

دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات جدید تiazولوپیریمیدین ها با استفاده از
کاتالیزگرهای پالادیم - مس

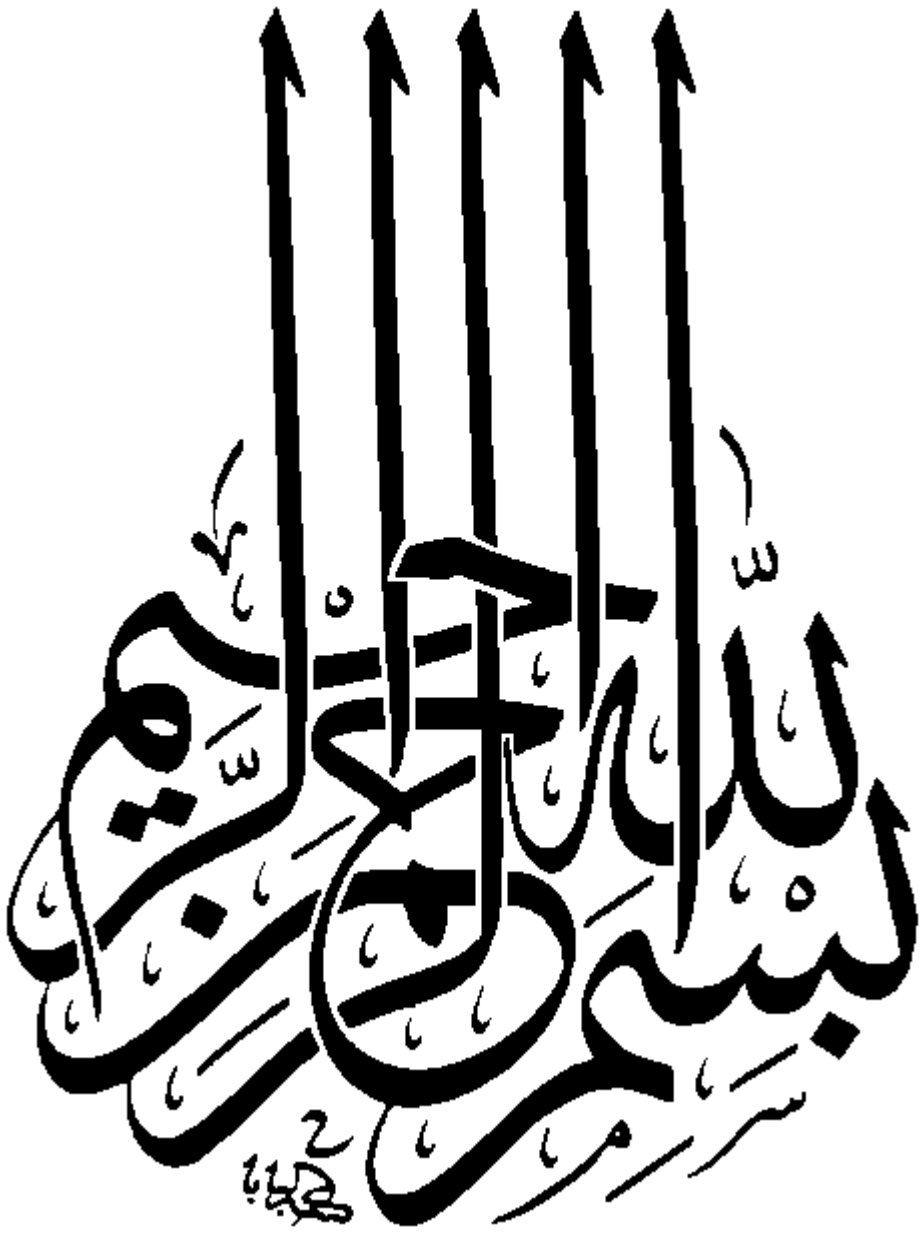
محبوبه رجایی هرندی

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر علی کیوانلو

جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی

بهمن ماه ۱۳۸۸



تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

که نورانیت سیمایشان روشنایی بخش زندگیم است .

قدردانی و سپاس

صمیمانه ترین مراتب تشکر و سپاس خود را تقدیم اساتید بزرگوار **جناب آقای دکتر علی کیوانلو و جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی و جناب آقای دکتر محمد باخرد** می نمایم که خالصانه ترین راهنمایی ها و کمک های خود را در تمام مراحل این پروژه نسبت به اینجانب دریغ ننمودند. از خداوند بزرگ موفقیت و بهروزی ایشان را در تمام مراحل زندگی خواهانم.

همچنین تشکر ویژه **از استاد گرامی جناب آقای دکتر سید علینقی طاهری** برای تمامی حمایت ها و راهنمایی هایی که نسبت به اینجانب ارزانی داشتند.

در پایان از تمامی دوستان و عزیزانی که در جهت کمک به اینجانب از هیچ کوششی کوتاهی ننمودند بویژه آقایان قربانیان و کلی و سرکار خانم جعفری و برنجی قدردانی می نمایم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	چکیده
	فصل اول : مقدمه
۹	۱-۱- تiazولو پیریمیدین ها
۹	۱-۱-۱- شیمی تiazولو پیریمیدین ها.....
۹	۱-۱-۲- روش های سنتزی تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین.....
۲۵	۲-۱- واکنش سونوگاشیرا.....
۲۵	۱-۲-۱- شرایط واکنش.....
۲۶	۲-۲-۱- مکانیسم واکنش.....
	فصل دوم : بحث و نتیجه گیری
۳۳	۲- بحث و بررسی نتایج
۳۳	۱-۲- سنتز مشتقات ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل.....
۳۳	۲-۲- سنتز ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون.....
۳۴	۳-۲- سنتز ۶-آمینو-۲- [۳- (4-استیل فنیل)-۲- پروپینیل تیو] پیریمیدین-۴-اون.....
۳۶	۴-۲- سنتز مشتقات ۶-آمینو-۳- بنزیل -۷H- [۱,۳] تiazولو [a-۳,۲] پیریمیدین-۷-اون.....
۳۹	۵-۲- مکانیسم واکنش
۴۱	۶-۲- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده.....
۴۶	۷-۲- نتیجه گیری.....
۴۷	۸-۲- آینده نگری.....
	فصل سوم : بخش تجربی
۴۸	۱-۳- روش تهیه آریل یدیدها

۲-۳- روش تهیه بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید..... ۵۰

۳-۳- روش تهیه ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل..... ۵۰

۴-۳- روش تهیه ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-ون..... ۵۰

۵-۳- روش تهیه مشتقات ۶-آمینو-۲-(۳-فنیل-۲-پروپنیل تیو)-پیریمیدین-۴-اون..... ۵۱

۶-۳- روش تهیه مشتقات ۵-آمینو-۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲,۳-a]پیریمیدین-۷-اون..... ۵۱

مراجع

۵۶.....مراجع

ضمیمه

۵۹.....دستگاه‌ها

۵۹.....مواد اولیه

چکیده

در این تحقیق، روشی برای سنتز مشتقات جدیدی از تiazولو [a-2,3] پیریمیدین با استفاده از ترکیبات استیلنی مربوطه و آریل یدیدها در حضور کاتالیزگرهای پالادیم-مس گزارش شده است. برای این منظور ابتدا از واکنش ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل (۸۷) با پروپارژیل برمید در سدیم متوکسید و متانول، ترکیب ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون (۸۹) تهیه شد. این ترکیب (۸۹) با آریل یدیدهای متفاوت در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید در حلال دی‌متیل فرمامید، باز تری‌اتیل‌آمین و دمای °C ۷۰، واکنش داده و مشتقات جدیدی از تiazولو [a-2,3] پیریمیدین (a-g ۹۲) سنتز گردید.

فصل اول :

مقدمه

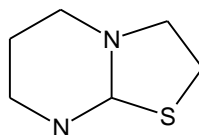
۱-۱- تiazولوپیریمیدین‌ها

۱-۱-۱- شیمی تiazولوپیریمیدین‌ها

تiazولوپیریمیدین‌ها فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوتی دارند و به عنوان داروهای مربوط به سیستم اعصاب، آنتی‌تومور، آنتی‌باکتری، ضدالتهاب و ضدکرمهای روده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱].

به طور کلی دو روش عمده در سنتز تiazولوپیریمیدین‌ها به کار گرفته شده است. در روش اول ابتدا سنتز حلقه‌ی تiazول انجام می‌شود و سپس حلقه‌ی پیریمیدین به آن اضافه می‌گردد. در روش دوم سنتز حلقه‌ی پیریمیدین انجام شده و سپس حلقه‌ی تiazول سیستم تiazولوپیریمیدین را کامل می‌کند.

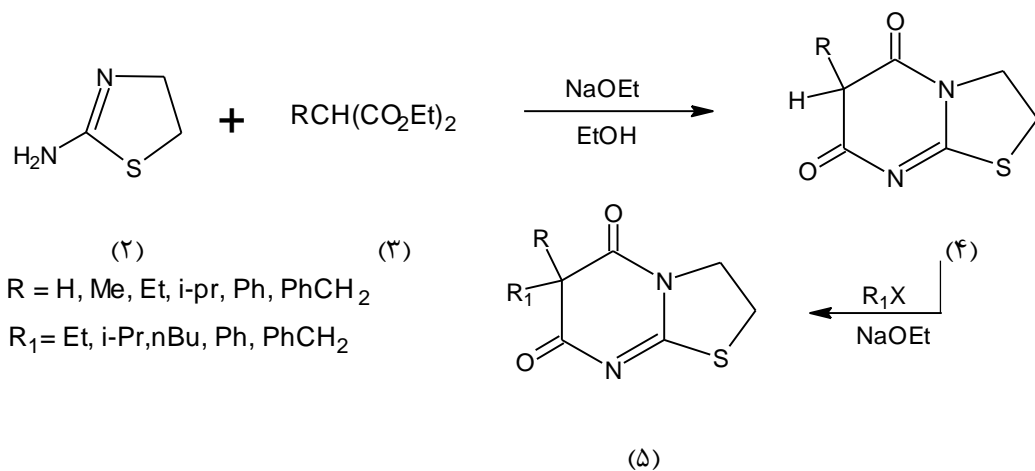
در اینجا پیشینه و روشهای سنتزی تiazولو [۳، ۲-ا] پیریمیدین‌ها (۱) مورد بررسی قرار می‌گیرد.



(۱)

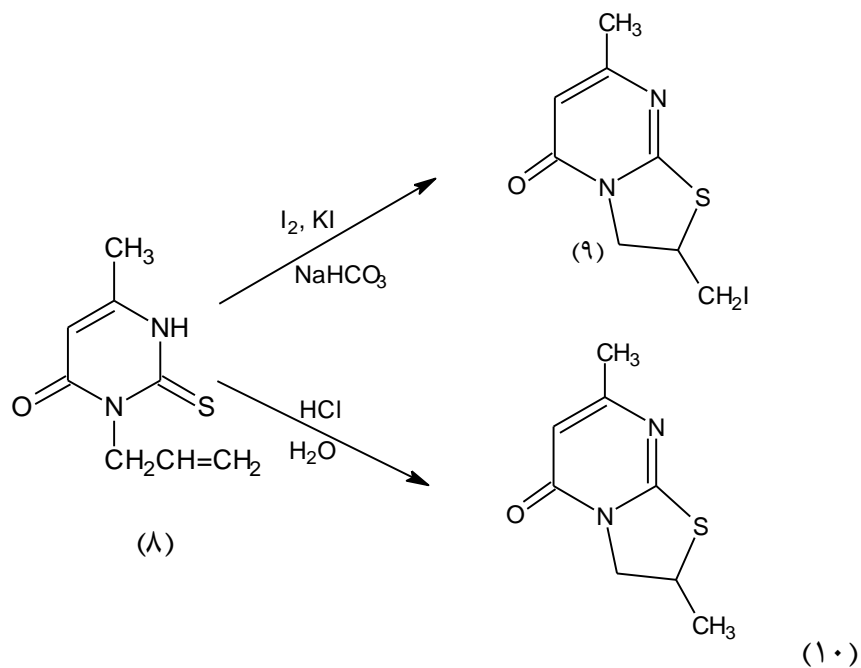
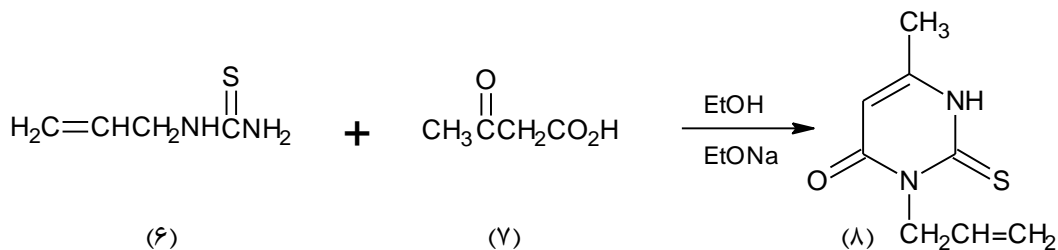
۱-۱-۲- روش‌های سنتزی تiazولو [۳، ۲-ا] پیریمیدین

سنتز اولین تiazولوپیریمیدین در سال ۱۹۴۲ گزارش شد. در این روش از واکنش ۲-آمینوتiazولین (۲) با اتیل مالونات یا مشتقات آن (۳)، تiazولو [۳، ۲-ا] پیریمیدین‌های (۴) و (۵) سنتز شده‌اند [۲].

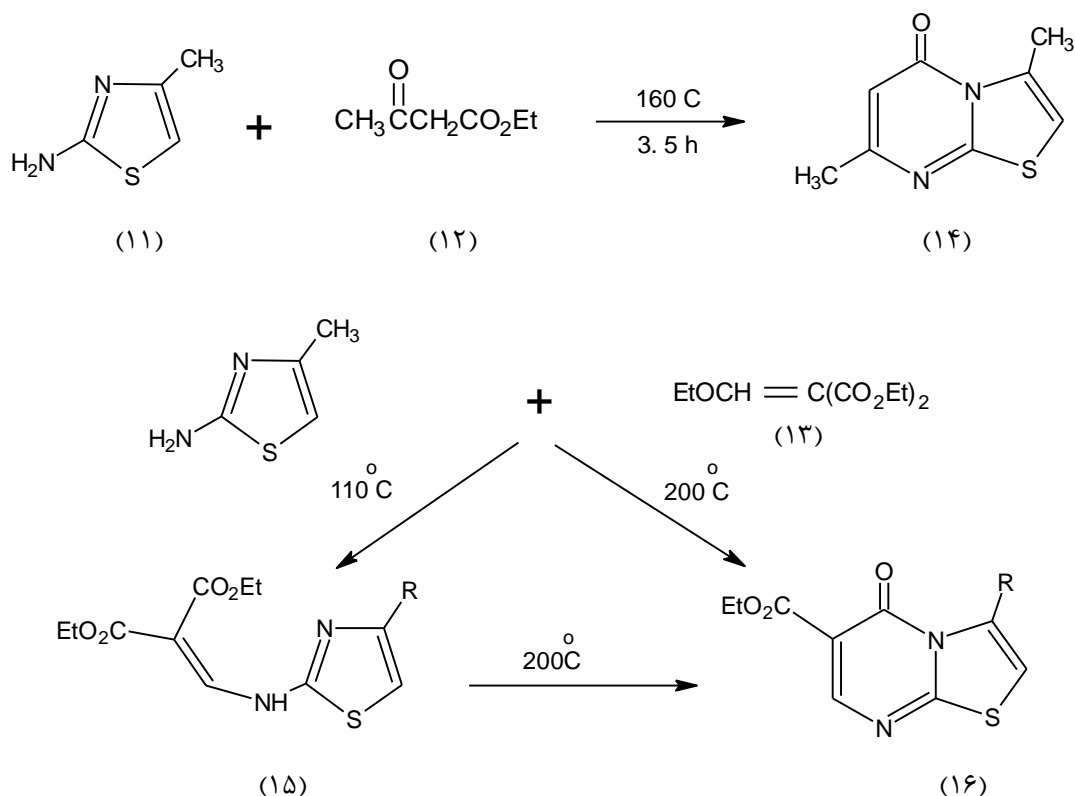


در سال 1948 تiazولو[۲,۳-a]پیریمیدین‌های (۹) و (۱۰) از حلقوی شدن ۱-آلیل-۴-متیل-۲-

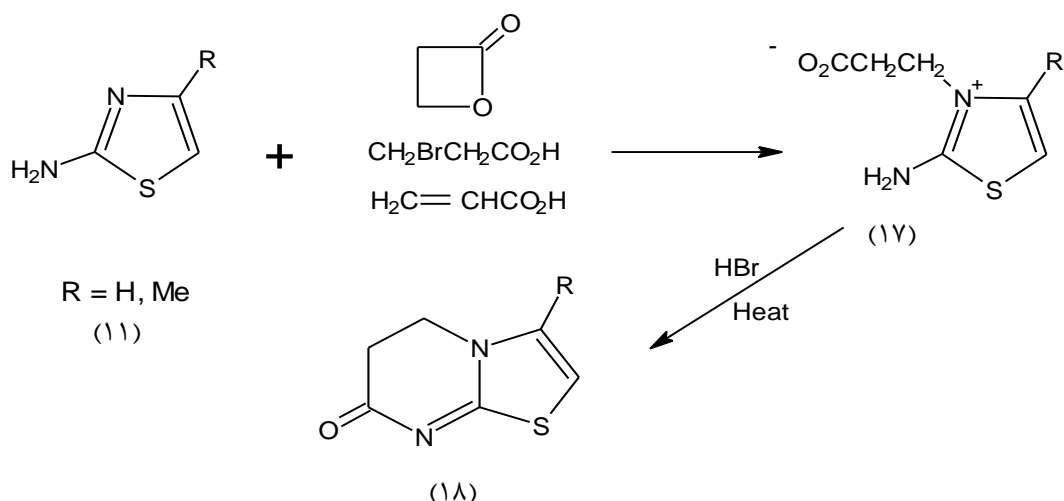
تیوآوراسیل (۸) در حضور ید و یا هیدروکلریک اسید سنتز شدند [۳].



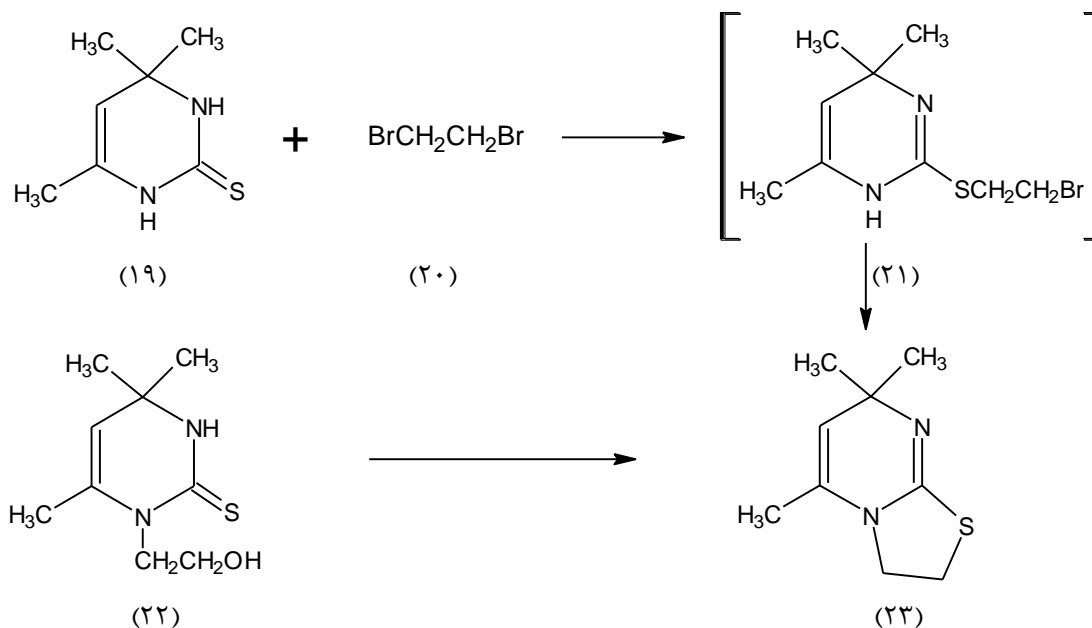
واکنش ۲-آمینو-۴-متیل-تiazول (۱۱) با اتیل استواسات (۱۲) و اتیل β -اتوکسی متیل مالونات (۱۳) به ترتیب، ۳،۷-دی-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۵-اون (۱۴) و ۳-کربونیل-۳-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۵-اون (۱۶) را از طریق واسطه‌ی (۱۵)، ایجاد کرد [۴].



واکنش ۲-آمینوتiazول و مشتق ۴-متیل آن (۱۱) با پروپیولاکتون، ۳-برموپروپیونیک اسید یا اکریلیک اسید در سال ۱۹۵۵ مورد بررسی قرار گرفت. در هر سه مورد محصول تشکیل شده مشتقات ۲-آمینو-۳-(۲-کربوکسی اتیل)-تiazولیوم بتائین هیدرات (۱۷) می‌باشد، که در حضور اسید هیدروبرمیک غلیظ حلقوی شده و ۵،۶-دی-هیدروتiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۱۸) و مشتق ۳-متیل آن را ایجاد می‌کند [۵].



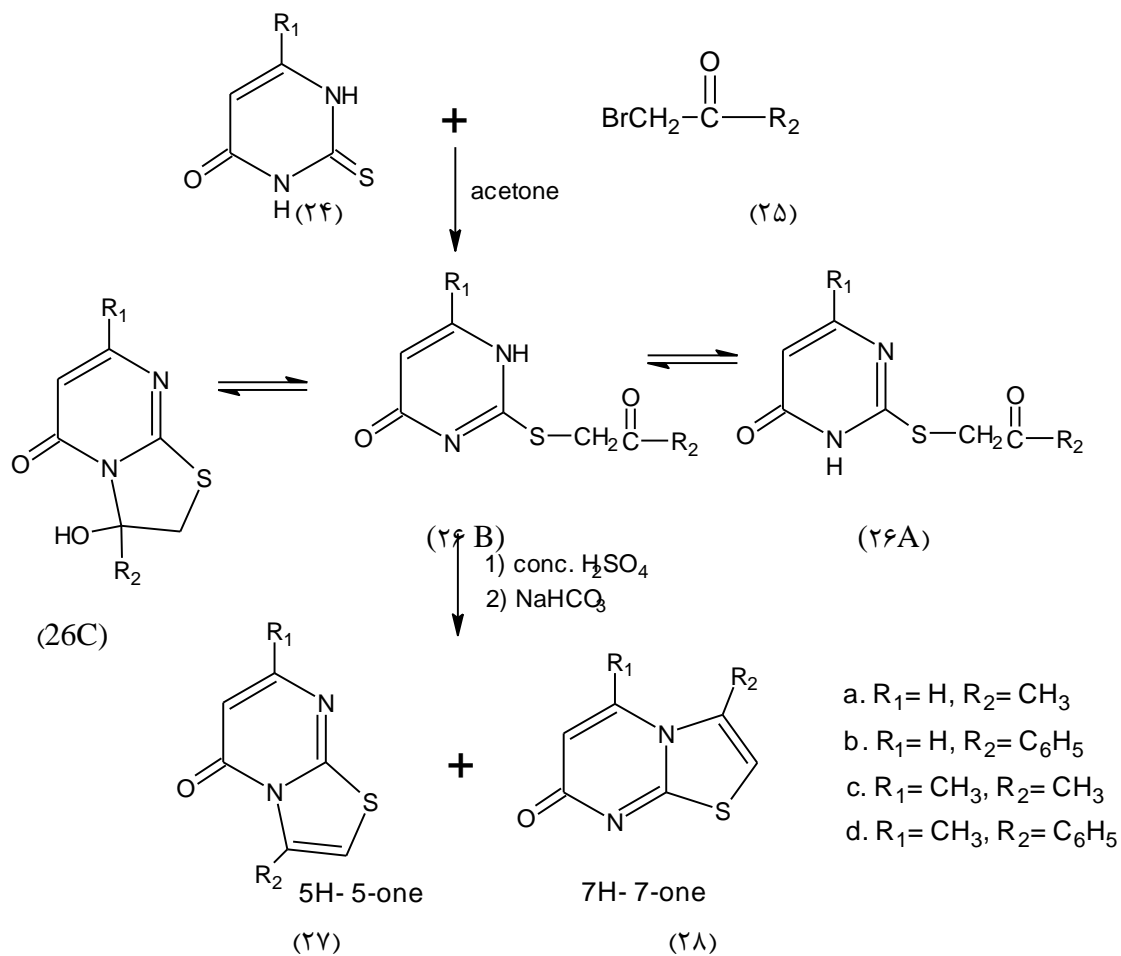
از واکنش ۲-مرکاپتو-۶،۴،۴-تری متیل ۱،۴-دی هیدرو پیریمیدین (۱۹) با ۲-دی بروماتان، فقط تiazolidinopyrimidin (۲۳) ایجاد می شود که با محصول به دست آمده از حلقوی شدن ۱-β-هیدروکسی اتیل)-۲-مرکاپتو ۶،۴،۴-تری متیل-۱،۴-دی هیدرو پیریمیدین (۲۲) یکسان است [۶].



مشتقاتی از تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین در سال ۱۹۶۷ سنتز شد و جهت حلقه از طریق مقایسه طیف UV آنها مورد مطالعه قرار گرفت.

در این تحقیق، ۲-تیواوراسیل یا ۶-متیل-۲-تیواوراسیل (۲۴) با برمواستون یا فناسیل برمید وارد واکنش شد و کتوسولفیدهای (۲۶) را ایجاد کرد. این کتوسولفیدها به صورت تاتومرهای ۴ (۳H) - پیریمیدینون (۲۶A)، ۴ (۱H) - پیریمیدینون (۲۶B) و فرم حلقوی (۲۶C) وجود دارند.

۶-متیل-۲-استونیل-تیو-۴-پیریمیدینون (۲۶B) در حضور اسید سولفوریک غلیظ ۷ و ۳-دی-متیل-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اون (۲۷c) را با بهره بالا تولید می‌کند. به طور مشابه ۶-متیل-۲-فناسیل-تیو-۴-پیریمیدینون (۲۶A) در اثر حلقوی شدن، ۷-متیل-۳-فنیل-تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۵-اون (۲۷d) را ایجاد می‌کند. هنگامی که در موقعیت ۶ کتوسولفیدهای (۲۶) گروه متیل وجود نداشته باشد، تغییر در جهت‌گیری حلقوی شدن، رخ می‌دهد. در این صورت فرآورده‌های واکنش، ترکیبات ۷H - تiazولو [a-۲,۳] پیریمیدین-۷-اون‌های (۲۸a) و (۲۸b) می‌باشند. احتمالاً دافعه فضایی بین گروه‌های آلکیل یا آریل مجاور در موقعیت‌های ۳ و ۵ تiazولوپیریمیدین‌های (۲۸c) و (۲۸d) که هنگام حلقوی شدن کتوسولفیدها، از طریق افزایش N-۱ به گروه کربونیل به وجود می‌آید، عامل اصلی بسته شدن حلقه از طریق N-۳ و تشکیل تiazولوپیریمیدین‌های (۲۷c) و (۲۷d) می‌باشد. بنابراین بدون وجود گروه متیل در موقعیت ۶، اثر دافعه فضایی به وسیله گروه کربونیل اعمال می‌شود، در نتیجه، هنگام حلقوی شدن فناسیل سولفید (۲۶b)، منحصراً محصول با حداقل دافعه فضایی یعنی (۲۸b) ایجاد می‌شود. در مورد استونیل سولفید (۲۶a) نیز همین جهت‌گیری به طور غالب مشاهده می‌شود، اگرچه مقدار کمی محصول دارای اثرات فضایی بیشتر یعنی (۲۷a) نیز تشکیل می‌گردد [۷].



طیف UV مشتقات 5H-تiazولو [a-3,2]پیریمیدین-5-اون (27) جذب ماکزیمم (λ_{\max}) را در

طول موج بلندتری نسبت به مشتقات 7H-تiazولو [a-3,2]پیریمیدین-7-اون (28) نشان می‌دهد

(جدول 1-1).

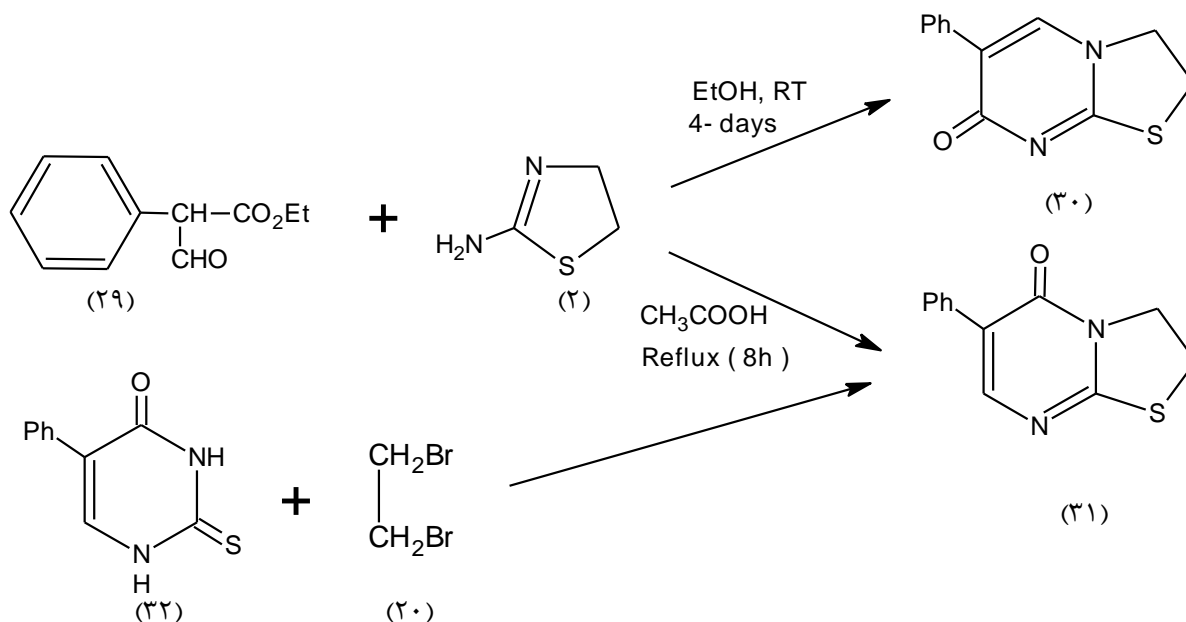
جدول (1-1) طول موج ماکزیمم برخی از مشتقات تiazولوپیریمیدین‌ها

تiazولوپیریمیدین	27a	27b	28a	28b
λ_{\max} (nm)	319	318	228	227

وقتی اتیل α -فرمیل استات (۲۹) با ۲-آمینوتیازولین در اتانول و دمای اتاق وارد واکنش شود، ۶-فنیل-۷H-تیازولیدینو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۳۰) به دست می‌آید. اگر همین واکنش در استیک اسید گلاسیال در شرایط رفلاکس انجام شود، ۶-فنیل-۵H-تیازولیدینو[۲،۳-a]پیریمیدین-۵-اون (۳۱) تشکیل می‌گردد.

این ترکیب همچنین، از واکنش ۵-فنیل-۲-تیوآوراسیل (۳۲) با ۱،۲-دی برمواتان به دست می‌آید. تشخیص ایزومرهای (۳۰) و (۳۱) مطابق روش آلن [8] براساس طیف های UV صورت گرفته است

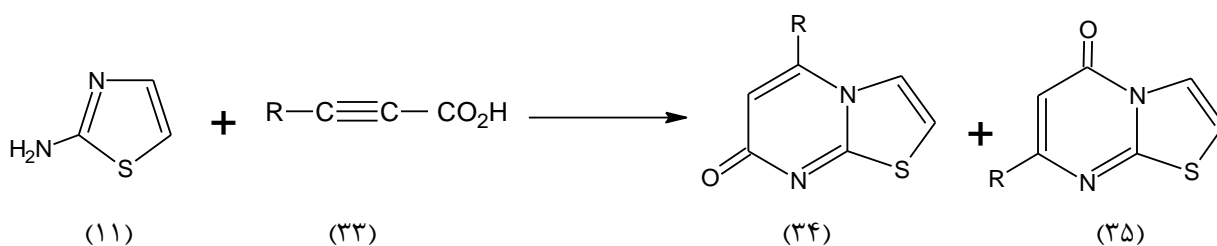
[9].



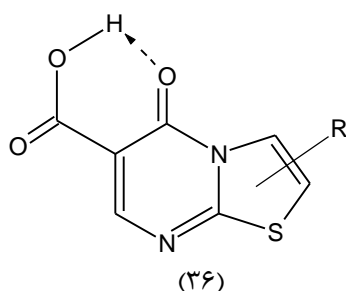
واکنش ۲-آمینوتیازول (11) با پروپینوئیک اسید و مشتقات آن (33) در سال ۱۹۷۱ مورد

بررسی قرار گرفت. محصول اصلی واکنش، مشتقات ۷H-تیازولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۳۴)

می‌باشد و ایزومر آن یعنی ۵H-تیازولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۵-اون (35) تشکیل نمی‌شود.



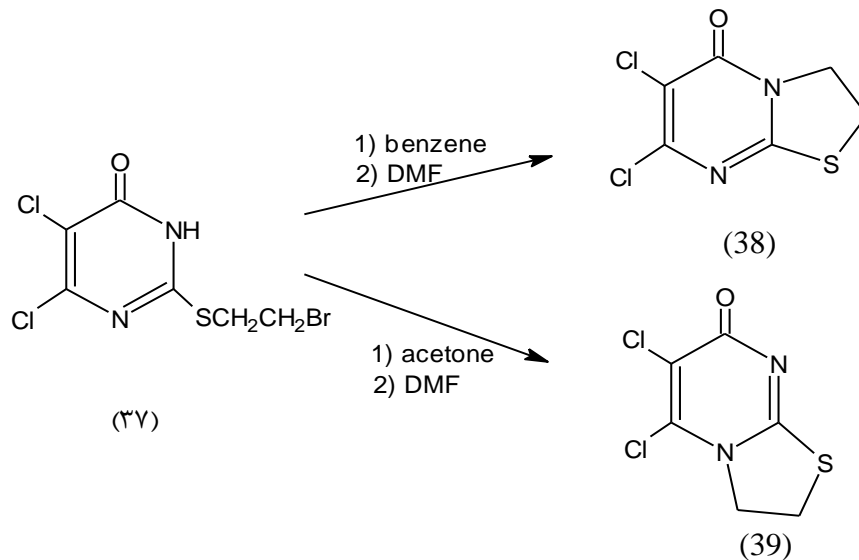
طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ این دو ایزومر تمایز آشکاری را نشان نمی‌دهد. ولی طیف‌های UV و IR تشخیص ایزومرهای ۷H-۷اون را از ۵H-۵اون امکان‌پذیر می‌سازد. در طیف UV، نوارهای جذبی مربوط به ۷اون‌ها در طول موج‌های کوتاه‌تری ($\lambda_{\text{max}} < 280 \text{ nm}$) نسبت به ۵اون‌ها ($\lambda_{\text{max}} > 320 \text{ nm}$) مشاهده می‌گردد. طیف‌های IR ترکیبات ۷H-تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین-۷اون‌ها و ۵H-تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین-۵اون‌ها اختلاف مهمی را در جذب گروه کربونیل آمیدی نشان می‌دهند، که برای تشخیص بین دو ساختار بسیار مفید است. جذب کششی C=O آمیدی در ۷اون‌ها به وضوح زیر 1655 cm^{-1} و در ۵اون‌ها بالای 1655 cm^{-1} ظاهر می‌شود، تنها استثنا مربوط به مشتقات ۵اکسو-۶-کربوکسیلیک اسیدها (36) می‌باشد که فرکانس ارتعاشی گروه کربونیل به دلیل تشکیل پیوند هیدروژنی کمتر از 1655 cm^{-1} است [10 و 11].



حلقوی شدن ۲- (۲-برمواتیل تیو)-۵،۴-دی کلروپیریمیدین-۶اون (۳۷) در حلالهای DMF، بنزن و استون دو محصول متفاوت ایجاد می‌کند. وقتی این ترکیب در دی‌متیل فرمامید حرارت داده می‌شود، 2،3-دی‌هیدرو-۶،۷-دی کلرو-۵H-تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین-۵اون (۳۸) تولید می‌گردد. همچنین گرم کردن ترکیب (۳۷) در بنزن، نمک هیدروبرمید ترکیب (۳۸) را تولید می‌کند که می‌تواند به وسیله DMF هیدروبرمیدزدایی شود. اما استفاده از استون به جای بنزن، نمک هیدروبرمیدی را ایجاد می‌کند که پس از

هیدروبرمیدزدایی با DMF، ایزومر ۳،۲-دی‌هیدرو-۵،۶-دی‌کلرو-۷H-تiazولو[a-۲،۳]

پیریمیدین-۷-اون (۳۹) را تولید می‌کند.



تشخیص ساختارهای (۳۸) و (۳۹) براساس طیف‌های IR انجام گرفته است. پارا-کینوئید

تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۷-اون‌ها جذب گروه کربونیل را در محدوده 1640 cm^{-1} - 1600 cm^{-1}

نشان می‌دهند، در صورتی که این جذب در ارتو-کینوئید تiazولو[a-۳،۲]پیریمیدین-۵-اون‌ها، بین

1670 تا 1700 cm^{-1} می‌باشد. همچنین ایزومرهای پارا-کینوئیدی به طور قابل ملاحظه‌ای دمای

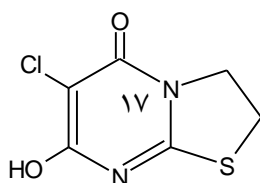
ذوب بالاتری نسبت به ایزومرهای ارتو-کینوئیدی دارند.

$$\bar{\nu}_{\text{C=O}} (38) = 1675\text{cm}^{-1}, \text{ mp.} = 168-172\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$\bar{\nu}_{\text{C=O}} (39) = 1638\text{cm}^{-1}, \text{ mp.} = 194-202\text{ }^{\circ}\text{C}$$

هیدرولیز هر دو تiazولوپیریمیدین‌های (۳۸) و (۳۹) به وسیله آب جوش، ۳،۲-دی‌هیدرو-۶-

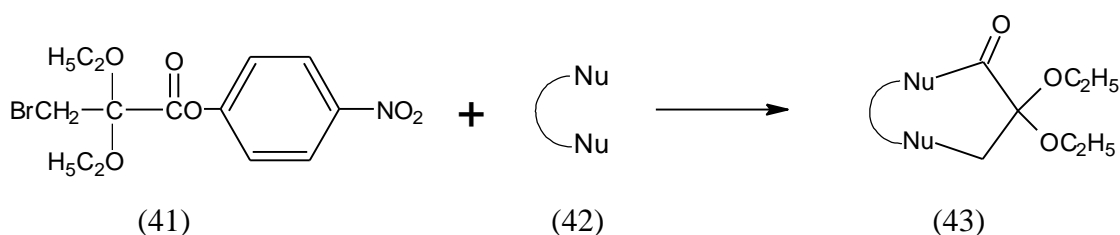
کلرو-۷-هیدروکسی-۵H-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۵-اون (۴۰) را ایجاد می‌کند.



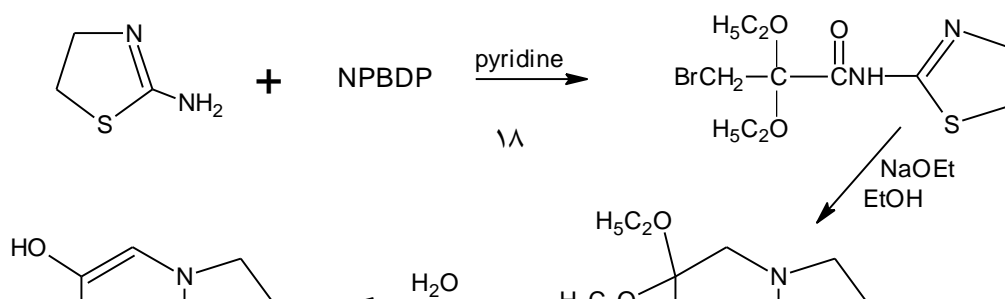
(۴۰)

این ترکیب جذب گروه کربونیل را در 1685 cm^{-1} نشان می‌دهد که به طور قوی دلالت بر ساختار ارتو-کینوئیدی گروه کربونیل دارد [۱۲].

p-نیتروفنیل-۳-برمو-۲،۲-دی‌اتوکسی پروپیونات (NPBDP) (۴۱) ترکیبی با ارزش در سنتز هتروسیکل‌هاست. NPBDP نقش یک α -برموکتون متصل به یک کربوکسیلیک اسید فعال را اعمال می‌کند، به طوری که حمله‌ی نوکلئوفیل به عامل اسیدی فعال صورت می‌گیرد. یک نوکلئوفیل دو عاملی ابتدا با عامل اسیدی فعال شده واکنش می‌دهد و سپس با یک جایگزینی نوکلئوفیلی درون مولکولی منجر به تشکیل حلقه‌ی هتروسیکلی (۴۳) می‌گردد.



واکنش NPBDP با ۲-آمینوتیازولین در پیریدین، محصول تراکمی (۴۴) را با بهره‌ی ۷۱٪ ایجاد می‌کند. این ترکیب در حضور سدیم اتوکسید حلقوی شده و با بهره‌ی ۴۵٪ به کتال (۴۵) تبدیل می‌گردد. هیدرولیز این کتال در حضور فرمیک اسید، ۳،۲-دی‌هیدرو-۶-هیدروکسی‌تیازولو [۲،۳-*a*]پیریمیدین-۷-ون (۴۶) را تولید می‌کند [13].



(۲)

(۴۱)

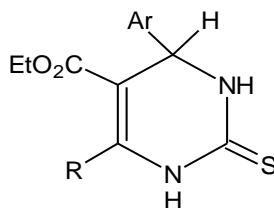
(۴۴)

(۴۶)

(۴۵)

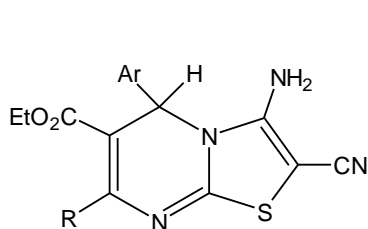
در سال ۱۹۹۳، از واکنش اتیل ۴-آریل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین ۵-کربوکسیلات‌های استخلاف شده در موقعیت ۶ (۴۷) با برمومالونونیتریل (۴۸) فقط یک محصول به دست آمد که به عنوان ۳-آمینو-۵-آریل-۲-سیانو-۵H-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۶-کربوکسیلات‌های استخلاف شده در موقعیت ۷ (۴۹) شناسایی گردید.

47	R	Ar
a	CH ₃	C ₆ H ₅
b	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p
c	CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-p
d	CH ₃	C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ -p
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

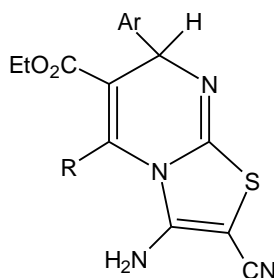
BrCH(CN)₂

(۴۷)

(۴۸)



(۴۹)



(۵۰)

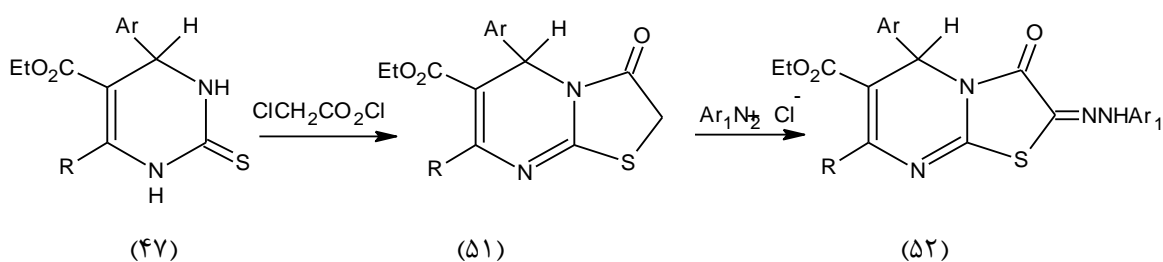
49, 50	R	Ar
a	CH ₃	C ₆ H ₅
b	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p
c	CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-p
d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

از نظر تئوری احتمال تشکیل دو محصول ۵H-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین (49) و ایزومر آن 7H-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین (۵۰) وجود دارد. از مقایسه طیف‌های ¹H-NMR (۴۹b) و (۴۷b) ساختار محصول تشخیص داده شده است. جابجایی شیمیایی پروتون‌های گروه متیل محصول، با ماده اولیه (۴۷b) یکسان است (δ ۲/۳ ppm)، ولی پروتون موقعیت ۵ تiazولوپیریمیدین (۴۹b)

(δ ۶/۳۰ ppm) به میدان پائین‌تری نسبت به پروتون هم‌ارز در موقعیت ۴ ماده اولیه‌ی (۴۷b) (δ ۵/۱۲ ppm) جابجا شده است. این نشان می‌دهد که محیط شیمیایی اطراف C-۵ در محصول با موقعیت C-۴ در ماده اولیه متفاوت، ولی محیط شیمیایی اطراف C-۷ در محصول با موقعیت C-۶ در ماده اولیه یکسان است. اما در مورد ساختار احتمالی (50)، باید مقادیر δ ، برای گروه‌های متیل در (50b) و (۴۷b) متفاوت و برای 4H و ۷H در (50b) و (۴۷b) یکسان باشد، که چنین چیزی مشاهده نشده است.

همچنین واکنش (۴۷b) و (۴۷e) با کلرواستیل کلرید، مشتقات اتیل ۵-آریل-۳-اکسو-۲،۳-

دی هیدرو-۵H-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۶-کربوکسیلاتهای استخلاف شده در موضع ۷ (۵۱a,b) را ایجاد می‌کند



51	R	Ar
a	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p
b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

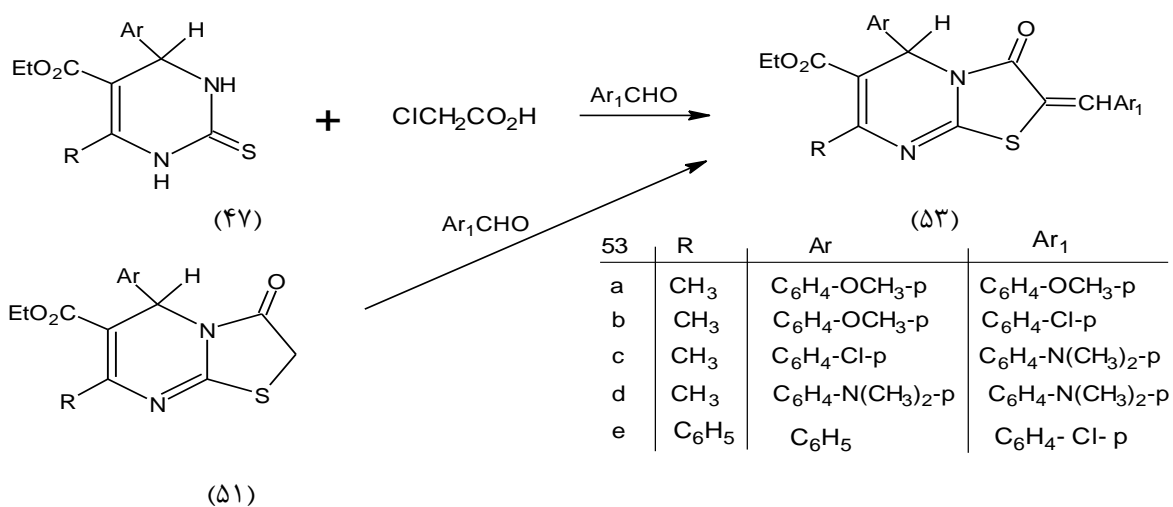
52	R	Ar	Ar ₁
a	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p	C ₆ H ₅
b	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p	C ₆ H ₄ -Cl-p
c	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p	C ₆ H ₄ -CH ₃ -p
d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -Cl-p

ترکیبات (51a) و (51b) با آریل‌دی‌آزونیوم کلریدها در حضور سدیم‌استات

(PH=۸) جفت شده و مشتقات اتیل-۵-آریل-۳-اکسو-۲-آریل هیدرازونوتiazولو[a-۲،۳]

پیریمیدین-۶-کربوکسیلات‌های (52a-d) را ایجاد می‌کنند.

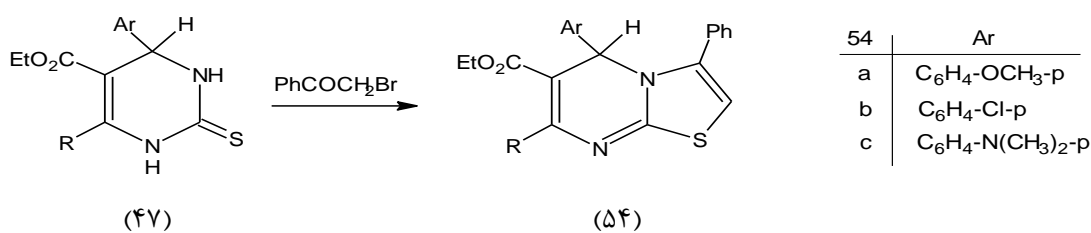
رفلاکس ترکیبات (47b-e) با کلرواستیک اسید و آلدهیدهای آروماتیک در مخلوط استیک اسید، استیک انیدرید و سدیم استات، مشتقات آریلیدن تiazolopyrimیدین‌های (53a-e) را با بهره مناسب تولید می‌کند. برای اثبات ساختار محصولات به دست آمده (53a-e)، ترکیب (51a) با آنیزآلدهید در اتانول در حضور کاتالیزگر پی‌پیریدین متراکم گردید و فقط یک محصول که با (53a) یکسان است، تشکیل شد.



همچنین اتیل -۵-آریل-۷-متیل-۳-فنیل-۵H-تiazولو[۲-۳]پیریمیدین-۶-کربوکسیلات‌های

(54a-c) از واکنش ۲-تیوپیریمیدین‌های (47b-d) با فناسیل برمید در اتانول مطلق به دست

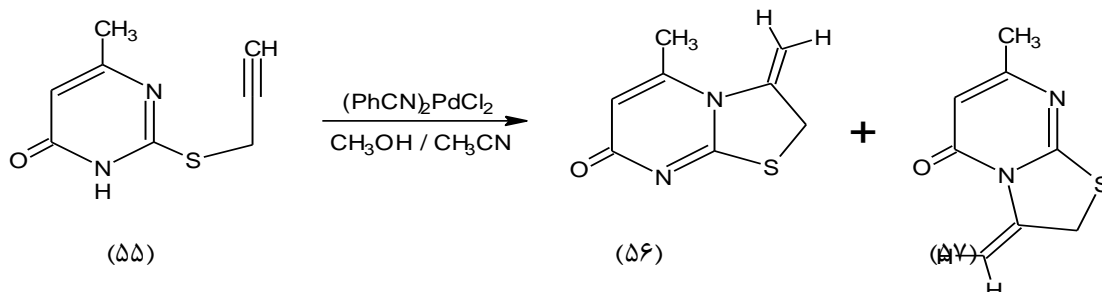
آمدند [۱۴].



حلقوی شدن ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۵۵) در حضور بیس (بنزونیتریل)

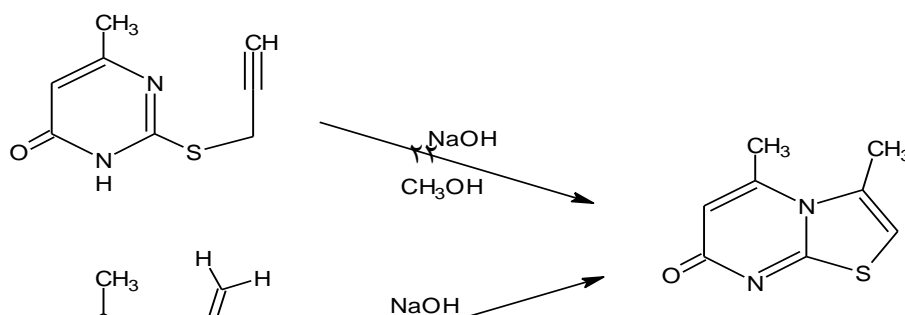
پالادیم (II) کلرید، مخلوطی از ایزومرهای ۲،۳-دی‌هیدرو-۳-متیلن-۵-متیل-۷H-تiazولو[۲-۳]پیریمیدین

پیریمیدین-۷-اون (۵۶) و ۳،۲-دی‌هیدرو-۳-متیلن-۷-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۵-اون (۵۷) را تولید می‌کند.



تشخیص ایزومرهای (56) و (57) با استفاده از طیف‌های UV و $^1\text{HNMR}$ به راحتی انجام‌پذیر است. در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (57)، پروتون‌های متیلن اگزو¹ تحت تأثیر گروه کربونیل قرار دارد و اختلاف جابجایی شیمیایی آنها ۰/۶ ppm می‌باشد اما در ترکیب (56) دو پروتون متیلن اگزو تقریباً جابجایی شیمیایی برابری دارند و در میدان بالاتری نسبت به ترکیب (57) ظاهر می‌شوند. از حلقوی شدن انتخابی ۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (55) در حضور کاتالیزگر بازی مستقیماً ۳، ۵-دی‌متیل-۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۵۸) تشکیل می‌گردد. این ترکیب از ایزومری شدن ۳،۲-دی‌هیدرو-۳-متیلن-۷-متیل-۵H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۵۶) در حضور باز، نیز تولید می‌شود [15].

1. exo

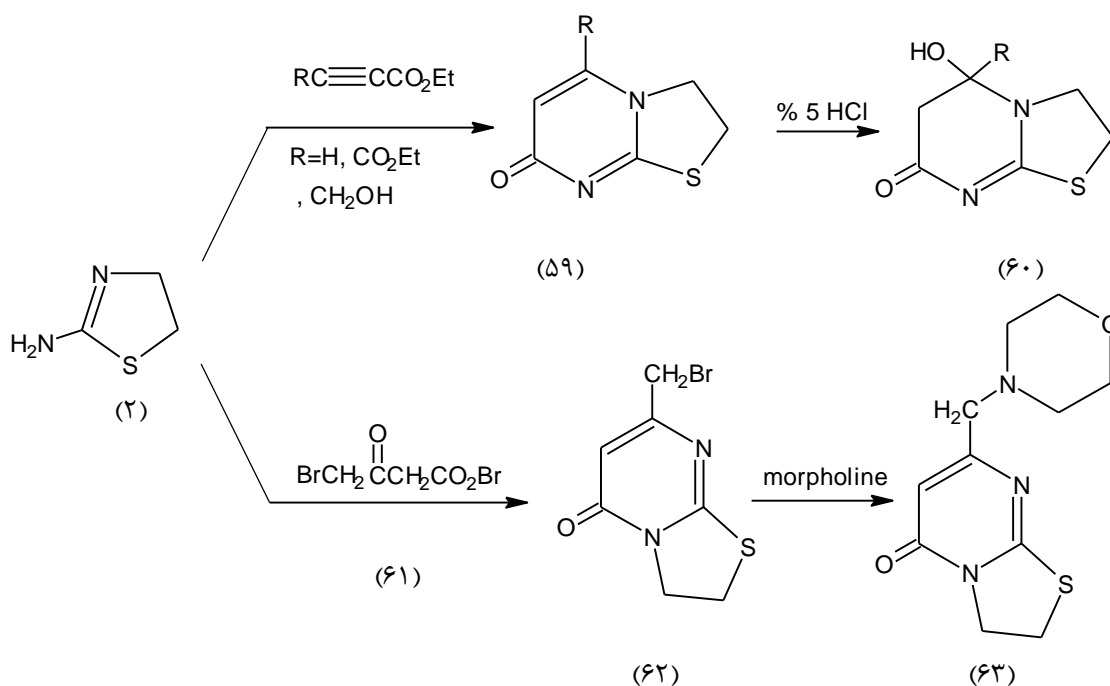


(55)

(58)

(56)

در سال ۱۹۸۸، سنتز تعدادی از ۳،۲-دی‌هیدرو-۷H-تiazولو[۲،۳-a] پیریمیدین-۷-اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۵ (۵۹) که از واکنش ۲-آمینوتiazولین (۲) با استیلن کربوکسیلات‌های (33) به دست آمدند، که در واکنش با HCl رقیق به ۵-هیدروکسی-۲،۶،۵،۳-تتراهیدرو-۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (60) تبدیل می‌گردند.

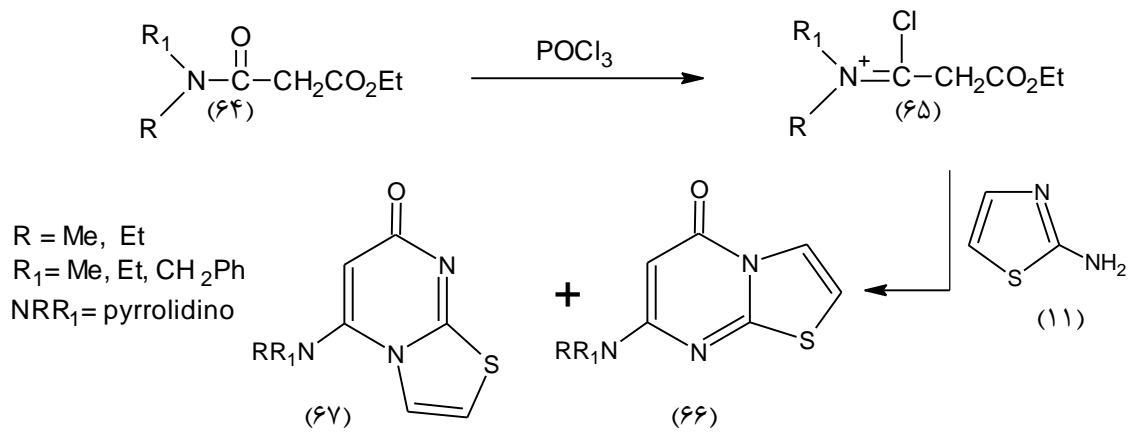


واکنش ۲-آمینو تiazولین با ۷-برمو استواستیل‌برمید (۶۱)، ترکیب ۷-برمومتیل-۳،۲-دی‌هیدرو-۵H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون (۶۲) را ایجاد می‌کند، واکنش این ترکیب با مورفولین منجر به تشکیل مشتق ۷-مورفولینومتیل آن (۶۳) می‌گردد [16].

واکنش ترکیب (64) با POCl_3 ، مشتق ایمینوکلرید مربوطه (65) را ایجاد می‌کند. از واکنش

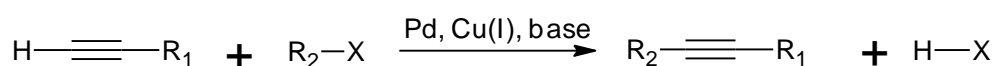
این ترکیب با ۲-آمینوتیازول، مخلوطی از ایزومرهای N,N-دو استخلافی ۵-آمینو-۷H-تیازولو[۳،۲-a]

پیریمیدین-۷-ون‌های (66) و (67) تشکیل می‌گردد [17].



۱-۲-واکنش سونوگاشیرا^۱

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



X = I, Br, Cl, OTf

R₂ = Ar, alkenyl

کاتالیزگرهای مورد استفاده در این واکنش کمپلکس پالادیم صفر و نمک هالید مس (I) می‌باشند که کمپلکس پالادیم، از طریق فرآیند «افزایش اکسایشی»^۴ تداخل در پیوند کربن- هالوژن را انجام داده و هالیدهای آلی را فعال می‌کند. در این واکنش از کمپلکس پالادیم- فسفین نظیر تتراکیس (تری فنیل فسفین) پالادیم استفاده می‌شود ولی اغلب، کمپلکس‌های پالادیم (II) در دسترس می‌باشند که در واکنش از طریق مصرف آلکین انتهایی به پالادیم صفر کاهش می‌یابند. از طرف دیگر، هالیدهای مس (I) با آلکین انتهایی در حضور یک باز مانند تری اتیل آمین واکنش داده و استیلید مس (I) را تولید می‌کند که به عنوان یک واکنشگر فعال در واکنش‌های جفت شدن مورد استفاده قرار می‌گیرد.

1-۲-1- شرایط واکنش

خنثی کردن هیدروژن هالید که محصول جانبی واکنش می‌باشد نیاز به حضور بازهایی نظیر تری اتیل آمین دارد که گاهی به عنوان حلال واکنش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکنش جفت

¹ Sonogashira reaction

² Kenkichi Sonogashira and Hagihara

³ Sonogashira coupling

⁴ Oxidative addition

شدن سونوگاشیرا، در جو خنثی انجام می‌شود که برای جلوگیری از اکسید شدن کمپلکس پالادیم صفر می‌باشد.

اخیراً با پیشرفت کاتالیزگرهای آلی-فلزی پالادیم پایدار در هوا، انجام واکنش در شرایط اتمسفر ممکن شده است [18].

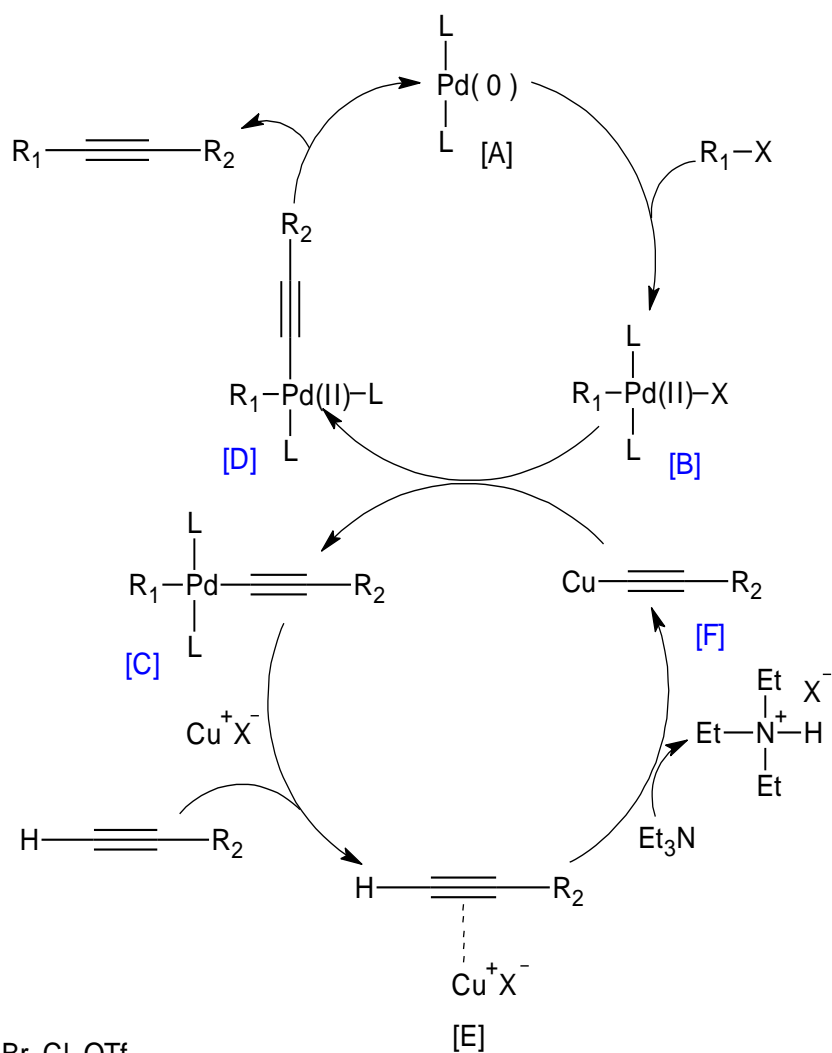
1-2-2- مکانیسم واکنش

مکانیسم واکنش به خوبی مشخص نیست اما یک چرخه پالادیم-مس مشاهده می‌شود که بر اساس اطلاعات موجود در طرح (1-1) نشان داده شده است [19].

در چرخه پالادیم ابتدا کاتالیزگر فعال پالادیم صفر [A] در عمل تداخل با آریل هالید یا تریفلات در یک فرآیند «افزایش اکسایشی» به پالادیم (II) تبدیل شده و کمپلکس [B] به دست می‌آید. کمپلکس به دست آمده با استیلید مس که در چرخه مس تولید می‌شود وارد واکنش شده و کمپلکس [C] را ایجاد می‌کند. کمپلکس [D] از طریق ایزومری شدن ترانس به سیس تشکیل می‌شود و در نهایت محصول واکنش طی فرآیند «حذف کاهشی»¹ با تولید پالادیم صفر جداسازی می‌گردد.

مهمترین علت نامعلوم بودن مکانیسم، به مرحله حذف پروتون آلکین انتهایی بر می‌گردد و آمین‌های مورد استفاده نظیر دی‌اتیل‌آمین یا تری‌اتیل‌آمین به تنهایی مؤثر نیستند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که مرحله پروتون‌زدایی پس از تشکیل اولین کمپلکس- پای آلکین [E] صورت می‌گیرد. ترکیب آلی-فلزی مس [F] در حضور باز تشکیل شده و در ادامه این ترکیب با حد واسط پالادیم [B] واکنش داده و مجدداً هالید مس (I) را ایجاد می‌کند.

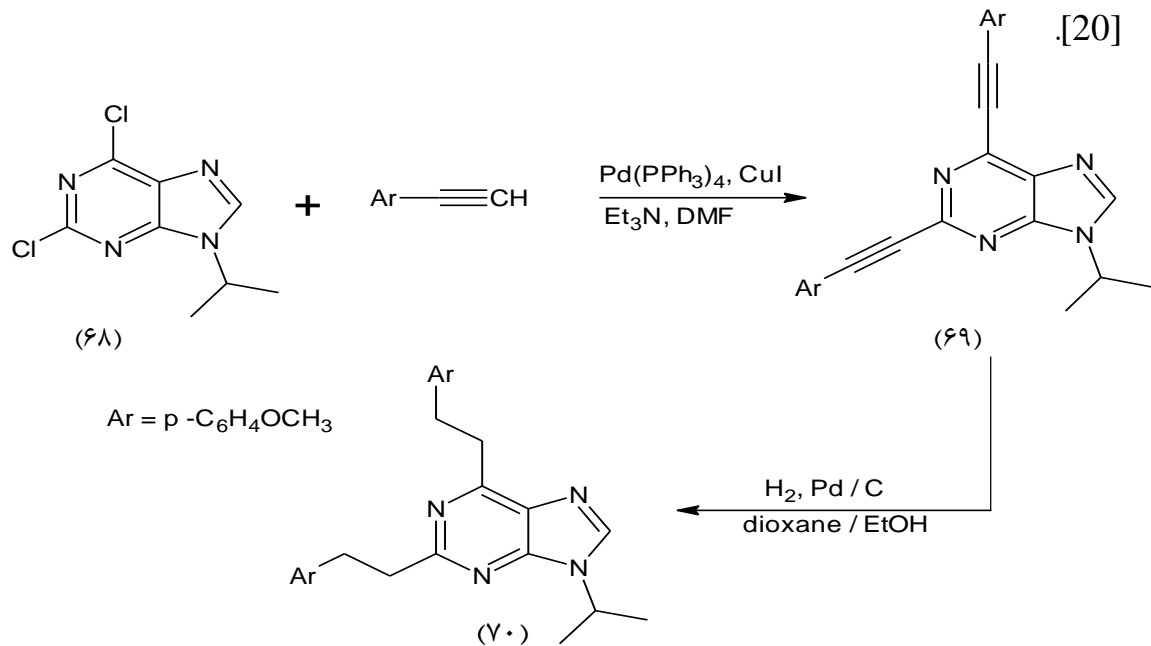
¹ Reductive elimination



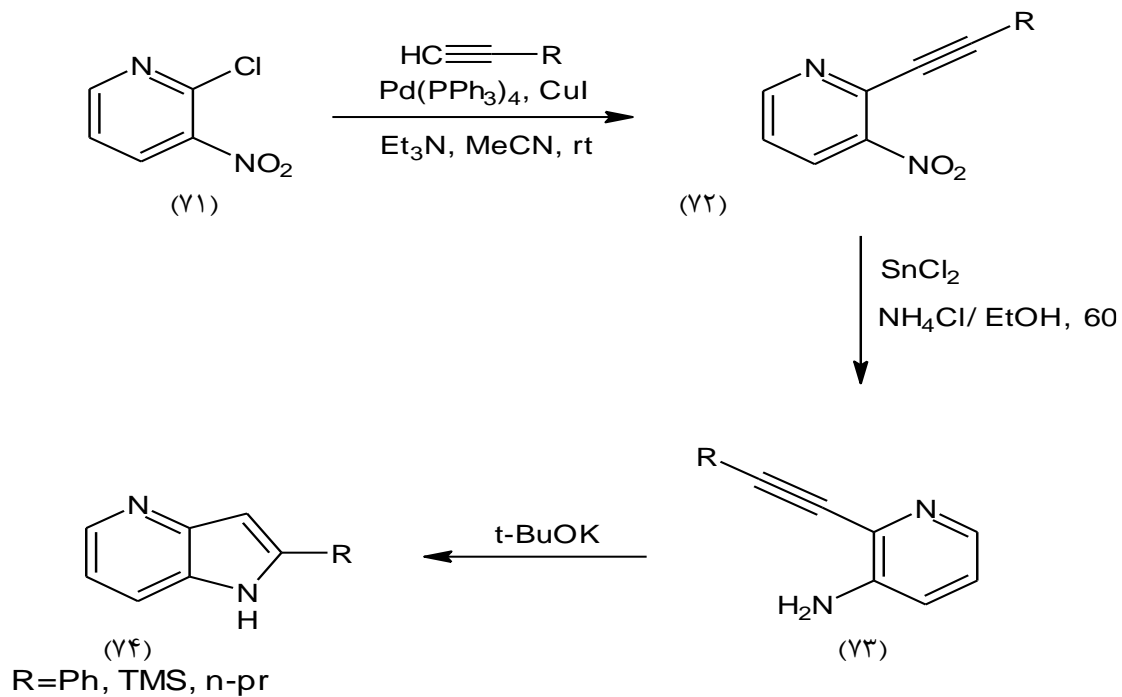
طرح(1-1)

به نظر می‌رسد استیلید مس از طریق فرایند «حذف کاهشی»، کاتالیزگر پالادیم (II) را به پالادیم صفر کاهش می‌دهد. در ابتدا یک کمپلکس دی‌آلکین-پالادیم (II) تشکیل می‌شود که در نهایت به تولید دی‌استیلین و پالادیم صفر منجر می‌گردد که به عنوان یک واکنش جانبی محسوب می‌شود [19].

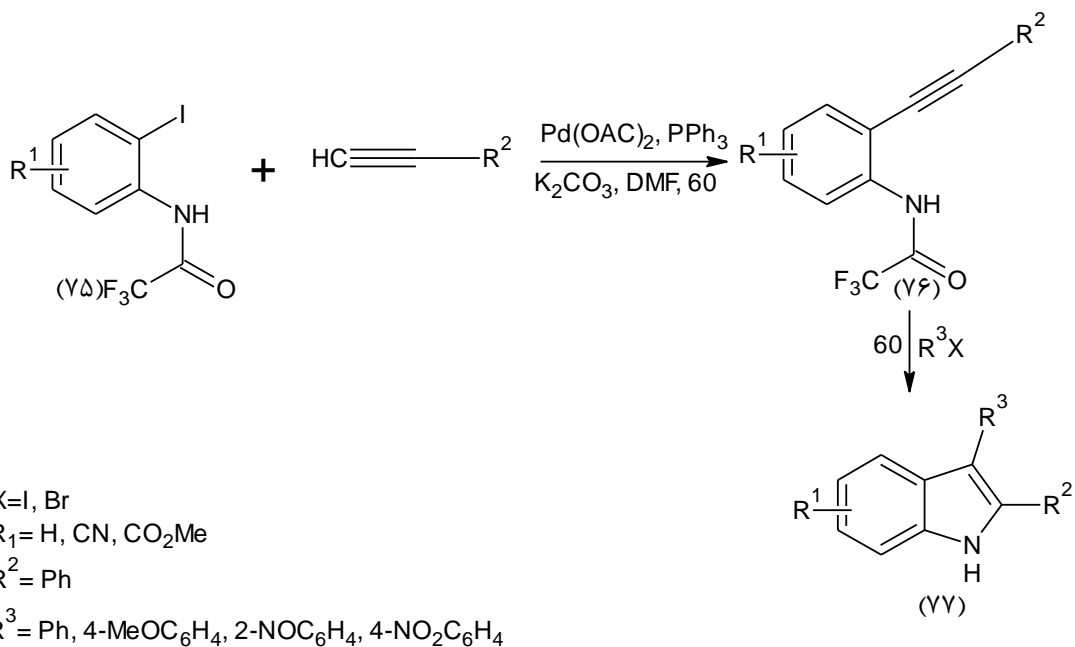
دی‌کلرو-۹-ایزوپروپیل پورین (68) با (۴-متوکسی فنیل) استیلن در حضور تتراکیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم و یدید مس (I) و باز تری‌اتیل‌آمین در دی‌متیل‌فرمامید، طی واکنش جفت شدن سونوگاشیرا ۲،۶-بیس [(۴-متوکسی فنیل) اتینیل] پورین (۶۹) را تولید می‌کند. ترکیب (۶۹) در حضور پالادیم-کربن فرآیند هیدروژن‌دار شدن را انجام داده و به ترکیب (۷۰) تبدیل می‌شود



یک راه‌حل مؤثر و نو برای سنتز ۴-آزا ایندول‌های استخلاف شده در موقعیت ۲ (۷۴)، استفاده از ۲-کلرو-۳-نیتروپیریدین (71) از طریق جفت شدن متقارن سونوگاشیرا است که ترکیب (72) را می‌دهد. کاهش این ترکیب و سپس حلقوی شدن با پتاسیم ترشیو بوتوکسید محصول (74) را ایجاد می‌کند [21].

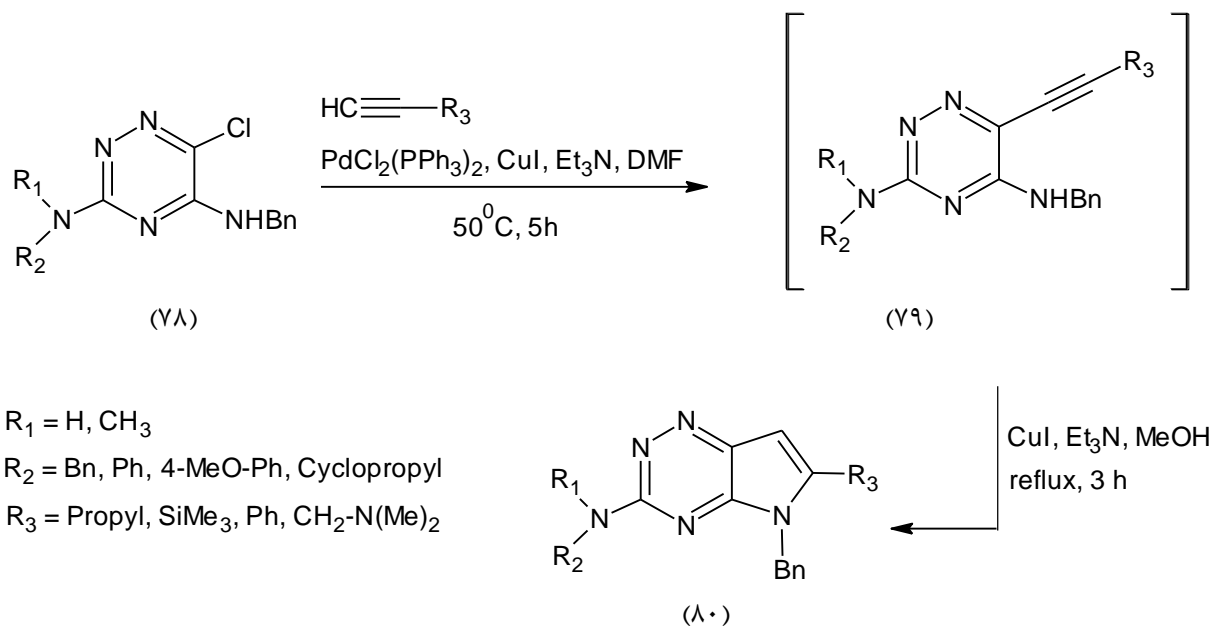


همچنین در سال ۲۰۰۶، لو^۱ و همکارانش ایندول‌های استخلاف شده در موقعیت ۲ و ۳ ترکیب (۷۷) را به صورت جهت ویژه^۲ و تک ظرفی^۳ از طریق واکنش جفت شدن سونوگاشیرا بین مشتقات ارتویدوآنیلید (۷۵) و استیلن‌های انتهایی تولید کرده اند [۲۲].



1. lu
2. Regiospecific
3. onepot

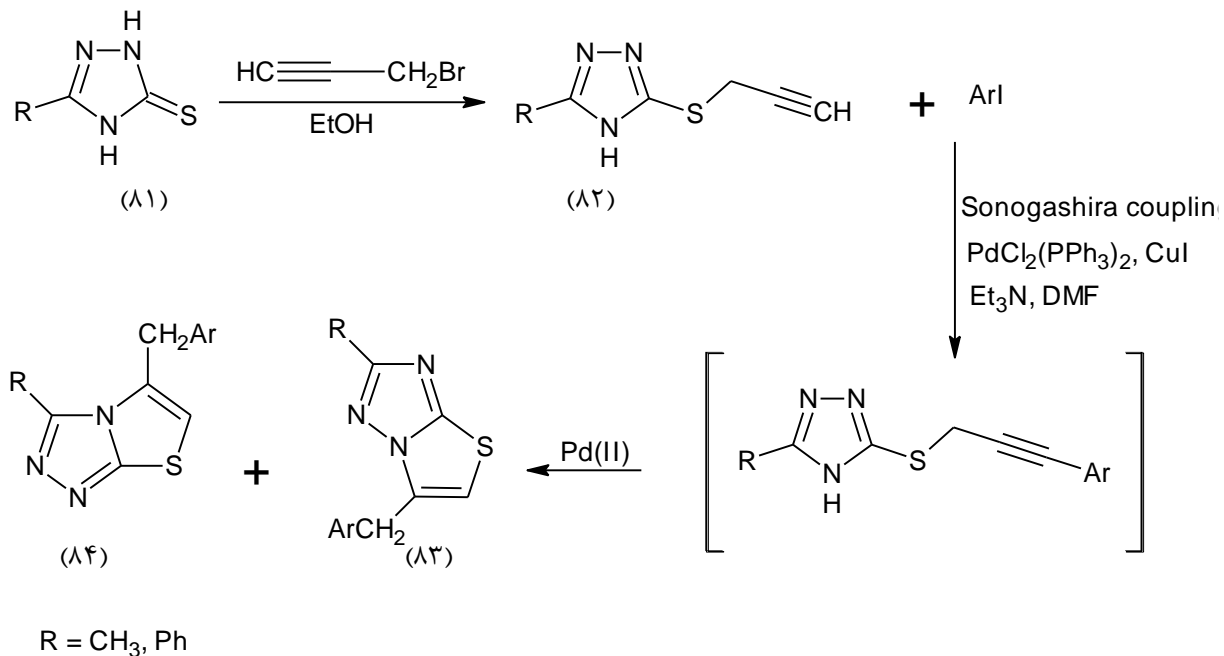
همچنین مشتقات مختلفی از ۳-آمینو-۵H-پیرولو[۲،۳]e-۴،۲،۱-تری آزین (۸۰)، در اثر واکنش جفت شدن ترکیب (۷۸) با آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و بازتری اتیل آمین طبق مراحل زیر تهیه گردیده است [۲۳]. در این واکنش ترکیب (۷۹) به عنوان حد واسط تشکیل شده که در محلول تری اتیل آمین، متانول و در حضور مس (I) یدید به ترکیب (۸۰) تبدیل می‌گردد [۲۳].



در روشی دیگر، ابتدا مشتقاتی از ۳-مرکاپتو-۴،۲،۱-تری آزول (۸۱) با پروپارژیل برמיד، واکنش داده و مشتقاتی از ۳-پروپارژیل مرکاپتو-۴،۲،۱-تری آزول (۸۲) را ایجاد کرد. در ادامه ترکیب (۸۲) با آریل یدیدهای مختلف در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدید مس (I) در حلال دی‌متیل فرمامید و بازتری اتیل آمین زیر جو آرگون در دمای اتاق وارد واکنش شد. حمله نوکلئوفیلی N-۲ یا N-۴ تری آزول به پیوند سه گانه، دو جهت‌گیری متفاوت در بسته شدن حلقه را ایجاد می‌کند و هنگام حلقوی شدن، احتمال تشکیل دو محصول تیزولو[۲،۳]b-۴،۲،۱-

تری آزول (۸۳) و یا تiazولو [۲،۳]c-۴،۲،۱-تری آزول (۸۴) وجود دارد. ولی از آنجایی که این واکنش‌ها

ناحیه‌گزین هستند، فقط محصول (۸۳) ایجاد شده است [۲۴].

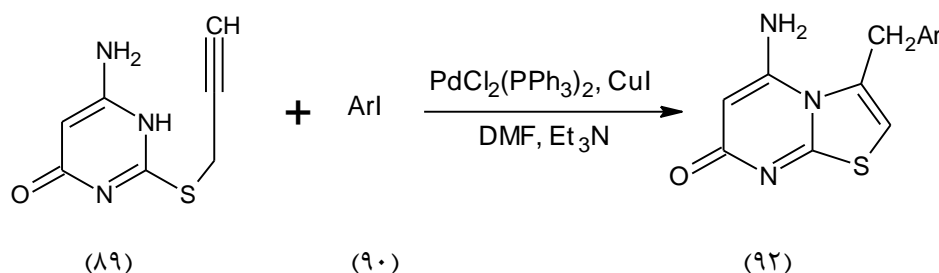


فصل دوم :

بحث و نتیجه گیری

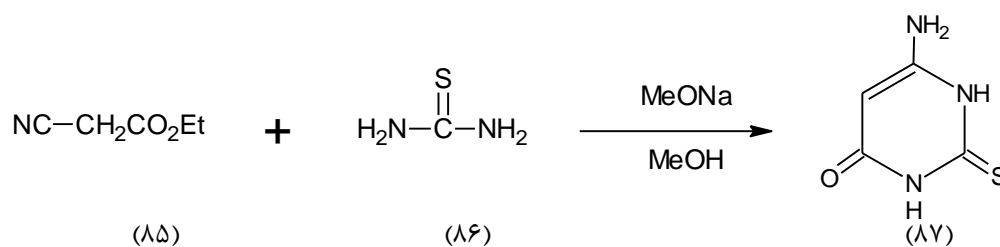
۲- بحث و بررسی نتایج

در متون علمی روش‌های متعددی برای سنتز تiazولوپیریمیدین‌ها گزارش شده است. در این پروژه سنتز مشتقات جدید ۳-بنزیل تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین‌ها (۹۲) از ترکیبات پروپارژیل تیوی مربوطه و آریل یدیدها با استفاده از کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید گزارش می‌گردد.



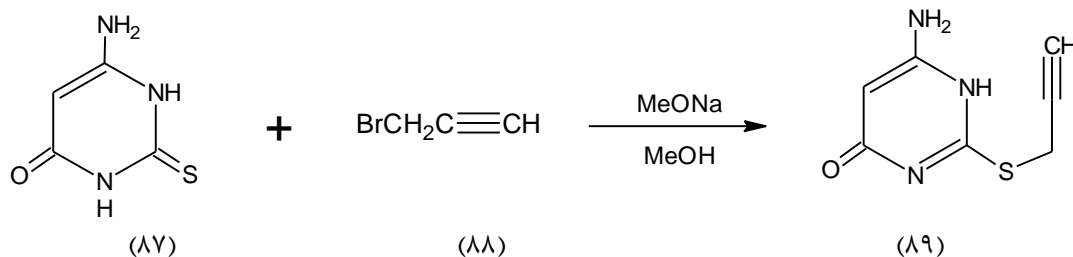
۲-۱- سنتز ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل (۸۷)

از واکنش اتیل سیانواستات (۸۵) و تیواوره (۸۶) در حضور سدیم متوکسید در اثر رفلاکس در حلال متانول، ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل (۸۷) بدست آمد [25]. دمای ذوب این ترکیب بالای 380°C و بهره‌ی واکنش ۸۹٪ می‌باشد، که با مرجع [25] مطابقت دارد.



۲-۲- سنتز ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۸۹)

۶-آمینو-۲-تیواوراسیل (۸۷) در سدیم متوکسید و حلال متانول در دمای اتاق با پروپارژیل برمید واکنش داده و ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (۸۹) با دمای ذوب 235°C و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ تهیه شد.



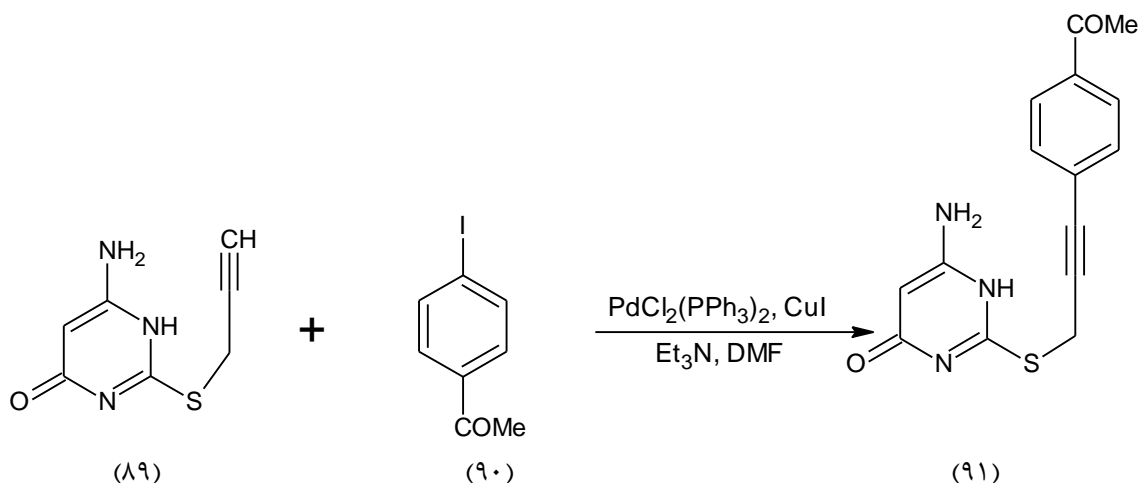
طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (۸۹) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون (H_a) پروپینیل به صورت یکتائی در ناحیه δ ۳/۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_b) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه δ 3/98 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_c) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه δ 5/1 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/5 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون گروه آمین (NH) به صورت یکتائی در ناحیه δ ۱۱/۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، گروه کربونیل در

1620 cm^{-1} ، گروه آمین در 3420 cm^{-1} ، گروه استیلنی در 3300 cm^{-1} ، از خود جذب نشان می‌دهند که سنتر این ترکیب را تایید می‌کند (طیف شماره ۲).

۳-۲- سنتز ۶-آمینو-۲-۳- (۴-استیل فنیل)-۲- پروپینیل تیو[پیریمیدین-۴-اون (۹۱)]

۶-آمینو-۲- پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون (۸۹) با ۴-یدواستوفنون در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید در حلال دی‌متیل‌فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای اتاق وارد واکنش شده و ترکیب ۶-آمینو-۲-۳- (۴-استیل فنیل)-۲- پروپینیل تیو[پیریمیدین-۴-اون (۹۱)] را تولید می‌کند. نقطه ذوب این ترکیب 223°C و بهره‌ی واکنش ۸۵٪ می‌باشد.

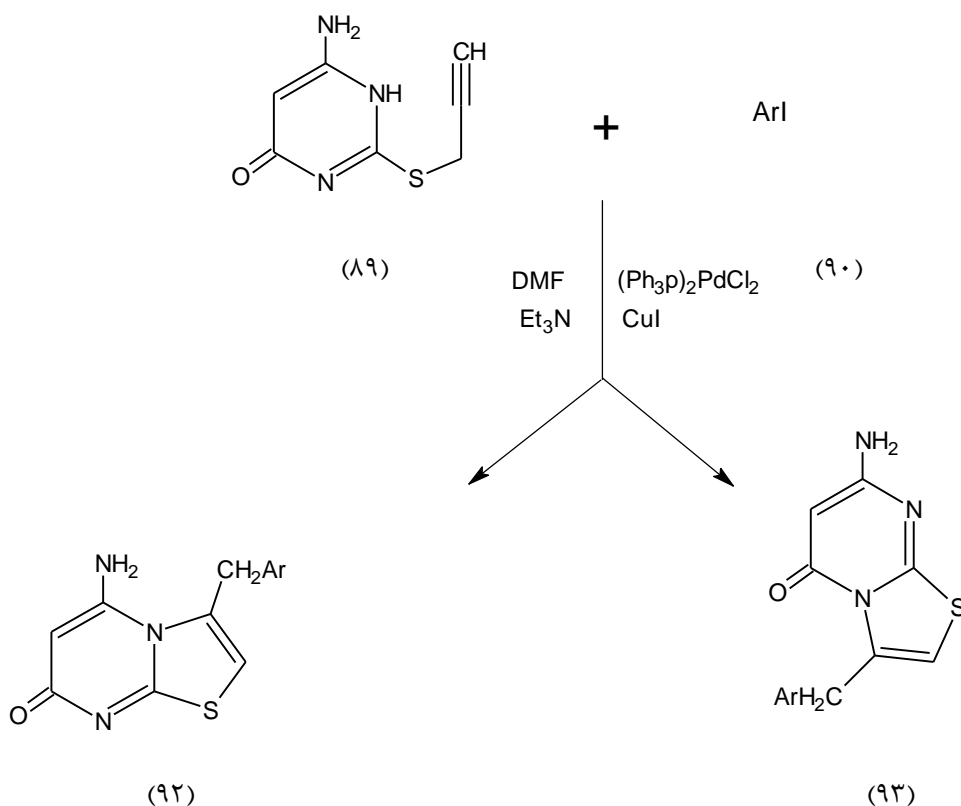


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (91) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیل به صورت یکتائی در ناحیه $2/5 \text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های (H_b) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه $4/25 \text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_c) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه $5/02 \text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه ppm $6/6 \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های (H_e) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه $7/58 \text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های (H_f) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه $7/94 \text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون گروه آمین (NH) به صورت یکتائی در ناحیه $11/6 \text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۳).

محصول تشکیل شده نشان می‌دهد در دمای اتاق فقط واکنش جفت شدن سونوگاشیرا انجام می‌شود. افزایش دما تا 70°C باعث می‌شود علاوه بر واکنش جفت شدن، حلقوی شدن نیز به صورت تک‌ظرفی با بهره بالا انجام گیرد.

۴-۲- سنتز مشتقات ۵-آمینو-۳-بنزیل-۷H-تیازولو[۱,۳]-پیریمیدین-۲-اون (۸۹) با آریل یدیدها در حضور کاتالیزگرهای بیس (تریفنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید در حلال دی‌متیل‌فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای ۷۰ °C وارد واکنش شده و مستقیماً تیازولو[۲,۳]-پیریمیدین‌ها را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کند. (۹۲)

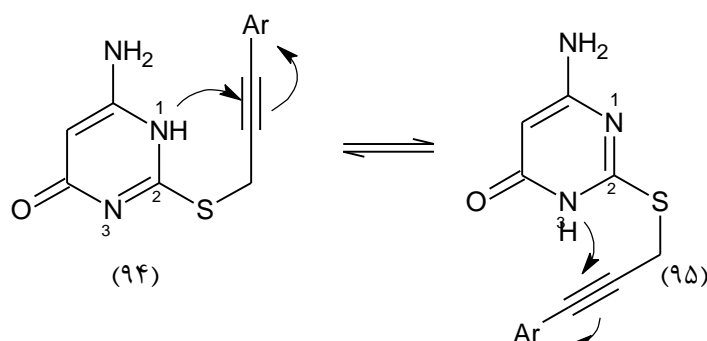
۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون (۸۹) با آریل یدیدها در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری‌فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و مس (I) یدید در حلال دی‌متیل‌فرمامید و باز تری‌اتیل‌آمین در دمای ۷۰ °C وارد واکنش شده و مستقیماً تیازولو[۲,۳]-پیریمیدین‌ها را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کند.



در ترکیب (۸۹) افزایش N-1 یا N-3 به پیوند سه گانه دو جهت گیری متفاوت را در بسته شدن حلقه می‌تواند ایجاد کند. بنابراین با وجود اینکه حلقوی شدن می‌تواند منجر به تشکیل دو محصول یعنی مشتقات ۵-آمینو-۳-بنزیل-۷H-تیازولو[۲,۳]-پیریمیدین-۲-اون (۹۲) و ۵-آمینو-۳-بنزیل-۷H-تیازولو[۲,۳]-پیریمیدین-۲-اون (۹۳) شود، این

واکنش‌ها به صورت ناحیه‌گزين عمل کرده و منحصراً یک نوع محصول به صورت انتخابی ایجاد می‌گردد.

با توجه به قدرت نوکلئوفیلی متفاوت N-1 با N-3، انتظار می‌رود نوکلئوفیل قویتر به کربن پیوند سه‌گانه حمله کند. بر این اساس محصول واکنش ۷H-تيازولو[۳،۲-a]پیریمیدین-۷-اون (۹۲) خواهد بود. لازم به توضیح است نیتروژن شماره ۳ چون در کنار گروه کربونیل قرار دارد (نیتروژن آمیدی) نسبت به نیتروژن شماره ۱ نوکلئوفیل و باز ضعیف‌تری به‌شمار می‌رود.

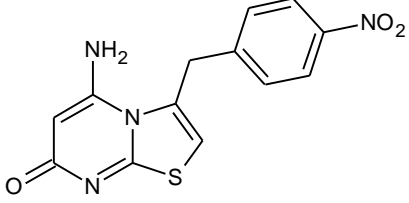
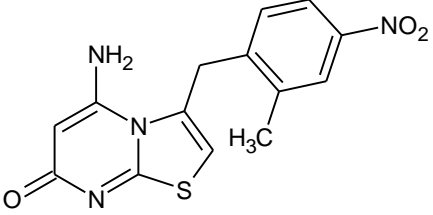
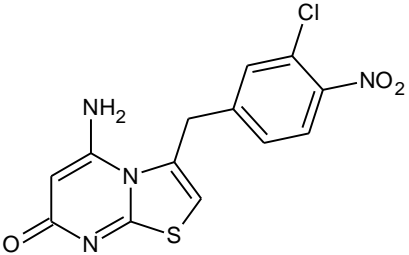
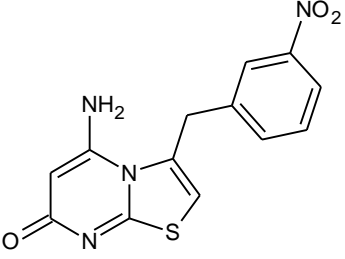


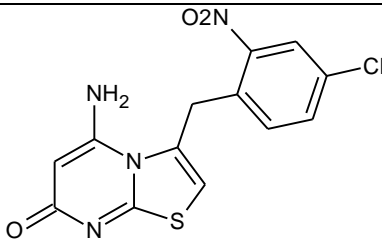
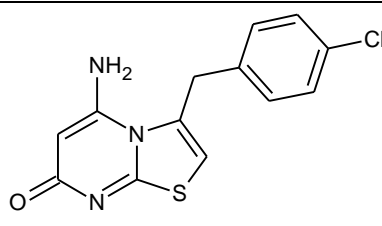
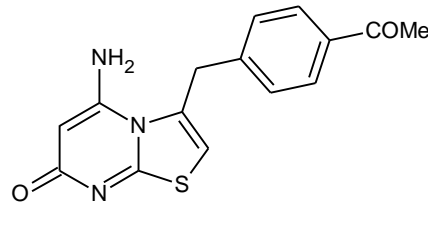
با استفاده از طیف‌های $^1\text{HNMR}$ ، IR، و UV نمی‌توان ساختار دقیق محصول را مشخص کرد. کریستالوگرافی اشعه X می‌تواند جهت بسته شدن حلقه و ساختار دقیق محصولات تشکیل شده را مشخص نماید. ترکیبات سنتز شده به راحتی در حلال متانول متبلور شده و بلورهای مناسبی را برای کریستالوگرافی اشعه X ایجاد می‌کنند. (شکل ۱)



(شکل ۱)

جدول (۱-۲) دمای ذوب و بهره‌ی واکنش مشتقات ۷H-تiazولو[۲,۳-a]پیریمیدین-۷-اون

ترکیب	ساختار	بهره‌ی واکنش(%)	دمای ذوب °C
92a		۸۱	260-3
92b		۷۰	253-6
92c		۸۷	244-8
92d		۷۸	248-252

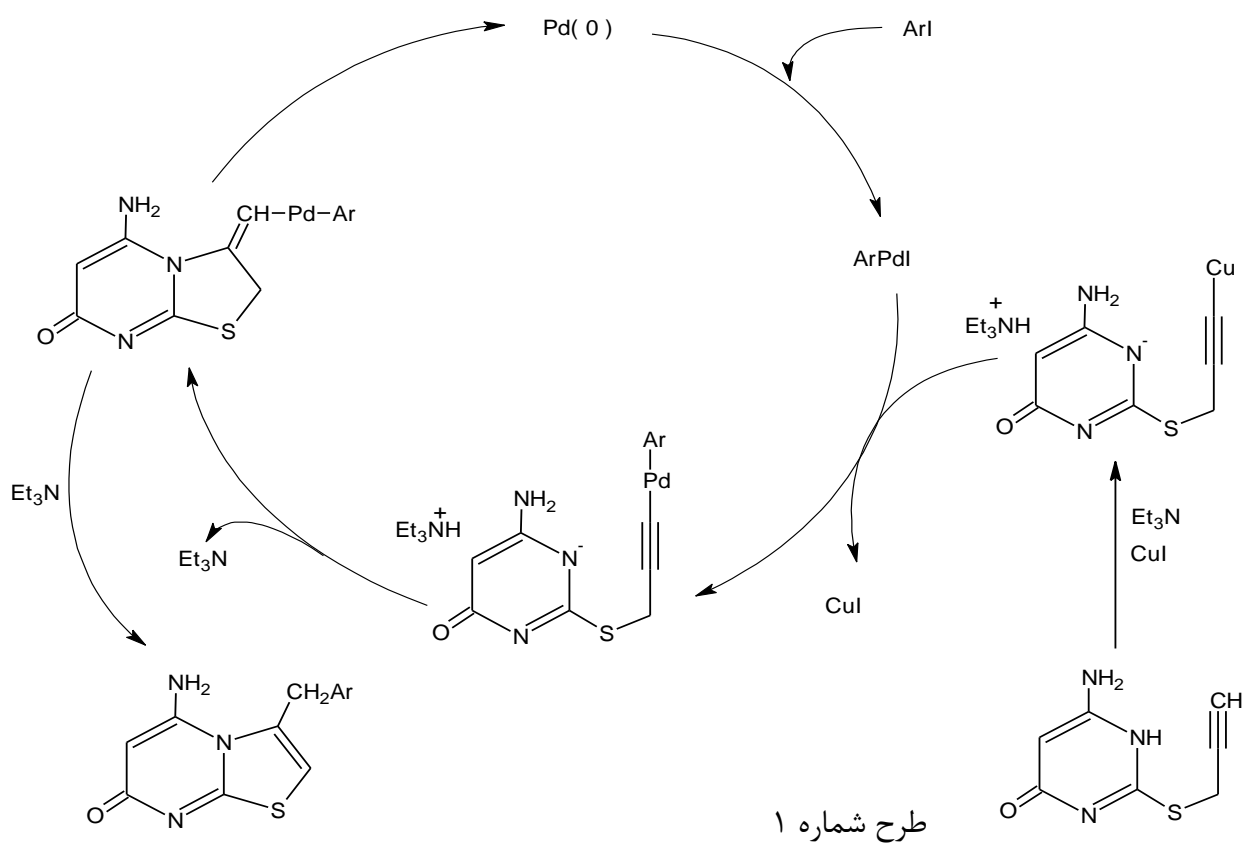
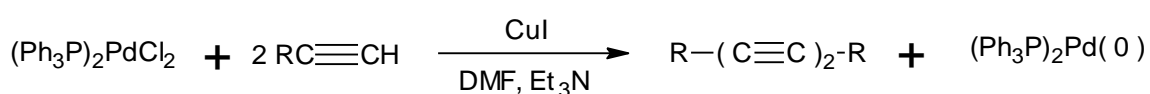
92e		۸۳	242-7
92f		۶۳	190-5
92g		۸۵	200-4

۵-۲ - مکانیسم واکنش

این واکنش‌ها توسط $\text{Pd}(0)$ کاتالیز می‌شوند. این کاتالیزگر در محیط واکنش از کاهش $\text{Pd}(II)$ ایجاد می‌شود. $\text{Pd}(0)$ نسبت به اکسیژن هوا حساس است به سرعت به $\text{Pd}(II)$ اکسید می‌شود. به همین دلیل واکنش‌ها باید زیر جو آرگون انجام شوند. برای نتایج بهتر حلال مورد استفاده (دی‌متیل‌فرمامید و تری‌اتیل‌آمین) با آرگون گاززدائی شدند. CuI به عنوان کمک کاتالیست^۱ عمل می‌کند و وجود آن برای انجام واکنش ضروری است.

1.co-catalyst

طرح (۱-۲) مکانیسم پیشنهادی سنتز تiazولو[a-۲,۳]پیریمیدین را بر اساس اطلاعات وجود در منابع شیمی [۲۶ و ۲۷] نشان می‌دهد. در این مکانیسم Pd(0) تداخل در پیوند Ar-I را انجام داده و به Pd(II) تبدیل می‌شود. ArPdI با استیلید آلکین‌های انتهایی واکنش داده و Ar جایگزین هیدروژن آلکینی می‌گردد. با افزایش N⁻ به پیوند سه گانه عمل حلقوی شدن انجام گرفته و تiazولو[a-۲,۳]-پیریمیدین ایجاد می‌شود. نهایتاً در حضور Et₃N پیوند دوگانه اگرچه به داخل حلقه‌ی تiazولو مهاجرت می‌کند.



۶-۲- شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

۲-۶-۱- شواهد طیفی ترکیب 5-آمینو-۳-(۴-نیتروبنزیل)-۷H-

[۳،۱] تiazولو [۲،۳]a-پیریمیدین-۷-اون (92a)

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (92a) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/61 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_b) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/89 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/6 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_d) تiazولو به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/8 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_e) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه 7/53 ppm δ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های (H_f) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه 8/26 ppm δ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۴).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه کربونیل در 1630 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ظهور پیک‌های جذبی کششی متقارن و کششی نامتقارن مربوط به گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1520 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه آمین در 3100 cm^{-1} و 3300 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره 5). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در 360 nm نشان می‌دهد.

۲-۶-۲- شواهد طیفی ترکیب ۵-آمینو-۳-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل)-[۳،۱]-۷H-

تیازولو [a-۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (92b)

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (92b) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیل به صورت یکتائی در ناحیه δ 2/35 ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های (H_b) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/42 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_c) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/82 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) و پروتون (H_e) تیازول به صورت پهن در ناحیه δ 6/35-6/68 ppm با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون (H_f) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه δ 7/18 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_g, H_h) فنیل به صورت چندتایی در ناحیه δ 7/75-8/2 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود (H_h به صورت دو تایی در ناحیه δ ۷/۹۵ ppm ظاهر شده است که پرتون H_g زیر شاخه‌ی آن در ناحیه δ ۸/۰ ppm قرار گرفته است (طیف شماره 6)).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه کربونیل در 1635 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ظهور پیک‌های جذبی کششی متقارن و کششی نامتقارن مربوط به گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1520 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه آمین در 3100 cm^{-1} و 3300 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره 7). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در 357 nm نشان می‌دهد.

۲-۶-۳- شواهد طیفی ترکیب ۵-آمینو-۳-(۳-کلرو-۴-نیتروبنزیل)-[۳،۱]-۷H-

تیازولو [a-۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (96c)

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (96c) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/5 ppm با سطح زیر پیک دو

پروتون، پروتون (H_b) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/89 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/6 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_d) تiazول به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/83 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (H_e) فنیل در ناحیه δ 7/58 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (H_f) به صورت یکتائی فنیل در ناحیه δ 7/69 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (H_g) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه δ 7/9 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره 8).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه کربونیل در 1620 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ظهور پیک‌های جذبی کششی متقارن و کششی نامتقارن مربوط به گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1520 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه آمین در 3300 cm^{-1} و 3400 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره 9). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در 353 nm نشان می‌دهد.

۲-۶-۴- شواهد طیفی ترکیب ۵-آمینو-۳-(۳-نیتروبنزیل)-۷H-[۳،۱]-تiazولو-
[a-۲،۳]پیریمیدین-۷-اون (۹۲d)

در طیف 1H NMR ترکیب (۹۲d) که در حلال $DMSO\ d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/58 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_b) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه δ 4/91 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/6 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_d) تiazول به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/8 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_f, H_e) فنیل به صورت چندتائی در ناحیه δ 7/45-7/79 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های

(H_h,H_g) فنیل به صورت چندتائی در ناحیه δ 7/99-8/2 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۰).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه کربونیل 1630 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ظهور پیک‌های جذبی کششی متقارن و کششی نامتقارن مربوط به گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1520 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه آمین در 3100 cm^{-1} و 3300 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۱۱). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در 362 nm نشان می‌دهد.

۲-۶-۵-شواهد طیفی ترکیب ۵-آمینو-۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۷H-[۳،۱]-
تیازولو-[۲،۳]a-پیریمیدین-۷-اون (92e)

در طیف ¹HNMR ترکیب (92e) که در حلال DMSO d₆ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه $4/64\delta\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_b) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه $4/86\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH₂) به صورت یکتائی در ناحیه $6/6\delta\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_d) تیازول به صورت یکتائی در ناحیه $6/8\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (H_e) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه $7/3\delta\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (H_f) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه $7/68\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (H_g) فنیل به صورت یکتائی در ناحیه $8/09\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۲).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه کربونیل در 1620 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ظهور پیک‌های جذبی کششی متقارن و کششی نامتقارن مربوط به گروه نیترو به ترتیب در 1345 cm^{-1} و 1520 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه آمین در

3300 cm^{-1} و 3400 cm^{-1} دلیلی بر سنتز این ترکیب می‌باشد (طیف شماره ۱۳). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در $358/5\text{ nm}$ نشان می‌دهد.

۲-۶-۶- شواهد طیفی ترکیب ۵-آمینو-۳-(۴-کلروبنزیل)-۷H-[۳،۱]-تiazولو-
[۲،۳]a-پیریمیدین-۷-اون (۹۲f)

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (۹۲f) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه $4/45\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_b) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه $4/91\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه $6/6\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_d) تiazولو به صورت یکتائی در ناحیه $6/93\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_e) فنیل به صورت یکتائی در ناحیه $7/3\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۴).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، گروه کربونیل در 1620 cm^{-1} ، گروه آمین در 3100 cm^{-1} و 3300 cm^{-1} از خود جذب نشان می‌دهند که سنتز این ترکیب را تایید می‌کند (طیف شماره ۱۵). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در 363 nm نشان می‌دهد.

۲-۶-۱۰- شواهد طیفی ترکیب ۵-آمینو-۳-(۴-استیل بنزیل)-۷H-[۳،۱]-
تiazولو-[۲،۳]a-پیریمیدین-۷-اون (96g)

در طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (96g) که در حلال $\text{DMSO } d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های (H_a) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه $2/6\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون (H_b) متیلن به صورت یکتائی در ناحیه $4/52\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_c) پیریمیدین به صورت یکتائی در ناحیه $4/8\text{ ppm } \delta$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه

آمین (NH_2) به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/69 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (H_e) تiazول به صورت یکتائی در ناحیه δ 6/8 ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های (H_f) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه δ 7/4 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های (H_g) فنیل به صورت دوتائی در ناحیه δ 7/9 ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۶).

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، گروه کربونیل در 1620 cm^{-1} و 1680 cm^{-1} ، گروه آمین در 3100 cm^{-1} و 3300 cm^{-1} از خود جذب نشان می‌دهند که سنتر این ترکیب را تایید می‌کند (طیف شماره ۱۷). طیف UV این ترکیب جذب ماکزیمم را در 357 nm نشان می‌دهد.

۷-۲- نتیجه گیری

با توجه به تنوع خواص بیولوژیکی تiazولوپیریمیدین‌ها، تحقیقات زیادی بر روی این ترکیبات انجام شده است. در این کار پژوهشی ما نیز موفق شدیم مشتقات جدیدی از تiazولو پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای پالادیم-مس سنتز کنیم.

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

۱- واکنش‌ها در شرایط بسیار ملایم انجام می‌گیرد، به این معنی که نیاز به دمای بالا و بازهای قوی نیست.

۲- در این واکنش، واسطه‌ها در دمای اتاق قابل جداسازی هستند.

۳- در دمای 70°C واکنش تک‌ظرفی بوده و مستقیم منجر به تشکیل محصول نهایی یعنی VH - تiazولو [a-۲،۳]پیریمیدین-۷-اون با بهره‌ی بالا می‌گردد.

۲-۸- آینده نگری

با توجه به خواص بیولوژیکی و داروئی مشتقات تiazولو پیریمیدینها، تهیه مشتقات جدید از تiazولوپیریمیدینها و ارائه روشهای جدید سنتزی از اهمیت بالائی برخوردار است. در این راستا موارد زیر پیشنهاد می گردد:

۱- استفاده از کاتالیزگرهای قابل بازیافت به جای کمپلکس بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید.

۲- انجام واکنش در محیط آبی به عنوان یک حلال بی خطر و ارزان قیمت.

فصل سوم :

بخش تجربی

۱-۳- روش تهیه آریل یدیدها (۹۰)

مخلوطی از آریل آمین (0/036 mol)، اسیدسولفوریک غلیظ (4/2 mL) و آب (30 mL) به مدت یک ساعت در دمای اتاق هم زده شد. سپس مخلوط تا دمای صفر درجه سانتیگراد سرد شده و به آرامی (قطره قطره) به آن محلولی از نیتريت سدیم (0/036 mol) در آب (8 mL) اضافه گردید. دما نباید بیش از ۱۰ °C افزایش یابد. مخلوط حاصل به آرامی به محلولی از پتاسیم یدید (0/06 mol) در آب (30 mL) افزوده شد و هم زدن به مدت یک ساعت دیگر در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب تشکیل شده بعد از جداسازی در حلال مناسبی که در جدول (1-3) آورده شده متبلور گردید. خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش در جدول (۱-۳) آمده است.

جدول (1-3) خواص فیزیکی بهره‌ی واکنش آریل یدیدها

آریل یدید	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)	حلال تبلور
۴-یدونیتروبنزن	۱۷۶-۷	۸۲	اتیل استات
۳-کلرو-۴-یدونیتروبنزن	۱۰۳-۵	۷۵	اتانول
۲-یدونیتروبنزن	۵۱-۳	۸۰	متانول
۴-یدوبنزنونیتریل	۱۲۷-۸	۸۵	اتانول
۲-یدو-۵-کلروبنزنونیتریل	۱۰۵-۷	۷۸	اتانول

۳-۲- روش تهیه بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

مخلوط پالادیم (II) کلرید (8/85 g, 0/05 mol) و LiCl (4/25 g, 0/1 mol) در متانول هم زده شد. تری فنیل فسفین (۰/۱۱ g, ۲۷/۵) به آرامی به مخلوط در حال چرخش اضافه گردید. مخلوط قهوه‌ای مایل به قرمز تشکیل شده در حمام آب تا ۸۰ °C گرم شد تا جامد زرد رنگ غیر قابل حل تشکیل گردد. مخلوط سرد شده جامد پس از صاف شدن با متانول شسته، خشک و در کلروفرم متبلور گردید [۲۸].

۳-۳- روش تهیه ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل (۸۷)

اتیل سیانواتات (12/6 g, 0/2 mol) به محلولی از سدیم متوکسید (0/4 mol, 4 g) تازه تهیه شده در متانول (200 mL) اضافه شد، بعد از 20 دقیقه محلول تیواوره (0/2 g, mol) (15/2 g, mol) در متانول (50 mL) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه گردید. مخلوط واکنش به مدت دو ساعت رفلکس شد. پس از سرد شدن محلول، رسوب تشکیل شده صاف و با محلول اسید استیک رقیق شسته شد. در نهایت محصول خالص پس از کریستال کردن در اتانول دارای نقطه ذوب بالای ۳۸۰ °C می‌باشد [۲۵].

۳-۴- روش تهیه ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (89)

به محلولی از سدیم متوکسید (0/043 mol) تازه تهیه شده در متانول (100 mL)، ۶-آمینو-۲-تیواوراسیل (0/035 mol) افزوده شد. سپس پروپارژیل برمید (0/04 mol) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. حجم محلول با تقطیر در فشار کم، به نصف کاهش یافت. پس از اسیدی کردن مخلوط واکنش با اسید ۱۰٪، رسوبی تشکیل شد که بعد از صاف شدن و شستشو در مخلوط الکل و آب (۳:۱) تبلور مجدد گردید. دمای ذوب محصول ۲۳۵ °C و بهره‌ی واکنش ۸۰٪ می‌باشد.

$^1\text{H NMR}$, δ (400MHz, $d_6\text{DMSO}$): 3/2 (s, 1H, CH استیلنی), 3/98 (s, 2H, CH_2),

5/1 (s, 1H, CH پیریمیدین), 6/5 (s, 2H, NH_2), 11/4 (s, 1H, NH); IR, ν (KBr disc)

3420 cm^{-1} (NH_2), 3300 cm^{-1} (CH استیلن), 1620 cm^{-1} (C=O)

۳-۵- روش تهیه ۶-آمینو-۲-[[۳-(۴-استیل فنیل)-۲-پروپینیل تیو]-پیریمیدین-۴-اون
(۹۱)

مخلوطی از ۴-یدواستوفنون (1/5 mmol)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (0/05 mmol) و مس (I) یدید (0/11 mmol) در (3 mL) دی متیل فرمامید و تری اتیل آمین (3 mmol) در جو آرگون به مدت 20 min هم زده شد. ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (2/55 mmol) به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن تا کامل شدن واکنش در دمای اتاق ادامه یافت. پس از حذف حلال، رسوب حاصل با آب شستشو و در حجم زیادی از متانول متبلور گردید.
دمای ذوب 223°C و بهره‌ی واکنش ۸۵٪ می‌باشد.

$^1\text{H NMR}$, δ (400MHz, $d_6\text{DMSO}$): 2/5 (s, 3H, CH), 4/25 (s, 2H, CH_2),

5/02 (s, 1H, CH پیریمیدین), 6/6 (s, 2H, NH_2), 7/58 (d, 2H, ArH), 7/94 (d, 2H, ArH)

11/6 (s, 1H, NH).

۳-۶- روش تهیه مشتقات ۵-آمینو-۳-بنزیل-۷H-تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۷-اون
(۹۲ g)

مخلوطی از آریل یدید (1/5 mmol)، بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید (0/05 mmol) و مس (I) یدید (0/11 mmol) در دی متیل فرمامید (3 mL) و تری اتیل آمین (3 mmol) در جو آرگون خشک به مدت 20min هم زده شد. ۶-آمینو-۲-پروپارژیل تیوپیریمیدین-۴-اون (2/5 mmol)

به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن به مدت ۱۲ ساعت در دمای °C ۷۰ ادامه یافت. پس از حذف حلال، توسط ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی (حلال ۲/۵٪ متانول در کلروفرم) خالص سازی گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

(۹۲a): ۵-آمینو-۳-(۴-نیتروبنزیل)-۷H-[۳,۱]-تiazولو[a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون

بهره‌ی واکنش: ۸۱٪ دمای ذوب °C ۲۶۰

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 4/61 (s, 2H, CH₂), 4/89 (s, 1H, CH (پیریمیدین),

6/6 (s, 2H, NH₂), 6/8 (s, 1H, CH (تiazولو), 7/53 (d, 2H, ArH), 8/26 (d, 2H, ArH)

IR, ν (KBr disc): 3300 cm⁻¹, 3100 cm⁻¹ (NH₂), 1630 cm⁻¹ (C=O), 1520 cm⁻¹, 1345 cm⁻¹

(NO₂); UV (CH₃OH), λ_{\max} 360 nm

(۹۲b): ۵-آمینو-۳-(۲-متیل-۴-نیتروبنزیل)-۷H-[۳,۱]-تiazولو[a-۲,۳]پیریمیدین-۷-اون

اون

بهره‌ی واکنش ۷۵٪ دمای ذوب: °C ۲۵۳

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 2/35 (s, 3H, CH₃), 4/42 (s, 2H, CH₂),

4/82 (s, 1H, CH (پیریمیدین), 6/35-6/68 (br, 3H, NH₂, CH (تiazولو), 7/18 (d, 1H, ArH),

7/75-8/2 (m, 2H, ArH), IR, ν (KBr disc): 3300, 3100 cm⁻¹ (NH₂), 1635 cm⁻¹ (C=O),

1520 cm⁻¹, 1345 cm⁻¹ (NO₂); UV (CH₃OH), λ_{\max} 357 nm

(۹۲c): ۵-آمینو-۳-(۳-کلرو-۴-نیتروبنزیل)-۷H-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۷-

اون

بهره‌ی واکنش: ۸۷٪ دمای ذوب: ۲۴۴ °C

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 4/5 (s, 2H, CH₂), 4/89 (s, 1H, CH پیریمیدین),

۶/۶ (s, ۲H, NH₂), 6/83 (s, 1H, CH تiazولو), 7/۵۸ (d, 1H, ArH), 7/۶9 (s, 1H, ArH), 7/9 (d,

1H, ArH) ; IR, ν (KBr disc): 3400 cm⁻¹, 3300 cm⁻¹ (NH₂), 1620 cm⁻¹ (C=O), 1520 cm⁻¹,

1345 cm⁻¹ (NO₂) ; UV (CH₃OH), λ_{\max} 353 nm

(۹۲d): ۵-آمینو-۳-(۳-نیتروبنزیل)-۷H-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۷-اون

بهره‌ی واکنش: ۷۸٪ دمای ذوب: ۲۴۸ °C

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 4/58 (s, 2H, CH₂), 4/91 (s, 1H, CH پیریمیدین),

۶/۶ (s, ۲H, NH₂), 6/81 (s, 1H, CH تiazولو), 7/۴۵-7/79 (m, 2H, ArH), 7/99-8/2 (m, 2H,

ArH) ; IR, ν (KBr disc) : 3300 cm⁻¹, 3100 cm⁻¹ (NH₂), 1630 cm⁻¹ (C=O), 1520 cm⁻¹,

1345 cm⁻¹ (NO₂) ; UV (CH₃OH), λ_{\max} 362 nm

(۹۲e): ۵-آمینو-۳-(۴-کلرو-۲-نیتروبنزیل)-۷H-[۳،۱]-تiazولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۷-

اون

بهره‌ی واکنش: ۸۳٪ دمای ذوب: ۲۴۲ °C

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 4/64 (s, 2H, CH₂), 4/86 (s, 1H, CH پیریمیدین),

6/6 (s, 2H, NH₂), 6/8 (s, 1H, CH تiazول), 7/3 (d, 1H, ArH), 7/68 (d, 1H, ArH), 8/09 (s, 1H, ArH); IR, ν (KBr disc): 3400 cm⁻¹, 3300 cm⁻¹ (NH₂), 1620 cm⁻¹ (C=O), 1520 cm⁻¹, 1345 cm⁻¹ (NO₂); UV (CH₃OH), λ_{\max} 358/5 nm

(92f): 5-آمینو-3-(4-کلروبنزیل)-7H-[3,1]-تiazولو[2,3]a-پیریمیدین-7-اون

بهره‌ی واکنش: 63% دمای ذوب: 190 °C

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 4/45 (s, 2H, CH₂), 4/91 (s, 1H, CH پیریمیدین),

6/6 (s, 2H, NH₂), 6/93 (s, 1H, CH تiazول), 7/3 (s, 4H, ArH); IR, ν (KBr disc): 3300 cm⁻¹, 3100 cm⁻¹ (NH₂), 1620 cm⁻¹ (C=O); UV (CH₃OH), λ_{\max} 363 nm

(92g): 5-آمینو-3-(4-استیل بنزیل)-7H-[3,1]-تiazولو[2,3]a-پیریمیدین-7-اون

بهره‌ی واکنش: 85% دمای ذوب: 200 °C

¹HNMR, δ (80MHz, d₆DMSO): 2/6 (s, 3H, CH₃), 4/52 (s, 2H, CH₂),

4/8 (s, 1H, CH پیریمیدین), 6/69 (s, 2H, NH₂), 6/8 (s, 1H, CH تiazول), 7/4 (d, 2H, ArH), 7/9 (d, 2H, ArH); IR, ν (KBr disc): 3300 cm⁻¹, 3100 cm⁻¹ (NH₂), 1680 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹ (C=O); UV (CH₃OH), λ_{\max} 357 nm

مراجع

1. (a) Roth, B. *Chem. Abs.* **1970**, 72, 21706m; (b) Takamizawa, A.; Hirai, K. *Chem. Abs.* **1970**, 73, 66610n; (c) Romanov, N. N ; Fedotov, K.V. *Chem. Abs.* **1990**, 113, 108567f.
2. Masters, E. J.; Bogert, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 2709.
3. Ajello, T.; Miraglia, A., *Chem. Abs.*, **1949**, 43, 6985 i,h.
4. Ohta, M.; Tanaka, K., *Chem. Abs.*, **1955**, 49, 10931e.
5. Hurd, C. D.; Hayao, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 117.
6. Gill, N.; Ralhan, N. K.; Sachdev, H. S.; Narang, K. S. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 968.
7. Andrew, H. F.; Bradsher, C. K. , *J. Heterocyclic Chem.*, **1967**, 4, 577.
٨. Allen, C. F. H.; Beilfuss, H. R.; Burness, D. M.; Reynolds, G. A.; Tinker, J. F.; Vanallan, J. A., *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 779.
٩. Falch, F.; Natvig, T.; *Acta Chem. Scand.*, **1970**, 24, 1423.
١٠. Reimlinger, H., *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 2232.
١١. Dunwell, D. W.; Evans, D., *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2094.
١٢. Nielsen, K. B.; Stensrud, T.; Bernatek, E., *Acta Chem. Scand.*, **1972**, 26, 947.
13. Lamattina, J. L. , Mularski, C. J. ; Muse, D. E. ,*Tetrahedron*, **1988**, 44, 3073.
14. Sherif, S. M.; Youssef, M. M.; Mobarak, K. M.; Abdel-Fattah, A. M.,*Tetrahedron*, **1993**, 49, 9561.
15. Heravi, M. M.; Naseri Azar, A.; Bakavoli, M., *J. Sci. I. R. Iran*, **1998**, 9, 27.
١6. Toshio, K.; Yasuji, U.; Kouji, S.; Yasufumi, Y.; Sunao, F., *Chem. Abs.*, **1988**, 108, 5949z.
١7. Braccia, M. D.; Roma, G.; Mazzei, M.; Balbi, A.; Testa, R., *Chem. Abs.*, **1986**, 105, 208825s.
18. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *J. Tetrahedron. Let.*, **1975**, 16, 446.
19. Chinchila, R.; najera, C., *chem.Rev.*, **2007**, 107, 874.
20. Hocek, M.; Votruba, I.; Dvorakova, H., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 607.
21. Sun, L. P.; Wang; Synth, J. X., *Commun.* **2007**, 37, 2187-2193.
22. Lu, B. Z.; Zhao, W. Y.; Wei, H. X.; Dufour, M.; Farina, V.; Senanayake, C. H., *Org. Lett.* **2006**, 8, 3271–3274.

23. Nyffenegger, C.; Fournet, G.; Joseph, B., *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 5069.
24. Hervai, M.M.; Kivanloo, A.; Rahimzadeh, M.; Bakavoli, M.; Ghassemzadeh, M.; Neumuller, B., *Tetrahedron Let.* **2005**, *46*, 1607.
25. Shaker, Y., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, *10*, 1429-32
26. Kundu, N. G.; Pal, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 86.
27. Chowdhury, C.; Kundu, N. G., *Chem. Commun.*, **1996**, 1067.
28. Moore, J. L.; Stephen M.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A., *Arkivoc*, **2005**, (vi), 287-292.

ضمیمہ

دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با میدان ۴۰۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه کاشان و میدان ۸۰MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دو تایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR) به وسیله‌ی دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به وسیله تهیه‌ی قرص‌های KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند.

نقطه ذوب ترکیبات به وسیله دستگاه Bamstead اندازه‌گیری شده است.

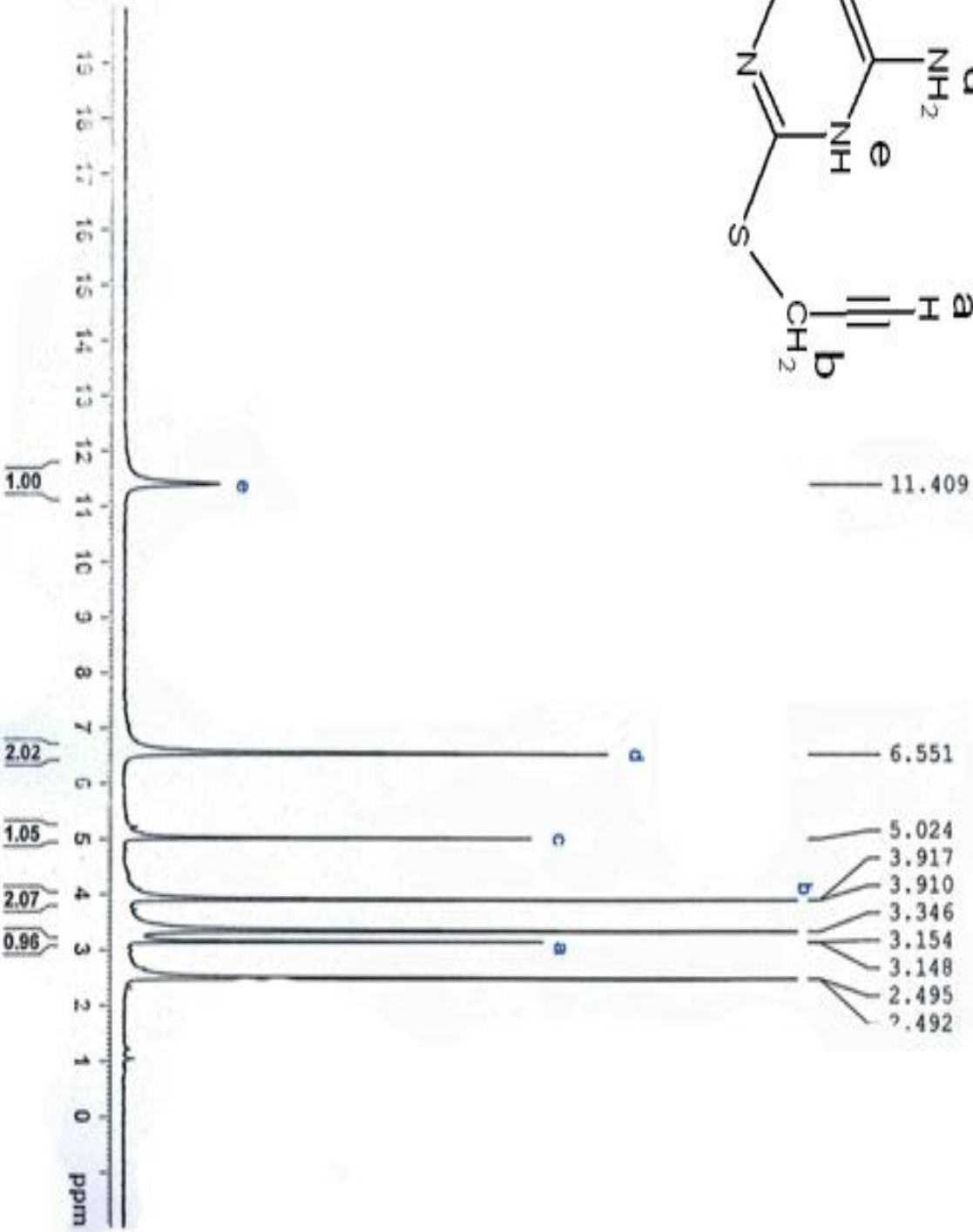
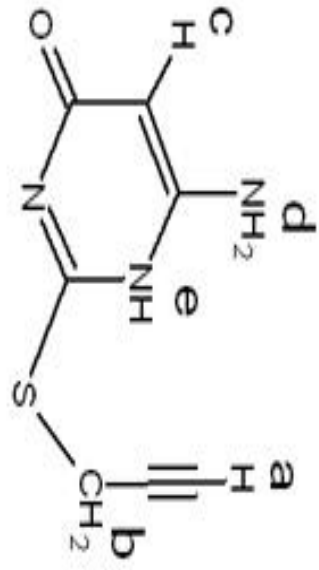
مواد اولیه

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

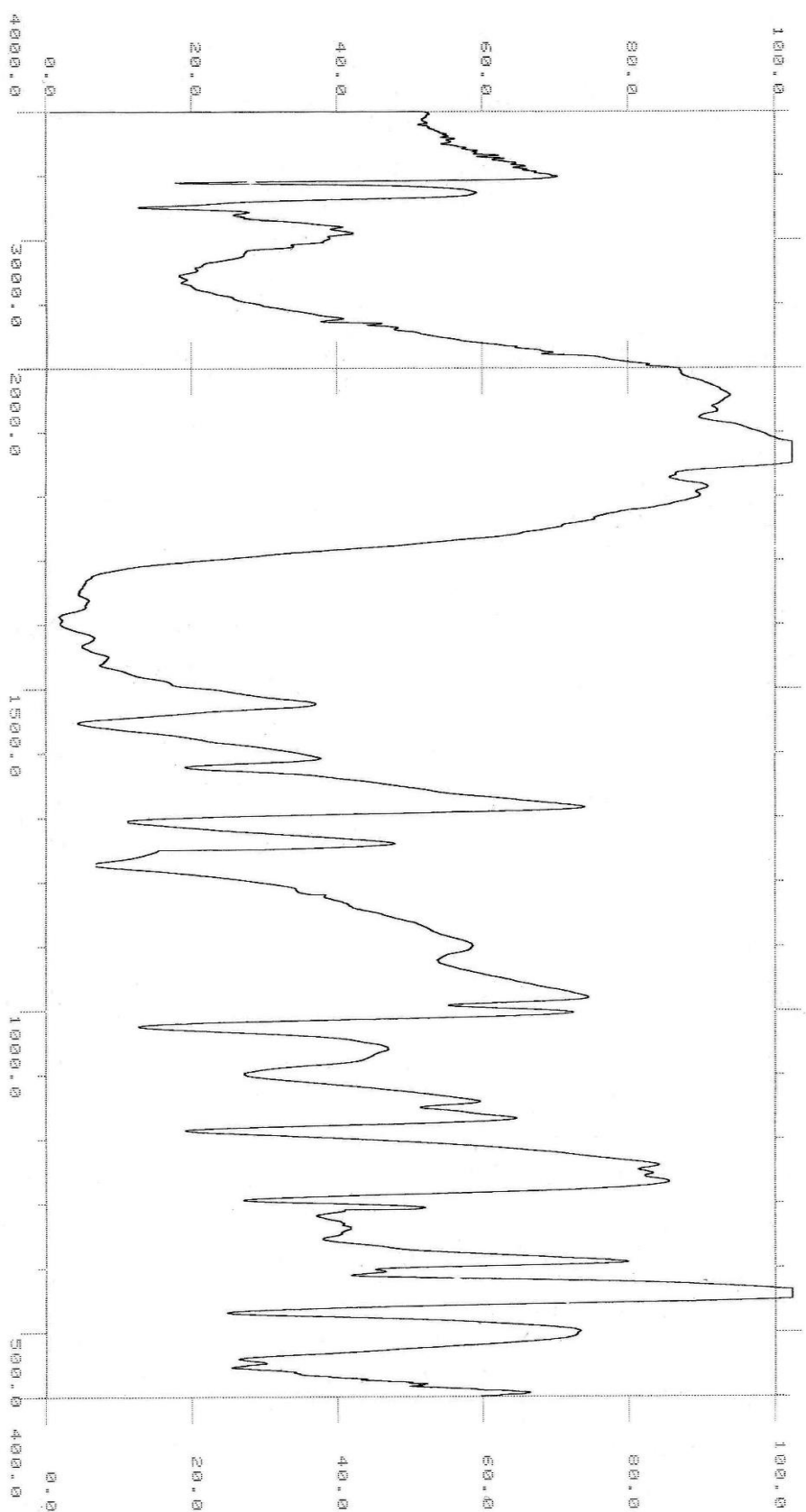
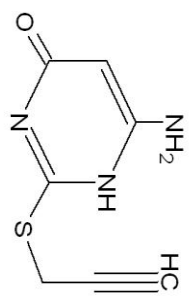
^۱ . Across

^۲ . Fluka

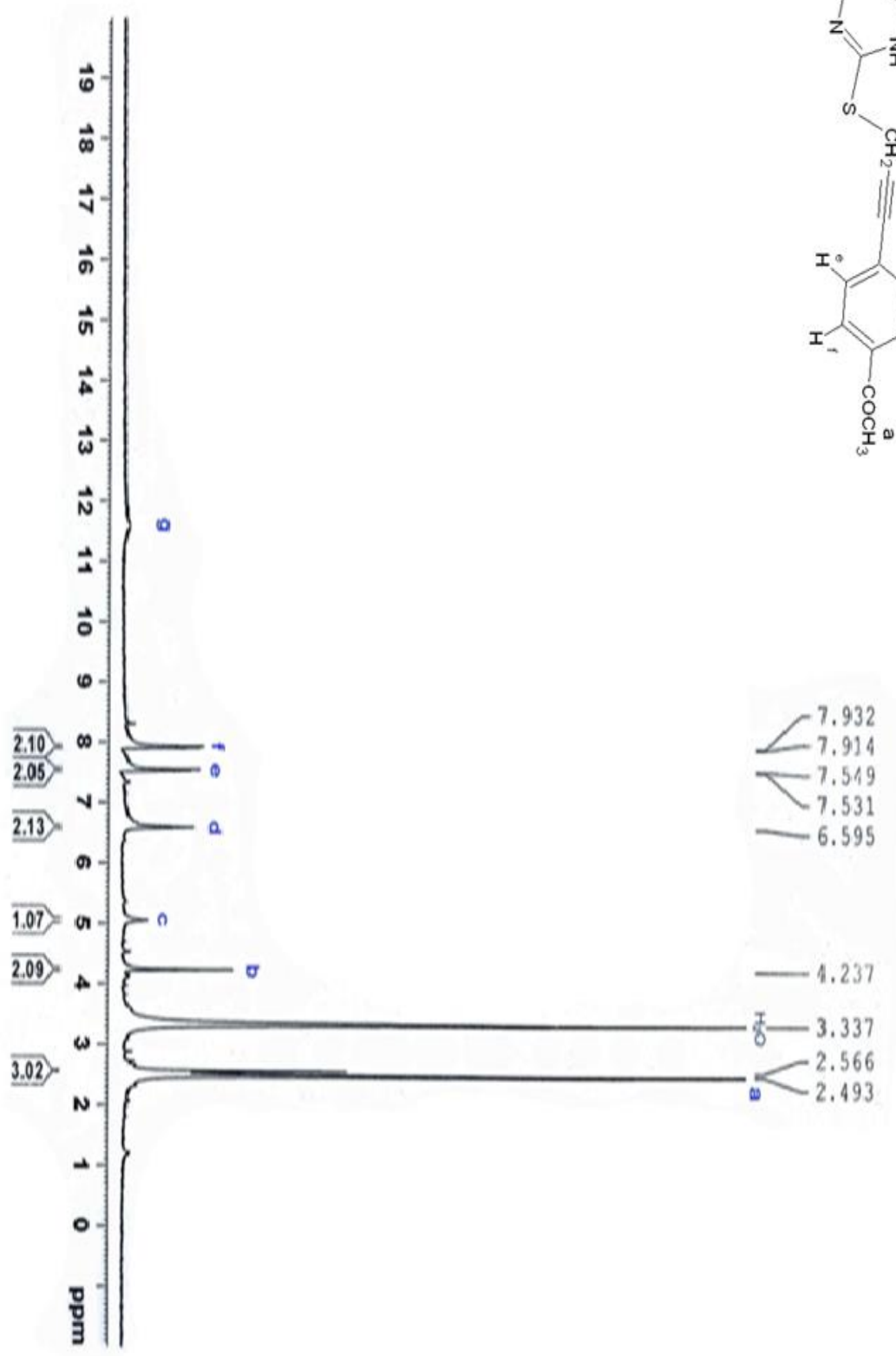
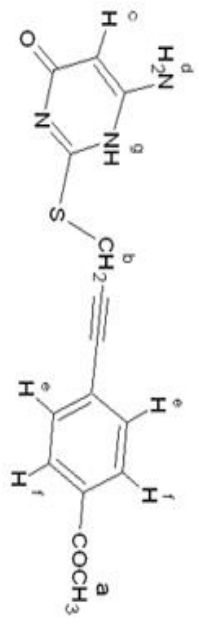
^۳ . Merck



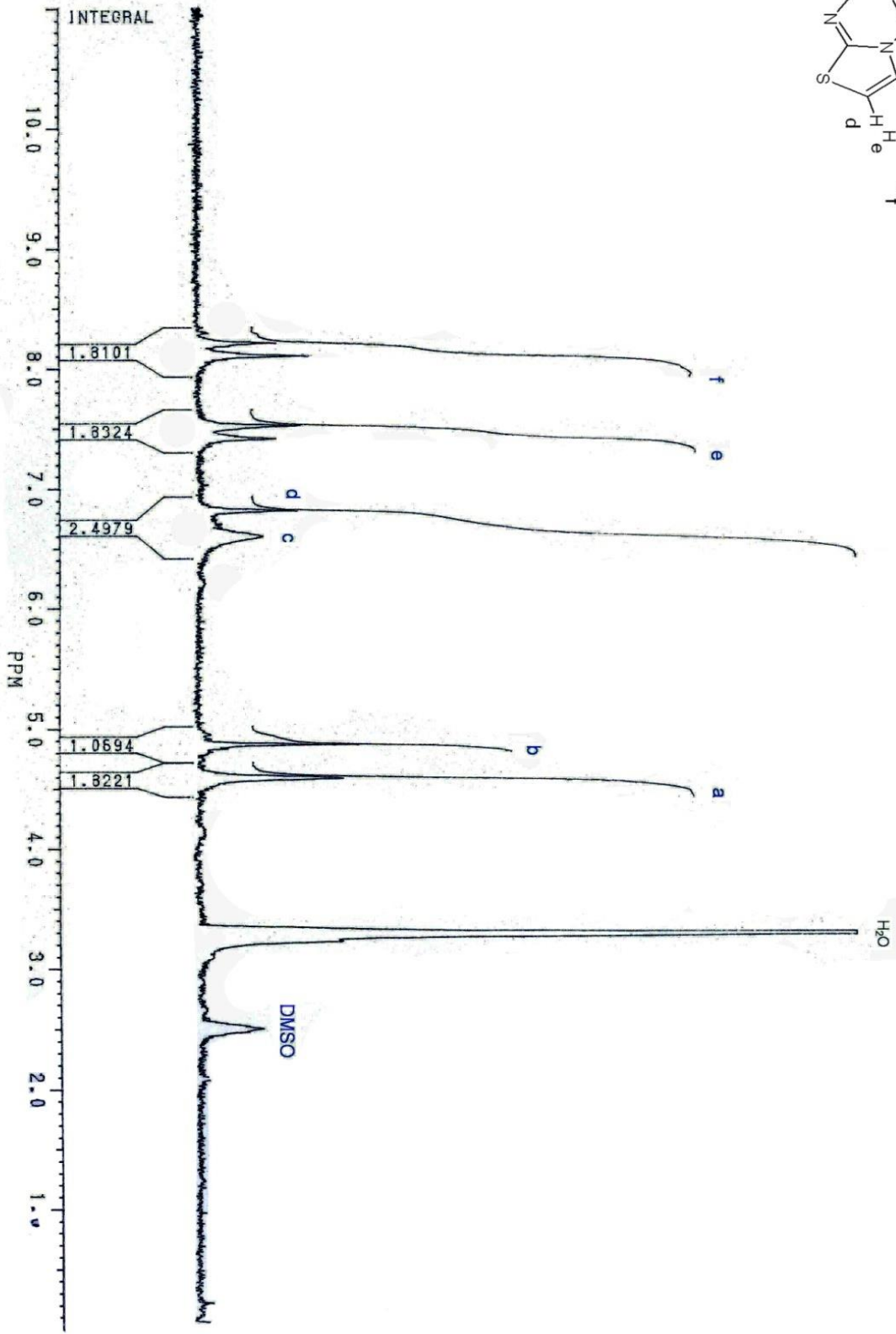
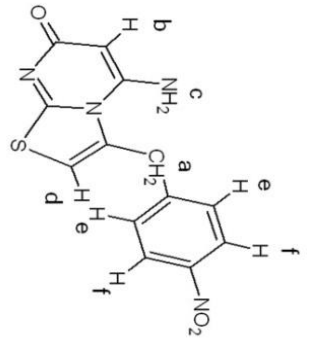
(طیف شماره ۱)



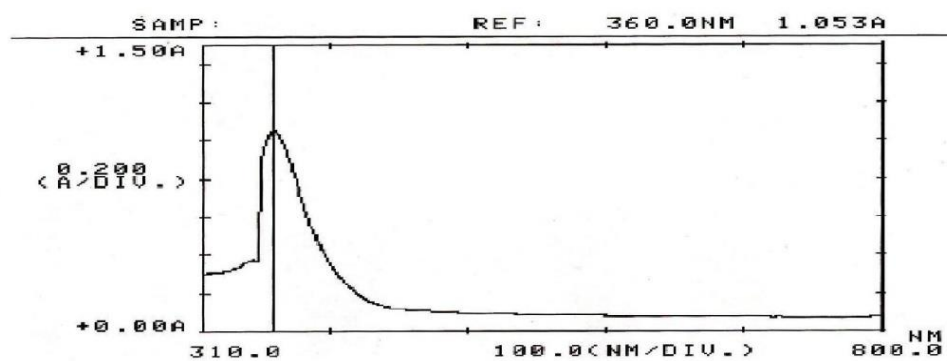
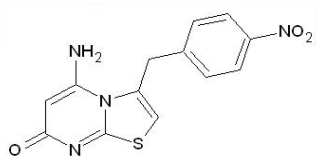
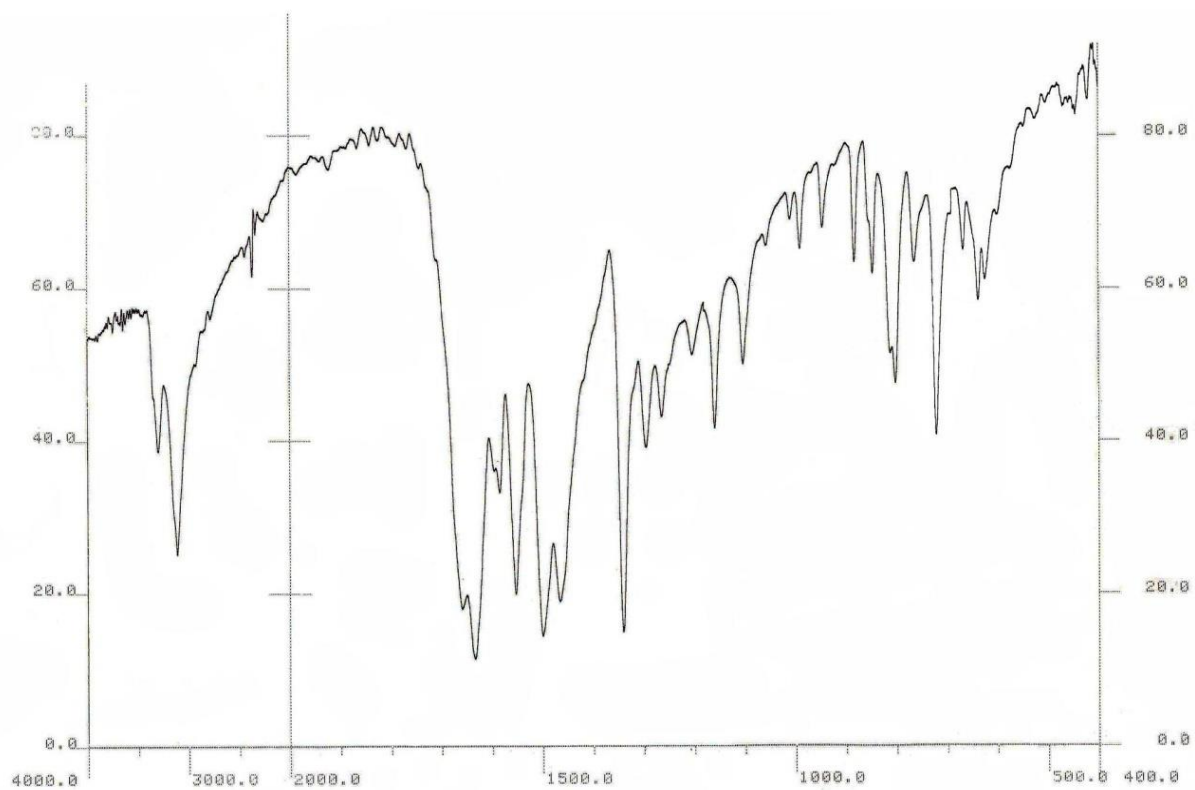
(طیف شماره ۲)



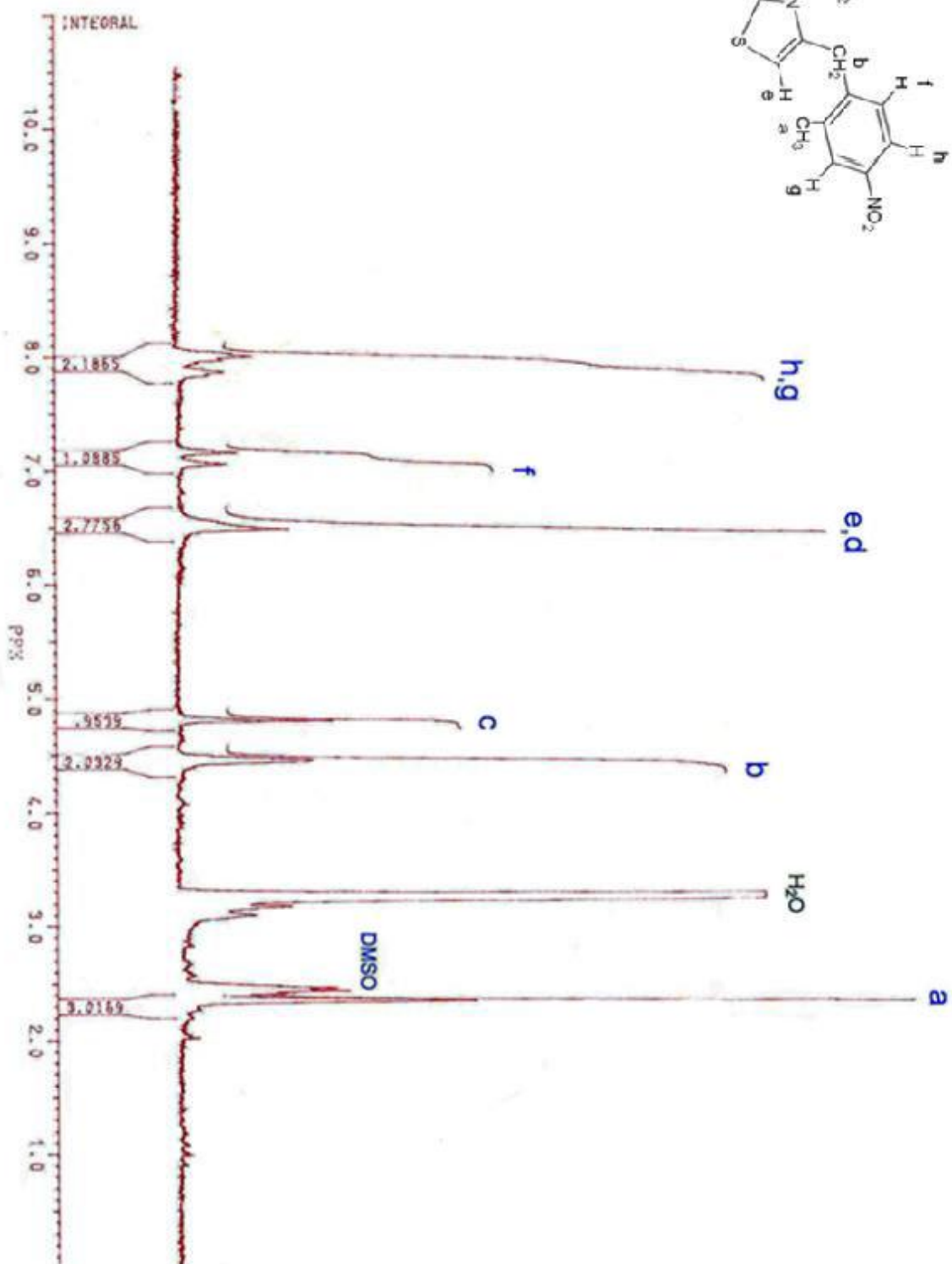
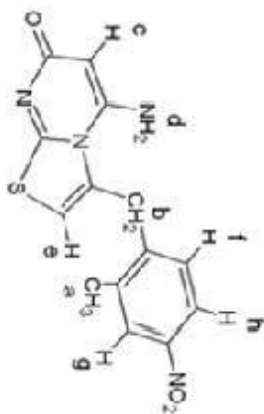
(طیف شماره ۳)



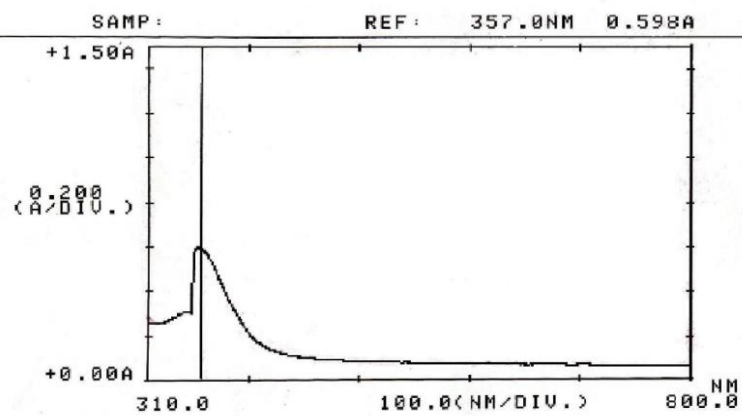
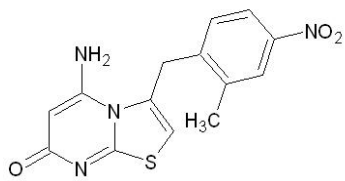
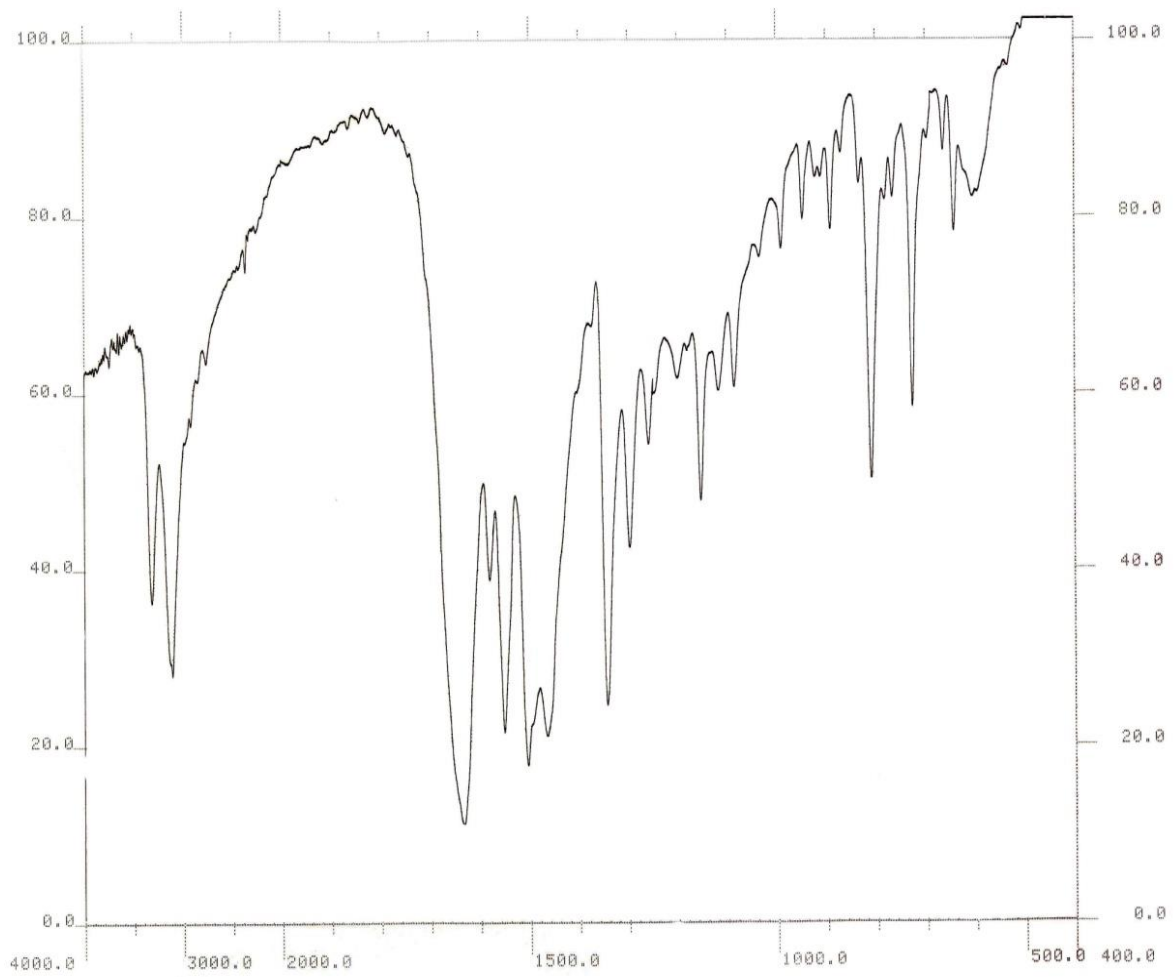
(طیف شماره ۴)



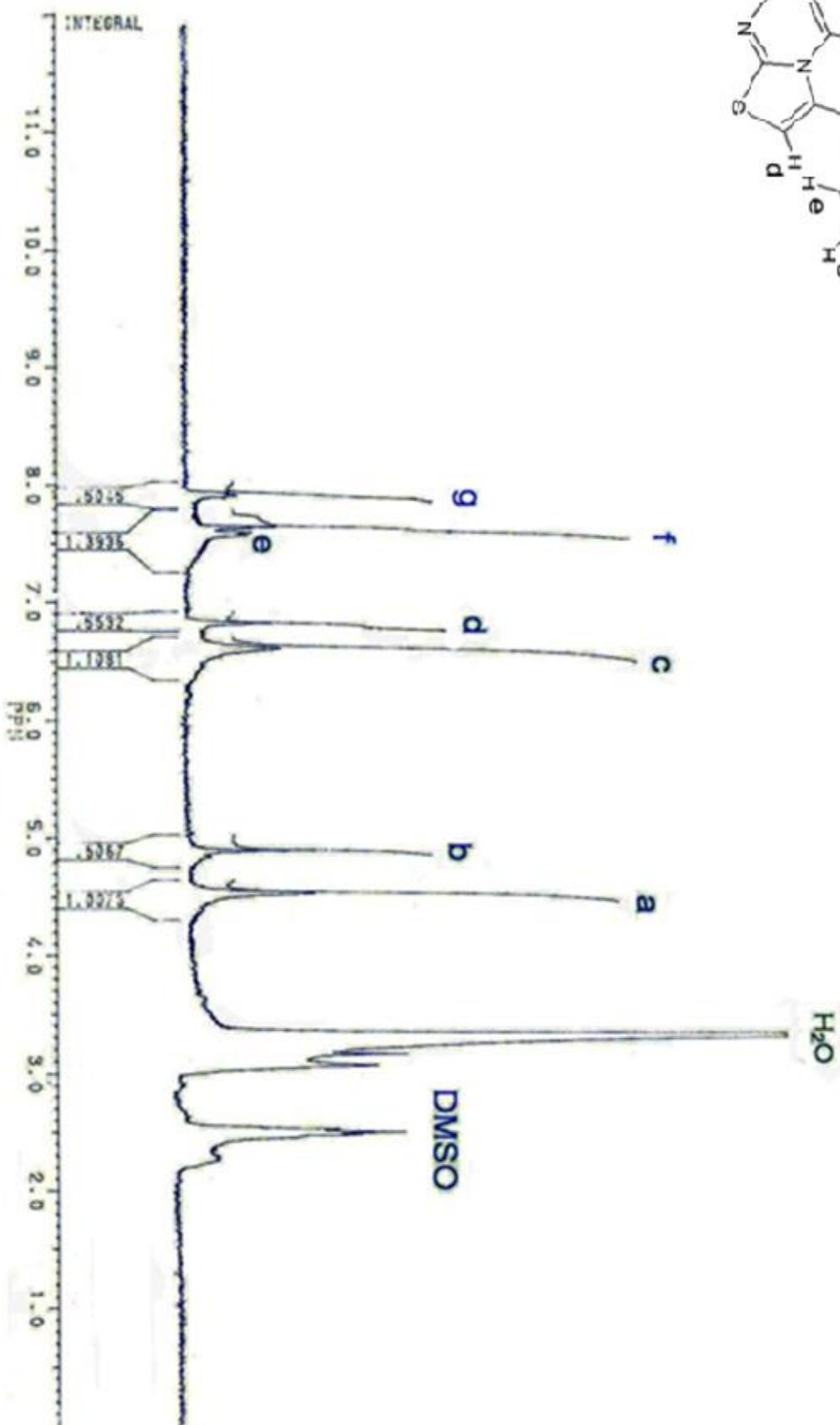
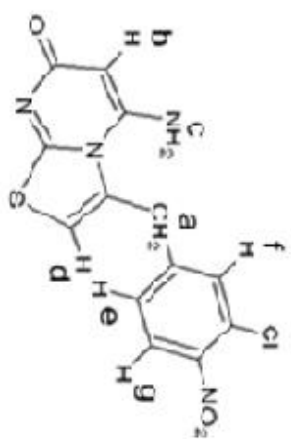
(طیف شماره ۵)



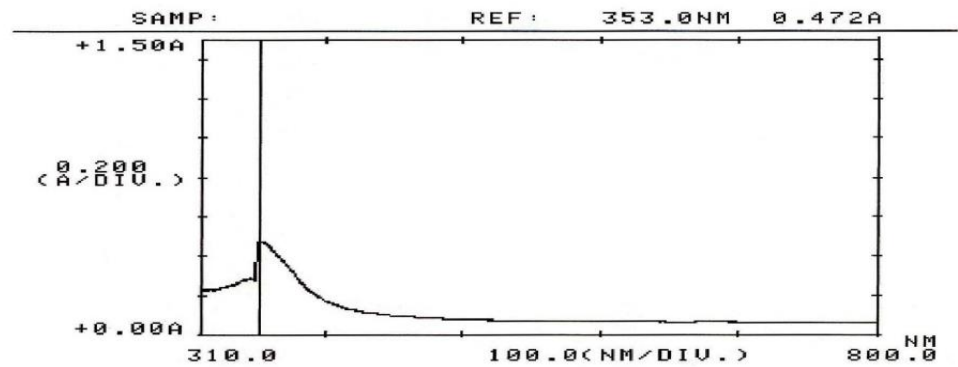
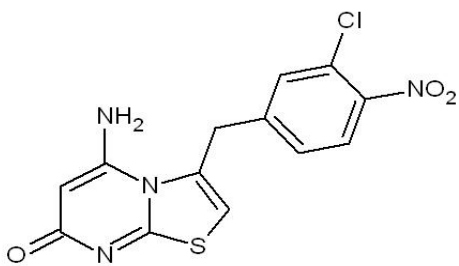
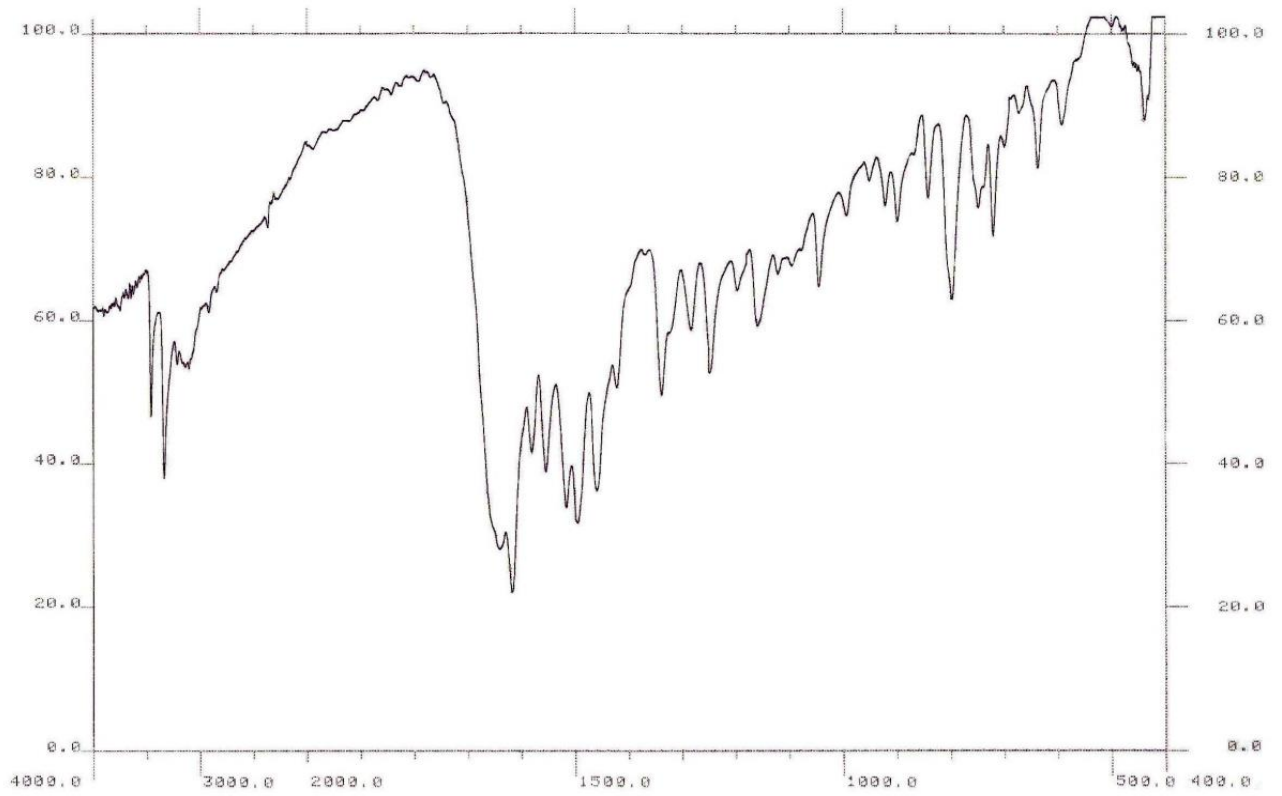
(طیف شماره ۴)



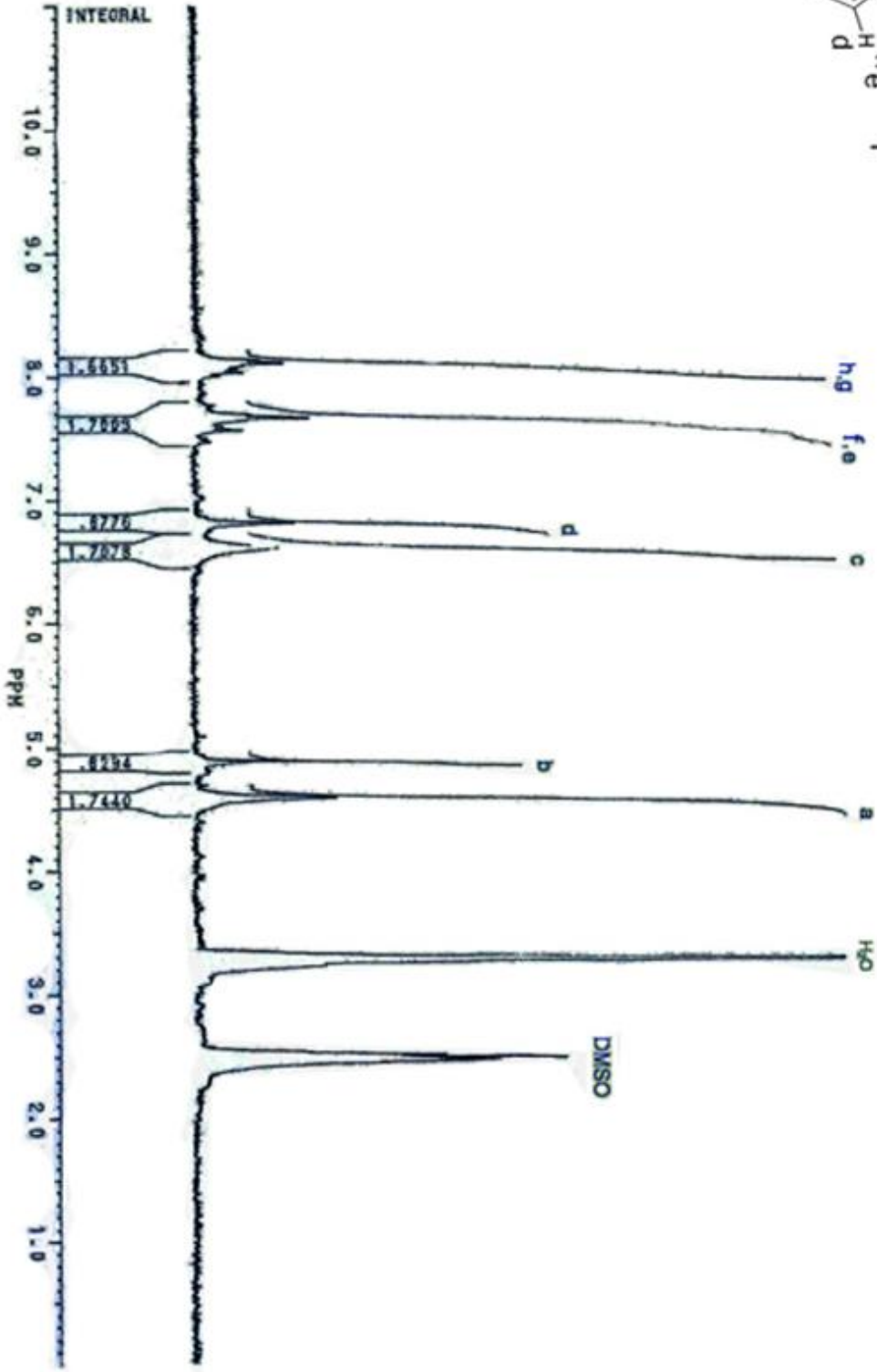
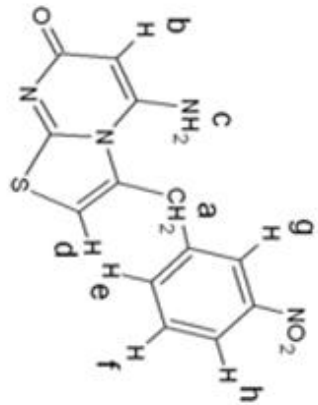
(طیف شماره ۷)



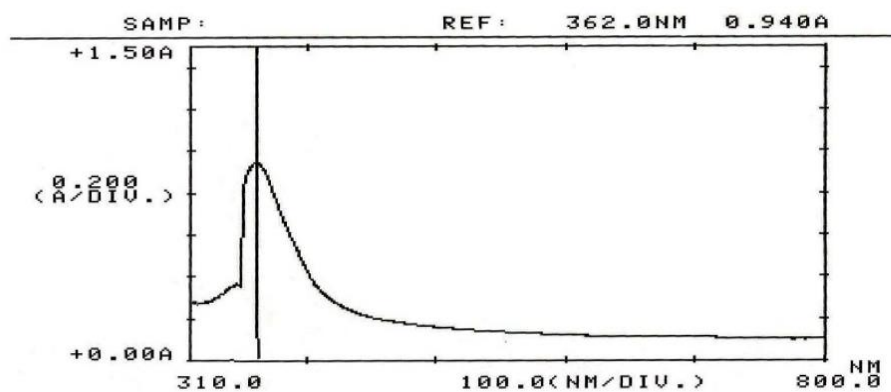
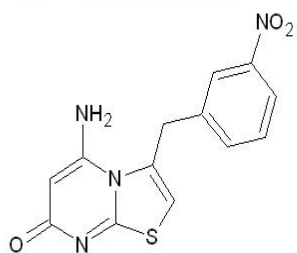
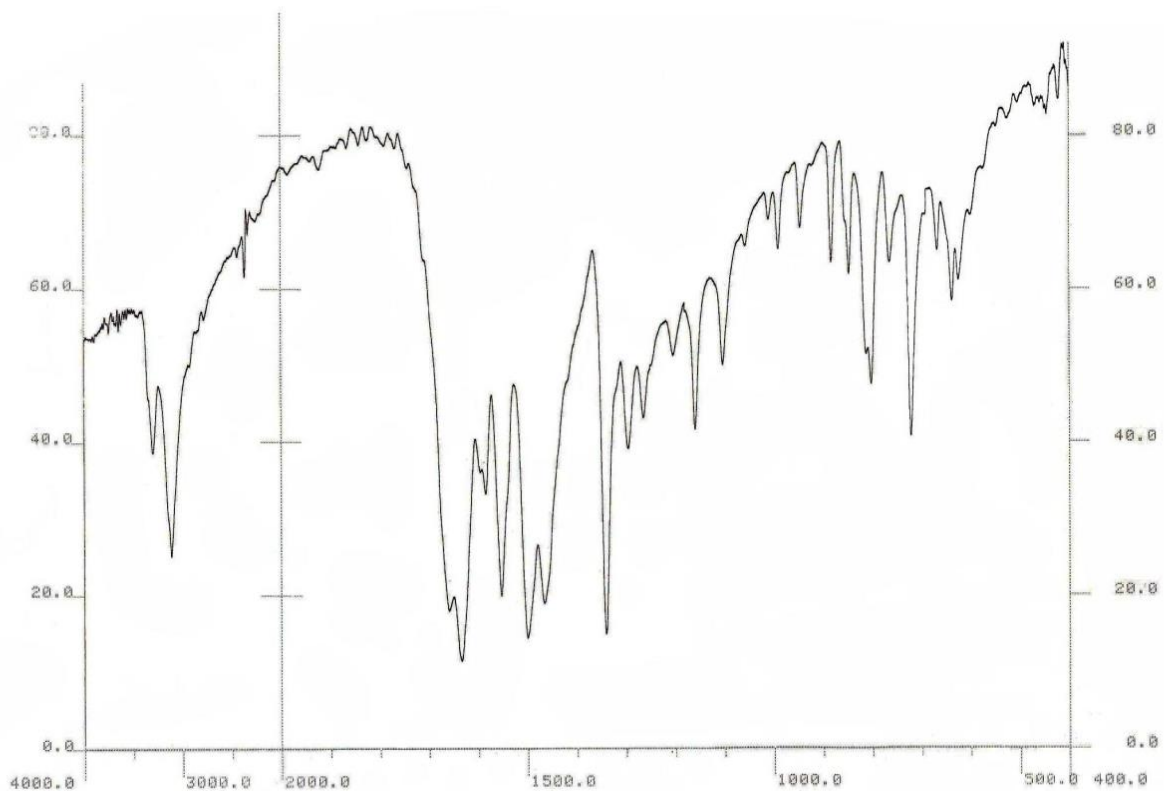
(طیف شماره ۸)



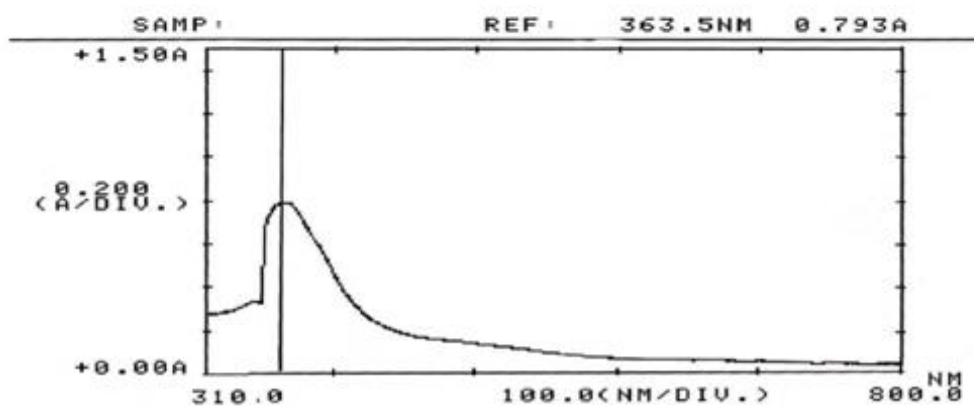
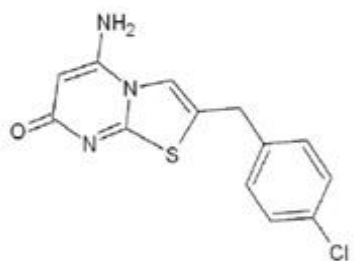
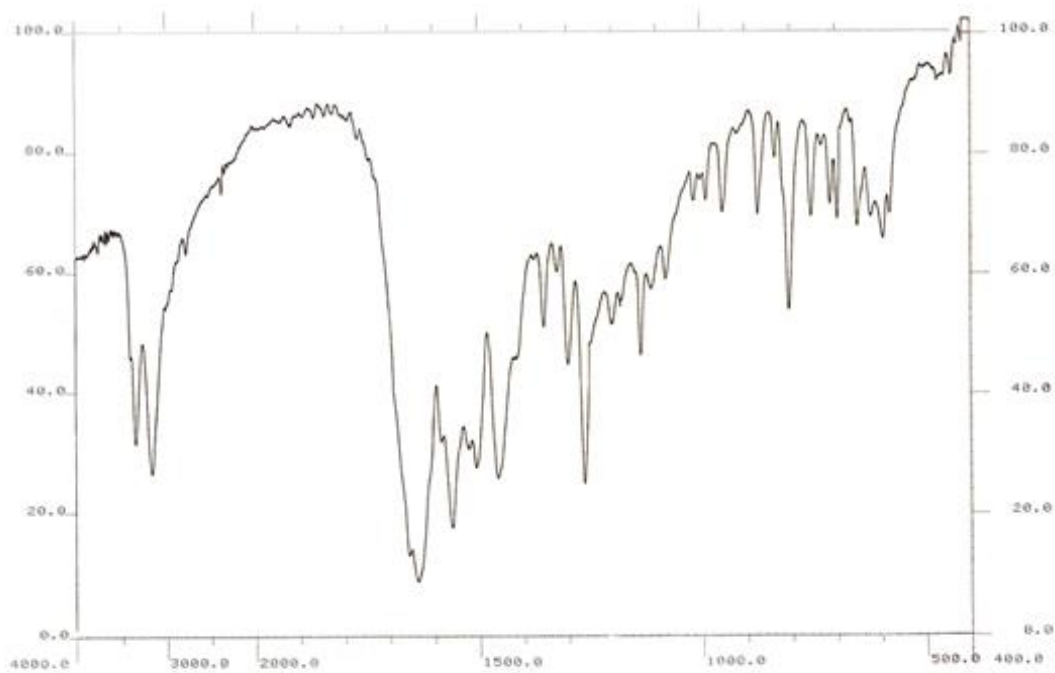
(طیف شماره ۹)



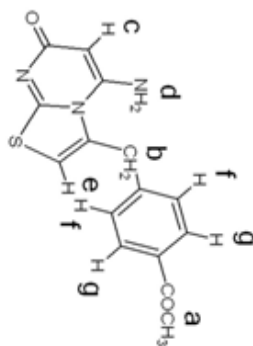
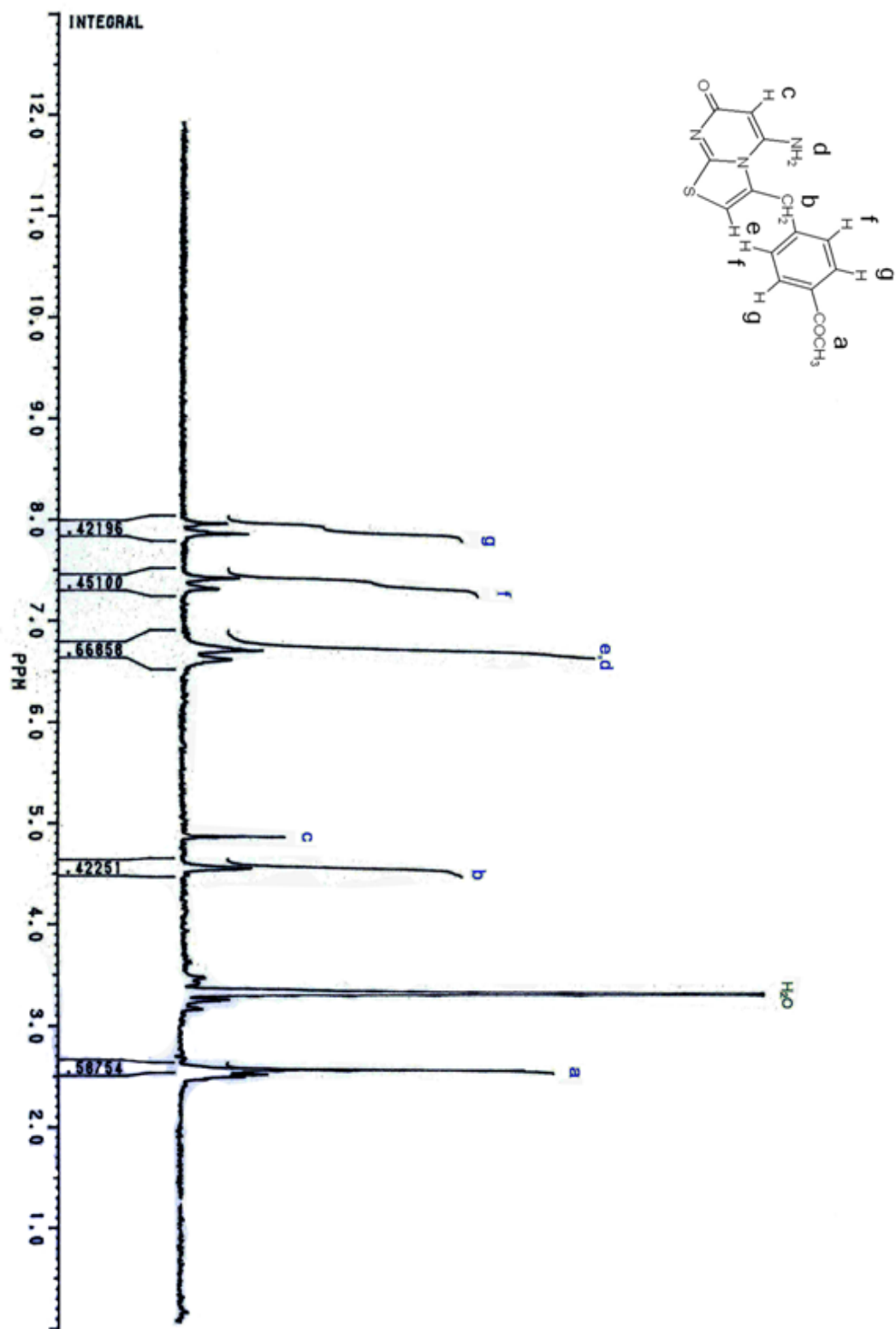
(طيف شماره ۱۰)



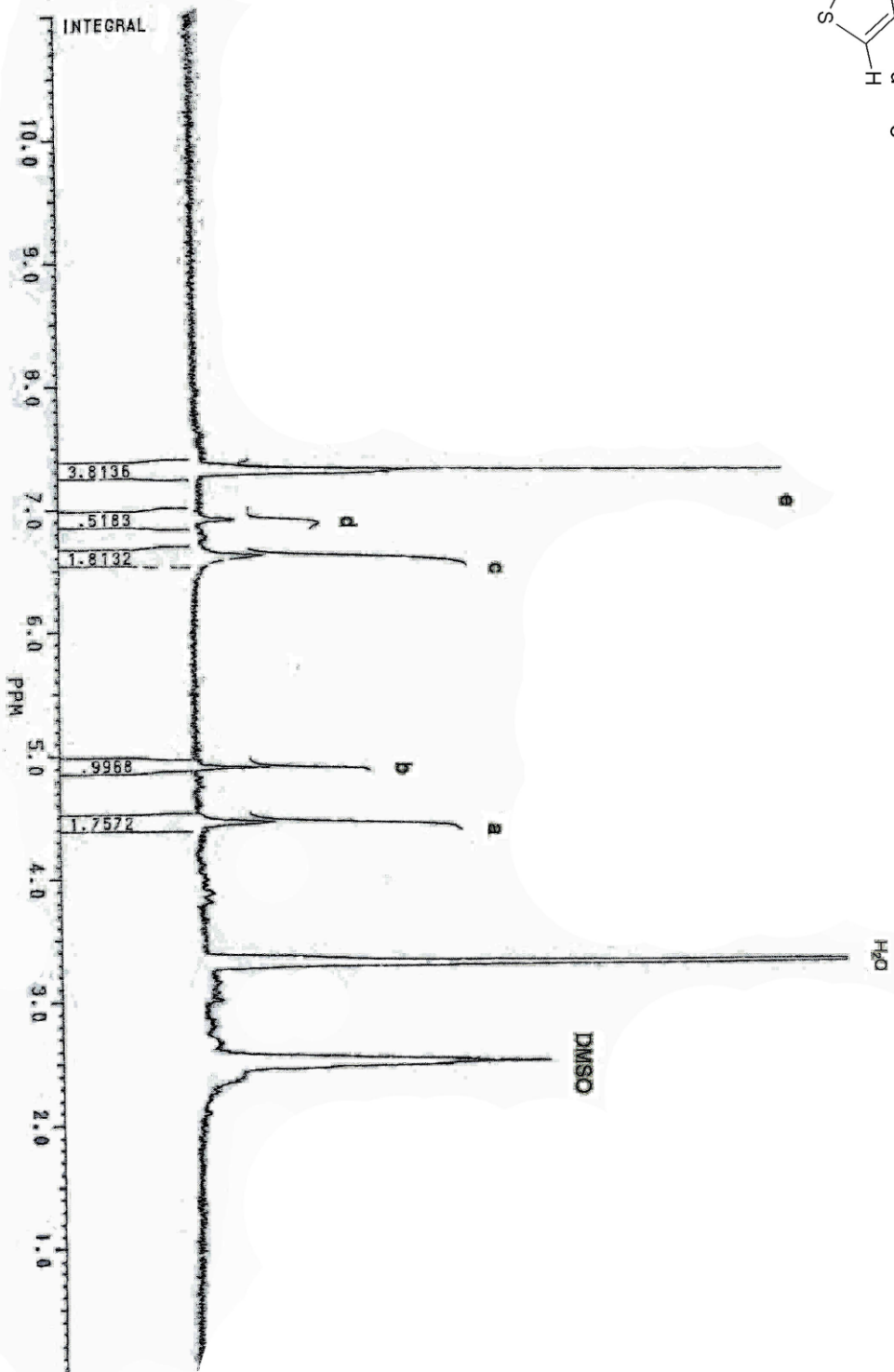
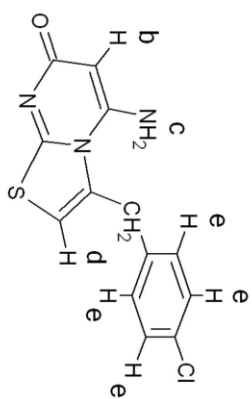
(طيف شماره ۱۱)



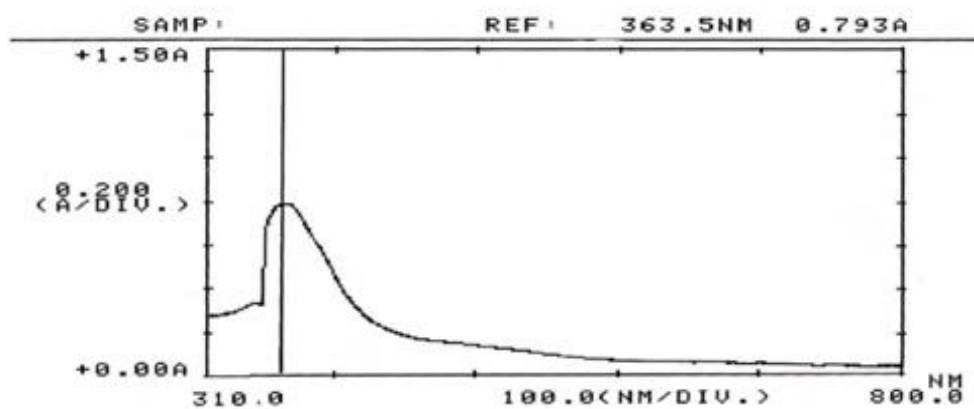
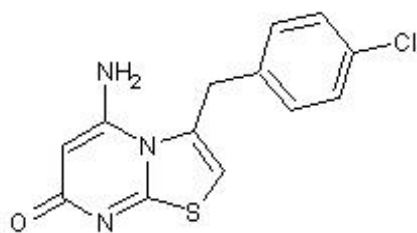
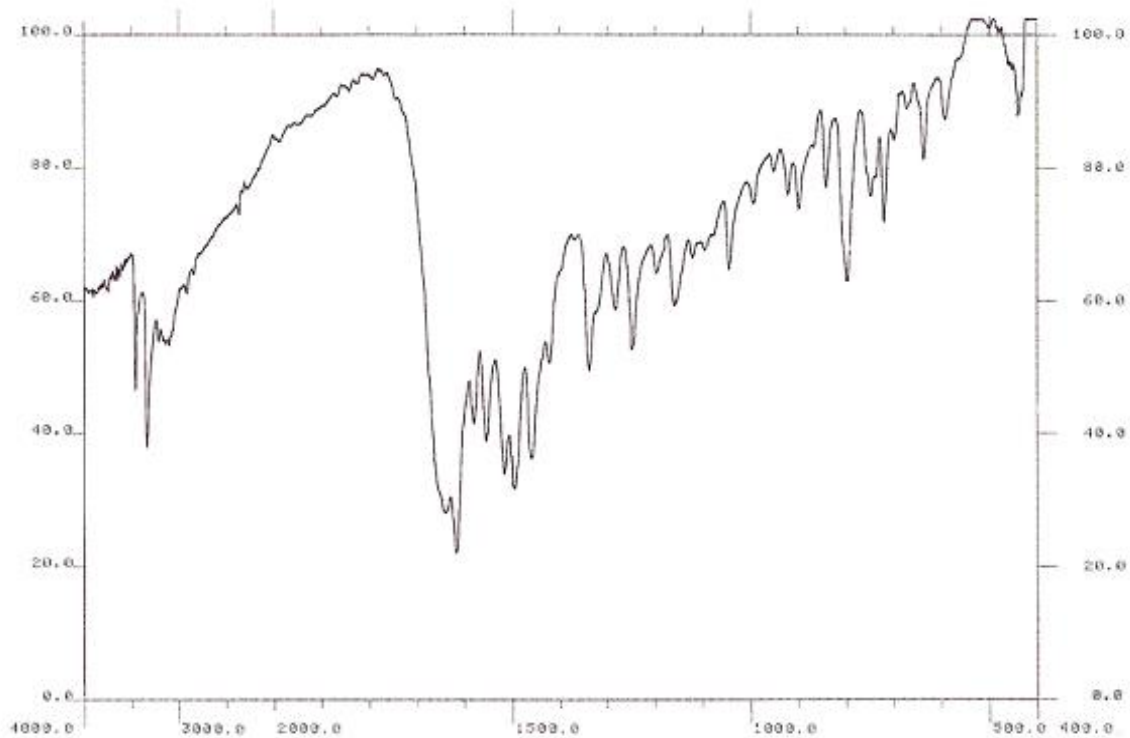
(طيف شماره ۱۲)



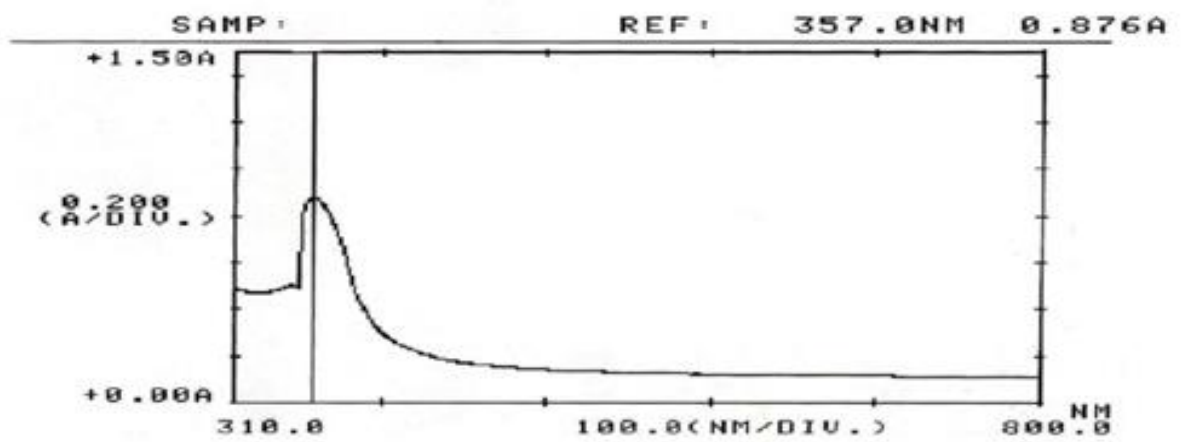
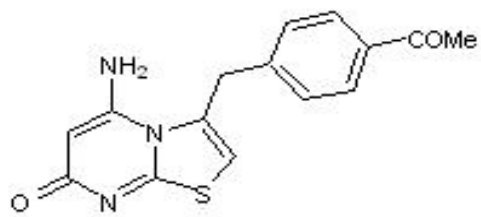
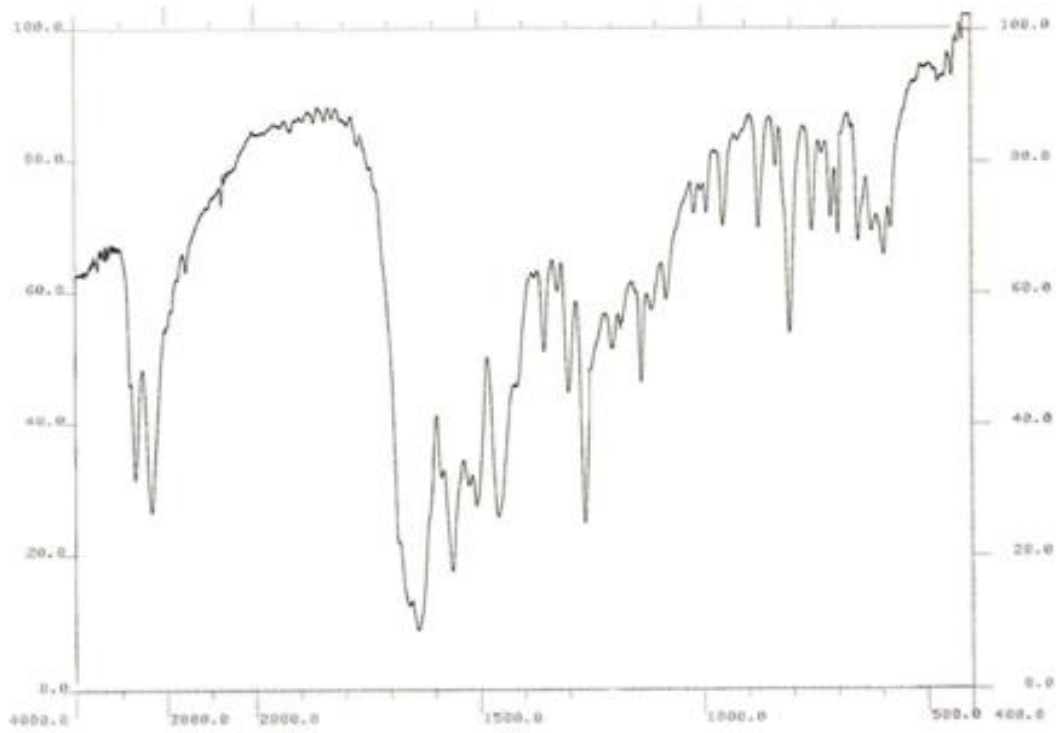
(طیف شماره ۱۳)



(طیف شماره ۱۴)



(طیف شماره ۱۵)

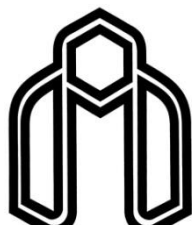


(طیف شماره ۱۷)

Abstract

In this research, we report a successful synthesis of 6-amino-2-propargyl thiopyrimidine-4-one (89) from the reaction of 6-amino-2-thiouracil (87) with propargyl bromide in the presence of sodium methoxide.

When compound (89) was treated in DMF with the aryl iodides (90) and triethylamine in the presence of bis (triphenylphosphine) palladium (II) chloride and copper iodide at 70 °C, the products namely 5-amino-3-benzyl-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-7-ones (92a-g) were obtained in good to high yields.



Shahrood university of tecnology

school of chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of new derivatives of thiazolo pyrimidines by Pd-Cu catalysts

Mahbobeh Rajaei Harandi

Supervisors:

Dr.A.Keivanloo

Dr.H.Nasr-Isfahani

Feb 2010