

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقاتی از فتالازین به عنوان داروی احتمالی با استفاده از کاتالیزگر

نانو بوهمیت

نگارش:

سیده آمنه هادی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

شهریور ۱۳۹۱

تقدیم به:

شمع فروزان زندگی، پدر بزرگوارم

سرچشمه جوشان مهر، مادر فداکارم

خدایا تو را سپاس

خدایا تو را سپاس به خاطر توفیق آگاهی که به من عطا کردی. خدایا به من قدرتی عطا کن که به استقبال آینده‌ای روشن پیش روم، صبر مرحمت فرما تا در سختی‌های روزگار همواره بکوشم. با توجه به عنایات خاصه خداوند متعال، مساعدت و یاری خانواده عزیز، اساتید بزرگوار و دوستان مهربانم، اکنون که پایان نامه خود را به پایان رسانده‌ام برخود لازم می‌دانم تا مراتب تشکر و قدردانی خود را ابراز نموده و کمال تشکر و امتنان را دارم.

در ابتدا پدرم که همواره بهترین مشوقم بوده است. مادرم که محکم‌ترین تکیه‌گاه زندگی‌ام است. و برادرم که محبت‌های بی دریغش هرگز فراموش نمی‌شود.

استاد ارجمند و بزرگوار آقای دکتر محمد باخرد و استاد مشاور گرانقدر آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که با راهنمایی‌های ارزنده، زحمات بی‌دریغ و تلاش‌های بی‌وقفه‌اشان ره‌گشای اینجانب بودند.

همچنین تشکر ویژه از اساتید گرامی جناب آقای دکتر علی کیوانلو، جناب آقای دکتر سید علینقی طاهری، جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان و جناب آقای دکتر میرزایی برای تمام حمایت‌ها و راهنمایی‌هایی که نسبت به اینجانب ارزانی داشتند.

از آقایان مهندس کلی و مهندس مومنی، که طی این مدت از هیچ‌گونه کمکی دریغ نکردند، کمال تشکر را دارم.

و در نهایت دوستانم: مینا امیدیان، معصومه سیاوشی، المیرا جامی الاحمدی، آتنا سوزنی، الهه ایمانی‌فر، سمیه حبیبی، سعیده میرزایی و راحله دوستی و کلیه عزیزانی که یار و همراه من بودن صمیمانه سپاسگزارم.

تعهد نامه

اینجانب سیده آمنه هادی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقاتی از فتالازین به عنوان داروی احتمالی با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت تحت راهنمایی دکتر محمد باخرد متعهد می شوم .

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

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

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

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

چکیده

در این تحقیق سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اونا با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت گزارش می‌گردد. از تراکم سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک با مالونیتریل و فتال‌هیدرازید در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال در دمای 120°C ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اونا با بهره بالا سنتز گردیدند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی تأیید گردید.

از ویژگی‌های این روش بهره بالا، شرایط ملایم، تک ظرفی بودن، قابل بازیافت بودن کاتالیزگر و جداسازی آسان آن از محصول می‌باشد.

کلمات کلیدی: تراکم سه جزئی، پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین، نانو بوهمیت، بدون حلال

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول : مقدمه	
۱-۱ شیمی پیرازولوفتالازین ها.....	۲
۱-۱-۱ پیرازولوفتالازین ها.....	۲
۱-۱-۲ خواص بیولوژیک مشتقات فتال هیدرازید.....	۲
۱-۱-۳ روش های سنتزی پیرازولو [b-۲,۱] فتالازین و مشتقات آن.....	۸
۱-۱-۴ نانو بوهمیت و کاربردهای آن.....	۱۰
فصل دوم: بحث و بررسی نتایج	
۲-۱ بحث و بررسی نتایج.....	۱۳
۲-۲ سنتز نانو بوهمیت.....	۱۳
۲-۳ بهینه نمودن شرایط واکنش.....	۱۴

۴-۲ سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۲,۱]فتالازین-۵,۱۰-دی اون با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت.....۱۶

۵-۲ مکانیسم واکنش۱۸

۶-۲ بازیافت نانو بوهمیت۱۸

۷-۲ شواهد طیفی مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۲,۱]فتالازین-۵,۱۰-دی اون۱۹

۸-۲ نتیجه گیری۲۱

۹-۲ آینده نگری۲۲

فصل سوم: بخش تجربی

۱-۳ بخش تجربی۲۴

۲-۳ دستگاه ها۲۴

۳-۳ مواد اولیه۲۴

۴-۳ تهیه ی کاتالیزگر نانو بوهمیت۲۵

۴-۳-۱ تهیه ی آلومینیوم ۲-بوتوکسید۲۵

۴-۳-۲ آبکافت هیدروترمال آلومینیوم ۲-بوتوکسید۲۵

۵-۳ تهیه ی مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۲,۱]فتالازین-۵,۱۰-دی اون۲۵

مراجع۲۸

ضمیمه۳۱

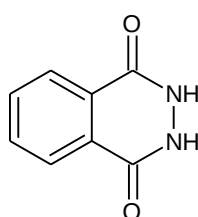
فصل اول

مقدمه

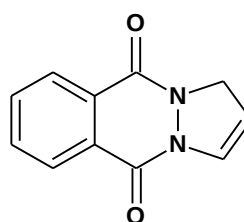
۱-۱ شیمی پیرازولوفتالازین‌ها

۱-۱-۱ پیرازولوفتالازین

فتال‌هیدرازید (۲،۳-دی‌هیدرو-۱،۴-فتالازین‌دی‌اون) (۱) یک ترکیب هتروسیکل دارای دو پروتون (NH) نسبتاً اسیدی جالب توجه می‌باشد که با استفاده از این مزیت مشتقات پیرازولوفتالازین چند عاملی ۱H-پیرازولو [b-۱،۲]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون (۲) سنتز شده‌اند [۱].



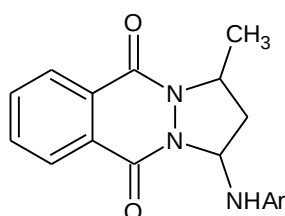
(۱)



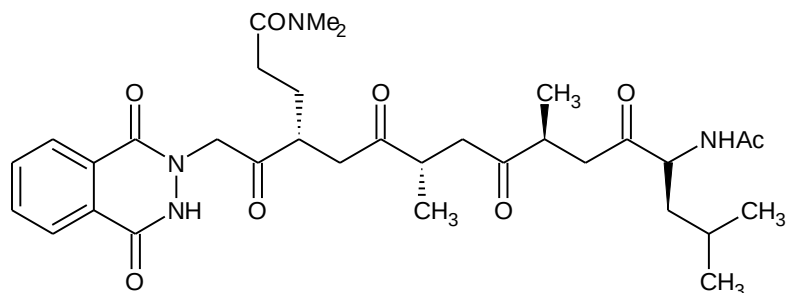
(۲)

۱-۱-۲ خواص بیولوژیکی مشتقات فتال‌هیدرازید

ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن به طور گسترده در طبیعت وجود دارند و کاربرد آن‌ها به خاطر فعالیت بیولوژیکی دارویی، صنعتی و کشاورزی باعث افزایش اهمیت این ترکیبات شده است [۲]. از میان ترکیبات هتروسیکلی شامل نیتروژن، هتروسیکل‌هایی که به پل هیدارزینی جوش خورده‌اند دارای خواصی از جمله ضد التهاب (۳) [۳]، ضد سرطان [۴]، مهار کننده HAV 3C (۴) [۵] و ضد قارچ [۶] می‌باشند.



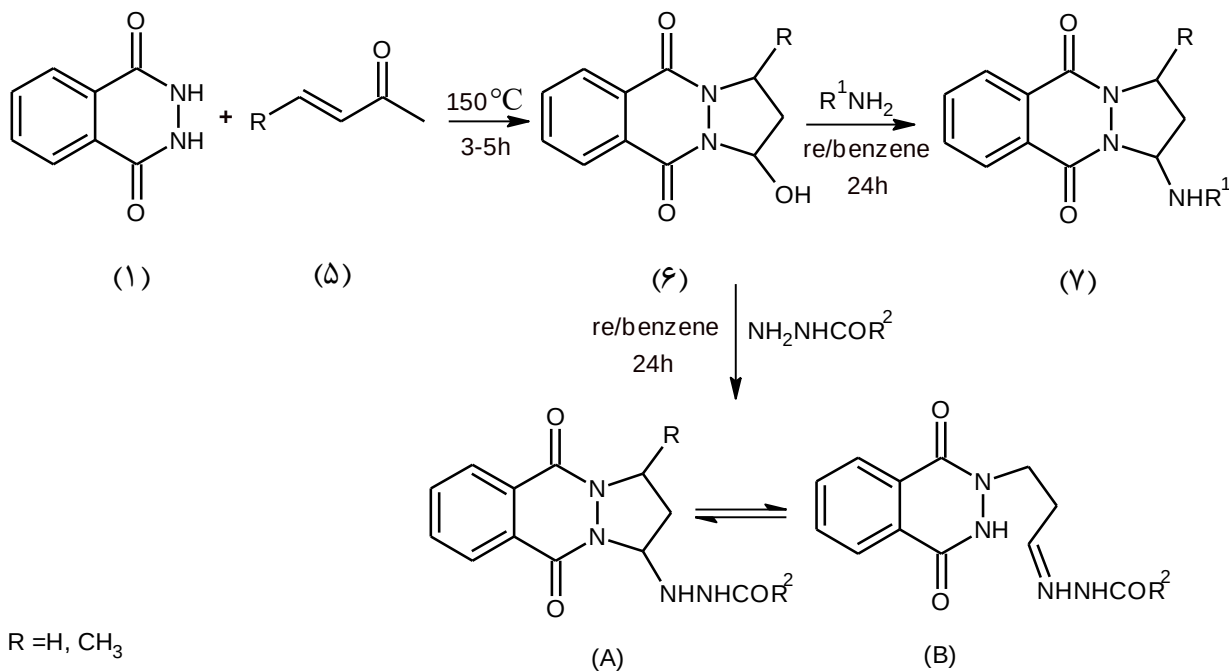
(۳)



(۴)

۱-۳ روش‌های سنتزی پیرازولو [b-۱,۲] فتالازین ومشتقات آن

در سال ۲۰۰۲، سین‌کونن^۱ و همکارانش از واکنش ترکیبات کربونیل β,α غیراشباع (۵) و فتال-هیدرازید (۱)، مشتقات ۱-هیدروکسی (۶)، ۱-آمینو (۷)، ۱-هیدرازونو (A) ۲,۳-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو [b-۱,۲] فتالازین-۵,۱۰-دی‌اون را سنتز کردند که از این ترکیبات برای تهیه‌ی داروی ضد التهاب (۳) استفاده می‌شود [۷].

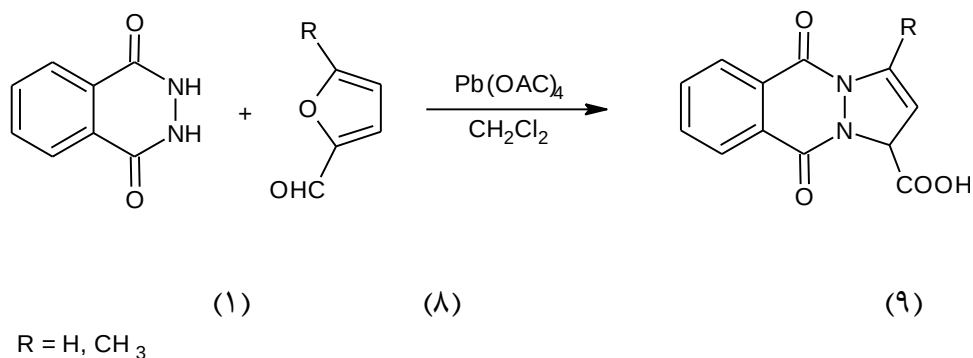


R = H, CH₃

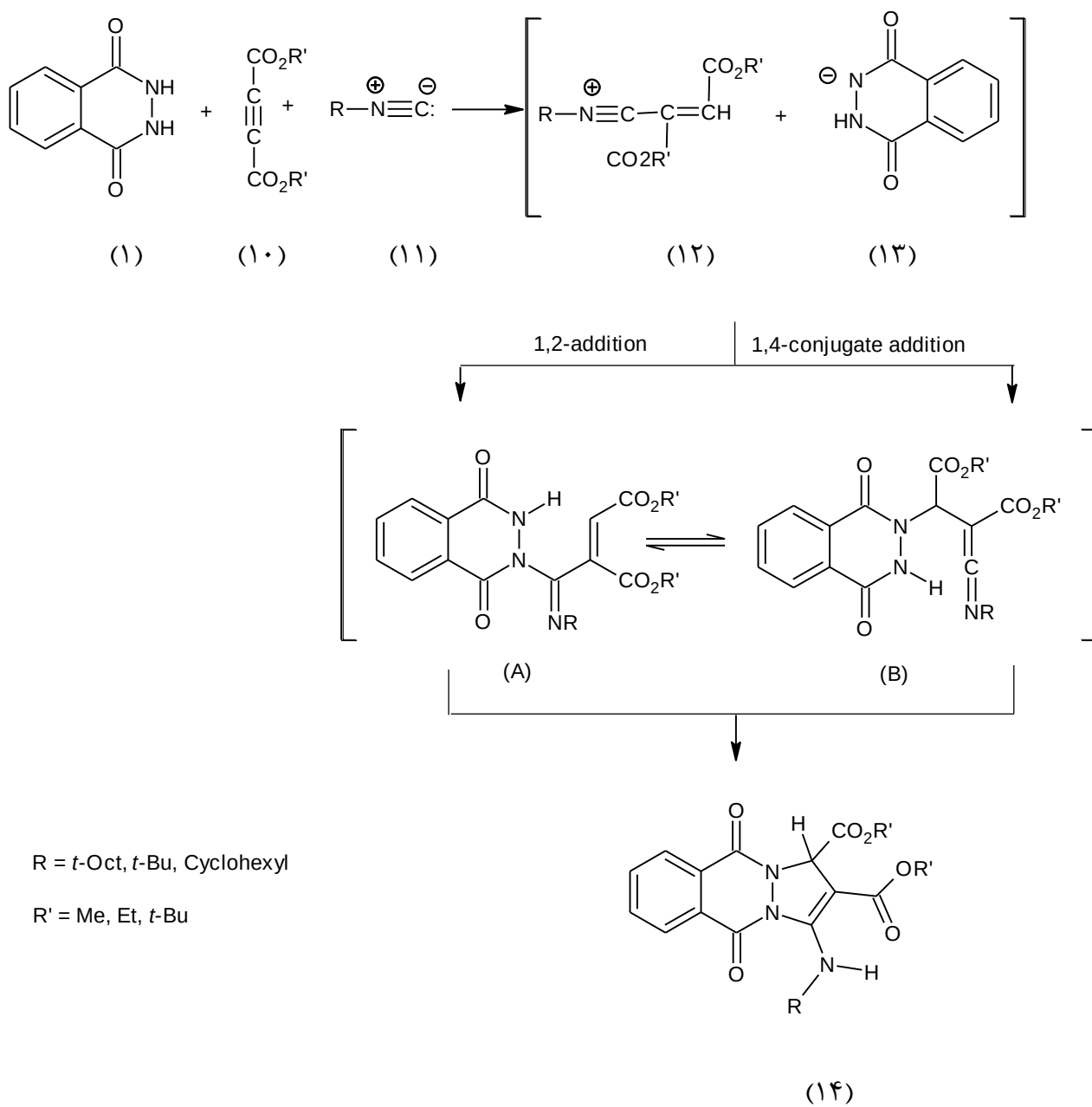
R¹ = C₆H₅CH₂, C₆H₅, C₆H₅OCH₃, -n, C₆H₅Cl -n

R² = H, C₆H₅, CH₂CN

همچنین اکسایش فتال هیدرازید (۱) با استفاده از تترااستات سرب در حضور مشتقات فورفورانل (۸) در متیلن کلرید ترکیب ۵،۱۰-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱-کربوکسیلیک اسید (۹) را تولید می کند [۸].



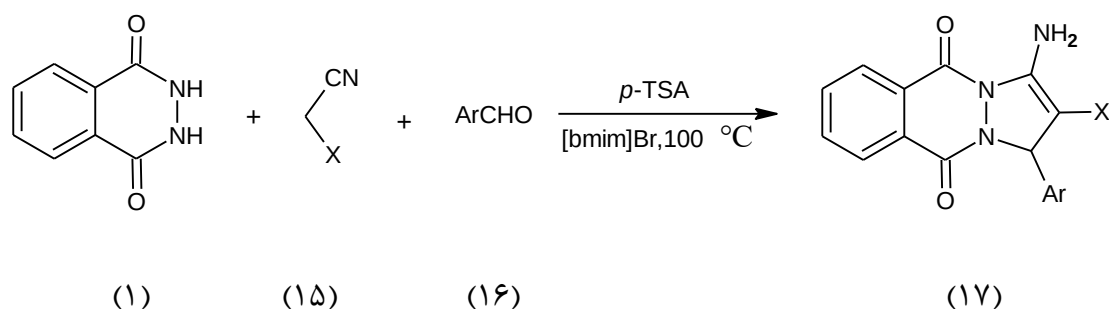
در سال ۲۰۰۶ مشتقات دی آلکیل-۳-(آلکیل آمینو)-۵،۱۰-دی اکسو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱،۲-دی کربوکسیلاتها (۱۴) از تراکم سه جزئی دی آلکیل کربوکسیلات (۱۰) با آلکیل ایزوسیانیید (۱۱) در حضور فتال هیدرازید (۱) در حلال استون خشک، دمای اتاق و طی ۴۸ ساعت سنتز شده است. مکانیسم پیشنهادی این واکنش شامل افزایش نوکلئوفیلی آلکیل ایزوسیانیدها به دی آلکیل-استیلن دی کربوکسیلاتهای دارای کمبود الکترون است که یک حد واسط جفت یونی بسیار فعال تولید می کند که به وسیله ی NH اسیدی فتال هیدرازید، پروتون دار شده و کاتیون وینیل ایزونیترولیوم (۱۲) را به وجود می آورد. این کاتیون می تواند دست خوش واکنش های افزایشی با اتم نیتروژن باز مزدوج NH اسیدی (۱۳) شده و براساس دو مکان الکتروفیلی موجود (افزایش ۱ و ۲ و افزایش مزدوج ۱ و ۴) دو حد واسط (A) و (B) که در حال تعادل با هم هستند را ایجاد و در نهایت ترکیب (۱۴) را به وجود آورد [۹].



در سال ۲۰۰۸، از تراکم سه جزئی مالونونیتریل یا آلکیل سیانواستات (۱۵)، آلدهیدها (۱۶) و فتال هیدرازید (۱) با یک روش ساده و تک ظرفی^۱ مشتقات ۱H-پیرازولو[۱،۲-*b*]فتالازین-۱۰،۵-دی اون (۱۷) با

^۱ one-pot

بهره بالا سنتز شده است. در این روش از مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیوم برمید^۱ به عنوان حلال و پاراتولئن‌سولفونیک اسید^۲ به عنوان کاتالیزگر استفاده شده است. به جز آلدهیدهای آلیفاتیک، در این روش آلدهیدهای آروماتیک الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده هر دو واکنش پذیری خوبی دارند [۱۰].



X = CN, CO₂Et

Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄

همچنین ترکیب (۱۷) با استفاده از تابش‌دهی فراصوت^۳ در دمای ۵۰ °C و حلال اتانول با بهره‌ی بالا در زمان کوتاه‌تری سنتز گردیده است. در این واکنش از تری‌اتیل‌آمین (۲۰ mol%) به عنوان یک کاتالیزگر در دسترس و ارزان استفاده شده است [۱۱].

ترکیب ۲H-ایندازولو [b-۲,۱]فتالازین-تری‌اون از دیگر مشتقات فتال‌هیدرازید است که به صورت واکنش‌های چند جزئی در سال‌های اخیر با روش‌های مختلف سنتز شده است. در این سری از واکنش‌ها، تراکم سه جزئی ۱,۳-دی‌کتون‌ها (۱۸)، آلدهیدها (۱۶) و فتال‌هیدرازید (۱) با استفاده از خاصیت نوکلئوفیلی پروتون‌های NH فتال‌هیدرازید پیش می‌رود.

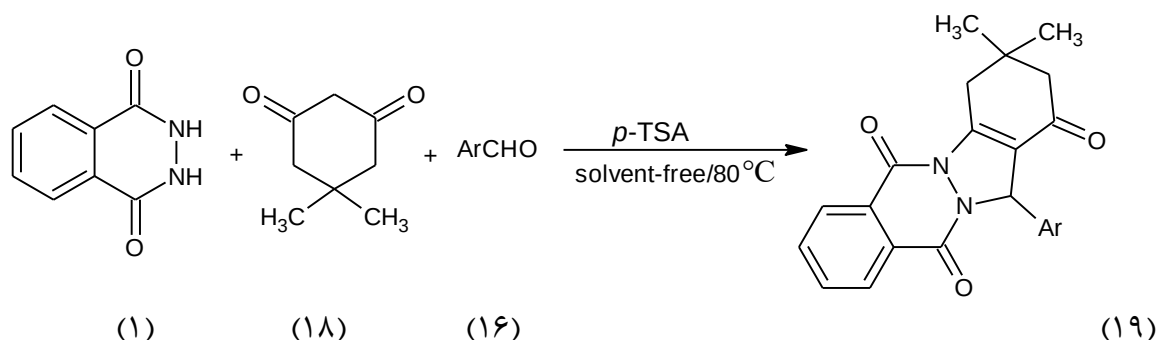
در سال ۲۰۰۸، مشتقات جدیدی از ۳,۴-دی‌هیدرو-۳,۳-دی‌متیل-۱۳-آریل-۲H-ایندازولو [۲,۱-b]-ftalazine-۱,۶,۱۱-tri-اون (۱۳H) (۱۹)، تحت شرایط بدون حلال در دمای ۸۰ °C با استفاده از p-TSA به

۱-[bmim]Br

۲-p-TSA

2-ultrasonic irradiation

عنوان کاتالیزگر به وسیله‌ی تراکم حلقه‌زایی دی‌مدون (۱۸)، آلدهیدهای آروماتیک (۱۶) و فتال‌هیدرازید (۱) سنتز گردیده است [۱۲].



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄

در روشی دیگر از سلیکاسولفوریک اسید به عنوان کاتالیزگر اسیدی جامد قابل بازیافت تحت شرایط بدون حلال و دمای ۱۰۰ °C برای سنتز ترکیب (۱۹) استفاده شده است که زمان کوتاه‌تر با بهره‌ی بالا را به همراه دارد [۱۳].

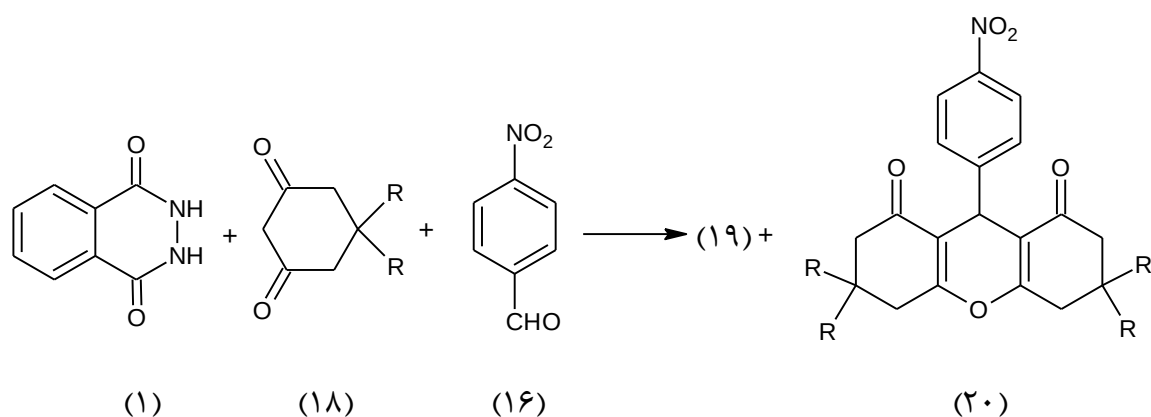
در سال ۲۰۱۰، روش دیگری برای سنتز ترکیب (۱۹) معرفی شده است. واکنش تحت شرایط بدون حلال و دمای ۱۰۰ °C انجام می‌شود که در آن از سیانوریک کلرید^۱ (۳ mol%) به عنوان کاتالیزگر به همراه آب استفاده شده است. در طی واکنش، سیانوریک کلرید به سیانوریک اسید تبدیل می‌شود، که محلول در آب بوده و بوسیله شستشو با آب خارج می‌شود. در دسترس بودن، ارزانی و آسان خارج شدن کاتالیزگر و همچنین بهره‌ی بالا و سریع بودن واکنش از مزیت‌های این روش است [۱۴].

در سال ۲۰۱۱، نیز ترکیب (۱۹) با استفاده از ید مولکولی به عنوان کاتالیزگر در حلال اتانول تحت شرایط رفلاکس سنتز گردید [۱۵]. لازم به ذکر است که ید به عنوان یک اسید لویس ملایم در سال‌های اخیر

^۱ - TCT

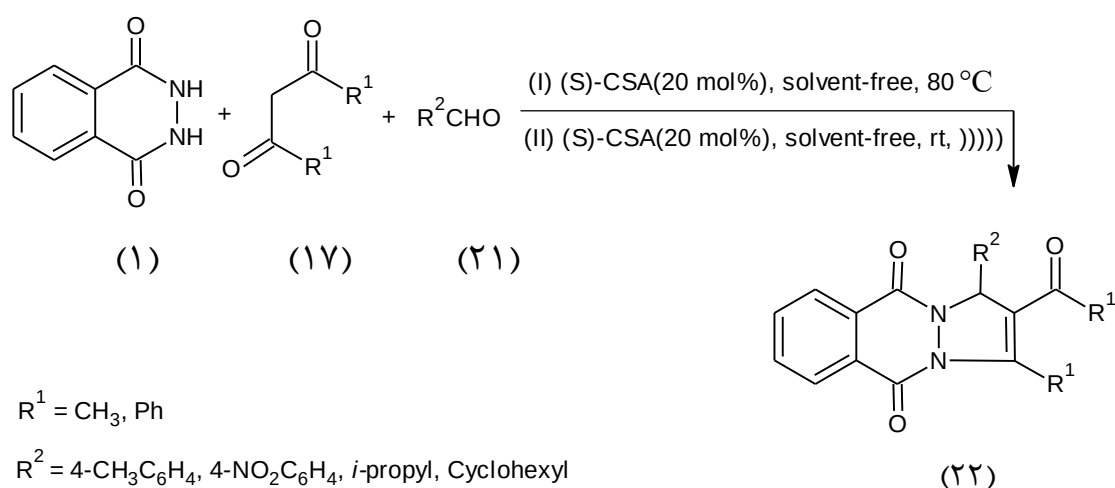
برای سنتز ترکیبات آلی به خاطر ارزانی، در دسترس بودن، گزینش پذیری و بهره‌ی بالا در تولید، مورد توجه قرار گرفته است [۱۶].

از دیگر روش‌های گزارش شده برای سنتز ترکیب (۱۹) استفاده از تابش‌دهی فراصوت است. این واکنش سه جزئی، تک ظرفی و بدون حلال بوده و کامفورسولفیک اسید^۱ نقش کاتالیزگر را دارد. مزیت این روش کوتاه شدن زمان واکنش، حذف حلال‌های سمی، ملایم شدن شرایط واکنش است. کامفورسولفیک اسید نقش مؤثری در حذف محصول جانبی (۲۰) دارد.

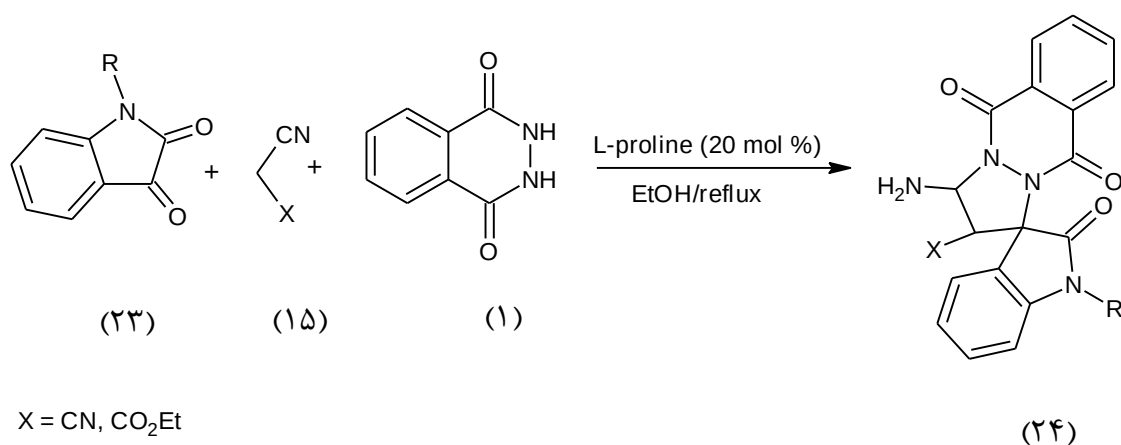


همچنین در این گزارش برای سنتز ترکیب (۱۹) شرایط بدون حلال و دمای 80°C نیز بررسی شده که نتایج حاصل به خوبی روش اول است.

در ادامه این گزارش، مشتقات جدیدی از ۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون نیز با استفاده از تابش‌دهی فراصوت و روش بدون حلال سنتز گردیده است. به این صورت که از تراکم سه جزئی ۱،۳-دی‌کتون‌ها (۱۷) و آلدهیدها (۲۱) در حضور فتال‌هیدرازید ترکیب (۲۲) تهیه شده است [۱۷].



در سال ۲۰۰۹ ترکیب جدیدی از پیرازولوفتالازین‌ها برای اولین بار با نام کلی پیرازولوفتالازین اسپرو-۳-اکسایندول‌ها سنتز شده است. سیستم‌های اسپرواکسایندول ساختار هسته‌ای بسیاری از عوامل دارویی و آکالوئیدهای طبیعی هستند [۱۸ و ۱۹]. در این روش ساده و کارآمد، L-پرولین^۱ به عنوان یک کاتالیزگر مؤثر مورد استفاده قرار گرفته است. در این روش با استفاده از واکنش تک ظرفی تراکم سه جزئی ایزاتین‌ها (۲۳)، مالونیتریل یا آلکیل‌سیانواستات (۱۵) و فتال‌هیدرازید (۱) در حلال اتانول تحت شرایط رفلاکس ترکیب (۲۴) سنتز شده است [۲۰].



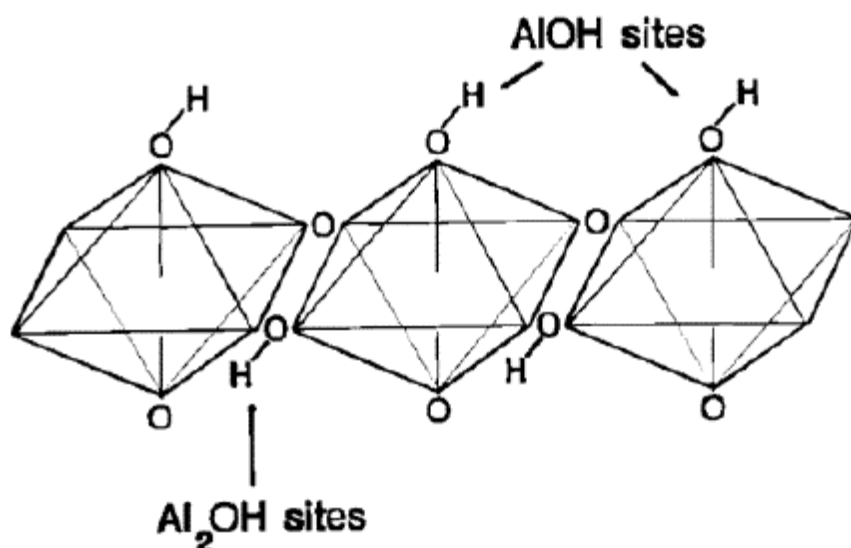
^۱-L-proline

در سال ۲۰۱۱، در روشی دیگر براساس واکنش‌های چند جزئی، ترکیب (۲۴) با استفاده از نیکل کلرید به عنوان کاتالیزگر و حلال پلی‌اتیلن‌گلیکول در دمای 100°C با بهره‌ی بالا سنتز گردیده است [۲۱]. از مزیت‌های این روش استفاده از پلی‌اتیلن‌گلیکول به عنوان حلالی ارزان، غیر فرار، از لحاظ حرارتی پایدار و از نظر بیولوژیکی سازگار با محیط زیست است و واکنش‌هایی نظیر افزایش [۲۲]، جایگزینی [۲۳]، جفت شدن [۲۴]، کاهش [۲۵] و اکسیداسیون [۲۶] را در شرایط ملایم پیش می‌برد.

۱-۴ نانو بوهمیت و کاربردهای آن

مواد در ابعاد نانو به خاطر مساحت سطح بالا و شکل ظاهری واکنش‌پذیر به عنوان کاتالیزگر برای واکنش‌های آلی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۷]. اصلی‌ترین مزیت مواد نانو کارایی بالا، سرعت واکنش بالا و بازیافت آسان آن‌ها است.

بوهمیت، اکسید هیدروکسید آلومینیم، AlOOH ، با مقادیر آب و اندازه بلوری مختلف می‌باشد که نقش مهمی در تهیه کاتالیزگرها و مواد گوناگون با پایه آلومینا دارد. بوهمیت دارای آرایش h.c.p. از آنیون-های اکسیژن است که تمامی حفره‌های هشت وجهی آن را کاتیون Al اشغال کرده‌اند، یعنی ساختار آن از واحدهای $\text{AlO}_3(\text{OH})_3$ یا $\text{AlO}_4(\text{OH})_2$ هشت‌وجهی انحراف یافته که از طریق پیوندهای هیدروژنی به هم اتصال یافته‌اند تشکیل شده است [۲۸].



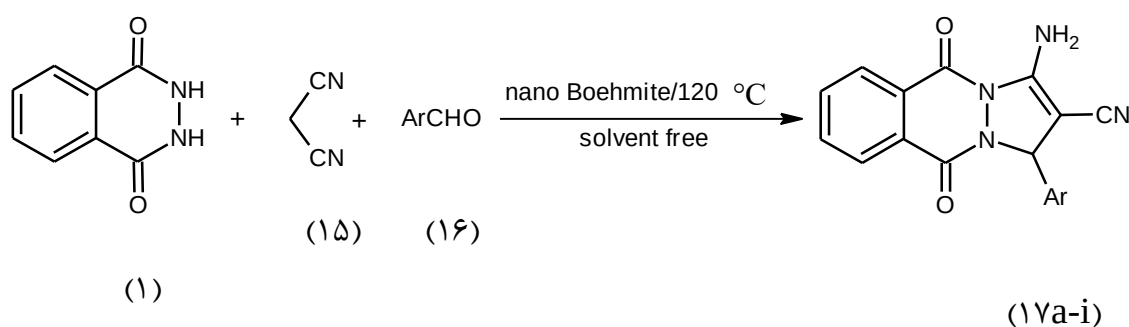
نانو بوهمیت در تهیه ی کاتالیزگرهای پیشرفته، جاذبها، سرامیکهای متخلخل و به عنوان مواد پرکننده در پوششهای کامپوزیتی کاربرد دارد [۲۹].

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲-۱ بحث و بررسی نتایج

۱H-پیرازولو[b-۲,۱]-فتالازین-۵,۱۰-۱۰. ت داشتن خواص بیولوژیکی و دارویی از جمله ضد التهاب [۳]، ضد سرطان [۴] و ضد قارچی. نتایج بررسی متون علمی نشان می‌دهد، روش‌های محدودی برای سنتز ۱H-پیرازولو[b-۲,۱]-فتالازین-۵,۱۰-۱۰ دی‌اون‌ها گزارش شده است [۷-۱۱]. از این روش‌های جدید برای سنتز این ترکیبات ضروری به نظر می‌رسد. از آنجا که سنتز این ترکیبات با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت تاکنون گزارش نشده و با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، در این پروژه، مشتقات جدیدی از ۱H-پیرازولو[b-۱,۲]-فتالازین-۵,۱۰-۱۰ دی‌اون از واکنش آلدهیدهای آروماتیک (۱۶) با مالونونیتрил (۱۵) و فتال‌هیدرازید (۱) در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال در دمای ۱۲۰ °C با بهره‌ای سنتز گردیدند.

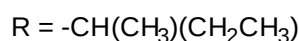
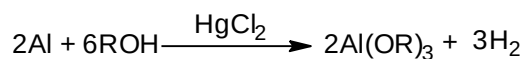


Ar = 4-CH₃C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄

۲-۲ سنتز نانو بوهمیت

ابتدا محلول آلومینیوم ۲-بوتوکسید از مخلوط ورقه‌ای آلومینیومی و ۲-بوتانول با کاتالیزگر HgCl₂ در حلال تولوئن در شرایط رفلکس پس از ۲۴ ساعت بدست آمد. بعد از خارج کردن حلال در فشار کاهش

یافته، تقطیر در خلأ انجام گردید (حمام روغن با دمای ۱۷۰-۱۶۰ °C). محصول به دست آمده در ۲-بوتانول تا غلظت ۲M رقیق گردید [۲۸].

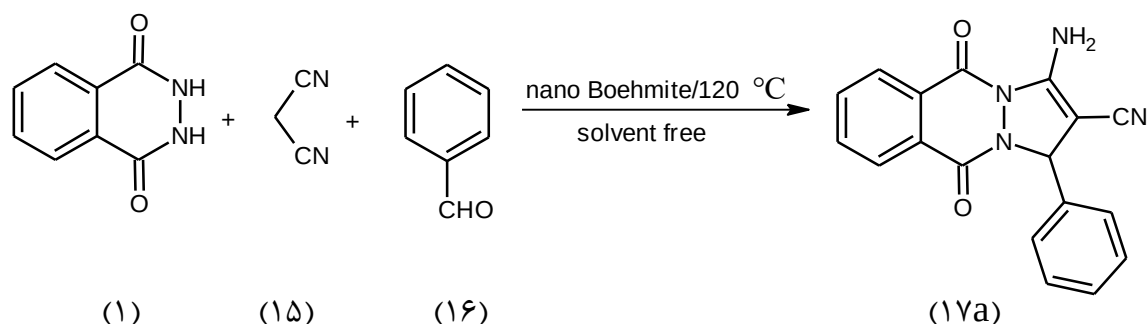


در ادامه برای آبکافت هیدروترمال، محلول آلومینیوم ۲-بوتوکسید در داخل راکتور استیل حاوی آب مقطر به مدت ۵ ساعت در دمای ۱۰۰ °C در آون الکتریکی حرارت داده شد. در این مدت آلکوکسید با نفوذ بخار آب آبکافت شده، پودر نانو بوهمیت به دست آمده صاف شده و به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۱۰۰ °C در آون الکتریکی خشک گردید.

اندازه‌ی ذرات به دست آمده ۵-۱۰ nm بوده و وابسته به دما می‌باشد که مساحت سطح ویژه‌ی آن $326 \text{ m}^2/\text{g}$ می‌باشد [۲۸].

۲-۳ بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش بنز آلدهید (۱۶) با مالونونیتیل (۱۵) و فتال هیدرازید (۱) در دمای ۱۲۰ °C به عنوان واکنش مبنا استفاده شده و اثرات حلال و کاتالیزگرهای مختلف و میزان کاتالیزگر بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول (۱-۲) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده بیشترین بهره واکنش مربوط به استفاده از نانو بوهمیت در شرایط بدون حلال در دمای ۱۲۰ °C می‌باشد (۱-۲، ردیف ۱۲). که در مرحله بعد با استفاده از این شرایط بهینه مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۱,۲] فتالازین-۵,۱۰-دی‌اون سنتز شدند.



جدول (۱-۲) اثرات حلال‌ها و کاتالیزگرهای مختلف و مقدار آن بر روی واکنش بنز آلدهید (۱۶)

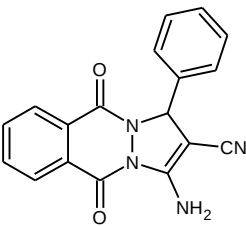
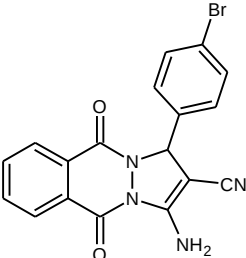
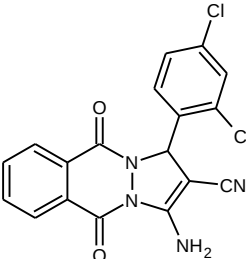
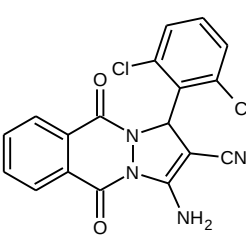
با مالونونیتریل (۱۵) و فتال هیدرازید (۱) در دمای 120°C

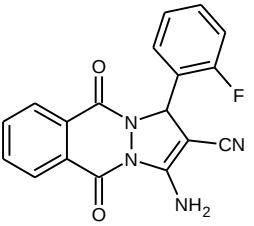
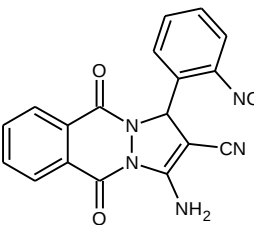
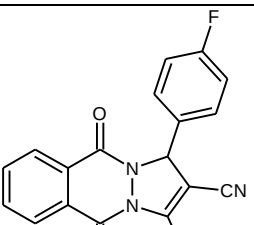
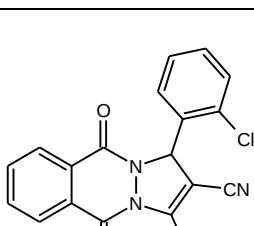
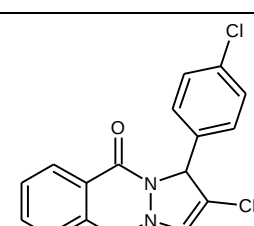
ردیف	کاتالیزگر (۱۰ mol %)	حلال	زمان	بهره‌ی واکنش (%)
۱	Boehmite	اتانول	۶h	۳۶
۲	Boehmite	آب	۶h	۳۸
۳	Boehmite	استونیتریل	۶h	-
۴	Boehmite	DMF	۶h	۷۸
۵	Boehmite	THF	۶h	-
۶	Boehmite	استون	۶h	-
۷	-	neat	۶h	-
۸	ZnCl ₂	neat	۱۵min	۵۴
۹	<i>p</i> -TSA	neat	۶h	۵۵
۱۰	NiCl ₂	neat	۲۰ min	۵۶
۱۱	ZnBr ₂	neat	۲۰ min	۶۰
۱۲	Boehmite	neat	۱h	۹۰
۱۳	Boehmite (۵ mol %)	neat	۴۰ min	۵۵
۱۴	Boehmite (۲۰ mol %)	neat	۵۵min	۴۰

۴-۲ سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو[۲,۱-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت

با استفاده از شرایط بهینه بدست آمده، آلدئیدهای آروماتیک مختلف با مالونونیتрил در حضور فتال‌هیدرازید واکنش داده شده و مشتقات ۱H-پیرازولو[۲,۱-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اون سنتز گردیدند که نتایج آن در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات ۱H-پیرازولو[۲,۱-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اون

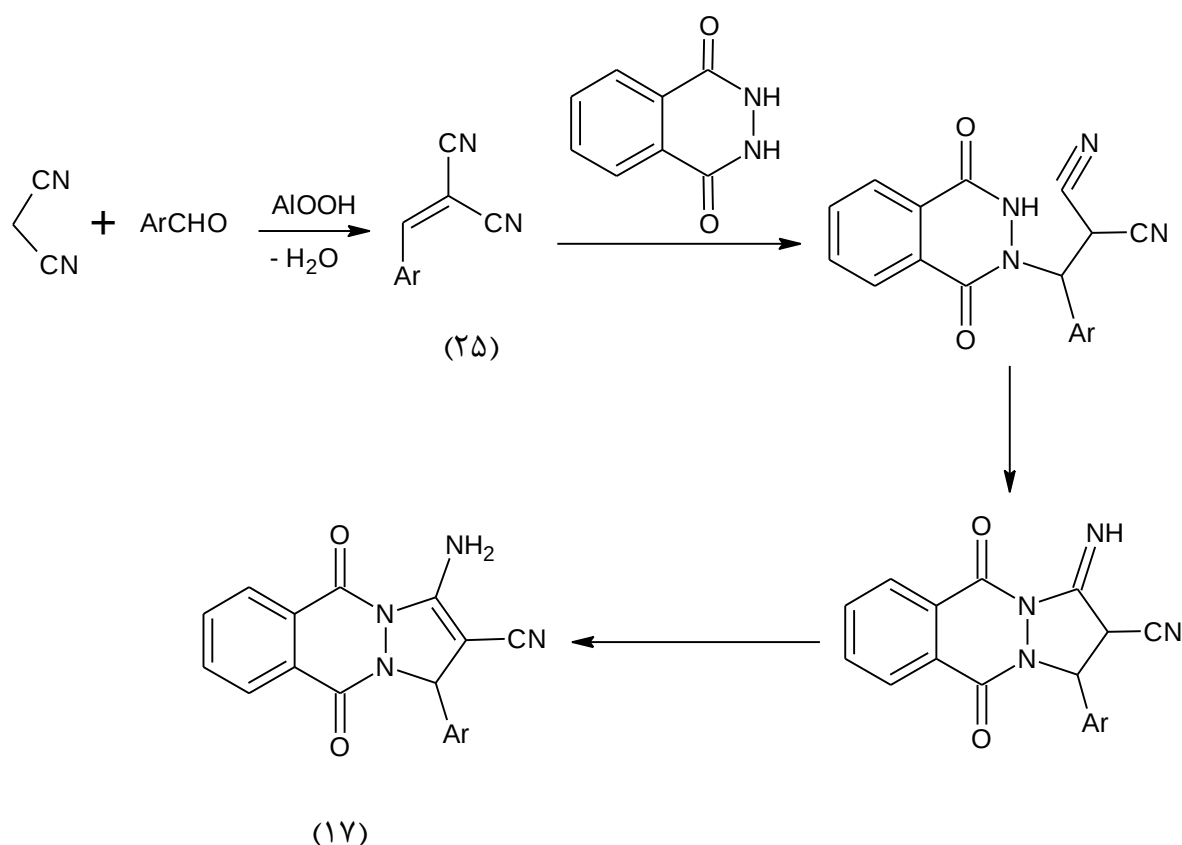
ترکیب	ساختار	زمان (min)	بهره واکنش (%)	دمای ذوب °C
۱۷a		۶۰	۹۰	۲۶۶-۲۶۸
۱۷b		۵۵	۸۵	۲۶۵-۲۶۷
۱۷c		۳۰	۹۳	۲۳۳-۲۳۵
۱۷d		۳۵	۹۱	۲۶۰-۲۶۳

۱۷e		۱۵	۹۰	۲۶۱-۲۶۳
۱۷f [۱۱]		۳۵	۹۰	۲۶۴-۲۶۷ (۲۶۵-۲۶۶)
۱۷g [۱۱]		۳۰	۹۱	۲۶۵-۲۶۷ (۲۶۳-۲۶۵)
۱۷h [۱۱]		۵۰	۸۸	۲۶۰-۲۶۳ (۲۵۹-۲۶۲)
۱۷i [۱۱]		۶۵	۹۰	۲۶۶-۲۶۹ (۲۷۰-۲۷۲)

۲-۵ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی شامل تشکیل اولیه حد واسط (۲۵) به وسیله تراکم مالونونیتریل و آلدهید است. سپس واکنش با افزایش مایکل فتال هیدرازید به پیوند دوگانه کربن-کربن حدواسط (۲۵) و سپس حلقه‌زایی و به دنبال آن توتومری محصول (۱۷) را تولید می‌کند.

لازم به ذکر است که نانو بوهمیت در اینجا نقش اسید برونستد را دارد که باعث فعال شدن نیتریل و تبدیل آن به آمین است.



۲-۶ بازیافت نانو بوهمیت

با توجه به قابل بازیافت بودن کاتالیزگر، نانو بوهمیت بعد از شستشو با متانول و کلروفرم مورد استفاده مجدد قرار گرفت. نتایج واکنش بعد از سه بار استفاده براساس واکنش مبنا در جدول (۲-۳) نشان داده شد.

جدول (۳-۲) بهره و زمان واکنش در سه بار استفاده از

کاتالیزگر نانو بوهمیت براساس واکنش مبنا

بهره‌ی واکنش (%)	زمان (min)	ردیف
۹۰	۶۰	۱
۸۲	۷۰	۲
۷۰	۹۰	۳

۲-۷ شواهد طیفی مشتقات ۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون

۳-آمینو-۱-فنیل-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۲-کربونیتریل

(17a)

طیف ^1H NMR این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH را به صورت یکتایی در $\delta 6/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک را به صورت چندتایی در $\delta 7/2-7/5$ با سطح زیر پیک پنج پروتون نشان می‌دهد. همچنین در این طیف پروتون‌های دیگر حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در $\delta 7/8-8/25$ ظاهر شده است (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی گروه NH_2 در $\text{cm}^{-1} 3359$ ، جذب مربوط به گروه CN در $\text{cm}^{-1} 2197$ و جذب مربوط به گروه کربونیل در $\text{cm}^{-1} 1690$ ظاهر شده است (طیف شماره ۲).

۳-آمینو-۱-(۴-بروموفنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۲-

کربونیتریل (۱۷ b)

طیف ^1H NMR این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH را به صورت یکتایی در $\delta 6/13$ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. همچنین پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در

$\delta 7/7-7/35$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های دیگر حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در $\delta 8/4-7/8$ دیده می‌شود (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی گروه NH_2 در 3380 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه CN در 2202 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1660 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۴).

۳-آمینو-۱-(۴،۲-دی‌کلروفنیل)-۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو[۱،b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷c)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده، پروتون CH به صورت یکتایی در $\delta 6/35$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین به صورت چندتایی در $\delta 8/4-7/3$ با سطح زیر پیک نه پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ۵).

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره بعلاوه D_2O گرفته شده، تغییر سطح زیر پیک در ناحیه پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به اندازه دو پروتون و حذف پیک گروه آمین در $\delta 8/15$ را نشان می‌دهد (طیف شماره ۵a).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی گروه NH_2 در 3390 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه CN در 2200 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1660 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۶).

۳-آمینو-۱-(۶،۲-دی‌کلروفنیل)-۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو[۱،b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷d)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده، پروتون CH به صورت یکتایی در $\delta 6/95$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/7-7/4$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های دیگر حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون را به صورت چندتایی در $\delta 8/4-7/8$ نشان می‌دهد (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی گروه NH_2 در 3392 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه CN در 2202 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1660 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۸).

۳- آمینو-۱-(۲-فلوئوروفنیل)-۵،۱۰-دی اکسو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین -

۲-کربونیتریل (۱۷e)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده، پروتون CH را به صورت یکتایی در $\delta 6/35$ با سطح زیر پیک یک پروتون، نشان می‌دهد. همچنین در این طیف پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/7-7/1$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های دیگر حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در $\delta 8/3-7/8$ ظاهر شده است (طیف شماره ۹).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی گروه NH_2 در 3376 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه CN در 2208 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1660 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۱۰).

۲-۸ نتیجه‌گیری

در این کار پژوهشی مشتقات ۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با مالونونیتریل در حضور فتال‌هیدرازید با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت سنتز گردیده که از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- تک ظرفی بودن واکنش که نیازی به جداسازی واسطه‌ها و انجام واکنش در مراحل بعدی نبوده که باعث کاهش بهره واکنش گردد.

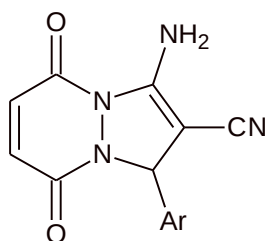
۲- ساده بودن و ملایم بودن شرایط واکنش.

۳- استفاده از نانو بوهمیت که به سادگی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

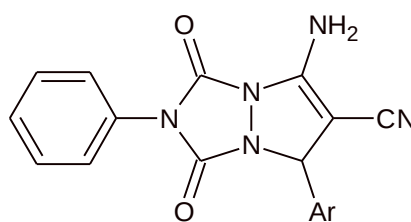
۴- بهره بالای واکنش.

۹-۲ آینده‌نگری

با توجه به روش بکار گرفته شده در سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون می‌توان سنتز ترکیبات هتروسیکل دیگر مانند پیرازولویورازول (۲۶) و پیرازولوپیریدازین (۲۷) را با استفاده از نانو بوهمیت انجام داد.



(۲۷)



(۲۶)

فصل سوم

بخش تجربی

۳-۱ بخش تجربی

۳-۲ دستگاه‌ها

۸ توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه
رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$)
صنعتی شاهرود انجام گرفته است چندگانگی رزونا
مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد
طیف مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه eter
ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شد،
فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند.
نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه گیری شده‌است.

۳-۳ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکتهای تجاری اکروس، فلوکا و مرک خریداری شده‌اند.

۳-۴ تهیه‌ی کاتالیزگر نانو بوهمیت

۱-۳-۴ تهیه‌ی آلومینیوم ۲-بوتوکسید

آلومینیوم (۷ g) در ۲-بوتانول (۸۰ ml) در حضور کاتالیزگر HgCl_2 (۰/۲ g) در حلال تولوئن (۱۰۰ ml) ۲۴ ساعت رفلاکس گردید. آلومینیوم ۲-بوتوکسید تولید شده در دمای 167°C و فشار حدود ۵ mmHg تقطیر و خالص سازی شد و در ظرف در بسته به دور از رطوبت نگهداری گردید. این ترکیب به عنوان پیش ماده در نانو بوهمیت مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۳-۴ آبکافت هیدروترمال آلومینیوم ۲-بوتوکسید

در فرایند آبکافت هیدروترمال ۱۰ میلی لیتر از محلول ۲M آلومینیوم ۲-بوتوکسید درون بشر ۲۵ میلی لیتری ریخته شده و در داخل راکتور استیل حاوی ۸۰ میلی لیتر آب مقطر قرار داده شد. سپس راکتور به مدت ۵ ساعت در دمای 100°C در آون الکتریکی حرارت داده شد. در این مدت آلکوکسید با نفوذ بخار آب آبکافت شده، سپس محصول صاف شده و به مدت ۱۲ ساعت دیگر در دمای 100°C در آون الکتریکی خشک گردید.

۳-۵ تهیه‌ی مشتقات ۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون

مخلوطی از فتال‌هیدرازید (۱ mmol، ۰/۱ g)، مشتقات آلدهیدهای آروماتیک (۱ mmol، ۰/۰۷g)، مالونونیتریل (۱ mmol، ۰/۰۴۱g) و نانو بوهمیت (۱۰ mol/، ۰/۰۰۴g) در شرایط بدون حلال و دمای 120°C حرارت داده شد. زمان اتمام واکنش با جامد شدن واکنشگرها در ظرف واکنش تعیین می‌شود. پس از انجام واکنش محصول ابتدا با آب و سپس با اتانول شسته شده و در اتانول متبلور گردید. برای استفاده مجدد از نانو

بوهمیت، ابتدا نانو بوهمیت جداسازی گردید و با متانول داغ و سپس با کلروفرم شستشو داده شد و در مراحل بعدی از آن استفاده گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

۳-آمینو-۱-فنیل-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-۲-کربونیتریل
(۱۷a)

دمای ذوب : ۲۶۶-۲۶۸ °C بهره واکنش : ۹۰٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz DMSO- d_6) ۶/۱ (s, ۱H, CH), ۷/۲-۷/۵ (m, ۵H, ArH), ۷/۸-۸/۲۵ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۳۵۹ (NH₂), ۲۱۹۷ (CN), ۱۶۹۰ (C=O) cm⁻¹

۳-آمینو-۱- (۴-برموفنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷b)

دمای ذوب : ۲۶۵-۲۶۷ °C بهره واکنش : ۸۵٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz DMSO- d_6) ۶/۱۳ (s, ۱H, CH), ۷/۳۵-۷/۷ (m, ۴H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۳۸۰ (NH₂), ۲۲۰۲ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm⁻¹

۳-آمینو-۱- (۲،۴-دی کلروفنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷c)

دمای ذوب : ۲۳۳-۲۳۵ °C بهره واکنش : ۹۳٪

$^1\text{H NMR}$, δ (۸۰ MHz DMSO- d_6) ۶/۳۵ (s, ۱H, CH), ۷/۳-۸/۴ (m, ۹H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۲۵۰ (NH₂), ۲۲۰۰ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm⁻¹

۳-آمینو-۱- (۲،۶-دی کلروفنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷d)

دمای ذوب: ۲۶۳-۲۶۰ °C

بهره واکنش: ۹۱٪

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda\cdot$ MHz DMSO- d_6), ۶/۹۵ (s, ۱H, CH), ۷/۴-۷/۷ (m, ۳H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۲۴۹ (NH₂), ۲۲۰۸ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm^{-1}

۳-آمینو-۱-(۲-فلوئوروفنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-

۲-کربونیتریل (۱۷e)

دمای ذوب: ۲۶۳-۲۶۱ °C

بهره واکنش: ۹۰٪

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda\cdot$ MHz DMSO- d_6), ۶/۳۵ (s, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۷ (m, ۴H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۳۷۶ (NH₂), ۲۲۰۸ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm^{-1}

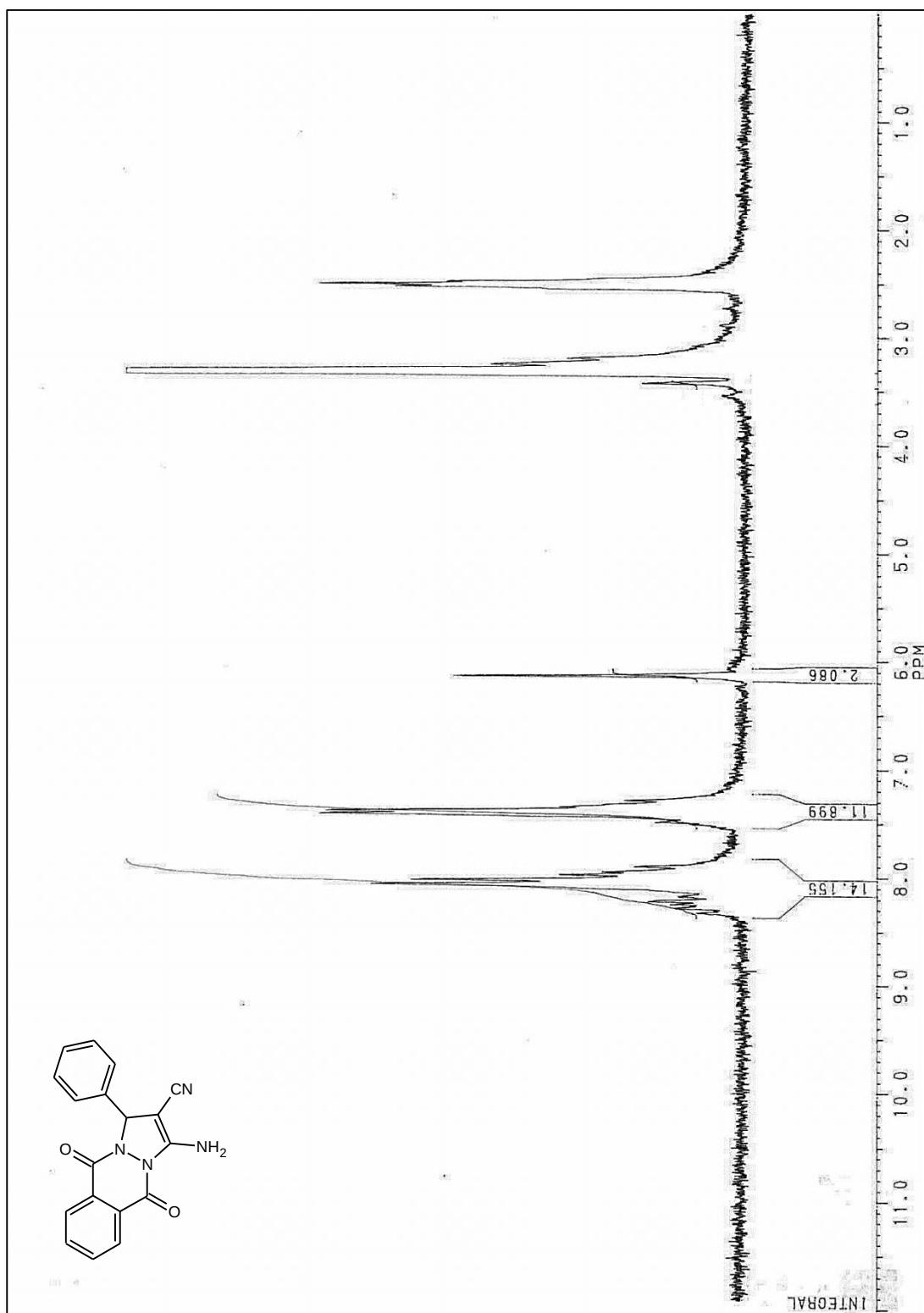
مراجع

1. Feuer, H.; Silverman, G. B.; Angstadt, H. P.; Fauke, A. R., (1962), *J. Org. Chem.*, 27, 2081–2084.
2. (a) Vaughan, W. R., (1948), *Chem. Rev.* 43, 447–508; (b) Clement, R. A., (1960), *J. Org. Chem.*, 25, 1724–1727; (c) Heine, H. W.; Henrie, R.; Heitz, L.; Kovvali, S. R., (1974), *J. Org. Chem.*, 39, 3187–3191; (d) Heine, H. W.; Baclawski, L. M.; Bonser, S. M.; Wachob, G. D., (1976), *J. Org. Chem.*, 41, 3229–3232; (e) Sheradsky, T.; Moshenberg, R., (1986), *J. Org. Chem.*, 51, 3123–3125; (f) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K., (1987), *J. Org. Chem.*, 52, 4007–4013; (g) Indelicato, J. M.; Pasini, C. E., (1988), *J. Med. Chem.*, 31, 1227–1230; (h) Kappe, T.; Kos, C., (1989), *Synthesis.*, 629–630; (i) Turk, C.; Svete, J.; Stanovnik, B.; Goli-c, L.; Goli-c-Grdadolnik, S.; Golobi-c, A.; Seli-c, L., (2001), *Helv. Chim. Acta.*, 84, 146–156; (j) Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; Laufersweiler, M. J.; Bookland, R. G.; Brugel, T. A.; Golebiowski, A.; Sabat, M. P.; Townes, J. A.; VanRens, J. C.; Djung, J. F.; Natchus, M. G.; De, B.; Hsieh, L. C.; Xu, S. C.; Walter, R. L.; Mekel, M. J.; Heitmeyer, S. A.; Brown, K. K.; Juergens, K.; Taiwo, Y. O.; Janusz, M. J., (2004), *J. Med. Chem.*, 47, 2724–2727.
3. Al-Assar, F.; Zelenin, K. N.; Lesiovskaya, E. E.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A., (2002), *Pharm. Chem. J.*, 36, 598–603.
4. Li, J.; Zhao, Y. F.; Yuan, X. Y.; Xu, J. X.; Gong, P., (2006), *Molecules.*, 11, 574–582.
5. Jain, R. P.; Vederas, J. C., (2004), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 3655–3658.
6. Ryu, C.K.; Park, R. E.; Ma, M.Y.; Nho, J. H., (2007), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 2577–2580.
7. (a) Sinkkonen, J.; Ovcharenko, V.; Zelenin, K. N.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A.; Al-Assar, F.; Pihlaja, K., (2002), *Eur. J. Org. Chem.*, 2046–2053; (b) Sinkkonen, J.; Ovcharenko, V.; Zelenin, K. N.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A.; Al-Assar, F.; Pihlaja, K., (2002), *Eur. J. Org. Chem.*, 3447–3454.
8. Amarasekara, A. S.; Chandrasekara, S., (2002), *Org. Lett.*, 4, 773–775.
9. Teimouri, M. B., (2006), *Tetrahedron.*, 62, 10849–10853
10. Ghahremanzadeh, R.; Imani Shakibaei, G.; Bazgir, A., (2008), *synlett.*, 1129–1132
11. Nabid, M. R.; Tabatabaei Rezaei, S. J.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A., (2010), *Ultrasonics Sonochemistry.*, 17, 159–161.
12. Sayyafi, M.; Seyyedhamzeh, M.; Khavasi, H.; Bazgir, A., (2008), *Tetrahedron.*, 64, 2375–2378.
13. Shaterian, H. R.; Ghashang, M.; Feyzi, M., (2008), *Applied Catalysis A: General.*, 345, 128–133.
14. Xiao, W.; Wei-Wei, M.; Li-Qiang, W.; Fu-Lin, Y., (2010), *J. Chin. Chem. Soc.*, Vol. 57, 1341–1345.
15. Xiao, W.; Guangznou, L.; Weiwei, M.; Liqzang, W., (2010), *E-Journal of Chemistry.*, 8(3), 1000–1005.
16. (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R., (2002), *Tetrahedron Lett.*, 43, 9703; (b) Bandgar, B. P.; Shaikh, K. A., (2003), *Tetrahedron Lett.*, 44, 1959–1961; (c) Saeeng, R.; Sirion, U.; Sahakitpichan, P.; Isobe, M., (2003), *Tetrahedron Lett.*, 44, 6211–6214; (d) Mori, N.; Togo, H., (2004), *Synlett.*, 880–882.
17. Shukla, G.; Verma, R. K.; Verma, G. K.; Shankar Singh, M., (2011), *Tetrahedron Letters.*, 52, 7195–7198.
18. Khafagy, M. M.; El-Wahas, A. H. F. A.; Eid, F. A.; El-Agrody, A. M., (2002), *Farmaco* 57, 715–722.

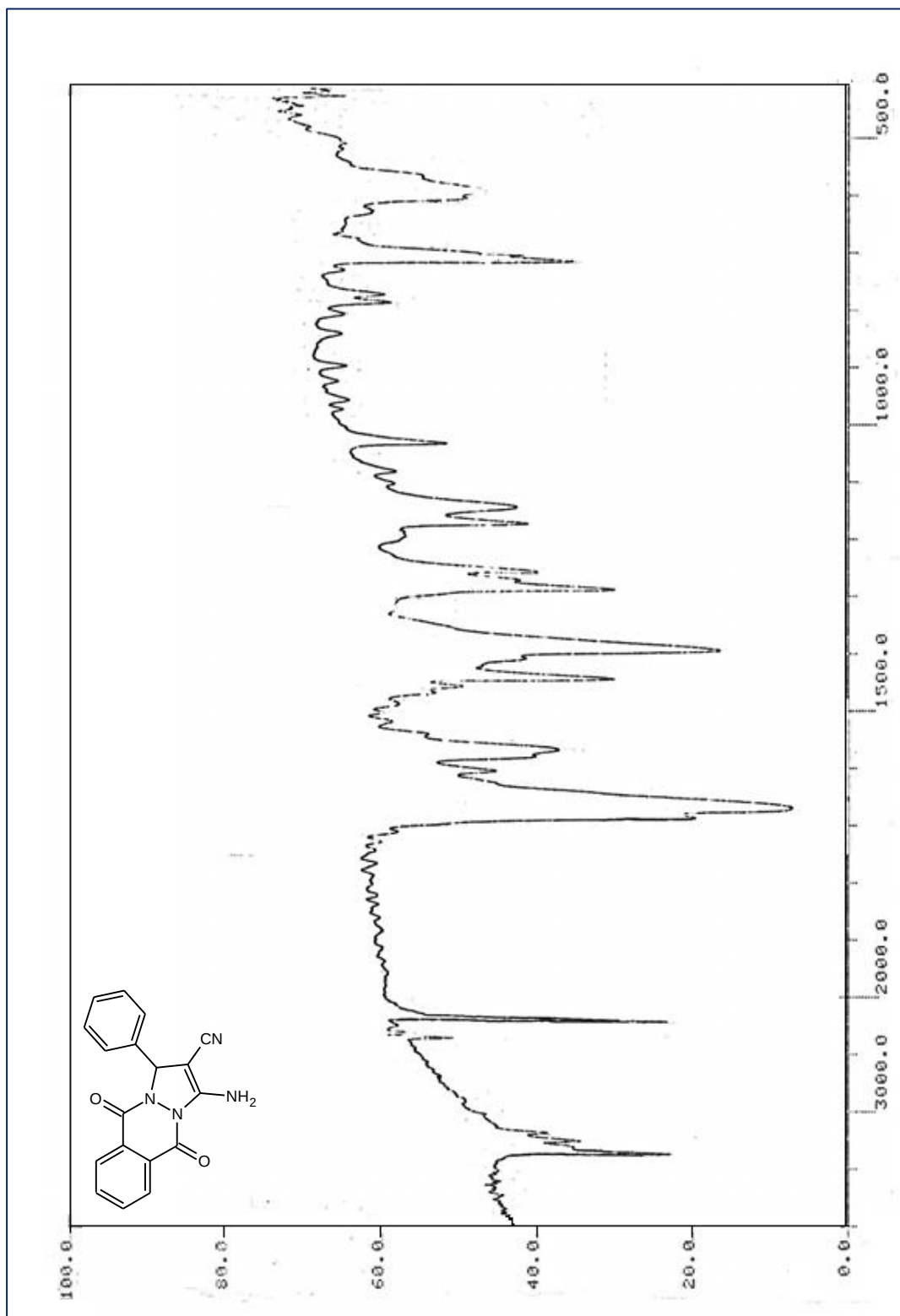
19. Kang, T. H.; Matsumoto, K.; Murakami, Y.; Takayama, H.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Watanabe, H., (2002), *Eur. J. Pharmacol.*, 444, 39-45.
20. Shanthi, G.; Perumal, P. T., (2010), *J. Chem. Sci.*, Vol. 122, 415–421.
21. Zhang, X. N.; Li, Y. X.; Zhang, Z. H., (2011), *Tetrahedron.*, 67, 7426-7430.
22. Reddy, B. V. S.; Somashekar, D.; Reddy, A. M.; Yadav, J. S.; Sridhar, B., (2010), *Synthesis.*, 2069-2074.
23. Chen, G.; Weng, J.; Zheng, Z. C.; Zhu, X. H.; Cai, Y. Y.; Cai, J. W.; Wan, Y. Q., (2008), *Eur. J. Org. Chem.*, 3524-3528.
24. (a) Zhou, W. J.; Wang, K. H.; Wang, J. X., (2009), *Adv. Synth. Catal.*, 351, 1378-1382; (b) de Souza, A. L. F.; Silva, A. D.; Antunes, O. A. C., (2009), *Appl. Organomet. Chem.*, 23, 5-8; (c) Kidwai, M.; Mishra, N. K.; Bhardwaj, S.; Jahan, A.; Kumar, A.; Mozumdar, S., (2010), *Chem Cat Chem.*, 2, 1312-1317.
25. (a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T., (2004), *Tetrahedron Lett.*, 45, 2421-2423; (b) Zhou, H. F.; Fan, Q. H.; Tang, W. J.; Xu, L. J.; He, Y. M.; Deng, G. J.; Zhao, L. W.; Gu, L. Q.; Chan, A. S. C., (2006), *Adv. Synth. Catal.*, 348, 2172-2182.
26. Chandrasekhar, S.; Reddy, N. K.; Kumar, V. P., (2010), *Tetrahedron Lett.*, 51, 3623-3625
27. Bell, A., (2003), *Science.*, 299, 1688–1691.
28. Mirzaee, M.; Ph. D. Thesis, Shahidbeheshti University., (2007).
29. Kasprzyk-Hordern, B., (2004), *Advances in Colloid and Interface Science.*, 110, 19-48

ضمیمہ

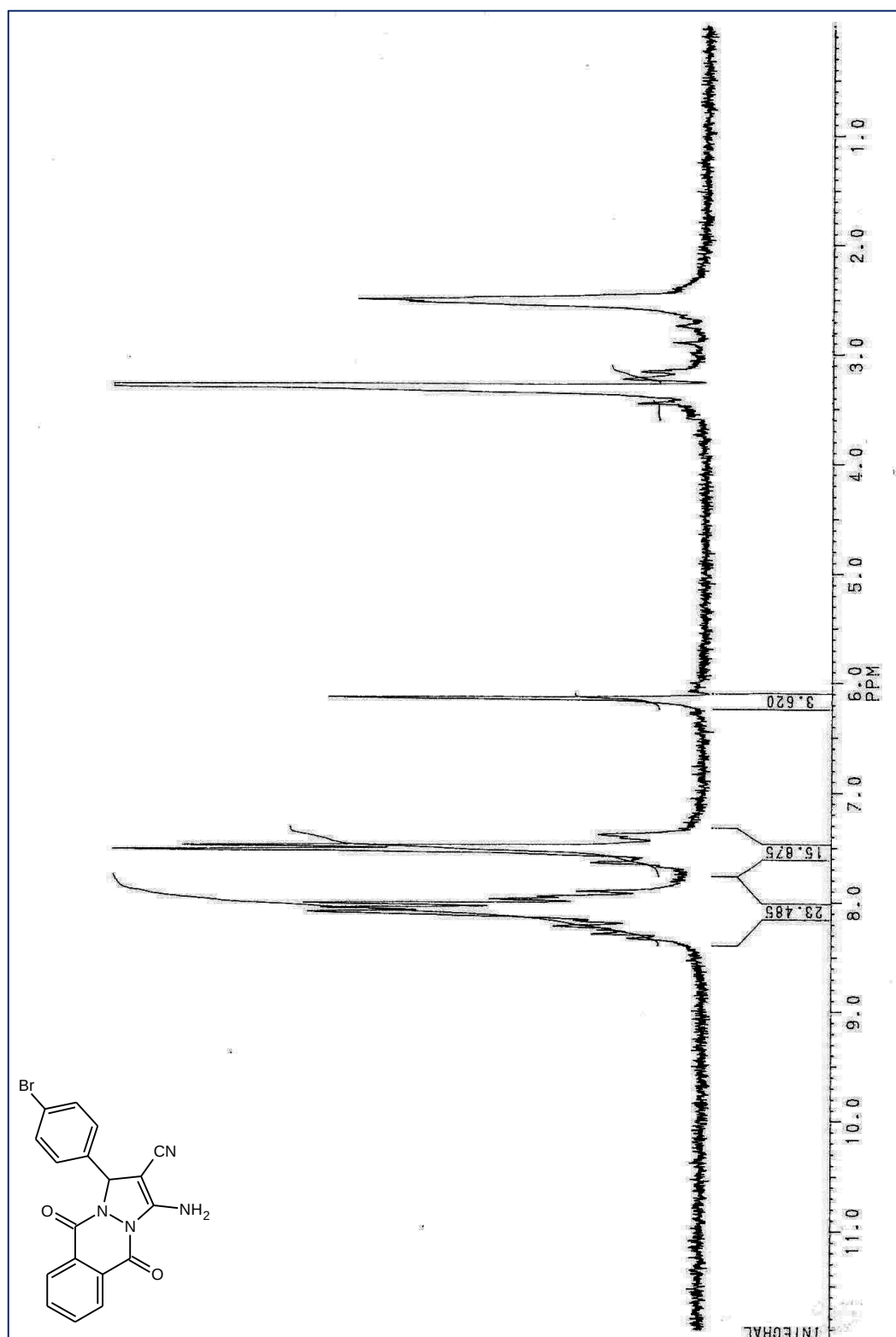
طیف شماره ۱۰



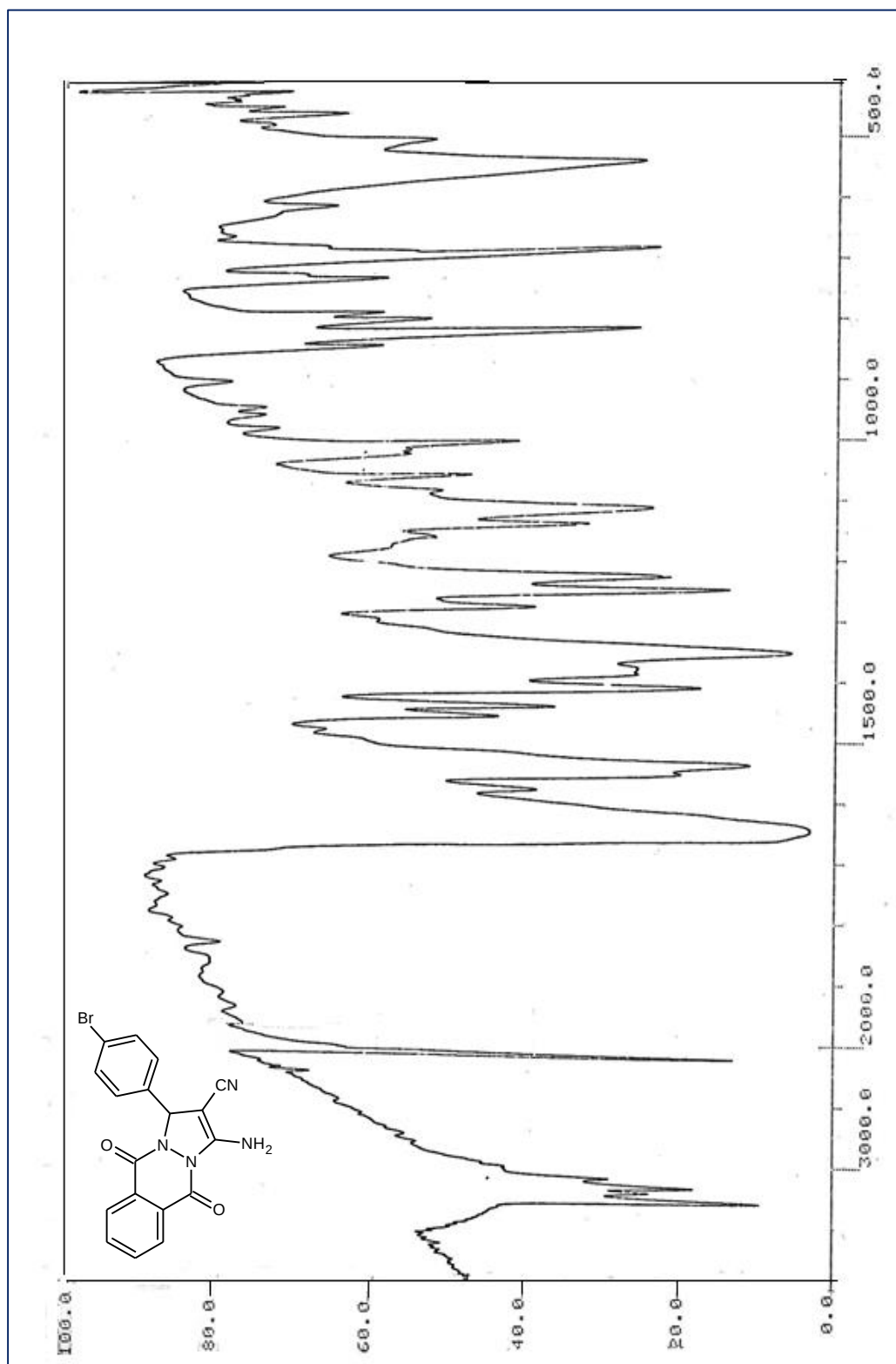
طیف شماره ۲



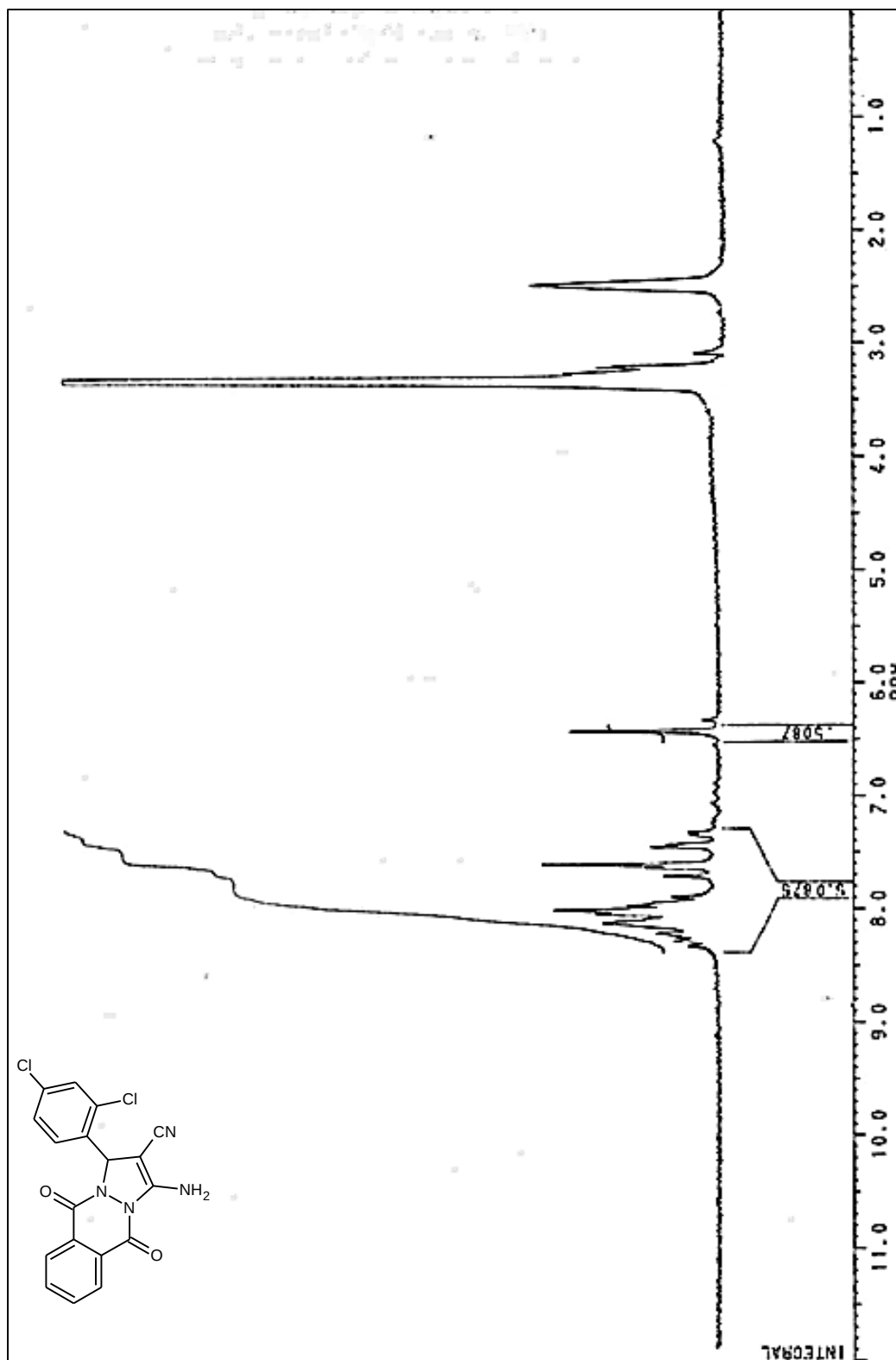
طیف شماره ۳



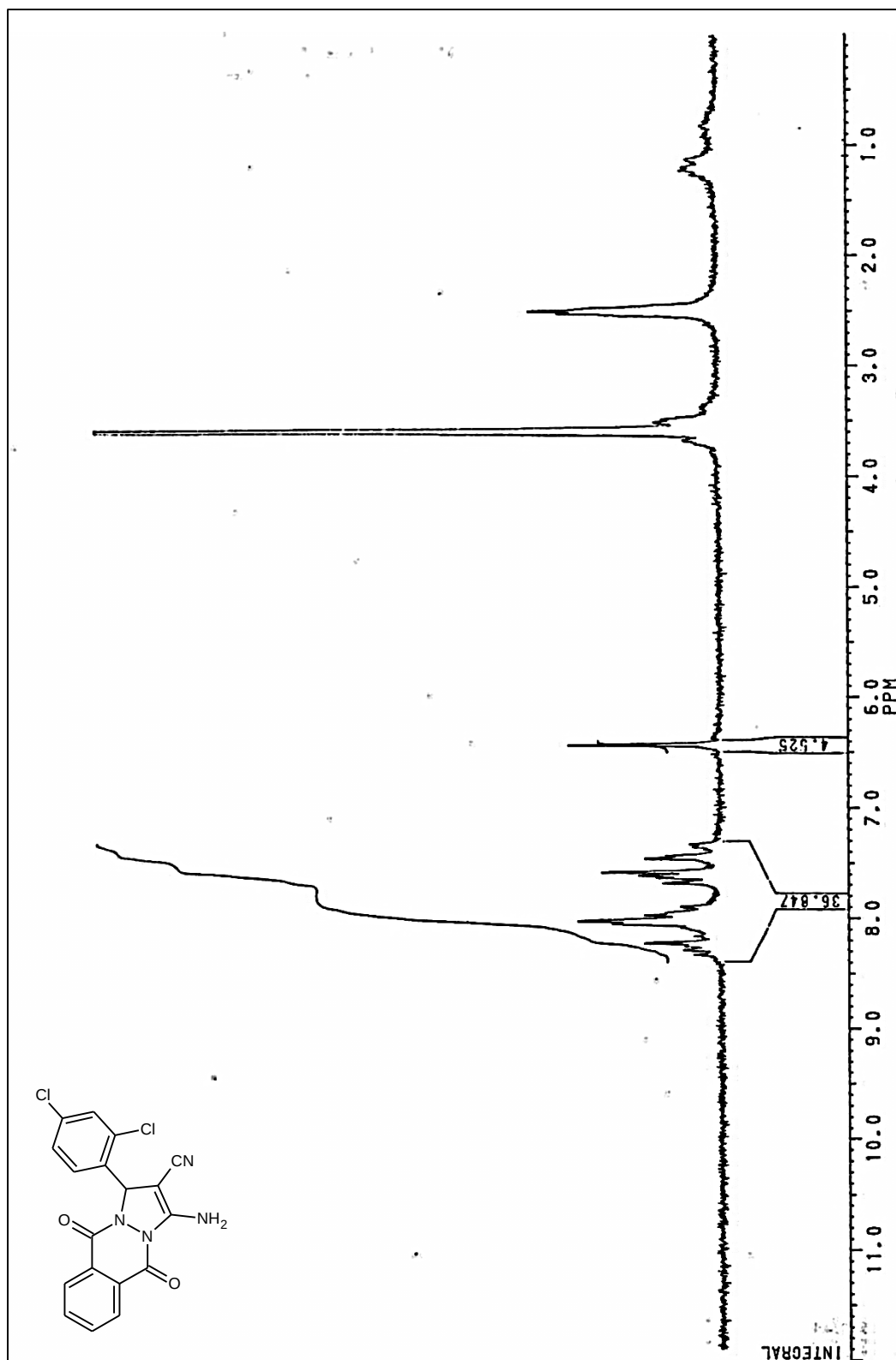
طیف شماره ۴



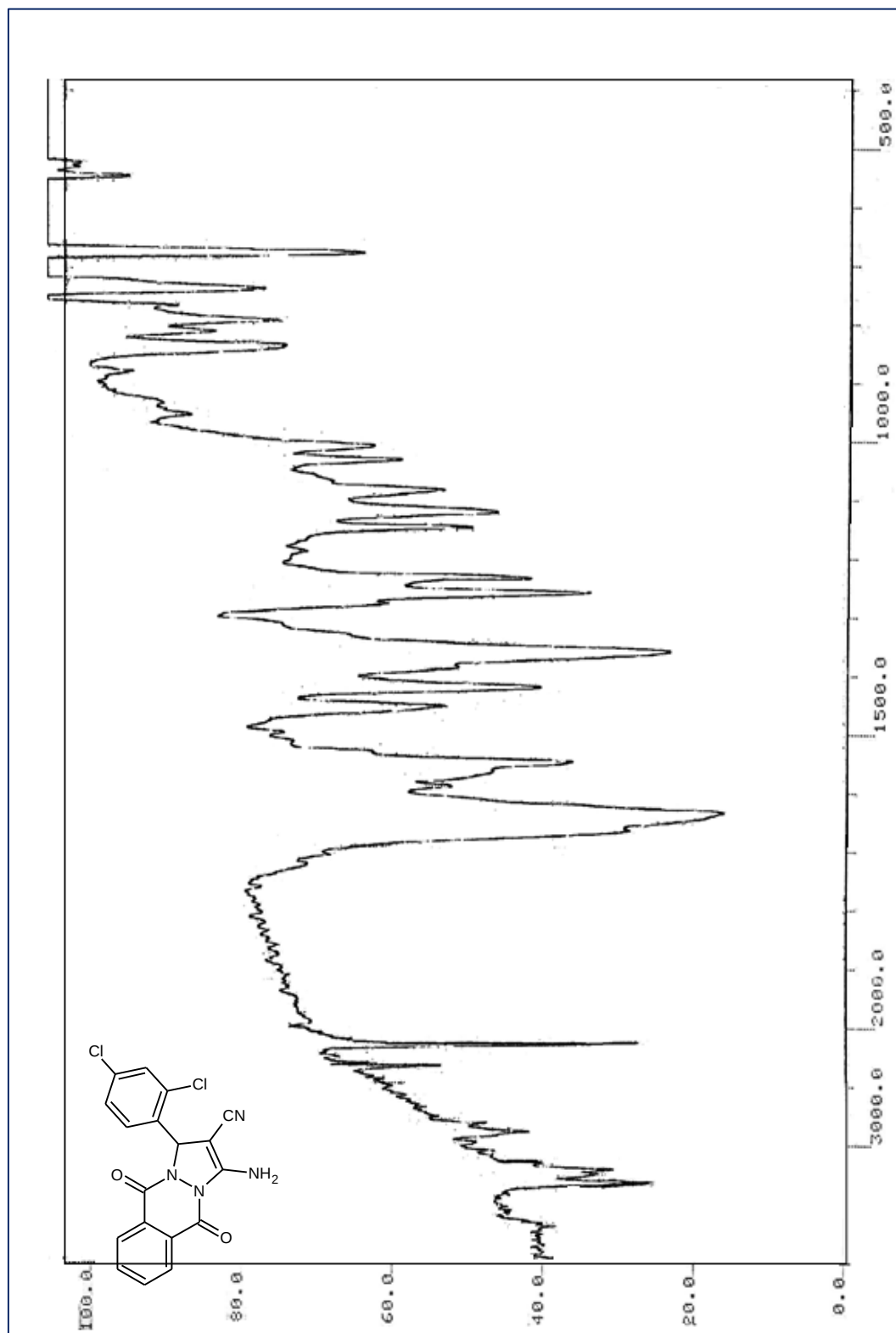
طیف شماره ۵



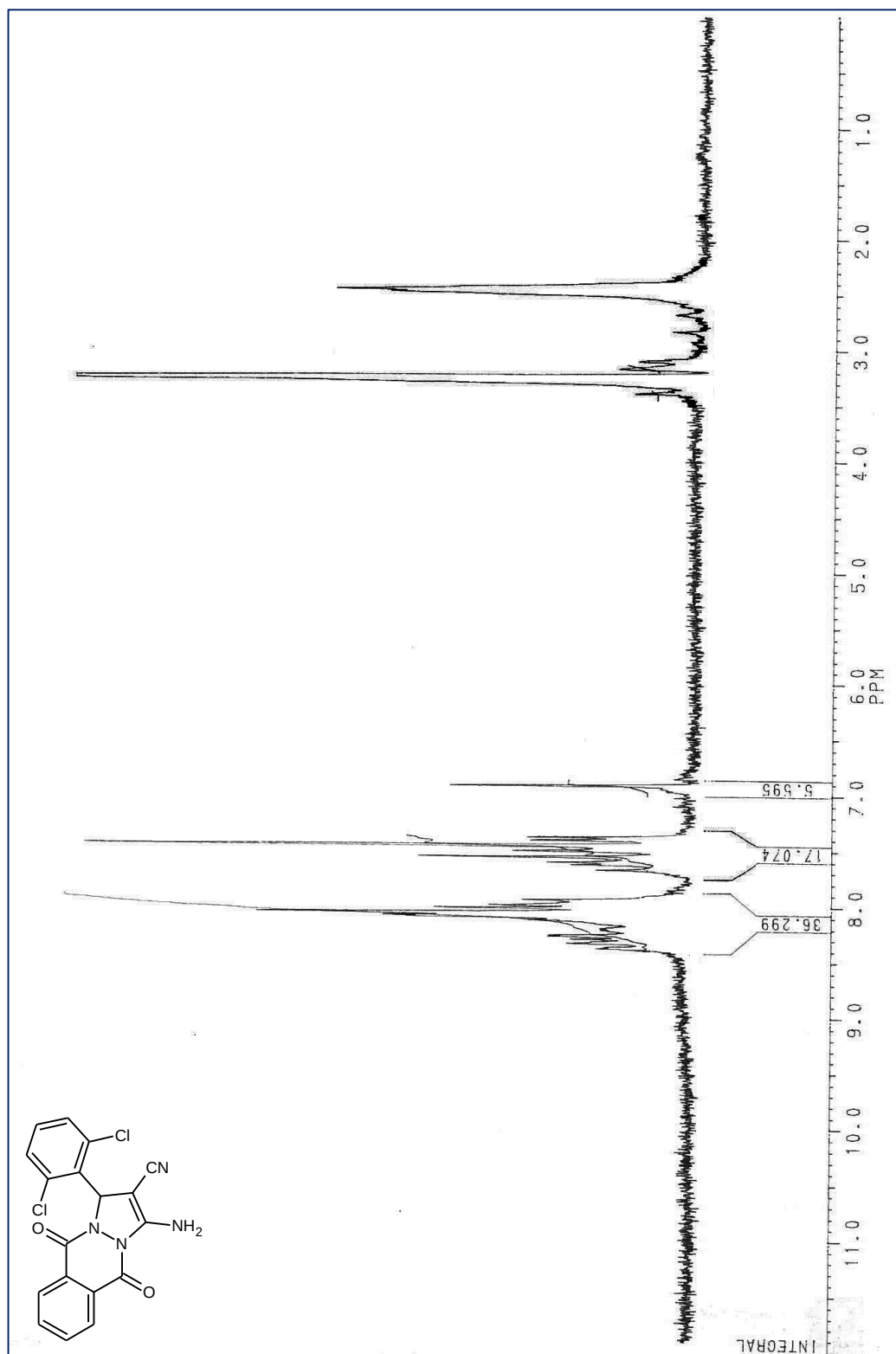
طیف شماره ۵a



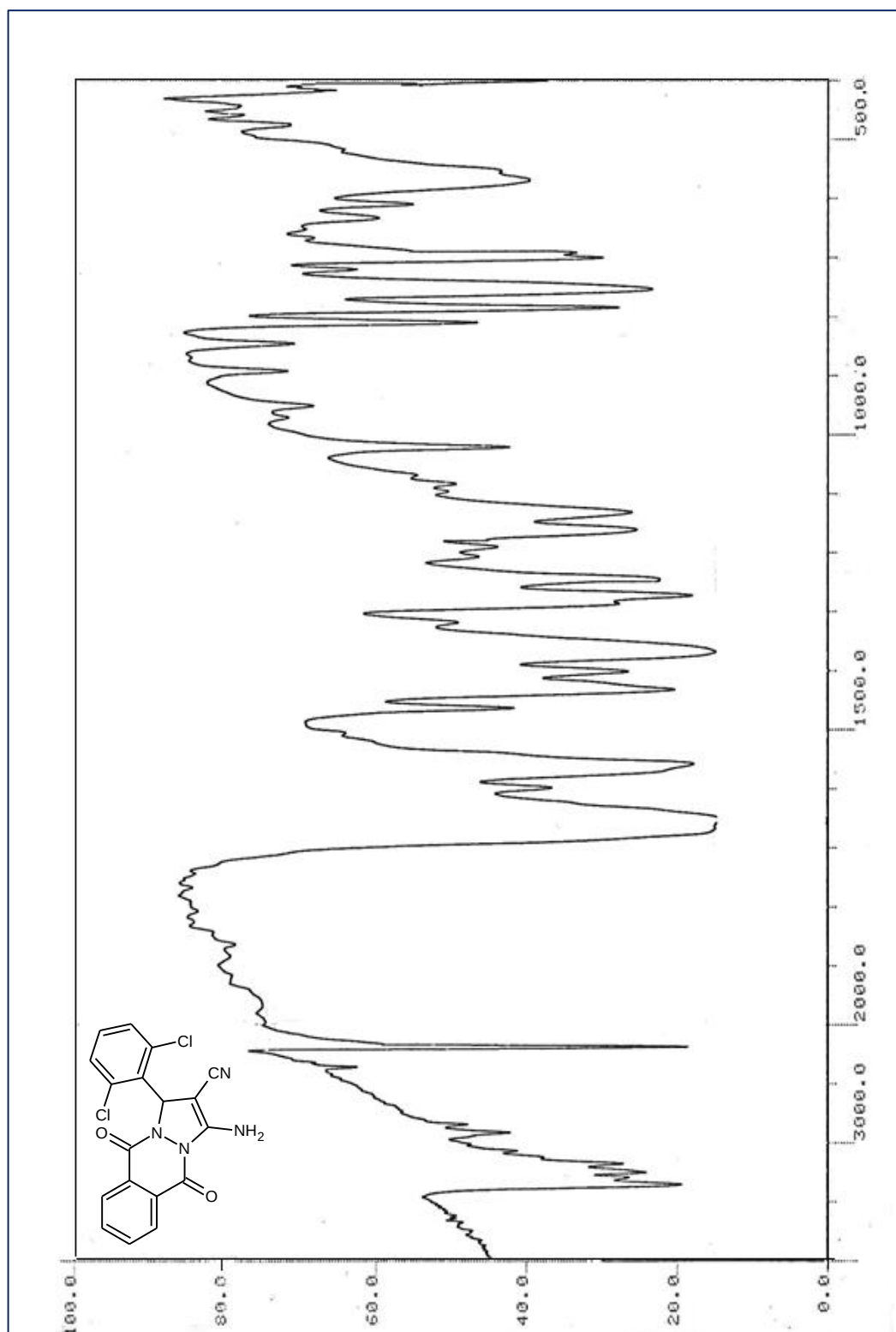
طیف شماره ۶



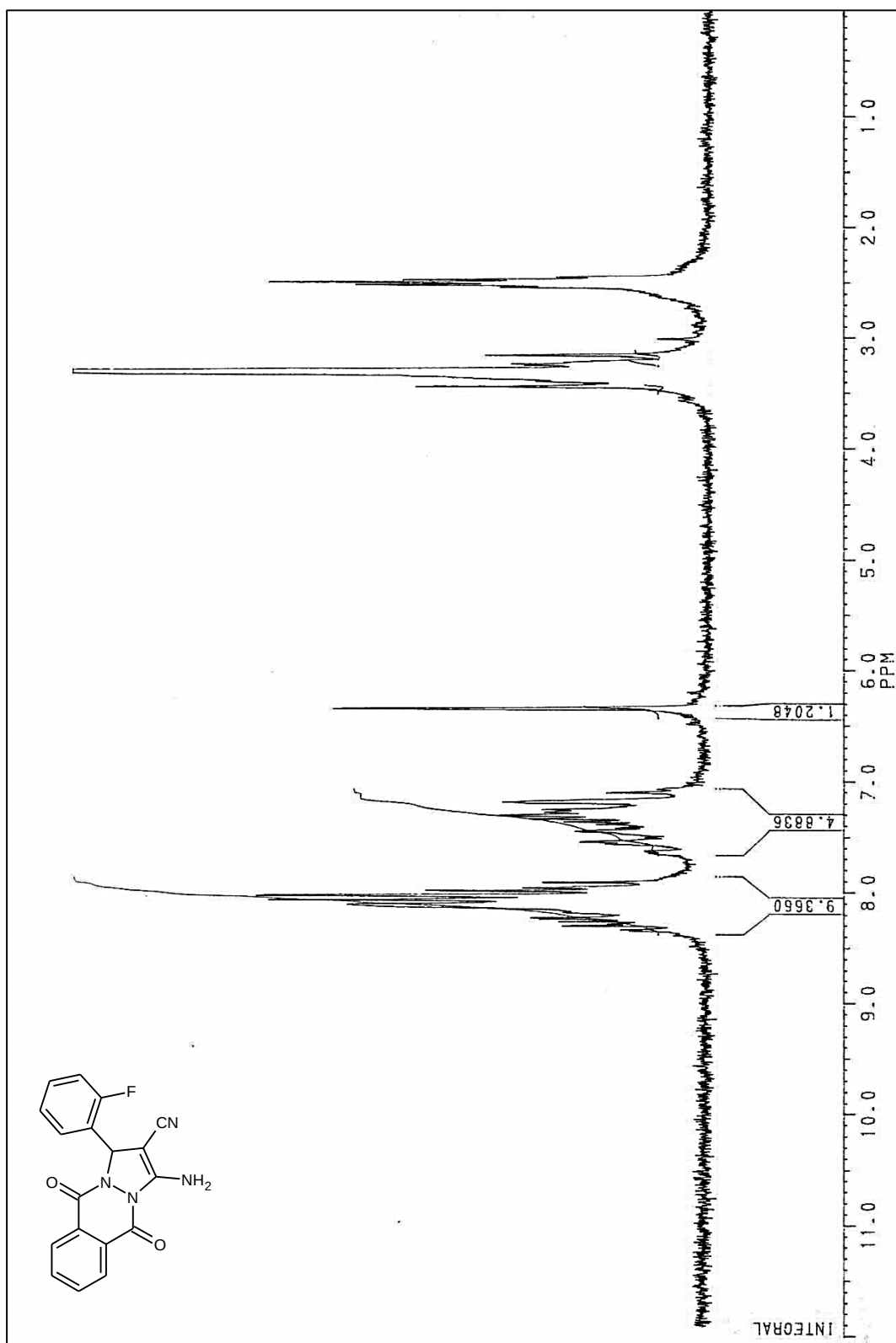
طیف شماره ۷



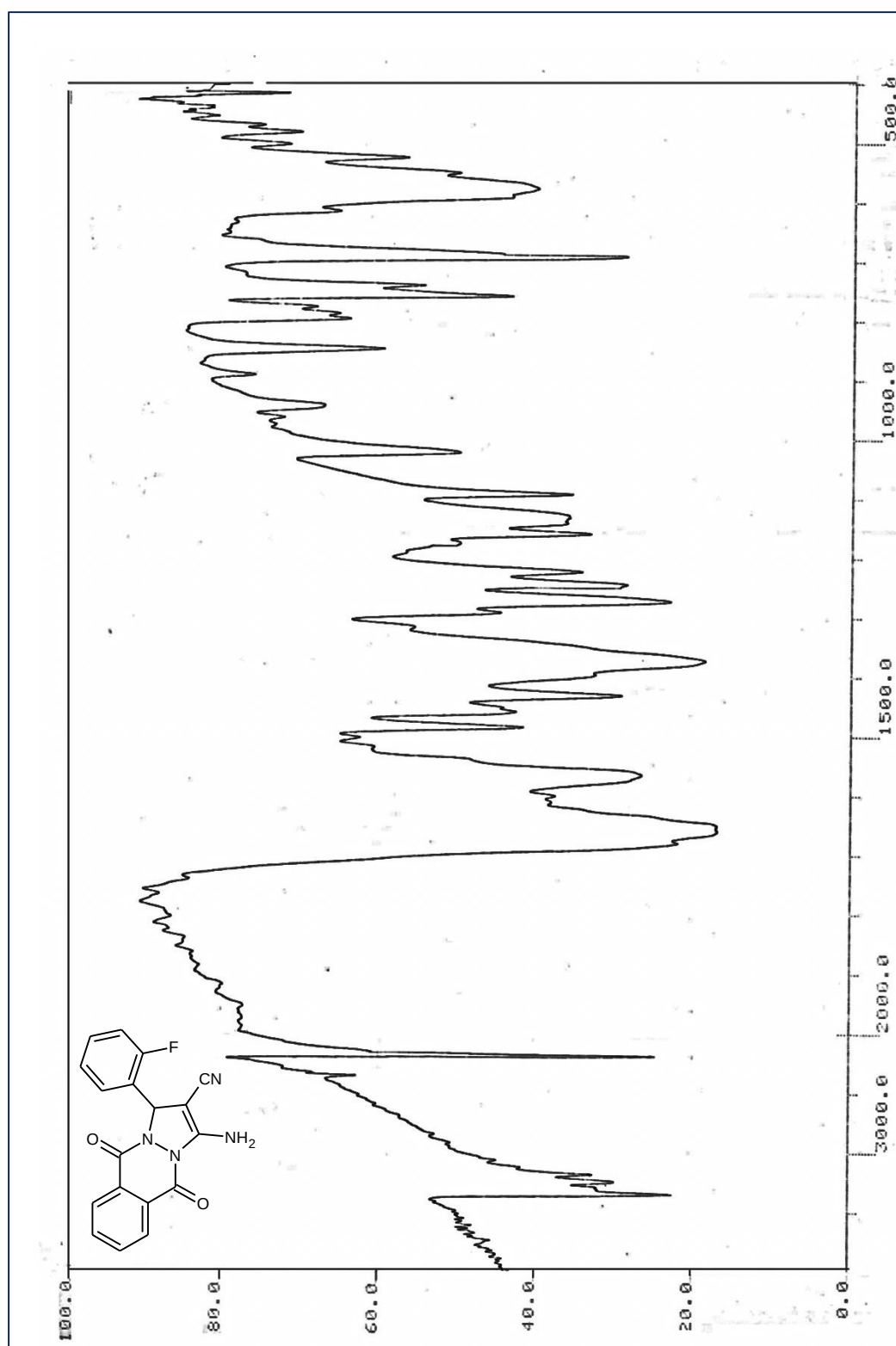
طیف شماره ۸



طیف شماره ۹



طیف شماره ۱۰



Abstract

We have described one-pot solvent-free rapid and efficient method for the synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives via the nanoboehmite catalyzed reaction of aldehyde, malononitrile, and phthalhydrazide at 120 °C.

the simplicity of the system, ease of separation/reuse of the catalyst and ease of work-up make the described method for the synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-*b*]Phthalazine-5,10dione an attractive, which can be extended to the synthesis of other heterocyclic compounds.

Keywords: One-pot, Solvent free, Pyrazolophthalazine, Nanoboehmite



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of syntesis of phthalazines drugs
catalyzed by nano Bohemite**

By

Seyede Amene Hadi

Supervisor

Dr. M.Bakherad

Advisor

Dr. H. Nasr-Isfahani

September 2012