



دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

تهیه یک نانو اسید جامد جدید با خاصیت مغناطیسی و ملامین
سولفونیک اسید و کاربرد آنها در واکنش‌های تراکم چندجزئی

نگارنده:

نرگس عبداللهی

اساتید راهنما:

دکتر علیرضا کیاست

دکتر محمد جواهریان

استاد مشاور:

دکتر آرشد مرادزادگان

دی ماه ۱۳۸۹

چکیده پایان نامه

نام: نرگس	نام خانوادگی دانشجو: عبداللهی	
<p>عنوان پایان نامه:</p> <p>تهیه نانو اسید جامد جدید با خاصیت مغناطیسی و ملامین سولفونیک اسید و کاربرد آنها در واکنش‌های تراکم چندجزئی</p>		
اساتید راهنما: دکتر علیرضا کیاست - دکتر محمد جواهریان		
گرایش: شیمی آلی	رشته: شیمی	درجه تحصیلی: کارشناسی ارشد
دانشکده: علوم	محل تحصیل: دانشگاه شهید چمران اهواز	
تعداد صفحه: ۱۲۴	تاریخ فارغ التحصیلی: دی ماه ۸۹	
<p>واژه‌های کلیدی: نانو کاتالیزور - نانو مگنتیت - اسید جامد - واکنش‌های چندجزئی - بیجینیلی - زانتن - بدون حلال - ملامین سولفونیک اسید</p>		
<p>چکیده:</p> <p>در این پروژه با توجه به اهمیت شیمیایی و دارویی دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و زانتن‌ها، رویکردی جدید در سنتز آنها ارائه شده است. این ترکیبات در شرایط بدون حلال و در حضور کاتالیزور ملامین سولفونیک اسید که یک اسید جامد با پایه آلی است، سنتز شده اند.</p> <p>در ادامه و به منظور اصلاح کارایی ملامین سولفونیک اسید، این اسید جامد توسط اتصالات اورتانی به نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 متصل گردید. نانو مگنتیت حامل ملامین سولفونیک اسید در واکنش سنتز دی-هیدروپیریمیدینون‌ها به کار رفت. مقایسه نتایج به دست آمده نشانگر قدرتمندتر بودن کاتالیزور جدید است. در عین حال به خاطر خاصیت مغناطیسی این کاتالیزور جداسازی با سهولت انجام می‌پذیرد.</p>		

فهرست مطالب

فصل اول: مباحث نظری و مروری بر تحقیقات

- ۱-۱) واکنش‌های چند جزئی یک شاخه ویژه از واکنش‌های پیاپی ۱
- ۲-۱) تاریخچه واکنش‌های چند جزئی ۵
- ۳-۱) تقسیم بندی انواع واکنش‌های چند جزئی بر مبنای مکانیسم ۶
- ۴-۱) واکنش تراکمی چند جزئی بیجینلی ۸
- ۵-۱) مطالعات و بررسی‌های مکانیسم واکنش بیجینلی ۱۰
- ۶-۱) اثرات بیولوژیکی و داروئی دی هیدروپیریمیدینون‌ها (DHPMs) ۱۲
- ۷-۱) واکنش تراکمی سنتز زانتن‌ها ۱۵
- ۸-۱) کاتالیزورهای اسیدی جامد ۲۳
- ۱-۸-۱) نانو کاتالیزورهای مغناطیسی قابل بازیابی ۲۴

فصل دوم: فعالیت‌های آزمایشگاهی

۳۱	۱-۲) مواد و دستگاه‌های مورد استفاده
۳۲	۲-۲) روش تهیه ملامین سولفونیک اسید
۳۳	۳-۲) تعیین اسیدیته ملامین سولفونیک اسید به روش تیتراسیون
۳۳	۴-۲) بهینه سازی شرایط واکنش تراکم چند جزئی بیجینی در حضور کاتالیزور ملامین سولفونیک اسید
۳۳	۱-۴-۲) بهینه سازی شرایط دمایی و غلظت کاتالیزور
۳۴	۲-۴-۲) بهینه سازی مقدار اوره
۳۵	۲-۵) روش عمومی تهیه اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-فنیل-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات‌ها
۳۵	۱-۵-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴- (۴-متوکسی فنیل) -۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
۳۵	۲-۵-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴- (۴-کلروفنیل) -۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات
۳۶	۶-۲) روش عمومی تهیه اتیل-۶-متیل-۴-فنیل-۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات‌ها
۳۷	۱-۶-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۴- (۴-متوکسی فنیل) -۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات
۳۸	۲-۶-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۴- (۴-تری فلئورو متیل فنیل) -۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات
۳۹	۷-۲) روش عمومی تهیه ۵-استیل-۶-متیل-۴-فنیل-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۲-آن‌ها

۲-۷-۱) روش تهیه ۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-کلرو-۳-نیتر و فنیل) -۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۲- اُن ۳۹	۳۹
۲-۷-۲) روش تهیه ۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-تری فلوئورو متیل فنیل) -۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین- اُن ۴۰	۴۰
۲-۸) روش عمومی تهیه ۱-(۶-متیل-۴-فنیل-۲-سولفانیلیدین-۳،۲،۱،۴-تتراهیدرو پیریمیدین-۵- ایل) -تانون ها ۴۱	۴۱
۲-۸-۱) روش تهیه ۱-(۶-متیل-۴-(E)-۲-فنیل اتیل)-۲-سولفانیلیدین-۳،۲،۱،۴-تتراهیدرو- پیریمیدین-۵-ایل) -تانون ۴۲	۴۲
۲-۸-۲) روش تهیه ۱-(۶-متیل-۴-(۴-کلرو-۳-نیتر و فنیل) -۲-سولفانیلیدین-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو- پیریمیدین-۵-ایل) -تانون ۴۲	۴۲
۲-۹) روشی عمومی برای تهیه ۱۴-آریل -H ۱۴-دی بنزو [a, j] زانتن ها ۴۴	۴۴
۲-۹-۱) روش تهیه ۱۴-(۴-نیتر و فنیل) -H ۱۴-دی بنزو [a, j] زانتن ۴۴	۴۴
۲-۹-۲) روش تهیه ۲-(H ۱۴-دی بنزو [a, j] زانتن-۱۴ ایل) بنزآلدئید ۴۵	۴۵
۲-۱۰) روش های هم رسوبی ساخت نانو ذرات مغناطیسی Fe ₃ O ₄ ۴۶	۴۶
۲-۱۰-۱) روش اول ساخت نانو ذرات Fe ₃ O ₄ ۴۶	۴۶
۲-۱۰-۲) روش دوم ساخت نانو ذرات Fe ₃ O ₄ ۴۷	۴۷
۲-۱۰-۱-۲) ساخت محلول های مورد نیاز ۴۷	۴۷
۲-۱۰-۱-۲-۱) محلول دو مولار آهن (II) ۴۷	۴۷
۲-۱۰-۱-۲-۲) محلول یک مولار آهن (III) ۴۸	۴۸
۲-۱۰-۱-۲-۳) محلول یک مولار هیدروکسید آمونیوم ۴۸	۴۸
۲-۱۰-۱-۲-۴) روش ساخت ۴۸	۴۸
۲-۱۰-۳) روش سوم ساخت نانو ذرات Fe ₃ O ₄ ۴۹	۴۹

۵۰.....	۴-۱۰-۲) روش چهارم ساخت نانو ذرات Fe_3O_4
۵۰.....	۱۱-۲) روش ساخت نانو مگنتیت حامل ملامین.....
۵۱.....	۱۲-۲) روش ساخت مگنتیت حامل ملامین سولفونیک اسید.....
۵۲.....	۱۳-۲) تعیین اسیدیته نانو مگنتیت حامل ملامین سولفونیک اسید به روش تیتراسیون.....
۵۲.....	۱۴-۲) بهینه سازی غلظت کاتالیزور نانو مگنتیت حامل ملامین سولفونیک اسید در واکنش تراکم چند جزئی بیجینیلی.....
۵۳.....	۱۵-۲) روش عمومی تهیه اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-فنیل-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات ها.....
۵۳.....	۱-۱۵-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-۵-برمو-۲-هیدروکسی فنیل) -۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین -۵-کربوکسیلات.....
۵۴.....	۲-۱۵-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-۴-کلرو-۳-نیتر و فنیل) -۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین -۵-کربوکسیلات.....
۵۴.....	۱۶-۲) روش عمومی تهیه اتیل-۶-متیل-۴-فنیل-۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات ها.....
۵۵.....	۱-۱۶-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۴-۴-تری فلوئور متیل فنیل) -۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
۵۵.....	۲-۱۶-۲) روش تهیه اتیل-۶-متیل-۴-۴-متوکسی فنیل) -۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات.....
۵۶.....	۱۷-۲) روش عمومی تهیه ۵-استیل-۶-متیل-۴-فنیل-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین -۲-آن ها.....
۵۶.....	۱-۱۷-۲) روش تهیه ۵-استیل-۶-متیل-۴-۴-متوکسی فنیل) -۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین -۲-آن.....

۲-۱۷-۲) روش تهیه ۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-کلرو فنیل) - ۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین -۲-آن	۵۷.....
۲-۱۸-۲) روش عمومی تهیه ۱-(۶-متیل-۴-فنیل-۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تتراهیدرو-پیریمیدین-۵-ایل) - اتانول ها	۵۷.....
۲-۱۸-۱) روش تهیه ۱-(۶-متیل-۴-(۴-کلرو فنیل) - ۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو پیریمیدین-۵-ایل) - اتانول	۵۸.....
۲-۱۸-۲) روش تهیه ۱-(۶-متیل-۴-(۴-نیترو فنیل) - ۲-سولفانیلیدین-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-ایل) - اتانول	۵۸.....

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۳-۱) مقدمه	۵۹.....
۳-۲) تهیه ملامین سولفونیک اسید	۵۹.....
۳-۳) بررسی اثر کاتالیزوری ملامین سولفونیک اسید در واکنش تراکم سه جزئی بیجینلی	۶۱.....
۳-۳-۱) بهینه سازی شرایط مولی واکنش	۶۱.....
۳-۳-۲) بحث و نتیجه گیری	۷۲.....
۳-۴) بررسی اثر کاتالیزوری ملامین سولفونیک اسید در واکنش تراکمی سنتز ۱۴-آریل -H ۱۴-دی بنزو [a ₃ j] زانتن ها	۷۳.....
۳-۴-۱) بهینه سازی شرایط واکنش تراکمی سنتز ۱۴-آریل -H ۱۴-دی بنزو [a ₃ j] زانتن ها در حضور کاتالیزور ملامین سولفونیک اسید	۷۴.....
۳-۴-۲) بحث و نتیجه گیری	۷۷.....
۳-۵) نانو مگنتیت حامل ملامین: نانو اسید جامد جدید با خاصیت مغناطیسی	۸۱.....
۳-۵-۱) تهیه نانو ذرات مغناطیسی Fe ₃ O ₄	۸۲.....

فهرست مطالب

۸۲.....	۳-۵-۱-۱) روش اول ساخت نانو ذرات Fe_3O_4
۸۴.....	۳-۵-۱-۲) روش دوم ساخت نانو ذرات Fe_3O_4
۸۴.....	۳-۵-۱-۳) روش سوم ساخت نانو ذرات Fe_3O_4
۸۶.....	۳-۵-۱-۴) روش چهارم ساخت نانو ذرات Fe_3O_4
۸۷.....	۳-۵-۲) روش ساخت نانو اسید جامد جدید با خاصیت مغناطیسی
۹۷.....	۳-۶) بررسی اثر کاتالیزوری نانو مگنتیت حامل ملامین سولفونیک اسید در واکنش تراکمی بیجینلی
۹۷.....	۳-۶-۱) بهینه سازی شرایط مولی واکنش
۱۰۴.....	۳-۶-۲) بحث و نتیجه گیری
۱۰۵.....	پیوست
۱۱۷.....	منابع
۱۲۴.....	چکیده لاتین.....

۱-۱) واکنش‌های چند جزئی^۱ یک شاخه ویژه از واکنش‌های پیایی^۲

روش‌های سنتزی در شیمی آلی به پیشرفت‌های فراوانی دست یافته است. اما علی‌رغم تمام پیشرفت‌های حاصل شده هنوز به سختی می‌توان یک مولکول پیچیده را یافت که برای سنتز آن از روش‌های ساده استفاده شده باشد. اغلب در روش‌های بکار رفته، بجای استفاده از سنتزهای همگرا، از روش‌های سنتز واگرا یا روش‌های چند مرحله ایی خطی استفاده می‌شود.

میزان تفاوت این روش‌ها زمانی مشخص شد که وودوارد روش ساخت استرکینین^۳ خود را با یک روش جدید مقایسه کرد. او متوجه شد که روش ۲۸ مرحله ایی که خود ارائه داده بود بازده ایی در حدود 6×10^{-5} درصد داشته، در حالی که روش جدید که دارای تعداد مراحل کمتری بود بازده 10^3 تا 10^4 مرتبه ایی بیشتر از روش او داشته است، [۱].

روش‌های قدیمی‌تر سنتز در شیمی آلی شامل چندین مرحله واکنش‌های مختلف است که در هر مرحله فقط پیوندهای منفردی تشکیل می‌شود و پس از هر مرحله، جداسازی و خالص سازی حدواسط‌ها و تغییر شرایط واکنش برای مرحله بعدی مورد نیاز است. این امر سبب پایین آمدن کارائی این دسته از روش‌های سنتزی گردیده است.

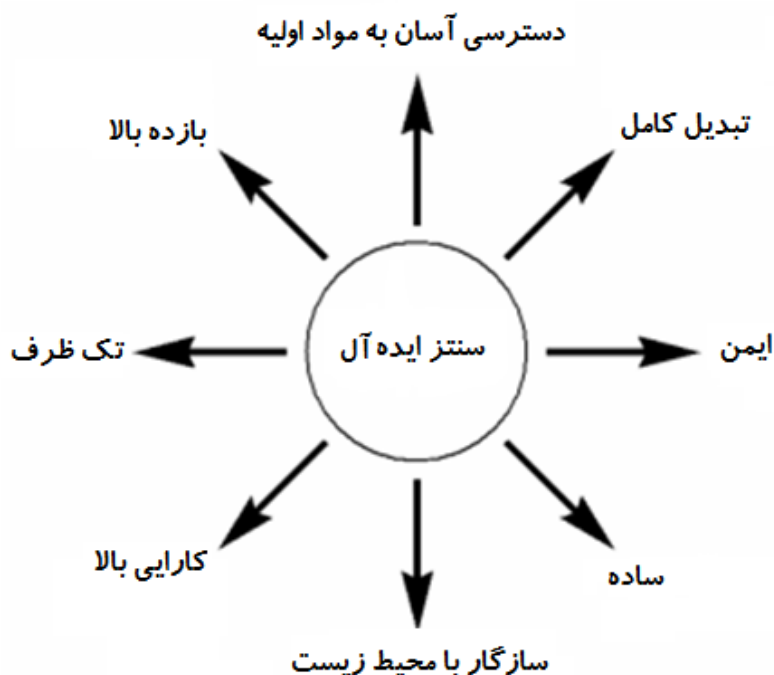
بر همین اساس در یکی دو دهه اخیر گروه‌های تحقیقاتی زیادی به دنبال دست یافتن به یک روش سنتز ایده آل^۴ بوده‌اند. سنتزی که ساده، تک ظرف و ایمن بوده، مواد اولیه آن در دسترس باشند، بازده و بهره‌وری اتمی بالایی داشته باشد. تمام شرایط این واکنش به طور مختصر در شکل ۱-۱ آمده است.

1-Multicomponent Reactions

2-Tandem Reaction

3-Strychnine

4-Ideal Synthesis



شکل ۱-۱: شرایط یک واکنش ایده آل

محققین در راستای دست یابی به چنین واکنش هایی اقدام به توسعه فرآیندهای چند مرحله-ایی برای ساخت مولکول های پیچیده نمودند که در طی آن نیازی به جداسازی مولکول های حدواسط هر مرحله نبود. چنین واکنش هایی را واکنش های پیاپی می نامند. این واکنش ها را می-توان به ۳ دسته تقسیم کرد:

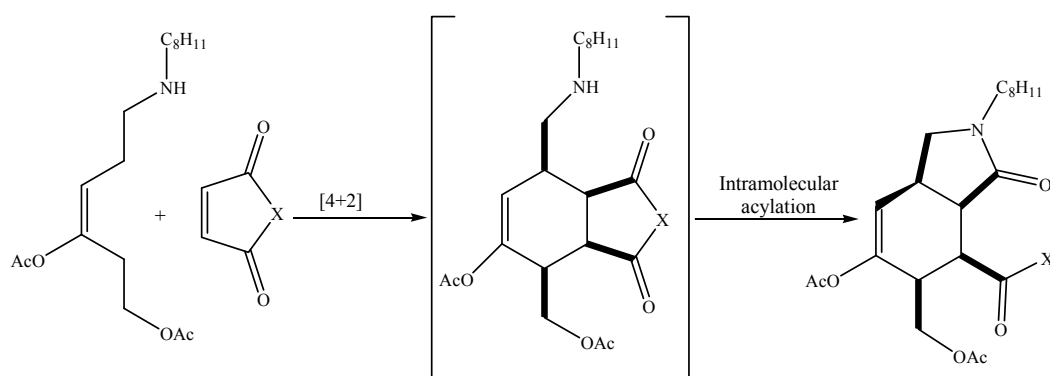
(۱) واکنش های آبشاری^۱ یا دومینو^۲

(۲) واکنش های متوالی^۳

(۳) واکنش های ترتیبی^۴

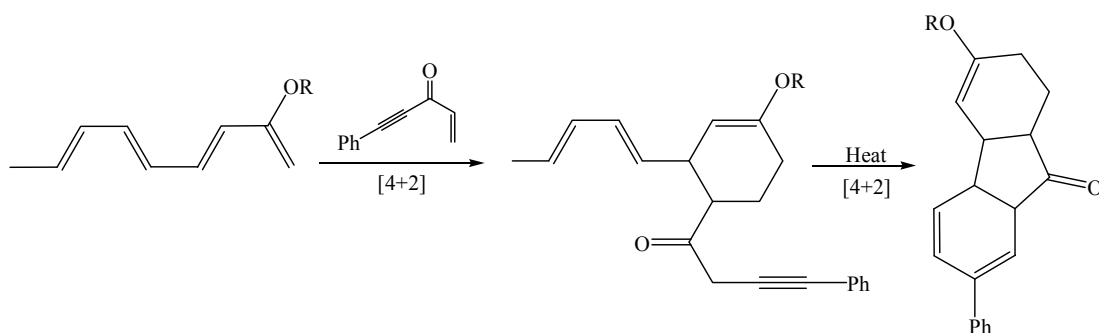
1-Cascade Reactions
2-Domino Reactions
3-Consecutive Reactions
4-Sequential Reactions

در واکنش های آبشاری (دومینو) هر مرحله واکنش سبب تغییرات ساختاری ضروری برای مرحله بعد می شود. واکنش کلی بدون نیاز به تغییر شرایط اولیه واکنش و یا افزایش واکنشگری اضافی پیش می رود. مولکولهای حدواسط در واکنش های آبشاری جداسازی نمی شوند. نمونه ایی از این واکنش ها در واکنش ۱-۱ آمده است.



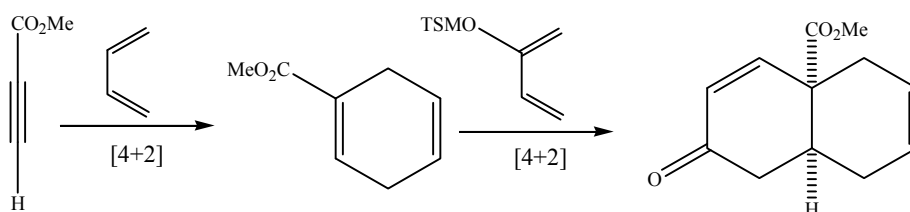
واکنش ۱-۱: مثالی از واکنش آبشاری

تفاوت واکنش های متوالی با آبشاری در امکان جداسازی حدواسط هاست. گونه حدواسط شامل گروه های عاملی مورد نیاز برای مرحله بعدی واکنش است. اما برای پیشرفت واکنش افزایش انرژی به شکل گرما یا نور برای فائق شدن بر سد انرژی فعالسازی نیاز است. در واکنش ۲-۱ نمونه ایی از این واکنش ها آورده شده است.



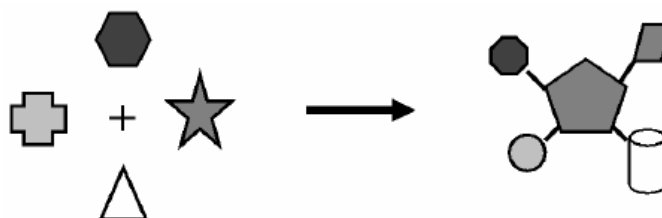
واکنش ۲-۱: مثالی از واکنش متوالی

اما در دسته سوم یعنی واکنش های ترتیبی گروه های عاملی تشکیل شده در مرحله اول واکنش بایستی قابلیت بکار گرفته شدن در مراحل بعدی واکنش را داشته باشند. این دسته از واکنش ها نیازمند اضافه کردن اجزاء بیشتری برای پیشرفت واکنش هستند. در این واکنش ها ممکن است بتوان حدواسط ها را جداسازی کرد، اما این یکی از شرط های لازم برای این گونه از واکنش ها نیست. نمونه ایی از این واکنش ها در واکنش ۱-۳ آمده است .



واکنش ۱-۳: مثالی از واکنش ترتیبی

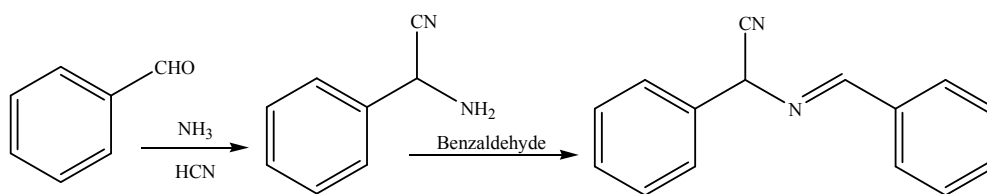
یکی از زیر شاخه های واکنش های ترتیبی پیاپی، واکنش های چند جزئی است. واکنش های چند جزئی به واکنش های تک ظرفی اطلاق می شود که در آن سه جزء یا بیشتر برای تشکیل یک محصول واحد با هم وارد واکنش می شوند و قسمت اعظم اتم های خود را در ساختار جدید به جا می گذارند (شکل ۱-۲). واکنش های چند جزئی که در طی آن یک مولکول کوچک همانند آب حذف می شود را "تراکم های چند جزئی" می نامند، [۲].



شکل ۱-۲: شمایی از واکنش چند جزئی

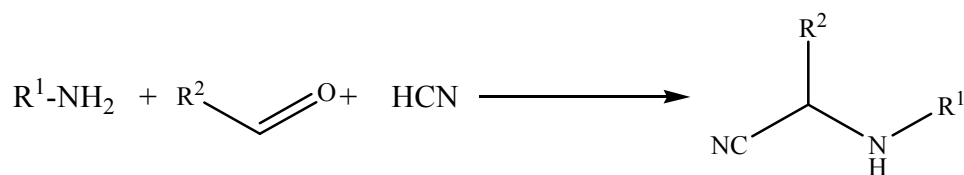
۱-۲) تاریخچه واکنش‌های چند جزئی:

اولین واکنش چند جزئی در ۱۸۳۸ توسط لارنت^۱ و گرهارت^۲ گزارش شد که بنزوئیل آزوتیدها^۳ را از بنزالدهید به دست آمده از روغن بادام تلخ و آمونیاک تهیه کردند. گرچه بازده واکنش آنها بسیار ناچیز بود اما همین اندک محصول دروازه های جدیدی بر روی دنیای شیمی گشود، (واکنش ۱-۴).



واکنش ۱-۴: اولین واکنش چند جزئی

شیمی واکنش‌های چند جزئی ۱۲ سال بعد یعنی در ۱۸۵۰ سال زمانی که استریکر^۴ واکنش خود را که روش عمومی ساخت آلفا-آمینوسیانیدها^۵ از آمونیاک، ترکیبات کربونیل و هیدروژن سیانید بود، معرفی کرد وارد مرحله تازه‌ایی شد، (واکنش ۱-۵) [۳].

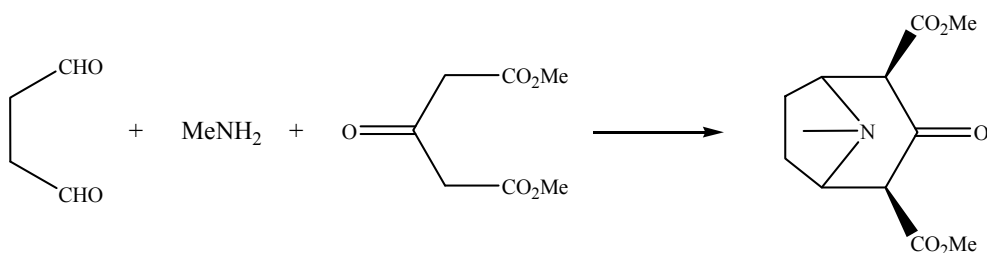


واکنش ۱-۵: واکنش استریکر

1-Laurent
2-Gerhart
3-Benzoylazotides
4- Strecker
5- α -Aminocyanides

در سال ۱۸۸۸ ساخت ترکیبات هتروسیکل هم بوسیله واکنش های چند جزئی آغاز شد و پس از آن واکنش های بسیاری در این حیطه معرفی شدند.

سنتز آلکالوئید تروپینون^۱ از سوکسینیک دی آلدهید، متیل آمین و دی متیل استون دی کربوکسیلات در ۱۹۱۷ توسط رایینسون اولین کاربرد مهم واکنش های چند جزئی در سنتز ترکیبات طبیعی محسوب می شود، [۱] (واکنش ۱-۶).



واکنش ۱-۶: سنتز آلکالوئید تروپینون

۱-۳) تقسیم بندی انواع واکنش های چند جزئی بر مبنای مکانیسم:

بر مبنای مکانیسم، واکنش های چند جزئی را به سه زیر گروه تقسیم بندی می کنند:

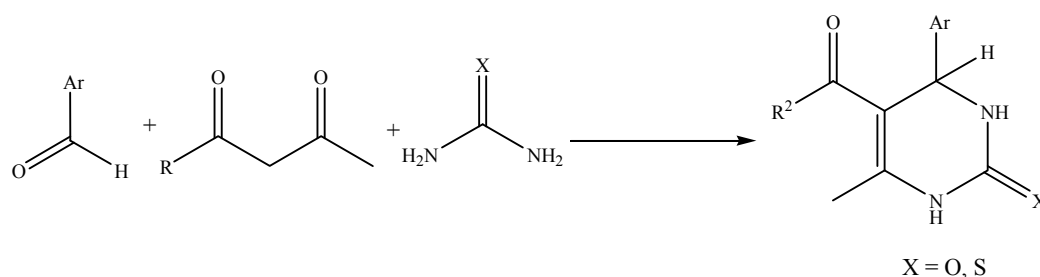
۱- واکنش های چند جزئی نوع اول:

در این نوع واکنش ها مواد اولیه، حدواسط ها و محصولات با هم در تعادلند. در این واکنش ها محصول بدست آمده اغلب به صورت مخلوط با حدواسط ها و مواد اولیه است. واکنش استریکر یک نمونه از این واکنش هاست.

۲- واکنش های چند جزئی نوع دوم :

این واکنش ها شامل یک زنجیره از واکنش های برگشت پذیر است که به یک مرحله واکنش های برگشت ناپذیر ختم می شوند و همین مرحله به پیشرفت واکنش ها کمک می کند. این مرحله آخر اغلب شامل یک واکنش شدیداً گرمازا همانند آروماتیک شدن، بسته شدن حلقه و ... است. واکنش بیجینلی^۱ یک نمونه از واکنش های این دسته محسوب می شود. البته لازم به ذکر است که برگشت ناپذیر بودن مرحله آخر مانع تشکیل محصولات جانبی نمی شود، [۲] (واکنش

(۷-۱)



واکنش ۷-۱: واکنش بیجینلی

۳- واکنش های چند جزئی نوع سوم :

این نوع واکنش ها که در میان سلول ها برای ساخت مواد بیوشیمیایی مسیری متعارف است شامل زنجیره‌ایی از واکنش ها می شود که همگی برگشت ناپذیرند. اما تعداد این گونه واکنش ها در شیمی بسیار نادر است، [۲]. در جدول ۱-۱ تقسیم بندی انواع واکنش های چند جزئی بر مبنای مکانیسم به صورت خلاصه آمده است .

جدول ۱-۱: انواع واکنش های چند جزئی

نوع واکنش	معادله کلی واکنش ها
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots\dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots\dots O \longrightarrow P$
III	$A + B \longrightarrow C \longrightarrow D \dots\dots O \longrightarrow P$

۱-۴) واکنش تراکمی چند جزئی بیجینلی:

در سال ۱۸۹۳، شیمیدان ایتالیایی، پیتر بیجینلی^۱ برای اولین بار واکنش تراکمی اتیل استوآستات، بنزآلدهید و اوره را در حضور یک اسید معدنی به عنوان کاتالیزور گزارش کرد. واکنش به وسیله گرم کردن مخلوطی از سه جزء حل شده در اتانول در حضور HCl به عنوان کاتالیزور انجام شد. محصول این سنتز سه جزئی تک ظرف که همگام با سرد کردن مخلوط واکنش ته نشین می شود ترکیب ۳و۴- دی هیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ان^۲ می باشد که جزء خانواده دی هیدرو پیریمیدین ها محسوب می گردد، [۴] (واکنش ۱-۷).

امروزه این واکنش به نام های "واکنش بیجینلی"، "تراکم بیجینلی" یا "سنتز دی-هیدروپیریمیدین بیجینلی" عنوان می شود. برای این ترکیبات هتروسیکل از مخفف DHPM استفاده می گردد.

در حالی که نمونه های اولیه این فرآیند تراکمی نوعاً شامل یک β -کتواستر، آلدهید آروماتیک و اوره بوده است، محدوده این سنتز هتروسیکل اکنون به طور قابل توجهی به وسیله

1- Pietro Biginelli
2-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

تغییر تمامی سه جزء سازنده گسترش یافته است و بدین وسیله امکان دسترسی به تعداد زیادی از مشتقات پیریمیدین فراهم گردیده است. به دلیل اهمیت واکنش های چند جزئی در شیمی سنتزی و خاصیت دارویی گزارش شده برای مشتقات دی هیدروپیریمیدین ها علاقه و افری به واکنش بیجینیلی وجود داشته و تعداد انتشارات سنتز دی هیدروپیریمیدین های جدید به طور پیوسته در حال رشد است، [۴].

در جدول ۱-۲ به اختصار مجموعه ایی از تلاش های انجام گرفته برای سنتز مشتقات DHPM

توسط کاتالیزورها و واکنشگرهای مختلف آورده شده است، [۵].

جدول ۱-۲: تعدادی از واکنشگرها و کاتالیزورهای به کار رفته در واکنش تراکمی بیجینیلی

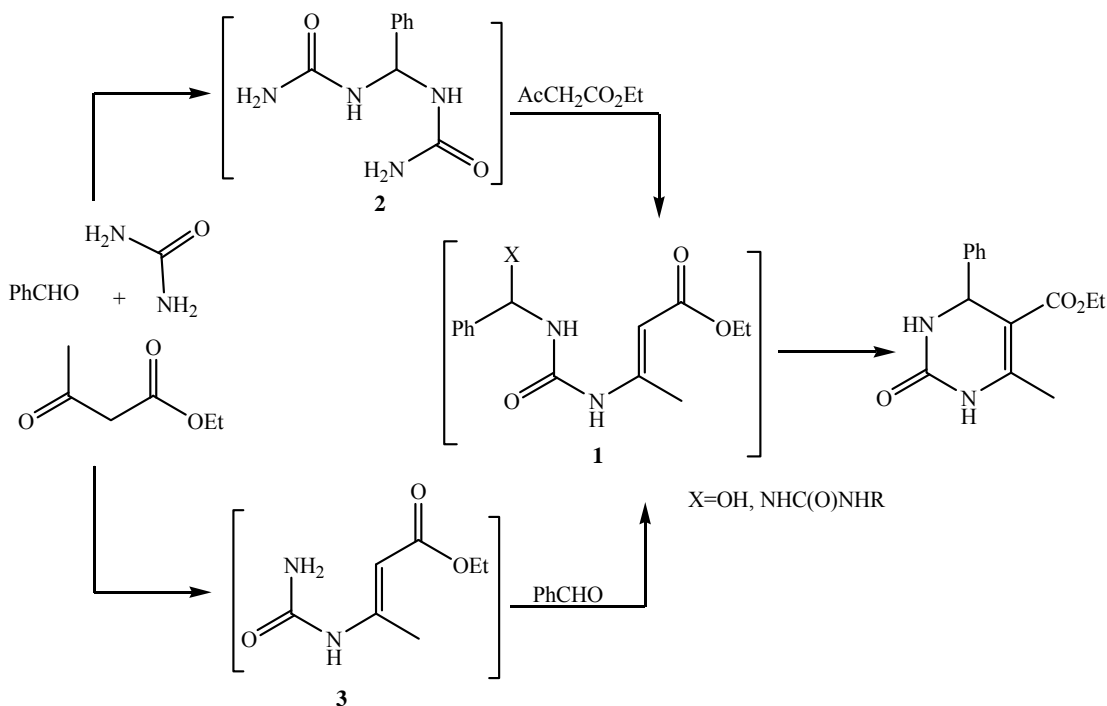
Al ₂ O ₃ (acidic) MWI/sf [۶]	HCl/MeOH [۱۶]	(NH ₄) ₂ HPO ₄ /sf [۲۶]	Sr(OTf) ₂ /sf [۳۶]
Bi(OTf) ₃ /MeCN [۷]	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ /MWI/sf [۱۷]	PhCH(Me)N Me ₂ BuBr [۲۷]	Zeolite E4a/EtOH [۳۷]
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ F ₂ metal halides [۸]	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ AcOH [۱۸]	P ₂ O ₅ /EtOH [۲۸]	ZnI ₂ /MeCN 300MPa [۳۸]
CdCl ₂ /MeCN [۹]	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ /MeCN [۱۹]	La(OTf) ₃ /100 °C [۲۹]	Zn(HSO ₄) ₂ /sf/90 °C [۳۹]
Ce(NO ₃) ₃ .6H ₂ O sf/80 °C [۱۰]	Binol-based phosphoricacids CH ₂ Cl ₂ /rt [۲۰]	Pr(MeSO ₃) ₃ /EtOH [۳۰]	Zn(OTf) ₂ /100 °C/sf [۴۰]
(n-C ₃ H ₇ PO ₂) ₃ AcOEt [۱۱]	I ₂ /Al ₂ O ₃ /MWI/sf [۲۱]	(L)-Proline/sf [۳۱]	Zn(NO ₃) ₂ /EtOH [۴۱]
CoCl ₂ . 6H ₂ O HCl/EtOH [۱۲]	In(OTf) ₃ /EtOH [۲۲]	Pyrazolidine dihydrochloride [۳۲]	ZrOCl ₂ . 8H ₂ O/sf [۴۲]
CuCl/BF ₃ . Et ₂ O/AcOH [۱۳]	Ionic liquids [۲۳]	Polyaniline salts & complexes [۳۳]	Yb (OTf) ₃ /4Åmol. sieves/THF [۴۳]
Si(OEt) ₄ /FeCl ₃ [۱۴]	LaCl ₃ .7H ₂ O/HCl/ EtOH [۲۴]	Silica-triflate/sf [۳۴]	Uronium hydrogen sulfates [۴۴]
Cu(NTf ₂) ₂ /H ₂ O/rt [۱۵]	H ₃ PO ₄ /PEG4000- linked acetoacetate sf/MWI [۲۵]	Silica sulfuric acid/[Bmim]Br 100 °C [۳۵]	TiCl ₄ /MgCl ₂ /CH ₃ OH [۴۵]

a MWI: microwave irradiation technique

b sf: solvent free conditions

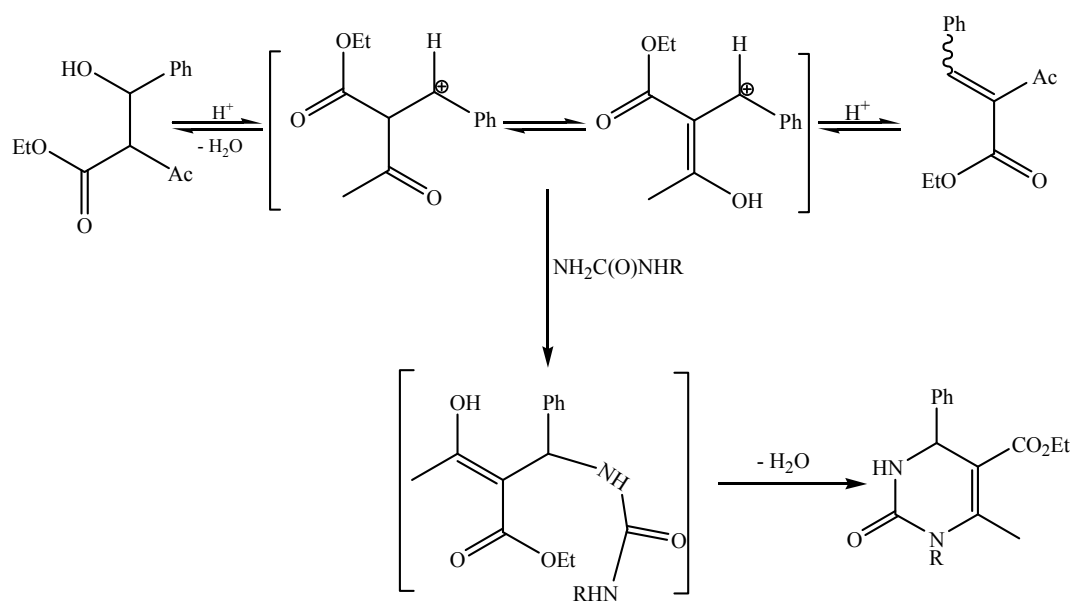
۱-۵) مطالعات و بررسی های مکانیسم واکنش بیجینیلی :

اولین تلاش برای درک مکانیسم واکنش بیجینیلی در دهه ۱۹۳۰ توسط فلوکر و همکاران انجام شد. آنها مولکول ۱ (شکل ۱-۳) را به عنوان حدواسط کلیدی واکنش در نظر گرفته و مسیر تشکیل برای آن لحاظ کردند. آنها معتقد بودند که این مولکول هم از بنزال بیس اوره ۲ و هم از اتیل-β-کربامیدوکروتونات ۳ بدست می آید. این نتیجه گیری بر مبنای توانایی ۲ و ۳ برای ترکیب شدن با جزء سوم واکنش استوار بود، [۵].



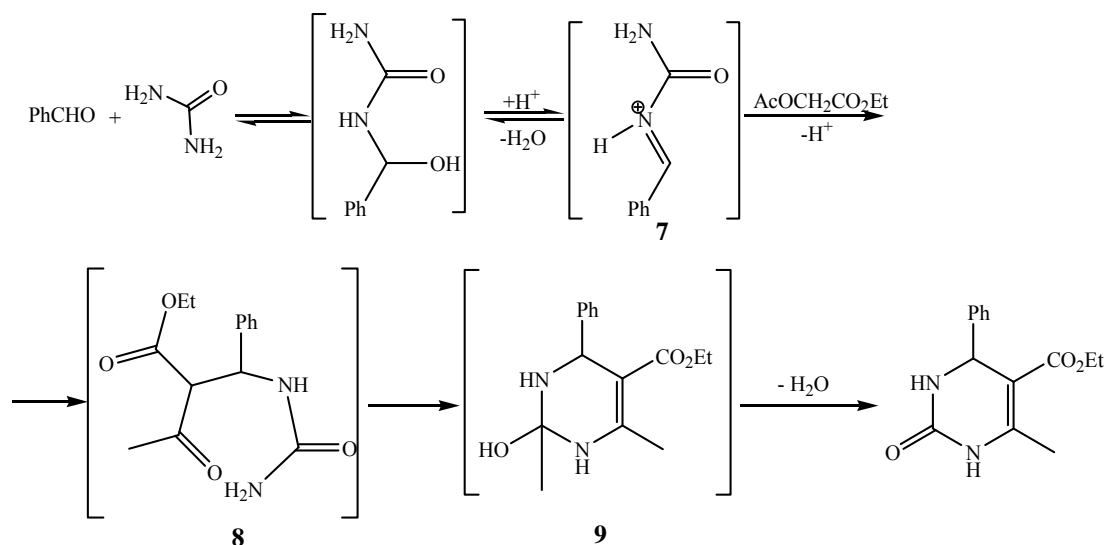
شکل ۱-۳: مکانیسم واکنش تراکمی بیجینیلی ارائه شده توسط فلوکر

در سال ۱۹۷۳ سویئت و فیسکیس نظر دیگری ارائه دادند. آنها مرحله اول واکنش را حاصل تراکم بین آلدهید و اتیل استواسات در نظر گرفتند و همین مرحله را مرحله تعیین کننده سرعت دانستند. امروزه با ارائه دلایل متعدد اشتباه بودن این مکانیسم محرز شده است، [۵] (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴: مکانیسم ارائه شده توسط سویث و فیسکیس

اما مکانیسمی که در حال حاضر برای واکنش بیجینلی مورد تایید است در سال ۱۹۹۷ توسط کیپ و بر مبنای مطالعات ^{13}C و 1H NMR بدست آمده است. او یون N-آسیلینوم ۷ را به عنوان حدواسط کلیدی واکنش معرفی کرد. که این حدواسط در طی واکنش با β -کتواستر، مولکول خطی ۸ را می دهد. این مولکول طی یک فرآیند حلقه زائی گونه ۹ را پدید می آورد و در نهایت با یک مرحله آگیری محصول بدست می آید، [۵] (شکل ۱-۵).



شکل ۱-۵: مکانیسم ارائه شده توسط کیپ

۱-۶) اثرات بیولوژیکی و داروئی دی هیدروپیریمیدینون‌ها (DHPMs)

در دهه گذشته محدوده وسیعی از خواص بیولوژیکی شامل اثرات ضد باکتری، ضد قارچ، اثرات ضد ویروس، ضد التهاب و خاصیت آنتی اکسیدانی برای مشتقات پیریمیدین گزارش و بررسی شده است. اخیراً مشخص شده که بعضی از مشتقات دی هیدروپیریمیدینون که در شکل ۱-۶ آورده شده به عنوان داروهای خوراکی ضد فشار خون و ضد تنش عمل می کنند، [۵].

موناسترول^۱ که از نظر ساختمانی بسیار ساده است به عنوان یک مولکول خنثی قابل نفوذ به سلول، به طور ویژه از ساخته شدن پروتئین Eg₅ در مرحله میتوز تقسیم سلولی جلوگیری کرده و زمینه مناسبی برای ساخت داروهای ضد سرطان جدید فراهم کرده است.

علاوه بر مشتقات سنتز دی هیدروپیریمیدینون، تعدادی فرآورده طبیعی از آلکالوئیدهای دریایی با اثرات بیولوژیکی جالب جداسازی شده‌اند که شامل هسته دی هیدروپیریمیدینون-۵-

1-Monastrol