



دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید ایمیدازو [۱،۲-ا] پیریمیدین با استفاده از
کاتالیزگر پالادیم-مس

نگارش:

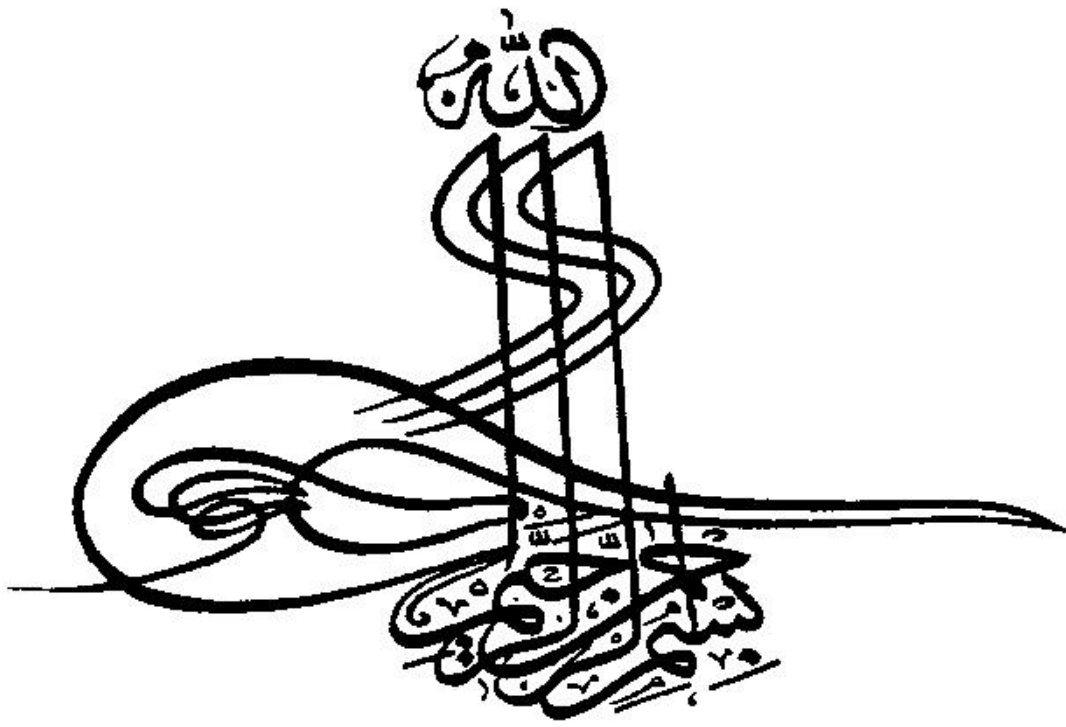
مرضیه محمدی

اساتید راهنما:

دکتر محمد باخرد

دکتر حسین نصر اصفهانی

دی ۱۳۸۸





دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر پالادیوم مس

نگارش:

مرضیه محمدی

اساتید راهنما:

دکتر محمد باخرد

دکتر حسین نصر اصفهانی

دی ۱۳۸۸

حمد و سپاس خدای منان را که لطفش

مرا به این صراط راهنمایی کرد،

در تاریکی و ظلمت هدایت فرمود و

فضل خود را شامل حالم کرد.

این مجموعه را تقدیم میکنم به پدرم مهربانم که وجودش
برایم همه عشق بود و وجودم برایش همه رنج، توانش رفت
تا به توانایی رسم و مویش سپیدی گرفت تا رو سپید
بمانم.

به مادر مهربان و دلسوزم به پاس سال های صبوریش، که
ناز و نیازم را پاسخگو بود و قلبم را سیراب مهربانی نمود.

به همسر عزیزم به پاس صبرش، حمایتش و یاری اش
امید تا بتوانم محبت هایش را جبران کنم.

و برادران دلسوزم که با حضورشان همواره حمایتم کردند.

و تقدیم به همه ی آنها که به من آموختند و خواهند
آموخت.

قدردانی و سپاس

صمیمانه‌ترین مراتب تشکر و سپاس خود را تقدیم اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر محمد باخرد، جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی و جناب آقای دکتر علی کیوانلو می‌نمایم که خالصانه‌ترین راهنمایی‌ها و کمک‌های خود را در تمام مراحل این پروژه نسبت به اینجانب دریغ ننموده‌اند. از خداوند بزرگ موفقیت و بهروزی ایشان را در تمام مراحل زندگی خواهانم.

همچنین تشکر ویژه از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر سید علینقی طاهری برای تمامی حمایت‌ها و راهنمایی‌هایی که به اینجانب ارزانی داشتند.

در پایان از تمامی دوستان و عزیزانی که در جهت کمک به اینجانب از هیچ کوششی کوتاهی ننمودند بویژه سرکار خانم جعفری، آقای قربانیان و آقای مهندس کلی قدردانی می‌نمایم.

چکیده

در این تحقیق، روشی برای سنتز مشتقات جدیدی از ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین‌ها با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید گزارش شده است. برای تهیه مشتقات ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین از ۲-آمینوپیریمیدین (۴) استفاده شد. ترکیب ۲-آمینوپیریمیدین (۴) با پروپارژیل برمید (۹۴) در استونیتریل ترکیب ۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل) پریدینیوم برمید (۹۱) را تولید کرد. از واکنش ترکیب (۹۱) با مشتقات آریل‌یدید (۹۲a-e) در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری-فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید در حلال دی‌متیل فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین، زیر جو گاز آرگون و دمای ۷۰°C مشتقات مختلف ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین (۹۳a-e) سنتز شدند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
------	-------

چکیده

فصل اول: ایمیدازو [a-2,1] پیریمیدین ها

۱	۱-۱ ایمیدازو [a-2,1] پیریمیدین ها
۱۱	۲-۱ واکنش سونوگاشیرا

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۱۷	۲- بحث و بررسی نتایج
۱۷	۱-۲ سنتز ۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل) پیریمیدینیوم برمید
۱۸	۲-۲ سنتز مشتقات ۲-بنزیل ایمیدازو [a-2,1] پیریمیدین
۲۰	۳-۲ مکانیسم واکنش
۲۱	۴-۲ شواهد طیفی مشتقات ۲-بنزیل ایمیدازو [a-2,1] پیریمیدین
۲۵	۵-۲ نتیجه گیری

فصل سوم: بخش تجربی

۲۶	۳- بخش تجربی
۲۶	۱-۳ روش تهیهی آریل یدیدها
۲۶	۲-۳ روش تهیهی کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید
۲۷	۳-۳ روش تهیهی ۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل) پیریمیدینیوم برمید

۳-۴ روش تهیه‌ی مشتقات ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری

فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید ۲۷

مراجع

مراجع ۲۹

ضمیمه

دستگاه‌های استفاده شده

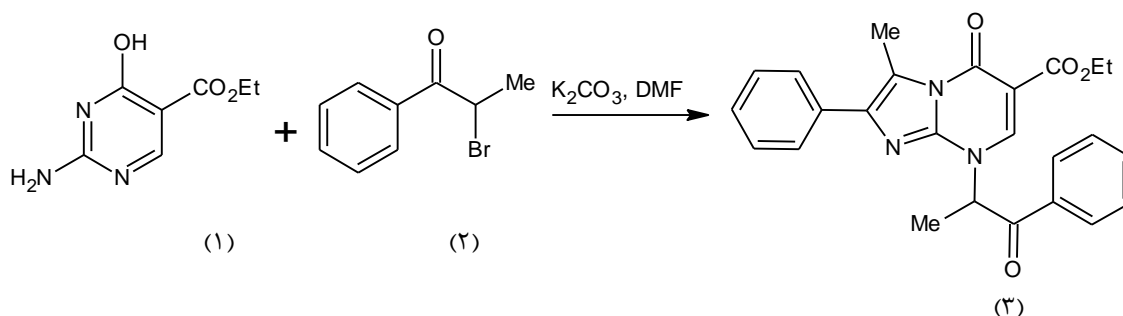
طیف‌های IR, ¹HNMR

فصل اول

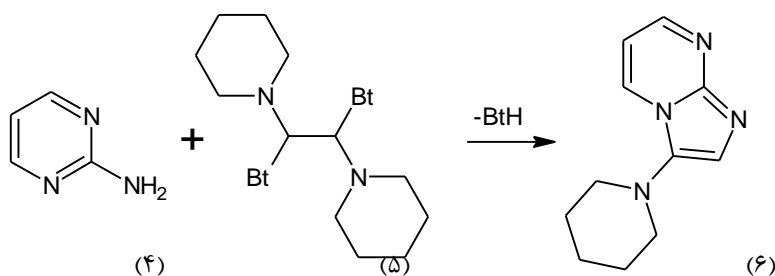
ایمیدازو [a-۲،۱] پیریمیدین‌ها

۱-۱- ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین

در سال ۲۰۰۲ سزاکی^۱ و همکارانش سنتز ۲-فنیل ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین-۵-اون (۳) را گزارش کردند. در این روش ایمیدازوپیریمیدین (۳) از واکنش اتیل (۲-آمینو-۴-هیدروکسی) پیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۱) با ۲-برموپروپیونفون (۲) تهیه شده است [۱].



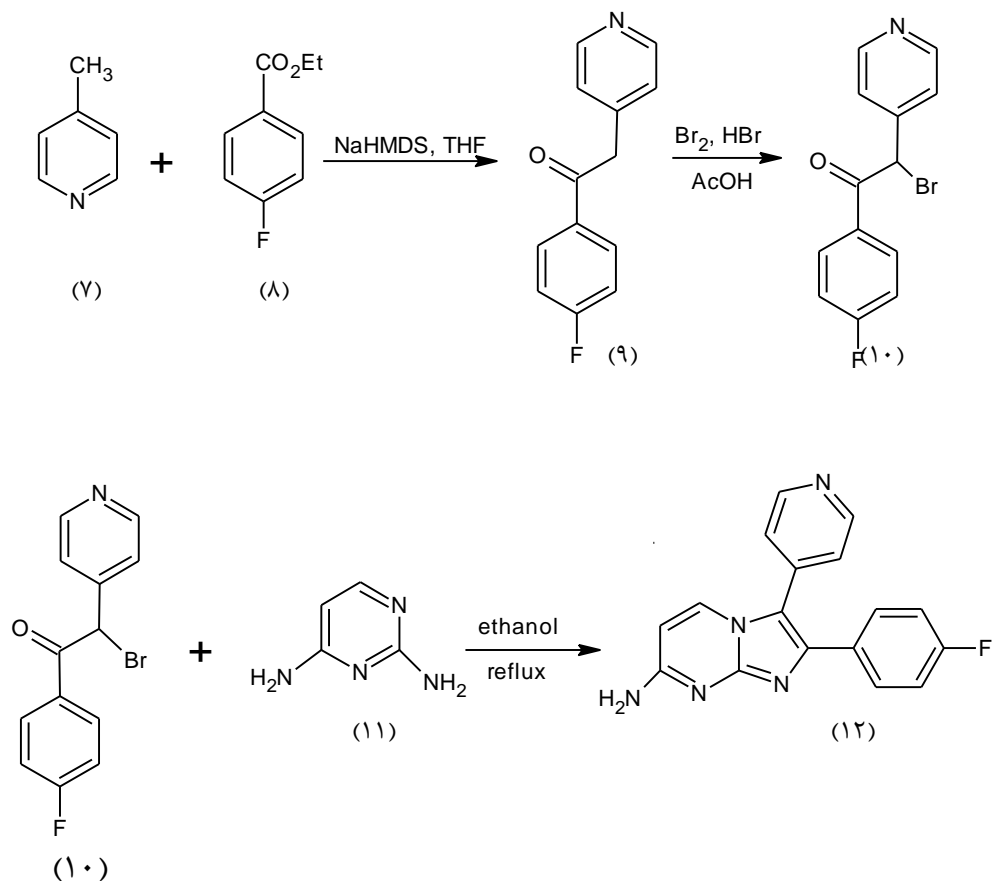
همچنین در سال ۲۰۰۲، کاتریسکی^۲ و همکارانش ۳-پای پیریدینیل ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین (۶) را به صورت جهت ویژه و تک ظرفی^۳، از واکنش بین ۲-آمینوپیریمیدین (۴) و ۱,۲-(بیس بنزوتری آزولیل)-۱,۲-(دی پای پیریدینیل) اتان (۵) تولید کرده اند. این ترکیب دارای خاصیت ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد باکتری می باشد [۲].



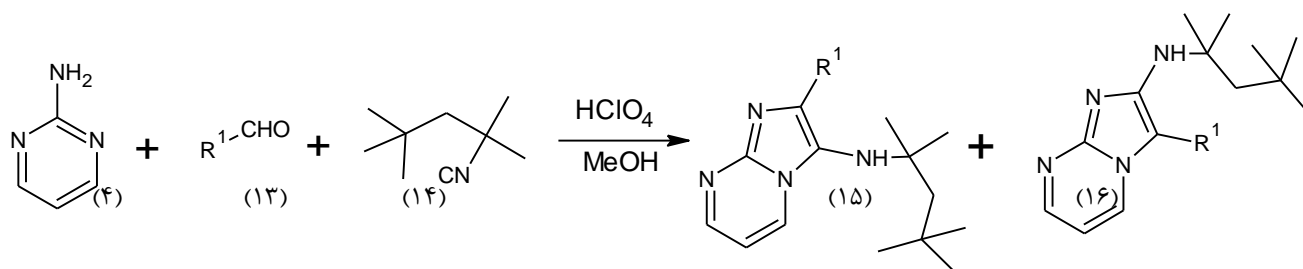
Bt=benzotriazolyl

¹. Sasaki
². Katritzky
³. One pot

از واکنش پیکولین (۷) با اتیل-۴-فلوروبنزوات (۸)، ابتدا ترکیب کتونی (۹) تهیه شده، که در مرحله بعد، از بروم دار کردن این ترکیب و سپس واکنش آن با ۲،۴-دی‌آمینوپیریمیدین (۱۱) محصول ۲-(۴-فلوروفنیل)-۳-(۴-پیریدیل) ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین-۷-آمین (۱۲) تولید شده است [۳].



گرجیت^۴ و همکارانش، توانسته‌اند مشتقات ۲،۳-آلکیل‌آمینوایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین (۱۵) و (۱۶) را با استفاده از واکنش تراکمی آلدهیدهای (۱۳)، ایزوسیانید (۱۴) و ۲-آمینوپیریمیدین (۴) در شرایط اسیدی سنتز کنند. این ترکیبات خواص دارویی متنوعی داشته و از آنها به عنوان محرک قلب، ضد التهاب، ضد زخم معده و ضد ویروس استفاده می‌شود [۴].

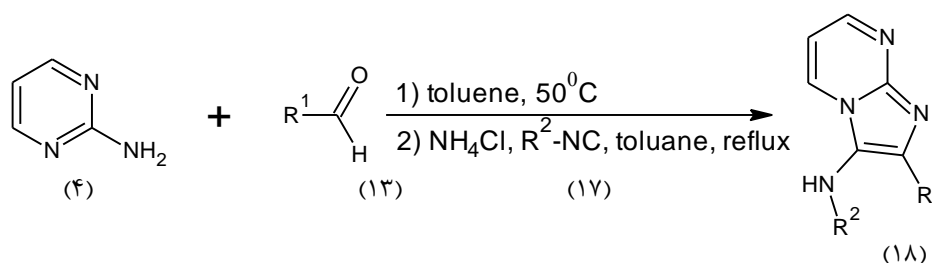


R¹=Ar, 4-CO₂MeAr, ArCH₂CH₂, 4-OMeAr

در یک روش دیگر با استفاده از واکنش ساده ۲-آمینوپیریمیدین (۴)، آلدهیدهای (۱۳) و

ایزونیتریل (۱۷) در حلال تولوئن، مشتقاتی از ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین (۱۸) را سنتز شده

است [۵].



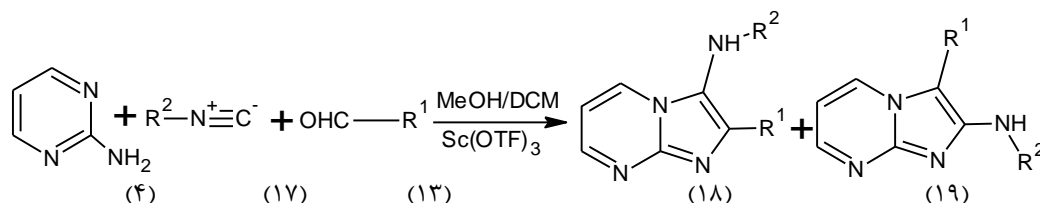
R¹=4-OMePh, 3-BrPh, 4-FPh

R²=Ph, 4-FPh, 4-OMePh

همچنین در سال ۲۰۰۷ ایزومرهای متفاوتی از ایمیدازوپیریمیدینهای (۱۸) و (۱۹) از

واکنشهای سه جزئی آلدهیدهای (۱۳)، ایزوسیانیید (۱۷) و ۲-آمینوپیریمیدین (۴) طبق روش زیر

تهیه شده است [۶].

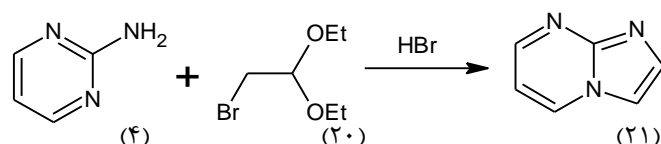


R¹=4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, Ph, pyridine

R²=PhCH₂, Ph, C₉H₁₉

همچنین در روشی دیگر، ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین (۲۱) را می‌توان از واکنش بین ۲-

آمینوپیریمیدین (۴) و ۲-برمو-۱،۱-دی‌اتوکسی‌اتان (۲۰) به دست آورد [۷].



در سال ۲۰۰۳ دینیش گالا^۵ و همکارانش، یک روش جدید برای سنتز بازدارنده‌های^۶ چهار

حلقه‌ای گوانین (۲۹) با استفاده از حدواسط سه حلقه‌ای پیریمیدین (۲۶) پیشنهاد کردند. بدین

منظور آنها ابتدا مشتق آمینوپیریمیدین (۲۳) را با آمینوالکل (۲۴) وارد واکنش کردند، محصول به-

دست آمده در اثر واکنش با SOCl₂ ترکیب ایمیدازوپیریمیدین (۲۶) را ایجاد کرد. در اثر کاهش گروه

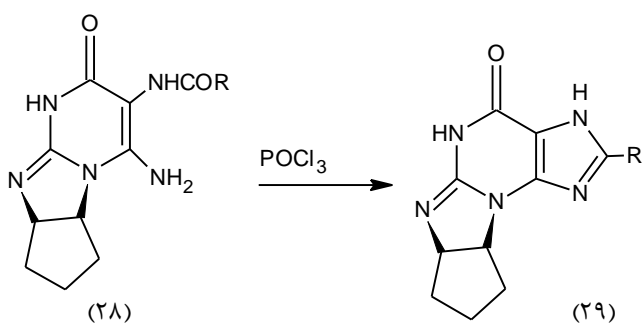
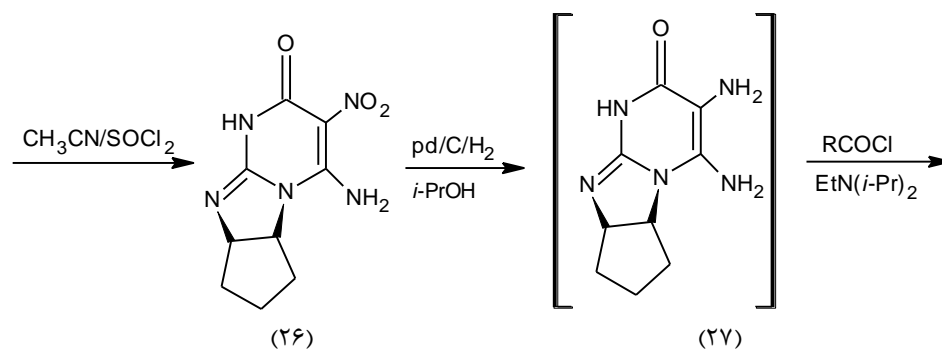
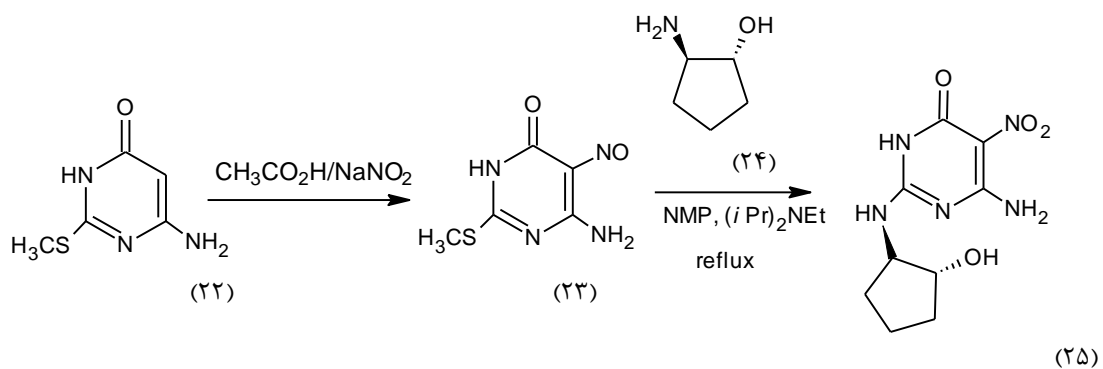
NO₂ ترکیب ایمیدازوپیریمیدین (۲۶) به وسیله گاز H₂ ترکیب (۲۷) تولید شده که این ترکیب در اثر

واکنش با آسیل کلریدهای مختلف، ترکیب‌های (۲۸) را تولید کرد. در مرحله پایانی، از واکنش این

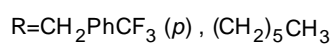
ترکیب‌ها با POCl₃ مشتقات گوانین (۲۹) تهیه گردیده است [۸].

⁵.Dinesh Gala

⁶.inhibitors



گوانین



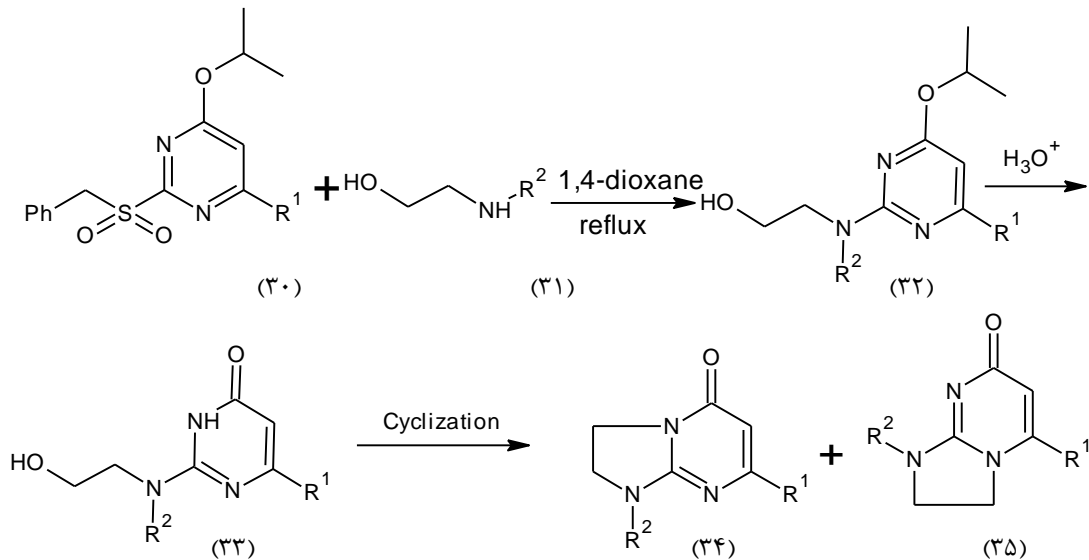
در سال ۲۰۰۶ دیوید فونت^۷ و همکارانش از روش زیر برای تهیه مشتقاتی از ایمیدازو[۱,۲-*a*]-

پیریمیدین (۳۴) و (۳۵) استفاده کردند. طبق این روش از واکنش مشتقات پیریمیدین-سولفون

⁷.David Font

(۳۰) با آمینوآلکلهای (۳۱)، ترکیب (۳۲) ایجاد گردید. هیدرولیز اسیدی این ترکیب، ترکیب (۳۳) را

تولید، و در ادامه در اثر حلقوی کردن، ایزومرهای ساختمانی (۳۴) و (۳۵) تهیه گردیده است [۹].

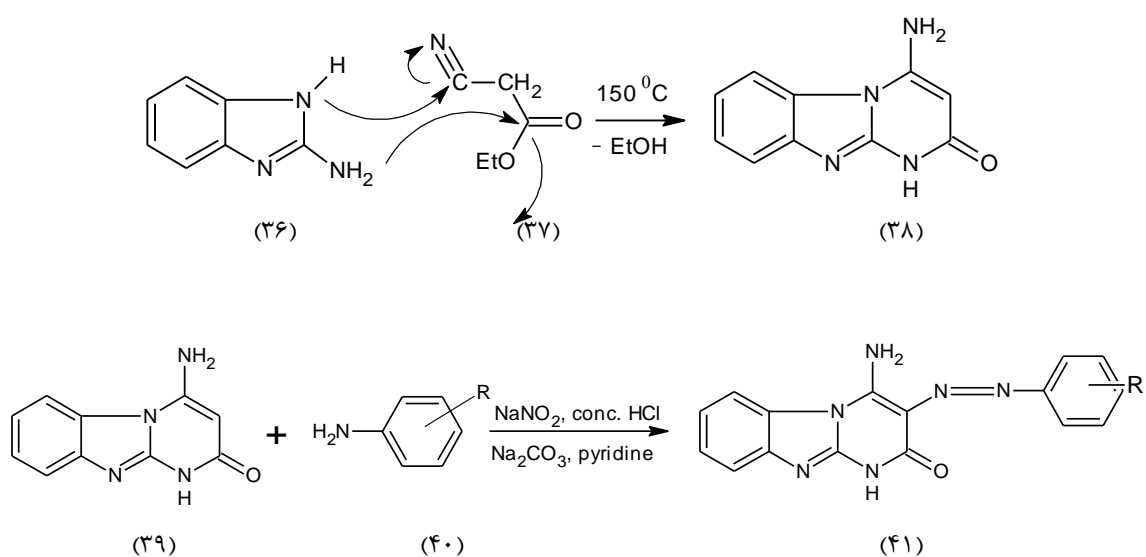


R¹=H, Me, Ph

R²=H, Me

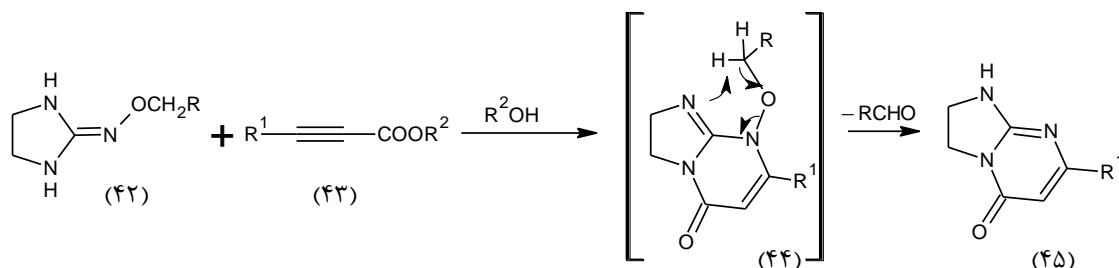
واکنش ۲-آمینوبنزامیدازول (۳۶) با اتیل سیانوآستات (۳۷)، ترکیب ۴-آمینو-۱-ا-۲-بنزو[۵،۴]ایمیدازو[۱،۲-ا]پیریمیدین-۲-اون (۳۸) را با بازده بالا تولید می‌کند. در اثر اتصال این

ترکیب به نمک‌های دی‌آزونیوم، تعدادی از رنگ‌های فنیل‌آزوپیریمیدین (۴۱) تهیه می‌شود [۱۰].



R=4-NO₂, 4-NO₂, 4-Cl, 2-Cl, 4-OCH₃, 2-OCH₃

همچنین در سال ۲۰۰۵، گزارش شده است که از واکنش مشتقات ۲-آلکوکسی‌ایمیدازولین (۴۲) با مشتقاتی از استیلن کربوکسیلات (۴۳) ترکیب ۲،۳-دی‌هیدروایمیدازو[۱-ا-۲،۱]پیریمیدین-۵(۱H)-ون (۴۵) تولید می‌شود. این ترکیبات فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از خود نشان داده‌اند و از آنها به عنوان داروی ضد درد و ضد التهاب استفاده می‌شود. همچنین این ترکیبات در تهیه‌ی کهنه‌کش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۱].

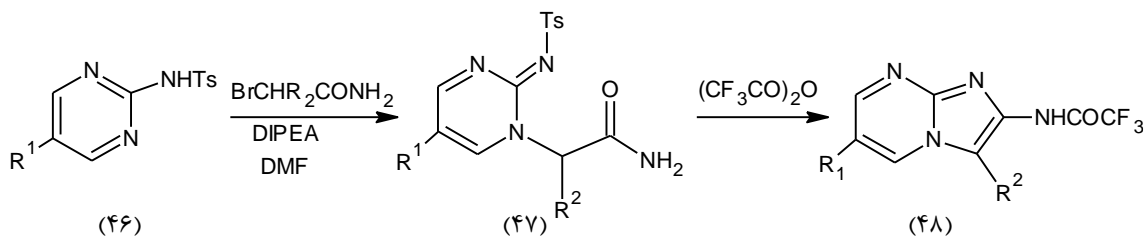


$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{COOMe}, \text{COOEt}, \text{Ph}$

$\text{R} = \text{H}, \text{Ph}$

در سال ۲۰۰۶، مشتقات ۲-(تری‌فلورواستامیدو)-۳،۶-دی‌آلکیل‌ایمیدازو[۱-ا-۲،۱]پیریمیدین

(۴۸) با استفاده از ۲-توسیل‌آمینوپیریمیدین‌های (۴۶) به عنوان ماده‌ی اولیه، طی مراحل زیر تهیه شده است [۱۲].



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}$

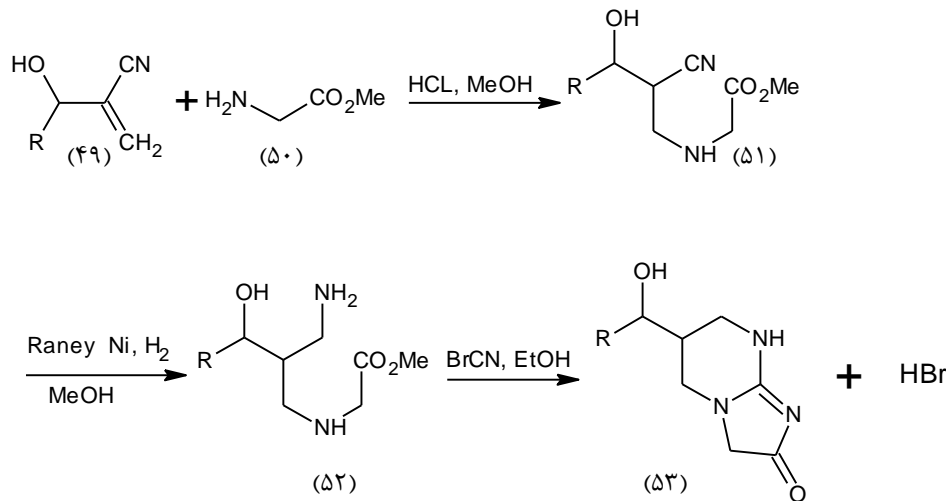
$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

در روشی دیگر، سنتز مشتقاتی از ۲،۳،۵،۶،۷،۸-هگزاهیدروایمیدازو[۱-ا-۲،۱]پیریمیدین-۲-ون

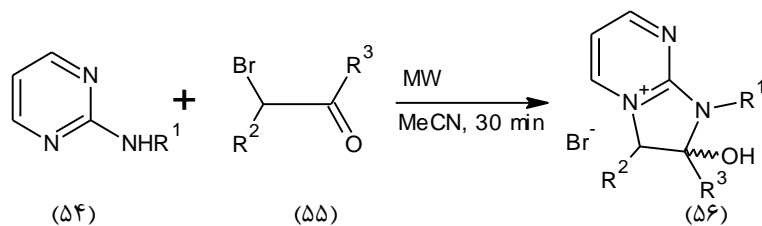
(۵۳) گزارش شده است، در این روش مشتقات اکریلونیتریل (۴۹) با گلايسین‌استر (۵۰) وارد واکنش

شده و محصول (۵۱) را به دست می‌دهد. هیدروژن‌دار کردن این محصول با گاز H_2 در حضور نیکل

رانی، دی‌آمین (۵۲) را تولید می‌کند که یک ترکیب ناپایدار بوده و به سرعت با سیانوژن برمید وارد واکنش شده و مشتقات ایمیدازوپیریمیدین (۵۳) را ایجاد می‌کند [۱۳].



نمک‌های ایمیدازو[۱,۲-*a*]پیریمیدینیوم برمید (۵۶) از واکنش بین مشتقاتی از ۲-آمینوپیریمیدین (۵۴) و α -برموکتون‌های (۵۵) با استفاده از تابش ماکروویو تهیه شده است. در این روش استفاده از ماکروویو باعث کوتاه شدن زمان انجام واکنش می‌گردد [۱۴].

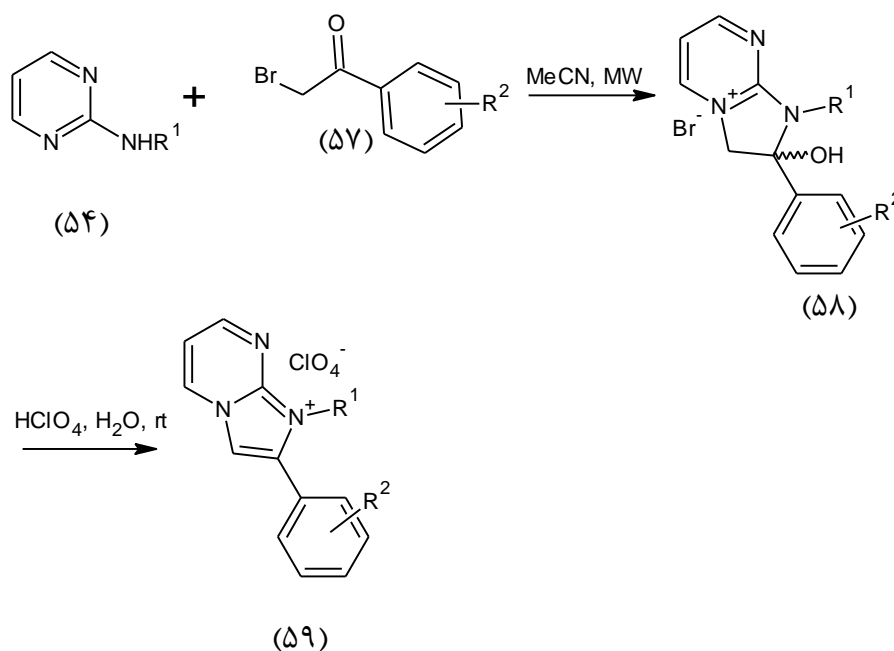


R¹ = Me, *i*-Pr, cyclohexyl

R² = H, Me, 4-MeOPh, Ph

R³ = H, Me, 4-MeOPh, Ph

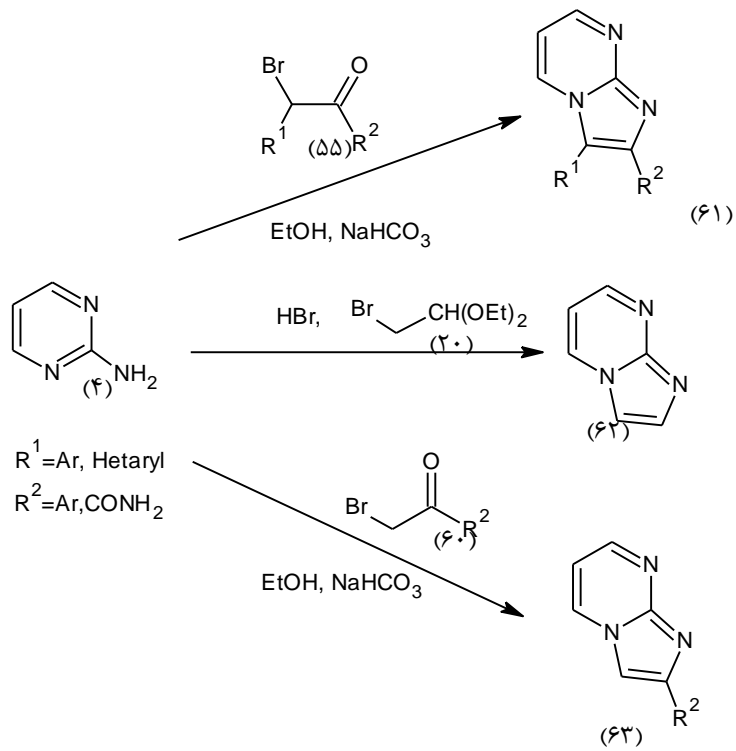
همچنین سنتز نمک‌های ۱-آلکیل-۲-آریل-ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدینیوم پرکلرات (۵۹) با استفاده از واکنش مشتقات پیریمیدین (۵۴) با برموفنیل اتانون‌های (۵۷) در شرایط ماکروویو در سال ۲۰۰۸ طبق روش زیر انجام شده است [۱۵].



$R^1 = \text{Me, Et, Bu, cyclopropyl}$

$R^2 = 4\text{-I, 4-Cl, H}$

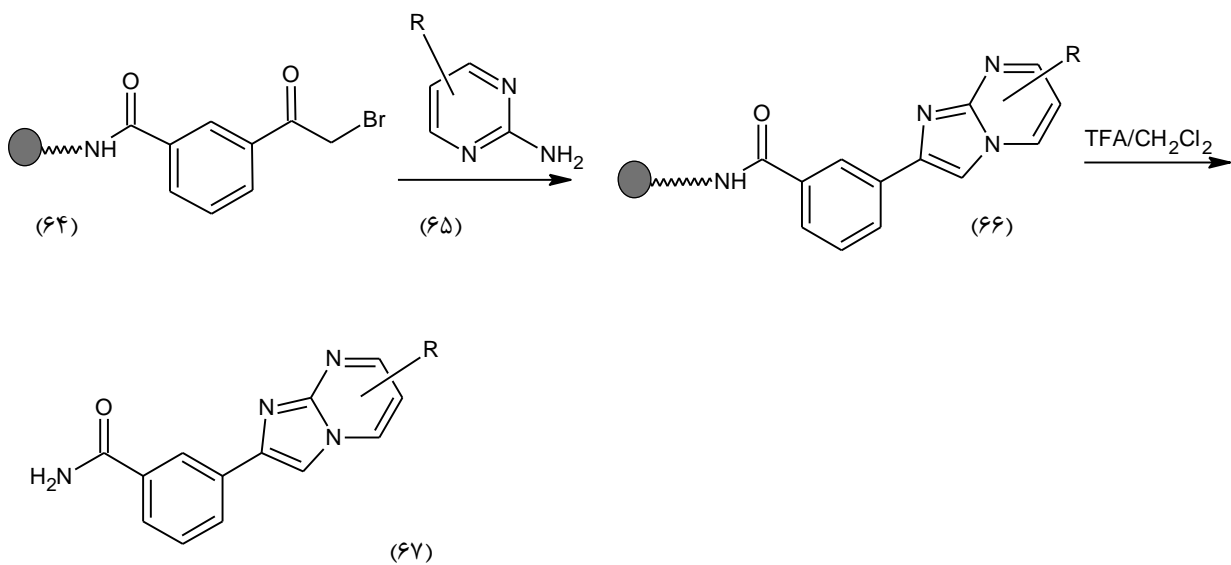
یک روش کوتاه که برای سنتز مشتقات ۲،۳-ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۳، استفاده از ماکروویو است، به این ترتیب که از واکنش ۲-آمینوپیریمیدین (۴) با α -برموکتون‌های (۵۵) و (۶۰) و α -برمواستر (۲۰) مشتقات گوناگون ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین (۶۱)، (۶۲) و (۶۳) سنتز شده است، این مشتقات فعالیت بیولوژیکی داشته و از آن‌ها برای درمان انواع سرطان و التهاب استفاده می‌شود [۱۶].



همچنین سنتز مشتقات ۳-(۳-آمینو کربونیل فنیل) ایمیدازو[۱،۲-ا]پیریمیدین (۶۷) با

استفاده از واکنش تراکمی بین α -برموکتون (۶۴) و مشتقات آمینوپیریمیدین (۶۵) در فاز جامد

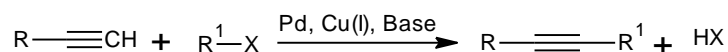
طبق روش زیر انجام شده است [۱۷].



R=6-Br, 6-MeO, 6-Cl

۱-۲- واکنش سونوگاشیرا^۸

اولین بار در سال ۱۹۷۵، تشکیل پیوند کربن-کربن بین یک آلکین انتهایی با آریل هالیدها و وینیل هالیدها انجام شد، که جفت شدن سونوگاشیرا^۹ نامیده شد [۱۸].



X=I, Br, Cl, OTf

R¹=Ar, Alkenyl

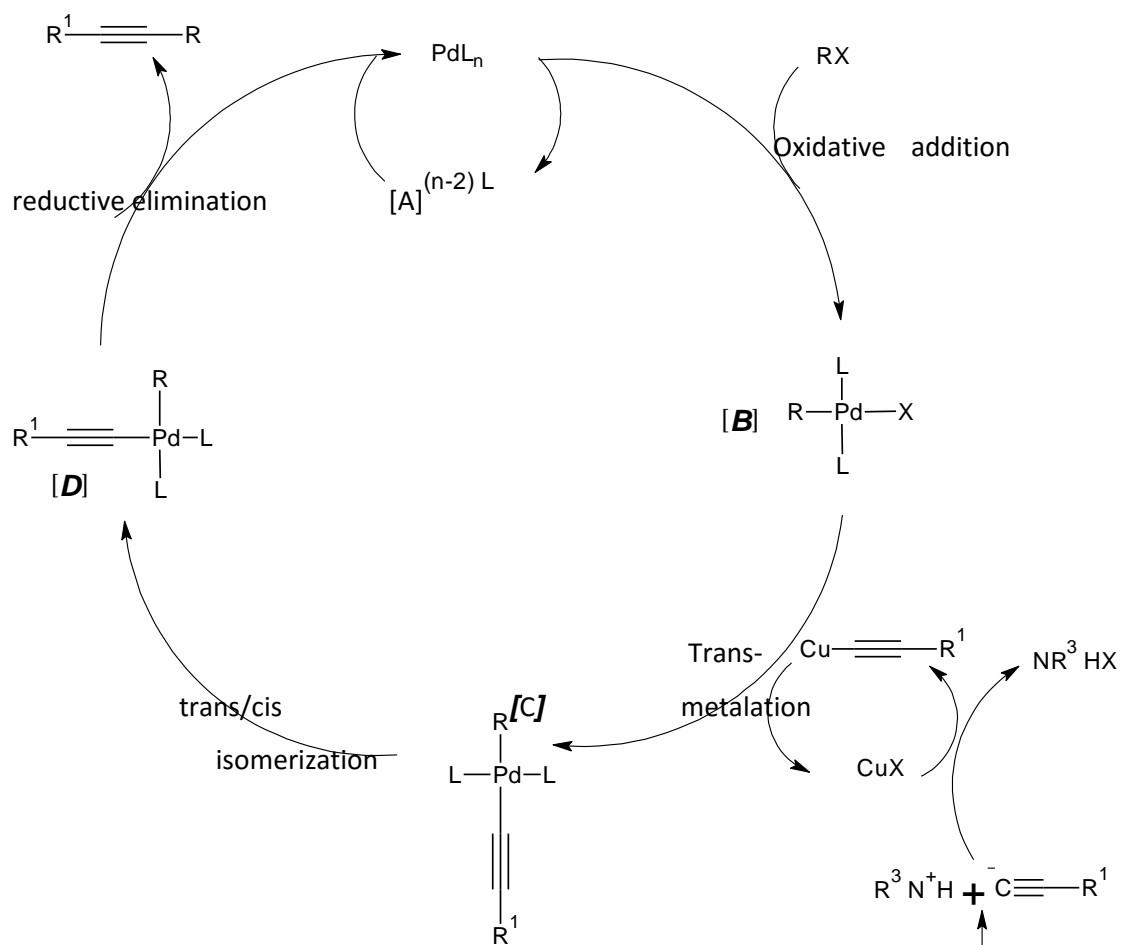
کاتالیزگرهای استفاده شده در این واکنش، کمپلکس پالادیم صفر و نمک مس (I) می باشد. در این واکنش از کمپلکس های پالادیم- فسفین نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم استفاده می شود که کمپلکس پالادیم از طریق فرایند «افزایش اکسایشی»^{۱۰} تداخل در پیوند کربن-هالوژن را انجام داده و هالیدهای آلی را فعال می کند، ولی اغلب کمپلکس های پالادیم (II) در دسترس می باشند که در واکنش از طریق مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می یابند. از طرف دیگر، هالیدهای مس (I) با آلکین انتهایی در حضور یک باز مانند تری اتیل آمین واکنش داده و استیلیدمس (I) را تولید می کند که به عنوان یک واکنش گر فعال در واکنش های جفت شدن مورد استفاده قرار می گیرد. طرح (۱-۱) مکانیسم واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید، مس (I) یدید و باز تری اتیل آمین نشان می دهد.

در این چرخه ی کاتالیستی ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر [A] در عمل تداخل با آریل هالید در یک فرایند «افزایش اکسایشی» به پالادیم (II) تبدیل شده، کمپلکس [B] به دست می آید. این کمپلکس با استیلیدمسی که در چرخه مس تولید می شود وارد واکنش شده و کمپلکس [C] را ایجاد می کند. کمپلکس [D] از طریق ایزومری شدن ترانس به سیس کمپلکس [C] تشکیل می شود.

⁸. Sonogashira reaction

⁹. Sonogashira coupling

¹⁰. Oxidative addition



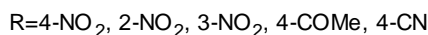
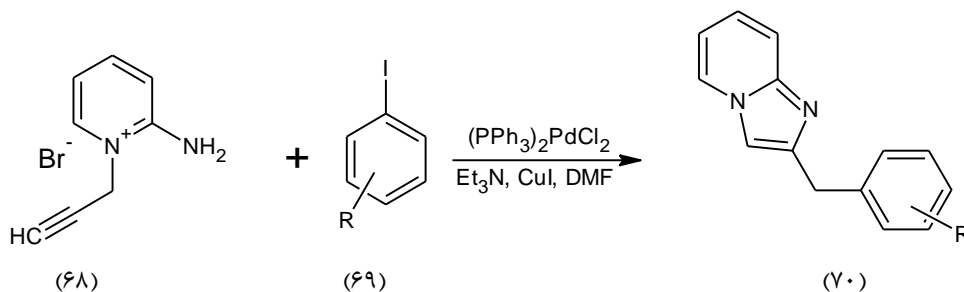
طرح (1-1)

در نهایت، محصول واکنش طی فرایند «حذف کاهش»¹¹ با تولید پالادیم صفر جداسازی می‌گردد. به نظر می‌رسد در این چرخه کاتالیزوری، استیلیدمس از طریق فرایند «حذف کاهش» پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می‌دهد. وجود بازهای آلی و معدنی نظیر سزیم کربنات و تری‌اتیل‌آمین برای خنثی کردن هیدروژنهالید که محصول جانبی واکنش سونوگاشیرا می‌باشد ضروری است. این واکنش باید در جو خنثی انجام گیرد تا از اکسید شدن پالادیم صفر جلوگیری گردد، البته

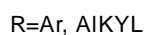
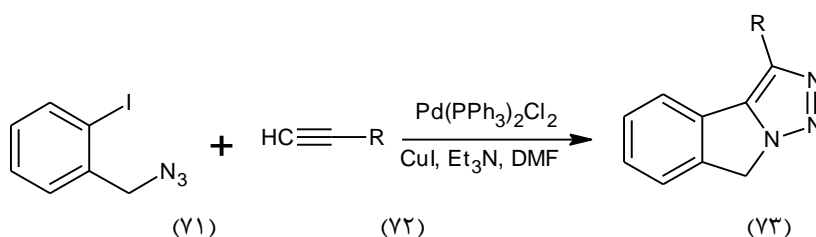
¹¹. Reductive elimination

به تازگی با توسعه‌ی کاتالیزگرهای آلی فلزی پالادیم، شرایط به گونه‌ای فراهم شده که این واکنش در شرایط اتمسفر نیز انجام پذیرد. [۱۸]

۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل) پیریدینیوم برمید (۶۸) با مشتقات یدوبنز (۶۹) در حضور بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید، مس (I) یدید و باز تری‌اتیل‌آمین در دی‌متیل‌فرمامید، از طریق جفت شدن سونوگاشیرا مشتقات آریل‌ایمیدازو [۱-۲،a-پیریمیدین (۷۰) را می‌دهد [۱۹].



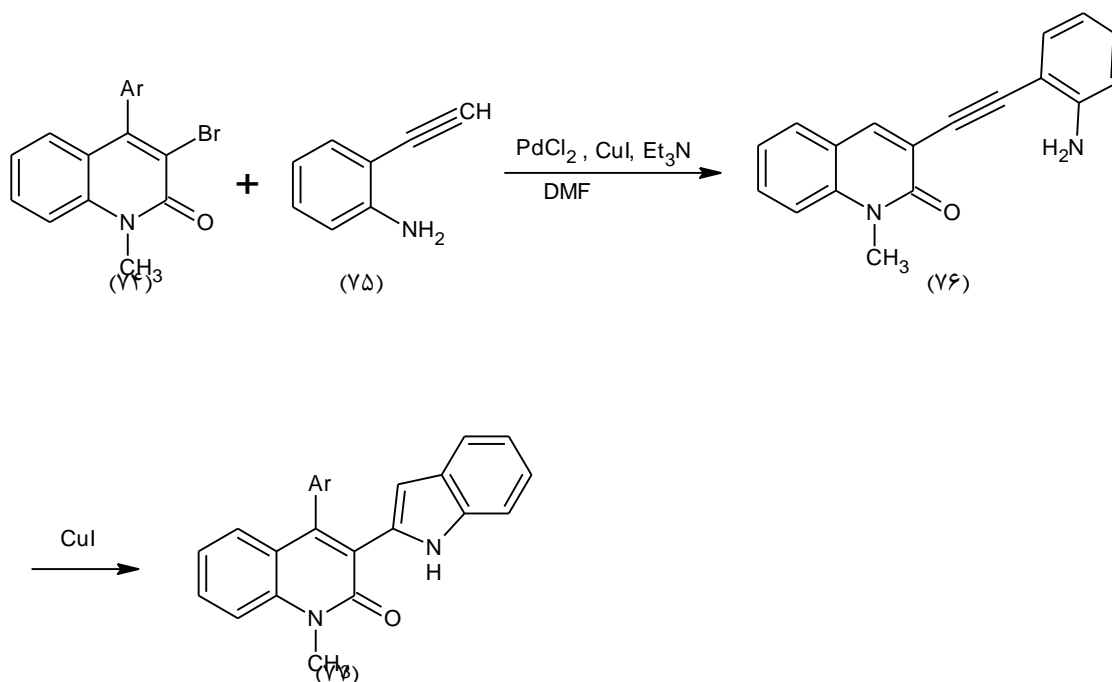
یک روش جالب از سنتز هتروسیکل‌ها، که در آن از جفت شدن سونوگاشیرا استفاده شده است، سنتز ایزوایندول‌های جوش خورده با تری‌آزول (۷۳) می‌باشد که با استفاده از واکنش اورتو یدو-بنزیل‌آزید (۷۱) و مشتقات استیلن (۷۲) به طریق زیر تهیه می‌شود [۲۰].



جفت شدن سونوگاشیرا ۳-برمو-۴-آریل‌کینولین-۲(۱H)-اون (۷۴) با اتنیل‌آنیلین (۷۵) در حضور کاتالیزگر PdCl₂ و CuI در دی‌متیل‌فرمامید، منجر به سنتز ترکیب (۷۶) می‌شود. سپس در

مرحله‌ی بعدی، واکنش حلقوی شدن صورت گرفته و ترکیب‌های ۱H-ایندول-۲-ایل-(۴-آریل)-۱-

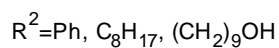
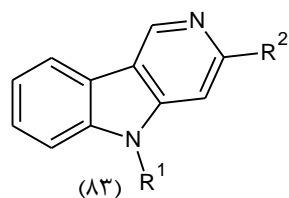
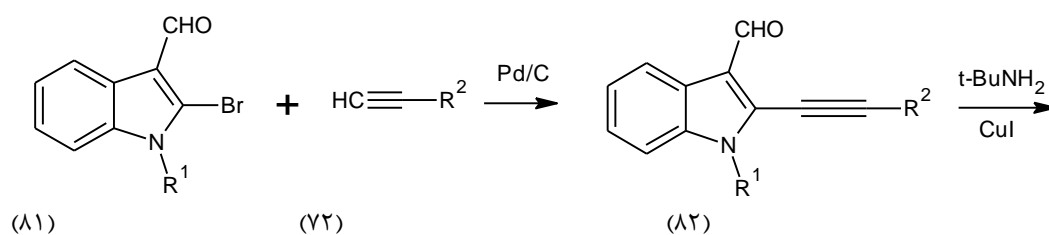
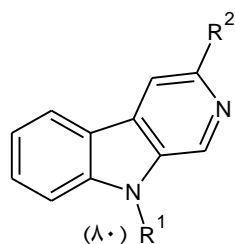
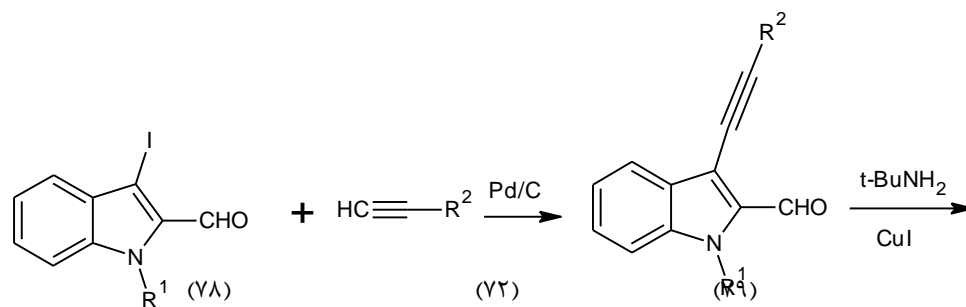
متیل-کینولین-۲-(۱H)-اون (۷۷) تشکیل می‌گردد [۲۱].



مشتقات β و γ کاربولین (۸۰) و (۸۳) از طریق واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ۳-

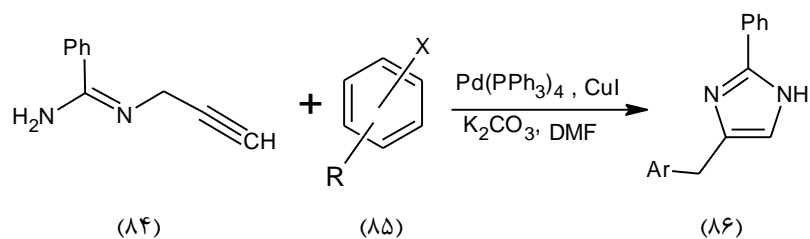
یدوایندول-۲-کربوکسالدئیدهای (۷۸) و ۲-برموایندول-۳-کربوکسالدئیدهای (۸۱) با مشتقات

استلینی (۷۲) و سپس حلقوی شدن محصولات جفت شدن، به طریق زیر به دست می‌آیند [۲۲]:

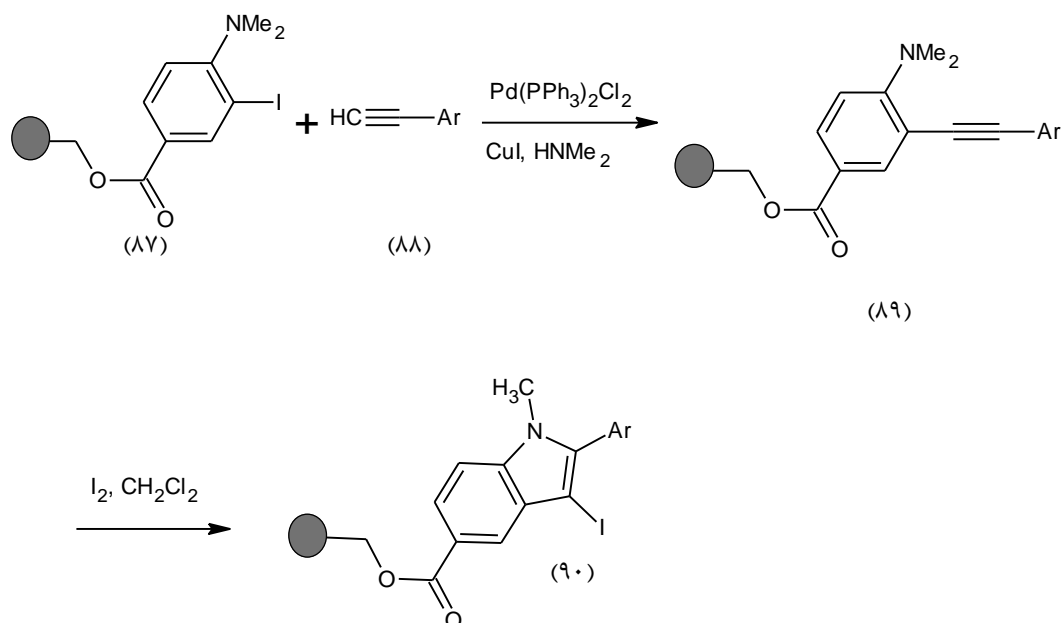


در روشی دیگر که توسط ابیت^{۱۲} و همکارانش پیشنهاد شده است، فنیلایمیدازول (۸۶) از طریق جفت شدن سونوگاشیرا N-پروپارژیل بنزآمیدین (۸۴) و مشتقات آریل هالید (۸۵) به طریق زیر سنتز می‌شود [۲۳].

¹².Abbiat



لاروک^{۱۳} روشی با بازدهی بالا را برای سنتز ۳-یدوایندول (۹۰) روی سطح جامد پیشنهاد کرده است. در این روش از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ترکیب (۸۷) با استیلن (۸۸) در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید و باز تری اتیل آمین، آلکینیل آنیلین (۸۹) به دست می آید که در ادامه حلقوی شدن آن به وسیله ی ید در دی کلرومتان، ۳-یدوایندول (۹۰) تولید می شود [۲۴].

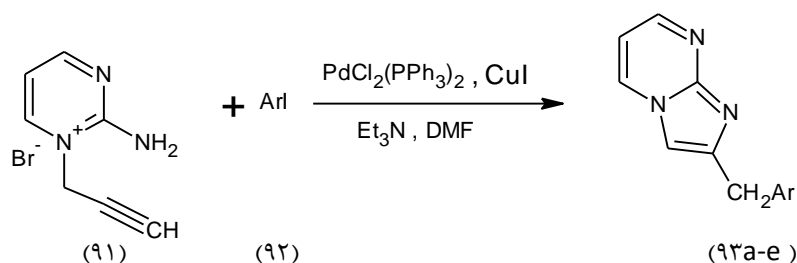


فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

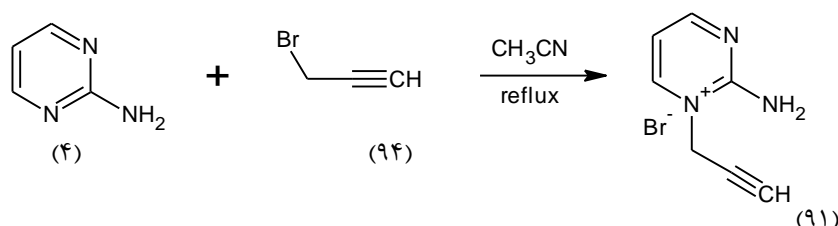
۲- بحث و بررسی نتایج

ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع در سنتز انواع حشره‌کش‌ها و سنتز داروهای ضد درد و ضد التهاب مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین با توجه به اهمیت و کاربرد این ترکیبات، مشتقات جدیدی از ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین (۹۳a-e) از طریق واکنش ۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل)پیریمیدینیوم‌برمید (۹۱) با آریل‌یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل‌فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید تهیه گردید.



۲-۱- سنتز ۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل)پیریمیدینیوم‌برمید

از واکنش ۲-آمینوپیریمیدین (۴) با پروپارژیل‌برمید (۹۴) در اثر رفلکس در حلال استونیتریل، ۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل)پیریمیدینیوم‌برمید (۹۱) با دمای ذوب ۲۲۰-۲۲۲ °C و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ تهیه شد.



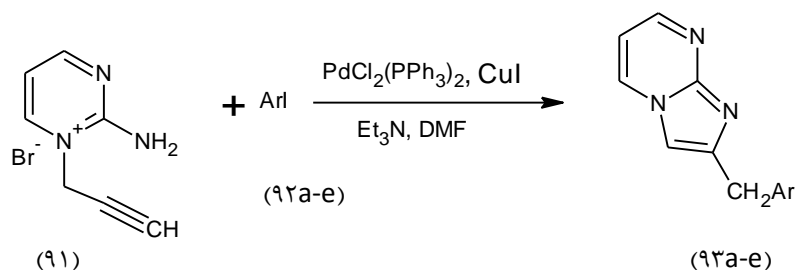
طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون (H_a) گروه پروپینیل را به صورت سه‌تایی در δ ۳/۸۰ ppm و پروتون‌های (H_b) مربوط به متیلن به صورت دوتایی در δ ۵/۱ ppm مشاهده می‌شود. پروتون‌های پیریمیدین در δ ۸/۹۲-۷/۱ ppm ظاهر می‌شوند، که اختصاص پیک‌ها به پروتون در پیریمیدین به شرح زیر است. قله دوتایی دوتایی در δ ۷/۱ ppm با

سطح زیر پیک یک پروتون متعلق به (H_c)، پروتون (H_e) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در ۸/۶۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (H_d) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در ۸/۸۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. همچنین در این طیف، پروتون (H_f) مربوط به آمین به صورت یک پیک پهن در ۸/۹۴-۹/۷ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱).

طیف IR این ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه آمین را در ۳۳۰۰^{-۱} cm و پیک‌های جذبی کششی C≡C و CH استیلنی را به ترتیب در ۲۱۰۰ و ۳۳۰۰^{-۱} cm نشان می‌دهد (طیف شماره ۲).

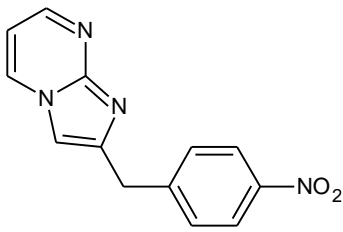
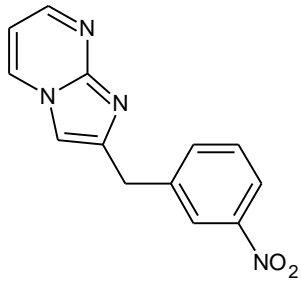
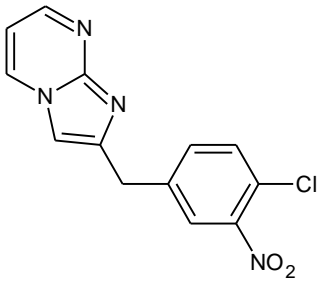
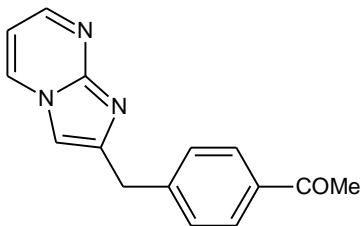
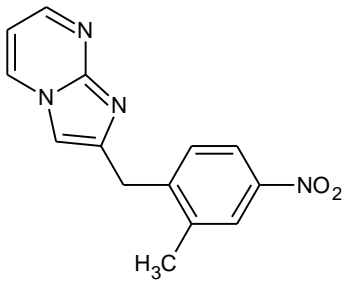
۲-۲- سنتز مشتقات ۲-بنزیل‌ایمیدازو[a-۲,۱] پیریمیدین (۹۳a-e)

از واکنش ۲-آمینو-۱-(۲-پروپنیل) پیریمیدینیوم برمید (۹۱) با آریل‌یدیدهای (۹۲a-e) در حضور کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید در حلال دی‌متیل‌فرامید و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای ۷۰°C در زیر جو آرگون، مشتقات جدیدی از ۲-بنزیل‌ایمیدازو[a-۲,۱] پیریمیدین (۹۳a-e) به دست آمد. پس از انجام واکنش و حذف حلال، رسوب حاصل توسط ستون کروماتوگرافی ستونی و با استفاده از حلال ۳٪ متانول در کلروفرم خالص سازی گردید.



جدول (۳-۱) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲-بنزیل‌ایمیدازو[a-۲,۱] پیریمیدین (۹۳a-e) را نشان می‌دهد. مقدار بهینه‌ی کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید به ترتیب ۳/۵٪ و ۷/۵٪ مقدار مول آریل‌یدید می‌باشد.

جدول (۱-۳) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲-بنزیل‌ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین

دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)	ساختار	ترکیب
۱۵۴-۱۵۵	۶۸		۹۳a
۱۱۸-۱۱۹	۵۰		۹۳b
۲۵۰-۲۵۱	۶۵		۹۳c
۱۳۶-۱۳۷	۵۷		۹۳d
۲۴۶-۲۴۷	۵۲		۹۳e

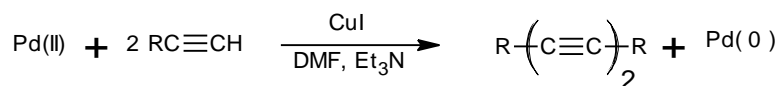
۳-۲- مکانیسم واکنش

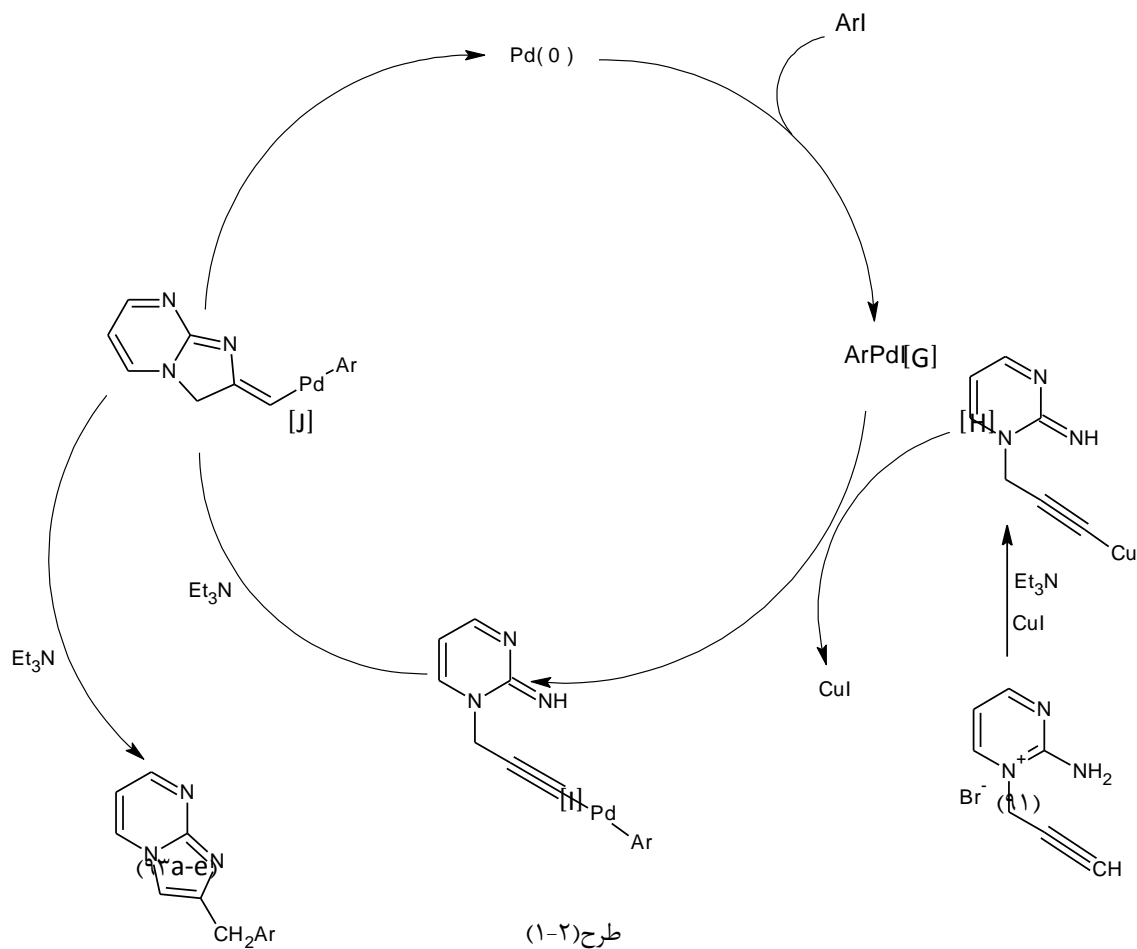
در این واکنش‌ها، کاتالیزگر پالادیم صفر نقش اصلی را داشته و در محیط واکنش از کاهش پالادیم(II) به وجود می‌آید، از آنجا که پالادیم صفر نسبت به اکسیژن حساس بوده و به سرعت اکسید می‌گردد، بنابراین تمام این واکنش‌ها باید زیر جو آرگون صورت گیرد.

طرح (۱-۲) مکانیسم پیشنهادی سنتز ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین (۹۳a-e) را نشان می‌دهد. در این طرح مکانیسم واکنش پالادیم(II) و کاهش آن به پالادیم صفر در هنگام واکنش دیده می‌شود.

در این مکانیسم ابتدا پالادیم(II) در اثر واکنش با ترکیب (۹۱) به پالادیم صفر کاهش می‌یابد در مرحله‌ی بعد پالادیم صفر تولید شده در پیوند آریل‌یدید وارد شده و با تشکیل کمپلکس [G] دوباره به پالادیم(II) تبدیل می‌گردد. از طرف دیگر ترکیب (۹۱) در محیط بازی در حضور کاتالیزگر کمکی مس (I) یدید به نمک مس [H] تبدیل می‌گردد. در ادامه، از واکنش [H] با کمپلکس [G]، ابتدا کمپلکس [I] به دست می‌آید که پس از واکنش حلقه زایی، کمپلکس [J] را تولید می‌کند. در نهایت در حضور باز تری‌اتیل‌آمین، یک جابجایی پیوند دوگانه صورت گرفته و مشتقات ۲-بنزیل‌ایمیدازو[۱،۲-a]پیریمیدین (۹۳a-e) تهیه می‌شود.

وجود گروه‌های الکترون‌کشنده نظیر نیترو، کلرو یا سیانو بر روی آریل‌یدید برای انجام واکنش ضروری بوده، همچنین بهره‌ی واکنش را زیاد می‌کنند.





۴-۲- شواهد طیفی مشتقات ۲-بنزیل ایمیدازول [a-۲،۱] پیریمیدین

۴-۲-۱- شواهد طیفی ترکیب ۲-(۴-نیتروبنزیل) ایمیدازول [a-۲،۱] پیریمیدین (۹۳a)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) مربوط به متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۳۵ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه‌ی پیریمیدین و آریل به صورت چندتایی در δ ۶/۹-۸/۸۰ ppm با سطح زیر پیک هفت پروتون مشاهده می‌شود. پروتون (H_b) مربوط به حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در δ ۶/۹۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_d) مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی در δ ۷/۵۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های (H_e) مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی در δ ۸/۲۰ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_f) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در δ ۶/۹۳ ppm

δ ۸/۴۰ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (H_g) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در δ ۸/۵۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون (H_c) مربوط به ایمیدازول در δ ۷/۵۵ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ی ۳).
در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در 1340 و 1520 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ی ۴).

۲-۴-۲- شواهد طیفی ترکیب ۲-(۳-نیتروبنزیل) ایمیدازول [a-۲,۱]پیریمیدین (۹۳b)
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) مربوط به متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۲۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه-ی پیریمیدین و آریل به صورت چندتایی در δ ۶/۹۲-۸/۹۶ ppm با سطح زیر پیک هفت پروتون مشاهده می‌شود. پروتون (H_b) مربوط به حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در δ ۷/۰۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_e)، (H_d)، (H_f) و (H_g) مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت چندتایی در δ ۷/۶۸-۸/۳ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون، پروتون (H_h) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در δ ۸/۴۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (H_t) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در δ ۸/۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون (H_c) مربوط به ایمیدازول در δ ۷/۵۸ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ی ۵).

در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در 1358 و 1521 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ی ۶).

۲-۴-۳- شواهد طیفی ترکیب ۲-(۴-کلرو-۳-نیتروبنزیل) ایمیدازول [a-۲,۱]پیریمیدین (۹۳c)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) مربوط به متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۲۰ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه-ی

پیریمیدین و آریل به صورت چندتایی در $\delta 6/89-9/01$ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شود. پروتون (H_b) مربوط به حلقه‌ی پیریمیدین به صورت چهارتایی در $\delta 7/01$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_d) و (H_e) مربوط به حلقه‌ی فنیل و پروتون (H_c) مربوط به ایمیدازول به صورت چندتایی در $\delta 7/7$ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون (H_f) مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (H_g) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 8/44$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (H_h) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 8/91$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو به ترتیب در 1340 و 1522cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۸).

۴-۴-۲- شواهد طیفی ترکیب ۲-(۴-استیل‌بنزیل) ایمیدازول [a-۲،۱] پیریمیدین (۹۳d)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) مربوط به گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 2/55$ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های (H_b) مربوط به گروه متیلن به صورت دوتایی در $\delta 4/16$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های حلقه‌ی پیریمیدین و آریل به صورت چندتایی در $\delta 6/9-8/90$ ppm با سطح زیر پیک هفت پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون (H_c) مربوط به حلقه‌ی پیریمیدین به صورت چهارتایی در $\delta 7/01$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (H_d) مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی در $\delta 7/47$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های (H_f) مربوط به حلقه‌ی فنیل به صورت دوتایی در $\delta 7/90$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_g) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 8/47$ ppm با سطح زیر پیک یک **23** پروتون (H_h) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 8/88$ ppm با سطح زیر پیک مشاهده می‌شوند. پروتون (H_e) مربوط به ایمیدازول در $\delta 7/65$ ppm به صورت یکتایی به سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۹).

۲-۴-۵- شواهد طیفی ترکیب ۲-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل) ایمیدازول[۱،۲-a]پیریمیدین (۹۳e)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون های (Ha) مربوط به گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 2/30$ ppm، زیر پیک DMSO و پروتون های (Hb) مربوط به متیلن به صورت یکتایی در $\delta 4/22$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، قرار دارند. همچنین پروتون های حلقه ی پیریمیدین و آریل به صورت چندتایی در $\delta 6/91-8/92$ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون دیده می شوند. پروتون (Hc) مربوط به حلقه ی پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 7/01$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (He) مربوط به حلقه ی فنیل به صورت دوتایی در $\delta 7/6$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون های (Hf) و (Hg) مربوط به حلقه ی فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7/87-8/20$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (Hh) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 8/47$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (Ht) مربوط به پیریمیدین به صورت دوتایی دوتایی در $\delta 8/87$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می شوند. پروتون (Hd) مربوط به ایمیدازول در $\delta 7/4$ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود (طیف شماره ی ۱۰).

در طیف IR ترکیب که در قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی متقارن و نامتقارن

گروه نیترو به ترتیب در 1342 و 1518cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ی ۱۱)

۲-۵- نتیجه گیری

سیعی بر روی ایمیدازو پیریمیدین ها

مطالعه متون علمی شیمی نشان می ده 24

ال حاضر گروه های تحقیقاتی در این

به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی آنها

زمینه فعال می باشند. ما نیز در این کار پژوهشی سوپ موسی سده ایم با استفاده از کاتالیزگرهای

پالادیم- مس مشتقات جدیدی از ایمیدازول[۱،۲-a]پیریمیدین را با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم و

مس سنتز کنیم. از ویژگی‌های این کار ساده بودن واکنش و امکان تهیه‌ی کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید به راحتی از واکنشگرهای تجاری موجود تهیه می‌شود.

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- روش تهیهی آریلیدها

مخلوطی از آریل آمین (0.036 mol)، اسید سولفوریک غلیظ ($4/2 \text{ ml}$) و آب (30 ml) به مدت یک ساعت در دمای اتاق همزده شد. سپس مخلوط تا دمای صفر درجهی سانتیگراد سرد شد و به آرامی (قطره قطره) به آن محلولی از نیتريت سدیم (0.036 mol) در آب (8 ml) اضافه گردید. دما نباید بیش از 10°C افزایش یابد. مخلوط حاصل به آرامی به محلولی از پتاسیم یدید (0.06 mol) در آب (30 ml) افزوده شد و همزدن به مدت یک ساعت دیگر در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب جدا شد و در

حلال مناسب متبلور گردید. خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش تعدادی از آریل‌یدیدهای سنتز شده در جدول (۱-۳) آمده است.

جدول (۱-۳) خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش تعدادی از آریل‌یدیدها

آریل‌یدید	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)	حلال تبلور
۲-یدونیتروبنزن	۵۱-۵۳	۸۰	متانول
۴-یدونیتروبنزن	۱۷۶-۱۷۷	۸۲	اتیل‌استات
۴-کلرو-۲-نیترویدوبنزن	۵۳-۵۶	۹۰	اتانول
۴-کلرو-۳-نیترویدوبنزن	۶۳-۶۵	۸۷	اتانول
۴-یدوبنزن	۱۲۷-۱۲۸	۸۵	اتانول

۲-۳- روش تهیه‌ی کاتالیزگر بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

مخلوط پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵ مول و ۸/۸۵g) و LiCl (۰/۱ مول و ۴/۲۵g) در متانول خشک هم‌زده شد. تری‌فنیل فسفین (۰/۱۱ مول و ۲۷/۵g) به آرامی به مخلوط در حال گردش اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده، در حمام آب رفلاکس شد تا جامد زرد رنگ غیر قابل حل تشکیل گردد. مخلوط سرد شده‌ی جامد پس از صاف شدن با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۲۵].

26

۳-۳- روش تهیه‌ی ۲-آمینو-۱-(۲-پر) بدینیوم برمید (۹۱)

ترکیب ۲-آمینوپیریمیدین (mol) - ر استونیتریل (۱۰ ml) با گرما حل شد. پروپارژیل برمید (۲ ml و ۲۴ mmol) به محلول در حال چرخش اضافه و به مدت یک ساعت رفلاکس گردید. رسوب تشکیل شده صاف و در حلال اتانول متبلور گردید. دمای ذوب محصول ۲۲۰-۲۲۲ °C و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ می‌باشد.

$^1\text{H NMR}$, δ (d_6 -DMSO), $\delta/8.0$ (t, 1H, CH), $\delta/1$ (d, 2H, CH₂), $\delta/1-8/9.2$ (m, 3H, PyH),

$\delta/9.4-9.7$ (br, 1H, NH₂), IR, ν (KBr): $3300, 3200, 2100 \text{ cm}^{-1}$

۳-۴-روش تهیهی مشتقات ۲-بنزیل ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین (۹۳a-e) با استفاده از کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

۲-آمینو-۱-(۲-پروپینیل) پیریمیدینیوم برمید (۱/۲۷ mmol) در دی متیل فرمامید (۵ml) و

تری اتیل آمین (۳ mmol) در جو آرگون به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. مخلوطی از آریل یدید (mmol)

(۰/۷۵)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (۰/۰۵ mmol) و مس (I) یدید (۰/۱ mmol) به

مخلوط واکنش اضافه گردید و هم زدن به مدت ۱۶ ساعت در دمای 70°C یافت. پس از انجام واکنش و

حذف حلال، مخلوط باقیمانده وارد ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی گردید و با حلال ۳٪ متانول در

کلروفرم خالص سازی شد.

۲-(۴-نیتروبنزیل) ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین (۹۳a)

بهره ی واکنش: ۶۸٪

دمای ذوب: $154-155^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$, δ (d_6 -DMSO), $\delta/3.5$ (s, 2H, CH₂), $\delta/9-8/8.0$ (m, 7H, PyH, ArH), $\delta/5.5$ (s, 1H,

CH ایمیدازول), IR, ν (KBr): $1520, 1340 \text{ cm}^{-1}$

۲-(۳-نیتروبنزیل) ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین (۹۳b) ۲۷٪

بهره ی واکنش: ۵۰٪

دمای ذوب: $118-119^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$, δ (d_6 -DMSO), $\delta/2.2$ (s, 2H, CH₂), $\delta/7.1-8/6.6$ (m, 7H, PyH, ArH), $\delta/5.8$ (s,

1H, CH ایمیدازول), IR, ν (KBr): $1521, 1358 \text{ cm}^{-1}$

۲-(۴-کلرو-۳-نیتروبنزیل) ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریمیدین (۹۳c)

دمای ذوب: ۲۵۰-۲۵۱ °C

بهره‌ی واکنش: ۶۵٪

$^1\text{H NMR}$, δ (d_6 -DMSO), ۴/۲۰ (s, ۲H, CH₂), ۶/۸۹-۹/۰۱ (m, ۷H, PyH, ArH, CH

(ایمیدازول), IR, ν (KBr): ۱۵۲۲, ۱۳۴۰ cm^{-1}

۲-(۴-استیل‌بنزیل) ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین (۹۳d)

دمای ذوب: ۱۳۶-۱۳۷ °C

بهره‌ی واکنش: ۵۷٪

$^1\text{H NMR}$, δ (d_6 -DMSO), ۲/۵۵ (s, ۳H, CH₃), ۴/۱۶ (s, ۲H, CH₂), ۶/۹۰-۸/۹۰ (m, ۷H, PyH,

ArH), ۷/۶۵ (s, ۱H, CH (ایمیدازول))

۲-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل) ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین (۹۳e)

دمای ذوب: ۲۴۶-۲۴۷ °C

بهره‌ی واکنش: ۵۲٪

$^1\text{H NMR}$, δ (d_6 -DMSO), ۲/۳۰ (s, ۳H, CH₃), ۴/۲۲ (s, ۲H, CH₂), ۶/۹۱-۸/۹۱ (m, ۶H, PyH,

ArH), ۷/۴ (s, ۱H, CH (ایمیدازول)), IR, ν (KBr): ۱۵۱۸, ۱۳۴۲ cm^{-1}

مراجع

1. Sasaki, S.; Imaeda, T.; Hayase, Y.; Shimizu, Y.; Kasai, S.; Cho, N.; Harada, M.; Suzuki, N.; Furuya, S.; Fujino, M. *Biorganic & Medicinal Chem*, **2002**, *12*, 2073.
2. Katritzky, A. R.; Jiang, Y.; Tu, h.; *J. Org. Chem*, **2003**, *68*, 4935.
3. Rupert, K. C.; Henry, J. R.; Dodd, J. H.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Olini, G. C.; Fahamy, B.; Siekieraka, J. J. *Biorganic & Medicinal Chem*, **2002**, *13*, 347.
4. Mandair, G. S.; Light, M.; Russell, A.; Hursthouse, M.; Bradley, M. *Tetrahedron Lett*, **2002**, *43*, 4267.
5. Parchinsky, V. Z.; Shuvalova, O.; Ushakova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett*, **2006**, *47*, 947.
6. Carballares, S.; Cifuentes, M. M.; Stephenson, G. A. *Tetrahedron Lett*, **2006**, *48*, 2041.
7. Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett*, **2003**, Vol. 5, No. 25, 4835.
8. Gala, D.; DiBenedetto, D. J.; Kugelman, M.; Mitchell, M. B. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 2721.
9. Font, D.; Linden, A.; Herasa, M.; Villalgorido, J. M. *Tetrahedron Lett*, **2006**, *62*, 1433.
10. Karci, F.; Demircal, A.; Sener, I.; Tilki, T. *Dyes and Pigments*. **2006**, *71*, 90.
11. Saczewski, J.; Brzozowska, Z.; Gdaniec, M. *Tetrahedron Lett*, **2005**, *61*, 5303.
12. Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Palmucci, C.; Sepulveda-Arques, J.; Gonzalez Rosende, M. E. *Tetrahedron Lett*, **2006**, *62*, 10408.
13. Pathak, R.; Sanjay, B. *Tetrahedron Lett*, **2007**, *63*, 9448.
14. Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 6691.
15. Claerhout, S.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *J. Comb. Chem*, **2008**, *10*, 580.
16. Ermolat'ev, D. S.; Gimenez, V. N.; Babaev, E. V.; Van der Eycken, E. *J. Comb. Chem*, **2006**, *8*, 659.
17. El Kazzouli S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 6265.
18. Sonogashira, K.; Tohda, Y. *Tetrahedron Lett*, **1975**, *16*, 446.
19. Bakherad, M.; Nasr-Isfahani, H.; Keivanloo, A.; Doostmohammadi, N. *Tetrahedron Lett*, **2008**, *49*, 3819.
20. Chowdhury, C.; Mandal, S. B.; Achari, B. *Tetrahedron Lett*, **2005**, *46*, 8531.
21. Wang, Z. Y.; Wu, J. *Tetrahedron Lett*, **2008**, *64*, 1736.
22. Zhang, H.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett*, **2002**, *43*, 1359.
23. Abbiati, G.; Arcadi, A.; Rossi, V. E. *Tetrahedron Lett*, **2007**, *48*, 8491.
24. Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L. Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *59*, 1571.
25. Moore, J. L.; Stephen M; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *Arkivok*. **2005**, (vi), 287-289.

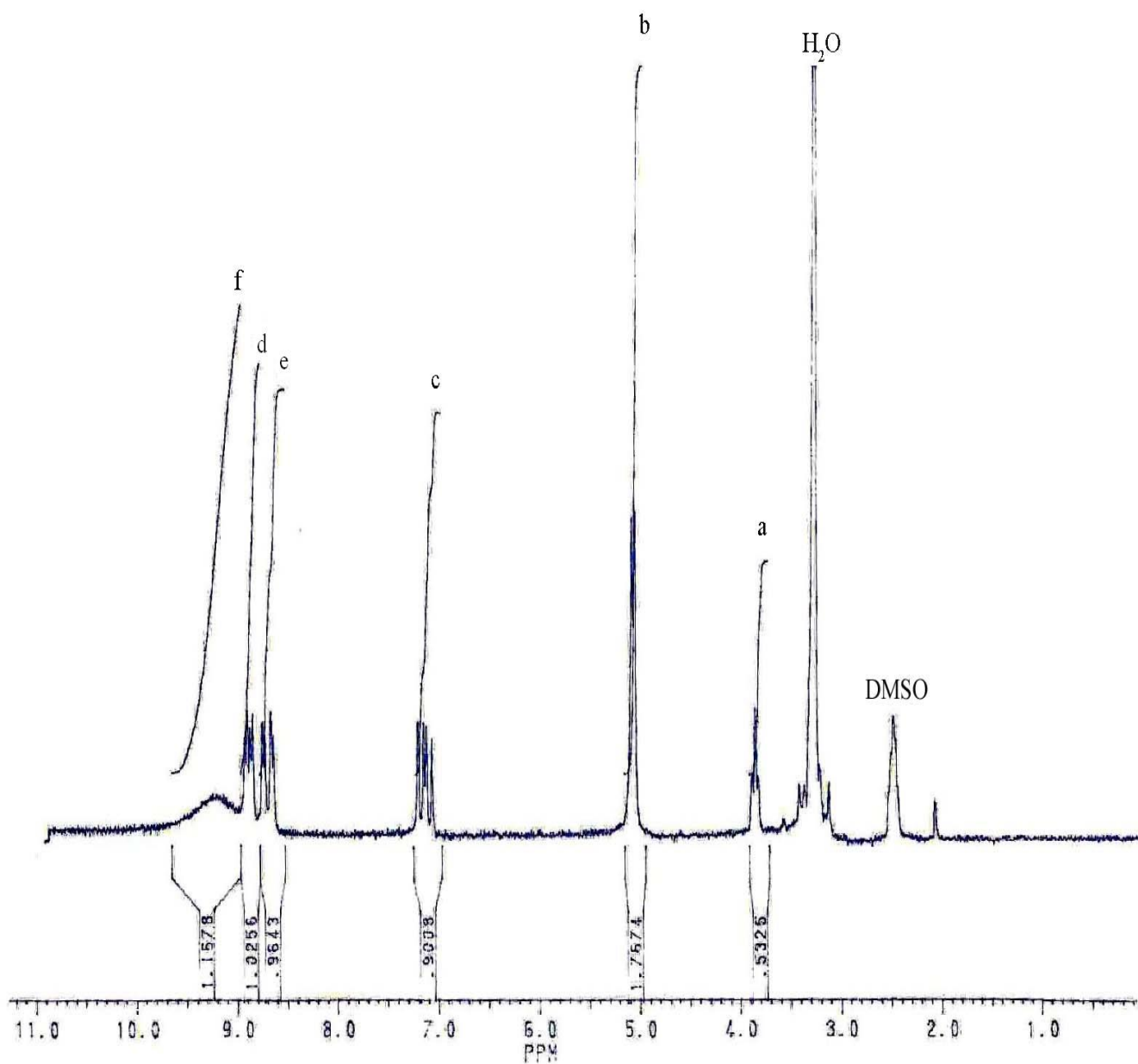
ضمیمہ

دستگاه های استفاده شده

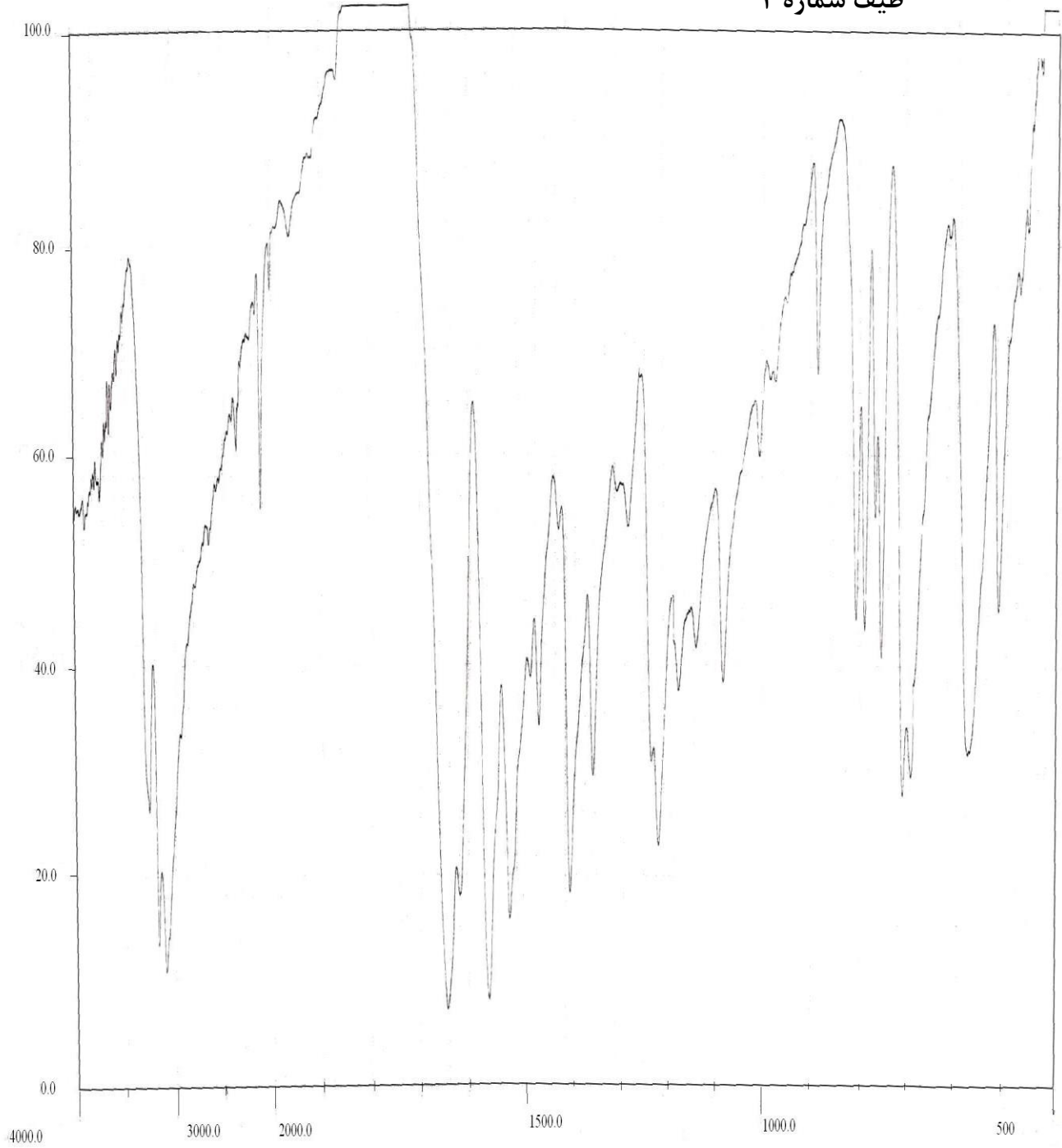
رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) با میدان ۵۰۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شریف و میدان ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف های مادون قرمز (IR) به وسیله‌ی دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقطه‌ی ذوب ترکیبات به وسیله‌ی دستگاه Bamstead اندازه‌گیری شده است.

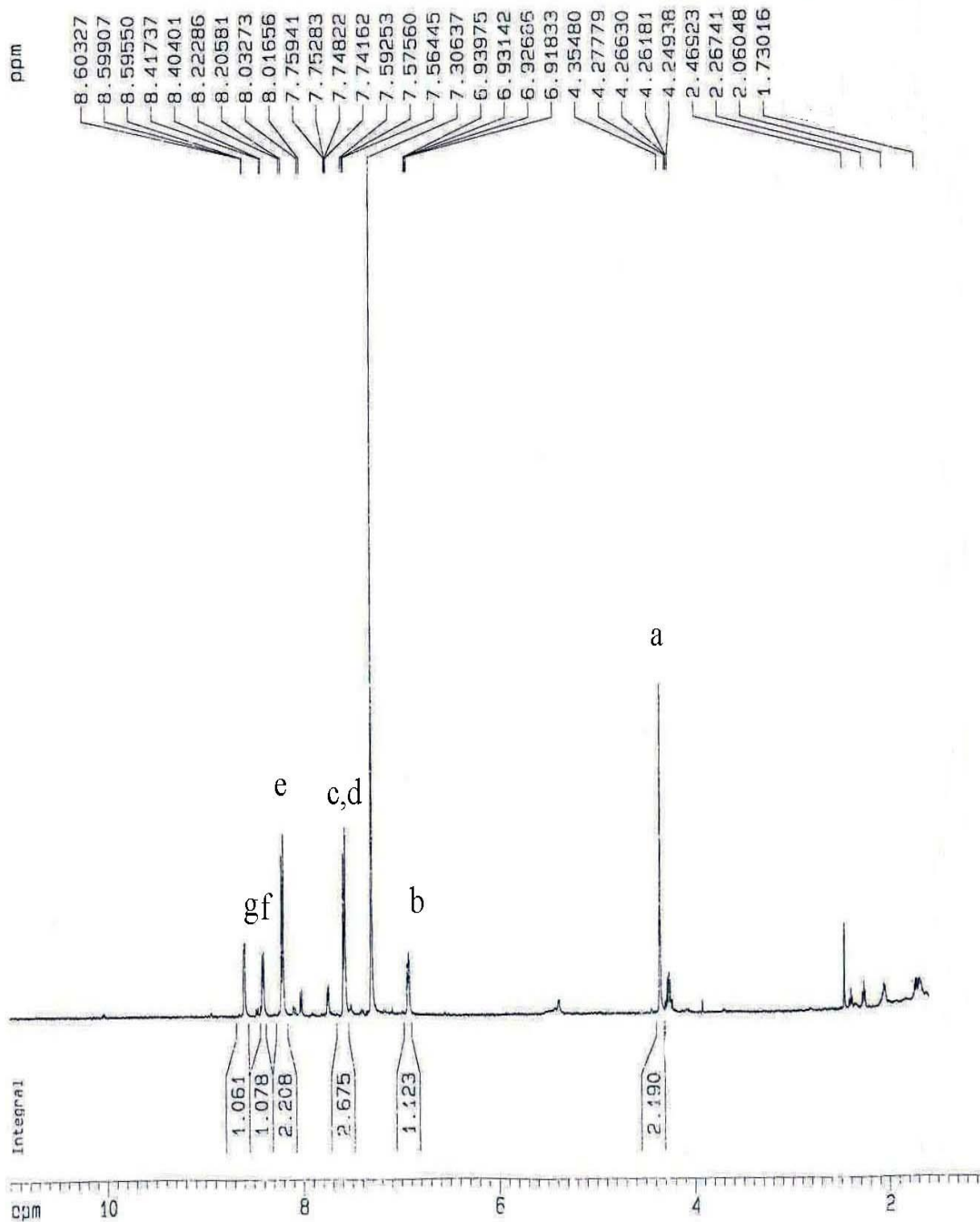
طیف شماره ۱



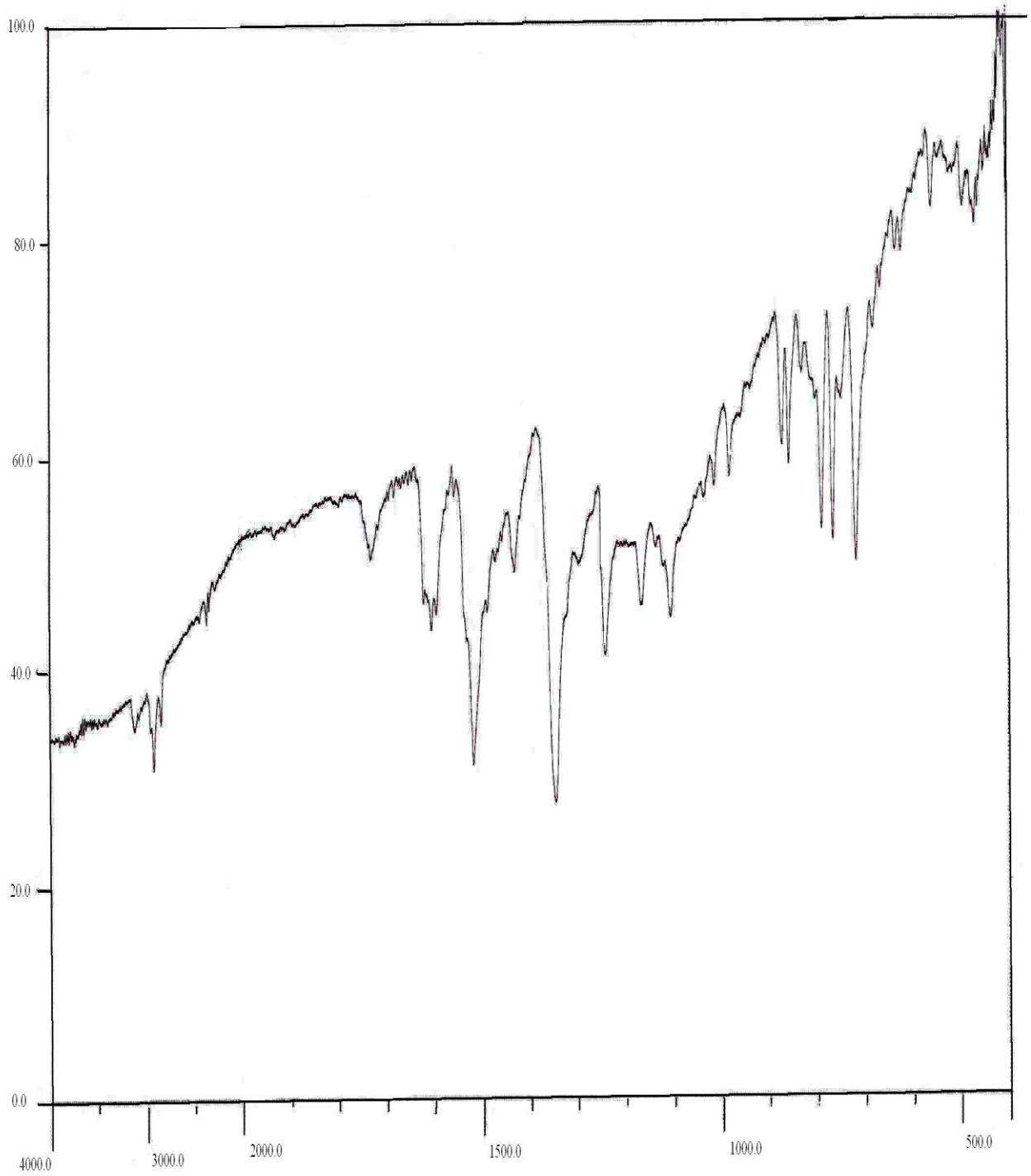
طیف شماره ۲



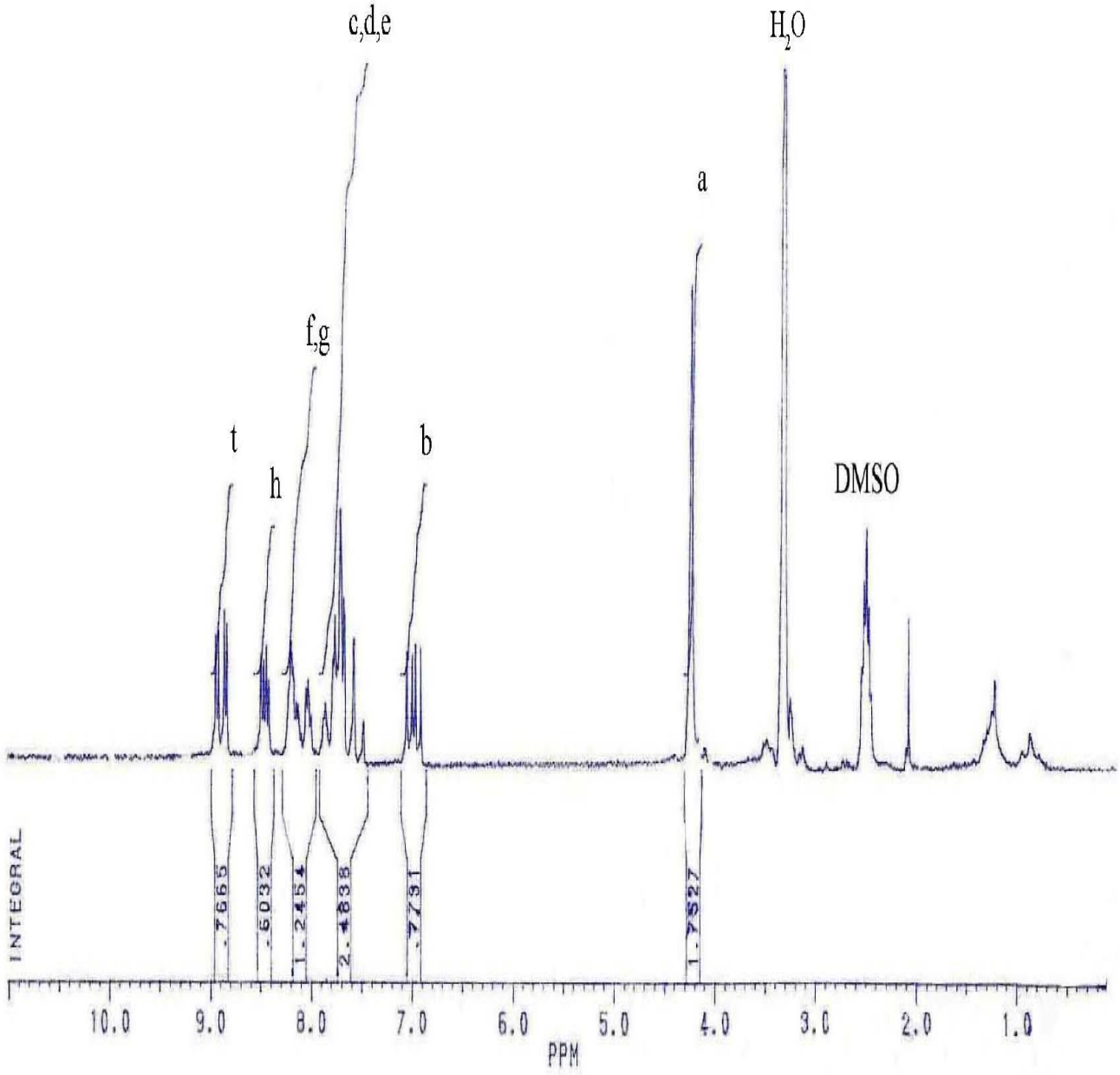
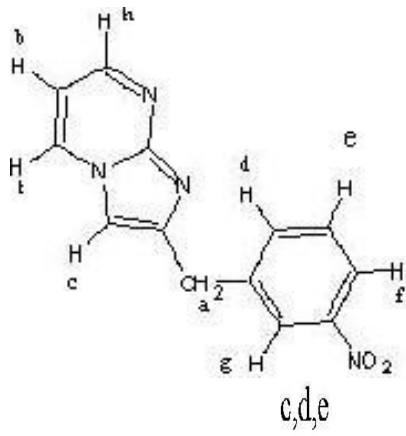
طیف شماره ۳



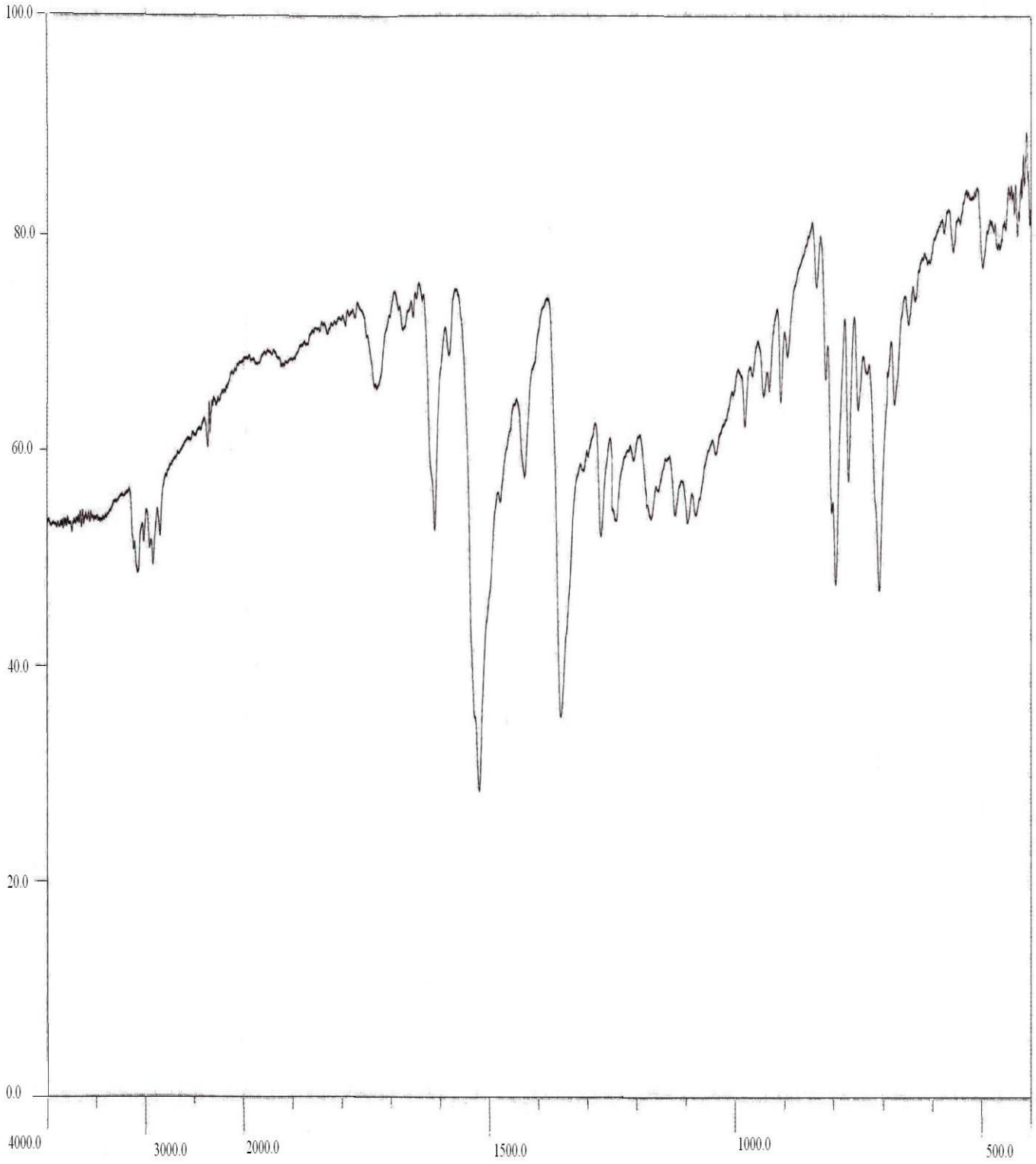
طیف شماره ۴



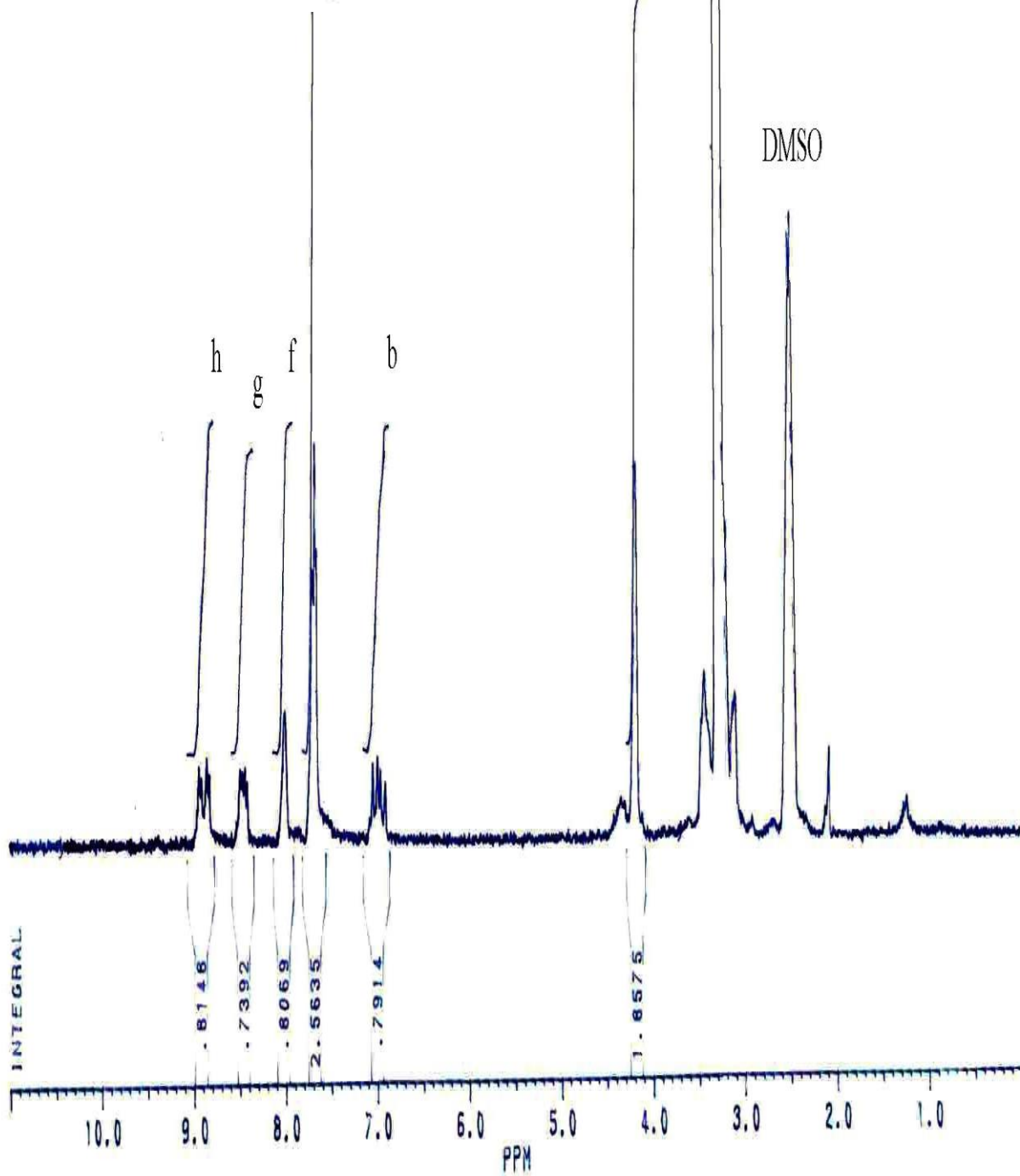
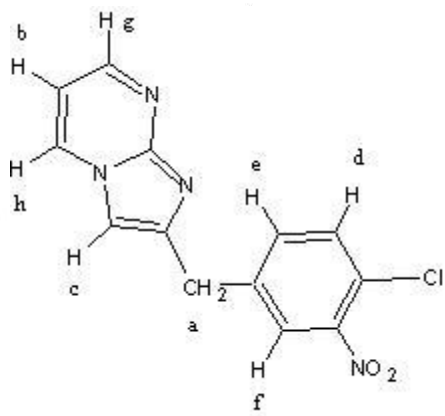
طیف شماره ۵



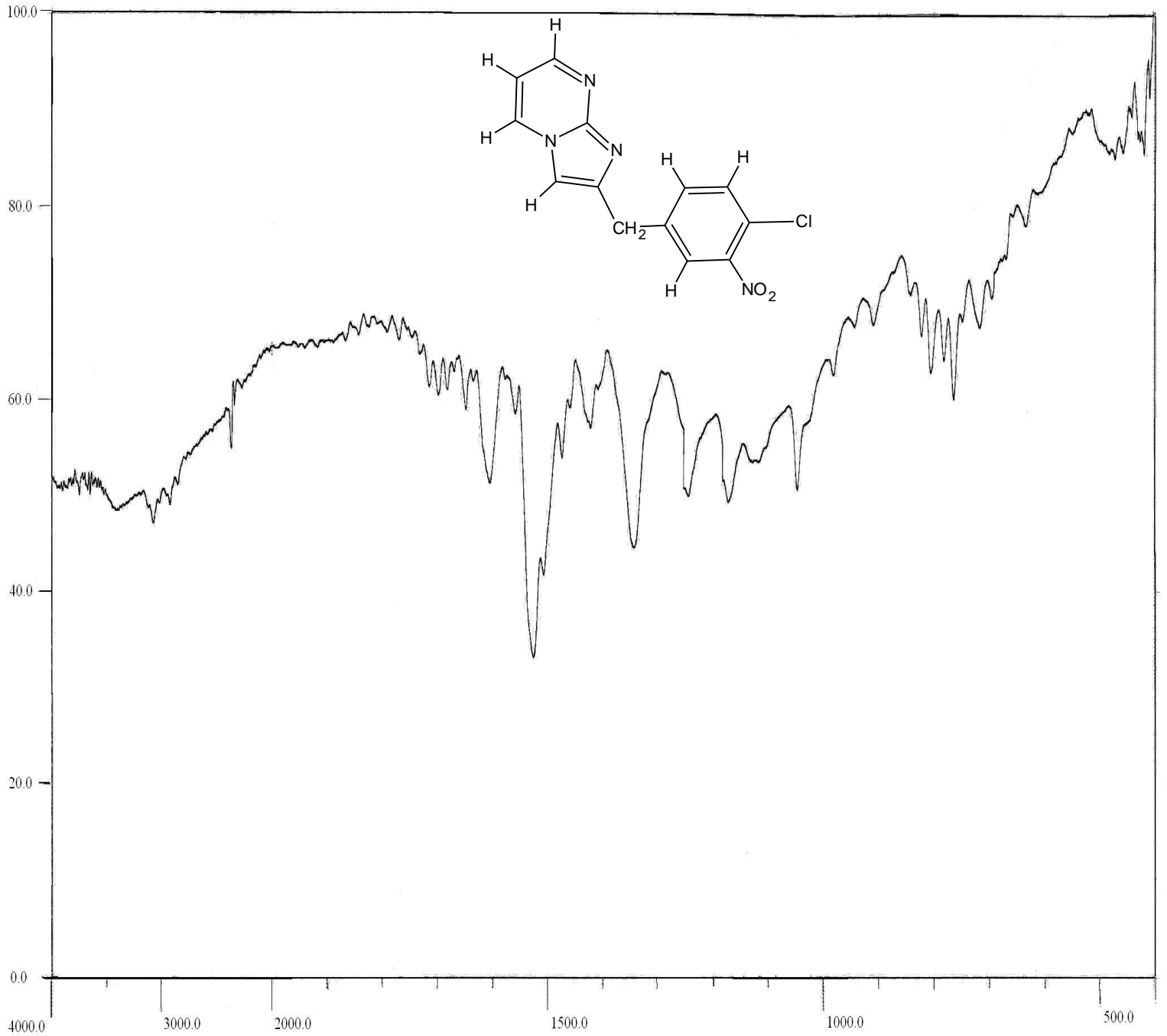
طيف شماره ۶



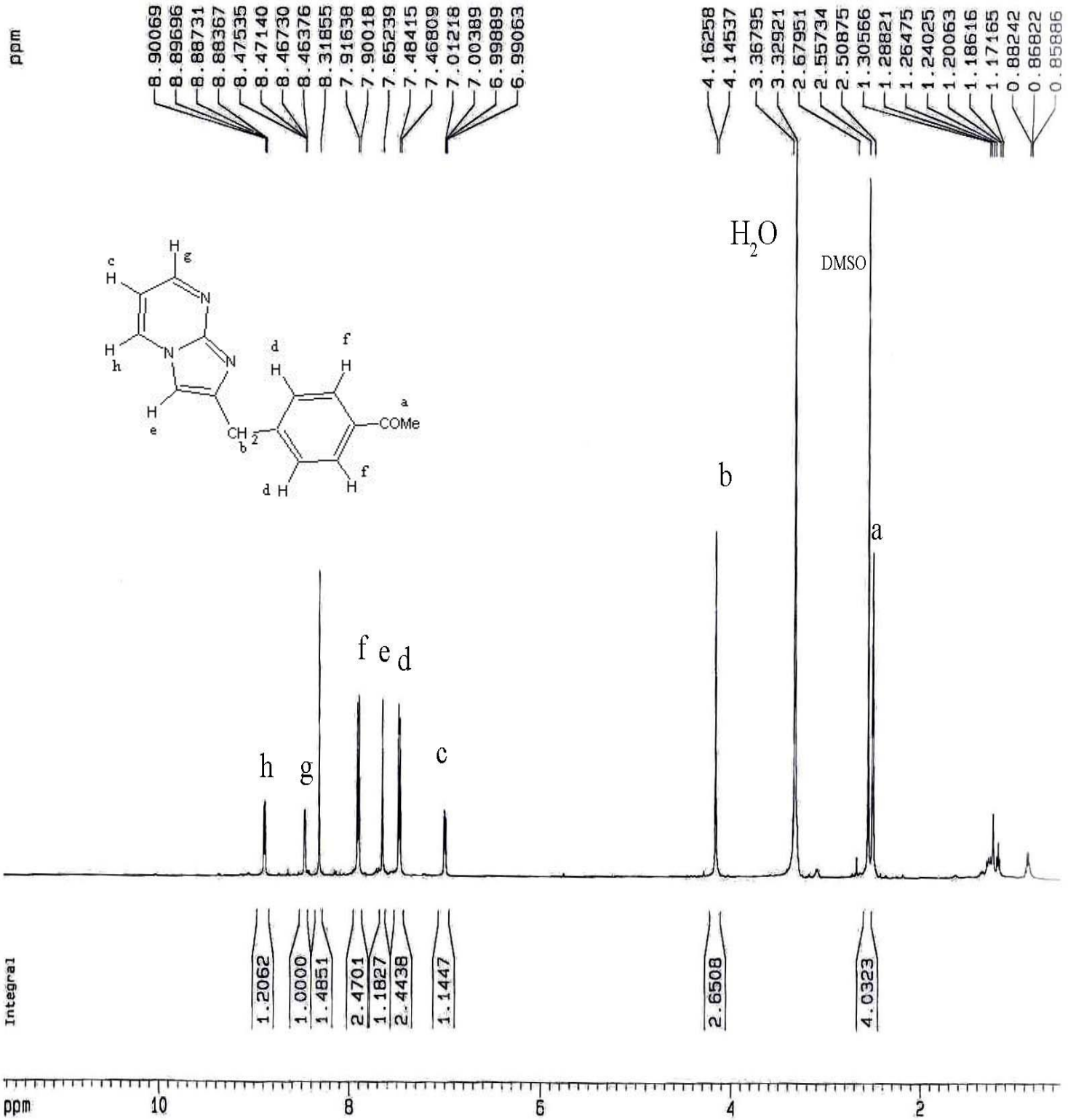
طیف شماره ۷
H₂O



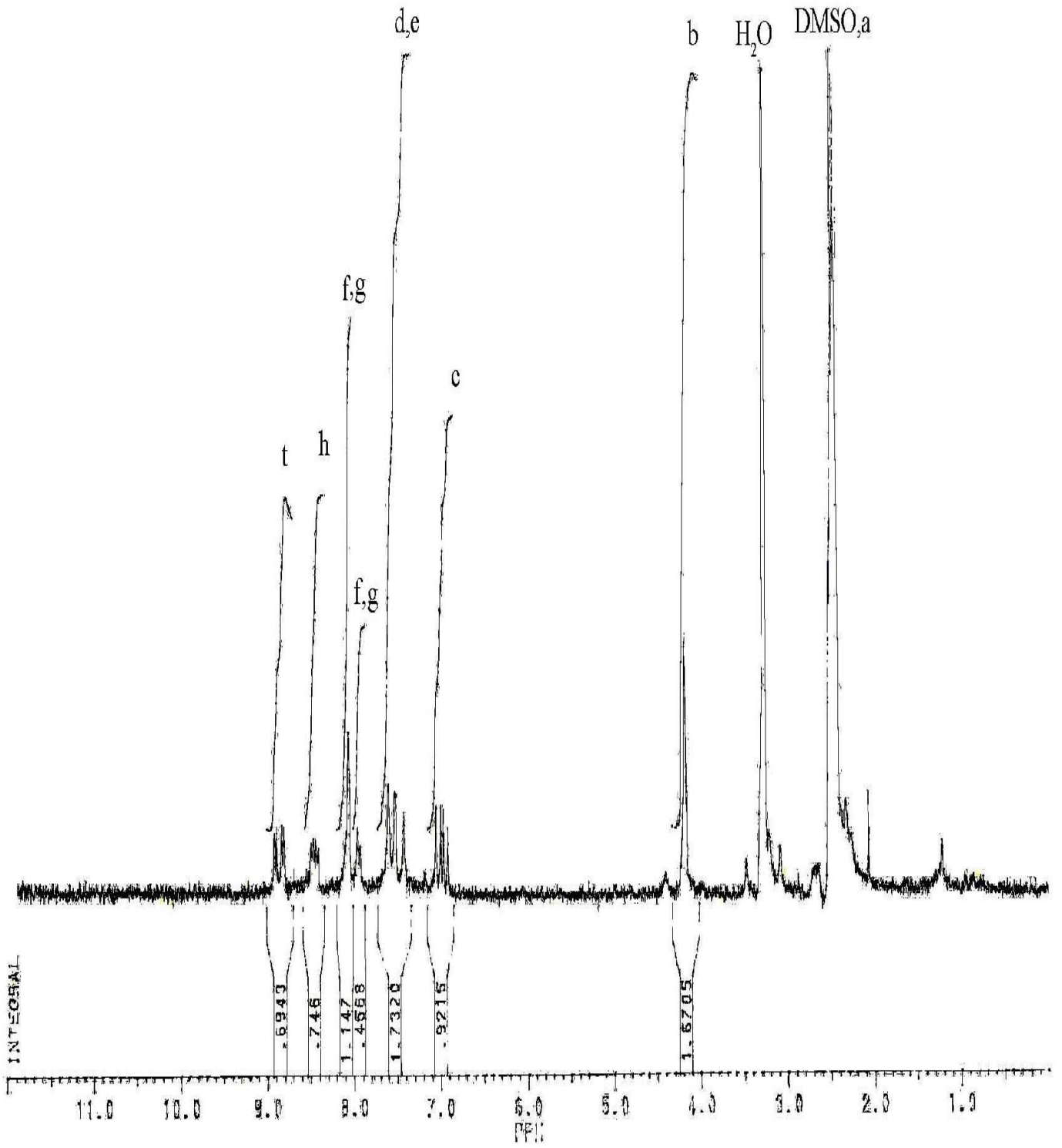
طیف شماره ۸



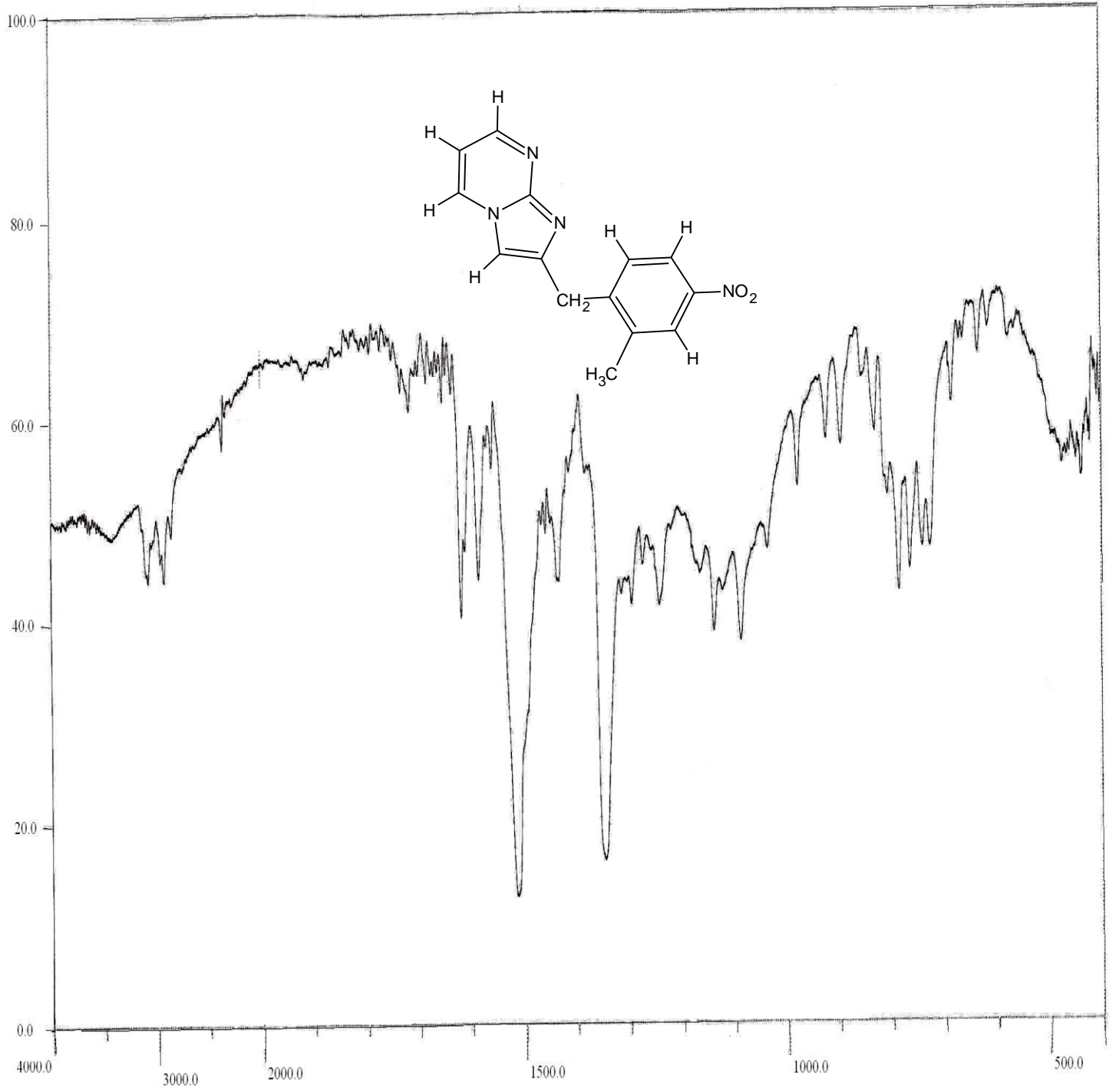
طیف شماره ۹



طیف شماره ۱۰



طیف شماره ۱۱



Abstract

In this work facile synthesis of new derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyrimidines through palladium-catalyzed heteroannulation is reported.

Treatment of 2-aminopyrimidine (4) with propargyl bromide (94) in refluxing acetonitrile affords 2-amino-1-(2-propynyl) pyrimidinium bromide (91) in good yield. When compound (91) was treated in DMF with the aryl halides (92a-g) and triethylamine in the presence of bis(triphenylphosphine)palladium chloride (II) and copper iodide at 70 °C, the 2-arylsubstituted imidazo[1,2-*a*]pyrimidines (93a-g) were obtained in good to high yields. The reactions had to be carried out under an argon atmosphere, and the mixture of DMF and triethylamine had to be degassed prior to use.



Shahrood University of Technology

**Faculty of chemistry
M.Sc. Tesis in Organic Chemistry**

Synthesis of derivatives of pyrimidines by PdCu catalyst

By:
Marzieh mohammadi

Supervisors:
Dr. M. Bakherad
Dr. H. Nasr-Isfahani

January 2010