



۱۵۸۲۹ - ۲۰۲۹ - ۱



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

سنتز جدید و تک‌ظرف ۵- (۳-۳) - هیدروکسی-۴،۱- دی‌اکسو-۴،۱- دی

هیدروفتالن-۲- (ایل)-۲- اکسو-۳- ایندولینیل) پیریمیدین-۲،۴،۶-

( $5H,3H,8H$ ) - تری‌اون‌ها

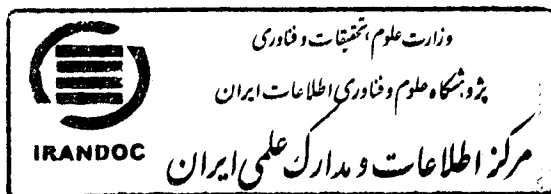
استاد راهنما

دکتر عباس رحمتی

پژوهشگر

کبری وکیلی

آبان ماه ۱۳۸۹



۱۵۸۲۲۹

۱۳۹۰/۳/۱۶

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



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی خانم کبری

وکیلی

تحت عنوان

سنتز جدید و تک ظرف ۵- (۳-۳) - هیدروکسی - ۱،۴ - دی اکسو - ۱،۴ - دی

هیدرو نفتالن - ۲ - ایل - ۲ - اکسو - ۳ - ایندولینیل پیریمیدین - ۲،۴،۶ -

( $5H, 3H, 8H$ ) - تری اونها

در تاریخ ۱۳۸۹/۸/۱۰ توسط هیات داوران زیر بررسی و با درجه‌ی عالی ..... به تصوب نهایی رسید.

امضاء

با مرتبه علمی استادیار

دکتر عباس رحمتی

استاد راهنمای پایان نامه

امضاء

با مرتبه علمی استادیار

دکتر حسن زالی بوئینی

استاد داور داخل گروه

امضاء

با مرتبه علمی استادیار

دکتر علیرضا کریمی

استاد داور خارج از گروه

امضاء مدیر گروه

پاس

پروردگارم را

که هرگز از توان قاصر بنده اش در عبادت او مایوس نگشت و

آسمان لطفش چتر همتم شد

خانواده عزیزم

که ایستادگی ام بر پشتوانه آنان استوار است

استاد گرامی دکتر عباس رحمتی

که با اندیشمندی و صبوری ایشان هدایت این پژوهش به انجام رسید

تقدیم بہ مادر او کہ

کرمی مهرش نخط نخط ہمراہم بود

تقدیم بہ پدر ہر چند

دست سرد خاک اور از من ربود

تقدیم بہ سینا، تقدیم بہ سارا کہ در این مسیر

گام بہ گام، در کنار من از کودکی بہ نوجوانی رسیدند

## چکیده

واکنش‌های چند جزئی، به دلیل کارایی فراوان هم چون تهیه ساده، همگرایی و سهولت اجرا از بهترین ابزارها در شیمی تلفیقی است. بنابراین طراحی واکنش‌های چند جزئی جدید توجه بسیاری را در کار گروه‌های کشف دارو، سنتزهای آلی و علم مواد، به خود جلب کرده است. رشد سریع واکنش‌های چند جزئی جدید دلیلی بر این مدعاست. ترکیبات حاوی حلقه پیریمیدین نقش مهمی در برخی سیستم‌های بیولوژیکی بازی می‌کنند. مشتقات آلکیل باربیتوریک‌اسید در گستره وسیعی به منظور تهیه پیش ماده‌های دارویی و محصولات صنعتی استفاده می‌شود. هم چنین ثابت شده است که اکس‌ایندها مکانیسم ویژه‌ای در اعمال فعالیت‌های دارویی دارند. به دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی اکس‌ایندها و باربیتوریک‌اسیدها، ما آن‌ها را انتخاب کرده‌ایم تا با ترکیب‌شان از طریق تشکیل پیوند مناسب کربن-کربن، ملکول‌های هیبریدی جدید بسازیم. استفاده از آب به عنوان بهترین حلال، فواید فوق‌العاده‌ای هم چون حلال سبز بودن را ارائه می‌دهد.

در این پایان‌نامه تراکم تک ظرف و سه جزئی مشتقات باربیتوریک‌اسید، ۲-هیدروکسی نفتوکینون و آیزاتین‌های مختلف با نسبت مولی ۱:۱:۰/۹ و در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک‌اسید (۲۰٪ مولی) در حلال آب در  $90^{\circ}\text{C}$  انجام گردید و واکنش در مدت زمان ۲۴ ساعت کامل شد، تا ترکیبات جدید ۵-(۳-۳-هیدروکسی-۴،۱-دی‌اکسو-۴،۱-دی‌هیدرونیفتالین-۲-ایل)-۲-اکسو-۳-یندولینیل پیریمیدین-۶،۴،۲-(۵H,۳H,۱H)-تری‌اون‌ها با بازده ۹۲٪-۶۰ بدست آیند. طیف‌های FT-IR، Mass،  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$  تشکیل محصولات تهیه شده را به خوبی تأیید می‌کنند.

در ادامه امکان انجام این سنتز تحت تابش ریزموج در شرایط مشابه بررسی گردید و همان محصولات با بازده خوب در مدت زمان ۲ دقیقه تهیه شدند. به طوری که در جدول (۳-۸) دیده می‌شود، استفاده از تابش ریزموج زمان را کوتاه‌تر و بازده را بالاتر می‌برد.

**کلید واژه‌ها:** تک ظرف، واکنش سه جزئی، پیریمیدین تری‌اون (باربیتورات‌ها)، اکس‌ایندها،

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول : مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده</b>	
۱-۱- مقدمه.....	۱
۲-۱- واکنش‌های چند جزئی.....	۲
۳-۱- ساختار و خواص باریتوریک‌اسید.....	۳
۱-۳-۱- توتومری‌های باریتوریک‌اسید.....	۵
۲-۳-۱- اثرات استخلاف بر تعادلات انول-کتو باریتوریک و تیوباریتوریک‌اسید.....	۶
۳-۳-۱- پیوندهای هیدروژنی باریتوریک و تیوباریتوریک‌اسید.....	۶
۴-۳-۱- شکل‌های رزونانسی نمک باریتوریک‌اسید.....	۸
۴-۱- خواص دارویی باریتوریک‌اسید.....	۹
۵-۱- روش‌های ساخت باریتوریک‌اسیدها.....	۱۰
۶-۱- واکنش‌های باریتوریک‌اسید.....	۱۳
۱-۶-۱- واکنش PVC و باریتوریک‌اسید.....	۱۳
۲-۶-۱- واکنش‌های تشکیل کمپلکس باریتوریک‌اسید.....	۱۳
۳-۶-۱- واکنش تراکمی باریتوریک‌اسید با آلدهیدها و کتون‌ها.....	۱۵
۴-۶-۱- واکنش تراکمی باریتوریک‌اسید با کربودی‌امید.....	۱۷
۵-۶-۱- واکنش‌های C-آلکیل‌دار کردن باریتوریک‌اسید.....	۱۸
۶-۶-۱- تهیه مشتقات اسپایرو باریتوریک‌اسید.....	۲۰
۷-۶-۱- کربونیل‌زدایی از مشتقات باریتوریک‌اسید.....	۲۲
۸-۶-۱- واکنش‌های چند جزئی باریتوریک‌اسید.....	۲۳
۷-۱- آکس‌ایندول.....	۲۵
۸-۱- اهمیت حلال آب در واکنش‌های شیمی‌آلی.....	۳۱
۹-۱- هدف تحقیق.....	۳۲
<b>فصل دوم : بخش تجربی</b>	
۱-۲- مقدمه.....	۳۳
۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده.....	۳۴



۳۴	۱-۲-۲- طیف‌سنج رزونانس مغناطیسی هسته (NMR).....
۳۴	۲-۲-۲- طیف‌سنج فرسرخ (IR).....
۳۴	۳-۲-۲- دستگاه نقطه ذوب.....
۳۴	۴-۲-۲- طیف‌سنج جرمی (Mass).....
۳۴	۵-۲-۲- دستگاه ریزموج (MW).....
۳۵	۳-۲- مواد مورد استفاده.....
۳۵	۴-۲- جداسازی و خالص‌سازی محصولات.....
۳۵	۵-۲- تهیه تک‌ظرف ترکیب ۵- (۳-۳)- هیدروکسی-۴،۱- دی‌اکسو-۴،۱- دی‌هیدرونیفتالن-۲- (ایل)-۲- اکسو-۳- ایندولینیل) پیریمیدین-۶،۴،۲- ( $5H, 3H, 1H$ )- تری‌اون از طریق واکنش سه‌جزئی باربیتوریک‌اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی.....
۳۵	۱-۵-۲- شناسایی ساختار نمونه جداسازی شده.....
۳۵	۲-۵-۲- بهینه‌سازی شرایط واکنش.....
۳۶	۱-۲-۵-۲- بهینه‌سازی دمای واکنش.....
۳۶	۲-۲-۵-۲- بهینه‌سازی زمان واکنش.....
۳۶	۳-۲-۵-۲- بهینه‌سازی نسبت مولی واکنش دهنده‌ها.....
۳۶	۴-۲-۵-۲- بهینه‌سازی مقدار کاتالیزگر.....
۳۷	۵-۲-۵-۲- بهینه‌سازی نوع حلال.....
۳۷	۶-۲- روش عمومی تهیه تک‌ظرف ترکیبات ۵- (۳-۳)- هیدروکسی-۴،۱- دی‌اکسو-۴،۱- دی‌هیدرونیفتالن-۲- (ایل)-۲- اکسو-۳- ایندولینیل) پیریمیدین-۶،۴،۲- ( $5H, 3H, 1H$ )- تری‌اون‌ها از طریق واکنش سه‌جزئی مشتقات باربیتوریک‌اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی.....
۳۷	۷-۲- اجرای واکنش‌های دو‌جزئی به منظور بررسی چگونگی مکانیسم واکنش سه‌جزئی باربیتوریک‌اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی.....
۳۸	۱-۷-۲- واکنش دو‌جزئی باربیتوریک‌اسید و آیزاتین در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی.....

- ۲-۷-۲- واکنش دو جزئی آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی ..... ۳۹
- ۲-۷-۳- واکنش دو جزئی محصول بدست آمده از قسمت (۲-۷-۲) و باربیتوریک اسید در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی ..... ۳۹
- ۲-۸- تهیه تک ظرف ترکیب ۵- (۳-۳)- هیدروکسی- ۴،۱- دی اکسو- ۴،۱- دی هیدرو نفتالن- ۲- ایل)- ۲- اکسو- ۳- ایندولینیل) پیریمیدین- ۶،۴،۲- ( $\Delta H, 3H, 1H$ )- تری اونها از طریق واکنش سه جزئی باربیتوریک اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک اسید در حلال آب تحت تابش ریزموج ..... ۴۰
- ۲-۹- بررسی چگونگی پیشرفت واکنش سه جزئی باربیتوریک اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزور پاراتولون سولفونیک اسید تحت تابش ریزموج بدون حلال ..... ۴۰

## فصل سوم : بحث و نتیجه گیری

- ۳-۱- مقدمه ..... ۴۲
- ۳-۲- بررسی نتایج حاصل از بهینه سازی شرایط واکنش تک ظرف و سه جزئی باربیتوریک اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون تحت شرایط حرارتی در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک اسید در حلال آب ..... ۴۳
- ۳-۲-۱- نتایج حاصل از بهینه کردن دما ..... ۴۳
- ۳-۲-۲- نتایج حاصل از بهینه کردن زمان ..... ۴۴
- ۳-۲-۳- نتایج حاصل از بهینه کردن نسبت مولی واکنش گر ها ..... ۴۴
- ۳-۲-۴- نتایج حاصل از بهینه کردن مقدار کاتالیزگر ..... ۴۵
- ۳-۲-۵- نتایج حاصل از بهینه کردن نوع حلال ..... ۴۶
- ۳-۳- بررسی نتایج حاصل از ساخت ۵- (۳-۳)- هیدروکسی- ۴،۱- دی اکسو- ۴،۱- دی هیدرو نفتالن- ۲- ایل)- ۲- اکسو- ۳- ایندولینیل) پیریمیدین- ۶،۴،۲- ( $\Delta H, 3H, 1H$ )- تری اونها با اجرای واکنش تک ظرف و سه جزئی مشتقات باربیتوریک اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون تحت شرایط حرارتی در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک اسید در حلال آب ..... ۴۷
- ۳-۵- مکانیسم پیشنهادی ..... ۵۲
- ۳-۶- نتایج حاصل از اجرای واکنش های دو جزئی به منظور بررسی چگونگی مکانیسم واکنش سه جزئی باربیتوریک اسید، آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولون سولفونیک اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی ..... ۵۵

۳-۶-۱- نتایج حاصل از واکنش باربیتوریک اسید و آیزاتین در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن سولفونیک اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی .....	۵۵
۳-۶-۲- نتایج حاصل از واکنش آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن سولفونیک اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی .....	۵۶
۳-۶-۳- نتایج حاصل از واکنش محصول قسمت (۲-۷-۲) و باربیتوریک اسید در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن سولفونیک اسید در حلال آب تحت شرایط حرارتی .....	۵۷
۳-۷- بررسی نتایج حاصل از تهیه تک ظرف ترکیب ۵- (۳-۳)- هیدروکسی-۴،۱- دی اکسو-۴،۱- دی هیدرو نفتالن-۲- (۲- ایل)-۲- اکسو-۳- ایندولینیل) پیریمیدین-۶،۴،۲- ( $5H, 3H, 1H$ )- تری اونها از طریق واکنش سه جزئی باربیتوریک اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن سولفونیک اسید در حلال آب تحت تابش ریزموج .....	۵۸
۳-۸- بررسی نتایج حاصل از واکنش سه جزئی باربیتوریک اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن سولفونیک اسید بدون حلال تحت تابش ریزموج .....	۶۰
۳-۹- نتیجه گیری .....	۶۱
۳-۱۰- نقاط ذوب و داده های طیفی محصولات .....	۶۲
<b>فصل چهارم : طیفها</b> .....	۶۷
منابع و مأخذ .....	۸۲

## فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۳- بررسی اثر دما بر واکنش باربیتوریک‌اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۴۳
جدول ۲-۳- بررسی اثر زمان بر واکنش باربیتوریک‌اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۴۴
جدول ۳-۳- بررسی اثر نسبت مولی واکنش‌گرها بر واکنش باربیتوریک‌اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۴۵
جدول ۳-۴- بررسی اثر مقدار کاتالیزگر بر واکنش باربیتوریک‌اسید و آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۴۶
جدول ۳-۵- واکنش باربیتوریک‌اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۴۸
جدول ۳-۶- واکنش تیوباربیتوریک‌اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۵۰
جدول ۳-۷- واکنش $N,N$ -دی‌متیل‌باربیتوریک‌اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب.....	۵۱
جدول ۳-۸- واکنش باربیتوریک‌اسید و مشتقات آیزاتین و ۲- هیدروکسی‌نفتوکینون در حضور کاتالیزگر پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید در حلال آب تحت تابش ریزموج.....	۵۸

Ac	acetyl
acac	acetylacetonato
AcOH	acetic acid
Ac <sub>2</sub> O	acetic anhydride
Ar	aryl
BBB	5-( <i>m</i> -benzyloxy)benzylbar-bituric
BB-4CR	Bucherer–Bergs four-component reaction
Bn	benzyl
BTEAC	benzyltriethylammonium chloride
Bu	<i>n</i> -butyl
COD	cycloocta-1,5-diene
Cp	Cyclopentadi-eneyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DABA	5-diaminomethylenebarbiturates
DFT	Density Functional Study
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
Et	ethyl
H-4CR	Hantzsch four-component reaction
HIV	human immunodeficiency virus
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
MCR <sub>s</sub>	multicomponent reactions
Me	methyl
min	minute
MRI	magnetic resonance imaging
MW	Microwave
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
P-3CR	Passerini three-component reaction
PEG	poly(ethylene glycol)
Ph	phenyl
PTF	Protein farnesyltransferase
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
PVC	Poly(vinyl chloride)
Py	pyridine
r.t.	room temperature
RCM	ring-closing metathesis

S-3CR	Strecker three-component reaction
t-Bu	<i>tert</i> - butyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TLC	Tin lyer chromatography
UV	ultraviolet

## فصل اول

### مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

#### ۱-۱- مقدمه

امروزه ارزش اصلی یک روش مؤثر و کارآمد برای ساختن ترکیبات شیمیایی، کاستن پیچیدگی آن است. هم چنین روش‌های مدرن بایستی نیازهای محیط ما را برآورده کنند. این نیازها عمدتاً حفاظت از منابع طبیعی و اجتناب از کاربرد مواد سمی می‌باشند. نتایج چنین روش‌هایی از نظر اقتصادی نیز سودمند هستند، زیرا از به هدر رفتن زمان و مواد اولیه جلوگیری می‌کنند. در یک فرآیند ایده‌آل بایستی واکنش بدون افزایش مواد یا کاتالیزگر اضافی و یا تغییر شرایط فیزیکی انجام شود. علاوه بر این روش‌های مدرن به گونه‌ای برنامه‌ریزی می‌شوند که در آن‌ها با اجرای یک مرحله چندین پیوند شیمیایی تشکیل شود. چنین ویژگی‌هایی را می‌توان در واکنش‌های چند جزئی یافت. این واکنش‌ها به طور طبیعی از بدو خلقت در بافت‌های گیاهی و جانوری موجودات انجام می‌شده است. این در حالی است که دانش بشری کاربرد این روش را جهت ساخت ترکیبات شیمیایی، از قرن نوزدهم ابداع نموده و تا به امروز پیشرفت‌های بسیاری در این زمینه بدست آورده است.

## ۱-۲- واکنش‌های چند جزئی

تبدیلات شیمیایی که در آن‌ها برای تشکیل محصول، بیش از دو ماده‌ی آغازگر به کار می‌روند را واکنش‌های چند جزئی (MCRs) نام گذاری کرده‌اند. در این واکنش‌ها عموماً همه مواد در یک ظرف تحت شرایط فیزیکی مشابه قرار می‌گیرند. در چنین تبدیلاتی تغییر شکل مواد از الگوی ویژه‌ای پیروی می‌کنند، یعنی پشت سر هم و یکی پس از دیگری انجام می‌شوند. زمانی که چندین ماده در کنار هم هستند، نه تنها مولکول‌های پیچیده بسیار سریع ساخته می‌شوند، بلکه در حقیقت احتمال تشکیل آنالوگ‌های مختلف وجود دارد. تنوع ترکیبات و دسترسی آسان به اغلب آن‌ها، هم چنین استفاده از تکنولوژی‌های جدید، باعث می‌شود که واکنش‌های چند جزئی را بتوان به عنوان یک ابزار بسیار مهم جهت کشف روش‌های پشرفته فرآوری داروها، معرفی نمود [۱]. با بررسی اغلب تحقیقات، واکنش‌های چند جزئی در سه نوع متفاوت دسته‌بندی می‌شوند [۲]:

○ نوع (I)، واکنش‌هایی که تمامی مراحل آن برگشت پذیرند.

○ نوع (II)، واکنش‌هایی که تمامی مراحل آن، به استثنای مرحله نهایی برگشت پذیرند.

○ نوع (III)، واکنش‌هایی که تمامی مراحل آن برگشت ناپذیرند.

نوع (I) واکنش‌های چند جزئی، معمولاً واکنش آمین‌ها با ترکیبات کربونیل‌دار و اسیدهای ضعیف است. وقتی که واکنش‌ها در تمامی مراحل تعادلی باشند، عموماً محصول با درجه خلوص پایین و بازده کم تهیه می‌شود. در نوع (II) واکنش‌های چند جزئی، محصول نهایی که تشکیل می‌شود، پایدار است. به دلیل وجود یک مرحله‌ی برگشت ناپذیر نهایی، تعادل به سمت تولید محصول جابه‌جا می‌شود. در نتیجه اغلب این نوع واکنش‌ها محصولات خالص با بازده‌های بالا می‌دهند. به عنوان مثال، واکنش‌های چند جزئی شامل ایزوسیانیدها را می‌توان نام برد. در مورد واکنش‌های چند جزئی نوع (III) مثال‌های اندکی برای ساخت ترکیبات آلی دیده شده است، در حالی که ترکیبات بیوشیمیایی در طبیعت، عمدتاً توسط چنین تغییر شکل‌هایی ساخته می‌شوند [۳].

تاریخ واکنش‌های چند جزئی با ابداع واکنش استرکر<sup>۱</sup> (S-3CR) که همان تشکیل  $\alpha$ -آمینوسیانیدها از آمونیاک، ترکیبات کربونیل‌دار و هیدروژن‌سیانید بود، رسماً به سال ۱۸۵۰ برمی‌گردد [۴]. در ۱۸۸۲ واکنش سنتز هانش<sup>۲</sup> (H-4CR) که ساخت ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها بود، به وسیله تراکم آمین‌ها، آلئیدها و ترکیبات ۳،۱-دی‌کربونیل اجرا شد [۵].

<sup>۱</sup> Strecker

<sup>۲</sup> Hantzsch synthesis



حدود ۲۵ سال بعد، در ۱۹۱۷ رابینسون<sup>۱</sup> آلکالوئید تروپینون<sup>۲</sup> را با استفاده از یک واکنش سه جزئی تهیه نمود [۶]. در واقع این نزدیکترین عملکرد واکنش‌های چند جزئی برای ساخت محصولات طبیعی بوده است [۷]. اولین واکنش‌های چند جزئی ایزوسانیدها در ۱۹۲۱ توسط پاسرینی<sup>۳</sup> (P-3CR) گزارش شده [۸] و هر ساله بر تنوع این نوع واکنش‌ها افزوده شده است. از دیگر واکنش‌های چند جزئی قدیمی می‌توان به ساخت  $\alpha$ -آمینواسیدها (به روش غیر طبیعی) توسط باچریر-برگزر<sup>۴</sup> (BB-4CR) اشاره کرد که اولین بار در ۱۹۲۹ گزارش شده است [۹]. در سال‌های اخیر تعداد زیادی از واکنش‌های چند جزئی جدید ارائه شده است. از جمله این روش‌ها می‌توان به انواع دومینو<sup>۵</sup> سه جزئی [۱۰]، نوناگل-هترودیلازآلدر [۱۱]، زنجیره رادیکالی [۱۲] و هم چنین واکنش‌های چند جزئی پتاسیس<sup>۶</sup> [۱۳] اشاره کرد. این روش‌ها با موفقیت جهت ساخت ترکیبات آلی در همی زمین‌ها گسترش یافته‌اند.

### ۱-۳- ساختار و خواص باریتوریک اسید

باریتوریک اسید با نام شیمیایی ۶،۴،۲-( $\delta H, \beta H, \alpha H$ ) پیریمیدین تری‌اون، یک آمید حلقوی است که دارای دو اتم هیدروژن فعال بر روی C $\delta$  است. این هیدروژن‌ها بر روی C $\alpha$  نسبت به دو گروه کربونیل قرار دارند. ساختار مولکولی باریتوریک اسید در شکل (۱-۱) نمایش داده شده است. این ترکیب در گستره وسیعی جهت ساخت پیش‌ماده‌های دارویی [۱۴]، شناساگرها [۱۵]، صنایع نساجی [۱۶] و پلیمرها [۱۷] استفاده می‌شود. هم نام‌های دیگر آن عبارتند از: ۶،۴،۲-( $\delta H, \beta H, \alpha H$ ) پیریمیدین تری‌اون؛ ۶،۴،۲-تری‌اکسی پیریمیدین؛ ۶،۴،۲-تری‌هیدروکسی پیریمیدین؛ ۶،۴،۲-تری‌هیدروکسی-۳،۱-دی‌آزین؛ ۶،۴،۲-پیریمیدین تری‌اون و ۶-هیدروکسی اوراسیل<sup>۷</sup>. باریتورات‌های تجاری موجود عبارتند از: آموباربتال<sup>۸</sup>، آپروباربتال<sup>۹</sup>، بوتالبتال<sup>۱۰</sup>، هگزوباربتال<sup>۱۱</sup>، مفوباربتال<sup>۱۲</sup>.

<sup>1</sup> Robinson

<sup>2</sup> Tropinone

<sup>3</sup> Passerini

<sup>4</sup> Bucherer-Bergs

<sup>5</sup> Domino

<sup>6</sup> Petasis

<sup>7</sup> Hydroxyuracil

<sup>8</sup> Amobarbital

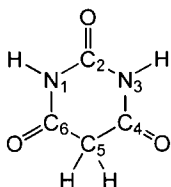
<sup>9</sup> Aprobarbital

<sup>10</sup> Butabarbital

<sup>11</sup> Hexobarbital

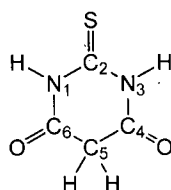
<sup>12</sup> Mephobarbital

پنتوباریتال<sup>۱</sup>، فنوباریتال<sup>۲</sup>، سکوباریتال<sup>۳</sup>، تالبوتال<sup>۴</sup> و تیوباریتال<sup>۵</sup>.



شکل ۱-۱

تیوباریتوریک اسید از جایگزین شدن گوگرد با اکسیژن متصل به C۲ گروه کربونیل بدست می آید. ساختار مولکولی تیوباریتوریک اسید در شکل (۱-۲) نمایش داده شده است. تیوباریتوراتها اثراتی مشابه با باریتوراتها دارند.

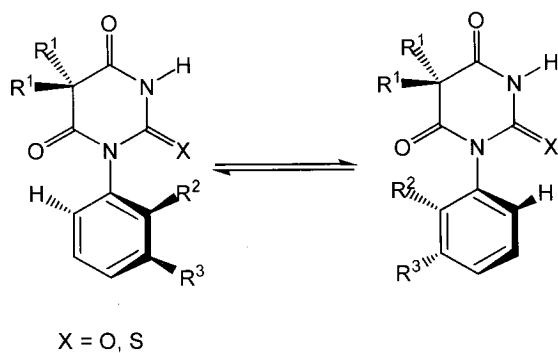


شکل ۲-۱

به طور معمول با ورود یک استخلاف کایرال روی موقعیت C۵ حلقه، مشتق باریتوریک اسید کایرال بدست می آید. اما مشتقات ۵،۵-دی متیل-۱-(۰-آریل) باریتوریک و تیوباریتوریک اسید دارای نوع خاصی از ایزومری نوری هستند (شکل ۱-۳). زمانی که چرخش حول پیوند یگانه بین دو حلقه امکان پذیر نباشد، این نوع ایزومری نوری بوجود می آید. زیرا دو ترکیب بر هم منطبق نیستند و برای تبدیل آنها به یکدیگر بایستی انرژی مصرف کرد.

<sup>1</sup> Pentobarbital  
<sup>2</sup> Phenobarbital  
<sup>3</sup> Secobarbital  
<sup>4</sup> Talbutal  
<sup>5</sup> Thiobarbital

دوگان<sup>۱</sup> و اوگاز<sup>۲</sup> انرژی مرزی جهت تبدیل انانتیومرها به یکدیگر و راسمیزه شدن ترکیبات استخلاف شده اکسو را  $102/8 \text{ J/mol}$  تعیین کرده‌اند. این در حالی است که انرژی لازم برای تبدیل انانتیومرهای مشتقات تیو به میزان  $13/3 \text{ kJ/mol}$  بیشتر بوده است [۱۸].



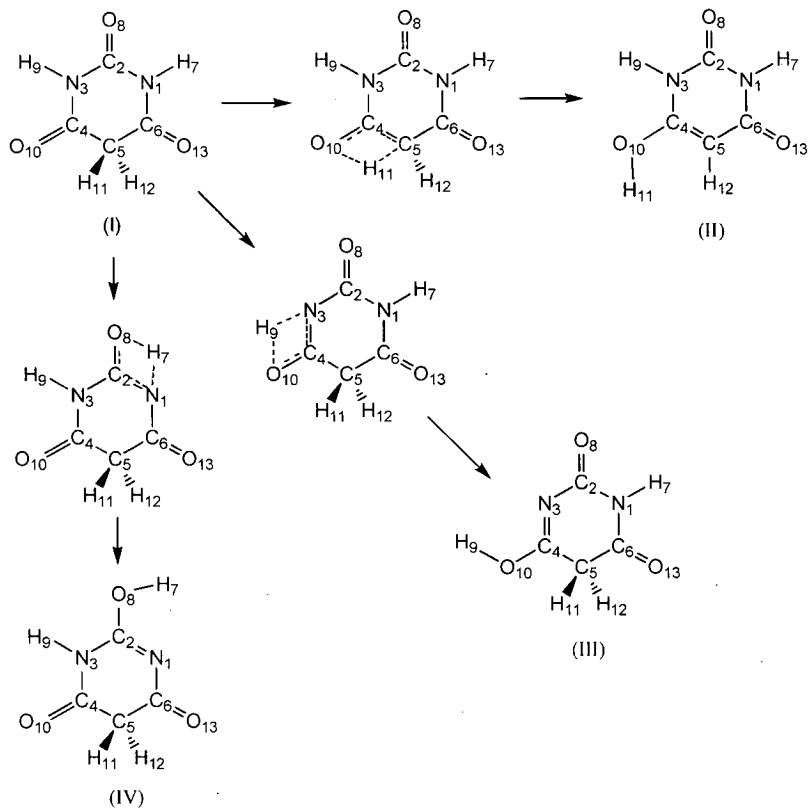
شکل ۱-۳

### ۱-۳-۱- توتومری‌های باربیتوریک‌اسید

باربیتوریک‌اسید توتومری انول-کتو از خود نشان می‌دهد. مهم‌ترین شکل‌های توتومری آن ابتدا تری‌کتون (شکل ۱-۴-۱) و سپس ۴-هیدروکسی (شکل ۱-۴-۲ و III و IV) است که با عبور پروتون از کربن متیلن به اکسیژن کتون بوجود می‌آید. سد انرژی برای عبور درون مولکولی پروتون بسیار بالاست، اما با حل شدن باربیتوریک‌اسید در آب به طور قابل توجهی میزان آن کاهش می‌یابد. توتومری‌های باربیتوریک‌اسید و چگونگی تبدیل آن‌ها به یکدیگر در شکل (۱-۴) قابل مشاهده است. ترتیب پایداری توتومری‌های باربیتوریک‌اسید به ترتیب  $I > II > III > IV$  است که توسط روش محاسباتی DFT (Density Functional Study) اثبات شده است [۱۹].

<sup>1</sup> Oguz

<sup>2</sup> Dogan



شکل ۱-۴

۱-۳-۲- اثرات استخلاف بر تعادلات انول-کتو باریتوریک و تیوباریتوریک اسید

اثرات جالب توجه حلال و استخلاف بر تعادلات انول-کتو باریتوریک اسید و تیوباریتوریک اسید، توسط اندازه گیری های طیف سنجی نوری نشان داده شده است [۲۰ و ۲۱]. در حالت جامد باریتوریک اسید ساختار ۶،۴،۲-تری کتون را ترجیح می دهد [۲۲ و ۲۳]. هم چنین از طریق مطالعات سینتیکی دریافته اند که باریتوریک اسید در بیشتر حلال ها به شکل کتو ظاهر شده است، اما در حلال های پروتیک به ویژه آب بیشتر به شکل انول وجود دارد [۲۴]. در حالی که اندازه گیری های هندسی بدست آمده از مشتقات *N,N*-استخلافی تیوباریتوریک اسید، نشان می دهد این ترکیب در هر دو حالت جامد و مایع بیشتر به شکل انول می باشد [۲۵].

۱-۳-۳- پیوندهای هیدروژنی باریتوریک و تیوباریتوریک اسید

باریتوریک اسید دارای ساختار بسیار منظم است که بر اثر تشکیل پیوندهای هیدروژنی در اطراف مولکول آن بوجود آمده و توسط طیف سنجی FT-IR و UV-Vis تایید شده است [۲۶]. باریتوریک اسید با