

کمپلکس بیس- برم-۴،۱-دی آزا بی سیکلو [۲،۲،۲] اکتان (DABCO-Br₂):

واکنشگری کارا برای تهیه دی هیدرو پیریمیدون ها به عنوان روشی نو برای واکنش

بیگینلی

غلام حسین مهدوی نیا^{۱*}، محمد علی بیگدلی^۲، سمانه کریمی^۲، فاطمه کوتی^۲

۱- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت

۲- دانشکده شیمی، دانشگاه تربیت معلم تهران

تاریخ پذیرش: ۹۰/۶/۵

تاریخ دریافت: ۹۰/۳/۳

چکیده:

در این مقاله یک روش ساده و کارا برای واکنش تراکمی تک ظرفی بیگینلی آلدهیدها، ترکیبات ۶-دی کربونیل و اوره یا تیو اوره با استفاده از کمپلکس DABCO-Br₂ به عنوان یک کاتالیز گر جدید توصیف شده است.

واژگان کلیدی: واکنش تراکمی بیگینلی، کمپلکس بیس- برم-۴،۱-دی آزا بی سیکلو [۲،۲،۲] اکتان، دی هیدرو پیریمیدون ها.

مقدمه:

واکنشهای چندجزئی (MCRs) از جمله زمینه های جذاب و مورد علاقه بسیاری از شیمی دانها بوده که امروزه از جایگاه ویژه ای در شیمی آلی و دارویی برخوردار می باشند. به طور کلی واکنشهای شیمیایی که در آن بیش از دو واکنش دهنده در یک ظرف به طور یک مرحله ای واکنش کرده و محصولی را تولید نمایند که قسمتی از هرکدام از مواد اولیه در آن موجود باشند، به عنوان واکنش چندجزئی شناخته می شوند.^۱

در سال ۱۸۹۳، پیترو بیجینلی، شیمیدان ایتالیایی واکنش تراکمی سه جزئی بنزآلدید، اتیل استواستات و اوره را در حضور هیدروکلریک اسید که منجر به تشکیل دی هیدروپیریمیدینون می شود را گزارش کرده است.^۲ در دهه گذشته

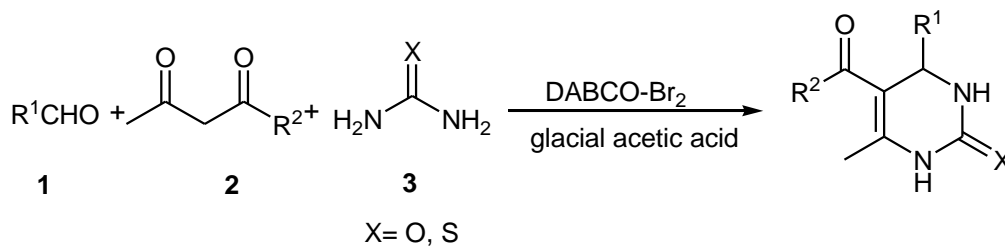
محدوده وسیعی از خواص بیولوژیکی شامل اثرات ضد ویروس، ضد تومور، ضد باکتری و اثرات ضد التهابی برای مشتقات پیریمیدین گزارش و بررسی شده است.^۳ اخیراً مشخص شده که بعضی مشتقات دی هیدروپیریمیدینون بعنوان داروهای خوراکی ضد فشار خون و ضد تنش عمل می کنند.^{۴،۵}

با توجه به خواص بسیار مهم دی هیدروپیریمیدینونها و کاربرد آنها در صنایع دارویی، ارائه روشهای کارآمد و مقرون به صرفه جهت سنتز این ترکیبات دغدغه بسیاری از شیمی دانهای آلی بوده و هست. به طور کلی عمده روشهای ارائه شده سنتزی اینگونه ترکیبات به صورت تک ظرف و تک مرحله ای و مطابق روش کلاسیک و قدیمی واکنش بیجینلی می باشد که طی آن مواد اولیه در مجاورت یک کاتالیزور اسیدی با هم مخلوط شده و واکنش تحت شرایط خاص انجام می گیرد.^{۶،۷} یکی از نواقص مهم روش قدیمی بیجینلی، بهره پائین واکنش خصوصاً در مورد مواد اولیه پراستخلاف و یا آلدییدها آلیفاتیک است،^{۸،۱۰} و تشکیل حدواسط فعال آسیل ایمینیوم مرحله کند واکنش می باشد.^{۱۱} همواره سعی شده است با ارائه روشهای نوین و کارآمد رسیدن به این مرحله را تسریع و بهره واکنش را در زمانهای کم افزایش دهند. برای رسیدن به این مهم در سالهای اخیر از معرفهای اسیدی و اسیدهای لوویس زیادی مانند H_3BO_3 ،^{۱۲} سیلیکا سولفوریک اسید،^{۱۳} NBS،^{۱۴} I_2 ،^{۱۵} هترو پلی اسیدها،^{۱۶} تریفلات ها^{۱۷} و مایعات یونی^{۱۸} در شرایط گوناگون استفاده شده و بهره محصولات تا حد زیادی افزایش یافته است. به دلیل اهمیت واکنش بیجینلی، معرفی شرایط متعادل تر با استفاده از کاتالیست های جدید همواره مورد توجه است.

اخیراً سنتز و شناسایی کمپلکس بیس- برم-۴،۱-دی آزا بی سیکلو [۲،۲،۲] اکتان، TDB، و کاربرد آن در اکسایش الکل ها و اکسیم ها به ترکیبات کربونیل دار و برم دار کردن ترکیبات آروماتیک گزارش شده است^{۱۹،۲۱}. TDB یک جامد غیر فلزی است که در دمای اتاق پایدار بوده و تحت تاثیر نور، هوا یا آب تخریب نمی شود. این کمپلکس به سادگی با افزایش محلول برم در دی کلرو متان به محلولی از دابکو در همان حلال تهیه می شود و قابل نگهداری به مدت طولانی است.^{۲۰} به دلیل اینکه در برم دار کردن ترکیبات آروماتیک به کار رفته است، می توان نتیجه گرفت که Br^+ آزاد می کند، بنابراین یک واکنشگر اسیدی است.^{۲۱}

بحث و نتیجه گیری:

در این مقاله روشی برای سنتز ۴،۳-دی هیدرو پیریمیدین-۲(تیو)اون ها از طریق تراکم یک آلدئید، اتیل استو استات و اوره یا تیو اوره در مجاورت کاتالیز گر کمپلکس بیس- برم-۴،۱-دی آزا بی سیکلو [۲،۲،۲] اکتان ($DABCO-Br_2$) گزارش شده است. (شکل ۱)



شکل ۱: سنتز دی هیدرو پیریمیدو نها با استفاده از TDB

رنج وسیعی از آلدهیدها و ترکیبات β -دی کربونیل با اوره و تیو اوره واکنش داده و به ترتیب تولید دی هیدرو پیریمیدون ها و دی هیدرو پیریمیدین تیونها را می کنند (جدول ۱). تغییر در هر سه جزء واکنش به راحتی انجام شده و محصول مورد نظر را تولید می کند.

جدول ۱: سنتز دی هیدرو پیریمیدین ها در استیک اسید گلاسیال

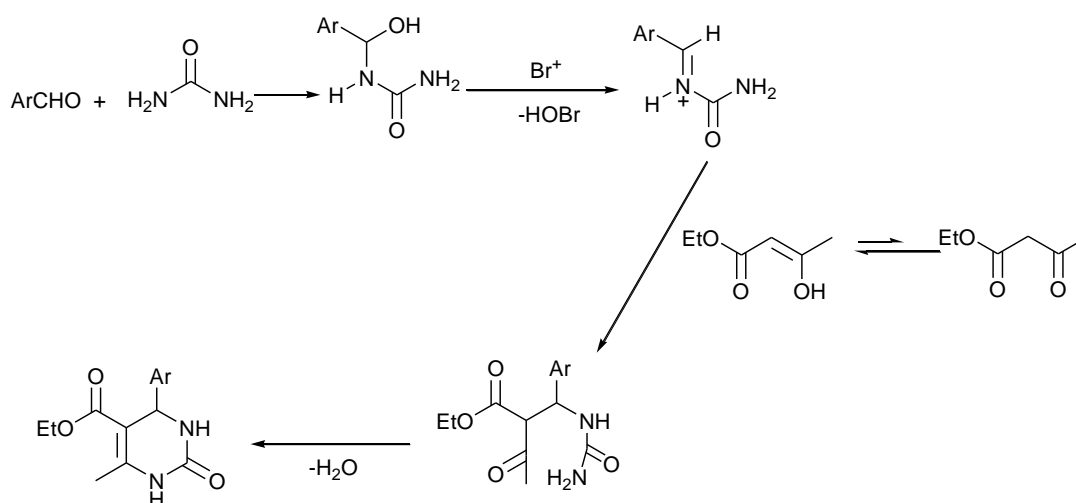
ردیف	R ¹	R ²	X	زمان/ساعت	راندمان/٪	Mp (°C)	
						Found	Reported
1	C ₆ H ₅	OEt	O	۳	۹۲	۲۰۱-۲۰۳	202-204 ²²
2	4-Me-C ₆ H ₄	OEt	O	۶	۹۰	۲۱۵-۲۱۷	215-216 ²³
3	4-MeO-C ₆ H ₄	OEt	O	۷	۸۵	۲۰۱-۲۰۳	201-203 ²²
4	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	OEt	O	۴	۹۳	۲۲۵-۲۲۷	229-231 ²³
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OEt	O	۴	۹۸	۲۰۴-۲۰۶	208-211 ²²
6	4-Cl-C ₆ H ₄	OEt	O	۶	۹۰	۲۰۹-۲۱۱	213-215 ²³
7	C ₆ H ₅ -CH=CH	OEt	O	۶	۹۷	۲۲۲-۲۲۵	225-227 ²³
8	C ₆ H ₅	CH ₃	O	۴	۹۰	۲۳۲-۲۳۵	233-236 ²⁴
9	4-Me-C ₆ H ₄	CH ₃	O	۶	۸۲	۱۹۳-۱۹۵	192-193 ¹⁹
10	C ₆ H ₅ -CH=CH	CH ₃	O	۶	۹۵	۲۲۰-۲۲۲	224-226 ²⁴
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	O	۵	۸۵	۲۲۷-۲۲۹	230(dec.) ²⁴
12	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	۶	۸۰	۲۳۲-۲۳۴	233-235 ²⁴
13	C ₆ H ₅	OCH ₃	O	۴	۹۰	۲۰۹-۲۱۰	206-208 ²³
14	4-MeO-C ₆ H ₄	OCH ₃	O	۷	۸۵	۱۹۰-۱۹۲	190-192 ²³
15	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OCH ₃	O	۵	۹۰	۲۱۳-۲۱۵	214-215 ²³
16	C ₆ H ₅	OEt	S	۶	۷۸	۲۰۷-۲۰۹	208-210 ²³
17	4-NO ₂ C ₆ H ₄	OEt	S	۵	۷۲	۱۱۰-۱۱۳	109-111 ²³

انجام واکنش در استیک اسید گلاسیال باعث افزایش راندمان می شود. استفاده از حلالهای دیگر نظیر اتانول یا دی کلرو متان باعث کاهش راندمان می شود. استفاده از تنها ۱۰٪ نسبت مولی از TDB (۰/۰۱ میلی مول) در استیک اسید در شرایط باز روانی واکنش را به خوبی پیش می برد.

انجام واکنش در شرایط باز روانی استیک اسید بدون استفاده از کاتالیست راندمان پایینی دارد (جدول ۲). همچنین از TDB در برم دار کردن ترکیبات آروماتیک استفاده شده است.^{۲۱} با توجه به این دو واقعیت میتوان مکانیسم محتمل شمای ۲ را برای این واکنش در نظر گرفت.

جدول ۲: سنتز دی هیدرو پیریمیدون با استفاده از بنز آلدهید، اوره و اتیل استوات

ردیف	حلال	TDB (میلی مول)	زمان/ساعت	راندمان٪
۱	EtOH	۰/۰۱	۳	۳۰
۲	CH ₂ Cl ₂	۰/۰۱	۳	۲۰
۳	glacial acetic acid	-	۳	۳۰
۴	glacial acetic acid	۰/۰۰۵	۶	۸۰
۵	glacial acetic acid	۰/۰۱	۳	۹۲
۶	glacial acetic acid	۰/۰۱۵	۳	۹۲
۷	glacial acetic acid	۰/۰۲	۳	۹۲



شکل ۲: مکانیسم محتمل برای سنتز دی هیدرو پیریمیدون ها با استفاده از TDB.

در حالیکه استیک اسید به اندازه کافی پروتون دهنده مناسبی برای این محیط نیست، کمپلکس دابکو-برم (TDB) اسیدیت محیط را برای انجام واکنش افزایش داده و راندمان را بالا می برد (شکل ۲).

روش تجربی:

محلولی از اتیل استو استات (۱ میلی مول)، بنز آلدهید (۱ میلی مول) و اوره یا تیو اوره (۱/۴ میلی مول) در استیک اسید گلاسیال در شرایط بازروانی در حضور کاتالیزگر TDB (۱/۰۱۵ گرم، ۰/۰۱ میلی مول) حرارت داده شد. پیشرفت واکنش با TLC ردیابی شد. بعد از پایان واکنش، مخلوط سرد شده و به داخل آب یخ (۴۰ میلی لیتر) ریخته شد. جامد حاصل تحت خلاء صاف شده و از اتانول نوبلور گردید. اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-فنیل-۴،۳،۲،۱-ترا هیدرو پیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۲/۰۱ گرم، ۹۲٪) با نقطه ذوب $201-203^{\circ}\text{C}$ (نقطه ذوب مرجع [۲۲] $202-204^{\circ}\text{C}$) به دست آمد. این دستور کار برای تهیه تمام ترکیبات جدول ۱ قابل انجام است. محصولات با مقایسه نقاط ذوب و داده های طیفی گزارش شده شناسایی شده اند.

نتیجه گیری کلی:

به طور خلاصه، یک روش جدید و کارا برای سنتز دی هیدرو پیریمیدون ها در حضور مقدار کاتالیستی از کمپلکس بیس-برم-۴،۱-دی آزا بی سیکلو [۲،۲،۲]کتان (DABCO-Br₂) در شرایط بازروانی گزارش شده است. به علاوه این روش سنتزی دارای مزایایی چون عدم استفاده از کاتالیست فلزی، ساده با جداسازی آسان محصول می باشد.

مراجع:

- 1- A. Domling and I. Ugi, *Anew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, **39**, 3169.
- 2- P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, **23**, 360.
- 3- M. Tajbakhsh, B. nohajerares, M. Heravi and A. N. Ahmad, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2005, **236**, 270.
- 4- M. Adharvana Chari and K. syamasundar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2004, **221**, 137.
- 5- G.C. Rvnyak, K. S. A. Hdberg, S.D. Kimball, S. Moreland, J. Z.Gougoutas, B. C. O Rielly, J. Schwartz and M. F. Malley, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 3254.
- 6- C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 879.
- 7- C. O. Kappe, *Molecules*, 1998, 3, 1.
- 8- K. Folkers and B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 2886.
- 9- K. Folkers and B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 1374.
- 10- K. Folkers and H. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 3751.
- 11- C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7201.
- 12- S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, Y. Feng, D. Shi and X. Wang, *Tetrahedron Lett.* 2003, **44**, 6153
- 13- P. Salehi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol and M. A. B. Fard, *Tetrahedron Lett.* 2001, **44**, 2889.
- 14- H. Hazarkhani and B. Karimi, *Synthesis*, 2004, 1239.
- 15- K. V. N. Srinvas and B. Das, *Synthesis*, 2004, 2091.
- 16- S. P. Maradur and G. S. Gokavi, *Catal. Commun.* 2007, 8, 279.
- 17- W. Su, J. Li and Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 6037.
- 18- J. Peng and Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 5917.
- 19- M. M. Heravi, F. Derikvand, M. Ghassemzadeh and B. Neumuller, *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 6243.
- 20- M. M. Heravi, F. Dikvand and M. Ghassemzadeh, *Synth. Commun.* 2006, **36**, 581.
- 21- M. M. Heravi, F. Derikvand and M. Ghassemzadeh, *S. Afr. J. Chem.* 2006, **59**, 125.
- 22- I. Capanec, M. Litvić, A. Bartolinčić and M. Lovrić, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 4275.
- 23- N. Fu, Y. Y. Yuan, Z. Cao, S. W. Wang, J. Wang and C. Peppe, *Tetrahedron* 2002, **58**, 4801.
- 24- G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 6195.