جفت شدن $8/7 \text{ Hz}$ و ثابت جفت شدن $2/7 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/92 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $8/18 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $8/25 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۶)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۲، ۶۱/۲، ۱۰۵/۲، ۱۱۷/۴، ۱۲۲/۲، ۱۲۴/۴، ۱۲۷/۳، ۱۲۸/۶، ۱۳۰/۳، ۱۳۳/۵، ۱۴۳/۷، ۱۵۷/۰، ۱۶۵/۶ و ۱۶۹/۳ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- برمو-۲- کلرو-۴- متیل-۶-((۱- (۲- کلرو-۴- نیترو فنیل)-H-۱،۲،۳-

تری آزول-۴- ایل)متوکسی) پیریمیدین (۵۶i)

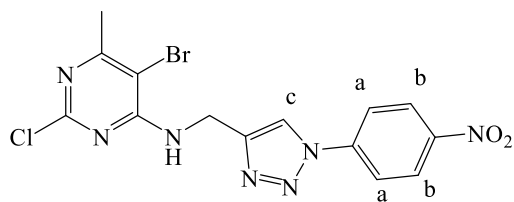


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۷)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm جفت شدن ۸/۷ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۹۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz و ثابت جفت شدن ۲/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۳۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۳۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۴۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۸)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۲، ۶۱/۲، ۱۰۵/۳، ۱۲۳/۲، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۵، ۱۲۸/۱، ۱۲۸/۷، ۱۳۹/۲، ۱۴۲/۵، ۱۴۸/۰، ۱۵۶/۹، ۱۶۵/۷ و ۱۶۹/۳ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵= برمو-۲- کلرو-۶- متیل-۶-N-((۱- (۴- نیترو فنیل)-H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-

ایل)متیل) پیریمیدین-۴- آمین (۶۸a)

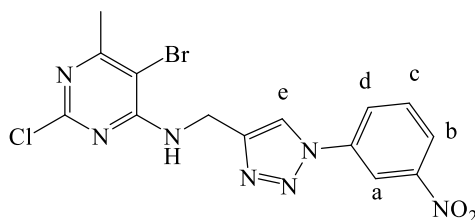


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۱۹)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $2/52\text{ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن $5/4\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $4/74\text{ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت‌شدن $8/7\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $8/24\text{ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (a) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت‌شدن $8/7\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $8/45\text{ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/83\text{ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۰)، پیک‌های مربوط به کربن در $169/0$ ، $162/4$ ، $151/8$ ، $151/6$ ، $146/0$ ، $130/7$ ، $126/7$ ، $125/7$ ، $107/6$ ، $41/8$ ، $29/0$ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ $5 = \text{بر مو} - 2 - \text{کلرو} - 6 - \text{متیل} - \text{N} - ((1) - (3 - \text{نیترو فنیل}) - 1\text{H} - 2, 1 - 3 - \text{تری آزول} - 4 -$

(ایل) متیل) پیریمیدین - ۴ - آمین (۶۸b)



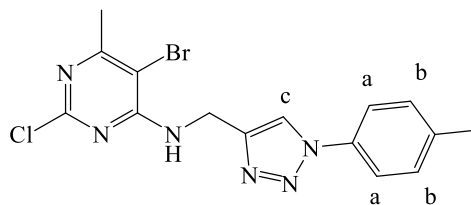
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۲۱-۴)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $2/40\text{ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت‌شدن $3/6\text{ Hz}$ در

جابجایی شیمیایی $4/74 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (c) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت‌شدن $8/4 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/89 \text{ ppm}$ ، هیدروژن آمین به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت‌شدن $5/7 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $8/20 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (b) و (d) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm $8/30-8/42$ با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/71 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/85 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۲)، پیک‌های مربوط به کربن در $24/3$ ، $37/1$ ، $102/8$ ، $115/1$ ، $121/9$ ، $123/5$ ، $126/4$ ، $131/9$ ، $137/6$ ، $146/6$ ، $148/9$ ، $157/7$ و $160/2$ ppm و $164/8$ مشاهده می‌شوند

➤ $5 = \text{بر مو} - 2 - \text{کلرو} - 6 - \text{متیل} - \text{N} - (1) - (\text{پارا تو لیل}) - 1\text{H} - 3, 2, 1 - \text{تری آزل} - 4$

(ایل متیل) پیریمیدین-۴-آمین (۶۸c)



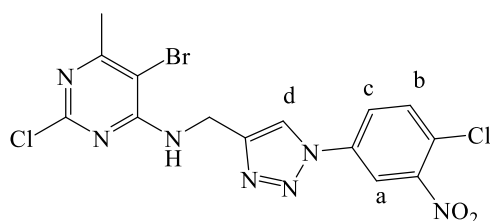
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۳)، هیدروژن‌های گروه متیل روی حلقه فنیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm $2/44$ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل روی حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $2/49 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت‌شدن $3/0 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $4/85 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $6/41 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون برای گروه آمین مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت

جفت شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۳۳ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن های (a) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۶۱ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن های (c) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۰۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۴)، پیک های مربوط به کربن در ۲۱/۰، ۲۴/۱، ۳۷/۰، ۱۰۳/۰، ۱۲۰/۵، ۱۲۱/۱، ۱۳۰/۲، ۱۳۴/۶، ۱۳۹/۰، ۱۵۸/۱، ۱۵۹/۴ و ۱۶۵/۰ ppm مشاهده می شوند.

➤ ۵- = بر مو-۲- کلرو-۶- متیل-N-(۱- (۴- کلرو-۳- نیترو فنیل)-۱H-۲،۱-۳-

تری آزول-۴- (ایل)متیل) پیریمیدین-۴- آمین (۶۸d)



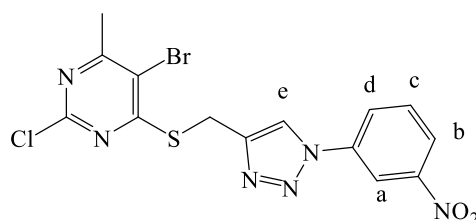
در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۵)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۰ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۶/۰ Hz در جابجایی شیمیایی ۴/۸۸ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و یک پیک سه تایی با ثابت جفت شدن ۵/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۶/۳۴ppm با سطح زیر پیک یک پروتون برای گروه آمین مشاهده می شود. هیدروژن (b) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz و ثابت جفت شدن ۲/۷ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۹۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۳۵ppm با سطح زیر

پیک یک پروتون وهیدروژن (d) به صورت یک پیک یک تایی جابجایی شیمیایی ۸/۱۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۶)، پیک های مربوط به کربن در ۱۴۸/۳، ۱۵۸/۱، ۱۵۹/۴ و ۱۶۵/۳ ppm مشاهده می شوند.

➤ ۵- بر مو- ۲- کلرو- ۴- متیل- ۶- ((۱- (۳- نیترو فنل) -H- ۱، ۲، ۳- تری آزول- ۴-

(ایل متیل) تیو) پیریمیدین (۷۰a)



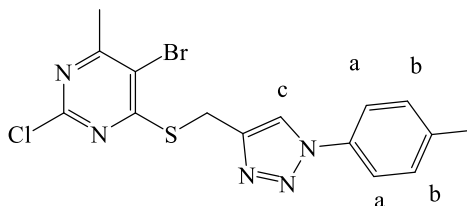
در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۷)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۱ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۴/۵۸ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. هیدروژن (c) به صورت یک پیک سه تایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۸ppm با سطح زیر پیک یک پروتون هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۷/۶ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۱۸ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۲۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۳۴ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۶۴ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۸)، پیک های

مربوط به کربن در ۲۴/۳، ۲۶/۱، ۱۱۵/۳، ۱۱۷/۱، ۱۲۱/۴، ۱۲۳/۲، ۱۲۵/۷، ۱۳۱/۰، ۱۳۷/۶، ۱۴۸/۹، ۱۵۷/۵، ۱۶۶/۸ و ۱۷۱/۲ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- بر مو-۲- کلرو-۴- متیل-۶-((۱-))-(پارا تو لیل)-H-۱،۲،۳- تری آزول-۴-

ایل(متیل)تیو) پیریمیدین (۷۰b)

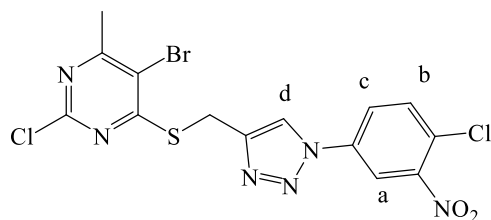


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۲۹)، هیدروژن‌های گروه متیل روی حلقه فنیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۳۹ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل روی حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۵۳ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۴/۵۸ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت‌شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۴۰ با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (a) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت‌شدن ۸/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۷۵ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۸/۶۴ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۰)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۱/۰، ۲۴/۴، ۲۶/۱، ۱۱۷/۱، ۱۲۰/۴، ۱۲۲/۴، ۱۳۰/۷، ۱۳۴/۷، ۱۳۸/۸، ۱۴۳/۵، ۱۵۷/۳، ۱۶۷/۲ و ۱۷۱/۰ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۵- بر مو-۲- کلرو-۴- متیل-۶-((۱-))-(۳- کلرو-۳- نیترو فنیل)-H-۱،۲،۳-

تری آزول-۴- ایل(متیل)تیو) پیریمیدین (۷۰c)



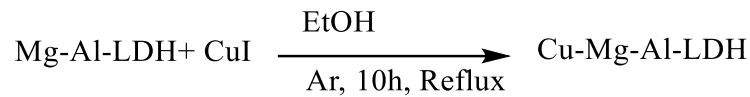
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳۱-۴)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک دو‌تایی در جابجایی شیمیایی ۴/۵۶ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (b) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو‌تایی دو‌تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz و ثابت جفت شدن ۲/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۹۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۲۱ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۳۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۲)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۶/۰، ۲۹/۷، ۱۱۷/۱، ۱۱۷/۲، ۱۲۱/۲، ۱۲۴/۰، ۱۲۷/۰، ۱۳۳/۴، ۱۳۵/۸، ۱۴۵/۰، ۱۵۷/۵ و ۱۶۶/۸ ppm مشاهده می‌شوند.

۳-۲- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱-آریل)-H۱-۱-۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل (متوکسی) پیریمیدین:

۲-۳-۱- سنتز کاتالیزگر CuI-Mg-Al-LDH :

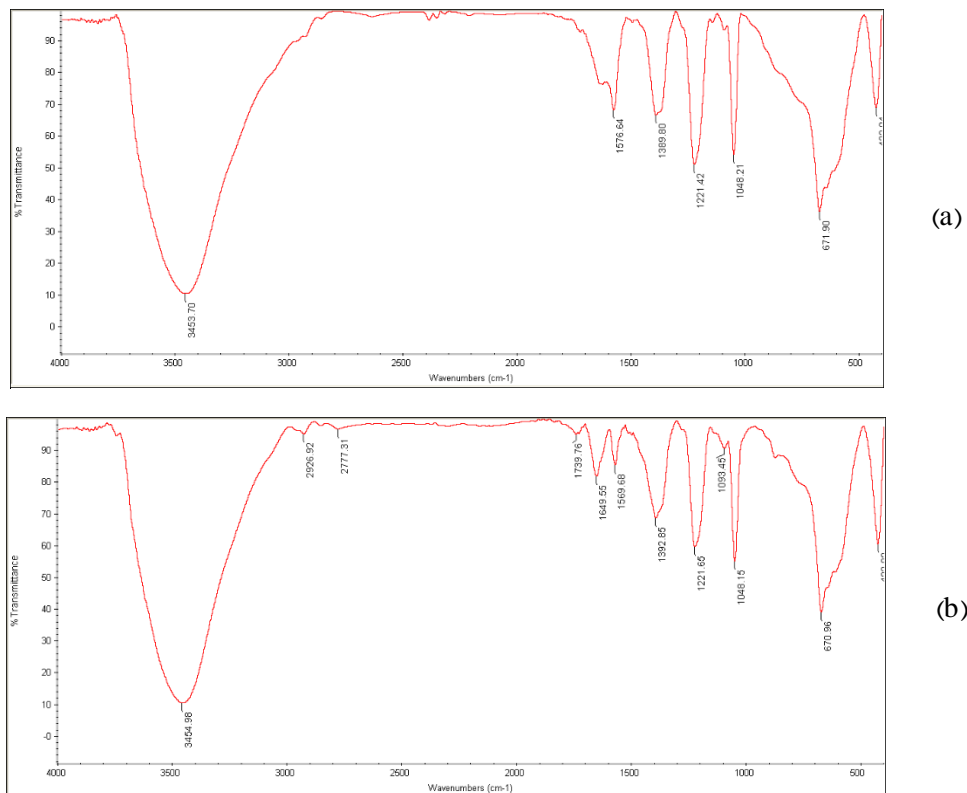
سنتز Mg-Al-LDH با استفاده از روش منبع ۷۵ انجام شد [۷۵] و در ادامه با استفاده از واکنش Mg-Al-LDH سنتز شده و مس (I) دیده در حلال اتانول، کاتالیزگر CuI-Mg-Al-LDH سنتز شد. میزان مس موجود در کاتالیزگر با کمک آنالیز پلاسما جفت شده القایی (ICP) ۴/۸٪ (۰/۷۶ میلی‌مول بر گرم) اندازه‌گیری شد.



طرح ۲-۱۳: سنتز کاتالیزگر CuI-Mg-Al-LDH

۲-۳-۲- بررسی شواهد طیفی مربوط به CuI-Mg-Al-LDH :

در طیف مادون قرمز (FTIR) Mg-Al-LDHs (شکل ۲-۱) نوار پهنی در 3453 cm^{-1} مشاهده می شود که مربوط به ارتعاش گروه OH مولکول های آب میان لایه ای و پیوندهای هیدروژنی می باشد. پیک قوی 1389 cm^{-1} مربوط به ارتعاشی CO_3^{2-} میان لایه ای Mg-Al-LDHs است. نوار در محدوده $1050-500 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاش M-O و O-M-O و M-O-M می باشد. (M=Mg, Al) در طیف مادون قرمز (FTIR) ترکیب CuI/Mg-Al-LDHs نیز تغییری دیده نمی شود.

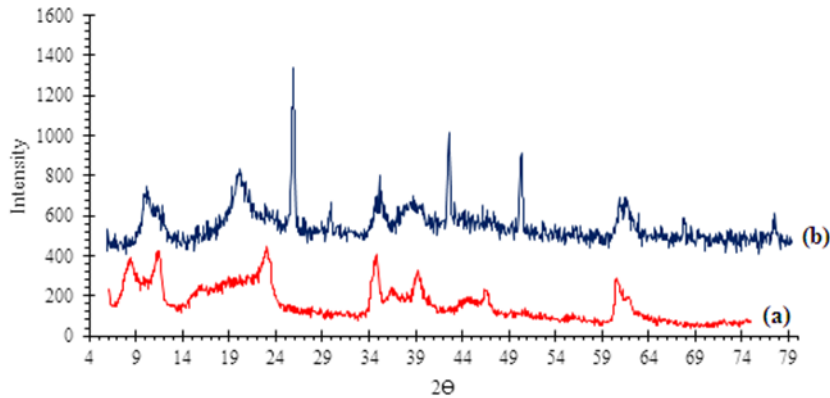


شکل ۲-۱: طیف تبدیل فوریه مادون قرمز (a) Mg-Al-LDH و (b) CuI/Mg-Al-LDH

الگوی XRD برای (a) Mg-Al-LDH و (b) CuI/Mg-Al-LDH در شکل ۲-۲ نشان داده شده است. در الگوی XRD مربوط به (a) Mg-Al-LDH نوارها در $2\theta \approx 11^\circ, 22.8^\circ, 34.5^\circ, 39^\circ, 47^\circ, 61^\circ$

ظاهر شده است ولی در الگوی (b) CuI/Mg-Al-LDH علاوه بر نوارهای بالا نوارهایی در $2\theta =$

$25.5^\circ, 42.2^\circ, 50.4^\circ$ به علت وجود کریستال های مکعبی CuI مشاهده می شود.



شکل ۲-۲: الگوی XRD برای Mg-Al-LDH (a) و CuI/Mg-Al-LDH (b)

در آنالیز BET مساحت سطح Mg-Al-LDH $39/38 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ با حجم حفره $0/2486 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ می باشد،

که پس از وارد کردن مس مساحت سطح تا $47/76 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ و حجم حفره تا $0/3093 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ افزایش

پیدا کرده است (جدول ۲-۳).

sample	BET specific surface area (m^2/g)	Pore volume(cm^3/g)	Pore size (nm)
Mg-Al- LDH	39.38	0.2489	25.279
CuI/Mg-Al-LDH	47.76	0.3093	27.642

جدول ۲-۳: آنالیز BET که مساحت سطح و حجم حفره برای Mg-Al-LDH و CuI/Mg-Al-LDH را نشان می-

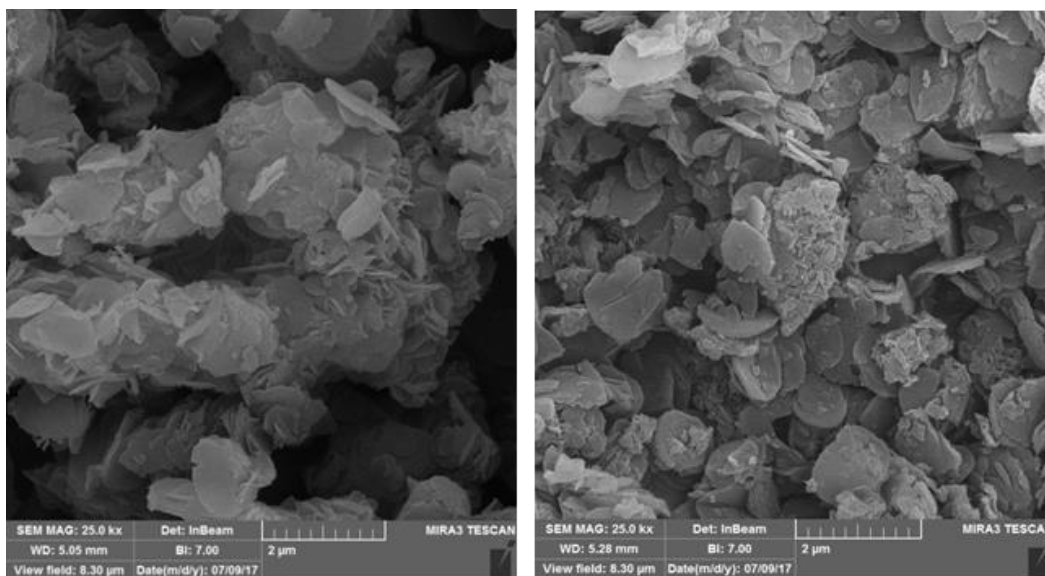
دهد.

تصاویر SEM، Mg-Al-LDH و Cu(I)/Mg-Al-LDH در شکل ۲-۳ نشان داده شده است. این

تصاویر نشان می دهند که هر دو ماده دارای ساختار مشابه و دارای صفحات نامنظم و اندازه مختلف

می باشند. همان طور که در تصویر SEM دیده می شود، حضور مس تاثیر زیادی بر روی شکل کلی

LDH نداشته است.



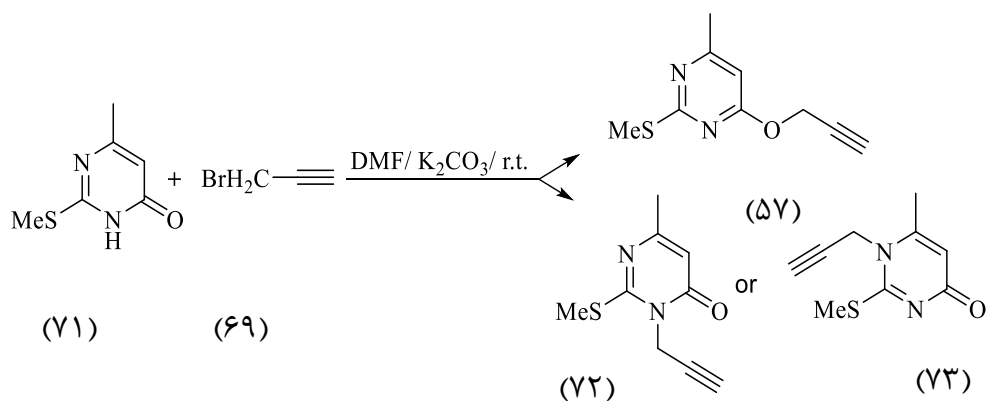
(a)

(b)

شکل ۲-۳: تصاویر SEM برای Mg-Al-LDH (a) و CuI/Mg-Al-LDH (b)

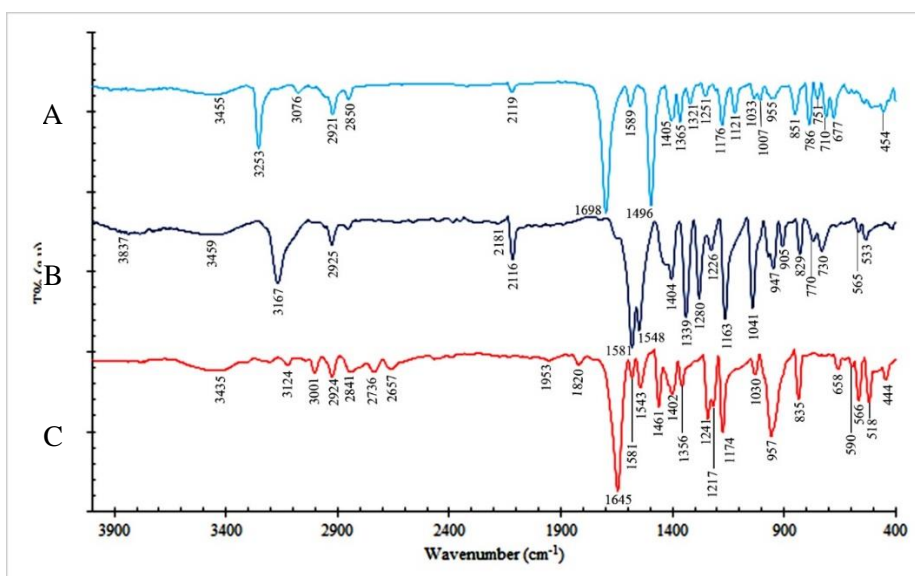
۲-۳-۳- سننز ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین:

از واکنش ۶-متیل-۲-(متیل تیو)پیریمیدین-۴-(۳H)-اون (۷۱) با پروپارژیل برمید (۶۹) در DMF در حضور K_2CO_3 در دمای اتاق محصول ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین (۵۷) با بازده ۷۰ درصد سننز شد. برای خالص سازی این ماده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و با استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱:۱۰) استفاده شد.



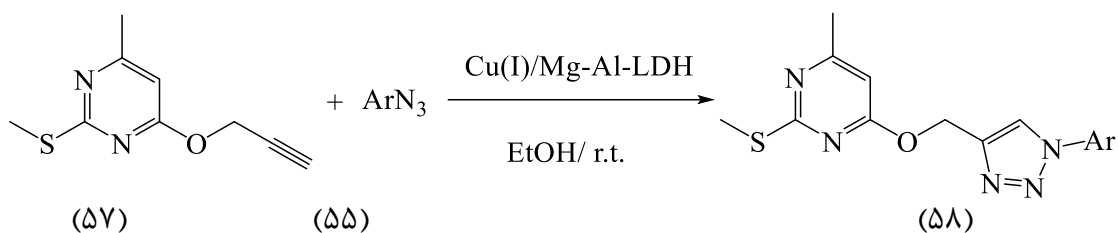
طرح ۲-۱۱: سننز ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین

در طیف مادون قرمز (FTIR) ترکیب (۷۱) نواری در 1698 cm^{-1} مشاهده می شود که مربوط به گروه کربونیل می باشد که این نوار در در طیف مادون قرمز (FTIR) ترکیب محصول واکنش دیده نمی شود، که به این معنی است که ترکیب (۷۱) با پروپاژیل برمید ترکیب (۵۷) را ایجاد می کند. نوار موجود در 3253 cm^{-1} برای محصول (۷۲) و 3167 cm^{-1} و 3124 cm^{-1} نشان دهنده جذب پیوند سه گانه می باشد.



شکل ۲-۴: طیف FTIR برای ترکیب (A) ترکیب ۷۲ و (B) ترکیب ۵۷ و (C) ترکیب ۷۱

در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متوکسی)پیریمیدین (۵۸)، از واکنش ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۵۷) و آزیدهای آروماتیک (۵۵) در حضور کاتالیزگر Cu(I)/Mg-Al-LDH در دمای اتاق در حلال اتانول سنتز شد (طرح ۲-۱۲).

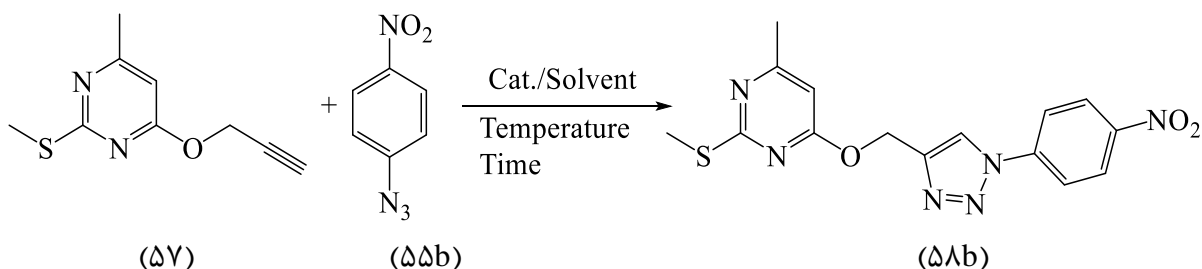


طرح ۲-۱۲: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-۱H-۳,۲,۱-تری آزول-۴-

ایل)متوکسی)پیریمیدین

۲-۳-۴- بهینه کردن شرایط واکنش:

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش ۱-آزیدو-۴-نیترو بنزن (۵۵b) با ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۵۷) در حضور کاتالیزگر Cu(I)/Mg-Al-LDH به عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح ۲-۱۳). در این واکنش اثرات دما، مقدار کاتالیزگر و حلال بر روی بهره واکنش بررسی شد نتایج به دست آمده در جدول ۲-۴ گزارش شده است.



طرح ۲-۱۳: واکنش مبنا برای بررسی شرایط سنتز ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-(۳-نیترو فنیل)-۱H-۳,۲,۱-تری آزول-۴-

تری آزول-۴-ایل)متوکسی)پیریمیدین.

همان طور که در جدول ۲-۴ مشاهده می شود، واکنش بدون حضور کاتالیزگر Cu(I)/Mg-Al-LDH انجام نشد (ردیف ۱). انجام واکنش در حلال های آبی و آلی همچون اتانول، DMF، CH₃CN و THF، و MeOH و 1,4-dioxane در حضور ۱/۵ مول درصد از کاتالیزگر Cu(I)/Mg-Al-LDH بررسی شد و

اتانول به عنوان حلال بهینه انتخاب شد (ردیف ۲ الی ۹). در ادامه مقادیر مختلفی از کاتالیزگر بررسی شد (ردیف‌های ۱۰-۱۲)، و در نهایت واکنش در دمای ۵۰ و ۸۰ درجه سلسیوس و ۱/۵ مول درصد از کاتالیزگر بررسی شد (ردیف ۱۳ و ۱۴). همان‌طور که در جدول ۲-۴ مشاهده می‌شود، افزایش مقدار کاتالیزگر و نیز افزایش دما تاثیر قابل ملاحظه‌ای در بهره واکنش نداشته است (ردیف‌های ۱۱ الی ۱۴). در نتیجه ردیف ۲ با شرایط ۱/۵ مول درصد کاتالیزگر، حلال اتانول و دمای اتاق به عنوان شرایط بهینه انتخاب شد.

جدول ۲-۴: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱-۳-نیترو فنیل)-۳،۲،۱-تری آزول

-۴-ایل)متوکسی(پیریمیدین.

ردیف	(mol%) کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	بهره واکنش (%) ^b	زمان (min)
۱	بدون کاتالیزگر	EtOH	دمای اتاق	۰	۱۸۰
۲	۱/۵	EtOH	دمای اتاق	۹۶	۲۰
۳	۱/۵	MeOH	دمای اتاق	۹۰	۲۰
۴	۱/۵	Dioxane	دمای اتاق	۳۰	۲۰
۵	۱/۵	Acetone	دمای اتاق	۷۰	۲۰
۶	۱/۵	CH ₃ CN	دمای اتاق	۸۰	۲۰
۷	۱/۵	CH ₂ Cl ₂	دمای اتاق	۶۰	۲۰
۸	۱/۵	DMF	دمای اتاق	۵۰	۲۰

۲۰	۲۰	دمای اتاق	H ₂ O	۱/۵	۹
۶۰	۸۵	دمای اتاق	EtOH	۱/۰	۱۰
۱۵	۹۵	دمای اتاق	EtOH	۲	۱۱
۱۰	۹۶	دمای اتاق	EtOH	۳	۱۲
۱۵	۹۵	۵۰	EtOH	۱/۵	۱۳
۱۰	۹۶	۸۰	EtOH	۱/۵	۱۴

^a شرایط واکنش: ترکیب (۶۸) (۱ میلی مول)، ۱-آزیدو-۳-نیتروبنزن (۶۶b) (۱ میلی مول)، کاتالیزگر و حلال (۵) میلی لیتر).

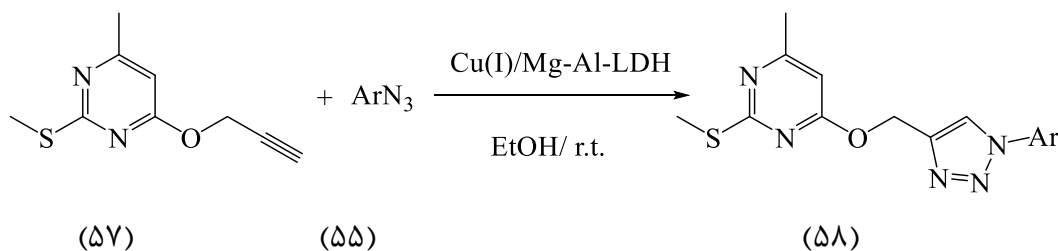
^b خالص سازی با نو بلور کردن در حلال.

۲-۳-۵- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-

ایل) متوکسی) پیریمیدین:

شرایط بهینه برای انجام این واکنش، ۱ میلی مول از ترکیب (۵۷)، ۱ میلی مول ۱-آزید آروماتیک، ۱/۵ مول درصد برای کاتالیزگر، ۵ میلی لیتر حلال اتانول و دمای اتاق بود که طی آن محصولات با بازدهی ۸۷-۹۷٪ سنتز شد. ساختار مشتقات به دست آمده، نقطه ذوب ترکیبات و بهره‌ی واکنش در

جدول ۲-۵ گزارش شده است (طرح ۱۴-۲).

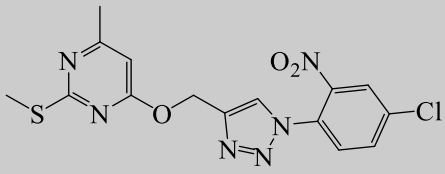
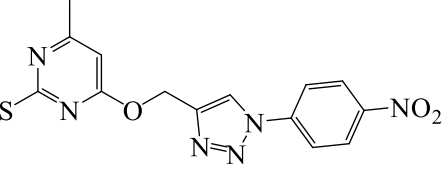
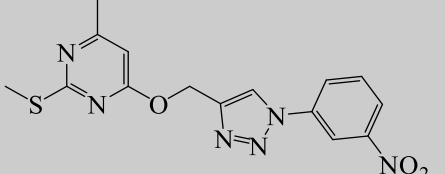
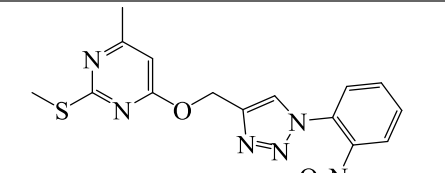
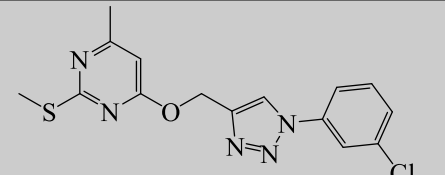
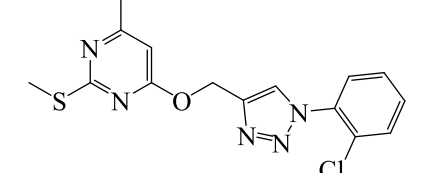


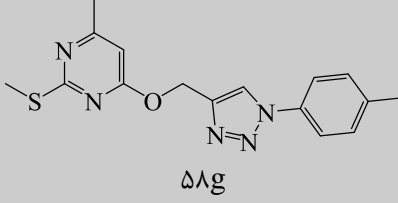
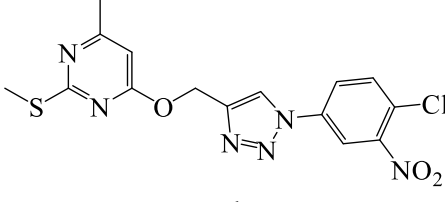
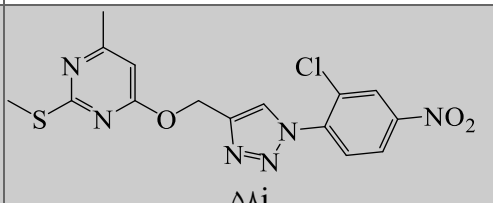
طرح ۲-۱۴: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متوکسی)

پیریمیدین

جدول ۲-۵: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-۱H-۳،۴،۱-تری آزول-۴-یل) متوکسی)

پیریمیدین.

راندمان b	نقطه ذوب (°C)	محصول	Ar	ردیف
۸۸	۱۵۷-۱۵۵	 ۵۸a	4-Cl-2-NO ₂ -C ₆ H ₃	۱
۹۶	۱۶۷-۱۶۵	 ۵۸b	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	۲
۹۷	۱۳۰-۱۳۲	 ۵۸c	3-NO ₂ -C ₆ H ₅	۳
۸۷	۸۵-۸۳	 ۵۸d	2-NO ₂ -C ₆ H ₅	۴
۹۵	۸۶-۸۸	 ۵۸e	3-Cl-C ₆ H ₅	۵
۹۱	-	 ۵۸f	2-Cl-C ₆ H ₅	۶

۹۷	۱۱۷-۱۱۹	 ۵۸g	4-Me- C ₆ H ₅	۷
۹۰	۱۳۰-۱۳۲	 ۵۸h	4-Cl-3-NO ₂ - C ₆ H ₄	۸
۹۰	۱۲۰-۱۲۲	 ۵۸i	2-Cl-4-NO ₂ - C ₆ H ₄	۹

^a شرایط واکنش: ترکیب ۳ (۱ میلی مول)، آریل آزید (۱ میلی مول)، ۱/۵ مول درصد برای کاتالیزگر، ۵ میلی لیتر

حلال اتانول و دمای ۶۰ درجه سلسیوس

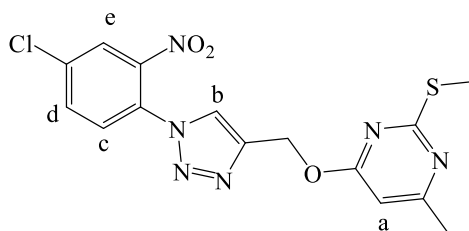
^b خالص سازی با روش نو بلور کردن در حلال.

۲-۳-۶- شواهد طیفی مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱-آریل)-۱H-۳،۲،۱-۳-

تری آزول-۴-ایل (متوکسی) پیریمیدین

➤ ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱-۴-کلرو-۲-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-

ایل (متوکسی) پیریمیدین (۵۸a):



درطیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۳)،

هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۰ ppm با سطح زیر

پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی

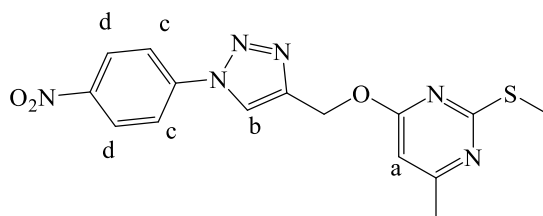
شیمیایی $2/60 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $5/65 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $6/32 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت‌شدن $8/7 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی ppm $7/78$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت‌شدن $8/7 \text{ Hz}$ و ثابت جفت‌شدن $2/7 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $8/01 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/19 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (e) به صورت یک پیک یک‌تایی جابجایی شیمیایی $8/34 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۴)، پیک‌های مربوط به کربن در $135/7$ ، $133/5$ ، $127/2$ ، $124/3$ ، $121/6$ ، $117/3$ ، $102/2$ ، $69/1$ ، $23/8$ ، $14/1$ ، $145/1$ ، $148/2$ ، $168/2$ ، $168/3$ و $171/1 \text{ ppm}$ مشاهده می‌شوند.

در طیف IR این ترکیب دو نوار در 1523 cm^{-1} و 1350 cm^{-1} مشاهده می‌شود که مربوط به گروه نیترو می‌باشد، یک نوار در 1033 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن و یک نوار در 825 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-کلر می‌باشد.

➤ ۴- متیل-۲- (متیل تیو)-۶- (۱- (۴- نیترو فنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-

ایل (متوکسی) پیریمیدین (۵۸b):



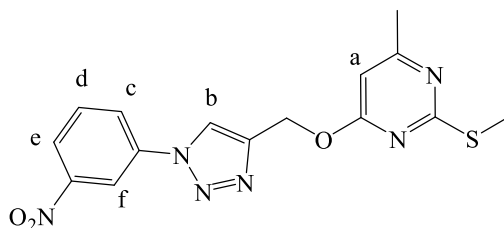
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۵)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $2/40\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $2/60\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $5/66\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $6/32\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی $7/99-8/02\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/24\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های (d) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی $8/8-43/47\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۶)، پیک‌های مربوط به کربن در $147/3$ ، $145/0$ ، $141/0$ ، $125/5$ ، $121/8$ ، $120/5$ ، $102/2$ ، $59/1$ ، $23/8$ ، $14/1$ و $168/3$ ، $168/2$ مشاهده می‌شوند.

در طیف IR این ترکیب دو نوار در 1520 cm^{-1} و 1353 cm^{-1} مشاهده می‌شود که مربوط به گروه نیترو می‌باشد، یک نوار در 1027 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن می‌باشد.

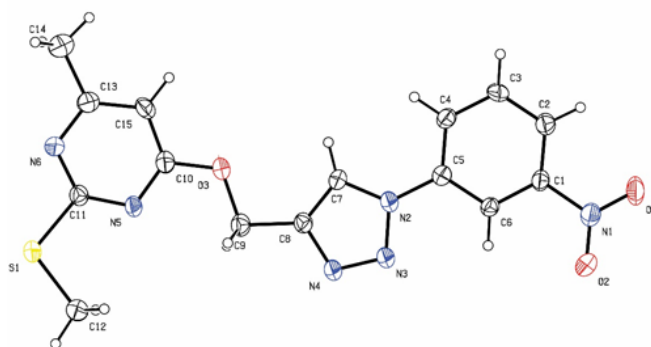
➤ ۴- متیل-۲- (متیل تیو)-۶- (۱- (۳- نیترو فنیل)- 1H -۲،۱-تری آزول-۴)-

ایل (متوکسی) پیریمیدین (۵۸c):



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۷)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۶۷ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۶ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (c) و (b) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۸/۲۲-۸/۱۹ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz و با ثابت جفت شدن ۱/۲ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۳۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (f) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۶۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۸)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴۴/۹، ۱۳۱/۰، ۱۲۶/۰، ۱۲۳/۳، ۱۲۱/۷، ۱۱۵/۳، ۱۰۲/۲، ۵۹/۲، ۲۳/۸، ۱۴/۱ و ۱۶۸/۳ ppm مشاهده می‌شوند. برای تعیین ساختار دقیق و مشخص کردن موقعیت حلقه تری آزول از کریستالوگرافی پراش پرتو X استفاده شد. طرح ۲-۱۲ شمای گرافیکی این ترکیب را نشان می‌دهد.



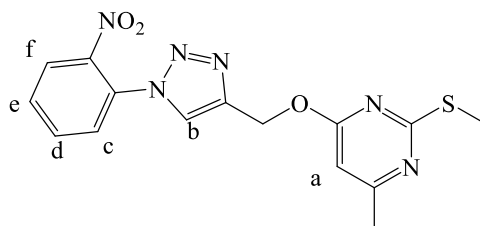
طرح ۲-۱۵: شمای گرافیکی ترکیب ۴-متیل-۲-(متیل‌تیو)-۶-((۱-۳-نیتروفنیل)-H) و ۱-۳-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی)پیریمیدین (۶۹C)

در طیف IR این ترکیب دو نوار در 1532 cm^{-1} و 1350 cm^{-1} مشاهده می شود که مربوط به گروه نیترو می باشد، یک نوار در 1036 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن می باشد.

➤ ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱-۱-نیترو فنیل)-۳،۲،۱- H -تری آزول-۴-

(ایل) متوکسی (پیریمیدین) (۵۸d)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۳۹)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $2/39\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $2/59\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $5/66\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $6/32\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو تایی دوتایی با ثابت جفت شدن $7/8\text{ Hz}$ و ثابت جفت شدن $1/2\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/62\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک سه تایی دوتایی با ثابت جفت شدن $7/9\text{ Hz}$ و ثابت جفت شدن $1/5\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/74\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک سه تایی دوتایی با ثابت جفت شدن $7/9\text{ Hz}$ و ثابت جفت شدن $1/5\text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/83\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $7/98\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (f) به صورت یک پیک دو تایی دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1\text{ Hz}$ و

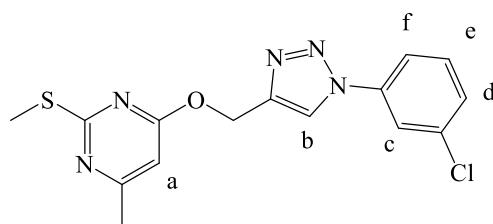
ثابت جفت شدن Hz ۱/۲ در جابجایی شیمیایی ۸/۱۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۰)، پیک های مربوط به کربن در ۱۴/۱، ۲۳/۸، ۵۹/۲، ۱۰۲/۲، ۱۲۵/۱، ۱۲۵/۶، ۱۲۸/۰، ۱۳۰/۱، ۱۳۰/۹، ۱۳۳/۹، ۱۴۳/۹، ۱۴۴/۴، ۱۶۸/۲، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۲ ppm مشاهده می شوند.

در طیف IR این ترکیب دو نوار در 1529 cm^{-1} و 1360 cm^{-1} مشاهده می شود که مربوط به گروه نیترو می باشد، یک نوار در 1033 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن می باشد.

➤ ۴- متیل-۲- (متیل تیو)-۶-((۱- (۳- کلرو فنیل)-۱H-۲،۲،۱-تری آزول-۴-

ایل) متوکسی) پیریمیدین (۵۸e)



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۱)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۶۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو تایی سه تایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ و ثابت جفت شدن Hz ۱/۸ در جابجایی شیمیایی ۷/۴۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک سه تایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در جابجایی شیمیایی ۷/۵۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و

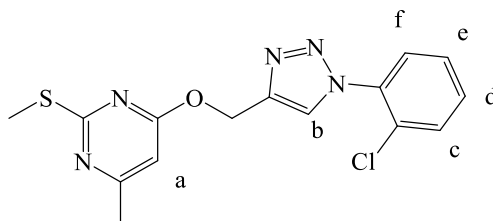
هیدروژن های (f) به صورت یک پیک دوتایی سه تایی با ثابت جفت شدن 7/5 Hz و ثابت جفت شدن 1/8 Hz در جابجایی شیمیایی 7/66ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی 7/81ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی 8/10ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف 4-42)، پیک های مربوط به کربن در 14/1، 23/8، 59/3، 102/2، 118/5، 120/8، 121/6، 129/0، 130/9، 135/6، 137/7، 144/3، 168/2، 168/3 و 171/2ppm مشاهده می شوند.

در طیف IR این ترکیب یک نوار در 1040 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن و یک نوار در 832 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-کلر می باشد.

➤ 4- متیل-2-(متیل تیو)-6-((1-کلرو فنیل)-H-1،2،3-تری آزول-4-

ایل) متوکسی) پیریمیدین (58f):



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف 4-43)، هیدروژن های گروه متیل به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی 2/38ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی 2/58ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن های گروه CH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی 5/66ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی 6/32ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن های حلقه فنیل به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی 7/45-7/51ppm با

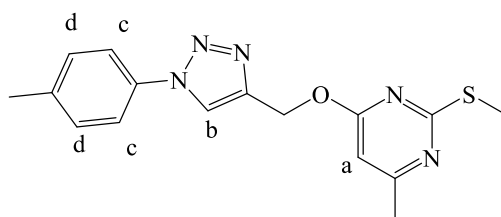
سطح زیر پیک دو پروتون و یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۷-۵۸/۶۶ با سطح زیر پیک دو پروتون وهیدروژن (b) به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۸/۱۰ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۴)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۱، ۲۳/۸، ۵۹/۳، ۱۰۲/۲، ۱۲۵/۶، ۱۲۷/۷، ۱۲۷/۹، ۱۲۸/۵، ۱۳۰/۸، ۱۳۰/۸، ۱۳۴/۷، ۱۴۳/۱، ۱۶۸/۱، ۱۶۸/۴ و ۱۷۱/۲ ppm مشاهده می‌شوند.

در طیف IR این ترکیب یک نوار در 1040 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن و یک نوار در 825 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-کالر می‌باشد.

➤ ۴- متیل-۲- (متیل تیو)-۶-((۱-پارا تولیل)-۱H-۲،۱-تری آزول-۴-

ایل(متوکسی)پیریمیدین (۵۸g)



درطیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۵)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۳۸ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۴۳ با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۵۹ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۵/۶۳ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۶/۳۰ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۷-۲۹/۳۴ با

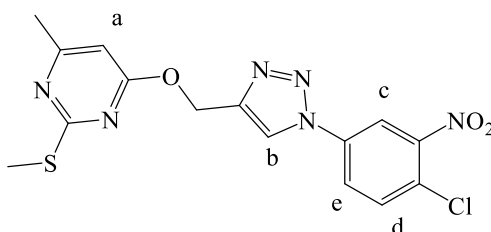
سطح زیر پیک دو پروتون ، هیدروژن (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۷-۶۰/۶۳ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۰۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۶)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۱، ۲۱/۱، ۲۳/۸، ۵۹/۴، ۱۰۲/۲، ۱۲۰/۵، ۱۲۱/۷، ۱۳۰/۲، ۱۳۴/۶، ۱۳۹/۰، ۱۴۳/۸، ۱۶۸/۱، ۱۶۸/۴ و ۱۷۱/۱ppm مشاهده می‌شوند.

در طیف IR این ترکیب یک نوار در 1040 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن و یک نوار در 2912 cm^{-1} که مربوط به کربن‌های آلیفاتیک می‌باشد.

➤ -متیل-۲- (متیل تیو)-۶- (۱)- (۴-کلرو-۳-نیترو فنیل)-۱H-۲،۱-۳-تری آزول-۴-

ایل (متوکسی) پیریمیدین (۵h)



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۷)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۳۹ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۸ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۶۴ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۱ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ppm

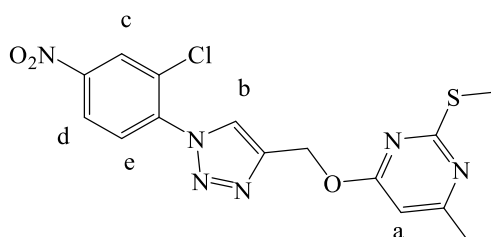
۷/۶۰ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک دوتایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz و ثابت جفت شدن ۲/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۷۹ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۹۵ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ۸/۰۹ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۸)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۱، ۲۳/۸، ۵۹/۱، ۱۰۲/۲، ۱۲۵/۱، ۱۲۵/۸، ۱۲۸/۶، ۱۲۹/۰، ۱۳۳/۹، ۱۳۶/۹، ۱۴۴/۲، ۱۴۴/۵، ۱۶۸/۲، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۲ppm مشاهده می‌شوند.

در طیف IR این ترکیب دو نوار در 1536 cm^{-1} و 1356 cm^{-1} مشاهده می‌شود که مربوط به گروه نیترو می‌باشد، یک نوار در 1040 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن و یک نوار در 850 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-کلر می‌باشد.

➤ ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱)-(۲-کلرو-۴-نیترو فنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-

(ایل متوکسی) پیریمیدین (۵۸i)



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۹)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ۲/۳۸ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۸ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک

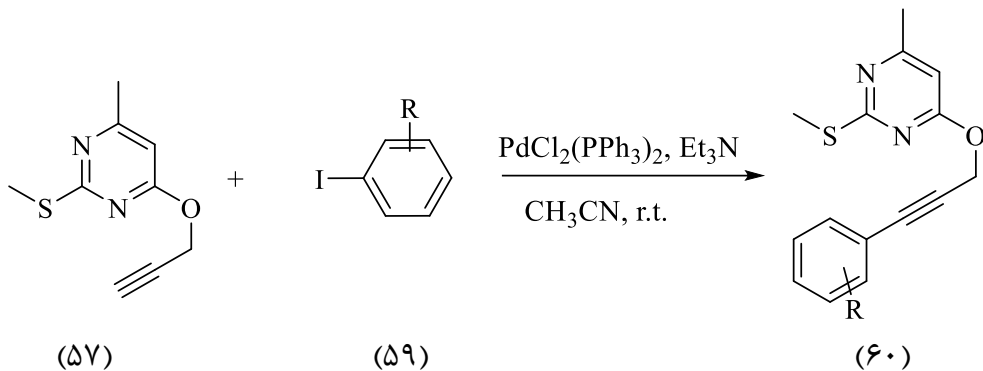
یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $5/66 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $6/31 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن $8/7 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی ppm $7/96$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/31 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (e) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن $8/7 \text{ Hz}$ و ثابت جفت شدن $2/4 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $8/34 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی $8/49 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۰)، پیک‌های مربوط به کربن در $14/1$ ، $23/8$ ، $59/0$ ، $102/2$ ، $123/1$ ، $125/4$ ، $126/4$ ، $128/2$ ، $128/7$ ، $139/3$ ، $143/8$ ، $147/9$ ، $168/2$ ، $168/3$ و $171/1 \text{ ppm}$ مشاهده می‌شوند.

در طیف IR این ترکیب دو نوار در 1529 cm^{-1} و 1344 cm^{-1} مشاهده می‌شود که مربوط به گروه نیترو می‌باشد، یک نوار در 1033 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-اکسیژن و یک نوار در 832 cm^{-1} که مربوط به پیوند یگانه کربن-کلر می‌باشد.

۲-۴- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-ین-۱-یل (اکسی) پیریمیدین:

در ادامه پژوهش با استفاده از ماده اولیه ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-ین-۱-یل) ایلوکسی) پیریمیدین (۵۷) و از واکنش جفت‌شدن سونوگاشیرا تعدادی از مشتقات جدید ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-ین-۱-یل (اکسی) پیریمیدین (۶۰) سنتز گردید.

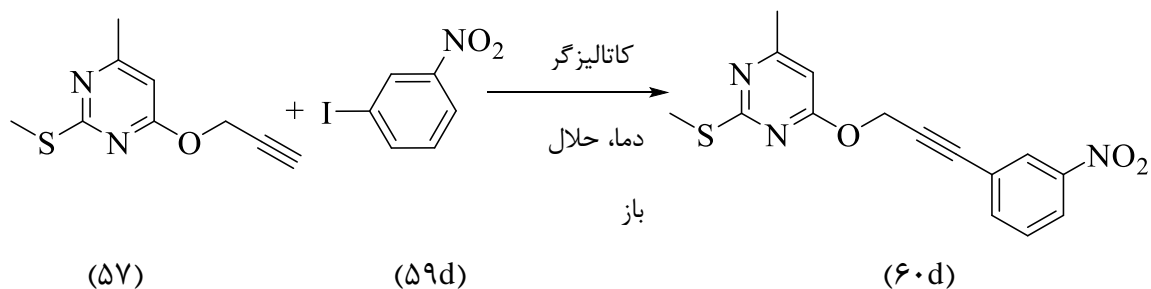


R=2-Me-4-NO₂, 2-NO₂, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Cl-3-NO₂, 2-Cl-4-NO₂, 4-Cl-2-NO₂

طرح ۱۶-۲: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-ایل(اکسی) پیریمیدین

۱-۴-۲- بهینه کردن شرایط واکنش:

برای به دست آوردن شرایط بهینه، از واکنش ۳-نیترویدوبنزن (59d) با ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-پروپ-۲-این-۱-ایل(اکسی) پیریمیدین (57) با استفاده از مقادیر مختلف کاتالیزگر در بازها و حلال‌های مختلف در شرایط گوناگون به عنوان واکنش مبنا استفاده گردید. نتایج به دست آمده در جدول ۶-۲ درج شده است.



طرح ۱۷-۲: واکنش مدل برای بررسی شرایط بهینه واکنش سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل)

پروپ-۲-این-۱-ایل(اکسی) پیریمیدین

واکنش در حلال‌هایی همچون اتانول، DMF، CH₃CN و 1,4-dioxane در حضور ۵ مول درصد از کاتالیزگر PdCl₂(PPh₃)₂ بررسی شد و استونیتریل به عنوان حلال بهینه انتخاب شد (ردیف ۱-۴). سپس تاثیر بازهایی چون پیریدین، پای پیریدین، پیرولیدین، تری اتیل آمین و دی ایزو پروپیل آمین بر روی واکنش بررسی شد (ردیف ۴-۸)، که بهترین نتیجه مربوط به تری اتیل آمین بود. در ادامه

انواع و مقادیر مختلفی از کاتالیزگر بررسی شد (ردیف‌های ۹-۱۳)، و در نهایت واکنش در دمای ۵۰ و ۸۰ درجه سلسیوس و ۵ مول درصد از کاتالیزگر بررسی شد (ردیف ۱۴ و ۱۵). همانطور که در جدول ۶-۲ مشاهده می‌شود، ۵ مول درصد کاتالیزگر $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ و دمای اتاق به عنوان شرایط بهینه انتخاب شدند.

جدول ۶-۲: بررسی شرایط بهینه واکنش سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-

ایل(اکسی)پیریمیدین

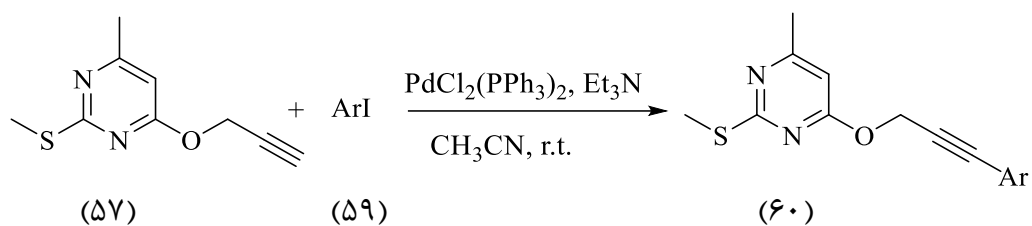
ردیف	حلال	باز	کاتالیزگر (mol%)	دما (°C)	بهره واکنش
۱	DMF	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	دمای اتاق	۳۰
۲	1,4-Dioxane	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	۵۰	۴۰
۳	EtOH	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	۷۰	۱۰
۴	CH₃CN	Et₃N	PdCl₂(PPh₃)₂ (۵)	دمای اتاق	۹۵
۵	CH ₃ CN	DIPEA	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	دمای اتاق	۸۰
۶	CH ₃ CN	Pyrrolidine	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	دمای اتاق	۸۰
۷	CH ₃ CN	Pyridine	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	۷۰	۷۰
۸	CH ₃ CN	Piperidine	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	دمای اتاق	۸۴
۹	CH ₃ CN	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (۵)	دمای اتاق	۸۰
۱۰	CH ₃ CN	Et_3N	Pd/C (۵)	دمای اتاق	۷۰
۱۱	CH ₃ CN	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۲)	دمای اتاق	۷۶
۱۲	CH ₃ CN	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۱۰)	دمای اتاق	۹۵
۱۳	CH ₃ CN	Et_3N	CuI (۱۰)	دمای اتاق	-
۱۴	CH ₃ CN	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	۵۰	۹۴
۱۵	CH ₃ CN	Et_3N	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (۵)	۸۰	۹۵

۲-۴-۲- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-متیل-۶-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل-۱-اکسی-پیریمیدین

پس از مشخص کردن شرایط بهینه، ۴-متیل-۲-متیل-۶-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل-۱-اکسی-پیریمیدین

(۵۷) با آریل‌یدیدهای (۵۹) مختلف در شرایط بهینه وارد واکنش گردید که نتایج آن در جدول ۷-۲

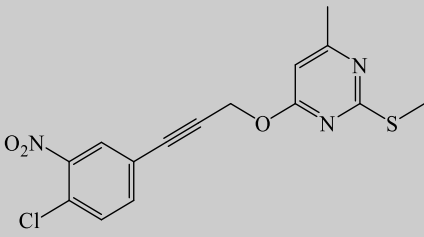
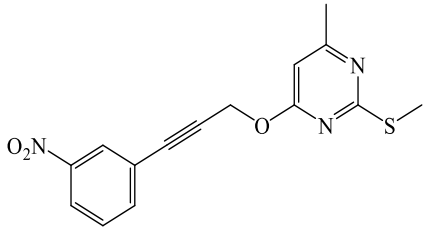
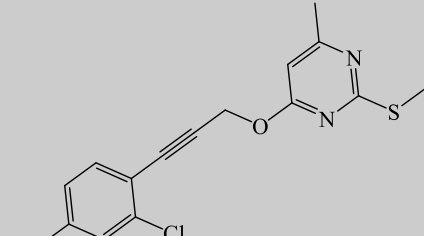
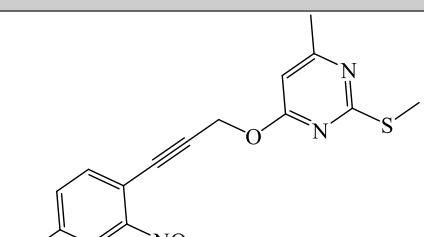
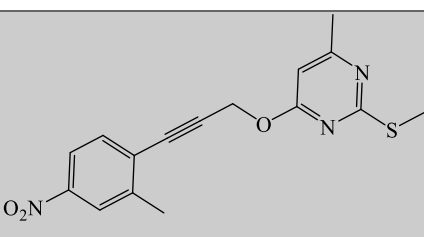
آمده است.



طرح ۲-۱۸: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-متیل-۶-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل-۱-اکسی-پیریمیدین

جدول ۷-۲: سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-متیل-۶-(متیل تیو)-۶-(۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-یل-۱-اکسی-پیریمیدین

بازده (%)	محصول	Ar	ردیف
۹۸		2-NO ₂ -C ₆ H ₄	۱
۹۸		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	۲

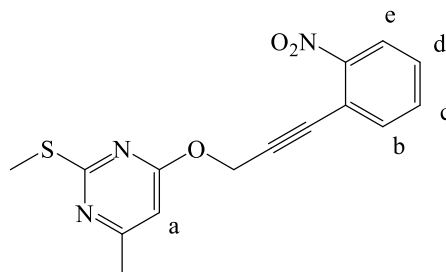
۹۸	 <p>۶۰c</p>	3-NO ₂ -4-Cl-C ₆ H ₃	۳
۹۸	 <p>۶۰d</p>	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	۴
۹۰	 <p>۶۰e</p>	4-NO ₂ -2-Cl-C ₆ H ₃	۵
۹۰	 <p>۶۰f</p>	2-NO ₂ -4-Cl-C ₆ H ₃	۶
۹۰	 <p>۶۰g</p>	5-NO ₂ -2-Me	۷

۲-۴-۳- شواهد طیفی مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۳-آریل) پروپ-۲-این-۱-

ایل) اکسی) پیریمیدین:

➤ ۴- متیل-۲- (متیل تیو)-۶-((۳-۲) نیترو فنیل) پروپ-۱-ین-۱-

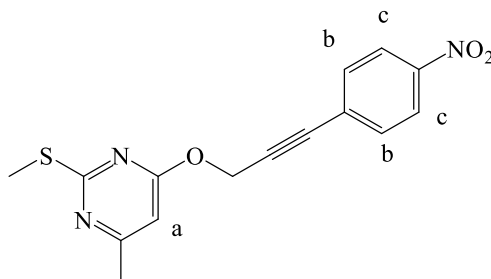
ایل(اکسی) پیریمیدین (۶۰a)



درطیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۱)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۱ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۹ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۳۰ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (d) به صورت یک پیک سه‌تایی دوتایی با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz و ثابت جفت شدن ۱/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۵۰ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن‌های (b) و (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۷-۵۷/۶۷ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (e) به صورت یک پیک دوتایی دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۲ و ثابت جفت شدن ۰/۹ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۰۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۲)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۳/۸، ۵۴/۴، ۸۱/۷، ۹۱/۵، ۱۰۲/۰، ۱۱۷/۶، ۱۲۴/۶، ۱۲۹/۱، ۱۳۲/۸، ۱۳۵/۰، ۱۶۸/۰ و ۱۶۸/۲ و ۱۷۱/۴ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴- متیل-۲- (۳- (۴- نیترو فنیل) پروپ-۲-یل) اکسی پیریمیدین (۶۰b)

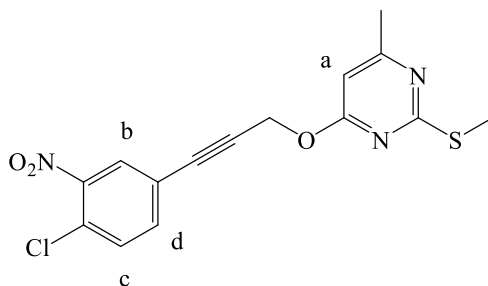


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۳)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۳ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۲۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۹/۰ در جابجایی شیمیایی ۷/۶۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۸/۸-۲۲/۲۳ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۴)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۶۷/۹، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۴ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-متیل-۲-متیل تیو-۶-((۳-نیترو-۴-کلرو فنیل) پروپ-۲-ین-۱-یل)

ایل(اکسی) پیریمیدین (۶۰c)

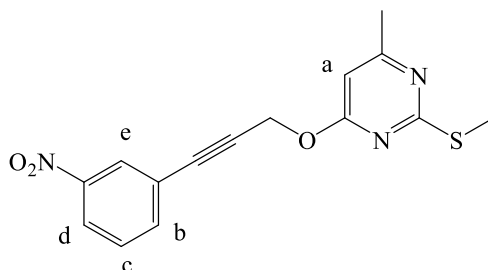


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۵)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۲ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۲۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۵۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz و ثابت جفت شدن ۱/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۵۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۷/۹۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۶)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۳/۸، ۲۹/۷، ۵۴/۰، ۸۳/۱، ۸۷/۳، ۱۰۲/۰، ۱۲۲/۴، ۱۲۷/۲، ۱۲۸/۵، ۱۳۱/۹، ۱۳۵/۸، ۱۶۷/۸، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۴ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴- متیل-۲- (متیل تیو)-۶-((۳-۳)- نیترو فنیل) پروپ-۱-ین-۱-

ایل(اکسی)پیریمیدین (۶۰d)

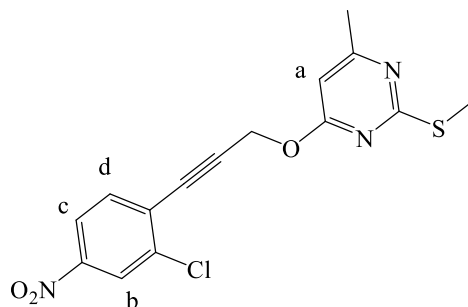


درطیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۷)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۲ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۲/۶۰ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۲۶ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۵ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (c) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۵۳ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (b) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz در جابه جایی شیمیایی ۷/۷۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو‌تایی با ثابت جفت شدن ۸/۰ Hz در جابجایی شیمیایی ۸/۲۱ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (e) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۳۱ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۸)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۳/۸، ۵۴/۱، ۸۴/۱، ۸۶/۳، ۱۰۲/۰، ۱۲۳/۴، ۱۲۴/۰، ۱۲۶/۶، ۱۲۹/۴، ۱۳۷/۴، ۱۶۷/۹، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۴ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۳-۴-نیترو-۲-کلروفنیل) پروپ-۲-ین-۱-یل)

ایل(اکسی)پیریمیدین (۶۰e)

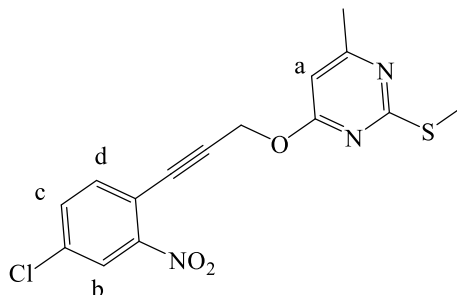


درطیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۵۹)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۱ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۹ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۲۹ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۵ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های (d) و (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۲۹-۷/۵۸ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابه جایی شیمیایی ۸/۰۷ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۰)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۳/۸، ۵۴/۲، ۸۰/۷، ۹۲/۷، ۱۰۲/۰، ۱۱۶/۱، ۱۲۴/۹، ۱۳۳/۱، ۱۳۵/۱، ۱۳۵/۸، ۱۶۷/۹، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۴ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۳-نیترو-۴-کلرو فنیل) پروپ-۱-ین-۱-

ایل(اکسی)پیریمیدین (۶۰f)

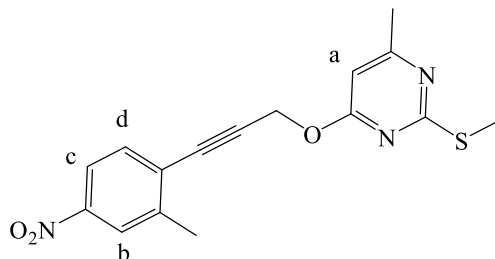


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۱)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۳ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۱ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۳۳ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۶۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو تایی دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz و ثابت جفت شدن ۲/۴ Hz در جابه جایی شیمیایی ۸/۱۱ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۳۱ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۲)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۳/۸، ۵۴/۱، ۸۱/۷، ۹۴/۲، ۱۰۲/۰، ۱۲۱/۴، ۱۲۴/۵، ۱۲۸/۸، ۱۳۴/۰، ۱۳۷/۲، ۱۶۷/۸، ۱۶۸/۴ و ۱۷۱/۴ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۳)-(۲-متیل-۴-نیترو فنیل) پروپ-۲-این-۱-

ایل(اکسی) پیریمیدین (۶۰g)

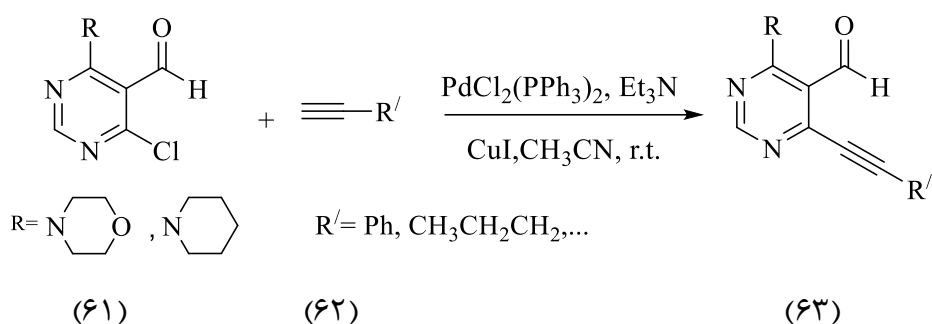


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۳)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۴۳ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۵۲ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مربوط به متیل متصل به حلقه آریل، هیدروژن‌های گروه متیل متصل به گوگرد به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۲/۶۰ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه CH_2 به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۵/۳۱ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۶/۳۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (d) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz در جابجایی شیمیایی ۷/۵۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن (c) به صورت یک پیک دو تایی با ثابت جفت شدن ۸/۵ Hz و ثابت جفت شدن ۲/۱ Hz در جابه جایی شیمیایی ۸/۰۲ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن (b) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۱۰ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۴)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۰/۷، ۲۳/۸، ۵۴/۲، ۸۳/۷، ۹۲/۵، ۱۰۲/۰، ۱۲۰/۷، ۱۲۴/۲، ۱۲۸/۸، ۱۳۲/۸، ۱۴۲/۲، ۱۴۷/۳، ۱۶۷/۹، ۱۶۸/۳ و ۱۷۱/۴ppm مشاهده می‌شوند.

۲-۵- واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین‌ها و آلکین‌های انتهایی:

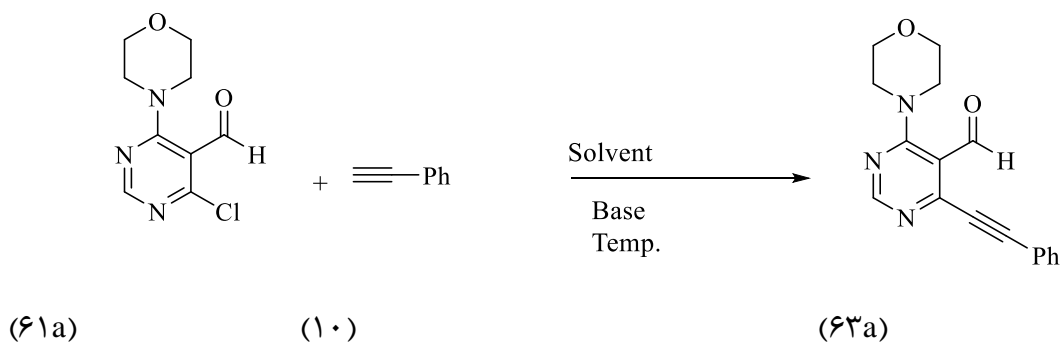
در ادامه واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با آلکین‌های انتهایی (۶۲) در حضور کاتالیزگر پالادیوم که با تولید فراورده‌های استیلنی (۶۳) همراه است بررسی گردید.



طرح ۲-۱۹: واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین‌ها و آلکین‌های انتهایی

۲-۵-۱- بهینه کردن شرایط واکنش:

برای به دست آوردن شرایط بهینه، واکنش فنیل استیلن (۱۰) با ۴-کلرو-۶-مورفولینوپیریمیدین-۵-کربالدهید (۶۱a) با مقادیر مختلف کاتالیزگر، انواع بازها و حلال‌ها در شرایط دمایی مختلف به عنوان واکنش مبنا، بررسی شد. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۸ درج شده است.



طرح ۲-۲۰: بهینه کردن شرایط واکنش سونوگاشیرا فنیل استیلن با ۴-کلرو-۶-مورفولینوپیریمیدین-۵-کربالدهید

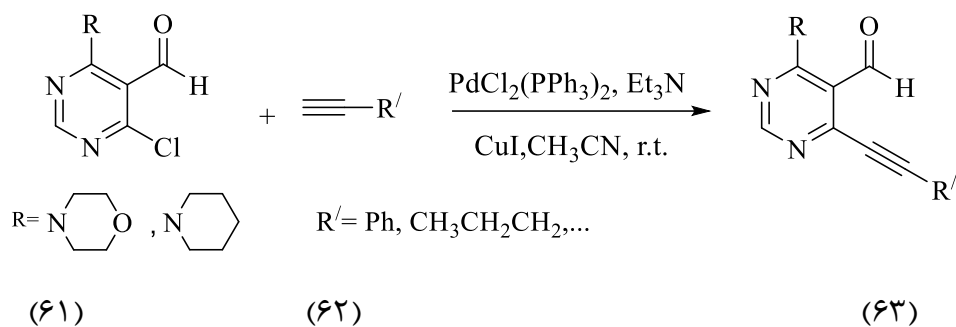
واکنش در حلال‌هایی همچون اتانول، DMF، CH₃CN و 1,4-dioxane در حضور ۵ مول درصد از کاتالیزگر PdCl₂(PPh₃)₂ بررسی شد و استونیتریل به عنوان حلال بهینه انتخاب شد (ردیف ۱-۴). سپس واکنش در دمای ۵۰ و ۸۰ درجه سلسیوس و ۵ مول درصد از کاتالیزگر بررسی شد (ردیف ۵ و ۶). در نهایت تاثیر بازهایی چون پیریدین، پای پیریدین، پیرولیدین، تری اتیل آمین و دی ایزو پروپیل آمین بر روی واکنش بررسی شد (ردیف ۷-۱۰)، که بهترین نتیجه مربوط به تری اتیل آمین بود. در نهایت همانطور که در جدول ۲-۸ مشاهده می شود، حلال استونیتریل، باز تری اتیل آمین، ۵ مول درصد کاتالیزگر PdCl₂(PPh₃)₂ و دمای اتاق به عنوان شرایط بهینه انتخاب شدند

جدول ۲-۸: بهینه کردن شرایط واکنش سونوگاشیرا فنیل استیلن با ۴-کلرو-۶-مورفولینوپیریمیدین-۵-کربالدهید

ردیف	حلال	باز	دما(°C)	بهره فرآورده
۱	DMF	Et ₃ N	دمای اتاق	Trace
۲	CH ₃ CN	Et ₃ N	دمای اتاق	۹۵
۳	EtOH	Et ₃ N	دمای اتاق	۱۰
۴	1,4-Dioxane	Et ₃ N	دمای اتاق	۲۰
۵	CH ₃ CN	Et ₃ N	۵۰	۹۵
۶	CH ₃ CN	Et ₃ N	۷۰	۹۵
۷	CH ₃ CN	Pyrrolidine	دمای اتاق	۸۰
۸	CH ₃ CN	Pyridine	دمای اتاق	۷۰
۹	CH ₃ CN	DIPEA	دمای اتاق	۸۰
۱۰	CH ₃ CN	Piperidine	دمای اتاق	۹۰

۲-۵-۲- سنتز مشتقات:

پس از مشخص کردن شرایط بهینه ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین (۶۱) با استیلن‌های انتهایی (۶۲) مختلف در شرایط بهینه وارد واکنش گردید که نتایج آن در جدول آورده شده است.



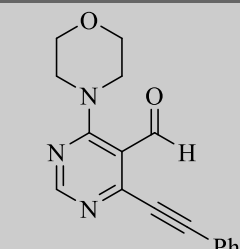
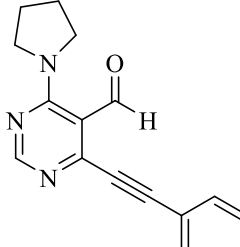
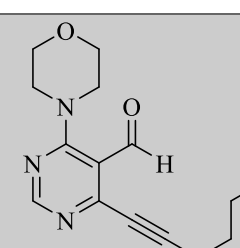
(۶۱)

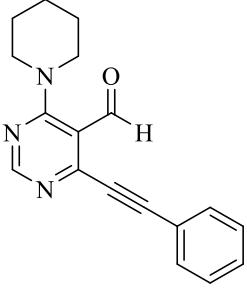
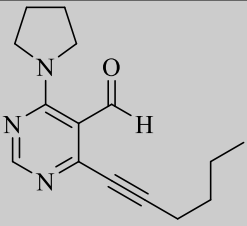
(۶۲)

(۶۳)

طرح ۲-۴: واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین‌ها و آلکین‌های انتهایی

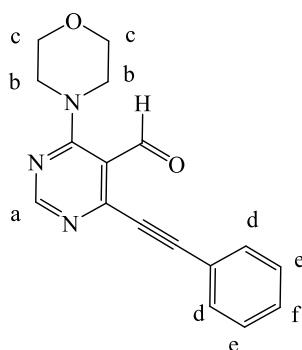
جدول ۲-۹: مشتقات حاصل از واکنش سونوگاشیرا هالوپیریمیدین‌ها با آلکین‌های انتهایی

بهره (%)	نقطه ذوب (°C)	زمان واکنش (h)	ساختار محصول	ردیف
۹۸	۹۸-۹۶	۱/۵	 ۶۳a	۱
۹۰	مایع	۳	 ۶۳b	۲
۸۵	مایع	۴	 ۶۳c	۳

۶۸	۸۵-۸۳	۲	 ۶۳d	۴
۹۵	مایع	۴	 ۶۳e	۵

۲-۵-۳- شواهد طیفی محصولات:

➤ ۴-مورفولینو-۶-(فنیل اتینیل) پیریمیدین-۵- کربالدهید (۶۳a)

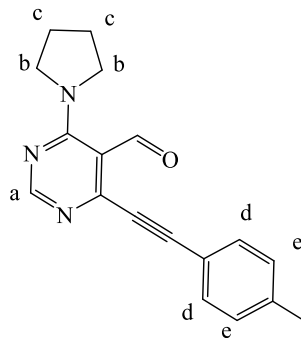


درطیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۵)، هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۵/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۳/۶۱ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۵/۱ Hz در جابجایی شیمیایی ۳/۷۵ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (f) و (d) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۳۰-۷/۳۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های (e) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۵۵-۷/۵۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک

یک تایی در جابجایی شیمیایی $8/52 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن آلدیدی به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $10/49 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۶)، پیک های مربوط به کربن در $156/9$ ، $132/4$ ، $130/3$ ، $128/6$ ، $120/7$ ، $114/0$ ، $98/7$ ، $84/5$ ، $66/8$ ، $49/0$ ، $159/2$ ، $159/7$ و $188/7 \text{ ppm}$ مشاهده می شوند.

➤ ۴- (پیرولیدین-۱-ایل) - ۶- (پارا-تولیل اتینیل) پیریمیدین-۵- کربالدهید (۶۳b)

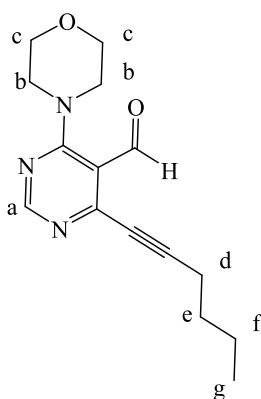


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۷)، هیدروژن های (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی $0/86-0/93 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک چهار پروتون، هیدروژن های (b) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm $2/00-2/05$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و هیدروژن های مربوط به گروه متیل به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $2/43 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می شود. هیدروژن های (d) به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/24 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن های (e) به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت شدن $8/1 \text{ Hz}$ در جابجایی شیمیایی $7/56 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک تایی در جابجایی شیمیایی $8/61 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک

پروتون و هیدروژن آلدهیدی به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۱۰/۶۵ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۸)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۱/۷، ۲۹/۷، ۳۱/۹، ۸۴/۲، ۹۸/۳، ۱۱۴/۴، ۱۱۷/۹، ۱۲۹/۴، ۱۳۲/۳، ۱۴۰/۷، ۱۵۴/۷، ۱۵۷/۰، ۱۵۸/۷ و ۱۸۹/۲ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴- (هگز-۱-این-۱-ایل) -۶- مورفولینوپیریمیدین-۵- کربالدهید (۶۳c)

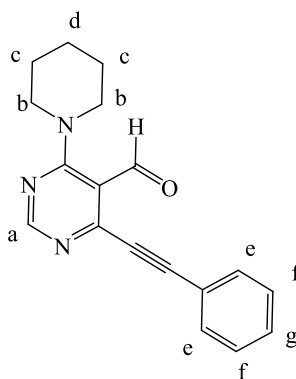


در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۶۹)، هیدروژن‌های گروه متیل (g) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در جابجایی شیمیایی ۰/۹۸ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های (f) به صورت یک پیک چندتایی با ثابت جفت شدن ۵/۴ Hz در جابجایی شیمیایی ۱/۵۱ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (e) به صورت یک پیک چندتایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در جابجایی شیمیایی ۱/۶۸ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های گروه (d) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در جابجایی شیمیایی ۲/۵۵ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۵ Hz در جابجایی شیمیایی ۳/۶۷ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۴/۵ Hz در جابجایی شیمیایی ۳/۸۲ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شود. همچنین هیدروژن حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۵۵ppm با سطح زیر پیک یک

پروتون و هیدروژن آلدهیدی به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۱۰/۴۶ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده (طیف ۷۰-۴)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۱، ۲۲/۶، ۲۹/۶، ۲۹/۷، ۴۹/۰، ۶۶/۸، ۱۰۲/۰، ۱۱۴/۲، ۱۵۷/۵، ۱۵۹/۱، ۱۸۹/۲ ppm مشاهده می‌شوند.

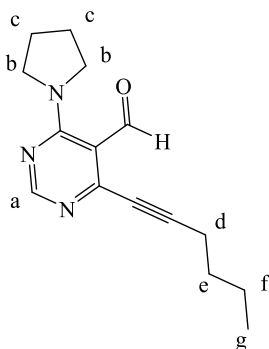
➤ ۴- (فنیل اتینیل) - ۶- (پای پیریدین - ۱- ایل) پیریمیدین - ۵- کربالدهید (۶۳d)



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۷۱-۴)، هیدروژن‌های (d) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۱/۴۸-۱/۴۲ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۱/۷۹ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون، هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۳/۶۴-۳/۶۶ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های (g) و (e) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۴۳-۷/۴۶ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۷/۶۵-۷/۶۸ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۵۷ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن آلدهیدی به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۱۰/۵۵ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۷۲-۴)، پیک‌های مربوط به کربن در ۲۴/۱، ۲۶/۰، ۴۹/۸، ۸۴/۸، ۹۸/۰، ۱۲۸/۶، ۱۳۰/۱، ۱۳۲/۴، ۱۵۶/۳، ۱۵۸/۹، ۱۵۹/۶، ۱۶۷/۷ و ۱۸۸/۶ ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۴- (هگز-۱-این-۱-ایل) - ۶- (پیرولیدین-۱-ایل) - ۵- کربالدهید (۶۳e)



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۷۳-۴)، هیدروژن‌های (g) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۰/۹۳ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های (d) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۲ Hz در جابجایی شیمیایی ۰/۹۸ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های (f) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz در جابجایی شیمیایی ۱/۵۲ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های (c) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ۱/۶۲-۱/۷۳ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون، هیدروژن‌های (b) به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۱/۹۸-۲/۰۳ با سطح زیر پیک چهار پروتون و هیدروژن‌های (e) به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در جابجایی شیمیایی ۲/۵۵ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیریمیدین (a) به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ۸/۵۵ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن آلدیدی به صورت یک پیک یک‌تایی در جابجایی شیمیایی ppm ۱۰/۵۲ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۷۴-۴)، پیک‌های مربوط به کربن در ۱۴/۰، ۲۲/۶، ۲۹/۳، ۲۹/۶، ۳۰/۰، ۳۱/۹، ۱۰۰/۸، ۱۱۴/۶، ۱۵۵/۰، ۱۵۷/۰، ۱۵۸/۶ و ۱۸۹/۵ ppm مشاهده می‌شوند.

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- تکنیک‌های عمومی

۳-۱-۱- مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شد، و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته شدند. حلال‌ها از برخی از شرکت‌های داخلی مانند آریاوجده، قطران شیمی و کیمیا اکسیر تهیه شدند. صفحات لازم برای انجام کروماتوگرافی لایه نازک در آزمایشگاه به صورت صفحات شیشه‌ای ۲ در ۵ سانتیمتر و با قطر ۰/۳ میلی‌متر از سیلیکاژل ۶۰ مخصوص کروماتوگرافی لایه نازک تهیه شدند. ترکیبات با تابش‌دهی نور فرا بنفش (UV) با طول موج‌های ۲۵۴ nm و ۳۶۶ nm و یا بوسیله نشر با بخارات ید مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده با تکنیک‌های استخراج و تبلور مجدد و نیز ستون کروماتوگرافی جداسازی و خالص‌سازی شدند.

۳-۱-۲- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (¹HNMR و ¹³CNMR) به ترتیب با میدان‌های ۳۰۰ MHz و ۷۵ MHz در بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده بوعلی مشهد با استفاده از دستگاه Bruker AVANCE3 300MHz انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته بصورت یکتایی (S)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از TMS به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzo در دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شده است. طیف‌های ترکیبات با قرص KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی با واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقاط ذوب ترکیبات با دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده‌اند. آنالیز SEM با استفاده از دستگاه Scanning Electron Microscope مدل FEI Quanta 200 ESEM، آنالیز XRD با استفاده از دستگاه PW1730 شرکت PHILIPS، آنالیز

^۱Across

^۲Fluka

^۳Merck

BET با استفاده از دستگاه Belsorp mini II شرکت Corp Microtrac Bel ژاپن، آنالیز FTIR با استفاده از دستگاه AVATAR شرکت Thermo و آنالیز ICP با استفاده از دستگاه ELAN 6100 شرکت DRC-e Perkin Elmer انجام شد.

۳-۲- سنتز مشتقات نری آزول متصل به حلقه پیریمیدین:

۳-۲-۱- سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین:

پروپارژیل الکل (۱ میلی مول) به محلولی از سدیم (۱ میلی مول) در استونیتریل (۵ میلی لیتر) اضافه شده و مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. سپس ماده ۵-برمو-۲-کلرو-۴-دی-۶-متیل پیریمیدین (۱ میلی مول) به آن اضافه شده و به مدت ۴۸ ساعت هم زده شد. بعد از کامل شدن واکنش، حلال تبخیر شد و سپس محصول ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین از طریق دو بار شستشو با آب (۳ میلی لیتر) و پترولیوم اتر (۳ میلی لیتر) خالص شد.

5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-(prop-2-yn-1-yloxy) pyrimidine (66a): White powder; mp 76-78 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 2.49 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 2.53 (s, 3H, CH₃), 5.07 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 56.0, 105.0, 157.1, 165.2, 169.1 ppm.

۳-۲-۲- سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-این-۱-یل) پیریمیدین-۴-

آمین:

مخلوطی از تری اتیل آمین (۱ میلی مول) و پروپارژیل آمین (۱ میلی مول) در استونیتریل (۵ میلی لیتر) به مدت ۵ دقیقه هم زده شد. سپس ماده ۵-برمو-۲-کلرو-۴-دی-۶-متیل پیریمیدین (۱ میلی مول) اضافه شد و مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. بعد از کامل شدن واکنش حلال

تبخیر شد و محصول ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-این-۱-ایل) پیریمیدین-۴-آمین از طریق دو بار شستشو با آب (۳ میلی لیتر) و پترولیوم اتر (۳ میلی لیتر) خالص شد.

5-bromo-2-chloro-6-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)pyrimidine (66b): White powder; mp 66-68 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (m, 1H, CH), 2.49 (s, 3H, CH₃), 4.31 (m, 2H, CH₂), 5.78 (s, 1H, NH) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.4, 26.7, 67.6, 98.1, 153.5, 154.2, 160.5 ppm.

۳-۲-۳- سنتز ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو) پیریمیدین:

مخلوطی از سدیم سولفید (۱ میلی مول) و ۵-برمو-۲-کلرو-۴-دی تیو-۶-متیل پیریمیدین (۱ میلی مول) در حلال DMF (۵ میلی لیتر) به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. بعد از کامل شدن واکنش حلال تبخیر شد و محصول ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو) پیریمیدین از طریق دو بار شستشو با آب (۳ میلی لیتر) و پترولیوم اتر (۳ میلی لیتر) خالص شد.

5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-(prop-2-yn-1-ylthio)pyrimidine (66c): Yellow powder; mp 61-63 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 2.26 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.97 (d, J = 2.7 Hz, 2H, CH₂) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.1, 24.2, 71.7, 116.6, 157.9, 166.5, 170.4 ppm.

۳-۲-۴- سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)

این-۱-ایلوکسی) پیریمیدین، ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)

پیریمیدین و ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-این-۱-ایل) پیریمیدین آمین:

سپس در یک بالن، آزید آروماتیک (۱ میلی مول)، ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)

ایلوکسی) پیریمیدین (۱ میلی مول)، یا ۵-برمو-۲-کلرو-۴-متیل-۶-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)

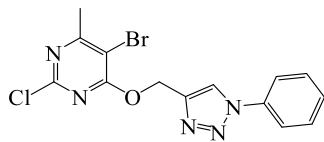
پیریمیدین (۱ میلی مول)، یا ۵-برمو-۲-کلرو-۶-متیل-N-(پروپ-۲-این-۱-ایل) پیریمیدین آمین (۱

میلی مول) و اورتوفنیلن دی آمین (۰,۰۵ میلی مول)، مس (II) اس-تات (۰,۰۲ میلی مول) و سدیم

اسکوربات (۰,۰۴ میلی مول) به حلال اتانول (۵ میلی لیتر) افزوده شد و در دمای محیط واکنش انجام شد. پیشرفت واکنش با استفاده از TLC کنترل شد و در نهایت پس از اتمام واکنش، فرآورده خالص با استفاده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و با استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱:۹) به دست آمد. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

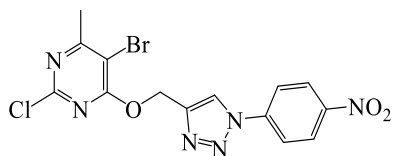
5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methoxy) pyrimidine (56a): White powder; mp 134-

136 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H, CH₃), 5.66 (s, 2H, CH₂), 7.43 (m, 1H, 1Ar-H), 7.52 (m, 2H, 2Ar-H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2Ar-H), 8.15 (s, 1H, CH) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.6, 105.3, 120.6, 122.6, 129.0, 129.8, 136.8, 142.6, 157.0, 165.8, 169.1 ppm.



5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrimidine (56b): Yellow

powder; mp 180-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (s, 3H, CH₃), 5.64 (s, 2H, CH₂), 7.92 (d, *J* = 9 Hz, 2H, 2Ar-H), 8.22 (s, 1H, 1Ar-H), 8.37 (d, *J* = 9 Hz, 2H, 2Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.3, 105.2, 120.6, 122.4, 125.6,



140.9, 143.6, 147.4, 157.0, 165.6, 169.3

ppm.

5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-((1-(3-

nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-

yl)methoxy)pyrimidine (56c): Yellow

powder; mp 164-166 °C; ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (s, 3H, CH₃), 5.64

(s, 2H, CH₂), 7.71 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 1Ar-

H), 8.09-8.12 (m, 1H, 1Ar-H), 8.22 (s, 1H,

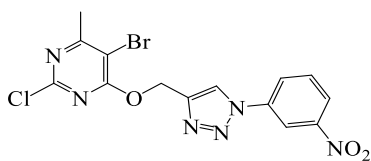
1Ar-H), 8.25-8.28 (m, 1H, 1Ar-H), 8.55 (t,

J = 2.1 Hz, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75

MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.3, 105.2, 115.4,

122.4, 123.5, 126.0, 131.1, 137.5, 143.5,

148.9, 157.0, 165.7, 169.3 ppm.



5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-((1-(2-

nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-

yl)methoxy)pyrimidine (56d): White

powder; mp 161-163 °C; ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H, CH₃), 5.68

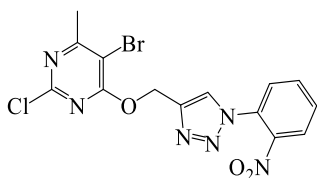
(s, 2H, CH₂), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1Ar-

H), 7.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.79 (t,

J = 7.5 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.04 (s, 1H, 1Ar-

H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1Ar-H) ppm;

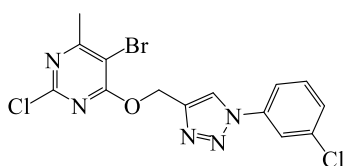
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.4,



105.3, 125.7, 126.1, 128.1, 130.0, 131.0,
133.9, 142.6, 157.0, 165.7, 169.2 ppm.

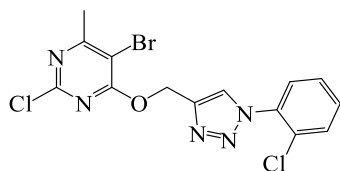
5-bromo-2-chloro-4-((1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methylpyrimidine (56e):

White powder; mp 137-139 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (s, 3H, CH₃), 5.71 (s, 2H, CH₂), 7.45-7.54 (m, 2H, 2Ar-H), 7.67 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.82 (s, 1H, 1Ar-H), 8.19 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.5, 105.3, 118.6, 120.9, 122.4, 129.1, 130.9, 135.7, 137.6, 143.0, 157.0, 156.7, 169.2 ppm.



5-bromo-2-chloro-4-((1-(2-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methylpyrimidine (56f):

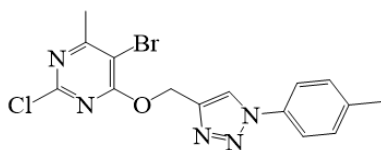
White powder; mp 146-148 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.55 (s, 3H, CH₃), 5.68 (s, 2H, CH₂), 7.41-7.47 (m, 2H, 2Ar-H), 7.55-7.64 (m, 2H, 2Ar-H), 8.19 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.5, 105.3, 126.5, 127.7, 128.0,



128.4, 130.8, 130.9, 134.6, 141.8, 157.0,
165.8, 169.1 ppm.

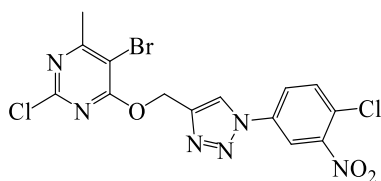
**5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-((1-(p-
tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-**

yl)methoxy)pyrimidine (56g): White
powder; mp 181-183 °C; ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.55 (s,
3H, CH₃), 5.65 (s, 2H, CH₂), 7.30 (d, *J* = 8.1
Hz, 2H, 2Ar-H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2Ar-
H), 8.10 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75
MHz, CDCl₃): δ = 21.1, 24.2, 61.6, 105.3,
120.5, 122.6, 130.3, 134.5, 139.2, 142.5,
157.0, 165.8, 169.1 ppm.



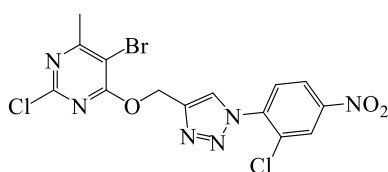
5-bromo-2-chloro-4-((1-(4-chloro-3-

nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-
yl)methoxy)-6-methyl- pyrimidine (56h) :
Yellow powder; mp 155-157 °C; ¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃): δ = 2.51 (s, 3H, CH₃),
5.62 (s, 2H, CH₂), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H,
CH), 7.92 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H,
1CH), 8.18 (s, 1H, 1CH), 8.25 (s, 1H, 1CH)
ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2,
61.2, 105.2, 117.4, 122.2, 124.4, 127.3,



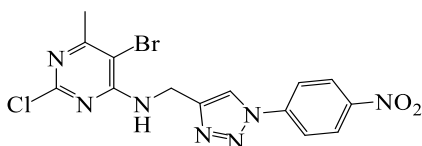
128.6, 130.3, 133.5, 143.7, 157.0, 165.6,
169.3 ppm.

5-bromo-2-chloro-4-((1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methyl-pyrimidine (56i) :



Yellow powder; mp 151-153 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H, CH₃), 5.69 (s, 2H, CH₂), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.31 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H, 2Ar-H), 8.38 (s, 1H, 1Ar-H), 8.47 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 61.2, 105.3, 123.2, 126.3, 126.5, 128.1, 128.7, 139.2, 142.5, 148.0, 156.9, 165.7, 169.3 ppm.

5-bromo-2-chloro-6-methyl-N-((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrimidin-4-amine (68a)

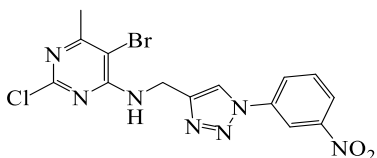


Yellow powder; mp 193-195 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2Ar-H), 8.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2Ar-H), 8.83 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.0, 41.8, 107.6, 125.7,

126.7, 130.7, 146.0, 151.6, 151.8, 162.4,
165.0, 169.6 ppm;

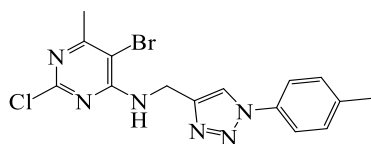
5-bromo-2-chloro-6-methyl-N-((1-(3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrimidin-4-amine (68b)

Brick-red powder; mp 187-189 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.51 (s, 3H, CH₃), 4.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, CH₂), 7.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.20 (t, *J* = 5.7Hz, 0.6H, 1NH), 8.30-8.42 (m, 2H, 2Ar-H), 8.71 (s, 1H, 1Ar-H), 8.85 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.3, 37.1, 102.8, 115.1, 121.9, 123.5, 126.4, 131.9, 137.6, 146.6, 148.9, 157.7, 160.2, 164.8 ppm.



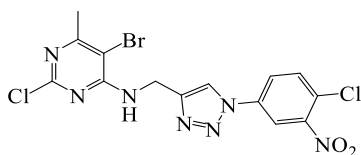
5-bromo-2-chloro-6-methyl-N-((1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrimidin-4-amine (68c)

White powder; mp 147-149 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 4.85 (d, *J* = 3 Hz, 2H, CH₂), 6.41 (s, 1H, NH), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz,



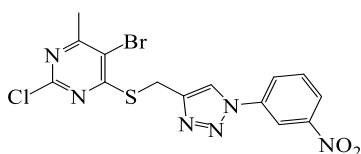
2H, 2Ar-H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2Ar-H), 8.06 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0, 24.1, 37.0, 103.0, 120.5, 121.1, 130.2, 134.6, 139.0, 158.1, 159.4, 165.0$ ppm.

5-bromo-2-chloro-N-((1-(4-chloro-3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6-methylpyrimidin-4-amine (68d)



Yellow powder; mp 198-200 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.50$ (s, 3H, CH_3), 4.88 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2), 6.34 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.97 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, 1Ar-H), 8.17 (s, 1H, 1Ar-H CH), 8.35 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.1, 36.8, 103.1, 117.3, 120.9, 124.2, 127.2, 133.4, 135.8, 145.4, 148.3, 158.1, 159.4, 165.3$ ppm.

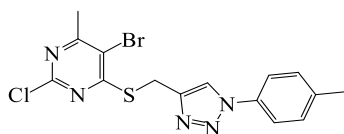
5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-(((1-(3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)pyrimidine (70a)



Yellow powder; mp 157-159 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.61$ (s, 3H, CH_3), 4.58 (s, 2H, CH_2), 7.78 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H,

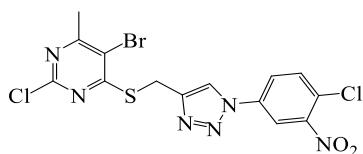
1Ar-H), 8.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 1Ar-H), 8.27 (s, 1H, 1Ar-H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1Ar-H), 8.64(s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.3, 26.1, 115.3, 117.1, 121.4, 123.2, 125.7, 131.0, 137.6, 148.9, 157.5, 166.8, 171.2$ ppm;

5-bromo-2-chloro-4-methyl-6-(((1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)pyrimidine (70b)



Yellow powder; mp 137-139 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.39$ (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3), 4.58 (s, 2H, CH_2), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2Ar-H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2Ar-H), 8.64 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0, 24.4, 26.1, 117.1, 120.4, 122.4, 130.7, 134.7, 138.8, 143.5, 157.3, 167.2, 171.0$ ppm.

5-bromo-2-chloro-4-(((1-(4-chloro-3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-6-methylpyrimidine (70c)



Yellow powder; mp 185-187 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.60$ (s, 3H, CH_3), 4.56 (s, 2H, CH_2), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.95 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1Ar-H), 8.21 (s, 1H, 1Ar-H), 8.33 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ

= 26.0, 29.7, 117.1, 117.2, 121.2, 124.0,
127.0, 133.4, 135.8, 145.0, 157.5, 166.8,
171.1 ppm;

۳-۳- سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(۱-آریل)-H-۱-۲,۱-۳-تری آزول-۴-
ایل(متوکسی) پیریمیدین:

۳-۳-۱- سنتز CuI-Mg-Al-LDH :

Mg-Al-LDHs (۱ گرم) به محلولی از مس یداید (۰/۳ میلی مول، ۰/۶۰ گرم) در اتانول (۱۰ میلی لیتر) اضافه و مخلوط به مدت ۱۰ ساعت در جو آرگون رفلکس شد. بعد از حذف حلال محصول به دست آمده به مدت ۱۰ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد خشک شد. در ادامه محصول فوق به وسیله استخراج سوکسله به مدت ۵ ساعت با ۱۰۰ میلی لیتر اتانول خالص سازی گردید.

۳-۳-۲- سنتز ماده اولیه ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-ین-۱-
ایلوکسی) پیریمیدین:

پروپارژیل برمید (۱/۲ میلی مول) به آرامی به محلول ۶-متیل-۲-(متیل تیو) پیریمیدین-۴-(۳H)-
اون (۱ میلی مول) و پتاسیم کربنات (۲ میلی مول) در حلال DMF خشک (۵ میلی لیتر) در دمای اتاق، اضافه شد و محلول به مدت ۱۰ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. بعد از اتمام واکنش، حلال تبخیر شد و محصول حاصله پس از شستشو با آب، در حلال اتانول نوبلور شد.

White powder; MP 80-82 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.51 (t, 1H, J=2.4 Hz, CH), 2.56 (s, 3H, CH₃), 5.00 (d, 2H, J=2.4 Hz, CH₂), 6.30 (s, 1H, 1Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 23.8, 53.6, 74.9, 102.0, 167.9, 168.1, 171.3; IR (KBr): ν=3167, 2925, 2116, 1581, 1404, 1339, 1041 cm⁻¹.

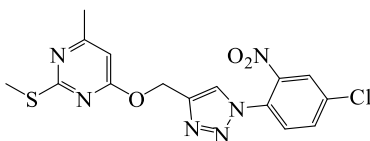
۳-۳-۳ - سنتز مشتقات ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((۱-آریل)-H-۱,۲,۳-تری آزول-

۴-ایل)متوکسی) پیریمیدین:

از واکنش آریل آزید (۱ میلی مول) با ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-((پروپ-۲-ین-۱-یلوکسی) پیریمیدین (۱ میلی مول)، کاتالیزگر CuI/Mg-Al-LDH (۱/۵ مول درصد)، در دمای اتاق و حلال اتانول محصولات سنتز شدند. فرآورده خالص با استفاده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و با استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱:۸) به دست آمد. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

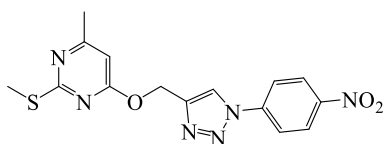
4-((1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine

(58a) White powder; mp 155-157 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 5.65 (s, 2H, CH₂), 6.32 (s, 1H, 1Ar-H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.01 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.19 (s, 1H, CH), 8.34 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 23.8, 69.1, 102.2, 117.3, 121.6, 124.3, 127.2, 133.5, 135.7, 145.1, 148.2, 168.2, 168.3, 171.1 ppm; IR (KBr): ν̃ = 2928, 1584, 1523, 1449, 1350, 1033, 825 cm⁻¹.



4-methyl-2-(methylthio)-6-((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrimidine (58b)

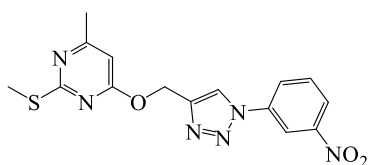
White powder; mp 165-167 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 5.66 (s, 2H, CH₂), 6.32 (s, 1H, 1Ar-H), 7.99-8.02 (m, 2H,



2Ar-H), 8.24 (s, 1H, 1Ar-H), 8.43-8.47 (m, 2H, 2Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 23.8, 59.1, 102.2, 120.5, 121.8, 125.5, 141.0, 145.0, 147.3, 168.2, 168.3, 171.1 ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2992, 1593, 1520, 1459, 1353, 1027, cm^{-1} .

4-methyl-2-(methylthio)-6-((1-(3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrimidine (58c)

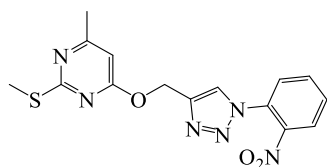
White powder; mp 130-132 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.61 (s, 3H, CH_3), 5.67 (s, 2H, CH_2), 6.33 (s, 1H, 1Ar-H), 7.79 (t, J = 6.6 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.19-8.22 (m, 2H, 2Ar-H), 8.34 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.63 (s, 1H, CH)



ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 23.8, 59.2, 102.2, 115.3, 121.7, 123.3, 126.0, 131.0, 144.9, 168.3 ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2912, 1571, 1532, 1475, 1350, 1036 cm^{-1} .

4-methyl-2-(methylthio)-6-((1-(2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrimidine (58d)

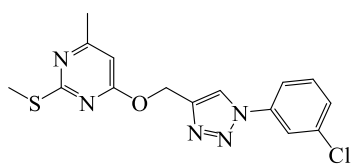
White powder; mp 83-85 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3), 5.66 (s, 2H, CH_2), 6.32 (s, 1H, 1Ar-H), 7.62 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.74 (td, J = 7.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.83 (td, J = 7.9 Hz, J = 1.5 Hz,



1H, 1Ar-H), 7.98 (s, 1H, 1Ar-H), 8.12 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, CH) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 23.8, 59.2, 102.2, 125.1, 125.6, 128.0, 130.1, 130.9, 133.9, 143.9, 144.4, 168.2, 168.3, 171.2$ ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2944, 1580, 1542, 1529, 1440, 1360, 1033$ cm^{-1} .

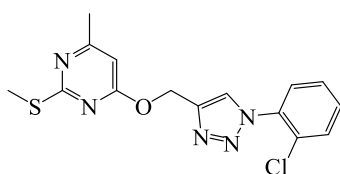
4-((1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine

(58e) White powder; mp 86-88 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 5.64 (s, 2H, CH_2), 6.32 (s, 1H, 1Ar-H), 7.45 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.66 (dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.81 (s, 1H, 1Ar-H), 8.10 (s, 1H, CH) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 23.8, 59.3, 102.2, 118.5, 120.8, 121.6, 129.0, 130.9, 135.6, 137.7, 144.3, 168.2, 168.3, 171.2$ ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2912, 1571, 1539, 1477, 1353, 1040, 832$ cm^{-1} .



4-((1-(2-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine

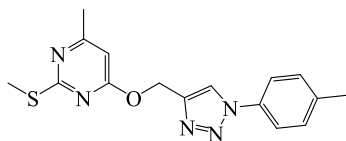
(58f) Yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.38$ (s, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 5.66 (s, 2H,



CH₂), 6.32 (s, 1H, 1Ar-H), 7.45-7.51 (m, 2H, 2Ar-H), 7.58-7.66 (m, 2H, 2Ar-H), 8.10 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 23.8, 59.3, 102.2, 125.6, 127.7, 127.9, 128.5, 130.8, 130.8, 134.7, 143.1, 168.1, 168.4, 171.2 ppm; IR (KBr): ν̃ = 2928, 1494, 1424, 1353, 1040, 825 cm⁻¹.

4-methyl-2-(methylthio)-6-((1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrimidine (58g) White

powder; mp 120-122 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.59



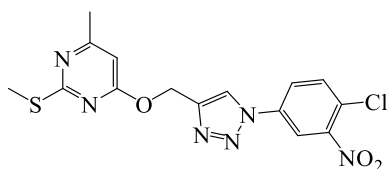
(s, 3H, CH₃), 5.63 (s, 2H, CH₂), 6.30 (s, 1H, 1Ar-H), 7.29-7.34 (m, 2H, 2Ar-H), 7.60-7.63 (m, 2H, 2Ar-H),

8.06 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 21.1, 23.8, 59.4, 102.2, 120.5,

121.7, 130.2, 134.6, 139.0, 143.8, 168.1, 168.4, 171.1 ppm; ; IR (KBr): ν̃ = 2912, 1580, 1548, 1446, 1358,

1040 cm⁻¹.

4-((1-(4-chloro-3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methyl-2-



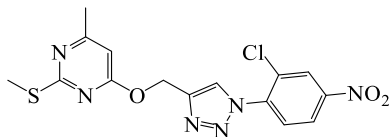
(methylthio)pyrimidine (58h) White powder; mp 130-132 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s,

3H, CH₃), 2.58 (s, 3H, CH₃), 5.64 (s, 2H, CH₂), 6.31

(s, 1H, 1Ar-H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.79 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1Ar-H), 7.95 (s, 1H, CH), 8.09 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 23.8, 59.1, 102.2, 125.1, 125.8, 128.6, 129.0, 133.9, 136.9, 144.2, 144.5, 168.2, 168.3, 171.2$ ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2912, 1580, 1536, 1475, 1356, 1040, 850$ cm^{-1} .

4-((1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine

(58i) White powder; mp 120-122 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.38$ (s, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 5.66 (s, 2H, CH_2), 6.31 (s, 1H, 1Ar-H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1Ar-H), 8.31 (s, 1H, 1Ar-H), 8.34 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1Ar-H), 8.49 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 23.8, 59.0, 102.2, 123.1, 125.4, 126.4, 128.2, 128.7, 139.3, 143.8, 147.9, 168.2, 168.3, 171.1$ ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2928, 1580, 1529, 1440, 1344, 1033, 832$ cm^{-1} .



۳-۴ - سننتز مشته قات ۴-متیل-۲-متیل تیو-۶-((آر یل) پروپ-۲-این-۱-

ایل) اکسی) پیریمیدین:

از واکنش آریل یداید (۱ میلی مول) با ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-ین-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۱ میلی مول) در دمای اتاق و کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) دی کلرید (۵ مول درصد) و کاتالیزگر مس (I) یداید (۱۰ مول درصد) در حلال استونیتریل (۵ میلی لیتر) و حضور باز تری اتیل آمین (۰,۱ میلی لیتر) محصولات مورد نظر سنتز شد. فرآورده خالص با استفاده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و با استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱:۹) به دست آمد. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشند:

4-methyl-2-(methylthio)-6-((3-(2-

nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyrimidine (60a)

White powder; mp 69-71 °C; ¹HNMR (300 MHz,

CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃),

5.30 (s, 2H, CH₂), 6.36 (s, 1H, 1Ar-H), 7.50 (dd, J =

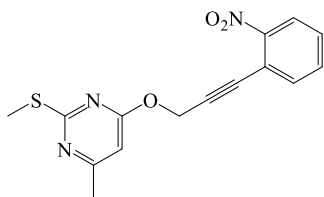
8.1 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.57-7.67 (m, 2H,

2Ar-H), 8.07 (dd, J = 8.2 Hz, J = 0.9 Hz, 2H, 2Ar-

H), ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0,

23.8, 54.4, 81.7, 91.5, 102.0, 117.6, 124.6, 129.1,

132.8, 135.0, 168.0, 168.2, 171.4 ppm.



4-methyl-2-(methylthio)-6-((3-(4-

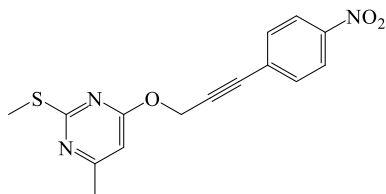
nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyrimidine (60b)

White powder; mp 92-94 °C; ¹HNMR (300 MHz,

CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃),

5.28 (s, 2H, CH₂), 6.36 (s, 1H, 1Ar-H), 7.62 (d, J = 9

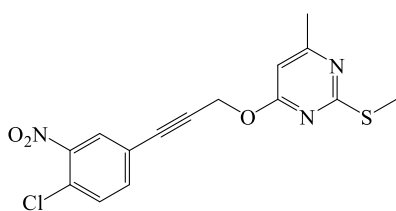
Hz, 2H, 2Ar-H), 8.22-8.23 (m, 2H, 2Ar-H) ppm;



¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 23.8, 54.1, 84.6, 88.9, 102.0, 123.6, 129.0, 132.6, 147.4, 167.9, 168.3, 171.4 ppm.

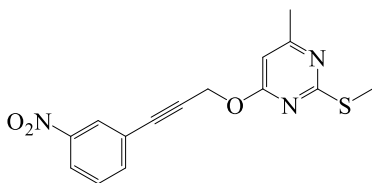
4-((3-(4-chloro-3-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine (60c)

White powder; mp 96-98 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 5.24 (s, 2H, CH₂), 6.35 (s, 1H, 1Ar-H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.58 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.96 (s, 1H, 1Ar-H), ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 23.8, 54.0, 83.1, 87.3, 102.0, 122.4, 127.2, 128.5, 131.9, 135.8, 167.8, 168.3, 171.4 ppm.

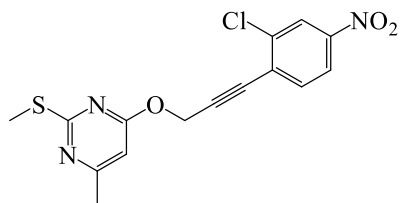


4-methyl-2-(methylthio)-6-((3-(3-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyrimidine (60d)

White powder; mp 78-79 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 5.26 (s, 2H, CH₂), 6.35 (s, 1H, 1Ar-H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1Ar-H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.31 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 23.8, 54.1, 84.1, 86.3, 102.0, 123.4, 124.0, 126.6, 129.4, 137.4, 167.9, 168.3, 171.4 ppm.

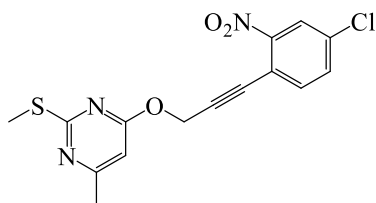


4-((3-(2-chloro-4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine (60e)



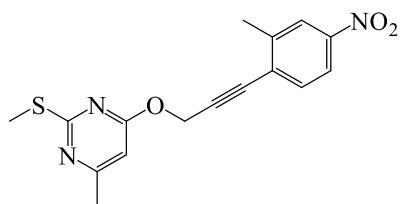
White powder; mp 85-87 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃), 5.29 (s, 2H, CH₂), 6.35 (s, 1H, 1Ar-H), 7.29-7.58 (m, 2H, 2Ar-H), 8.07 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 23.8, 54.2, 80.7, 92.7, 102.0, 116.1, 124.9, 133.1, 135.1, 135.8, 167.9, 168.3, 171.4 ppm.

4-((3-(4-chloro-2-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine (60f)



White powder; mp 85-87 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 5.33 (s, 2H, CH₂), 6.37 (s, 1H, 1Ar-H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.11 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.31 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 23.8, 54.1, 81.7, 94.2, 102.0, 121.4, 124.5, 128.8, 134.0, 137.2, 167.8, 168.4, 171.4 ppm.

4-((3-(2-Methyl-4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine (60g)



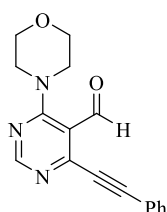
White powder; mp 74-76 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃),

2.60 (s, 3H, CH₃), 5.31 (s, 2H, CH₂), 6.36 (s, 1H, 1Ar-H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.02 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1Ar-H), 8.10 (s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 20.7, 23.8, 54.2, 83.7, 92.5, 102.0, 120.7, 124.2, 128.8, 134.0, 132.8, 142.2, 147.3, 167.9, 168.3, 171.4 ppm.

۳-۵- سنتز مشتقات جدید پیریمیدین با استفاده از کاتالیست پالادیوم

از واکنش سونوگاشیرا بین هالوپیریمیدین‌ها (۱ میلی‌مول) با آلکین‌های انتهایی (۱/۲ میلی‌مول) در دمای اتاق و کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیوم (II) دی‌کلرید (۵ مول درصد) و کاتالیزگر مس (I) یداید (۱۰ مول درصد) در حلال استونیتریل (۵ میلی‌لیتر) و حضور باز تری‌اتیل‌آمین (۱، ۰ میلی‌لیتر) محصولات مورد نظر سنتز شد. فرآورده خالص با استفاده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱۰:۱) به دست آمد. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشند.

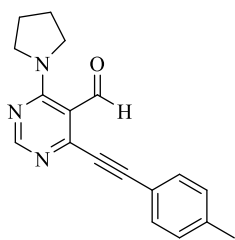
4-morpholino-6-(phenylethynyl)pyrimidine-5-carbaldehyde (63a)



White powder; mp 96-98 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, 2CH₂), 3.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, 2CH₂), 7.30-7.39 (m, 3H, 3Ar-H), 7.55-7.58 (m, 2H, 2Ar-H), 8.52(s, 1H, 1CHO), 10.49(s, 1H, 1Ar-H) ppm; ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 49.0, 66.8, 84.5,

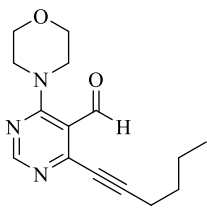
98.7, 114.0, 120.7, 128.6, 130.3, 132.4, 156.9, 159.2, 159.7, 188.7 ppm.

4-(pyrrolidin-1-yl)-6-(p-tolyethynyl)pyrimidine-5-carbaldehyde (63b)



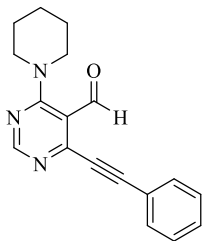
Yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.86-0.93 (m, 4H, 2 CH_2), 2.00-2.05 (m, 4H, 2 CH_2), 2.43(s, 1H, CH_3), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2Ar-H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2Ar-H), 8.61(s, 1H, 1Ar-H), 10.56(s, 1H, 1CHO) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.7, 29.7, 31.9, 84.2, 98.3, 114.4, 117.9, 129.4, 132.3, 140.7, 154.7, 157.7, 157.0, 158.7, 189.2 ppm.

4-(hex-1-yn-1-yl)-6-morpholinopyrimidine-5-carbaldehyde (63c)



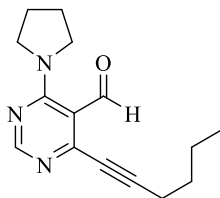
Yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.68 (m, 2H, CH_2), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.67 (t, J = 4.5 Hz, 4H, 2 CH_2), 3.82 (t, J = 4.5 Hz, 4H, 2 CH_2), 8.55(s, 1H, 1Ar-H), 10.46(s, 1H, 1CHO) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 22.6, 29.6, 29.7, 49.0, 66.8, 102.0, 114.2, 157.5, 159.1, 159.7, 189.2 ppm.

4-(phenylethynyl)-6-(piperidin-1-yl)pyrimidine-5-carbaldehyde (63d)



White powder; mp 155-157 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.42-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.79 (m, 4H, 2 CH_2), 3.64-3.66 (m, 4H, 2 CH_2), 7.43-7.46 (m, 3H, 3Ar-H), 7.65-7.68(m, 2H, 2Ar-H), 8.57(s, 1H, 1Ar-H), 10.55(s, 1H, 1CHO) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.1, 26.0, 49.8, 84.8, 98.0, 128.6, 130.1, 132.4, 156.3, 158.9, 159.6, 167.7, 188.6 ppm.

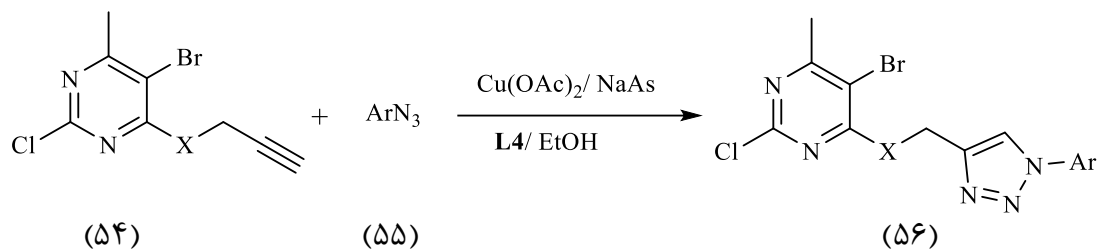
4-(hex-1-yn-1-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidine-5-carbaldehyde (63e)



Yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (m, 3H, CH_3), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 1.62-1.73 (m, 4H, 2 CH_2), 1.98-2.03 (m, 4H, 2 CH_2), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 8.55(s, 1H, 1Ar-H), 10.52(s, 1H, 1CHO) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.0, 22.6, 29.3, 29.6, 30.0, 31.9, 100.8, 114.6, 155.0, 157.0, 158.6, 189.5 ppm.

۳-۶- نتیجه گیری کلی:

در بخش اول این پژوهش ترکیباتی از واکنش آلکین‌های انتهایی و آزیدهای آرومانیک در حضور کاتالیزگرهای مس (II) استات و سدیم آسکوربات مشتقات جدیدی از تری‌آزول متصل به حلقه‌ی پیریمیدین با خواص دارویی و بازده بالا سنتز شد.



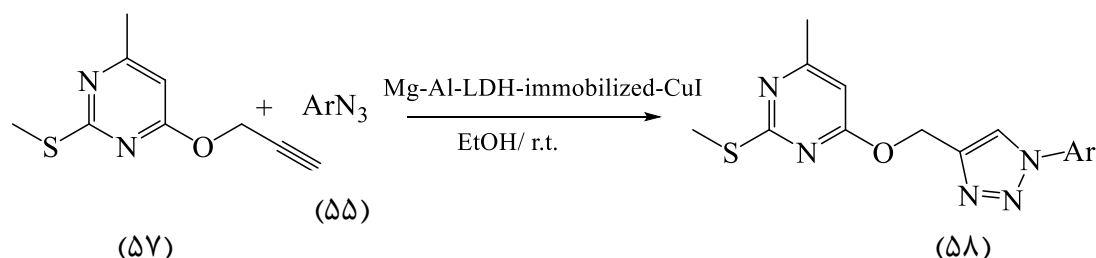
Ar= C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-3-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-4-NO₂-C₆H₄

X= O, S, NH

L₄= phenylene diamine

طرح ۱-۲: سنتز مشتقات تری‌آزول متصل به حلقه‌ی پیریمیدین

در بخش دوم با توجه به اهمیت کاتالیزگر LDH، با استفاده از مس نشانده شده بر روی این بستر واکنش کلیک انجام داده شد. با استفاده از این کاتالیزگر واکنش بین آریل‌آزیدها و ۴-متیل-۲-متیل-تیو-۶-پروپ-۲-این-۱-یلوکسی) پیریمیدین در حلال اتانول و در دمای اتاق صورت گرفت.

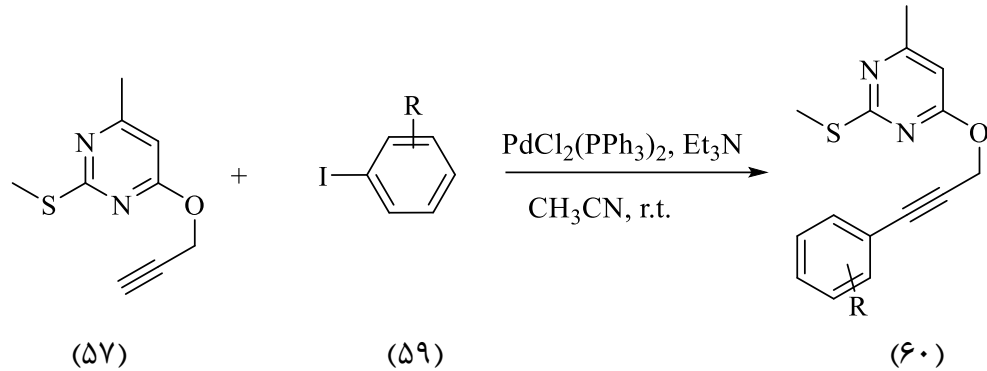


Ar= Ar= C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-3-NO₂-C₆H₄, 2-Cl-4-NO₂-C₆H₄

طرح ۲-۲: سنتز مشتقات جدیدی از تری‌آزول متصل به حلقه‌ی پیریمیدین با استفاده از مس نشانده شده بر

روی LDH

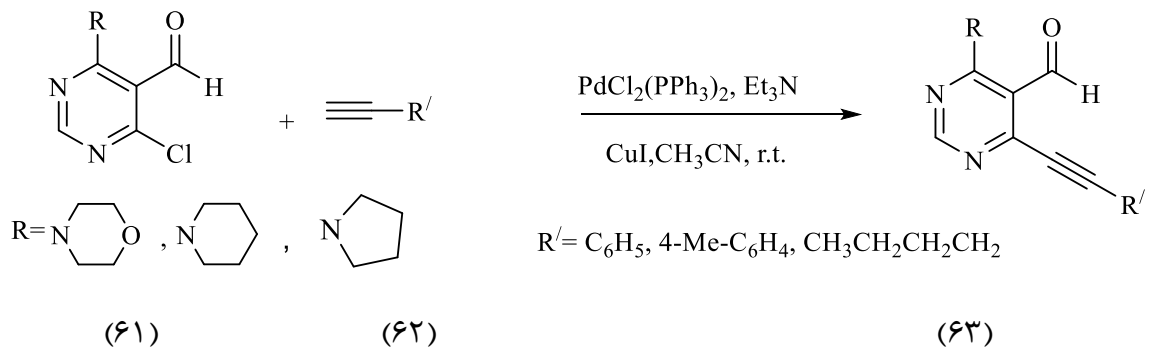
در بخش سوم از واکنش ۴-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین (۶۸) با آریل هالیدهای (۷۰) در حضور کاتالیزگرهای مس و پالادیم محصولات مربوطه (۷۱) سنتز شدند.



R=2-Me-4-NO₂, 2-NO₂, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Cl-3-NO₂, 2-Cl-4-NO₂, 4-Cl-2-NO₂

طرح ۲-۳: واکنش ۶-متیل-۲-(متیل تیو)-۶-(پروپ-۲-این-۱-یلوکسی)پیریمیدین با آریل هالید

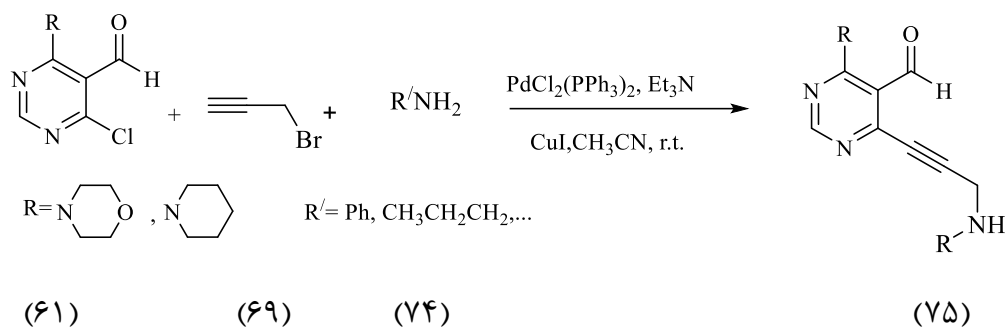
در بخش چهارم از واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۷۲) با آلکین‌های انتهایی (۷۳) در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس، محصولات استیلنی (۷۴) مربوطه با بازده بالا تهیه شدند.



طرح ۲-۴: واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۷۲) با آلکین‌های انتهایی (۷۳) در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس

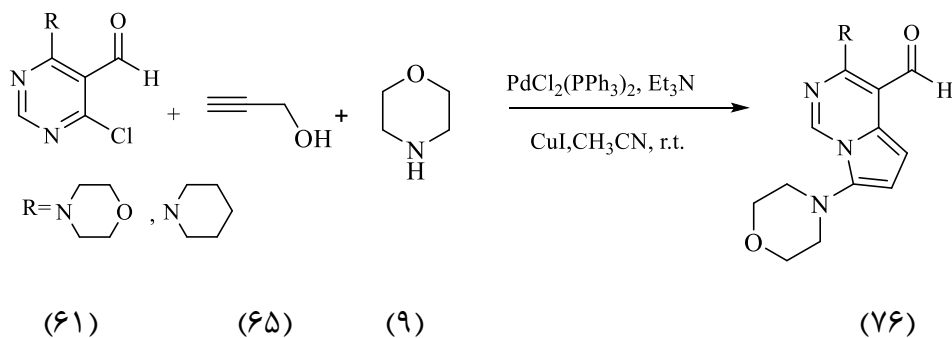
۷-۳- آینده نگری:

با توجه به خواص دارویی و کاربردهای صنعتی مشاهده شده برای ترکیبات پیریمیدین، پیشنهاد می‌شود با استفاده از هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) و آلکین‌های انتهایی در حضور و کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) دی‌کلرید و کاتالیزگر مس (I) یداید، محصولات استیلنی مشتقات جدیدی از این ترکیبات (۷۵) سنتز و کارایی دارویی آنها بررسی شود.



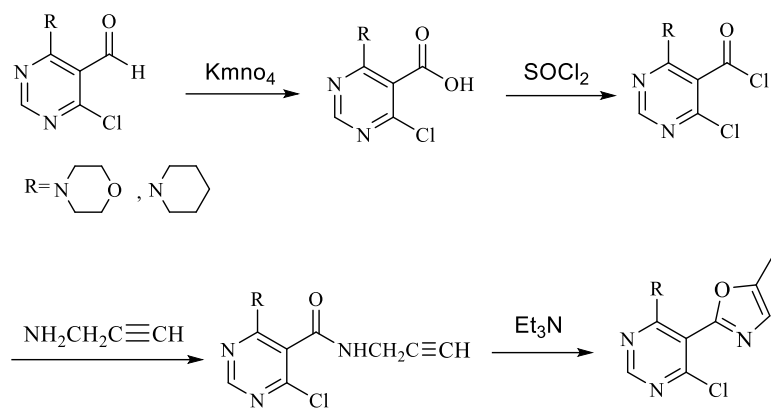
طرح ۱-۳: واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس

همچنین مشتقات پیرولوپیریمیدین از طریق واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با پروپارژیل‌الکل (۶۵) و مورفولین (۹) در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس، سنتز و کارایی دارویی آنها بررسی شود.



طرح ۲-۳: واکنش هالوپیریمیدین‌ها (۶۱) با پروپارژیل‌الکل و مورفولین در حضور کاتالیزگر پالادیم و مس

و همچنین گروه جدیدی از پیریمیدین‌ها که از طریق واکنش‌های زیر قابل سنتز هستند.

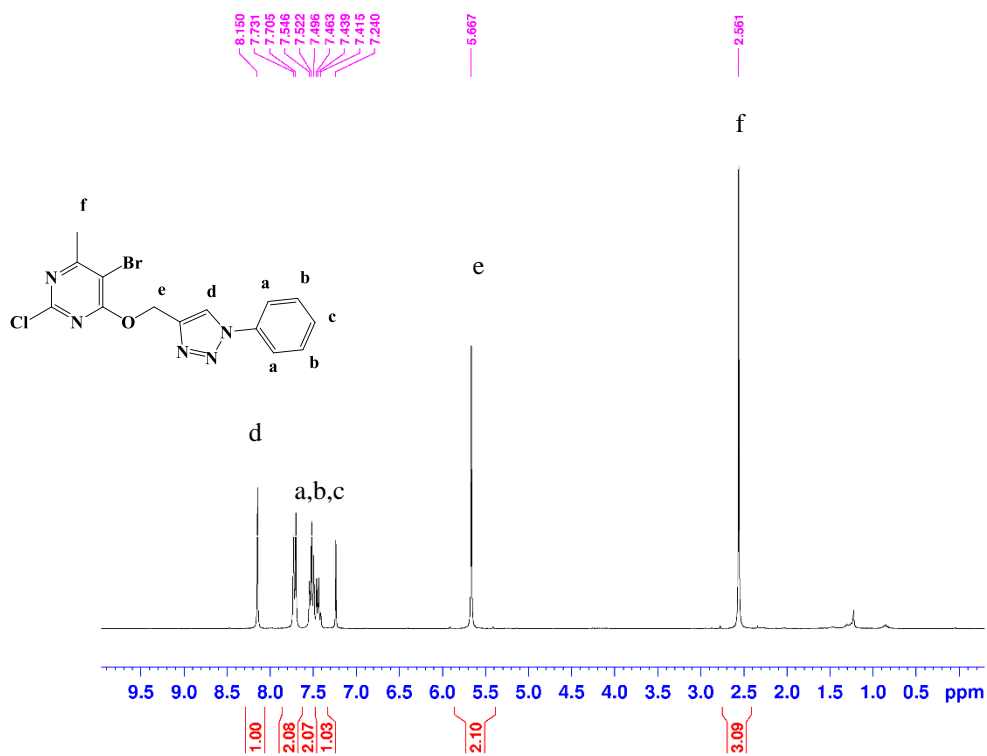


طرح ۳-۳: سنتز ترکیبات جدیدی از پیریمیدین‌ها

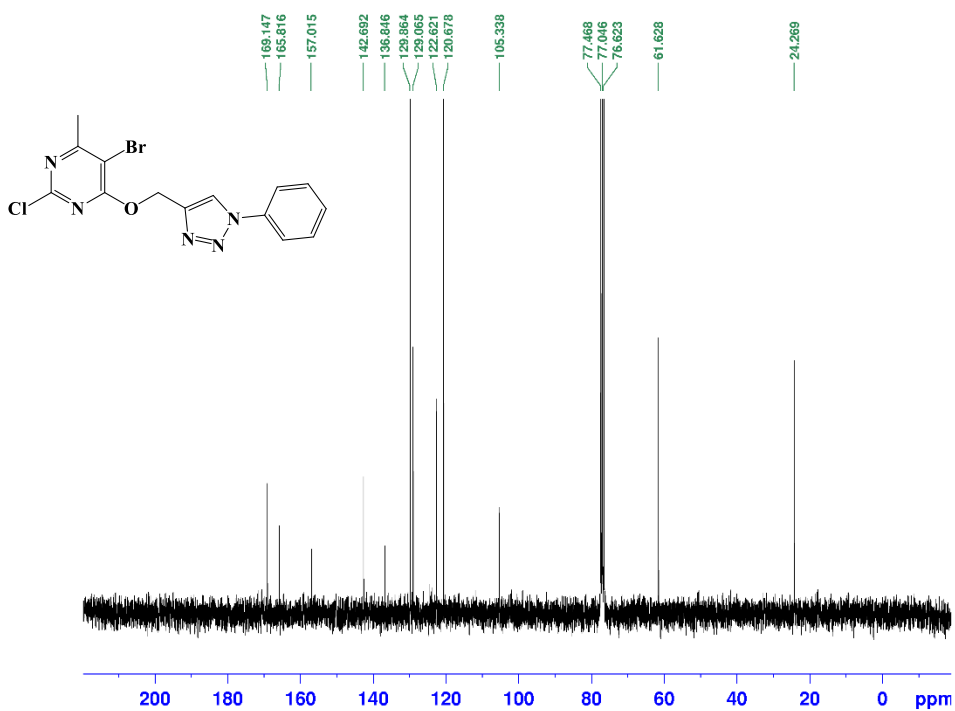
ضمیمه اول

طیف‌های $^1\text{HNMR}$ و

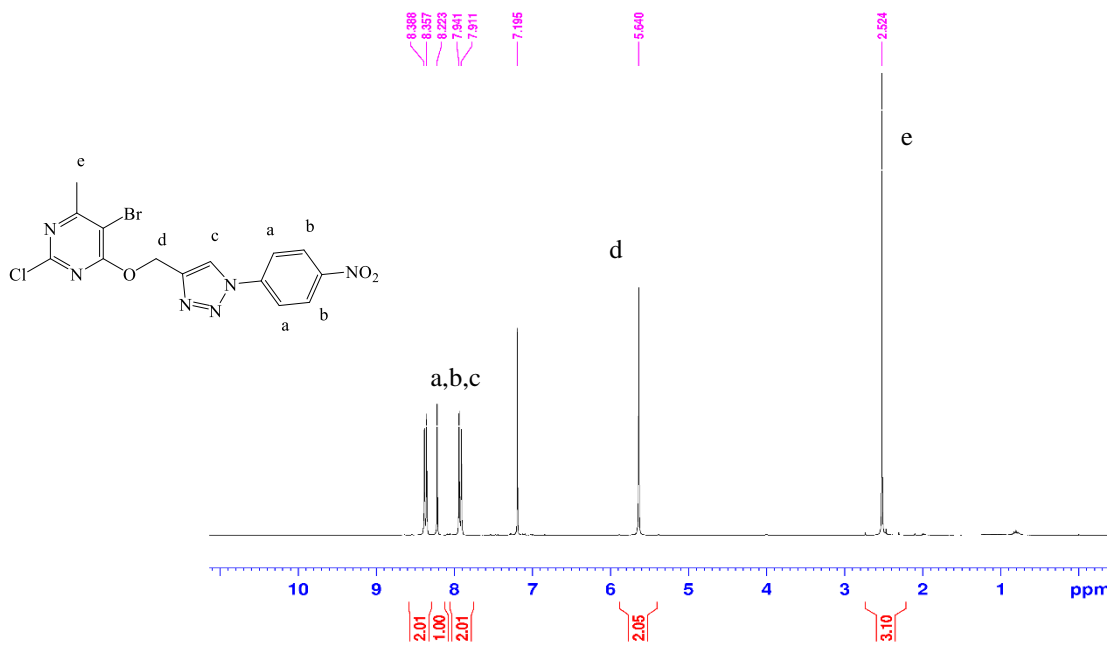
$^{13}\text{CNMR}$



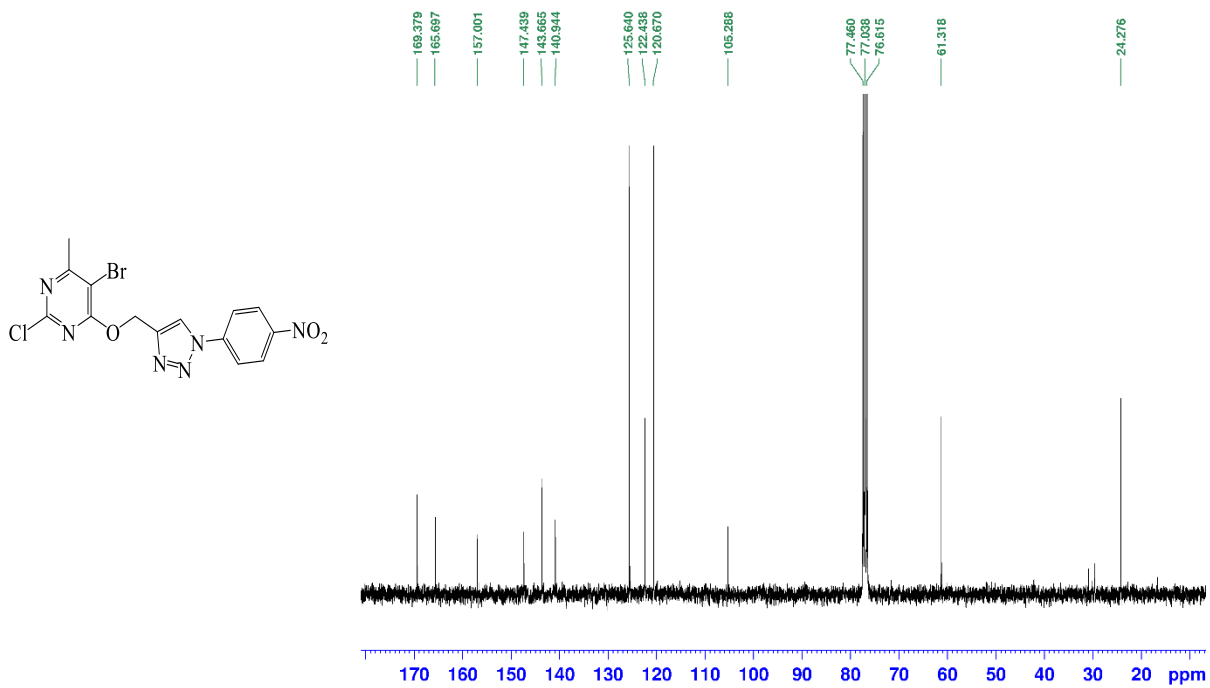
طیف ۱-۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶a) در حلال کلروفرم



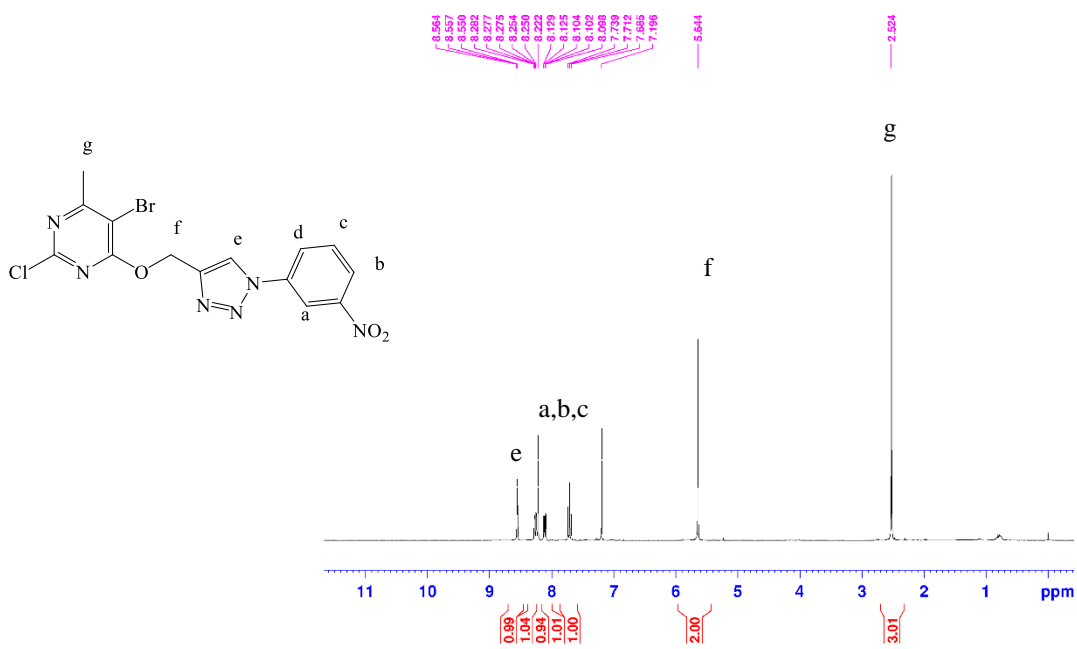
طیف ۲-۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶a) در حلال کلروفرم



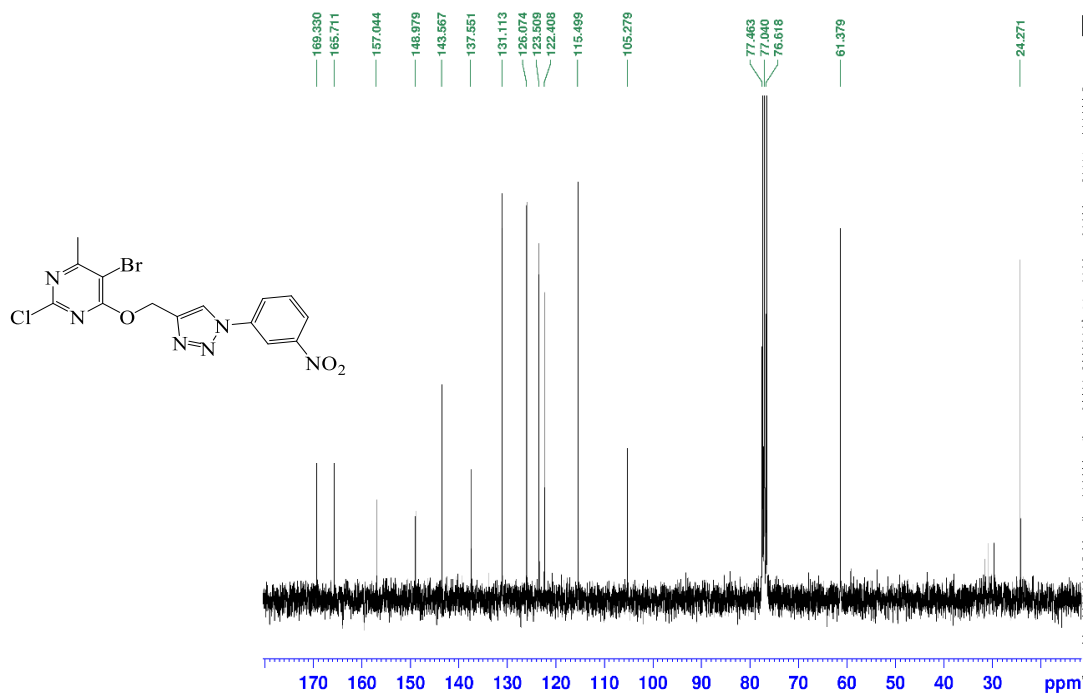
طیف ۳-۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶b) در حلال کلروفرم



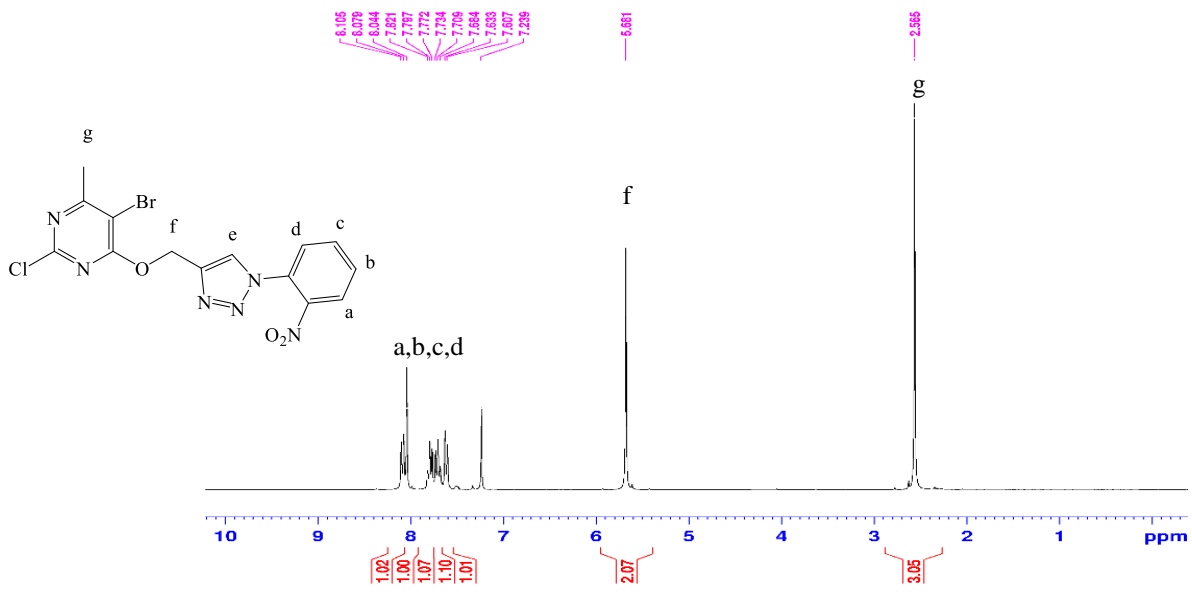
طیف ۴-۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶b) در حلال کلروفرم



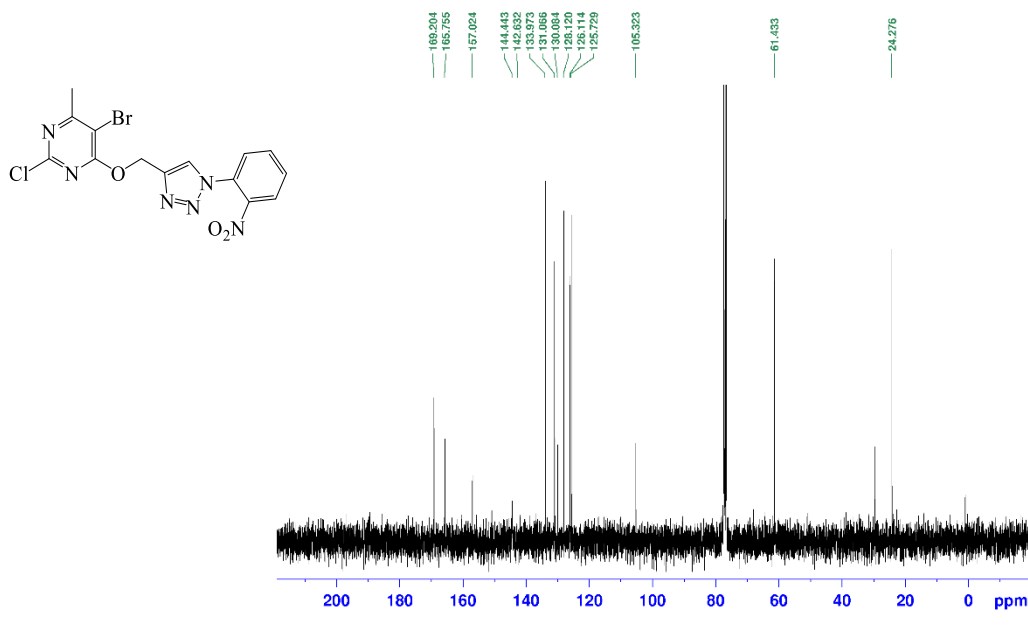
طیف ۴-۵: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶c) در حلال کلروفرم



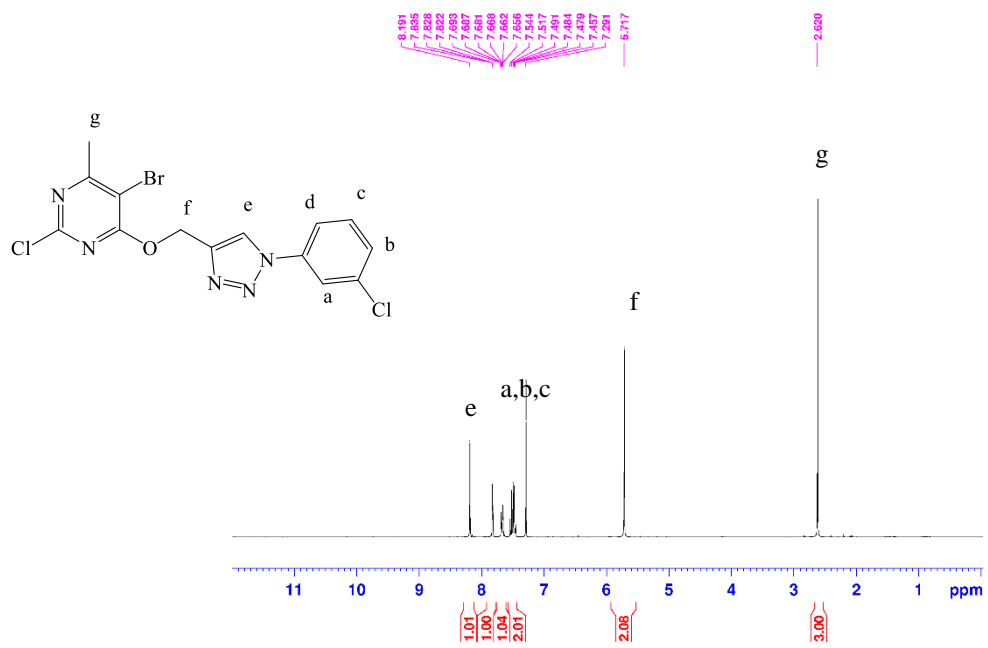
طیف ۴-۶: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶c) در حلال کلروفرم



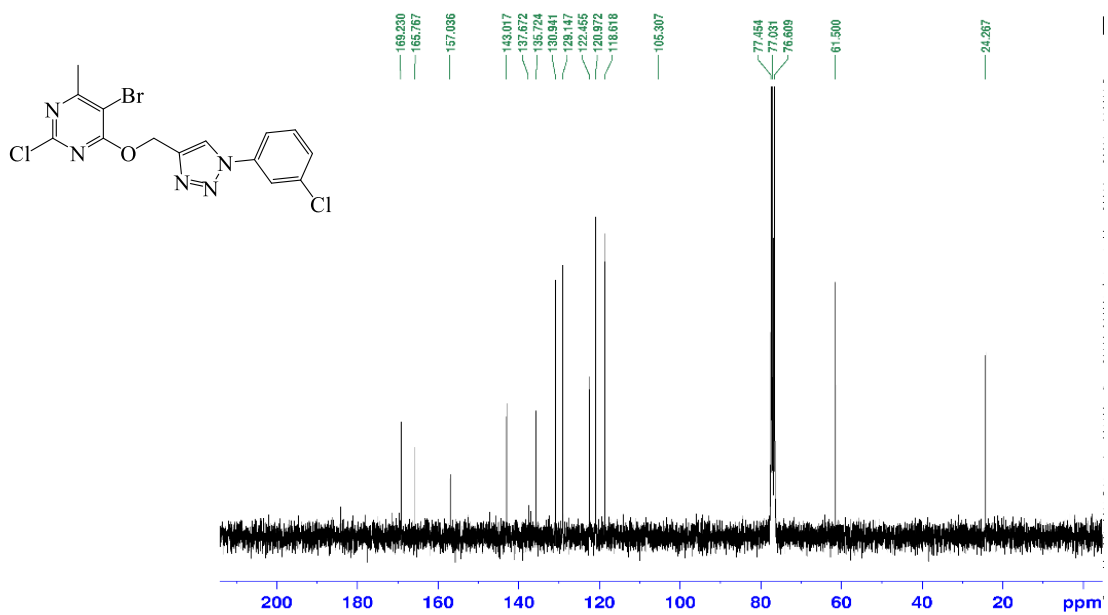
طیف ۴-۷: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۵۶d) در حلال کلروفرم



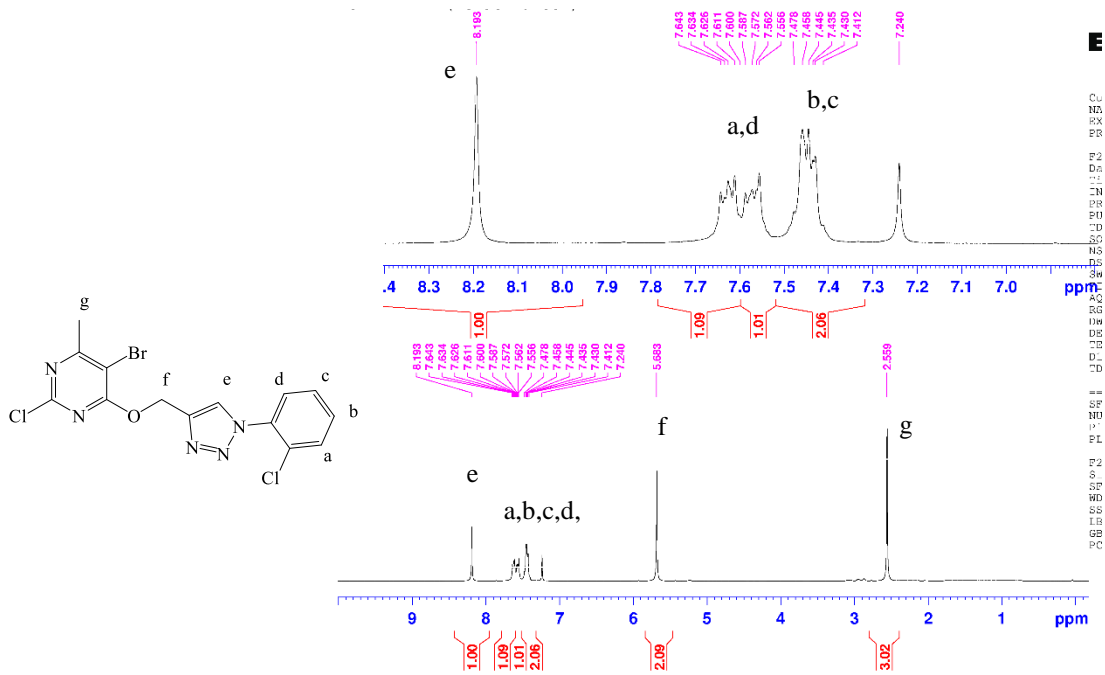
طیف ۴-۸: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۵۶d) در حلال کلروفرم



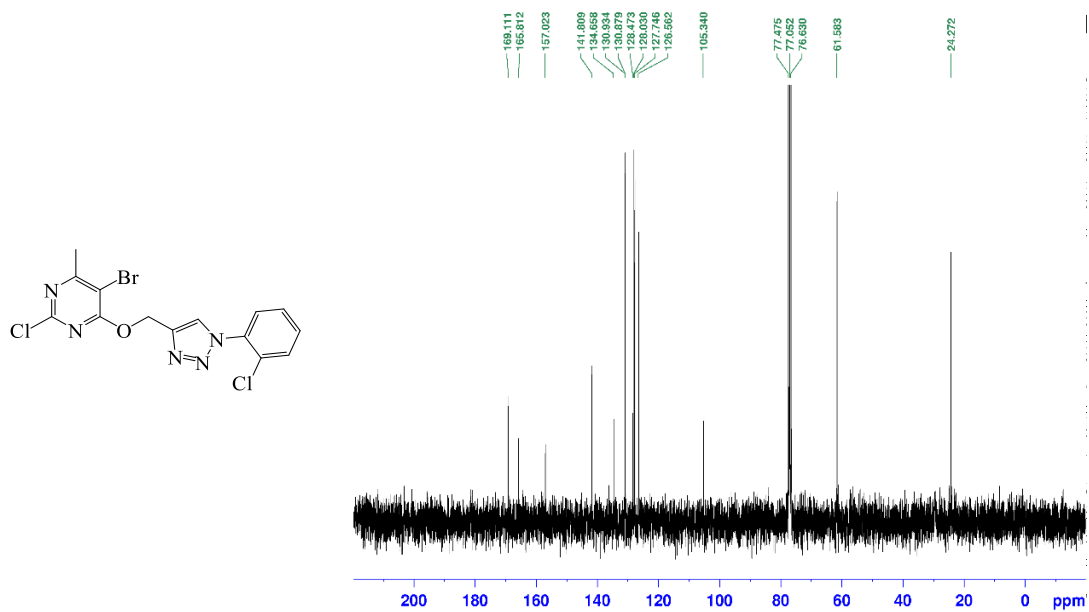
طیف ۴-۹: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶e) در حلال کلروفرم



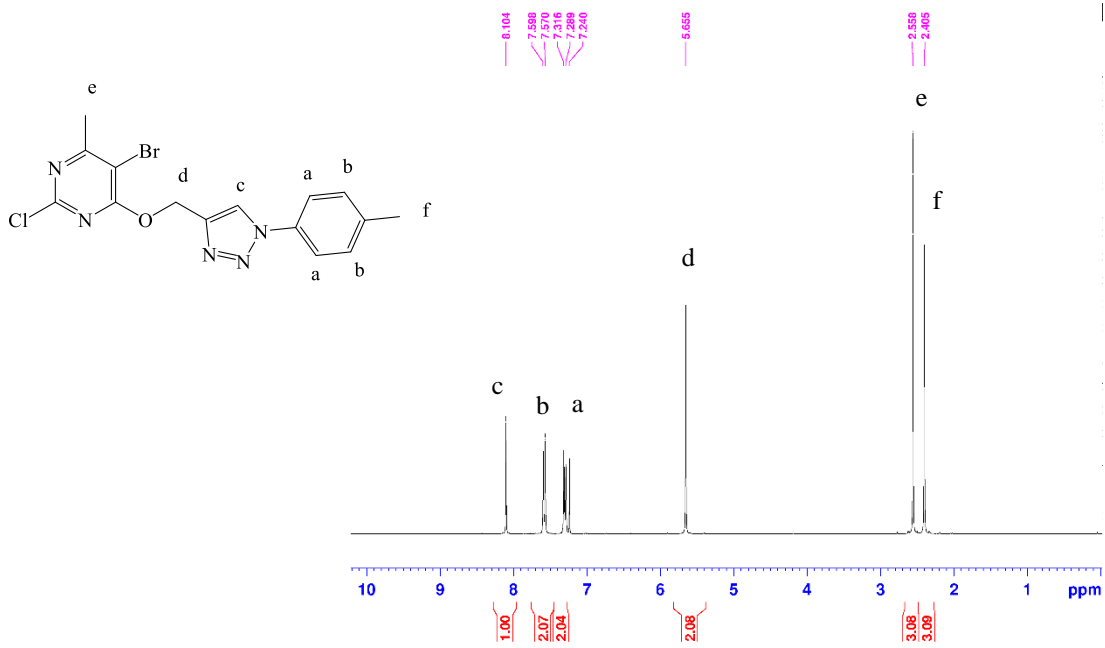
طیف ۴-۱۰: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶e) در حلال کلروفرم



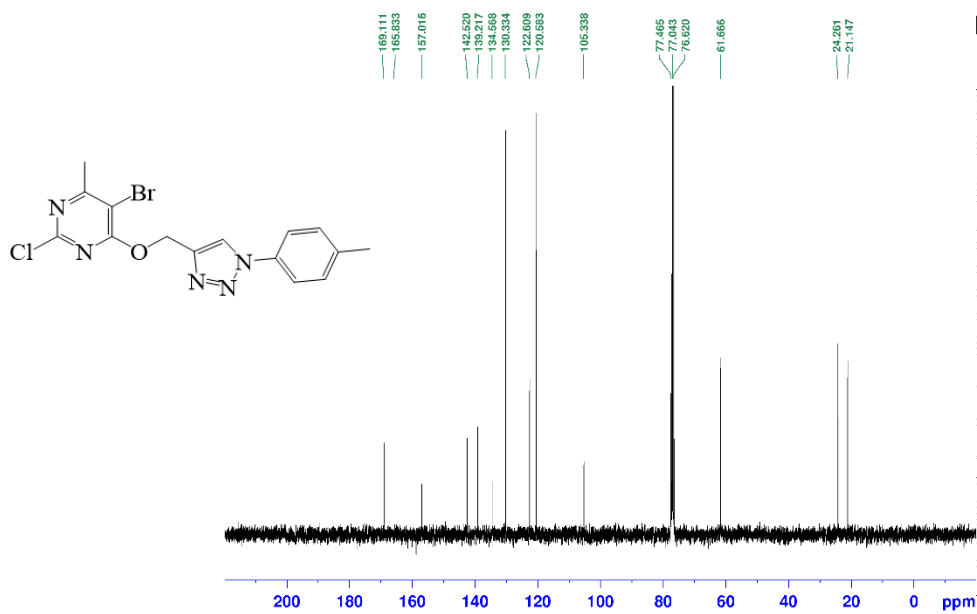
طیف ۴-۱۱: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۵۶۴) در حلال کلروفرم



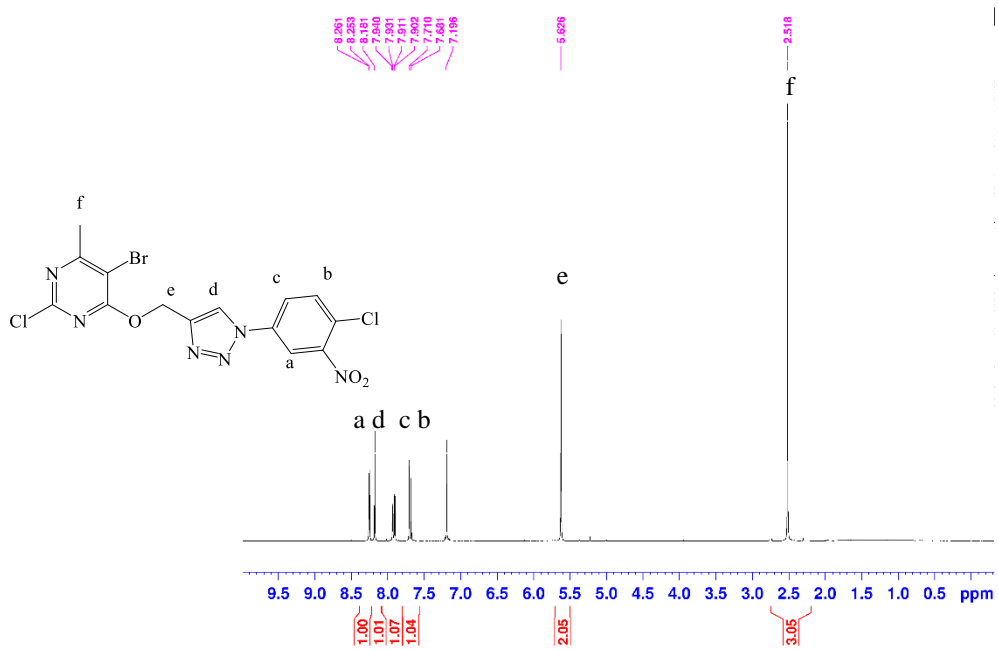
طیف ۴-۱۲: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۵۶۴) در حلال کلروفرم



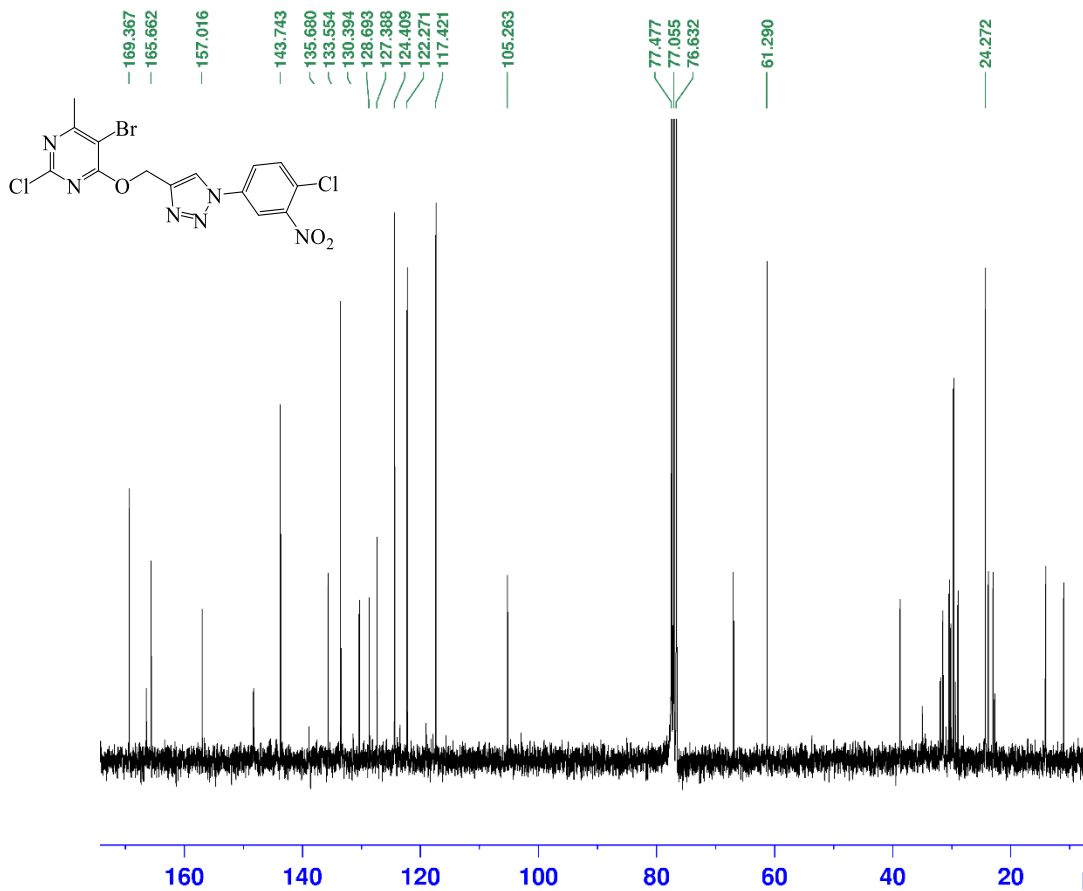
طیف ۴-۱۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶g) در حلال کلروفرم



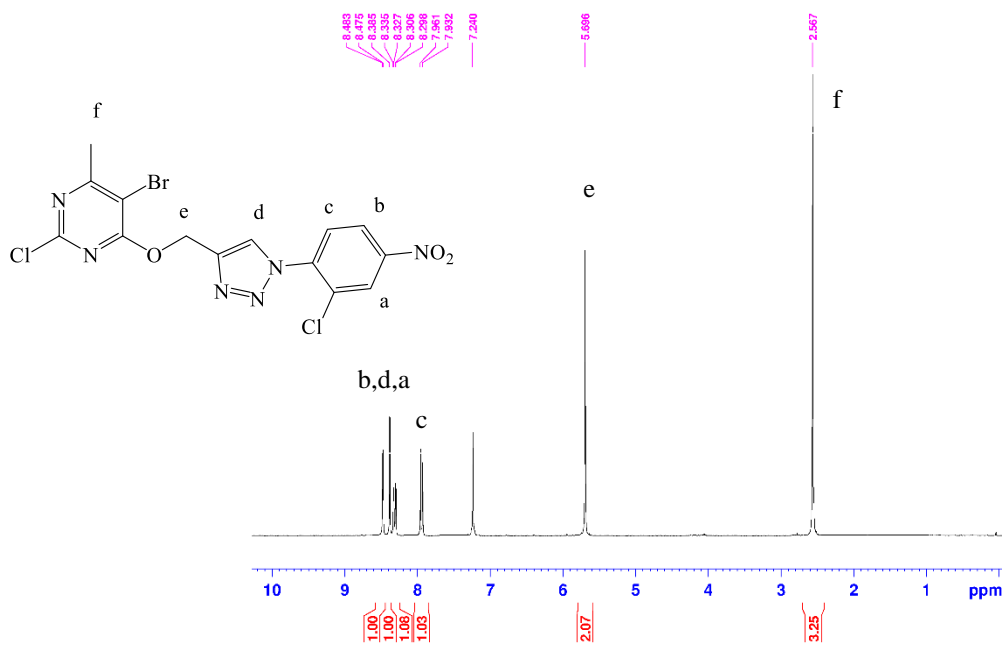
طیف ۴-۱۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶g) در حلال کلروفرم



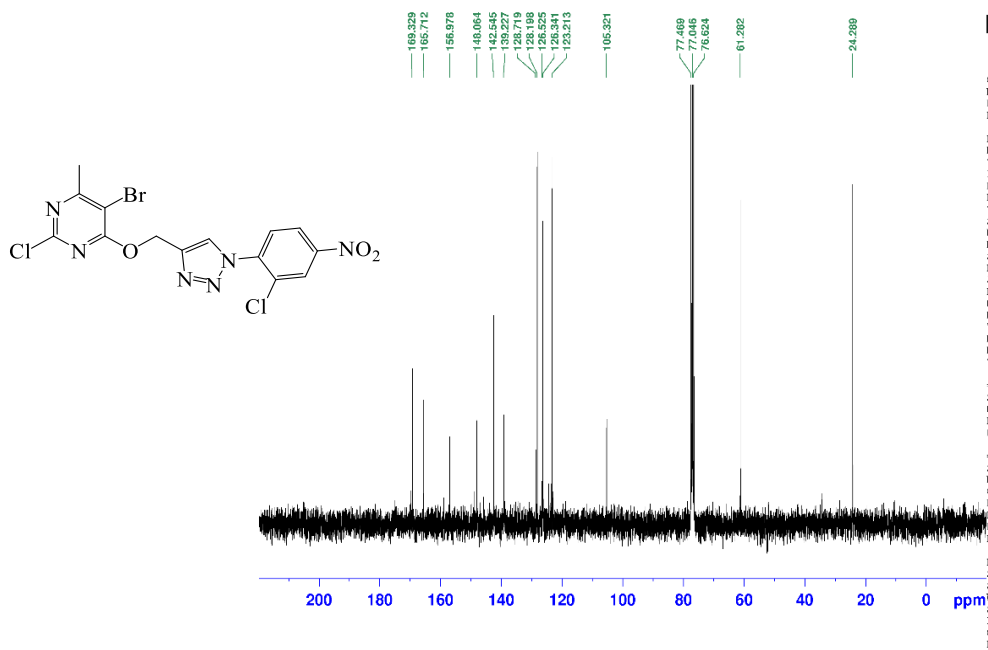
طیف ۴-۱۵: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶h) در حلال کلروفرم



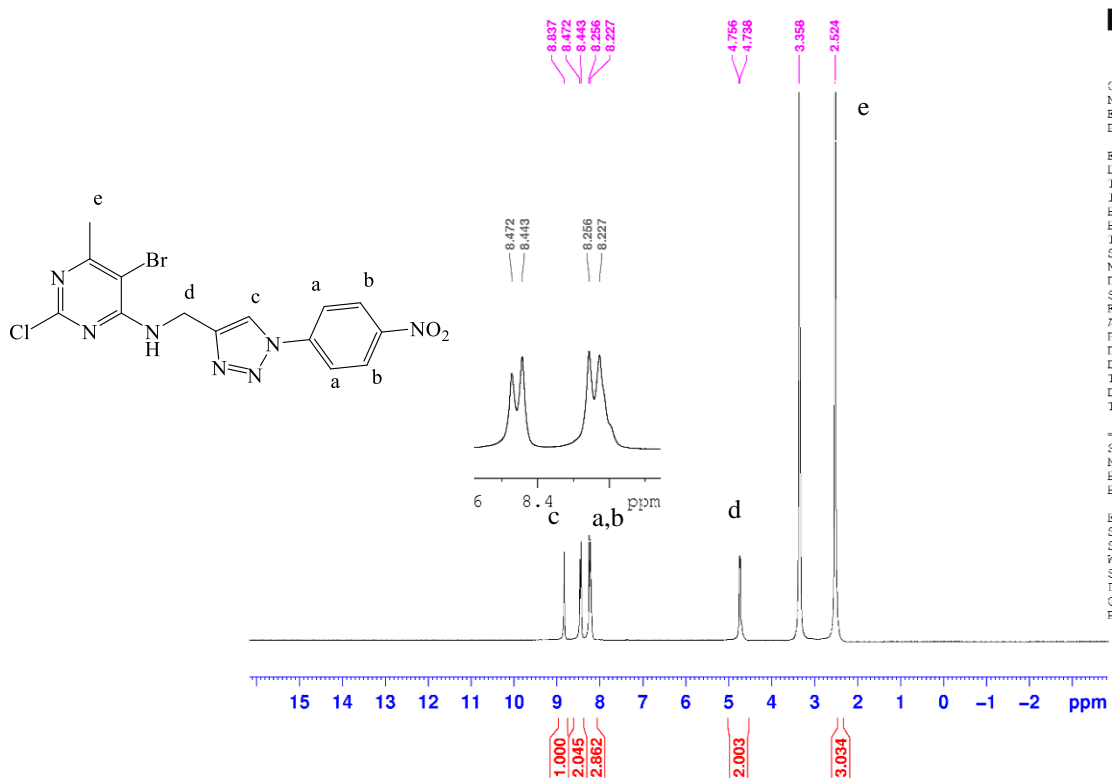
طیف ۴-۱۶: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶h) در حلال کلروفرم



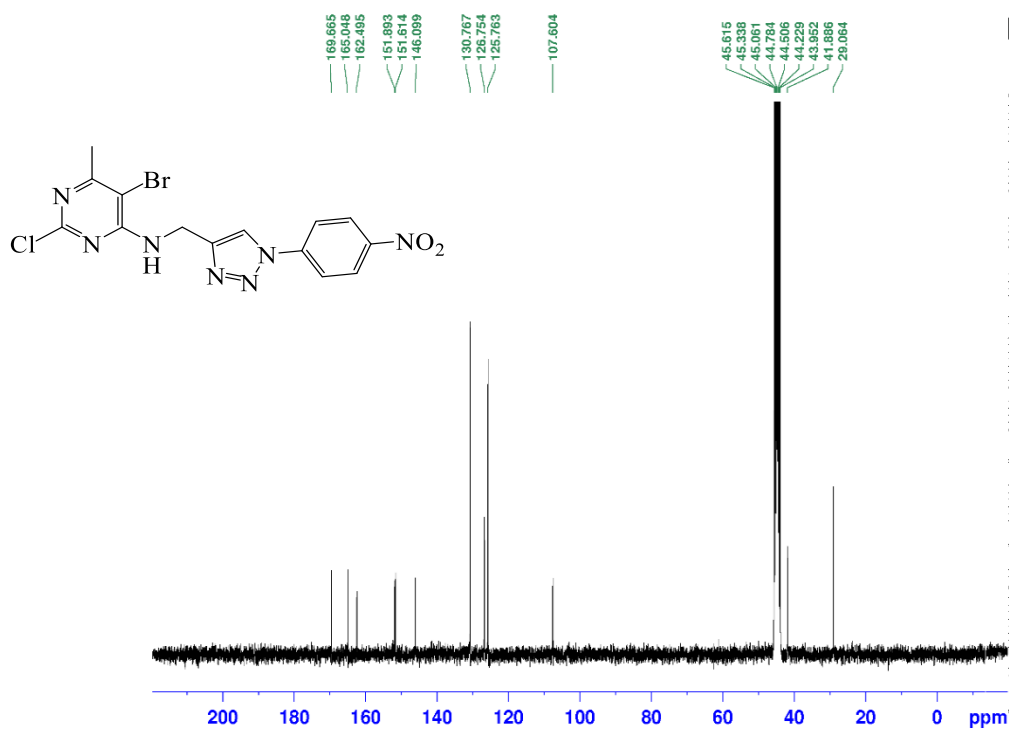
طیف ۰۴-۱۷: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۶i) در حلال کلروفرم



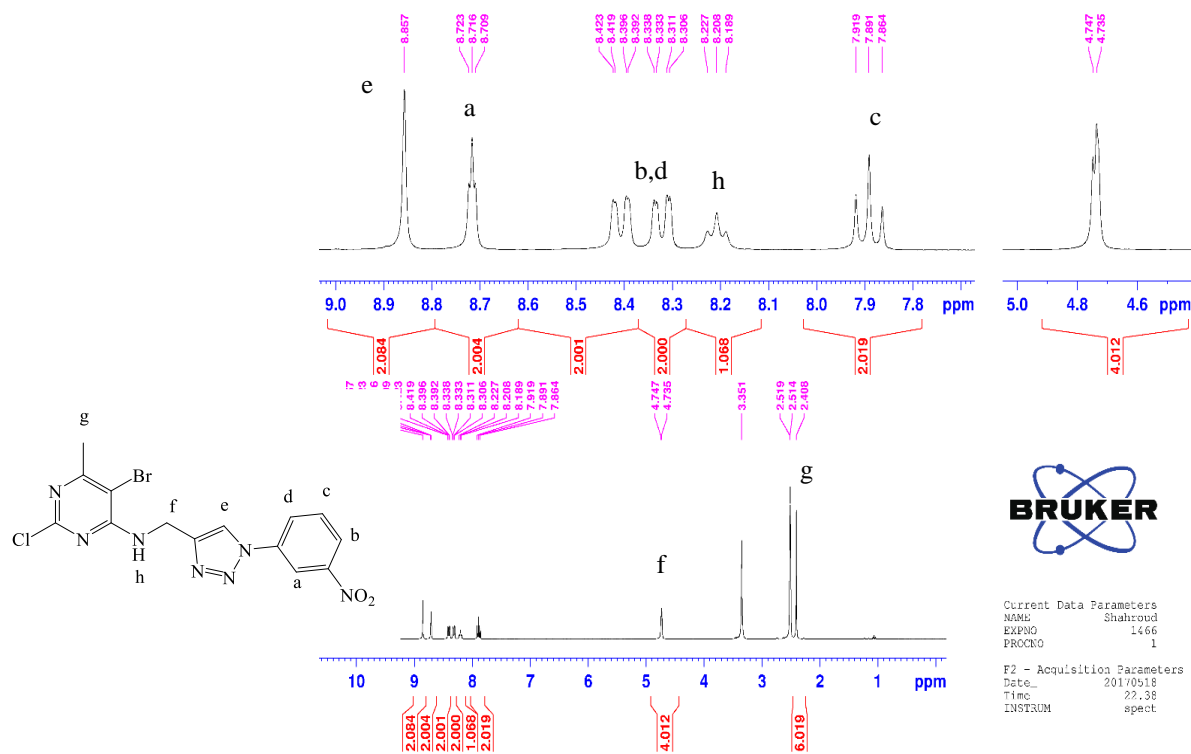
طیف ۰۴-۱۸: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۶i) در حلال کلروفرم



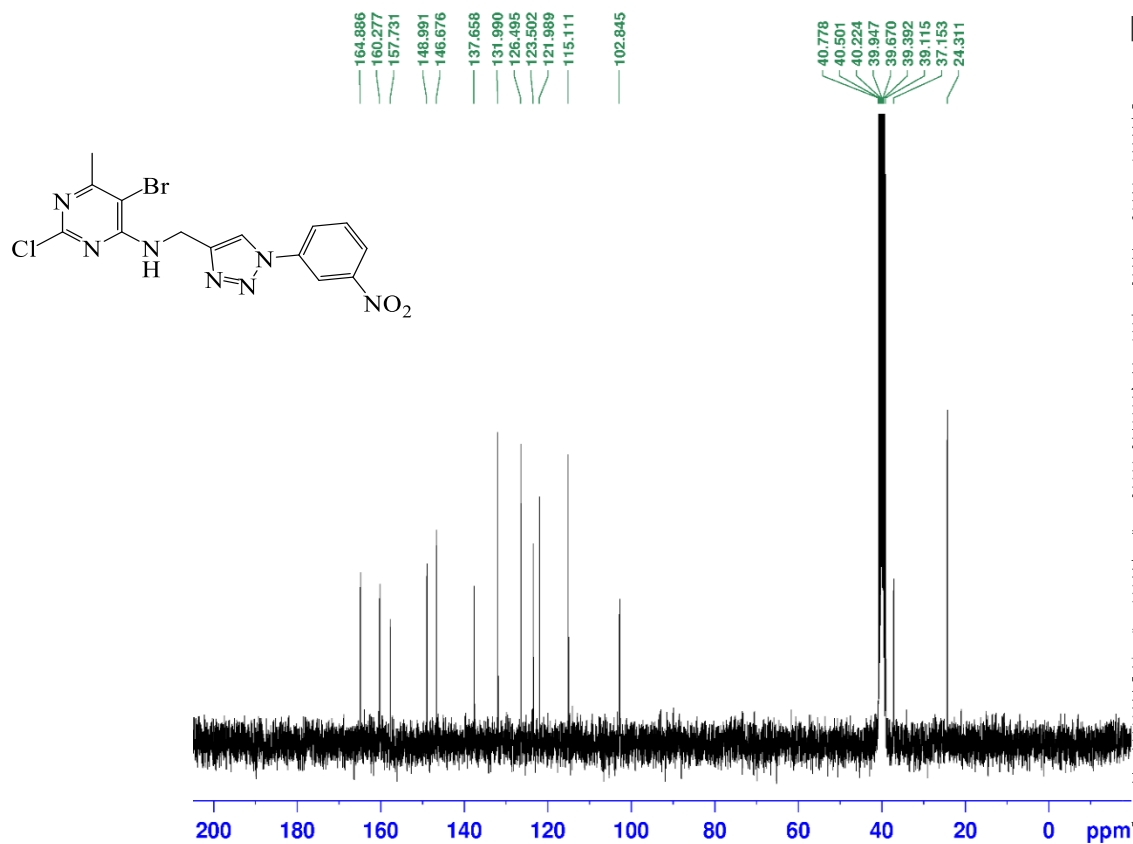
طیف ۱۹-۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۸a) در حلال DMSO



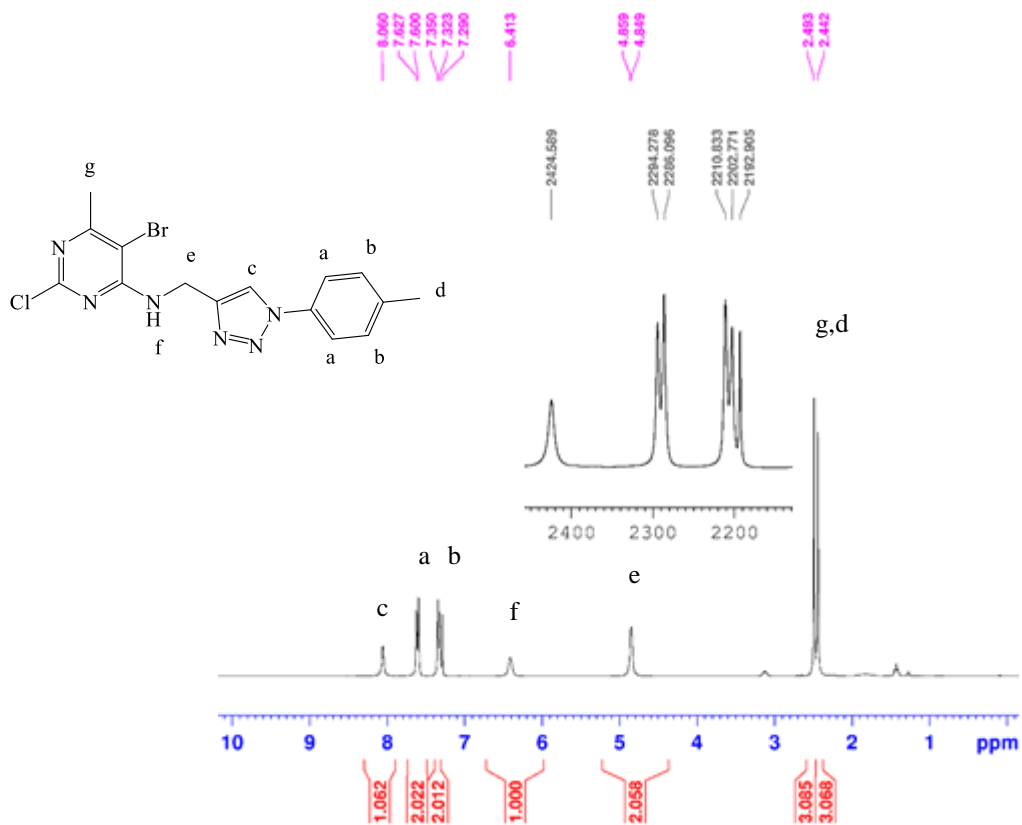
طیف ۲۰-۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۸a) در حلال DMSO



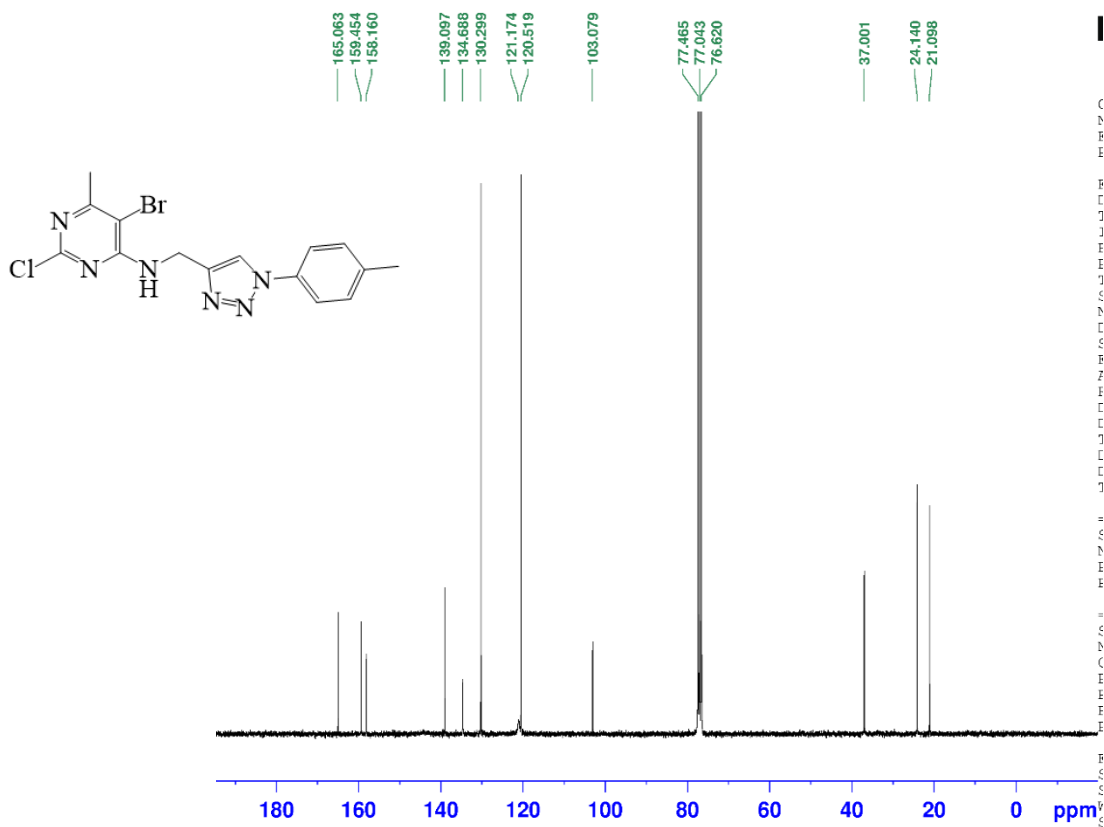
طیف ۴-۲۱: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۶۸b) در حلال DMSO



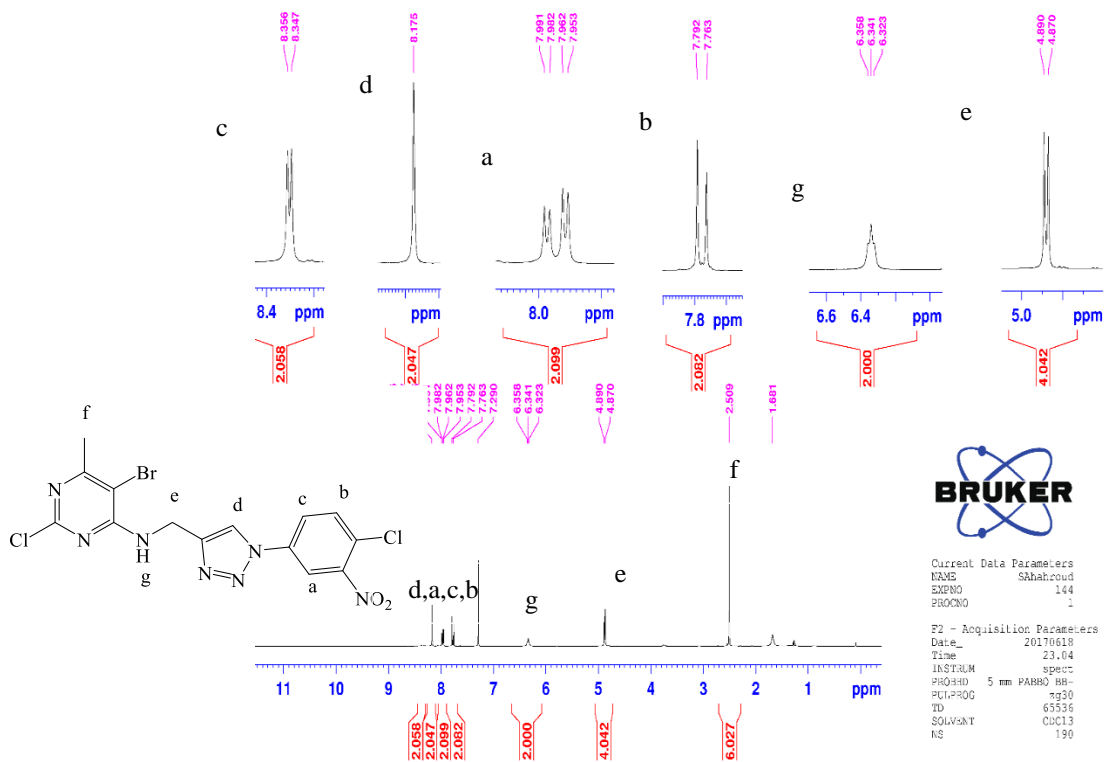
طیف ۴-۲۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۶۸b) در حلال DMSO



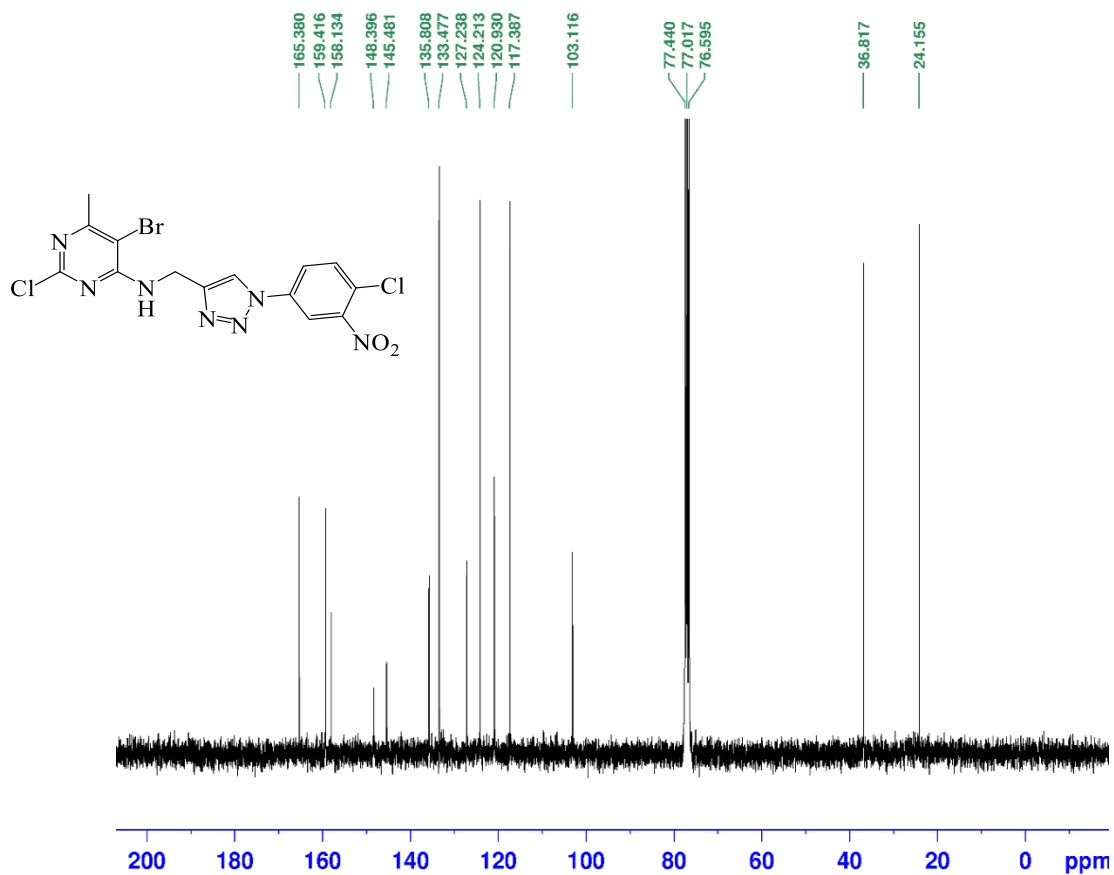
طیف ۲۳-۰۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۸c) در حلال کلروفرم

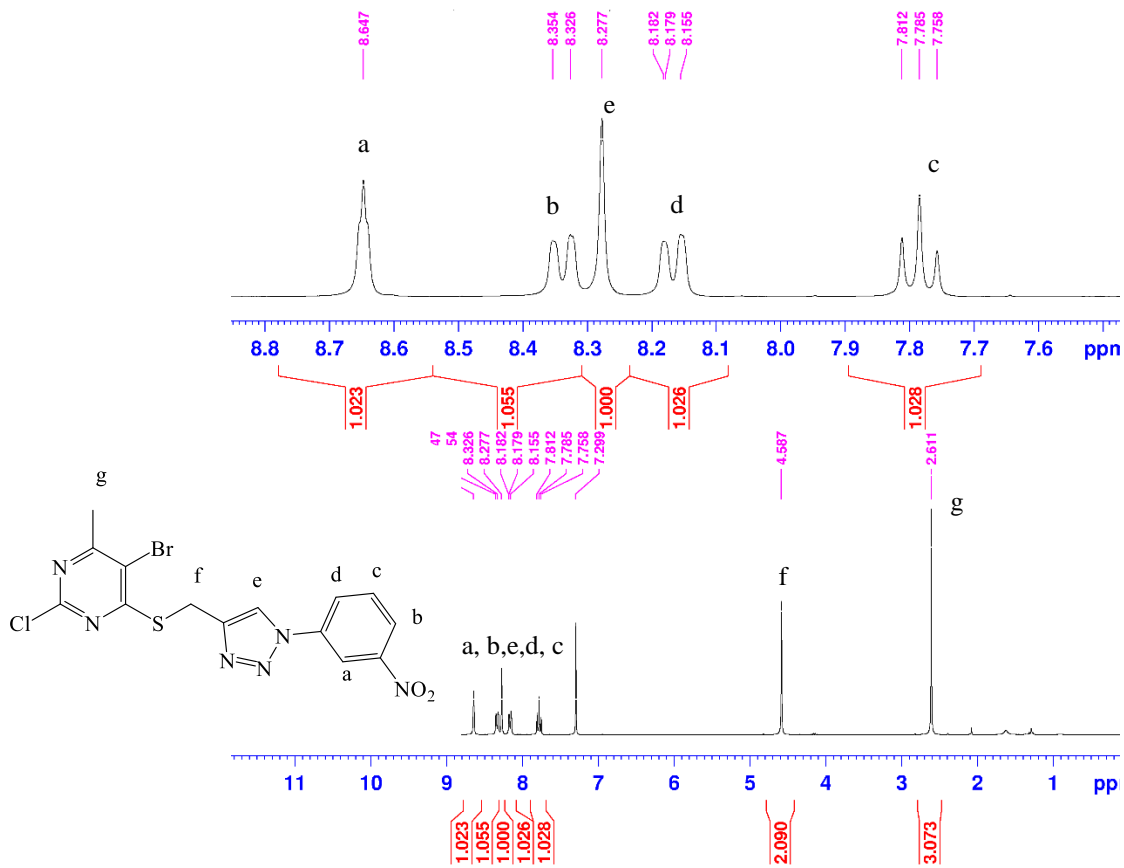


طیف ۲۴-۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۸c) در حلال کلروفرم

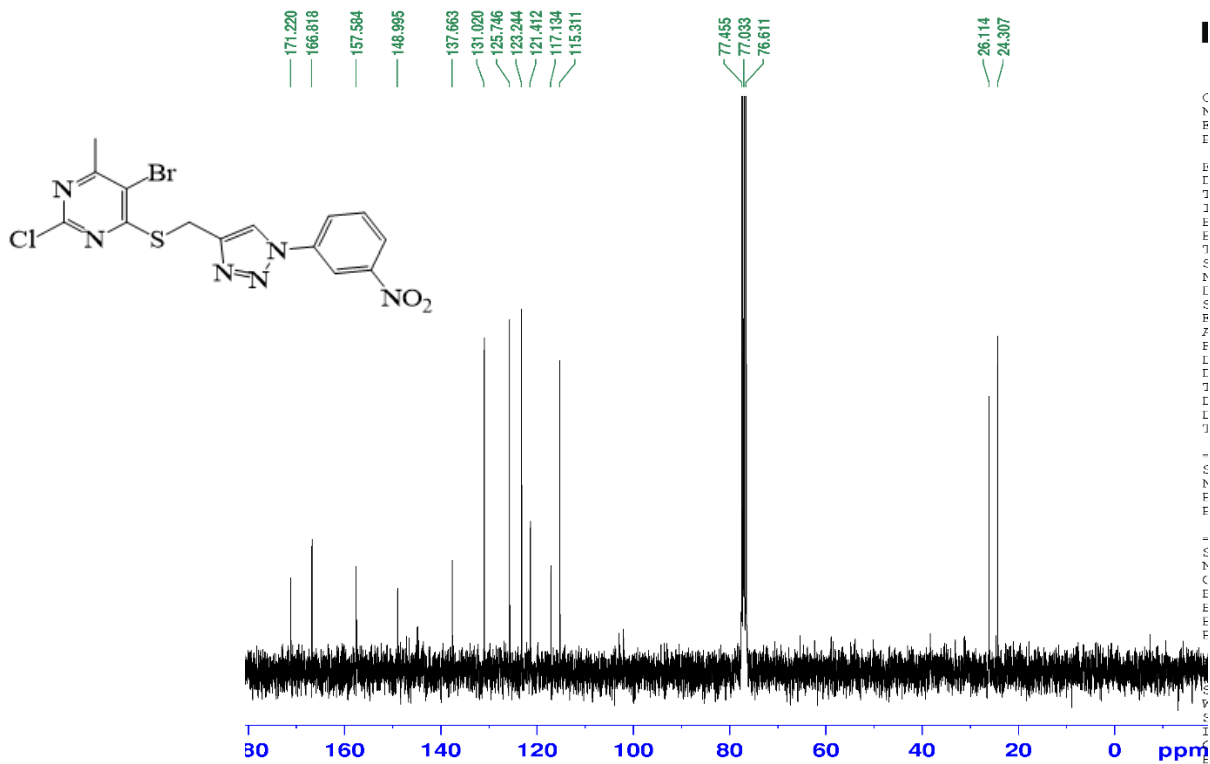


طیف ۴-۲۵: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۶۸d) در حلال کلروفرم

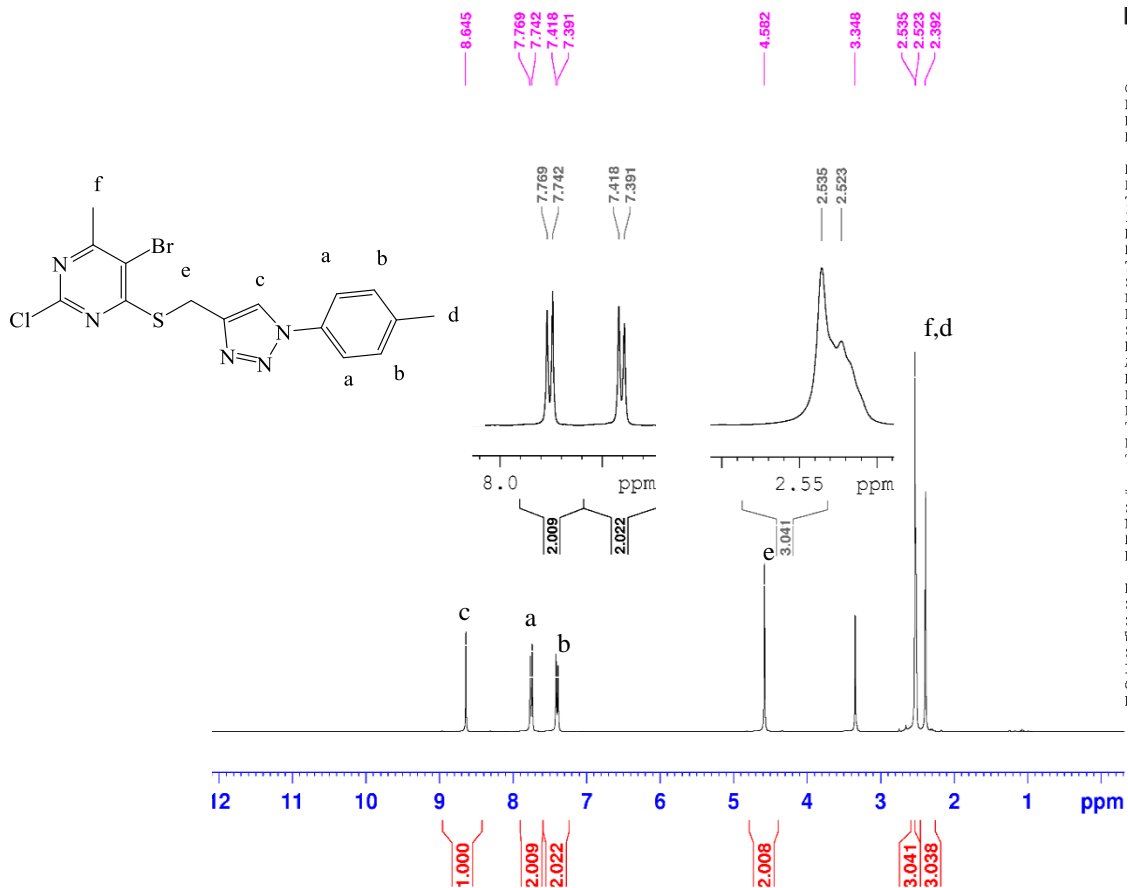




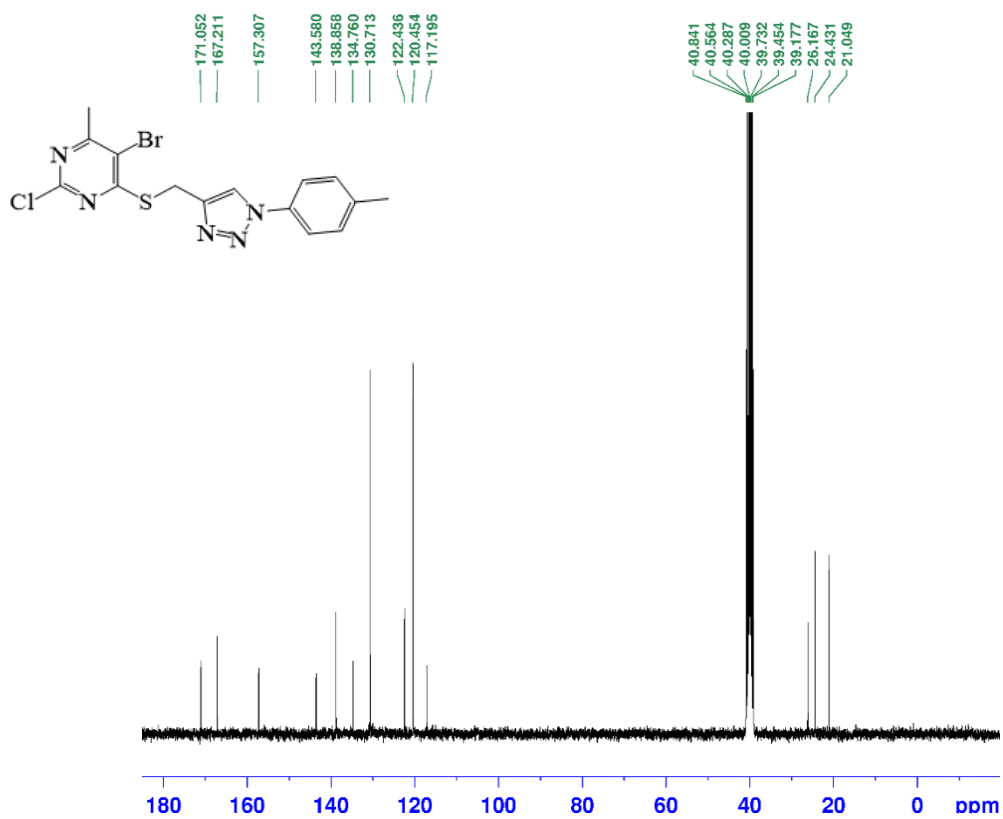
طیف ۴-۲۷: طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۷۰a) در حلال کلروفرم



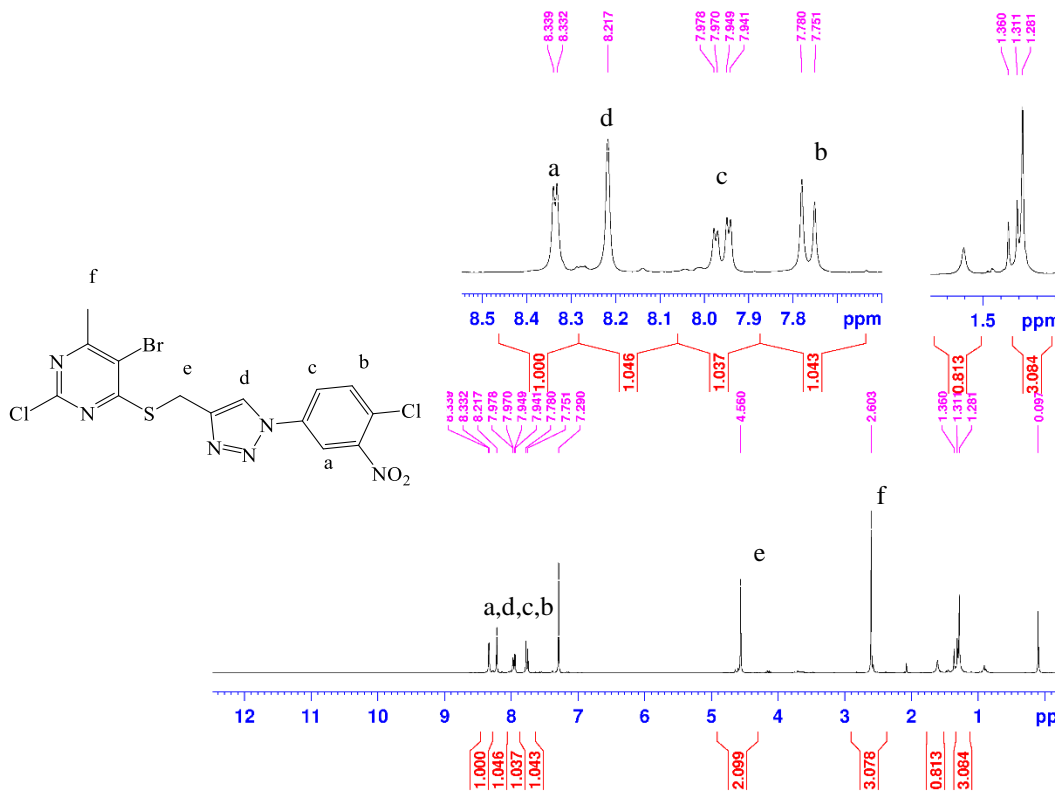
طیف ۴-۲۸: طیف ¹³CNMR ترکیب شماره (۷۰a) در حلال کلروفرم



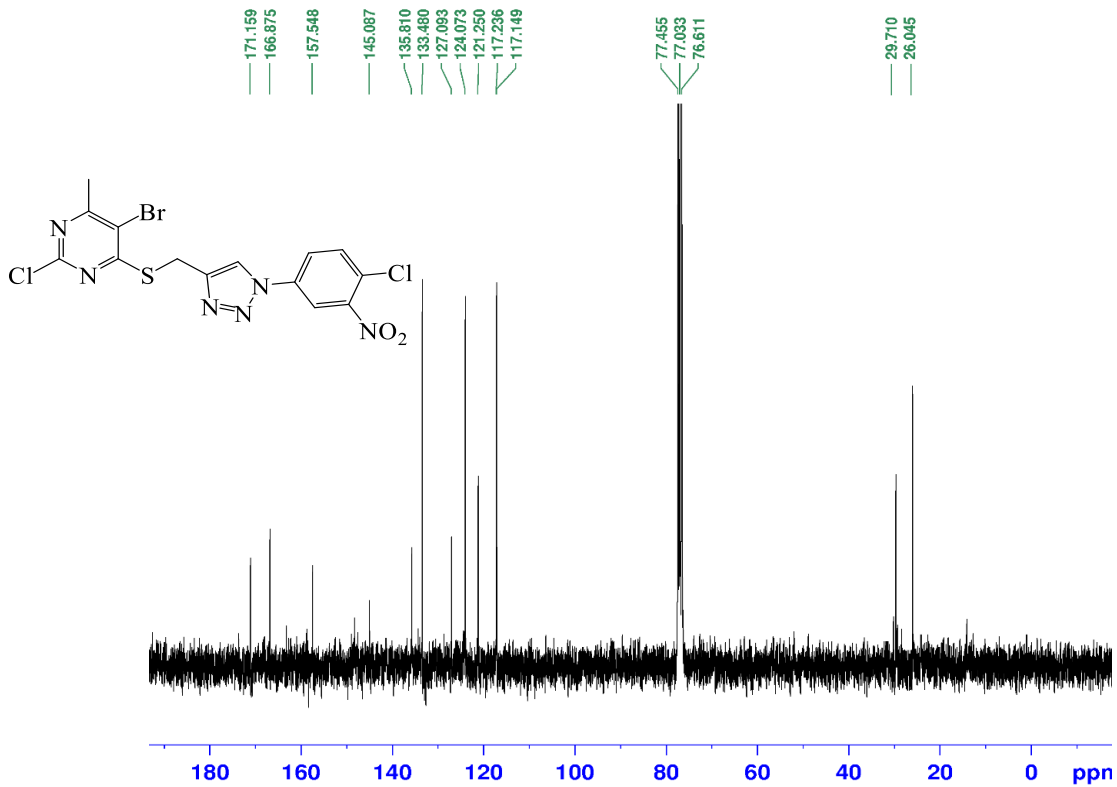
طیف ۴-۲۹: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۷۰b) در حلال DMSO



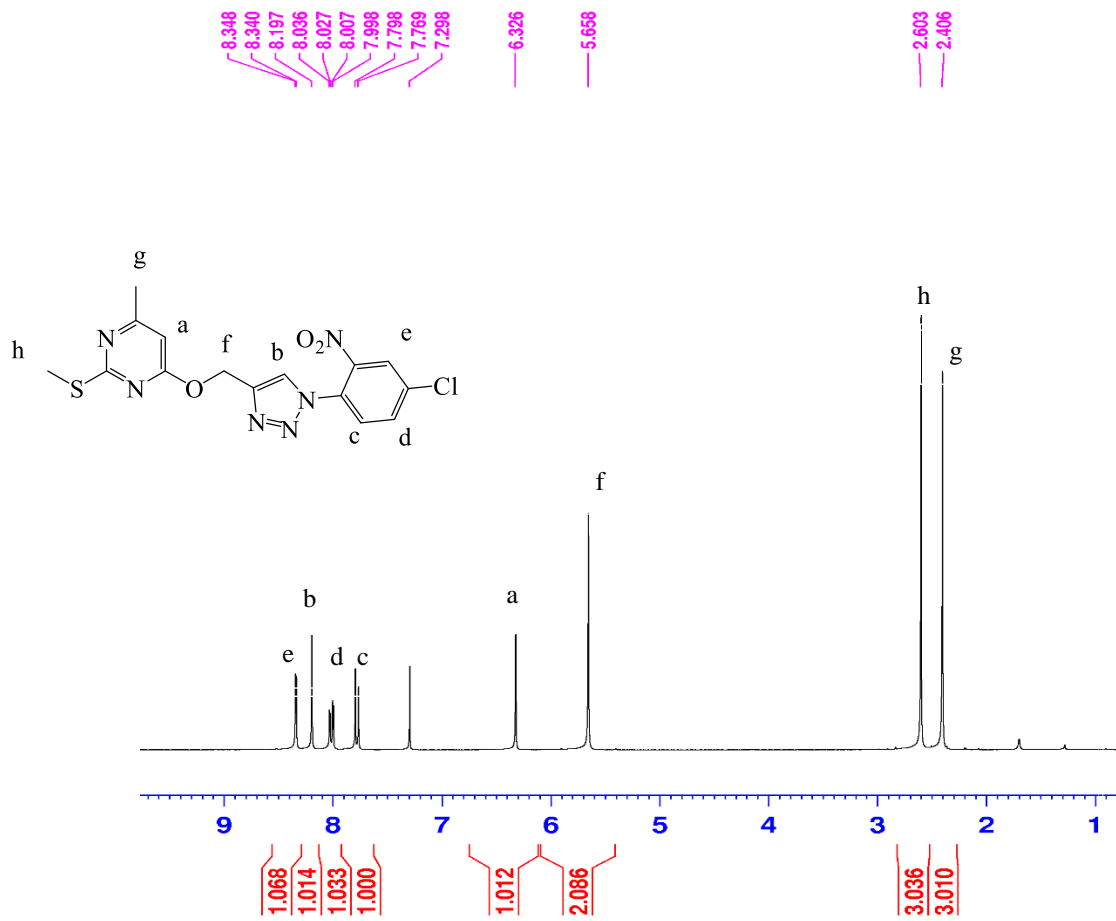
طیف ۴-۳۰: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۷۰b) در حلال DMSO



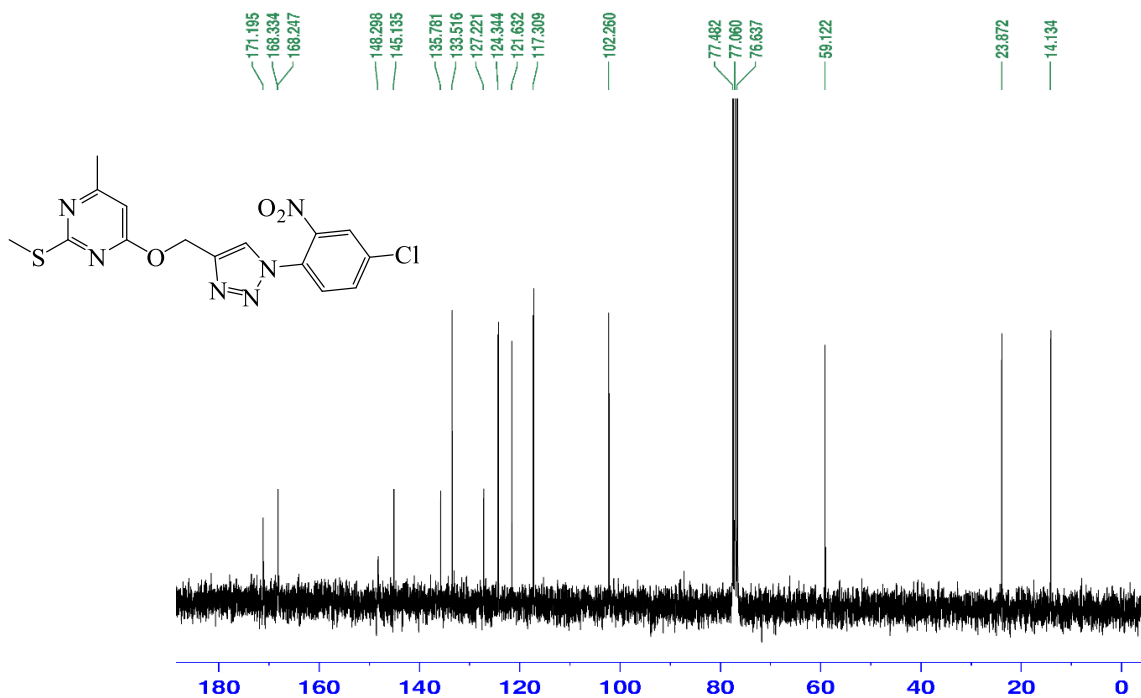
طیف ۴-۳۱: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۷۰c) در حلال کلروفرم



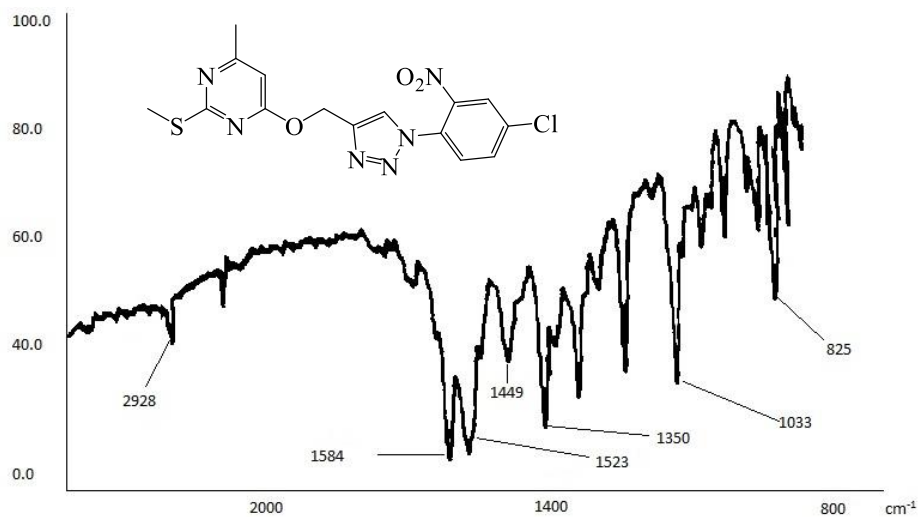
طیف ۴-۳۲: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۷۰c) در حلال کلروفرم



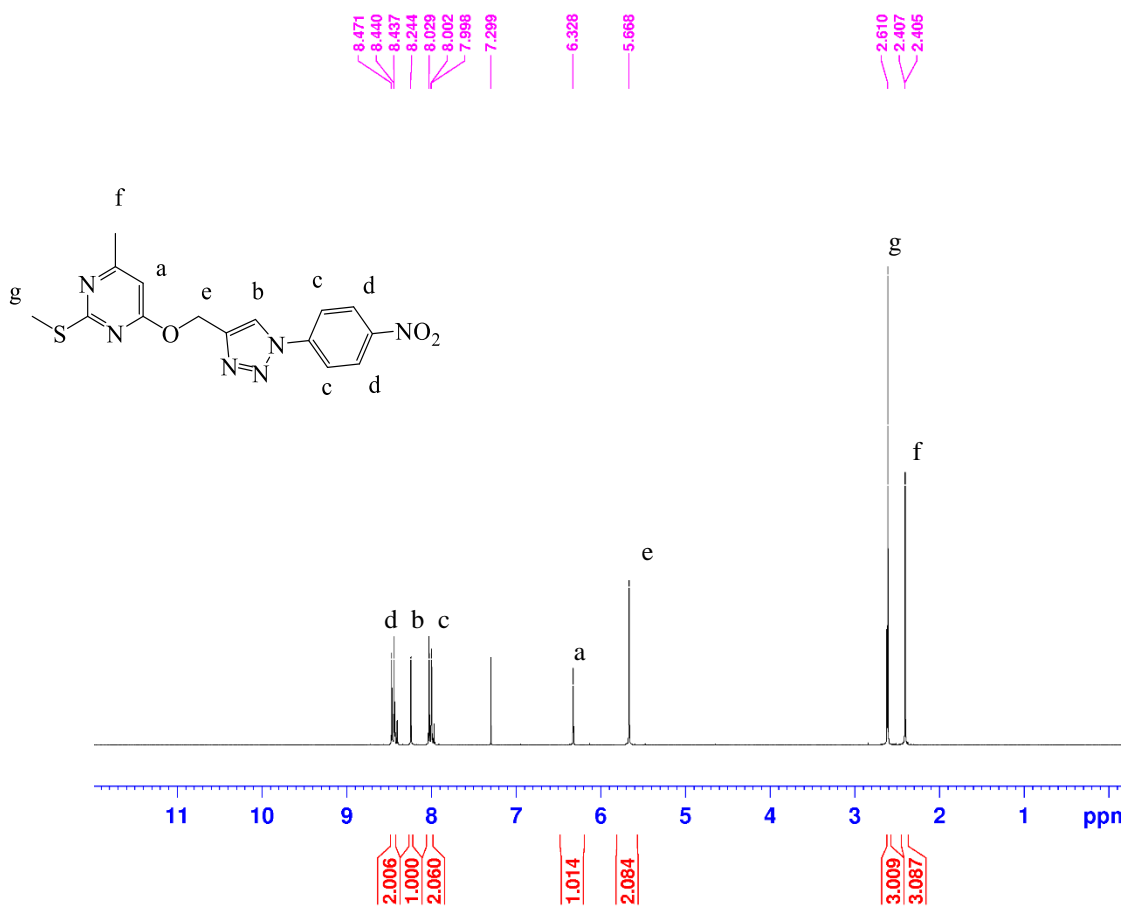
طیف ۳-۴: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۵۸a) در حلال کلروفرم



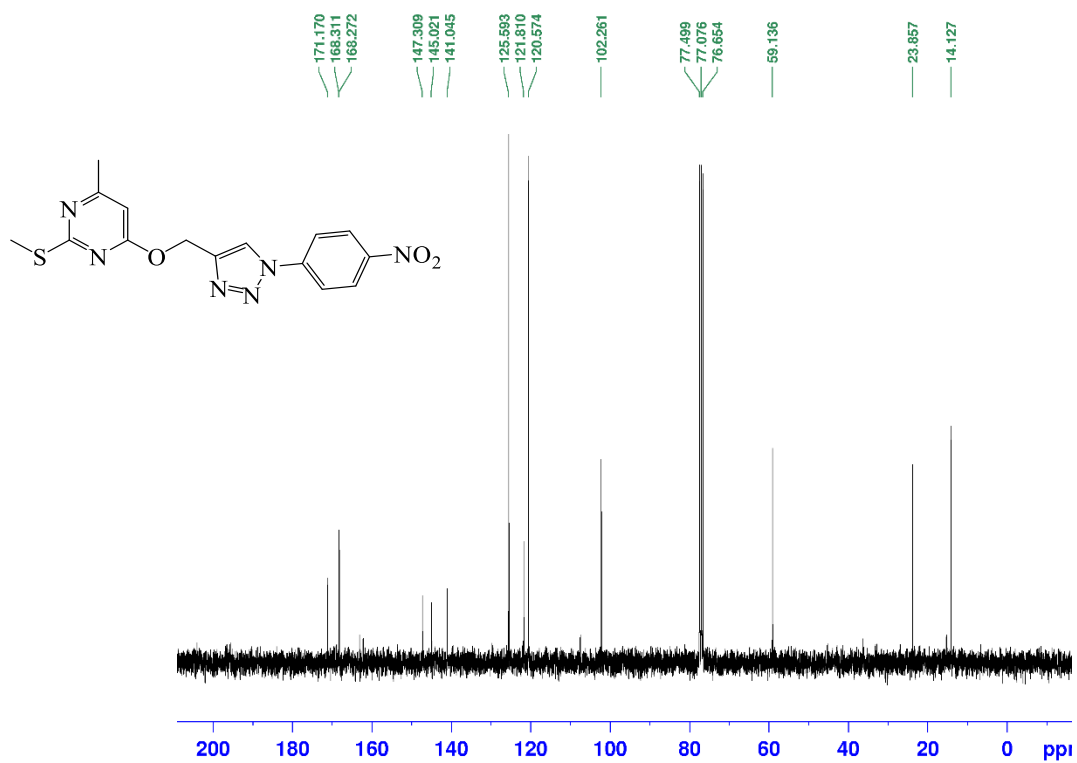
طیف ۳-۴: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۵۸a) در حلال کلروفرم



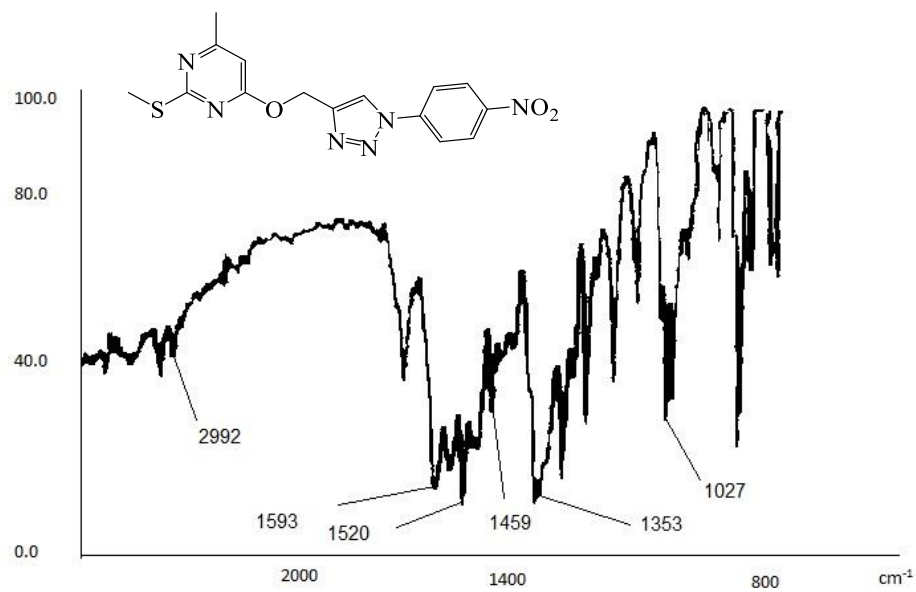
طیف ۴-۳۵: طیف IR ترکیب شماره (۵۸a)



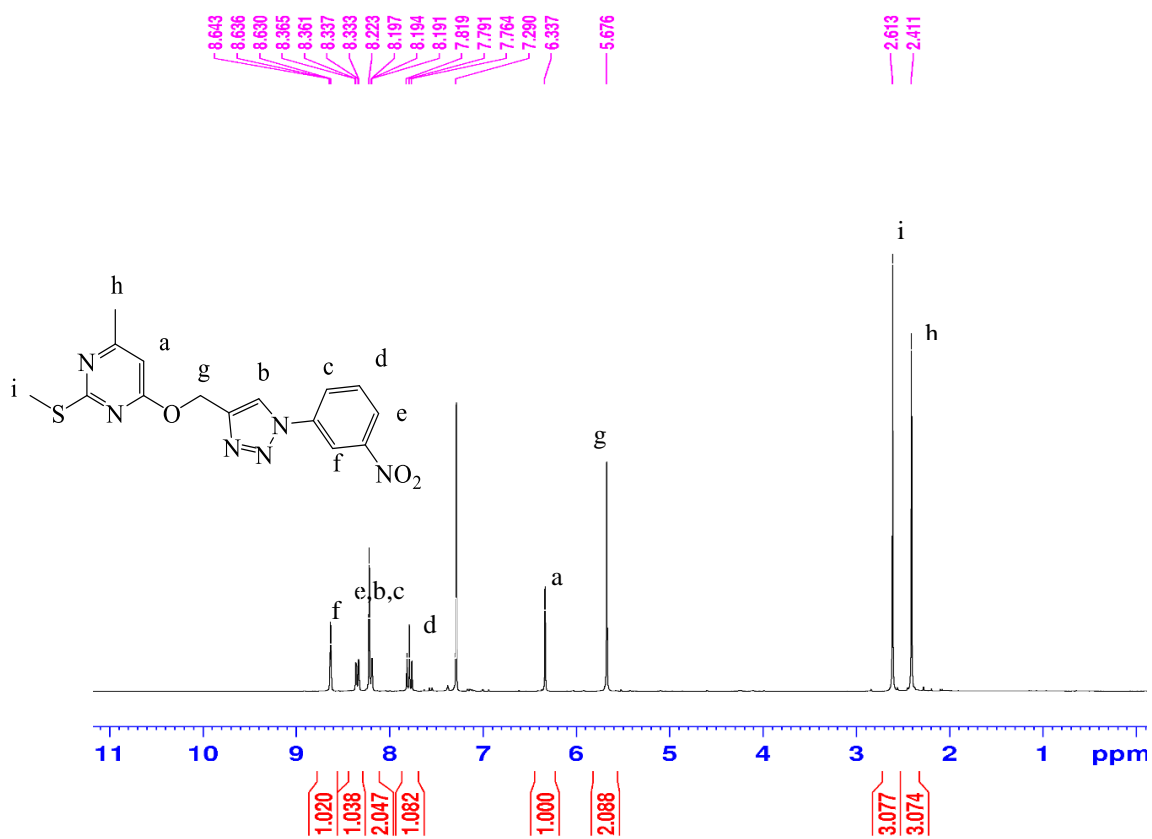
طیف ۴-۳۶: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۸b) در حلال کلروفرم



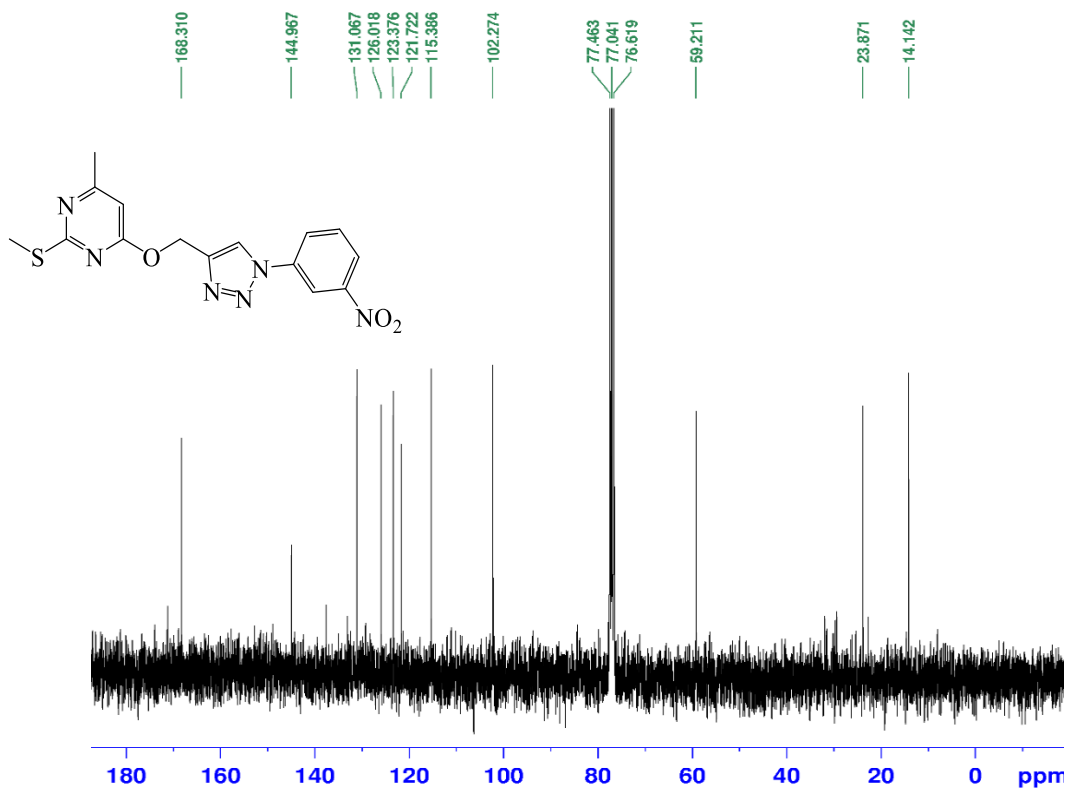
طیف ۴-۳۷: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۵۸b) در حلال کلروفرم



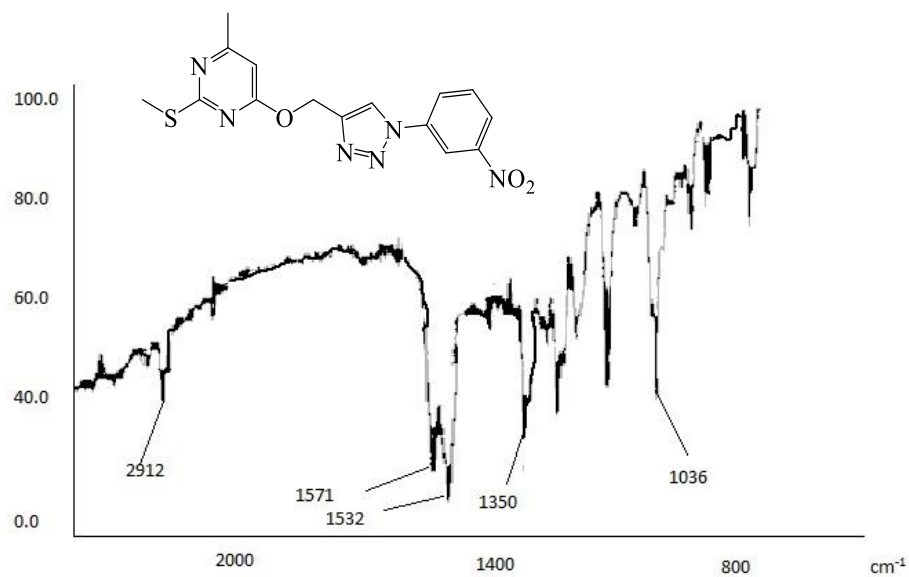
طیف ۴-۳۸: طیف IR ترکیب شماره (۵۸b)



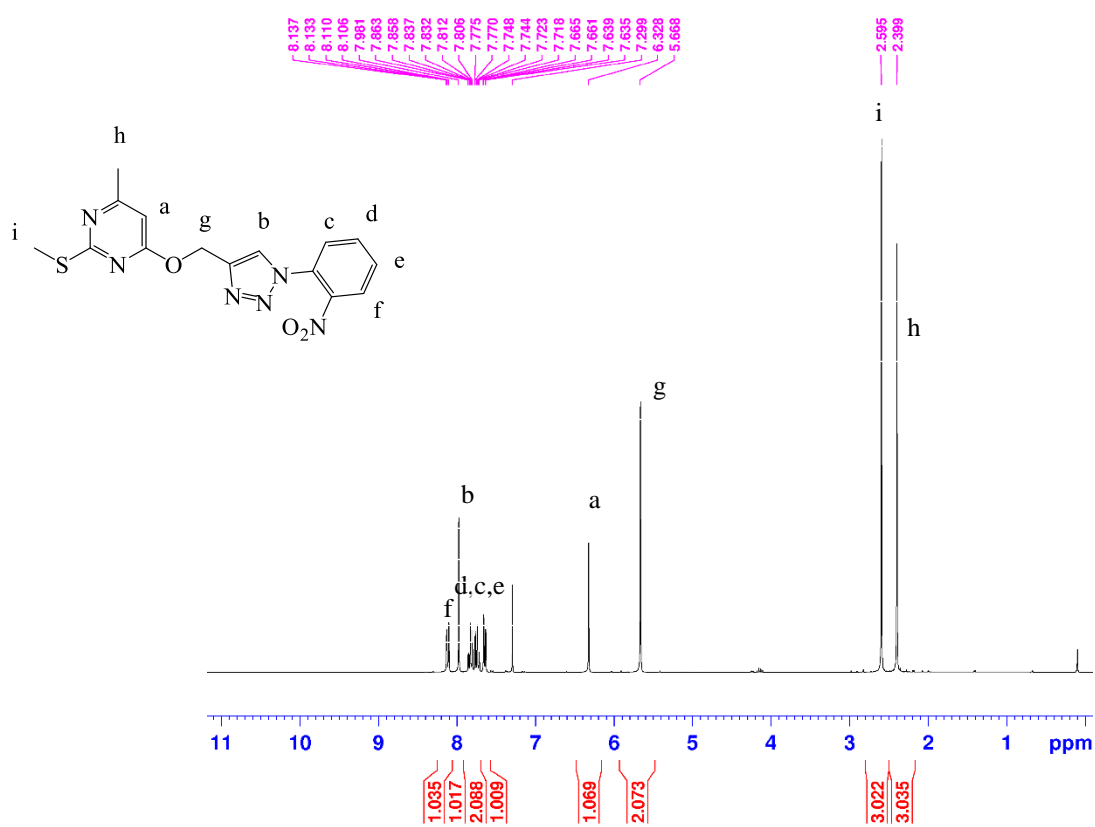
طیف ۴-۳۹: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۸c) در حلال کلروفرم



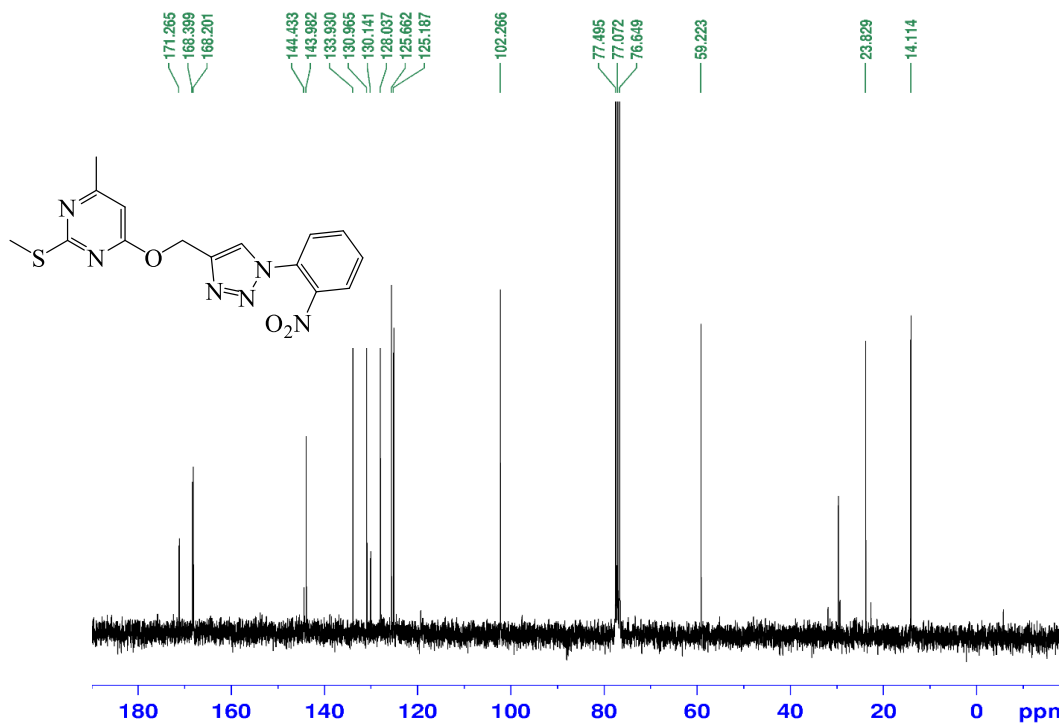
طیف ۴-۴۰: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۸c) در حلال کلروفرم



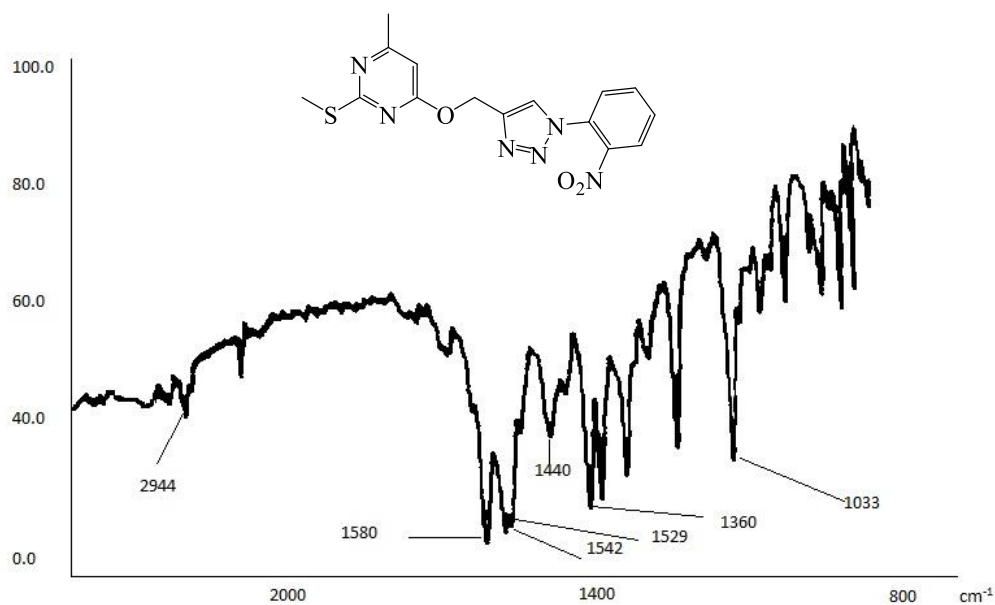
طیف ۴۱-۴: طیف IR ترکیب شماره (۵۸c)



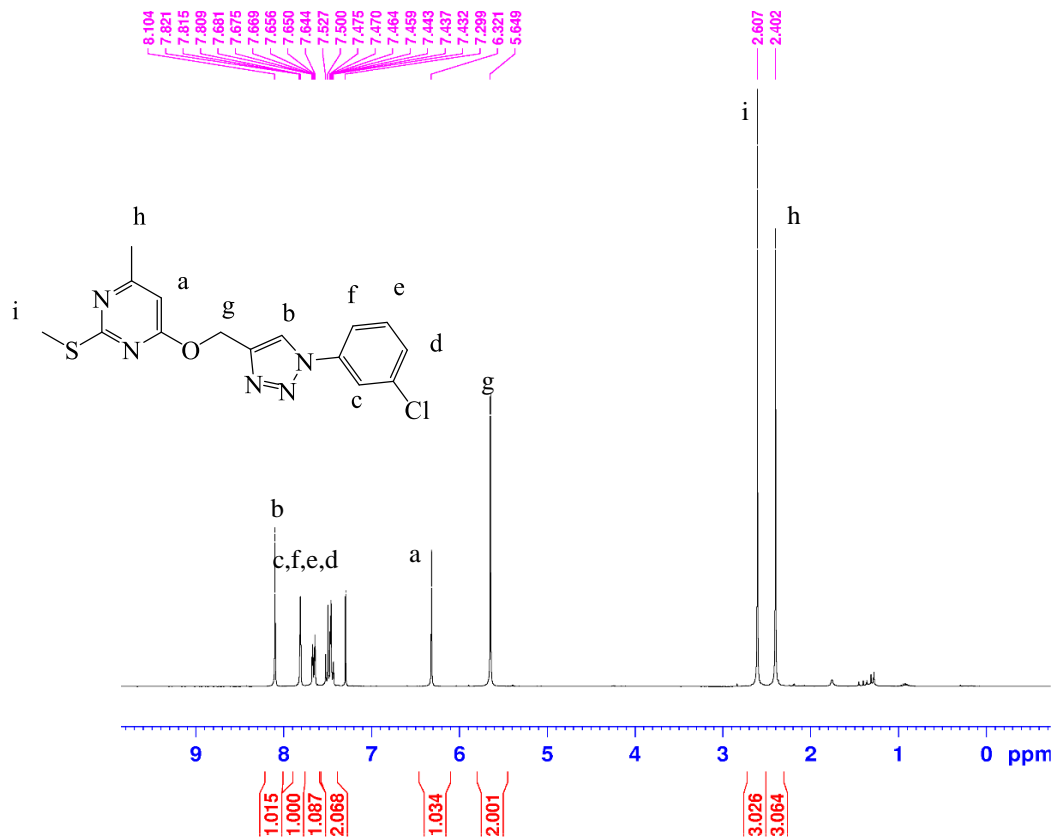
طیف ۴۲-۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۸d) در حلال کلروفرم



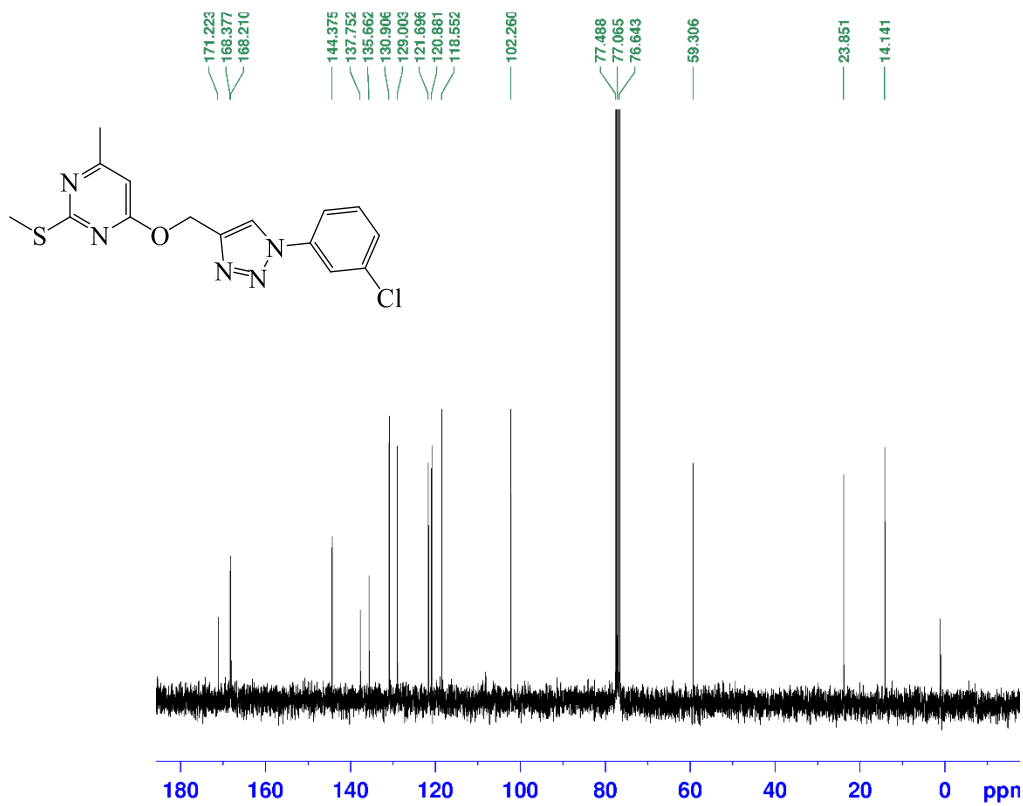
طیف ۴۳-۴: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۵۸d) در حلال کلروفرم



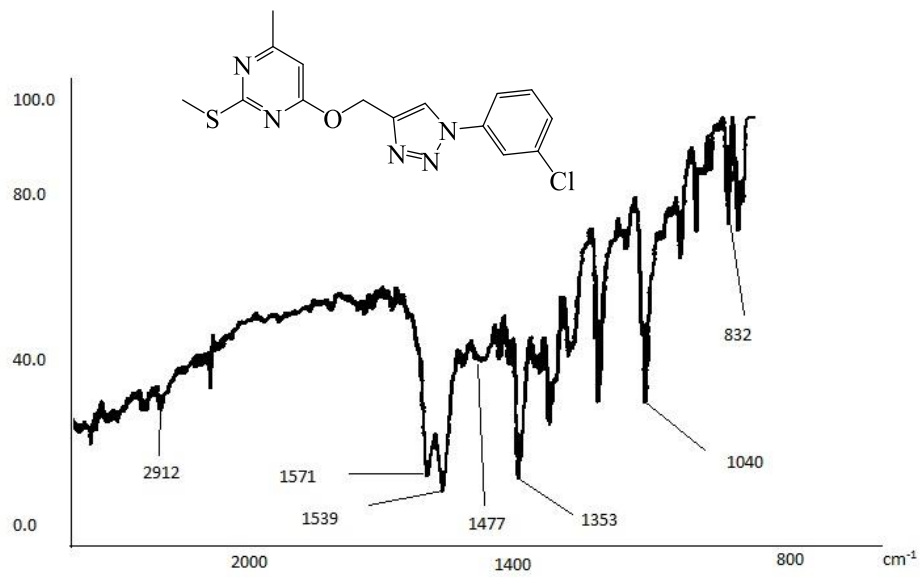
طیف ۴۴-۴: طیف IR ترکیب شماره (۵۸d)



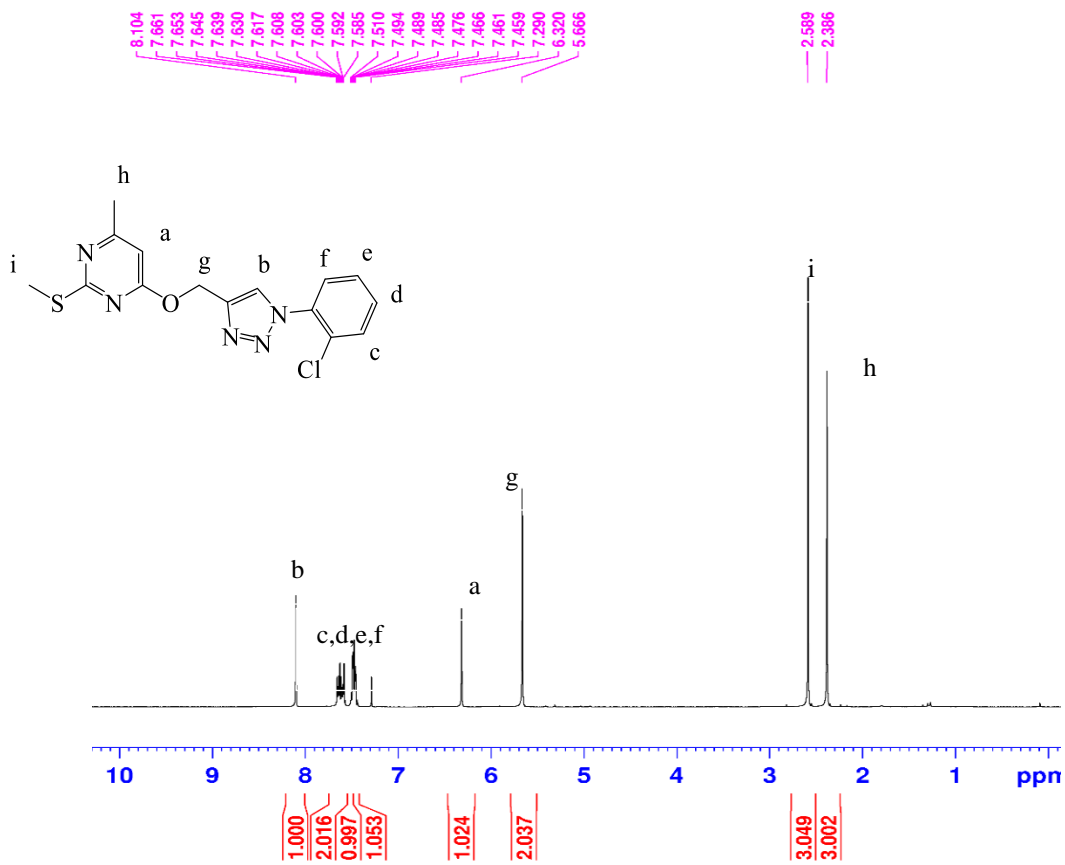
طیف ۴-۴۵: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۸e) در حلال کلروفرم



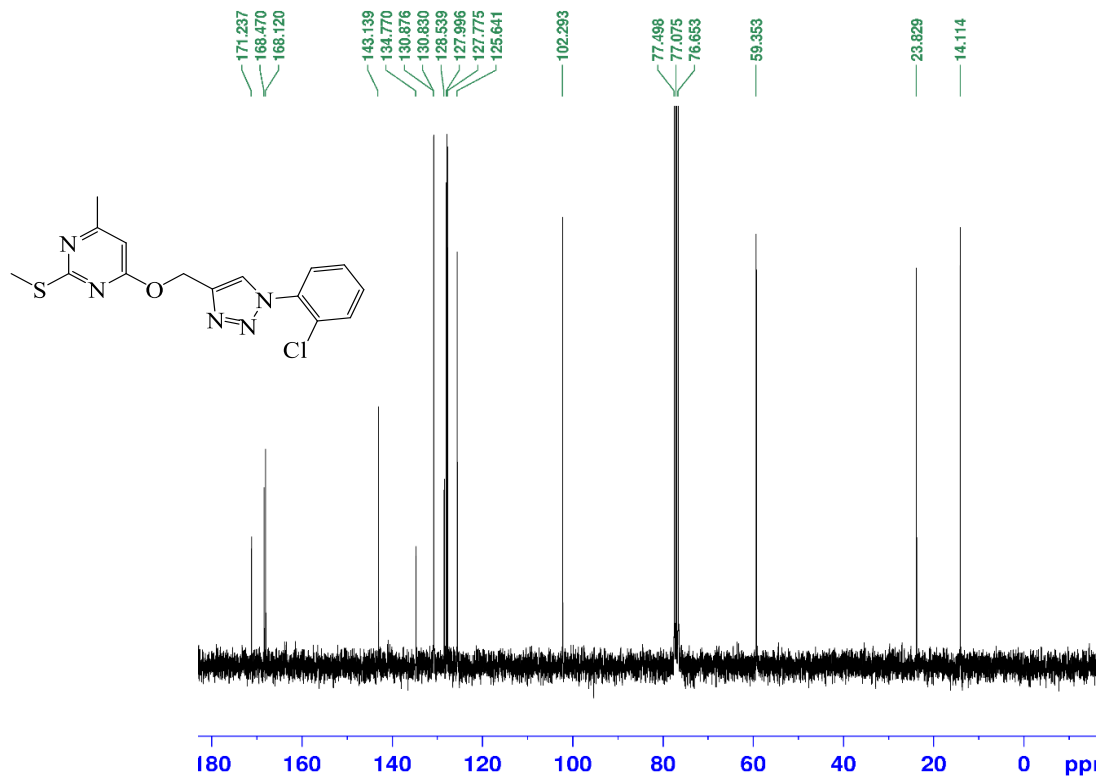
طیف ۴-۴۶: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۸e) در حلال کلروفرم



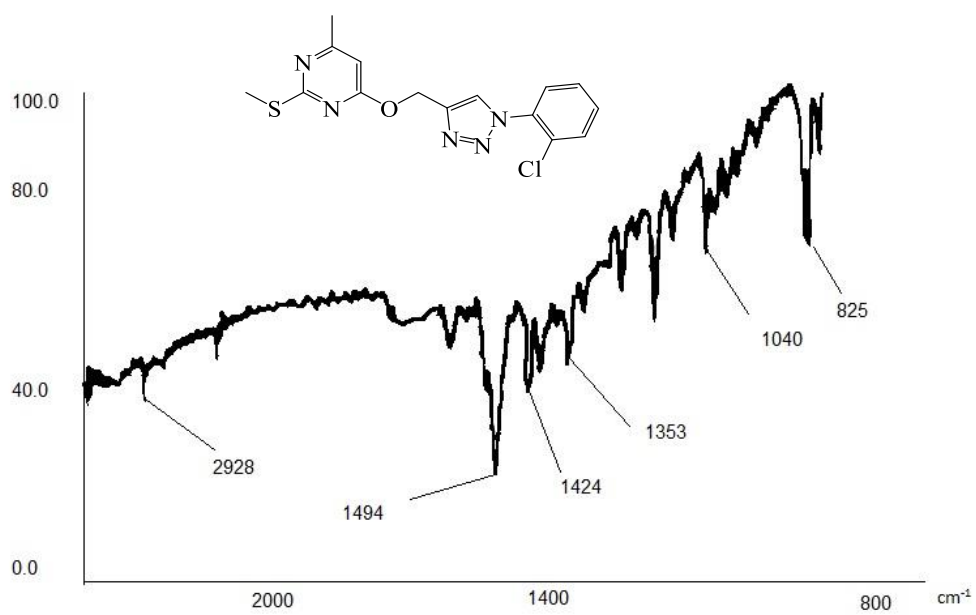
طیف ۴۷-۴: طیف IR ترکیب شماره (۵۸e)



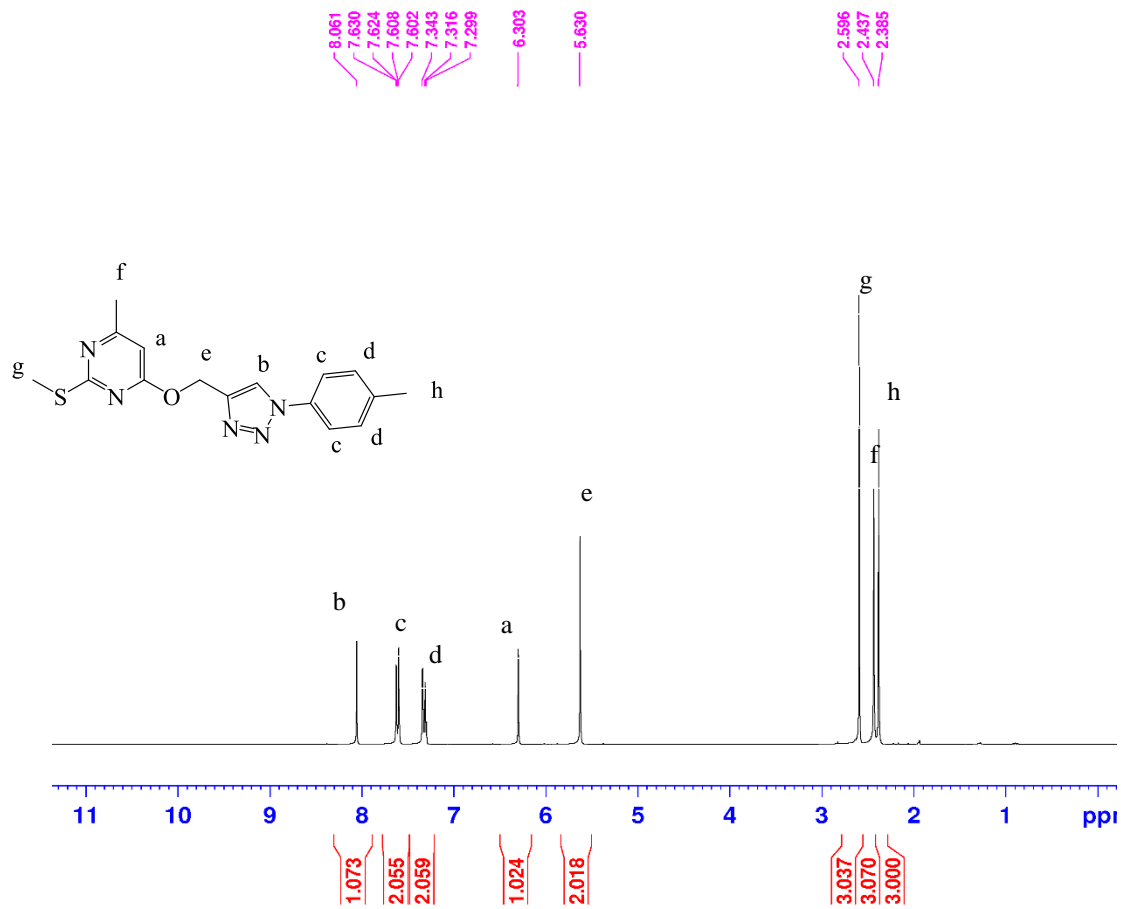
طیف ۴۸-۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۸f) در حلال کلروفرم



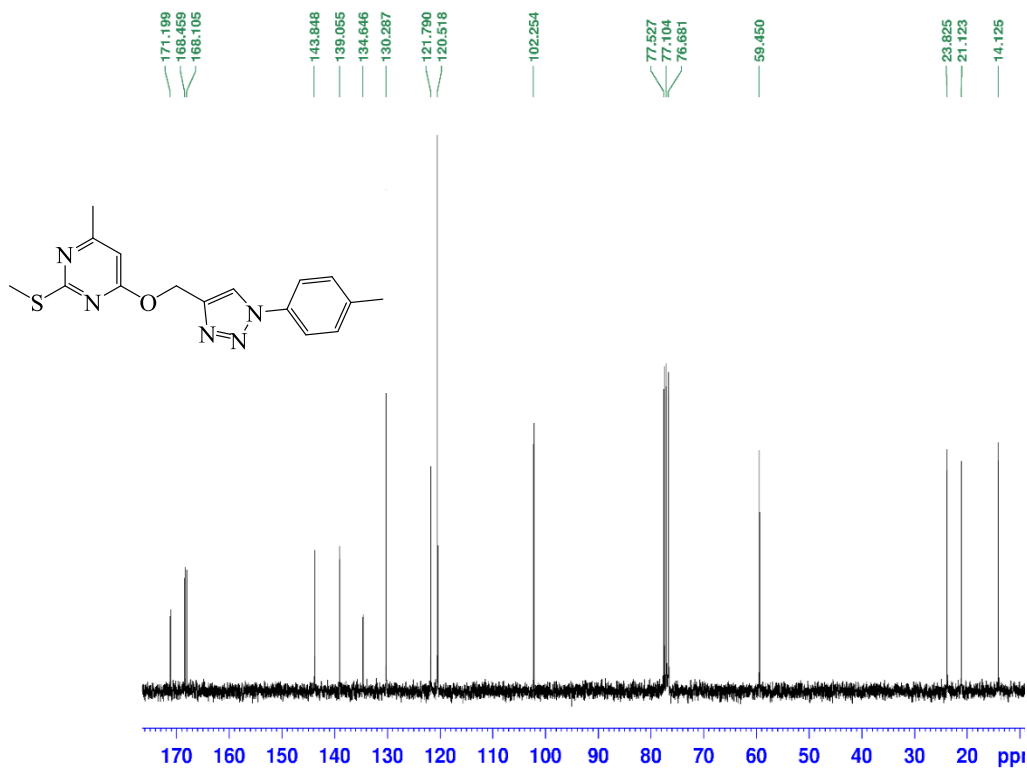
طیف ۴-۴۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۵۸۴) در حلال کلروفرم



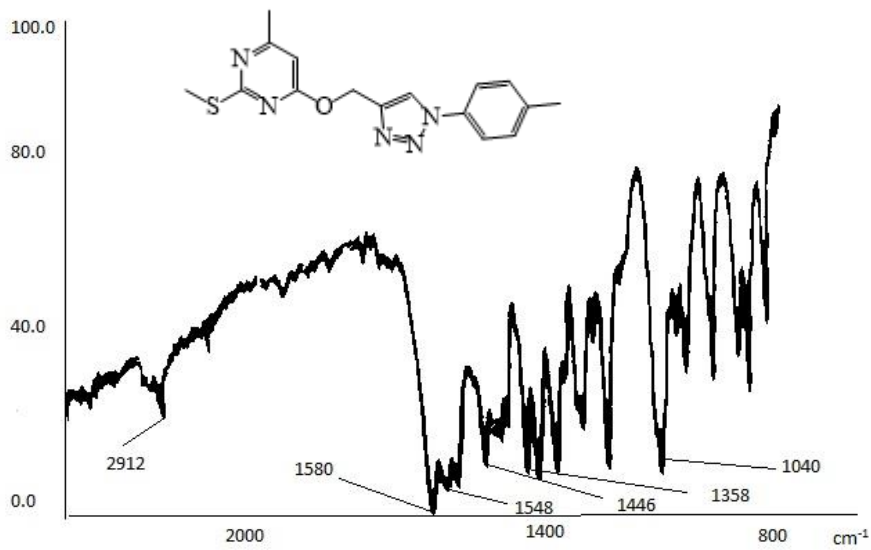
طیف ۴-۵۰: طیف IR ترکیب شماره (۵۸۴)



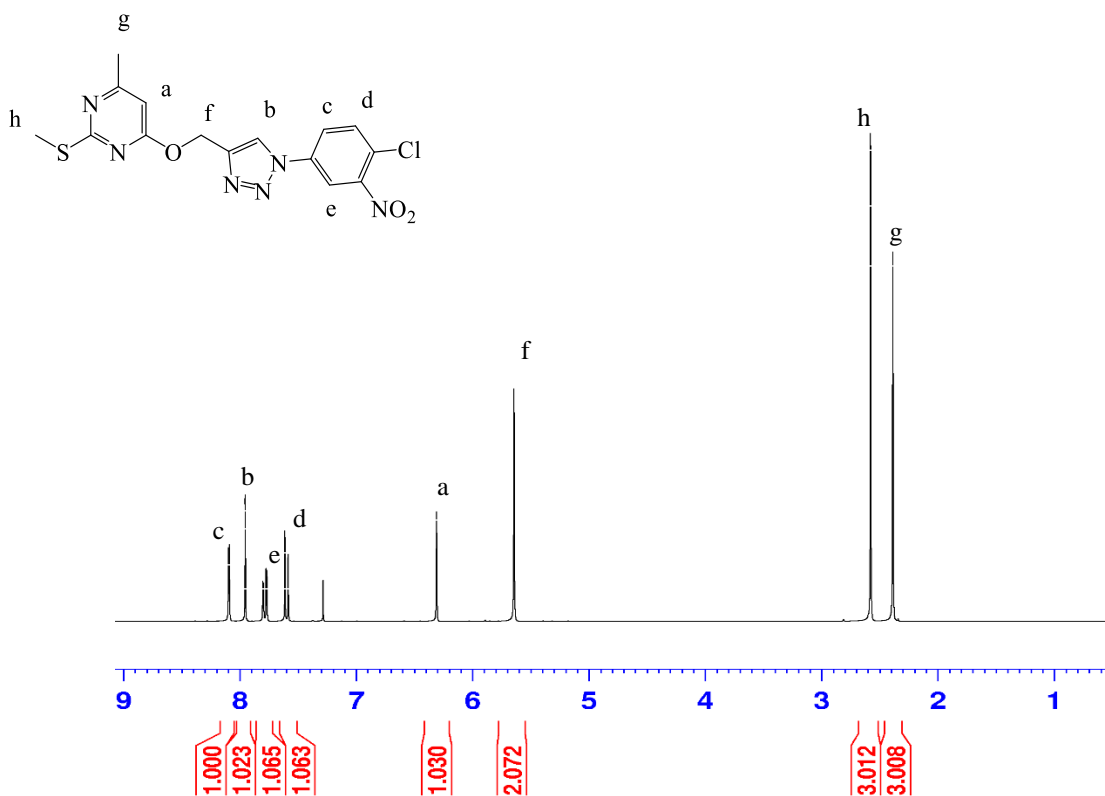
طیف ۴-۵۱: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۵۸g) در حلال کلروفرم



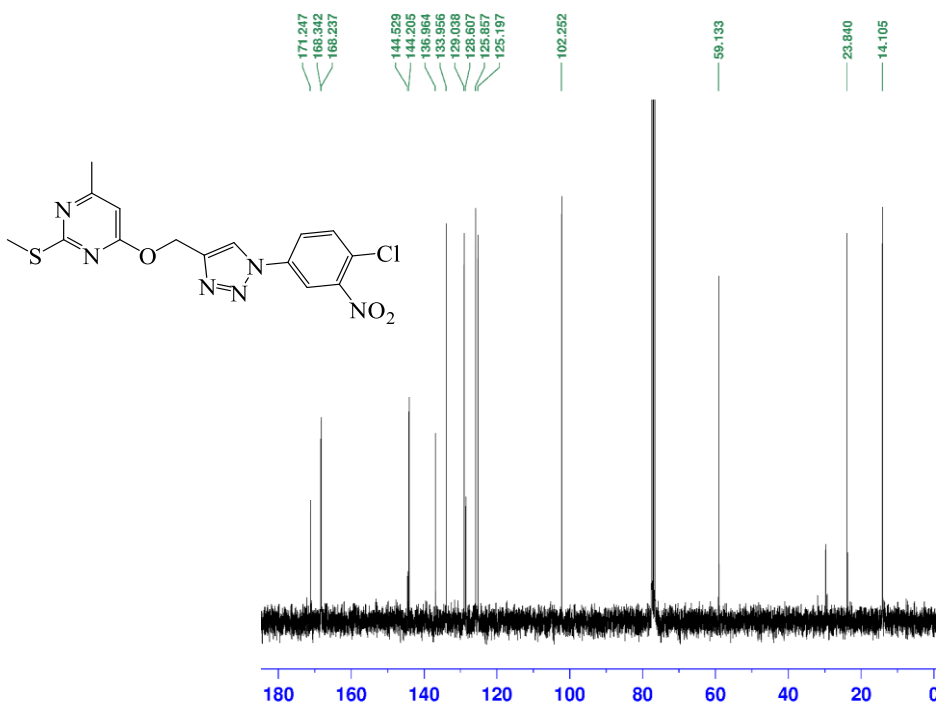
طیف ۴-۵۲: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۵۸g) در حلال کلروفرم



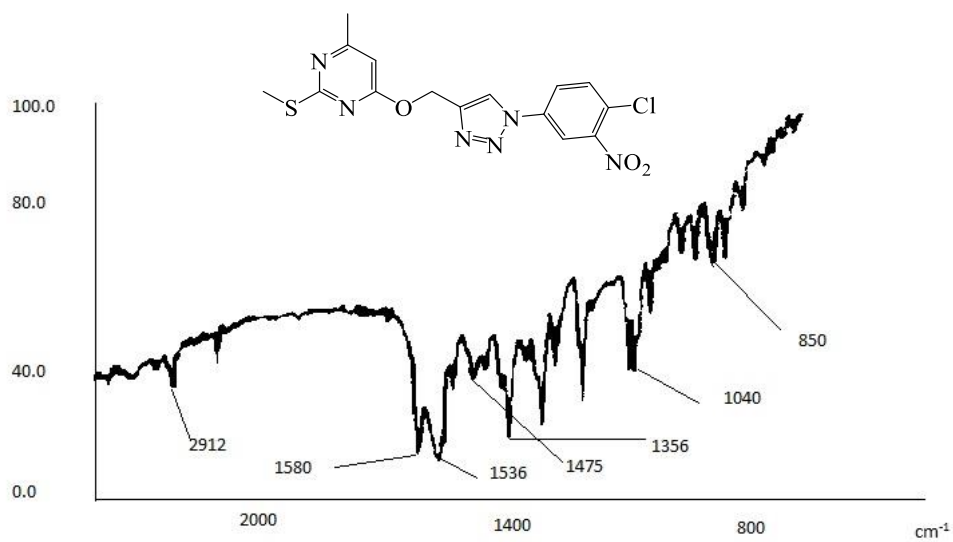
طیف IR ترکیب شماره (۵۸g)



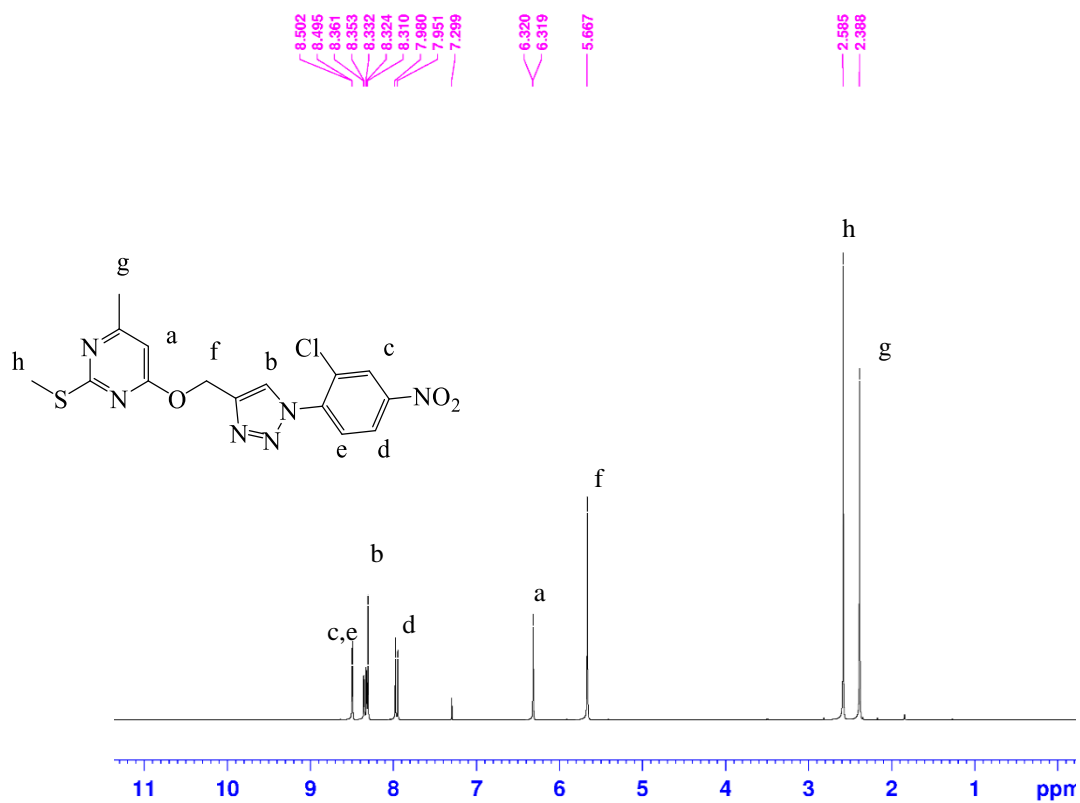
طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۵۸h) در حلال کلروفرم



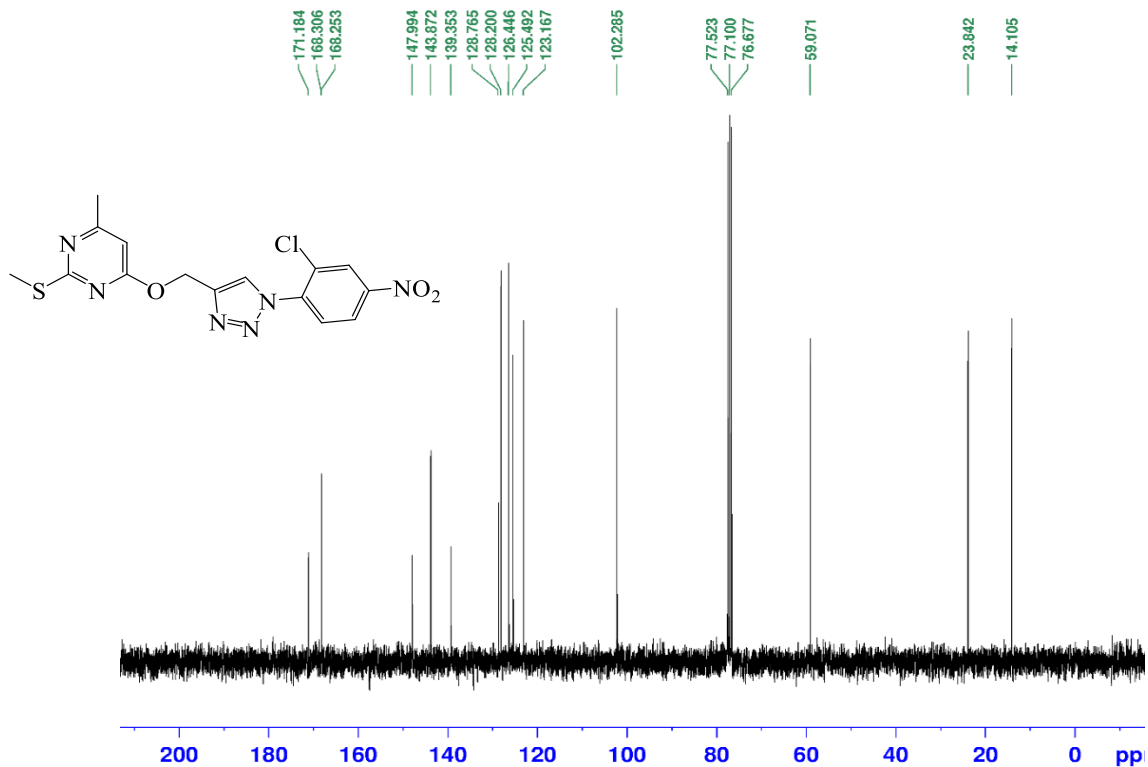
طیف ۴-۵۵: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۵۸h) در حلال کلروفرم



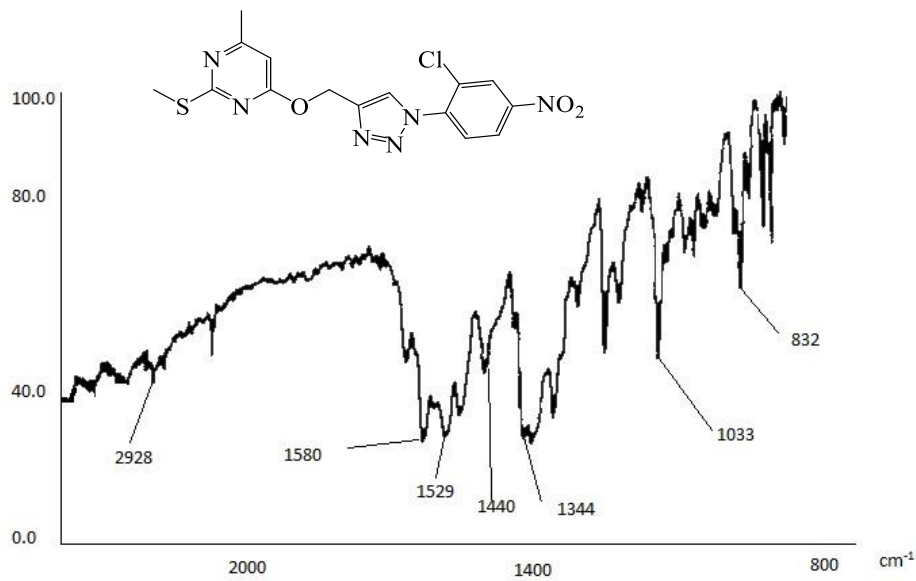
طیف ۴-۵۶: طیف IR ترکیب شماره (۵۸h)



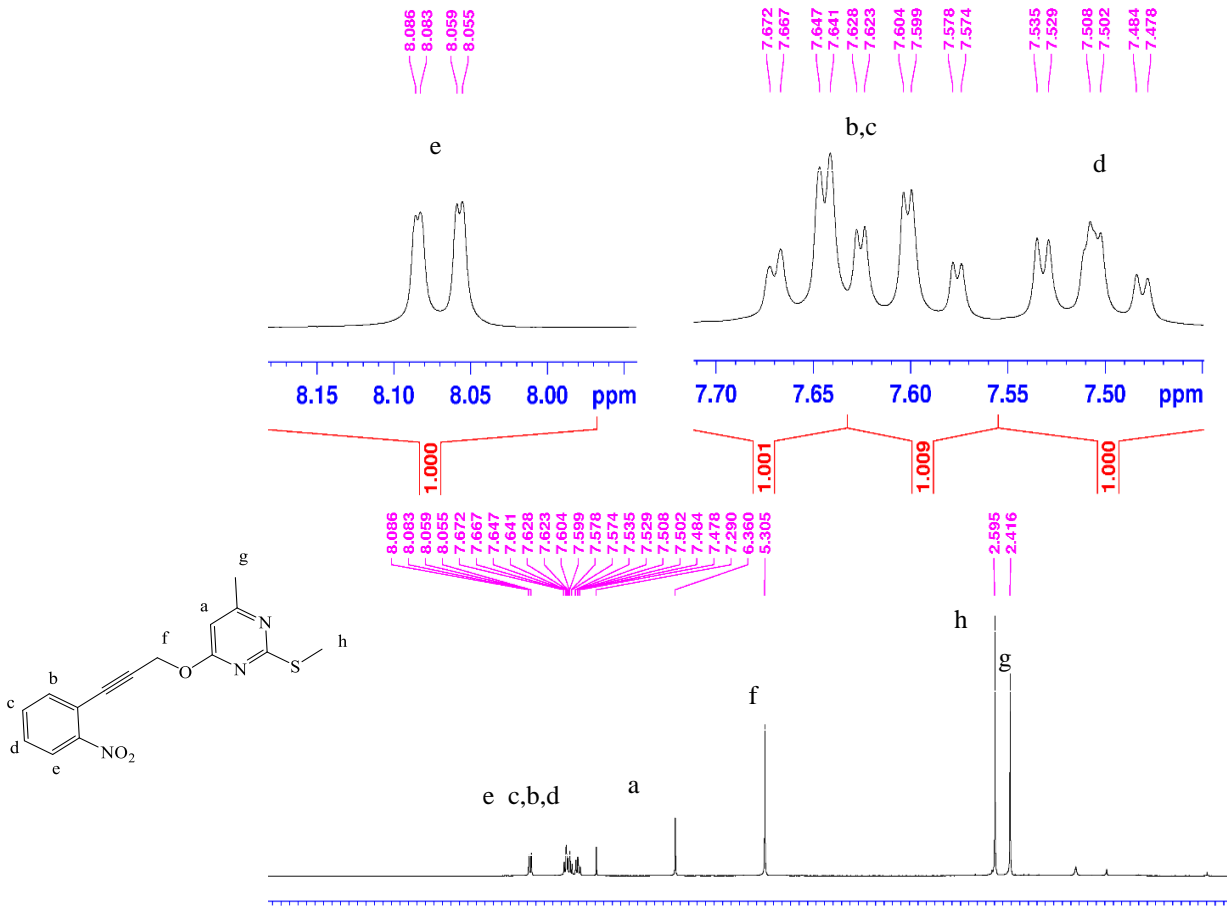
طیف ۴-۵۷: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره ۵۷ (۵۸i) در حلال کلروفرم



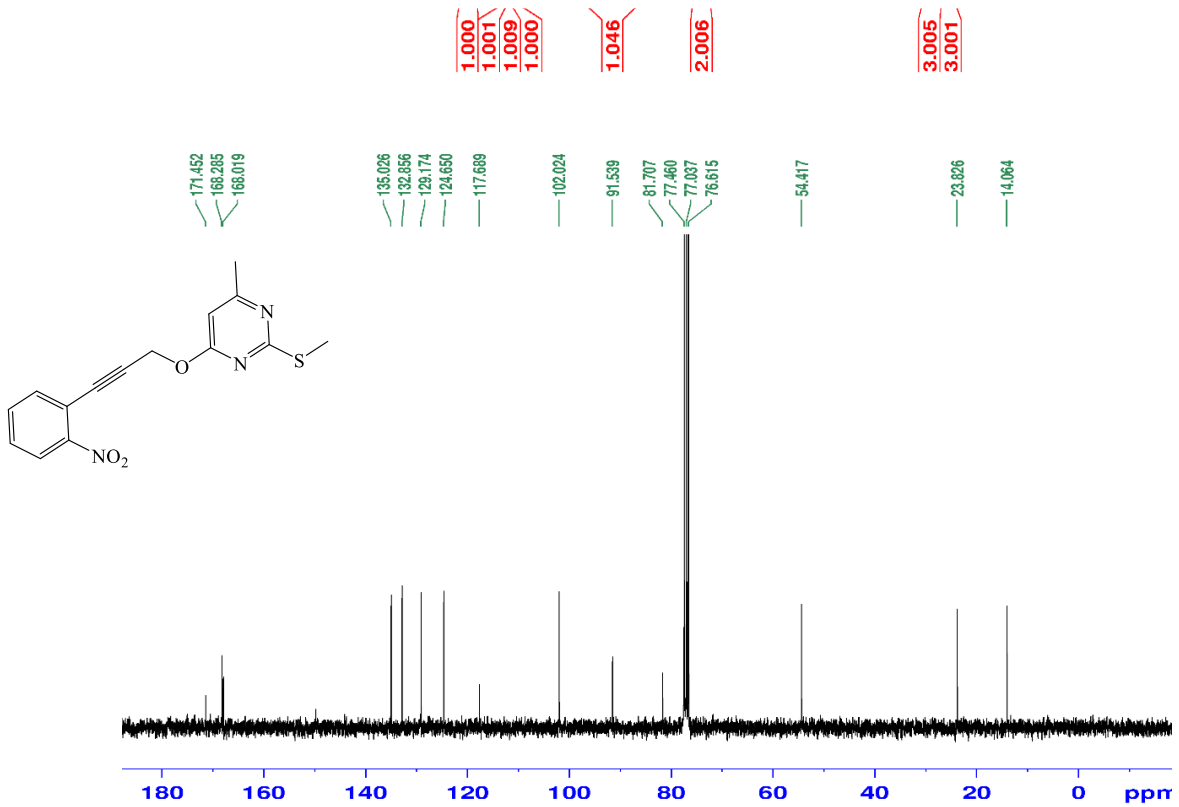
طیف ۴-۵۸: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره ۵۸ (۵۸i) در حلال کلروفرم



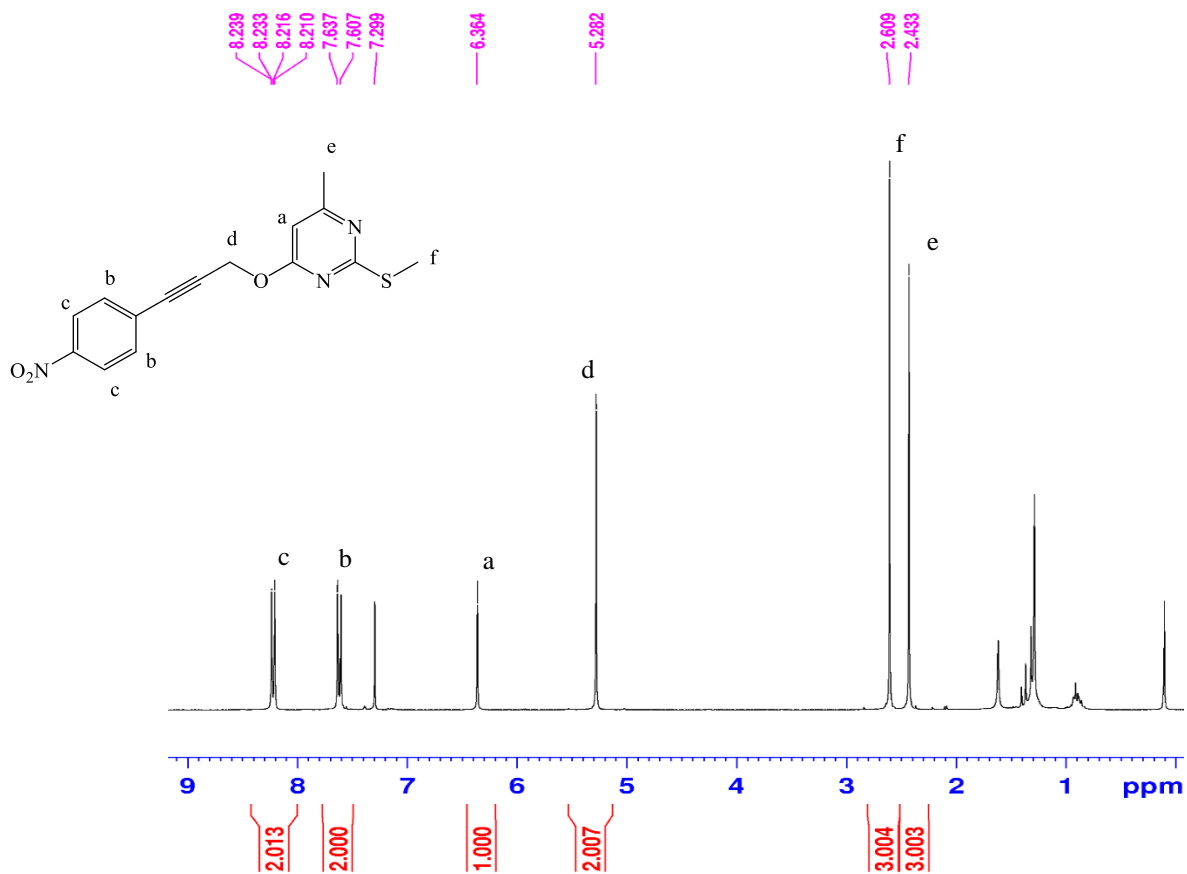
طیف ۴-۵۹: طیف IR ترکیب شماره (۵۸i)



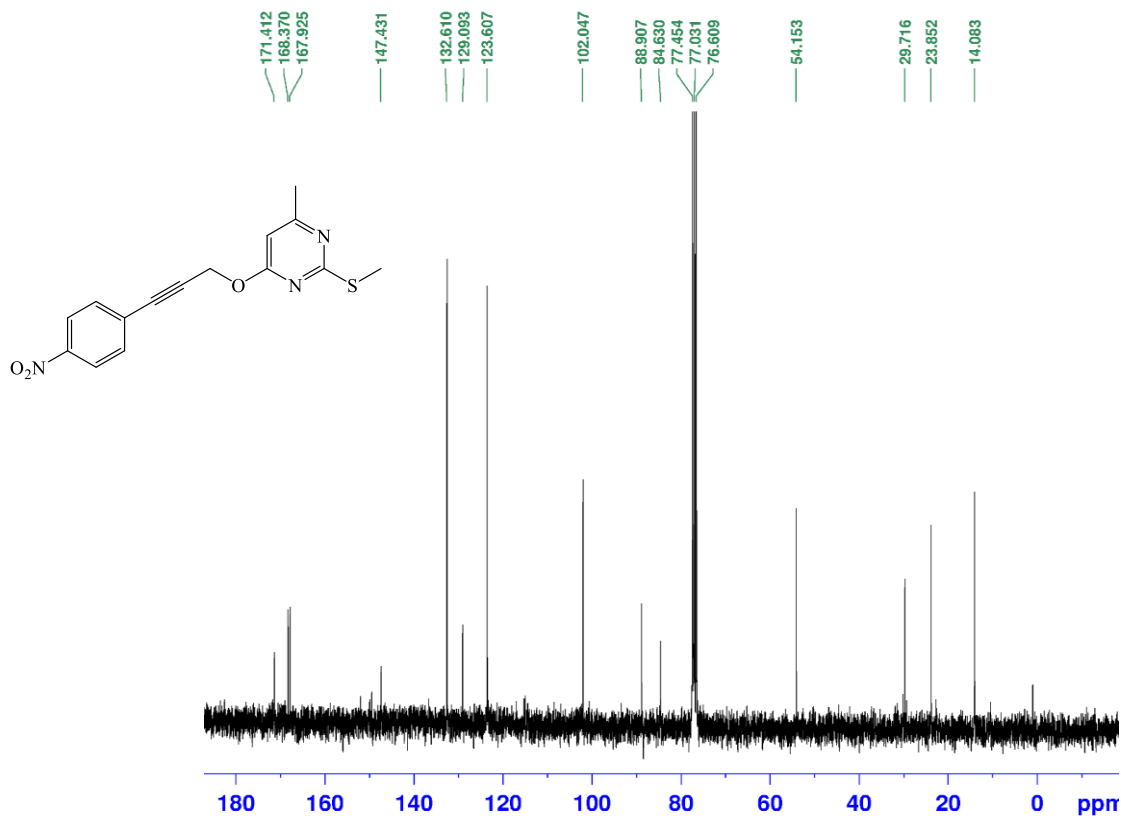
طیف ۴-۶۰: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۰a) در حلال کلروفرم



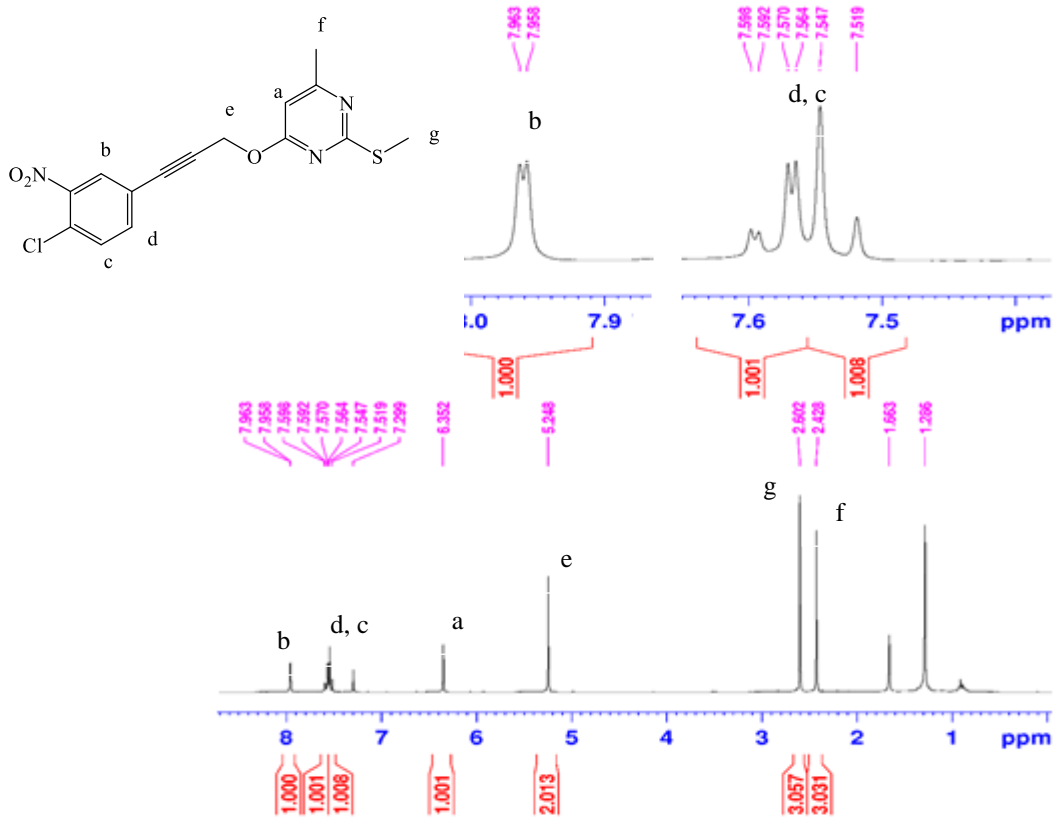
طیف ۴-۶۱: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۰a) در حلال کلروفرم



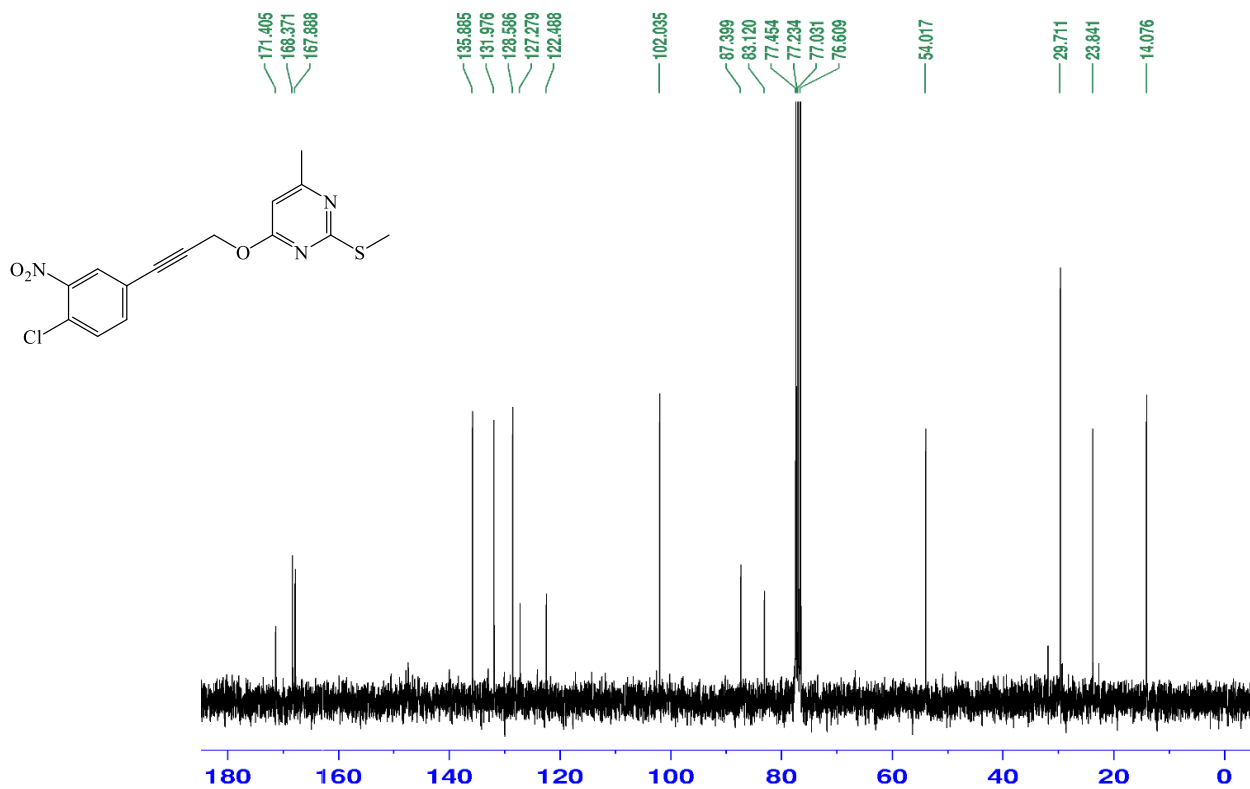
طیف ۴-۶۲: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰b) در حلال کلروفرم



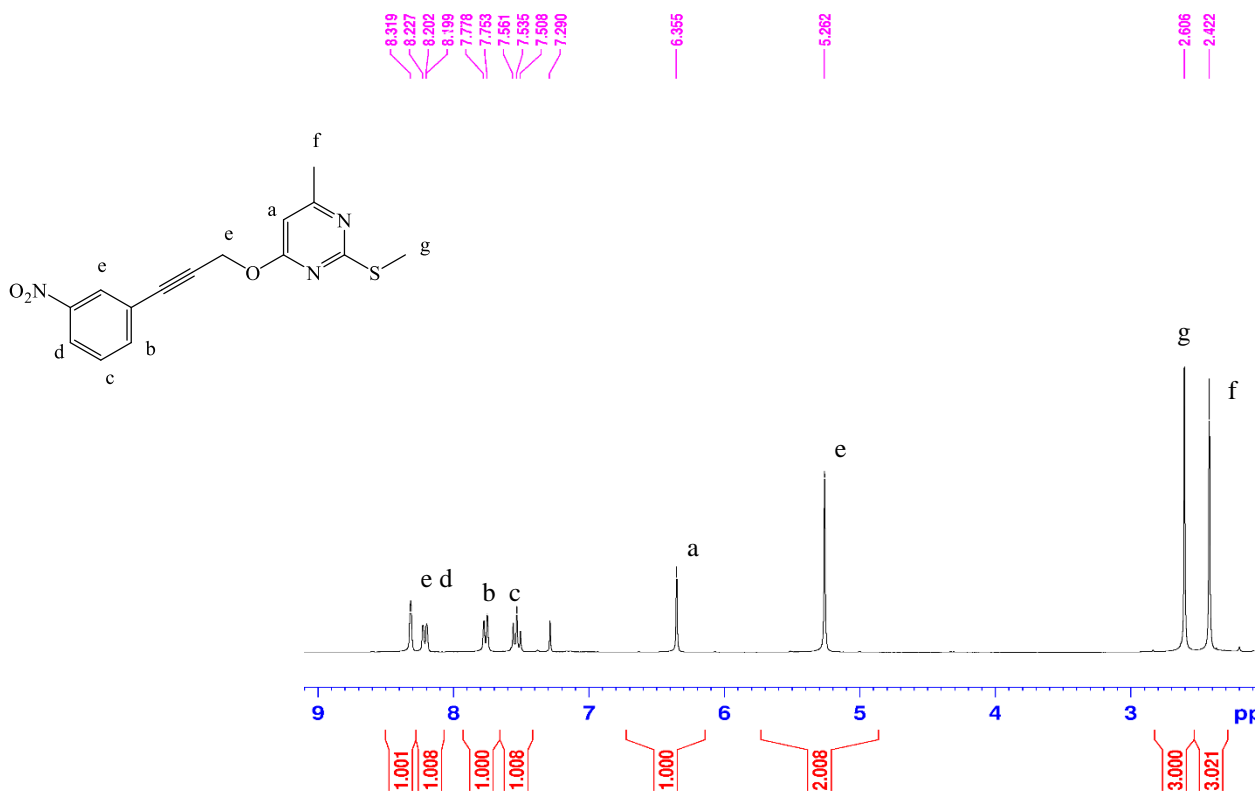
طیف ۴-۶۳: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰b) در حلال کلروفرم



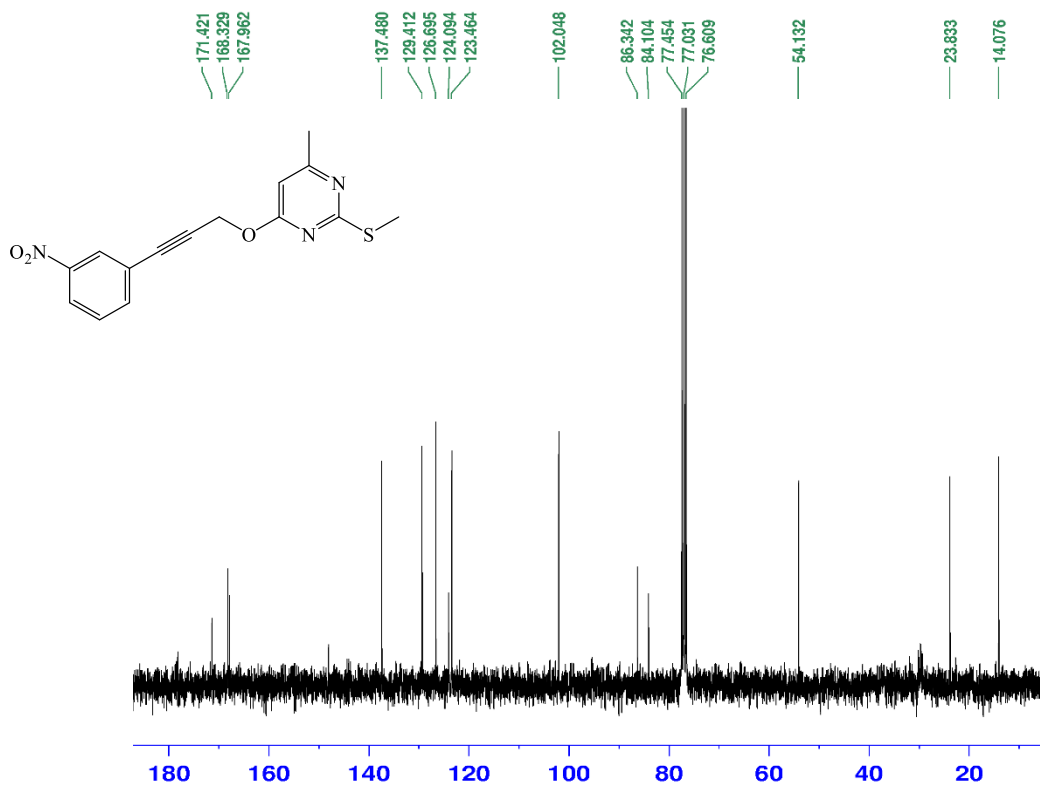
طیف ۴-۶۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۰c) در حلال کلروفرم



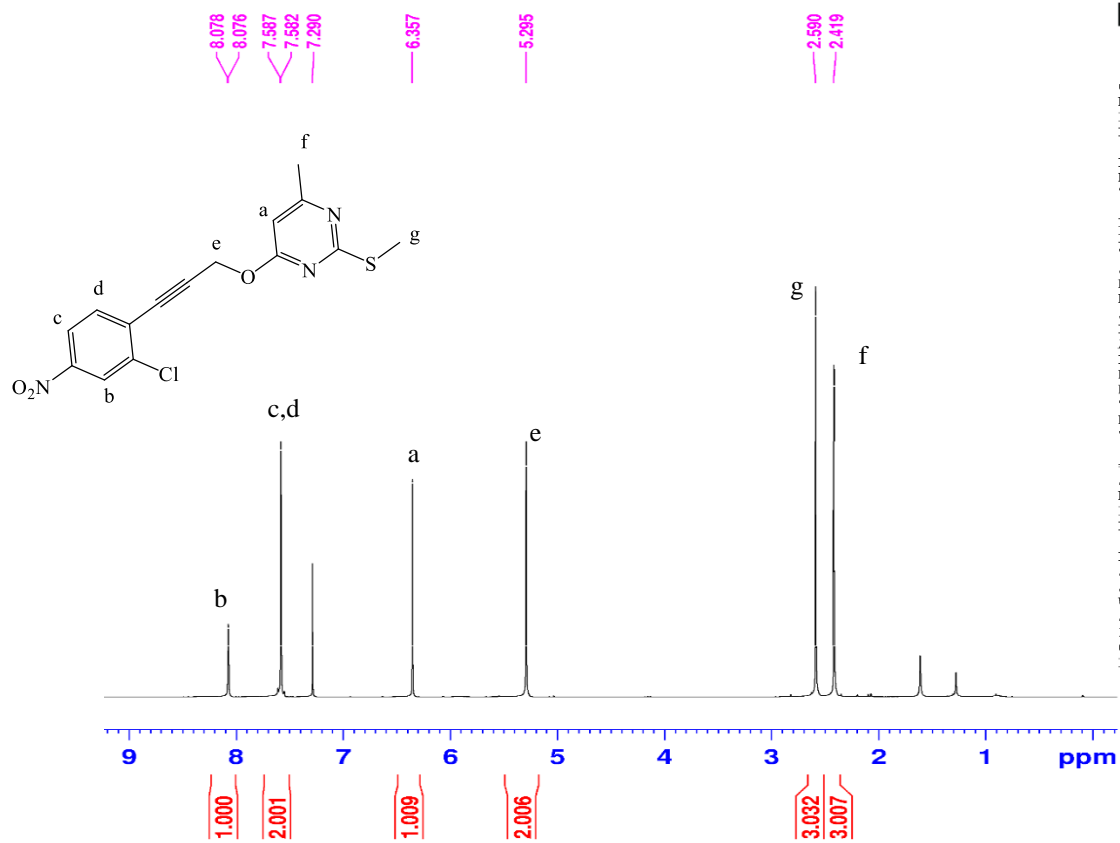
طیف ۴-۶۵: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۰c) در حلال کلروفرم



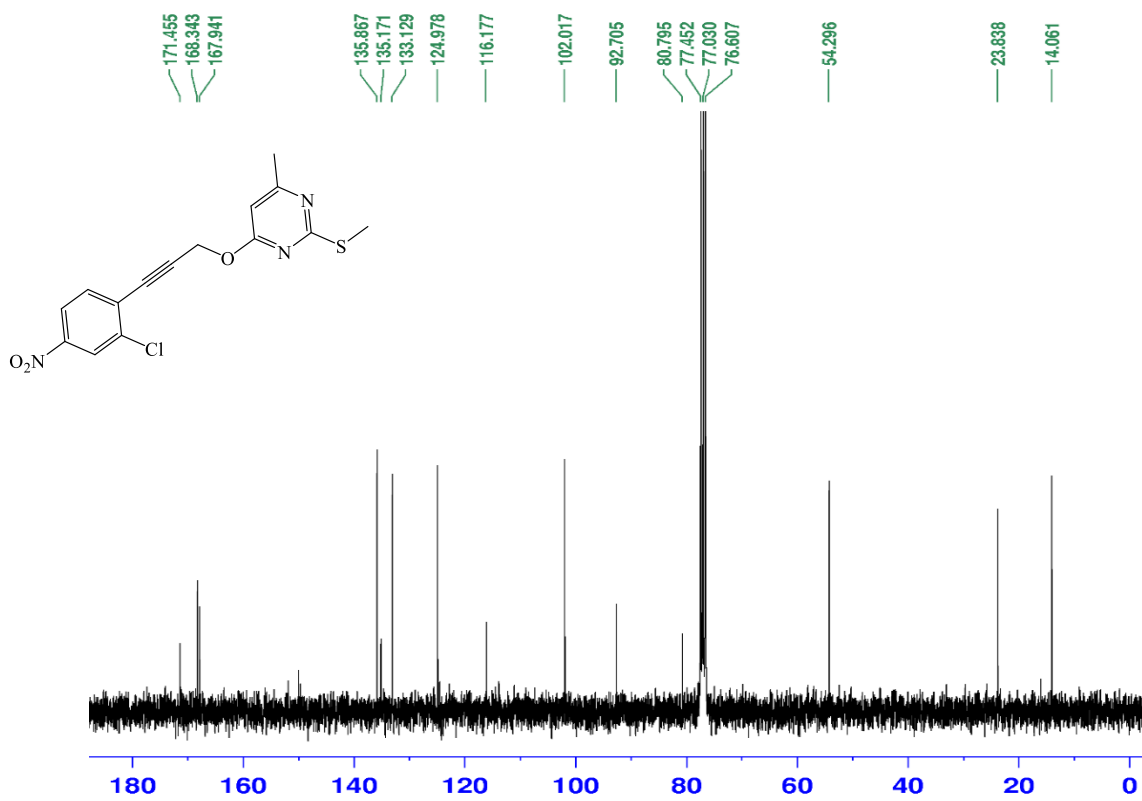
طیف ۴-۶۶: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۰d) در حلال کلروفرم



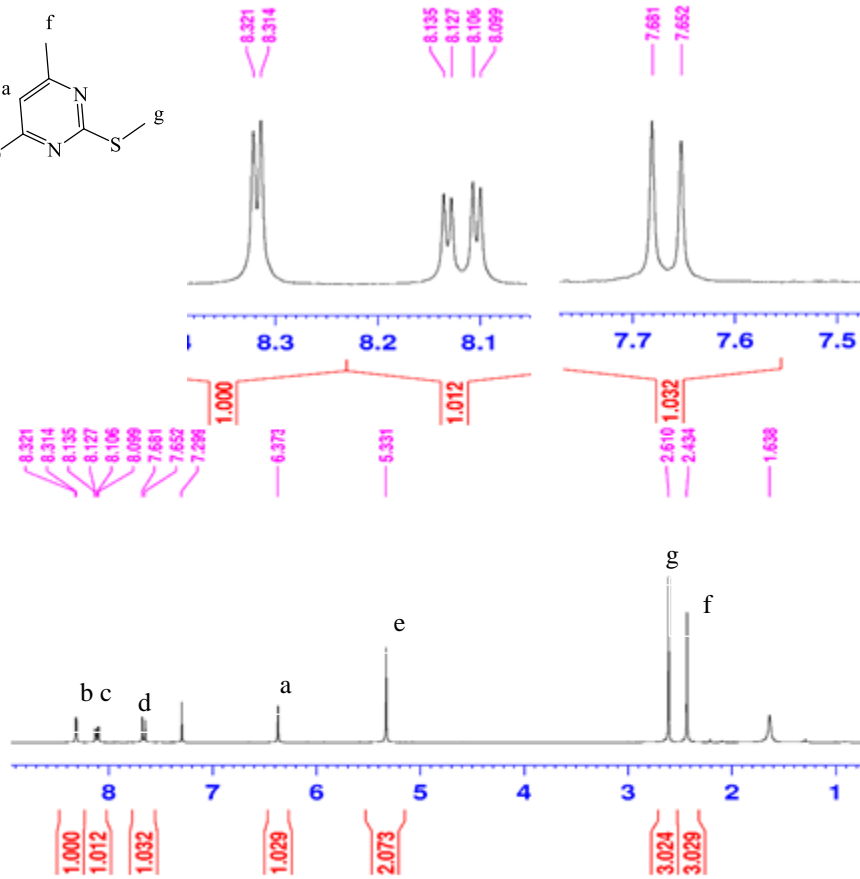
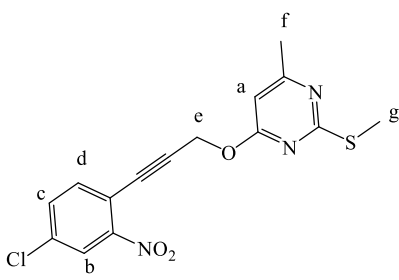
طیف ۴-۶۷: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۶۰d) در حلال کلروفرم



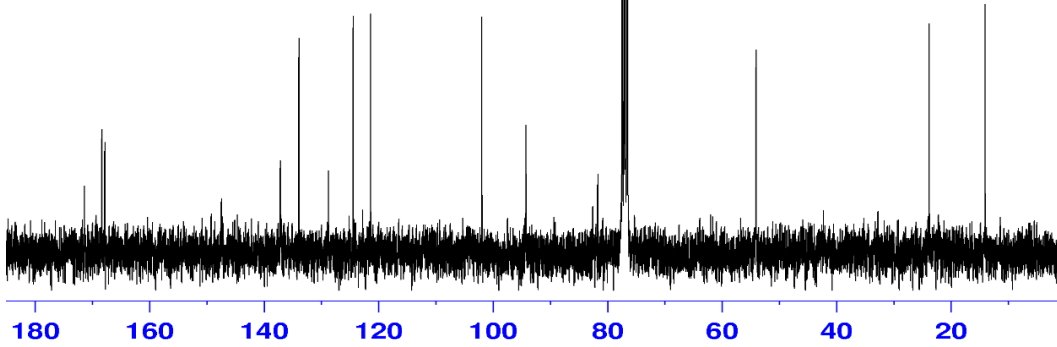
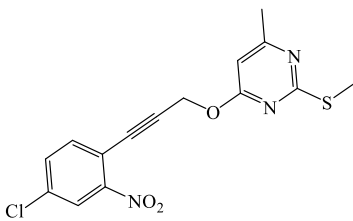
طیف ۶۸-۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۰e) در حلال کلروفرم



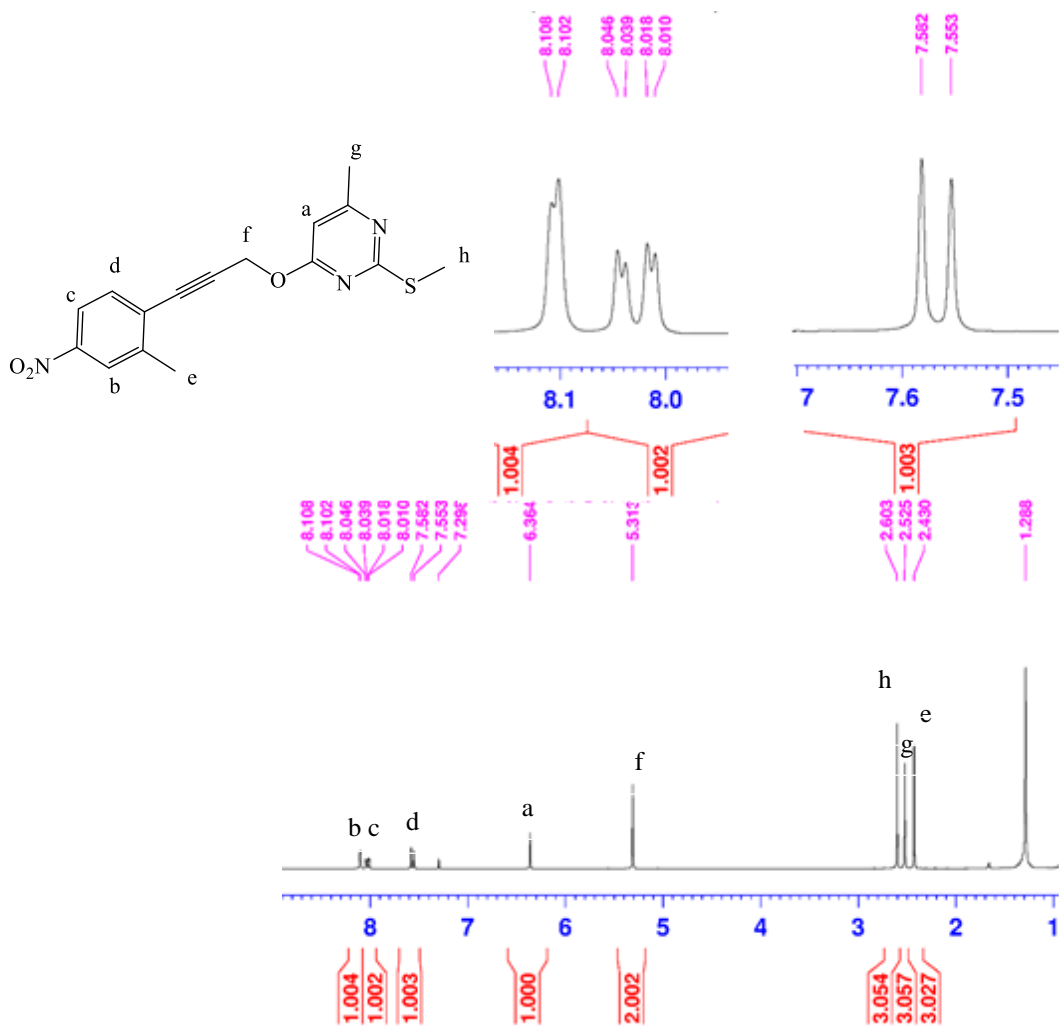
طیف ۶۹-۴: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۰e) در حلال کلروفرم



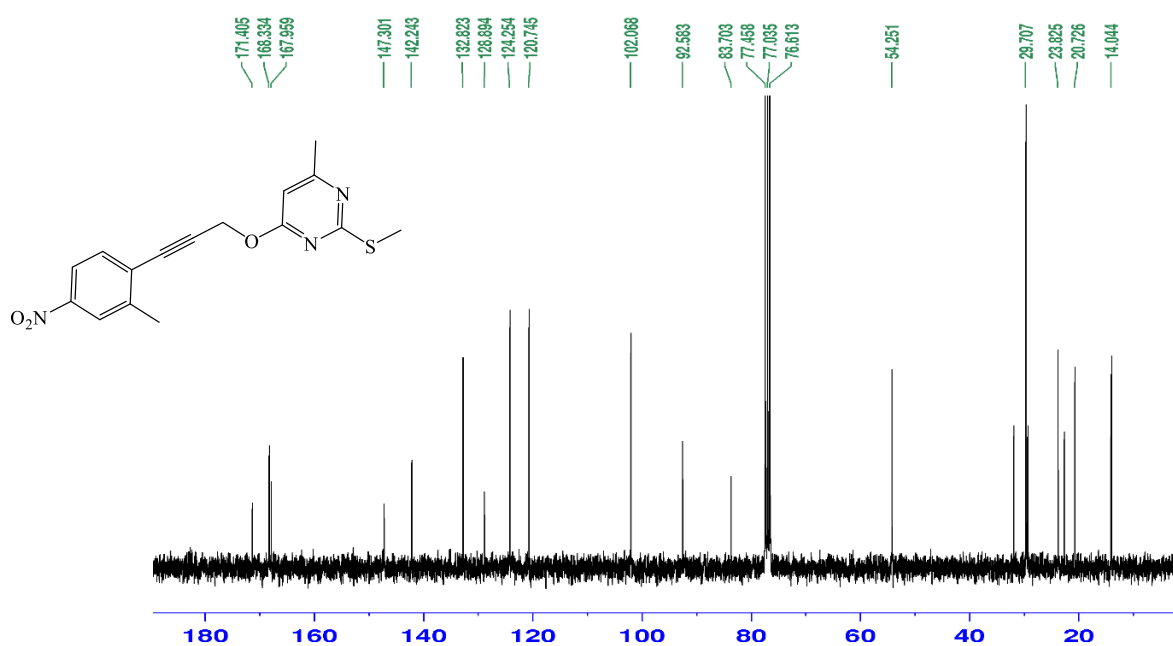
طیف ۴-۷: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۶۰f) در حلال کلروفرم



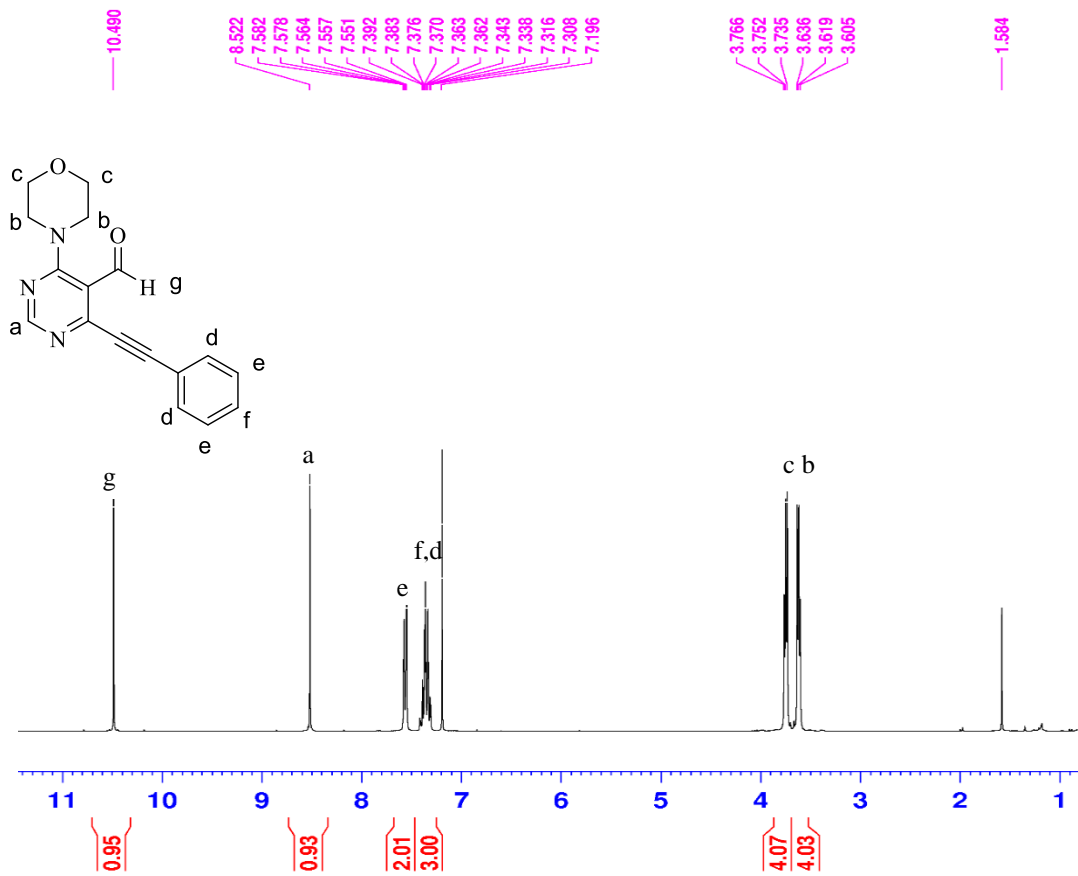
طیف ۴-۷۱: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۶۰f) در حلال کلروفرم



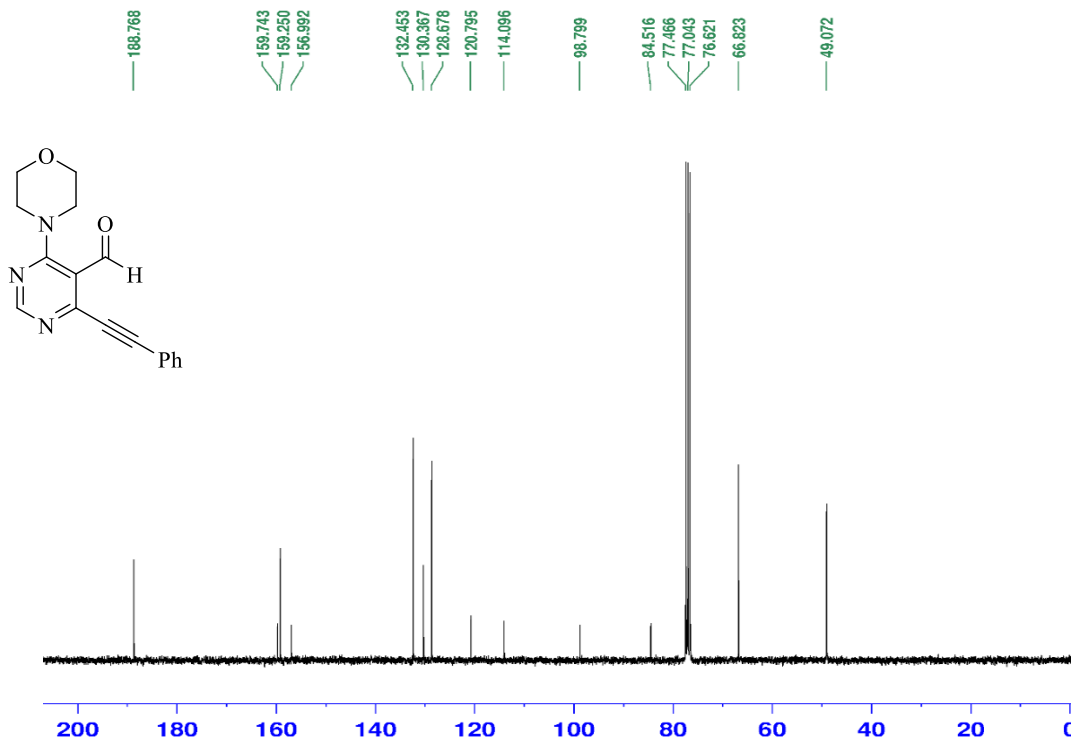
طیف ۴-۷۲: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۰g) در حلال کلروفرم



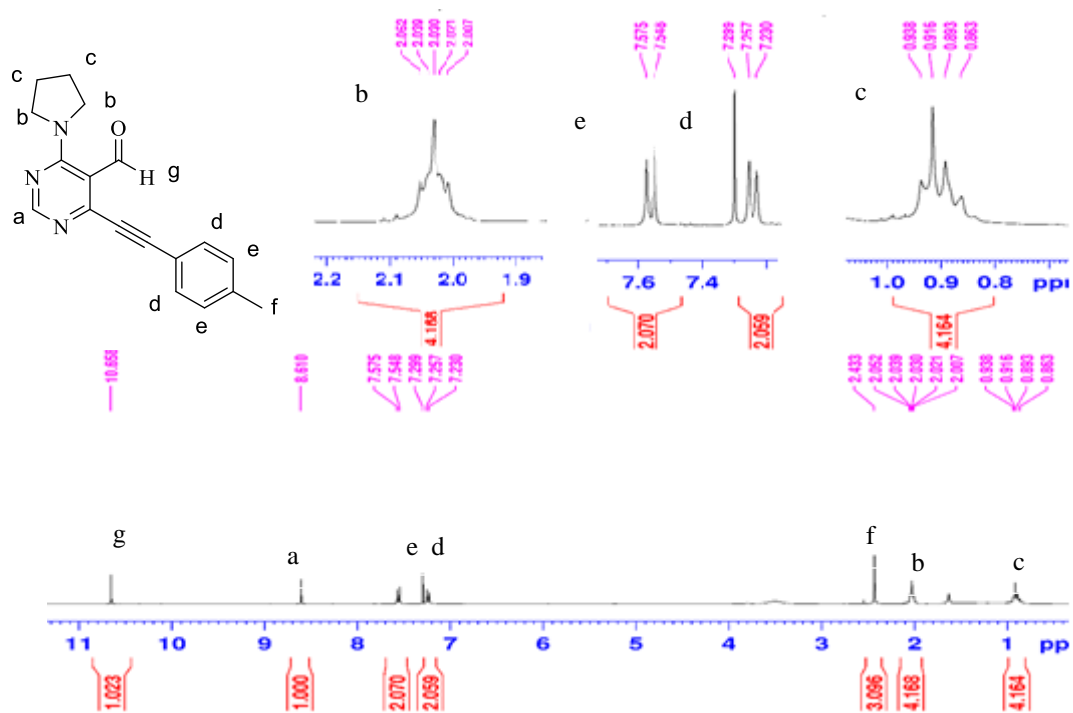
طیف ۴-۷۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۰g) در حلال کلروفرم



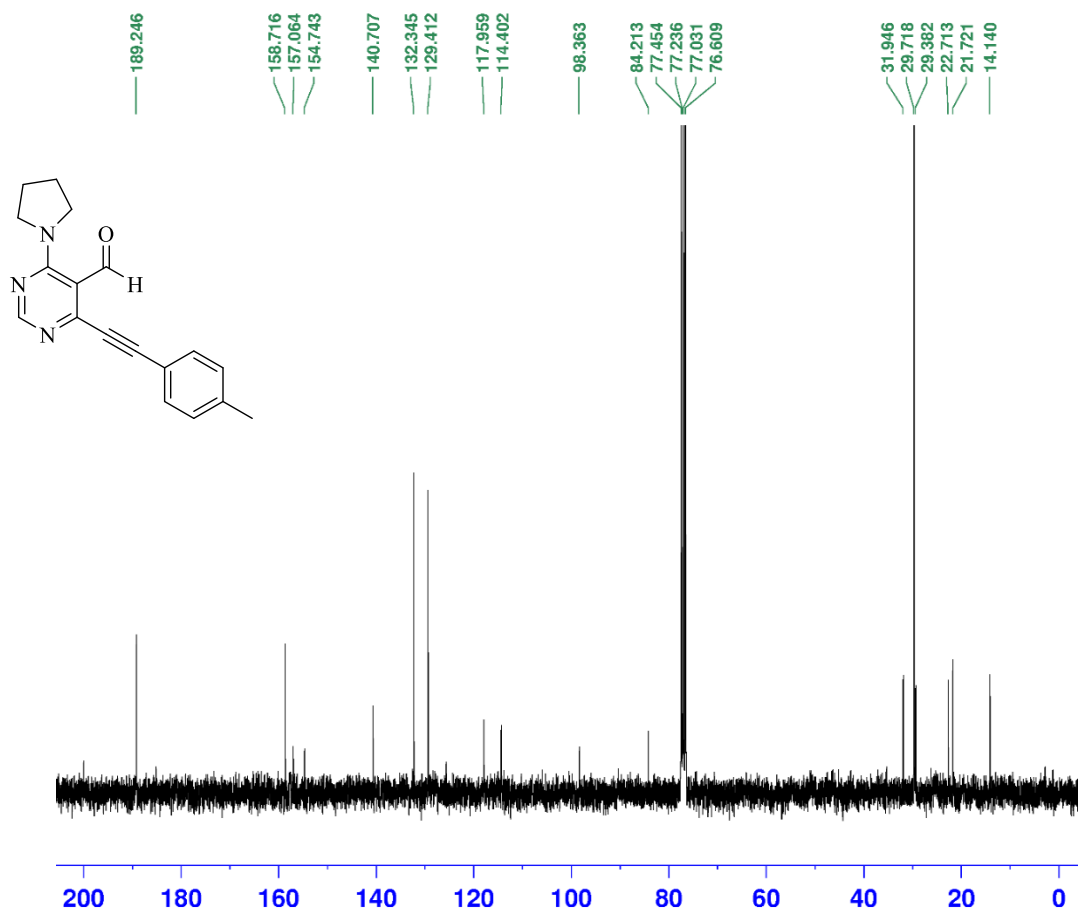
طیف ۴-۷۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۳a) در حلال کلروفرم



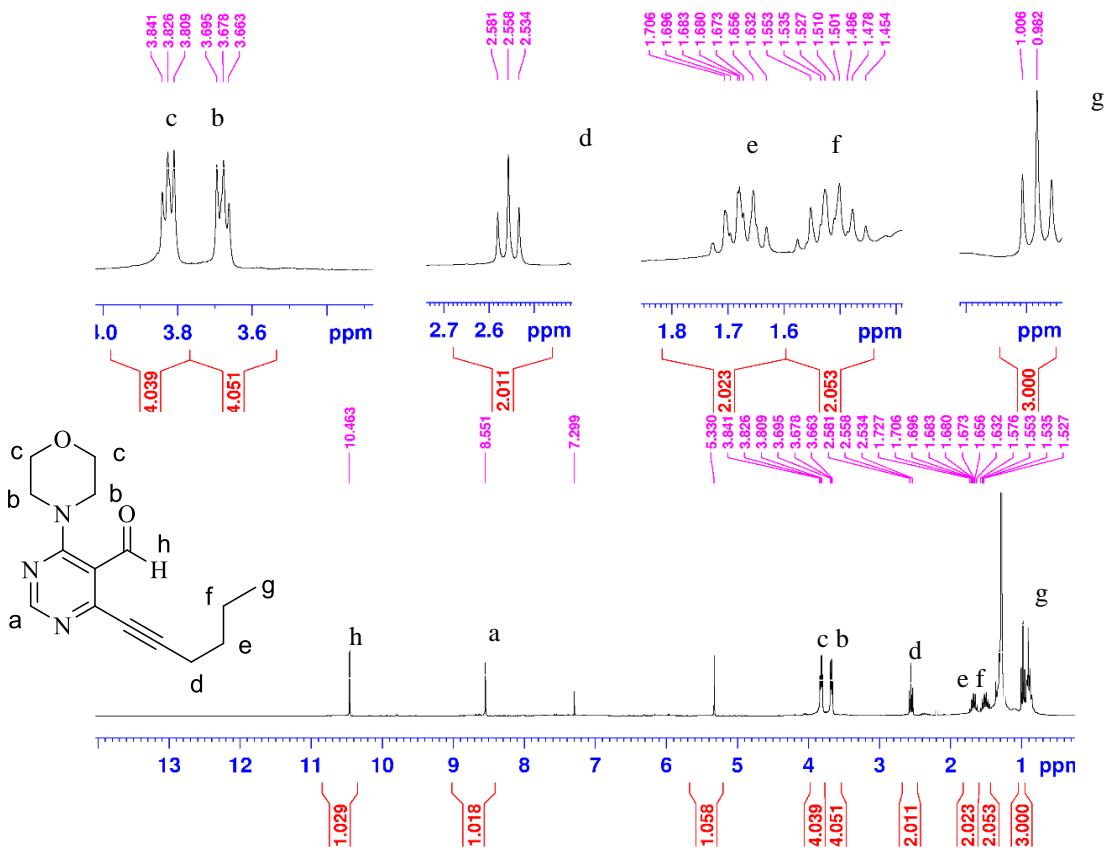
طیف ۴-۷۵: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۳a) در حلال کلروفرم



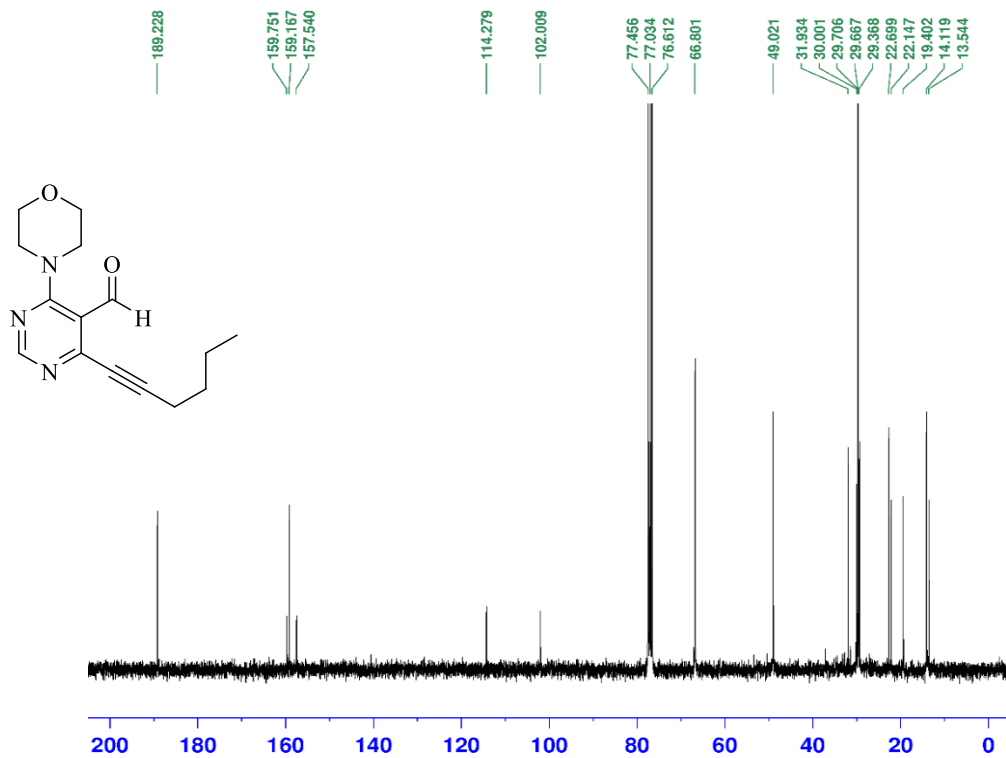
طیف ۴-۷۶: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۳b) در حلال کلروفرم



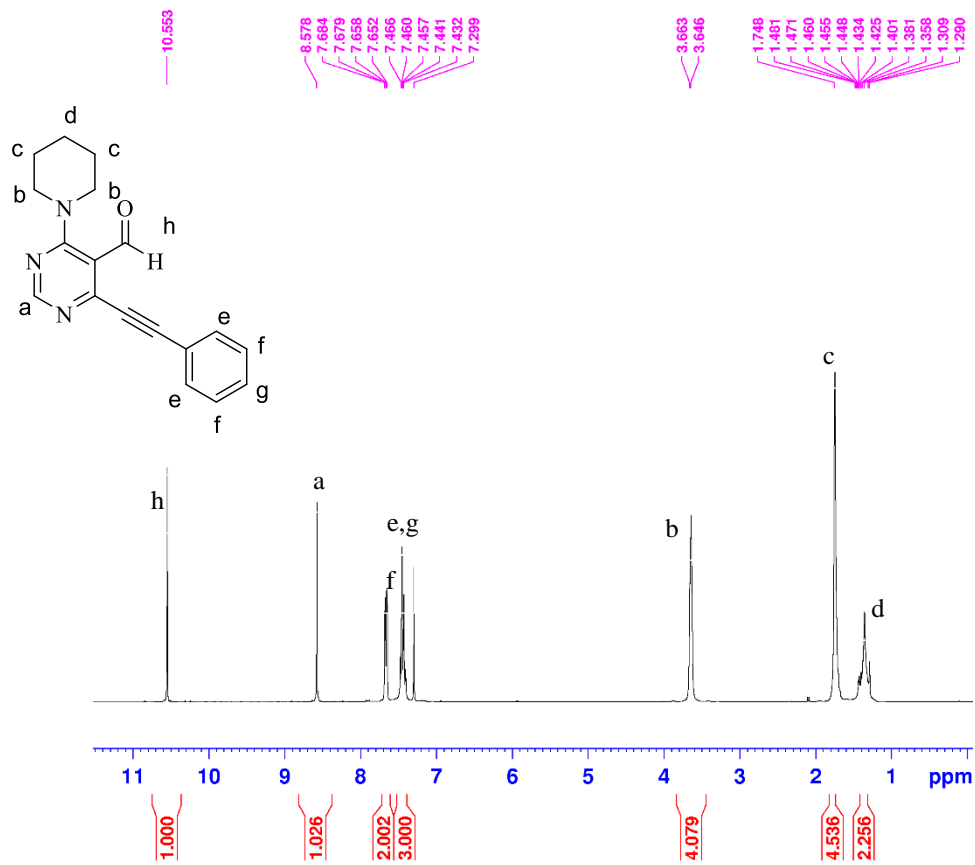
طیف ۴-۷۷: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۳b) در حلال کلروفرم



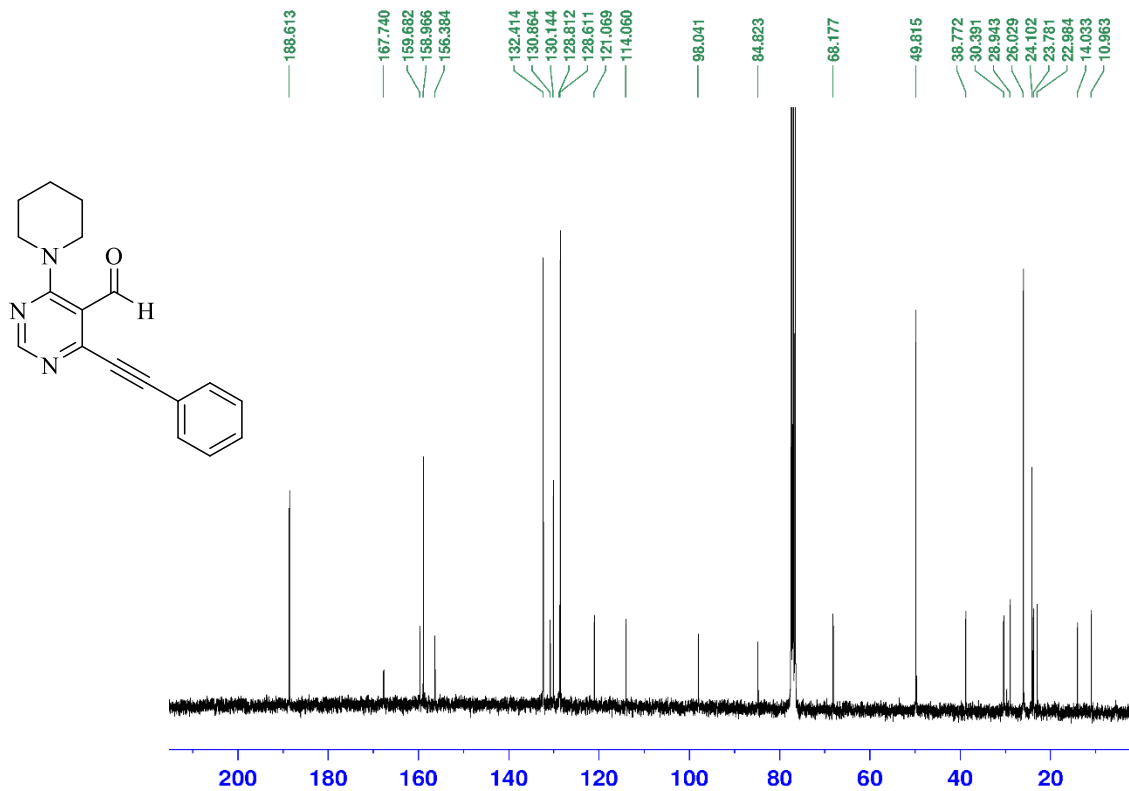
طیف ۴-۷۸: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۶۳c) در حلال کلروفرم



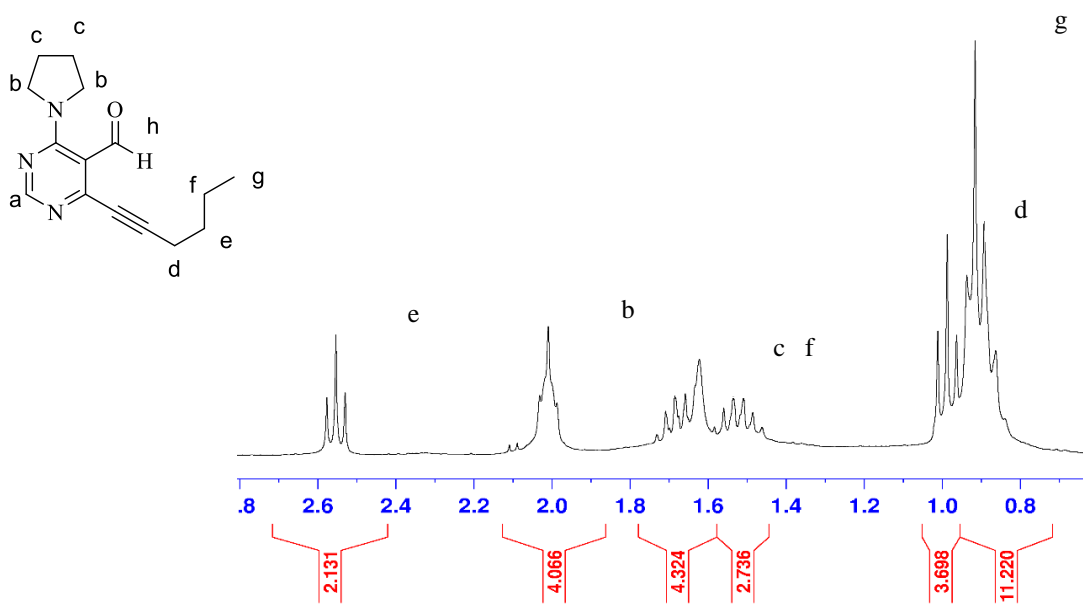
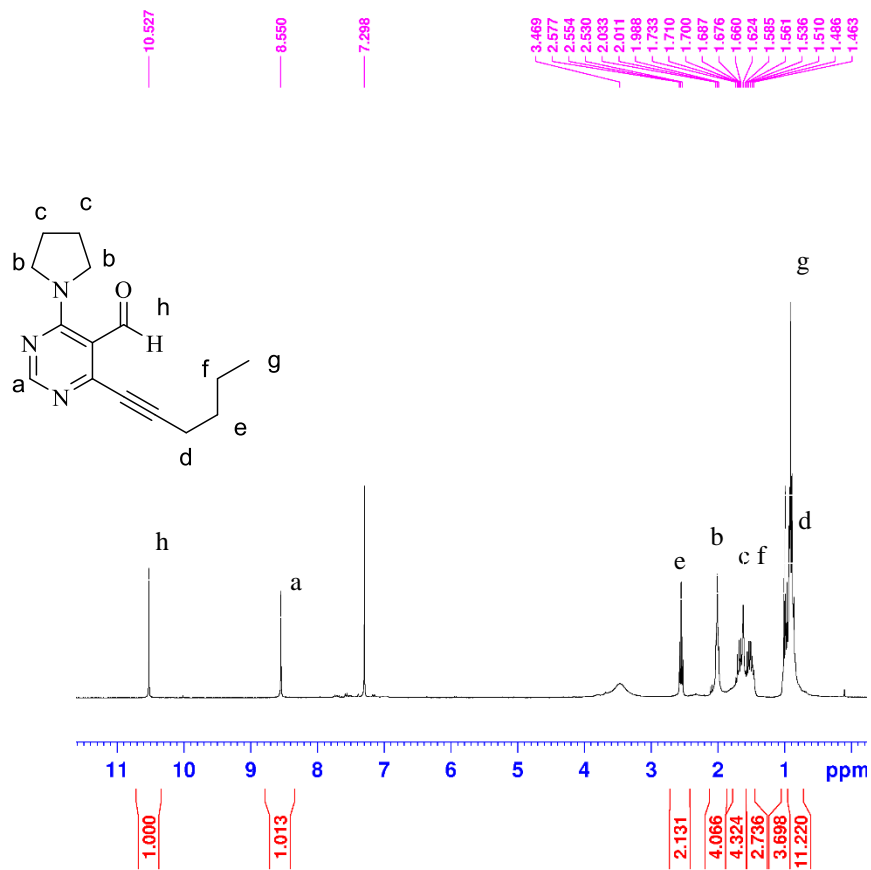
طیف ۴-۷۹: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۶۳c) در حلال کلروفرم



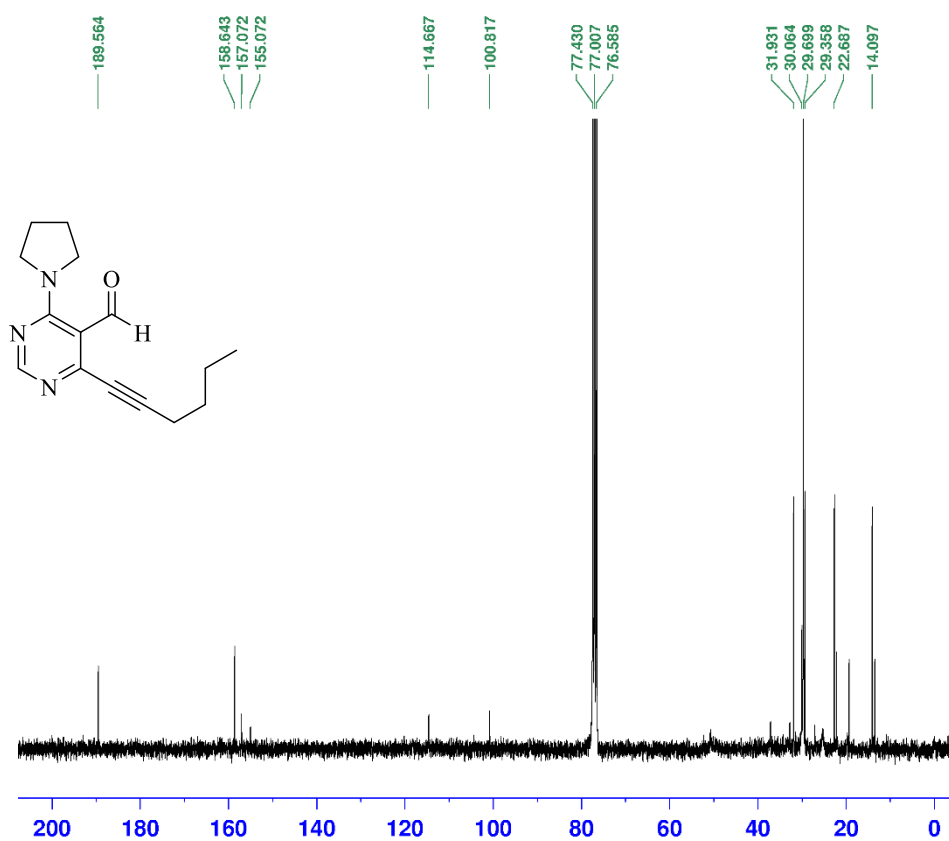
طیف ۴-ا: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۴۳d) در حلال کلروفرم



طیف ۴-ا: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۴۳d) در حلال کلروفرم



طیف ۴-۸۲: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۶۳e) در حلال کلروفرم



طیف ۴-۸۳: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۶۳e) در حلال کلروفرم

- [1] Reddy, B.M. and Khan, A. (2005) "Recent advances on TiO₂-ZrO₂ mixed oxides as catalysts and catalyst supports." *Catal. Rev.*, 47, 2, pp 257-296.
- [2] Popa, A. Plesu, N. Sasca, V. Kiš, E.E. and Marinkovic-Neducin, R. (2006) "Physicochemical features of polyaniline supported heteropolyacids." *J. Optoelectron. Adv. Mater.*, 8, 5, pp 1944-1950..
- [3] Kim, H. Jung, J.C. Yeom, S.H. Lee, K.Y. and Song, I.K. (2006) "Preparation of H₃PMo₁₂O₄₀ catalyst immobilized on polystyrene support and its application to the methacrolein oxidation." *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 248, 1-2, pp 21-25.
- [4] Lee, D.W. Oh, J.J. Park, Y.M. Eom, H.J. Yeom, S.H. Song, I.K. and Lee, K.Y. (2008) "Impregnation of tungstophosphoric acid on poly (methacrylamide-co-methyl methacrylate) and its acid catalytic activity in TMB alkylation." *Res. Chem. Intermediat.*, 34, 8-9, pp 817-825.
- [5] Pernicone, N. Fantinel, T. Trevisan, V. and Pinna, F. (2010) "How the manufacturing technology of industrial catalysts can influence their mechanical strength." *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 175, pp 9-16.
- [6] Delmon, B. (2007) "Preparation of heterogeneous catalysts: synthesis of highly dispersed solids and their reactivity." *J. Therm. Anal. Calorim.*, 90, pp 49-65.
- [7] Pérez-Cadenas, M. Lemus-Yegres, L.J. Román-Martínez, M.C. and de Lecea, C.S.M., (2011) "Immobilization of a Rh complex derived from the Wilkinson's catalyst on activated carbon and carbon nanotubes." *Appl. Catal. A-Gen.*, 402, pp 132-138.
- [8] Collman, J.P. Hegedus, L.S. Cooke, M.P. Norton, J.R. Dolcetti, G. and Marquardt, D.N. (1972) "Resin-bound transition metal complexes." *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5, pp 1789-1790.
- [9] Dumont, W. Poulin, J.C. Phat, D.T. and Kagan, H.B. (1973) "Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. II. Asymmetric catalysis by a supported chiral rhodium complex." *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 25, pp 8295-8299.
- [10] Lindner, E. Schneller, T. Auer, F. and Mayer, H.A. (1999) "Chemistry in interphases—A new approach to organometallic syntheses and catalysis." *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 15, pp 2154-2174.
- [11] Polarz, S. and Smarsly, B. (2002) "Nanoporous materials." *J. nanosci. nanotechnol.*, 2, 6, pp 581-612.
- [12] Birtill, J.J. (2009) "Some experiences in industrial catalysis." *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 305, 1-2, pp 183-189.
- [13] Cornils, B. and Herrmann, W.A. (2003) "Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view." *J. Catal.*, 216, 1-2, pp 23-31.
- [14] Zapf, A. and Beller, M. (2002) "Fine chemical synthesis with homogeneous palladium catalysts: examples, status and trends." *Top. Catal.*, 19, 1, pp 101-109.
- [15] Singh, R. Ganaie, S. A. Singh, A. and Chaudhary, A. (2019) "Carbon-SO₃H catalyzed expedient synthesis of new spiro-[indeno [1, 2-b] quinoxaline-[11, 2']-thiazolidine]-4'-ones as biologically important scaffold." *Synth. Commun.*, 49, 1, pp 80-93.
- [16] Zaera, F. (2010) "The new materials science of catalysis: Toward controlling selectivity by designing the structure of the active site." *J. Phys. Chem. Lett.*, 1, 3, pp 621-627.

- [17] Cai, M. Li, Y. Liu, Q. Xue, Z. Wang, H. Fan, Y. Zhu, K. Ke, Z. Su, C. Y. and Li, G. (2019) "One-Step Construction of Hydrophobic MOFs@COFs Core-Shell Composites for Heterogeneous Selective Catalysis." *ADV. SCI.*, 6, 8, pp 1802365.
- [18] Lv, S. Yuan, Y. and Shi, W. (2009) "Strengthening and toughening effects of layered double hydroxide and hyperbranched polymer on epoxy resin." *Prog. Org. Coat.*, 65, 4, pp 425-430.
- [19] Hosni, Kh. and Srasra, E. (2010) "Evaluation of phosphate removal from water by calcined-LDH synthesized from the dolomite." *colloid J+*, 72, 3, pp 423-431.
- [20] Park, K. Y. Song, J. H. Lee, S. H. and Kim, H. S. (2010) "Utilization of a selective adsorbent for phosphorus removal from wastewaters." *Environ. Eng. Sci.*, 27, 9, pp 805-810.
- [21] Choy, J. Jung, J. S. Oh, J. M. Park, M. Jeong, J. Kang, Y. K. and Han, O. J. (2004) "Layered double hydroxide as an efficient drug reservoir for folate derivatives." *Biomaterials*, 25, 15, pp 3059-3064.
- [22] Tseng, C.H. Hsueh, H.B. and Chen, C.Y. (2007) "Effect of reactive layered double hydroxides on the thermal and mechanical properties of LDHs/epoxy nanocomposites." *Compos. sci. technol.*, 67, 11-12, pp 2350-2362..
- [23] Satyanarayana, K.G. (2004) "*Clay surfaces" fundamentals and applications* (Vol. 1). Elsevier.
- [24] Choudary, B.M. Kantam, M.L. Neeraja, V. Rao, K.K. Figueras, F. and Delmotte, L. (2001) "Layered double hydroxide fluoride: a novel solid base catalyst for C-C bond formation" *Green Chem.*, 3, 5, pp 257-260.
- [25] Karamshahi, Z. Ghorbani-Vaghei, R. and Sarmast, N. (2019) "Efficient synthesis of multiply substituted 7H-indeno [2, 1-c] quinoline using 7-aminonaphthalene-1, 3-disulfonic acid supported on LDHs as catalyst." *Mater. Sci. Eng. C.*, 97, pp 45-54.
- [26] Prakruthi, H.R. Prakash, B.J. and Bhat, Y.S. (2015) "Microwave assisted synthesis of glycerol carbonate over LDH catalyst: Activity restoration through rehydration and reconstruction." *J.Mol. Catal. A-Chem.*, 408, pp 214-220.
- [27] Kantam, M.L. Prakash, B.V. Reddy, C.R.V. and Sreedhar, B. (2005) "Layered double hydroxide-supported gold catalyst for three-component aldehyde-amine-alkyne coupling." *Synlett.*, 2005, 15, pp 2329-2332.
- [28] Meijere, A.D. and Diederich, F. (2004) *Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH.*,
- [29] Negishi, E. (1980) *Organometallics in organic synthesis*, New York, Wiley.
- [30] Sonogashira, K. (1998) *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*. by F. Diederich, F. and Stang, P. J. Wiley-VCH, Weinheim, pp 203-229.
- [31] Link, J. T. Overman, L. E. (1998) *In Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F. Stang, P. J. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim.
- [32] Crisp, G.T. (1998) "Variations on a theme recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis." *Chem. Soc. Rev.*, 27, 6, pp 427-436.
- [33] Beletskaya, I.P. and Cheprakov, A.V. (2000) "The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis." *Chem. Rev.*, 100, 8, pp 3009-3066.
- [34] Nair, V. Vellalath, S. and Babu, B.P. (2008) "Recent advances in carbon-carbon bond-forming reactions involving homoenolates generated by NHC catalysis." *Chem. Soc. Rev.*, 37, 12, pp 2691-2698..
- [35] Gronowitz, S. Björk, P. Malm, J. and Hörnfeldt, A.B. (1993) "The effect of some additives on the Stille Pd0-catalyzed cross-coupling reaction." *J. organomet. chem.*, 460, 1, pp 127-129.

- [36] Stuart, D.R. and Fagnou, K. (2007) "The catalytic cross-coupling of unactivated arenes." *Science*, 316, 5828, pp 1172-1175.
- [37] Zhou, L. Shi, Y. Zhu, X. and Zhang, P. (2019) "Pd-Catalyzed Intramolecular Heck Reaction for the Synthesis of 2-Methylbenzofurans." *Tetrahedron Lett.*, 60, 30, pp 2005-2008
- [38] Gou, G. Niu, Z. and Han, W. (2019) "Synthesis of N-heterocyclic carbene palladium magnetic nanocatalyst and its applications in Suzuki coupling reaction." *Mater. Chem. Phys.*, 230, pp 145-150.
- [39] Simmons, B. J. (2019). PhD. thesis, "Nickel-Catalyzed Reactions of Amides and New Methods for the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles." University of California, Los Angeles
- [40] Kumar, S. (2019) "Recent Advances in the Schiff Bases and N-Heterocyclic Carbenes as Ligands in the Cross-Coupling Reactions: A Comprehensive Review." *J. Heterocycl. Chem.*, 56, 4, pp 1168-1230.
- [41] Hegedus, L.S. (1994) "Palladium in organic synthesis." *Organometallics in Synthesis: a Manual*, pp 383-459.
- [42] Cope, A.C. and Siekman, R.W. (1965) "Formation of covalent bonds from platinum or palladium to carbon by direct substitution." *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 14, pp 3272-3273.
- [43] Negishi, E.I. and Anastasia, L. (2003) "Palladium-catalyzed alkynylation." *Chem. rev.*, 103, 5, pp 1979-2018.
- [44] Chang, S. Liu, Y. Yin, S.Z. Dong, L.L. and Wang, J.F. (2019) "Pd-Catalyzed decarboxylative alkynylation of alkynyl carboxylic acids with arylsulfonyl hydrazides via a desulfinate process." *New J. Chem.*, 43, 14, pp 5357-5362.
- [45] Yang, W. Yao, Y. Yang, X. Deng, Y. Lin, Q. and Yang, D. (2019) "Synthesis of C4-alkynylisoxazoles via a Pd-catalyzed Sonogashira cross-coupling reaction." *RSC adv.*, 9, 16, pp 8894-8904.
- [46] Prabhala, P. Savanur, H.M. Kalkhambkar, R.G. and Laali, K.K. (2019) "Facile Access to Diverse Libraries of Internal Alkynes via Sequential Iododediazotiation/Decarboxylative Sonogashira Reaction in Imidazolium ILs without Ligand or Additive." *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, 10, pp 2061-2064.
- [47] Thorand, S. and Krause, N. (1998) "Improved procedures for the palladium-catalyzed coupling of terminal alkynes with aryl bromides (Sonogashira coupling)." *J. Org. Chem.*, 63, 23, pp 8551-8553.
- [48] Suzaki, Y. Kobayashi, Y. Tsuchido, Y. and Osakada, K. (2019) "Pd-catalyzed Sonogashira coupling in aqueous media. Observation of micelles that contain substrates and catalyst." *Mol. Catal.*, 466, pp 106-111.
- [49] Akhtar, R. Zahoor, A. F. Parveen, B. and Suleman, M. (2019) "Development of environmental friendly synthetic strategies for Sonogashira cross coupling reaction: An update." *Synth. Commun.*, 49, 2, pp 167-192.
- [50] Keivanloo, A. Fakharian, M. Nabid, M. R. and Amin, A. H. (2019) "Novel one-pot synthesis of 1-alkyl-2-(aryloxy) methyl-1H-pyrrolo [2, 3-b] quinoxalines via copper-free Sonogashira coupling reaction." *J. Iran. Chem. Soc.*, 16, 1, pp 151-160.
- [51] Singh, K. Jana, A. Lippmann, P. Ott, I. and Das, N. (2019) "Pyrimidine Derivatives with Terminal Pyridyl Heterocycles: Facile Synthesis and Their Antiproliferative Activities." *J. Heterocycl. Chem.*, 56, 6, pp 1866-1872.
- [52] Petricci, E. Radi, M. Corelli, F. and Botta, M. (2003) "Microwave-enhanced Sonogashira coupling reaction of substituted pyrimidinones and pyrimidine nucleosides." *Tetrahedron lett.*, 44, 51, pp 9181-9184.

- [53] Liu, Y. Cui, Y. Zhang, C. Du, J. Wang, S. Bai, Y. Liang, Z. and Song, X. (2018) "Post-cationic Modification of a Pyrimidine-Based Conjugated Microporous Polymer for Enhancing the Removal Performance of Anionic Dyes in Water." *Chem.: Eur. J.*, 24, 29, pp 7480-7488.
- [54] Tjebbes, J. (1962) Diazines and their Resonance Energies" *Acta. Chem. Scand.*, 16, 4, PP 916-921.
- [55] Thirumurugan, K. Lakshmanan, S. Govindaraj, D. Prabu, D. S. D. Ramalakshmi, N. and Antony, S. A. (2018) "Design, synthesis and anti-inflammatory activity of pyrimidine scaffold benzamide derivatives as epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors". *J. Mol. Struct.*, 1171, pp 541-550.
- [56] Li, H. Fang, F. Liu, Y. Xue, L. Wang, M. Guo, Y. and Zhang, Z. (2018) "Inhibitors of dihydrofolate reductase as antitumor agents: design, synthesis and biological evaluation of a series of novel nonclassical 6-substituted pyrido [3, 2-d] pyrimidines with a three-to five-carbon bridge" *Bioorg. med. chem.*, 26, 9, pp 2674-2685.
- [57] Wang, S. C. Gao, J. G. Zhang, S. Liu, S. and Jiang, L. (2018) "Synthesis of novel pyrimidine derivatives with (pyridin-3-ylmethyl) thio and phenylamino moieties and evaluation of their antifungal activity" *Phosphorus. Sulfur.*, 193, pp 4, 245-248.
- [58] Triloknadh, S. Rao, C. V. Nagaraju, K. Krishna, N. H. Ramaiah, C. V. Rajendra, W. and Suneetha, Y. (2018) "Design, synthesis, neuroprotective, antibacterial activities and docking studies of novel thieno [2, 3-d] pyrimidine-alkyne Mannich base and oxadiazole hybrids" *Bioorg. med. chem. lett.*, 28, 9, pp 1663-1669.
- [59] Zhou, Z. Liu, T. Zhang, J. Zhan, P. and Liu, X. (2018) "Influenza A virus polymerase: an attractive target for next-generation anti-influenza therapeutics" *Drug discov. today*, 23, 3, pp 503-518.
- [60] Wang, Y. Y. Xu, F. Z. Zhu, Y. Y. Song, B. Luo, D. Yu, G. and Wu, J. (2018) "Pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine derivatives containing a Schiff base moiety as potential antiviral agents" *Bioorg. med. chem. lett.*, 28, 17, pp 2979-2984.
- [61] Mallikarjunaswamy, C. Mallesha, L. Bhadregowda, D. G. and Pinto, O. (2017) "Studies on synthesis of pyrimidine derivatives and their antimicrobial activity" *Arab. J. Chem.*, 10, pp 484-549.
- [62] Selvam, T. P. James, C. R. Dniandev, P. V. and Valzita, S. K. (2012) "A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs" *Res. Pharm*, 2, 4, pp 01-09.
- [63] Tomas, F. Abboud, J. L. Laynez, J. Notario, R. Santos, L. Nilsson, S. O. Catalan, J. Claramunt, R. M. and Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 111, pp 7348.
- [64] Abboud, J. L. Foces-Foces, C. Notario, R. Trifonov, R. E. Volovodenko, A. P. Ostrovskii, V. A. Elguero, A. I. (2001) "Basicity of N-H-and N-Methyl-1, 2, 3-triazoles in the Gas Phase, in Solution, and in the Solid State— An Experimental and Theoretical Study" *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 16, pp 3013-3024.
- [65] Shafi, S. Alam, M.M. Mulakayala, N. Mulakayala, C. Vanaja, G. Kalle, A.M. Pallu, R. and Alam, M.S. (2012) "Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1, 2, 3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities." *Eur. j. med.*, 49, pp 324-333.
- [66] Nam, S.J. Lee, T. Choi, M.K. and Song, I.S. (2018) "Characterization of Preclinical in Vitro and in Vivo Pharmacokinetic Properties of KPLA-012, a Benzopyranyl 1, 2, 3-Triazole Compound, with Anti-Angiogenetic and Anti-Tumor Progressive Effects" *Mass Spectrom lett.*, 9, 2, pp.61-65.
- [67] Aher, N.G. Pore, V.S. Mishra, N.N. Kumar, A. Shukla, P.K. Sharma, A. and Bhat, M.K. (2009) "Synthesis and antifungal activity of 1, 2, 3-triazole containing fluconazole analogues." *Bioorg. med. chem. lett.*, 19, 3, pp 759-763.

- [68] NJP, S. Chinthala, S. and Raj, S. (2018) "Design, Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Evaluation of Novel 2-(3, 5-di methoxy-4-((1-aryl-1H-1, 2, 3-triazole-4-yl) methoxy) phenyl) benzo [d] thiazoles" *J. Heterocycl. Chem.*, 55, 1, pp.251-257.
- [69] Kaoukabi, H. Kabri, Y. Curti, C. Taourirte, M. Rodriguez-Ubis, J.C. Snoeck, R. Andrei, G. Vanelle, P. and Lazrek, H.B. (2018) "Dihydropyrimidinone/1, 2, 3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation" *Eur. J. Med.Chem.*, 155, pp.772-781.
- [70] Rostovtsev, V.V. Green, L.G. Fokin, V.V. and Sharpless, K.B. (2002) "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes." *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 14, pp 2596-2599.
- [71] Kuang, G.C. Michaels, H.A. Simmons, J.T. Clark, R.J. and Zhu, L. (2010) "Chelation-assisted, copper (II)-acetate-accelerated azide-alkyne cycloaddition." *J. org. chem.*, 75, 19, pp 6540-6548.
- [72] Alonso, F. Moglie, Y. Radivoy, G. and Yus, M. (2010) "Multicomponent Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles in Water Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon." *Adv. Synth. Catal.*, 352, 18, pp 3208-3214.
- [73] Tehrani, M.B. Emani, P. Rezaei, Z. Khoshneviszadeh, M. Ebrahimi, M. Edraki, N. Mahdavi, M. Larijani, B. Ranjbar, S. Foroumadi, A. and Khoshneviszadeh, M. (2019) "Phthalimide-1, 2, 3-triazole hybrid compounds as tyrosinase inhibitors; synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis." *J. Mol. Struct.*, 1176, pp 86-93.
- [74] Saraei, M. Ghasemi, Z. Dehghan, G. Hormati, M. and Ojaghi, K. (2017) "Synthesis of some novel 1, 2, 3-triazole derivatives containing kojic acid moiety and evaluation for their antioxidant activity." *Monatsh. Chem.*, 148, 5, pp 917-923.
- [75] Sun, L. & Hu, C. (2011) "Facile synthesis via a solvothermal route and characterization of Mg-Al layered double hydroxide (LDH) 3D micro-nano structures." *Mater. Res. Bull.*, 46, 11, pp 1922-1927.

Abstract

Pyrimidines are an important class of nitrogen heterocyclic compounds with several applications such as anti-HIV, antibacterial, anticancer, and anti-viral properties. Similarly, 1,2,3-triazoles have an important role in medicinal chemistry, organic chemistry and chemistry of dyes due to their easy synthesis by click chemistry. In this work, some novel series of pyrimidines were synthesized via copper-catalyzed click reactions) and carbon-carbon sonogashira coupling reactions.

1. A series of novel 1,2,3-triazole-functionalized pyrimidines were prepared by the reaction of 4-propargyl-substituted-5-bromo-2-chloro-6-methylpyrimidine with aryl azides in the presence of phenylenediamine, as a ligand. This method offers the advantages of mild experimental conditions, operational simplicity, and good to high reaction yields.

2. A useful and efficient procedure was obtained for the synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrimidines *via* click reaction of propynylated pyrimidine and aromatic azides in the presence of Mg-Al-LDH-immobilized-CuI with high-to-excellent yields. Moreover, the prepared catalyst was characterized by the FT-IR spectroscopy, XRD, BET, SEM, and ICP techniques.

3. A novel derivatives of 4-(3-arylprop-2-ynoxy)-6-methyl-2-(methylthio)pyrimidine were synthesized via the palladium-catalysed Sonogashira reactions of 4-methyl-2-(methylthio)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)pyrimidine with aryl iodides in acetonitrile.

4. A new derivatives of 6-substituted-4-alkynylpyrimidine-5-carbaldehydes were synthesized through the Sonogashira coupling reactions of 6-substituted-4-chloropyrimidine-5-carbaldehydes and terminal acetylenes in the presence of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ as a catalyst in acetonitrile at room temperature under argon atmosphere.

The structures of all synthesized compounds were confirmed by the spectroscopic data such ^{13}C NMR, ^1H NMR, SEM, BET, FTIR and XRD.

Keywords: Pyrimidine, 1,2,3-Triazole, Aryl azid, Aryl iodide, Terminal alkyne, Click reaction, Sonogashira coupling, LDH catalyst, Copper catalyst.



Faculty of Chemistry
Ph.D Thesis in Organic Chemistry

**The synthesis of pyrimidine derivatives using heterogeneous & homogeneous
catalysts**

By: Fatemeh rezaeimanesh

Supervisors:
Dr. Mohammad Bakherad

Advisor:
Dr. hossein nasr-esfahani

September 2019