

دانشگاه تهران  
پردیس علوم  
دانشکده شیمی

عنوان:

واکنش تک مرحله ای مشتقات تیوباریتورات و استرهای استیلنی  
در حضور آلکیل ایزوسیانید ها

نگارش:

آرزو اشرفی و رزقانی

استاد راهنما:

خانم دکتر افسانه زنوزی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در

رشته شیمی آلی

بهمن ۱۳۸۷

نگارش این پایان نامه را

به فرشته مهربانی ها ، مادرم

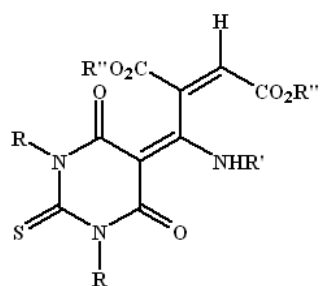
همسرم

و پسرم کاوه تقدیم می کنم .

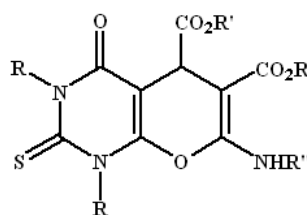
## چکیده

مشتقات پیریمیدین دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که دارای فعالیت بیولوژیکی بوده و در پزشکی به عنوان ضد التهاب ، ضد ویروس ، ضد باکتری ، داروهای اعصاب و حتی در درمان HIV و هپاتیت C به کار می روند .

در این پایان نامه به بررسی واکنش حلقه سازی مشتقات تیو باربیتوریک اسید پرداخته شده است. از واکنش  $N,N$ - دی الکیل تیو باربیتوریک اسید و الکیل ایزوسیانید و دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات در سرما و سپس رفلاکس دو محصول ان آمینو پیریمیدین (۱) و پیرانو پیریمیدین (۲) با نسبت ۳:۱ سنتز می شوند .



(۱)



(۲)

R= Me , Et , Ph  
R' = Me , Et  
R'' = Benzyl , Cyclohexyl

این پژوهش با استفاده از اعتبارات شورای پژوهشی دانشگاه تهران انجام گردیده است .  
بدینوسیله از بذل توجه و حمایت‌های مالی آن شورای محترم سپاسگزاری می شود .

تقدیر و تشکر

با تشکر و سپاس فراوان از :

استاد ارجمند، خانم دکتر زنوزی که یاری بی دریغشان همواره راهگشای من بود و در این مدت از راهنمایی های ارزنده شان بسیار بهره بردم.

خانم مهندس شیرازی مدیر محترم آزمایشگاه کنترل کیفیت شرکت تولید مواد اولیه داروپخش که از هیچگونه یاری و مساعدت دریغ نورزیدند.

همچنین از همه دوستان مهربانم خانم ها : شراره باقرزاده ، طیبه بیابانی و زکیه ایزکیان بسیار سپاسگزارم.

## فهرست

### فصل اول

#### کلیات

- ۱-۱. مقدمه..... ۹
- ۱-۲. کاربرد و خواص مشتقات پیریمیدین..... ۱۳
- ۱-۲-۱ داروهای ضد ویروس و ضد باکتری بر پایه پیریمیدین ها..... ۱۴
- ۱-۲-۲ داروهای ضد تومر و ضد سرطانی بر پایه پیریمیدین ها..... ۱۷
- ۱-۲-۳ داروهای آرام بخش بر پایه پیریمیدین ها..... ۱۸
- ۳-۱. سنتز پیریمیدین ها و مثال هایی از روش های سنتز جدید آنها..... ۲۱
- ۱-۳-۱ واکنشهای تراکمی با تشکیل پیوند N-C-N..... ۲۱
- ۲-۳-۱ واکنش های تراکمی فرمامید با ترکیبات  $\beta$  - دی کربونیل..... ۲۵
- ۳-۳-۱ افزایش قطعه C-N به قطعه C-C-C-N..... ۲۷
- ۴-۳-۱ سنتز پیریمیدین ها با شیوه های مختلف..... ۳۰
- ۵-۳-۱ سنتز باریتوریک اسید و مشتقاتش..... ۳۱
- ۴-۱. واکنشهای پیریمیدین ها..... ۳۶
- ۱-۴-۱ کلیات..... ۳۶
- ۲-۴-۱ واکنش های باریتوریک اسید..... ۳۶
- ۵-۱. بررسی واکنش های چند جزئی..... ۴۲
- ۱-۵-۱ واکنش های چند جزئی بر پایه ایزو سیانیدها..... ۴۴
- ۲-۵-۱ واکنش چند جزئی ایزوسیانید و استیلن های فعال شده..... ۴۸

### فصل دوم

#### بخش تجربی

- ۱-۲. مقدمه..... ۵۶
- ۲-۲. سنتز مشتقات ۱،۳- دی آلکیل - ۲ - تیوباریتوریک اسید..... ۵۷
- ۲-۲-۱ سنتز ۱،۳- دی متیل - ۲- تیوباریتوریک اسید (۷۰a)..... ۵۸
- ۲-۲-۲ سنتز ۱،۳- دی اتیل - ۲- تیوباریتوریک اسید (۷۰b)..... ۵۸
- ۳-۲. سنتز یک مرحله ای مشتقات ان آمینو پیریمیدین..... ۵۹

- ۲-۳-۱ سنتز ۲-[سیکلوهاگزایل آمینو-(۳،۱) - دی متیل -۶،۴- دی اکسو -  
 ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵- ایلیدین]متیل[۲- بوتن دیویک  
 اسید دی اتیل استر(۷۱a) و دی اتیل ۷- (سیکلوهاگزایل آمینو) - ۱،۳ -  
 دی متیل - ۵، ۴،۳،۲ - تترا هیدرو - ۴-اکسو-۲- تیو اکسو-۱H- پیرانو  
 [۲،۳a] پیریمیدین-۵،۶- دی کربوکسیلات (۷۲a) ..... ۶۱
- ۲-۳-۲ سنتز ۲-[بنزیل آمینو-(۳،۱) - دی متیل -۶،۴- دی اکسو -۲- تیو  
 اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵- ایلیدین]متیل[۲- بوتن دیویک اسید دی  
 اتیل استر(۷۱b) ..... ۶۳
- ۲-۳-۳ سنتز ۲-[سیکلوهاگزایل آمینو-(۳،۱) - دی اتیل -۶،۴- دی اکسو -  
 ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵- ایلیدین]متیل[۲- بوتن دیویک  
 اسید دی اتیل استر(۷۱c) و دی اتیل ۷- (سیکلوهاگزایل آمینو) - ۱،۳ -  
 دی اتیل - ۵، ۴،۳،۲ - تترا هیدرو - ۴-اکسو-۲- تیو اکسو-۱H- پیرانو  
 [۲،۳a] پیریمیدین-۵،۶- دی کربوکسیلات (۷۲c) ..... ۶۴
- ۲-۳-۴ سنتز ۲-[سیکلوهاگزایل آمینو-(۳،۱) - دی اتیل -۶،۴- دی اکسو -  
 ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵- ایلیدین]متیل[۲- بوتن دیویک  
 اسید دی متیل استر(۷۱d) و دی متیل ۷- (سیکلوهاگزایل آمینو) - ۱،۳ -  
 دی اتیل - ۵، ۴،۳،۲ - تترا هیدرو - ۴-اکسو-۲- تیو اکسو-۱H- پیرانو  
 [۲،۳a] پیریمیدین-۵،۶- دی کربوکسیلات (۷۲d) ..... ۶۵

## فصل سوم

### بحث و نتیجه گیری

- ۱-۳ . مکانیسم پیشنهادی..... ۶۸
- ۲-۳ . تفسیر طیف مشتقات سنتز شده..... ۷۰
- ۱-۲-۳ . تفسیر طیف ۱،۳ - دی متیل - ۲ - تیو باریتوریک اسید (۷۰a) ..... ۷۰
- ۲-۲-۳ . تفسیر طیف ۱،۳ - دی اتیل - ۲ - تیو باریتوریک اسید (۷۰b) ..... ۷۱
- ۳-۲-۳ . تفسیر طیف ۲-[سیکلوهاگزایل آمینو-(۳،۱) - دی متیل -۶،۴- دی اکسو -  
 ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵- ایلیدین]متیل[۲- بوتن دیویک اسید دی  
 اتیل استر(۷۱a) ..... ۷۲

۳-۲-۴ . تفسیر طیف ۲- [بنزیل آمینو- (۳،۱) - دی متیل - ۶،۴ - دی اکسو - ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵ - ایلیدین) متیل] ۲ - بوتن دیوئیک اسید دی اتیل استر (۷۱b)..... ۷۳

۳-۲-۵. تفسیر طیف ۲- [سیکلو هگزیل آمینو- (۳،۱) - دی اتیل - ۶،۴ - دی اکسو - ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵ - ایلیدین) متیل] ۲ - بوتن دیوئیک اسید دی اتیل استر (۷۱c)..... ۷۴

۳-۲-۶. ۲ تفسیر طیف - [سیکلو هگزیل آمینو- (۳،۱) - دی اتیل - ۶،۴ - دی اکسو - ۲- تیو اکسو تترا هیدرو پیریمیدین - ۵ - ایلیدین) متیل] ۲ - بوتن دیوئیک اسید دی متیل استر (۷۱d)..... ۷۵

۳-۲-۷. تفسیر طیف دی اتیل ۷ - (سیکلو هگزیل آمینو) - ۱،۳ - دی متیل - ۲،۳،۴، ۵، - تترا هیدرو - ۴ - اکسو - ۲- تیو اکسو - ۱H - پیرانو [a-،۲،۳] پیریمیدین - ۵،۶ - دی کربوکسیلات (۷۲a)..... ۷۶

۳-۲-۸. تفسیر طیف دی اتیل ۷ - (سیکلو هگزیل آمینو) - ۱،۳ - دی اتیل - ۲،۳،۴، ۵، - تترا هیدرو - ۴ - اکسو - ۲- تیو اکسو - ۱H - پیرانو [a-،۲،۳] پیریمیدین - ۵،۶ - دی کربوکسیلات (۷۲c)..... ۷۷

۳-۲-۹. تفسیر طیف دی متیل ۷ - (سیکلو هگزیل آمینو) - ۱،۳ - دی اتیل - ۲،۳،۴، ۵، - تترا هیدرو - ۴ - اکسو - ۲- تیو اکسو - ۱H - پیرانو [a-،۲،۳] پیریمیدین - ۵،۶ - دی کربوکسیلات (۷۲d)..... ۷۸

## پیوست ها

طیف IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, Mass مشتقات سنتز شده..... ۸۱

## منابع

منابع..... ۱۰۴

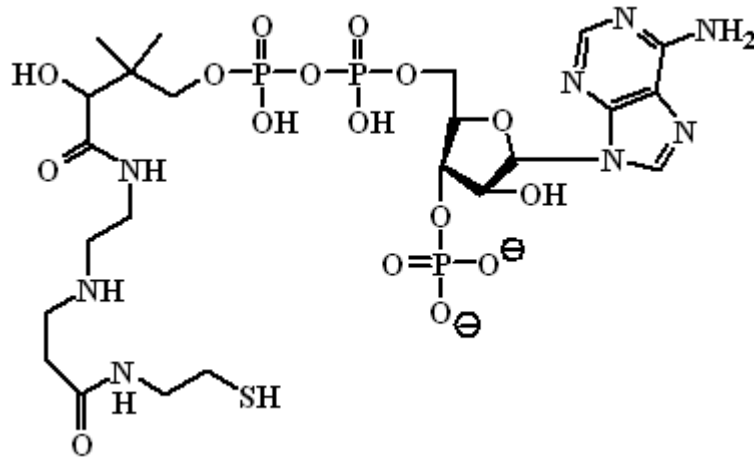


# فصل اول

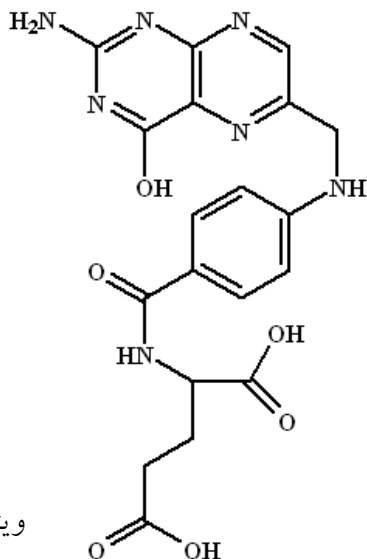
## کلیات

## ۱-۱ مقدمه

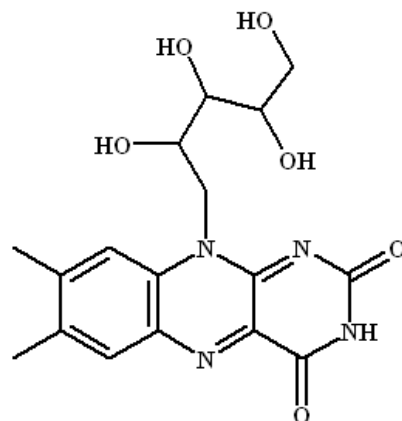
پیریمیدین و مشتقات آن نقش مهمی در سیستم های بیولوژیکی ایفا می کنند. این ترکیبات در ساختمان اسیدهای نوکلئیک ، ویتامین ها ، کوآنزیم ها و آنتی بیوتیک ها به وفور دیده می شوند .



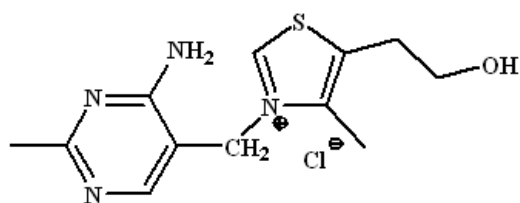
ویتامین B<sub>5</sub> (۱)



ویتامین B<sub>12</sub> (۲)

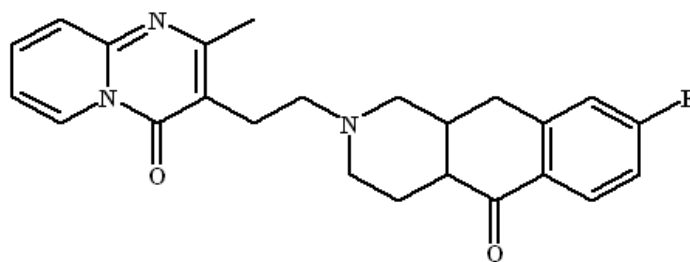


ویتامین B<sub>2</sub> (۳)

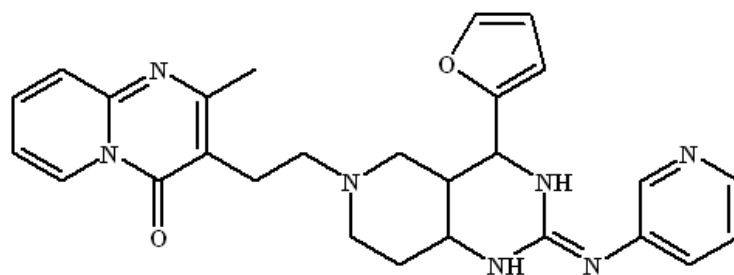


ویتامین B<sub>1</sub> (۴)

همچنین حلقه پیریمیدین در ساختار بسیاری از ترکیبات دارویی دیده می شود که ترکیبات دارویی زیر به عنوان آرام بخش (۵)، ضد آلرژی (۶) و ضد التهاب (۷) از آن جمله می باشند.



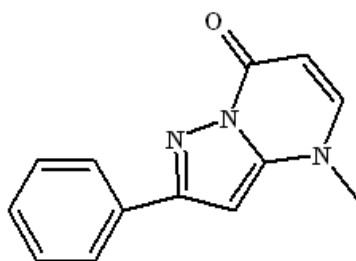
پیرنپرون<sup>۱</sup> (۵)



راماستین<sup>۲</sup> (۶)

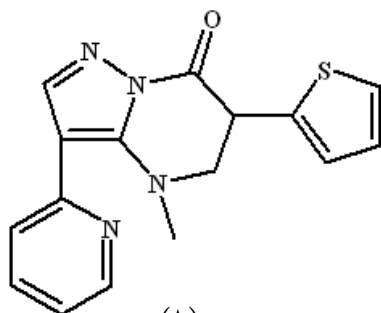
۱. Pirenprone

۲. Ramastin



ضد التهاب (۷)

لیگاندهای حاصل از ترکیبات پیریمیدینی و فلزات مدتهاست که در مطالعه نقش یونهای فلزی در سیستم های بیولوژیکی نقش مهمی ایفا می کنند . ترکیب (۸) یکی از این لیگاندها می باشد .

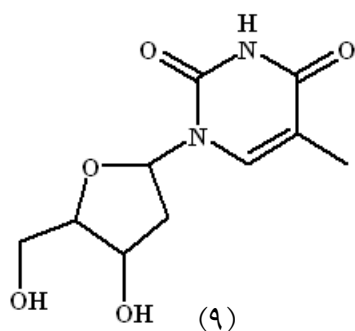


(۸)

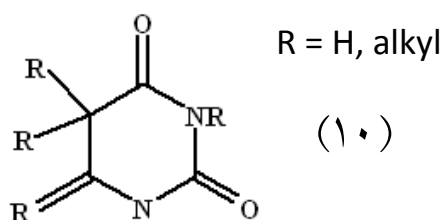
مشتقات متعددی از پیریمیدین درستتر اسیدهای آمینه استفاده شده اند به عنوان مثال فلوئورو اوراسیل و داروی ضد ایدز AZT زیدوودین<sup>۱</sup> (۹) که در درمان ایدز کاربرد دارد از مشتقات تیمیدین<sup>۲</sup> است .

۱. Zidovudine

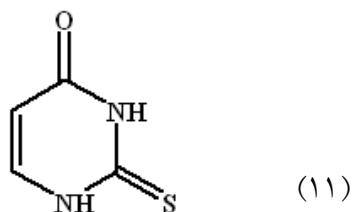
۲. Thymidine



باربیتورات ها یک دسته از ترکیبات پیریمیدینی هستند که به عنوان دارو به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته اند و اثراتی چون بی حس کنندگی و خواب آوری از خود نشان داده و در درمان اضطراب ، صرع و بیهوشی و اختلالات روانی مؤثر می باشند اما به علت سمیت و اعتیاد آور بودنشان با خانواده های دیگری از داروهای سیستم عصبی مرکزی جایگزین شدند .

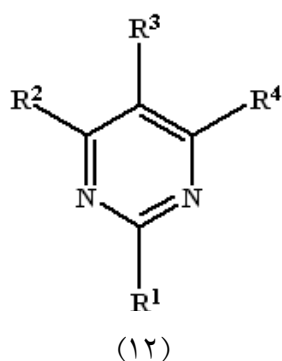


تیوباربیتورات هایی مانند تیواراسیل (۱۱) به عنوان ضد ویروس و در درمان سرطان به کار گرفته می شوند .

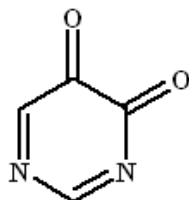


## ۲-۱ کاربرد و خواص مشتقات پیریمیدین

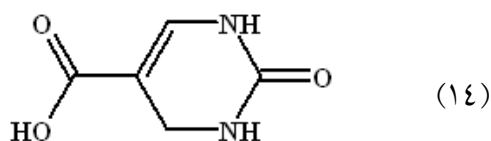
پیریمیدین واحد ساختاری بسیاری از محصولات طبیعی است. در ساختار بسیاری از داروهای جدید ضد باکتری، ضد میکروبی، ضد کپکی و ضد قارچی واحد ساختمانی پیریمیدین دیده می شود [۱]. ترکیب (۱۲) یکی از این داروها است.



مشتقات دی اکسو پیریمیدین مانند ۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین - ۲ -  $H-1$  ان فعالیت های ضد ویروسی، ضد تومری، ضد باکتری و ضد التهاب دارند [۲].



ترکیب ۲-اکسو - دی هیدرو پیریمیدین-۵- کربوکسیلات در ساختار بازدارنده های HIV دیده می شوند و در درمان ایدز کاربرد دارند [۳].

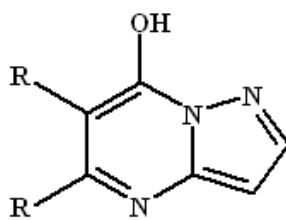


ترکیبات و مشتقات پیریمیدینی دارای خواص دارویی متنوعی می باشند و مطالعات گسترده ای بر روی خواص دارویی این ترکیبات صورت گرفته است . در ادامه به معرفی دسته ای از این ترکیبات در دسته های دارویی جداگانه پرداخته می شود .

### ۱-۲-۱ داروهای ضد ویروس<sup>۱</sup> و ضد باکتری<sup>۲</sup> بر پایه پیریمیدین ها

مشاهده فعالیت ضد میکروبی به عنوان مثال اثر برمیکروب لاکتوباسیلوس کازی<sup>۳</sup> یک ویژگی عمومی سیستمهای پیریمیدینی متراکم شده می باشد و مطالعات گسترده ای در این زمینه انجام گرفته است .

در سال ۱۹۷۷ نویسنون ، خواص ضد کپکی<sup>۴</sup> را در مشتقات ۷-آلکیل آمینوایمیدازو [۱،۲-a] پیریمیدین ها مشاهده کرد و از آنها برای معالجه عمومی عفونت های پوستی استفاده شد [۴].

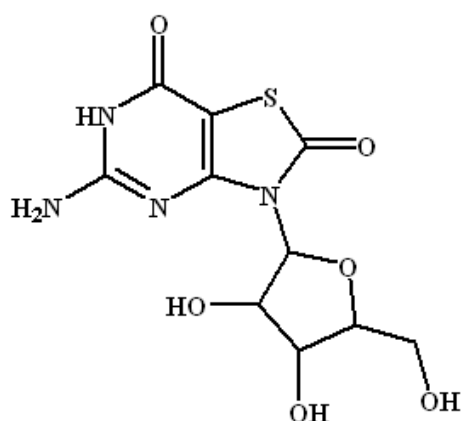


( ۱۵ )

در سال ۱۹۹۱ کینی<sup>۵</sup> فعالیت ضدویروسی ترکیب زیر را که در DNA و RNA تغییر ایجاد می کند گزارش کرد [۵] .

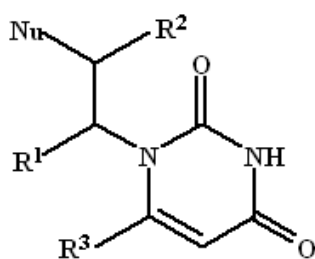
---

۱ -Antiviral    ۲- antibacterial    ۳-Lactobacillus casei    ۴-antifungal    ۵- kini

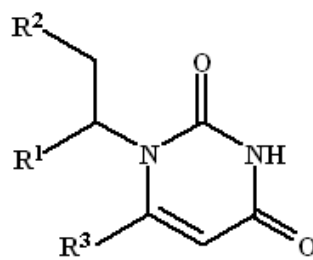


(۱۶)

در سال های اخیر مطالعات گسترده ای بر روی خواص ضد ویروسی مشتقات پیریمیدین انجام گرفته است . در سال ۲۰۰۰ دو ترکیب زیر با این اثرات شناسایی شدند<sup>[۶]</sup>.



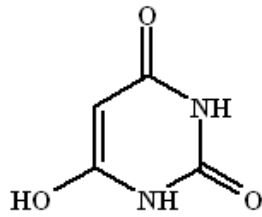
(۱۷)



(۱۸)

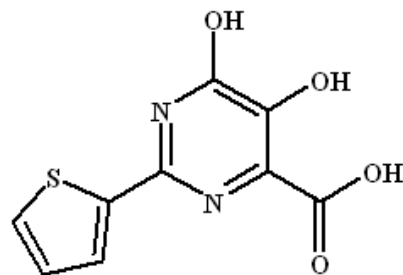
در سنتز داروهای ضد ویروسی مانند آک اوراسیل<sup>۱</sup> از ۶-هیدروکسی اوراسیل استفاده می شود<sup>[۷]</sup>.





( ۱۹ )

در سال ۲۰۰۵ مشتقات پیرانو [۲و۳-d] پیریمیدین ها به عنوان ترکیبات دارویی با اثر ضد کپکی گزارش شدند<sup>[۸]</sup>. در سال ۲۰۰۶ مشتقات فورو پیریمیدین<sup>۱</sup> که با سیستم حلقوی پورین<sup>۲</sup> هم الکترون است خواص ضد ویروسی نشان داده اند<sup>[۹]</sup>. ترکیب (۲۰) با نام ۲-(۲-تی انیل) - ۶،۵ - دی هیدروکسی - ۴ - کربوکسی پیریمیدین<sup>۳</sup> با خاصیت بازدارندگی در برابر ویروس هپاتیت C در سال ۲۰۰۶ گزارش شد<sup>[۱۰]</sup>.

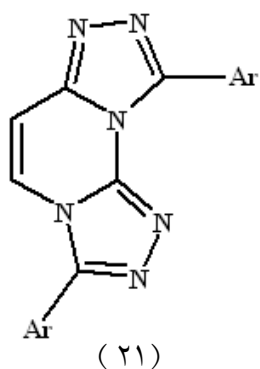


( ۲۰ )

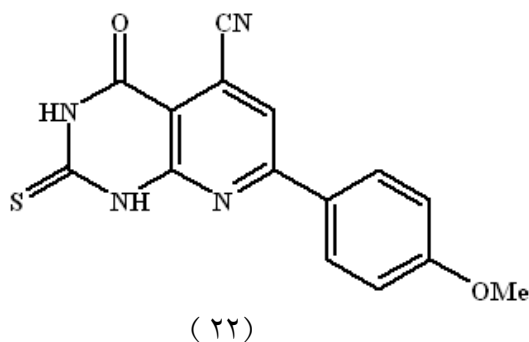
مشتقات بیس - ۴،۲،۱ - تری آزولو [۳و۴-a] [۳و۴-c] پیریمیدین<sup>۴</sup> هم اثرات ضد باکتریایی دارند<sup>[۱۱]</sup>. ترکیب (۲۱) یکی از این دارو ها است.

---

۱. fuopyrimidine    ۲.purine    ۳. 2-(2-thienyl)-5,6-dihydroxy-4-carboxypyrimidine  
 ۴. bis-1,2,4-triazolo[4,3-a][3,4 -c] pyrimidine

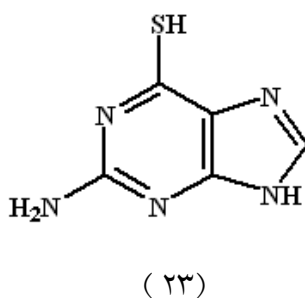


در سال ۲۰۰۷ ترکیب (۲۲) نیز به عنوان ضد کپک و باکتری گزارش شد<sup>[۱۲]</sup>. بخش تیوباریتورات در این ترکیب کاملاً مشخص است.

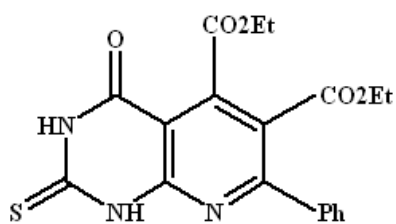


۲-۲-۱ داروهای ضد تومور<sup>۱</sup> و ضد سرطانی بر پایه پیریمیدین ها

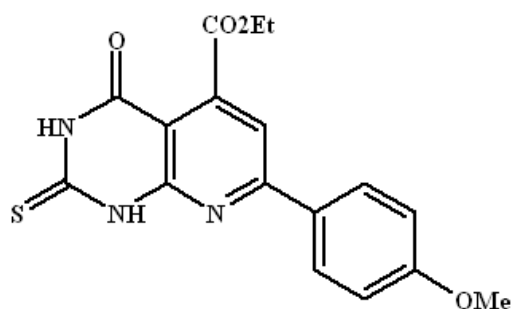
در سال ۱۹۶۲ کپل ترکیب ۲- آمینو -۶-پورنیتول را با خواص ضدتوموری گزارش کرد<sup>[۱۳]</sup>.



سیستمهای حلقوی دی هیدرو پیریمیدین خواص ضد توموری ، بلوکه کننده های کانال های کلسیم<sup>۱</sup> ، ضد فشار خون بالا و ضد التهاب دارند<sup>[۱۴]</sup>. مشتقات (۲۴) و (۲۵) در سال ۲۰۰۷ به عنوان ترکیبات دارویی ضد تومور گزارش شدند<sup>[۱۲]</sup>.



(۲۴)



(۲۵)

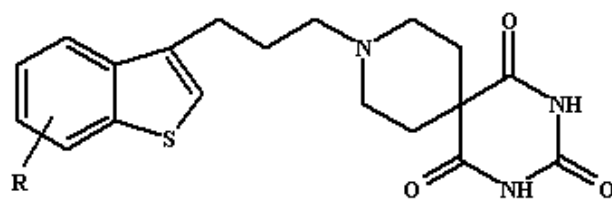
### ۳-۲-۱ داروهای آرامبخش بر پایه پیریمیدین ها

بعضی از مشتقات باربیتوریک اسید به صورت گسترده ای به عنوان آرامبخش ، داروهای خواب آور ، ضد تشنج<sup>۲</sup> و بی حس کننده موضعی مورد استفاده قرار می گیرند<sup>[۱۵]</sup>. ترکیب (۲۶) دارای خواص آنتی سایکوتیک<sup>۳</sup> و ضد جنون می باشد و به عنوان یک آرامبخش قوی مورد استفاده قرار می گیرد .

۱ . Calcium channel blocker

۲. Anticonvulsant

۳. Antipsychotic agent



(۲۶)

R = H , Cl , Br , Me , OMe

در سال ۱۹۴۱، کوپ و همکارانش نشان دادند که تمام مشتقات باربیتوریک اسید که خاصیت خواب آوری دارند دو استخلاف در موقعیت پنج داشتند. اگر استخلافاتی بر روی گروه های N قرار بگیرد، خاصیت خواب آلودگی و بی حسی را در مدت زمان کوتاهتری ایجاد می کند<sup>[۱۶]</sup>.