

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

سنتر چند جزئی مشتق‌های کرومنو [۲،۳-d] پیریمیدینون‌ها تحت شرایط بدون حلال

استادان راهنما:

دکتر ایرج محمدپور بلترک

دکتر احمدرضا خسروپور

استادان مشاور:

دکتر مجید مقدم

دکتر ولی اله میرخانی

پژوهشگر:

آمنه اسکندری

مهرماه ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع
این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه اصفهان است



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

خانم آمنه اسکندری

تحت عنوان

سنتر چندجزئی مشتق‌های کرومنو [۲،۳-d] پیریمیدینون تحت شرایط بدون حلال

در تاریخ ۹۱/۷/۲۴ توسط هیات داوران زیر بررسی و با درجه **عالی**... به تصویب نهایی رسید.

امضا
امضا
امضا
امضا
امضا
امضا
امضای رهبر گروه
دکتر اسماعیل شمس سولاری

۱- استادان راهنمای پایان نامه: دکتر ایرج محمدپور بلترک با مرتبه علمی استاد

دکتر احمدرضا خسروپور با مرتبه علمی دانشیار

۲- استادان مشاور پایان نامه: دکتر مجید مقدم با مرتبه علمی استاد

دکتر ولی‌اله میرخانی با مرتبه علمی استاد

۳- استاد داور داخل گروه: دکتر حسن زالی بوئینی با مرتبه علمی استادیار

۴- استاد داور خارج گروه: دکتر حسین توکل با مرتبه علمی دانشیار

اول دقتربه نام ایزودانا

صانع و پروردگار، حیّ توانا

حمد و سپاس خداوند عزیز و بلند مرتبه که آدمیان را سرآمد تمام مخلوقات خویش آفرید و به مرتبه خلیفه الهی ارتقاء داد و درود بر پیامبر عظیم الشان، پیامبر رحمت، سرور کائنات حضرت محمد (ص) و تمام اولیاء و

انبیای الهی.

باشکرم و قدردانی از استاد گرامی و بزرگوار دکتر ایرج محمدپور بلترک که سلامت و آسایش خویش را صرف تعلیم و تربیت جویندگان علم نموده و در این راه مقدس ذره‌ای درنگ ننموده اند و در حق این عزیز، همین بس که: "مدد العلماء افضل من دماء الشهداء"

همچنین از اساتید دانشمند و فرهیخته جناب آقای دکتر احمد رضا خسروپور، استاد راهنما و اساتید مشاور، جناب آقای دکتر مجید مقدم و دکتر ولی‌اله میرخانی که با همت بی‌دریغ خویش اینجانب را یاری نمودند تقدیر و تشکر می‌نمایم.

امید است این تحفه اندک بتواند در کنار کارهای بزرگ جویندگان علم گره‌کشای دانش پژوهان آینده باشد.

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایشار و از خودگذشتگان
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان

است

به پاس قلب‌های بزرگ‌شان که فریادس است و سرکردانی ترس در پناه‌شان به شجاعت می‌گراید

و به پاس محبت‌های بی‌دریغ‌شان که هرگز فروکش نمی‌کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می‌کنم.

چکیده

واکنش‌های چند جزئی (MCRs)، به دلیل کارآرایی فراوان هم‌چون تهیه ساده، سهولت اجرا از بهترین روش‌ها در شیمی تلفیقی هستند. بنابراین طراحی واکنش‌های چند جزئی جدید توجه بسیاری از محققانی که در سنتزهای آلی، کشف دارو و علم مواد کار می‌کنند را به خود جلب نموده است.

مشتق‌های کرومن به عنوان دسته مهمی از ناجورحلقه‌های جوش خورده به عنوان ضد تومور، ضد انعقاد خون، ضد شوک، ضد میکروب، شل کننده عضلات و همچنین در لنزهای فوتوکرومیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این ترکیب‌ها به عنوان شناساگرهای تقویت کننده برای درمان بیماری‌های آلزایمر و شیزوفرنی نیز به کار برده می‌شوند. ترکیب‌های حاوی حلقه پیریمیدینون به عنوان ضد مالاریا، ضد التهاب و ضد تومور و همچنین به عنوان داروهای خواب‌آور برای سیستم عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

با توجه به اهمیت این ترکیب‌ها، ارائه یک روش مناسب، کارآمد و تک ظرف برای سنتز این ترکیب‌ها با استفاده از کاتالیست مایع یونی بسیار حائز اهمیت می‌باشد. مایعات یونی ترکیب‌هایی هستند که به دلیل خواص ویژه آنها اخیراً به طور گسترده در سنتز ترکیب‌های آلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از جمله این خواص می‌توان به سمیت پایین، سهولت تهیه و نگهداری، پایداری حرارتی خوب آن‌ها و فشار بخار کم و غیر فرّار بودن آن‌ها اشاره کرد.

در این تحقیق سنتز کرومنو[d-3,2]پیریمیدینون‌ها از طریق واکنش آلدهیدهای آروماتیک، ۱،۳-دی‌متیل باربیتوریک اسید و دیمدون در حضور کاتالیست مایع یونی [Hmim][OTf] (۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات) تحت شرایط بدون حلال مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا شرایط واکنش نظیر دما، زمان واکنش، مقدار کاتالیست و مواد اولیه بهینه شدند. سپس تحت شرایط بهینه انواع مشتق‌های کرومنو[d-3,2]پیریمیدینون با بازده بالا سنتز شدند. محصول‌ها پس از جداسازی و خالص سازی بوسیله روش‌های دستگاهی مانند ^{13}C NMR, ^1H NMR, FT-IR و با استفاده از خواص فیزیکی نظیر نقطه ذوب مورد شناسایی قرار گرفتند. از مزایای این روش می‌توان به کوتاه بودن زمان واکنش، بازده بالای محصول‌ها و استفاده از کاتالیست سبز مایع یونی اشاره نمود.

کلید واژه‌ها: واکنش‌های چند جزئی، کرومنو[d-3,2]پیریمیدینون، ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات، شرایط بدون حلال

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه و مروری بر کارهای انجام شده	
۱-۱- مقدمه	۱
۲-۱- واکنش‌های چند جزئی	۲
۳-۱- تاریخچه واکنش‌ها	۴
۱-۳-۱- ساختار و خواص باربیتوریک‌اسید	۴
۲-۳-۱- شکل‌های رزونانسی نمک باربیتوریک‌اسید	۶
۳-۳-۱- خواص دارویی باربیتوریک‌اسید	۶
۴-۳-۱- روش‌های تهیه باربیتوریک‌اسید	۷
۵-۳-۱- واکنش‌های باربیتوریک‌اسید	۱۰
۱-۵-۳-۱- واکنش باربیتوریک‌اسید با پلی‌وینیل کلرید	۱۰
۲-۵-۳-۱- واکنش تراکمی باربیتوریک‌اسید با آلدهیدها و کتون‌ها	۱۰
۳-۵-۳-۱- واکنش تراکمی باربیتوریک‌اسید با کربودی‌ایمید	۱۱
۴-۵-۳-۱- واکنش‌های چند جزئی باربیتوریک‌اسید	۱۲
۴-۱- کاربردها و خواص دارویی کرومن	۱۳
۱-۴-۱- روش‌های سنتز مشتق‌های کرومن	۱۵
۱-۱-۴-۱- سنتز تک ظرف مشتق‌های پر استخلاف کرومن	۱۵
۵-۱- کاربردها و خواص دارویی مشتق‌های پیریمیدینون	۱۶
۱-۵-۱- روش‌های سنتز مشتق‌های پیریمیدینون	۱۷
۱-۱-۵-۱- سنتز پیریمیدین - ۲ - (ΔH) اون	۱۷
۲-۱-۵-۱- سنتز مشتق‌های پیریمیدینون با استفاده از روش بیگینیلی	۱۸
۳-۱-۵-۱- سنتز پیریمیدینون‌های استخلاف دار	۱۸
۴-۱-۵-۱- سنتز مشتق‌های جدید ۶- (۱-آدامانتیل متیل) - ۴ - (^3H) - پیریمیدینون	۱۹
۶-۱- سنتز کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون	۲۰
۱-۶-۱- سنتز کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون در حضور کاتالیست اسیدی	۲۰
۲-۶-۱- سنتز کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون تحت شرایط بدون حلال	۲۰
۷-۱- مایعات یونی در واکنش‌های شیمیایی	۲۱

عنوان	صفحه
۱-۷-۱- توصیف مایعات یونی	۲۱
۲-۷-۱- خواص مایعات یونی	۲۲
۳-۷-۱- کاربردهای مایعات یونی	۲۳
۴-۷-۱- مایعات یونی پروتیک.....	۲۴
۵-۷-۱- خواص فیزیکی مایعات یونی پروتیک	۲۵
۶-۷-۱- کاربرد مایعات یونی در واکنش‌های آلی	۲۵
۸-۱- واکنش‌های در غیاب حلال	۲۷
۱-۸-۱- مقدمه	۲۷
۲-۸-۱- کاربرد واکنش‌های در غیاب حلال در سنتز ترکیب‌های آلی	۲۸
۹-۱- هدف تحقیق	۲۹
فصل دوم: بخش تجربی	
۱-۲- دستگاه‌های مورد استفاده	۳۰
۳-۱-۲- طیف سنج مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)	۳۰
۴-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب	۳۱
۲-۲- جداسازی و شناسایی محصول‌ها	۳۱
۳-۲- تهیه کاتالیست	۳۱
۱-۳-۲- تهیه کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۳۱
۴-۲- سنتز کرومنو[۲،۳-d]پیریمیدینون از طریق واکنش آلدهیدهای آروماتیک، ۱،۳-دی‌متیل‌باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۳۱
۱-۴-۲- بهینه سازی شرایط واکنش	۳۱
۱-۴-۲-۱- بررسی فعالیت کاتالیست‌های مختلف	۳۲
۲-۴-۲-۱- بهینه کردن مقدار کاتالیست	۳۲
۳-۴-۲-۱- بهینه کردن دمای واکنش	۳۲
۴-۴-۲-۱- بهینه کردن نسبت مولی واکنشگرها	۳۲
۵-۲- روش عمومی سنتز کرومنو[۲،۳-d]پیریمیدینون ها از طریق واکنش آلدهیدهای آروماتیک، ۱،۳-دی‌متیل‌باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۳۳

۶-۲- بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۳۴

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۳- مقدمه ۳۵

۲-۳- سنتز کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون ها از طریق واکنش آلدهیدهای آروماتیک، ۳,۱-دی متیل باربیتوریک-

اسید و دیمدون در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۳۶

۱-۲-۳- بررسی نتایج حاصل از بهینه سازی شرایط واکنش در سنتز کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون ها ۳۶

۱-۲-۳-۱- بررسی فعالیت کاتالیست های مختلف ۳۶

۲-۱-۲-۳- بهینه کردن مقدار کاتالیست ۳۷

۳-۱-۲-۳- بهینه کردن دمای واکنش ۳۸

۴-۱-۲-۳- بهینه کردن نسبت مولی واکنشگرها ۳۹

۳-۳- بررسی نتایج حاصل از سنتز کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون ها از طریق واکنش آلدهیدهای آروماتیک،

۳,۱-دی متیل باربیتوریک اسید و دیمدون در حضور مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۴۰

۴-۳- بررسی امکان بازیابی و استفاده مجدد کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات در سنتز کرومنو [d-۳,۲]-

[d] پیریمیدینون ها ۵۱

۵-۳- نتیجه گیری ۵۱

۶-۳- نقاط ذوب و داده های طیفی مشتق های کرومنو [d-۳,۲] پیریمیدینون ها ۵۲

فصل چهارم: گزیده ای از طیف ها

منابع و مآخذ ۷۸

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- انواع واکنش‌های چندجزئی	۴
شکل ۲-۱- باربیتوریک اسید	۵
شکل ۳-۱- نمونه‌ای از باربیتورات‌ها	۴
شکل ۴-۱- تیوباربیتوریک اسید	۶
شکل ۵-۱- شکل‌های رزونانسی نمک باربیتوریک اسید	۶
شکل ۶-۱- مشتق‌های حاصل از تراکم ۱،۳-دی‌متیل‌باربیتوریک اسید با دی‌متیل‌آمینوبنزالدهید	۶
شکل ۷-۱- سنتز باربیتوریک اسید از اوره و مالونیک اسید	۷
شکل ۸-۱- سنتز باربیتوریک اسید	۸
شکل ۹-۱- سنتز باربیتوریک اسید تحت جو نیتروژن	۹
شکل ۱۰-۱- سنتز باربیتوریک اسید از متیله کردن دی‌اتیل مالونات	۹
شکل ۱۱-۱- واکنش باربیتوریک اسید و پلی‌وینیل کلرید	۱۰
شکل ۱۲-۱- تراکم باربیتوریک اسید با آلدهیدها و کتون‌ها	۱۲
شکل ۱۳-۱- واکنش احیائی دو مرحله‌ای باربیتوریک اسید	۱۳
شکل ۱۴-۱- واکنش تراکمی باربیتوریک اسید و کربودی‌ایمید	۱۵
شکل ۱۵-۱- واکنش چند جزئی باربیتوریک اسید با آلدهید	۱۲
شکل ۱۶-۱- واکنش سه جزئی باربیتوریک اسید با ایزوکوئینولین و ایزوسیانیید	۱۲
شکل ۱۷-۱- واکنش کوتارنین و تریپتامین با دی‌متیل‌باربیتوریک اسید	۱۷
شکل ۱۸-۱- نمونه‌های انتخاب شده از کروم با خواص زیستی و دارویی	۱۷
شکل ۱۹-۱- سنتز کروم از ایزوسیانیید و سیکلوهگزان‌دی‌اون و استر استیلنی	۱۸
شکل ۲۰-۱- سنتز مشتق پر استخلاف کروم	۱۵
شکل ۲۱-۱- برخی ساختارهای زیستی فعال پیریدو[۲،۳-d]پیریمیدینون	۱۶
شکل ۲۲-۱- آلوکسان	۱۷
شکل ۲۳-۱- سنتز پیریمیدین-۲-(۵H)اون	۱۷
شکل ۲۴-۱- سنتز پیریمیدینون از تراکم سه جزئی آلدهید و اوره و سیکلوپنتانون	۱۸
شکل ۲۵-۱- سنتز پیریمیدینون‌های استخلاف‌دار	۱۹
شکل ۲۶-۱- سنتز ۶-(۱-آدامانتیل متیل)-۴-(۳H)-پیریمیدینون	۱۹

عنوان

صفحه

- شکل ۱-۲۷- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون در حضور کاتالیست اسیدی ۲۰
- شکل ۱-۲۸- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون تحت شرایط بدون حلال ۲۱
- شکل ۱-۲۹- کاتیون‌های معمول نمک‌های مایعات یونی ۲۲
- شکل ۱-۳۰- لیدوکائین ایوپروفنات ۲۴
- شکل ۱-۳۱- کاتیون‌های متداول در تهیه مایعات یونی پروتیک ۲۵
- شکل ۱-۳۲- آنیون‌های متداول در تهیه مایعات یونی پروتیک ۲۵
- شکل ۱-۳۳- تراکم حلقه‌زایی تک ظرف در حضور کاتالیست مایع یونی ۲۶
- شکل ۱-۳۴- سنتز آکریدین در حضور مایع یونی اسیدی در محیط آب ۲۷
- شکل ۱-۳۵- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها تحت شرایط بدون حلال ۲۸
- شکل ۱-۳۶- سنتز نفتوپیرانیریمیدین‌ها تحت شرایط بدون حلال ۲۹
- شکل ۱-۲- سنتز کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۳۱
- شکل ۲-۲- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون‌ها در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۳۳
- شکل ۲-۳- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون‌ها در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۳۴
- شکل ۳-۱- بررسی فعالیت کاتالیست‌های مختلف در واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک-اسید و دیمدون تحت شرایط بدون حلال ۳۷
- شکل ۳-۲- بهینه کردن مقدار کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۳۸
- شکل ۳-۳- بهینه کردن دمای واکنش تحت شرایط حرارتی ۳۹
- شکل ۳-۴- بهینه کردن نسبت مولی واکنش‌گرها تحت شرایط حرارتی ۴۰
- شکل ۳-۵- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون از واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات تحت شرایط حرارتی ۴۱
- شکل ۳-۶- سنتز انتخابی منوکرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون از طریق واکنش ترفت‌آلدهید با ۱،۳-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۴۶
- شکل ۳-۷- سنتز انتخابی منوکرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون از طریق واکنش ترفت‌آلدهید با ۱،۳-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و ۳،۱-سیکلوهگزادی‌اون در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۴۷
- شکل ۳-۸- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون از طریق واکنش ملدروم‌اسید با ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۴۸
- شکل ۳-۹- سنتز کرومنو[d-۳،۲] پیریمیدینون از طریق واکنش ۳،۱-دی‌فنیل پروپان ۳،۱-دی‌اون با ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات ۴۸

عنوان

صفحه

شکل ۳-۱۰- سنتز کرومونو[d-۳,۲]پیریمیدینون از طریق واکنش استیل استون با ۳,۱-دی‌متیل باربیتوریک اسید و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۴۸
شکل ۳-۱۱- مکانیسم پیشنهادی سنتز کرومونو[d-۳,۲]پیریمیدینون	۵۰
شکل ۴-۱- طیف FT-IR (KBr) ترکیب (1a)	۶۱
شکل ۴-۲- طیف ¹ H NMR ترکیب (1a) در حلال CDCl ₃	۶۱
شکل ۴-۳- طیف FT-IR(KBr) ترکیب (3a)	۶۲
شکل ۴-۴- طیف ¹ H NMR ترکیب (3a) در حلال CDCl ₃	۶۲
شکل ۴-۵- طیف FT-IR(KBr) ترکیب (4a)	۶۳
شکل ۴-۶- طیف ¹ H NMR ترکیب (4a) در حلال CDCl ₃	۶۳
شکل ۴-۷- طیف FT-IR(KBr) ترکیب (8a)	۶۴
شکل ۴-۸- طیف ¹ H NMR ترکیب (8a) در حلال CDCl ₃	۶۴
شکل ۴-۹- طیف ¹³ C NMR ترکیب (8a) در حلال CDCl ₃	۶۵
شکل ۴-۱۰- طیف Mass ترکیب (8a) در حلال CDCl ₃	۶۶
شکل ۴-۱۱- طیف FT-IR (KBr) ترکیب (1b)	۶۷
شکل ۴-۱۲- طیف ¹ H NMR ترکیب (1b) در حلال CDCl ₃	۶۷
شکل ۴-۱۳- طیف ¹³ C NMR ترکیب (1b) در حلال CDCl ₃	۶۸
شکل ۴-۱۴- طیف Mass ترکیب (1b) در حلال CDCl ₃	۶۹
شکل ۴-۱۵- طیف FT-IR(KBr) ترکیب (4b)	۷۰
شکل ۴-۱۶- طیف ¹ H NMR ترکیب (4b) در حلال CDCl ₃	۷۰
شکل ۴-۱۷- طیف FT-IR (KBr) ترکیب (5b)	۷۱
شکل ۴-۱۸- طیف ¹ H NMR ترکیب (5b) در حلال CDCl ₃	۷۱
شکل ۴-۱۹- طیف ¹³ C NMR ترکیب (5b) در حلال CDCl ₃	۷۳
شکل ۴-۲۰- طیف Mass ترکیب (5b) در حلال CDCl ₃	۷۳
شکل ۴-۲۱- طیف FT-IR(KBr) ترکیب ۴-(۲,۳,۴,۵,۶,۷,۸,۹-اکتاهیدرو-۳,۱-دی‌متیل-۶,۴,۲-تری اکسو-1H-کرومونو[d-۳,۲]پیریمیدین-۵-یل)بنزآلدهید	۷۴
شکل ۴-۲۲- طیف ¹ H NMR ترکیب ۴-(۲,۳,۴,۵,۶,۷,۸,۹-اکتاهیدرو-۳,۱-دی‌متیل-۶,۴,۲-تری اکسو-1H-کرومونو[d-۳,۲]پیریمیدین-۵-یل)بنزآلدهید در حلال CDCl ₃	۷۵

شکل ۴-۲۳- طیف ^{13}C NMR ترکیب ۴-(۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹-اکتاهیدرو-۱،۳-دی‌متیل-۶،۴،۲-تری‌اکسو-
1H-کرومنو[۲،۳-d]پیریمیدین-۵-یل)بنزآلدهید در حلال CDCl_3 ۷۶

شکل ۴-۲۴- طیف Mass ترکیب ۴-(۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹-اکتاهیدرو-۱،۳-دی‌متیل-۶،۴،۲-تری‌اکسو-
1H-کرومنو[۲،۳-d]پیریمیدین-۵-یل)بنزآلدهید در حلال CDCl_3 ۷۷

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۳: واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور کاتالیست‌های مختلف	۳۷.....
جدول ۲-۳: واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور مقادیر مختلف کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۳۸.....
جدول ۳-۳: واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات در دماهای مختلف	۳۹.....
جدول ۴-۳: واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد	۴۰.....
جدول ۵-۳: سنتز کرومنو[d-۳،۲]پیریمیدینون‌ها از آلدهیدها، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۴۱.....
جدول ۶-۳: سنتز کرومنو[d-۳،۲]پیریمیدینون‌ها از آلدهیدها، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و ۳،۱-سیکلوهگزان‌دی‌اون در حضور کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات	۴۳.....
جدول ۷-۳: بررسی قابلیت بازیابی و استفاده مجدد کاتالیست ۱-متیل ایمیدازولیوم تریفلات در واکنش ۴-متیل بنزآلدهید، ۳،۱-دی‌متیل باربیتوریک‌اسید و دیمدون	۵۱.....

فصل اول

مقدمه و مروری بر پژوهش های انجام شده

۱-۱- مقدمه

ناجور حلقه‌ها ترکیب‌های بسیار مهمی در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و کاربردهای فراوانی دارند. از کاربردهای مهم این ترکیب‌ها به استفاده آن‌ها به عنوان دارو، افزودنی و اصلاح کننده در گستره متنوعی از صنایع شیمیایی، مواد آرایشی، بازیافت، ذخیره اطلاعات، پلاستیک، حلال، ضد اکسند، شتاب دهنده‌ی حرارتی و در نهایت به عنوان یک علم کاربردی می‌توان اشاره کرد.

ناجور حلقه‌ها ترکیب‌های جدید آلی می‌باشند. ترکیب‌های گسترده‌ای از اتم های کربن، هیدروژن و هترواتم‌ها می‌توانند طراحی و تهیه شده و خواص زیستی آن‌ها تعیین گردد [۱-۲].

امروزه در شیمی آلی به‌ویژه در مورد ترکیب‌های ناجور حلقه دو دیدگاه اساسی وجود دارد: دیدگاه اول تهیه‌ی ناجور حلقه‌ها از مواد غیر ناجور حلقه و دیدگاه دوم تهیه‌ی ناجور حلقه‌ها از ترکیب‌های ناجور حلقه دیگر می‌باشد که عموماً ناجور حلقه‌های چند حلقه تهیه می‌شوند. در دیدگاه دوم ناجور حلقه‌های تهیه شده به دو حالت، در حالت اول به صورت ناجور حلقه‌های جوش خورده‌ی جدید و در حالت دوم به صورت ناجور حلقه‌های هیبریدی می‌باشند.

۱-۲- واکنش‌های چند جزئی

تبدیلات شیمیایی که در آن‌ها بیش از دو ماده‌ی آغازگر برای تشکیل فرآورده به کار می‌رود را واکنش‌های چند جزئی^۱ (MCRs) می‌نامند. در این واکنش‌ها عموماً همه‌ی مواد در یک ظرف وارد واکنش می‌شوند و در چنین تبدیلی‌هایی واکنش‌ها پشت سر هم و یکی پس از دیگری انجام می‌شوند. زمانی که چندین ماده در کنار هم هستند، در حقیقت احتمال تشکیل چندین ساختار مختلف وجود دارد ولی تهیه‌ی ساختارها به صورت انتخابی، با ارزش بوده و این موضوع از نظر سنتزی از اهمیت فراوانی برخوردار می‌باشد. تنوع ترکیب‌ها و دسترسی آسان به اغلب آن‌ها، هم‌چنین استفاده از فناوری‌های جدید، باعث می‌شود که واکنش‌های چند جزئی را بتوان به عنوان یک ابزار بسیار مهم جهت سنتز ترکیب‌های جدید معرفی نمود [۳]. بررسی‌ها نشان داده است که واکنش‌های چند جزئی در سه نوع متفاوت دسته‌بندی می‌شوند [۴].

- نوع اول، واکنش‌هایی که تمامی مراحل آن برگشت‌پذیرند.
- نوع دوم، واکنش‌هایی که تمامی مراحل آن‌ها به استثنای مرحله نهایی برگشت‌پذیرند.
- نوع سوم، واکنش‌هایی که تمامی مراحل آن برگشت‌ناپذیرند.

نوع اول واکنش‌های چند جزئی، شامل واکنش‌های آمین‌ها با ترکیب‌های کربونیل‌دار و اسیدهای ضعیف می‌باشد. وقتی که واکنش‌ها در تمامی مراحل تعادلی باشند عموماً محصول با درجه خلوص پایین، بازده کم و سرعت پایین تهیه می‌شود. در نوع دوم واکنش‌های چند جزئی، فرآورده نهایی تشکیل شده، پایدار است. به دلیل وجود یک مرحله‌ی برگشت‌ناپذیر نهایی، تعادل به سمت تولید فرآورده جابه‌جا می‌شود. بنابراین در اغلب این نوع واکنش‌ها فرآورده‌های خالص با بازده‌های بالا حاصل می‌شود که به عنوان مثال، واکنش‌های چند جزئی شامل ایزوسیانیدها را می‌توان نام برد. در مورد واکنش‌های چند جزئی نوع سوم مثال‌های اندکی برای تهیه‌ی ترکیب‌های آلی دیده شده است. در حالی که ترکیب‌های بیوشیمیایی در طبیعت، عمدتاً توسط چنین واکنش‌هایی ساخته می‌شوند [۵].

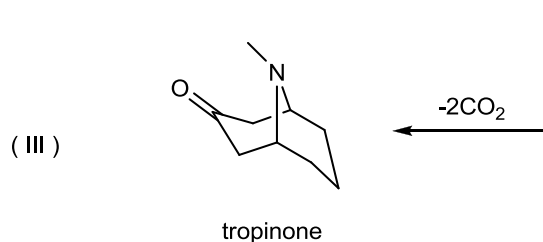
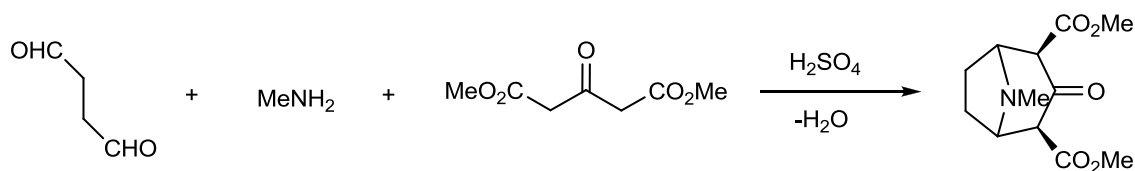
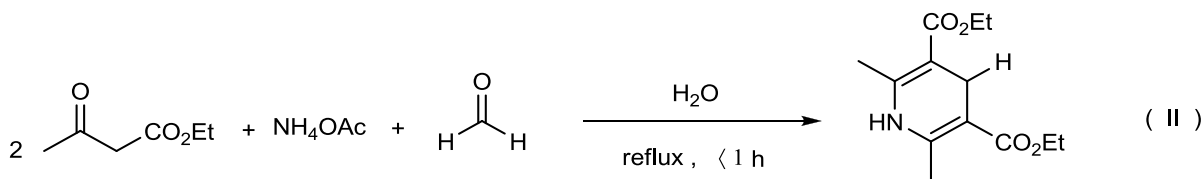
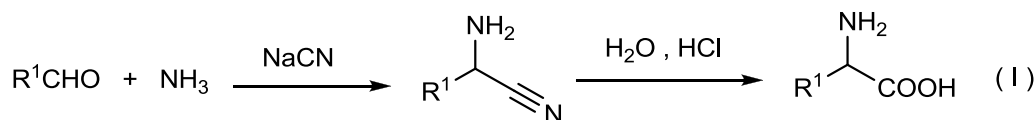
اولین واکنش چند جزئی توسط استرکر^۲ (شکل ۱-۱ قسمت I) در سال ۱۸۵۰ انجام شد که آلفا آمینوسیانیدها از آمونیاک، ترکیب‌های کربونیل‌دار و هیدروژن سیانید تهیه شدند [۶]. در سال ۱۸۸۲ سنتز هانتس^۳ (شکل ۱-۱ قسمت II) که به تهیه‌ی ۱،۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها منجر می‌شود، به وسیله تراکم آمین‌ها، آلدئیدها و ترکیب‌های

¹ Multicomponent reactions

² Strecker

³ Hantzsch synthesis

۳،۱- دی کربونیل انجام شد [۷]. حدود ۲۵ سال بعد، در سال ۱۹۱۷ رابینسون^۱، آلکالوئید تروپینون^۲ (شکل ۱-۱) قسمت III) را با استفاده از یک واکنش سه جزئی تهیه نمود که نشان‌دهنده عملکرد واکنش‌های چند جزئی برای تهیهی فرآورده‌های طبیعی می‌باشد [۸]. در سال ۱۹۱۲ اولین واکنش‌های چند جزئی ایزوسیانیدها توسط پاسرینی^۳ (شکل ۱-۱ قسمت IV) گزارش شده است [۹]. از دیگر واکنش‌های چند جزئی قدیمی می‌توان به تهیهی آلفا-آمینواسیدها (به روش غیرطبیعی) توسط باچربرگر^۴ (شکل ۱-۱ قسمت V) اشاره کرد که در سال ۱۹۲۹ گزارش شده است [۱۰]. در سال‌های اخیر شیمی‌دان‌های آلی به واکنش‌های چند جزئی توجه بسیار نموده‌اند و تعداد زیادی از واکنش‌های چند جزئی را ارائه نموده‌اند. از جمله این‌ها می‌توان به انواع واکنش‌های چهارجزئی دومینو^۵ [۱۱] (شکل ۱-۱ قسمت VI)، نووناگل - هترودیالدر [۱۲]، زنجیره‌ای رادیکالی [۱۳] و هم چنین واکنش‌های چند جزئی پتاسیس^۶ [۱۴] (شکل ۱-۱ قسمت VII) اشاره کرد.



¹ Rabinson

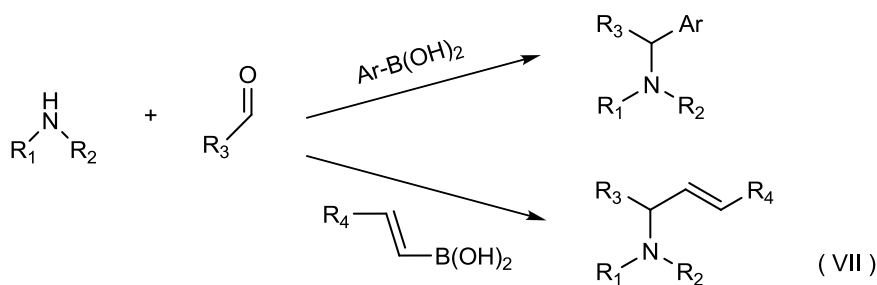
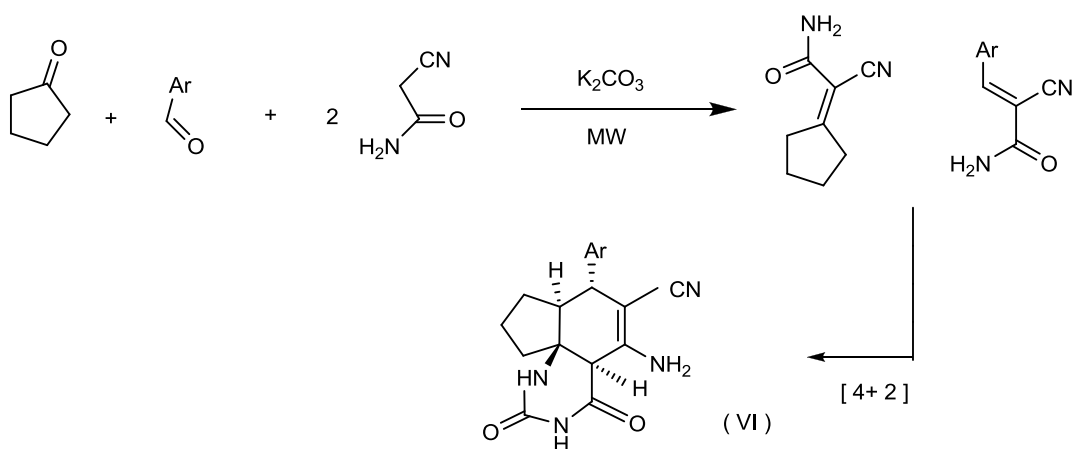
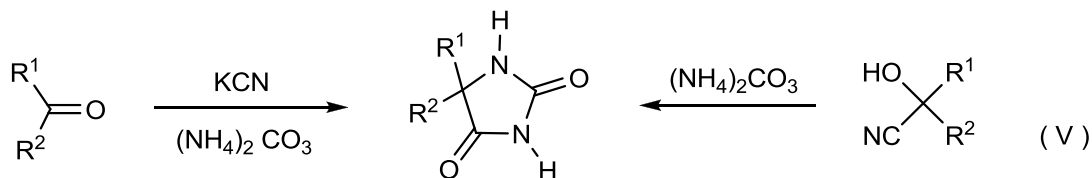
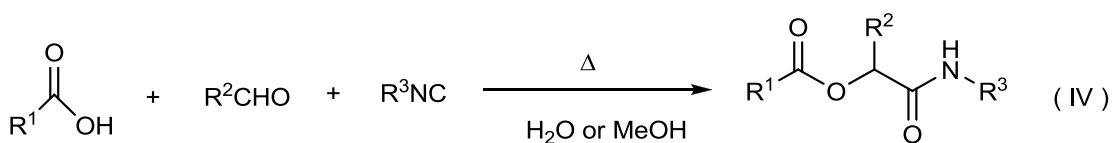
² Tropinone

³ Passerini

⁴ Bucherer-Bergs

⁵ Domino

⁶ Petasis



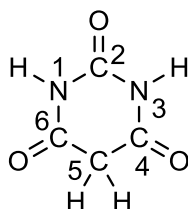
شکل ۱-۱: انواع واکنش‌های چند جزئی

۳-۱- تاریخچه واکنش‌ها

۱-۳-۱- ساختار و خواص باریتوریک اسید

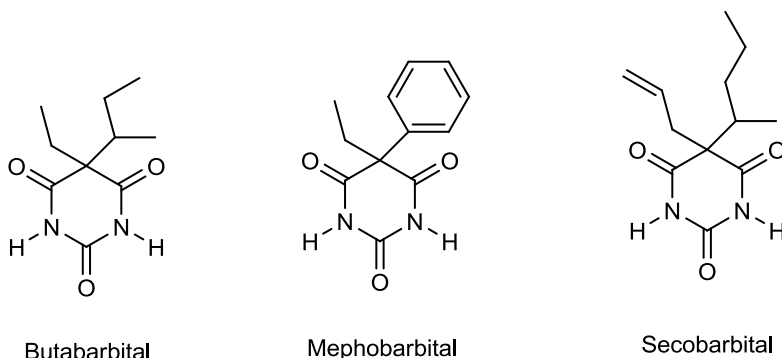
باریتوریک اسید با نام شیمیایی ۲،۴،۶-تری‌پیریمیدین تری‌اون، یک آمید حلقوی است که دارای دو اتم هیدروژن فعال بر روی C₅ است که این هیدروژن‌ها نسبت به دو گروه کربونیل در موقعیت آلفا قرار دارند. ساختار ملکولی باریتوریک اسید در شکل ۱-۲ نشان داده شده است. این ترکیب در گستره وسیعی جهت

ساخت پیش ماده‌های دارویی [۱۵]، شناساگرها [۱۶]، صنایع نساجی [۱۷] و پلیمرها [۱۸] استفاده می‌شود. هم نام های دیگر آن عبارتند از: ۶،۴،۲-تری‌اکسی پیریمیدین، ۶،۴،۲-تری‌هیدروکسی پیریمیدین، ۶،۴،۲-تری‌هیدروکسی-۱،۳-دی‌آزین، ۶،۴،۲-پیریمیدین تری‌اون و ۶-هیدروکسی‌اوراسیل.



شکل ۱-۲: باریتوریک‌اسید

باریتورات‌های تجاری موجود عبارتند از: آموباریتال^۱، آپروباریتال^۲، بوتاباریتال^۳، هگزوباریتال^۴، مغبوباریتال^۵، پنتوباریتال^۶، فنوباریتال^۷، سکوباریتال^۸، تالبوتال^۹ و تیوباریتال^{۱۰} (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: نمونه‌ای از باریتورات‌ها

دیگر مشتق باریتوریک‌اسید، تیوباریتوریک‌اسید که از جایگزین شدن گوگرد با اکسیژن متصل به C₂ گروه کربونیل بدست می‌آید. ساختار مولکولی تیوباریتوریک‌اسید در (شکل ۱-۴) نمایش داده شده است. تیوباریتورات‌ها اثراتی مشابه با باریتورات‌ها دارند.

¹ Amobarbital
² Aprobarbital
³ Butabarbital
⁴ Hexobarbital
⁵ Mephobarbital
⁶ Pentobarbital
⁷ Phenobarbital
⁸ Secobarbital
⁹ Talbutal
¹⁰ Thiobarbital