



نوآرایی دیمروث: ارزیابی طیفی و خصوصیات نظری دو ایزومر از پیرولو تری آزولو پیریمیدین

مریم خاشی

گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۳/۲/۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۳/۳/۲۸، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۳/۴/۴

چکیده

سنتز مشتق جدیدی از پیرولو تری آزولو پیریمیدین در حضور باز سدیم هیدروکسید (NaOH) و حلال دی متیل فرمامید (DMF) شرح داده شده است. از آنجایی که احتمال نوآرایی دیمروث (Dimroth rearrangement) در حضور باز محتمل بوده است، جهت تایید ساختار به دست آمده و بررسی احتمال نوآرایی دیمروث، از ترکیب مورد نظر طیف های $^1\text{H NMR}$ ، NOE و NOESY گرفته شده است. به علاوه، محاسبات نظری (DFT) برای تعیین ایزومر پایدارتر انجام شده است.

واژه های کلیدی: پیرولو/۲۳- e ، او/۲و/۴تری آزولو/۵- c پیریمیدین، استیل کلرید، نوآرایی دیمروث، محاسبات نظری، نظریه تابع چگالی.

۱. مقدمه

در دهه های گذشته شیمی پیریمیدین و حلقه های جوش خورده به آن و هم چنین خواص بیولوژیکی آن ها مورد توجه بوده است [۷-۱]. در میان پیریمیدین های جوش خورده، پیرولو [۲-۳- d] پیریمیدین ها، نظر شیمی دان های آلی را به خاطر داشتن خاصیت آنتی بیوتیک و ساختارشان به خود جلب کرده است [۱۰-۸]. همچنین گزارش شده است که، این ترکیبات دارای خاصیت آنتی باکتریال و آنتی تومور می باشند [۱۴-۱۱]. از طرفی دیگر، تری آزولو پیریمیدین ها، به عنوان پذیرنده های آدنوزین استفاده شده اند [۲۰-۱۹]. همچنین، این ترکیبات دارای خاصیت بیولوژیکی هم هستند [۲۹-۲۱]. علاوه بر این یافته ها، انجام نوآرایی دیمروث در برخی مشتقات پیرولو پیریمیدین گزارش شده است [۳۰]. همچنین، محاسبات نظری در مورد انجام نوآرایی دیمروث برای برخی از مشتقات تری آزولو پیریمیدین انجام شده است [۳۲-۳۱]. با توجه به این یافته ها و علاقه ی ما در سنتز مشتقات هتروسیکل [۳۳]، در این مقاله، ما مشتقی از پیرولو تری آزولو پیریمیدین را سنتز کرده و احتمال نوآرایی دیمروث را از طریق طیف سنجی پیشرفته و پایداری ایزومری را از طریق محاسبات نظری مورد بررسی قرار دادیم.

*عهده دار مکاتبات: مریم خاشی

نشانی: مشهد - دانشگاه آزاد اسلامی - دانشکده علوم - گروه شیمی

تلفن: ۰۵۱۳۲۸۴۴۱۳۲۴ | پست الکترونیک: E-Mail: maryamkhashii@gmail.com

۲. مواد و روشها

نقطه ذوب توسط دستگاه Stuart SMP3 تعیین شد. طیف FT-IR توسط طیف سنج Bruker Tensor 27 با استفاده از قرص KBr، طیف های ^1H NMR و NOESY توسط طیف سنج Varian ثبت شده است. ترکیب (1a)، با توجه به مقاله ی اخیر ما تهیه شده است [۳۴]. محاسبات نظری با استفاده از نرم افزار Gaussian 98 انجام شد.

۱-۲. سنتز ۲،۲-دی متیل-۹،۸-دی فنیل-۷H-پیرولول[۲،۳-e] [۴،۲،۱-تری آزولول]c-۵،۱-پیریمیدین (۳)

یک میلی مول از ترکیب (1a) و یک میلی مول از استیل کلرید (۲) و ۰/۰۵ گرم NaOH در حلال دی متیل فرمامید (DMF) به مدت ۶ ساعت رفلکس شد. انجام واکنش توسط TLC کنترل شد. پس از انجام واکنش، مخلوط سرد شد. رسوب به دست آمده توسط قیف بوختر صاف و با مخلوط آب و اتانول شسته شد و ترکیب (۳) با بازده ی ۹۵٪ و نقطه ذوب $^{\circ}\text{C}$ ۲۵۲-۲۵۰ به دست آمد.

۲-۲. داده های طیفی

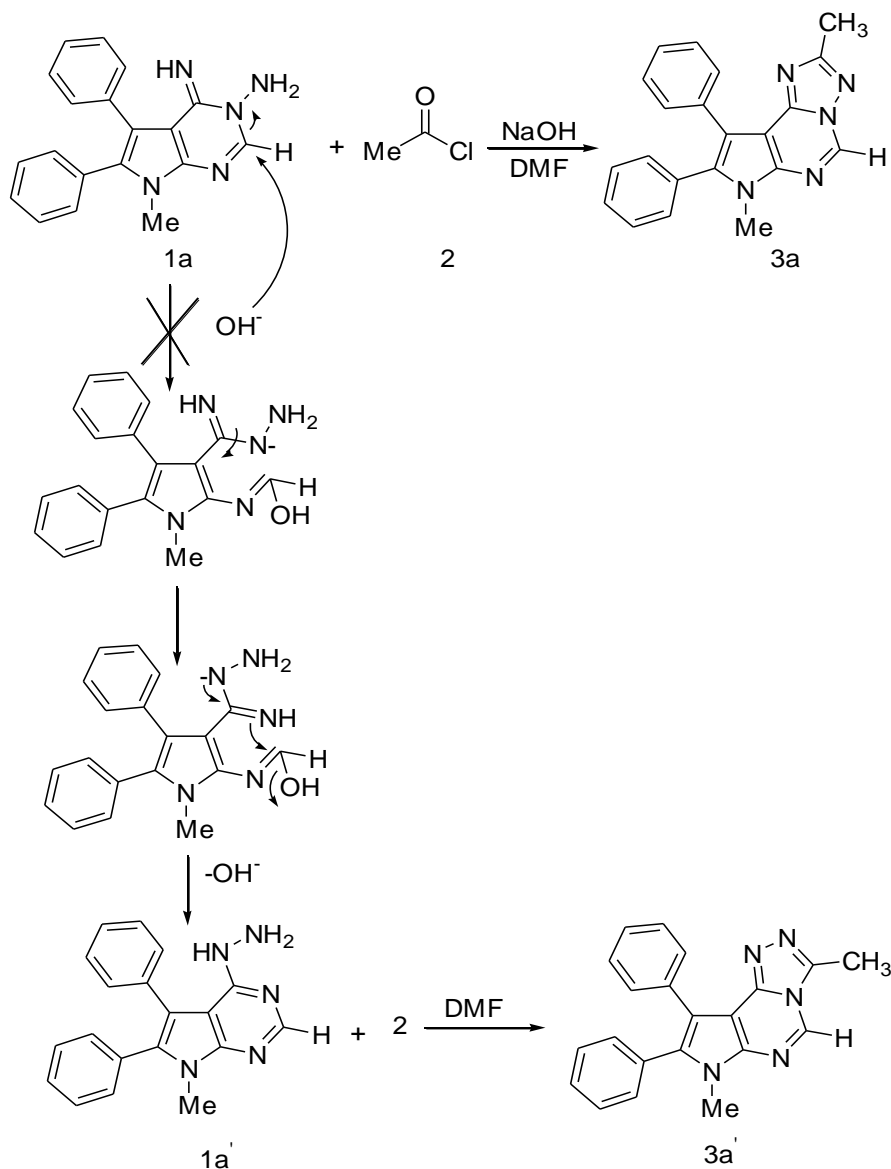
^1H NMR (۳۰۰ MHz, CDCl_3): δ ۲/۶۱ (s, ۳H, CH_3), ۳/۸۳ (s, ۳H, N CH_3), ۷/۲۲-۷/۵۲ (m, ۱۰H, arom-H), ۹/۰۴ (s, ۱H, HC=N).

FT-IR (KBr disc): ν ۳۰۶۷، ۲۹۹۵، ۱۶۳۲ cm^{-1} .

۳. نتایج و بحث

۱-۳. بررسی طیفی

سنتز ترکیب (۳)، از واکنش بین ۴-ایمینو-۷-متیل-۶و۵-دی فنیل-۷و۴-دی هیدرو-پیرولول[۲و۳-پیریمیدین-۳-ایل آمین (1a) با استیل کلرید (۲) آغاز شد. جهت تایید ساختار به دست آمده، از ترکیب مورد نظر طیف ^1H NMR گرفته شد. پیک دیده شده در ۲/۶۱ ppm مربوط به پروتون های گروه متیل متصل به حلقه ی تری آزول می باشد که تاییدی بر بسته شدن حلقه است. از طرفی دیگر، حذف جذب های گروه آمین در ساختار پیش ماده، در طیف FT-IR که در نواحی 3335 ، 3316 و 3276 cm^{-1} مشاهده شده بود با بسته شدن حلقه حذف شد، که دلیل دیگری مبنی بر صحت ساختار (3a) می باشد. با توجه به گزارشات اخیر، احتمال نوآرایی دیمروث در حضور باز NaOH بسیار محتمل بود. این امکان وجود دارد که در حضور باز، ترکیب (1a) به ایزومر دیگر آن یعنی (1a') نوآرایی کند (شمای ۱). در آن صورت، محصول به دست آمده می تواند (3a') باشد. جهت بررسی انجام نوآرایی دیمروث، از ترکیب (۳)، طیف های NOE و NOESY گرفته شد (شکل ۱). طبق نتیجه ی به دست آمده از طیف NOESY، هیچ گونه شکافتگی بین پروتون های گروه متیل حلقه تری آزول و پروتون حلقه ی پیریمیدین مشاهده نشد. همچنین، نتیجه ی به دست آمده از طیف NOE نشان داد که با پرتو افکنی هر یک از پروتون های گروه متیل حلقه ی تری آزول و یا پروتون حلقه ی پیریمیدین تغییری در پیک های آن ها ظاهر نمی شود و این بدین معناست که فاصله ی این دو نوع پروتون از هم زیاد است. با توجه به نتایج حاصل از این طیف ها، ما بر این باوریم که، ترکیب (1a) به (1a') نوآرایی نکرده است و محصول مورد نظر (3a) می باشد.



شکل ۱. بررسی احتمال نوآرایی دیمروث در سنتز ترکیب (۳).

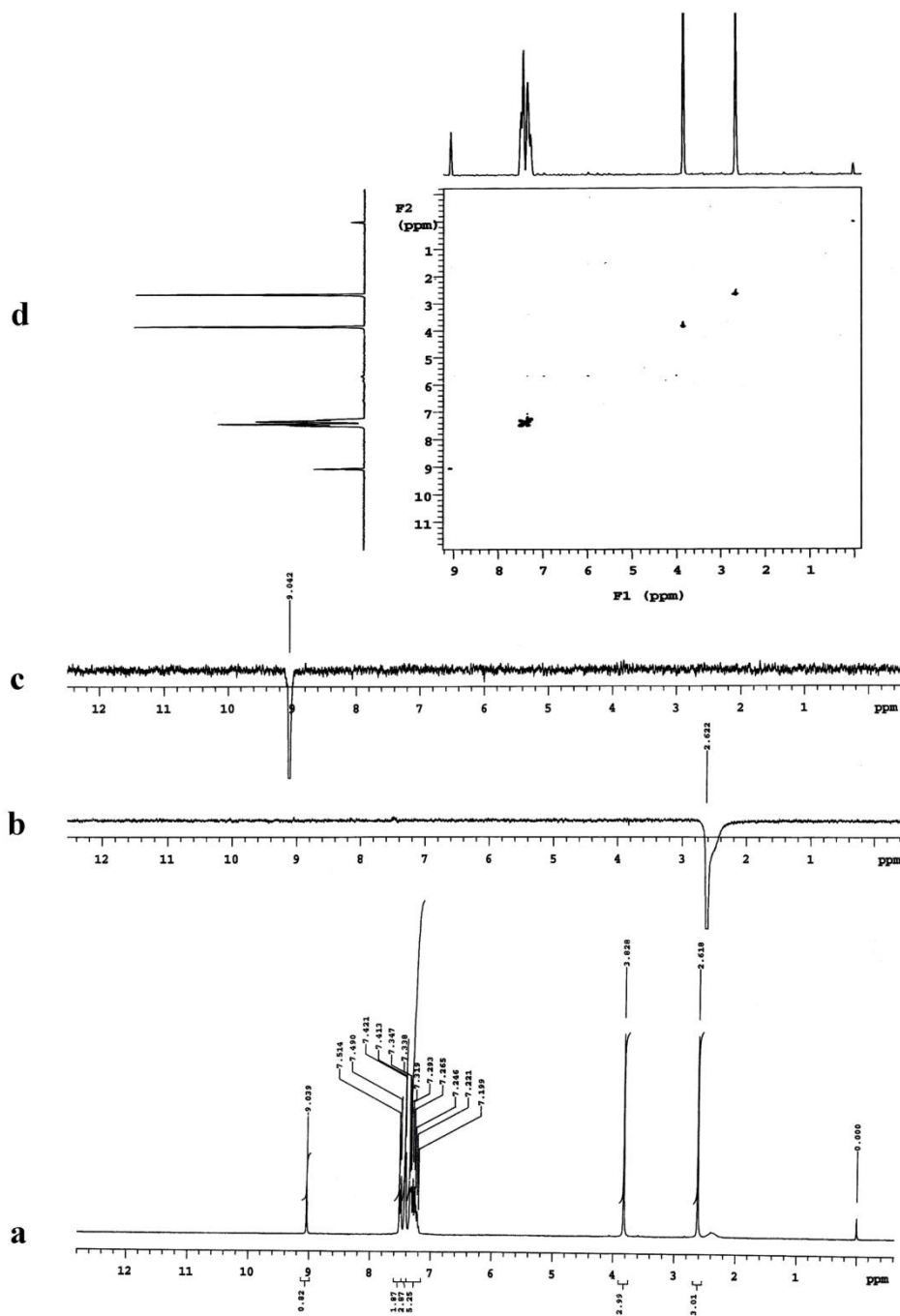
۳-۲. بررسی نظری

محاسبات نظری با استفاده از نرم افزار گوسین ۹۸ و در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) بر روی دو ایزومر (۳a) و (۳a') انجام شد. محاسبات نظری نشان داد که انرژی بر حسب هارتری برای دو ایزومر (۳a) و (۳a') به ترتیب $-1084/178446$ و $-1084/159975$ می باشد. اختلاف انرژی بین این دو ایزومر نشان می دهد که ایزومر (۳a) به اندازه $48/45$ کیلوژول بر مول پایدارتر از ایزومر (۳a') می باشد و این نشان می دهد که نتایج به دست آمده از بررسی های تجربی و نظری با هم مطابقت دارند. برخی از پارامترهای محاسبه شده برای دو ایزومر فوق در جدول (۱) بیان شده است.

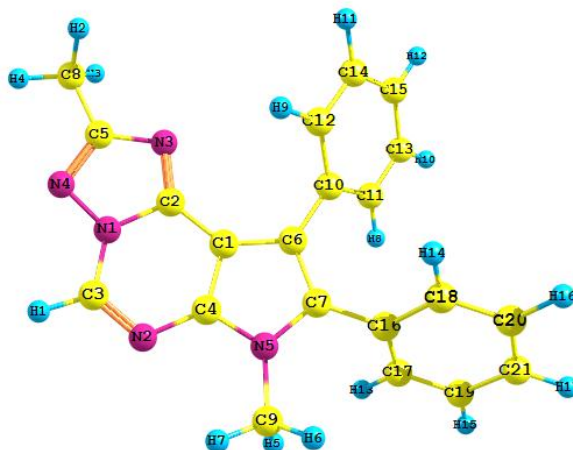
جدول ۱. پارامترهای محاسبه شده برای ایزومرهای (۳a) و (۳a').

۳a					
طول پیوند (A ⁰)		زاویه های دو وجهی (°)		زاویه ها (°)	
C8-C5	۱/۴۹	C2-C1-C6-C10	۱۷۹/۹	C1-C6-C10	۱۲۷/۳
C5-N3	۱/۳۶	C4-C1-C6-C10	۱۷۷/۸	C6-C10-C12	۱۲۰/۷
C5-N4	۱/۳۲	C1-C6-C10-C12	۴۴/۸	C10-C12-C14	۱۲۰/۷
N4-N1	۱/۳۶	C1-C6-C10-C11	-۱۳۴/۸	C12-C14-C15	۱۲۰/۴
N1-C2	۱/۳۹	C4-C7-C12-C13	-۱۴۲/۹	C6-C7-C16	۱۲۹/۲
N3-C2	۱/۳۲	C1-C6-C7-C16	-۱۷۷/۱	C7-C16-C18	۱۲۰/۰
N1-C3	۱/۳۶	C4-N5-C7-C16	۱۷۷/۵	N5-C7-C16	۱۲۱/۳
C3-H1	۱/۰۸	N5-C7-C16-C17	۵۷/۴	H3-C8-C5	۱۱۰/۲
C3-N2	۱/۳۰	N5-C6-C18-C17	۵۹/۴	C8-C5-N3	۱۲۲/۷
N2-C4	۱/۳۵	C4-C7-C16-C21	-۱۳۸/۸	C8-C5-N4	۱۲۱/۹
C4-C1	۱/۴۰	C10-C6-C7-C16	۴/۶	C5-N3-C2	۱۰۳/۸
C2-C1	۱/۴۱	C11-C10-C14-C15	۱۷۹/۴	N3-C2-N1	۱۰۸/۷
C1-C4	۱/۴۰	C19-C17-C18-C20	-۱۷۹/۹	C2-N1-N4	۱۰۹/۶
C1-C6	۱/۴۳	C17-C18-C10-C12	۱۷۳/۴	N1-N4-C5	۱۰۲/۳
C4-N5	۱/۳۶	C19-C20-C11-C14	۱۶۹/۹	N3-C2-C1	۱۳۶/۰
N5-C9	۱/۴۵	H3-C8-C5-N3	۵۹/۴	C2-C1-C4	۱۳۷/۴
N5-C7	۱/۳۹	C8-C5-N3-C2	۱۷۹/۷	C1-C4-N2	۱۲۷/۷
C7-C6	۱/۳۹	C5-N3-C2-N1	-۰/۲	C4-N2-C3	۱۱۵/۷
C6-C10	۱/۴۷	N3-C2-N1-N4	۰/۲	N2-C3-N1	۱۲۱/۸
C10-C11	۱/۴۰	N4-N1-C3-N2	-۱۷۹/۸	N2-C3-H1	۱۲۲/۰
C7-C16	۱/۴۷	C4-N2-N4-N3	۱۷۹/۶	C2-C1-C6	۱۷۸/۳
---	---	C1-C4-C3-N1	۰/۷	C1-C6-C7	۱۰۶/۰
---	---	C6-N5-N2-C2	۰/۴	C6-C7-N5	۱۰۹/۵
---	---	N5-C4-C1-C6	۰/۳	C7-N5-C9	۱۲۷/۵
---	---	C9-N5-C4-C1	۱۷۵/۴	C7-N5-C4	۱۰۸/۵
---	---	N5-C1-C2-C3	۲/۲	N4-C4-C1	۱۰۸/۴

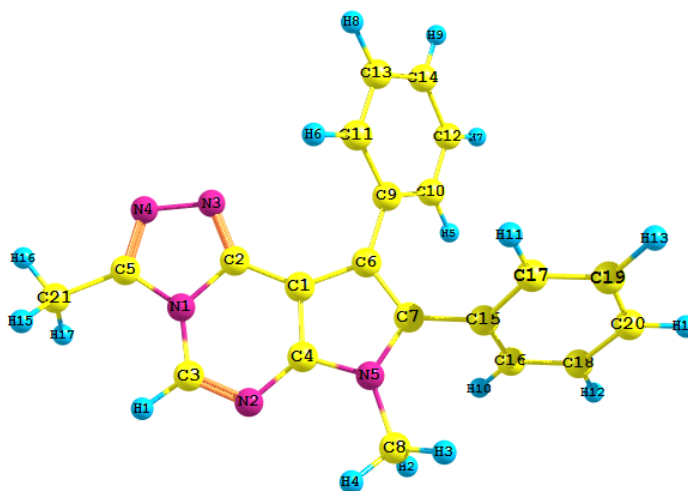
۳a'					
طول پیوند (A ⁰)		زاویه های دو وجهی (°)		زاویه ها (°)	
C8-C5	۱/۴۸	C2-C1-C6-C10	-۰/۶	C1-C6-C10	۱۲۷/۳
C5-N1	۱/۳۸	C4-C1-C6-C10	-۴/۹	C6-C10-C12	۱۲۰/۷
C5-N4	۱/۳۰	C1-C6-C10-C12	۴۴/۴	C10-C12-C14	۱۲۰/۷
N4-N3	۱/۳۸	C4-C1-C6-C10	-۱۳۴/۹	C12-C14-C15	۱۲۰/۴
N1-C2	۱/۴۰	C1-C6-C10-C11	-۱۴۳/۰	C6-C7-C16	۱۲۰/۰
N3-C2	۱/۳۱	C4-C7-C12-C13	-۱۷۶/۹	C7-C16-C18	۲۸/۴
N1-C3	۱/۳۸	C1-C6-C7-C16	-۱۷۷/۴	N5-C7-C16	۱۰۸/۲
C3-H1	۱/۰۸	C4-N5-C7-C16	۵۶/۴	N4-C8-C5	۱۲۶/۴
C3-N2	۱/۲۹	N5-C7-C16-C17	۵۱/۹	C8-C5-N1	۱۲۴/۴
N2-C4	۱/۳۵	N5-C6-C18-C17	-۱۲۷/۲	C5-N3-N4	۱۰۹/۶
C4-C1	۱/۴۰	C4-C7-C16-C21	۴/۹	C5-N3-C2	۱۰۹/۶
C2-C1	۱/۴۲	C10-C6-C7-C16	۱۷۹/۳	C5-C2-N1	۱۰۴/۳
C1-C6	۱/۴۲	C11-C10-C14-C15	۰/۱	C5-N1-N4	۱۰۹/۲
C1-N5	۱/۳۷	C19-C17-C18-C20	۱۷۳/۱	N3-C2-C1	۱۳۵/۱
N5-C9	۱/۴۵	C17-C18-C10-C12	۱۶۹/۷	C2-C1-C4	۱۱۵/۳
N5-C7	۱/۳۸	H3-C8-C5-N4	۰/۱	C1-C4-N2	۱۲۷/۶
C7-C6	۱/۳۹	C8-C5-N4-N3	۱۷۹/۹	C4-N2-C3	۱۱۶/۰
C6-C10	۱/۴۷	C5-N4-N3-C2	۰/۱	N2-C3-N1	۱۲۳/۳
C10-C11	۱/۴۰	N4-N3-C2-N1	-۰/۲	N2-C3-H1	۱۲۰/۸
C7-C16	۱/۴۷	N3-C2-N1-C3	-۱۷۹/۱	C2-C1-C6	۱۳۷/۲
----	---	C4-N2-N1-C2	۱۷۹/۶	C1-C6-C7	۱۶۰/۱
----	---	C4-N2-N3-C5	۱۷۹/۴	C6-C7-N5	۱۰۹/۴
----	---	C1-C4-C3-N1	۰/۶	C7-N5-C9	۱۲۷/۵
----	---	C6-N5-N2-C2	-۰/۴	C7-N5-C4	۱۰۸/۴
----	---	N5-C4-C1-C6	۰/۴	N4-C4-C1	۱۰۸/۶
----	---	C9-N5-C4-C1	-۱۷۵/۴	----	---
---	---	N5-C1-C2-C3	۱/۶	---	-



شکل ۱. طیف ^1H NMR: a طیف b و c: طیف NOE و طیف d: NOESY مربوط به ترکیب (3a).



شکل ۲. ساختار بهینه شده ی ایزومر (۳a).



شکل ۳. ساختار بهینه شده ی ایزومر (۳a).

۴. نتیجه گیری

به عنوان یک نتیجه، ما سنتز ترکیبی از پیرولتوری آزلوپیریمیدین (۳) را از واکنش ۴-ایمینو-۳H-پیرولول[۲-۳-d]پیریمیدین-۳-آمین (۱a) و استیل کلرید (۲) در حضور باز NaOH و دی متیل فرمامید به عنوان حلال گزارش کردیم. آزمایشات NOE و NOESY بر روی ترکیب (۳)، عدم نوآرایی دیمروث و ساختار نهایی آن، که ایزومر (۳a) است را تایید کرد. محاسبات DFT ایزومر (۳a) را به عنوان ایزومر پایدارتر تعیین کرد.

- [1] C.O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (2000) 1043.
- [2] A.K. El-Ansary, A.H. Omar, *Bull. Fac. Pharm.*, 39 (2001) 17.
- [3] I.S. Rathod, A.S. Pillai, V.S. Shirsath, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 10 (2000) 93.
- [4] N. Venkatrao, B. Vaisalini, B. Mounika, L. Harika, P.K. Desu, S. Nama, *Int. J. Pharm. Chem. Res.*, 2 (2013) 14.
- [5] R. Dudhe, P.K. Sharma, P. Verma, A. Chaudhary, *J. Adv. Sci. Res.*, 2 (2011) 10.
- [6] T.P. Selvam, C.R. James, P.V. Dniandev, S.K. Valzita, *Res. Pharm.*, 2 (2012) 1.
- [7] I.M. Lagoja, *Chem. Biodiversity*, 2 (2005) 1.
- [8] E.C. Taylor, W. Hendess, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 1995.
- [9] S.M. Bayomi, E.P. Kenneth, J.W. Sowell, *J. Heterocycl. Chem.*, 22 (1985) 83.
- [10] B. Howard Cottam, Z. Kazimierczuk, S. Geary, P. McKernan, *J. Med. Chem.*, 28 (1985) 1461.
- [11] G. Acs, E. Reich, M. Mori, *Proc. Nat. Sci.*, 52 (1964) 493.
- [12] M.S. Mohamed, A.E. Rashad, M.E.A. Zaki, S.S. Fatahala, *Acta. Pharm.*, 55 (2005) 237.
- [13] A. Gangjee, O.A. Namjoshi, J. Yu, M.A. Ihnat, J.E. Thorpe, L.A. Warnke, *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (2008) 5514.
- [14] C.L. Gibson, S.L. Rosa, K. Ohta, P.H. Boyle, F. Leurquin, A. Lemacon, C.J. Suckling, *Tetrahedron*, 60 (2004) 943.
- [15] M.I. Lim, R.S. Klein, J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 3826.
- [16] M.I. Lim, R.S. Klein, J.J. Fox, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 1013.
- [17] M.I. Lim, R.S. Klein, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 25.
- [18] M.I. Lim, W.Y. Ren, B.A. Otter, R.S. Klein, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 780.
- [19] P.G. Baraldi, B. Cacciari, R. Romagnoli, G. Spalluto, A. Monopoli, E. Ongini, K. Varani, P.A. Borea, *J. Med. Chem.*, 45 (2002) 115.
- [20] G. Pastorin, T. Da Ros, C. Bolcato, C. Montopoli, S. Moro, B. Cacciari, P.G. Baraldi, K. Varani, P.A. Borea, G. Spalluto, *J. Med. Chem.*, 49 (2006) 1720.
- [21] J.A.R. Navarro, J.M. Salas, M.A. Romero, R. Vilaplana, F. Gonzalez-Vilchez, R. Faure, *J. Med. Chem.*, 41 (1999) 1720.
- [22] A. Lauria, C. Patella, I. Abbate, A. Martorana, A.M. Almerico, *Eur. J. Med. Chem.*, 65 (2013) 381.
- [23] A. Lauria, C. Patella, G. Dattolo, A.M. Almerico, *J. Med. Chem.*, 51 (2008) 2037.
- [24] A. Lauria, C. Patella, I. Abbate, A. Martorana, A.M. Almerico, *Eur. J. Med. Chem.*, 55 (2012) 375.
- [25] A. Lauria, M. Bruno, P. Diana, P. Barraja, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, A.M. Almerico, *Bioorg. Med. Chem.*, 13 (2005) 1545.
- [26] F.G. Kathwala, G.E. Hardtmann, *Gre Offen 214076; Chem. Abstr.*, 77 (1972) 48501f.
- [27] G.E. Hardtmann, F.G. Kathawala, *U.S. Patent 4053600; Chem. Abstr.*, 89 (1978) 22970 k.
- [28] J.E. Francis, D.A. Bennett, J.L. Hyun, S.L. Rovinski, C.L. Amrick, P.S. Loo, D. Murphy, R.F. Neale, D.E. Wilson, *J. Med. Chem.*, 34 (1991) 2899.
- [29] K.J. Pees, G. Albert, *Eur Pat Appl EP 550113 1993; Chem. Abstr.*, 119 (1993) 271190k.
- [30] M.S. Mohamed, A.E. Rashad, M.E.A. Zaki, S.S. Fatahala, *Acta. Farm.*, 55 (2005) 237.
- [31] A. Salgado, C. Varela, A.M.C. Collazo, *J. Mol. Struct.*, 987 (2011) 13.
- [32] A. Lauria, L. Abbate, C. Patella, *Tet. Lett.*, 49 (2008) 5125.

-
- [33] M. Khashi, A. Davoodnia, J. Chamani, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 189 (2014) 839.
- [34] M. Khashi, A. Davoodnia, V.S.P.R. Lingam, *Res. Chem. Intermed.*, 41 (2015) 5731.