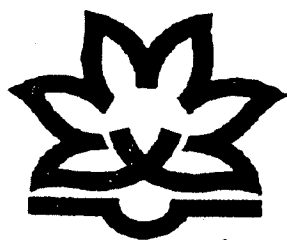


الله أكبر

۱۰۷۵۷۸



دانشگاه ارومیه

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد گرایش شیمی آلی

عنوان پایان نامه:

سنتز و شناسائی مشتقات جدید بتا- دی کربونیل های حلقوی در واکنش با سیانوژن برومید
در حضور تری اتیل آمین

پژوهشگر:

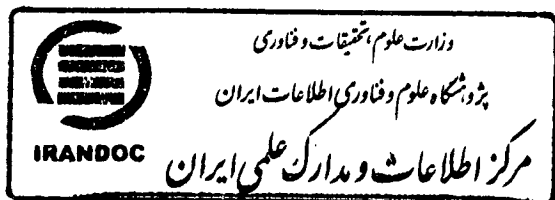
یاسر حسینی

استاد راهنما:

دکتر نادر نوروزی پسیان

دی ماه - ۱۳۸۹

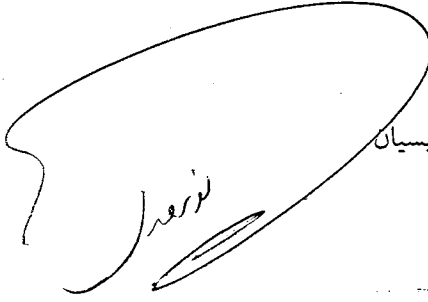
((حق چاپ و تکثیر برای دانشگاه ارومیه محفوظ است))



۱۵۷۵۷۸



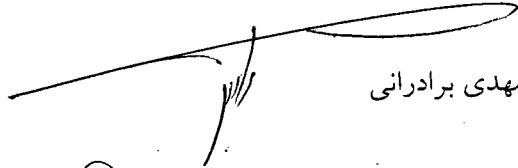
پایان نامه: یاسر حسینی به تاریخ: ۱۸/۳/۸۹ شماره: ۲-۱۱۲۴ مورد پذیرش هیات محترم داوران
با رتبه عالی و نمره ۲۰ قرار گرفت.



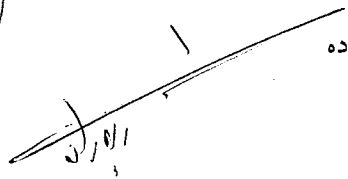
نادر نوری

۱- استاد راهنما و رئیس هیئت داوران: دکتر نادر نوروزی پسیان

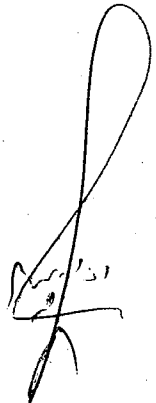
۲- استاد مشاور: -----



۳- داور خارجی: پروفیسور محمد مهدی برادرانی



۴- داور داخلی: پروفیسور بهزاد زینی زاده



۵- نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر حبیب ازانچیلر

پایان نامه حاضر با کمال ادب و احترام تقدیم می شود به:

پدر عزیز و بزرگوارم که تحصیل و پژوهش های من مرهمون محبت های بدون چشم داشت اوست.

مادر مهربانم که رنگ عشق و محبت را در جانی همچون نگاه او نیافتم.

تنها خواهرم و همسر گرامی که همدلی و صمیمیت شان همیشه قوت قلبی برای کارهایم است.

و

خواهرزاده عزیزم ستیا جان

تقدیر و تشکر:

سپاس آفریدگاری را که سبب لطف و توجه او در تمامی مراحل تحقیق و تحصیل بر سرخوش احساس نمودم. تحقیق حاضر حاصل کمک باورآهنگی های عزیزان بسیاری بوده که در نهایت خشوع و ادب از آنها تقدیر و تشکر می نمایم: استاد راهنمای عزیز و پر تلاشم آقای دکتر نوروزی سپان که الگوی علمی و نادر پشکار و اخلاق من در تمام عمر خواهد بود، آرزوی سلامتی و موفقیت روز افزون برای ایشان دارم.

استاد محترم، آقایان پروفور برادرانی و پروفور زینی زاده که زحمت دایری و ویرایش پایان نامه را به عهده داشتند.

از کلیه اساتید محترم گروه شیمی در دانشگاه ارومیه

از کلیه اساتید محترم گروه شیمی در دانشگاه مازندران

از مسئولان محترم آزمایشگاهی شیمی آبی، آقای قیدل، مسئول NMR که در طی این دوره زحمت بسیاری را متقبل شدند. آقای عزیز، آقای ارکاک به خاطر همکاری و مساعدتشان تشکر می نمایم.

از آقای دکتر علیرضا محبی دانشجوی دوره Pos-Doc دانشگاه سانتا باربارا آمریکا که فراوان از ایشان آموختم بسیار سپاس گذارم.

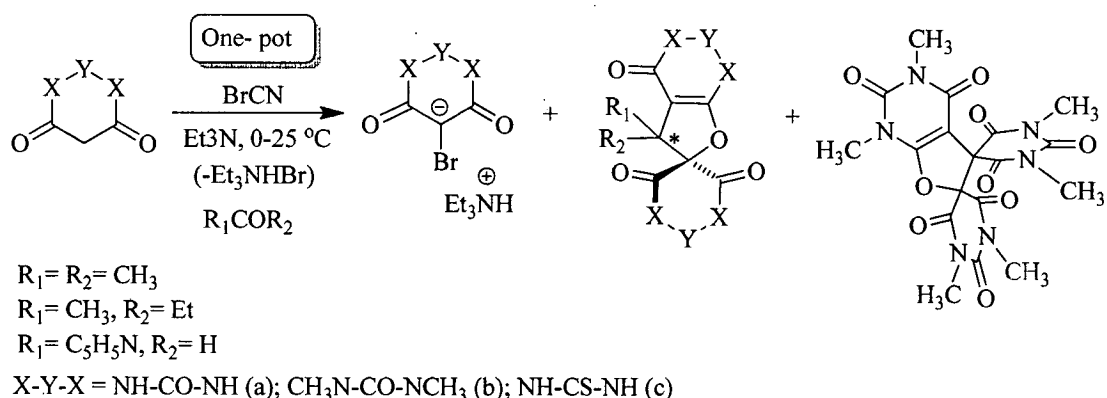
از دانشجویان گرامی دوره دکتر مخصوصا آقای احمد پورستارمرجانی که لطف خویش را از من دریغ نکردند تشکر می کنم.

از بهکلاسی های عزیزم که از کار دکتر آنها خاطرات شیرین باهم بودمان تا همیشه به نیکی یاد خواهیم کرد تشکر می کنم.

در نهایت از همه دوستان و هم خوابگاهی های دوست داشتنی ام که محیط گرم و پر از محبتی را در کنار آنها تجربه کردم تشکر و قدردانی می کنم.

چکیده

از واکنش باریتوریک اسید و مشتقات آن با سیانوژن برومید، در حضور تری اتیل آمین با استون، ۲-بوتانون و ۲-پیریدین کربالدهید در متانول ترکیبات اسپيرو [فورو] [۲، ۳-*d*] پیریمیدین-۶، ۵' پیریمیدین [۲، ۳، ۴، ۴'، ۵'، ۶' (*H*، ۳'*H*، ۵'*H*، ۳'*H*)- پنتا اون ها و نمک تری اتیل آمونیوم -۵- برومو باریتوراتها حاصل می شود. همچنین واکنش او۳- دی متیل باریتوریک اسید با سیانوژن برومید، در حضور تری اتیل آمین با کتون های مختلف در متانول، ترکیب تری مر او۳- دی متیل باریتوریک اسید با نام ۶و۵ دی هیدرو-۱، ۳- دی متیل-۵، ۶- بیس- [۱'، ۳'- دی متیل-۲'، ۴'، ۶'-تری اکسو- پیریمید (۵'، ۵') ایل] فورو [۲، ۳-*d*] آراسیل حاصل شد.

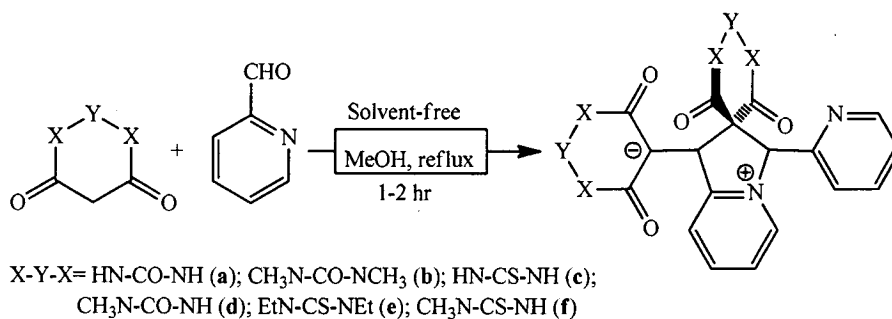


از واکنش باریتوریک اسید و مشتقات آن و دی مدون با دو ترکیب سالیسیل آلدهید و ۲- هیدروکسی نفتالدهید در اتانول،

مشتقات جدید کرمن ها و زانتن ها بدست آمد.

واکنش باریتوریک اسید و مشتقات آن با ۲- پیریدین کربالدهید در طی دو روش بدون حلال (فاز جامد) و در متانول،

مشتقات یون دوقطبی (زوتیریون) پیریدینیوم - باریتورات ها را حاصل نمود.



۱- مقدمه	
۱-۱ ترکیبات کربوسیکل و هتروسیکل	۱
۲-۱ باریتوریک اسید	۲
۱-۲-۱ توتومریزه شدن باریتوریک اسید	۴
۳-۱ سیانوژن برومید	۵
۴-۱ تراکم نووناگل ها	۵
۵-۱ بررسی شیمی پیرمیدین ها	۶
۱-۵-۱ پیرمیدین	۶
۱-۱-۵-۱ روش های تهیهی پیرمیدین ها	۹
۲-۵-۱ کرومن ها	۱۳
۱-۲-۵-۱ روش های ساخت کرومن ها	۱۵
۶-۱ یون دوقطبی	۱۹
۱-۶-۱ روش های ساخت زویربون ها	۲۰
۲- بخش تجربی	
۱-۲ دستگاه ها و تجهیزات	۲۲
۲-۲ مواد مصرفی	۲۳
۳-۲ سنتز سیانوژن برومید	۲۳
۴-۲ سنتز باریتوریک اسید	۲۳
۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با باریتوریک اسید و مشتقات آن در حضور تری اتیل آمین با کتون های مختلف در حلال متانول	۲۳
۱-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با باریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با استون در حلال متانول	۲۳
۲-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با او۳-دی متیل باریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با استون در حلال متانول	۲۵
۳-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با تیوباریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با استون در حلال متانول	۲۶
۴-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با باریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با ۲-بوتانول در حلال متانول	۲۷
۵-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با او۳-دی متیل باریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با ۲-بوتانول در حلال متانول	۲۸
۶-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با ۲-تیو باریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با ۲-بوتانول در حلال متانول	۲۸
۷-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با باریتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با ۲-پیریدین کربالدهید در حلال متانول	۲۹

۸-۵-۲ واکنش سیانوژن برومید با او۳-دی متیل باربیتوریک اسید در حضور تری اتیل آمین با ۲-پیریدین

- ۳۰..... کربالدهید در حلال متانول.....
- ۳۱..... ۹-۵-۲ واکنش او۳-دی- متیل باربیتوریک اسید با ۲- پنتانول.....
- ۳۱..... ۱۰-۵-۲ واکنش او۳-دی- متیل باربیتوریک اسید با ۲- هگزانون.....
- ۳۱..... ۶-۲ واکنش باربیتوریک اسید و مشتقات آن و دی مدون با سالیسیل آلدهید و ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول.....
- ۳۱..... ۱-۶-۲ واکنش باربیتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول.....
- ۳۲..... ۲-۶-۲ واکنش او۳-دی متیل باربیتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول.....
- ۳۲..... ۳-۶-۲ واکنش تیو باربیتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول.....
- ۳۲..... ۴-۶-۲ واکنش او۳-دی اتیل تیو باربیتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول.....
- ۳۳..... ۵-۶-۲ واکنش دی مدون با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول.....
- ۳۳..... ۶-۶-۲ واکنش باربیتوریک اسید با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول.....
- ۳۴..... ۷-۶-۲ واکنش او۳-دی متیل باربیتوریک اسید با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال متانول.....
- ۳۴..... ۸-۶-۲ واکنش تیو باربیتوریک اسید با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال متانول.....
- ۳۵..... ۹-۶-۲ واکنش دی مدون با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال متانول.....
- ۷-۲ سنتز مشتقات یون دوقطبی (زوتیریون) پیریدنیوم- باربیتورات ها از واکنش باربیتوریک اسیدها و مشتقات سولفور دار آن
- ۳۶..... با ۲- پیریدین کربالدهید در طی دو روش بدون حلال و در حضور حلال متانول.....
- ۳۶..... ۱-۷-۲ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- باربیتورات.....
- ۳۷..... ۲-۷-۲ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- او۳-دی متیل باربیتورات.....
- ۳۸..... ۳-۷-۲ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- ۲- تیوباربیتورات.....
- ۳۸..... ۴-۷-۲ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- ۱- متیل باربیتورات.....
- ۳۹..... ۵-۷-۲ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- او۳-دی اتیل - ۲- تیوباربیتورات.....
- ۳۹..... ۶-۷-۲ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- ۱- متیل - ۲- تیوباربیتورات.....
- ۴۰..... ۷-۷-۲ سنتز ۳, ۴, ۶, ۷- تراهدرو- ۳, ۳, ۶, ۶- ترامتیل- ۹- (پیریدین- ۲- ایل)- H- ۲- زانتن- ۱, ۸ (۵H, ۹H)- دی ان.....

۳- بحث و بررسی

- ۴۱..... ۱-۳ واکنش باربیتوریک اسید و مشتقات آن با سیانوژن برومید و کتونهای مختلف در حضور تری اتیل آمین.....
- ۴۱..... ۱-۱-۳ واکنش باربیتوریک اسید (۱a) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با استون در حلال متانول.....
- ۴۴..... ۲-۱-۳ واکنش او۳-دی متیل باربیتوریک اسید (۱b) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با استون در حلال متانول.....
- ۴۶..... ۳-۱-۳ واکنش ۲- تیوباربیتوریک اسید (۱c) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با استون در حلال متانول.....
- ۴۸..... ۴-۱-۳ واکنش باربیتوریک اسید (۱a) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با ۲- بوتانون در حلال متانول.....

- ۵-۱-۳ واکنش ۳-ا و دی متیل باریتوریک اسید (۱b) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با ۲-بوتانون در حلال متانول..... ۵۰
- ۶-۱-۳ واکنش ۲-تیوباریتوریک اسید (۱c) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با ۲-بوتانون در حلال متانول..... ۵۲
- ۷-۱-۳ واکنش باریتوریک اسید (۱a) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با ۲-پیریدین کربالدهید در حلال متانول..... ۵۳
- ۸-۱-۳ واکنش ۳-ا و دی متیل باریتوریک اسید (۱b) با سیانوژن برومید در حضور تری اتیل آمین با ۲-پیریدین کربالدهید در حلال متانول..... ۵۵
- ۲- مکانیسم تشکیل ترکیب تری اتیل آمونیوم هیدرو- ۵ برومو باریتورات..... ۵۶
- ۳-۳ مکانیسم تشکیل ترکیبات ۹۰a, ۹۰b, ۹۰c, ۹۱a, ۹۱b, ۹۱c, ۹۲a و ۹۲b..... ۵۷
- ۴-۳ واکنش سیانوژن برومید با ۳-ا و دی متیل باریتوریک اسید (۱b) در حضور تری اتیل آمین با کتون های مختلف در حلال متانول و سنتز ترکیب ۹۳..... ۵۸
- ۱-۴-۳ ساختار کریستالوگرافی ترکیب ۹۳..... ۶۰
- ۵-۳ مکانیسم تشکیل حد واسط ۱, ۳- دی متیل پیریمیدین- ۲, ۴, ۵, ۶ (H, ۳H)-تتران (۳-ا و ۳- دی متیل آلوکسان) (۱۰۳)..... ۶۸
- ۶-۳ مکانیسم تشکیل ترکیب ۵ و ۶ دی هیدرو- ۱, ۳- دی متیل- ۵, ۶- بیس- [۱', ۳'- دی متیل- ۲', ۴', ۶'- تری اکسو- پیریمید(۵')..... ۶۹
- ۸-۳ واکنش باریتوریک اسید و مشتقات آن و دی مدون با سالیسیل آلدهید و ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول..... ۷۰
- ۱-۸-۳ واکنش باریتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول..... ۷۱
- ۲-۸-۳ واکنش ۳-ا و دی متیل باریتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول..... ۷۲
- ۳-۸-۳ واکنش ۲- تیو باریتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول..... ۷۳
- ۴-۸-۳ واکنش ۳-ا و دی اتیل ۲- تیوباریتوریک اسید با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول..... ۷۵
- ۵-۸-۳ واکنش دی مدون با سالیسیل آلدهید در حلال اتانول..... ۷۷
- ۱-۵-۸-۳ ساختار کریستالوگرافی ترکیب ۹۴f..... ۷۹
- ۶-۸-۳ واکنش باریتوریک اسید با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول..... ۸۶
- ۷-۸-۳ واکنش ۳-ا و دی متیل باریتوریک اسید با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول..... ۸۷
- ۸-۸-۳ واکنش ۲- تیو باریتوریک اسید با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول..... ۸۸
- ۹-۸-۳ واکنش دی مدون با ۲-هیدروکسی نفتالدهید در حلال اتانول..... ۹۰
- ۹-۳ مکانیسم تشکیل ترکیبات (a-f) ۹۵ و ۹۴..... ۹۲
- ۱۰-۳ سنتز مشتقات زوتریونی پیریدنیوم- باریتورات ها از واکنش باریتوریک اسیدها و مشتقات سولفور دار آن با ۲- پیریدین کربالدهید در طی دو روش بدون حلال (فاز جامد) و در حضور حلال متانول..... ۹۳
- ۱-۱۰-۳ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- باریتورات..... ۹۴
- ۲-۱۰-۳ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- ۳-ا و دی متیل باریتورات..... ۹۵
- ۳-۱۰-۳ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم- ۲- تیوباریتورات..... ۹۷

- ۹۸-۳-۱۰-۴ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم-۱- متیل باریتورات.....
- ۱۰۰-۳-۱۰-۵ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم-۳-ا دی اتیل-۲- تیو باریتورات.....
- ۱۰۲-۳-۱۰-۶ سنتز یون دوقطبی پیریدنیوم-۱-متیل-۲- تیو باریتورات.....
- ۱۰۳-۳-۱۱ مکانیسم تشکیل ترکیبات (a-f) ۹۶.....
- ۱۰۵-۳-۱۲ واکنش دی مدون با ۲-پیریدین کربالدهید در طی دو روش بدون حلال(فاز جامد) و در حضور حلال متانول.....
- ۱-۱۲-۳ سنتز ۳ و ۳ و ۶-۶-تترامتیل-۹- (پیریدین-۲-ا یل)-۳ و ۴ و ۶ و ۷-تتراهیدرو
- ۱۰۶-۳-۲H-زانتن -۱ و ۸ (۹H, ۵H)-دی ان (۹۷).....
- ۱۳-۳-۱۳ مکانیسم تشکیل سنتز ۳ و ۳ و ۶-۶-تترامتیل-۹- (پیریدین-۲-ا یل)-۳ و ۴ و ۶ و ۷-تتراهیدرو
- ۱۰۸-۳-۲H-زانتن -۱ و ۸ (۹H, ۵H)-دی ان (۹۷).....

X-ray ضمیمه

- ۱۰۹-۳-۱۱ جدول (۱) اطلاعات کریستالی ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۰-۳-۱۱ جدول (۲) کوردیناسیون اتمی و پارامترهای جابجایی ایزوتروپیک ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۲-۳-۱۱ جدول (۳) طول پیوندها بر حسب آنگسترون (Å) ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۳-۳-۱۱ جدول (۴) زوایای پیوندی بر حسب درجه [°] ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۵-۳-۱۱ جدول (۵) پارامترهای ایزوتروپی ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۶-۳-۱۱ جدول (۶) زوایای پیچش ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۷-۳-۱۱ جدول (۷) هندسه پیوند هیدروژنی بر حسب (Å) و درجه ترکیب ۹۳.....
- ۱۱۸-۳-۱۱ جدول (۸) اطلاعات کریستالی ترکیب ۹۴f.....
- ۱۱۹-۳-۱۱ جدول (۹) کوردیناسیون اتمی و پارامترهای جابجایی ایزوتروپیک ترکیب ۹۴f.....
- ۱۲۱-۳-۱۱ جدول (۱۰) طول پیوندها بر حسب Å ترکیب ۹۴f.....
- ۱۲۲-۳-۱۱ جدول (۱۱) زوایای پیوندی بر حسب [°] ترکیب ۹۴f.....
- ۱۲۴-۳-۱۱ جدول (۱۲) پارامترهای جابجایی اتمی ترکیب ۹۴f.....
- ۱۲۵-۳-۱۱ جدول (۱۳) زوایای پیچش ترکیب ۹۴f.....
- ۱۲۶-۳-۱۱ جدول (۱۴) هندسه پیوند هیدروژنی بر حسب (Å) و درجه ترکیب ۹۴f.....
- ۱۲۷-۳-۱۱ ضمیمه طیف ها.....
- ۱۷۰-۳-۱۱ مراجع.....

۱-۱ ترکیبات کربوسیکل و هتروسیکل

ترکیبات کربوسیکل، مولکول های حلقوی هستند که در آن ها، حلقه فقط از اتمهای کربن تشکیل شده است، در صورتی که، هتروسیکل ها، ترکیبات حلقوی هستند که در آن ها یک یا چند اتم کربن حلقه با یک یا چند هترو اتم (یعنی اتمی غیر از کربن) جایگزین شده اند [۱]. بیش از نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده دارای حداقل یک جز هتروسیکل هستند. ترکیبات هتروسیکل محدوده ی استفاده ی وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و گیاهی دارای سهم عمده ای هستند. آن ها به عنوان شفاف کننده ی نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی ها و بسیاری از عوامل دیگر به کار می روند [۲]. از جمله کاربردهای دیگر هتروسیکل ها، می توان از علفکش ها، قارچکش ها، حشرهکش ها، رنگ ها، رساناهای آلی و فراورده های دارویی نام برد [۳].

شیمی هتروسیکل ها منبع تمام نشدنی ترکیبات نوین است. ترکیبات نامحدود کربن، هیدروژن و هترو اتم می توانند به گونه ای طراحی شوند تا هتروسیکل های جدید با خواص بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی گوناگون ایجاد شوند [۴]. بدلیل وسعت کارایی ترکیبات هتروسیکل و اهمیت ویژه ی این ترکیبات در شیمی، همواره و بالاخص در دهه های اخیر تلاش های زیادی در جهت ارایه و طراحی روش هایی برای سنتز این ترکیبات صورت گرفته است.

یکی از این روش ها، ارایه ی واکنش های چند جزیی (MCRs)^۱ است که همواره در حال گسترش است. واکنش های چند جزئی به واکنش هایی اطلاق می شود که در آنها بیش از دو ماده اولیه با یکدیگر واکنش داده و فراورده ای را حاصل می کنند که شامل تمام یا تعداد بیشتری از اتم های مواد اولیه است، یعنی قسمت عمده ی اتم های تشکیل دهنده ی مواد اولیه در ساختار این فراورده شرکت دارد [۵]. واکنش های چند جزیی اولین بار در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر^۲ برای سنتز α -آمینو اسیدها معرفی شد [۶]. واکنش های چند جزیی یک استراتژی است که بطور بالقوه با اهداف کلی سنتز مطابقت دارد. معمولاً واکنش های چند جزیی شامل واکنش هم زمان تمام مواد اولیه نیست، بلکه مواد اولیه به

1- Multi-component reaction

2- Strecker

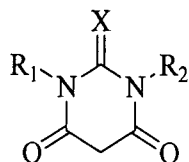
ترتیب مراحل که توسط طرح سنتزی برنامه ریزی شده، با هم واکنش می دهند [۷]. روش MCR نسبت به انواع سنتزهای خطی متداول، به خاطر انعطاف پذیری، همگرا بودن^۱ و اقتصاد اتمی بالا دارای برتری قابل توجهی می باشند [۸]. طبق تعریف، اقتصاد اتمی، نسبت جرم مولکولی فرآورده به مجموع جرم مولکولی ماده ی اولیه است. بالا بودن تعداد پیوندهای تشکیل شده (کارایی یا اقتصاد تشکیل پیوند^۲) نیز یکی دیگر از ویژگی های مهم این واکنش ها است. علاوه بر این، واکنش های چندجزیی از اقتصاد ساختاری بالایی برخوردارند و به واسطه ی این مهم، ساخت مولکول هایی با ساختار پیچیده را از مولکول های ساده امکان پذیر می سازد [۹]. همچنین این گونه واکنش ها از گزینش پذیری بالایی برخوردار بوده و کاهش هزینه های آزمایشگاهی از مزایای مهم واکنش های چند جزئی محسوب می شوند [۱۰]. با بررسی و مطالعه ی مزایای این واکنش ها، در صدد برآمدیم تا در تهیه ی مشتقات جدیدی از باریتوریک اسیدها، از این دسته واکنش ها بهره جوییم.

۲-۱ باریتوریک اسید

باریتوریک اسید (۱a) یا مالونیل اوره یک ترکیب آلی با اسکلت هتروسیکلی پیریمیدینی می باشد که اولین بار توسط یک محقق آلمانی بنام آدولف وون بایر در چهارم دسامبر ۱۸۶۴ سنتز شد. که این کار بوسیله تراکم اوره با اسید مالونات انجام گرفت [۱۱]. باریتوریک اسید جامد سفید رنگ بوده و فرمول مولکولی آن $C_4H_4N_2O_3$ می باشد و جرم مولکولی آن ۱۲۸/۰۹ است. نام آیوپاک این ترکیب پیریمیدین ۶،۴،۲ (۱H، ۳H، ۶H) -تری اون^۳ می باشد. با نقطه ذوب $245^{\circ}C$ و نقطه جوش $260^{\circ}C$ می باشد. باریتوریک اسید در آب و حلالهای آلی قطبی مانند متانول و استونیتریل محلول بوده اما در حلالهای آلی غیر قطبی نا محلول می باشد [۱۲].

ساختار باریتوریک اسید (۱a) در طرح (۱-۱) نشان داده شده است. در ساختار آن یک جزء بتا دی کربونیل وجود دارد و از جمله ترکیبات دارای متیلن فعال به حساب می آید.

1. Convergent
2. Bond-Forming Efficiency or Bond-Forming Economy
3. Pyrimidine- 2,4,6- (1H, 3H, 6H)- trione



(1a) $R_1=H, R_2=H, X=O$

(1d) $R_1=CH_3, R_2=H, X=O$

(1b) $R_1=CH_3, R_2=CH_3, X=O$

(1e) $R_1=Et, R_2=Et, X=O$

(1c) $R_1=H, R_2=H, X=S$

(1f) $R_1=CH_3, R_2=H, X=S$

(طرح ۱-۱)

باربیتوریک اسید یک اسید نسبتاً قوی با $pka=4$ که در سال ۱۹۴۰ توسط آقای کراهل^۱ اندازه گیری شد [۱۳].

قدرت اسیدی بالای باربیتوریک اسید به دلایل زیر بستگی دارد:

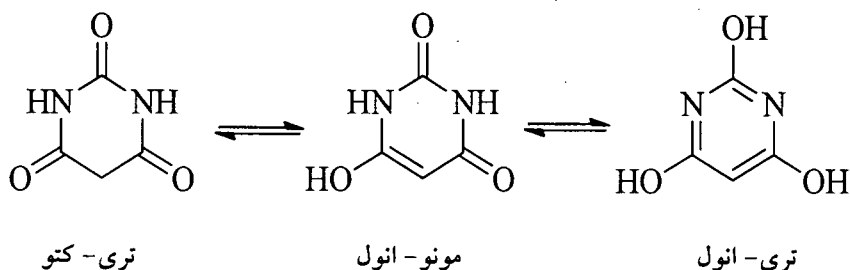
۱. وجود گروه متیلن فعال بین دو گروه کربنیل

۲. سیستم قرینه و مزدوج انولی

۳. وجود گروه دی ایمینو کربونیل در سیستم توتومری

فرم تری هیدروکسی پیریمیدین در طرح (۲-۱) دیده می شود که گروه های هیدروکسی فنلی در این فرم دارای

واکنش اسیدی قوی می باشند.



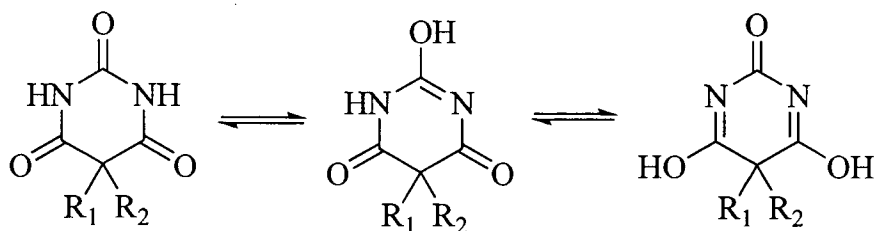
(طرح ۲-۱)

مشتقات ۱a که دارای استخلاف مضاعف در موقعیت ۵ و یا ۵a می باشند قادر به ایجاد چنین سیستمی نمی باشند و

بدین جهت قدرت اسیدی آنها به مراتب کمتر از باربیتوریک اسید می باشد. خاصیت اسیدی این ترکیبات بوسیله گروه-

-CONHCO- نمودار می گردد و آن هم به علت عدم حضور اتم هیدروژن در موقعیت ۵ می باشد.

1. Krahel



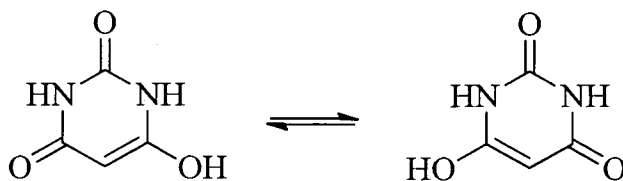
طرح (۳-۱)

۱-۲-۱- توتومریزه شدن باریتوریک اسید

باریتوریک اسید (۱a) یک ترکیب بسیار مهم با ساختار هتروسیکلی است که بعلت داشتن هیدروژن قابل تعویض دارای چندین فرم توتومری می‌باشد. در فرم کتو کربن شماره ۲ و ۴ و ۶ بخشی از گروه کربونیل بوده در حالی که در فرم انولی با مهاجرت اتم های هیدروژن فعال بر روی گروههای کربونیل، این کربن ها در اشتراک با گروههای هیدروکسیل می‌شوند. فرم کتو در محیط اسیدی و فرم انولی در محیط بازی پایدارند [۱۴]. بسته به حلال و غلظت یون هیدروژن در محیط یک یا دو یا هر سه گروه کربونیل ممکن است فرایند انولی شدن را انجام دهند [۱۵-۱۷]. ترکیب ۱a به علت واکنش پذیری شیمیایی گروه متیلن که ما بین گروه کربونیل قرار دارد، هر یک از اتم های هیدروژن این گروه قبل از هیدروژن های متصل به اتم های نیتروژن مهاجرت می کنند از این رو فرم مونو انولی عمدتاً به فرمی است که در طرح (۴-۱) نشان داده شده است و در سیستم های آبی با محدوده pH حدود ۵ تا ۸ این فرم بعنوان تشکیل دهنده ساختار ترکیب مطرح می‌شود [۱۸-۲۱].

اگرچه همه فرم توتومری ۱a جدا شده‌اند اما وود و آندرسون نشان داده‌اند که فرم مونو انولی بیشتر بصورت طرح

(۴-۱) می باشد [۱۸-۱۹].



طرح (۴-۱)

۳-۱ سیانوژن برومید

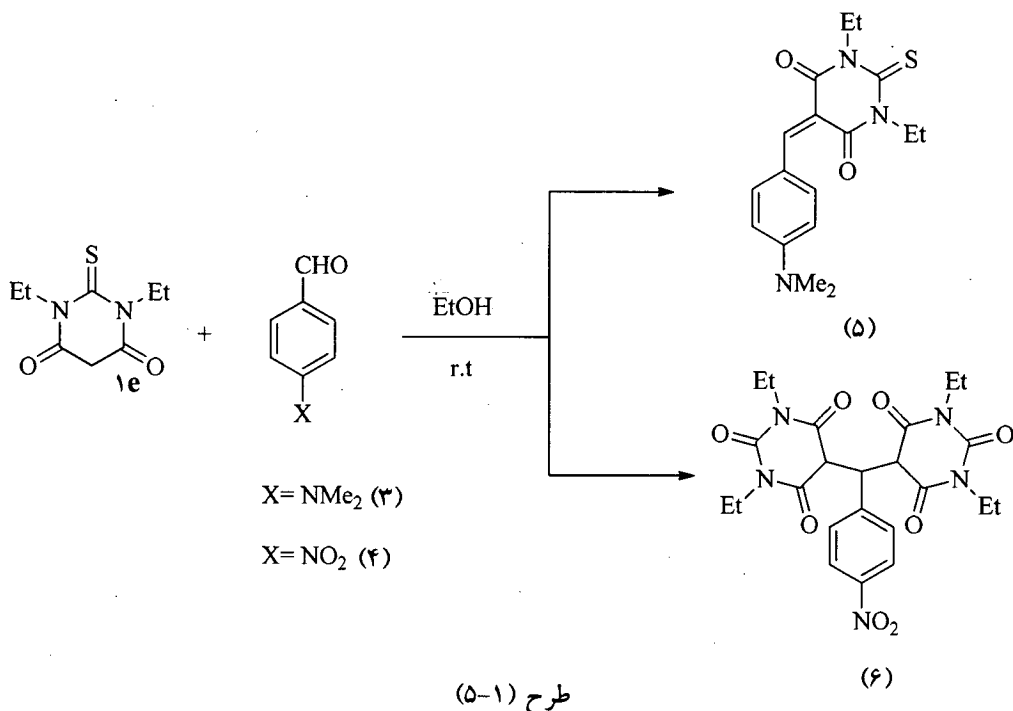
سیانوژن برومید (۲) یک ترکیب شیمیایی با فرمول مولکولی CNBr می‌باشد. نام آیوپاک این ترکیب سیانیک برومید است. نام های دیگری که برای این ترکیب وجود دارد عبارتند از سیانو برومید، بروموسیانید و سیانوژن مونو برومید و بروموسیانوژن و نامهای دیگری که کمتر مصطلح می‌باشند.

اگر چه فرمول مولکولی آن به صورت CNBr نوشته می‌شود اما در حقیقت اتم کربن با پیوند ساده برم و با پیوند سه گانه به اتم نیتروژن متصل است. ترکیب خطی بوده و بسیار قطبی می‌باشد.

ترکیب ۲ جامد کریستالی سفید رنگ با بوی تند و سوزناک می‌باشد. وزن مولکولی آن $105/93$ گرم بر مول است. دانسیته این ترکیب در فاز های مختلف بدست آمده بطوریکه در فاز جامد دانسیته آن برابر با $2/015$ می‌باشد [۲۲]. نقطه ذوب آن 52°C و نقطه جوش آن $61/4^{\circ}\text{C}$ است. این ترکیب در طیف سنجی ماوراء بنفش (UV) در ناحیه 254 nm - 184 جذب نشان می‌دهد [۲۳]. فشار بخار آن در دمای $20^{\circ}\text{C} / 92\text{ mmHg}$ می‌باشد [۲۴]. این ترکیب به راحتی در آب و الکل و در اتر و حلال های قطبی دیگر حل می‌شود. در کروماتوگرافی حلال مناسب برای کار با ترکیب عبارتند از: ۲-متوکسی اتانول، DMSO و N-متیل پیرولیدین می‌باشد [۲۵]. این ترکیب بسیار فعال بوده و امروزه در بسیاری از سنتز های شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۴-۱ تراکم نووناگل

تراکم نووناگل کتون ها و آلدهید ها با ترکیبات دارای متیلن فعال بطور گسترده در تشکیل پیوند $\text{C}=\text{C}$ در سنتز ترکیبات بکار می‌رود. این واکنش بطور گسترده بر روی باربیتوریک اسیدها و مشتقات سولفوردارشان مورد مطالعه قرار گرفته است. در طرح (۶-۱) نمونه ی از واکنش نووناگل او ۳ دی اتیل ۲-تیوباریتوریک اسید با آلدهیدهای آروماتیک در حلال اتانول و در دمای اتاق، بدون کاتالیست آورده شده است [۲۶]. در سایر موارد این واکنش بوسیله بازهایی از قبیل آمین ها و اتوکسیدها کاتالیست می‌شود.



بر طبق واکنشی که در طرح (۵-۱) مشاهده می شود ماهیت استخلاف روی حلقه آروماتیک در نوع پیشرفت واکنش تاثیر گذار می باشد. وجود گروه های کشنده الکترون نظیر گروه NO_2 روی حلقه آروماتیک باعث می گردد که علاوه بر واکنش تراکم نووناگل، واکنش افزایشی یک نوکلئوفیل نیز صورت پذیرد در حالی که حضور گروه های الکترون دهنده نظیر NMe_2 روی حلقه آروماتیک باعث می گردد که واکنش فقط تا مرحله تراکم نووناگل پیش رود و به دلیل پایداری رزونانسی که ایجاد می کند مانع ادامه واکنش افزایشی، شده و واکنش در همان مرحله متوقف می گردد.

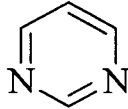
۵-۱ بررسی شیمی پیریمیدین ها^۱ و کرومن ها^۲ و یون دوقطبی ها (زوتیربون)^۳

۱-۵-۱ پیریمیدین ها

پیریمیدین ها و مشتقاتشان از دسته ی ساختارهای هتروسیکل می باشند که تهیه ی آنها از جمله زمینه های جذاب و مورد علاقه ی بسیاری از شیمیدانان بوده و از جایگاه ویژه ای در شیمی آلی و شیمی دارویی برخوردار می باشند.

1. Pyrimidine
2. Chromene
3. Zwitterion

خواص پیریمیدین ها به واسطه ی هیدروژن ها و سیستم پیوندی II آن می باشد. پیریمیدین ها به خانواده ی نوکلئیک اسیدها تعلق دارند. خانواده ای که مسئول تولید پروتئین ها و تنظیم عملکرد سلولها در موجودات زنده است [۲۷].

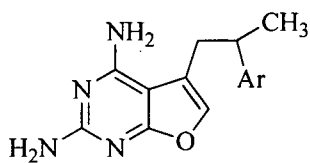


طرح (۱-۶) ساختار پیریمیدین

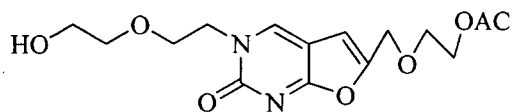
این ترکیبات به سبب اثر بیولوژیکی که دارند منجر به فعالیت‌های ضد التهاب، ضد درد، ضد تومور، ضد میکروب، ضد باکتری، ضد قارچ [۲۸] و ضد حساسیت می‌شوند. این ترکیبات همچنین بازدارنده‌ی آنزیم آدنوزین کیناز و آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز^۱ می‌باشند [۲۹]. پیریمیدین‌ها در درمان بیماری‌هایی نظیر مالاریا [۲۷]، سرطان و برخی بیماری‌های ویروسی به کار می‌روند [۲۹].

1. Dihydro folate reductase

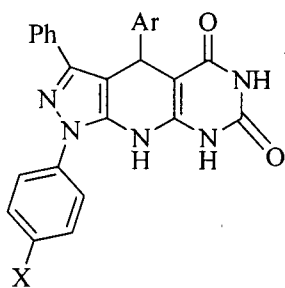
ترکیبات زیر مشتقاتی از پیریمیدین ها می باشند که بعنوان ترکیبات دارویی مورد استفاده قرار می گیراند [۳۰-۳۱].



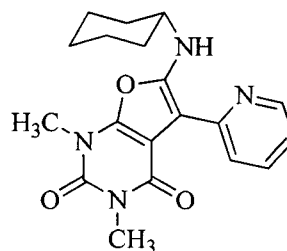
antiangiogenic and antitumor (v)



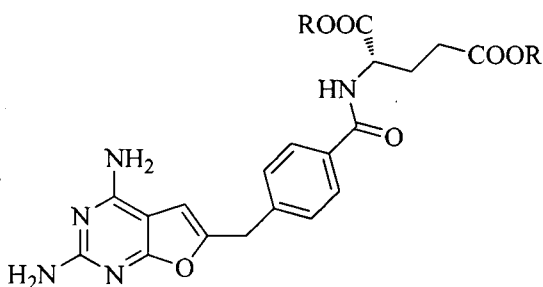
antiviral (8)



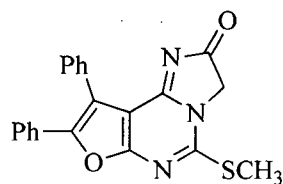
antibacterial (9)



Antitumor (10)



Antifolates (11)



Antimicrobial (12)

طرح (۷-۱)

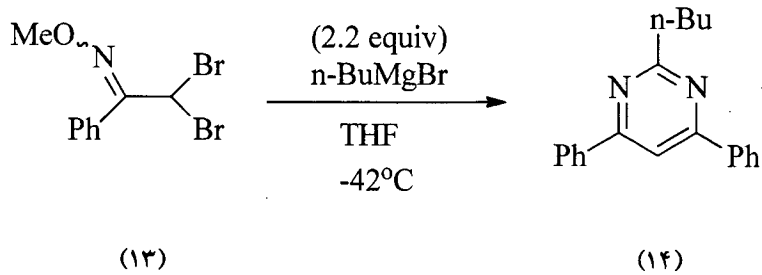
به خاطر وجود فعالیت های بیولوژیکی و دارویی پیریمیدین ها، روش های سنتزی متنوعی برای تهیه ی پیریمیدین ها

گزارش شده است که در ادامه به برخی از آن ها اشاره خواهد شد:

۱-۱-۵-۱ روش‌های تهیهی پیریمیدین‌ها

از جمله کارهایی که در این زمینه گزارش شده است، می‌توان به سنتز مشتقاتی از پیریمیدین، توسط دی برومواکسیم

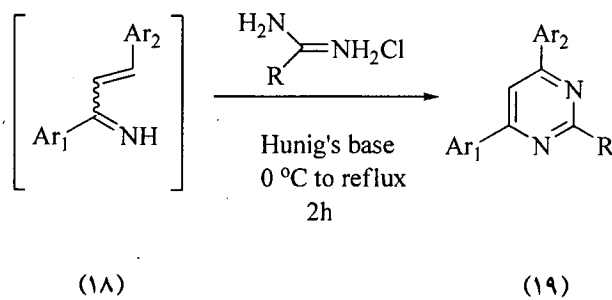
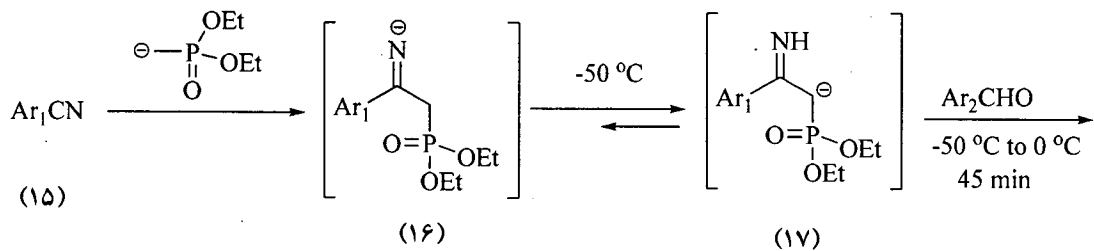
(۱۳) اتر اشاره کرد، که در سال ۲۰۰۲ توسط شینوکوبو و همکارانش انجام گرفته است [۳۲]. (طرح ۸-۱)



طرح (۸-۱)

در سال ۲۰۰۵ کیسلو طی یک فرایند تک ظرف، پیریمیدین‌های چند استخلافی را تهیه کرد که در درمان کاهش

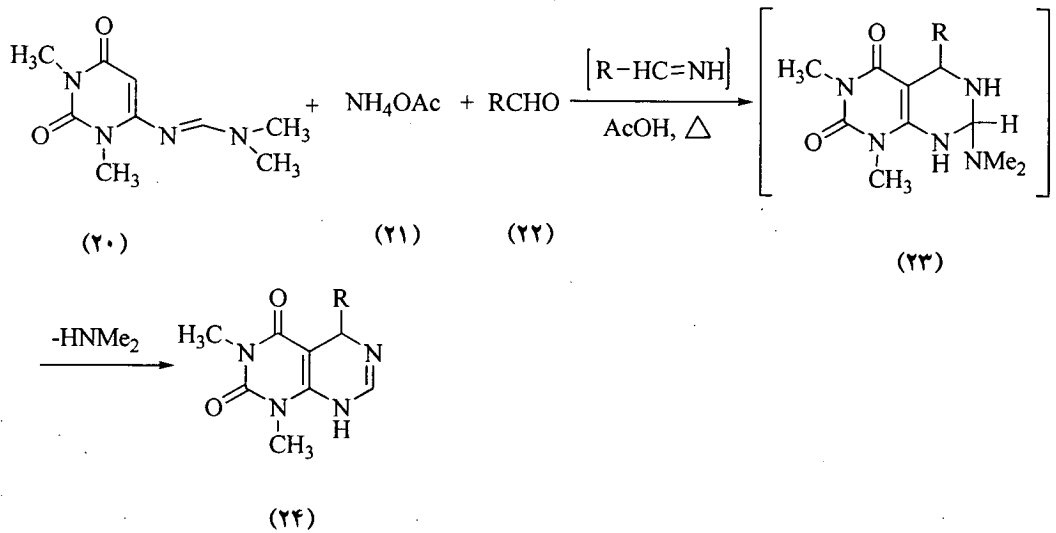
اکسیژن رسانی به بافت‌ها، بیماری‌های عصبی و تومور به کار می‌روند [۳۳]. (طرح ۹-۱)



طرح (۹-۱)

پراجاپتی و همکارانش، در سال ۲۰۰۷ به وسیله ی یک واکنش تراکمی سه جزئی و دوستدار محیط زیست مشتقاتی

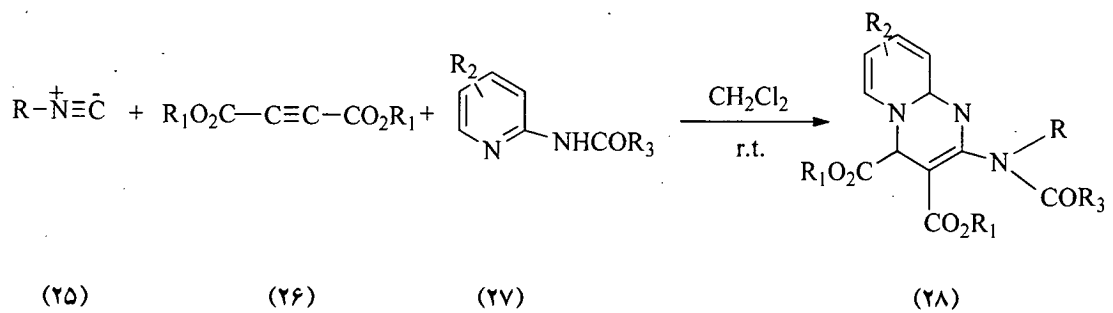
از پیریمیدین‌ها را که از لحاظ بیولوژیکی فعال بودند با بهره‌ی خوب تهیه کردند [۳۴]. (طرح ۱۰-۱)



طرح (۱۰-۱)

در سال ۲۰۰۷، ادیب و همکارانش با استفاده از واکنش ایزوسیانید (۲۵)، دی آلکیل استیل دی کربوکسیلات (۲۶) و N-(۲-هترو-آریل) آمید (۲۷)، ۲-آمینو-۴H-پیریدو[۱،۲-a]پیریمیدین-۳،۴-دی کربوکسیلات ها (۲۸) را تهیه کردند

[۳۵]. (طرح ۱۱-۱)



طرح (۱۱-۱)

در همین سال سوندهای و همکارانش موفق به تهیه چندین مشتق از پیریمیدین با خواص ضد التهاب و ضد درد

شدند [۲۸]. (طرح ۱۲-۱)