

سنتز مشتقات جدیدی از سیستم هتروسیکلی پیریمیدو اکسازین ها با استفاده از ۵-آمینو- ۲،۴-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین واپوکسیدها

پوهنمل سید محمد امین "سادات ۱، پوهنیار عبدالحکیم "حکیمی" ۲

۱ عضو کادر علمی پوهنچی انجینیری تکنالوژی کیمیاوی

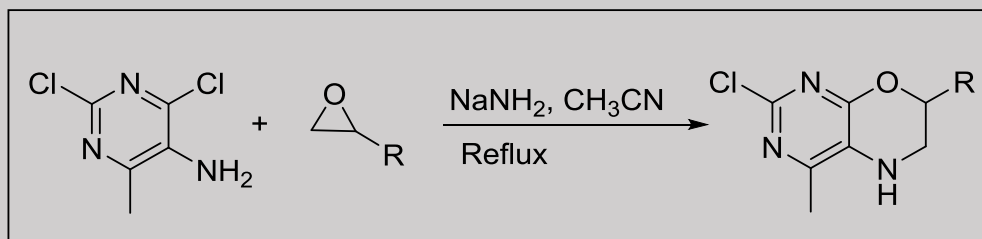
Sayedaminsadat512@gmail.com

۲ عضو کادر پوهنچی انجینیری تکنالوژی کیمیاوی

Abdulhakimh140@gmial.com

چکیده

در این تحقیق، ابتدا ترکیب ۵-آمینو-۲،۴-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین به عنوان نوکلئوفیل تهیه گردید. در ادامه، از واکنش این ترکیب با اپوکسیدهای متفاوت در محیط بازی سدیم آمید در شرایط رفلکس استونیتریل مشتقات جدیدی از سیستم هتروسیکلی ۲-کلرو-۴-متیل-۷-آلکیل آریل-۶،۷-دی هیدرو-۵H-پیریمیدو [۴،۵-b] اکسازین ها، طی یک فرایند دومرحله‌ای جایگزینی بین مولکولی و درون مولکولی، سنتز شدند.



کلیدواژه: اتیل استواستات، جانشینی نوکلئوفیلی، رفلکس، اپوکسید

۱ - مقدمه

پیریمیدین ها یک طبقه مهم و ارزشمند از سیستم هتروسیکل های حاوی نیتروژن هستند که در زندگی انسان ها و محصولات طبیعی و شیمی دارویی اهمیت بسزایی را دارا می باشند.

واژه پیریمیدین برای اولین بار در سال ۱۸۸۴ توسط دانشمند آلمانی پینر استفاده گردید. پینر در سال ۱۸۸۰ از تراکم ترکیبات مختلف ۳،۱-دی کربونیل با نمک های مختلف آمیدین در حضور کاتالیزور اسیدی یا بازی موفق به سنتز پیریمیدین های متعددی گردید و از آن زمان به بعد صدها ترکیب دارای هسته پیریمیدین در بیوشیمی تهیه شد، که به علت قابلیت تغییر پذیری زیاد این ساختار و اهمیت ویژه آن، به علت وجود در طبیعت و ساختارهای شیمیایی DNA و RNA مورد توجه قرار گرفتند.

پیریمیدین و مشتقاتش به دلیل خواص شیمیایی و دارویی بی نظیر خود توجه بسیاری از شیمیدانان و داروسازان را به خود جلب کرده اند. از جمله این خواص می توان به اثرات ضد قارچ [۱]، ضد التهاب [۲]، ضد تشنج [۳]، ضد دیابت، ضد آنژیوژنز [۴]، مسکن [۵]، ضد حساسیت [۵]، فعالیت های ضد ویروسی [۶]، ضد HIV^۲ [۷]، ضد آلزایمر [۸]، ضد سرطان [۵ و ۹]، به عنوان ماده ضد دیابت [۱۰]، ضد هیپاتیت [۱۱]، ماده ضد مالاریا [۱۲]، به عنوان ماده ضد میکروبی [۱۳]، ضد اکسندگی [۱۴]، عامل ضد پارکینسون [۱۵]، عامل ضد تیروئید [۱۶]، عامل ضد سل [۱۷]، عامل مهار کننده سیستم ایمنی [۱۸]، مهار کننده های β -لاکتاماز [۱۹]، حشره کش ها [۲۰] و غیره اشاره کرد که توسط مقالات علمی-تحقیقاتی گزارش شده اند (شکل ۱-۲).

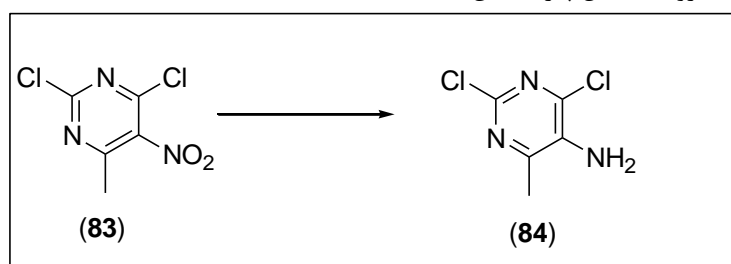
فعالیت ضد سرطانی بیشترین گزارش را از آن خود ساخته است. ترکیبات شیمیایی و تجهیزات مختلف پیش رفته برای تکمیل این پژوهش مورد استفاده قرار گرفته و در لابراتوار مجهز به طور تجربی و عملی انجام یافته است.

محصولی که ما درین پژوهش بدست می آوریم برای سنتز تعداد زیادی از مشتقات حلقه هتروسیکل پیریمیدینی به عنوان ماده اولیه مورد استفاده قرار گرفته و در عرصه تکنالوژی دوا سازی کاربرد وسیعی دارد.

۲- روش تحقیق

۲-۱- سنتز ۵-آمینو-۲،۴-دی کلو-۶-متیل پیریمیدین (۸۴)

در ادامه این کار تحقیقاتی، از احیای ترکیب ۲،۴-دی کلو-۶-متیل-۵-نیترو پیریمیدین (۸۳) در حضور آهن و اسید استیک گلاسیال در دمای ۴۰ تا ۵۰ درجه سانتی گراد به مدت یک ساعت با همین دما و سپس به مدت یک ساعت هم در دمای اتاق، ترکیب ۵-آمینو-۲،۴-دی کلو-۶-متیل پیریمیدین (۸۴) بدست آمد (شمای ۱-۲). [۲۱]



۳۵-شمای ۲-۱: سنتز ۵-آمینو-۲،۴-دی کلو-۶-متیل پیریمیدین (۸۴)

۲-۲- سنتز ۷،۶-دی هیدرو-۵-H پیریمیدو [۴،۱-b] اکسازین ها

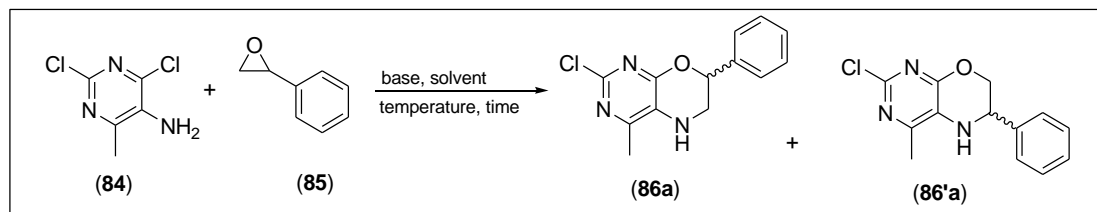
۲-۲-۱- بررسی شرایط واکنش سنتز ۷،۶-دی هیدرو-۵-H پیریمیدو [۴،۱-b] اکسازین ها

¹ Angiogenesis

² antineoplastic

³ anti-malarial

در ابتدا واکنش ۵-آمینو-۲،۴-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۸۴) با استایرن اپوکسید به عنوان واکنش مدل برای انتخاب نوع باز، حلال مناسب و همچنین دمای مورد نیاز انتخاب گردید (شمای ۲-۲).



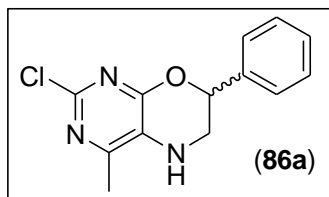
۳۶-شمای ۲-۲: واکنش ۵-آمینو-۲،۴-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۸۴) با استایرن اپوکسید (۸۵) به عنوان واکنش مدل

-۳۷

۳۸-جدول ۲- ۱: بررسی شرایط واکنش مدل ۵-آمینو-۲،۴-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۸۴) با استایرن اپوکسید (۸۵)

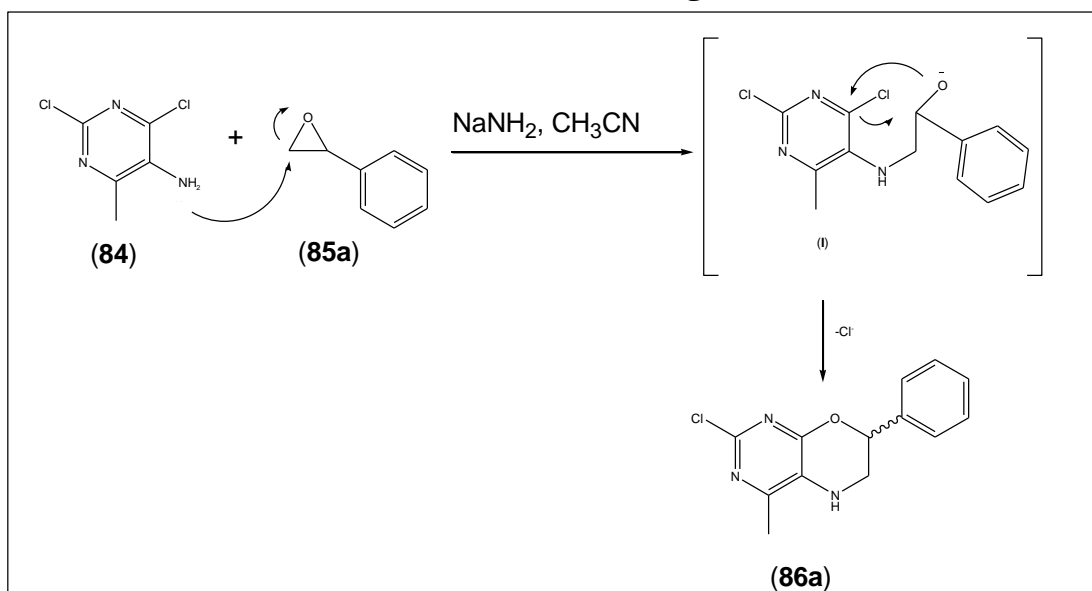
ردیف	باز	حلال	دما به C ⁰	زمان (ساعت)	بازده %
۱	Et ₃ N	DMSO	Rt	24	Nr
۲	Et ₃ N	DMSO	90	24-48	Nr
۳	Et ₃ N	CHCl ₃	Reflux	24	Nr
۴	Et ₃ N	CH ₃ CN	Reflux	24	Nr
۵	Et ₃ N	Ethanol	Reflux	24	Nr
۶	K ₂ CO ₃	DMSO	90-120	24-48	Nr
۷	K ₂ CO ₃	DMF	90-120	24-48	Nr
۸	K ₂ CO ₃	dioxane	Reflux	24	Nr
۹	K ₂ CO ₃	Acetone	Reflux	24	Nr
۱۰	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux	24	Nr
۱۱	NaNH ₂	CH ₃ CN	Reflux	3	60

نتایج به دست آمده از جدول بالا نشان می‌دهد که واکنش مورد نظر در حضور باز سدیم‌آمید و شرایط رفلکس استونیتریل انجام می‌گیرد. همانطور که می‌دانیم باز شدن حلقه اپوکسیدی در محیط بازی عموماً از ناحیه کم استخلاف صورت می‌گیرد. حال این سوال مطرح می‌گردد که کدام ساختار به عنوان ساختار محصول اصلی و نهایی تایید می‌گردد. تفاوت بارز این دوساختار در جایگاه حلقه فنیل بر روی حلقه اکسازینی می‌باشد که منجر به ایجاد گروه متین، متصل به اتم اکسیژن در ساختار (۸۶a) و متصل به اتم نیتروژن در ساختار (۸۶'a) شده است و از آنجایی که در طیف ¹H NMR، پروتون متصل به اتم الکترون‌گاتیو اکسیژن نسبت به اتم نیتروژن در میدان ضعیفتر و جابجایی شیمیایی بالاتر ظاهر می‌شود، بنابراین با استفاده از سطح زیر پیک و جایگاه این پیک در طیف ¹H NMR می‌توان ساختار ارجح را مشخص کرد. که بررسی اطلاعات طیفی ساختار محصول بدست آمده در زیر، تشکیل محصول با ساختار (۸۶a) را تایید می‌کند.



در بررسی طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال CDCl_3 ، (طیف شماره‌های ۱، صفحه ۱۷) یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به حلقه پیریمیدین در ناحیه δ ۲/۲۹ ppm، یک پیک دوتایی-دوتایی با ثابت‌های جفت شدگی $2/1$ ، $8/7$ و $12/6$ Hz با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به یکی از هیدروژن‌های دیاستروتوپیک متیلنی متصل به اتم نیتروژن در ناحیه δ ۳/۳۱ ppm، یک پیک دوتایی-سه‌تایی با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن و ثابت‌های جفت شدگی $2/7$ و $12/6$ Hz مربوط به هیدروژن دیاستروتوپیک دوم گروه متیلن مجاور اتم نیتروژن در ناحیه δ ۳/۶۰ ppm، یک پیک پهن در ناحیه δ ۳/۶۹ ppm با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به هیدروژن گروه NH، پیک مربوط به اتم هیدروژن متصل به اتم اکسیژن بصورت دوتایی-دوتایی با ثابت‌های جفت شدگی $2/7$ و $8/4$ در ناحیه δ ۵/۲۶ ppm و یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل پنج هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک در محدوده δ ۷/۳۵-۷/۳۰ ppm مشاهده می‌گردد. در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب، (طیف شماره‌های صفحه ۱۸) حضور سه پیک در نواحی $22/8$ ، $38/5$ و $67/8$ ppm به ترتیب مربوط به کربن‌های متیل متصل به حلقه پیریمیدین، متیلن متصل به اتم نیتروژن و متین متصل به اتم اکسیژن حلقه اکسازین و همچنین حضور هشت پیک در نواحی $114/7$ ، $120/8$ ، $122/9$ ، $127/3$ ، $129/1$ ، $132/0$ ، $132/1$ و $167/4$ ppm مربوط به کربن‌های آروماتیک حلقه فنیل و پیریمیدینی قابل مشاهده می‌باشد.

با توجه به ساختار تایید شده بالا، مکانیسم پیشنهادی به این صورت می‌باشد که ابتدا گروه آمین ترکیب (۸۴) به عنوان نوکلئوفیل در محیط بازی، منجر به باز شدن حلقه اپوکسیدی از موقعیت کم استخلاف شده و سپس طی یک حمله درون مولکولی نوکلئوفیل جدید O^- به اتم کربن متصل به اتم کلر موضع ۴ حلقه پیریمیدین در حدواسط (I) و خروج Cl^- و تشکیل حلقه اکسازین، محصول (۸۶a) به دست می‌آید. (شما ۲-۳)

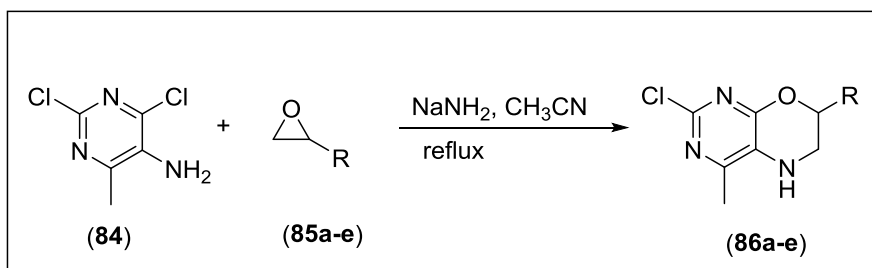


۳۹-شما ۲-۳: مکانیسم پیشنهادی تشکیل ترکیب (۸۶a)

در ادامه ترکیبات بیشتری از سیستم هتروسیکلی ۷،۶-دی‌هیدرو- $\text{H}5$ -پیریمیدو [۴،۱] b -اکسازین تهیه گردید.

۲-۲-۲ روش عمومی برای سنتز ۲-کلرو-۴-متیل-۷-آلکیل/آریل-۶،۷-دی‌هیدرو-*H*۵-پیریمیدو[*b*-۵،۴] [۴،۱] اکسازین‌ها (۸۶a-e)

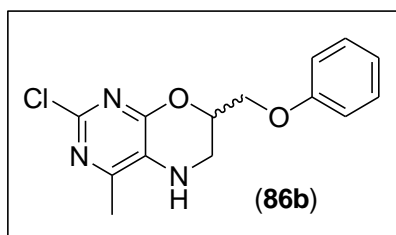
از واکنش ۵-آمینو-۲،۴-دی‌کلرو-۶-متیل‌پیریمیدین (۸۴) با اپوکسیدهای متفاوت (۸۵a-e) در حضور باز سدیم آمید و در شرایط رفلکس حلال استونیتریل ۲-کلرو-۴-متیل-۷-آلکیل/آریل-۶،۷-دی‌هیدرو-*H*۵-پیریمیدو[*b*-۵،۴] [۴،۱] اکسازین‌های مربوطه (۸۶a-e) سنتز می‌گردد. (شما ۲-۴)



Entry	Epoxide	Product
1	(85a)	(86a)
2	(85b)	(86b)
3	(85c)	(86c)
4	(85d)	(86d)
5	(85e)	(86e)

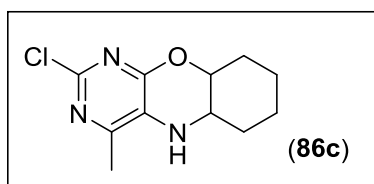
۴۰- شما ۲- ۴: سنتز ۲-کلرو-۴-متیل-۷-آلکیل/آریل-۶،۷-دی‌هیدرو-*H*۵-پیریمیدو[*b*-۵،۴] [۴،۱] اکسازین‌ها (۸۶a-e)

۱-۲-۲-۲- سنتر ۲-کلرو-۴-متیل-۷-(فنوکسی متیل)-۷،۶-دی‌هیدرو-۵-پی‌یریمیدو [۴،۱] اکسازین (۸۶b)



در بررسی طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال CDCl_3 ، (طیف شماره ۵، صفحه ۲۱) یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به حلقه پی‌یریمیدین در ناحیه δ ۲/۴۹ ppm، یک پیک پهن با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به هیدروژن گروه NH در ناحیه δ ۳/۵۱ ppm، یک پیک دوتایی-دوتایی با ثابت‌های جفت شدگی $6/1$ و $11/7$ Hz با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به یکی از هیدروژن‌های دیاستروتوپیک متیلنی متصل به اتم نیتروژن در ناحیه δ ۳/۶۱ ppm، پیک مربوط به هیدروژن دیاستروتوپیک دوم گروه متیلن مجاور اتم نیتروژن در ناحیه δ ۳/۷۱ ppm بصورت دوتایی-دوتایی دیگر با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن و ثابت‌های جفت شدگی $3/3$ و $11/4$ Hz، یک پیک دوتایی با سطح زیر پیک معادل دو هیدروژن و ثابت جفت شدگی $5/1$ Hz در ناحیه δ ۳/۸۸ ppm مربوط به پروتون‌های متیلن متصل به اتم اکسیژن، پیک مربوط به اتم هیدروژن متین متصل به اتم اکسیژن بصورت پنج‌تایی با ثابت جفت‌شدگی $5/4$ Hz در ناحیه δ ۳/۹۹ ppm و یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک در محدوده δ ۶/۷۷-۶/۸۸ ppm و پیک مربوط به دو هیدروژن بعدی حلقه آروماتیک بصورت سه‌تایی با ثابت جفت‌شدگی $7/9$ Hz در ناحیه δ ۷/۱۶ ppm مشاهده می‌گردد. در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب، (طیف شماره ۶، صفحه ۲۲) حضور چهار پیک در نواحی δ ۲۱/۳، ۴۰/۵، ۵۸/۳ و ۶۰/۰ ppm به ترتیب مربوط به کربن‌های متیل متصل به حلقه پی‌یریمیدین، متیلن متصل به اتم نیتروژن، متیلن متصل به اتم اکسیژن و متین متصل به اتم اکسیژن و همچنین حضور هشت پیک در نواحی δ ۱۱۴/۷، ۱۲۰/۸، ۱۲۲/۹، ۱۲۷/۳، ۱۲۹/۸، ۱۴۳/۲، ۱۵۸/۲ و ۱۶۳/۶ ppm مربوط به کربن‌های آروماتیک حلقه فنیل و پی‌یریمیدینی قابل مشاهده می‌باشد.

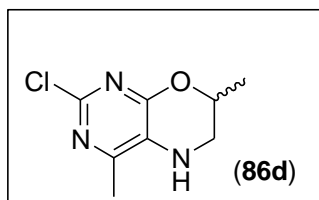
۲-۲-۲-۲- سنتر ۲-کلرو-۴-متیل-۷،۶-دی‌هیدرو-۵-پی‌یریمیدو [۴،۱] اکسازین (۸۶c)



در بررسی طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO ، (طیف شماره ۷ صفحه ۲۳) یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل چهار هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های دو تا از گروه‌های متیلن حلقه سیکلوهگزان در نواحی δ ۰/۸۶-۰/۹۱ ppm، یک پیک چندتایی دیگر در نواحی δ ۱/۲۵-۱/۴۱ ppm با سطح زیر پیک معادل چهار هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های دو تا گروه متیلن دیگر حلقه سیکلوهگزان، یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن در ناحیه δ ۲/۲۵ ppm مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به حلقه پی‌یریمیدین، یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن در ناحیه δ ۳/۹۷ ppm مربوط به پروتون متین متصل به اتم نیتروژن حلقه اکسازین، یک پیک دوتایی-دوتایی-دوتایی در ناحیه δ ۴/۱۵ ppm با ثابت‌های جفت شدگی $1/6$ ، $9/7$ و $15/0$ Hz با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به هیدروژن متین متصل به اتم اکسیژن حلقه اکسازین و یک پیک پهن با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به هیدروژن گروه NH در ناحیه δ ۵/۰۴ ppm مشاهده می‌گردد. در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب، (طیف شماره ۸، صفحه ۲۴) حضور چهار پیک در نواحی δ ۱۱/۲، ۱۴/۳، ۲۸/۸ و ۳۰/۲ ppm مربوط به چهار کربن متیلن حلقه سیکلوهگزان و همچنین کربن‌های آلیفاتیک متیل متصل به حلقه پی‌یریمیدین، متین متصل به اتم‌های نیتروژن و اکسیژن به ترتیب در نواحی δ ۲۲/۸، ۳۸/۵ و ۶۷/۸ ppm

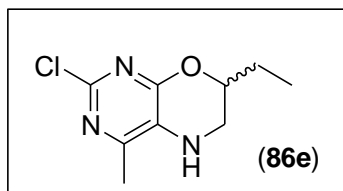
پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک حلقه پیریمیدینی نیز در نواحی ppm ۱۲۹/۱، ۱۳۲/۰، ۱۳۲/۱ و ۱۶۷/۴ δ قابل مشاهده می‌باشد.

۳-۲-۲-۲- سنتر ۲-کلرو-۷-متیل-۷،۶-دی‌هیدرو-۵-پیریمیدو[۴،۱] اکسازین (۸۶d)



در بررسی طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO، (طیف شماره‌های ۹، صفحه ۲۵) یک پیک دوتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن و ثابت جفت شدگی $2/7 \text{ Hz}$ مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به حلقه اکسازین، یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن در ناحیه $\delta 2/25 \text{ ppm}$ مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به حلقه پیریمیدین، یک پیک دوتایی دیگر با سطح زیر پیک معادل دو هیدروژن در ناحیه $\delta 3/93 \text{ ppm}$ و ثابت جفت شدگی $3/9 \text{ Hz}$ مربوط به هیدروژن‌های متیلن متصل به اتم نیتروژن حلقه اکسازین، یک پیک دوتایی-دوتایی در ناحیه $\delta 4/15 \text{ ppm}$ با ثابت جفت شدگی $3/9 \text{ Hz}$ با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به هیدروژن متین متصل به اتم اکسیژن حلقه اکسازین و یک پیک پهن در ناحیه $\delta 5/03 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن مربوط به هیدروژن گروه NH مشاهده می‌گردد. در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب، (طیف شماره‌های ۱۰، صفحه ۲۶) حضور چهار پیک در نواحی ppm ۳۸/۵، ۲۲/۸، ۱۹/۳ و ۶۰/۱ δ به ترتیب مربوط به کربن‌های آلیفاتیک متیل متصل به حلقه اکسازین، متیل متصل به حلقه پیریمیدین، متیلن متصل به اتم نیتروژن و متین متصل به اتم اکسیژن و همچنین پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک حلقه پیریمیدینی نیز در نواحی ppm ۱۲۹/۱، ۱۳۲/۰، ۱۳۲/۱ و ۱۶۷/۴ δ قابل مشاهده می‌باشد.

۴-۲-۲-۲- سنتر ۲-کلرو-۷-اتیل-۴-متیل-۷،۶-دی‌هیدرو-۵-پیریمیدو[۴،۱] اکسازین (۸۶e)



در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب، (طیف شماره‌های ۱۱، صفحه ۲۷) حضور پنج پیک در نواحی ppm ۲۳/۰، ۱۴/۰، ۱۰/۹ و ۶۸/۱ و ۳۸/۷ δ به ترتیب مربوط به کربن‌های آلیفاتیک متیل بخش اتیل متصل به حلقه اکسازین، متیلن بخش اتیل متصل به حلقه اکسازین، متیل متصل به حلقه پیریمیدین، متیلن متصل به اتم نیتروژن حلقه اکسازین و متین متصل به اتم اکسیژن حلقه اکسازین و همچنین پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک حلقه پیریمیدینی نیز در نواحی ppm ۱۳۰/۹، ۱۲۸/۸ و ۱۳۲/۴ و ۱۶۷/۸ δ قابل مشاهده می‌باشد.

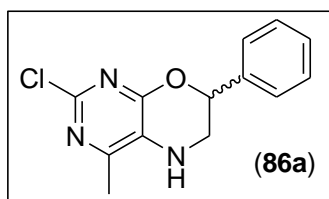
۳-۲- تهیه ۵-آمینو-۴،۲-دی‌کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۸۵)

به مخلوطی از ترکیب (۸۴) (۱۰ g، ۰/۰۵ mol) در استیک اسید (۲۰۰ mL)، پودر آهن (۱۰ g) به آهستگی و طی مدت زمان بیست دقیقه، در دمای محیط اضافه می‌شود. در حین افزایش آهن، دمای ظرف واکنش تا حدود 90°C افزایش می‌یابد. هم زدن تا زمانی که دمای واکنش به دمای محیط برسد ادامه می‌یابد. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش صاف شده و حلال تحت فشار کاهش یافته حذف می‌گردد. سپس به باقی‌مانده، آب مقطر (۲۰ mL) اضافه شده و مخلوط توسط اتیل استات (۳×۲۰ mL) استخراج می‌شود. حلال تحت فشار کاهش یافته حذف گردیده و ترکیب موردنظر به صورت رسوب زرد رنگ با بازده ۶۰٪ و نقطه ذوب $115-116^\circ\text{C}$ بدست آمد.

۳-۳-۳- روش عمومی برای سنتز ۲-کلرو-۴-متیل-۷-آلکیل/آریل-۷،۶-دی‌هیدرو-۵H-پیریمیدو[۴،۵-*b*] [۴،۱] اکسازین‌ها (۸۶a-e)

به محلولی از ۵-آمینو-۲-کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۸۵) (۱ mmol، ۱۷۸ g، ۰/۱۷۸) و اپوکسیدهای متفاوت (۸۵a-e) (۱ mmol) در حلال استونیتریل (۲ mL)، باز سدآمید (۳ mmol، ۱۱۷ g، ۰/۱۱۷) اضافه گردید و مخلوط حاصل به مدت ۳-۵ ساعت تحت شرایط رفلکس قرار می‌گیرد. بعد از کامل شدن واکنش و حذف حلال تحت فشار کاهش یافته، باقیمانده حاصل توسط اتیل استات (۳×۲۰ mL) استخراج می‌شود. فاز آلی تحت فشار کاهش یافته حذف گردیده و سپس توسط کروماتوگرافی لایه نازک با مخلوط حلال کلروفرم:متانول (۱:۳۰) خالص گردید.

۳-۳-۱- سنتز ۲-کلرو-۴-متیل-۷-فنیل-۷،۶-دی‌هیدرو-۵H-پیریمیدو[۴،۵-*b*] [۴،۱] اکسازین (۸۶a)



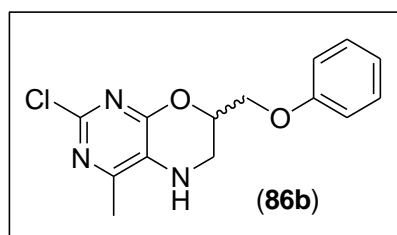
2-Chloro-4-methyl-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,4]oxazine (86a)

این ترکیب بصورت مایع روغنی قهوه‌ای رنگ با بازده ۶۰٪ بدست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.29 (s, 3H, CH_3 -pyrimidine), 3.31 (ddd, $J = 12.6, 8.5, 2.1$ Hz, 1H, CH-N), 3.60 (dt, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H, CH-N), 3.69 (brs, 1H, NH), 5.26 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H, CH-O), 7.30-7.35 (m, 5H, Ar) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 22.8, 38.5, 67.8, 114.7, 120.8, 122.9, 127.3, 129.1, 132.0, 132.1, 167.4 ppm; FT-IR (KBr): $\bar{\nu} = 3369(\text{NH})$, 1647(C=N), 1578, 1436(C=C), 1311, 1062, 1028(C-O & C-N) cm^{-1} ; MS (70 eV): $m/z = 261$ (M^+).

اطلاعات طیفی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و FT-IR و Mass این ترکیب در صفحات ۵۶-۶۱ ذکر شده است.

۳-۳-۲- سنتز ۲-کلرو-۴-متیل-۷-(فنوکسی‌متیل)-۷،۶-دی‌هیدرو-۵H-پیریمیدو[۴،۵-*b*] [۴،۱] اکسازین (۸۶b)



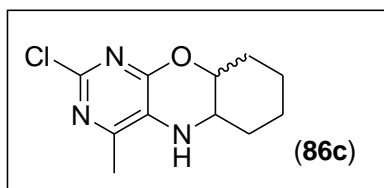
2-Chloro-4-methyl-7-(phenoxymethyl)-6,7-dihydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,4]oxazine (86b)

این ترکیب بصورت مایع روغنی قهوه‌ای رنگ با بازده ۵۰٪ بدست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.49 (s, 3H, CH_3 -pyrimidine), 3.51 (brs, 1H, NH), 3.61 (dd, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 1H, CH-N), 3.71 (dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H, CH-N), 3.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2 -O), 3.99 (quintet, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH-O), 6.77-6.88 (m, 3H, Ar), 7.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.3, 40.5, 58.3, 60.0, 114.7, 120.8, 122.9, 127.3, 129.8, 143.2, 158.2, 163.6 ppm; FT-IR (KBr): $\bar{\nu} = 3217(\text{NH})$, 1674(C=N), 1535, 1496(C=C), 1372, 1238, 1221, 1045(C-O & C-N) cm^{-1} .

اطلاعات طیفی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و FT-IR این ترکیب در صفحات ۶۲-۶۶ ذکر شده است.

۳-۳-۳- سنتز ۲-کلرو-۴-متیل-۶-ا،۸،۸،۷،۶-ا۱۰،۱۰-هگزاهیدرو-۵-ا،۹-اکسا-۱،۳-تری آزا-آنتراسین (۸۶c)



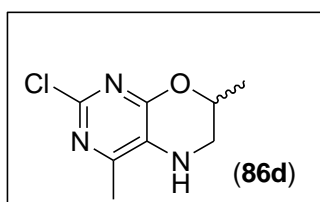
2-Chloro-4-methyl-5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-5H-benzo[b]pyrimido[5,4-e] [1,4] oxazine (86c)

این ترکیب بصورت مایع روغنی قهوه‌ای رنگ با بازده ۴۵٪ بدست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz) δ 0.86-0.91 (m, 4H, 2CH₂), 1.25-1.41 (m, 4H, 2CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃-pyrimidine), 3.97 (s, 1H, CH-N), 4.15 (ddd, $J = 15.0, 9.7, 1.6$ Hz, 1H, CH-O), 5.04 (brs, 1H, NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, 75 MHz): δ 11.2, 14.3, 22.8, 28.8, 30.2, 38.5, 67.8, 129.1, 132.0, 132.1, 167.4 ppm; FT-IR (KBr): $\bar{\nu} = 3369(\text{NH}), 1642(\text{C}=\text{N}), 1580, 1405(\text{C}=\text{C}), 1275, 1125, 1073(\text{C}-\text{O} \ \& \ \text{C}-\text{N}) \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV): $m/z = 239 (\text{M}^+)$.

اطلاعات طیفی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، FT-IR و Mass این ترکیب در صفحات ۶۷-۷۲ ذکر شده است.

۳-۳-۴- سنتز ۲-کلرو-۷،۴-دی‌متیل-۶-دی‌هیدرو-۵-ا،۴-پیریمیدو [b-۵،۴] [۴،۱] اکسازین (۸۶d)



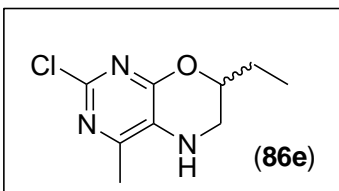
2-Chloro-4,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b] [1,4] oxazine (86d)

این ترکیب بصورت مایع روغنی قهوه‌ای رنگ با بازده ۴۲٪ بدست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz) δ 1.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃-pyrimidine), 3.93 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, CH₂-N), 4.15 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1H, CH-O), 5.03 (brs, 1H, NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, 75 MHz): δ 19.3, 22.8, 38.5, 60.1, 129.1, 132.0, 132.1, 167.4 ppm; FT-IR (KBr): $\bar{\nu} = 3221(\text{NH}), 1621(\text{C}=\text{N}), 1579, 1445(\text{C}=\text{C}), 1312, 1091(\text{C}-\text{O} \ \& \ \text{C}-\text{N}) \text{ cm}^{-1}$.

اطلاعات طیفی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و FT-IR این ترکیب در صفحات ۷۳-۷۷ ذکر شده است.

۳-۳-۵- سنتز ۲-کلرو-۷-اتیل-۴-متیل-۶-دی‌هیدرو-۵-ا،۴-پیریمیدو [b-۵،۴] [۴،۱] اکسازین (۸۶e)



2-Chloro-7-ethyl-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b] [1,4] oxazine (86e)

این ترکیب بصورت مایع روغنی قهوه‌ای رنگ با بازده ۴۰٪ بدست آمد.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 75 MHz): δ 10.9, 14.0, 23.0, 38.7, 68.1, 128.8, 130.9, 132.4, 167.8 ppm; FT-IR (KBr): $\bar{\nu} = 3353(\text{NH}), 1675(\text{C}=\text{N}), 1580, 1403(\text{C}=\text{C}), 1274, 1124, 1073(\text{C}-\text{O} \ \& \ \text{C}-\text{N}) \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV): $m/z = 213 (\text{M}^+)$.

اطلاعات طیفی ^{13}C NMR، FT-IR و Mass این ترکیب در صفحات ۷۸-۸۱ ذکر شده است.

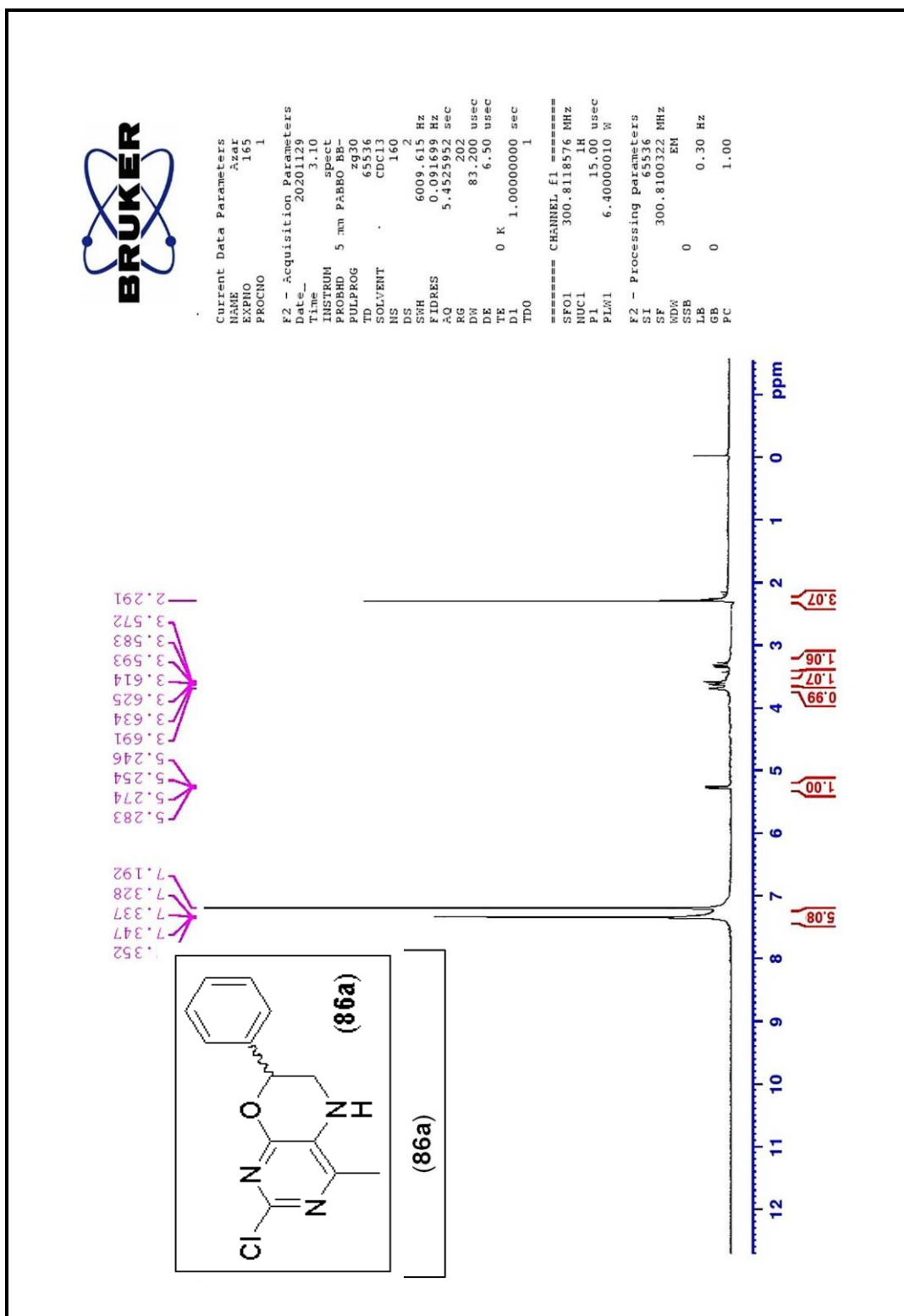
۶- یافته ها و نتایج

طوری که بر رسی شد مشتقات حلقه هتروسیکل پیریمیدینی دارای خواص بیولوژیکی بوده و برای ساخت دارو های مختلف از قبیل داروی ضد سرطان، ضد دیابت، ضد التهاب، ضد تشنج، ضد دیابت، مسکن، ضد حساسیت، فعالیت های ضد ویروسی، ضد آنزایمر، ضد هیپاتیت و غیره مورد استفاده قرار می گیرد. بنابر همین ملحوظ ماده که درین پژوهش بدست آمده من حیث ماده اولیه برای سنتز تعداد زیادی از ترکیبات شیمیایی حاوی حلقه پیریمیدینی همچون ۲-کلرو-۴-متیل-۹H-۱۰-اکزا-۱،۳،۱۰-تری آزا-انترا سین، ۲-کلرو-۷-سیکلو هگزیل-۴-متیل-۷،۶-دی هیدرو-۵H-پیریمیدو- $\{5,4b\}$ $\{4,1\}$ اکسازین، ۲-کلرو-۴-متیل-۷-فینوکسی متیل-۷،۶-دی هیدرو-۵H-پیریمیدو- $\{5,4b\}$ $\{4,1\}$ اکسازین، ۲-کلرو-۷-اتیل-۴-متیل-۷،۶-دی هیدرو-۵H-پیریمیدو- $\{5,4b\}$ $\{4,1\}$ اکسازین و همچنان برای سنتز تعدادی زیادی از مشتقات پیریمیدو اکسازینی، پیریمیدین ها مورد استفاده قرار می گیرد.

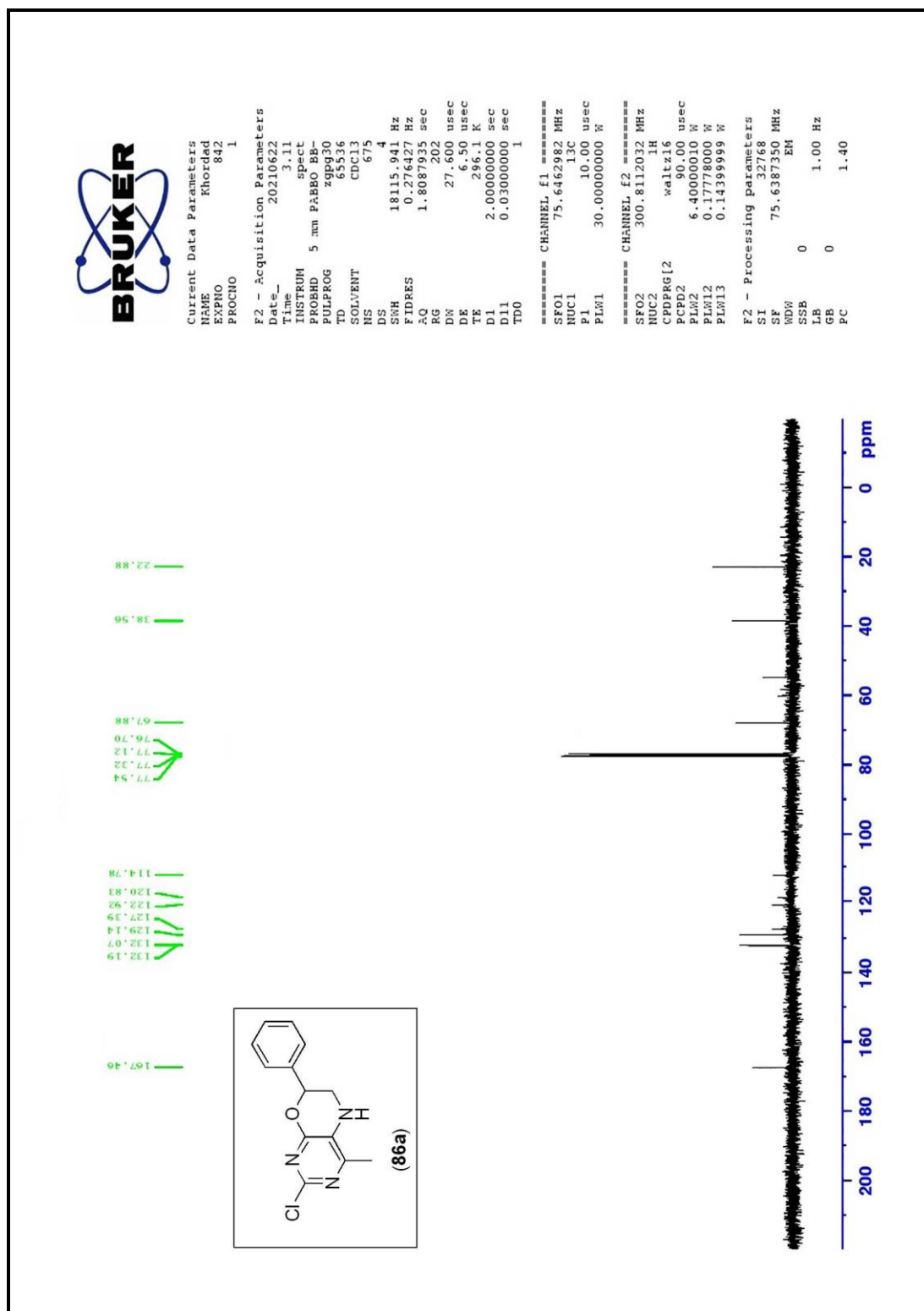
منابع

- [1]. Al-Harbi, NO.; Bahashwan, SA.; Fayed, AA.; Aboonq, MS.; Amr, AEE. Anti-parkinsonism, hypoglycemic and anti-microbial activities of new poly fused ring heterocyclic candidates. *J. Int. Biol. Macromol.* **2013**, 57:165.
- [2]. Amr, AEE.; Sayed, HH.; Abdulla, MM. Synthesis and reactions of some new substituted pyridine and pyrimidine derivatives as analgesic, anticovulsant and antiparkinsonian agents. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.* **2005**, 338, 433.
- [3]. Banu, KM.; Dinakar, A.; Ananthanarayanan, C. Synthesis, characterization, antimicrobial studies and pharmacological screening of some substituted 1,2,3-triazoles. *J. Indian. Pharm. Sci.* **1999**, 61, 202.
- [4]. Chai, B.; Qian, X.; Cao, S.; Liu, H.; Song, G. Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives. *Arkivoc.* **2003**, 2, 141.
- [5]. Duran, A.; Dogan, HN.; Rollas, S. Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Farmaco.* **2002**, 57, 559.
- [6]. Elmegeed, GA.; Ahmed, HH.; Hashash, MA.; Abd-Elhalim, MM.; Elkady, DS. Synthesis of novel steroidal curcumin derivatives as anti-Alzheimer's disease candidates: evidences-based on *in vivo* study. *Steroids.* **2015**, 101, 78.
- [7]. Guo, D.; Zhang, X.; Wang, R.; Zhou, Y.; Li, Z.; Xu, J. Structural modifications of 5,6-dihydroxypyrimidines with anti-HIV activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7114.
- [8]. Hafez, H.; Abbas, HA.; El-Gazzar, AR. Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic activities of some triazolo-and 2-pyrazolyl-pyrido[2,3-d]-pyrimidines. *Acta. Pharm.* **2008**, 58, 359.
- [9]. Hua, J.; Wang, Y.; Wei, X.; Wu, X.; Chen, G.; Cao, G. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 64, 292.
- [10]. Hwang, JY.; Windisch, MP.; Jo, S.; Kim, K.; Kong, S.; Kim, HC. Discovery and characterization of a novel 7-aminopyrazolo[1,5-a] pyrimidine analog as a potent hepatitis C virus inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7297.
- [11]. Kanawade, SB.; Toche, RB.; Rajani, DP. Synthetic tactics of new class of 4-aminothieno[2,3-d] pyrimidine-6-carbonitrile derivatives acting as antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 64:314.
- [12]. Lacotte, P.; Buisson, D.; Ambroise, Y. Synthesis, evaluation and absolute configuration assignment of novel dihydropyrimidin-2-ones as picomolar sodium iodide symporter inhibitors. *J. Eur. Med. Chem.* **2013**, 62:722.

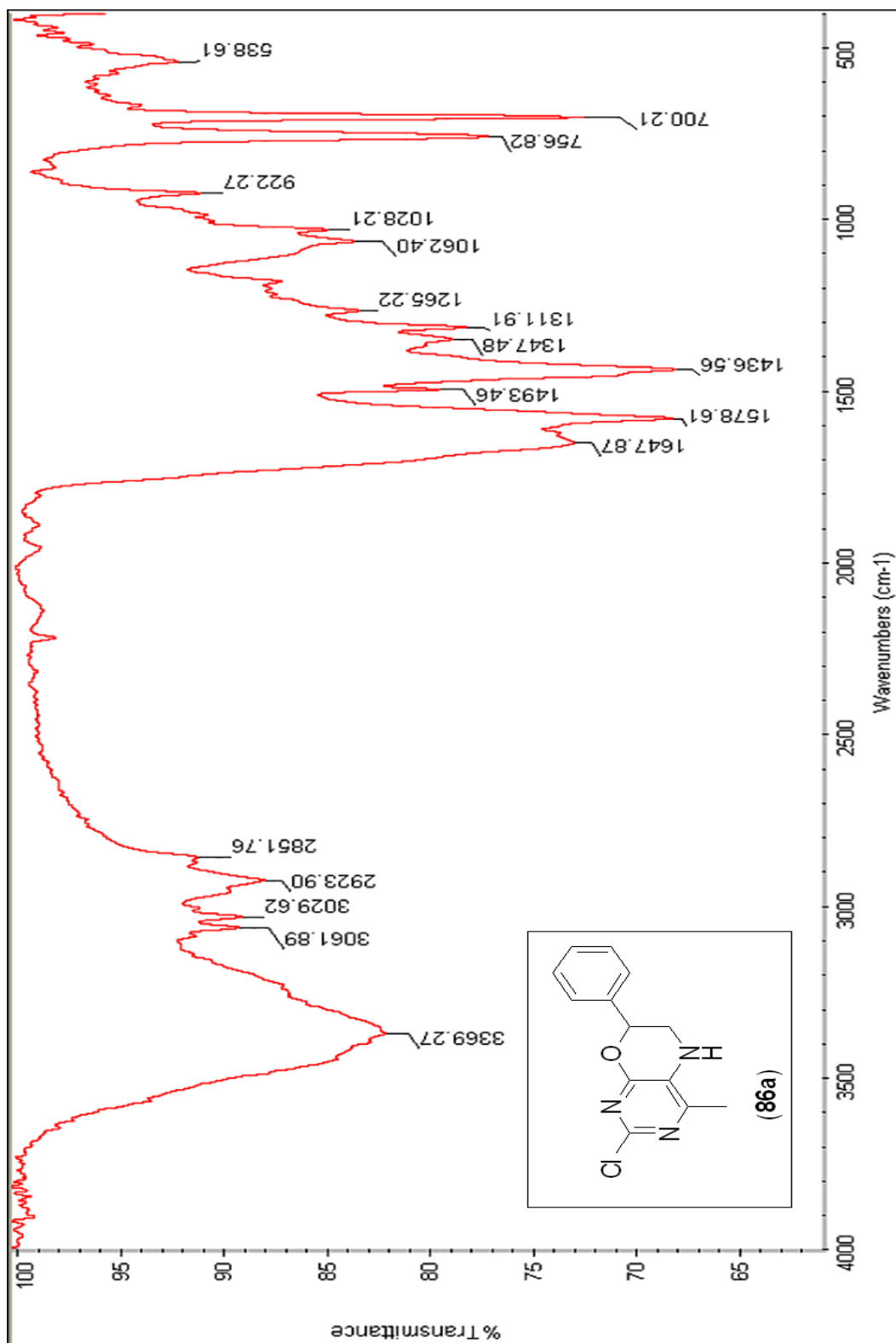
- [13]. Mane, UR.; Li, H.; Huang, J.; Gupta, RC.; Nadkarni, SS.; Giridha, R. Pyrido[1,2-*a*] pyrimidin-4-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 6296.
- [14]. Manikannan, R.; Venkatesan, R.; Muthusubramanian, S.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. Pyrazole derivatives from azines of substituted phenacyl aryl/cyclohexyl sulfides and their antimycobacterial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6920.
- [15]. Mohamed, SF.; Flefel, EM.; Amra, AEE.; El-Shafy, Dna. Biological Importance OF Pyrimidines in The New Era. *J. Eur. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1494.
- [16]. Overberger, C. G.; Kogon, I. C.; Einstman, W. Derivatives of 5-Amino-4-methylpyrimidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1953.
- [17]. Thumar, NJ.; Patel, MP. Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of carbostyryl derivatives of 1H-pyrazole. *J. Saudi. Pharm.* **2011**, *19*, 75.
- [18]. Thumar, NJ.; Patel, MP. Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of carbostyryl derivatives of 1Hpyrazole. *J. Saudi. Pharm.* **2011**, *19*, 75.
- [19]. Weide, T.; Saldanha, SA.; Minond, D.; Spicer, TP.; Fotsing, JR.; Spaargaren, M.; Fokin, VV. NH-1,2,3-triazole inhibitors of the VIM-2 metallo- β -lactamase. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 150.
- [20]. Yang, Z.; Fang, Y.; Pham, TN.; Lee, J.; Park, H. Synthesis and biological evaluation of 5-nitropyrimidine analogs with azabicyclic substituents as GPR119 agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1519.
- [21]. Yang, Z.; Fang, Y.; Pham, TN.; Lee, J.; Park, H. Synthesis and biological evaluation of 5-nitropyrimidine analogs with azabicyclic substituents as GPR119 agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1519.



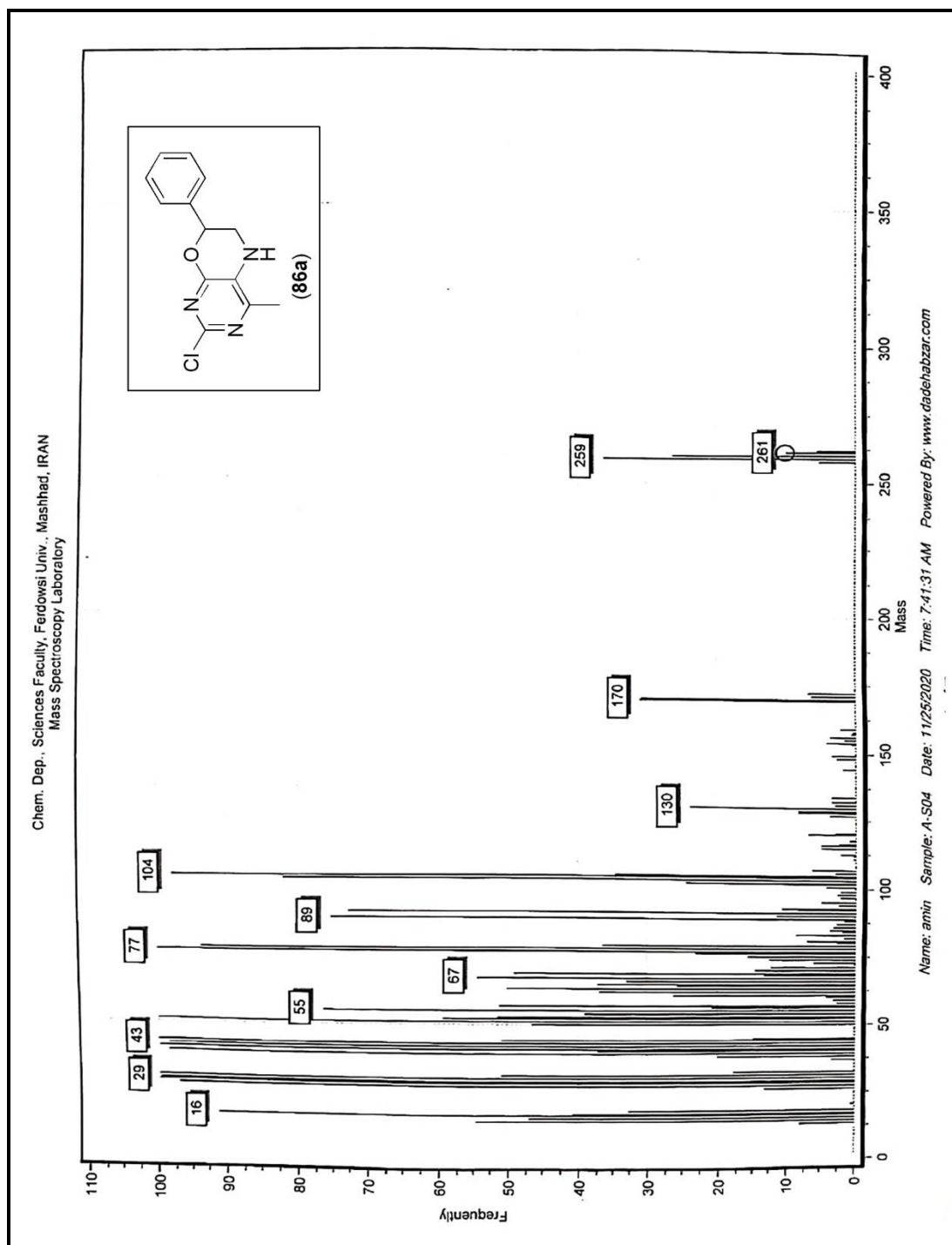
۸۶a شماره ترکیب ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۱- طیف معمولی



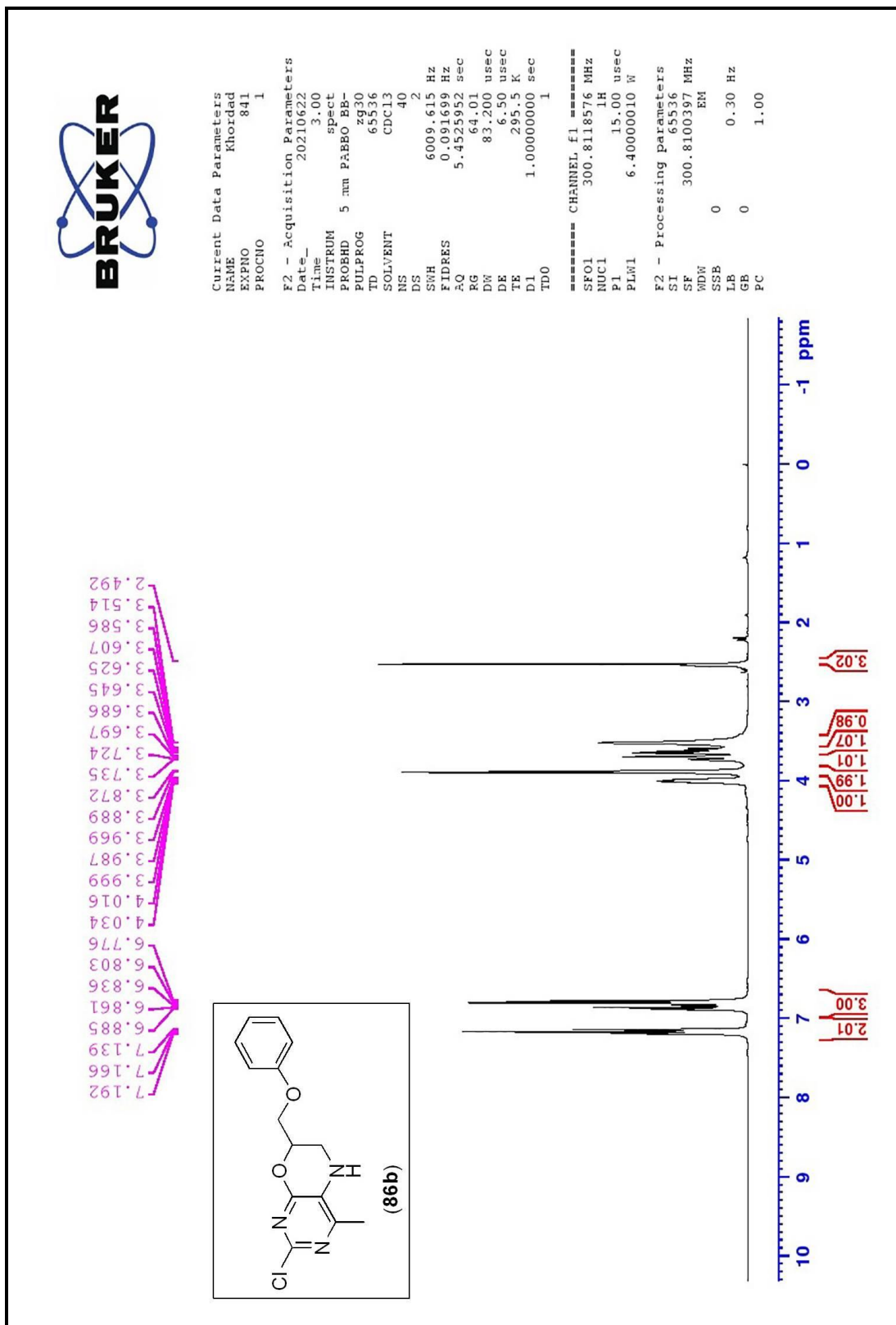
۸۶a شماره ترکیب ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۲- طیف معمولی



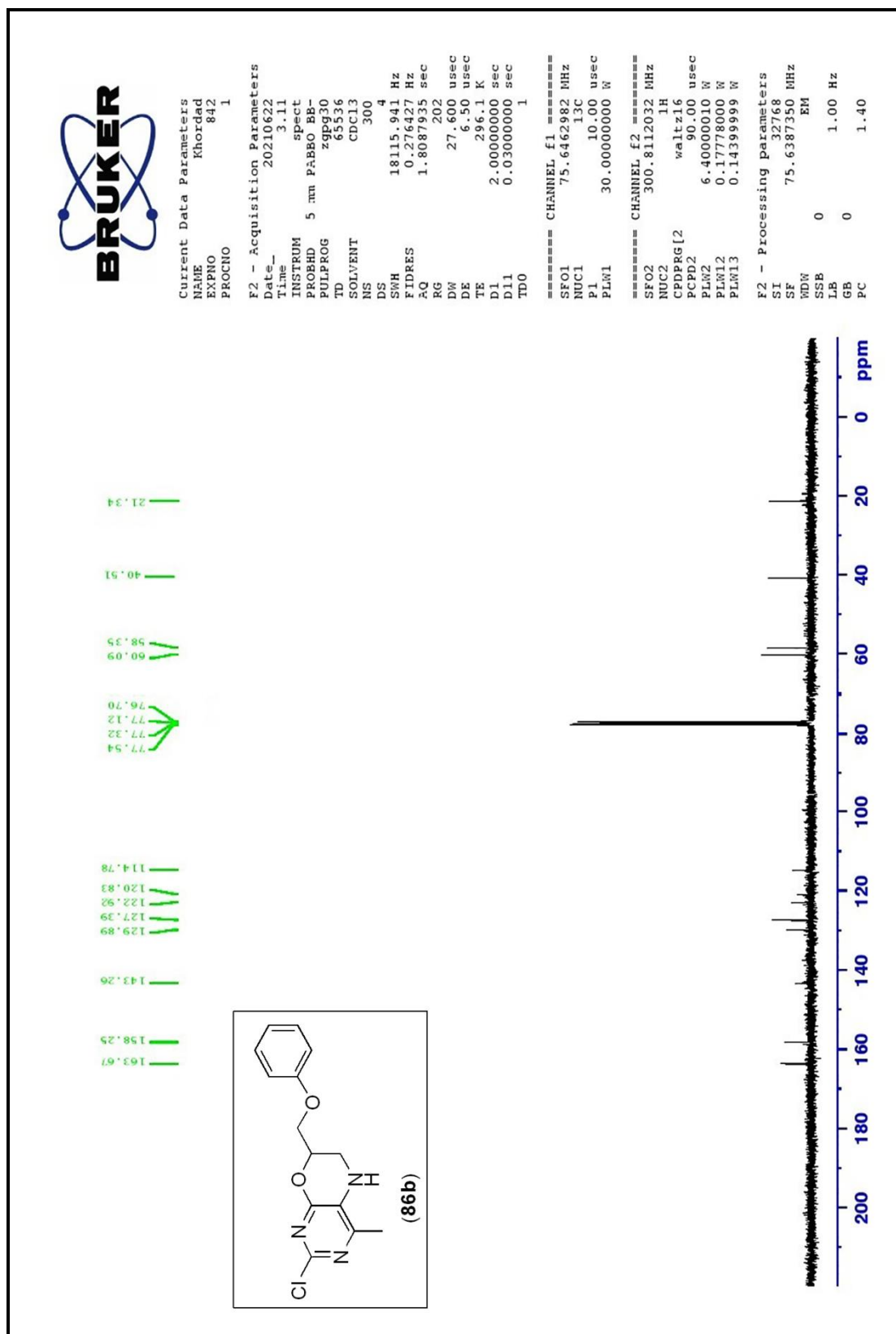
۸۶a شماره ترکیب FTIR (KBr) طیف شماره ۳- طیف



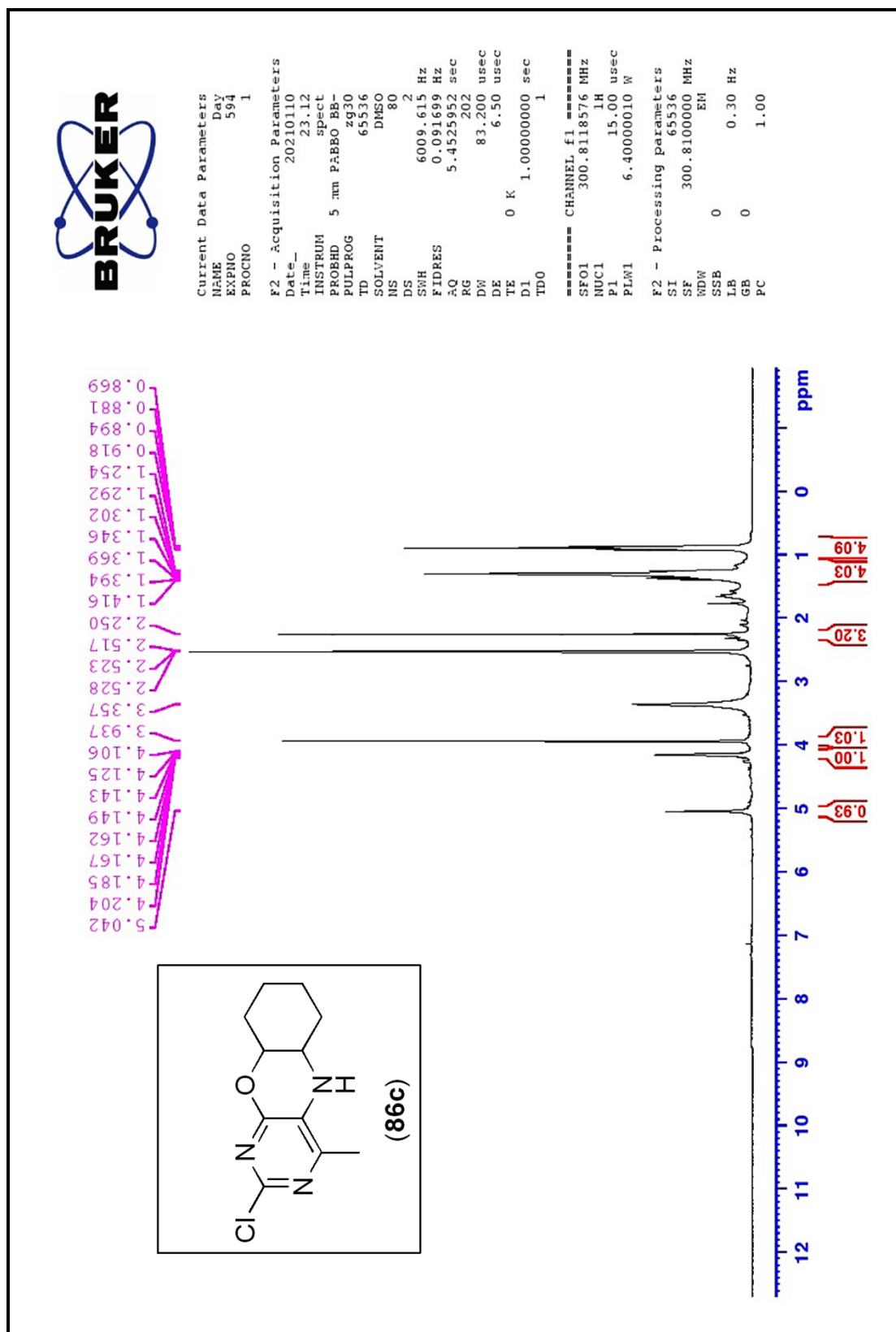
۸۶a شماره طیف شماره ۴- طیف جرم ترکیب



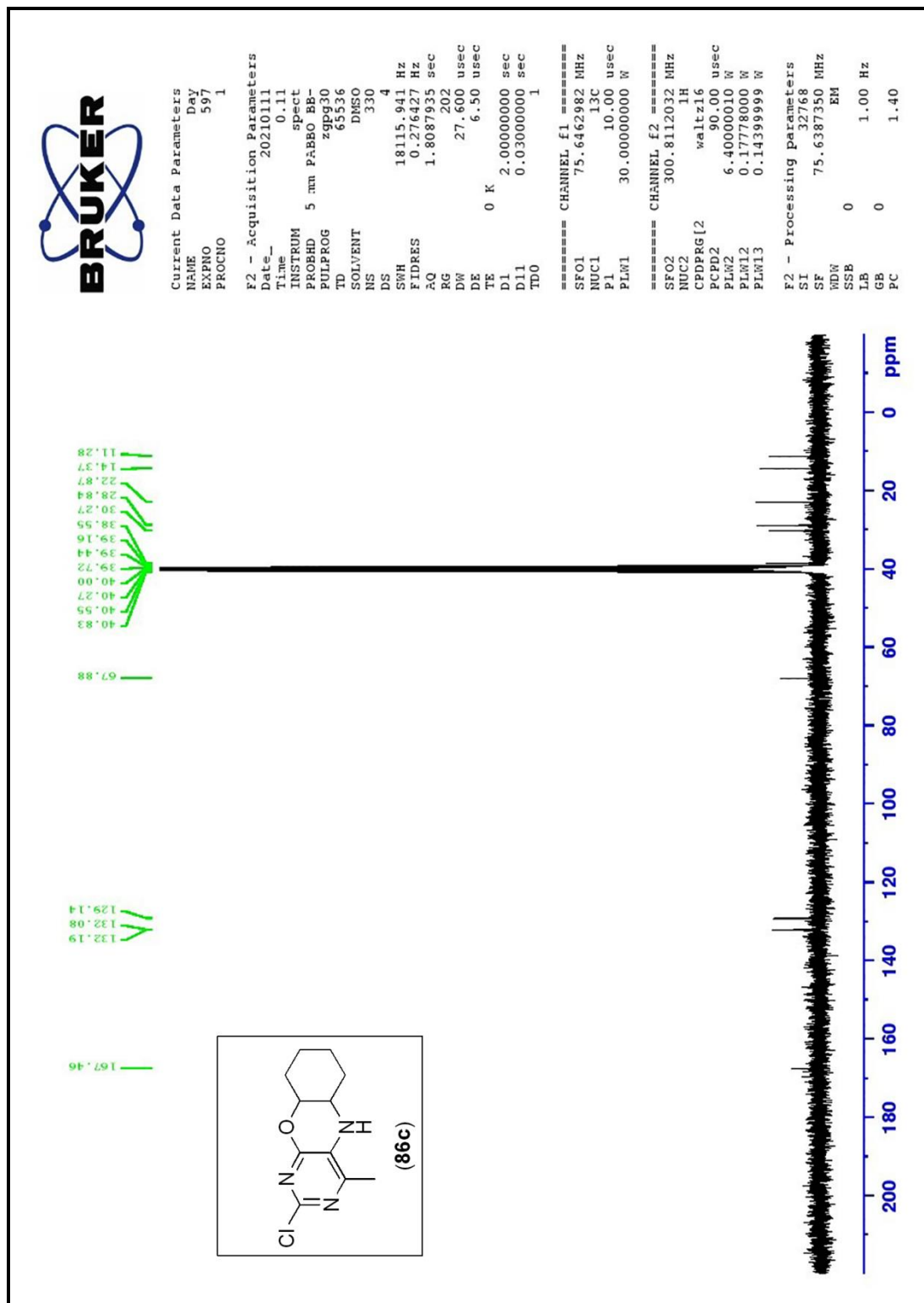
۸۶b شماره ترکیب $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۵- طیف معمولی



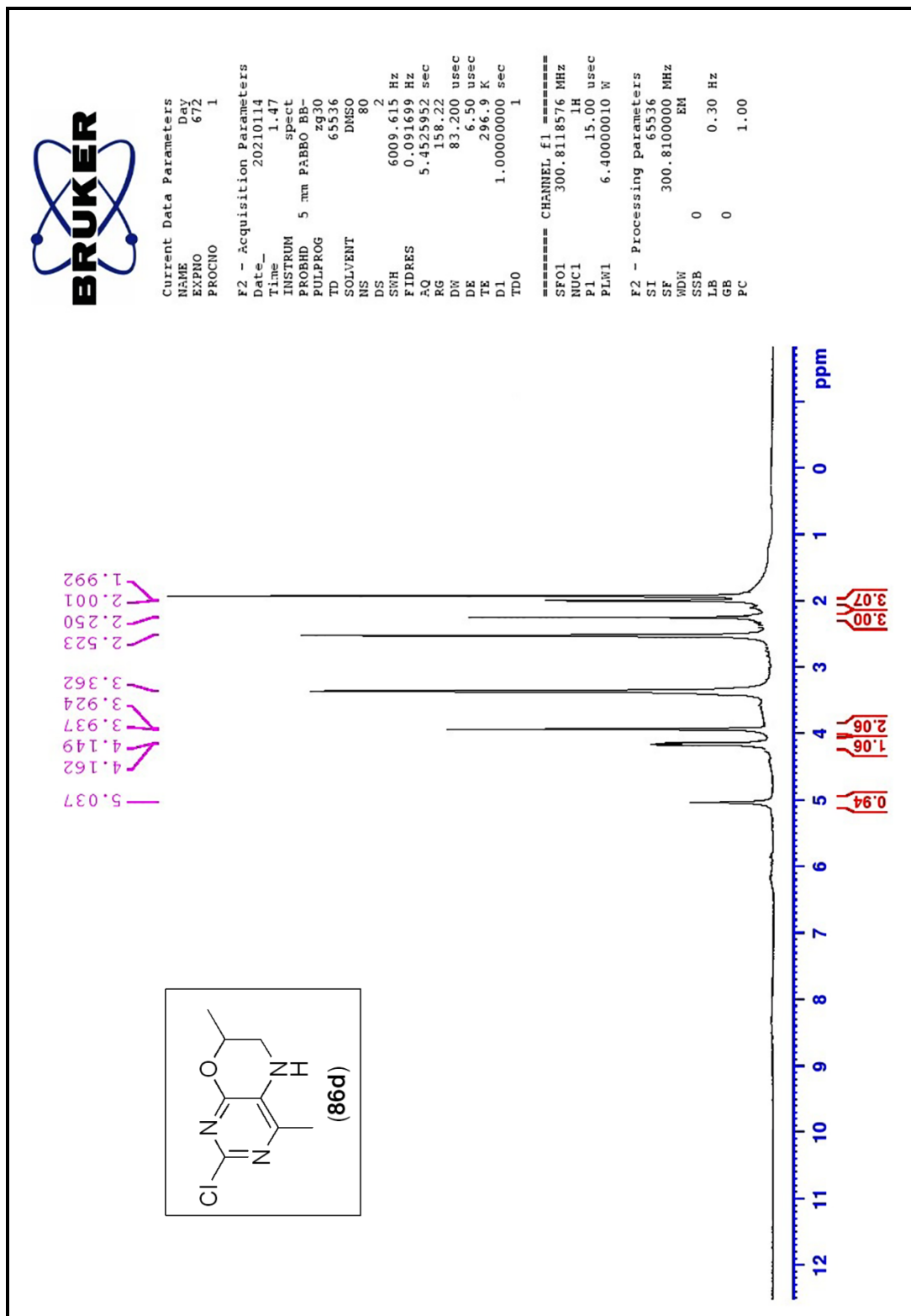
۸۶b شماره ترکیب ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) طیف شماره ۶- طیف معمولی



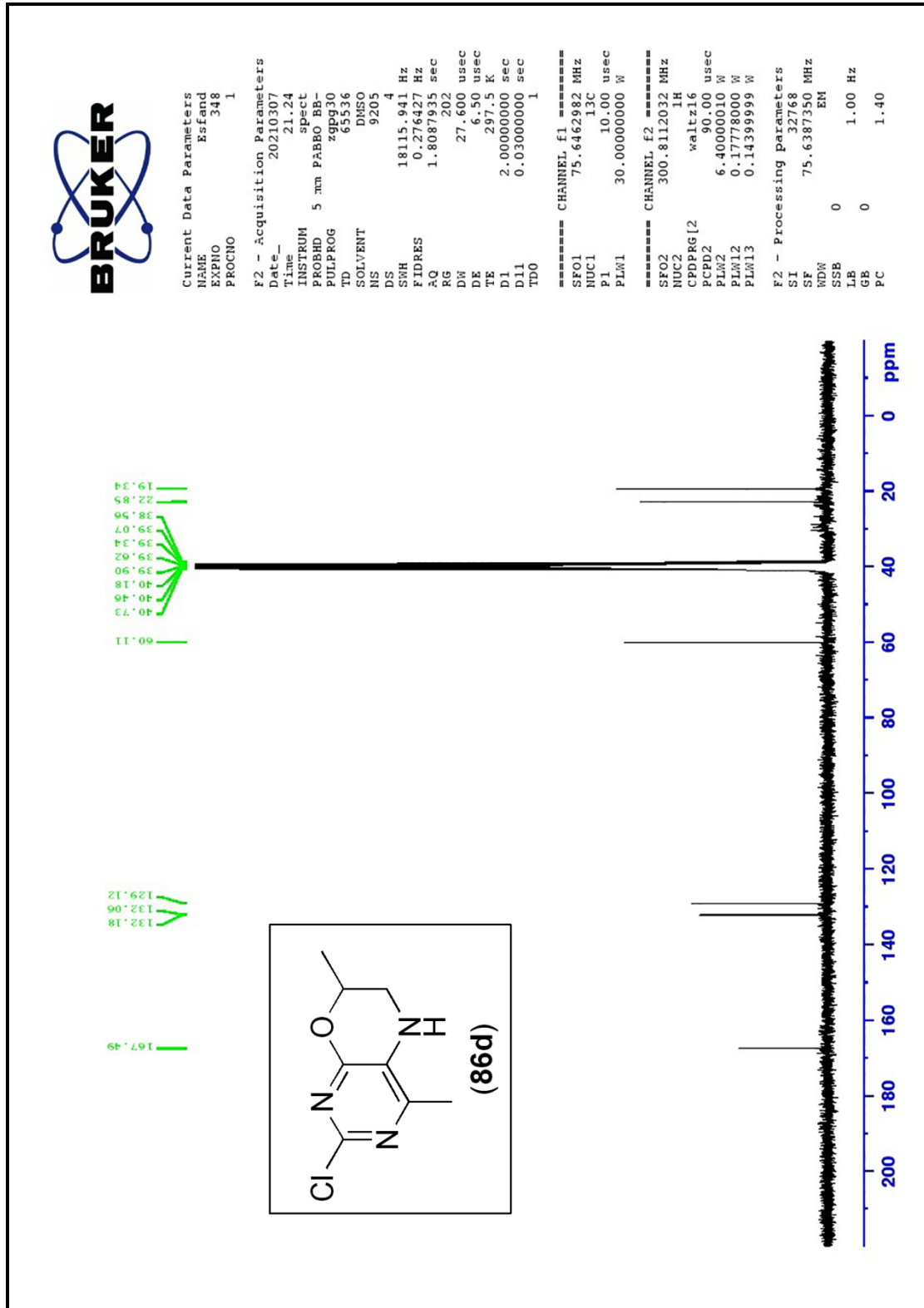
۸۶ شماره ترکیب NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۷- طیف معمولی



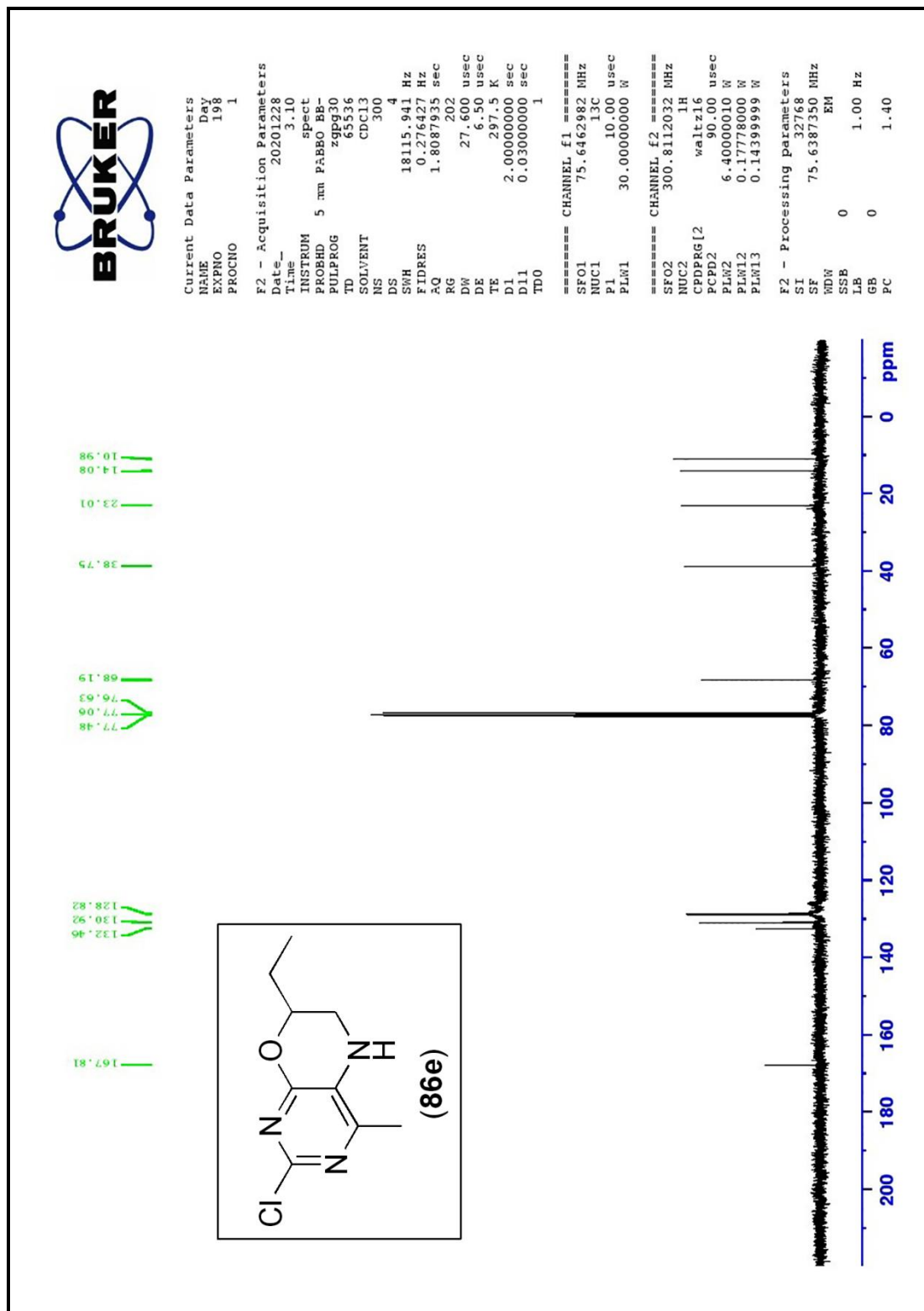
۸۶ شماره ترکیب ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۸- طیف معمولی



۸۶d شماره ترکیب ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۹ - طیف معمولی



۸۶d شماره ترکیب ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۱۰- طیف معمولی



۸۶e شماره ترکیب ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) طیف شماره ۱۱- طیف معمولی