بسم الله الرحمن الرحیم

دانشکده شیمی

گروه شیمی آلی

سنتز مشتقات پیریمیدینون

محمد هادی عباسی اندواری

استاد راهنما:

دکتر سید علینقی طاهری

پایان‌نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد

بهمن ۹۲

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

که در تمام مراحل زندگی همچون کوهی استوار پشتیبانی‌ام کردند

و همسرم که بردباریش یاریگرم بود در گذار از این مرحله دشوار

و آن عزیز از دست رفته دکتر مهرداد جوادیان

از استاد راهنمای عزیز دکتر سید علینقی طاهری برای همه‌ی زحماتی که در طول انجام پروژه پایاننامه برای این حقیر کشیده‌اند صمیمانه قدردانی می‌کنم و برای ایشان و خانواده محترمشان سلامتی و موفقیت را از خداوند متعال خواستارم و از استادان و اعضای دانشکده شیمی و دوستان عزیزی که در به ثمر رسیدن این پروژه یاریم کردند تشکر می‌کنم.

تعهد نامه

اینجانب محمد هادی عباسی اندواری دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **شیمی آلی** دانشکده **شیمی** دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات پیریمیدینون** تحت راهنمائی **دکتر سید علینقی طاهری** متعهد می شوم .

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .

*** متن این صفحه نیز باید در ابتدای نسخه های تکثیر شده پایان نامه وجود داشته باشد .**

چکیده

۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون‌ها ترکیباتی هستند که دارای خواص دارویی و بیولوژیکی می‌باشند. در این تحقیق سنتز مشتقاتی از این ترکیبات به روش واکنش بیگینلی با استفاده از مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm]Br به عنوان یک کاتالیزگر سازگار با محیط زیست گزارش می‌شود. از تراکم اتیل استواستات با اوره و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm]Br در دمای ۱۰۰ °C در شرایط بدون حلال مشتقاتی از ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۴، ۵ و ۶ سنتز شد. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از شواهد طیف سنجی تایید گردیده است. از ویژگی‌های این روش بهره‌ی بالا ، زمان کوتاه، تک ظرفی بودن، عدم نیاز به حلال، بدون جداسازی واسطه و سازگاری کاتالیزگر با محیط زیست می‌باشد.

کلمات کلیدی: دی‌هیدروپیریمیدین، بیگینلی، بدون حلال، مایع یونی

<u>فهرست</u>

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه..

۱-۱-۱ شیمی پیریمیدین‌ها.. ۲

۱-۱-۲ مشخصات شیمیایی پیریمیدین‌ها.. ۳

۱-۱-۳ سنتز مشتقات پیریمیدین.. ۴

۱-۲ واکنش بیگینلی.. ۶

۱-۳ کاربردها و خواص دارویی برخی از ترکیبات پیریمیدینی... ۸

۱-۴ مایعات یونی... ۱۰

۱-۴-۱ ساختار مایعات یونی.. ۱۱

۱-۴-۲ مزایا و ویژگی‌های مایعات یونی... ۱۴

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج...

۲ بحث و بررسی نتایج... ۱۸

۲-۱ سنتز مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید... ۱۹

۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش.. ۱۹

۳-۲ سنتز مشتقات ۴،۳- دی هیدرو پیریمیدین -۲- (H۱) – اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴ با استفاده از کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید........ ۲۱

۴-۲ مکانیسم واکنش........ ۲۳

۵-۲ شواهد طیفی مشتقات ۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴و کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید........ ۲۴

۶-۲ نتیجه‌گیری........ ۲۹

۷-۲ آینده‌نگری........ ۳۰

فصل سوم: بخش تجربی........

۳ بخش تجربی........ ۳۲

۱-۳ دستگاه‌ها........ ۳۲

۲-۳ مواد اولیه........ ۳۲

۳-۳ تهیه‌ی کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید........ ۳۳

۴-۳ تهیه‌ی مشتقات ۴،۳- دی هیدرو پیریمیدین -۲-(H۱)– اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴........ ۳۳

ضمیمه........

ضمیمه........ ۳۷

مراجع...

مراجع.. ۵۰

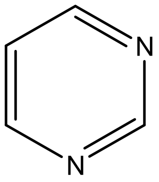
فصل اول

مقدمه

۱ مقدمه

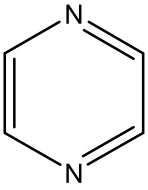
۱-۱-۱ شیمی پیریمیدین‌ها

پیریمیدین (۱) یکی از سه دی‌آزین (هتروسیکل شش عضوی با دو اتم نیتروژن در حلقه) می‌باشد که نیتروژن‌های آن در موقعیت‌های ۱ و ۳ قرار دارند. دیگر دی‌آزین‌ها شامل پیرازین (۲) (نیتروژن‌ها در موقعیت ۱ و ۴) و پیریدازین (۳) (نیتروژن‌ها در موقعیت ۱ و ۲) می‌باشد [۱].



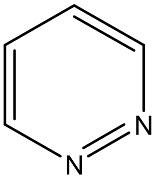
پیریمیدین

(۱)



پیرازین

(۲)



پیریدازین

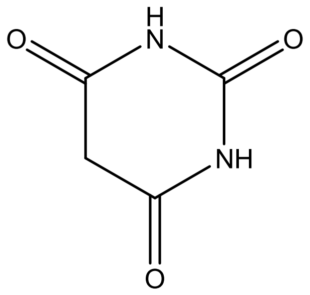
(۳)

مطالعات اصولی پیریمیدین‌ها در سال ۱۸۸۴ توسط پینر[1] شروع شد [۲]، کسی که مشتقاتی از پیریمیدین پیریمیدین را به وسیله واکنش اتیل استات با آمیدین‌ها سنتز کرد. پینر برای اولین بار نام پیریمیدین را در سال ۱۸۸۵ پیشنهاد کرد [۳].

پیریمیدین (۱) اولین بار به وسیله گابریل و کالمن[2] در سال ۱۹۰۰ از تبدیل باربیتوریک اسید (۴) به ۲ و ۴ و ۶- تری‌کلرو پیریمیدین، سپس کاهش آن توسط گرد روی در آب داغ تهیه شد [۴].

---

1. Pinner
2.Gabriel and Colman



(۴)

۱-۱-۲ مشخصات شیمیایی پیریمیدین‌ها

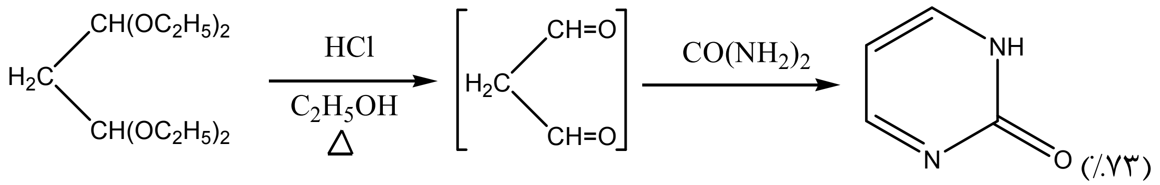
با طبقه بندی انجام شده به‌وسیله آلبرت[۳] [۵] هتروسیکل‌های شش عضوی را می‌توان به عنوان حلقه با کمبود الکترون π توصیف کرد. جانشینی توسط گروه‌های الکترونگاتیو یا اتم‌های نیتروژن اضافی در حلقه عمدتا باعث کمبود بیشتر الکترون‌های π می‌شوند. همچنین این موارد موجب کاهش قدرت بازی می‌گردد [۶]، در نتیجه واکنش جانشینی الکترون‌دوستی آروماتیکی سخت‌تر و واکنش جانشینی هسته‌دوستی آروماتیکی آسان‌تر خواهد شد. برای نمونه، واکنش جانشینی اتم کلر در ۲- کلرو پیریمیدین، منجر به تشکیل ۲- آمینو پیریمیدین می‌شود [۷].

در پیریمیدین دسترسی به جفت الکترون تنها (قدرت بازی) در مقایسه با پیریدین کاهش یافته است. در مقایسه با پیریدین، آلکیل‌دار شدن و اکسایش نیتروژن مشکل‌تر است. مقدار pK_a برای پروتونه شدن پیریمیدین ۱/۲۳ در مقابل ۵/۳ برای پیریدین است. پروتونه شدن و دیگر افزایش‌های الکترون‌دوستی با توجه به غیر فعال کردن بیشتر به وسیله نیتروژن دوم، تنها در یک نیتروژن رخ می‌دهد [۱].

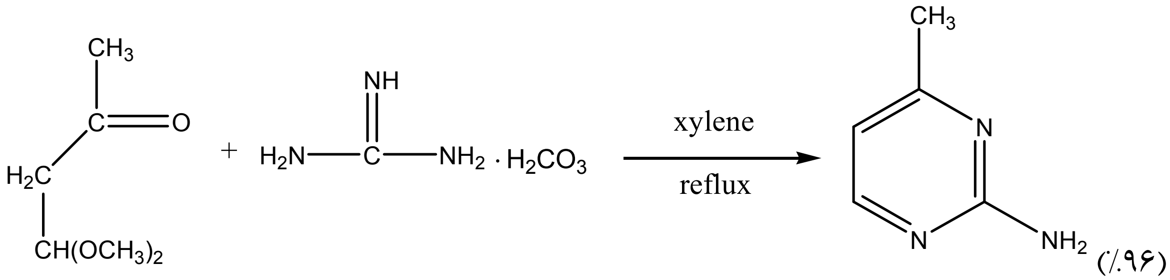
3. Albert

۱-۱-۳ سنتز مشتقات پیریمیدین

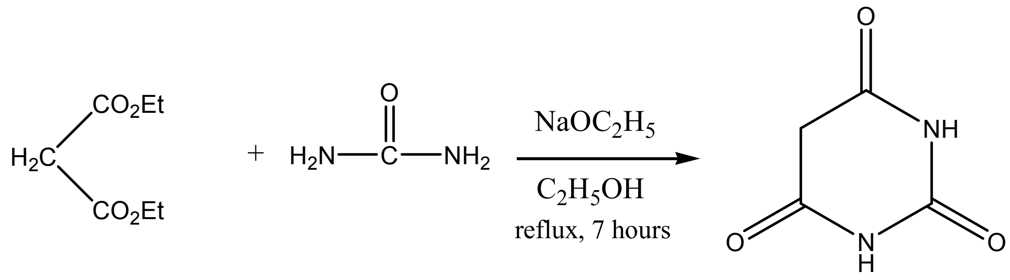
اغلب روش‌های سنتزی هسته پیریمیدین در سه دسته‌ی گسترده قرار می‌گیرند. بیشتر سنتزهای رایج پیریمیدین شامل تراکم یک واحد سه‌کربنی با یک گونه با ساختار N-C-N می‌شوند. این روش بسیار متنوع است، چرا که انواع گوناگونی از مولکول‌ها باعث حلقه زایی می‌شوند. برای نمونه واحد سه کربنی ممکن است یک β-دی‌آلدهید، β-کتوآلدهید، β-کتواستر، مالونیک استر، β-کتونیتریل، یا دیگر ترکیبات دارای این گروه‌های عاملی باشد. واحد دارای نیتروژن ممکن است تیواوره، آمید، اوره (۱۲) یا گوانیدین (۹) باشد. چند نمونه در زیر نشان داده شده‌اند.



(۵) (۶) (۷) [۸]



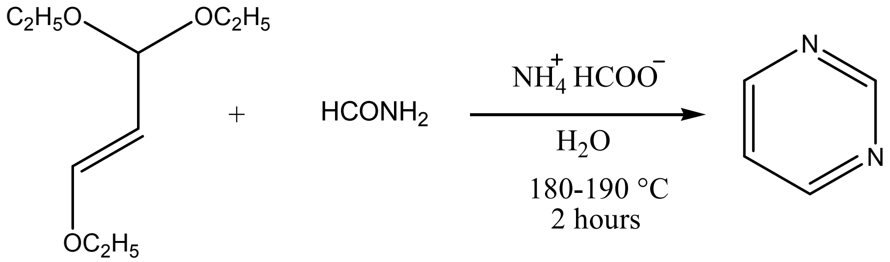
(۸) (۹) (۱۰) [۹]



(٪۷۲-۷۸)

(۱۱) (۱۲) (۱۳) [۱۰]

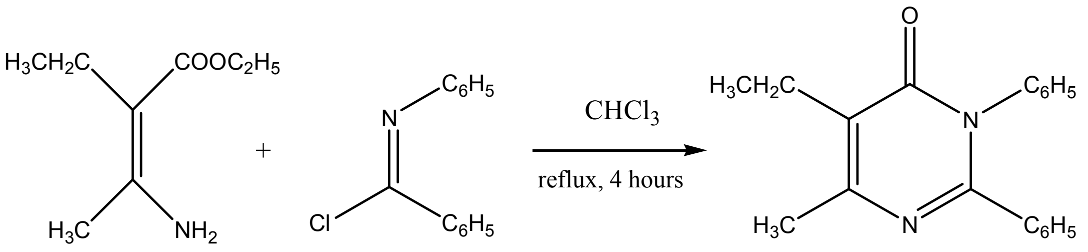
دومین روش سنتز پیریمیدین از این جهت قابل توجه است که منجر به تشکیل پیریمیدین‌های استخلاف نشده در موقعیت ۲ می‌شود، این روش شامل تراکم فرمامید (۱۵) با ترکیبات β-دی‌کربونیل یا پیش ماده‌های آنها در دماهای بالا می‌شود.



(٪۶۵)

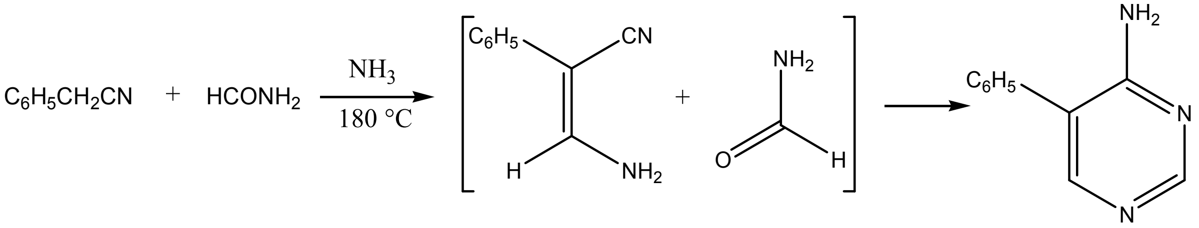
(۱۴) (۱۵) (۱) [۱۱]

سومین روش مهم سنتز پیریمیدین‌ها مکمل روش اصلی سنتزی است و شامل افزایش یک جزء C-N به مولکول دارای رشته C-C-C-N می‌باشد. این نوع ساختار در برگیرنده‌ی تعداد زیادی از مولکول‌ها است، بنابراین این روش دامنه گسترده‌ای دارد.



[۱۲]

(۱۶) (۱۷) (۱۸)



(۱۹) (۱۵) (۲۰) (۲۱) [۱۳]

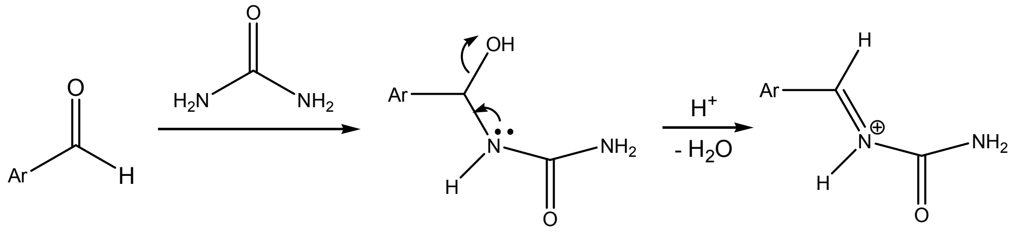
۲-۱ واکنش بیگینلی

واکنش بیگینلی یک واکنش شیمیایی چند جزئی است که در آن ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون‌ها از واکنش اتیل استواستات (۲۵)، یک آریل آلدهید (۲۲) و اوره (۱۲) سنتز می‌شوند. این واکنش در سال ۱۸۹۱ به وسیله یک شیمیدان ایتالیایی به نام پیترو بیگینلی[۴] انجام شد. بیگینلی این واکنش را در شرایط رفلاکس در اتانول و در محیط اسیدی انجام داد. محصول این واکنش، دی‌هیدروپیریمیدینون-ها، به طور گسترده در صنعت داروسازی به عنوان مسدود کننده کلسیم، داروهای ضد فشار خون و … استفاده می‌شوند. این واکنش ابتدا بازده کمی داشت اما به دلیل کاربردهای گسترده‌ی آن، شیمیدانان را بر آن داشت تا با استفاده از کاتالیزگرهای جدید و حلال‌های گوناگون و تولید مشتقات متنوع، به دنبال روش‌های بهتری برای سنتز آن باشند [۱۴].

4. Pietro Biginelli

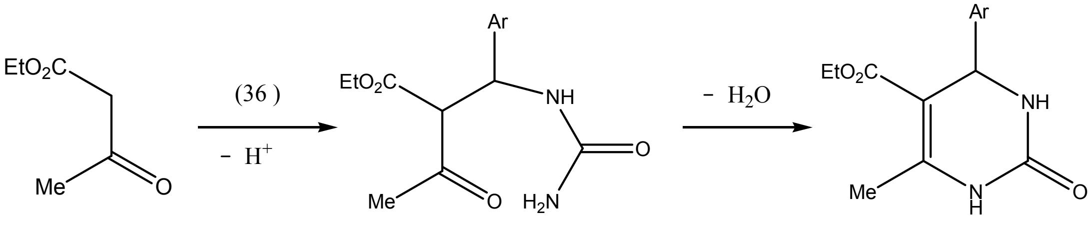
در سال ۱۹۹۷ الیور کاپ[۵] با استفاده از طیف سنجی ^{1}H-NMR و ^{13}C-NMR مکانیسم این واکنش را بررسی کرد. طبق بررسی‌های او طرح (۱-۱) یون N- آسیل ایمینیوم از واکنش اوره (۱۲) و بنزالدهید (۲۲) تحت شرایط اسیدی در مرحله‌ی اول واکنش تشکیل می‌شود. سپس یون N- آسیل ایمینیوم با تاتومر اتیل استواستات واکنش داده و در مرحله‌ی بعد با حلقه زایی و حذف یک مولکول آب، محصول ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون به وجود می‌آید [۱۵].

۱- تشکیل N-آسیل ایمینیوم (مرحله‌ی تعیین کننده سرعت)



(۲۲) (۲۳) (۲۴)

۲- افزایش نوکلئوفیلی، حلقه زایی و حذف آب



(۲۵) (۲۶) (۲۷)

(طرح ۱-۱)

5. Oliver Kappe

جدول (۱-۱): شرایط مختلف انجام واکنش بیگینلی برای واکنش بنزالدهید و اوره و اتیل استواستات

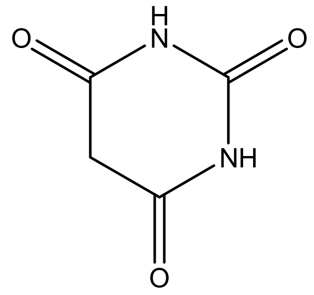
ردیف	کاتالیزگر	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان	بهره‌ی واکنش (٪)	مرجع
۱	$FeCl_3.6H_2O$	CH_3CN	۸۰	۱۲h	۸۹	[۱۶]
۲	VCl_3	CH_3CN	۸۰	۲h	۹۲	[۱۷]
۳	Ionic liquid BMImSac	neat	r.t	۲h	۹۰	[۱۸]
۴	Ionic liquid Poly[VSIm][HSO_4]	EtOH	۷۸	۷h	۹۰	[۱۹]
۵	Fe_3O_4/PAA-SO_3H	neat	r.t	۱۲۰min	۹۰	[۲۰]
۶	ALKIT-5(10)	CH_3CN	۸۰	۳h	۹۶	[۲۱]
۷	$ZrCl_4$	EtOH	۷۸	۴h	۹۰	[۲۲]

۱-۳ کاربردها و خواص دارویی برخی از ترکیبات پیریمیدینی

باربیتوریک اسید[۶] (۴) پایه ساختاری همه باربیتورات‌ها است که داروهای بازدارنده‌ی سیستم عصبی مرکزی هستند. باربیتوریک اسید در سال ۱۸۶۴ و توسط شیمی‌دان آلمانی آدولف بایر[۷] از واکنش اوره و

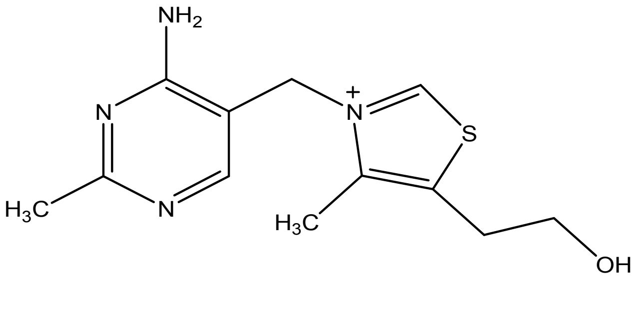
1 . Barbituric acid
2. Adolf von Baeyer

مالونیک استر از سرکه سیب به دست آمد. لازم به یادآوری است که تا سال ۱۹۵۰ هنوز وابستگی فیزیکی و پریشانی رفتاری در درمان با باربیتورات کشف نشده بود [۲۳].



(۴)

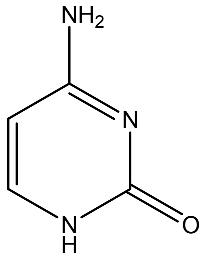
تیامین[۸] یا ویتامین ب۱ (۴۰) اولین ویتامینی است که از ویتامین‌های گروه ب کشف شده است. این ویتامین تاثیرات بسیار مهمی در سوختن قندها در بدن و عملکرد اعصاب دارد. تیامین از راه روده جذب خون می‌شود. تغییراتی بر روی آن صورت می‌گیرد و آماده استفاده در بافت‌ها می‌گردد. یکی از موادی که در جذب آن اختلال ایجاد می‌کند، الکل است که مصرف زیاد آن موجب کمبود ویتامین تیامین می‌شود. این ویتامین در بدن ذخیره نمی‌شود. عملکرد آن در اندام‌ها، فعال کردن آنزیم‌های لازم برای سوختن قند در بدن است. این ویتامین نقش اساسی در ادامه عملکرد چرخه کربن دارد. نقش مهم دیگر آن در اعصاب بوده و همچنین تیامین در انتقال پیامهای عصبی نقش مهمی دارد [۲۴].



(۲۸)

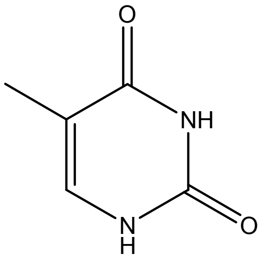
1 . Thiamine

سیتوزین (۲۹)، تیمین (۳۰)، یوراسیل (۳۱) و گوانین (۳۲) ترکیبات پیریمیدینی هستند که جزء مونومرهای اصلی تشکیل دهنده رشته‌های DNA و RNA می‌باشند[۲۵] .



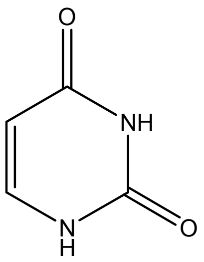
Cytosine (C)

(۲۹)



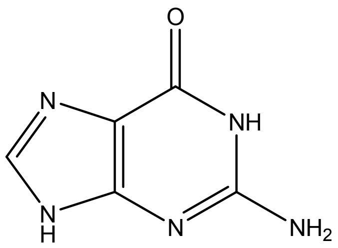
Tyimine (T)

(۳۰)



Uracil (U)

(۳۱)



Guanine (G)

(۳۲)

۱-۴ مایعات یونی[۹]

مایعات یونی ترکیباتی هستند که در چند سال اخیر باعث ایجاد انقلابی در تحقیقات صنایع شیمیایی شده‌اند. این ترکیبات که جزء مواد شیمیایی سبز هستند، به عنوان حلال نقش بسیار مهمی در کاهش استفاده از ترکیبات خطرناک، سمی و آسیب زننده به محیط زیست را داشته‌اند. مایعات یونی اولین بار در سال ۱۹۱۴ با سنتز اتیل آمونیوم نیترات (نقطه ذوب ۱۲ °C) شناخته شدند [۲۶]، اما تا سال ۱۹۵۱ کاربرد چندانی پیدا نکردند. در پی یافتن روش جدیدی برای تهیه آلومینیوم به روش الکتروپلیت با مخلوط کردن دو پودر سفید رنگ آلکیل پیریدینیوم کلرید با $AlCl_3$ مشاهده شد که این دو با یکدیگر واکنش می‌دهند و مایع بی‌رنگ آلکیل پیریدینیوم تتراکلروآلومینات تولید می‌شود [۲۷]. با این توصیف همچنان به این دسته از ترکیبات فقط با کنجکاوی نگریسته می‌شد تا اینکه در چند دهه اخیر به عنوان جایگزین مناسبی برای حلال‌های آلی متداول واکنش‌های شیمیایی مطرح شده‌اند [۲۸].

---

9 . Ionic liquids

به طور کلی تعریف‌های گوناگونی برای یک مایع یونی وجود دارند که شاید پذیرفته شده ترین آنها "یک ماده متشکل از یون‌ها با نقطه ذوب پایین‌تر از ۱۰۰ درجه سانتیگراد" می‌باشد. چنین تعریفی صدها و هزاران ترکیب را به عنوان مایع یونی دسته بندی می‌کند اما در حقیقت تعداد واقعی آنها محدود است. در سال‌های اخیر، تعداد مایعات یونی شناخته شده به شدت رو به افزایش بوده است. مایعات یونی را با نام‌های نمک‌های مذاب[۱۰] ، یون‌های مایع غیر آبی[۱۱] (NAILs) یا مایعات یونی در دمای اتاق[۱۲] (RTILs) نیز می‌شناسند. از طرفی به آن دسته که در دمایی بالاتر از ۱۰۰°C مایع هستند، نمک‌های مذاب و به دسته‌ی دیگر که در پایین‌تر از این دما حالت مایع دارند، مایعات یونی گفته می‌شود [۲۹].

۱-۴-۱ ساختار مایعات یونی

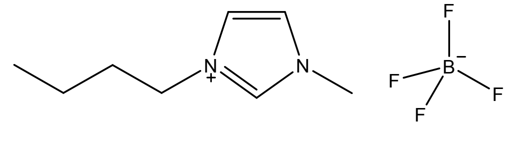
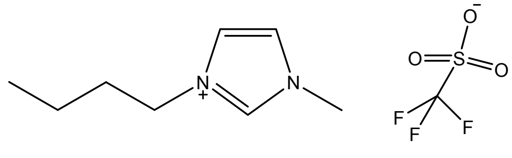
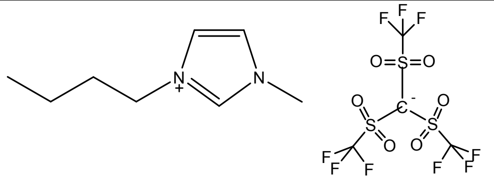
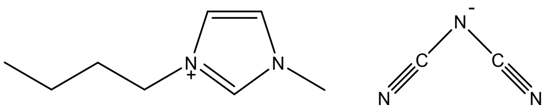
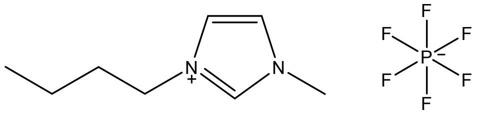
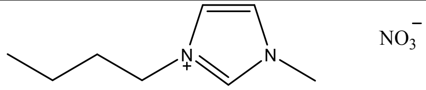
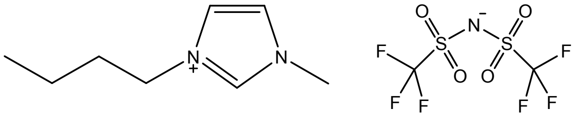
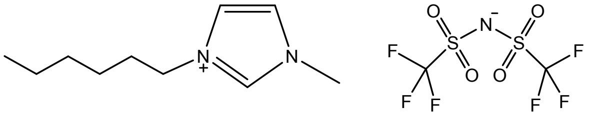
ساختار مولکولی مایعات یونی متشکل از کاتیون‌ها و آنیون‌های مختلف است. معمولا نقش کاتیون را یک ترکیب آلی حجیم (با بار مثبت) بازی می‌کند اما آنیون‌ها از لحاظ حجم بسیار کوچک‌تر از کاتیون‌ها بوده و ساختار آنها معدنی است. مایعات یونی به صورت شبکه سه بعدی از کاتیون‌ها هستند که با نیروهایی مثل پیوندهای هیدروژنی، نیروهای پراکندگی[۱۳] و الکترواستاتیک به هم متصل می‌شوند. مهم‌ترین ویژگی کاتیون این ترکیبات تقارن کم و تمرکز ضعیف بار مثبت است که مانع از تشکیل یک شبکه بلوری منظم و در نتیجه کاهش نقطه ذوب نمک به وجود آمده می‌شود. این موضوع باعث فراهم شدن محیط مایع غیر آبی در دماهای پایین (نه صرفا دمای محیط) شده و در نتیجه باعث امکان انجام واکنش در آنها می‌شود. خواص مایعات یونی را می‌توان با تغییر آنیون و یا گروه‌های متصل به کاتیون

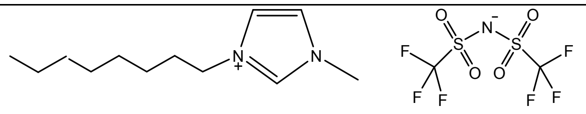
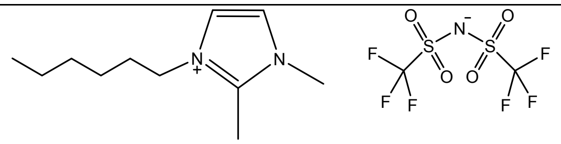
---

1. Molten Salts
11. Non Aqueous Ionic Liquids
12. Room Temprature Ionic Liquids
13. Dispersion Forces

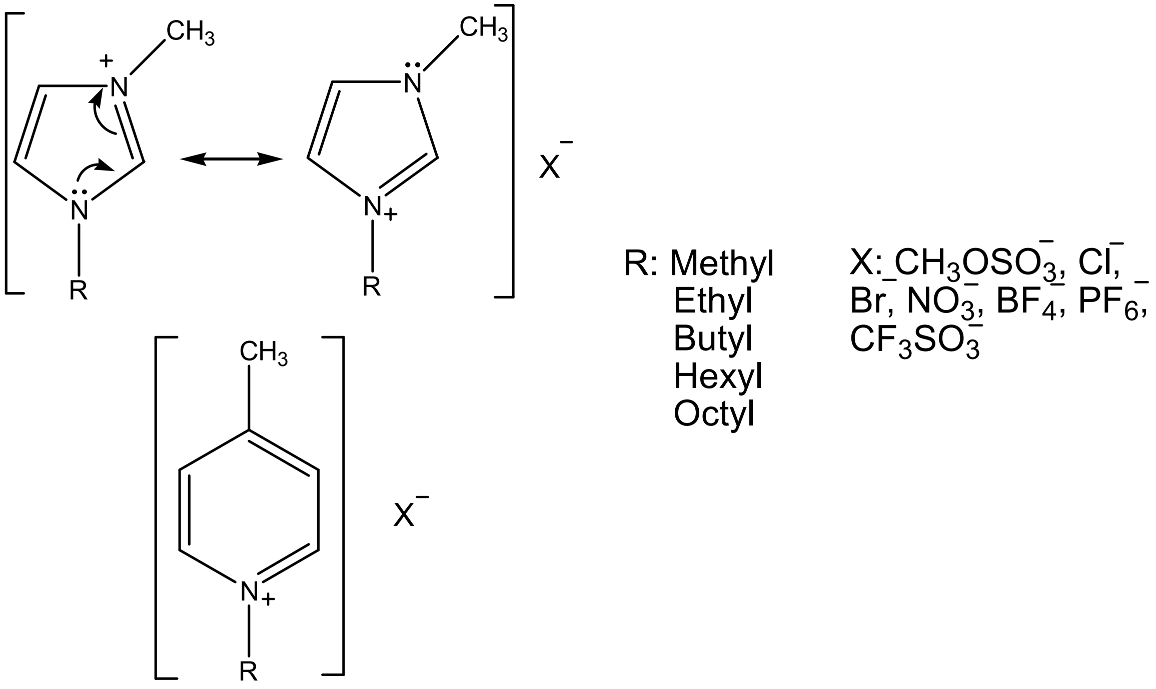
تغییر داد. این خود باعث تنوع کاربرد آنها در صنایع مختلف شیمیایی شده است [۳۰]. در جدول (۱-۲) نام و ساختار مایعات یونی متداول بر پایه کاتیون ایمیدازول آورده شده است.

جدول (۱-۲) نام و ساختار مایعات یونی متداول [۳۱]

Ionic liquid	Structure	Short name
1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate		[BMIm][BF$_4$]
1-butyl-3-methylimidazolium triflate		[BMIm][TFO]
1-butyl-3-methylimidazolium methide		[BMIm][methid]
1-butyl-3-methylimidazolium dicyanamide		[BMIm][DCA]
1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate		[BMIm][PF$_6$]
1-butyl-3-methylimidazolium nitrate		[BMIm][NO$_3$]
1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluromethylsulfonyl)imide		[BMIm][TF$_2$N]
1-hexyl-3-methylimidazolium bis(trifluromethylsulfonyl)imide		[HMIm][TF$_2$N]

1-octyl-3-methylimidazolium bis(trifluromethylsulfonyl)imide		[OMIm][TF_2N]
2,3-dimethyl-1-hexylimidazolium bis(trifluromethylsulfonyl)imide		[HMMIm] [TF_2N]

دو گروه عمده از مایعات یونی شامل ترکیباتی می‌شوند که به ترتیب از مولکول‌های آلی ایمیدازولیم (کاتیون ترکیب ایمیدازول با فرمول $C_3H_4N_2$) و پیریدینیوم (کاتیون ترکیب پیریدین با فرمول C_5H_5N) به عنوان کاتیون ساخته شده‌اند. ساختارهای هر دو گروه در طرح (۱-۲) نشان داده شده است. کاتیون‌ها و آنیون‌های متنوعی برای تهیه مایعات یونی به کار می روند که با استفاده از تنوع گسترده می‌توان مایعات یونی با کاربری‌های اختصاصی و یا خواص فیزیکی- شیمیایی تقویت شده[14] ساخت. آنیون‌های متداول شامل BF_4^-، PF_6^-، Cl^-، Br^- و ... هستند.



14 . Tuning of Physicochemical Properties

طرح (۱-۲) مایعات یونی با کاتیون ایمیدازول و پیریدین [۳۱]

۱-۴-۲ مزایا و ویژگی‌های مایعات یونی

مهمترین مزیت‌های مایعات یونی شامل موارد زیر است:

۱- این ترکیبات فشار بخار قابل ملاحظه‌ای نداشته در نتیجه بر خلاف حلال‌های آلی معمول موادی غیر فرّار هستند و مشکلی برای محیط زیست ایجاد نمی‌کنند.

۲- مایعات یونی بسیار بیشتر از ترکیبات آلی رسانا بوده و به همین جهت در صنایع الکترونیک و الکتروشیمیایی کاربرد فراوان پیدا کرده و همچنین به‌دلیل اینکه آنزیم‌های مختلف در آنها به راحتی محلول هستند کاربردهای فراوان در بیوتکنولوژی دارند.

۳- مایعات یونی قادر به تشکیل یک سیستم دوفازی مناسب بوده بنابراین می‌توانند برای جداسازی مورد استفاده قرار گیرند. در واکنش های دوفازی پس از اتمام واکنش با دوفاز شدن مخلوط واکنش، فاز آلی و فاز آبی حاوی مایع یونی (که معمولا در نقش کاتالیزگر یا بستر کاتالیزگر عمل می‌کند) از هم جدا شده و عمل جداسازی با سهولت و با بازده بالا انجام می‌شود.

۴- اگر از مایع یونی به عنوان کاتالیزگر استفاده شود، امکان استفاده مجدد و جداسازی کاتالیزگر از محصولات ساده است.

۵- مایعات یونی قادر هستند ترکیبات مختلف مانند نمک‌ها، چربی‌ها، پروتئین‌ها، آمینواسیدها، قندها و پلی ساکاریدها را در خود حل کنند. همچنین مولکول‌های آلی مانند نفت خام، جوهرها، پلاستیک‌ها و حتی DNA به راحتی در مایعات یونی مختلف محلول هستند.

۶- با تغییر کاتیون یا آنیون مایعات یونی می‌توان مایع یونی تهیه نمود که خواص فیزیکی متفاوت مثل حلالیت، ویسکوزیته و ... نسبت به مایعات یونی متداول داشته باشد.

۷- با انتخاب کاتیون یا آنیون خاص می توان کاربری مایعات یونی تهیه شده برای کاتالیز کردن یک واکنش یا استخراج گونه‌های فلزی را اختصاصی کرد. این گونه ترکیبات را مایعات یونی با کاربری خاص می‌گویند.

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

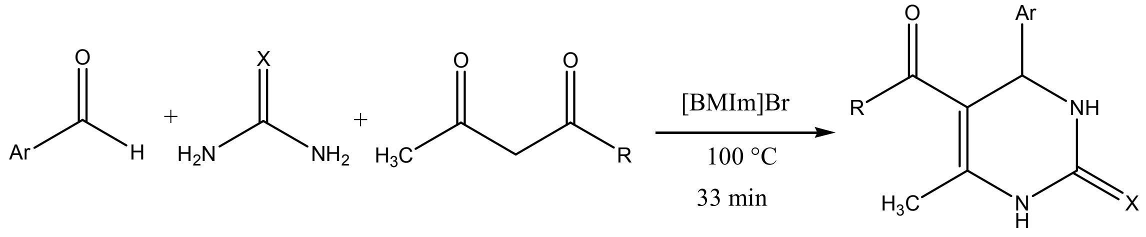
۲ بحث و بررسی نتایج

ترکیبات ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون‌ها کاربردهای دارویی و بیولوژیکی فراوان دارند و با توجه به کاربرد گسترده‌ی آنها، ارائه روش‌های سنتزی نوین و سنتز مشتقات جدید این ترکیبات ضروری به نظر می‌رسد.

واکنش بیگینلی یکی از گسترده‌ترین روش‌ها برای سنتز ۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون‌ها می‌باشد که در این واکنش از کاتالیزگرهای زیادی مانند $FeCl_3.6H_2O$ [۱۶]، VCl_3 [۱۷]،

Ionic liquid [BMIm]Sac [۱۸]، Ionic liquid Poly[VSIm][HSO_4] [۱۹]، Fe_3O_4/PAA-SO_3H [۲۰]، ALKIT-5(10) [۲۱] و $ZrCl_4$ [۲۲]استفاده شده است، اما تاکنون استفاده از کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm]Br برای سنتز این ترکیبات گزارش نشده است.

در این تحقیق مشتقات - دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴ از واکنش آلدهیدهای آروماتیک (۲۲) با اوره (۱۲) و β-کتواستر (۳۳) در حضور کاتالیزگر مایع یونی [BMIm]Br در شرایط بدون حلال در دمای ۱۰۰ °C با بهره‌ی بالا سنتز گردید.

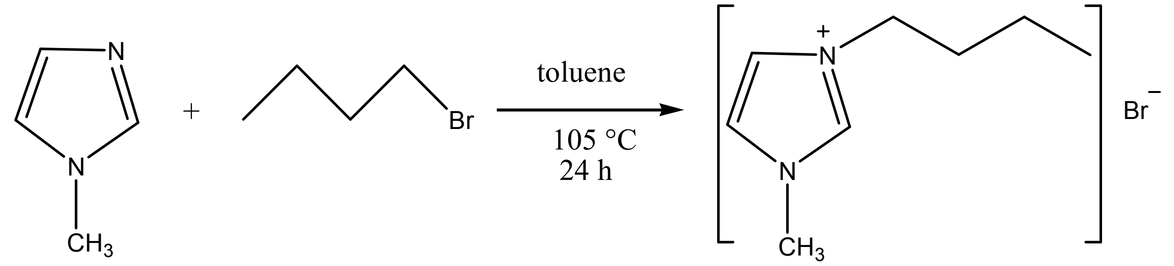


(۲۲) (۱۲) (۳۳) (۳۴a-e)

X = O R = OC_2H_5 Ar = C_6H_5, o-Cl- C_6H_5, p-Cl- C_6H_5, p-OMe- C_6H_5, p-Me- C_6H_5

۲-۱ سنتز مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm]Br

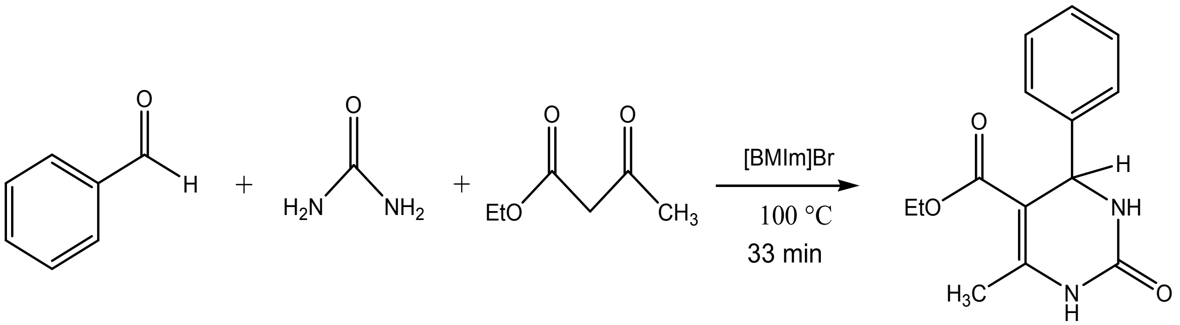
مخلوطی از ۱- متیل ایمیدازول و ۱- برمو بوتان در تولوئن به مدت ۲۴ ساعت رفلاکس گردید سپس ظرف واکنش چند ساعت در یخ قرار داده شد تا مخلوط به صورت دو فاز در آید (فاز بی‌رنگ تولوئن در بالا و فاز زرد کم‌رنگ مایع یونی در پایین). مایع یونی به دست آمده دو بار با تولوئن به وسیله‌ی دکانتور شستشو داده شد [۳۲].



(۳۵) (۳۶) (۳۷)

۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش ، از واکنش بنزالدهید و اوره و اتیل استواستات به عنوان واکنش مبنا استفاده شد. در این واکنش اثر حلال‌ها ، دما و مقادیر کاتالیزگر روی بهره‌ی واکنش بررسی شد.



(۲۲) (۱۲) (۲۵) (۳۴a)

نتایج واکنش‌ها در جدول (۲-۱) آمده است. با توجه به نتایج بدست آمده، بیش‌ترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از ۲۰ mol% [BMIm]Br در شرایط بدون حلال در دمای ℃ ۱۰۰ و به مدت ۳۰ دقیقه می‌باشد جدول (۲-۱، ردیف ۵). طبق جدول استفاده از مقادیر بیشتر کاتالیزگر موجب کاهش بهره‌ی واکنش شده است که علت آن بیشتر شدن حجم مایع یونی بوده و باعث می‌شود بسته شدن مخلوط واکنش دیرتر صورت گیرد. از این شرایط بهینه برای سنتز مشتقات ۴،۳ – دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴ استفاده گردید.

جدول (۲-۱): اثرات حلال ، دما و مقادیر کاتالیزگر [BMIm] Br روی واکنش بنزالدهید با اوره و اتیل‌استواستات

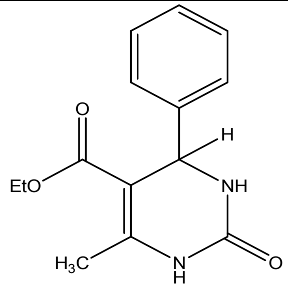
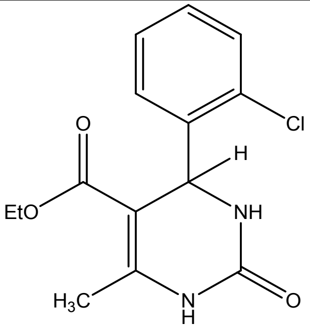
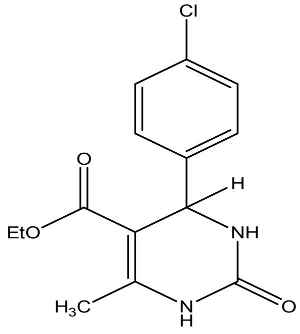
شرایط انجام واکنش	دما (°C)	بهره‌ی واکنش (٪)	زمان انجام واکنش (min)	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	ردیف
رفلاکس	۱۰۰	۰	۲۷۰	۲۰	آب	۱
رفلاکس	۷۸	۱۰	۲۷۰	۲۰	اتانول	۲
رفلاکس	۸۰	۱۰	۲۷۰	۲۰	اتیل‌استات	۳
گرمایی	۱۰۰	۸۰	۵۰	۱۰	_	۴
گرمایی	**۱۰۰**	**۹۰**	**۳۰**	**۲۰**	_	**۵**
گرمایی	۱۰۰	۹۰	۵۰	۳۰	_	۶
گرمایی	۱۰۰	۶۰	۸۰	۴۰	_	۷
گرمایی	r.t	۲۰	۱۱۰	۲۰	_	۸
گرمایی	۶۰	۴۵	۸۰	۲۰	_	۹
گرمایی	۸۰	۵۰	۴۰	۲۰	_	۱۰
گرمایی	۱۲۰	۷۳	۳۵	۲۰	_	۱۱

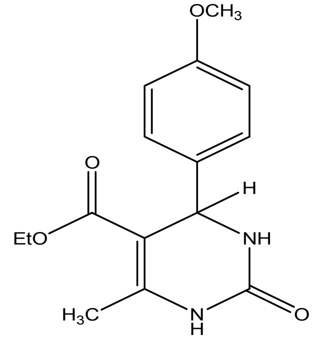
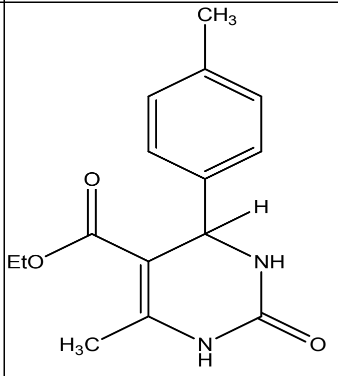
۲-۳ سنتز مشتقات ۳،۴- دی هیدرو پیریمیدین -۲- (*H*۱) – اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴ با استفاده از کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm] Br

واکنش بنزالدهید و مشتقات آن با اوره و اتیل استواستات در شرایط بدون حلال ، کاتالیزگر [BMIm]Br ۲۰ mol% و دمای °C ۱۰۰ ، جدول (۲-۱، ردیف ۵) انجام گرفت و مشتقات

۴،۳- دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(*H*۱)-اون های استخلاف شده در موقعیت ۴ با بهره‌ی بالا سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول (۲-۲): بهره‌ی واکنش ، دمای ذوب و زمان انجام واکنش مشتقات ۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴

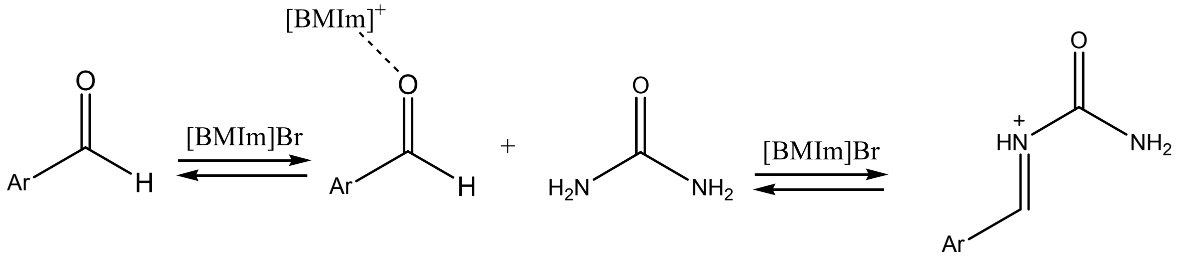
نام ترکیب	ساختار	زمان انجام واکنش (min)	بهره‌ی واکنش (٪)	دمای ذوب (℃)	دمای ذوب (℃) مرجع
۵۵a		۳۳	۹۱	۲۰۵-۲۰۶	۲۰۴-۲۰۵ [۳۳]
۵۵b		۳۱	۹۳	۲۱۵-۲۱۹	۲۱۵-۲۱۸ [۳۴]
۵۵c		۵۰	۷۲	۲۰۲-۲۰۴	۲۰۸-۲۱۱ [۳۳]

۵۵d		۴۵	۸۱	۲۰۵-۲۰۷	۲۰۷-۲۰۸ [۳۵]
۵۵e		۴۱	۷۰	۲۱۳-۲۱۵	۲۱۴-۲۱۶ [۳۵]

۲-۴ مکانیسم واکنش

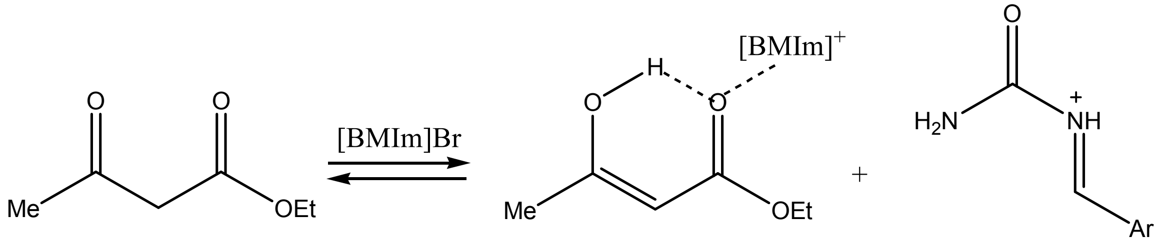
مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش شامل دو مرحله می‌باشد که در هر یک [BMIm]Br به عنوان کاتالیزگر نقش اساسی دارد.

الف: تشکیل N-آسیل ایمینیوم (۶۱) (مرحله‌ی تعیین کننده سرعت) [۱۵].

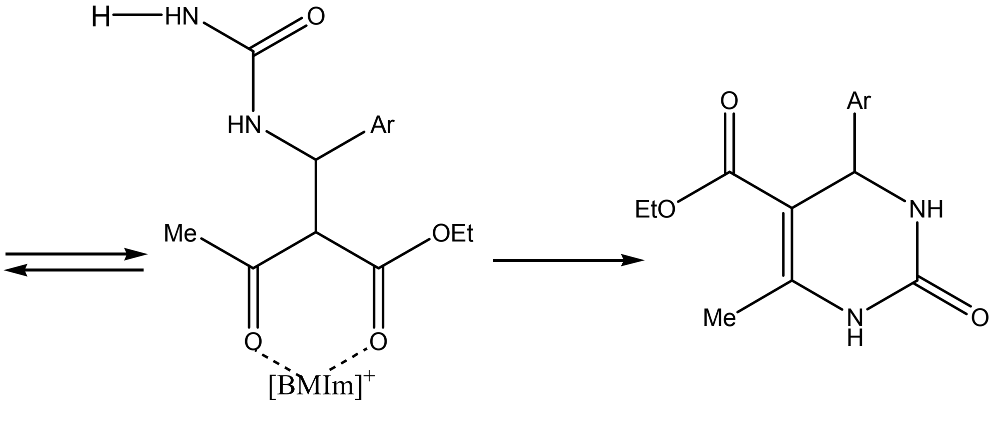


(۲۲) (۳۸) (۱۲) (۳۹)

ب: افزایش نوکلئوفیلی، حلقه زایی و حذف آب [۱۵].



(۲۳) (۴۰) (۴۱)



(۴۲) (۳۴)

۵-۲ شواهد طیفی مشتقات ۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون های استخلاف شده در موقعیت ۴ و کاتالیزگر [BMIm]Br

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(فنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون (۵۵a)

در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 و CH_2 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در ۱/۱ δ و چهارتایی در ۴/۰ δ مشاهده می‌گردند، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین به صورت یک‌تایی در ۲/۲ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون گروه CH حلقه پیریمیدین در ۵/۱ δ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون‌های گروه فنیل در ۷/۴-۷/۱ δ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون‌های NH نیز هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک‌تایی در ۷/۷ δ و ۹/۱ δ مشاهده می‌گردند (طیف شماره‌ی ۱).

در طیف IR این ترکیب پیک جذبی گروه‌های NH در ۳۲۴۸ cm^{-1} و ۳۱۲۰ و پیک جذبی گروه‌های C=O در ۱۷۲۱ cm^{-1} مربوط به گروه کتونی و در ۱۶۴۴ cm^{-1} مربوط به گروه کربامیدی مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲).

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۲- کلروفنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون (۵۵b)

در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 و CH_2 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در ۱/۱ δ و چهارتایی در ۴/۰ δ مشاهده می‌گردند، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین در ۲/۲ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و یک‌تایی و پروتون گروه CH حلقه پیریمیدین در ۵/۶ δ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین

پروتون‌های گروه فنیل در ۷/۴-۷/۱ δ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های NH نیز هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک‌تایی در ۷/۷ δ و ۹/۲ δ مشاهده می‌گردند (طیف شماره‌ی ۳).

در طیف IR این ترکیب پیک جذبی گروه‌های NH در cm^{-1} ۳۳۴۴ و cm^{-1} ۳۲۶۴ و پیک جذبی cm^{-1} ۳۱۲۰ برای گروه فنیل و پیک جذبی گروه‌های C=O در cm^{-1} ۱۷۰۲ مربوط به گروه کتونی و در cm^{-1} ۱۶۵۱ مربوط به گروه کربامیدی می‌باشد (طیف شماره‌ی ۴).

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۴- کلروفنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(***H***۱)- اون (۵۵c)

در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 و CH_2 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در ۱/۱ δ و چهارتایی در ۴/۰ δ مشاهده می‌گردند، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین در ۲/۲ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و یک‌تایی و پروتون گروه CH حلقه پیریمیدین در ۵/۲ δ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند و همچنین پروتون‌های گروه فنیل در ۷/۵-۷/۱ δ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های NH نیز هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک‌تایی در ۷/۷ δ و ۹/۲ δ مشاهده می‌گردند (طیف شماره‌ی ۵).

در طیف IR این ترکیب پیک جذبی گروه‌های NH در cm^{-1} ۳۲۴۸ و ۳۱۲۰ و پیک جذبی گروه‌های C=O در cm^{-1} ۱۷۲۱ مربوط به گروه کتونی و در cm^{-1} ۱۶۴۴ مربوط به گروه کربامیدی می‌باشد (طیف شماره‌ی ۶).

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۴- متوکسی‌فنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون (**۵۵d**)

در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 و CH_2 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در ۱/۱ δ و چهارتایی در ۴/۰ δ مشاهده می‌گردند، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین در ۲/۲ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و یک‌تایی و پروتون‌های CH_3 گروه متوکسی در ۳/۷ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و یک‌تایی و پروتون گروه CH حلقه پیریمیدین در ۵/۲ δ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون‌های گروه فنیل با شکافتگی پارا به صورت دو تا دوتایی در ۷/۲-۶/۸ δ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های NH نیز هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک‌تایی در ۷/۷ δ و ۹/۲ δ مشاهده می‌گردند (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف IR این ترکیب پیک جذبی گروه‌های NH در ۳۲۴۸ cm^{-1} و ۳۱۰۴ و پیک جذبی گروه‌های C=O در ۱۷۲۱ cm^{-1} مربوط به گروه کتونی و در ۱۶۴۴ cm^{-1} مربوط به گروه کربامیدی مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۸).

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۴- متیل‌فنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون (**۵۵e**)

در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 و CH_2 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در ۱/۱ δ و چهارتایی در ۴/۰ δ مشاهده می‌گردند، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین به همراه پروتون‌های CH_3 گروه متیل حلقه‌ی فنیل

در ۲/۲ δ با سطح زیر پیک شش پروتون و یک‌تایی و پروتون گروه CH حلقه پیریمیدین در ۵/۲ δ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین پروتون‌های گروه فنیل در ۷/۳-۷/۰ δ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های NH نیز هر یک با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک‌تایی در ۷/۷ δ و ۹/۲ δ مشاهده می‌گردند (طیف شماره‌ی ۹).

در طیف IR این ترکیب پیک جذبی گروه‌های NH در cm^{-1} ۳۲۴۸ و ۳۱۲۰ و پیک جذبی گروه‌های C=O در cm^{-1} ۱۷۲۱ مربوط به گروه‌های کتونی و در cm^{-1} ۱۶۵۱ مربوط به گروه کربامیدی می‌باشد (طیف شماره‌ی ۱۰).

۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm] Br

در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 انتهایی گروه بوتیل به صورت سه‌تایی در ۰/۹ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و گروه‌های CH_2 میانی به صورت چندتایی در ۱/۳ δ و ۱/۸ δ هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های گروه متیل متصل به نیتروژن حلقه به صورت یک‌تایی در ۳/۹ δ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های گروه CH_2 بوتیل که متصل به نیتروژن حلقه ایمیدازول است به صورت سه‌تایی در ۴/۲ δ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند و دو گروه CH متصل به حلقه ایمیدازول بر روی یکدیگر در ۷/۸ δ به صورت چندتایی و پروتون گروه CH حلقه که بین دو نیتروژن قرار دارد به صورت یک‌تایی در ۹/۳ δ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌گردند (طیف شماره‌ی ۱۱).

طیف IR این ترکیب با چکاندن چند قطره از مایع یونی مربوطه بر روی قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به CH کششی گروه بوتیل زیر $۳۰۰۰cm^{-1}$ و جذب کششی CH های حلقه آروماتیک ایمیدازول بالای $۳۰۰۰cm^{-1}$ را نشان می‌دهد (طیف شماره‌ی ۱۲).

۲-۷ نتیجه‌گیری

در این فرایند پژوهشی ابتدا کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل ۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm] Br از واکنش ۱- متیل ایمیدازول و ۱- برموبوتان و با استفاده از این کاتالیزگر مشتقاتی از ۳،۴- دی‌هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون‌ها از واکنش بنزالدهید با اوره و یک ترکیب β- دی‌کربونیل سنتز گردید. از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- تک ظرفی بودن واکنش اصلی؛ نیاز به جداسازی واسطه‌ها و واکنش در مراحل بعدی که بهره‌ی واکنش کمتر می‌شود، نیست.

۲- انجام واکنش در شرایط بدون حلال؛ حلال‌های آلی، سمی و آلاینده محیط زیست هستند.

۳- در این واکنش از کاتالیزگرهای اسیدی مخرب استفاده نشد.

۴- به کار بردن کاتالیزگر مایع یونی [BMIm]Br که به آسانی از محیط واکنش جدا می‌شود، محلول در آب، غیر سمّی و سازگار با محیط زیست است.

۵- بهره‌ی بالای واکنش

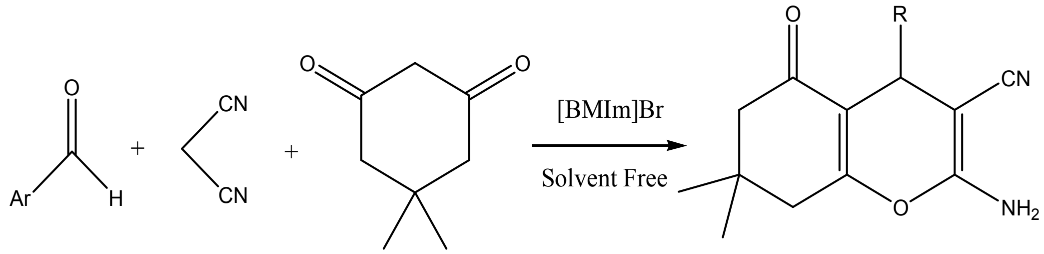
۶- زمان کوتاه واکنش

۲-۸ آینده‌نگری

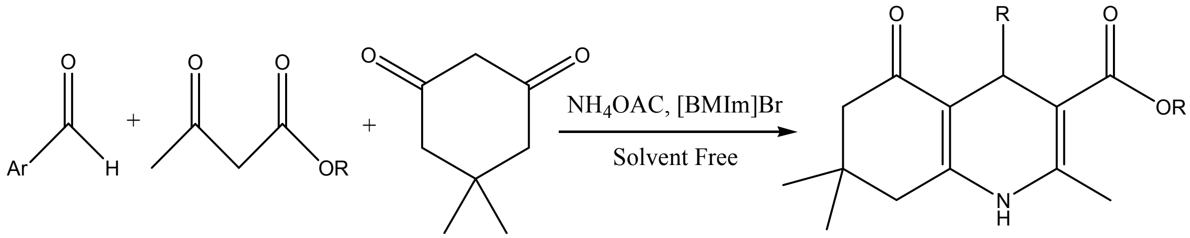
کاتالیزگر مایع یونی [BMIm]Br را می‌توان بر روی سطوح جاذب مانند نانو رس[۱۵] ، نانو لوله کربنی[۱۶] و ... تثبیت نمود و به صورت ناهمگن در واکنش‌ها استفاده کرد که امکان بازیافت آن بهتر خواهد شد.

از کاتالیزگر مایع یونی [BMIm]Br می‌توان در سنتز سایر واکنش‌های چند جزئی شناخته شده یا جدید استفاده کرد.

1. Nanoclay
16. Carbon nanotube



(۲۲) (۴۳) (۴۴) (۴۵)



(۲۲) (۴۶) (۴۴) (۴۷)

فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۳-۱ دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن (^{1}H-NMR) با میدان ۸۰ MHZ توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام شده است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای به صورت یک‌تایی (s)، دوتایی (d) ، سه‌تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده است. از تترا متیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد استفاده گردیده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، به‌وسیله دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت شده است. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده‌اند.

۳-۲ مواد اولیه

مواد شیمیایی مورد نیاز از شرکت‌های تجاری سیگما آلدریچ[۱۷]، مرک[۱۸] و اپلای‌کم[۱۹] خریداری شده‌اند.

۳-۳ تهیه‌ی کاتالیزگر مایع یونی ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برمید [BMIm]Br

مخلوطی از ۱- متیل ایمیدازول (۲۵ mmol ، ۲ ml) و ۱- برمو بوتان (۲/۷ ml ، ۲۵ mmol) در تولوئن (۱۰ ml) به مدت ۲۴ ساعت رفلاکس شد. سپس مخلوط به داخل بشری منتقل شده و در ظرف یخی نگهداری شد تا به صورت دو فاز در آمد (فاز بی‌رنگ تولوئن در بالا و فاز زرد کم‌رنگ مایع یونی در پایین) و به وسیله‌ی قیف جداکننده جداسازی شد. مایع یونی دو بار و هر بار با ۵ ml تولوئن شستشو داده شد، و بدون نیاز به خالص سازی بیشتر به عنوان کاتالیزگر در واکنش‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

17 . Sigma Aldrich
18 . Merck
19 . AppliChem

زمان: ۲۴ h بهره‌ی واکنش: ۹۵٪

^{1}H-NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d_6): δ ۰/۹ (t, ۳H, CH_3), ۱/۳ (m, ۲H, CH_2), ۱/۸ (m, ۲H, CH_2), ۳/۹ (s, ۳H, CH_3), ۴/۲ (t, ۲H, CH_2), ۷/۸ (s, ۲H, ۲CH), ۹/۳(s, ۱H, CH); IR (KBr): ۲۹۰۰-۳۱۰۰ (C-H).

۳-۴ تهیه‌ی مشتقات ۳،۴- دی هیدرو پیریمیدین -۲- (*H*۱) – اون‌های استخلاف شده در موقعیت ۴

مخلوطی از مشتقات بنزالدهید (۱ mmol) ، اوره (۰/۰۹۰ g ، ۱/۵ mmol) ، اتیل استو استات (۱ mmol) و [BMIm]Br (۰/۰۴ g ، ۲۰ mol%) در شرایط بدون حلال در دمای ۱۰۰ °C به هم زده شد تا مخلوط واکنش به‌صورت جامد در آمد. پس از سرد شدن جامد به دست آمده، آن را با آب گرم شسته و نمونه در اتانول متبلور گردید.

دمای ذوب، زمان، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده در زیر آمده است:

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(فنیل)-۳،۴- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)-اون (۵۵a)

دمای ذوب: ۲۰۵-۲۰۶ °C زمان: ۳۳ min بهره‌ی واکنش: ۹۱٪

^{1}H-NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d_6): δ ۱/۱ (t, ۳H, CH_3), ۲/۲ (s, ۳H, CH_3), ۴/۰ (q, ۲H, CH_2), ۵/۱ (d, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۴ (s, ۵H, ArH), ۷/۷ (s. ۱H, NH), ۹/۱ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۲۴۸(NH), ۳۱۲۰(NH), ۱۷۲۱(C=O), ۱۶۴۴(C=O) cm^{-1}.

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۲- کلروفنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(۱*H*) اون (۵۵b)

دمای ذوب: ۲۱۹-۲۱۵ °C   زمان: ۳۱ min   بهره‌ی واکنش: ۹۳٪

^{1}H-NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d_6): δ ۱/۱ (t, ۳H, CH_3), ۲/۲ (s, ۳H, CH_3), ۴/۰ (q, ۲H, CH_2), ۵/۶ (d, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۴ (s, ۴H, ArH), ۷/۷ (s. ۱H, NH), ۹/۲ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۴۴ (NH), ۳۲۶۴ (NH), ۱۷۰۲ (C=O), ۱۶۵۱(C=O) cm^{-1}.

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۴- کلروفنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(۱*H*)- اون (۵۵c)

دمای ذوب: ۲۰۴-۲۰۲ °C   زمان: ۵۰ min   بهره‌ی واکنش: ۷۲٪

^{1}H-NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d_6): δ ۱/۱ (t, ۳H, CH_3), ۲/۲ (s, ۳H, CH_3), ۴/۰ (q, ۲H, CH_2), ۵/۲ (d, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۵ (s, ۴H, ArH), ۷/۷ (s. ۱H, NH), ۹/۲ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۲۴۸(NH), ۳۱۲۰(NH), ۱۷۲۱(C=O), ۱۶۴۴(C=O) cm^{-1}.

۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۴- متوکسی‌فنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲- (۱*H*)-اون (۵۵d)

دمای ذوب: ۲۰۵-۲۰۷ °C زمان: ۴۵ min بهره‌ی واکنش: ۸۱٪

[1]H-NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d_6): δ ۱/۱ (t, ۳H, CH_3), ۲/۲ (s, ۳H, CH_3), ۳/۷ (s, ۳H, CH_3), ۴/۰ (q, ۲H, CH_2), ۵/۲ (d, ۱H, CH), ۶/۸-۷/۲ (s, ۴H, ArH), ۷/۷ (s. ۱H, NH), ۹/۲ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۲۴۸(NH), ۳۱۰۴(NH), ۱۷۲۱(C=O), ۱۶۴۴(C=O) cm^{-1}.

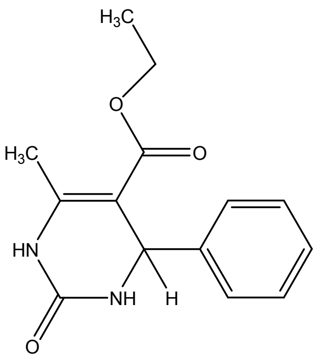
۵- اتوکسی کربونیل -۶- متیل -۴-(۴- متیل‌فنیل)-۴،۳- دی هیدروپیریمیدین -۲-(*H*۱)- اون (۵۵e)

دمای ذوب: ۲۱۳-۲۱۵ °C زمان: ۴۱ min بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

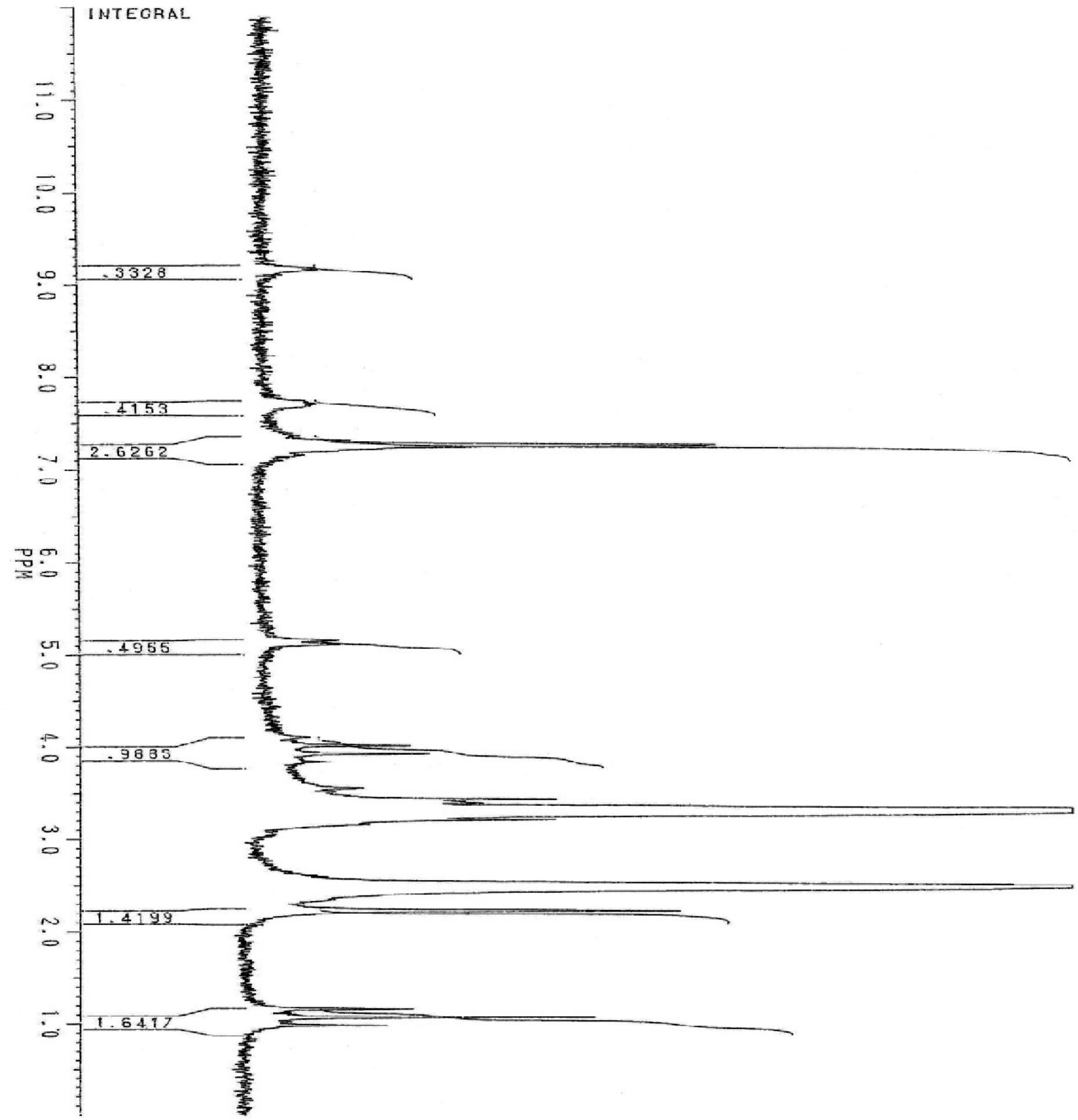
[1]H-NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d_6): δ ۱/۱ (t, ۳H, CH_3), ۲/۲ (s, ۶H, CH_3), ۴/۰ (q, ۲H, CH_2), ۵/۲ (d, ۱H, CH), ۷/۰-۷/۳ (s, ۴H, ArH), ۷/۷ (s. ۱H, NH), ۹/۲ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۲۴۸(NH), ۳۱۲۰(NH), ۱۷۲۱(C=O), ۱۶۵۱(C=O) cm^{-1}.

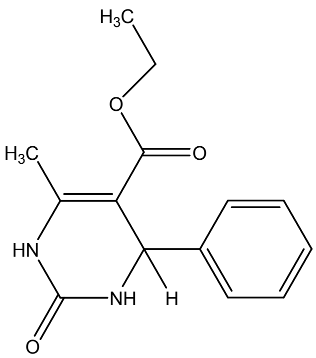
ضمیمه

طیف‌های IR و ^{1}H-NMR

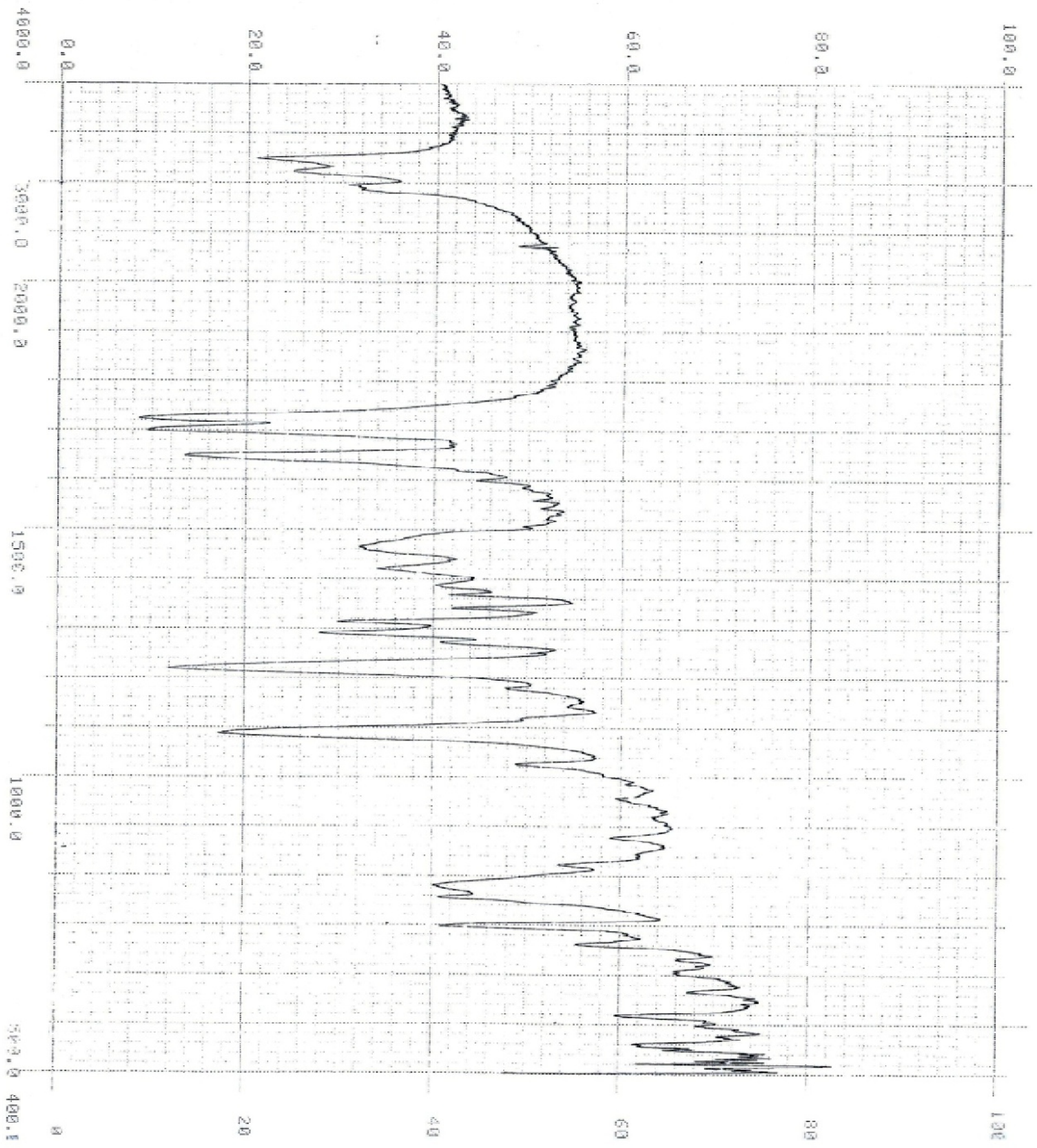

H3C
O
O
H3C
HN
NH
H
O

طیف شماره‌ی ۱

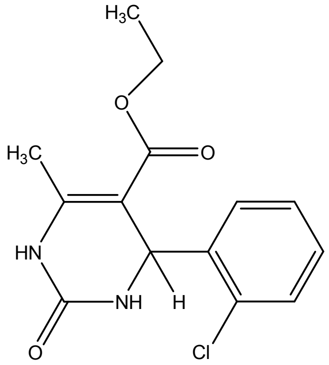

INTEGRAL
PPM
.3328
.4153
2.6262
1.4199
1.6417
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0



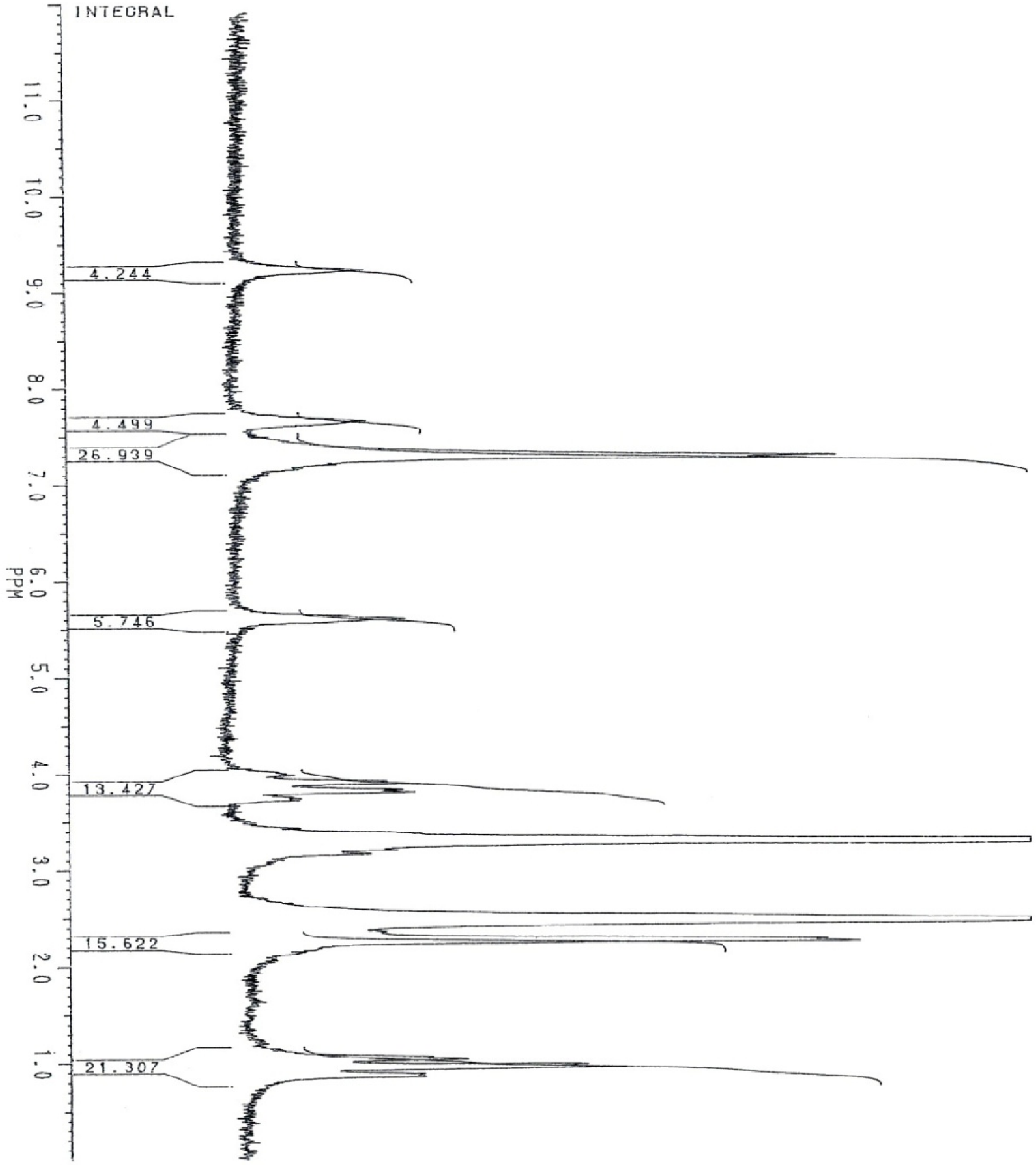
طیف شماره‌ی ۲



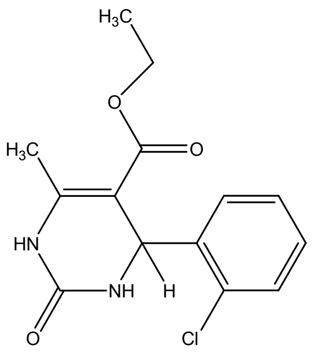
طیف شماره‌ی ۳



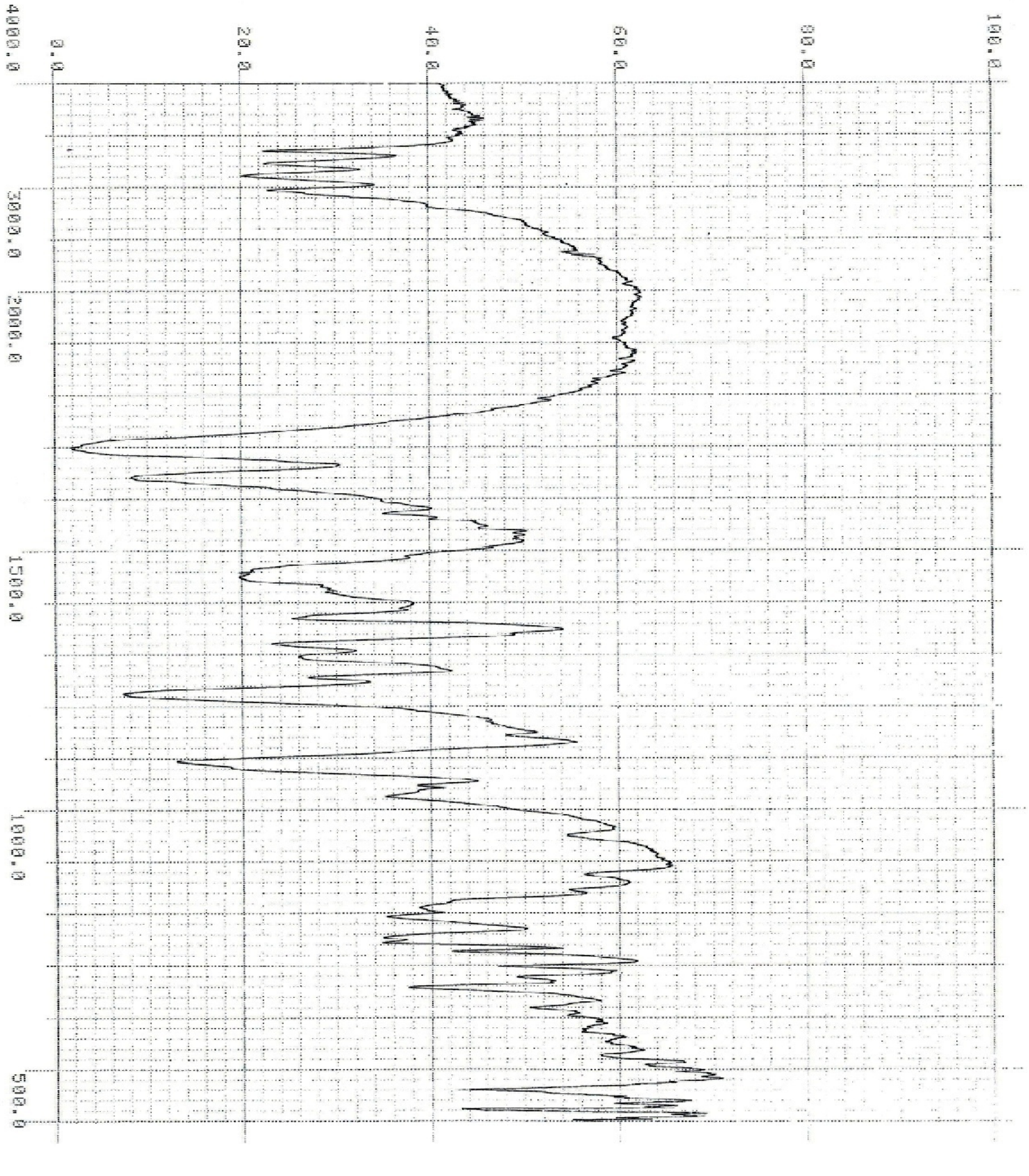
H_3C
O
H_3C
O
HN
NH
H
O
Cl

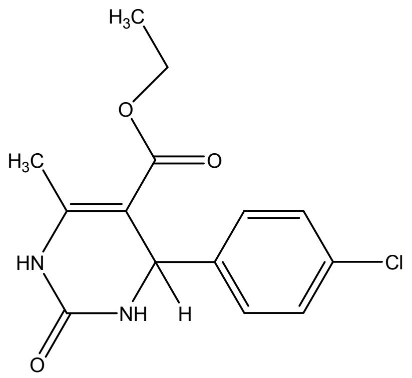


INTEGRAL
4.244
4.499
26.939
5.746
13.427
15.622
21.307
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
PPM
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0

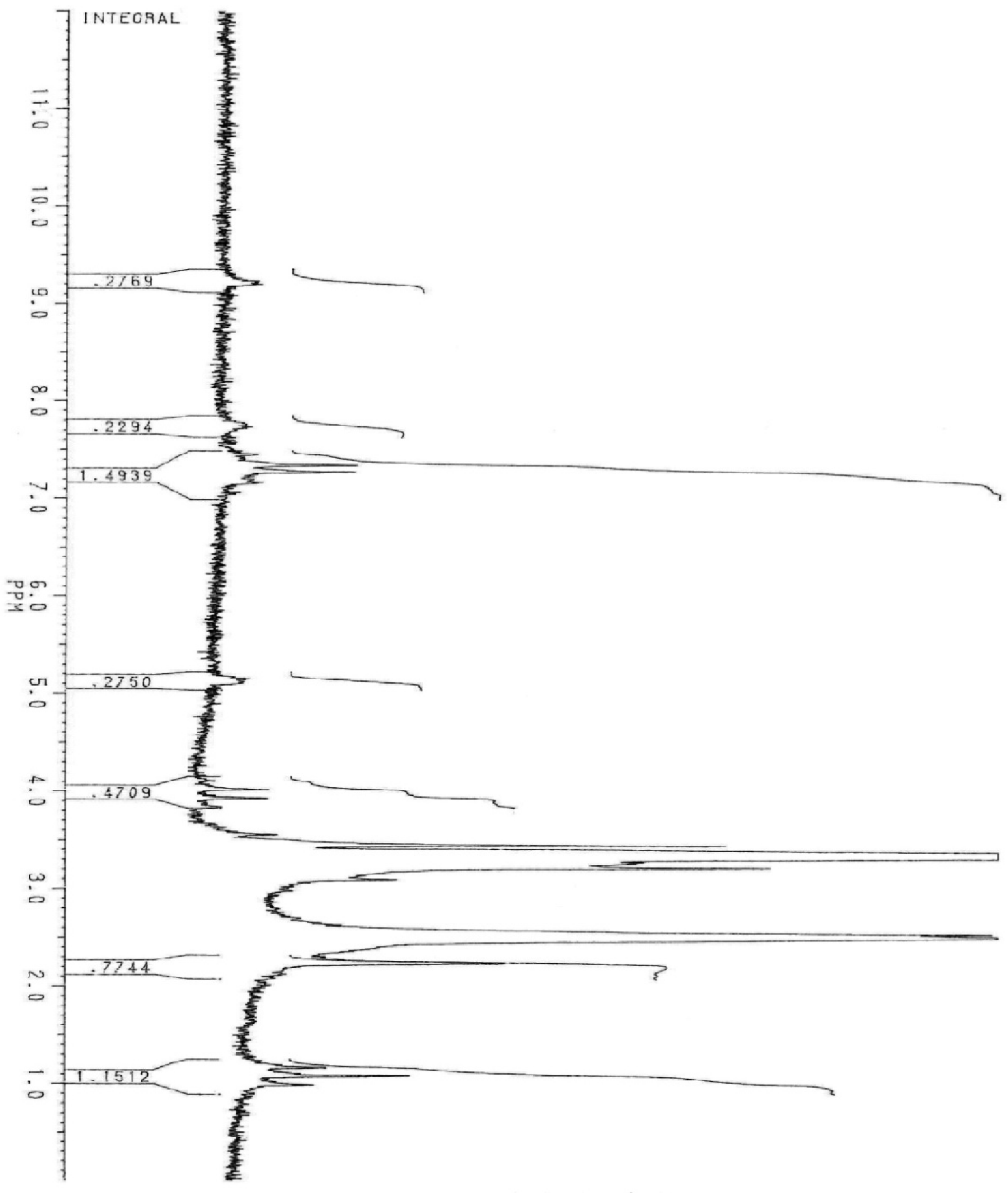

H3C
O
O
H3C
HN
NH
H
O
Cl

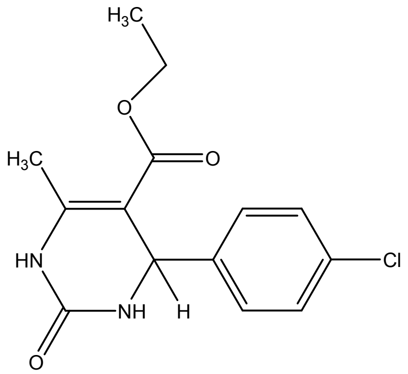
طیف شماره‌ی ۴


4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0

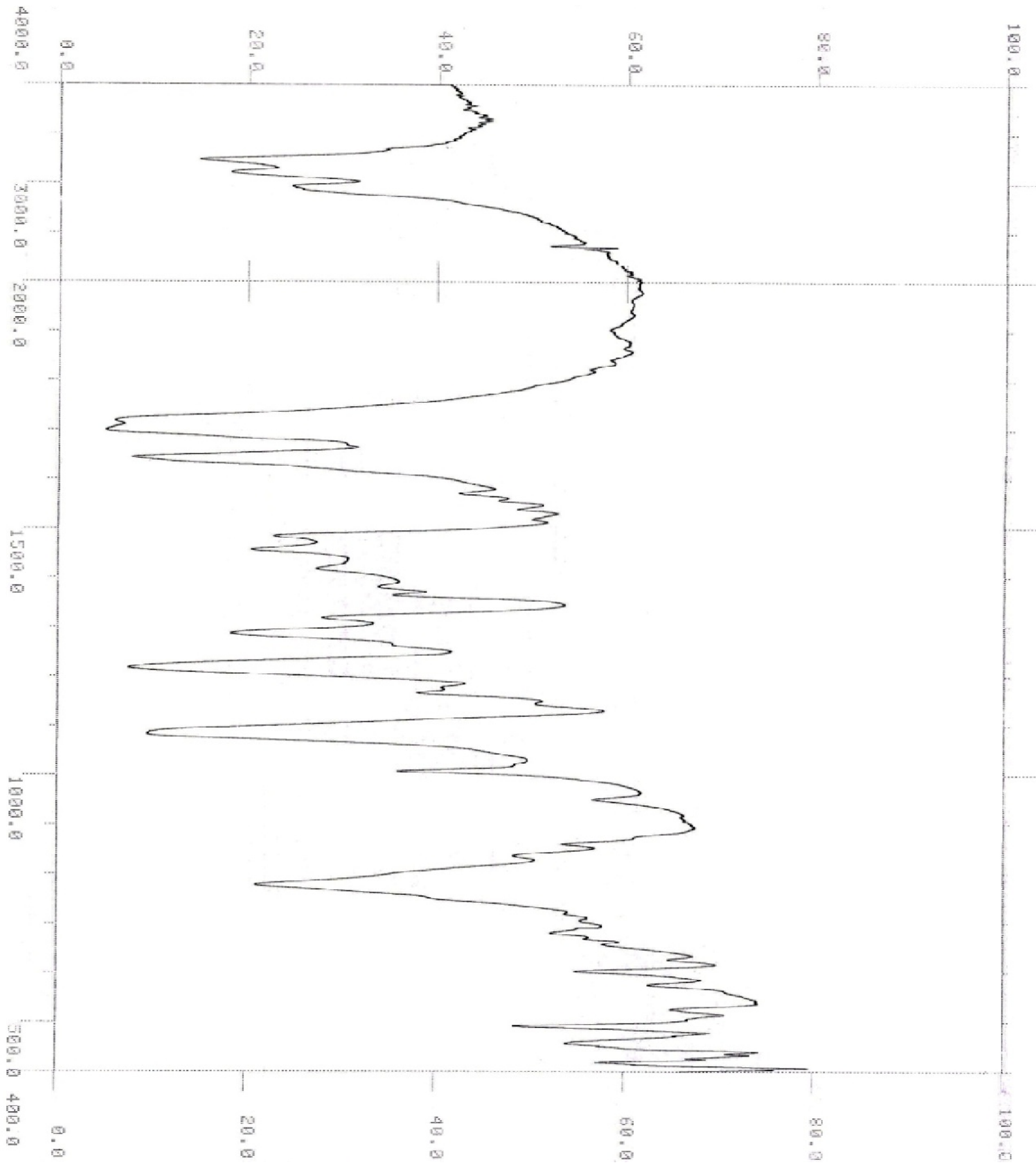

H3C
O
O
H3C
HN
NH
H
Cl
O

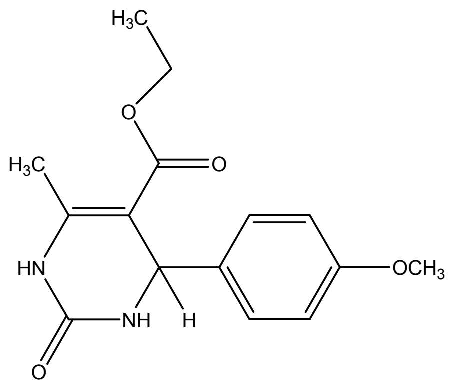
طیف شماره‌ی ۵


INTEGRAL
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
PPM
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
.2769
.2294
1.4939
.2750
.4709
.7744
1.1512

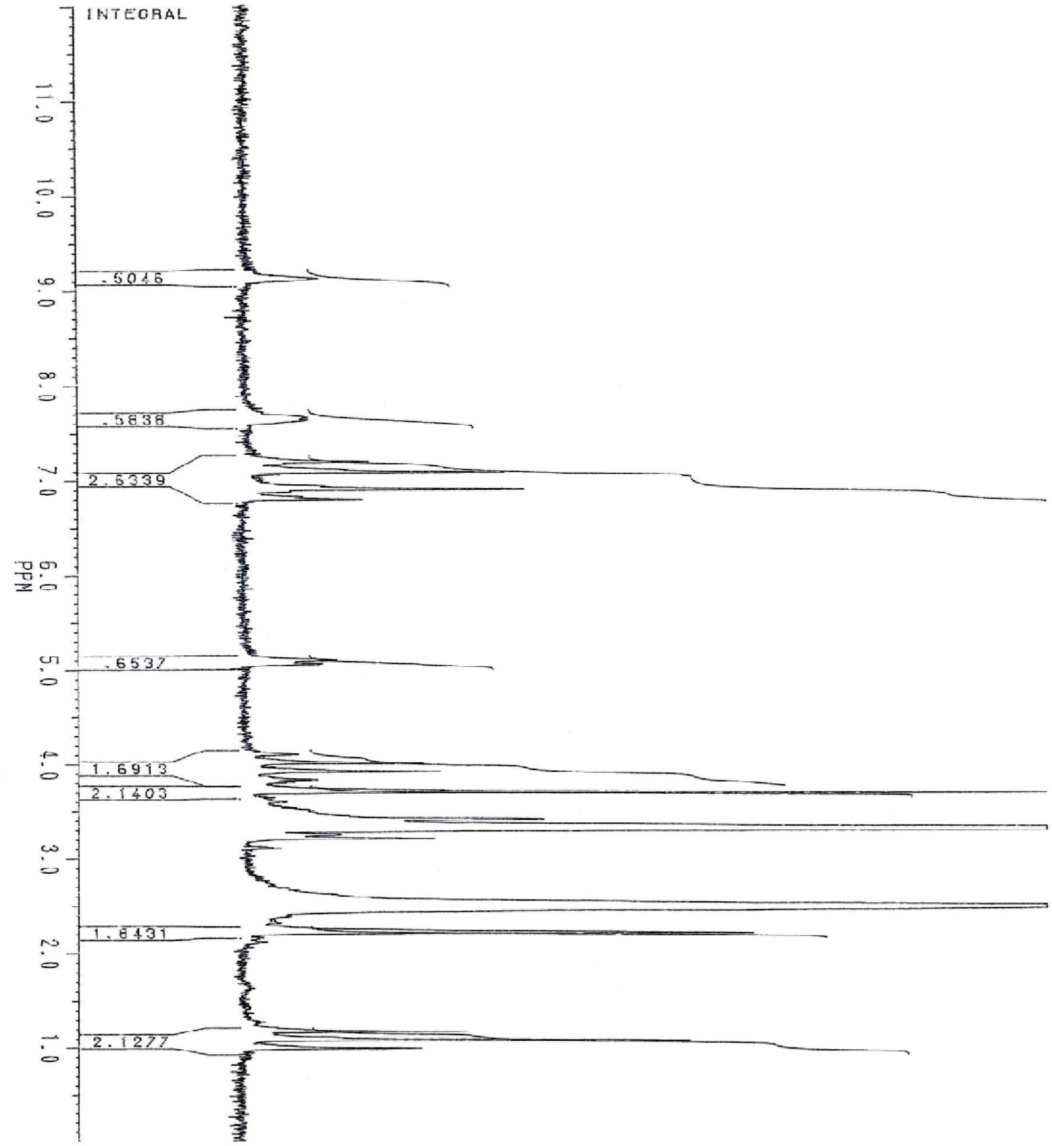

H3C
O
H3C
O
HN
NH
H
Cl
O

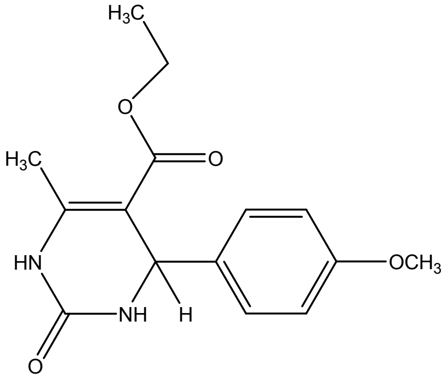
طیف شماره‌ی ۶


4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
400.0
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0

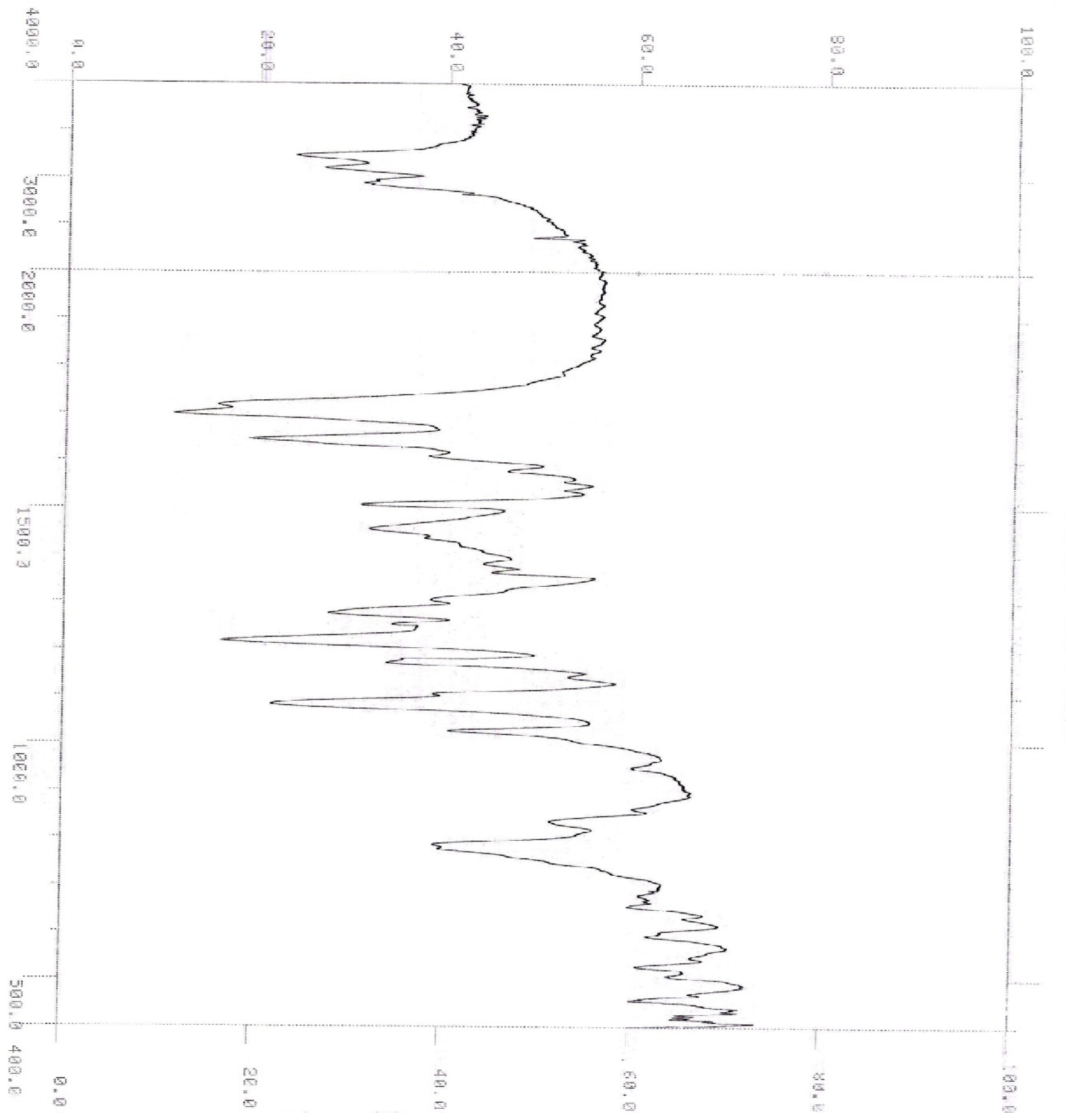

H3C
O
O
H3C
HN
OCH3
NH
H
O

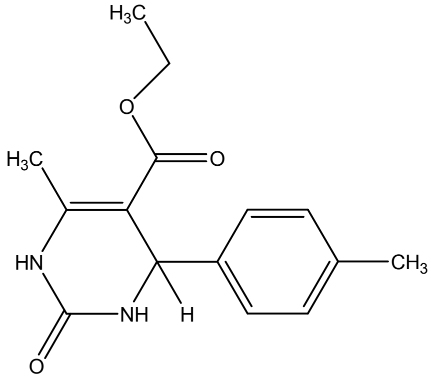
طیف شماره‌ی ۷


INTEGRAL
.5046
.5838
2.6339
.6537
1.6913
2.1403
1.8431
2.1277
PPM
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0

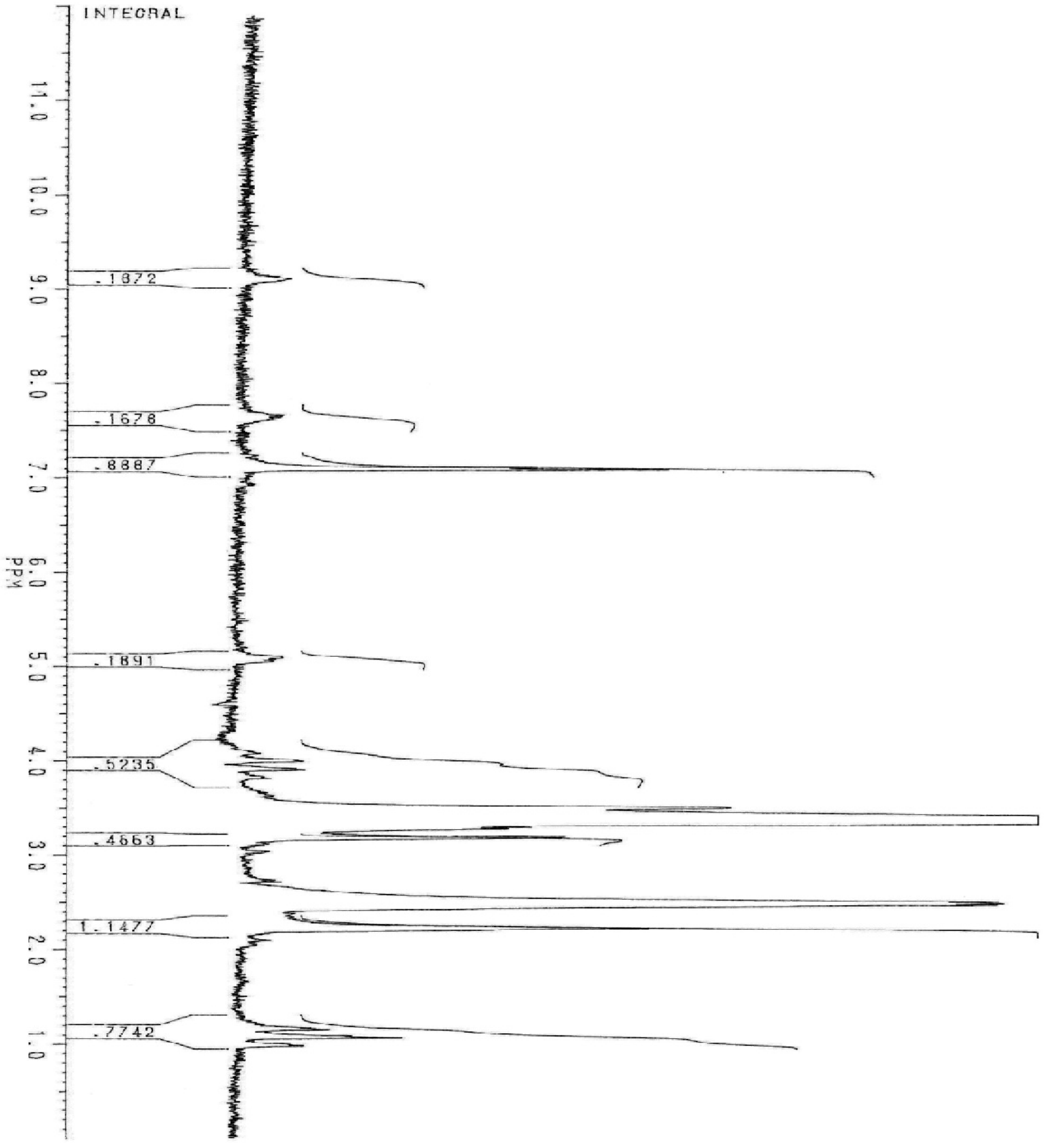

H3C
O
H3C
O
HN
OCH3
NH
H
O

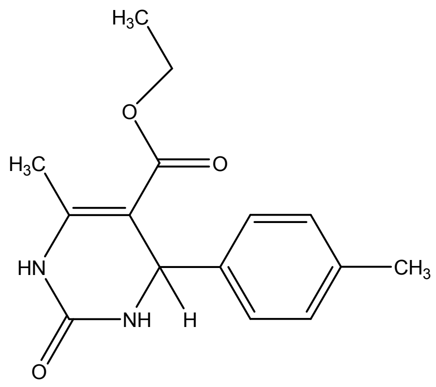
طیف شماره‌ی ۸


4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
400.0
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0

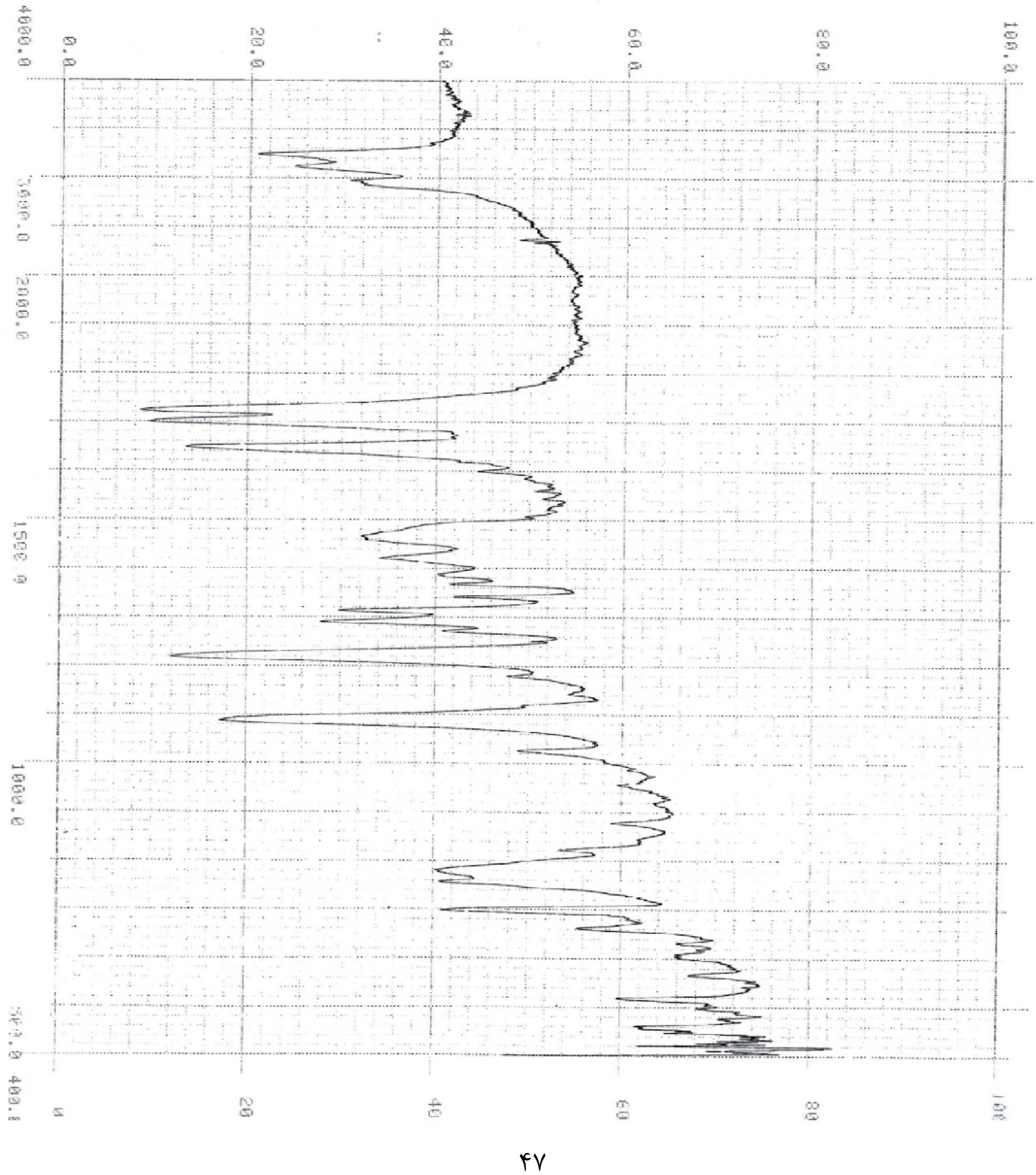

H3C
O
O
H3C
HN
NH
H
CH3
O

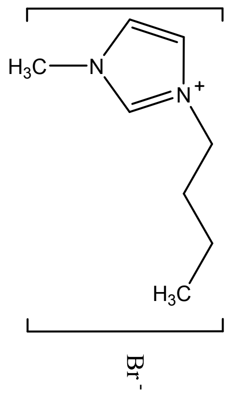
طیف شماره‌ی ۹


INTEGRAL
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
PPM
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
.1872
.1678
.8887
.1891
.5235
.4663
1.1477
.7742

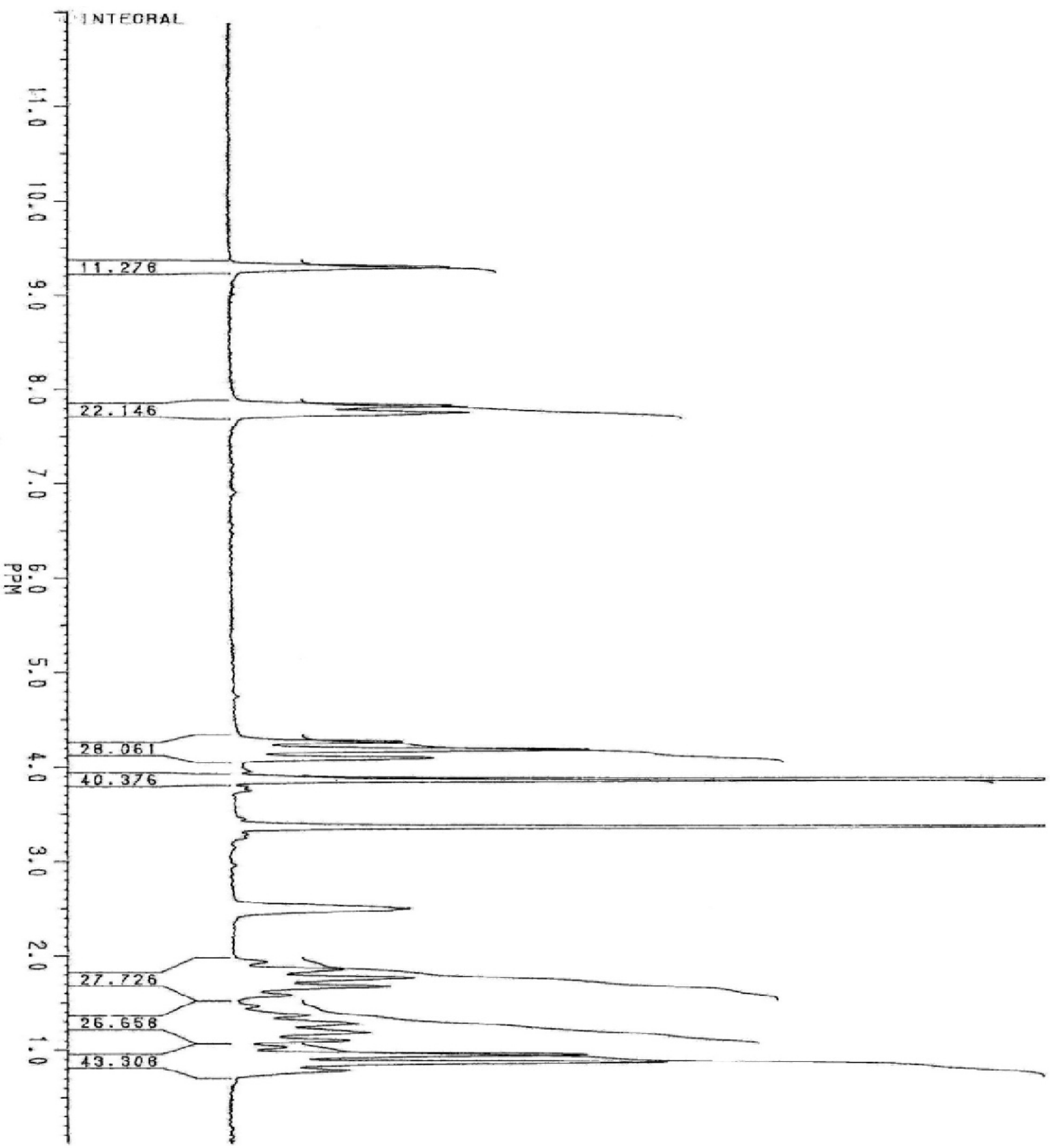


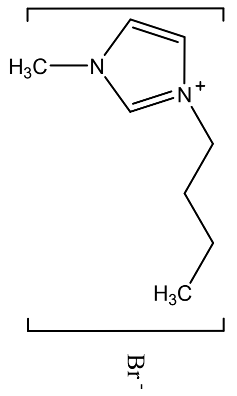
طیف شماره‌ی ۱۰



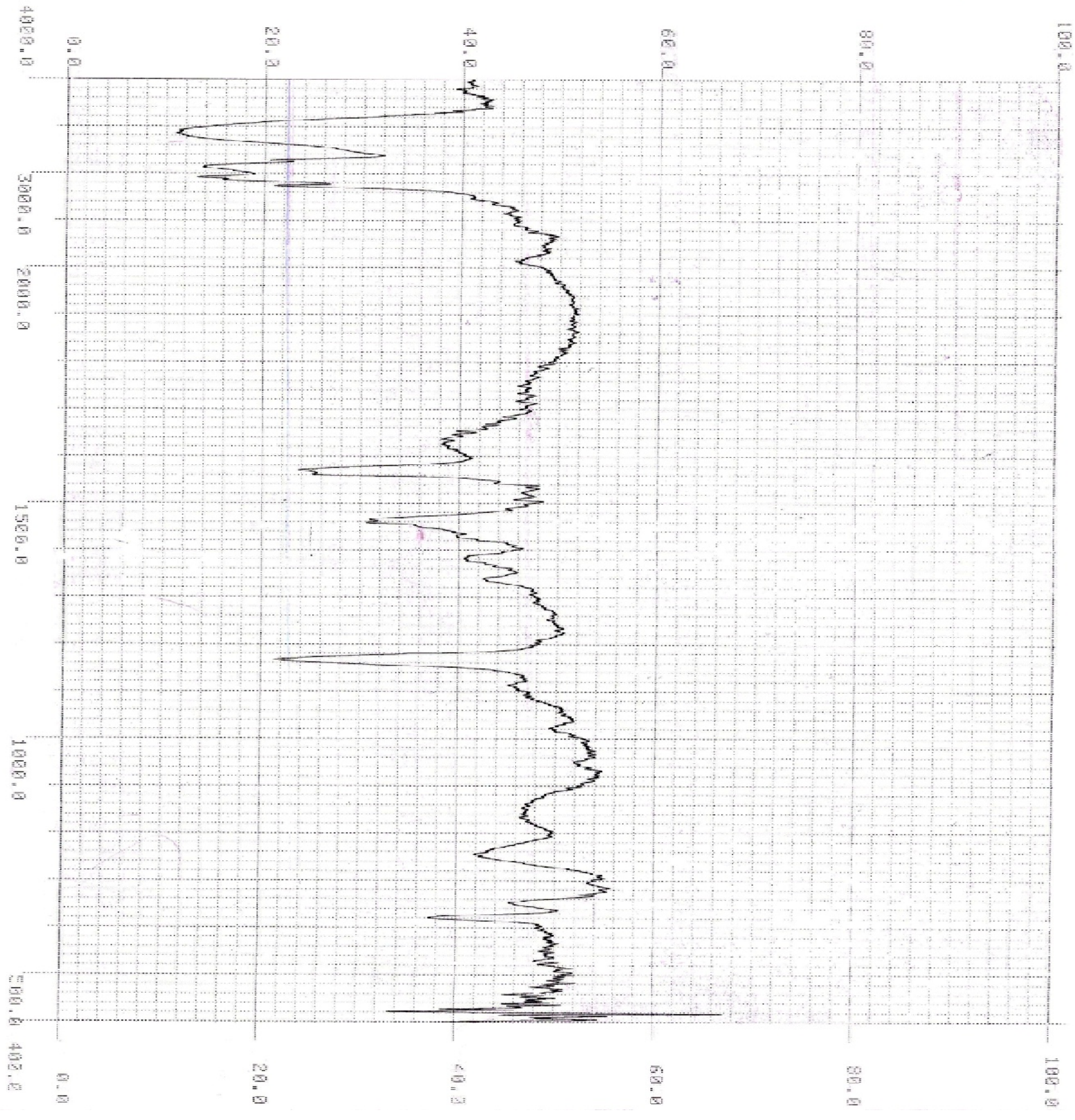


طیف شماره‌ی ۱۱





طیف شماره‌ی ۱۲



References

[1] J. A. Joule, K. Mills, Oxford: Wiley. (2010) 250.

[2] A. Pinner, "Ueber die Einwirkung von Acetessigëther auf die Amidine". Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. (1884) 2519.

[3] A. Pinner, "Ueber die Einwirkung von Acetessigëther auf die Amidine. Pyrimidine". Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. (1885) 759.

[4] S. Gabriel, "Pyrimidin aus Barbitursäure". Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. (1900) 3666.

[5] Albert, Adrien Heterocyclic Chemistry, an Introduction. London: Athlone Press. (1968) 56.

[6] Albert, Adrien Heterocyclic Chemistry, an Introduction. London: Athlone Press. (1968) 437.

[7] Organic Syntheses, Coll, 4 (1963) 336; 35 (1955) 58.

[8] R. R. Hunt, J. F. W. McOmie, and G. B. Brown, J. Am. Chem. Soc. (1959) 525.

[9] D. M. Burness, J. Org. Chem. 21 (1956) 97.

[10] J. B. Dickey and A. R. Cray, Org. Syn., Coll. 2 (1943) 60.

[11] H. Bredereck, R. Gompper, and G. Morlock, Chem. Ber. 90 (1957) 942.

[12] B. Staskun and H. Stephan, J. Chem. Soc. (1956) 4708.

[13] W. H. Davies and H. A. Piggott, ibid. (1945) 347.

[14] G. C. Rovnyak, K. S. Atwal, A. Hedberg, S. D. Kimball, S. Moreland, J. Z. Gougoutas, B. C. O'Reilly, J. Schwartz, M. F. Malley, Journal of Medicinal Chemistry. 35 (1992) 3254.

[15] C. Oliver Kappe, Molecules, 3 (1998) 1.

[16] Z. T. Wang, L. Wen xu, C. G. Xia, H. Q. Wang, Tetrahedron lett. 45 (2004) 7951.

[17] G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, K. B. Reddy, J. S. Yadav, Tetrahedron lett. 44 (2003) 6497.

[18] L. Ming, G. Wei-Si, Y. Feng Li, H. Z. Yang , J. Mol. Catal. A: Chemical. 258, (2006), 133.

[19] A. Pourjavadi, S. H. Hosseini, R. Soleyman, J. Mol. Catal. A: Chemical. 365 (2012) 55.

[20] F. Zamani, E. Izadi, Catalysis Communications. 42 (2013) 104.

[21] D. Shobha, M. A. Chari, A. Mano, S.T. Selvan, K. Mukkanti, A. Vinu, Tetrahedron. 65 (2009) 10608.

[22] Ch. Venkateshwar Reddy, M. Mahesh, Tetrahedron lett. 43, (2002), 2657-2659.

[23] Galanter, Marc; Kleber, D. Herbert, The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment. US: American Psychiatric Publishing Inc. p 217.

[24] I. D. Spenser, R. L. White, Angew. Chem, 109 (1997) 1096, Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 36 (1997) 1032.

[25] Nelson David L and Michael M. Cox. Principles of Biochemistry, ed.5. W. H. Freeman and company, (2008) 272.

[26] P. Walden, Bull. Acad. Imper. Sci.[St. Petersburg], (1914) 405.

[27] F.H. Hurley & T.P. Wier J. Electrochem Soc. 98 (1951) 207.

[28] D.J. Adams, P. J. Dyson, S.T . Taver ner, Chemistry in alternative reaction media, John Wiley & Sons Ltd. (2004).

[29] M.J. Earle & K.R. Seddon Pure Appl. Chem., 72, 7, 1391.

[30] N.V. Plechkova & K.R. Seddon, Chem. Rev., 37 (2008) 123.

[31] s. Keskin, D. Kayrak, U. Akman, Hortac, The J. Supercriti. Flu. 43 (2007) 150.

[32] Y. Shen, Y. Zhang, D. Han, Z. Wang, D. Kuehner, L. Niu, Talanta. 78 (2009) 805.

[33] E.H. Hu, D.R. Sidler, U. Dolling, J. Org. Chem. 63 (1998) 3454.

[34] Garima, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, Tetrahedron Lett. 51 (2010) 6436.

[35] V.P. Garima, L.D. Srivastava, and S. Yadav, Tetrahedron Lett., 51 (2010) 6436.

Abstract

3,4 – dihydropyrimidine -2-(1H)-ones are compounds which exhibit medicinal and biological activities. In this research we have synthesized several compounds via Biginelli reaction by using 1- butyl -3- methyl imidazolium bromide [BMIm]Br ionic liquid as a new catalyst. This catalyst has been already reported to be benign to environment. Condensation of ethyl acetoacetate with urea and aromatic aldehydes at 100 ℃ in the presence of 1- butyl -3- methyl imidazolium bromide [BMIm]Br ionic liquid give rise to 3,4 – dihydropyrimidine -2-(1H)-ones derivatives which can have substituents at position 2, 4, 5, 6 of the ring. Structures of the products are confirmed by spectroscopic data. As special features of the reaction one can point to high yields, short reaction time, one-pot and solvent free reaction, without any need to separate the intermediates and finally use of benign catalyst to environment.

Key words: dihydropyrimidine, Biginelli, solvent free, ionic liquid

Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

Synthesis of pyrimidinone derivatives

Mohammad Hadi Abbasi Andevari

Supervisors:

Dr. sayed Alinaghi Taheri

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

January 2014