

## بررسی واکنش ترکیبات دارای متیلن فعال با مشتقات آلوکسان در آب

محمدباقر تیموری<sup>۱\*</sup>، سیما سالاروندیان<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده شیمی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

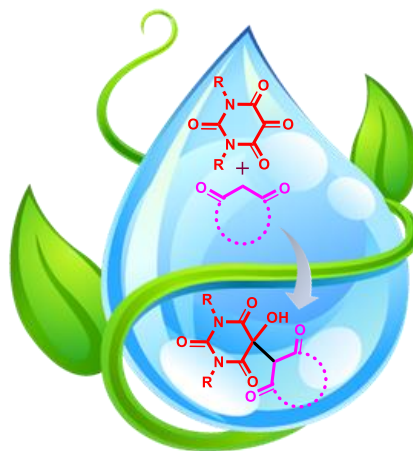
<sup>۲</sup> پژوهشکده شیمی سبز، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

Email: teimouri@khu.ac.ir

### چکیده

یکی از اثرات زیست محیطی قابل توجه فرآیندهای شیمیایی سنتی به استفاده از حلال های آلی خطرناک و سمی نسبت داده می شود. استفاده از آب به عنوان یک محیط واکنش سبز، که جنبه های اقتصادی را با ملاحظات زیست محیطی ترکیب می کند، راه حل مؤثر و شناخته شده ای برای این رفع مشکل است. در این پژوهش مشتقات نوین و متنوعی از هیدروکسی باربیتورات ها از واکنش بین مشتقات آلوکسان و ترکیبات دارای متیلن فعال با بهره های مناسب در آب در دمای اتاق سنتز شدند. شرایط واکنش سازگار با محیط زیست، سهولت انجام کار و بازده عالی را می توان از مزیت های این واکنش ساده برشمرد.

**واژگان کلیدی:** آلوکسان، هیدروکسی باربیتورات، ترکیبات متیلن فعال، آب به عنوان محیط واکنش



## مقدمه

بیش از یک قرن است که باربیتورات‌ها<sup>۷</sup> (مشتقات باربیتوریک اسید) بخاطر داشتن خواص ارزشمند دارویی توجه جامعه داروشناسان را به خود جلب کرده‌اند [۵]. مشتقات متنوع باربیتورات اغلب بعنوان داروهای آرامبخش، خواب‌آور، مسکن و همچنین داروهای بیهوشی استفاده می‌شوند. اگرچه اغلب اعضای این خانواده به عنوان آرامبخش شناخته می‌شوند اما بسیاری از مشتقات باربیتوراتی دارای خواص ضد سرطانی، ضد ویروسی و روان گردان هستند. از بین بیش از ۳۰۰۰ ترکیب با ساختار باربیتوراتی که تا به امروز سنتز و معرفی شده‌اند، بیش از ۵۰ داروی تایید شده در داروخانه‌ها بفروش می‌رسند. برای نمونه کمتر کسی است که نام فنوباربیتال<sup>۸</sup> به عنوان قدیمی‌ترین داروی ضد صرع (تشنج) که هنوز هم استفاده می‌شود را نشنیده باشد [۶]. در میان ترکیبات آلی کمتر خانواده‌ای را می‌توان یافت که این تعداد داروی تایید شده را در خود جای داده باشد.

اگرچه آلوکسان<sup>۹</sup> به عنوان یک ترکیب تری‌کربونیل مجاور<sup>۹</sup> [۷] و اولین عضو از خانواده پیریمیدین‌ها - که برای نخستین بار در سال ۱۸۱۸ میلادی سنتز و معرفی شد [۸] - برای مدت مدیدی چندان مورد توجه شیمیدانان آلی واقع نشد اما در سالهای اخیر از این ترکیب چند عاملی ارزشمند در سنتز برخی از ترکیبات هتروسیکل استفاده گردید. در ساختار آلوکسان حضور سه نوع گروه کربونیل متفاوت یعنی کربونیل کتون، کربونیل آمیدی و کربونیل کربامیدی (اوره‌ای) این ترکیب را کاندیدای مناسبی برای واکنش با نوکلئوفیل‌های متنوع ساخته است. از میان سه نوع گروه کربونیل موجود در ساختار آلوکسان، کربونیل کتون فعالیت از بقیه است و در واکنشهایی نظیر باربیر<sup>۱۰</sup> [۹]، واکنش ان<sup>۱۱</sup> [۱۰]، تبدیلات فوتوشیمیایی [۱۱] و افزایش هسته دوستی [۱۲] مشارکت نموده است. همچنین گزارشات معدودی از واکنش آلوکسان با بیس-نوکلئوفیل‌ها نظیر فنیلن دی‌آمین [۱۳، ۱۴] و انامین‌های حلقوی [۱۵] به چاپ رسیده است.

در راستای جنبش جهانی «شیمی سبز» که در دو دهه اخیر رشد خیره‌کننده‌ای داشته و توجه اغلب شیمیدانان را به خود معطوف نموده است، شیمیدانان آلی نیز امروزه بیشتر تمایل دارند در زمینه فرآیندهایی سالم‌تر از دیدگاه زیست‌محیطی و با صرفه اقتصادی بیشتر پژوهش نمایند. تاکنون در راستای دستیابی به فرآیندهای شیمیایی سالم، کارآمد و ارزان راهکارهای گوناگونی از قبیل انجام واکنش‌ها در محیط عاری از حلال،<sup>۱</sup> انجام واکنش‌ها بر بسترهای پلیمری،<sup>۲</sup> استفاده از حلال‌های فوق بحرانی،<sup>۳</sup> استفاده از مایعات یونی<sup>۴</sup> به عنوان حلال، بکارگیری حلال‌های با اتکتیک عمیق<sup>۵</sup> و ... معرفی شدند اما هیچ یک از این راهکارها به خوبی و قدرتمندی رهیافت «استفاده از آب به عنوان محیط واکنش‌های شیمیایی» نیست [۱]. فراوانی و سهولت دسترسی، قیمت بسیار کم حتی در مقایسه با ساده‌ترین حلال‌های آلی، فرآر بودن، اشتعال ناپذیری و از همه مهم‌تر سمی نبودن از ابتدایی‌ترین دلایلی هستند که استفاده از آب به عنوان محیطی برای واکنش‌های شیمیایی را بسیار توجیه‌پذیر می‌سازند. گذشته از دلایل ذکر شده، از دیدگاه شیمیایی اثرهایی از قبیل افزایش واکنش‌پذیری واکنش‌دهنده‌ها و در نتیجه افزایش سرعت برخی از واکنش‌های شیمیایی [۲] و نیز افزایش گزینش‌پذیری در برخی واکنش‌ها [۳]، در به کارگیری آب به عنوان محیط واکنش به کرات گزارش شده است. آب، این حلال بی‌نظیر که بیشترین و پیچیده‌ترین واکنش‌های شیمیایی جهان در آن صورت می‌گیرند، با ویژگی‌های منحصر به فردش می‌تواند محیط انجام بسیاری از فرآیندهایی باشد که در حال حاضر در حلال‌های خطرناک، سمی و گرانبه انجام می‌شوند و تداعی‌گر حقیقی «شیمی سبز» گردد [۴].

<sup>7</sup> Phenobarbital

<sup>8</sup> Alloxan

<sup>9</sup> Vicinal tricarbonyl compound

<sup>10</sup> Barbier reaction

<sup>11</sup> Ene reaction

<sup>1</sup> Solvent-free reactions

<sup>2</sup> Polymer-supported reactions

<sup>3</sup> Supercritical solvents

<sup>4</sup> Ionic liquids

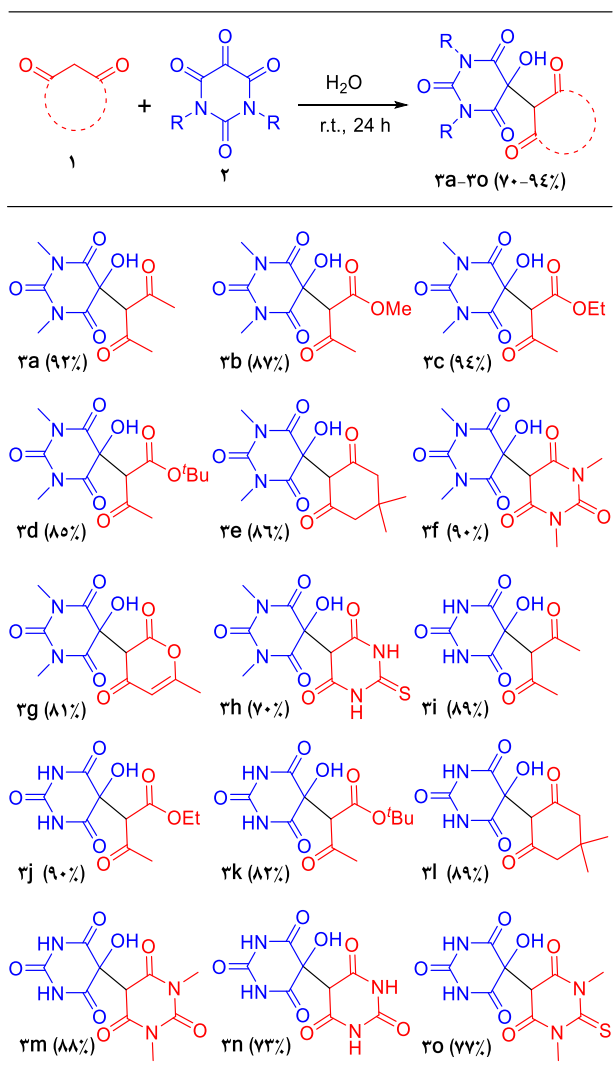
<sup>5</sup> Deep-eutectic solvents

<sup>6</sup> Barbiturates

## بحث و نتایج

پروتون هیدروکسی ظاهر می شود. در طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ظهور هفت رزونانس تیز متمایز از هم به خوبی در توافق با ساختار هیدروکسی باربیتورات ۳a است. بازده عالی (۹۲٪) واکنش سنتز ترکیب ۳a در غیاب هر گونه کاتالیز، شرایط بسیار ساده انجام واکنش و جداسازی بسیار ساده تنها با انجام یک فیلتراسیون و عدم نیاز به روشهای دشوار خالص سازی نظیر کروماتوگرافی ستونی ما را بر آن داشت همین شرایط را برای بررسی گستره و محدودیتهای این واکنش انتخاب نماییم.

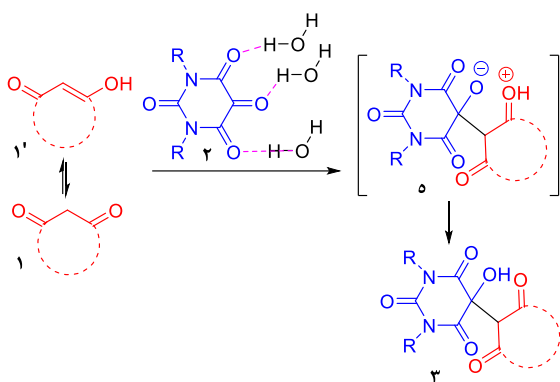
جدول ۱: سنتز فرآورده های ۲۰-۳a



اخیرا ما واکنش چند جزئی نوکلئوفیل های انامینونی نظیر بتا-آمینوآکریلات ها [۱۶]، بتا-آمینوبوتن دی اوآت ها [۱۷] و بتا-آمینوبوتنات ها [۱۸] - که به صورت درجا از واکنش آمین های آلیفاتیک و آلکین های فعال حاصل می شوند- را با مشتقات آلوکسان در محیط آبی مورد بررسی قرار دادیم. در خلال انجام کارهای فوق الذکر با جستجوی منابع در کمال تعجب دیدیم که هیچ گزارشی از انجام واکنش میان ترکیبات دارای متیلن فعال و مشتقات آلوکسان تاکنون منتشر نشده است. از اینرو با توجه به آنچه که گفته شد و در ادامه کارهای پیشین گروه تحقیقاتی ما در خصوص انجام واکنشهای آلی در محیط آبی، در این کار بر آن شدیم تا واکنش میان مشتقات آلوکسان و ترکیبات داری متیلن فعال را در آب مورد بررسی و کنکاش قرار دهیم.

در ابتدا واکنش استیل استن و با دی متیل آلوکسان در آب به عنوان واکنش مدل انتخاب شد. به این ترتیب که در دمای اتاق ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) به محلول حاصل از انحلال دی متیل الوکسان (۱ میلی مول) در آب (۵ mL) با سرنگ هاملتون مقدار (۱ میلی مول) از استیل استن افزوده شد. پیگیری روند انجام واکنش که با کروماتوگرافی لایه نازک نشان داد که پس از ۲۴ ساعت تقریبا هیچ ردی از مواد اولیه بر جا نماند. رسوب ایجاد شده از مخلوط واکنش فیلتر گردید و پس از انجام مراحل خالص سازی ساده و خشک نمودن و حصول اطمینان از خلوص آن تحت انجام آنالیزهای طیف سنجی قرار گرفت. داده های حاصل از طیف سنجی  $^1\text{H}$  NMR و  $^{13}\text{C}$  NMR و IR ساختار هیدروکسی باربیتورات ۳a را بخوبی تایید کرد. در طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب ۳a یک رزونانس یکتایی با انتگرال ۶ پروتون در جابجایی شیمیایی ۲/۴۲ ppm مربوط به متیل های دو گروه استیل ظاهر می شود. پیام مربوط به متیل های NMe به صورت یک رزونانس یکتایی تیز در جابجایی شیمیایی ۳/۳۰ ppm با انتگرال ۶ پروتون به وضوح رویت می گردد. همچنین یک پیام یکتایی با انتگرال یک پروتون در ۴/۳۳ ppm مربوط به هیدروژن گروه متین و یک رزونانس یکتایی با انتگرال یک هیدروژن در ۵/۲۳ ppm مربوط به

اگرچه مطالعات سینتیکی تعیین مکانیسم واکنش برای اینکار صورت نگرفته است اما یک سازوکار منطقی ساده برای انجام این واکنش در شمای ۲ ارائه شده است. در این مکانیسم فرم انول ترکیب ۱-۳-دی کربونیل از کربن آلفای خود به کربونیل میانی مشتق آلوکسان که بسیار فعال است - امکان فعالسازی بیشتر از طریق ایجاد پیوند هیدروژنی قوی با آب را دارد - حمله می کند. در ادامه واکنشهای تبادل پروتون (اسید-باز) میانی ایجاد شده (۵) به صورت درون مولکولی و یا با حلال آب به سهولت به ایجاد فرآورده نهایی ۳ می انجامد.

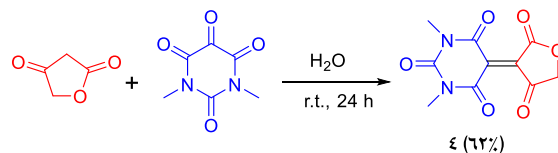


شمای ۲: سازوکار سنتز فرآورده های هیدروکسی باربیتورات ۳

### نتیجه گیری

به طور خلاصه در این پژوهش روشی سبز، سرراست و ملایم برای سنتز ترکیبات هیدروکسی باربیتورات از واکنش ترکیبات دارای متیلن فعال با مشتقات آلوکسان در دمای محیط در آب ارائه شد. از حمله مزیت‌های این روش می توان به سهولت انجام واکنش، مواد اولیه نسبتاً ارزان و در دسترس، اقتصاد اتمی ۱۳٪، عدم نیاز به کاتالیزور یا افزودنی و استفاده از آب به عنوان محیط واکنش اشاره کرد. فرآورده های هیدروکسی باربیتوراتی به دست آمده همگی جدید بوده

در ادامه کار برای بسط واکنش و بررسی گستره ی انجام و محدودیت های واکنش، از هشت ترکیب دارای متیلن فعال و دو مشتق آلوکسان استفاده شد. ترکیبات خطی دارای متیلن فعال نظیر استیل استن، متیل استواستات، اتیل استواستات، ترسیو-بوتیل استواستات هم با آلوکسان و هم با دی متیل آلوکسان فرآورده های هیدروکسی باربیتورات متناظر را به بهره های عالی حاصل نمودند. همچنین ترکیبات حلقوی دارای متیلن فعال نظیر دایمدون، باربیتوریک اسید، تیوباربیتوریک اسید، دی متیل باربیتوریک اسید و ۲-هیدروکسی-۶-متیل پیرون به خوبی از عهده انجام واکنش با آلوکسان ها برآمدند و فرآورده های مربوطه را با راندمان بالا حاصل نمودند. نکته جالب توجه در این واکنش گزینش پذیری واکنش در سنتز هیدروکسی باربیتورات ها می باشد که در هیچ موردی حتی به صورت ناچیز محصول حاصل از حذف آب که منجر به ایجاد پیوند دوگانه می شود (فرآورده ناووناگل) به دست نیامد. تنها در واکنش تترونیک اسید با دی متیل آلوکسان در آب در دمای محیط فرآورده حاصل از حذف آب بدست آمد (شمای ۲). تابحال همه تلاشهایی برای انجام مرحله آبدایی از فرآورده های ۲۰-۳۰a در حضور بازهایی نظیر تری اتیل آمین و دی اتیل آمین و دابکو<sup>۱۲</sup> و نیز اسیدهایی مثل هیدروکلریک اسید و پارا-تولون سولفونیک اسید صورت گرفت با شکست مواجه شد و همواره مخلوط پیچیده ای بدست آمد که فرآورده ی قابل شناسایی از آن جداسازی نشد.



شمای ۱: واکنش تترونیک اسید و دی متیل آلوکسان در آب

ساختار فرآورده های ۲۰-۳۰a و ۴ با تکیه بر داده های آنالیز عنصری و نتایج طیف سنجی <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR و IR به خوبی استنتاج گردید.

<sup>13</sup> Atom economy

<sup>12</sup> DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)

می شود. رسوب سفید بجا مانده در آون خلاء در دمای °C ۶۰ خشک می شود. پس از انجام مراحل شستشوی فوق الذکر، آزمون کروماتوگرافی لایه نازک (اتیل استات-نرمال هگزان ۳:۱) نشان می دهد که خلوص این رسوب برای انجام آنالیزهای شناسایی کفایت می کند.

نام، ویژگی‌های فیزیکی و داده های طیفی فر آورده ها:

**5-(2,4-Dioxopentan-3-yl)-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (3a):**

White powder (0.248g, 92%); m.p. 140-142 °C (dec.); IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3487 (O-H) 1771, 1716 and 1675 (C=O);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  2.42 (6 H, s, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.30 (6 H, s, 2  $\text{NCH}_3$ ), 4.33 (1 H, s, CH), 5.23 (1 H, s, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  205.1, 168.0, 150.3, 75.7, 67.1, 31.2, 29.1; Anal. Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$  (270.24) C 48.89, H 5.22, N 10.37%; Found C 49.06, H 5.19, N 10.32%.

**Methyl 2-(5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-3-oxobutanoate (3b):**

White powder (0.249g, 87%); m.p. 145-147 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3449 (O-H), 1758, 1749, 1699 and 1688 (C=O);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{Aceton-}d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  2.38 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.22 (6 H, s, 2  $\text{NCH}_3$ ), 3.74 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.52 (1 H, s, CH), 6.35 (1 H, s, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{Aceton-}d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  203.5, 170.0, 169.4, 168.6, 151.2, 74.2, 62.6, 53.0, 29.0, 28.9; Anal. Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$  (286.24) C 46.16, H 4.93, N 9.79%; Found C 46.32, H 4.87, N 9.81%.

**Ethyl 2-(5-hydroxy-1,3dimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-3-oxobutanoate (3c):**

White powder (0.282, 94%), m.p. 153-155 °C

و شامل بلوک های ساختمانی<sup>۱۴</sup> ارزشمندی از دیدگاه سنتزی و خواص زیست شناختی هستند که پژوهشهای بیشتر در این خصوص در گروه تحقیقاتی ما در حال انجام است.

**بخش تجربی**

**مواد و دستگاه های مورد استفاده:**

تمامی ترکیبهای شیمیایی و حلالهای استفاده در اینکار از شرکتهای Merck و Sigma-Aldrich تهیه شدند و بدون خلص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. همه طیفهای  $^1\text{H NMR}$  و  $^{13}\text{C NMR}$  در دستگاه Bruker AMX-300 به ترتیب در فرکانسهای ۳۰۰ و ۷۵ مگاهرتز در حلالهای  $\text{CDCl}_3$  یا  $\text{Aceton-}d_6$  یا  $\text{DMSO-}d_6$  در حضور TMS به عنوان استاندارد داخلی ثبت شدند. طیف IR نمونه ها از قرص KBr آنها در دستگاه طیف سنج Bruker Equinox-55 ثبت گردید. نقطه ذوب فر آورده ها با دستگاه Buchi 535 اندازه گیری شد. آزمون های کروماتوگرافی لایه نازک بر ورقهای آلومینیومی سیلیکاژل UV-254 انجام شد.

**روش عمومی سنتز هیدروکسی باربیتورات ها:**

در دمای محیط (۲۵ °C) در یک بالن ته گرد ۲۰ میلی لیتری مجهز به مگنت، مقدار ۱ میلی مول از مشتق آلوکسان در ۵ میلی لیتر آب مقطر حل می شود. به محلول حاصل مقدار ۱ میلی مول از ترکیب دارای متیلن فعال افزوده می شود و مخلوط حاصل در دمای اتاق به مدت ۲۴ ساعت با همزن مغناطیسی بهمزده می شود. پس از این زمان روند تکمیل شدن واکنش با آزمون کروماتوگرافی لایه نازک به مخلوط حلال های اتیل استات-نرمال هگزان بررسی می شود و از تکمیل شدن واکنش اطمینان حاصل می شود. سپس مخلوط حاصل روی قیف شیشه ایی (سینتر گلس) صاف می شود و رسوب روی سینتر دو بار با ۵ میلی لیتر آب مقطر شسته شده و با تحت خلاء آب از رسوب حذف می شود و سپس رسوب بجا مانده روی سینتر با ۵ میلی لیتر دی اتیل اتر شستشو داده

<sup>14</sup> Building blocks

**2,2',4,4',6,6'(1H,1'H,3H,3'H,5H,5'H)-hexaone (3f):**

White powder (0.294, 90%); m.p. 190-192 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3487 (O-H), 1772, 1723, 1677 and 1655 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  3.26 (12 H, s, 4 NCH<sub>3</sub>), 5.65 (1 H, s, CH), 6.84 (1 H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  167.6, 165.2, 150.3, 150.2, 56.4, 51.7, 29.2, 29.1; Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (326.26) C 44.18, H 4.33, N 17.17%; Found C 44.26, H 4.30, N 17.21%.

**5-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-(6-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyran-3-yl)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (3g):**

White powder (0.240, 81%); m.p. 210-212 °C (dec), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446 (O-H), 1752, 1749, 1699 and 1688 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  2.20 (3 H, d,  $^4J_{\text{HH}}=0.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 3.15 (6 H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.41 (1 H, s, CH), 4.82 (1 H, s, OH), 5.72 (1 H, q,  $^4J_{\text{HH}}=0.6$  Hz, CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  198.8, 180.1, 170.5, 170.2, 149.0, 110.5, 89.9, 66.2, 29.9, 24.3; Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (296.23) C 48.65, H 4.08, N 9.46%; Found C 48.81, H 4.07, N 9.50%.

**5-Hydroxy-1,3-dimethyl-2'-thioxodihydro-[5,5'-bipyrimidine]-2,4,4',6,6'(1H,1'H,3H,5H,5'H)-pentaone (3h):**

White powder (0.220, 70%); m.p. 221-223 °C (dec), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3220 (O-H), 1724, 1679 and 1632 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  3.26 (6 H, s, 2 NCH<sub>3</sub>), 4.41 (1 H, s, CH), 4.96 (1 H, s, CH), 5.65 (1 H, s, OH), 10.18 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  190.2, 167.7, 165.3, 150.3, 56.4, 51.7, 29.1; Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (314.27) C 38.22, H 3.21, N 17.83%; Found C 38.07, H 3.26, N 17.75%.

(dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3451 (OH), 1760, 1749, 1703 and 1688 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  1.37 (3 H, t,  $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 3.31 and 3.32 (6 H, 2 s, 2 NCH<sub>3</sub>), 4.39 (2 H, q,  $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.43 (1 H, s, CH), 5.92 (1 H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  207.9, 170.1, 158.4, 151.7, 81.1, 71.4, 71.3, 50.7, 28.7, 24.7; Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (300.26) C 48.00, H 5.37, N 9.33%; Found C 47.88, H 5.30, N 9.27%.

**Tert-butyl 2-(5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-3-oxobutanoate (3d):**

White powder (0.279, 85%), m.p. 170-172 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3251 (O-H), 1724, 1686, 1646 and 1601 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  2.17 (9 H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.19 (3 H, s, CH<sub>3</sub>C=O), 3.33 (6 H, s, 2 NCH<sub>3</sub>), 3.51 (1 H, s, CH), 4.8r (1 H, br s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  206.5, 169.0, 156.8, 150.5, 70.9, 63.7, 51.4, 29.6, 28.9, 25.0; Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (328.32) C 51.22, H 6.14, N 8.53%; Found C 51.40, H 6.10, N 8.46%.

**5-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyl)-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (3e):**

White powder (0.267, 86%); m.p. 202-204 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250 (O-H), 1717, 1678 and 1633 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  1.07 (6 H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 (4 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.20 (1 H, s, CH), 3.27 (6 H, s, 2 NCH<sub>3</sub>), 4.40 (1 H, br s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>, 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  205.5, 171.7, 146.0, 80.3, 70.3, 63.9, 30.4, 28.0, 24.7; Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (310.30) C 54.19, H 5.85, N 9.03%; Found C 53.98, H 5.79, N 8.87%.

**5-Hydroxy-1,1',3,3'-tetramethyl-(5,5'-bipyrimidine)-**

**5-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyl)-5-hydroxypyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione (3l):**

Yellow powder (0.251, 89%); m.p. 196-198 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3238 (O-H), 1725, 1715 and 1638 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  1.07 (6 H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.28 (4 H, s, 2 CH<sub>2</sub>), 3.28 (1 H, s, OH), 3.74 (1 H, s, CH), 10.19 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  190.5, 170.0, 150.0, 90.0, 76.2, 54.3, 28.3, 28.0; Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (282.25) C 51.07, H 5.00, N 9.93%; Found C 50.88, H 5.05, N 9.89%.

**5'-Hydroxy-1,3-dimethyl-[5,5'bipyrimidine]-2,2',4,4',6,6'(1H,1'H,3H,3'H,5H,5'H)-hexaone (3m):**

White powder (0.263, 88%); m.p. 199-201 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3249 (O-H), 1745, 1716, 1674 and 1659 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  3.25 (6 H, s, 2 NCH<sub>3</sub>), 4.92 (1 H, s, CH), 7.56 (1 H, s, OH), 10.58 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  169.5, 169.2, 151.5, 149.4, 75.6, 47.5, 28.9, 28.8; Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (298.21) C 40.28, H 3.38, N 18.79%; Found C 40.42, H 3.35, N 18.84%.

**5-Hydroxy-[5,5'-bipyrimidine]-2,2',4,4',6,6'(1H,1'H,3H,3'H,5H,5'H)-hexaone (3n):**

White powder (0.198, 73%); m.p. 155-157 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3389 (N-H), 3221 (O-H), 1756 and 1721 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  4.92 (1 H, s, CH), 5.37 (1 H, s, OH), 10.64 (2 H, s, 2 NH), 10.85 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  170.0, 166.1, 155.7, 150.1, 110.7, 74.6; Anal. Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (270.15) C 35.57, H 2.24, N 20.74%; Found C 35.46, H 2.20, N 20.80%.

**5-(2,4-Dioxopentan-3-yl)-5-hydroxypyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)trione (3i):**

White powder (0.215, 89%); m.p. 131-133 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3276 (O-H), 1748, 1700 and 1684 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (6 H, s, 2 CH<sub>3</sub>), 4.75 (1 H, s, CH), 6.69 (1 H, s, OH), 10.35 (2 H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  205.9, 170.2, 149.7, 73.8, 70.0, 31.3; Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (242.18) C 44.63, H 4.16, N 11.57%; Found C 44.79, H 4.12, N 11.62%.

**Ethyl 2-(5-hydroxy-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-3-oxobutanoate (3j):**

White powder (0.245, 90%); m.p. 148-150 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3328 (O-H), 1721 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  1.25 (3 H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 4.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.27 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 3.45 (1 H, s, OH), 3.72 (1 H, s, CH), 4.22 (2 H, q,  $^3J_{\text{HH}} = 4.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 10.20 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  205.9, 170.9, 170.3, 149.8, 91.4, 70.7, 62.0, 25.6, 18.1; Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (272.21) C 44.12, H 4.44, N 10.29%; Found C 43.96, H 4.49, N 10.31%.

**Tert-butyl 2-(5-hydroxy-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-3-oxobutanoate (3k):**

White powder (0.246, 82%); m.p. 162-164 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200 (NH), 3195 (OH), 1772, 1727 and 1693 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  2.13 (9 H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.51 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 4.31 (1 H, s, OH), 4.34 (1 H, s, CH), 10.23 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  207.8, 170.9, 167.1, 150.0, 89.0, 80.0, 71.0, 34.7, 29.2; Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (300.26) C 48.00, H 5.37, N 9.33%; Found C 47.85, H 5.35, N 9.29%.

[5] Lopez-Munoz, F.; Ucha-Udabe, R.; Alamo, C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **2005**, *1*, 329-343.

[6] Kwan, P.; Brodie, M. J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review, *Epilepsia*, **2004**, *45*, 1141-1149.

[7] a) Rubin, M. B.; Gleiter, R., The chemistry of vicinal polycarbonyl compounds, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1121-1164. b) Hansen, D. B.; Joullie, M. M. The development of novel ninhydrin analogues, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 408-417. c) Schank, K.; Lieder, R.; Lick, C.; Glock, R., Chemie freier cyclischer vicinaler tricarbonyl-verbindungen ('1,2,3-trione') teil 2. redox-reaktionen von 1,2,3-trionen mit en-1,2-diolen ('reduktionen'), 2-alkoxy-en-1-olen, en-1,2-diaminen und verwandten spezies, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 869-924. d) Rubin, M. B., Chemistry of vicinal polyketones, *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 177-202. [8] Lagoja, I. M., Pyrimidine as constituent of natural biological active compounds, *Chem. Biodivers.*, **2005**, *2*, 1-50.

[9] Gong, J. H.; Lee, K. Y.; Son, J. S.; Kim, J. N., Indium Mediated Barbier Reaction of Ninhydrin and Isatin, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, *24*, 507-510.

[10] Gill, G. B.; Idris, M. S. H., Thermal ene reactions of alloxan and 1,3-dimethylalloxan, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 219-234.

[11] Wake, S.; Mawatari, T.; Otsuji, Y.; Imoto, E., The photochemistry of heterocyclic compounds. IV. The mechanism of the photodecomposition of alloxan monohydrate. The effect of solvents, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 2202-2206.

[12] Ahadi, S.; Abaszadeh, M.; Khavasi, H. R.; Bazgir, A., An efficient three-component synthesis of new barbiturate salts, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2906-2916.

**5-Hydroxy-2'-thioxodihydro-[5,5'-bipyrimidine]-2,4,4',6,6'(1H,1'H,3H,5H,5'H)-pentaone (3o):**

White powder (0.220, 77%); m.p. 166-168 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3268 (N-H), 3221 (O-H), 1756, 1721 and 1628 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  4.92 (1 H, s, CH), 5.31 (1 H, s, OH), 10.19 (2 H, s, 2 NH), 10.85 (2 H, s, 2 NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  190.7, 170.0, 166.1, 156.7, 110.7, 74.6; Anal. Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  (286.21) C 33.57, H 2.11, N 19.58%; Found C 33.69, H 2.14, N 19.50%.

**5-(2,4-Dioxodihydrofuran-3(2H)-ylidene)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (4):**

White powder (0.157, 62%); m.p. 149-151 °C (dec.), IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1832, 1750, 1721, 1707 and 1681 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 300.1 MHz):  $\delta_{\text{H}}$  3.27 (6 H, s, 2  $\text{NCH}_3$ ), 5.10 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 75.5 MHz):  $\delta_{\text{C}}$  173.1, 158.2, 145.9, 138.2, 134.2, 69.9, 29.3; Anal. Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_6$  (252.18) C 47.63, H 3.20, N 11.11%; Found C 47.50, H 3.26, N 11.08%

منابع

[1] Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Paula S. Branco, P. S.; Varma, R. S., Benign by design: catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 5522-5551.

[2] Zuo, Y.-J.; Qu, J., How does aqueous solubility of organic reactant affect a water-promoted reaction?, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6832-6839.

[3] Klijin, J. E.; Engberts, J. B. F. N. Fast reactions 'on water', *Nature*, **2005**, *435*, 746-747.

[4] Marc-Olivier Simon, M.-O.; Chao-Jun Li, C.-J., Green chemistry oriented organic synthesis in water, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1415-1427.



- [13] Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M. R., Quantitative cascade condensations between *o*-phenylenediamines and 1,2-dicarbonyl compounds without production of wastes, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1368-1373.
- [14] Singh, R.; Geetanjali, Synthesis of selected novel covalently linked flavoquinolones, *Synthesis* **2005**, 2315-2320.
- [15] Xue, L.-Y.; Jiang, B.; Tu, M.-S.; Tu, S.-J., A new and efficient domino strategy to indole derivatives synthesis and its C3-bisfunctionalization, *Tet. Lett.*, **2012**, 53, 6611-6614.
- [16] Teimouri, M. B.; Abbasi, T.; Mivehchi, H., Novel multicomponent reactions of primary amines and alkyl propiolates with alloxan derivatives in water, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10425-10430.
- [17] Teimouri, M. B.; Abbasi, T.; Khavasi, H. R., Multicomponent tandem synthesis of oxospirobicyclic butenolidobarbiturates, *J. Chem. Res.*, **2010**, 310-314.
- [18] Teimouri, M. B.; Abbasi, T.; Yavari, I.; Bikas, R.; Synthesis of spiro oxazolidinedione analogues based on tandem multicyclizations of 1,3-dimethylalloxan and enaminones in water, *Synlett*, **2021**, 32, 621-625.