

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده: شیمی

گروه: شیمی آلی

سنتز سه جزئی داروهایی با ساختار پیریمیدینی با استفاده از

کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال

آتنا سوزنی

استاد راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ۱۳۹۱

تقديم به تبلور عینی مهر و صفا، پدر عزیزم

تقديم به تبسم سبز خدا، مادر عزیزم

حمد و سپاس

به نام نامی پروردگاری که در هر نفس به او محتاجیم و ناتوان از شکرش. او که هیچگاه فراموشمان نمی‌کند؛ و با درود به نور مقدسی که در فرهنگ فرستادگان آسمانی محمدش می‌نامند.

دوباره وهماره ایزد پاک را سپاسگزارم که توفیق داد در کلیه‌ی مراحل تحصیلی با مدد از او پیش بروم با امید که این توفیق در مسیر خدمت به جامعه مفید واقع گردد.

و پس از آن از پدر بزرگوارم که پشتوانه‌ی من در زندگی و تحصیل بوده و از مادر عزیزم که روشنگری‌اش چراغ راهم بوده است.

و با سپاس از استاد گرانمایه جناب آقای دکتر علی کیوانلو که با راهنمایی‌های خردمندانه‌شان طی شش سال تحصیلی در دانشگاه مرا مورد لطف قرار داده و از دانش خود بهره‌مندم ساخته‌اند.

همچنین از زحمات و راهنمایی‌های اساتید بزرگوار جناب آقایان دکتر محمد باخرد، دکتر مهدی میرزایی، دکتر سید علینقی طاهری و دکتر حسین نصر اصفهانی کمال تشکر را دارم.

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده‌ی شیمی آقایان مهندس مؤمنی، مهندس کلی و آقای اللهیاری و سرکار خانم جعفری قدردانی نمایم.

در پایان از دوستان خوبم الهه ایمانی‌فر، معصومه سیاوشی، المیرا جامی‌الاحمدی، مینا امیدیان، آمنه هادی، آدنیس آملی، ماریه میرابراهیمی، سمیه حبیبی، سعیده میرزایی و سمیه اسماعیلی که همراهم بوده‌اند، یاد کرده و تشکر کنم.

تعهد نامه

اینجانب...آتنا سوزنی...دانشجوی دوره ی کارشناسی ارشد رشته...شیمی...گرایش...آلی...دانشکده شیمی...دانشگاه...صنعتی...شاهرود...نویسنده پایان نامه...سنتز سه جزئی داروهایی با ساختار پیریمیدینی با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال...تحت راهنمایی...آقای دکتر علی کیوانلو...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 ، بر نامه 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 .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

۴۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون ها داروهایی با خواص بیولوژیکی متنوع می باشند. در این تحقیق سنتز مشتقات جدیدی از این ترکیبات با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت (۷-اکسید هیدروکسید آلومینیوم) به عنوان یک کاتالیزگر سبز و سازگار با محیط زیست گزارش می گردد. از تراکم β -دی کربونیل با اوره یا تیواوره و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت در دمای 120°C در شرایط بدون حلال، مشتقات جدیدی از ۴۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون های استخلاف شده در موقعیت های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ سنتز گردید. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده های طیف سنجی تایید گردید. از ویژگی های این روش بهره ی بالا، شرایط ملایم، تک ظرفی بودن، عدم نیاز به حلال، قابل بازیافت و سازگار بودن کاتالیزگر با محیط زیست می باشد.

کلمات کلیدی: سنتز سه جزئی، پیریمیدین، نانو بوهمیت، بدون حلال

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱-۱ شیمی پیریمیدین‌ها ۲
- ۲-۱-۱ تاتومری در پیریمیدین‌ها ۳
- ۳-۱-۱ سنتز مشتقات پیریمیدین ۳
- ۴-۱-۱ واکنش‌های پیریمیدین ۶
- ۲-۱ واکنش بیگینللی ۱۰
- ۳-۱ کاربردها و خواص بیولوژیکی پیریمیدین‌ها و مشتقات آن‌ها ۱۴
- ۴-۱ نانو بوهمیت آلومینیوم ۱۶
- ۱-۴-۱ کاربردهای نانو بوهمیت آلومینیوم ۱۸

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۲ بحث و بررسی نتایج ۲۰
- ۱-۲ سنتز نانو بوهمیت آلومینیوم ۲۱
- ۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش ۲۲
- ۳-۲ سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم ۲۴
- ۴-۲ بازیافت کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم ۲۷

۲-۵ مکانیسم واکنش ۲۸

۲-۶ شواهد طیفی مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶

..... ۲۹

۲-۷ نتیجه‌گیری ۳۳

۲-۸ آینده‌نگری ۳۴

فصل سوم: بخش تجربی

۳-بخش تجربی ۳۷

۳-۱-دستگاه‌ها ۳۷

۳-۲-مواد اولیه ۳۷

۳-۳-تهیه‌ی کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم ۳۸

۳-۳-۱-تهیه‌ی آلومینیوم-۲-بوتوکسید ۳۸

۳-۳-۲-آبکافت هیدروترمال آلومینیوم-۲-بوتوکسید ۳۸

۳-۴-تهیه‌ی مشتقات از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶

..... ۳۸

ضمیمه

ضمیمه ۴۱

مراجع

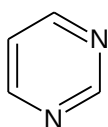
مراجع ۶۰

فصل اول

مقدمه

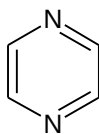
۱-۱-۱ شیمی پیریمیدین‌ها

دی‌آزین‌ها دسته‌ای از ترکیبات مشتق شده از بنزن هستند که در آن‌ها دو اتم کربن در یک حلقه‌ی شش عضوی به وسیله‌ی دو اتم نیتروژن جایگزین شده است. تمامی این ترکیبات، آروماتیک هستند. با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن، دی‌آزین‌ها شامل پیریمیدین (۱)، پیرازین (۲) و پیریدآزین (۳) می‌باشند. در پیریمیدین اتم‌های نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۳ قرار دارند [۱،۲].



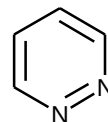
۱،۳-دی‌آزین یا پیریمیدین

(۱)



۱،۴-دی‌آزین یا پیرازین

(۲)



۱،۲-دی‌آزین یا پیریدآزین

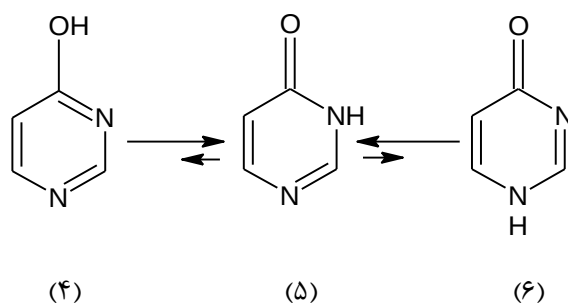
(۳)

این سه دی‌آزین، ترکیبات بی‌رنگ، پایدار و محلول در آب می‌باشند [۳]. منشأ واژه‌ی پیریمیدین (۱) به سال ۱۸۸۴ برمی‌گردد که پینرکویند^۱ به دلیل شباهت به پیریدین و آمیدین این نام را برای پیریمیدین انتخاب کرد [۴]. ساختار الکترونی پیریمیدین مشابه بنزن است، بدین‌صورت که 6π الکترون دارد و از قانون هوکل $(4n+2)$ پیروی می‌کند و چون مسطح است پس ترکیبی آروماتیک شناخته می‌شود [۵].

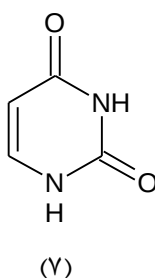
1. pinner coined

۱-۱-۲ تاتومری در پیریمیدین‌ها

هنگامی که گروه‌های هیدروکسی، آمینو و مرکاپتو روی حلقه‌ی پیریمیدین حضور داشته باشد، تاتومری اتفاق می‌افتد. گروه‌های هیدروکسی غالباً فرم اکسو را ترجیح می‌دهند و گروه‌های مرکاپتو فرم تیون، اما گروه‌های آمینو به‌صورت NH_2 وجود دارند [۶، ۲].

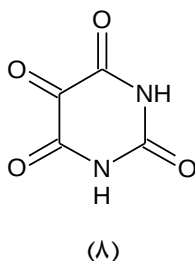


اوراسیل (۷) نیز به‌صورت تاتومر دی‌اکسو وجود دارد [۲].



۱-۱-۳ سنتز مشتقات پیریمیدین

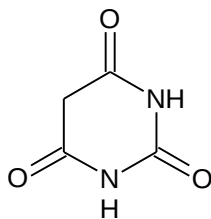
اولین مشتق پیریمیدین در سال ۱۸۱۸ توسط بروگناتلی^۱ به دست آمد، این ترکیب که آلوکسان^۲ (۸) نامیده می‌شود، از واکنش اکساکاهشی اوریک اسید با نیتریک اسید، به وجود آمد [۷].



1. Brugnatelli
2. alloxane

در سال ۱۸۷۸، باربیتوریک اسید (۹) از تراکم مالونیک اسید با اوره سنتز شد. این

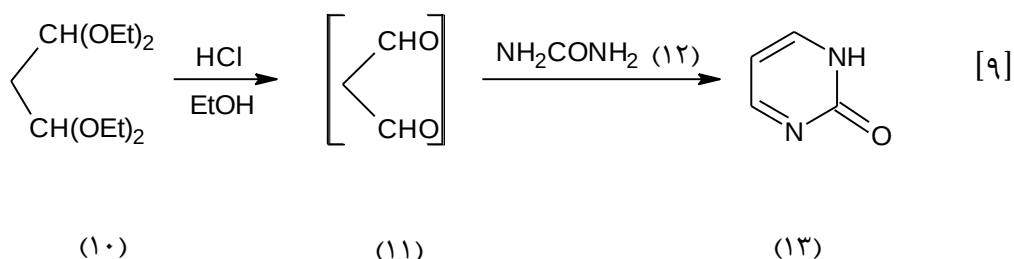
ترکیب در حیوانات خاصیت ضد دیابت دارد [۸].

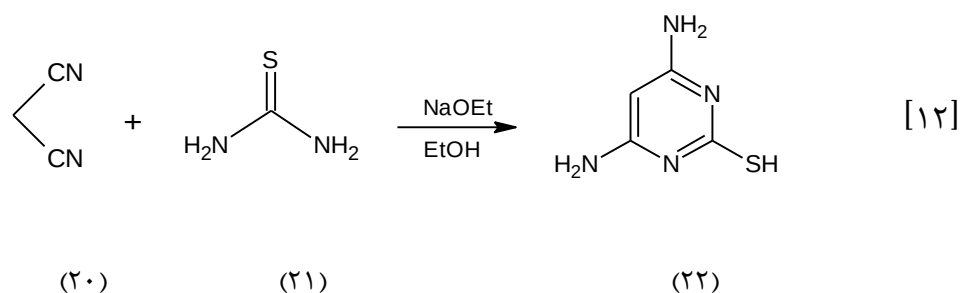
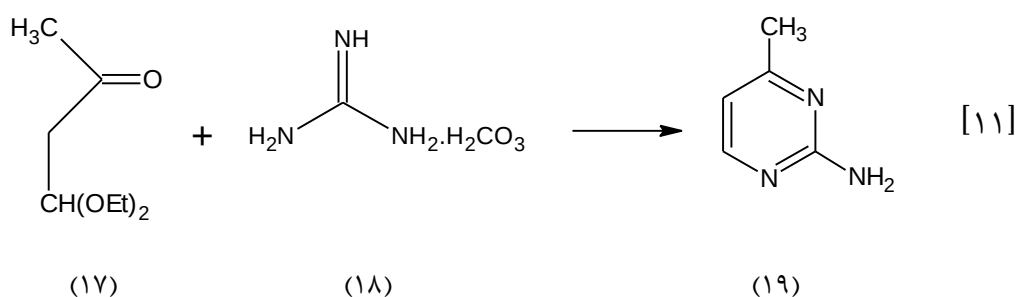
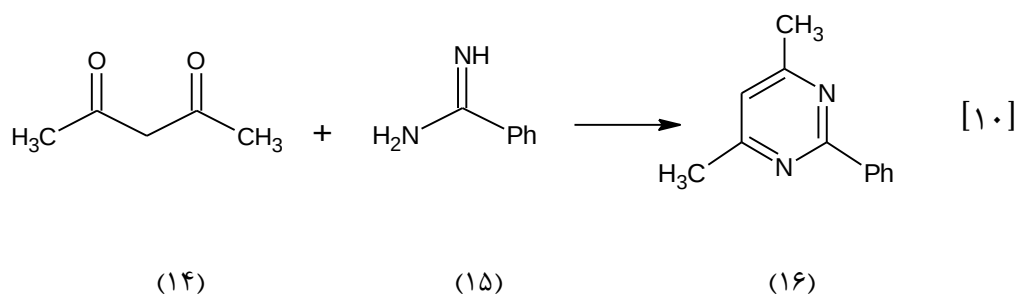


(۹)

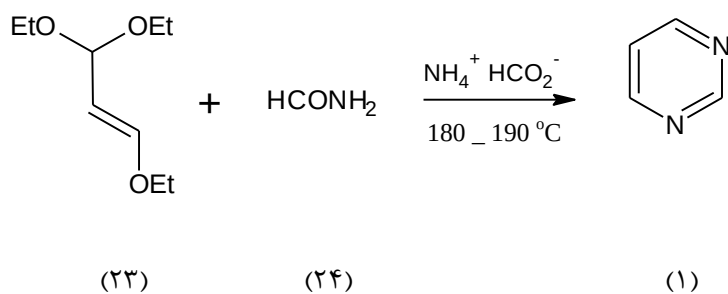
پیریمیدین‌ها نسبت به ترکیبات دیگر دی‌آزین‌ها از اهمیت زیادتری برخوردار هستند، زیرا بیشتر مشتقات پیریمیدین، نقش کلیدی را در فرآیندهای بیولوژیکی ایفا می‌کنند. به این سبب روش‌های سنتزی زیادی برای هسته‌های پیریمیدینی وجود دارد.

از عمومی‌ترین روش‌های سنتزی پیریمیدین، تراکم یک واحد سه کربنی با گونه‌های دارای یک اتصال N-C-N است. این روش عمومی، بسیار متنوع است، زیرا ملکول‌های مختلف زیادی وجود دارند که حلقوی شدن را انجام می‌دهند. برای مثال واحد سه کربنی ممکن است یک β -دی‌آلدهید، β -کتواستر، β -دی‌کتون، مالونیک‌استر، β -کتونیتریل یا ترکیبات دیگری از این نوع باشند. همچنین واحد شامل نیتروژن ممکن است، اوره، تیواوره، گوانیدین یا آمیدین باشد. سنتز تعدادی از مشتق‌های پیریمیدینی در زیر نشان داده شده است.

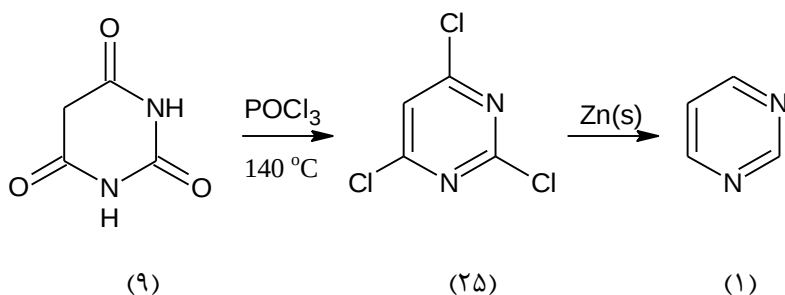




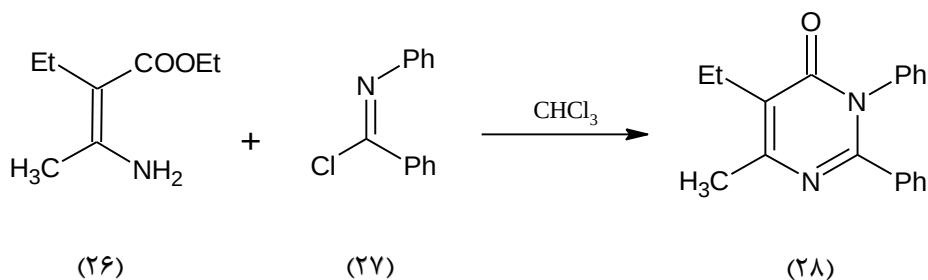
روش دوم برای سنتز پیریمیدین‌های استخلاف نشده در موقعیت ۲، قابل اهمیت است و شامل تراکم فرم‌آمید (۲۴) با ترکیبات β-دی‌کربونیل یا پیش‌ماده‌های آن‌ها در دمای بالا می‌باشد. مکانیسم این واکنش‌ها کاملاً مشخص نیست. اولین پیریمیدین استخلاف نشده در سال ۱۸۹۹ سنتز شد [۱۳].



یکی دیگر از روش‌های سنتز پیریمیدین استخلاف نشده به صورت زیر است [۱۴]:



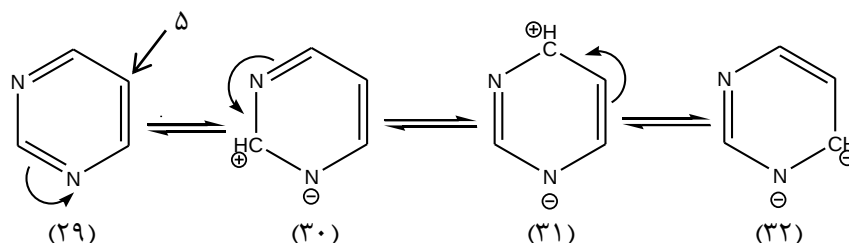
سومین روش مهم سنتز پیریمیدین‌ها، شامل افزایش یک جزء C-N به یک ملکول دارای ترتیب C-C-C-N می‌باشد. به دلیل اینکه این نوع ساختار تعداد زیادی از ملکول‌ها را در بر می‌گیرد، این روش سنتزی دامنه وسیعی دارد [۱۵].



۴-۱-۱ واکنش‌های پیریمیدین

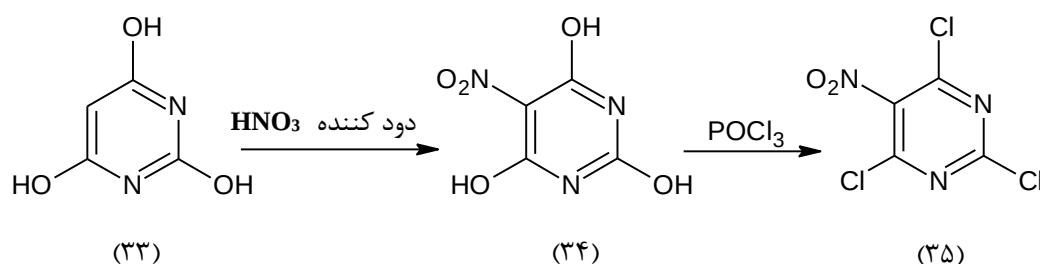
به دلیل خاصیت الکترون‌گاتیوی بالای دو اتم نیتروژن، دی‌آزین‌های استخلاف نشده در برابر واکنش‌های جایگزینی الکتروفیلی مقاوم‌اند [۱]. ساختار الکترونی پیریمیدین مشابه ۱،۳-دی‌نیتروبنزن می‌باشد چون این ترکیب، دو نیتروژن در ساختار خود دارد که همانند گروه‌های نیترو در بنزن، باعث فقر الکترونی این ترکیب می‌شود و کمبود الکترونی آن بیشتر روی کربن‌های ۲ و ۴ و ۶ احساس می‌شود. بنابراین، این حلقه واکنش جانشینی نوکلئوفیلی را به راحتی انجام می‌دهد چون بار منفی حاصل از واکنش نوکلئوفیلی بر روی اتم‌های الکترون‌گاتیو نیتروژن قرار می‌گیرد [۳].

برای انجام واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی نیاز به داشتن گروه‌های الکترون دهنده قوی مثل گروه‌های هیدروکسی و آمینو، روی حلقه‌ی پیریمیدین ضروری است. واکنش جانشینی الکتروفیلی در کربن ۵ صورت می‌گیرد زیرا این موضع دارای حداقل فقر الکترونی می‌باشد [۱۶].



برای انجام یک نیتراسیون موفق، حداقل وجود دو گروه الکترون‌دهنده ضروری است. موقعیت این گروه‌ها در عمل نیتراسیون مهم است [۶].

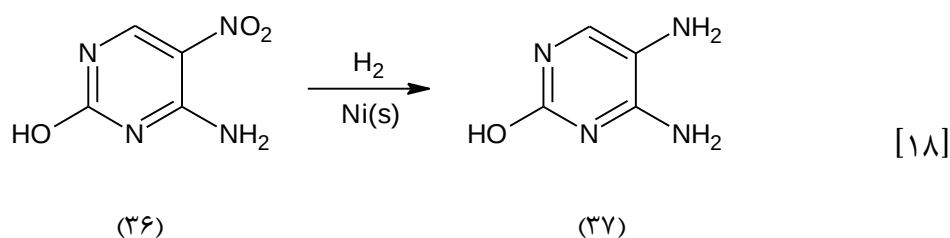
۲،۴،۶-تری‌هیدروکسی-۵-نیتروپیریمیدین (۳۳) که فرم تاتومری از باربیتوریک اسید (۹) است، برای تهیه‌ی ۲،۴،۶-تری‌کلرو-۵-نیتروپیریمیدین (۳۵) به کار برده می‌شود [۱۷].



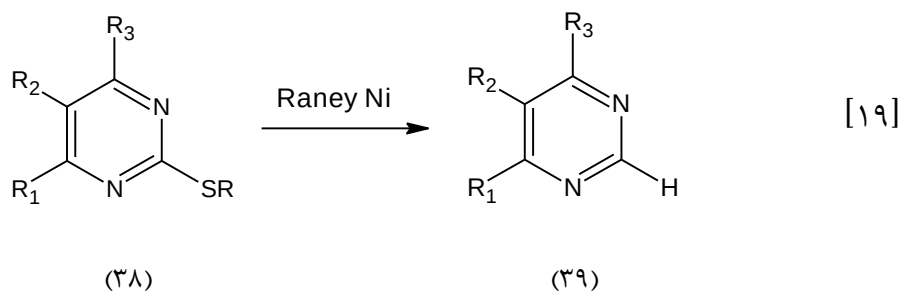
موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۶ پیریمیدین به دلیل اثر الکترون‌کشندگی قوی اتم‌های نیتروژن دارای فقر الکترونی هستند، بنابراین برای انجام واکنش‌های جایگزینی نوکلئوفیلی مناسب می‌باشند. حضور گروه‌های ترک‌کننده مناسب در این موقعیت‌ها ضروری می‌باشد. معمولاً از استخلاف‌هایی مانند کلر، متوکسی، متیل تیو یا متیل سولفونیل استفاده می‌گردد. به‌کارگیری کلر نسبت به سایر گروه‌های ترک‌کننده، شرایط واکنش را تسهیل کرده و بهره‌ی واکنش را افزایش می‌دهد.

وجود گروه‌های کشنده‌ی الکترون در موقعیت ۵ فقر الکترونی حلقه را افزایش داده و باعث افزایش سرعت واکنش‌های جایگزینی نوکلئوفیلی می‌گردد [۶].

۴-آمینو-۲-هیدروکسی-۵-نیتروپیریمیدین (۳۶) اگرچه در متانول نامحلول است، ولی در این حلال بر روی نیکل رانی^۱ هیدروژنه شده و ۴،۵-دی‌آمینو-۲-هیدروکسی پیریمیدین (۳۷) (در متانول حلالیت کمی دارد) را با بهره‌ی خوبی می‌دهد [۱۸].

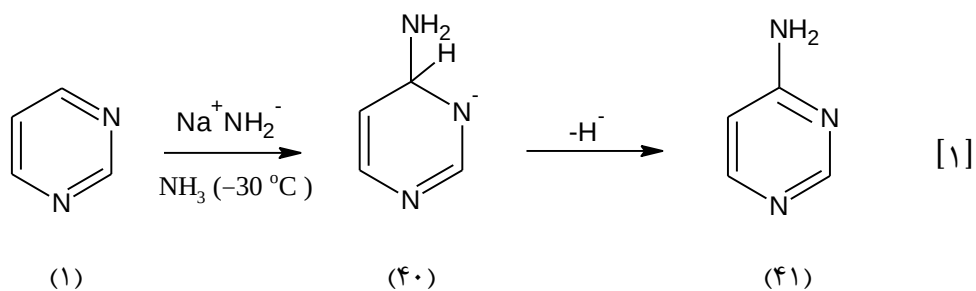


پیریمیدین-۲-تیون و (۲-متیل سولفانیل)پیریمیدین‌ها (۳۸) به راحتی با حرارت دادن در حضور نیکل رانی سولفور زدائی می‌شوند [۱۹].

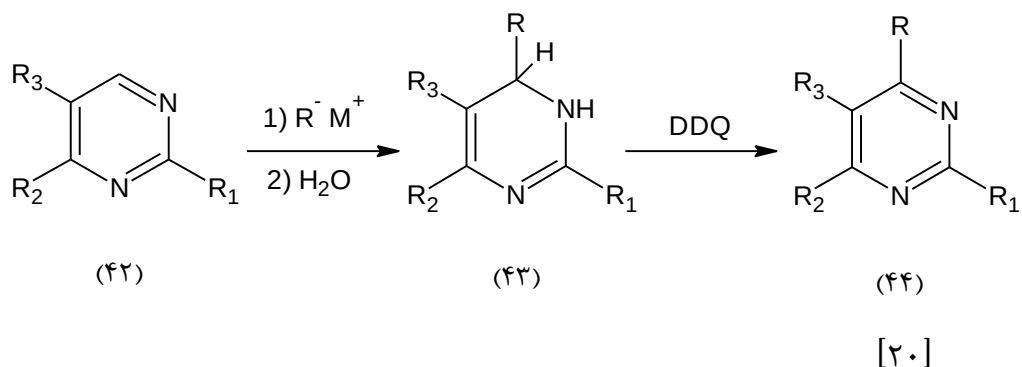


مهمترین جنبه‌ی شیمی دی‌آزین‌ها شامل واکنش آن‌ها با عوامل نوکلئوفیلی است. نوکلئوفیل به موضع ۴ حلقه‌ی پیریمیدین (۱) حمله می‌کند، چون بار منفی به وسیله‌ی اتم الکترون‌گاتیو نیتروژن پایدار می‌شود. واکنش پیریمیدین (۱) با سدیم آمید در آمونیاک مایع (واکنش چی‌چی‌بابین^۲) مثالی از این نوع واکنش‌ها است [۱].

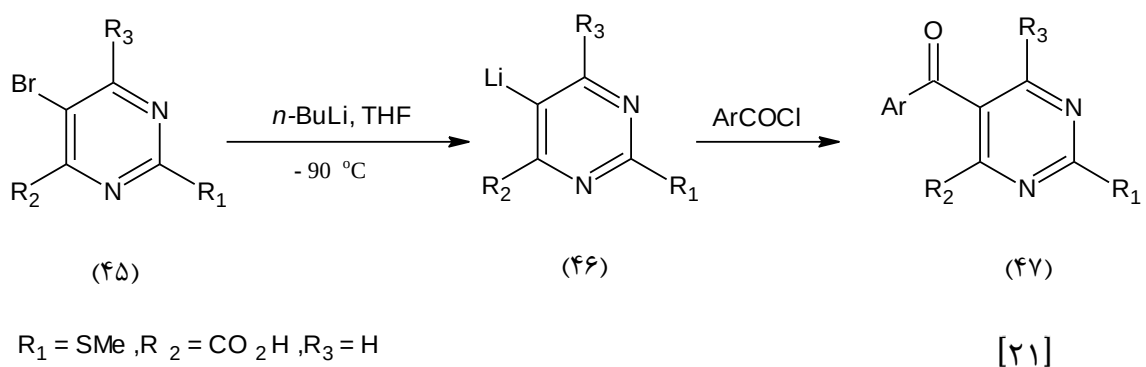
1. Ni Raney
2. Chichibabine



افزایش ترکیبات آلی فلزی به پیریمیدین در موقعیت ۴ اتفاق می افتد. باز DDQ^1 ، با گرفتن هیدروژن پیریمیدین خاصیت آروماتیسیتی آن را احیا می کند [۲۰].

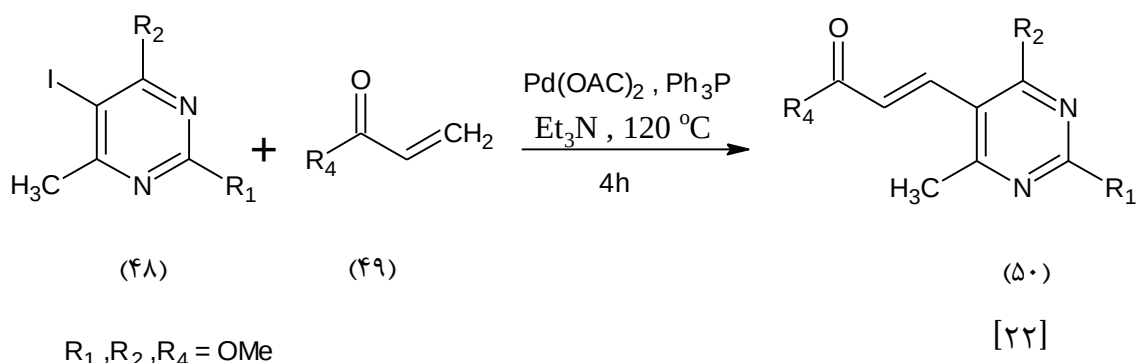


۵-برموپیریمیدینها (۴۵) در حضور n -بوتیل لیتیم واکنش تعویض هالوژن-فلز را انجام داده و حد واسطه‌های (۴۶) را تولید می‌کنند. این حد واسطه با آسیل کلریدهای مختلف واکنش داده و ترکیبات (۴۷) را می‌دهند [۲۱].



1. 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzo-1,4-quinone

پالادیوم صفر می‌تواند فرآیندهای تداخل اولفین‌ها را کاتالیز کند. یکی از این فرآیندها واکنش افزایش-اکسایشی همراه با تداخل اولفین است، که به عنوان واکنش هک^۱ شناخته شده است. در این مواد، مرحله‌ی تداخل مشکل‌ترین مرحله می‌باشد. یک روش بسیار کارآمد برای سنتز ۱-انیل-پیریمیدین‌ها (۵۰)، استفاده از هالوپیریمیدین‌ها با آلکن‌ها در حضور کاتالیزگر پالادیوم می‌باشد [۲۲].



پیریمیدین‌ها در متابولیسم اهمیت ویژه‌ای دارند. اوراسیل، تایمین و سیتوزین سه تا از شش باز نوکلئوتیدها هستند. تایمین و سیتوزین همچنین دو تا از چهار باز ضروری اسیدهای نوکلئیک می‌باشند.

۲-۱ واکنش بیگینلی

یک قرن پیش در سال ۱۸۹۳، یک شیمیست ایتالیایی به نام پیتر بیگینلی^۲ واکنش حلقوی شدن یک آلدهید با یک β-کتواستر و اوره را به صورت تک‌ظرفی در شرایط رفلاکس در اتانول در محیط اسیدی انجام داد، که منجر به سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون گردید. گرچه این واکنش در ابتدا راندمان پایینی داشت و به مشتقات کمی محدود می‌شد، اما خواص بیولوژیکی فراوان این

1. Heck reaction
2. Pietro Biginelli

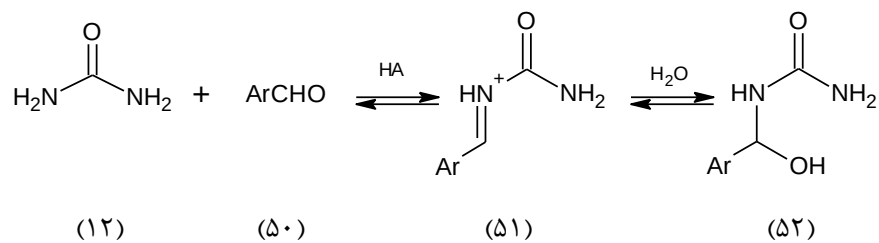
ترکیبات باعث شد تا دانشمندان به دنبال روش‌هایی برای بهینه کردن شرایط، استفاده از کاتالیزگر-های جدید و بکارگیری انواع حلال‌ها جهت سنتز مشتقات جدید باشند [۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶].

واکنش بیگینللی یک واکنش چندجزئی^۱ است. در نیمه‌ی سال ۱۹۳۰، این واکنش به نام واکنش بیگینللی یا تراکم بیگینللی^۲ در نشریات گزارش شد [۲۳، ۲۷].

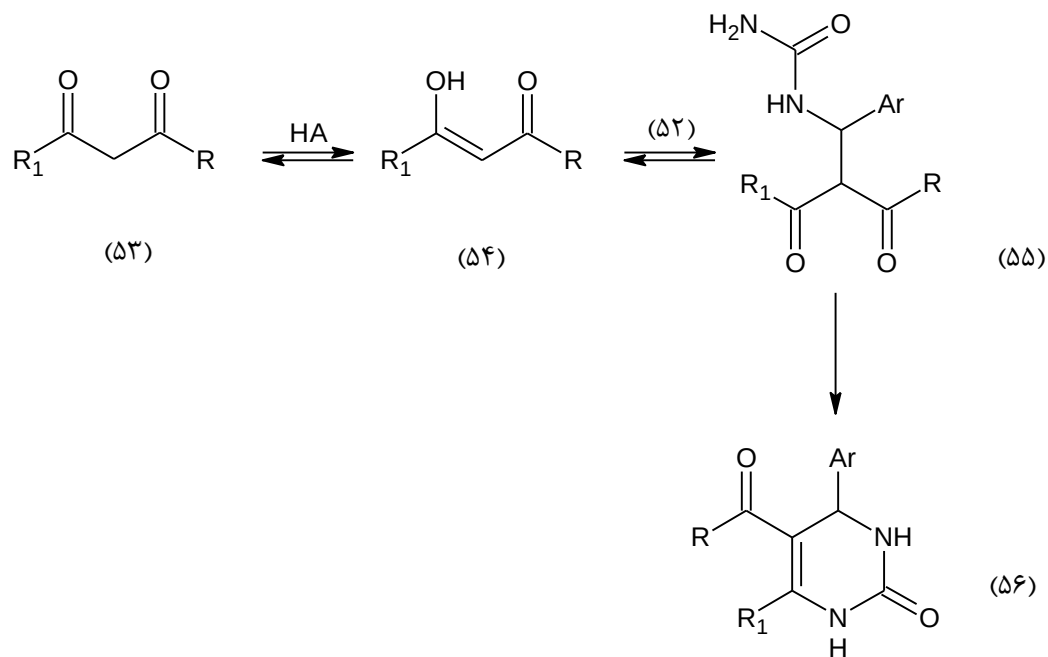
در سال ۱۹۹۷، اولیور کاپ^۳ به بررسی مکانیسم این واکنش با استفاده از اسپکتروسکوپی H-NMR و ^{۱۳}C-NMR پرداخت. او مرحله‌ی اول این واکنش را مطابق طرح (۱-۱) تشکیل N-آسیل‌ایمینیوم (۵۱) حاصل از اوره (۱۲) و بنزالدهید (۵۰) در شرایط اسیدی بیان کرد [۲۸]. سپس در مرحله‌ی بعد یون N-آسیل‌ایمینیوم (۵۱) با تاتومر اتیل‌استواسات (۵۴) واکنش می‌دهد و در نهایت با عمل حلقه‌زایی و حذف آب، ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۵۶) تشکیل می‌شود [۲۹، ۳۰، ۳۱].

-
1. Multi Component Reaction (MCR)
 2. Biginelli reaction or Biginelli condensation
 3. Oliver kappe

۱- تشکیل N-آسیلایمینیوم (این مرحله به عنوان مرحله‌ی تعیین کننده‌ی سرعت شناخته شده است).



۲- افزایش نوکلئوفیلی، حلقه‌زایی و حذف آب



(طرح ۱-۱)

جدول (۱-۱): انواع کاتالیزگرهای اسیدی و شرایط انجام واکنش بیگینلی

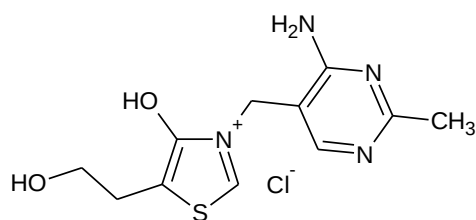
برای واکنش بنزآلدهید و اوره و اتیل استوئات

ردیف	کاتالیزگر	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان	بهره‌ی واکنش (%)	مرجع
۱	Sr(OTf) ₂	neat	۷۰	۴ h	۹۷	[۳۲]
۲	P ₂ O ₅ /SiO ₂	neat	۸۵	۲ h	۹۵	[۳۳]
۳	Nafion NR-50	CH ₃ CN	۸۰	۳ h	۹۶	[۳۴]
۴	PhB(OH) ₂	CH ₃ CN	۸۰	۱۸ h	۸۷	[۳۵]
۵	5-sulphosalicylic acid	neat M.W.(350w)	—	۲ min	۷۸	[۳۶]
۶	PPh ₃	neat	۱۰۰	۱۰ h	۷۰	[۳۷]
۷	polystyrenesulfonic acid (PSSA)	neat M.W.	۸۰	۲۰ min	۸۹	[۳۸]
۸	Zn(BF ₄) ₂	water	۲۵	۳ h	۷۳	[۳۹]

۳-۱ کاربردها و خواص بیولوژیکی پیریمیدین‌ها و مشتقات آن‌ها

هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار در صنعت داروسازی اهمیت فراوانی دارند. پیریمیدین‌ها نیز خواص بیولوژیکی فراوانی دارند. از کاربردهای مشتقات بزرگتر پیریمیدین‌ها خاصیت ضد تشنج، ضد تیروئید، آرام بخش و آنتی بیوتیک می‌باشد [۴۰].

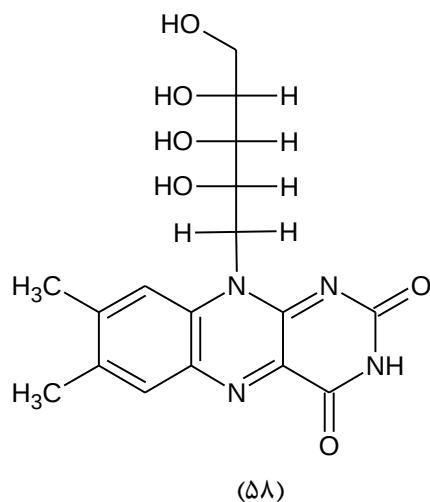
ویتامین B₁ یا تیامین^۱ (۵۷) در سال ۱۹۲۶ جداسازی شد. این ویتامین تأثیرات بسیار مهمی در سوختن قندها در بدن و عملکرد اعصاب دارد. ویتامین B₁ از راه روده جذب خون می‌شود؛ تغییراتی روی آن صورت می‌گیرد و آماده‌ی استفاده‌ی بافت‌ها می‌گردد. یکی از موادی که در جذب آن اختلال ایجاد می‌کند، الکل است که مصرف زیاد آن موجب کمبود ویتامین B₁ می‌شود. این ویتامین در بدن ذخیره نمی‌شود. حبوبات، جگر و کلیه‌ها، غنی از ویتامین B₁ هستند [۴۱].



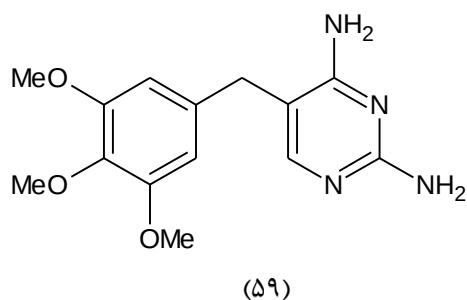
(۵۷)

ویتامین B₂ یا ریبوفلاوین^۲ (۵۸) برای تکثیر، رشد و ترمیم پوست، مو، ناخن و مفاصل ضروری است. همچنین ریبوفلاوین برای سیستم ایمنی که بدن را در مقابل بیماری‌ها حفاظت می‌کند، لازم و مهم است. دلیل انتخاب این نام، رنگ زرد این ویتامین است که ناشی از وجود حلقه‌ی فلاوینی در ساختمان آن می‌باشد. همچنین این ویتامین در آب محلول است. منابع غذایی شامل ریبوفلاوین، عبارتند از: مخمر آبجو، بادام، جگر، غلات، سبوس گندم، اسفناج، شیر و تخم مرغ [۴۲].

-
1. Thiamine
 2. Ribofelavine



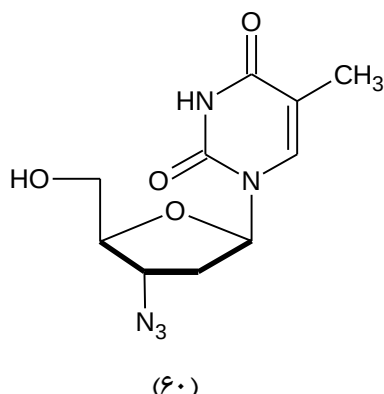
تریمتوپریم^۱ (۵۹) یک مهار کننده‌ی مصنوعی ضد باکتری می‌باشد و در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری کاربرد دارد. این دارو اولین بار در سال ۱۹۳۲ مورد استفاده قرار گرفت [۴۳].



زیدوودین^۲ (۶۰) یک داروی ضد ویروس از خانواده‌ی مواد مخدر است. اثر این دارو، به تاخیر انداختن پیشرفت عفونتی ویروس HIV در بدن می‌باشد. این دارو ایدز را درمان نمی‌کند و فقط از آسیب بیشتر ویروس HIV جلوگیری می‌کند. از عوارض جانبی این دارو می‌توان به تهوع، سردرد و کاهش اشتها در اوایل دوره‌ی درمان اشاره کرد [۴۴].

2. Trimethoprim

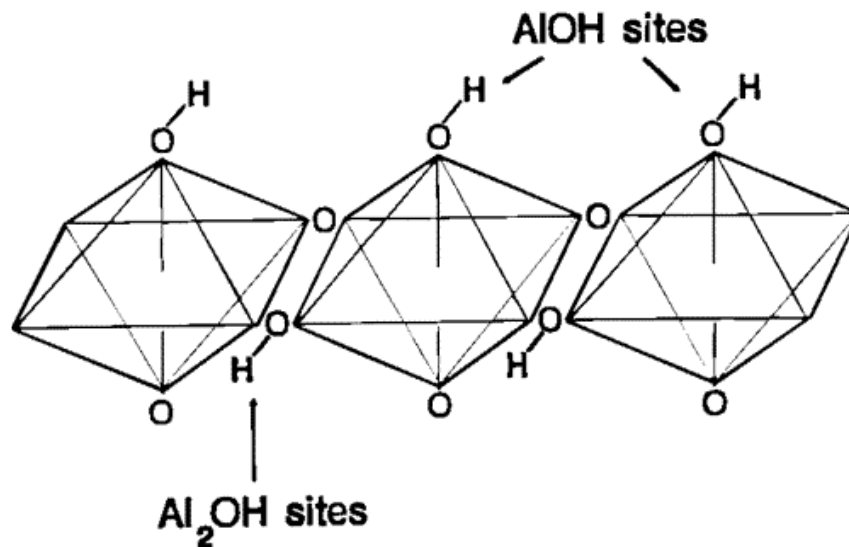
1. Zidovudine



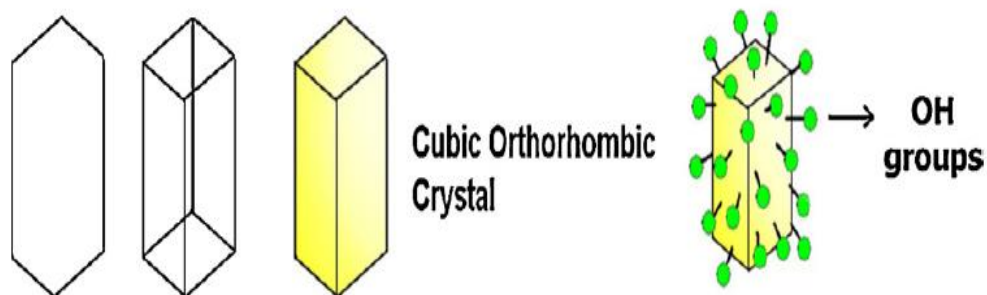
ترکیبات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌ها خواص ضد باکتریایی، ضد التهاب، ضد تومور، ضد فشار خون و ضد فعالیت ویروس HIV را دارند [۴۵، ۴۶].

۴-۱ نانو بوهمیت آلومینیوم

بوهمیت، اکسید هیدروکسید آلومینیوم ($\gamma\text{-AlOOH}$) با مقادیر آب و اندازه بلوری مختلف می‌باشد که نقش مهمی در تهیه کاتالیزورها و مواد گوناگون با پایه آلومینا دارد. بوهمیت دارای آرایش h.c.p از آنیون‌های اکسیژن است که تمامی حفره‌های هشت وجهی آن را کاتیون‌های آلومینیوم اشغال کرده‌اند، یعنی ساختار آن از واحدهای $\text{AlO}_4(\text{OH})_2$ یا $\text{AlO}_3(\text{OH})_3$ هشت وجهی انحراف یافته که از طریق پیوندهای هیدروژنی به هم اتصال یافته‌اند تشکیل شده است، مطابق شکل (۱-۱) [۴۷]. سلول واحد نانو ذرات بلورین بوهمیت دارای ساختار مکعبی اورتورومبیک مطابق شکل (۲-۱) می‌باشد، که سطح آن با گروه‌های هیدروکسیل پوشیده شده است. همچنین گزارش شده است، سطح بوهمیت، دارای بالاترین سطح هیدراته در میان ترکیبات آلومینیوم می‌باشد [۴۸].



شکل (۱-۱): ساختار بوهمیت



شکل (۲-۱): ساختار مکعبی اورتورومبیک نانو بوهمیت آلومینیوم

هفت فاز بلوری γ و η و θ و κ و χ و α و δ برای آلومینیوم گزارش شده است، که فاز γ -آلومینا مهمترین آن‌ها می‌باشد. کاهش اندازه‌ی ذرات باعث افزایش سطح ویژه (نسبت مساحت به سطح) و در نتیجه غلبه‌ی خواص سطحی در نانو پودر تولیدی می‌شود. ذرات نانو آلومینا مخصوصاً γ -آلومینا که پایداری حرارتی خوبی دارند، بسیار فعال می‌باشند [۴۹].

۱-۴-۱ کاربردهای نانو بوهمیت آلومینیوم

روش‌های گوناگونی برای تهیه‌ی سرامیک‌ها وجود دارد، که قدیمی‌ترین روش، مخلوط کردن مکانیکی اکسیدها یا هیدروکسیدهای فلزی و حرارت دادن آن‌ها، و جدیدترین و بهترین روش، فرآیند سل-ژل^۱ است. امروزه آلکوکسیدهای فلزی یکی از پیش ماده‌های مهم در فرایند سل-ژل محسوب می‌شوند، چرا که فرآورده‌ای خالص‌تر تولید می‌کنند.

سرامیک‌های متخلخل در فیلترهای تصفیه، بیوراکتورها، سنسورهای شیمیایی، سنسورهای گاز و مواد پایه برای کاتالیست‌ها (کاتالیست فرآیند تولید دی‌متیل‌اتر و پایه‌ی کاتالیست‌های پلاتین، نیکل و کبالت در پالایش مواد نفتی)، جاذب‌ها (جهت خشک کردن هوا و گازهایی مانند آرگون)، عایق الکتریکی و در صنایع شیمیایی و پزشکی کاربرد دارند [۵۰].

از سویی دیگر، تهیه‌ی پودرهای دارای ذره‌های ریز، قسمت مهمی از فرآیندهای صنعتی و نوین سرامیک را به خود اختصاص می‌دهد و این به دلیل افزایش یکنواختی فرآورده و لذا بهبود کیفیت سرامیک، جهت کاربرد آن در نانو الکترونیک [۵۱] و نانو تکنولوژی می‌باشد [۵۲].

γ-آلومینا یک اکسید فلزی-سرامیکی حاصل از روش سل-ژل است که فرم نانوساختار آن از پایداری حرارتی مطلوب، پایداری شیمیایی مناسب، پایداری مکانیکی قابل قبول، سطح ویژه‌ی بزرگ، اسیدپه‌ی سطحی و واکنش پذیری با فلزات واسطه برخوردار است. مهمترین کاربرد γ-آلومینای فعال در پتروشیمی عبارت است از: حذف کلریدها از مایعات پتروشیمیایی، فرآیند کلاوس^۲ برای حذف گوگرد از گاز طبیعی و تصفیه‌ی نفت، افزایش نسبت H/C در نفت و حذف آلودگی‌هایی مانند ترکیبات وانادیوم و نیکل [۵۳].

1. Sol-Gel
2. Claus

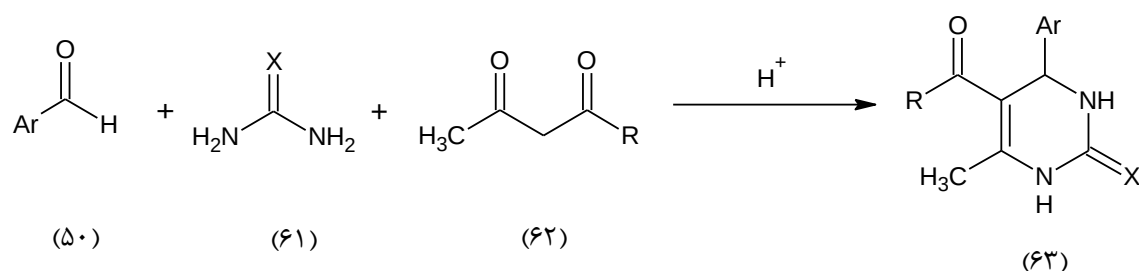
فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲ بحث و بررسی نتایج

ترکیبات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون به‌علت داشتن خواص بیولوژیکی، ضد باکتریایی [۵۴]، ضد ویروس [۵۵]، ضد فعالیت ویروس HIV [۵۶] و ضد تومور [۵۷] و دیگر خواص دارویی در صنایع داروسازی کاربرد وسیعی دارند و بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، ارائه‌ی روش‌های سنتزی نوین و سنتز مشتقات جدیدی از آن‌ها ضروری است.

بررسی متون علمی نشان می‌دهد، مرسوم‌ترین روش سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون-ها (۶۳) واکنش β -کتواستر (۶۲) با آلدهید (۵۰) و اوره (۱۲) یا تیواوره (۲۱) می‌باشد. این روش منحصرأ قابل کاربرد برای سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های دارای استخلاف در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ هستند می‌باشد.



(۵۰)

(۶۱)

(۶۲)

(۶۳)

X = O, S

R = CH₃, OC₂H₅

Ar = Ph, p-Me-Ph, o-OMe-Ph, p-Cl-Ph, m-NO₂-Ph,

p-NO₂-Ph, o-F-Ph, p-F-Ph, 2,6-Cl₂-Ph

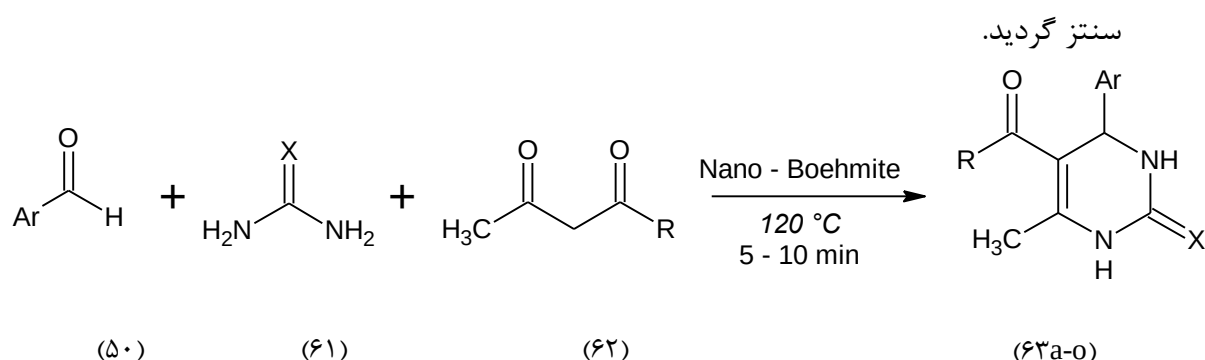
روش‌های بسیاری برای سنتز این ترکیبات گزارش شده است [۵۸، ۵۹، ۶۰، ۶۱]. اما به علت گستردگی کاربرد این ترکیبات، دانشمندان به دنبال روش‌هایی بهینه‌تر، کاربردی و کم هزینه‌تر برای سنتز این ترکیبات هستند.

بررسی متون علمی نشان می‌دهد در واکنش بیگینللی برای سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-

(H۱) اون‌ها از کاتالیزگرهای زیادی از جمله [۳۲] Sr(OTf)₂، [۳۳] P₂O₅/SiO₂، [۳۴] Nafion NR-

50. [35] PhB(OH)₂, [36] 5-sulphosalicylic acid, [37] PPh₃, [38] (PSSA) و [39] Zn(BF₄)₂ استفاده شده است؛ اما تا به حال کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم^۲ در سنتز این ترکیبات گزارش نشده است.

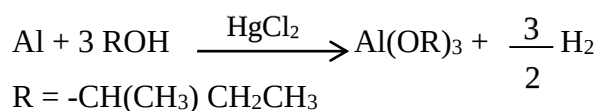
در این پروژه، مشتقات جدیدی از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های (۶۳a-o) استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ از واکنش آلدهیدهای آروماتیک (۵۰) با اوره یا تیواوره (۶۱) و -β کتواستر (۶۲) در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال در دمای ۱۲۰ °C با بهره‌ی بالا



Ar = Ph, p-Me-Ph, o-OMe-Ph, p-Cl-Ph, m-NO₂-Ph,
p-NO₂-Ph, o-F-Ph, p-F-Ph, 2,6-Cl₂-Ph

۲-۱ سنتز نانو بوهمیت آلومینیوم

ابتدا محلول ۲-بوتوکسید آلومینیوم از مخلوط ورقه‌ی آلومینیومی و ۲-بوتانول با کاتالیزگر HgCl₂ در حلال تولوئن در شرایط رفلاکس پس از ۲۴ ساعت بدست آمد. بعد از خارج کردن حلال در فشار کاهش یافته، تقطیر در خلأ انجام گردید (حمام روغن با دمای ۱۷۰-۱۶۰ °C). محصول به دست آمده در ۲-بوتانول تا غلظت ۲M رقیق گردید.



-
1. Polystyrenesulfonic acid
 2. Nanoboehmite Alumina

سپس مقداری از این محلول در بشر ریخته شده و در راکتور استیل، شکل (۱-۲) حاوی آب مقطر در دمای ۱۰۰°C به مدت ۵ ساعت قرار داده شد و پودر نانو بوهمیت بدست آمده صاف شده و در دمای ۱۰۰°C خشک گردید [۴۷].



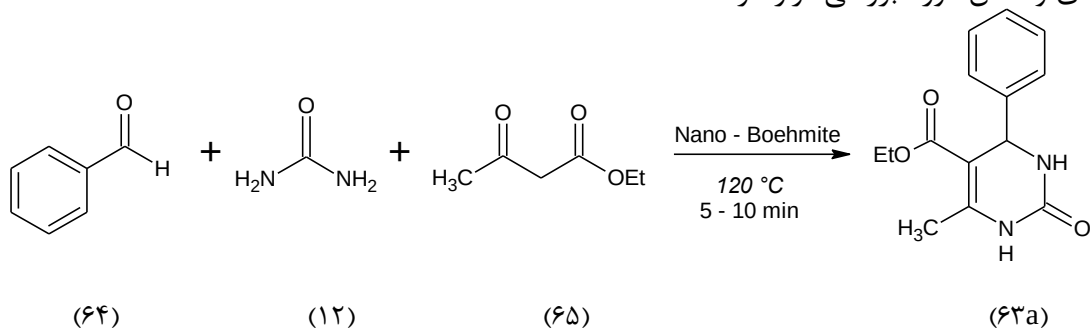
شکل (۱-۲): راکتور استیل



اندازه‌ی ذرات به‌دست آمده ۵-۱۰ nm بوده و وابسته به دما می‌باشد، که مساحت سطح ویژه‌ی آن ۳۲۶ m²/g می‌باشد [۴۷].

۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزالدهید (۶۴) و اوره (۱۲) و اتیل‌استواسات (۶۵) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد. در این واکنش اثرات حلال و مقادیر کاتالیزگر و اثر میکروویو روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت.



نتایج واکنش‌ها در جدول (۱-۲) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از ۱۰ mol% AlOOH در شرایط بدون حلال در دمای 120°C و به مدت ۵ دقیقه می‌باشد جدول (۱-۲)، ردیف (۱۲).

این شرایط برای سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-ون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ مورد استفاده قرار گرفت.

جدول (۱-۲): اثرات حلال و کاتالیزگر نانو بوهمیت بر روی واکنش اوره با اتیل استواسنات و بنزالدهید

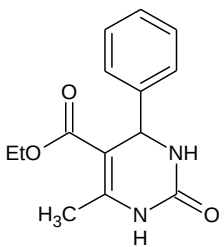
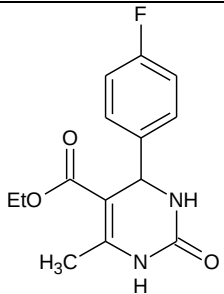
شرایط انجام واکنش	دما ($^{\circ}\text{C}$)	بهره واکنش (%)	زمان انجام واکنش (min)	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	ردیف
رفلاکس	۱۰۰	۰	۳۰۰	۱۰	آب	۱
رفلاکس	۱۰۰	.	۳۰۰	۲۰	آب	۲
رفلاکس	۸۷	۱۰	۳۰۰	۱۰	اتانول	۳
رفلاکس	۸۷	۸	۳۰۰	۲۰	اتانول	۴
رفلاکس	۸۰	۲۱	۳۰۰	۱۰	استونیتریل	۵
رفلاکس	۸۰	۱۷	۳۰۰	۲۰	استونیتریل	۶
M.W. (۴۰۰W)	—	۴۲	۴	۱۰	بدون حلال	۷
M.W. (۶۰۰W)	—	۷۵	۶	۱۰	بدون حلال	۸
M.W. (۷۰۰W)	—	۵۳	۸	۱۰	بدون حلال	۹
گرمایی	۱۲۰	۷۰	۵	۳	بدون حلال	۱۰
گرمایی	۱۲۰	۷۵	۵	۵	بدون حلال	۱۱
گرمایی	۱۲۰	۹۰	۵	۱۰	بدون حلال	۱۲
گرمایی	۱۲۰	۶۵	۳	۲۰	بدون حلال	۱۳

۳-۲ سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم

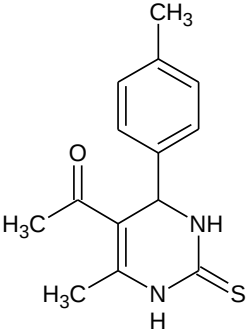
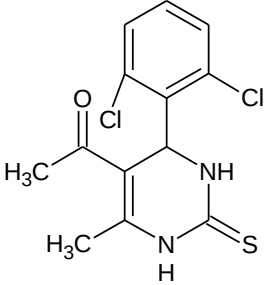
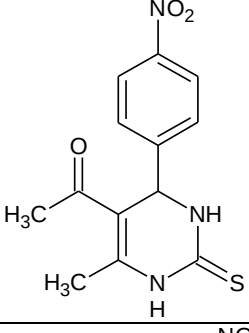
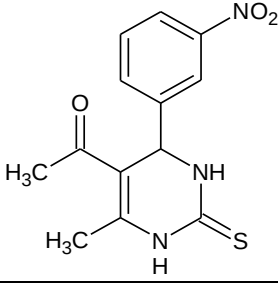
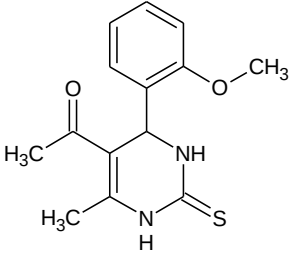
واکنش بنزآلدهیدهای مختلف با تیو/اوره و اتیل‌استواتات/استیل‌استون در شرایط بدون حلال و مقدار ۱۰ mol% AlOOH و دمای 120°C ، جدول (۲-۱)، ردیف (۱۲) انجام گرفت و مشتقات جدیدی از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶ با بهره‌ی بالا سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۳) نشان داده شده است.

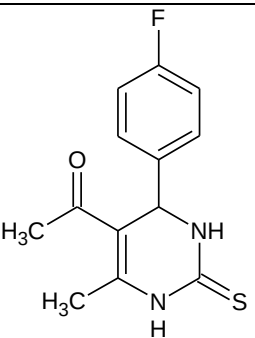
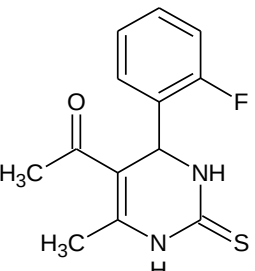
جدول (۲-۳): بهره‌ی واکنش، دمای ذوب و زمان انجام واکنش مشتقات جدید ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-

(H۱)-اون‌های استخلاف‌شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶

ترکیب	ساختار	زمان انجام واکنش (min)	بهره واکنش (%)	دمای ذوب ($^{\circ}\text{C}$)	دمای ذوب مرجع ($^{\circ}\text{C}$)
۶۳a		۵	۹۰	۱۹۷-۱۹۹	۲۰۰-۲۰۲ [۶۳]
۶۳b		۶	۸۵	۱۷۳-۱۷۵	۱۸۲-۱۸۴ [۶۴]

፩፻፸		፩.	፻፩	፻፻፶-፻፻፹.	፻፻፻-፻፻፹፩ [፩፻፩]
፩፻፹		፩.	፻.	፻፩.-፻፩፩	፻፩፩-፻፩፩፩ [፩፩፩]
፩፻፺		፩፩.	፻፩	፻፩፩-፻፩፩.	፻፩፩-፻፩፩፩ [፩፩፩]
፩፻፻		፩.	፻፩	፻፻፩.-፻፻፻፩	—
፩፻፺፩		፩፩	፩፩	፻፩፩.-፻፩፩፩	፻፩፩፩-፻፩፩፩፩ [፩፩፩]
፩፻፺፩		፩.	፻፩	፻፻፩-፻፻፩፩	፻፻፩.-፻፻፩፩፩ [፩፩፩]

۶۳i		۱۵۰	۹۱	۲۰۶-۲۰۹	۲۱۵-۲۱۷ [۶۹]
۶۳j		۱۳۵	۸۸	۲۲۴-۲۲۸	—
۶۳k		۱۳۵	۸۴	۱۹۶-۲۰۰	۲۰۷-۲۰۹ [۶۸]
۶۳l		۸۰	۸۰	۲۱۳-۲۱۷	۲۱۰-۲۱۲ [۷۰]
۶۳m		۵۰	۷۰	۱۷۰-۱۷۴	۱۷۹-۱۸۰ [۷۱]

۶۳n		۹۰	۶۰	۱۷۹-۱۸۰	—
۶۳o		۶۰	۷۶	۲۰۶-۲۱۰	—

۴-۲ بازیافت کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم

یکی از مزیت‌های کاتالیزگر نانو بوهمیت قابل بازیافت بودن آن می‌باشد.

کاتالیزگر نانو بوهمیت در پایان واکنش بنزآلدهید و اتیل‌استواسات و اوره جداسازی شد؛ بعد از شستشو با DMF و خشک کردن، بدون اینکه بهره‌ی واکنش به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد، سه بار بازیافت شد و مورد استفاده‌ی مجدد قرار گرفت. نتایج حاصل از این بازیافت در جدول (۲-۲) گزارش شده است.

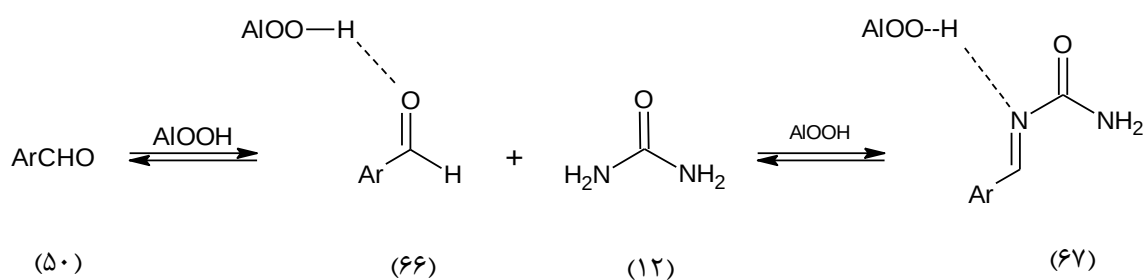
جدول (۲-۲): بهره‌ی واکنش و زمان انجام واکنش بعد از بازیافت کاتالیزگر نانو بوهمیت

زمان انجام واکنش (min)	بهره واکنش (%)	تعداد دفعات بازیافت
۵	۹۰	۱
۱۰	۸۲	۲
۲۰	۷۶	۳

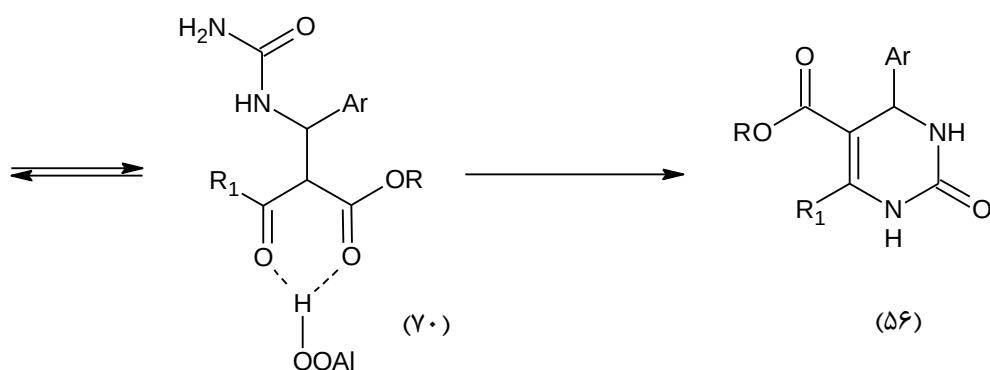
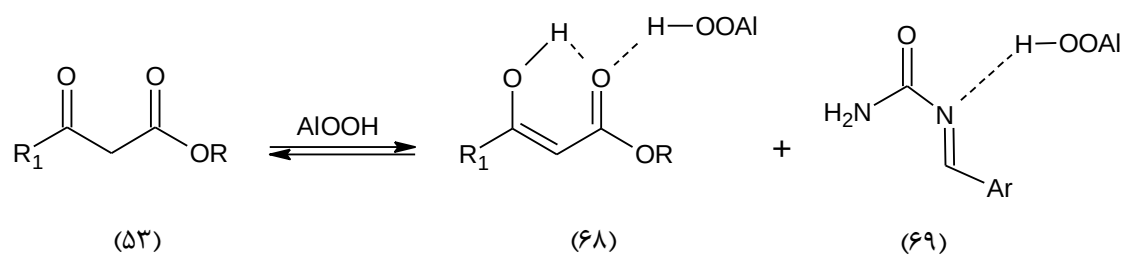
۲-۵ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم دو مرحله‌ای است که در آن AlOOH به عنوان کاتالیزگر نقش اساسی دارد. AlOOH نقش اسید پروتستد را بازی می‌کند.

الف: تشکیل N-آسیل ایمین (۶۷) (این مرحله به عنوان مرحله‌ی تعیین‌کننده‌ی سرعت شناخته شده است) [۲۸].



ب: افزایش نوکلئوفیلی، حلقه‌زایی و حذف آب [۲۸].



۲-۶ شواهد طیفی مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون-

های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶

۵-اتوکسی‌کربونیل-۶-متیل-۴-(فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳a)

(طیف‌های شماره‌ی ۱ و ۲)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_3 و CH_2 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در $\delta 1/1$ و چهارتایی در $\delta 4/0$ مشاهده می‌گردند، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند و پروتون‌های گروه فنیل در $\delta 7/4 - 7/10$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون‌های NH نیزه‌ر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 7/7$ و $\delta 9/1$ مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3238cm^{-1} و 3117 و پیک جذبی گروه‌های C=O در 1722cm^{-1} مربوط به گروه کتونی و پیک C=O در 1644cm^{-1} مربوط به گروه کربامیدی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۲).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-متیل فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳e)

(طیف‌های شماره‌ی ۳ و ۴)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه CH_3 به صورت یک‌تایی در $\delta 2/0$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های دو گروه CH_3 دیگر به صورت یک تایی در $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک شش پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل در $\delta 7/3 - 7/10$

با سطح زیر پیک چهار پروتون ظاهر شده‌اند و پروتون‌های NH نیز هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک تایی در $\delta 7/8$ و $\delta 9/1$ مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3312cm^{-1} و 3300 و جذب مربوط به گروه C=O در 1702cm^{-1} مربوط به گروه کتونی و پیک C=O در 1612cm^{-1} مربوط به گروه کربامیدی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۴).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳f)

(طیف‌های شماره‌ی ۵ و ۶)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به صورت یک تایی در $\delta 2/1$ و $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/5$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند و پروتون‌های گروه فنیل در $7/34$ - $7/13$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های NH هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون نیز به صورت دو تا یک تایی در $\delta 7/78$ و $\delta 9/25$ مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3312cm^{-1} و 3264 و جذب مربوط به گروه C=O در 1702cm^{-1} مربوط به گروه کتونی و پیک C=O در 1673cm^{-1} مربوط به گروه کربامیدی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۶).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲-متوکسی فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳g)

(طیف‌های شماره‌ی ۷ و ۸)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به صورت یک تایی در $\delta 1/8$ و $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک سه پروتون و

پروتون‌های CH_3 گروه متوکسی به صورت یک‌تایی در $\delta 3/8$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/6$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل و NH در $\delta 6/7-7/5$ با سطح زیر پیک پنج پروتون مشاهده شده‌اند و نیز پروتون NH دیگر با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یک‌تایی در $\delta 9/2$ مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3280 و 3100 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه C=O در 1702 cm^{-1} مربوط به گروه کتونی و پیک C=O در 1676 cm^{-1} مربوط به گروه کربامیدی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۸).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲،۶-دی‌کلروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون

(۶۳j) (طیف‌های شماره‌ی ۹ و ۱۰)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به صورت یک‌تایی در $\delta 2/1$ و $\delta 2/22$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 6/17$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل در $\delta 7/27-7/43$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند و پروتون‌های NH نیز هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یک‌تایی در $\delta 9/49$ و $\delta 10/23$ مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۹).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3168 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه C=O در 1632 cm^{-1} مربوط به گروه انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۱۰).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون (۶۳۱)

(طیف‌های شماره‌ی ۱۱ و ۱۲)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به صورت یک‌تایی در $\delta 2/2$ و $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/4$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت دو دسته در $\delta 7/4-7/8$ و $\delta 7/9-8/3$ هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند و پروتون‌های NH نیز هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 9/8$ و $\delta 10/4$ مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱۱).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3312cm^{-1} و 3184 و پیک جذبی گروه NO_2 در 1568cm^{-1} و 1340 و جذب مربوط به گروه C=O در 1606cm^{-1} مربوط به گروه کتونی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۱۲).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون (۶۳n)

(طیف‌های شماره‌ی ۱۳ و ۱۴)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به صورت یک‌تایی در $\delta 2/1$ و $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/3$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل در $\delta 7/0-7/7$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند و نیز پروتون‌های NH هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دو تا یک‌تایی در $\delta 9/7$ و $\delta 10/3$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره‌ی ۱۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3300 و 3164 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه $\text{C}=\text{O}$ در 1702 cm^{-1} مربوط به گروه کتونی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۱۴).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون (۶۳۵)

(طیف‌های شماره‌ی ۱۵ و ۱۶)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به صورت یک‌تایی در $\delta 2/1$ و $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 5/5$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل در $\delta 7/0-7/4$ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند و نیز پروتون‌های NH هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 7/7$ و $\delta 9/2$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره‌ی ۱۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب مربوط به گروه NH_2 ماده‌ی اولیه حذف شده است و پیک جذبی گروه NH در 3312 و 3200 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه $\text{C}=\text{O}$ در 1612 cm^{-1} مربوط به گروه کتونی انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۱۶).

۷-۲ نتیجه‌گیری

در این کار پژوهشی ما موفق شدیم مشتقات جدیدی از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌ها را از واکنش بنزالدهید با اوره یا تیواوره و یک ترکیب β -دی‌کربونیل با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم سنتز کنیم. از ویژگی‌های این روش می‌توان موارد زیر را نام برد:

۱- تک ظرفی بودن واکنش، نیازی به جداسازی واسطه‌ها و انجام واکنش در مراحل بعدی که منجر به کاهش بهره‌ی واکنش می‌شود، نیست.

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

۳- ساده بودن و ملایم بودن شرایط واکنش؛ نیازی به کاتالیزگرهای اسیدی مخرب نیست.

۴- استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت که به سادگی از محیط واکنش قابل بازیافت است، غیر سمی

و سازگار با محیط زیست است.

۵- کاتالیزگر نانو بوهمیت قابلیت استفاده‌ی مجدد را دارد بدون اینکه بهره‌ی واکنش به طور قابل

ملاحظه‌ای کاهش یابد.

۶- بهره‌ی بالای واکنش

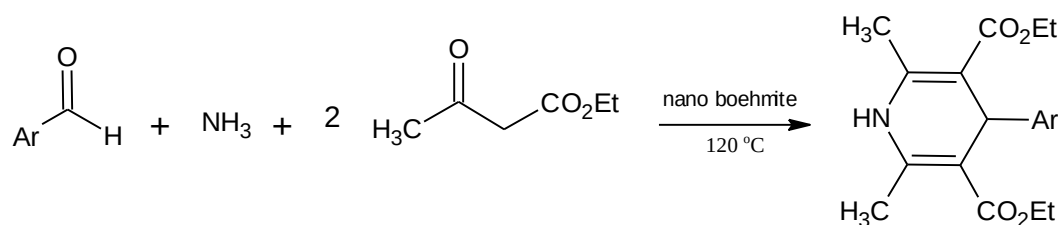
۷- زمان کوتاه واکنش

۲-۸ آینده‌نگری

می‌توان از کاتالیزگر نانو بوهمیت در سنتز سایر واکنش‌های چند جزئی شناخته شده یا جدید استفاده

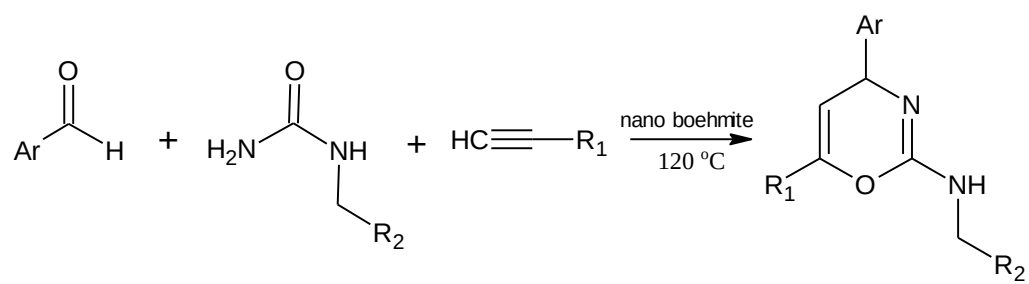
کرد، که به چند مورد اشاره می‌شود:

۱- واکنش هانش^۱

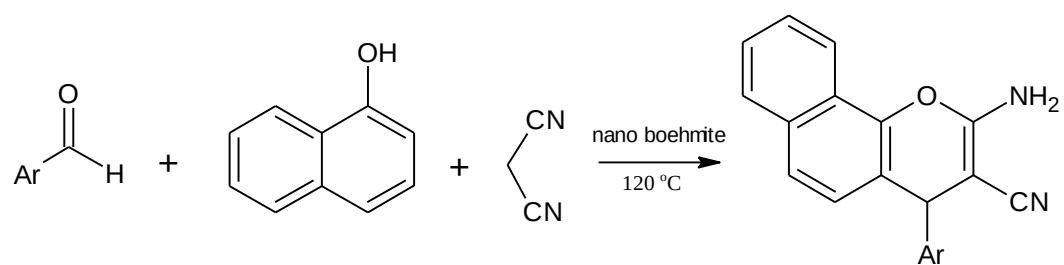


1. Hantzsch

-۲



-۳



فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۳-۱ دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن (^1H NMR) با میدان ۴۰۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه اصفهان و میدان ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یک‌تایی (s)، دو تایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده است. از تترامتیل‌سیلان (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده 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 اندازه گیری شده است.

۳-۲ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده است.

-
1. Across
 2. Fluka
 3. Merck

۳-۳ تهیه‌ی کاتالیزگر نانو بوهمیت آلومینیوم

۳-۳-۱ تهیه‌ی آلومینیوم-۲-بوتوکسید

آلومینیوم (۷ g) در ۲-بوتانول (۸۰ ml) در حضور کاتالیزگر HgCl_2 (۲ g) در تولوئن (۱۰۰ ml) پس از ۲۴ ساعت رفلکس بدست آمد. بعد از خارج کردن حلال در فشار کاهش یافته، تقطیر در خلأ انجام گردید (حمام روغن با دمای $160-170^\circ\text{C}$). محصول به دست آمده در ۲-بوتانول تا غلظت ۲M رقیق گردید [۴۷].

۳-۳-۲ آبکافت هیدروترمال آلومینیوم-۲-بوتوکسید

۱۰ ml از محلول ۲M آلومینیوم-۲-بوتوکسید در حلال ۲-بوتانول، درون بشر ۲۵ ml ریخته شد و داخل رآکتور استیل حاوی ۸۰ ml آب مقطر قرار داده شد. سپس رآکتور به مدت ۵ ساعت در دمای 100°C در آون الکتریکی حرارت داده شد. سپس مخلوط واکنش صاف شده و رسوب به مدت ۱۲ ساعت در دمای 100°C در آون الکتریکی خشک گردید.

۳-۴ تهیه‌ی مشتقات از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱) اونها‌ی

استخلاف شده در موقعیت‌های ۲ و ۴ و ۵ و ۶

مخلوطی از واکنش مشتقات بنزآلدهید (۱ mmol)، اوره (۱.۵ mmol)، مشتقات استیل‌استون (۱ mmol) و نانو بوهمیت آلومینیوم (۱۰ mol%) در شرایط بدون حلال در دمای 120°C تا زمان کامل شدن، به هم زده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). پس از انجام واکنش، مخلوط واکنش سرد گردید، سپس جامد حاصل با آب سرد شستشو داده شد و در اتانول متبلور گردید.

دمای ذوب، زمان انجام واکنش، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۵- اتوکسی کربونیل-۶-متیل-۴- (فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳a)

دمای ذوب : ۱۹۷-۱۹۹°C زمان: ۵ min بهره‌ی واکنش : ۹۰٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰MHz, d_6 -DMSO): δ ۱/۱ (t, ۳H, CH₃), ۲/۲ (s, ۳H, CH₃), ۴/۰ (q, ۲H, CH₂), ۵/۲ (d, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۴ (s, ۵H, ArH), ۷/۷ (s, ۱H, NH), ۹/۱ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۲۳۸(NH), ۳۱۱۷ (NH), ۱۷۲۲(C=O), ۱۶۴۴ (C=O) cm^{-1} .

۵- استیل-۶-متیل-۴-(۴-متیل فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳e)

دمای ذوب: ۲۰۹-۲۱۰°C زمان: ۱۰۵ min بهره‌ی واکنش : ۹۴٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰MHz, d_6 -DMSO): δ ۲/۰ (s, ۳H, CH₃), ۲/۳ (s, ۶H, CH₃), ۵/۲ (d, ۱H, CH), ۷/۰-۷/۳ (s, ۴H, ArH), ۷/۸ (s, ۱H, NH), ۹/۱ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۱۲ (NH), ۳۳۰۰ (NH), ۱۷۰۲ (C=O), ۱۶۱۲ (C=O) cm^{-1} .

۵- استیل-۶-متیل-۴-(۲-فلوئورو فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳f)

دمای ذوب: ۲۳۰-۲۳۴°C زمان: ۱۰ min بهره‌ی واکنش : ۹۱٪

$^1\text{H NMR}$, (۴۰۰MHz, d_6 -DMSO): δ ۲/۱ (s, ۳H, CH₃), ۲/۳ (s, ۳H, CH₃), ۵/۵ (d, ۱H, CH), ۷/۱۳-۷/۳۴ (m, ۴H, ArH), ۷/۷۸ (s, ۱H, NH), ۹/۲۵ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۱۲ (NH), ۳۲۶۴ (NH), ۱۷۰۲ (C=O), ۱۶۷۳ (C=O) cm^{-1} .

۵- استیل-۶-متیل-۴-(۲-متوکسی فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۶۳g)

دمای ذوب: ۲۵۰-۲۵۳°C زمان: ۱۵ min بهره‌ی واکنش : ۶۸٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰MHz, d_6 -DMSO): δ ۱/۸ (s, ۳H, CH₃), ۲/۲ (s, ۳H, CH₃), ۳/۸ (s, ۳H, OCH₃), ۵/۶ (d, ۱H, CH), ۶/۷-۷/۵ (s, ۵H, ArH, NH), ۹/۲ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۲۸۰ (NH), ۳۱۰۰ (NH), ۱۷۰۲ (C=O), ۱۶۷۶ (C=O) cm^{-1} .

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲،۶-دی کلرو فنیل)-۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)-تیون

(۶۳j)

دمای ذوب: ۲۲۴-۲۲۸°C زمان: ۱۳۵ min بهره‌ی واکنش: ۸۸٪

$^1\text{H NMR}$, (۴۰۰ MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ۲/۱ (s, ۳H, CH_3), ۲/۲۲ (s, ۳H, CH_3), ۶/۱۷ (s, ۱H, CH), ۷/۲۷-۷/۴۳(m, ۳H, ArH), ۹/۴۹ (s, ۱H, NH), ۱۰/۲۳ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۱۶۸ (NH), ۱۶۳۲ (C=O) cm^{-1} .

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۳-نیترو فنیل)-۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)-تیون (۶۳i)

دمای ذوب: ۲۱۳-۲۱۷°C زمان: ۸۰ min بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ۲/۲ (s, ۳H, CH_3), ۲/۳ (s, ۳H, CH_3), ۵/۴ (d, ۱H, CH), ۷/۴-۷/۸(m, ۲H, ArH), ۷/۹-۸/۳ (m, ۲H, ArH), ۹/۸ (s, ۱H, NH), ۱۰/۴ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۱۲ (NH), ۳۱۸۴ (NH), ۱۶۰۶ (C=O), ۱۵۶۸ (NO_2), ۱۳۴۰ (NO_2) cm^{-1} .

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)-تیون (۶۳n)

دمای ذوب: ۱۷۹-۱۸۰°C زمان: ۹۰ min بهره‌ی واکنش: ۶۰٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ۲/۱ (s, ۳H, CH_3), ۲/۳ (s, ۳H, CH_3), ۵/۳ (d, ۱H, CH), ۷/۰-۷/۷(m, ۴H, ArH), ۹/۷ (s, ۱H, NH), ۱۰/۳ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۰۰ (NH), ۳۱۶۴ (NH), ۱۷۰۲ (C=O) cm^{-1} .

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-(H۱)-تیون (۶۳o)

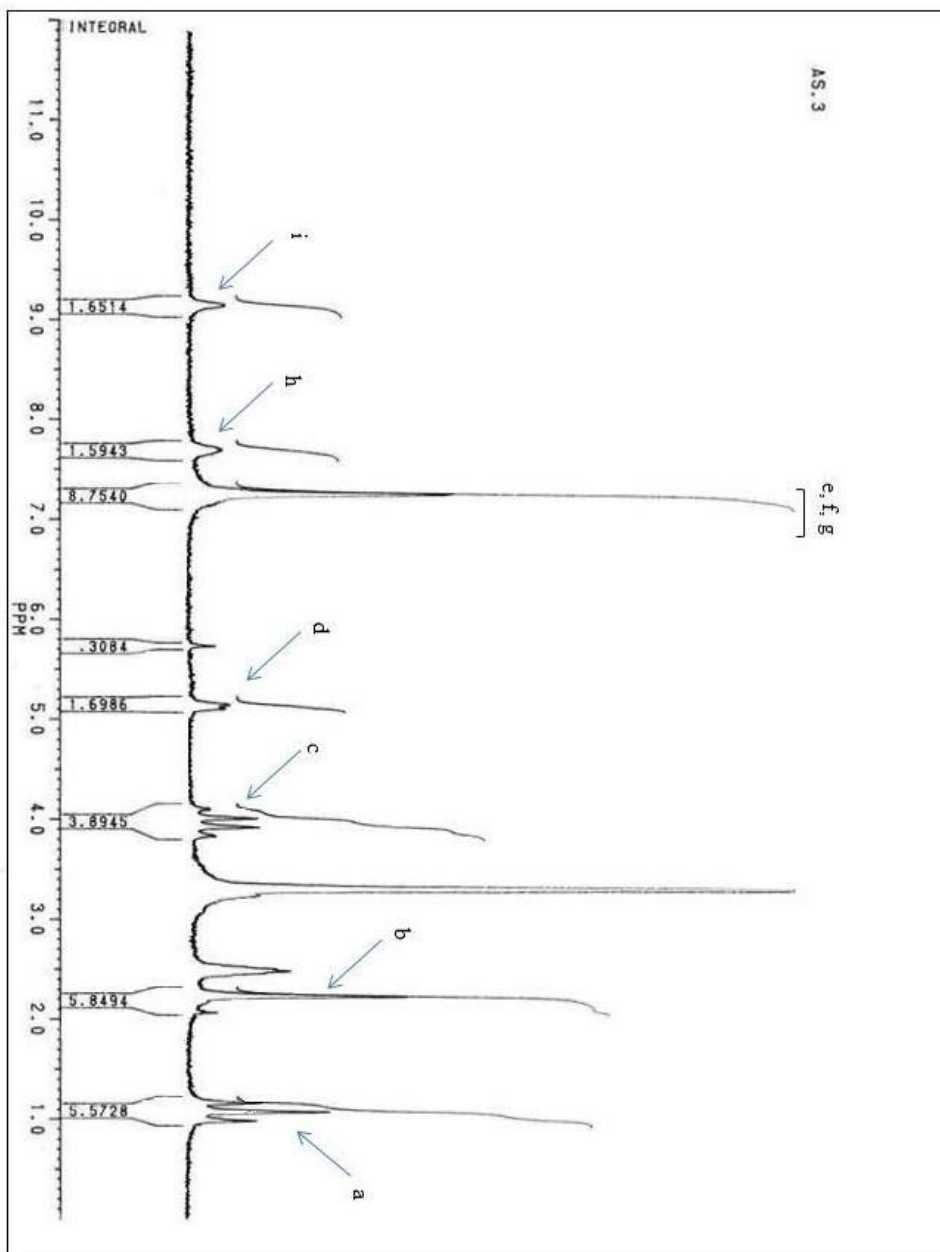
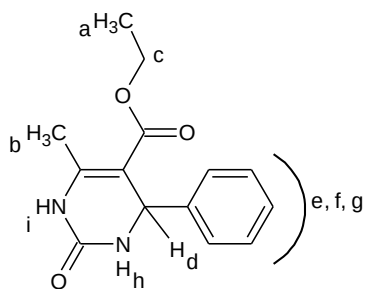
دمای ذوب: ۲۰۶-۲۱۰°C زمان: ۶۰ min بهره‌ی واکنش: ۷۶٪

$^1\text{H NMR}$, (۸۰ MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ۲/۱ (s, ۳H, CH_3), ۲/۳ (s, ۳H, CH_3), ۵/۵ (d, ۱H, CH), ۷/۰-۷/۴(m, ۴H, ArH), ۷/۷ (s, ۱H, NH), ۹/۲ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۱۲ (NH), ۳۲۰۰ (NH), ۱۶۱۲ (C=O) cm^{-1} .

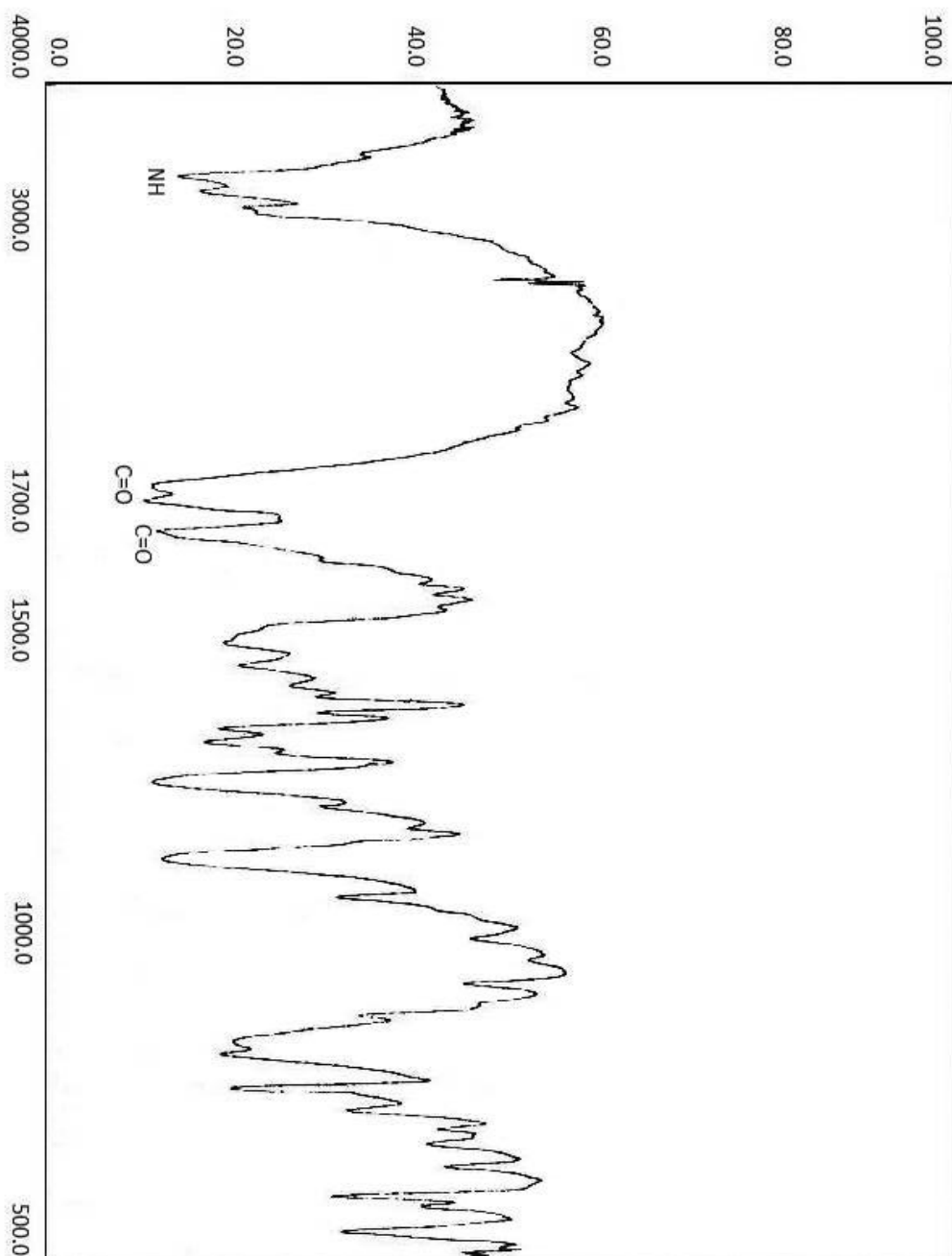
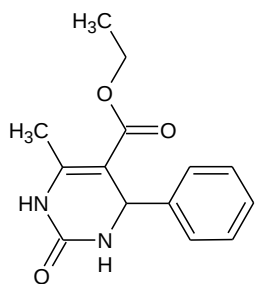
ضمیمه

طیف‌های IR و ^1H NMR

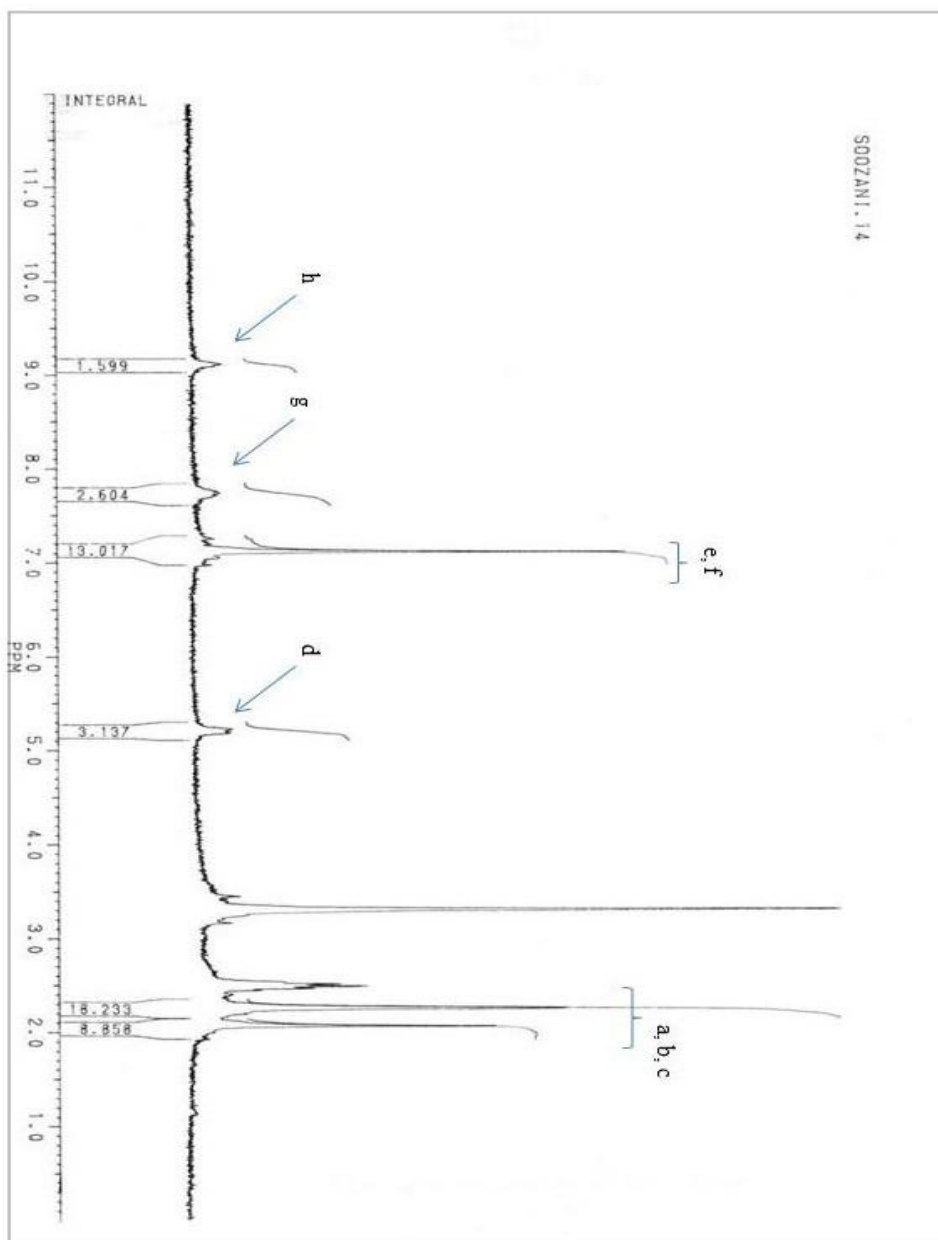
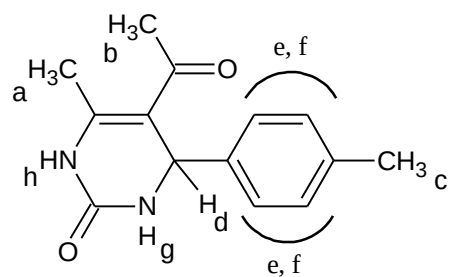
طیف شماره‌ی ۱



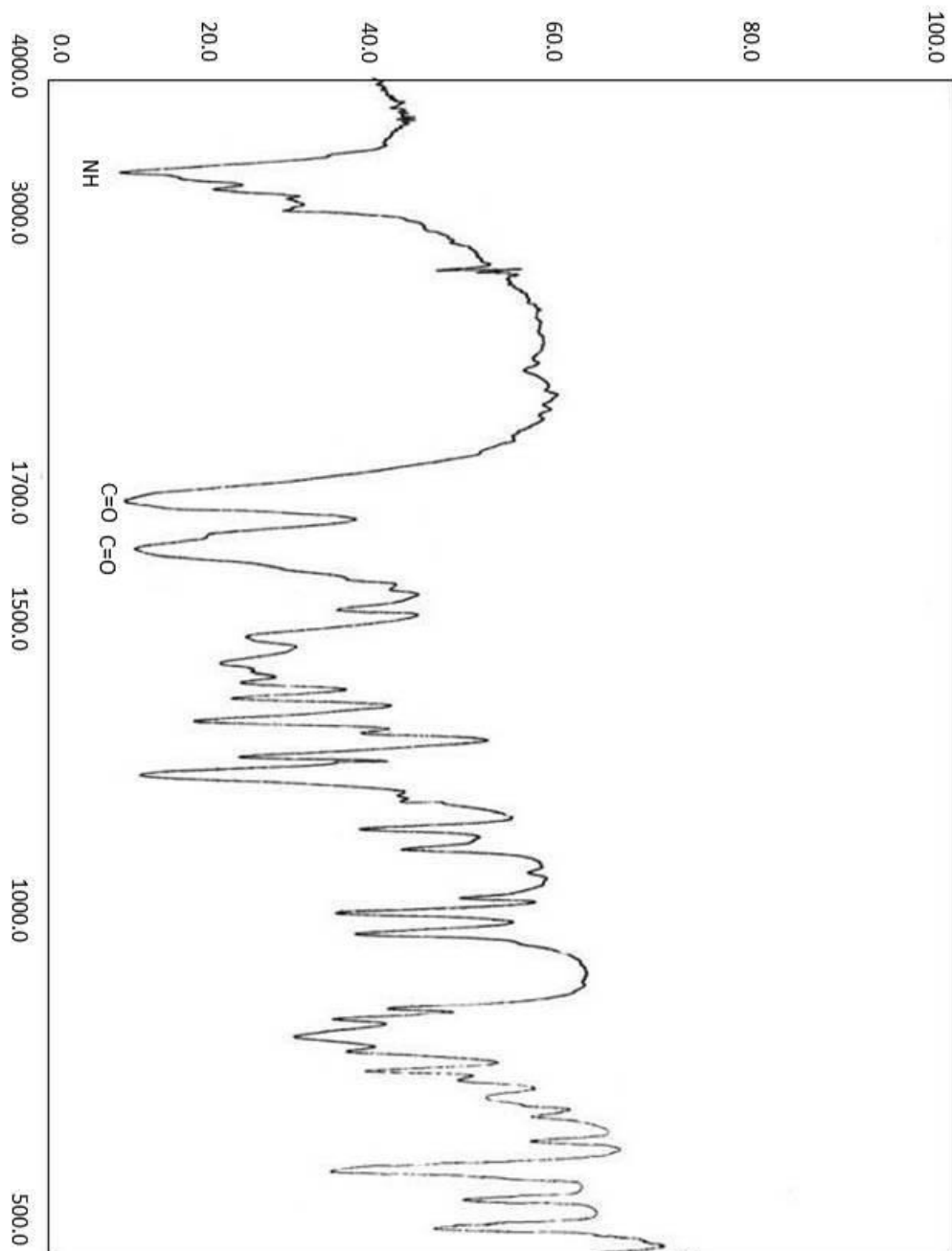
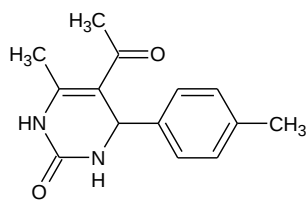
طیف شماره‌ی ۲



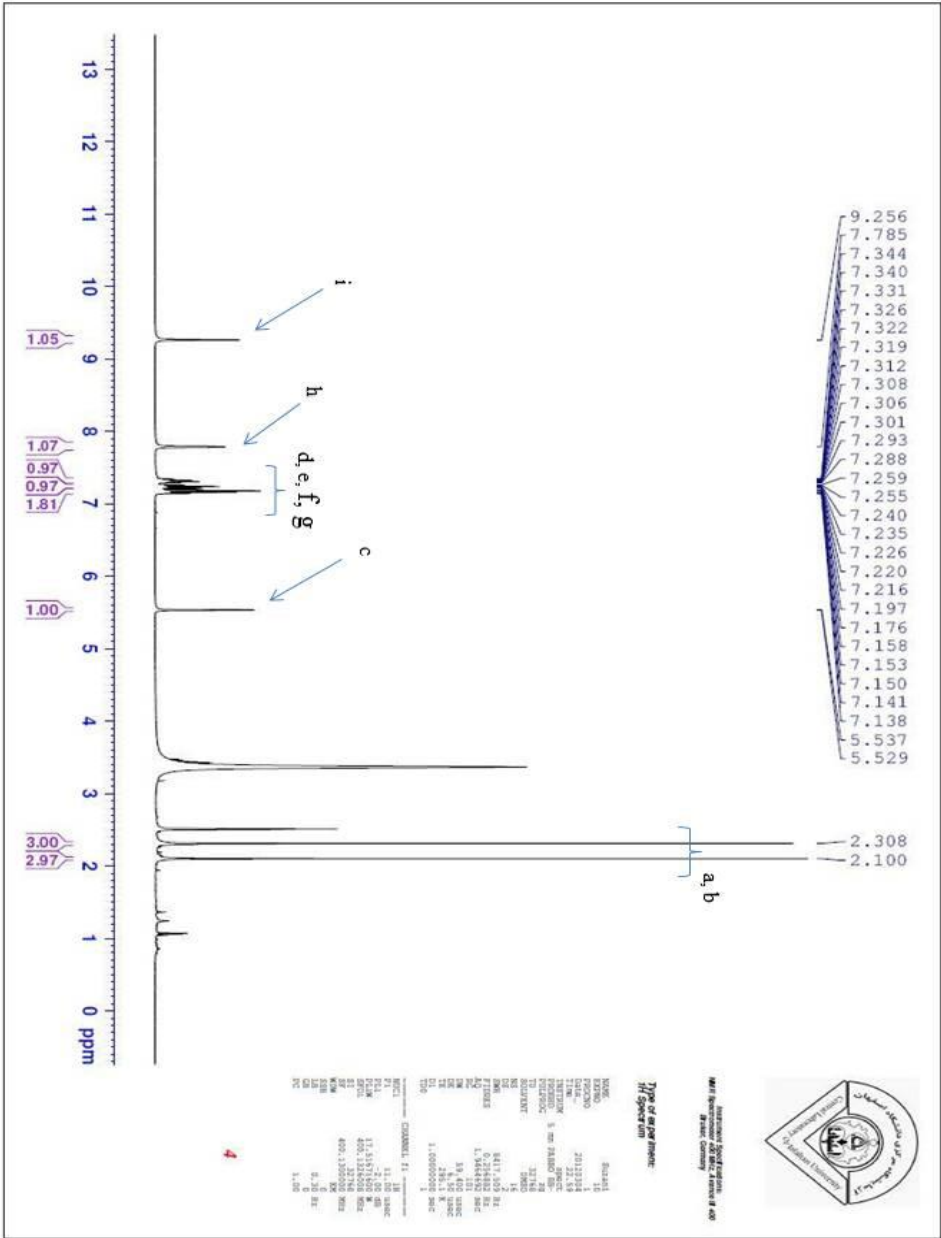
طیف شماره‌ی ۳



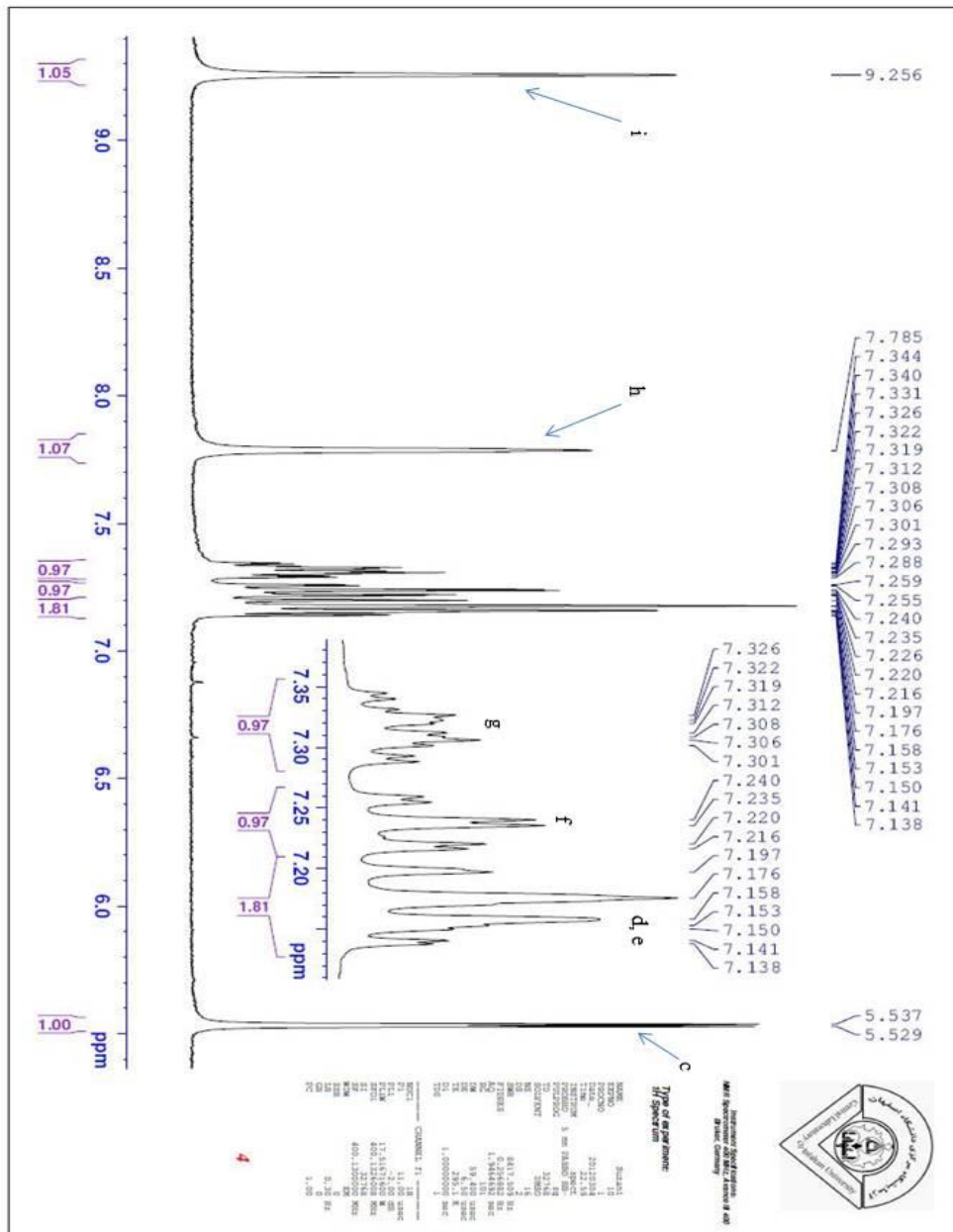
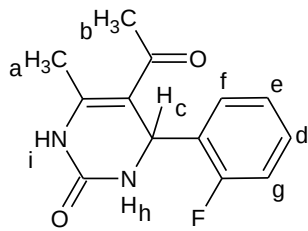
طیف شماری ۴



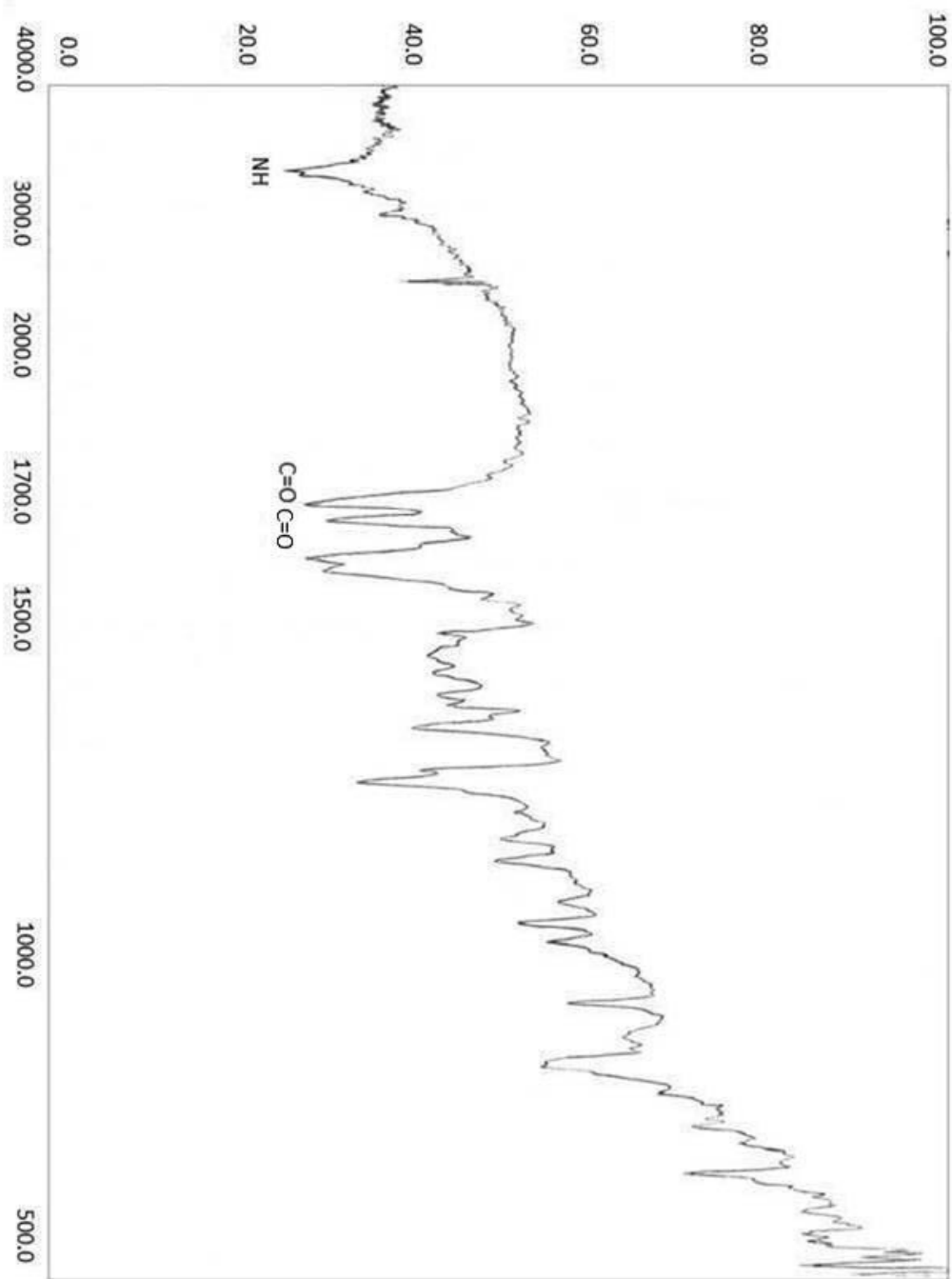
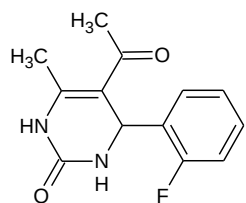
طیف شمارهی ۵



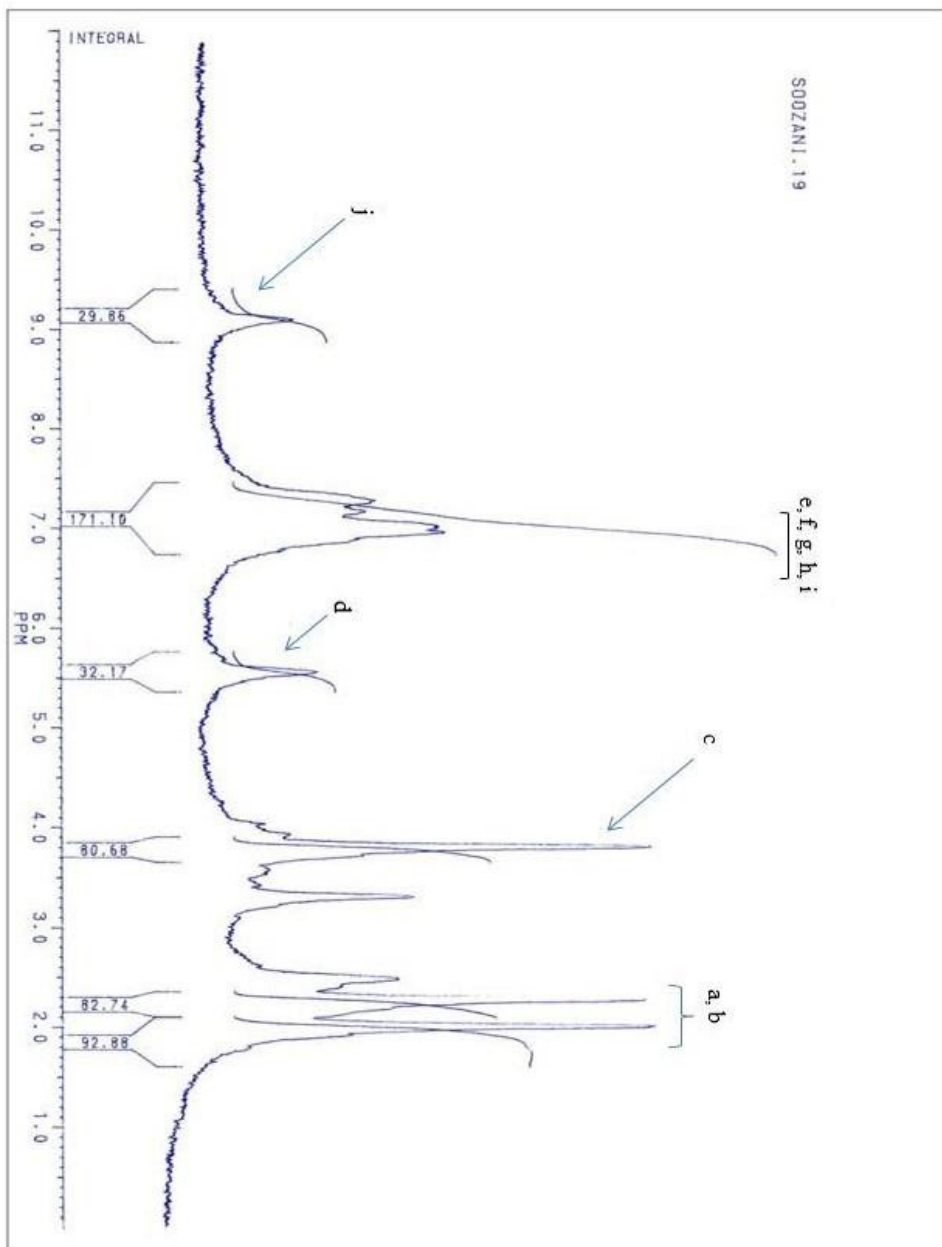
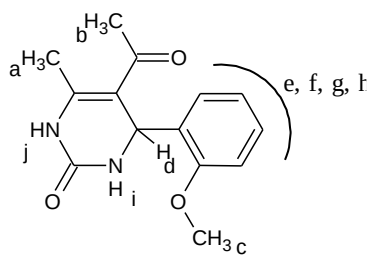
طیف شماری ۵-الف



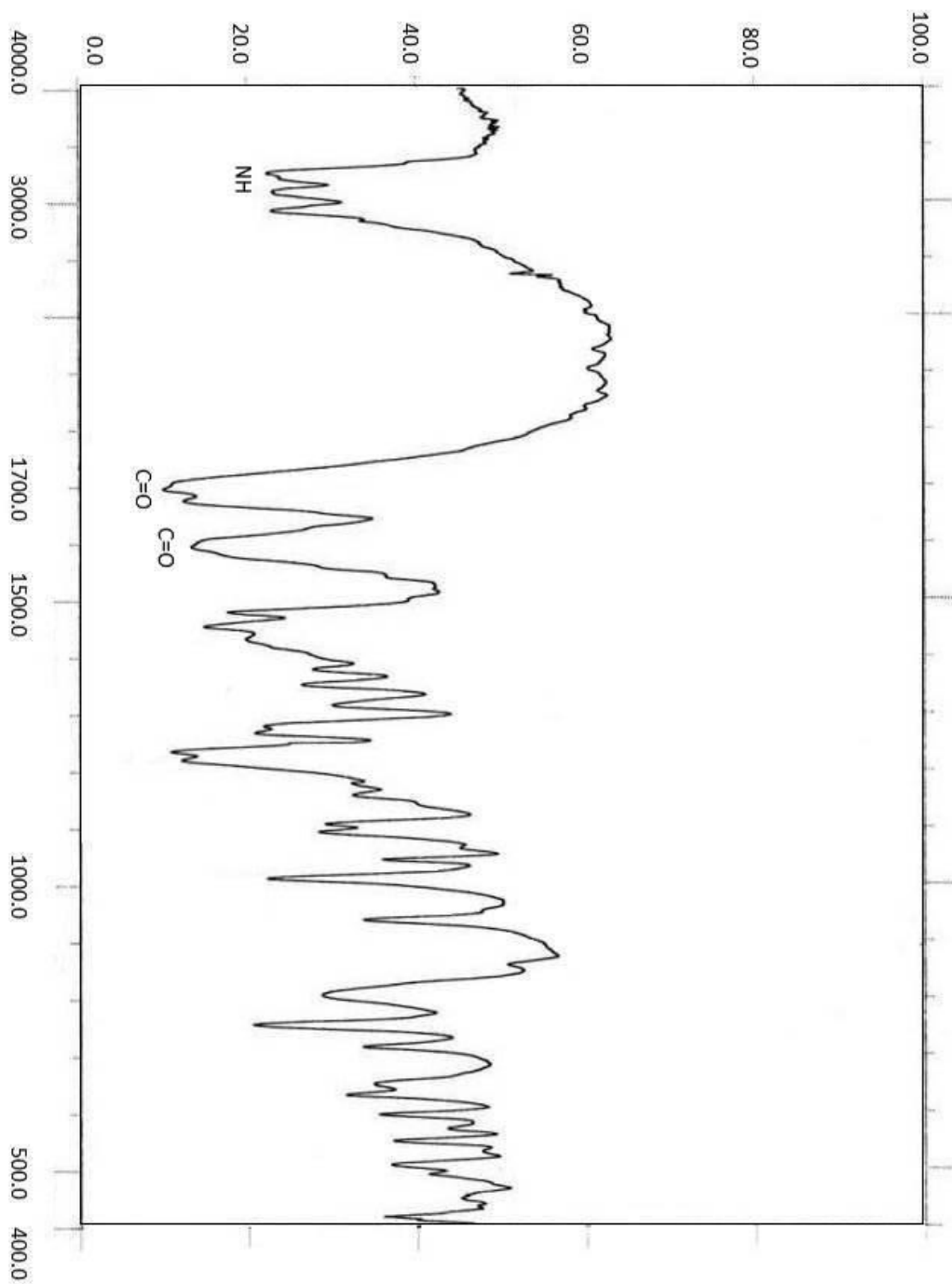
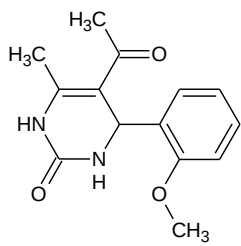
طیف شماره‌ی ۶



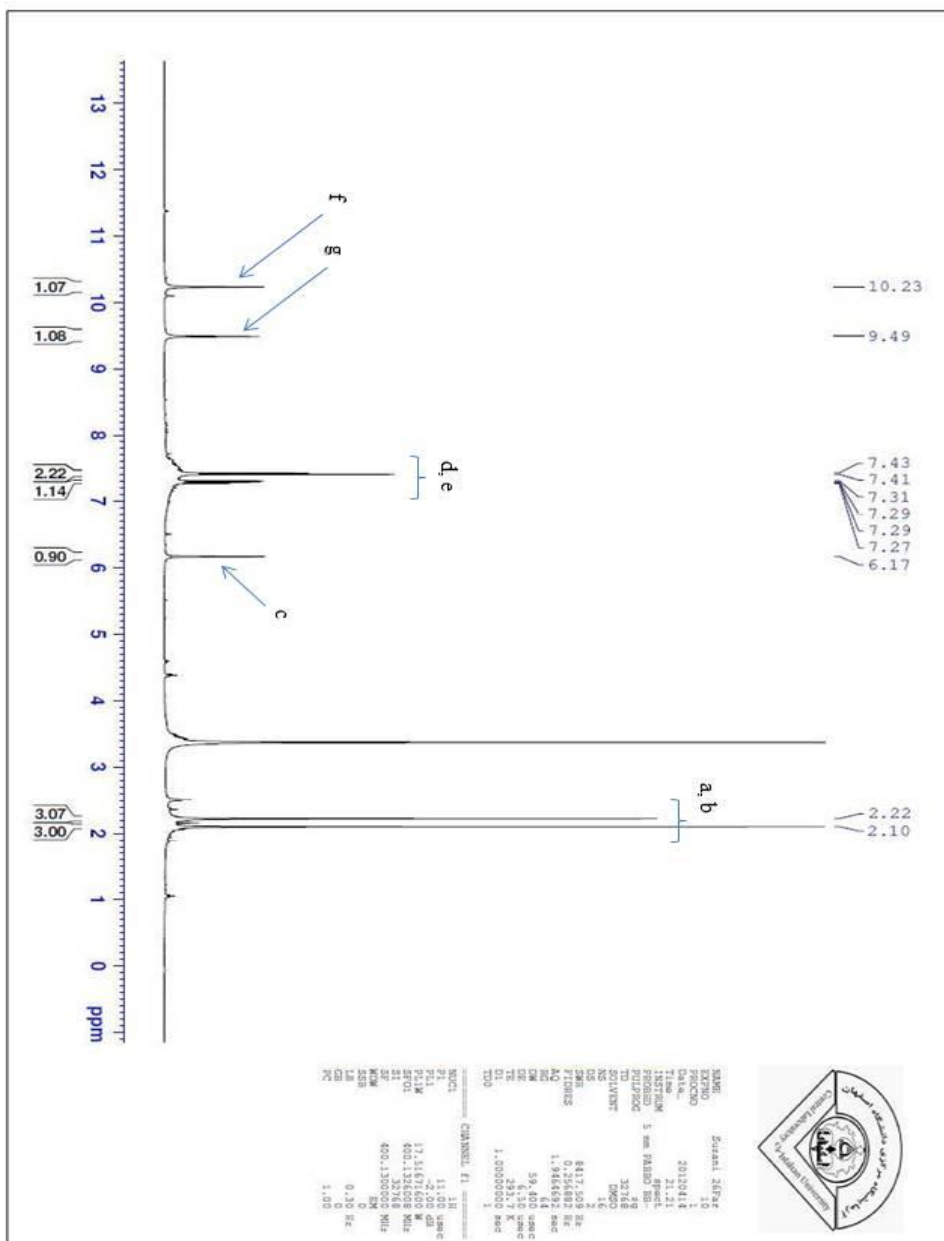
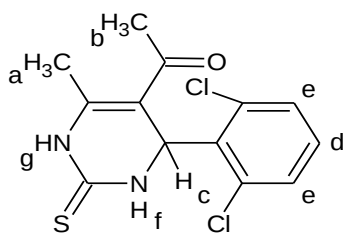
طیف شماره‌ی ۷



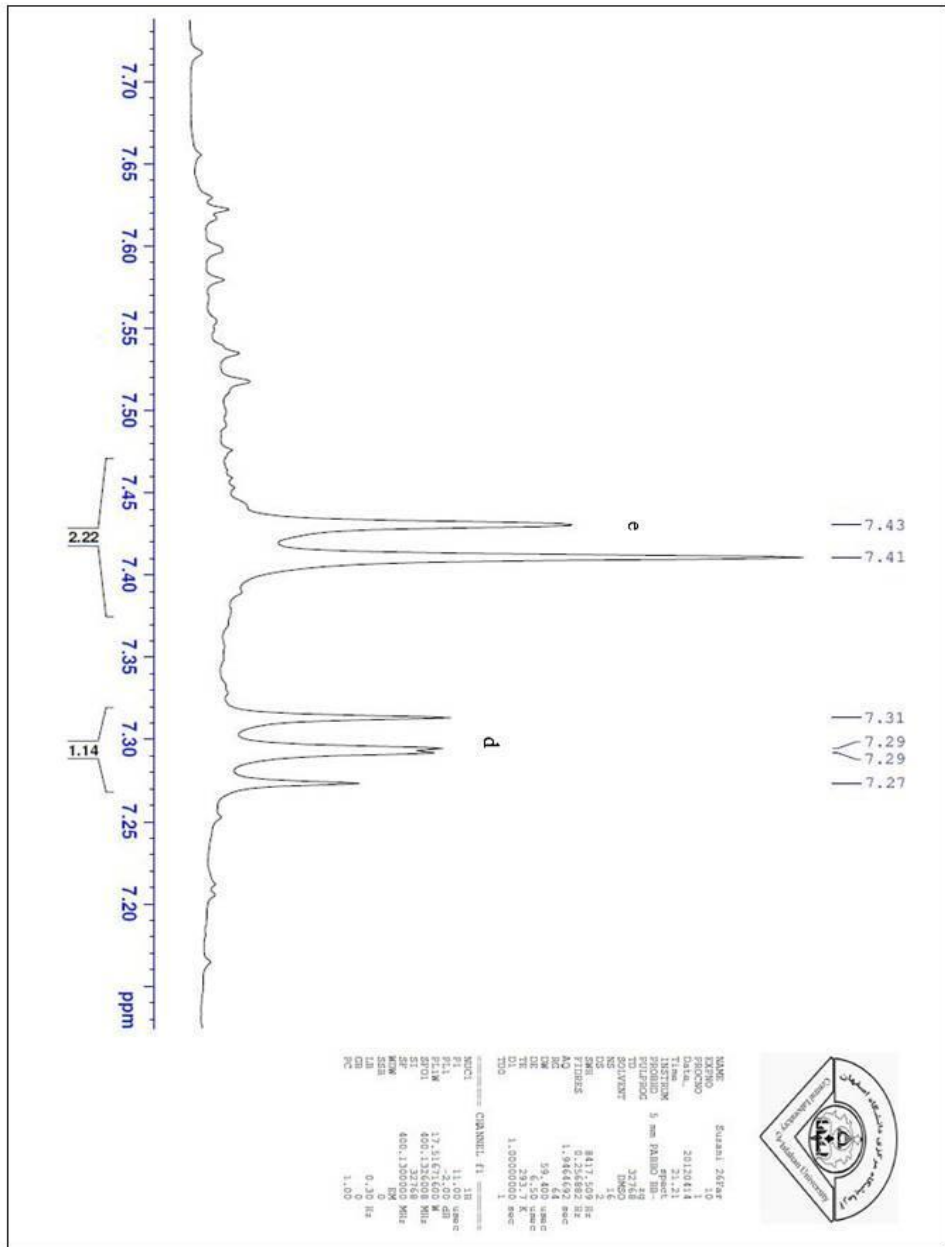
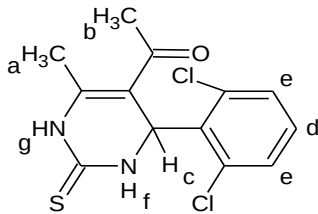
طیف شماری ۸



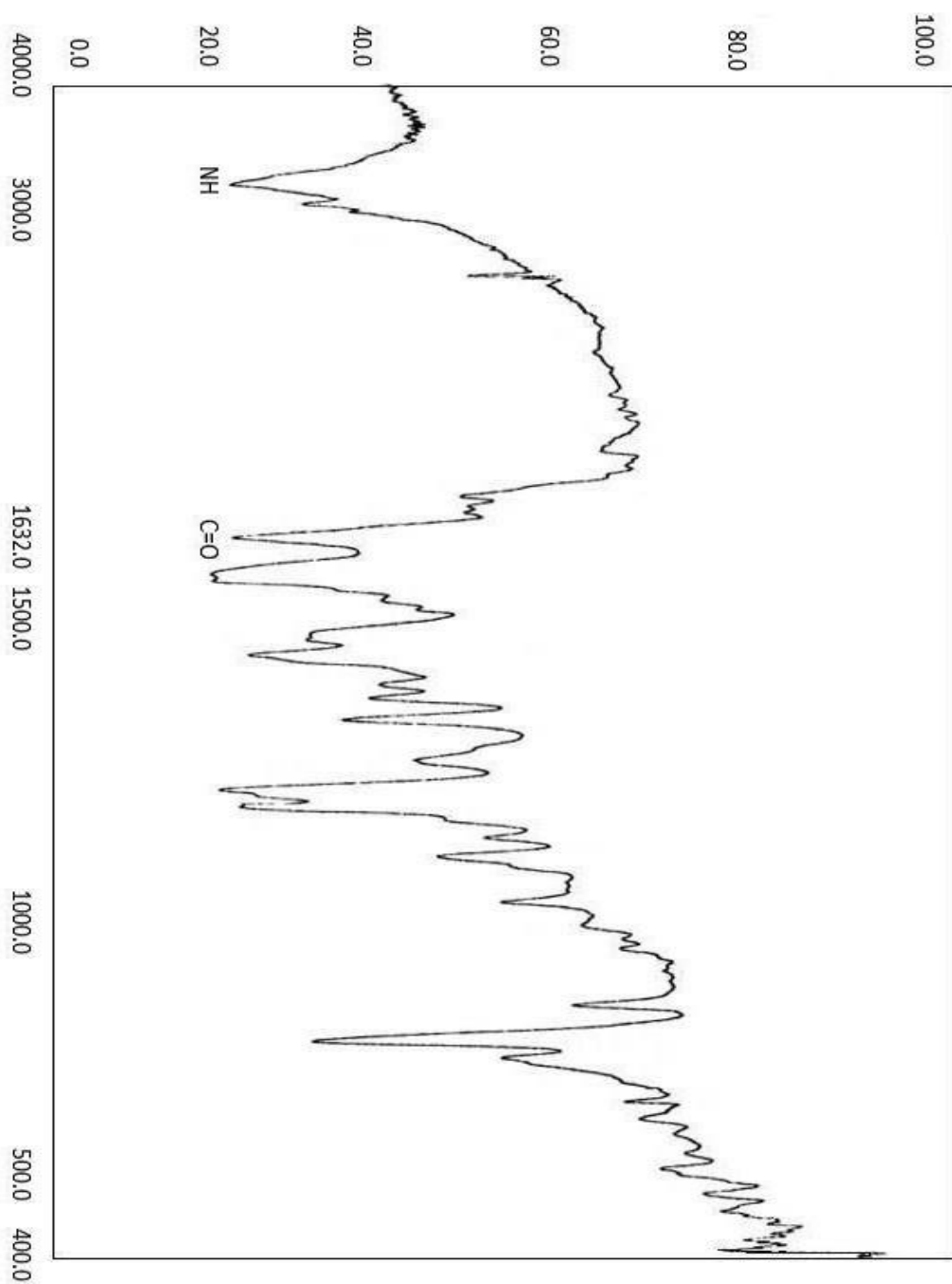
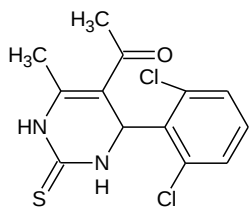
طیف شماره‌ی ۹



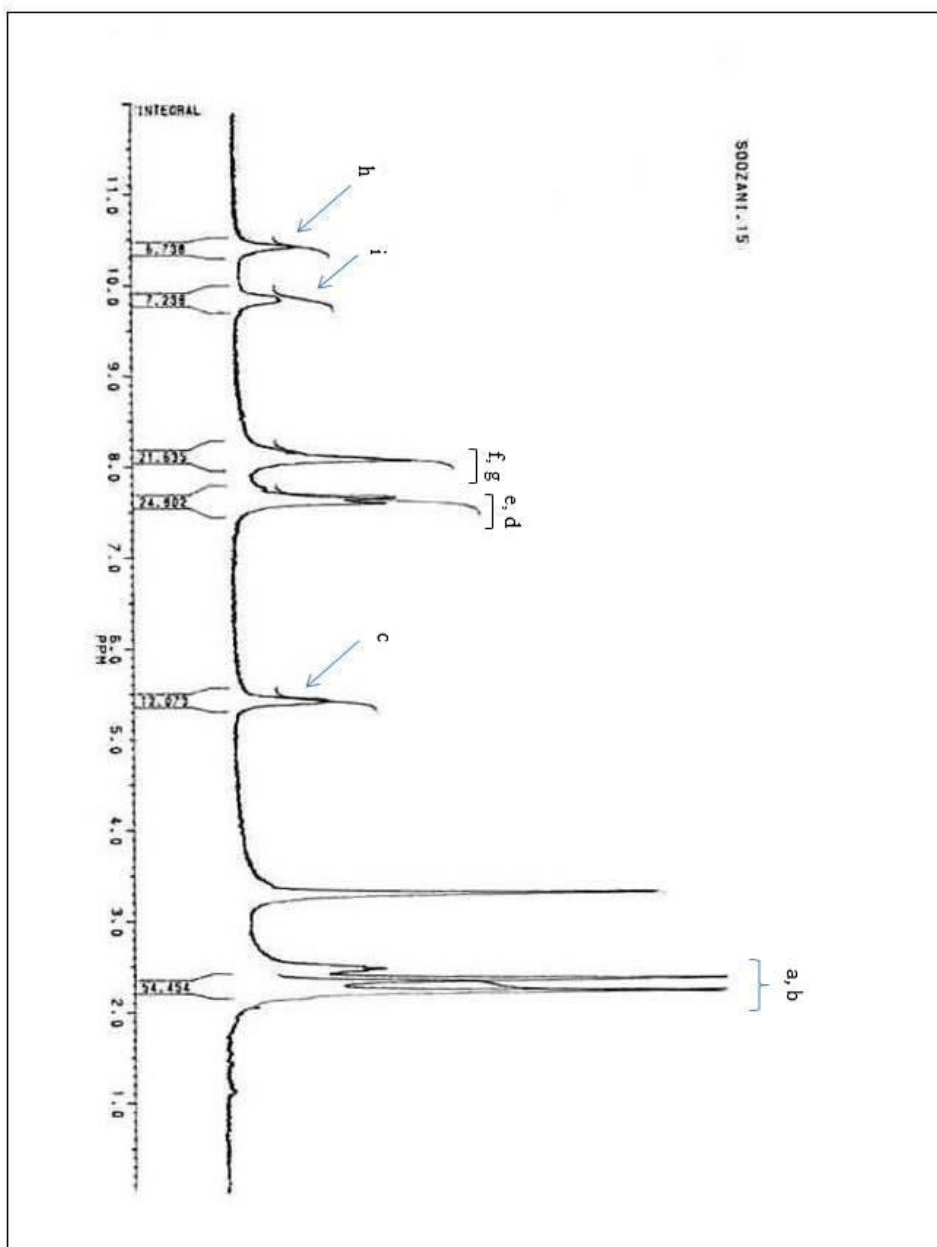
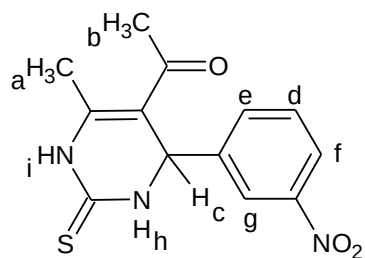
طیف شماره‌ی ۹-الف



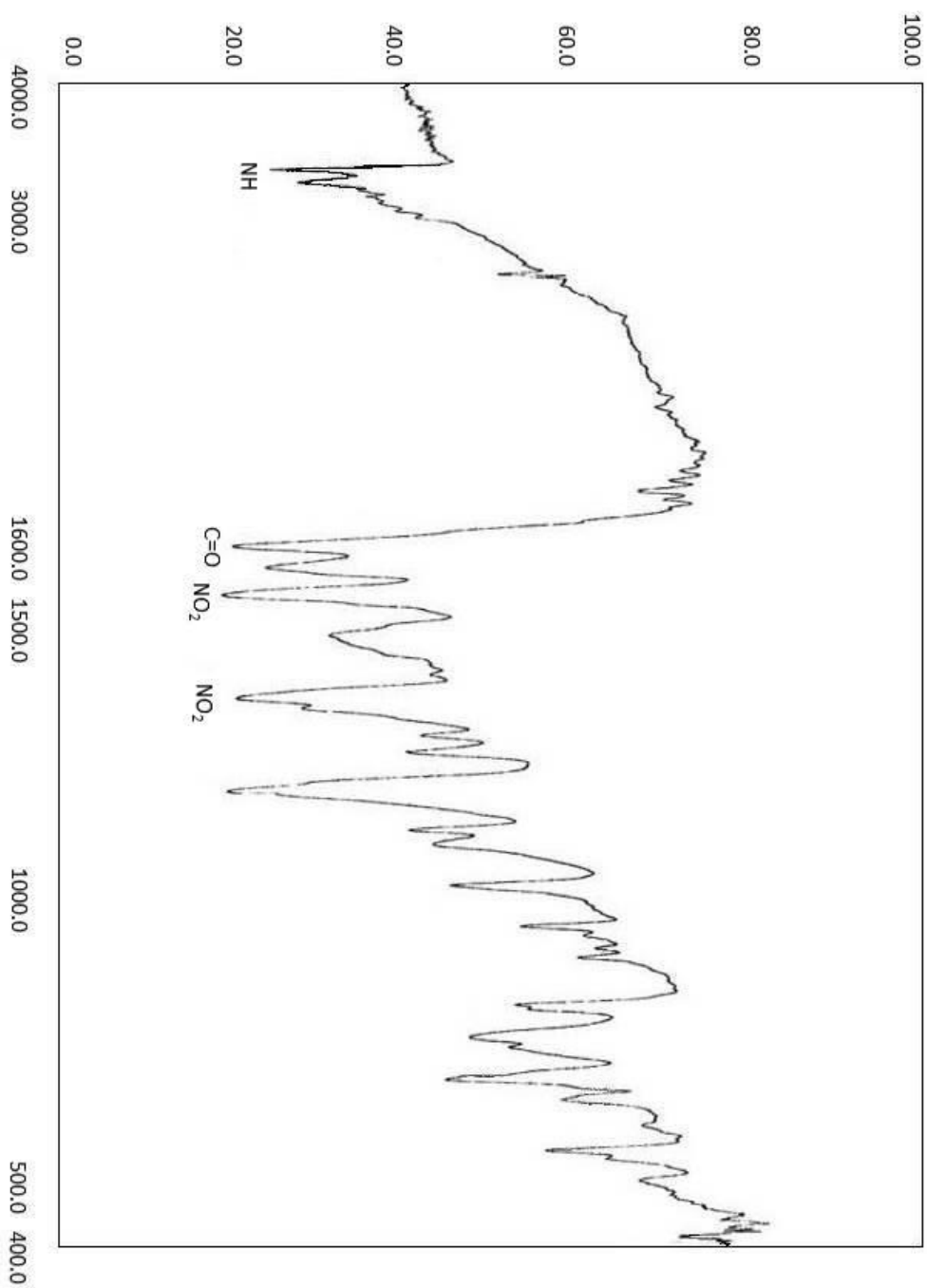
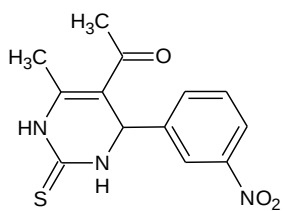
طیف شماره‌ی ۱۰

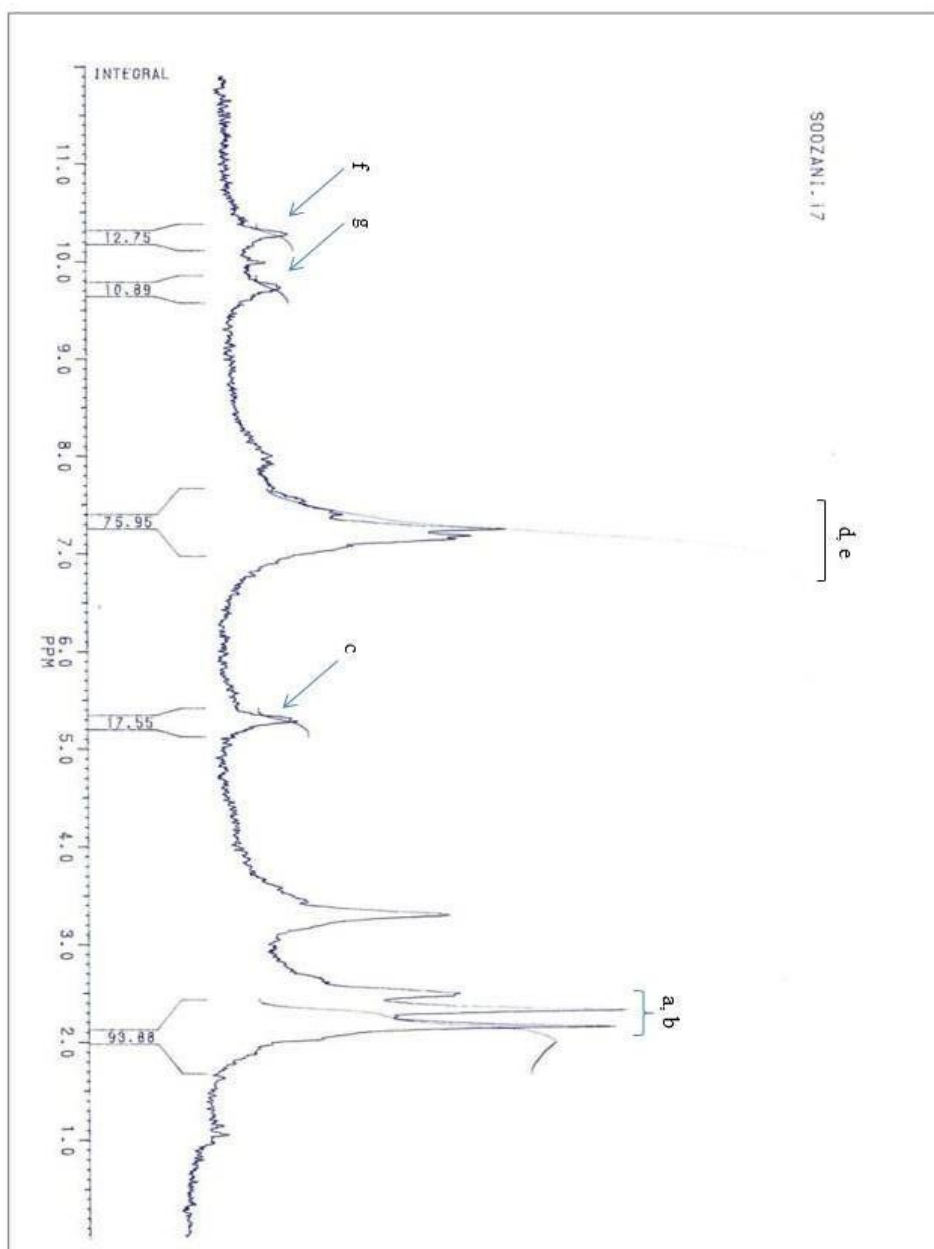
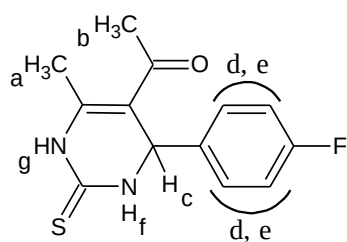


طیف شماری ۱۱

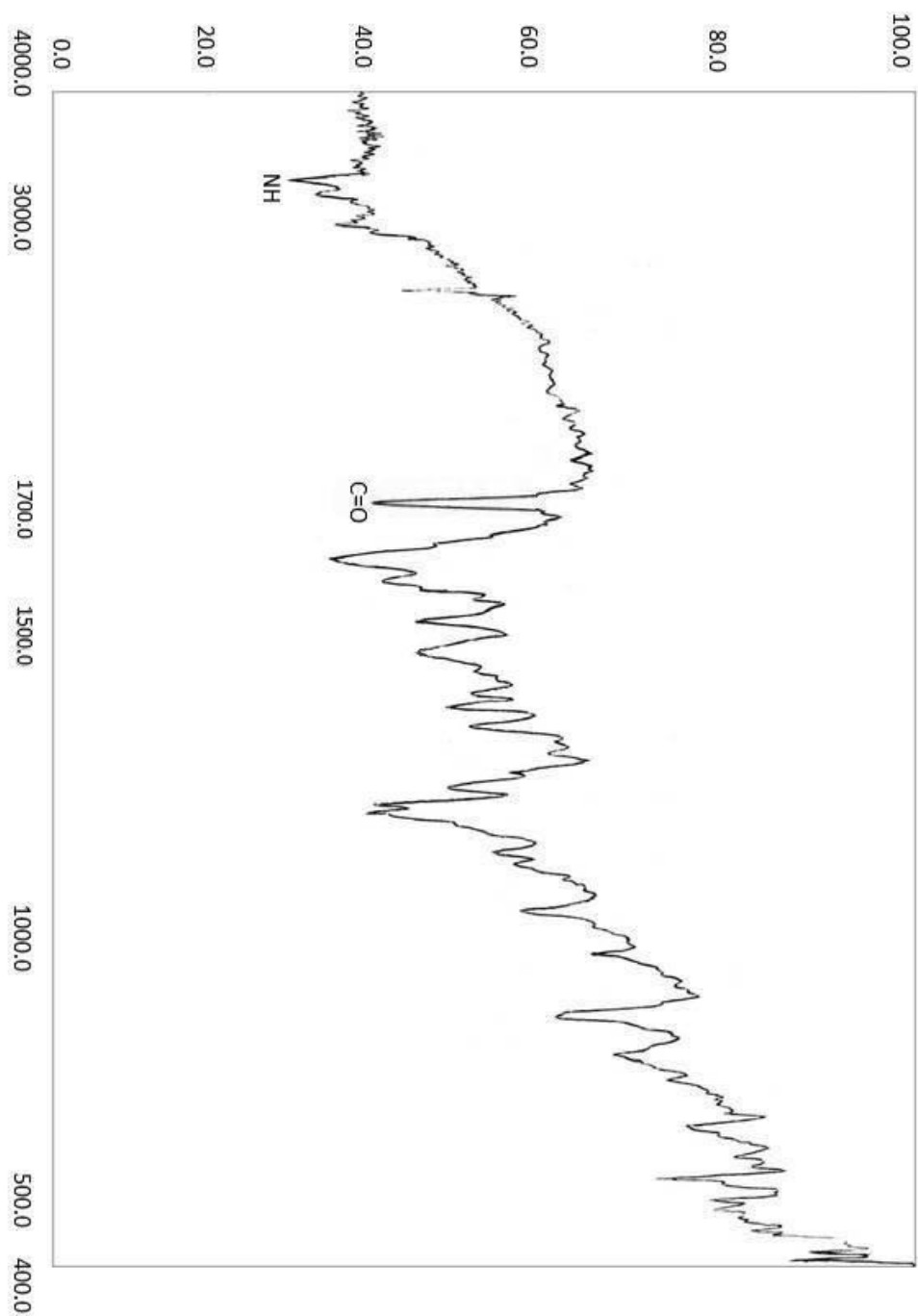
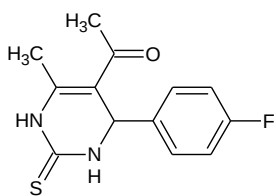


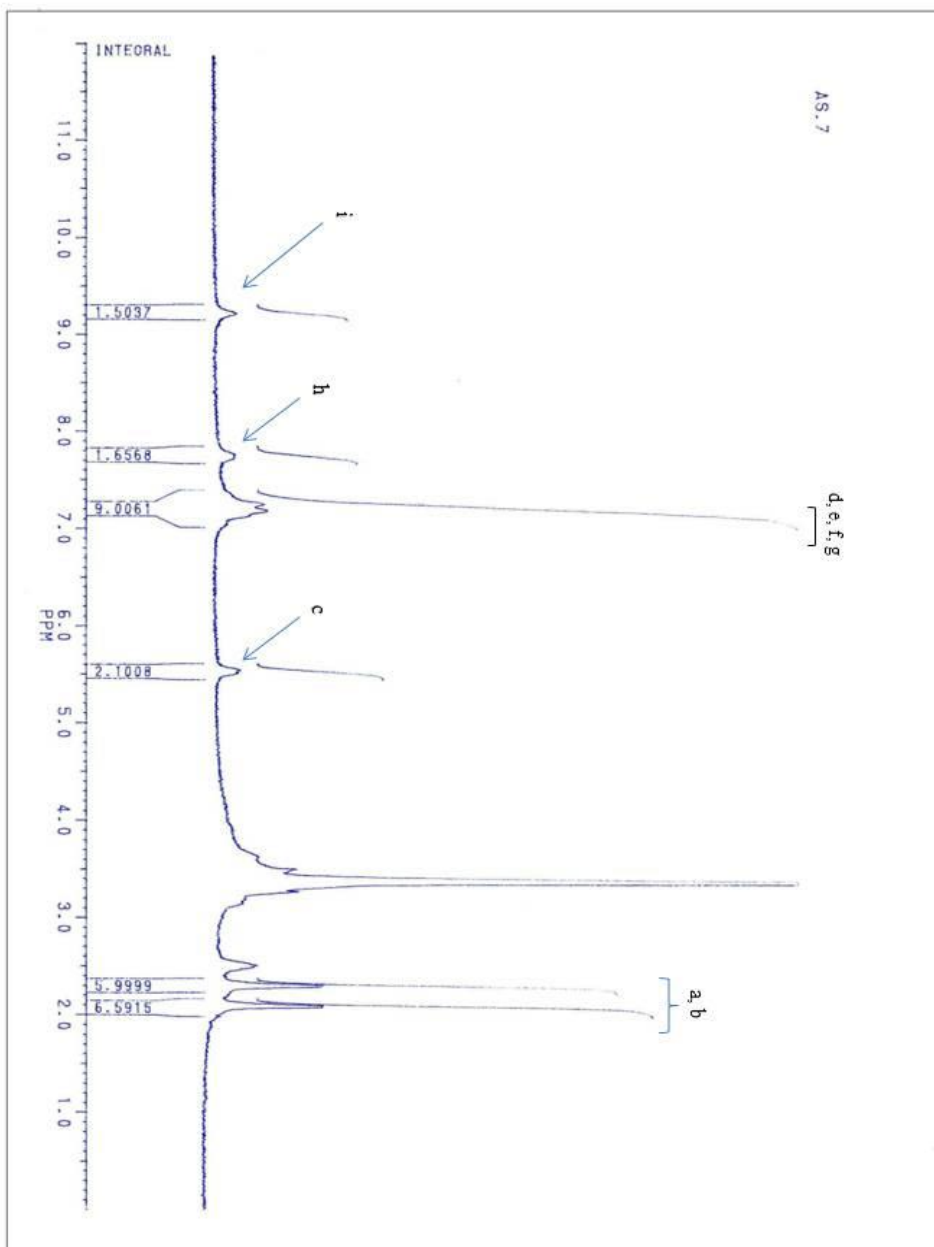
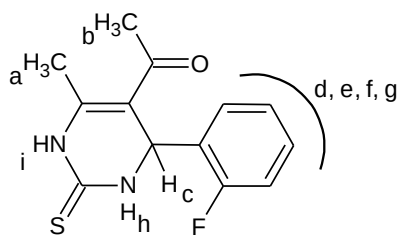
طیف شماره‌ی ۱۲



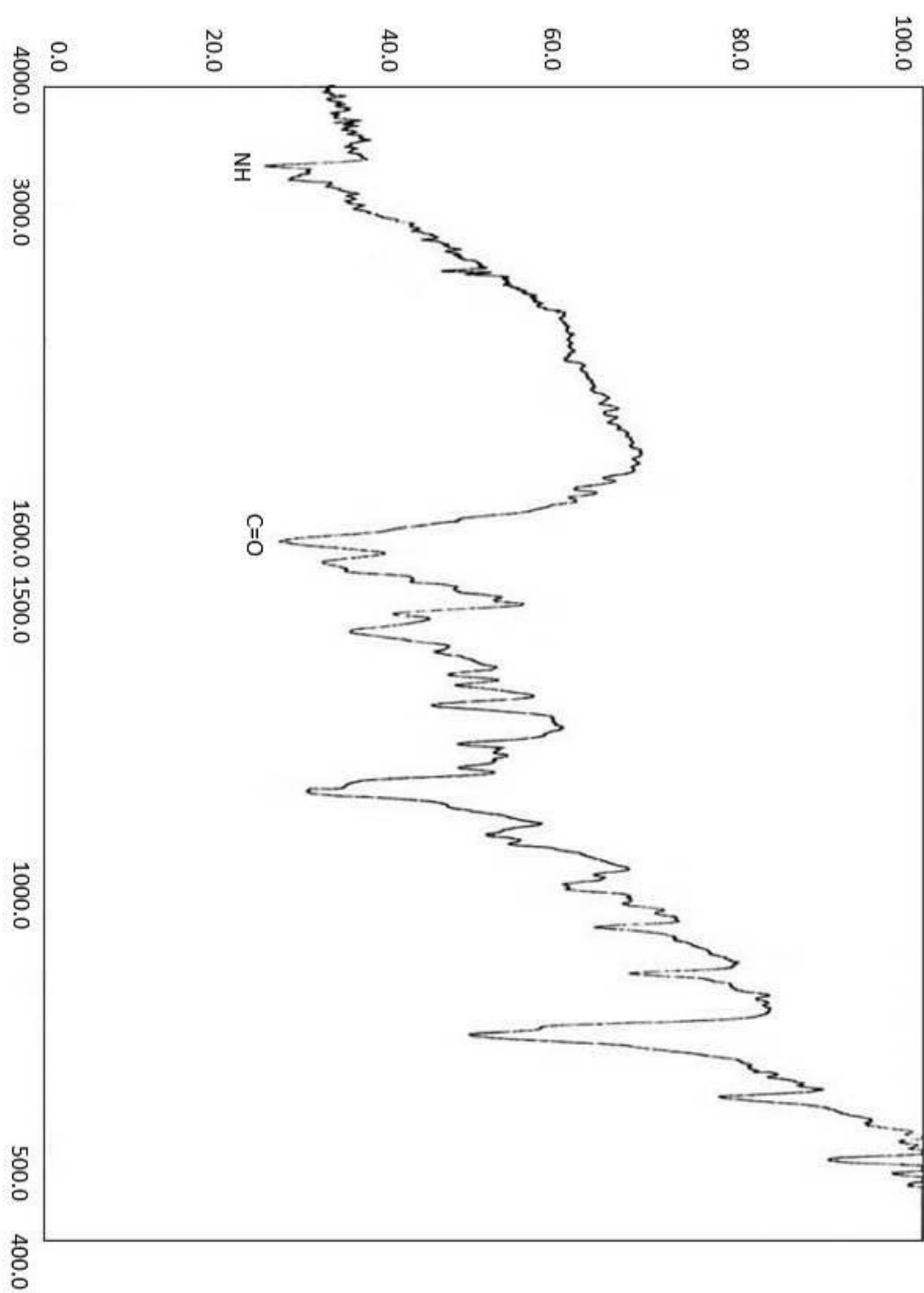
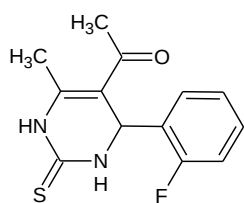


طیف شماره‌ی ۱۴





طیف شماری ۱۶



References

- [1] Joule, J. A. and Smith, G. F. "Heterocyclic Chemistry", University Of Manchester, VAN Nostrand Reinhold Company, London (1972) pp 126, 128-130, 140, 141.
- [2] Brone, D. J. in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Kataritzky, A. R., Rees, C. W. Eds, pergamon: Oxford (1984) 3, p 57.
- [3] Keivanloo, Ali. "Synthesis of New Sulfonamides as Potential Antitumor agent", M.Sc. Thesis, Ferdowsi University of Mashhad (1995).
- [4] Hiremath, Sh. "Synthesis Characterization and Evaluation of some newer Pyrimidine derivatives as possible Anti-microbial and Anti-inflammatory agent", Master of pharmacy thesis, Dayananda Sagar College of pharmacy, (2010).
- [5] Whittaker, N. J. Chem. Soc (1953) 1646.
- [6] Brown, D.J and Mason, S.F. Chemistry of Heterocyclic Compounds, The pyrimidines (1962).
- [7] Brugnatelli, G., Fiz, G. Chim. Storia Natur. Pavia [decada seconda] (1818) 1, 117, Ann. Chim. Phys (1818) 2, 8, 201.
- [8] Grimaux, E., Bull. Soc. Chim. Paris (1879) 2, 31, 146.
- [9] Hunt, R. R., Mcomie, J. F. W. and Sayer, E.R. J.Chem.Soc (1959) 525.
- [10] Pinner, A. Ber (1893) 26, 2122.
- [11] Burness, D. M. J. Org. Chem (1956) 21, 97.
- [12] Bendich, A., Tinker, J. F. and Brown, G. B. J.Am. Chem. Soc (1948) 70, 3109.
- [13] Brederick, H., Gommpper, R. and Brown, G. B. J.Am. Chem.Soc (1948) 70, 3109.
- [14] (a) Gobriel, S. Ber. (1900), 33, 3666, (b) Gobriel, S. and Colman, J. Ber (1904) 37, 3657.
- [15] Staskun, B. and Stephen, H. J. Chem. Soc (1956) 4708.
- [16] Paquette, LEO A. Principle of Modern Heterocyclic Chemistry (1986).
- [17] Johnson and Jhnos, Am. Chem.J (1905) 34, 554.
- [18] Brown, D. J., Appl, J. Chem. Landon (1957) 7, 109.
- [19] Marshall, J. R., Walker, J. J. Chem. Soc (1951) 1004.
- [20] Harden, D. B., Mokrosz, M. J., Strekowski, L. J. Org. Chem (1988) 53, 4137.
- [21] Price, D., May, E. L., Pickel, F. D. J. Am. Chem. Soc (1940) 62, 2818.
- [22] Wada, A., Yamamoto, J., Hase, T. Nagai, S., Kanatomo, S. Synthesis (1986), 555.
- [23] Biginelli, P. Gazz. Chim. Ital (1893) 23, 360-416.
- [24] Kappe, C. O. Stadler, A. Org. React (2004) 63, 1–116.

- [25] Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res* (2000) 33, 879–888.
- [26] Biginelli, P. *Ber* (1891) 24, 2962–2967.
- [27] (a) Weber, L., Illgen, K. and Almstetter, M. *Synlett* (1999), 366, (b) Armstrong, R. W., Combs, A. P., Tempest, P. A., Brown, S. D. and Keating, T. A. *Acc. Chem. Res* (1996) 29, 123.
- [28] Maradur, S. P. Gokavi, G. S., *Catalysis Communications* (2007) 8, 279–284.
- [29] Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* (1997) 62, 7201–7204.
- [30] Kappe, C. O., Falsone, S. F., Fabian, W. M. F., Belaj, F. *Heterocycles* (1999) 51, 77–84.
- [31] Kappe, C. O., Shishkin, O. V., Uray, J., Verdino, P. *Tetrahedron* (2000) 56, 1859–1862.
- [32] Su, W., Li, J., Zheng, Zh., Shen, Y. *Tetrahedron Letters* (2005) 46, 6037–6040.
- [33] Hasaninejad, A., Zare, A., Jafari, F. and Moosavi-Zare, A. *E-Journal of Chemistry* (2009) 6 (2), 459–465.
- [34] Joseph, J. K., Jain, S. L., Sain, B. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2006) 247, 99–102.
- [35] Debache, A., Boumoud, B., Amimour, M. *Tetrahedron Letters* (2006) 47, 5697–5699.
- [36] Nazeruddin, N., Mohammed, G. Mahesh, S. *Der Chemica Sinica* (2010) 1 (2), 15–20.
- [37] Debache, A., Amimour, M., Belfaitah, A. *Tetrahedron Letters* (2008) 49, 6119–6121.
- [38] Polshettiwar, V., Varma, R. S. *Tetrahedron Letters* (2007) 48, 7343–7346.
- [39] Kunda, S. K., Majee, A., Hajra, A. *Indian Journal of Chemistry* (2009) 48B, pp. 408–412.
- [40] Singh, K., Wan, B., Franzblau, S. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2011) 46, 2290–2294.
- [41] Spenser, I. D., White, R. L. *Angew.Chem* (1997) 109, 1096, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* (1997) 36, 1032.
- [42] Cox, R. A., *Quart. Rev* (1968) 22, 499.
- [43] Joffe, A. M., Farley, J. D., Linden, D. G. Goldsand, *Am. J. Med* (1989) 87, 332.
- [44] Darbyshire, J., Foulkes, M., Peto, R., Duncan, W., Babiker, A., Collins, R., ‘The Cochrane Library’, John Wiley & Sons, Chichester (2004) Issue 2.

- [45] (a) Snider, B. B., Shi, Z. J. *Org. Chem* (1993) 58, 3828 and references cited therein, (b) Overman, L. E., Rabinowitz, M. H., Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc* (1995) 117, 2657 and references cited therein.
- [46] Patil, A. D., Kumar, N. V., Kokke, W. C., Bean, M. F., Freyer, A. J., Debrosse, C., Ports, B. C. *M. J. Org. Chem* (1995) 6, 1182-1182.
- [47] Mirzaee, M. "Preparation, Stabilization and Characterization of Some Metal Alkoxide and Investigation of Their Hydrolysis by Hydrothermal Assisted Sol-Gel Processing", Ph.D. Thesis, Shahid BeheShti University, (2007).
- [48] Vatanpour, V., Madaeni, S. S., Rajabi, L. *Journal of Membrane Science* (2012) 401– 402, 132– 143.
- [49] Mayo, M. J., Seidensticker, J. R., Hague, D. C., Carim, A. H. *Nanostructured Materials* (1999) 11(2), 271-282.
- [50] Bagwell, R. B. and Messing, G. L. *Key Engineering materials* (1996) 115, 45-64.
- [51] Rozman, M. and Drofenik, M. *J. Am. Ceram. Soc* (1995) 78, 2449-55.
- [52] (a) Kuang, D., Fang, Y., Liu, H., Frommen, C. and Fenske, D., *Mater. J. Chem* (2003) 13, 660-2, (b) Komarneni, S., Roy, R., Breval, E., Ollinen, M. and Suwa, Y. *Adv. Ceram. Mater* (1986) 1, 87- 92.
- [53] Sleppy, W. C., Pearson, A., Mishra, C., MacZura, G. "Light Metals. The Minerals, Metals and Materials Society", TMS, Warrendale, PA (1991) 117-124.
- [54] Aron, Z. D. and Overman, L. E. *Chem Commun* (2004) 253.
- [55] (a) Yarim, M., Sarac, S., Kilic, F. S. and Erol, K. *IL Farmaco* (2002) 58, 17, (b) Byk, G., Gettlieb, H. E., Herscovici, J. and Mirkin, F. *J Comb Chem* (2000) 2, 732.
- [56] Snider, B., Chen, J., Patil, A. D., Freyer, A. *Tetrahedron Lett* (1996) 37, 6977-6980.
- [57] Haggarty, S. J., Mayer, T. U., Miyamoto, D. T., Fathi, R., King, R. W., Mitchison, T. J. and Schreiber, S. L. *Chem Biol* (2000) 7, 275.
- [58] Shaabani, A., Bazgir, A., Teimouri, F. *Tetrahedron Letters* (2003) 44, 857–859.
- [59] Jain, S.L., Joseph, J. K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2007) 268, 134–138.
- [60] Mabry, J., Ganem, B. *Tetrahedron Letters* (2006) 47, 55–56.
- [61] Maiti, G. *Tetrahedron Letters* (2003) 44, 2757–2758.
- [62] Teoh, G. L., Liew, K. Y., Mahmood, W. A. K. *Technol* (2007) 44(3), 177.

- [63] Ramu, E., Kotra, V., Bansal, N., Varala, R., Adapa, S. R. *Rasayan J. Chem* (2008) 1, 188–194.
- [64] Hitendra, N., Karade, M. S. and Kaushik, M. P. *Molecules* (2007) 12, 1341-1351.
- [65] Ma, Y., Qian, C., Wang, L., Yang, M. J. *Org. Chem* (2000) 65, 3864.
- [66] Maradur, S. P., Gokavi, G. S. *Catalysis Communications* (2007) 8, 279–284.
- [67] Bigdeli, M. A., Jafari, S., Mahdavinia, G. H. *Catalysis Communications* (2007) 8, 1641–1644.
- [68] Shaterian, H. R., Hosseinian, A., Ghashang, M., Khorami, F., Karimpoor, N. *Elm* (2009) 184, 2333–2338.
- [69] Shete, D. K., Surve, S. S., Patil, S. B. *Der Pharmacia Lettre* (2010) 2(3), 59-65
- [70] Sangshetti, J.N., Kokare, N.D., Shinde, D.B. *Heterocycl. Chem* (2008) 45, 1191–1194.
- [71] Ramalingan, C., Kwak, Y. W. *Tetrahedron* (2008) 64, 5023–5031.

Abstract

Dihydropyrimidinones (DHPMs) have a wide range of biological activities, antitumor, anti-hypertensive, anti-bacterial and anti-inflammatory agents, while also possessing cytotoxic activity.

3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones derivatives were synthesized in moderate to high yields via a one-pot three component reaction, using aldehydes, ketones or 1,3-dicarbonyl compounds with urea, in the presence of catalytic amount of γ -AlOOH (Boehmite).

This catalyst is non-toxic, inexpensive and reusable, the catalytic reactions were done with easily available reagent, under solvent-free conditions at 120°C.

With this variation at Biginelli reaction, high yields of the product is obtained.

Keywords: Pyrimidin, Solvent free, Nanoboehmite, Three component synthesis



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Three component synthesis of pyrimidine drugs by
nanoboehmite catalyst in solvent free condition**

Atena Soozani

Supervisor:

Dr. A. Keivanloo

Advisor:

Dr. M. Bakherad

september 2012