

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ
وَالَّذِي يُرِيذُ
الظَّالِمِينَ
وَالَّذِي يُنَزِّلُ
الْمَنَّانَ
الَّذِي يَخْتَارُ
مَنْ يَشَاءُ
وَمَا تَدْرِكُ
الْبَصِيرَةَ
عَنِ عِلْمِهِ
شَيْئًا
وَهُوَ السَّمِيعُ
الْعَلِيمُ
الْحَمْدُ لِلَّهِ
الَّذِي يُرِيذُ
الظَّالِمِينَ
وَالَّذِي يُنَزِّلُ
الْمَنَّانَ
الَّذِي يَخْتَارُ
مَنْ يَشَاءُ
وَمَا تَدْرِكُ
الْبَصِيرَةَ
عَنِ عِلْمِهِ
شَيْئًا
وَهُوَ السَّمِيعُ
الْعَلِيمُ

دانشگاه یزد

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی

سنتز ترکیبات هتروسیکل شش عضوی از طریق واکنش هانش و بیجینلی با استفاده از

نانوکاتالیست

استاد راهنما:

دکتر فاطمه تمدن

استاد مشاور:

دکتر بی بی فاطمه میرجلیلی

پژوهش و نگارش:

سمیه مرادی خولنجانی

مهرماه ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان‌نامه/رساله متعلق به دانشگاه یزد است و هرگونه استفاده از نتایج علمی و عملی از این پایان‌نامه/رساله برای تولید دانش فنی، ثبت اختراع، ثبت اثر بدیع هنری، همچنین چاپ و تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس و آرایه مقاله در سمینارها و مجلات علمی از این پایان‌نامه/رساله منوط بر موافقت کتبی دانشگاه یزد است.

تقدیم به

پدرم، بزرگوارترین فرد و تنها افتخار هستی ام

مادرم، لطافت زندگی، مهربانی که وجودش دمیست برای هر بازدمم

و

خواهران و برادران عزیزم دوستان و همراهان همیشگی زندگی ام

تقدیم به

همسر عزیزم

آن کسی که آفتاب مهرش در قلبم همچنان پابرجاست

و

از صمیم قلب دوستش دارم

سپاسگزاری

حمد و سپاس خدایی که پرتو نور بیکران خود را بر پیکره این موجود خاکی تابانید و انسان را به نور هدایت خویش کمال بخشید . خدایی که قلم

آفرید که انسان‌ها بنگارند و آموختن آموخت تا جوینده اسرارش باشند و کلام بخشید که دانسته‌هایشان را بیاموزند. پس به شکرانه این موهبت و علاقه و به مقتضای ادب و احترام از استاد ارجمندم سرکار خانم دکتر تمدن که با صداقت و خلوص آموخته‌ها را در اختیار اینجانب قرار دادند صمیمانه تقدیر و تشکر می‌نمایم.

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم، پدر و مادری فداکار و دلسوز نسیم ساخت تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیاسایم و از ریشه آن‌ها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم. والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است برای بودنم، چرا که این دو وجود، پس از پروردگار، مایه هستی‌ام بوده‌اند و همچون آموزگارانی دلسوز برایم زندگی، بودن و انسان بودن را معنا کرده‌اند.

همچنین دستان گرم خواهران و برادرانم را به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان می‌فشارم.

هزاران بار خدای مهربان را شاکرم به خاطر وجود همسری که به من هدیه داد. همراهی‌اش را می‌ستایم و می‌بالم که همیشه او را در کنارم دارم!

چکیده

با توجه به اهمیت کاربردی ترکیبات هتروسیکل ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینونی و ۴،۱-دی‌هیدروپیریدینی در صنایع دارویی و شیمیایی و محدودیت روش‌های موجود برای سنتز این دسته از ترکیبات هتروسیکل در منابع شیمی، اساس این تحقیق بر پایه سنتز این ترکیبات هتروسیکل از مسیر واکنش چهارجزیی هانش و سه‌جزیی بیجینلی با استفاده از نانوکاتالیست ناهمگن ZnO و کاتالیست مایع یونی اسیدی $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ قرار گرفته است.

در ابتدا امکان رقابت بین دو واکنش هانش و بیجینلی با استفاده از اوره به‌عنوان منبع نیتروژن با تغییر شرایط واکنش در حضور نانوذرات روی بررسی شده و نهایتاً شرایط مناسب برای انجام هر دو واکنش در حضور این کاتالیست بدست آمده است. به‌طوری که واکنش آلدهیدها و ۳،۱-دی‌کربونیل‌های مختلف با اوره در حضور ۵ مول درصد نانوذرات روی اکسید در دمای 60°C به محصولات ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینونی مربوطه با بازده عالی منجر شد.

با سخت‌تر شدن شرایط در دمای حدود 140°C یا تابش ماکروویو و مقادیر بیشتر نانوذرات روی اکسید، واکنش چهارجزیی هانش برای آلدهیدها و ۳،۱-دی‌کربونیل‌های مختلف با اوره انجام شد و محصولات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدینی با بازده بالایی سنتز شد. محصولات مشابه با بازده عالی از واکنش چهارجزیی آمونیوم کربنات با آلدهیدها و دو مول از ترکیبات ۳،۱-دی‌کربونیلی مختلف در حضور نانوذرات روی اکسید بدست آمد.

از مایع یونی اسیدی $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ نیز به‌عنوان کاتالیستی موثر در واکنش‌های بیجینلی و هانش استفاده شد که در زمان‌های کوتاه بازده عالی برای محصولات ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینونی و ۴،۱-دی‌هیدروپیریدینی تولید کرد. برخلاف واکنش کاتالیست شده با نانو روی اکسید امکان رقابت بین دو واکنش در حضور این کاتالیست مشاهده نشد.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	۱-۱- مقدمه.....
۳	۲-۱- اهمیت، تاریخچه و دسته‌بندی واکنش‌های چندجزیی.....
۴	۳-۱- دی‌هیدروپیریمیدین‌ها و واکنش بیجینلی کلاسیک.....
۵	۴-۱- کاربردهای درمانی.....
۹	۵-۱- مروری بر سنتز دی‌هیدروپیریمیدینون از طریق واکنش بیجینلی.....
۹	۱-۵-۱- کاتالیست‌های اسیدی به‌کار رفته در واکنش بیجینلی.....
۱۰	۱-۱-۵-۱- کاتالیست‌های لوویس اسیدی به‌کار رفته در واکنش بیجینلی.....
۱۱	۲-۱-۵-۱- کاتالیست‌های برونشده اسیدی به‌کار رفته در واکنش بیجینلی.....
۱۴	۲-۵-۱- کاتالیست‌های بازی مورد استفاده در واکنش بیجینلی.....
۱۷	۳-۵-۱- نانو کاتالیست‌های استفاده شده در واکنش بیجینلی.....
۱۹	۴-۵-۱- کاتالیست‌های مایع یونی استفاده شده در واکنش بیجینلی.....
۲۰	۵-۵-۱- ارگانوکاتالیست‌های استفاده شده در واکنش بیجینلی.....
۲۱	۶-۵-۱- منابع جدید انرژی مورد استفاده در واکنش بیجینلی.....
۲۳	۷-۵-۱- مطالعات مکانیسمی برای واکنش بیجینلی.....
۲۴	۶-۱- واکنش هانش و دی‌هیدروپیریدین‌ها (DHPs).....
۲۵	۱-۶-۱- اهمیت بیولوژیکی واکنش هانش.....
۲۷	۲-۶-۱- واکنش هانش.....
۲۷	۳-۶-۱- روش‌ها و کاتالیست‌های مورد استفاده برای واکنش هانش در سال‌های اخیر.....
۳۰	۷-۱- نانو کاتالیست‌ها.....
۳۱	۸-۱- مایعات یونی.....

فصل دوم: بخش تجربی

۳۴	۱-۲- بخش عمومی.....
۳۴	۱-۱-۲- مواد اولیه.....
۳۴	۲-۱-۲- دستگاه‌های مورد نیاز.....
۳۴	۲-۲- آزمایش‌ها.....
۳۴	۱-۲-۲- آماده‌سازی نانوذرات ZnO.....
۳۵	۲-۲-۲- تهیه کاتالیست اسیدی $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$
۳۶	۳-۲-۲- واکنش بیجینلی.....
	۱-۳-۲-۲- روش عمومی برای تهیه ترکیبات ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینونی از طریق
۳۶	واکنش بیجینلی کاتالیست شده با نانوذرات ZnO.....
	۲-۳-۲-۲- روش عمومی سنتز ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین از واکنش بیجینلی در حضور
۳۶	کاتالیست $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$
۳۷	۴-۲-۲- واکنش هانش.....
	۱-۴-۲-۲- روش عمومی برای تهیه ترکیبات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدینی از طریق واکنش
۳۷	هانش در حضور $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$
	۲-۴-۲-۲- روش عمومی سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین از واکنش هانش با آمونیوم
۳۷	کربنات در حضور نانوذرات ZnO.....
	فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری
۴۷	مقدمه.....
۴۸	۱-۳- بهینه‌سازی شرایط واکنش بیجینلی.....
۴۸	۱-۱-۳- بررسی واکنش مدل بیجینلی در حضور اکسیدهای فلزی مختلف.....
۵۱	۲-۱-۳- بررسی اثر دما بر واکنش بیجینلی.....
۵۲	۳-۱-۳- بررسی مقدار بهینه کاتالیست ZnO برای واکنش بیجینلی و هانش.....
۵۴	۴-۱-۳- بررسی اثر حلال بر واکنش بیجینلی در حضور ۵ mol% نانوذرات ZnO.....
	۵-۱-۳- تعمیم واکنش بیجینلی در حضور نانوذرات روی در شرایط بهینه به

آلدهیدهای مختلف.....	۵۵
۶-۱-۳- بررسی واکنش هانش با اوره در حضور امواج ماکروویو.....	۵۷
۷-۱-۳- تعمیم واکنش هانش با استفاده از اوره در حضور نانوذرات روی اکسید.....	۵۹
۸-۱-۳- بررسی بازیافت و استفاده مجدد از نانوذرات روی اکسید و روی اکسید.....	۶۲
۲-۳- واکنش بیجینلی در حضور کاتالیست $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۲
۱-۲-۳- مطالعه واکنش بیجینلی در دماهای مختلف در حضور $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۲
۲-۲-۳- تعمیم واکنش بیجینلی به آلدهیدهای مختلف در حضور $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۴
۳-۳- واکنش هانش کاتالیست شده با $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ با استفاده از نمک	
آمونیم کربنات.....	۶۶
۱-۳-۳- اثر منبع نیتروژن بر واکنش هانش کاتالیست شده با $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۷
۲-۳-۳- اثر دما بر واکنش هانش کاتالیست شده با $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۷
۳-۳-۳- بهینه‌سازی مقدار کاتالیست $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ برای واکنش هانش.....	۶۸
۴-۳-۳- اثر حلال بر واکنش هانش کاتالیست شده با $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۹
۵-۳-۳- تعمیم واکنش هانش در حضور $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ به آلدهیدهای مختلف.....	۷۰
۶-۳-۳- بررسی واکنش هانش در حضور اکسیدهای فلزی مختلف و نمک‌های آمونیم.....	۷۲
۷-۳-۳- تعمیم واکنش هانش با استفاده از آمونیم کربنات در حضور نانوذرات روی اکسید.....	۷۳
۸-۳-۳- تفسیر داده‌های طیفی محصول اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-	
فنیل-۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....	۷۵
۹-۳-۳- تفسیر داده‌های طیفی محصول دی‌اتیل ۲،۶-دی‌متیل-۴-۳-پیریدیل-)	
۴،۱-دی‌هیدروپیریدین-۳،۵-دی‌کربوکسیلات.....	۷۷
۴-۳-نتیجه‌گیری.....	۷۹
ضمیمه: طیف‌های FT-IR، ^1H NMR و ^{13}C NMR محصولات واکنش بیجینلی و هانش	
مراجع	۹۶

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۳- بررسی اثر حلال برای واکنش بیجینلی.....	۵۴
جدول ۲-۳- واکنش بیجینلی برای آلدهیدهای مختلف.....	۵۵
جدول ۳-۳- واکنش هانش تحت تابش ماکروویو در حضور کاتالیست‌های مختلف.....	۵۸
جدول ۴-۳- تعمیم واکنش هانش با استفاده از اوره و نانوذرات روی اکسید در شرایط ماکروویو.....	۵۹
جدول ۵-۳- اثر دما بر واکنش بیجینلی در حضور $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۳
جدول ۶-۳- واکنش بیجینلی برای آلدهیدهای مختلف.....	۶۴
جدول ۷-۳- بررسی واکنش هانش با آمونیوم کربنات در دماهای مختلف.....	۶۷
جدول ۸-۳- اثر مقدار کاتالیست $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ بر واکنش هانش.....	۶۸
جدول ۹-۳- بررسی اثر حلال بر واکنش هانش در حضور $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$	۶۹
جدول ۱۰-۳- واکنش هانش کاتالیست شده با $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ برای آلدهیدهای مختلف.....	۷۰
جدول ۱۱-۳- واکنش هانش در حضور کاتالیست‌های مختلف.....	۷۳
جدول ۱۲-۳- واکنش هانش برای مشتقات آلدهیدی مختلف.....	۷۴

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۳۵.....	شکل ۱-۲- XRD نانوذرات روی اکسید.....
۳۵.....	شکل ۲-۲- SEM نانوذرات روی اکسید.....
۴۹.....	شکل ۱-۳- مقایسه بازده واکنش بیجینلی در حضور متال اکسیدهای مختلف.....
۵۱.....	شکل ۲-۳- اثر دما بر رقابت واکنش هانش با واکنش بیجینلی.....
۵۳.....	شکل ۳-۳- اثر مقادیر ZnO و نانوذرات ZnO بر رقابت واکنش هانش با بیجینلی.....
۵۴.....	شکل ۴-۳- اثر میزان آب بر رقابت واکنش هانش با بیجینلی.....
	شکل ۵-۳- اثر دما بر رقابت واکنش بیجینلی با هانش در حضور ۵ mol% نانوذرات ZnO.....
۶۱.....	شکل ۶-۳- اثر میزان کاتالیست برای رقابت واکنش بیجینلی با هانش آورده.....
	طیف شماره ۱- طیف IR ترکیب اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-فنیل -
۸۲.....	۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
	طیف شماره ۲- طیف ¹ H NMR ترکیب اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-فنیل -
۸۲.....	۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
	طیف شماره ۳- طیف ¹³ C NMR ترکیب اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-فنیل -
۸۳.....	۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
	طیف شماره ۴- طیف IR ترکیب اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-فنیل -
۸۳.....	۶-متیل-۲-تیوکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
	طیف شماره ۵- طیف ¹ H NMR ترکیب اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-فنیل -
۸۴.....	۶-متیل-۲-تیوکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
	طیف شماره ۶- طیف IR ترکیب اتیل ۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-۴-متیل فنیل)-
۸۴.....	۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....

- طیف شماره ۷- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۴-متیل فنیل)-
 ۸۵.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۸- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۴-متوکسی فنیل)
 ۸۵.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۹- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۴-کلرو فنیل)-
 ۸۶.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۰- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۴-نیترو فنیل)-
 ۸۶.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۱- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۳-پیریدیل)-
 ۸۷.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۲- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۳-نیترو فنیل)-
 ۸۷.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۳- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۴-دی متوکسی فنیل)-
 ۸۸.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۴- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-
 ۸۸.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۵- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(دی متیل آمینو فنیل)-
 ۸۹.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۶- طیف IR ترکیب اتیل ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو-۴-(۴-فلوروفنیل)-
 ۸۹.....۶-متیل-۲-اکسوپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۷- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-فنیل-
 ۹۰.....۴،۱-دی هیدرو پیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات
- طیف شماره ۱۸- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-فنیل-
 ۹۰.....۴،۱-دی هیدرو پیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات

- طیف شماره ۱۹- طیف ^{13}C NMR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-فنیل-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۱
- طیف شماره ۲۰- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۴-بوتیل فنیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۱
- طیف شماره ۲۱- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۴-هیدروکسی فنیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۲
- طیف شماره ۲۲- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۴-نیترو فنیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۲
- طیف شماره ۲۳- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۴-کلرو فنیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۳
- طیف شماره ۲۴- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۳-پیریدیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۳
- طیف شماره ۲۵- طیف ^1H NMR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۳-پیریدیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۴
- طیف شماره ۲۶- طیف ^{13}C NMR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۳-پیریدیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۴
- طیف شماره ۲۷- طیف IR ترکیب دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴- (۴-متوکسی فنیل)-
 ۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات..... ۹۵

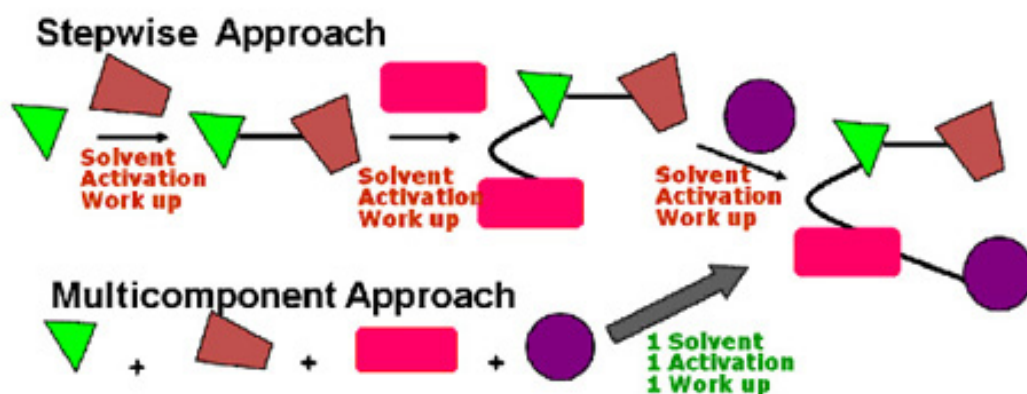
فصل اول

مقدمه و مروری بر واکنش‌های چندجزیی بیجینلی و هانش

۱-۱- مقدمه

در دو قرن اخیر کاربرد واکنش‌های چندجزیی^۱ به‌عنوان یکی از سریعترین روش‌های سنتز کارآمد برای تهیه مولکول‌های کوچک در بین شیمیدانان و داروسازان افزایش قابل توجهی یافته است. واکنش‌های چندجزیی را می‌توان نقطه شروعی برای رفع کمبودهای سنتزی و دستیابی به ترکیبات مهم از مسیر "سنتزهای جهت‌دار متنوع"^۲ در نظر گرفت. پیشرفت‌های اخیر در زمینه واکنش‌های چندجزیی از جنبه‌های طراحی واکنش‌های جدید با مواد اولیه جدید، گسترش و تنوع دادن به کاتالیست‌های استفاده شده و کاربرد واکنش‌های چندجزیی برای تهیه محصولات طبیعی و فعال بیولوژیکی بررسی شده است.

واکنش‌های چندجزیی، تبادلات شیمیایی هستند که در آن‌ها واکنش بین سه جزء و یا بیشتر تا چند جزء، منجر به تشکیل محصولی می‌شود که دربرگیرنده اتم‌های همه مواد اولیه می‌باشد. این واکنش‌ها با مخلوط کردن ساده مواد اولیه در یک ظرف آغاز می‌شود و با انجام چند فرآیند شیمیایی پشت سر هم و بدون جداسازی حدواسط‌ها، به تشکیل محصولات پیچیده منجر می‌شوند (طرح ۱-۱).



طرح ۱-۱

¹ Multicomponent reaction

² Diversity-oriented synthesis

۲-۱- اهمیت، تاریخچه و دسته‌بندی واکنش‌های چندجزیی

در دهه‌های اخیر، سنتز از مسیر واکنش‌های چندجزیی کاربرد وسیعی در زمینه شیمی آلی پیدا کرده است. اهمیت این واکنش‌ها به توانایی سنتز یک‌مرحله‌ای تعداد زیادی از ترکیبات متنوع از مواد اولیه مختلف مربوط می‌شود. به همین دلیل برای یک واکنش چندجزیی مزایایی شامل افزایش کارآمدی واکنش، کاهش تعداد مراحل انجام واکنش، کاهش زمان، افزایش مفید بازده محصول و در نتیجه مقرون به‌صرفه بودن از لحاظ اقتصادی و کم‌ضرر بودن برای محیط زیست می‌باشد. به‌علاوه، دستیابی به ساختارهای پیچیده در یک مرحله از مهمترین مزایای این واکنش‌ها می‌باشد که منجر به گسترش، طراحی و معماری مولکولی می‌شود.

اولین واکنش چندجزیی سنتز سه‌جزیی آلفا-آمینونیتрил بود که در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر^۳ گزارش شد [۱] و بنابراین صد و پنجاه سال است که واکنش‌های چندجزیی شناخته شده‌اند. واکنش بعدی واکنش چهارجزیی هانش^۴ برای سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها (۱۸۸۲ میلادی) [۲] و یک قرن پس از آن واکنش سه‌جزیی بیجینلی^۵ [۳] در سال ۱۸۹۳ معرفی شدند. واکنش‌های سه‌جزیی پسرینی^۶ [۴] و واکنش چهارجزیی یوگی^۷ در سال ۱۹۲۱ میلادی به بعد معرفی شدند [۵].

از نظر کلی واکنش‌های چندجزیی دو نوعند [۶-۱۱]. دسته اول برپایه حدواسط ایزوسیانید که به‌وسیله واکنش سه‌جزیی پسرینی در سال ۱۹۲۱ میلادی و واکنش چهارجزیی یوگی معرفی شد و دسته دوم برپایه حدواسط ایمینیوم که واکنش‌های بیجینلی و هانش از این خانواده‌اند. واکنش‌های بیجینلی و هانش مشهورترین واکنش‌های چندجزیی می‌باشند که در دو نوع از مواد اولیه به هم شباهت دارند که در هر دو واکنش، آلدهید، و ترکیب ۳،۱-دی‌کربونیلی به‌عنوان ترکیب متیلنی فعال به‌کار می‌رود. در واکنش هانش دو مول ۳،۱-دی‌کربونیل، یک منبع آمونیاک و یک آلدهید متراکم می‌شوند تا ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین (DHP) و پس از اکسایش محصول پیریدین هانش را تولید کنند. درحالی‌که در واکنش بیجینلی، ترکیب ۳،۱-دی‌کربونیل و آلدهید با

³ Strecker

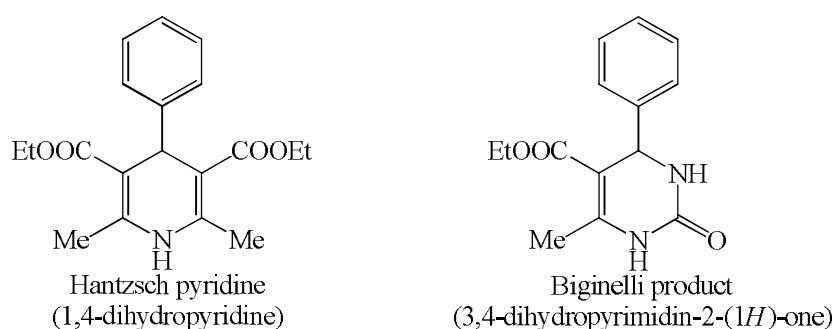
⁴ Hantzsch

⁵ Biginelli

⁶ Passerini

⁷ Ugi

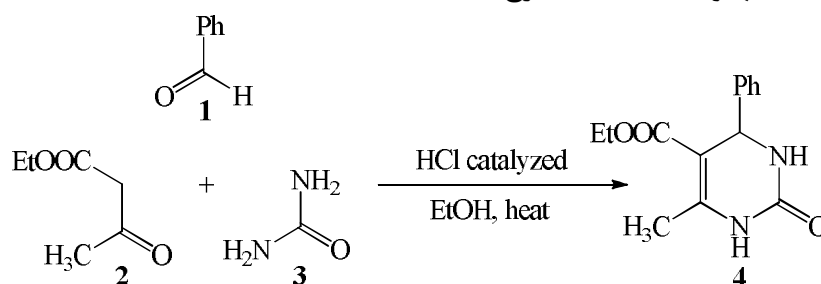
نسبت برابر با جزء سوم که اوره یا مشتقات آن است در محلول اسیدی الکلی واکنش می‌دهند تا محصولات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-ون یا ترکیبات بیجینلی (DHPMs) که آزانالوگ دی‌هیدروپیریدین هانش هستند تولید شود. اکثر ترکیبات دی‌هیدروپیریدینی هانش و دی‌هیدروپیریمیدینونی بیجینلی، فعال بیولوژیکی هستند و بنابراین این دو واکنش علاوه بر شیمی آلی و سنتز از جنبه شیمی دارویی و بیوشیمی هم حائز اهمیت‌اند (طرح ۱-۲).



طرح ۱-۲

۱-۳- دی‌هیدروپیریمیدین‌ها و واکنش بیجینلی کلاسیک

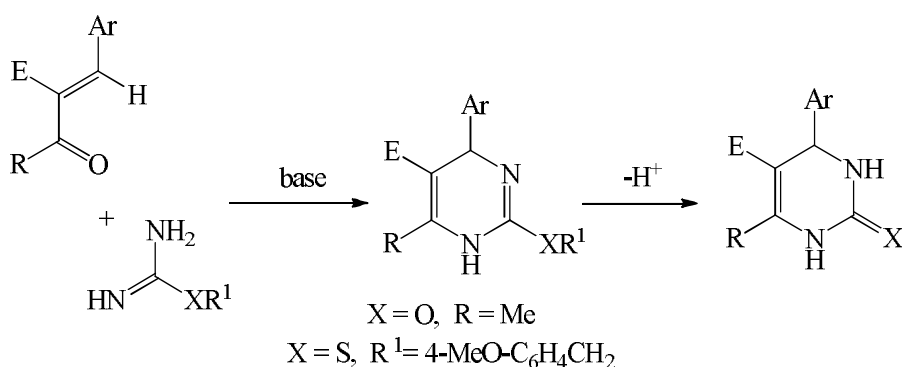
دو روش مختلف برای ساخت مشتقات دی‌هیدروپیریمیدینون وجود دارد. اولین روش متکی به واکنش سه‌جزیی کلاسیک شیمیدان ایتالیایی پیترو^۸ بیجینلی است که مستلزم تراکم حلقوی یک جزء ۱،۳-دی‌کربونیل با یک آلدهید آروماتیک و اوره، تیواوره یا گوانیدین می‌باشد. مهمترین اشکال واکنش کلاسیک بازده کم آن گزارش شده است که البته با تغییر شرایط واکنش و کاتالیست تا حدی بهبود یافته است (طرح ۱-۳) [۳].



طرح ۱-۳

⁸ Pietro

فرآیند دوم که واکنش بیجینی اصلاح شده نامیده شده [۱۲-۱۳] شامل تراکم یک انون پیش‌ساخته با یک مشتق اوره یا تیواوره محافظت شده مناسب در شرایط بازی ملایم است و منجر به تشکیل ابتدایی ۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدین و سپس دی‌هیدروپیریمیدین مربوطه شده است (طرح ۴-۱).



طرح ۴-۱

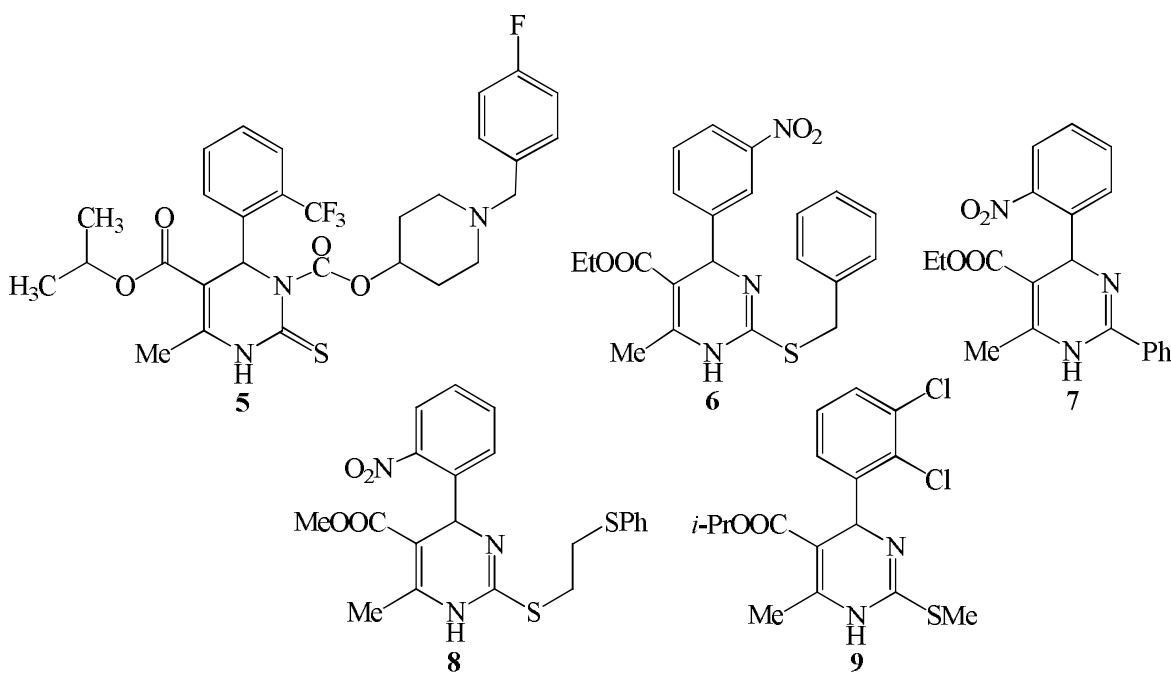
با مقایسه روش فوق با روش تک‌ظرف سه‌جزیی می‌توان گفت که این روش دومرحله‌ای و مستلزم ساخت یک انون می‌باشد در حالیکه روش اول متکی به یک واکنش سه‌جزیی تک‌مرحله‌ای ساده است که با ورود اجزاء به ظرف واکنش با صرف کمترین زمان و هزینه، محصول دی‌هیدروپیریمیدینی را تولید می‌کند. بنابراین روش تک‌ظرف سه‌جزیی به روش دوم ارجحیت دارد که البته شرط آن بهبود شرایط واکنش نسبت به واکنش بیجینی کلاسیک می‌باشد [۱۴].

۴-۱- کاربردهای درمانی

به‌طور کلی، حلقه‌های نیتروژن‌دار و پیریمیدین‌ها به‌عنوان محصولات طبیعی با چندین خاصیت بیولوژیکی هستند و دارای پتانسیل درمانی گسترده‌ای می‌باشند که به همین دلیل توجه شیمیست‌های آلی را به خود جلب کرده‌اند [۱۵]. کاربرد دارویی دی‌هیدروپیریمیدین‌ها در سال ۱۹۳۰ میلادی آغاز شد [۱۶] و با مشخص شدن ارزش دارویی این محصولات، روند ساخت ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ون‌های جدید و مشتقاتی از آن‌ها که دارای گروه عاملی مناسب برای بررسی نمایه‌های دارویی و بیولوژیکی می‌باشند مورد توجه قرار گرفت. به‌طوری که مشتقاتی

از آن‌ها که به صورت بالینی در بدن موجودات زنده آزمایشگاهی به‌عنوان دارو به‌کار رفته و برای دسته دیگر از مشتقات با کاربرد روش‌های محاسباتی رابطه ساختمان و فعالیت (QSAR) خاصیت دارویی پیش‌بینی شده است.

از زمان معرفی دی‌هیدروپیریمیدین‌ها به پزشکی بالینی در سال ۱۹۷۵، مصرف این ترکیبات برای درمان بیماری‌های قلبی و عروقی درمان فشارخون بالا موثر واقع شده به‌طوری که ترکیب بیجینلی شماره پنج یک معرف مشهور فعال ضد فشارخون^۹ می‌باشد. دی‌هیدروپیریمیدین‌هایی که دارای استخلاف هترواتم با شاخه استر (مانند ایزوپروپیل و بوتیل نوع دوم) و یک گروه آلکیل (مثل SR) باشند (ترکیب ۶)، فعالیت بیولوژیکی مطلوبی دارند [۱۷-۱۸]. حتی در دهه ۱۹۸۰، توجه اصلی به ۴-آریل-۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات‌هایی مانند ترکیبات شماره هفت تا نه، به‌عنوان تنظیم‌کننده کانال‌های کلسیمی^{۱۰} جلب شد که براساس چهارچوب رفتاری دی‌هیدروپیریمیدین‌ها عمل می‌کنند (طرح ۱-۵) [۱۹-۲۱].

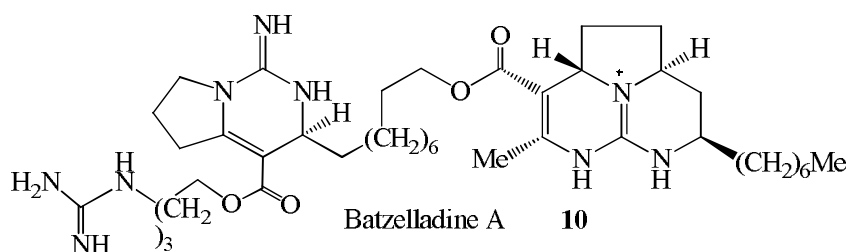


طرح ۱-۵

⁹ Antihypertensive

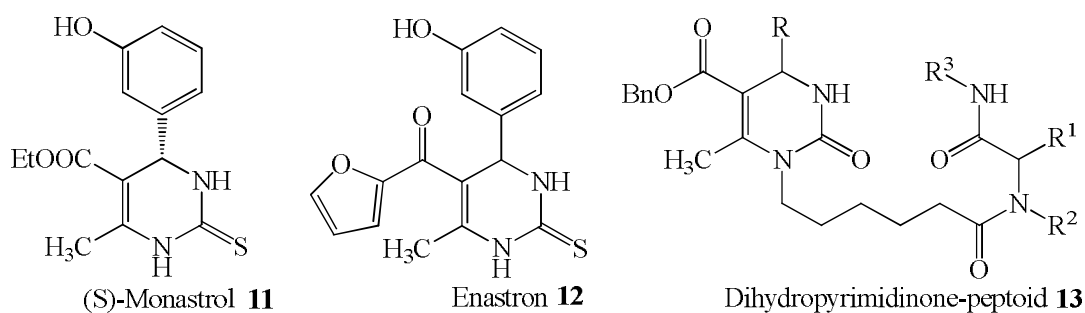
¹⁰ Calcium channel modulator

واحد تکراری ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدینی در بسیاری از محصولات جدا شده از مواد طبیعی از قبیل اسفنج‌ها وجود دارد. مشهورترین آن‌ها باتزلادین‌ها^{۱۱} می‌باشند که دارای فعالیت ضدایدزی^{۱۲} هستند (طرح ۱-۶) [۲۲-۲۳].



طرح ۱-۶

موناسترول^{۱۳} (۱۱)، اولین ترکیب دی‌هیدروپیریمیدینونی با فعالیت ضدسرطانی عالی است که به‌عنوان موتور پروتئینی کینسین^{۱۴} Eg5، فعالیت آدنوزین تری فسفاز را مهار می‌کند [۲۴-۲۵]. براساس پژوهش انجام شده بر روی معرف‌های ضدسرطان، پژوهشگران دریافتند تتراهیدروپیریمیدین‌های ساخته شده از واکنش بیجینی که در کربن شماره دو استخلاف حجیم آلکیلی دارند از خود فعالیت سیتوستاتیک^{۱۵} نمایش داده و از تکثیر سلول‌های سرطانی $-T$ لنفوسیت در پشت گردن انسان جلوگیری می‌کنند [۲۶-۲۸]. اناسترون^{۱۶} و دی-هیدروپیریمیدینون-پپتوئید هم از فعالیت سلول‌های سرطانی جلوگیری کرده‌اند (طرح ۱-۷) [۲۹].



طرح ۱-۷

¹¹ Batzelladines
¹² Anti-HIV
¹³ Monastrol
¹⁴ Kinesin
¹⁵ Cytostatic
¹⁶ Enastron