

صلى الله عليه وسلم



دانشکده: شیمی
گرایش: شیمی آلی

سنتز دی‌هیدروپیریمیدین‌ها به‌وسیله ی واکنش‌های

چند جزئی در حضور سورفکتانت‌ها

مرضیه حاجی جعفر نمازی

استاد راهنمای اول:

دکتر علی کیوانلو

استاد راهنمای دوم:

دکتر حسین نصر اصفهانی

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ۱۳۹۲

تقدیم با بوسه بر دستان پدر و مادرم

دو دریای بی‌کران فداکاری و عشق که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان

برایم همه مهر؛

پس هرچه دارم از شماست و هرچه کردم برای شماست.

امید تا روح و جسم به هم آمیخته دارم فرزندان باشم.

تقدیم به همسر

پناه خستگیم و امید بودنم؛

که با حمایت‌های همه جانبه، آرامش روحی و آسایش فکری فراهم نمود تا مراتب

تحصیلی و پایان نامه‌ی درسی را به اتمام برسانم.

حمد و سپاس

الهی!

بساز کار من، و منگر به کردار من! دلی ده، که طاعت افزون کند! طاعتی ده، که به بهشت رهنمون کند! علمی ده، که در او آتشِ هوا نبود! علمی ده، که در او آب رزق و ریا نبود! دیده ای ده، که عزّ و ربوبیت تو ببیند! نفسی ده، که حلقه‌ی بندگی تو در گوش کند و جانی ده، که زهر حکمت تو به طبع نوش کند.

خداوند را بسی شاکرم که توفیق داد تا بتوانم این پایان نامه را به پایان رسانم و از او توفیق و سعادت همه‌ی پویندگان علم و دانش را خواهانم.

پس از آن، از پدر و مادر عزیزم که لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگی‌م مدیون حضور سبز آن هاست؛ از همسر، که زیبایی حضورش در کنارم، خستگی‌های این راه را به امید و روشنی تبدیل کرد و برادرانم که همواره مشوقانی برای ادامه‌ی مسیرم بوده‌اند و وجودشان مایه‌ی دلگرمی من بوده است، تشکر می‌کنم.

با تقدیر و تشکر از استاد فرزانه و فرهیخته جناب آقای دکتر علی کیوانلو که با کرامتی چون خورشید سرزمین دل را روشنی بخشیدند و گلشن سرای علم و دانش را با راهنمایی‌های کارساز و سازنده بارور ساختند.

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

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده‌ی شیمی آقایان مهندس مؤمنی و مهندس کلی قدر دانی نمایم.

در پایان از دوستان خوبم منصوره حامدی، ملیحه مرادی، پریچهر غلامپور، شقایق السادات کاظمی، زینب فصاحت و تمام دوستان دیگری که همراهم بودند یاد کرده و تشکر می‌کنم.

تعهد نامه

اینجانب **مرضیه حاجی جعفر نمازی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز دی هیدروپیریمیدین ها به وسیله ی واکنش های چند جزئی در حضور سورفکتانت ها** 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 ، 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 .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون ها ترکیباتی با خواص بیولوژیکی متنوع از جمله ضد ویروس، ضد تومور و ضد فشار خون می باشند. در این تحقیق، مشتقاتی از این ترکیبات با استفاده از سورفکتانت های سدیم دودسیل سولفات (SDS) و ستیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB) به عنوان کاتالیزگر سنتز گردید. از تراکم سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک با اوره یا تیواوره و β -دی کربونیل ها در حضور کاتالیزگرهای SDS (۵ mol/%) و CTAB (۵ mol/%)، در شرایط بدون حلال و دمای 120°C مشتقاتی از ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون های استخلاف شده در موقعیت های ۴، ۵ و ۶ سنتز گردید.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی های این روش، بهره ی بالا، ساده و ملایم بودن شرایط، تک ظرفی بودن، عدم نیاز به حلال و جداسازی آسان محصول می باشد.

کلمات کلیدی: تراکم سه جزئی، ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون، سورفکتانت، SDS، CTAB، بدون حلال

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

۱-۱	شیمی پیریمیدین.....	۲
۱-۱-۱	سنتز پیریمیدین و مشتقات آن.....	۳
۱-۱-۲	واکنش‌های پیریمیدین.....	۶
۱-۱-۲-۱	واکنش با عوامل الکتروفیلی.....	۶
۱-۱-۲-۲	واکنش با عوامل نوکلئوفیلی.....	۷
۱-۲	واکنش بیگینلی.....	۹
۱-۳	فعالیت بیلوژیکی مشتقات پیریمیدین.....	۱۲
۱-۴	سورفکتانت‌ها.....	۱۵
۱-۴-۱	کاربرد سورفکتانت‌ها.....	۱۶
۱-۴-۲	طبقه‌بندی سورفکتانت‌ها.....	۱۶
۱-۴-۲-۱	سورفکتانت‌های آنیونی.....	۱۷
۱-۴-۲-۲	سورفکتانت‌های کاتیونی.....	۱۷
۱-۴-۲-۳	سورفکتانت‌های آمفوتری.....	۱۸
۱-۴-۲-۴	سورفکتانت‌های غیر یونی.....	۱۹

۱- ۴- ۳ سورفکتانت‌ها در شیمی آلی..... ۲۰

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۲ بحث و بررسی نتایج..... ۲۴

۲- ۱ بهینه نمودن شرایط واکنش..... ۲۵

۲- ۲ سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های

۴، ۵ و ۶ با استفاده از کاتالیزورهای SDS و CTAB در شرایط بدون حلال..... ۳۱

۲- ۳ مکانیسم واکنش..... ۳۶

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

۴، ۵ و ۶..... ۳۷

۲- ۵ نتیجه‌گیری..... ۴۱

۲- ۶ آینده‌نگری..... ۴۱

فصل سوم: بخش تجربی

۳ بخش تجربی..... ۴۴

۳- ۱ دستگاه‌ها..... ۴۴

۳- ۲ مواد اولیه..... ۴۴

۳- ۳ تهیه‌ی مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف‌شده در موقعیت‌های

۴، ۵ و ۶..... ۴۴

ضمیمه

۴۷.....ضمیمه

مراجع

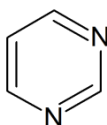
۶۱.....مراجع

فصل اول

مقدمه

۱-۱- شیمی پیریمیدین

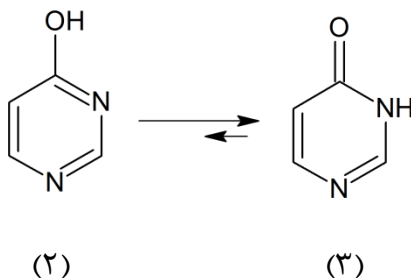
پیریمیدین (۱) ترکیبی مایع با بویی نافذ است که شامل دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های یک و سه حلقه‌ی شش عضوی خود می‌باشد. منشأ واژه‌ی پیریمیدین (۱) به سال ۱۸۸۴ برمی‌گردد که پینرکویند^۱ به دلیل شباهت به پیریدین و آمیدین این نام را برای پیریمیدین انتخاب کرد. ساختار پیریمیدین مشابه بنزن است، بدین‌صورت که ۶I الکترون دارد و از قانون هوکل ($4n+2$) پیروی می‌کند و چون مسطح است پس ترکیبی آروماتیک شناخته می‌شود [۳-۱].



۱،۳-دی‌آزین یا پیریمیدین

(۱)

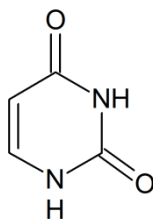
هنگامی که گروه‌های هیدروکسی، آمینو و مرکاپتو روی حلقه‌ی پیریمیدین حضور داشته‌باشند، تاتومری اتفاق می‌افتد. گروه‌های هیدروکسی غالباً فرم اکسو و گروه‌های مرکاپتو فرم تیون را ترجیح می‌دهند، اما گروه‌های آمینو به‌صورت ($-NH_2$) وجود دارند [۴، ۵].



(۲)

(۳)

اوراسیل (۴) نیز به صورت تاتومر غالب دی‌اکسو وجود دارد [۴].

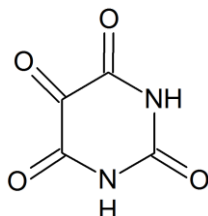


(۴)

۱-۱-۱- سنتز پیریمیدین و مشتقات آن

اولین مشتق پیریمیدین در سال ۱۸۱۸ به دست آمد. این ترکیب که از واکنش

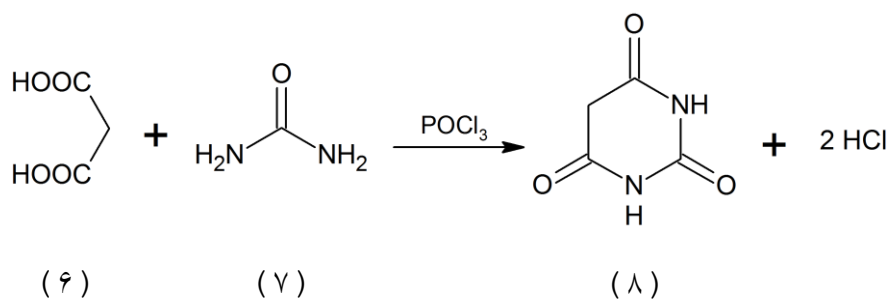
اکسایش اوریک اسید توسط نیتریک اسید به وجود آمد، آلوکسان^۱ (۵) نامیده شد [۶].



(۵)

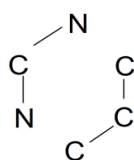
در سال ۱۸۷۸، باریتوریک اسید (۸) از تراکم مالونیک اسید با اوره سنتز شد. این ترکیب

در حیوانات خاصیت ضد دیابت دارد [۷، ۸].

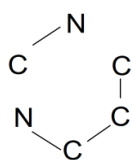


1. Alloxane

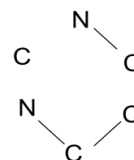
به طور کلی روش‌های توصیفی ارائه شده برای سنتز پیریمیدین‌ها، براساس طبیعت قطعه‌هایی که برای تشکیل هسته‌ی پیریمیدین، با هم ترکیب می‌شوند، در سه دسته جای می‌گیرند [۲].



دسته‌ی اول

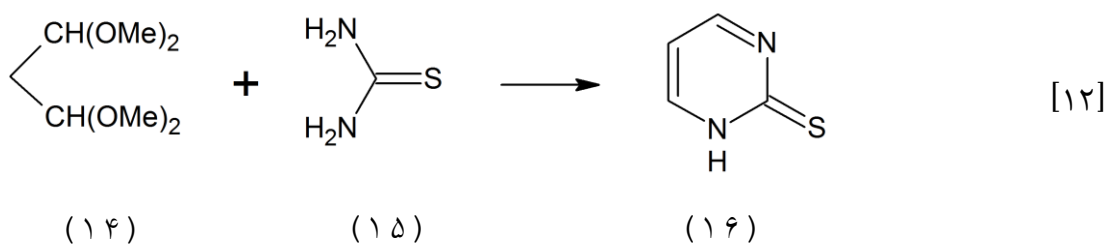
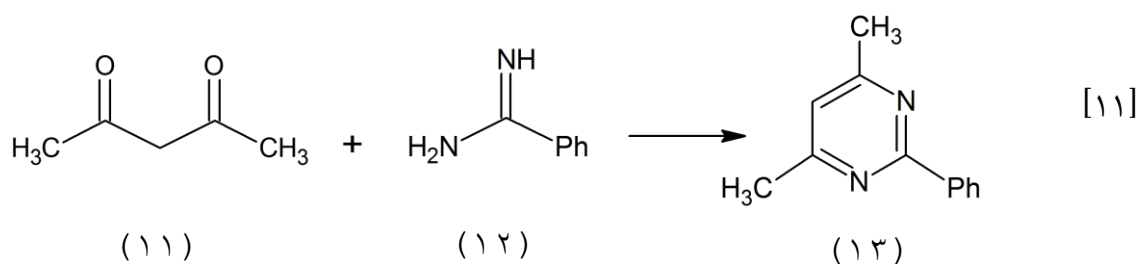
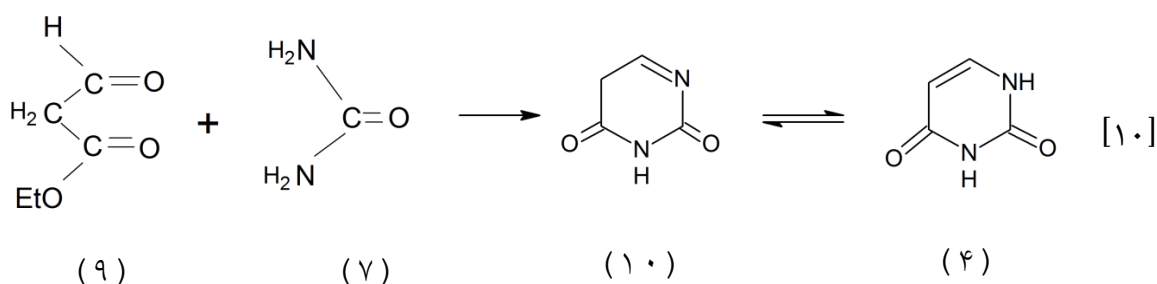


دسته‌ی دوم

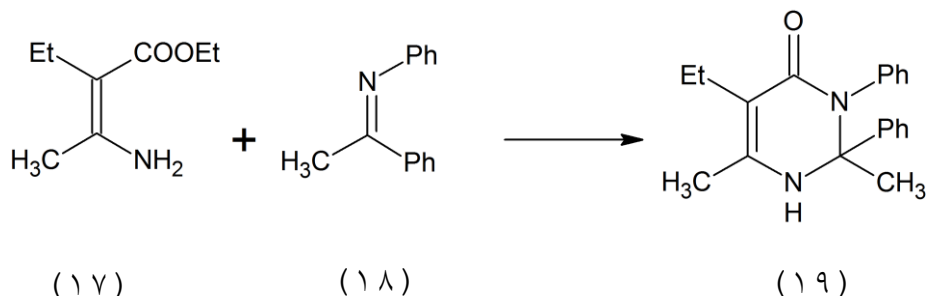


دسته‌ی سوم

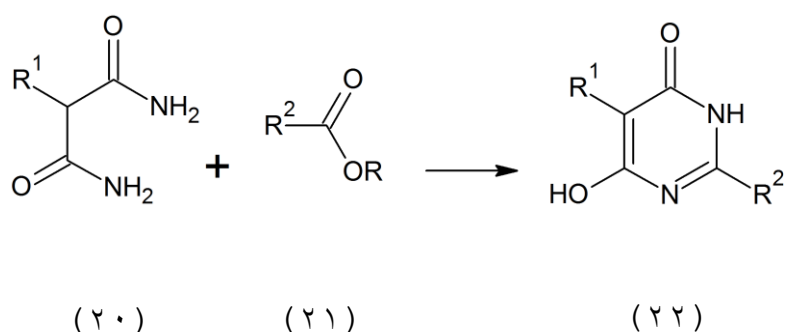
رایج‌ترین روش در سنتز پیریمیدین‌ها متعلق به دسته‌ی اول است که شامل تراکم یک واحد سه کربنی با گونه‌های دارای یک اتصال N-C-N می‌باشد. در ادامه به سنتز تعدادی از مشتقات پیریمیدین به روش گفته شده اشاره شده است [۹].



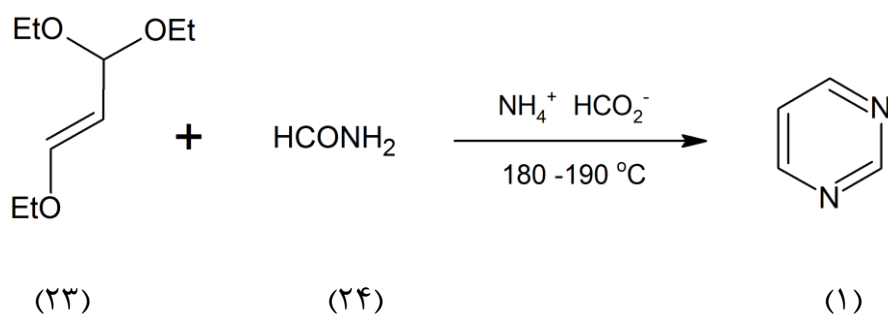
دسته ی دوم مربوط به افزایش یک جزء C-N به یک مولکول دارای ترتیب C-C-C-N می باشد. در این مورد می توان به واکنش زیر اشاره نمود [۱۳].



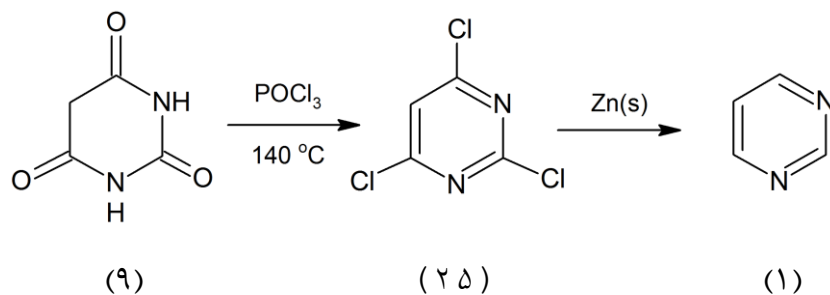
سومین دسته مربوط به قرار گرفتن یک اتم کربن بین دو اتم نیتروژن از یک ۳،۱-دی آمین است [۲].



در سال ۱۸۹۹، اولین پیریمیدین استخلاف نشده، از تراکم فرم آمید (۲۴) با ترکیبات β -دی کربونیل یا پیش ماده های آن ها (۲۳) در دمای بالا سنتز شد. مکانیسم این واکنش کاملاً مشخص نیست [۱۴].



یکی دیگر از روش های سنتز پیریمیدین استخلاف نشده استفاده از باربیتوریک اسید (۸)، مطابق واکنش زیر است [۱۵].

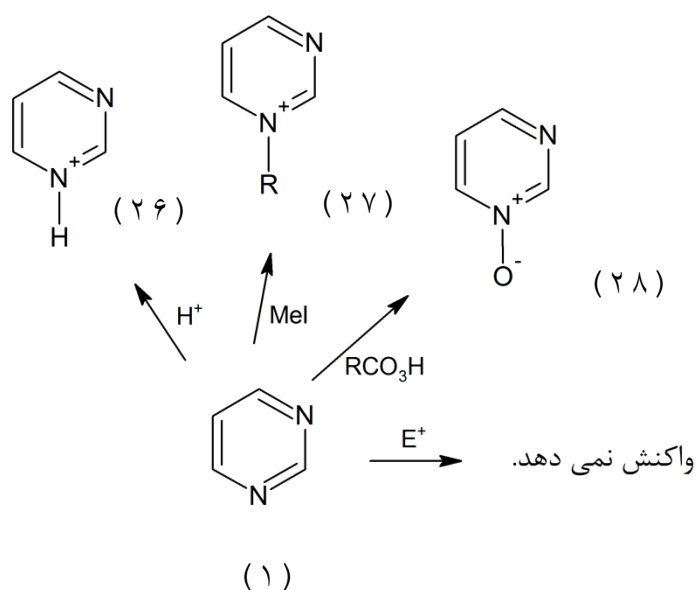


۱-۲-۱- واکنش‌های پیریمیدین

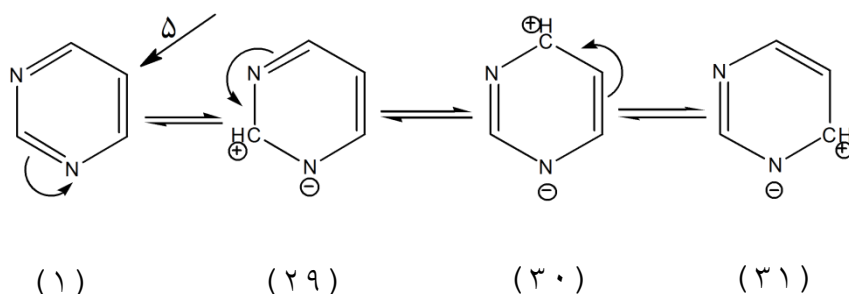
پیریمیدین با توجه به قابلیت‌های متفاوت خود می‌تواند هم در واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی و هم در واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی شرکت کند.

۱-۲-۱-۱- واکنش با عوامل الکتروفیلی

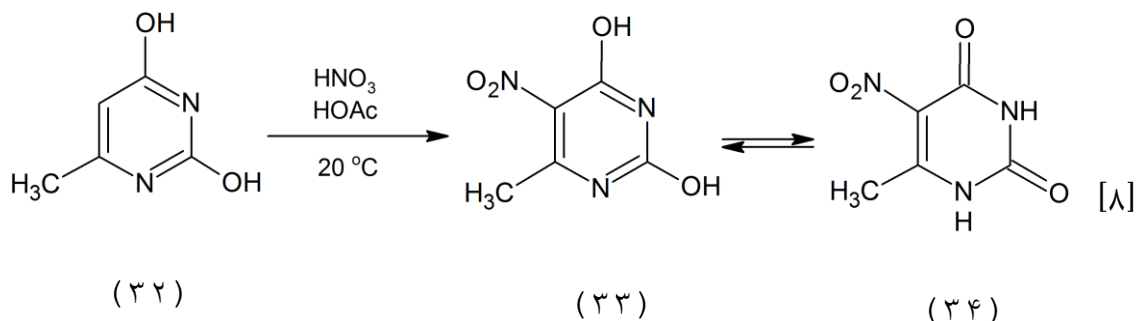
به دلیل خاصیت الکترون‌گاتیوی بالای دو اتم نیتروژن، دی‌آزین‌های استخلاف نشده، در برابر واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی مقاوم‌اند. در واکنش‌های پروتون‌دار شدن و آلکیل‌دار شدن پیریمیدین، حمله‌ی الکتروفیل روی نیتروژن اتفاق می‌افتد. پیریمیدین هم‌چنین، در حضور پراسیدها، تولید انوکسید می‌کند [۸، ۱۲، ۱۶].



برای انجام واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی روی کربن، وجود گروه‌های الکترون دهنده قوی مثل گروه‌های هیدروکسی و آمین روی حلقه‌ی پیریمیدین ضروری است. واکنش جانشینی الکتروفیلی پیریمیدین روی کربن موضع ۵ صورت می‌گیرد، زیرا این موضع دارای حداقل کمبود الکترونی است [۱۷].



برای انجام یک نیتراسیون موفق، حداقل وجود دو گروه الکترون دهنده ضروری است. موقعیت این گروه‌ها در عمل نیتراسیون مهم است [۵].

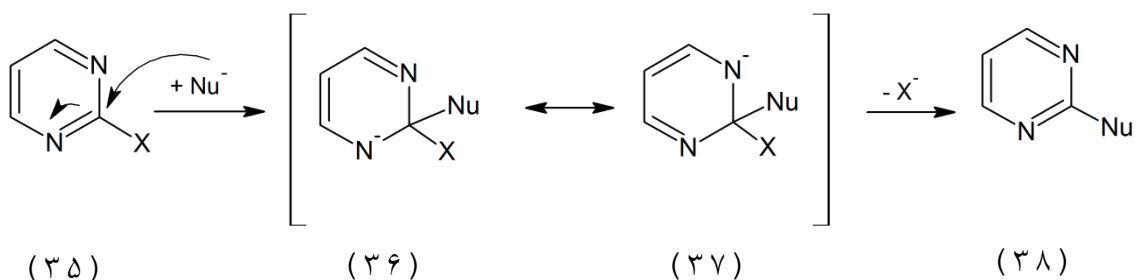


۱-۲-۲-۱- واکنش با عوامل نوکلئوفیلی

واکنش پذیری پیریمیدین مشابه ۳،۱-دی‌نیتروبنزن می‌باشد. پیریمیدین دو نیتروژن در ساختار خود دارد که همانند گروه‌های نیترو در بنزن، باعث کمبود الکترونی این ترکیب می‌شوند. این کمبود الکترون بیشتر روی کربن‌های ۲، ۴ و ۶ احساس می‌شود. از آن‌جا که

بار منفی حاصل از واکنش نوکلئوفیلی بر روی اتم‌های الکترون‌گاتیو نیتروژن قرار می‌گیرد، این حلقه واکنش جانشینی نوکلئوفیلی را به راحتی انجام می‌دهد [۱۶].

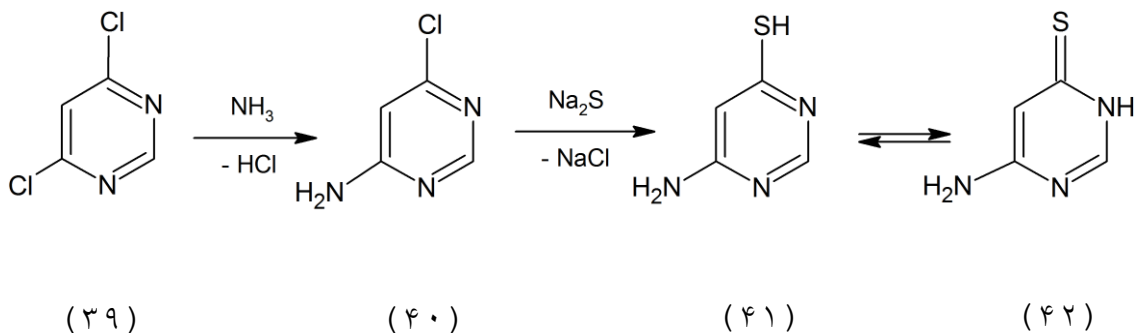
حضور گروه‌های ترک کننده‌ی مناسب در موقعیت‌های ۲، ۴ و ۶ برای انجام واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی ضروری است [۵].



X=Halogen

[۱۲]

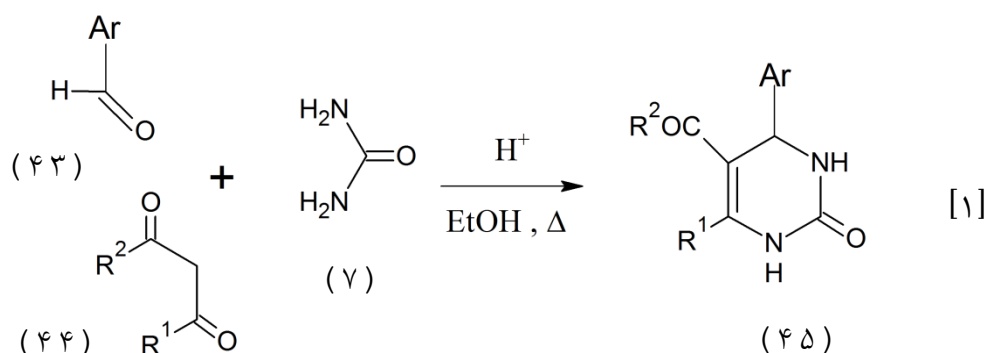
پیریمیدین‌های ۲، ۴ یا ۶-هالواستخلاف‌دار شده به‌طور گسترده برای تهیه‌ی پیریمیدین‌های عامل‌دار استفاده می‌شوند [۸].



گروه‌های کشنده‌ی الکترون در موقعیت ۵ کمبود الکترونی حلقه را افزایش می‌دهند و باعث افزایش سرعت واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی می‌گردند [۵].

۱-۲- واکنش بیگینلی

در سال ۱۸۹۳ یک شیمیدان ایتالیایی به نام پیترو بیگینلی^۱، واکنش تراکمی آلدهید (۴۳) با β -کتواستر (۴۴) و اوره (۷) را به صورت تک ظرفی و تحت شرایط رفلاکس در اتانول در محیط اسیدی انجام داد که منجر به سنتز ترکیب ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۴۵) گردید [۱۹، ۱۸].



این واکنش چند جزئی در نیمه‌ی سال ۱۹۳۰ به نام واکنش بیگینلی یا تراکم بیگینلی در نشریات گزارش شد [۱۹، ۲۰].

ترکیبات ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون به سبب دامنه‌ی وسیع کاربریشان در زمینه‌های دارویی و درمانی موجب شدند که این واکنش علیرغم اشکالاتی همچون بازده پایین، زمان طولانی واکنش، حلال‌های سمی مورد استفاده و محدود بودن تعداد مشتقات، توجه بسیاری از شیمیدانان را به خود جلب کند. به این ترتیب دانشمندان بر آن شدند تا به دنبال روش‌هایی جهت بهینه کردن شرایط واکنش، استفاده از کاتالیزگرهای جدید و به کارگیری انواع حلال‌ها، جهت سنتز مشتقات جدید باشند [۱، ۱۹، ۲۱-۲۵].

جدول (۱-۱) شرایط واکنش و بعضی از کاتالیزگرهای مورد استفاده در واکنش بیگینلی را نشان می‌دهد.

جدول (۱-۱): انواع کاتالیزگرهای اسیدی و شرایط انجام واکنش بیگینلی برای واکنش بنزآلدهید و اوره و اتیل استواسات

ردیف	کاتالیزگر	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان	بهره‌ی واکنش (%)	سال انتشار	مرجع
۱	Sr(OTf) ₂	neat	۷۰	۴ h	۹۷	۲۰۰۵	[۲۶]
۲	PhB(OH) ₂	CH ₃ CN	۸۰	۱۸ h	۸۷	۲۰۰۶	[۲۷]
۳	polystyrenesulfonic acid (PSSA)	neat M.W.	۸۰	۲۰ min	۸۹	۲۰۰۷	[۲۸]
۴	PPh ₃	neat	۱۰۰	۱۰ h	۷۰	۲۰۰۸	[۲۹]
۵	CaF ₂	EtOH	۸۰	۲ h	۹۸	۲۰۰۹	[۳۰]
۶	Zn(BF ₄) ₂	water	۲۵	۳ h	۷۳	۲۰۰۹	[۳۱]
۷	P ₂ O ₅ /SiO ₂	neat	۸۵	۲ h	۹۵	۲۰۰۹	[۳۲]
۸	5-Sulfosalicylic acid	neat M.W.	—	۲ min	۷۸	۲۰۱۰	[۳۳]
۹	Sulfated tungstate	neat	۸۰	۶۰ min	۹۲	۲۰۱۱	[۳۴]
۱۰	Silica-Bonded S-Sulfonic acid (SBSSA)	HOAc	۱۱۰	۱ h	۸۱	۲۰۱۲	[۳۵]
۱۱	N-Sulfonic acid poly(4-vinylpyridinium) chloride (NSPVPC)	neat	۱۰۰	۶ min	۹۰	۲۰۱۴	[۳۶]

به عنوان مثال در سال ۲۰۰۵، واکنش بیگینلی در حضور کاتالیزگر $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ طی مدت زمان ۴ ساعت انجام شده است. این روش علاوه بر سازگار بودن با محیط زیست، دارای بازده بسیار بالا می‌باشد [۲۶].

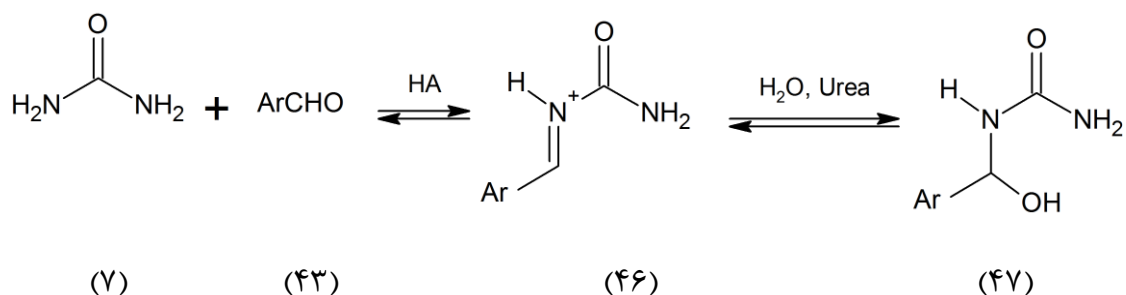
در سال ۲۰۰۹، با استفاده از کاتالیزگر CaF_2 زمان واکنش به ۲ ساعت کاهش یافته است. بازده این روش بسیار بالا و کاتالیزگر مورد استفاده قابل بازیافت می‌باشد [۳۰].

در سال ۲۰۱۱، واکنش بیگینلی در حضور کاتالیزگر سولفات تنگستن انجام شده است. این روش علاوه بر سازگاری با محیط زیست، دارای یک کاتالیزگر ساده و قابل بازیافت می‌باشد. انجام واکنش در شرایط ملایم، بازده بالا و زمان کوتاه واکنش از دیگر مزایای این روش می‌باشد [۳۴].

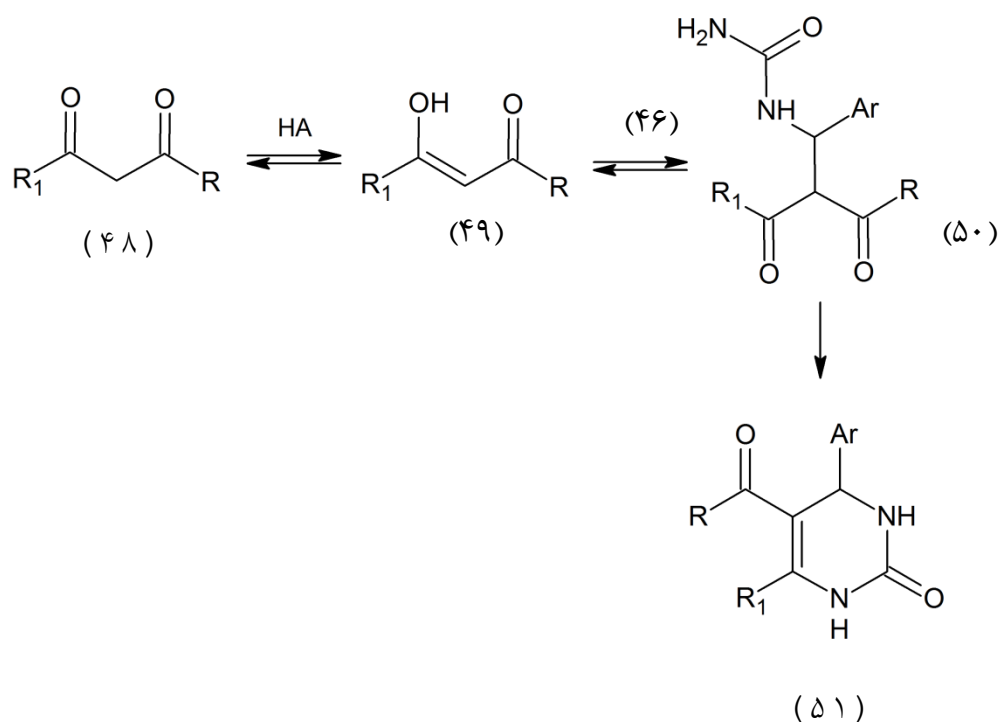
در سال ۲۰۱۴، انجام واکنش بیگینلی با استفاده از کاتالیزگر NSPVPC به تولید محصولی با بازده بالا در مدت زمان کوتاه منجر شده است. از مزایای این روش می‌توان به ساده و ملایم بودن روش، جداسازی آسان محصول و استفاده‌ی مجدد از کاتالیزگر بدون کاهش قابل توجه در فعالیت آن اشاره کرد [۳۶].

در سال ۱۹۹۷، اولیورکاپ^۱ به بررسی مکانیسم این واکنش پرداخت. وی با استفاده از اطلاعات حاصل از اسپکتروسکوپی $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ مکانیسم واکنش را طی دو مرحله و به صورت زیر بیان کرد:

۱- تشکیل N -آسیل‌ایمینیوم (۴۶) حاصل از واکنش اوره (۷) با آلدهید (۴۳) در محیط اسیدی [۳۷].



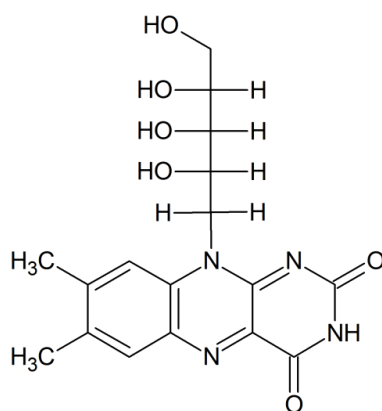
۲- واکنش یون *N*-آسیل ایمینیوم (۴۶) با تاتومر اتیل استواسات (۴۹)، حلقه‌زایی، حذف آب و در نهایت تشکیل ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(*H*۱)-اون (۵۱) [۳۸-۴۰].



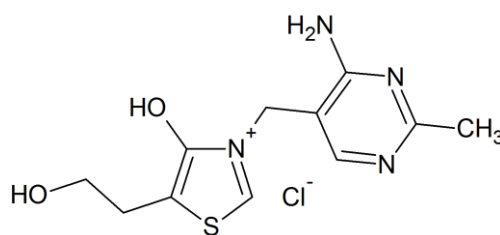
۳-۱- فعالیت بیولوژیکی مشتقات پیریمیدین

پیریمیدین و مشتقات آن، از جمله ترکیبات هتروسیکل حاوی نیتروژن می‌باشند که در زمینه‌ی مواد دارویی و مواد شیمیایی کشاورزی نقشی حیاتی دارند [۴۱].

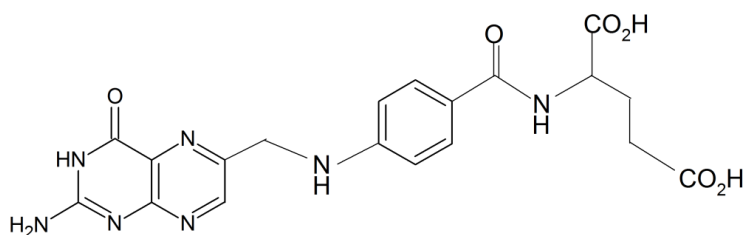
حلقه‌ی پیریمیدینی در ساختار ویتامین‌هایی همچون ویتامین B₁ یا تیامین^۱ (۵۲)، ویتامین B₂ یا ریبوفلاوین^۲ (۵۳) و ویتامین B₉ یا فولیک‌اسید^۳ (۵۴) یافت می‌شود [۴۲-۴۴].



(۵۳)



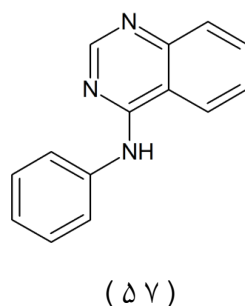
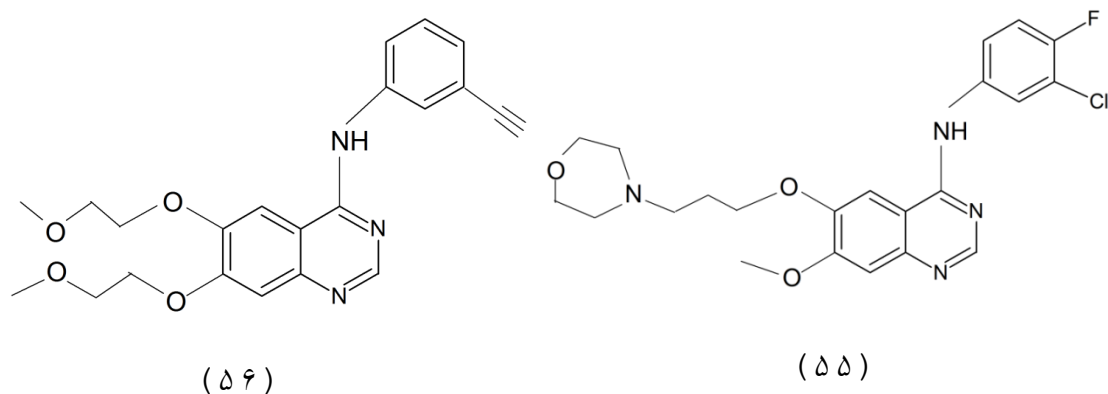
(۵۲)



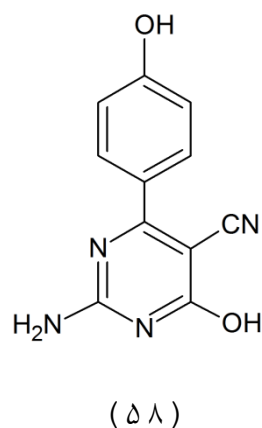
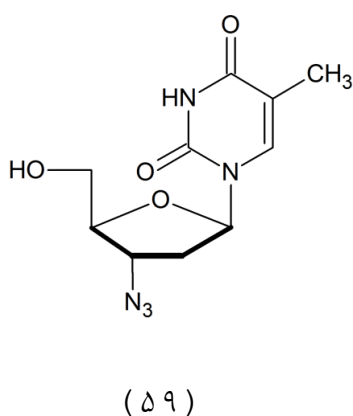
(۵۴)

امروزه سرطان به عنوان یکی از علل عمده‌ی مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود. از این رو تلاش برای کشف و توسعه‌ی عوامل ضد سرطان به یک نیاز اساسی و مداوم تبدیل شده‌است. جفیتینیب^۴ (۵۵) و ارلوتینیب^۵ (۵۶) نمونه‌هایی از ترکیبات ۴-آنیلینوکینازولین (۵۷) هستند که از داروهای ضد سرطان قوی محسوب می‌شوند [۴۵].

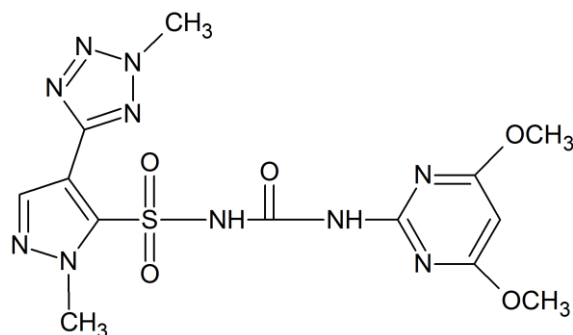
-
1. Thiamine
 2. Riboflavine
 3. Folic acid
 4. Gefitinib
 5. Erlotinib



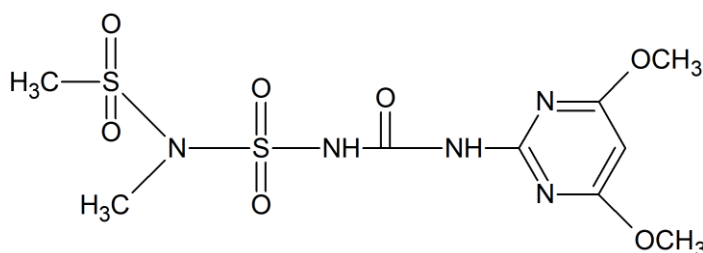
۲-آمینو-۶-هیدروکسی-۴-(۴-هیدروکسی فنیل)-پیریمیدین-۵-کربونیتریل (۵۸) مشتقی از پیریمیدین می‌باشد که دارای فعالیت ضد باکتریایی است. این ترکیب در بدن علیه باکتری‌های اشرشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس که باکتری‌های شایع مسمومیت‌های غذایی هستند، واکنش نشان می‌دهد. زیدوودین^۱ (۵۹) یک داروی ضد ویروس HIV است که اثر آن به تأخیر انداختن پیشرفت عفونی ویروس HIV در بدن است [۴۶، ۸].



حلقه‌ی پیریمیدین در ساختار بسیاری از علف‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها در کشاورزی یافت می‌شود. آزیم‌سولفورون (۶۰) و آمیدوسولفورون (۶۱) نمونه‌هایی از علف‌کش‌ها هستند. تعدادی از علف‌کش‌های تجاری به‌صورت مخلوط علف‌کش‌ها بوده که به طور همزمان به مصرف کشاورزی می‌رسند [۴۷].



(۶۰)



(۶۱)

۴-۱- سورفکتانت‌ها

سورفکتانت‌ها (عوامل فعال سطحی)^۱ مولکول‌های آمفیفیلی هستند که می‌توانند از طریق تجمع در حد واسط مایعات غیرقابل‌امتزاج، باعث کاهش تنش‌های سطحی و بین سطحی گردند. آمفیفیل‌ها مولکول‌هایی متشکل از یک گروه سر آب دوست و یک دم آب‌گریز هستند، بنابراین به تناسب برخورداری از این ساختار مولکولی قادر به تعامل با هر دو نوع

1. Surface active agents

محیط قطبی و غیرقطبی می‌باشند. دم آب‌گریز به طور معمول یک گروه آلکیل با حداقل هشت واحد CH_2 است.

سورفکتانت‌های موجود در محلول‌ها با توجه به عواملی همچون دما، قدرت یونی و غلظت سورفکتانت، می‌توانند دانه‌هایی به اشکال مختلف از جمله میسل، لایه‌های پشت سر هم، وزیکول و کریستال‌های مایع تشکیل دهند. برای تشکیل این دانه‌ها در محلول، آمفیفیل باید دارای دو شرط اساسی باشد:

۱- طول زنجیر هیدروکربنی برای کاهش قابل توجه حلالیت مولکول در حلال قطبی کافی باشد.

۲- قطبیت سر آب دوست برای افزایش حلالیت مولکول در حلال قطبی کافی باشد.

یکی از مهم‌ترین خواص این دانه‌ها، توانایی آن‌ها در انحلال موادی است که در حد واسطه‌های آبی نامحلولند. به همین دلیل مولکول‌های آمفیفیل از کاربردهای گسترده‌ای در زمینه‌هایی همچون صنعت، پزشکی و کشاورزی برخوردار هستند [۴۸].

۱-۴-۱- کاربرد سورفکتانت‌ها

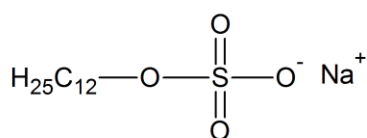
سورفکتانت‌ها در مقادیر زیاد در سطح جهانی به عنوان اجزای سازنده‌ی بسیاری از محصولات مختلف از جمله در امولسیون‌سازی، محصولات آرایشی و پردازش نساجی به کار می‌روند. علاوه بر این کاربردهای بالقوه‌ی زیادی در زمینه‌های کاتالیزوری، الکتروشیمی، تهیه‌ی نانو مواد جامد، استخراج مایع-مایع و شیمی سبز از خود نشان می‌دهند [۴۹، ۵۰].

۱-۴-۲- طبقه‌بندی سورفکتانت‌ها

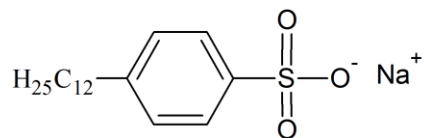
سورفکتانت‌ها براساس محصول تفکیک شان در آب به چهار دسته تقسیم می‌شوند.

۱-۴-۲-۱- سورفکتانت‌های آنیونی

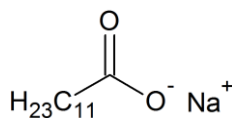
سورفکتانت‌هایی هستند که در آب به یک آنیون آمفیفیل و یک کاتیون تفکیک می‌شوند. کاتیون، یک فلز قلیایی (K^+ ، Na^+) یا یک نمک آمونیوم نوع چهارم است. این دسته شامل آلکیل بنزن سولفونات‌ها (شوینده‌ها)، صابون‌ها (اسیدها ی چرب)، دی‌آلکیل سولفوسوکسینات‌ها (عوامل مرطوب کننده) و غیره می‌باشند. سورفکتانت‌های آنیونی حدود ۵۰٪ از تولید صنعتی را شامل می‌شوند [۵۱-۵۳].



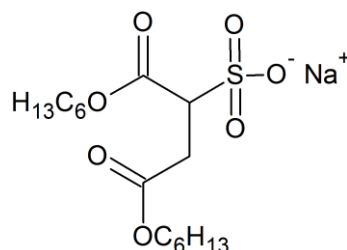
Sodium dodecyl sulphate
(SDS)



Sodium dodecylbenzen sulfonate
(SDBS)



Sodium dodecanoate
(SDoD)



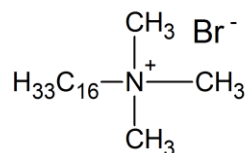
Sodium dihexyl sulfosuccinate
(SDHS)

شکل (۱-۱) - ساختار برخی سورفکتانت‌های آنیونی

۱-۴-۲-۲- سورفکتانت‌های کاتیونی

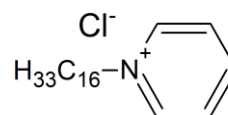
سورفکتانت‌های کاتیونی در آب به یک کاتیون آمفیفیل و یک آنیون که اغلب از نوع هالوژن می‌باشد تفکیک می‌شوند. بخش بزرگی از این طبقه به ترکیبات نیتروژن دار مانند

نمک‌های آمونیوم آمین چرب، نمک‌های آمونیوم نوع چهارم با یک یا چندین زنجیر طولانی آلکیل که اغلب از اسیدهای چرب طبیعی می‌آیند وابسته هستند [۵۴].



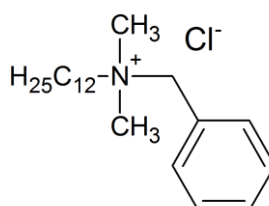
Cetyltrimethylammonium bromide

(CTAB)



Cetylpyridinium chloride

(CPC)



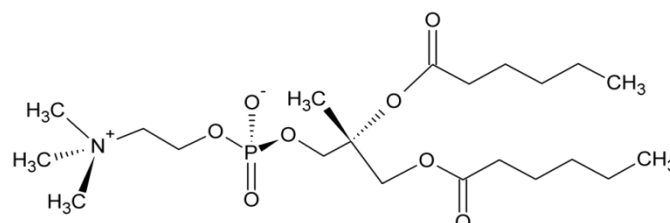
Benzalkonium chloride

(BKC)

شکل (۲-۱)-ساختار برخی سورفکتانت‌های کاتیونی

۱-۴-۲-۳- سورفکتانت‌های آمفوتری

زمانی که یک مولکول سورفکتانت هر دو تفکیک آنیونی و کاتیونی را از خود نشان می‌دهد آمفوتر نامیده می‌شود. بعضی سورفکتانت‌های آمفوتری به pH حساس هستند و تغییر شکل می‌دهند، مثلاً در pH پایین کاتیونی و در pH بالا آنیونی هستند و یک رفتار آمفوتر در pH میانی دارند. سورفکتانت‌های آمفوتری به دلیل سازگاری بیولوژیکی بالا و سمیت پایین گران قیمت هستند، در نتیجه کاربردهای خاص مانند ساخت وسایل آرایشی محدود می‌شود [۵۵].



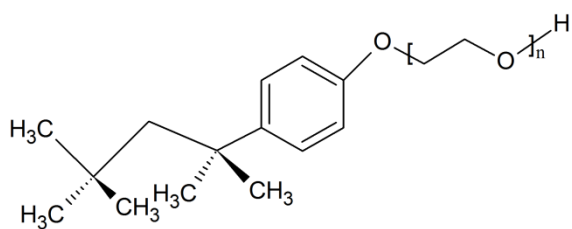
Di-hexylphosphatidyl choline

(diC6 PC)

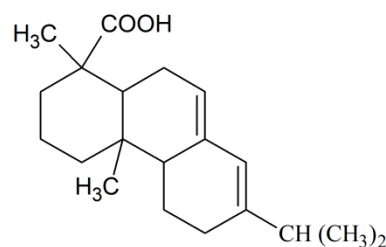
شکل (۳-۱)-ساختار یک سورفکتانت آمفوتری

۴-۲-۴-۱- سورفکتانت‌های غیر یونی

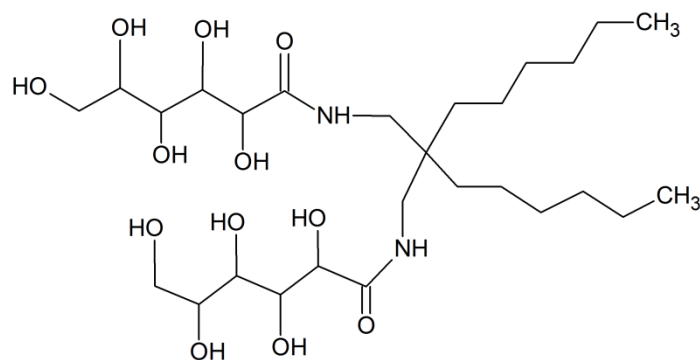
این دسته از سورفکتانت‌ها روی هم رفته ۴۵٪ از تولید صنعتی را شامل می‌شوند. سورفکتانت‌های غیر یونی در محلول‌های آلی تفکیک نمی‌شوند، زیرا سر آب دوست آن‌ها یک گروه غیر قابل تجمع مثل الکل، فنول، اتر، استر یا آمید می‌باشد. این سورفکتانت‌ها در محلول‌های آبی نیز ایجاد یون نمی‌کنند. حلالیت این دسته از سورفکتانت‌ها در آب به دلیل حضور گروه‌های دارای خاصیت آب دوستی قوی در ساختارشان می‌باشد [۵۶].



Triton- X-100



Abietic Acid



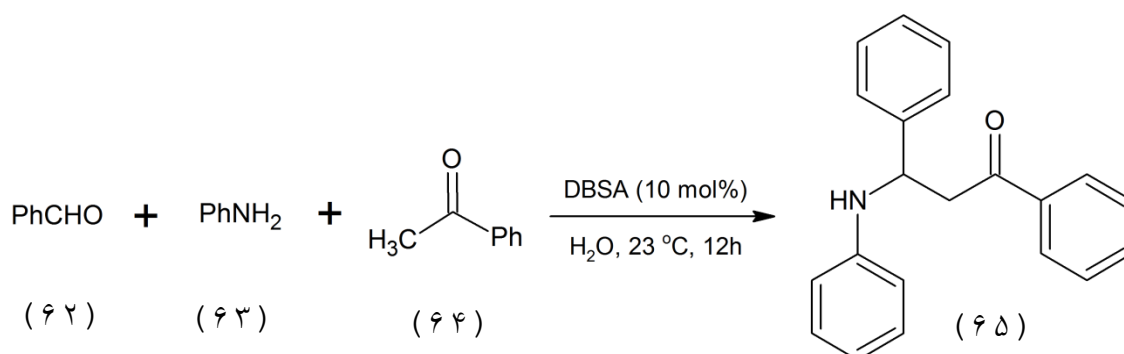
Di (hexyl) glucamide
(di-(C6-Glu))

شکل (۴-۱)- ساختار برخی سورفکتانت‌های غیر یونی

۱-۴-۳- سورفکتانت‌ها در شیمی آلی

سورفکتانت‌ها به عنوان کاتالیزگر در سنتز مواد آلی کاربرد زیادی دارند و واکنش‌های زیادی را کاتالیز می‌کنند.

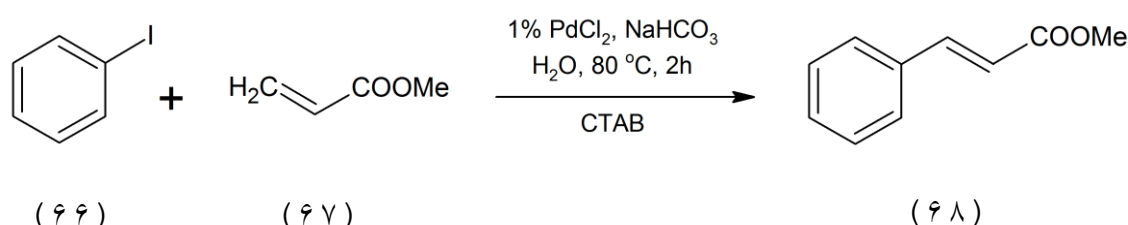
کوبایاشی^۱ در سال ۲۰۰۱، با استفاده از پارادودسیل‌بنزن‌سولفونیک‌اسید (DBSA) که یک کاتالیزگر ترکیبی اسید برونستد-سورفکتانت (BASC) است، موفق به انجام واکنش مانیک در محیط آبی با بازده بالای محصول شد. این کاتالیزگر در آب به شکل ذرات پایدار کلوئیدی پخش می‌شود. این ذرات پخش شده، بسترهایی را برای انجام واکنش‌های آلی فراهم می‌کنند و به این ترتیب واکنش‌های آلی، به راحتی و بدون نیاز به استفاده از حلال‌های آلی مضر، در آب به انجام می‌رسند [۵۷].



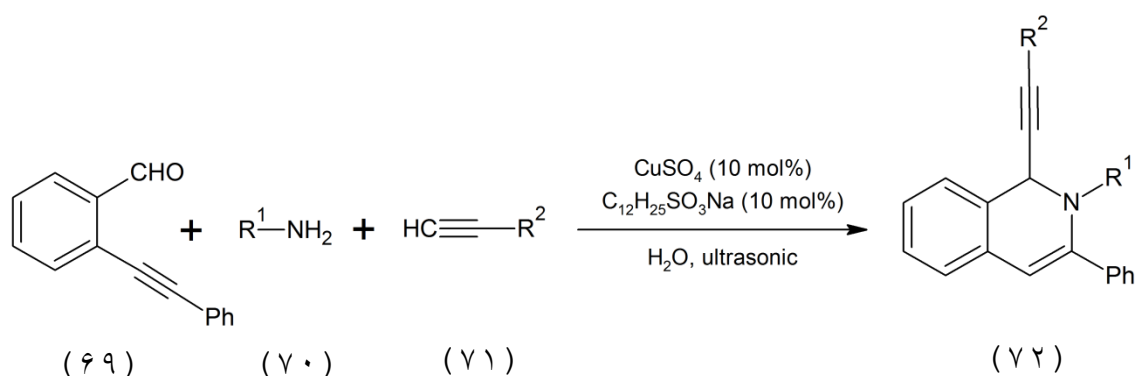
باتاچاریا^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۵، واکنش هک را تحت شرایط کاتالیزوری گوناگون مورد بررسی قرار دادند. به عنوان یک مدل، واکنش هک را بین فنیل‌یدید و متیل‌آکریلات در آب و در حضور پالادیم کلرید و سدیم‌بیکربنات، در دمای ۸۰ °C انجام دادند و مشاهده کردند که در صورت عدم حضور سورفکتانت، واکنش بعد از دو ساعت، بازده ۳۰٪ را به دست می‌دهد، درحالی‌که افزایش تدریجی سورفکتانت ستیل‌تری‌متیل‌آمونیم‌برمید (CTAB) و نیز سدیم‌دودسیل‌سولفات (SDS) منجر به افزایش بازده واکنش می‌گردد. بازده

1. Kobayashi
2. Bhattacharya

واکنش در حضور ۵۰ mol% از CTAB به ۹۵٪ و در حضور ۵۰ mol% از SDS به ۴۰٪ بعد از ۲ ساعت می‌رسد. این نتایج نشان داد که فقط سورفکتانت‌های کاتیونی قادر به افزایش سرعت واکنش هک از طریق مکانیسم میسلی می‌باشند [۵۸].

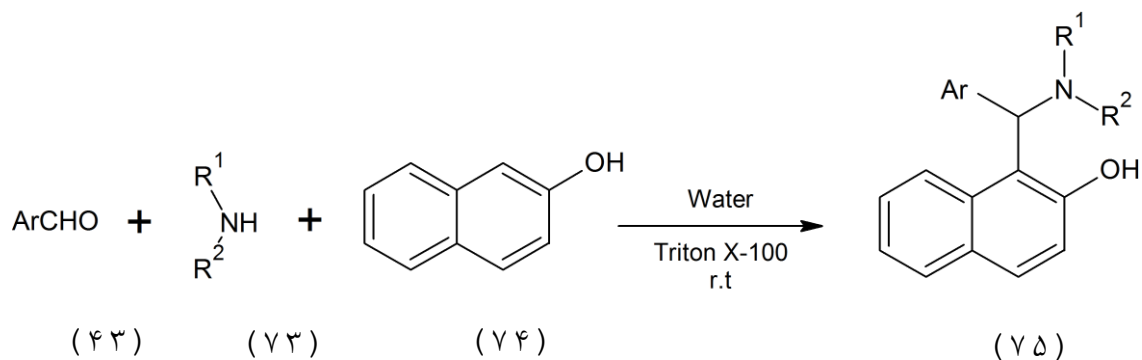


جی وو^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۸، استفاده از کاتالیزگر ترکیبی اسید لوئیس-سورفکتانت (LASC) را برای تولید مشتقات ۲،۱-دی‌هیدروایزوکینولین مورد بررسی قرار دادند. LASC بهره‌وری بالایی را در واکنش‌های آلی مختلف نشان می‌دهد. این نوع کاتالیزگر هم به عنوان یک اسید لوئیس، مولکول‌های سوبسترا را فعال می‌کند و هم در نقش یک سورفکتانت در آب ایجاد یک امولسیون پایدار می‌کند؛ و به این ترتیب واکنش‌های آلی در آب و بدون نیاز به استفاده از حلال‌های آلی انجام می‌شوند [۵۹].

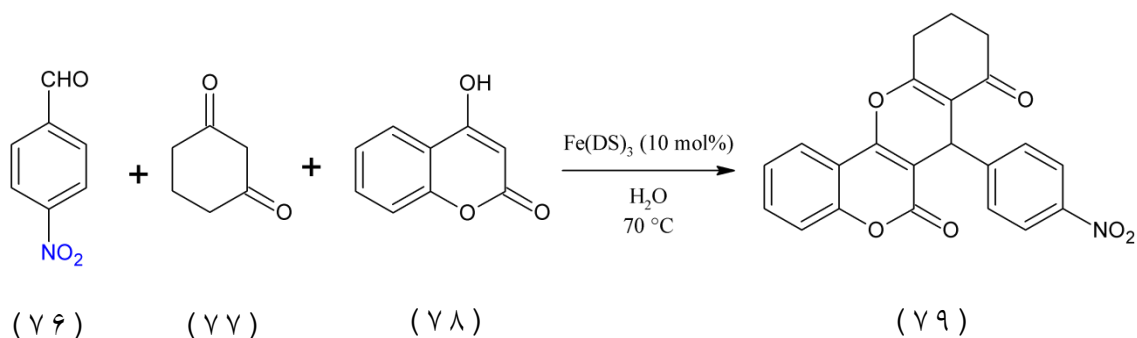


آتل کومار^۲ در سال ۲۰۱۰، از سورفکتانت غیریونی تریتون X-۱۰۰ به عنوان کاتالیزگر برای سنتز باز بتی استفاده کرد. باز بتی که از واکنش آلدهید آروماتیک با β -نفتول و آمین

نوع دوم به دست می‌آید، به دلیل برخورداری از خواص کاتالیزوری و بیولوژیکی، در سال‌های اخیر مورد توجه شیمیدانان قرار گرفته است [۶۰].



پرادان^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۳، با کار بردن کاتالیزگر ترکیب شده‌ی اسید لوئیس-سورفکتانت (LASC)، یک روش چند جزئی را برای سنتز ترکیب کرومنو[b-۳,۴]-کرومن، توسعه دادند. کاتالیزگر تریس (دودسیل سولفات) آهن (III) [Fe(DS)₃], در محیط واکنش یک امولسیون کدر از تجمع‌های کلونیدی را تشکیل می‌دهد [۶۱].



فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

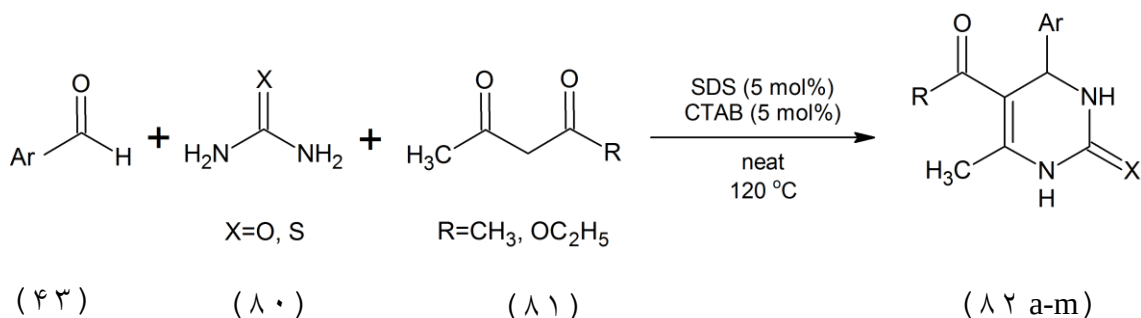
۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اونها دارای طیف گسترده‌ای از خواص بیولوژیکی، هم‌چون خواص ضد باکتریایی [۶۲]، ضد ویروسی [۶۳]، ضد تومور [۶۴]، ضد التهاب [۶۵] و ضد فشار خون [۶۶] می‌باشند. این ترکیبات به دلیل برخورداری از خواص دارویی فراوان، در صنعت داروسازی کاربرد وسیعی دارند. بنابراین توسعه‌ی روش‌های سنتزی جدید، کارآمد و مناسب، برای تهیه‌ی مشتقات جدید ضروری به نظر می‌رسد.

مرسوم‌ترین روش سنتز ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اونها، واکنش کلاسیک بیگینلی است که شامل تراکم یک آلدهید با یک β -کتواستر و اوره می‌باشد. گرچه بیش از یک قرن از شناسایی این واکنش گذشته، هنوز هم مناسب‌ترین روش برای سنتز این دسته از ترکیبات است.

در تلاش به منظور افزایش بهره‌وری از این واکنش، انواع مختلفی از کاتالیزورها مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال به رغم توانایی بالقوه‌ی این کاتالیزورها، بسیاری از روش‌های موجود دارای معایبی مانند: استفاده از شرایط اسیدی بسیار قوی، زمان طولانی واکنش، روش‌های دشوار جداسازی و بازده کم محصولات می‌باشند. از این رو استفاده از کاتالیزگرهای مناسب‌تر و توسعه‌ی روش‌های ملایم‌تر و سازگار با محیط زیست، برای سنتز ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اونها با بهره‌ی بالاتر هنوز هم به‌عنوان یک چالش برای شیمی‌دانان آلی باقی‌مانده است [۶۷، ۶۸].

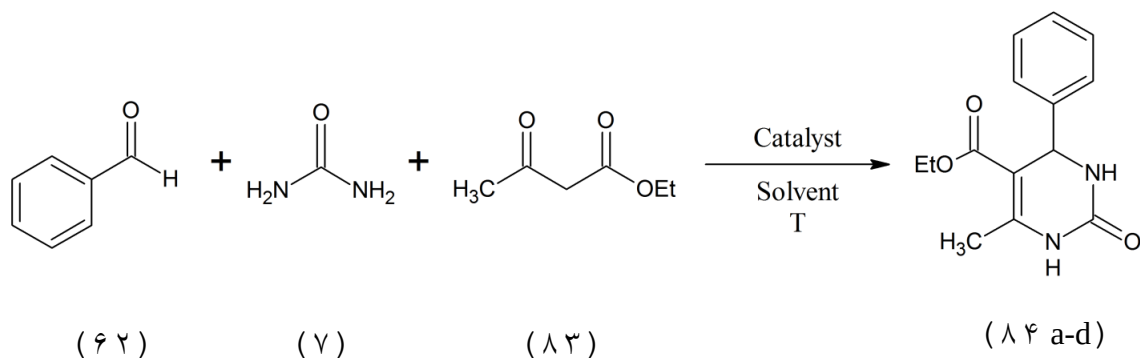
بررسی متون علمی نشان می‌دهد که در واکنش سه جزئی سنتز ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اونها تا به حال استفاده از کاتالیزگرهای سدیم دودسیل سولفات (SDS) و ستیل‌تری‌متیل‌آمونیم‌برمید (CTAB) گزارش نشده است.

در این پروژه، مشتقاتی از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌ها (۸۲) ی استخلاف شده در موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶ از واکنش آلدهی‌های آروماتیک (۴۳) با اوره یا تیواوره (۸۰) و β -کتواستر (۸۱) در حضور کاتالیزگرهای SDS و CTAB در شرایط بدون حلال در دمای 120°C با بهره‌ی بالا سنتز گردید.



۲-۱- بهینه نمودن شرایط واکنش

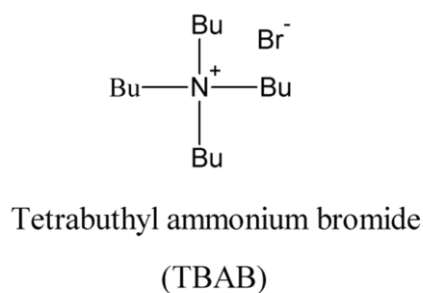
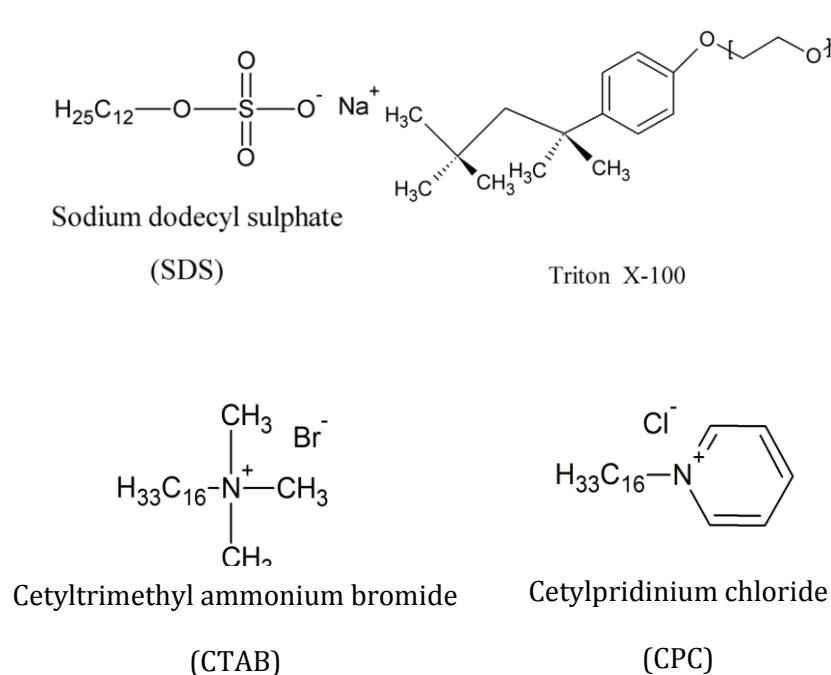
برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزالدهید (۶۲) و اوره (۷) و اتیل استواسات (۸۳) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد.



در این واکنش کاتالیزگرهای تترا بوتیل آمونیوم برمید (TBAB)، سدیم دودسیل سولفات (SDS)، ستیل تری آمونیوم برمید (CTAB)، *L*-ستیل پیریدینیوم کلراید مونوهیدرات (LCPCMH) و تریتون X-۱۰۰^۱ به صورت جداگانه و همچنین به صورت زوج‌هایی با درصد‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفت. TBAB یک کاتالیزگر انتقال فاز، SDS یک

1. Triton X-100

سورفکتانت آنیونی، CTAB و LCPCMH سورفکتانت‌هایی کاتیونی و تریتون X-۱۰۰ یک سورفکتانت خنثی می‌باشد. در شکل (۱-۲) ساختار سورفکتانت‌های مورد استفاده و TBAB آورده شده است.



شکل (۱-۲) - ساختار کاتالیزگرهای مورد استفاده

به منظور بهینه کردن شرایط واکنش، اثر حلال‌های مختلف، کاتالیزگر و دما بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول (۱-۲) نشان داده شده است.

جدول شماره (۱-۲) - بهینه کردن شرایط حلال، کاتالیزگر و مقدار کاتالیزگر

ردیف	نوع کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر	حلال	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (درصد)
۱	SDS	۱۰ mol/.	H ₂ O Reflux	۳۶۰	ناچیز
۲	Triton X-100	۱۰ mol/.	H ₂ O Reflux	۳۶۰	ناچیز
۳	CTAB	۵ mol/.	H ₂ O Reflux	۳۶۰	ناچیز
۴	CTAB	۱۰ mol/.	EtOH Reflux	۳۶۰	ناچیز
۵	SDS CTAB	۵ mol/. ۵ mol/.	EtOH Reflux	۳۶۰	ناچیز
۶	SDS	۱۰ mol/.	CH ₃ CN Reflux	۳۶۰	۱۰
۷	CTAB	۱۰ mol/.	CH ₃ CN Reflux	۳۶۰	۲۰
۸	SDS CTAB	۵ mol/. ۵ mol/.	CH ₃ CN Reflux	۳۶۰	۲۳
۹	SDS	۵ mol/.	Neat ۱۲۰°C	۳۶	۹۱
۱۰	SDS	۱۰ mol/.	Neat ۱۲۰°C	۲۶	۸۶
۱۱	SDS	۲۰ mol/.	Neat ۱۲۰°C	۲۳	۷۵

۱۲	TBAB	۵ mol/.	Neat ۱۲.°C	۵۰	۸۴
۱۳	TBAB	۱۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۱۰۵	۶۷
۱۴	TBAB	۲۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۱۸۵	۹۷
۱۵	Triton X-100	۵ mol/.	Neat ۱۲.°C	۴۰	۹۶
۱۶	Triton X-100	۱۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۱۲۵	۸۴
۱۷	Triton X-100	۲۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۱۳۰	۸۹
۱۸	CTAB	۵ mol/.	Neat ۱۲.°C	۲۷	۹۲
۱۹	CTAB	۱۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۳۶	۸۹
۲۰	CTAB	۲۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۳۷	۹۰
۲۱	L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۵ mol/.	Neat ۱۲.°C	۳۰	۷۴
۲۲	L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۱۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۱۱	۷۹
۲۳	L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۲۰ mol/.	Neat ۱۲.°C	۷۵	۷۱

۲۴	SDS L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۵ mol% ۱۰ mol%	Neat ۱۲۰°C	۳۰	۶۱
۲۵	SDS L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۱۰ mol% ۵ mol%	Neat ۱۲۰°C	۵۵	۷۰
۲۶	SDS L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۱۰ mol% ۱۰ mol%	Neat ۱۲۰°C	۷۵	۸۹
۲۷	SDS CTAB	۵ mol% ۵ mol%	Neat ۱۲۰°C	۳۰	۹۸
۲۸	SDS CTAB	۵ mol% ۱۰ mol%	Neat ۱۲۰°C	۲۰	۹۶
۲۹	SDS CTAB	۱۰ mol% ۵ mol%	Neat ۱۲۰°C	۲۳	۹۲
۳۰	CTAB L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۵ mol% ۵ mol%	Neat ۱۲۰°C	۲۷	۹۰
۳۱	CTAB L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۵ mol% ۱۰ mol%	Neat ۱۲۰°C	۴۰	۷۹
۳۲	CTAB L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۱۰ mol% ۵ mol%	Neat ۱۲۰°C	۲۵	۷۱
۳۳	CTAB L-Cetyl Pridinium Cholorid Monohydrat	۱۰ mol% ۱۰ mol%	Neat ۱۲۰°C	۶۰	۵۹

طبق نتایج بدست آمده، انجام واکنش در شرایط رفلاکس در حلال‌های آب، اتانول و استونیتریل، در حضور سورفکتانت‌های آنیونی، کاتیونی و خنثی، به دلیل بهره‌ی پایین و زمان بالا، روش مناسبی نمی‌باشد. واکنش با انواع سورفکتانت‌های ذکر شده، در شرایط بدون حلال نیز بررسی شد و مشاهده شد که واکنش در حضور سورفکتانت‌ها، به صورت جداگانه و همچنین به صورت مخلوط سورفکتانت‌ها با درصدهای مختلف، دارای بهره‌ی بالا و زمان پایین می‌باشد. در بیشتر موارد واکنش در حضور مقادیر کمتر سورفکتانت، دارای بهره‌ی بالاتری است. بررسی بیشتر جدول نشان می‌دهد هنگامی که از کاتالیزگرهای SDS و CTAB به صورت منفرد استفاده شده، هماهنگی مطلوبی بین زمان و بهره‌ی واکنش برقرار شده است. این هماهنگی زمانی که از مخلوط این دو سورفکتانت استفاده می‌شود به اوج خود می‌رسد. به این ترتیب بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از مخلوط ۵ mol% SDS و ۵ mol% CTAB در شرایط بدون حلال در دمای ۱۲۰°C می‌باشد.

بعد از بهینه کردن نوع و مقدار کاتالیزگرهای مورد استفاده، در این واکنش اثر دماهای مختلف نیز روی بهره و زمان واکنش مورد بررسی قرار گرفت. بررسی‌های انجام شده نشان داد که بهترین دما برای انجام واکنش، دمای ۱۲۰°C می‌باشد (جدول ۲-۲).

جدول شماره‌ی (۲-۲) - بهینه کردن دمای انجام واکنش

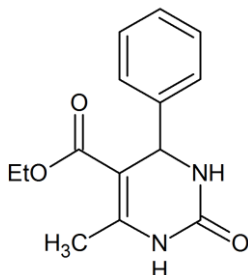
ردیف	نوع کاتالیز گر	مقدار کاتالیز گر	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (درصد)
۱	SDS CTAB	۵ mol% ۵ mol%	۱۰۰	۳۸	۷۹
۲	SDS CTAB	۵ mol% ۵ mol%	۱۲۰	۳۰	۹۸

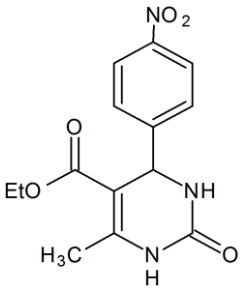
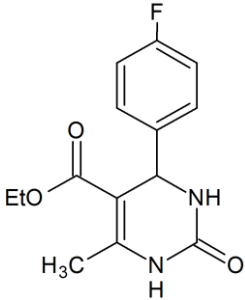
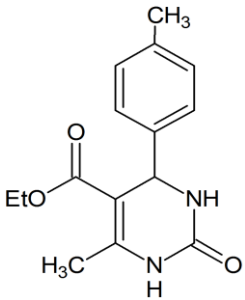
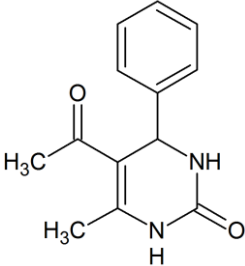
۳	SDS CTAB	۵ mol% ۵ mol%	۱۳۰	۲۶	۹۲
---	-------------	------------------	-----	----	----

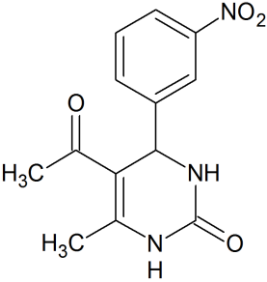
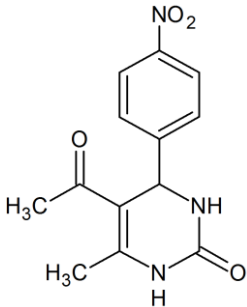
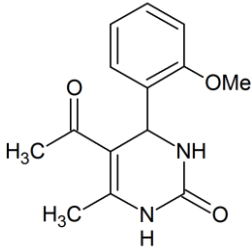
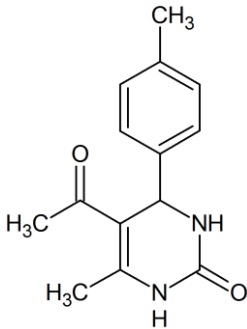
۲-۲- سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶ با استفاده از کاتالیزگرهای SDS و CTAB در شرایط بدون حلال

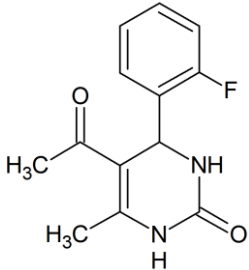
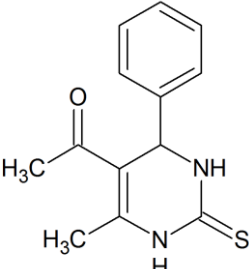
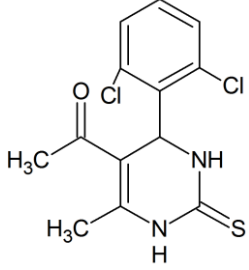
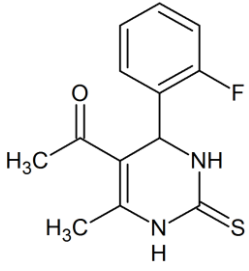
بعد از بهینه کردن شرایط واکنش، مشتقات مختلفی از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶ سنتز گردید. این ترکیبات طی یک واکنش سه جزئی، از واکنش بنزالدهیدهای مختلف با اوره/ تیواوره و اتیل‌استواتات/ استیل‌استون در حضور SDS و CTAB به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال، و در دمای ۱۲۰°C سنتز گردید. نتایج در جدول (۳-۲) نشان داده شده است.

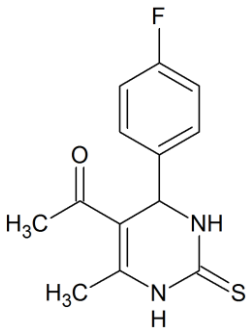
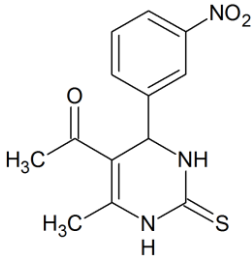
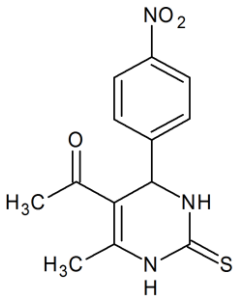
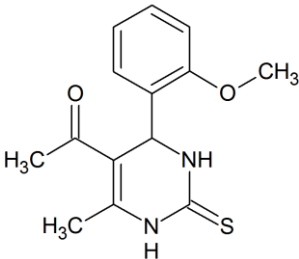
جدول شماره‌ی (۳-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶

مرجع	بهره‌ی واکنش (درصد)	زمان (دقیقه)	نقطه ذوب (°C)	ساختار	ترکیب
[۶۹]	۹۸	۳۰	۱۹۲-۱۹۸		۸۴a

ለኛb		193-195	6	79	[69]
ለኛc		158-162	22	75	[70]
ለኛd		204-208	75	82	[69]
ለኞa		221-227	30	84	[71]

ለሂb		188-191	ፋ	፶፯	-
ለሂc		185-186	፶	90	[፶፯]
ለሂd		234-235	50	9፶	[፶፯]
ለሂe		205-209	90	99	[፶፯]

ለሂፍ	 <chem>Cc1nc(=O)[nH]c1C(=O)c2cc(F)ccc2</chem>	፳፻-፳፻	፲	፻፺	-
ለሂግ	 <chem>Cc1nc(=S)[nH]c1C(=O)c2ccccc2</chem>	፳፻፩-፳፻፲	፳፻	፻፵	[፻፵]
ለሂክ	 <chem>Cc1nc(=S)[nH]c1C(=O)c2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	፳፻፲-፳፻፲፩	፺፻	፻፶	-
ለሂ፲	 <chem>Cc1nc(=S)[nH]c1C(=O)c2cc(F)ccc2</chem>	፳፻፩-፳፻፲፻	፳፲	፻፲	-

ለሂj		180-183	45	89	-
ለሂk		216-223	35	93	[76]
ለሂl		181-184	72	80	[77]
ለሂm		154-164	93	94	[71]

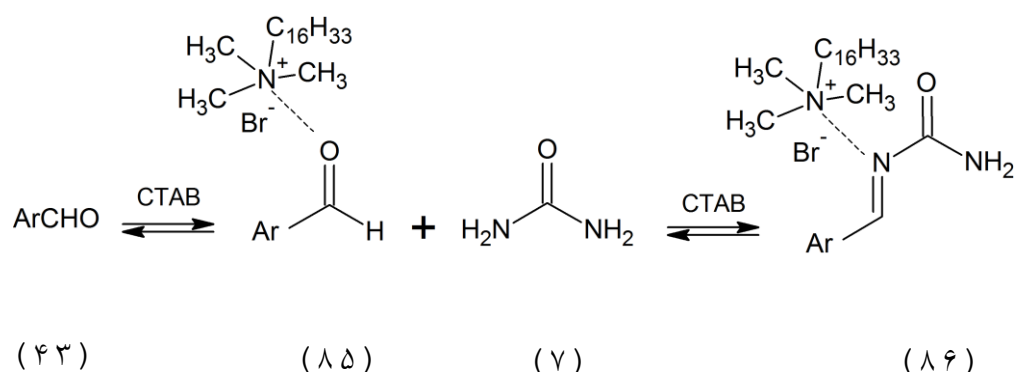
با توجه به مقایسه‌ی نتایج به‌دست آمده در جدول (۲-۲) مشاهده می‌شود که انجام واکنش در حضور آلدهیدهای با گروه الکترون دهنده نسبت به آلدهیدهای با گروه الکترون کشنده، دارای زمان طولانی‌تر و بهره‌ی واکنش بیشتر است.

در مواردی که از تیو اوره استفاده شده، هر دو دسته از آلدهیدها (آلدهیدهای با گروه الکترون کشنده و آلدهیدهای با گروه الکترون دهنده)، زمان انجام واکنش را افزایش می‌دهند. در این مورد هم آلدهیدهای دارای گروه دهنده دارای زمان واکنش طولانی‌تر و بهره‌ی واکنش بیشتر می‌باشند.

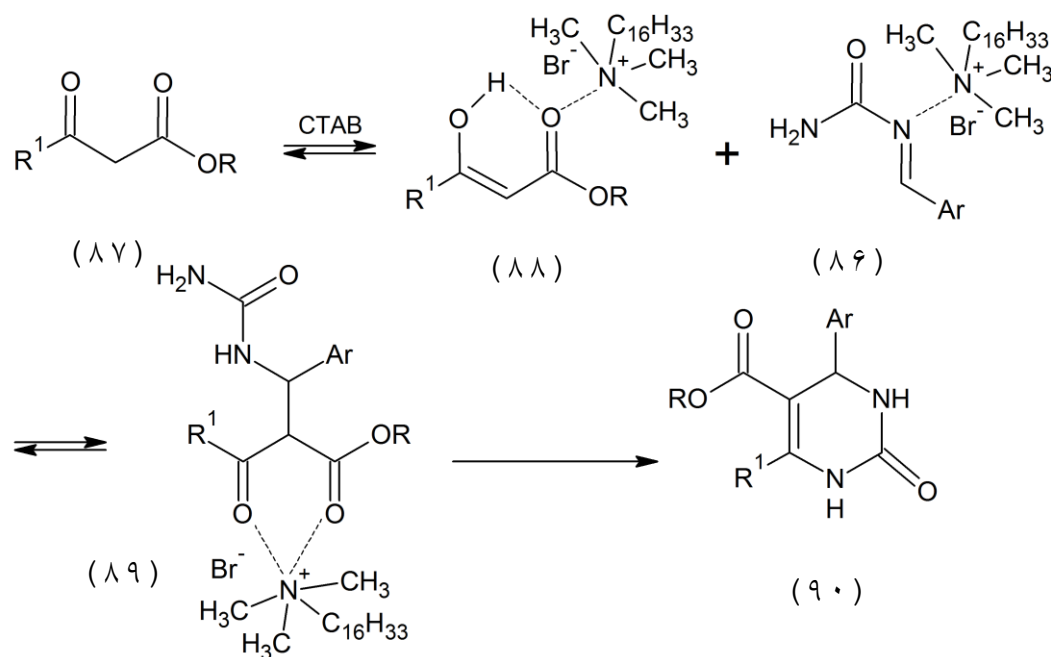
۲-۳- مکانیسم واکنش

با توجه به اینکه واکنش در شرایط بدون حلال انجام می‌شود، بنابراین SDS و CTAB نقش سورفکتانت ندارند. به نظر می‌رسد SDS به عنوان مایع یونی عمل کرده، باعث ایجاد محیطی همگن از مخلوط واکنش گردد و CTAB به عنوان کاتالیزگر باعث فعال شدن گروه کربونیل آلدهید می‌گردد. مکانیسم پیشنهادی این واکنش شامل دو مرحله است:

الف: تشکیل آسیل ایمینیوم (۸۶) در این مرحله، CTAB گروه کربونیل آلدهید (۴۳) را برای حمله‌ی نوکلئوفیل فعال می‌کند.



ب: افزایش نوکلئوفیلی، حلقه‌زایی و حذف آب (در این مرحله، آسیل‌ایمینیوم (۸۶) توسط فرم انول β -کتواستر که با CTAB فعال شده (۸۸)، تحت حمله‌ی نوکلئوفیلی قرار می‌گیرد. ترکیب حاصل پس از حلقه‌زایی و حذف آب، تولید ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۹۰) می‌کند.



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

۵- اتوکسی کربونیل-۶-متیل-۴-فنیل-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۸۴a)
در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های CH_2 و CH_3 گروه اتوکسی به ترتیب به صورت سه‌تایی در $\delta 1/1$ و چهارتایی در $\delta 4/0$ مشاهده می‌گردد، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه‌ی پیریمیدین در $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی در $\delta 5/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت یک‌تایی در $\delta 7/10$ - $7/4$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون‌های

NH نیز به صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 7/7$ و $\delta 9/1$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده‌است، ظهور پیک جذبی گروه‌های NH در 3238 و 3117 cm^{-1} و پیک جذبی گروه‌های C=O استری و آمیدی به ترتیب در 1722 و 1644 ، انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۲).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲-متوکسی فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۸۲d)
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 $\delta 1/8$ 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 به صورت دوتایی در $\delta 5/6$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل و NH به صورت چندتایی در $\delta 6/7-7/5$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و نیز پروتون NH دیگر به‌صورت یک‌تایی در $\delta 9/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۳).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده‌است، ظهور پیک جذبی گروه‌های NH در 3280 و 3100 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه‌های C=O کتونی و آمیدی به ترتیب در 1702 و 1676 ، انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۴).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-متیل فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۸۲e)
در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های یک 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 به صورت دوتایی در $\delta 5/2$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت یک‌تایی در $\delta 7/0-7/3$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های NH نیز به‌صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 7/8$ و $\delta 9/1$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۵).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده‌است، ظهور پیک جذبی گروه‌های NH در 3312 و 3300 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه‌های C=O کتونی و آمیدی به ترتیب در 1702 و 1612 ، انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۶).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۲-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H1)-تیون (۸۲i)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده‌است، پروتون‌های دو گروه CH_3 هر کدام به‌صورت یک‌تایی در $\delta 2/1$ و $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی در $\delta 5/5$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7/0-7/4$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و نیز پروتون‌های NH به‌صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 7/7$ و $\delta 9/2$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده‌است، ظهور پیک جذبی گروه‌های NH در 3312 و 3200 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه C=O در 1712 cm^{-1} انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۸).

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H1)-تیون (۸۲j)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده‌است، 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 به صورت دوتایی در $\delta 5/3$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت چندتایی در $\delta 7/0-7/7$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و نیز پروتون‌های NH به صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 9/7$ و $\delta 10/3$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۹).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ظهور پیک جذبی گروه‌های NH در 3300 و 3164 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه C=O در 1702 cm^{-1} انجام واکنش را تأیید می‌کند (طیف شماره‌ی ۱۰).

۵- استیل-۶-متیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H1)-تیون (۸۲k)

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 $\delta 2/2$ و $\delta 2/3$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند. پروتون گروه CH حلقه‌ی پیریمیدین به صورت دوتایی در $\delta 5/4$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه فنیل به صورت دو دسته‌ی چندتایی در $\delta 7/4-7/8$ و $\delta 7/9-8/3$ هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های NH نیز به صورت دوتا یک‌تایی در $\delta 9/8$ و $\delta 10/4$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره‌ی ۱۱).

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

۲-۵- نتیجه گیری

در این کار پژوهشی موفق شدیم مشتقات مختلفی از ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-ون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶ را از واکنش بنزالدهید با اوره یا تیواوره و یک دی‌کربونیل با استفاده از SDS و CTAB به عنوان کاتالیزگر 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، سمّی و مخرب محیط زیست هستند).

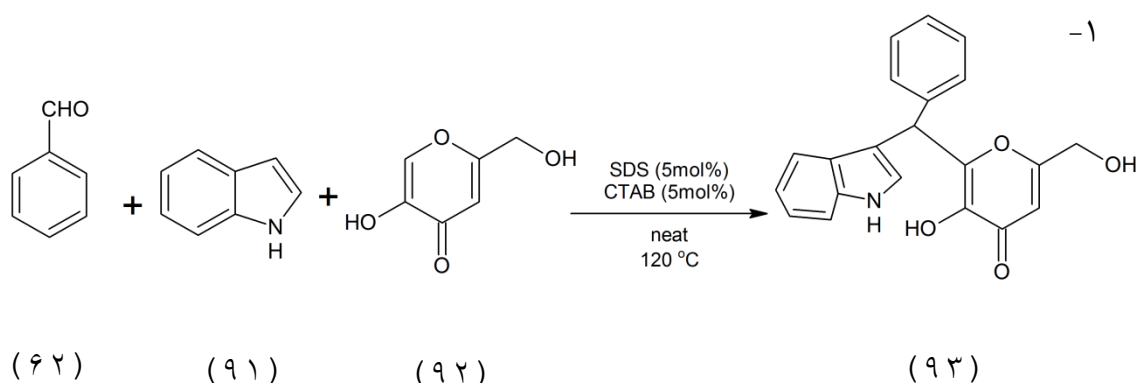
۳- ساده بودن و ملایم بودن شرایط واکنش (نیازی به استفاده از کاتالیزگرهای اسیدی مخرب نیست).

۴- بهره‌ی بالای واکنش

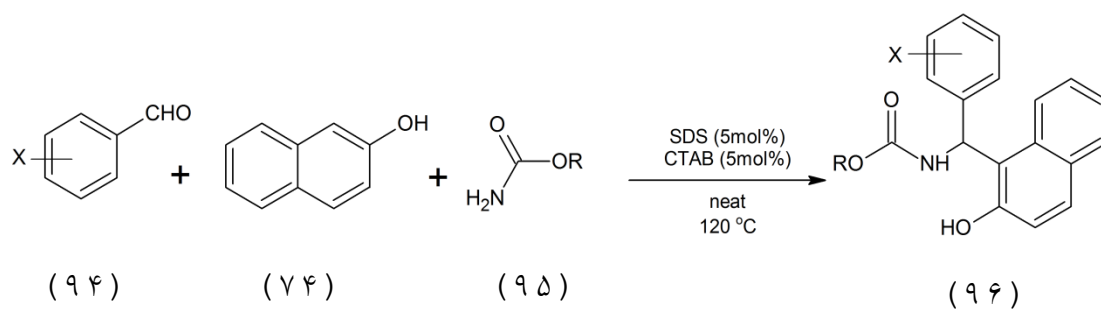
۵- زمان کوتاه واکنش

۲-۶- آینده‌نگری

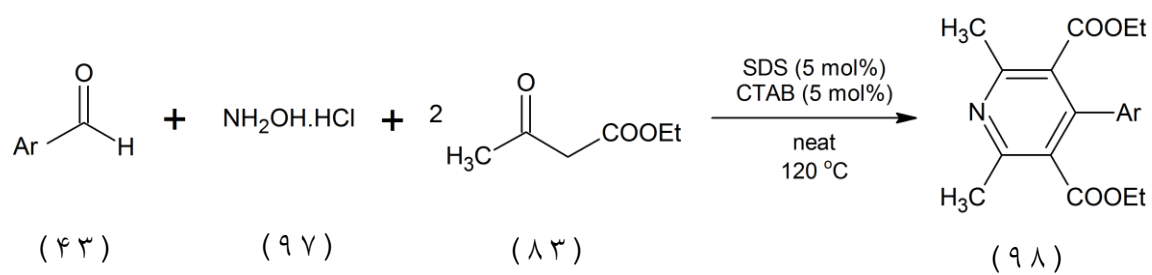
می‌توان از مخلوط سورفکتانت‌های SDS و CTAB به عنوان کاتالیزگر در سنتز سایر واکنش‌های چند جزئی شناخته شده یا جدید استفاده کرد، که به چند مورد اشاره می‌شود:



-2



-3



فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن (^1H NMR) میدان ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته‌است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یک‌تایی (s)، دو تایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده‌است.

طیف مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu ۴۷۰ IR Spectrometer ثبت گردیده است. طیف‌ها به صورت قرص‌های KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه گیری شده‌است.

۳-۲- مواد اولیه

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

۳-۳- تهیه‌ی مشتقات ۳،۴- دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون استخلاف‌شده در موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶

مخلوطی از واکنش مشتقات بنزالدهید (۱mmol)، اوره (۱/۵mmol)، اتیل‌استوات یا استیل‌استون، SDS (۵ mol/%) و CTAB (۵ mol/%) در یک لوله‌ی آزمایش در شرایط بدون حلال در دمای ۱۲۰°C تا زمان کامل شدن واکنش، همزده‌شد. پس از انجام واکنش، مخلوط واکنش سرد گردید، سپس جامد حاصل با آب سرد شستشو داده شد و در اتانول متبلور گردید.

1. Across

2. Fluka

3. Merck

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

(۸۴a)

دمای ذوب: ۱۹۲-۱۹۸ °C زمان: ۳۰ min بهره‌ی واکنش: ۹۸٪

$^1\text{H NMR}$, δ (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- (۲-متوکسی فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون

(۸۲d)

دمای ذوب: ۲۳۴-۲۳۵ °C زمان: ۵۰ min بهره‌ی واکنش: ۹۷٪

$^1\text{H NMR}$, δ (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- (۴-متیل فنیل)-۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۸۲e)

دمای ذوب: ۲۰۵-۲۰۹ °C زمان: ۹۰ min بهره‌ی واکنش: ۹۹٪

$^1\text{H NMR}$, δ (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-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون

(۸۲i)

دمای ذوب: ۲۰۶-۲۱۰ °C زمان: ۲۸ min بهره‌ی واکنش: ۹۱٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz, d_6 -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), ۱۷۱۲ ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۴-فلوئوروفنیل)-۳،۴-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون

(۸۲j)

دمای ذوب: ۱۸۰-۱۸۳ °C زمان: ۴۵ min بهره‌ی واکنش: ۸۹٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz, d_6 -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 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

۵-استیل-۶-متیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۳،۴-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-تیون

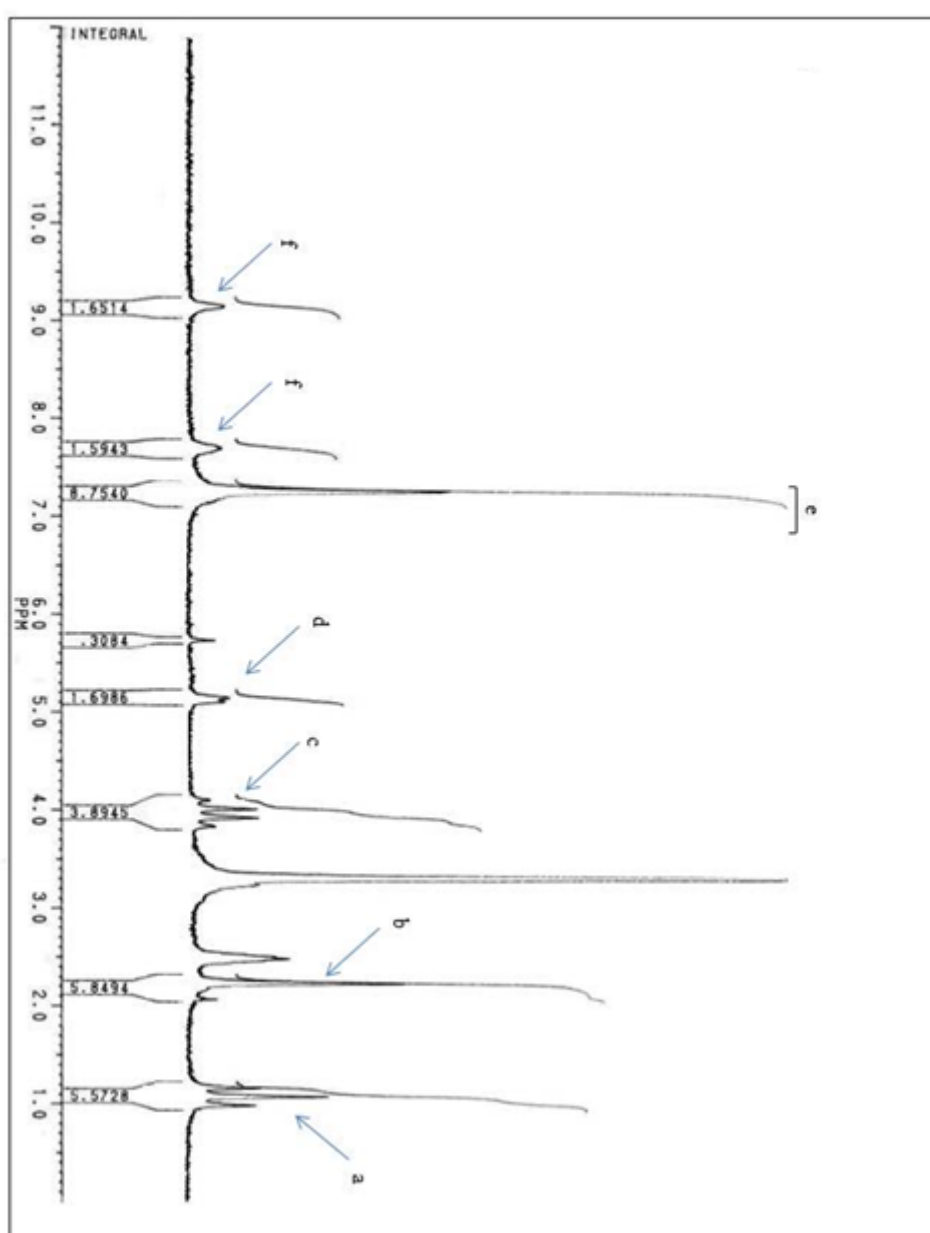
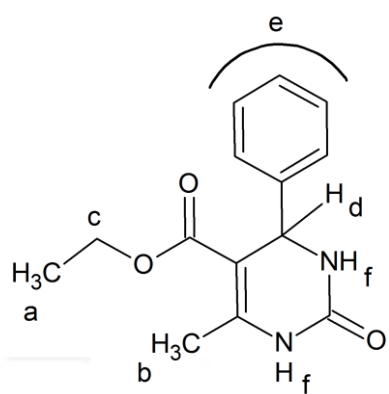
(۸۲k)

دمای ذوب: ۲۱۶-۲۲۳ °C زمان: ۳۵ min بهره‌ی واکنش: ۹۳٪

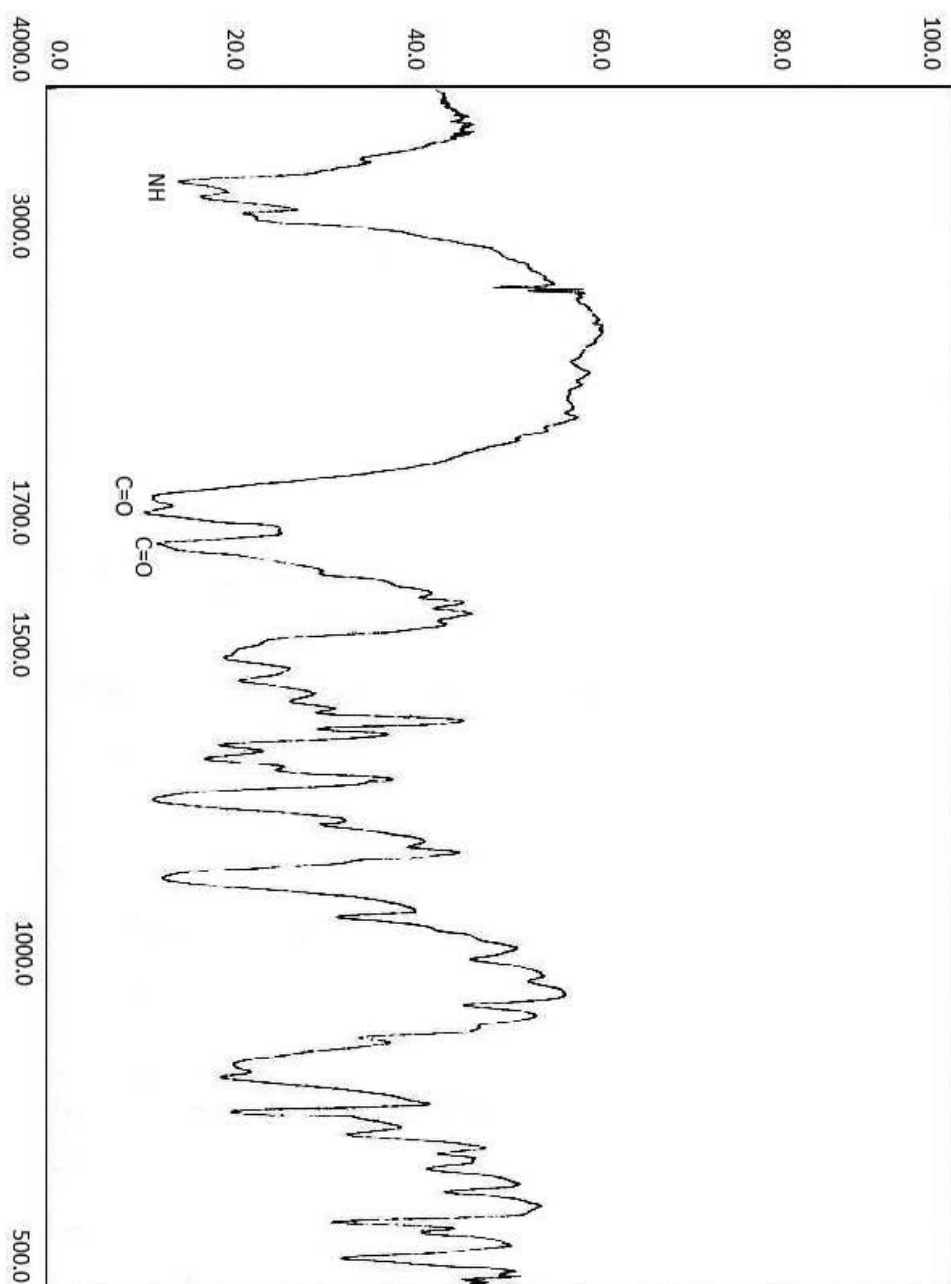
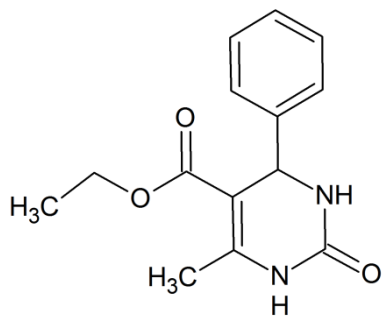
$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz, d_6 -DMSO): δ ۲/۲ (s, ۳H, CH_3), ۲/۳ (s, ۳H, CH_3), ۵/۴ (d, ۱H, CH), ۷/۴-۷/۸ (m, ۲H, ArH), ۷/۹-۸/۳ (m, ۲H, ArH), ۹/۸ (s, ۱H, NH), ۱۰/۴ (s, ۱H, NH); IR (KBr): ۳۳۱۲ (NH), ۳۱۸۴ (NH), ۱۶۰۶ ($\text{C}=\text{O}$), ۱۵۶۸ (NO_2), ۱۳۴۰ (NO_2) cm^{-1} .

ضمیمہ

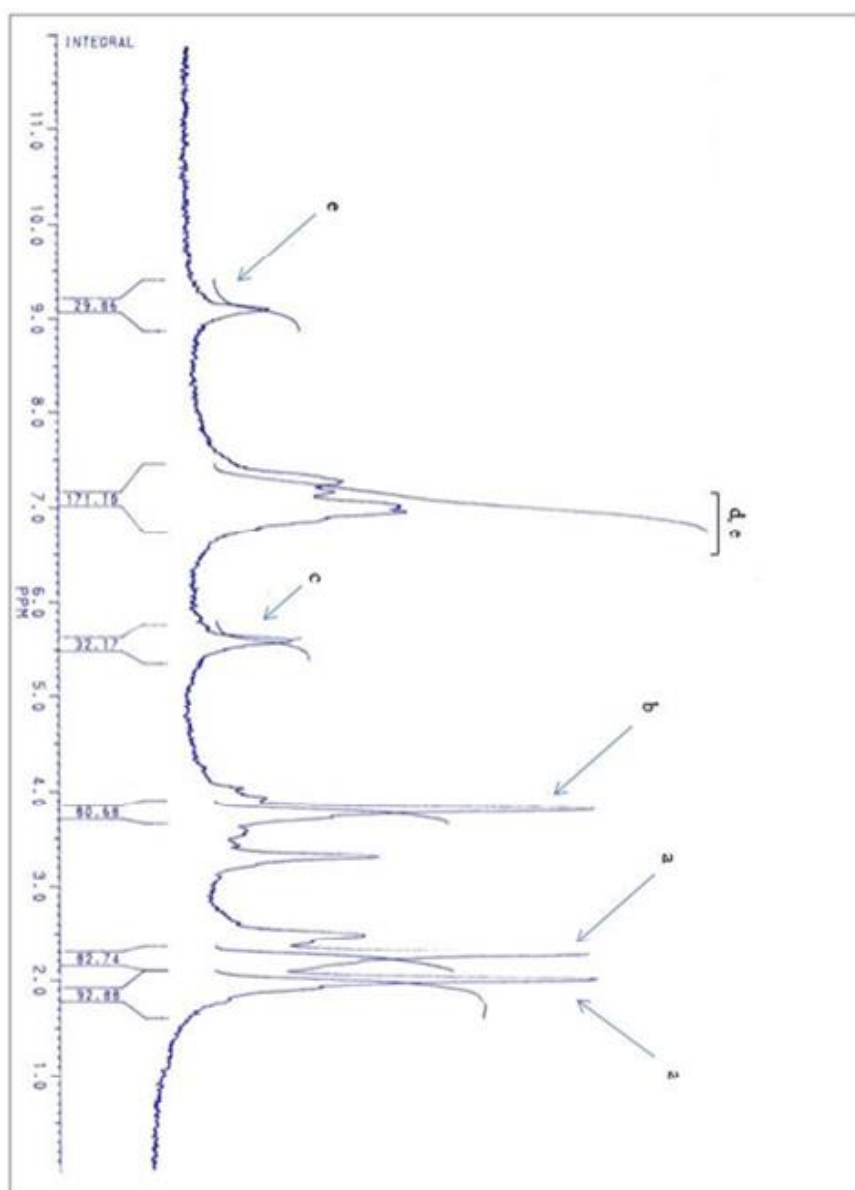
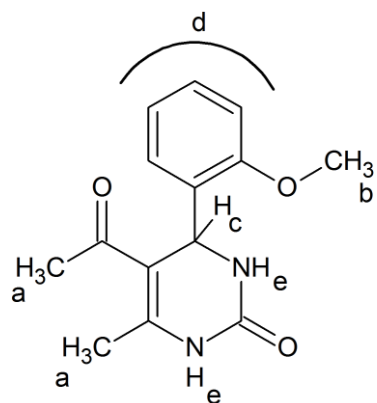
طیف شماره‌ی ۱



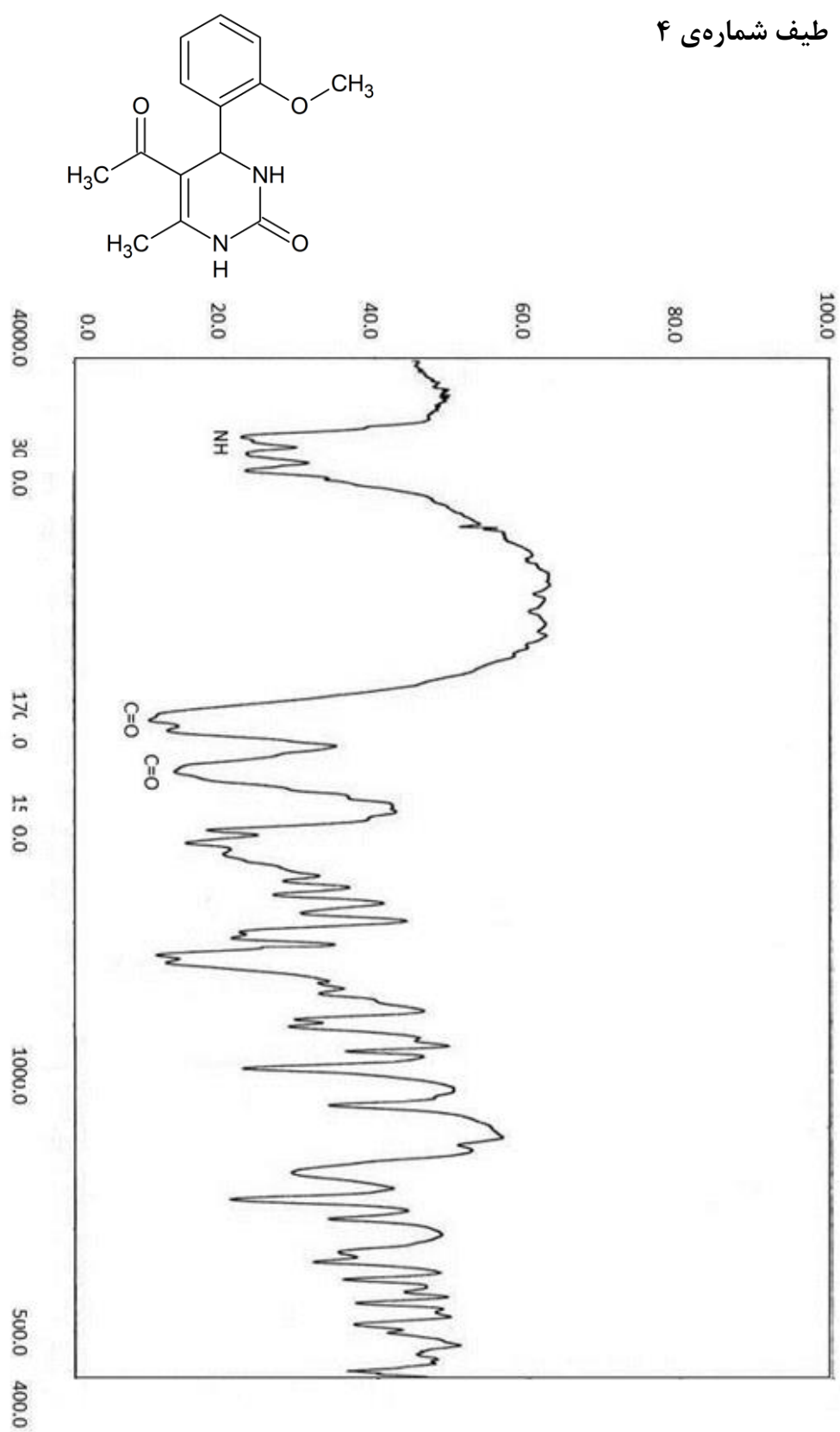
طیف شماری ۲



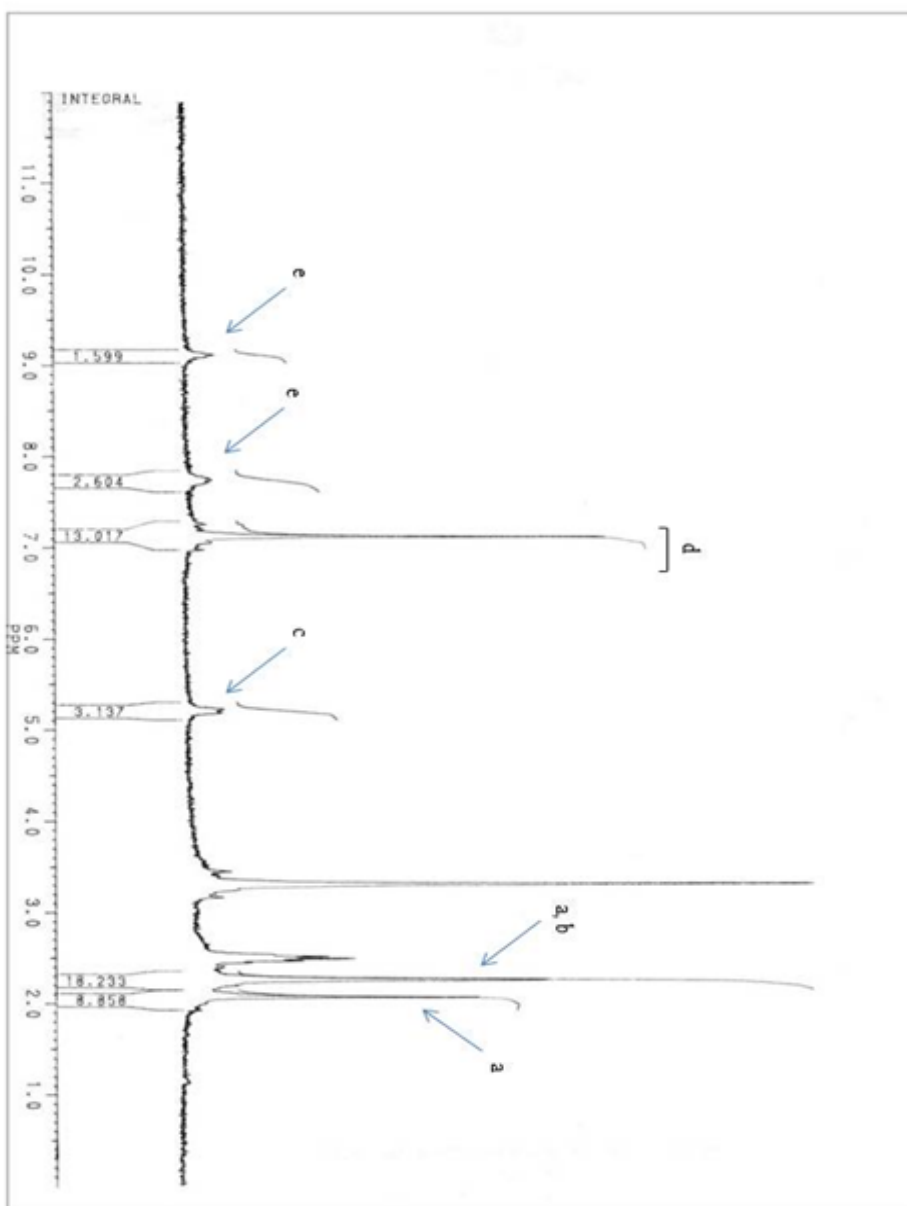
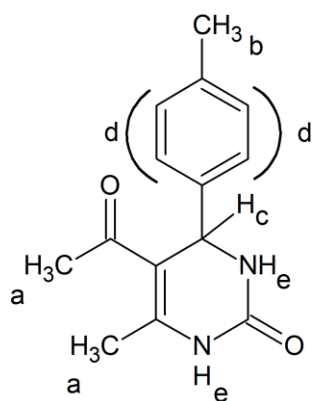
طیف شماره‌ی ۳



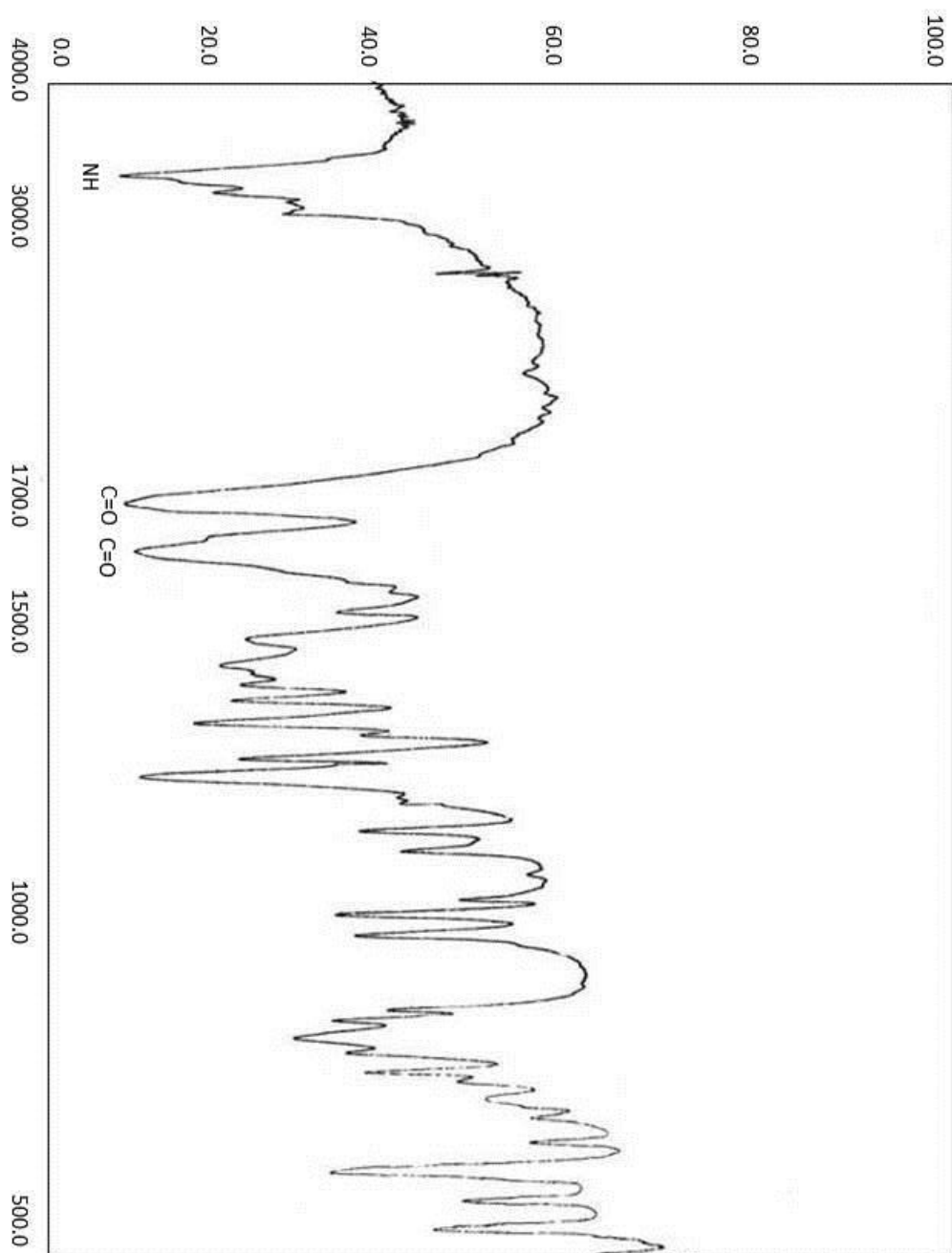
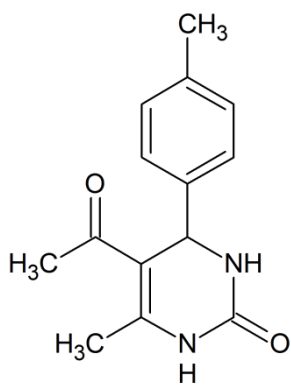
طیف شماره‌ی ۴



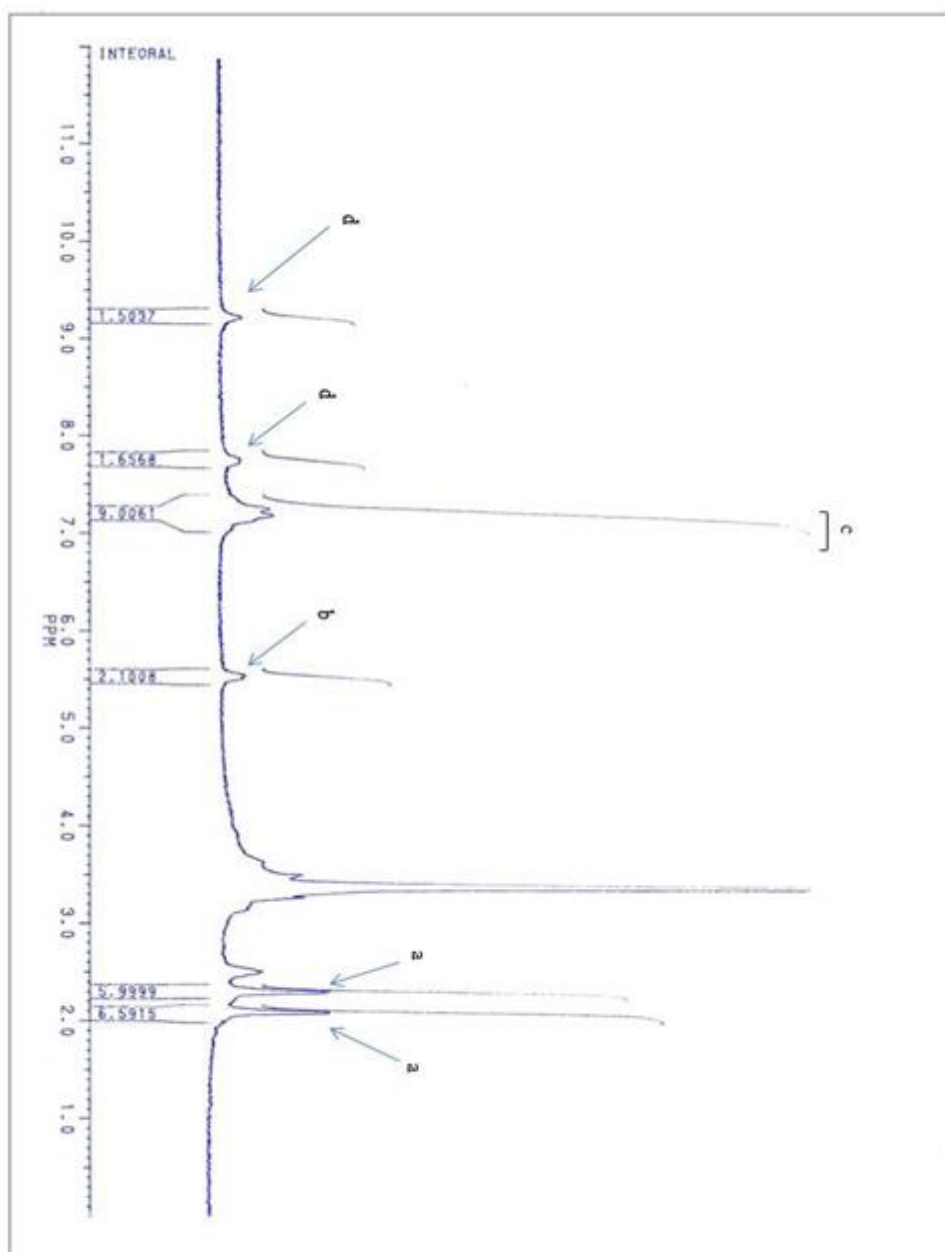
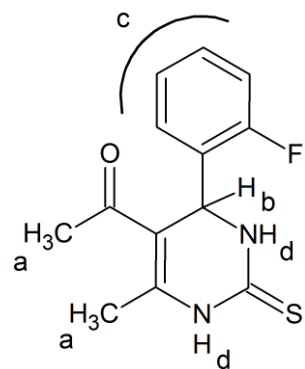
طیف شماره‌ی ۵



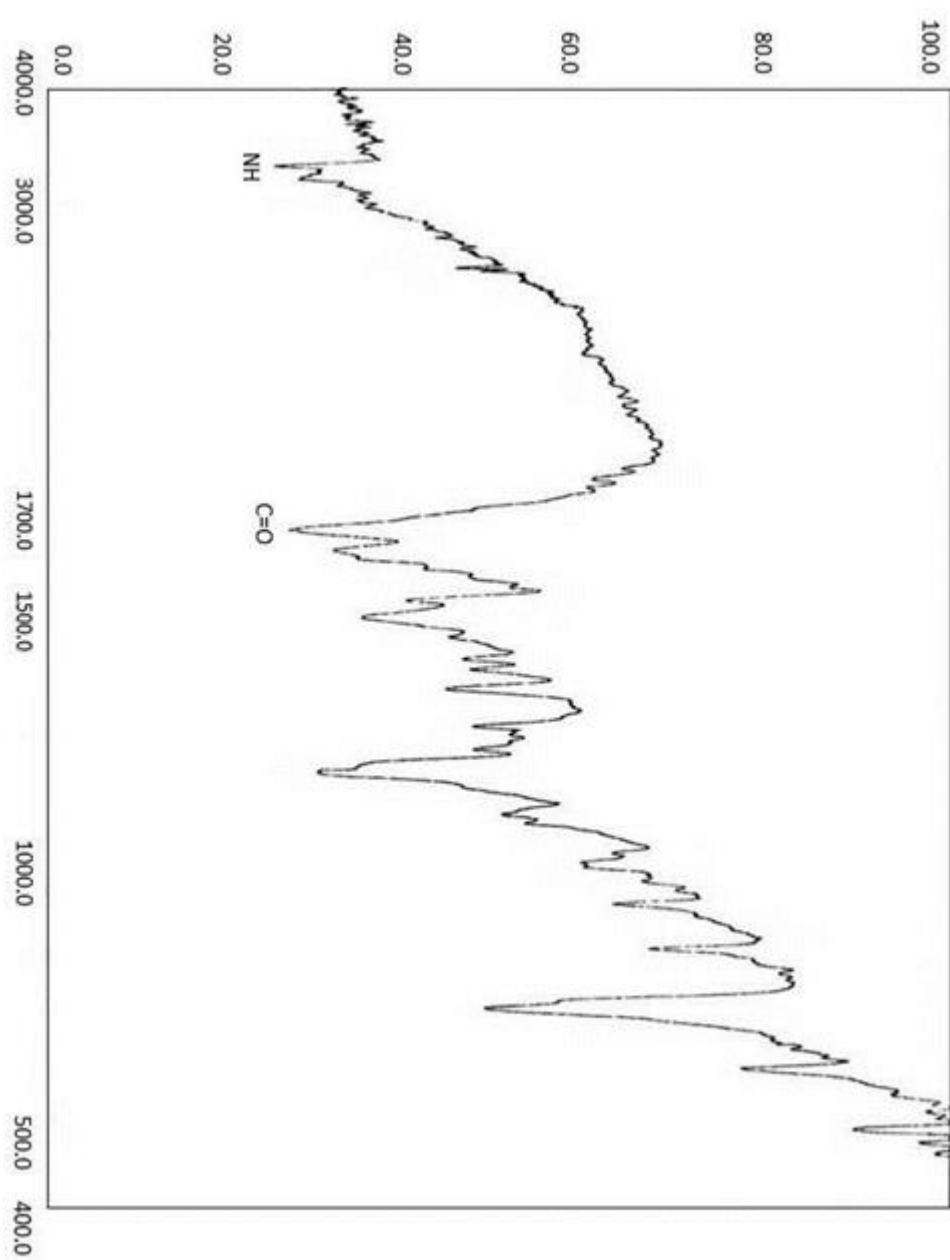
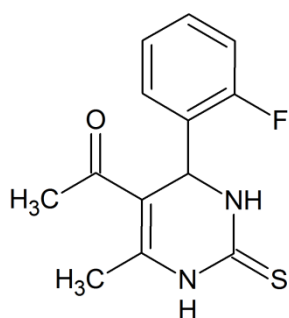
طیف شماری ۶



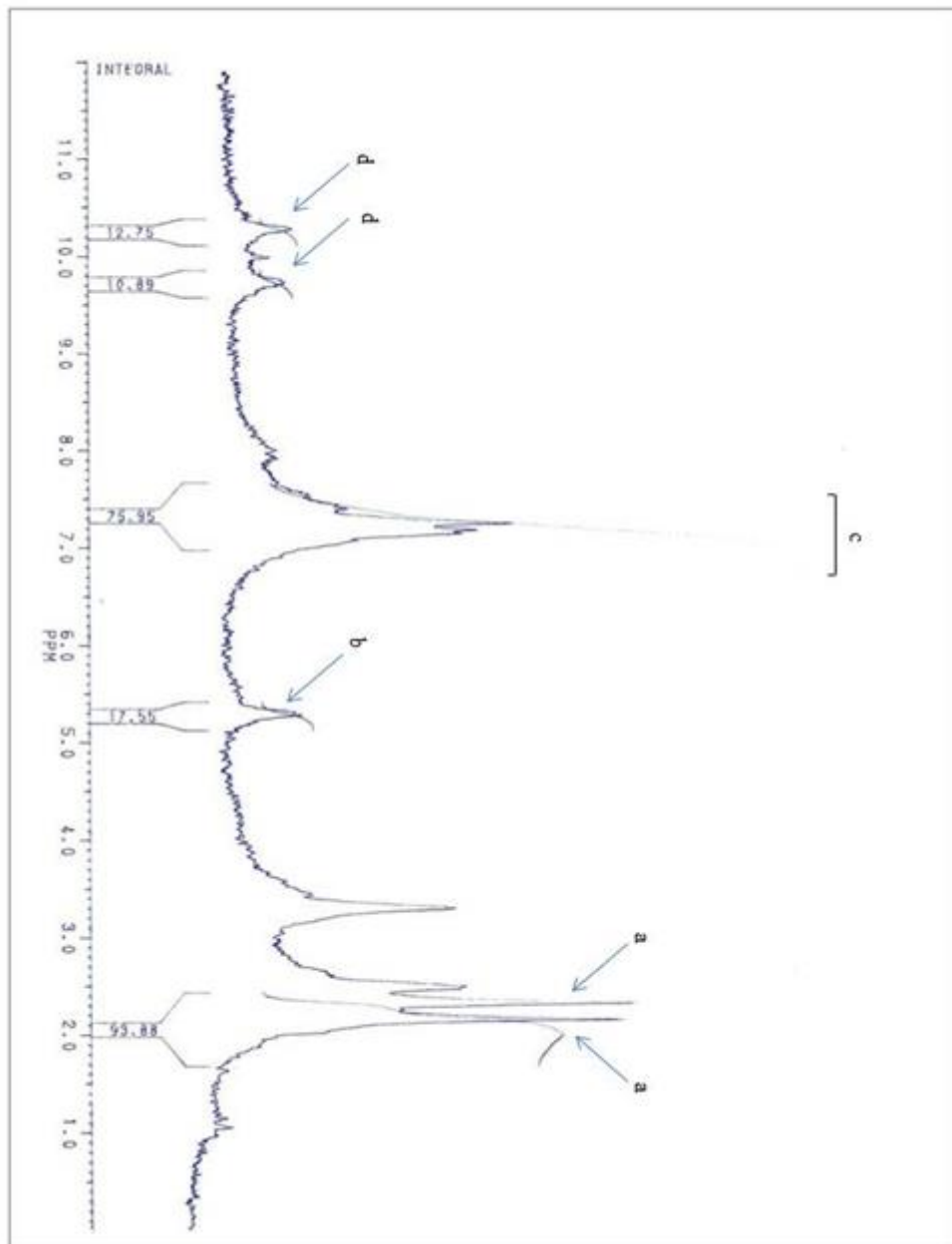
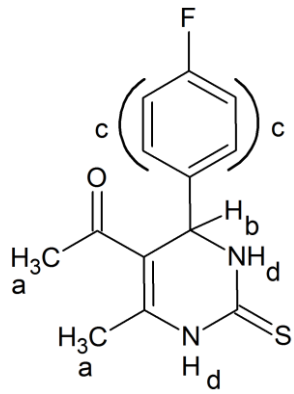
طیف شماره‌ی ۷



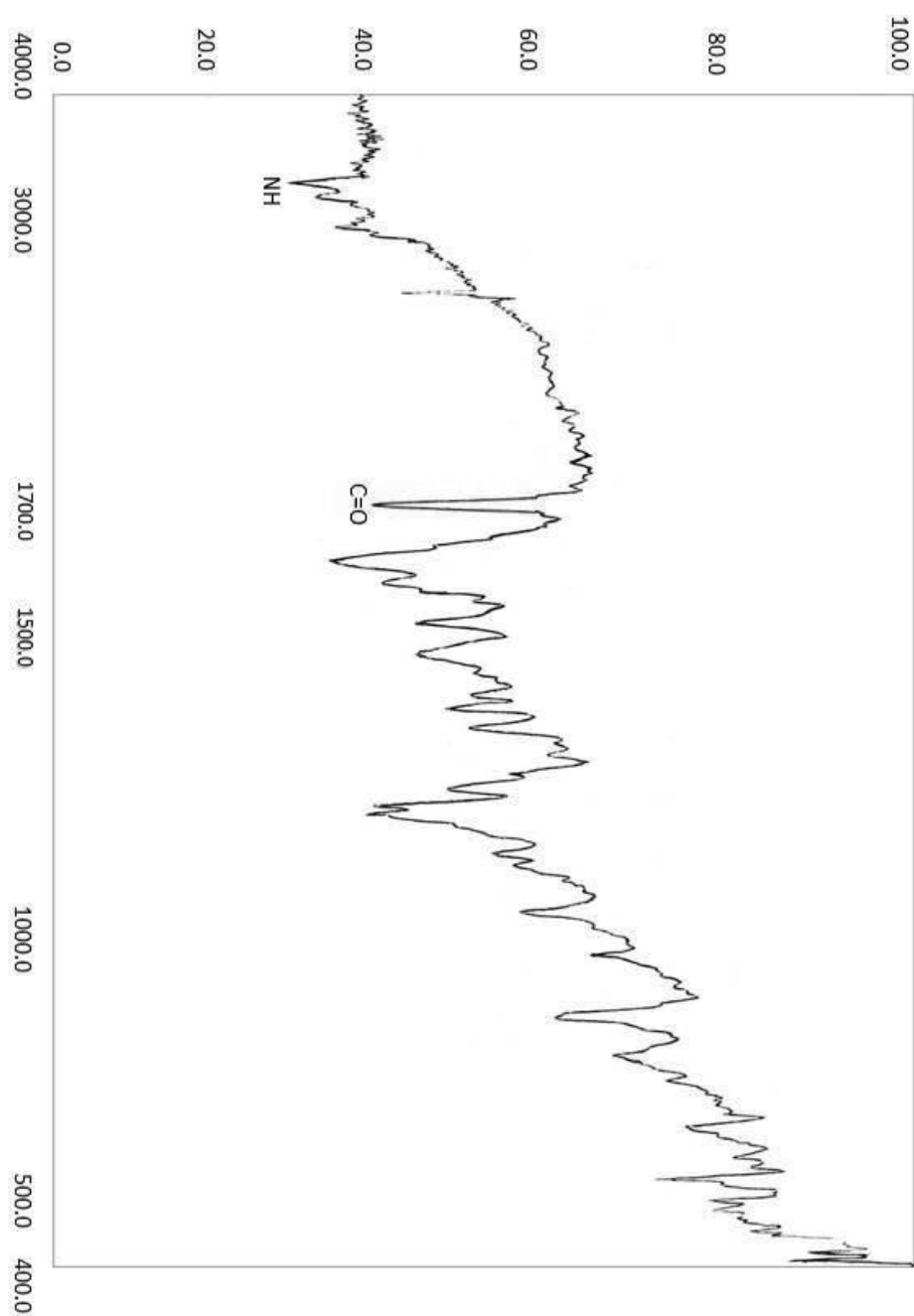
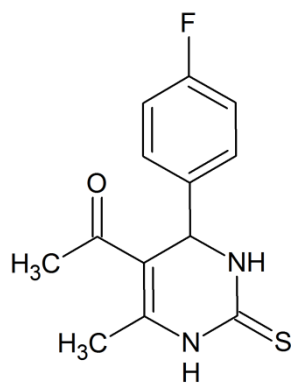
طیف شماره‌ی ۸



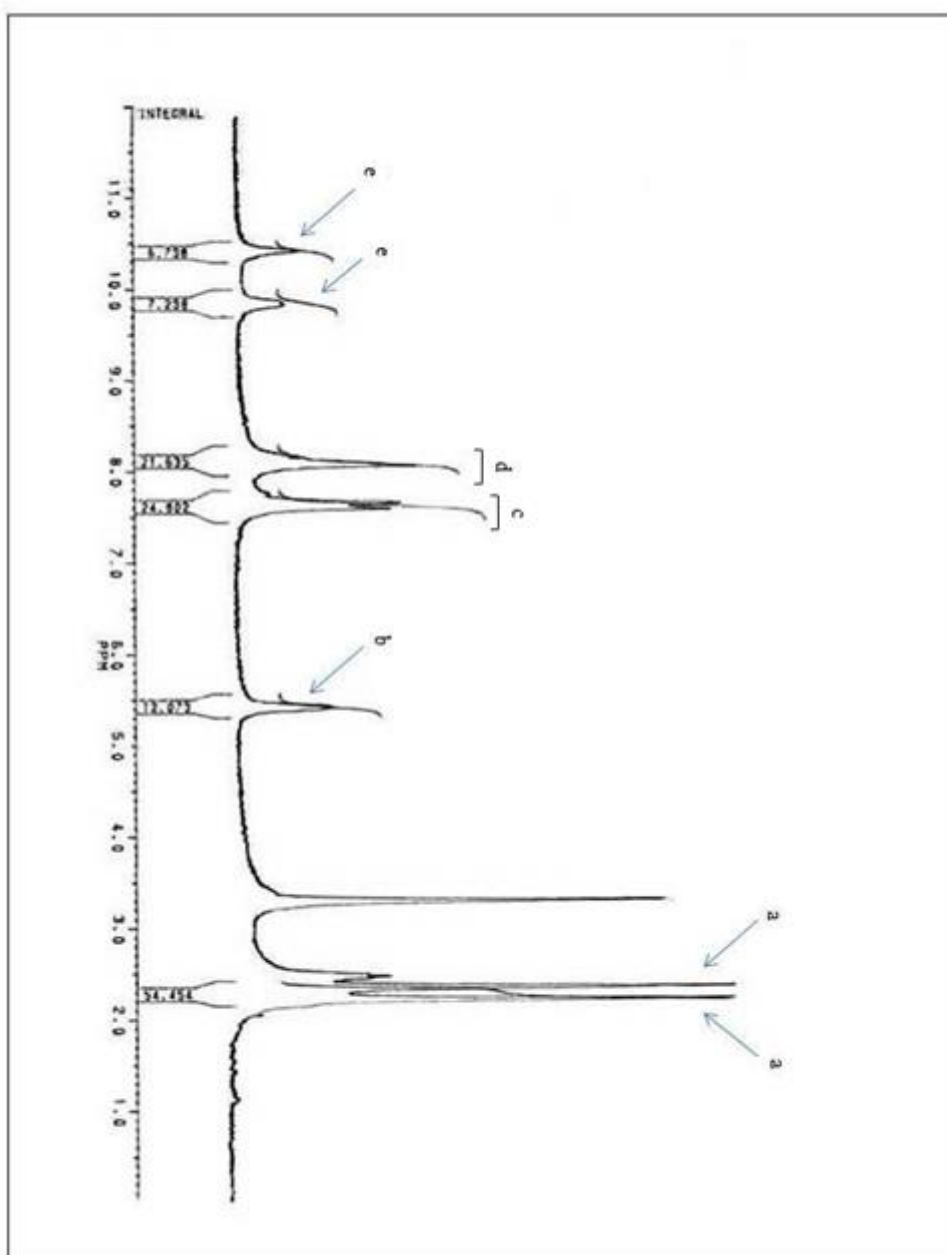
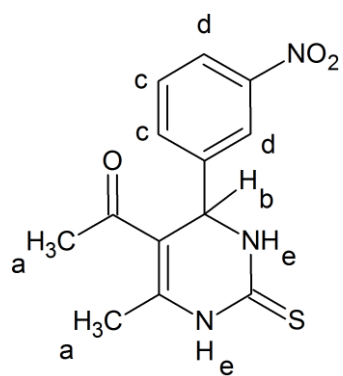
طیف شماری ۹



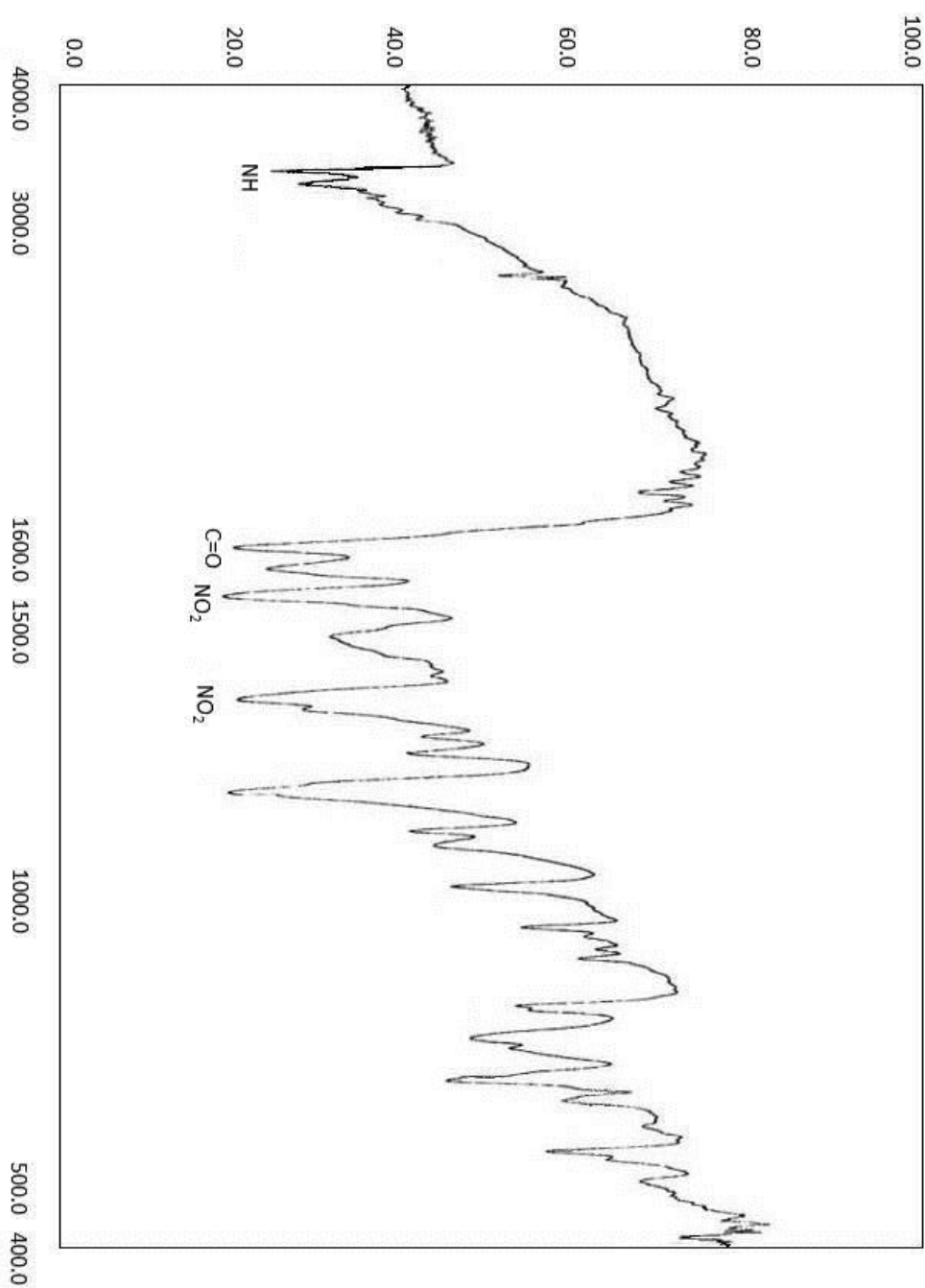
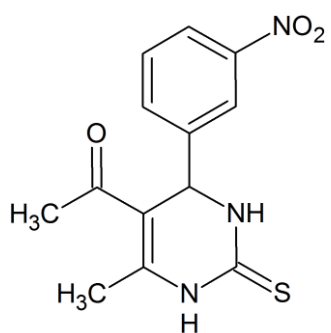
طیف شماره‌ی ۱۰



طیف شماره‌ی ۱۱



طیف شماره‌ی ۱۲



مراجع

References:

- [1] Bonne D., Coquerel Y., Constantieux T. and Rodriguez J., *Tetrahedron-Asymmetr.* (2010), 21,1085.
- [2] Lagoja I. M., *Chem. Biodivers.* (2005), 1, 1.
- [3] Whittaker, N., *J. Chem. Soc.* (1953), 1646.
- [4] Brone, D. J. in *Comprehansive Heterocyclic Chemistry*; Kataritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Vol. 3; Pergamon: Oxford, (1984).
- [5] Brown D. J. and Mason S. F., *Chemistry of Heterocyclic Compounds: The pyrimidines*, John Wiley & Sons (1962), New York.
- [6] Radi M., Schenone S. and Botta M., *Org. Biomol. Chem.* (2009), 7, 2841.
- [7] Grimaux, E. *Bull. Soc. Chim.* (1879), 31, 146.
- [8] Echer. T, Hauptmann. S, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH (2003), Federal Republic of Germany.
- [9] Hunt R. R., Mcomie J. F. W. and Sayer E. R., *J. Chem. Soc.* (1959), 525.
- [10] Quin L. D. and Tyrell J. A., *Fundamentals Of Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons (2010), Hoboken.
- [11] Pinner A., *Ber.* (1893), 26, 2122.
- [12] Joule J. A. and Mills K., *Heterocyclic Chemistry* (2010), John Wiley & Sons (2010), United Kingdom.
- [13] Staskun B. and Stephen H., *J. Chem. Soc.* (1956), 4708.
- [14] Brederbeck H., Gommpper R. and Brown G. B., *J. Am. Chem. Soc.* (1948), 70, 3109.
- [15] (a) Gobriel S., *Ber.* (1900), 33, 3666; (b) Gobriel S. and Colman J., *Ber.*(1904), 37, 3657.
- [16] Joule J. A. and Smith G. F., *Heterocyclic Chemistry*, VAN Nostrand Reinhold (1975), London.
- [17] paquette L. A., *Principle of Modern Heterocyclic Chemistry*, Benjamin (1986), New York.
- [18] Zhu J. and Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, WILEY-VCH (2005), Weinheim.
- [19] Biginelli, P., *Gazz. Chim. Ital.* (1893), 23, 360.
- [20] (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.

- [21] Karade H. N., Sathe M. and Kaushik M. P., *Molecules* (2007), 12, 1341.
- [22] Kargar M., Hekmatshoar R., Mostashari A., Hashemi Z., *Catal. Commun.* (2011), 15, 123.
- [23] Kappe C. O. and Stadler A., *Org. React.* (2004), 63, 1.
- [24] Kappe C. O., *Acc. Chem. Res.* (2000), 33, 879.
- [25] Biginelli P., *Ber.* (1891), 24, 2962.
- [26] Su W., Li J., Zheng Z., and Shen Y., *Tetrahedron Lett.* (2005), 46, 6037.
- [27] Debache A., Boumoud B., Amimour M., Belfaitah A., Rhouati S. and Carboni B., *Tetrahedron Lett.* (2006), 47, 5697.
- [28] Polshettiwar V., Varma R. S., *Tetrahedron Lett.* (2007), 48, 7343.
- [29] Debache A., Boumoud B., Amimour M., Belfaitah A., Rhouati S. and Carboni B., *Tetrahedron Lett.* (2008), 49, 6119.
- [30] Chitra S. and Pandiarajan K., *Tetrahedron Lett.* (2009), 50, 2222.
- [31] Kunda S. K., Majee A. and Hajra A., *Indian Journal of Chemistry* (2009), 48, 408.
- [32] Hasaninejad A., Zare A., Jafari F. and Moosavi-Zare A. R., *E-J Chem.* (2009), 6(2), 459.
- [33] Gulam Mohammed N. N. and Pandharpatte M. S., *Der Chemica Sinica* (2010), 1(2), 15.
- [34] Salim S. D. and Akamanch K. G., *Catal. Commun.* (2011), 12, 1153.
- [35] Tajbakhsh M., Ranjbar Y., Masuodi A. and Khaksar S., *Chinese j. catal.* (2012), 9, 1542.
- [36] Shirini F., Abedini M. and Pourhasan-Kisomi R., *Chinese Chem. Lett.* (2014), 25, 111.
- [37] Maradur S. P. and Gokavi G. S., *Catal. Commun.* (2007), 8, 279.
- [38] Kappe C. O., *J. Org. Chem.* (1997), 62, 7201.
- [39] Kappe C. O., Falsone S. F., Fabian W. M. F., Belaj F., *Heterocycles* (1999), 51, 77.
- [40] Kappe C. O., *Tetrahedron* (2000), 56, 1859.
- [41] Gupta Y. K., Gupta V. and Singh S., *journal of pharmacy research* (2013), 7, 491.
- [42] Spenser, I. D.; White, R. L., *Angew.Chem.* (1997), 109, 1096.
- [43] Cox R. A., *Quart. Rev.*, (1968), 22, 499.
- [44] Liang L., Zhang J., Zhou P. and Subirade M., *Food Chem.* (2013), 141, 754.
- [45] Kassab A. E. and Gedawy E. M., *Eur J of Med Chem* (2013), 63, 224.

- [46] Suryawanshi V. D., Anbhule P. V., Gore A. H., Patil S. R. and Kolekar G. B., *J Photoch Photobio B: Biology* (2013), 118, 1.
- [47] Polati S., Bottaro M., Frascarolo P., Gosetti F., Gianotti V. and Gennaro M. C., *Anal. Chim. Acta.* (2006), 579, 146.
- [48] Tiecco M., Cardinali G., Roscini L., Germani R. and Corte L., *Colloid surface B: Biointerfaces* (2013), 111, 407.
- [49] Martin V. I., Delahaba R. R., Ventosa A., Congiu E., Ortega-Calvo J. J. and Moya M. L. *Colloid surface B: Biointerfaces* (2014), 114, 247.
- [50] Zhao. Y., Xu D., Ma H., Sun Z. and Guan J., *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng* (2012), 412, 90.
- [51] Linfield W. M., Editor. "Anionic Surfactants" Marcel Dekker (1976), New York.
- [52] Mathurasa L., *Int. Biodeter. Biodegr.* (2012), 75, 7.
- [53] Dal-Bo A. G., *Colloid. Surface. A: Physicochem. Eng. Aspects* (2011), 380, 100.
- [54] Jungerman E., Editor. "Cationic Surfactants" Marcel Dekker (1970), New York.
- [55] Salager G. L, "Surfactant-Types and Uses" Firp Booklet (2002), Merida-Venezuela.
- [56] Schick M. J., Editor. "Noionic Surfactans" Marcel Dekker (1967), New York.
- [57] Manabe K., Mori Y. and Kobayashi S., *Tetrahedron* (2001), 57, 2537.
- [58] Battacharya S., Srivastava A. and Sengupta S., *Tetrahedron Lett.* (2005), 46, 3557.
- [59] Ye Y., Ding Q. and Wu J., *Tetrahedron* (2008), 64, 1378.
- [60] Kumar A., Gupta M. K. and Kumar M., *Tetrahedron Lett* (2010), 51, 1582.
- [61] Pradhan K., Paul S. and Das A. R., *Tetrahedron Lett* (2013), 54, 3105.
- [62] Kappe C. O., *Eur. J. Med. Chem.* (2000), 35, 1043.
- [63] Kim J., Ok T., Park C., So W. and Jo M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2012), 22, 2119.
- [64] Kumar B. R. P., Sankar G., Nasir Baig R. B. and Chandrashekar S., *Eur. J. Med. Chem.* (2009), 44, 4192.
- [65] Mokale S. N., Shinde S. S., Elgire R. D. Sangshetti J. N. and Shinde D. B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010), 20, 4424.
- [66] Alam O., Khan S. A., Siddiqui N., Ahsan W., Verma S. P. and Gilani S. J., *Eur. J. Med. Chem.* (2010), 45, 5113.
- [67] Ghorbani-Choghamarani A. and Zamani P., *Chinese. Chem. Lett.* (2013), 24, 804.
- [68] Tayebee R. and Ghadamgahi M., *Arab. J. Chem.* (2013).
- [69] Tamaddon F., Razmi Z. and Jafari A. A., *Tetrahedron Lett.* (2010), 51, 1187.

- [70] Ahmed B., Khan, R. A. and Keshari, M., *Tetrahedron Lett.* (2009), 50, 2889.
- [71] Bigi F., Carloni S., Frullanti B., Maggi R. and Sartori G, *Tetrahedron Lett.* (1999), 40, 3465.
- [72] Ma Y., Qian C., Wang L. and Yang M., *J. Org. Chem.* (2000), 65, 3864.
- [73] Ramalingan C. and Kwak Y. W., *Tetrahedron* (2008), 64, 5023.
- [74] Gohain M., Prajapati D. and Sandhu J. S., *Synlett* (2004), 235.
- [75] Shete D. K., Surve S. S., Patil S. B., Narade S. B., Patil K. S. and Pore Y. V., *Der Pharmacia Letter* (2010), 2(3), 59.
- [76] Sangshetti J. N., Kokare N. D. and Shinde D. B., *Heterocycl. Chem.* (2008), 45, 1191.
- [77] Shaterian H. R., Hosseinian A., Ghashang M., Khorami F. and Karimpoor N. , *Relat. Elem.* (2009), 184, 2333.

Abstract

3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones are important compounds which show a wide range of biological activities such as, antivirals, antitumour, antihypertensive.

3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones were synthesized in moderate to high yields in one-pot three component reaction from the corresponding aldehydes, ketones or 1,3-dicarbonyl compounds and urea, in the presence of SDS (5 mol%) and CTAB (5 mol%), under solvent-free conditions at 120°C.

Keyword: three component reaction, 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one, surfactants, solvent-free, SDS, CTAB



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**multicomponent synthesis of dihydropyrimidines in the
presence of surfactants**

Marzye Haji-Jafar-Namazi

Supervisor 1:

Dr. A. Keivanloo

Supervisor 2:

Dr. H. Nasr-Isfahani

Advisor:

Dr. M. Bakherad

January 2014