



۱۴۴۴ھ



دانشگاه تربیت معلم تهران

پایان نامه کارشناسی ارشد

شیمی آلی

عنوان :

سنتز مشتقات جدیدی از باربیتوریک اسید: بررسی واکنش سه جزیی آلکیلیدن ملدروم اسید،

ایزوسیانید و اوره

استاد راهنما :

دکتر عزیز ا... حبیبی

۳۳۸۹ / ۸ / ۲

مؤسسه مطالعات و تحقیقات علمی
تربیت معلم

دانشجو:

زهرا ترامشلو

دی ۱۳۷۸

۱۴۴۴۹۶



تاریخ:
 شماره:
 پرونده:
 واحد:

صورت جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد دانشکده شیمی

جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم زهرا ترامشلو دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی

گرایش آلی تحت عنوان:

سنتر مشتقات جدیدی از باربیتوریک اسید، بررسی واکنش سه جزیی آلکلیدن ملدروم اسید،
 ایزوسیانید و اوره


مورخ ۱۳۸۷/۱۰/۲۹ در محل سالن همایش های دانشکده شیمی با حضور امضاء کنندگان ذیل تشکیل
 شد. ایشان خلاصه کارهای تحقیقاتی خود را ارائه نموده و پس از پرسش و پاسخ هیأت داوران، کار
 تحقیقاتی نامبرده را در سطح عالی، ارزشیابی نموده و نمره ۱۹/۵ (وزیر) تمام را منظور نمودند.



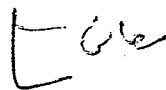
۱- استاد راهنما: دکتر عزیزا... حبیبی

۲- استاد راهنما: _____

۳- استاد مشاور: _____



۴- نماینده تحصیلات تکمیلی دانشکده: دکتر مهرداد قائمی



۵- عضو هیأت علمی (داور داخلی): خانم دکتر کتایون مرجانی



۶- عضو هیأت علمی (داور خارجی): دکتر محمدعلی بیگدلی

اسدا... بیرقی


 رئیس دانشکده شیمی

ن: خیابان شهید منتجع
 یده به انقلاب، پ ۴۹
 پستی ۱۵۷۱۹-۱۴۹۱۱
 فن: ۰۳-۸۸۴۱۹۲۲
 پانتهای خیابان شهید
 نستی، میدان دانشگاه
 پستی ۳۷۵۵۱-۳۱۹۷۹
 فن: ۰۲۴۱-۲۵۷۹۶۰۰
 No. 9, Mofateh A
 Torbat Muzah
 University

تقدیم به پدر و مادر عزیزم که موفقیت‌های زندگی ام را
همواره مدیون آنها هستم و تقدیم به همسر مهربانم.

با تقدیر و تشکر از :

استاد محترم و ارزشمند جناب آقای دکتر عزیزا... حبیبی که راهنمایی این پایان نامه را به عهده داشتند و در انجام این پروژه مرا بسیار یاری کردند.

اساتید بزرگوار و گرامی، سر کار خانم دکتر مرجانی و آقای دکتر بیگدلی که زحمت داوری این پایان نامه را به عهده داشتند.

جناب آقای دکتر بیرقی، ریاست محترم دانشکده شیمی

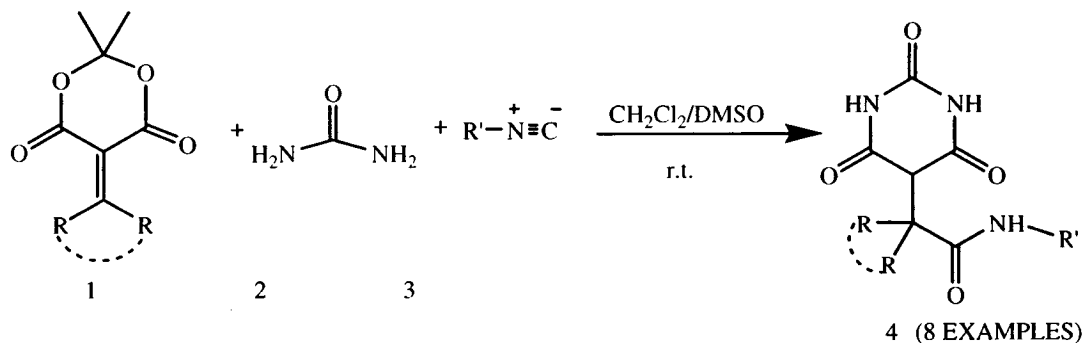
کارکنان محترم دانشکده شیمی، آقای جعفری و خانم کسایی و خانم صادقی و تمامی دوستان عزیزم که در انجام این پروژه به من لطف داشتند.

چکیده

در سالهای اخیر واکنش های چند جزئی بدلیل مزایای خاصشان مورد توجه شیمیدانان واقع شده اند. واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانید بخش مهمی از این دسته از واکنش ها به شمار می آیند.

در تحقیقات جاری واکنش های سه جزئی ایزوسیانید، آلکیلیدن ملدروم اسید و جزء سومی با ساختارهای الکل، تایول، فنول، آمین، پیروول و ایندول مورد بررسی قرار گرفته و محصولات آنها گزارش شده است. در تحقیق حاضر، واکنش سه جزئی و یک مرحله ای آلکیلیدن ملدروم اسید، ایزوسیانید و اوهر در حلال DMSO و در دمای محیط مورد مطالعه قرار گرفته که منجر به تشکیل مشتقات جدیدی از باربیتوریک اسید می شود. اطلاعات طیف سنجی IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MASS ساختار گسترده محصولات بدست آمده را تأیید می کند.

نظر به اهمیت باربیتوریک اسید و مشتقات آن و کاربرد متنوع و متعدد آنها در صنایع شیمیایی و دارویی این روش واکنشی مفید، موثر و ساده برای تهیه این مشتقات محسوب می شود.



4	R	R'
1	Me	tert-butyl
2		tert-butyl
3		tert-butyl
4	Me	Cyclohexyl
5		Cyclohexyl
6		Cyclohexyl
7		Cyclohexyl
8		tert-butyl

فهرست مطالب

فصل اول: واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها

- ۱-۱- واکنش های چند جزئی (MCRs) ۲
- ۱-۱-۱- تاریخچه MCRs ۲
- ۱-۱-۲- انواع واکنش های چند جزئی ۶
- ۲-۱- ایزوسیانیدها ۸
- ۱-۲-۱- تاریخچه ایزوسیانیدها ۹
- ۲-۲-۱- سمیت ایزوسیانیدها: ۱۱
- ۳-۲-۱- ساختار ایزوسیانیدها و شیمی آن ها: ۱۱
- ۴-۲-۱- طرز تهیه ایزوسیانیدها ۱۴
- ۵-۲-۱- واکنش پاسرینی ۱۴
- ۶-۲-۱- واکنش یوگی ۱۶
- ۳-۱- ملدروم اسید ۲۰
- ۱-۳-۱- تهیه ملدروم اسید ۲۳
- ۲-۳-۱- مشتقات مختلف ملدروم اسید ۲۳
- ۳-۱-۲- آلکیل ملدروم اسید ۲۴
- ۲-۲-۳-۱- آریل ملدروم اسید ۲۵

- ۳-۲-۳-۱: آسیل ملدروم اسید ۲۵
- ۴-۲-۳-۱: آلکیلیدن ملدروم اسید..... ۲۷
- ۳-۳-۱- واکنش های چند جزئی با ملدروم اسید..... ۲۷
- ۱-۳-۳-۱- واکنش های دومینو نووناگل هترو دیلز-آلدر..... ۲۷
- ۲-۳-۳-۱- واکنش های دومینو نووناگل شبه هترو دیلز-آلدر..... ۲۹
- ۳-۳-۳-۱- واکنش دومینو نووناگل ویتینگ شبه دیلز-آلدر..... ۳۰
- ۴-۳-۳-۱- سنتز تغییر یافته هانج..... ۳۱
- ۵-۳-۳-۱- واکنش یانمیتسو (دومینو نووناگل - مایکل)..... ۳۱
- ۶-۳-۳-۱- واکنش همانند بیجینلی ۳۲

فصل دوم: باریتوراتها

- ۱-۲- اهمیت مشتقات باریتوریک اسید..... ۳۴
- ۱-۱-۲: مقدمه ۳۴
- ۲-۲- رابطه بین ساختمان شیمیایی و اثر فارماکولوژیکی باریتورات ها ۴۰
- ۳-۲- کایرالیته باریتورات ها..... ۴۱
- ۴-۲- مکانیسم اثر و متابولیسم باریتورات ها..... ۴۲
- ۵-۲- سنتز باریتوراتها ۴۴
- ۱-۵-۲- روش مالون استر ۴۴
- ۲-۵-۲- روش سیانواستیک استر ۴۵
- ۳-۵-۲- روش اوکسال استر ۴۶

۴۷..... ۴-۵-۲- سنتز باربیتوراتهای N- متیله

۴۸..... ۶-۲- سنتز ترکیب های جدید باربیتوریک اسید با استفاده از ایزوسیانیدها

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۵۶..... ۱-۳- مکانیسم های پیشنهادی واکنش ها

۶۰..... ۲-۳- تحلیل طیفهای مشتق های ۲و۴و۶- تری اکسو پیریمیدین ها

۶۰..... ۱-۲-۳- تحلیل طیفی N- ترسیو بوتیل-۲-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۲- متیل پروپان آمید(شماره ۱)..... ۶۰

۶۲..... ۲-۲-۳- تحلیل طیفی N- ترسیو بوتیل-۱-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۲- سیکلوهگزان کربوکسامید(شماره ۲)..... ۶۲

۶۳..... ۳-۲-۳- تحلیل طیفی N- ترسیو بوتیل-۱-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۴- متیل سیکلوهگزان کربوکسامید (شماره ۳)..... ۶۳

۶۵..... ۴-۲-۳- تحلیل طیفی N- سیکلو هگزیل-۲-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۲- متیل پروپان آمید (شماره ۴)..... ۶۵

۶۷..... ۵-۲-۳- تحلیل طیفی N- سیکلو هگزیل-۱-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو هگزان کربوکسامید (شماره ۵)..... ۶۷

۶۸..... ۶-۲-۳- تحلیل طیفی N- سیکلو هگزیل-۱-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو هپتان کربوکسامید (شماره ۶)..... ۶۸

۷۰..... ۷-۲-۳- تحلیل طیفی N- سیکلو هگزیل-۱-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو پنتان کربوکسامید (شماره ۷)..... ۷۰

۷۱..... ۸-۲-۳- تحلیل طیفی N- ترسیو بوتیل-۱-(هگزا هیدرو-۲و۴و۶-تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو پنتان کربوکسامید (شماره ۸)..... ۷۱

فصل چهارم: بخش تجربی

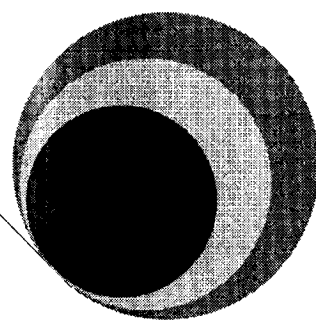
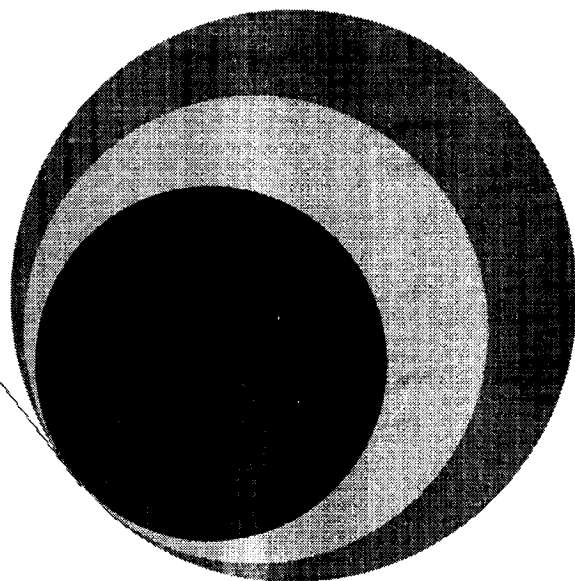
- ۴-۱- دستگاه‌های به کار برده شده در شناسایی محصولات..... ۷۴
- ۴-۲- خشک کردن حلال..... ۷۴
- ۴-۲-۱. خشک کردن دی کلرو متان (CH_2Cl_2)..... ۷۵
- ۴-۳- روش تهیه ملدروم اسید..... ۷۵
- ۴-۴- روش معمول تهیه آلکیلین ملدروم اسید..... ۷۶
- ۴-۴-۱- تهیه ایزوپروپیلین ملدروم اسید..... ۷۶
- ۴-۴-۲- تهیه سیکلوهگزیلین ملدروم اسید..... ۷۷
- ۴-۴-۳- تهیه سیکلوپنتیلین ملدروم اسید..... ۷۷
- ۴-۴-۴- تهیه سیکلوهپتیلین ملدروم اسید..... ۷۸
- ۴-۴-۵- تهیه ۴- متیل سیکلوهگزیلین ملدروم اسید..... ۷۹
- ۴-۵- واکنش اوره با ایزوسیانیدها و مشتق‌های آلکیلین ملدروم اسید:..... ۷۹

- ۴-۵-۱- اطلاعات طیفی مربوط به N- ترسیو بوتیل-۲- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۲- متیل پروپان آمید (شماره ۱)..... ۸۱
- ۴-۵-۲- اطلاعات طیفی N- ترسیو بوتیل-۱- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۲- سیکلو هگزان کربوکسامید (شماره ۲)..... ۸۲
- ۴-۵-۳- اطلاعات طیفی N- ترسیو بوتیل-۱- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۴- متیل سیکلو هگزان کربوکسامید (شماره ۳)..... ۸۳
- ۴-۵-۴- اطلاعات طیفی N- سیکلو هگزیل-۲- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل)-۲- متیل پروپان آمید (شماره ۴)..... ۸۴
- ۴-۵-۵- اطلاعات طیفی N- سیکلو هگزیل-۱- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو هگزان کربوکسامید (شماره ۵)..... ۸۶
- ۴-۵-۶- اطلاعات طیفی N- سیکلو هگزیل-۱- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو پنتان کربوکسامید (شماره ۶)..... ۸۷
- ۴-۵-۷- اطلاعات طیفی N- سیکلو هگزیل-۱- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو پنتان کربوکسامید (شماره ۷)..... ۸۸
- ۴-۵-۸- اطلاعات طیفی N- ترسیو بوتیل-۱- (هگزا هیدرو-۲ و ۴ و ۶- تری اکسو پیریمیدین-۵- ایل) سیکلو پنتان کربوکسامید (شماره ۸)..... ۹۰

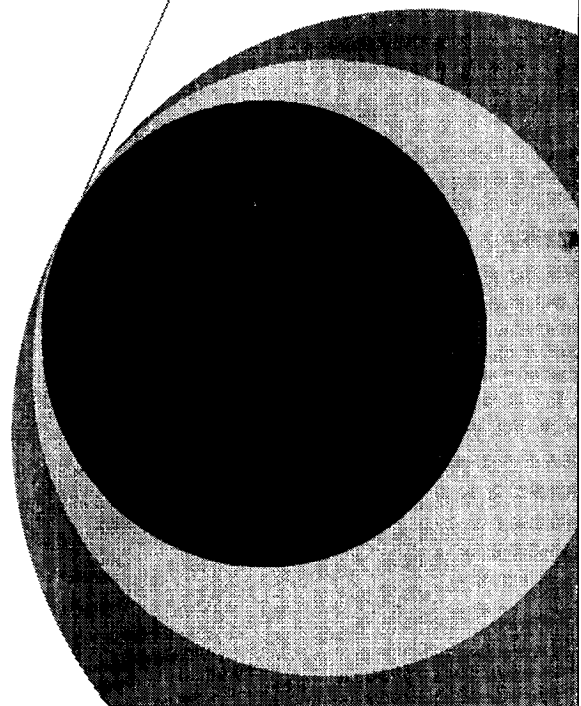
فصل پنجم : ضمائم

طیف های مشتقات سنتز شده

منابع



**فصل اول : واکنش های چند
جزئی بر پایه ایزوسیانیدها**



۱-۱): واکنش های چند جزئی (MCRs)

واکنش های چند جزئی (MCRs)^۱ واکنش هایی هستند که در آنها بیش از دو ماده اولیه برای تشکیل فرآورده شرکت می کنند. از مزیت های این واکنش ها افزایش همه واکنش دهنده ها و کاتالیزگر در یک مرحله و یک ظرف می باشد. واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها (IMCRs) یک زیر مجموعه از MCRs هستند که اخیراً تحقیقات گسترده و متنوعی بر روی آنها انجام شده است. IMCRs کاربردهای مهمی در صنعت داروسازی، سنتز ترکیبهای طبیعی، تهیه آمینواسیدها، پلیمرها و ... دارند و به همین دلیل مورد توجه بسیار پژوهشگران و صنعت گران قرار گرفته اند.

۱-۱-۱): تاریخچه MCRs

سنتز استرکر^۲ α - آمینواسیدها از راه α - آمینوسیانیدها، اولین بار در سال ۱۸۵۰ انجام شد که می تواند اولین واکنش چند جزئی (MCR) محسوب شود. واکنش با α - آمینوآلکیل دار کردن همراه است و در آن یک ترکیب اکسو و یک آمین نوع اول یا دوم واکنش افزایشی الکتروندوستی را در محل پر الکترون مولکول انجام می دهند [۱] (جدول ۱). هر چند که ۱۲ سال پیش از آن، لارنت^۳ و گرهارد^۴ در واکنش روغن بادام تلخ و آمونیاک، فرآورده ای را که

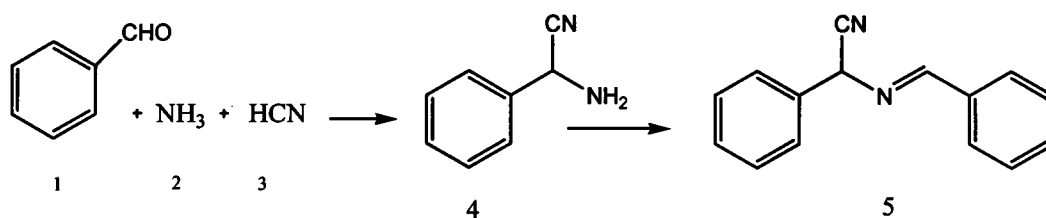
¹ Multi component reactions

² Strecker

³ Laurent

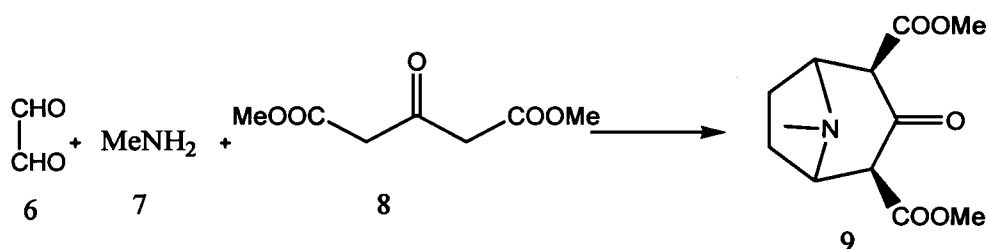
⁴ Gerhardt

دارای حلالیت کمی بود جدا کردند که به نظر می رسید این واکنش در چهارچوب یک MCRs انجام گرفته است [۲]، در واکنش استرکر از ترکیب شدن بنزآلدهید (۱)، آمونیاک (۲) و هیدروسیانیک اسید (۳)، ترکیب آمینوبنزیل سیانید (۴) بدست می آید و در ادامه با یک مولکول دیگر از بنزآلدهید، فرآورده نهایی بنزوئیل آزوتید (۵) را تولید می کند (شکل ۱).



شکل ۱ - واکنش استرکر

سنتز رابینسون^۱ که از اولین کاربردهای مهم MCRs در زمینه تهیه ترکیب های طبیعی است، برای سنتز آکالوئید تروپینون از سوکسینیک دی آلدهید (۶) و متیل آمین (۷) و دی متیل استون دی کربوکسیلات (۸) در سال ۱۹۱۷ طراحی شد [۳] دو دهه بعد شاف^۲ توانست سنتزهایی از همان نوع را تحت شرایط فیزیولوژیکی انجام دهد [۴].



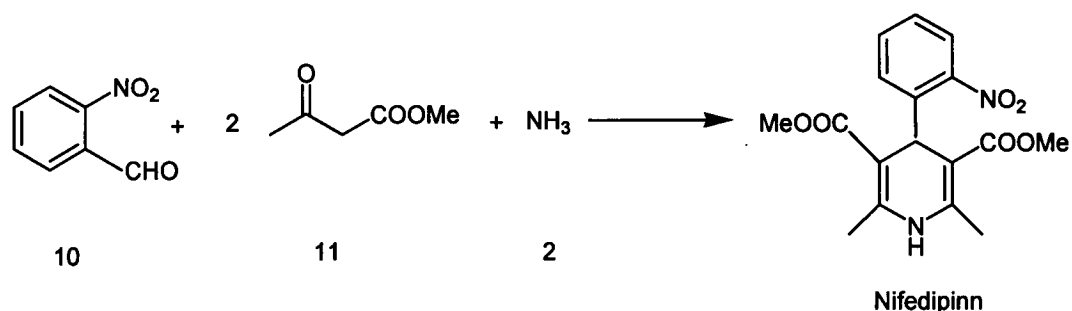
شکل ۲ - سنتز رابینسون

1. Robinson
2. Schöpf

بسیاری از سنتزهای مهم ناجورحلقه ها از نوع MCRs هستند. ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین ها

مانند نفیدپین برای اولین بار حدود ۱۰۰ سال پیش طی یک واکنش ۴ جزئی توسط هانچ^۱ از

آمونیاک (۲) ، آلدهید (۱۰) و استواستیک استر (۱۱) سنتز شدند (شکل ۳) [۵].



شکل ۳- سنتز ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین ها به وسیله واکنش چندجزئی (H-4CR)

واکنش چند جزئی مهمتر دیگری به نام واکنش بوچر- برگز^۲ وجود دارد که با ماده اولیه CO₂

انجام می پذیرد [۶]. برخلاف واکنش استرکر که یک واکنش سه جزئی (S- 3CR) تعادلی است

و بیشتر اوقات فرآورده ای را با بازده ای نه چندان خوب حاصل می کند، واکنش بوچر- برگز

(BB- 4CR) برگشت ناپذیر است و هنوز هم جزء یکی از مهمترین روشهای سنتز مصنوعی α-

آمینو اسیدها می باشد.

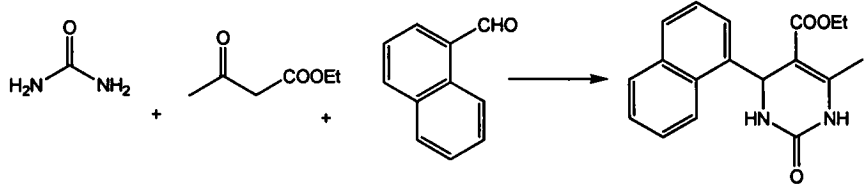
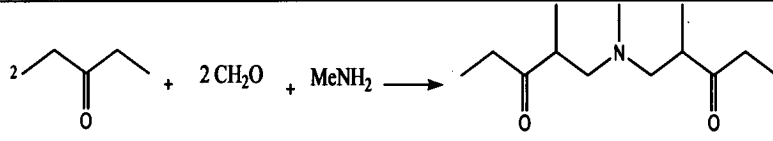
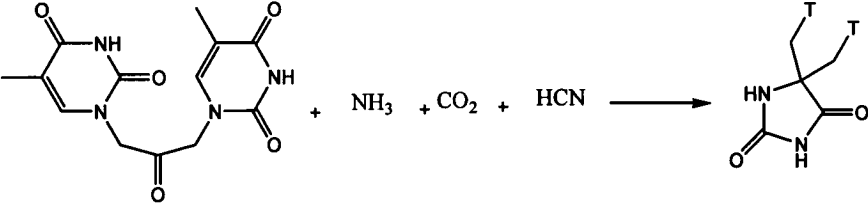
بخش مهمی از واکنش ها، واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها (IMCR) می باشد.

شیمی ایزوسیانیدها از سال ۱۸۳۸ آغاز شد و بعد از یک دوره فعالیت کوتاه نزدیک به یک قرن

کنار گذاشته شد. شاید بوی بد و دشواری تهیه ایزوسیانیدها از جمله دلایلی باشد که موجبات توجه کم به این واکنش ها را فراهم آورده است. در سال های اخیر به ویژه از سال ۱۹۹۵ واکنش های چند جزئی ایزوسیانیدها کاربردهای فراوانی در صنعت داروسازی و سنتز ترکیبهای آلی پیدا کرده است.

جدول ۱- تاریخچه واکنش های چند جزئی

نام واکنش	سال	مثال
سنتز استرکر	۱۸۵۰ (۱۸۳۸)	<chem>O=Cc1ccc2ccccc2c1 + HCN + NH3 >> NCc1ccc2ccccc2c1</chem>
سنتز دی هیدروپیریدین هانچ	۱۸۸۲	<chem>CC(=O)CC(=O)OCC + NH3 + O=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 >> CC1=C(C(=O)OCC)NC(=C1C(=O)OCC)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
سنتز ایمیدازول ردزیسوسکی	۱۸۸۲	<chem>CC(=O)C=C(C)C(=O)C + CH2O + MeNH2 + NH3 >> CC1=C(C)N(C)C=C1C</chem>
سنتز پیرول هانچ	۱۸۹۰	<chem>O=Cc1ccc2ccccc2c1 + O=C(C)C(=O)OCC + O=C(C)C(=O)OCCBr >> O=C1C=C(C(=O)OCC)N(C1=O)c2ccccc2</chem>

واکنش بیجینلی	۱۸۹۱	
واکنش مانینگ	۱۹۱۲	
سنتز بوچر- برگز	۱۹۴۱	

۲-۱-۱: انواع واکنش های چند جزئی

واکنشهای چند جزئی را می توان از دیدگاه سینتیکی در سه گروه دسته بندی کرد (جدول ۲).

MCR type	General reaction scheme
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots \rightleftharpoons O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots \rightleftharpoons O \longrightarrow P$
III	$A \longrightarrow B + C \longrightarrow D \longrightarrow \dots \longrightarrow O \longrightarrow P$

جدول ۲- دسته بندی واکنشهای چند جزئی

دسته I : واکنش های چند جزئی هستند که در آنها مواد واکنش دهنده، حد واسط ها و فراورده ها با یکدیگر در حالت تعادل هستند. در شرایط متفاوت بر حسب اینکه کدام سمت واکنش غالب شود، میزان بازده واکنش می تواند بین ۰ تا ۱۰۰ باشد. در بیشتر اوقات فراورده ها با مواد اولیه و حد واسط ها مخلوط هستند و جداسازی آنها مشکل است. واکنش های نوع I اغلب کامل نمی شوند و همین باعث می شود که ناخالصی ها در مخلوط واکنش زیاد باشد [۷].

دسته II : واکنش های چند جزئی هستند که در آنها واکنش های اولیه به شکل تعادلی هستند و مرحله ای از واکنش به ویژه مرحله آخر برگشت ناپذیر است. این دسته از واکنش ها مزایایی دارند از جمله این که تعادل کلی واکنش به سمت فرآورده نهایی که برگشت ناپذیر است ، هدایت می شود. به عنوان مثال واکنش های گرمازا مثلاً " تبدیل C^{II} به C^{IV} در ایزوسیانیدها، واکنش های بسته شدن حلقه و آروماتیزه شدن جزء این دسته اند [۷].

دسته III : یک سری واکنش های متوالی برگشت ناپذیرند که در آنها تمام مواد واکنش دهنده به صورت غیر قابل برگشت با هم واکنش می دهند و واکنش کلی یک طرفه است. واکنش های بیوشیمیایی که در طبیعت رخ می دهد، در این گروه قرار می گیرند. بسیاری از این واکنش ها، از واکنش های کوچکتر یک طرفه و غیر قابل برگشت تشکیل شده اند. واکنش های ترمودینامیکی یا مجموعه ای از واکنش های گرماگیر و گرمازا (به عنوان مثال اتصال

(ATP) در این گروه قرار دارند. این واکنش ها، واکنش هایی با جهت گزینی بسیار بالا هستند و به ندرت فراورده های جانبی تشکیل می شوند [۷].

۱-۲): ایزوسیانیدها

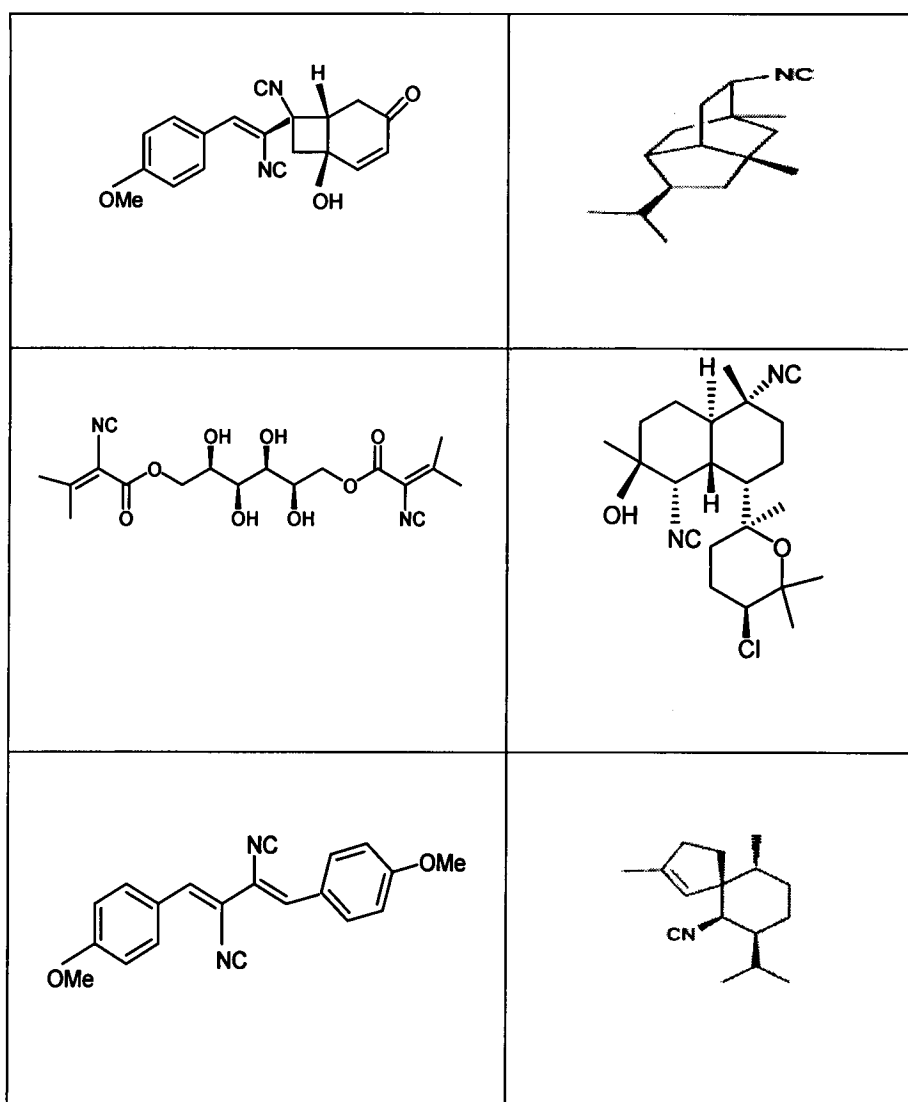
ایزوسیانیدها^۱ یا ایزونیتریل ها^۲ ترکیب هایی با گروه عاملی ویژه و ساختار ظرفیتی نامعمول و واکنش پذیری بالا می باشند. ایزوسیانیدها تنها گروهی از ترکیب های پایدار آلی با کربن دو ظرفیتی هستند و در واکنش های گرمازا کربن دو ظرفیتی آنها به کربن چهار ظرفیتی تبدیل می شود. این اکسایش در سال ۱۹۸۲ توسط نف^۳ گزارش شد [۸]. صدها ایزوسیانید در ترکیب های طبیعی یافت می شوند که به صورت خالص جداسازی و بیشتر آنها از منابع دریایی تهیه شده اند. نام شرر^۴ در کنار پژوهش های ایزوسیانیدهای طبیعی استخراج شده از منابع دریایی جاودان است [۹]. بسیاری از ایزوسیانیدهای طبیعی دارای ویژگی های آنتی بیوتیکی و قارچ کشی و ضد سرطانی هستند. تعدادی از این گروه ایزوسیانیدهای طبیعی در جدول ۳ آورده شده است.

^۱ Isocyanide

^۲ Isonitryl

^۳ Nef

^۴ Scheurer



جدول ۳- تعدادی از ایزوسیانیدهای طبیعی

۱-۲-۱: تاریخچه ایزوسیانیدها

ایزوسیانیدها اولین بار توسط لایک^۱ در سال ۱۸۵۹ سنتز شدند [۱۰]- در حالیکه هنوز آن ها را بطور کامل شناسایی نکرده بود و تصور می کرد که نیتریل بدست آورده است- وی سعی کرد که آن ها را به اسیدهای کربوکسیلیک مربوطه هیدرولیز کند ولی به جای آن فراماید بدست آورد. در همان زمان ایزوسیانیدها در یک واکنش جانشینی آلکیل هالید فعال با سیانید نقره

^۱ Lieke