

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات دارویی ایندازولوفتالازین

نام دانشجو:

مریم باقری

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر علی کیوانلو

بهمن ۹۳

تقدیم به :

پدر و مادر عزیزم

که نمی توانم سیاهی را به موی سپیدشان بازگردانم، اما دستان
گرمشان را هزاران بار بوسه باران می کنم.

و همسر فداکارم

که محکم ترین تکیه گاهم

بهترین مشوق راهم

و یگانه یاور سختی هایم است.

تشکر و قدردانی

نخست، حمد و سپاس خدای را که به من سعادت گذر از مرحله‌ی دیگری از دوران آموختن و توفیق کسب دانش و معرفت را عطا فرمود.

دوم سخن، سپاس از پدر و مادر عزیزم که هر چه هستم از آنهاست، عشق و محبتشان، امید و اشتیاقم به ادامه راه است و حمایت بی دریغشان استوار کننده‌ی قدم هایم.

سوم کلام، قدردانی است از مقام همسر، و سپاس فراوان از همیاری-های ارزنده اش و محبت بی دریغش که پیمودن راه را بر من آسان نمود.

و حال سپاس از مقام مقدس معلم و تشکر فراوان از استاد بزرگوار و ارجمندم جناب آقای دکتر محمد باخرد و استاد مشاور گرانقدرم جناب آقای دکتر علی کیوانلو که در تهیه این تحقیق هدایت و راهنمایی این جانب را بر عهده داشتند و همواره با نظرات سازنده‌ی خود گره از کارهای فرو بسته این پژوهش گشودند.

از اساتید ارجمندم جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی و جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان نیز به خاطر راهنمایی‌های ارزنده‌شان تشکر و قدردانی می‌نمایم

از دوستان مهربانم، راحله دوستی، شیما حسینی، شقایق السادات کاظمی، مهسا فخاریان، فاطمه عباسی سپاس گذارم، چرا که در شادی‌ها و غم‌ها همراه من بودند و دست مهربانی و یاری‌شان را بر دستانم فشرداند.

تعهد نامه

اینجانب **مریم باقری** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات دارویی ایندازولوفتالازین** تحت راهنمایی دکتر **محمد باخرد** متعهد می‌شوم.

- 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 شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه شاهرود» و یا «Shahrood University» 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 می‌گردد.

- 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

چکیده

در این تحقیق، روش جدیدی برای سنتز مشتقات ۲H-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-تری‌اون‌ها با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت‌سولفامیک اسید گزارش شده است.

از واکنش فتال‌هیدرازید با دی‌کتون و آلدهیدهای آروماتیک در شرایط بدون حلال، در دمای 100°C و با حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت‌سولفامیک اسید مشتقات ۲H-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-تری‌اون‌ها سنتز شد. برای تهیه فتال‌هیدرازید از فتالیک انیدرید و هیدرازین هیدرات ۸۰ درصد استفاده شد. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تایید گردید.

آسانی روش، تک ظرفی بودن و بهره‌ی بالای واکنش از جمله ویژگی‌های این روش می‌باشد.

کلمات کلیدی: تک ظرفی، ۲H-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-تری‌اون، نانوبوهمیت‌سولفامیک اسید، بدون حلال

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ شیمی ایندازولوفتالازین ها..... ۲
- ۱-۱-۱ ایندازولو فتالازین ها..... ۲
- ۱-۱-۲ خواص بیولوژیکی مشتقات فتالازین..... ۲
- ۱-۱-۳ سنتز مشتقات فتالازین با هسته فتال هیدرازید..... ۴
- ۱-۱-۴ روش های تهیه ایندازولو [b-۲،۱] فتالازین با استفاده از کاتالیزگرهای مختلف..... ۷
- ۱-۲ نانوبوهمیت..... ۹

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

- ۱-۲ بحث و نتیجه گیری..... ۱۲
- ۲-۲ سنتز نانوبوهمیت سولفامیک اسید..... ۱۲
- ۳-۲ محاسبه ی مول درصد واکنش..... ۱۳
- ۴-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش..... ۱۵
- ۵-۲ سنتز مشتقات ۲H- ایندازولو [b-۲،۱] فتالازین - ۱،۶،۱۱ (H^{۱۳}) تری اون با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید..... ۱۶
- ۶-۲ مکانیسم واکنش..... ۲۰
- ۷-۲ بازیافت نانوبوهمیت سولفامیک اسید..... ۲۱
- ۸-۲ شواهد طیفی مشتقات..... ۲۲
- ۹-۲ نتیجه گیری..... ۲۶
- ۱۰-۲ مقایسه نانوبوهمیت با سایر کاتالیزگرها برای سنتز مشتقات ۲H- ایندازولو [b-۲،۱] فتالازین ۱،۶،۱۱ (H^{۱۳}) تری اون..... ۲۶
- ۱۱-۲ آینده نگری..... ۲۷

فصل سوم: بخش تجربی

۳-۱ بخش تجربی..... ۳۰

۳-۲ دستگاه‌ها..... ۳۰

۳-۳ مواد اولیه..... ۳۰

۳-۴ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید..... ۳۱

۳-۵ تیتراسیون کاتالیزگر..... ۳۱

۳-۶ تهیه مشتقات مشتقات ۲H-ایندازولو [۱،۲-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H) تری اون..... ۳۱

ضمیمه

ضمیمه..... ۳۵

منابع

منابع..... ۵۳

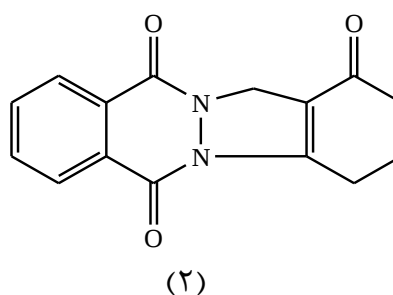
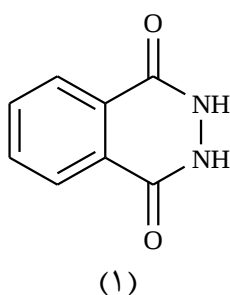
فصل اول

مقدمه

۱-۱ شیمی ایندازولوفتالازین‌ها

۱-۱-۱ ایندازولوفتالازین‌ها

فتال‌هیدرازید (۲،۳-دی‌هیدرو-۴،۱-فتالازین‌دی‌اون) (۱) یک ترکیب هتروسیکلی دارای دو پروتون (NH) نسبتاً اسیدی می‌باشد. با استفاده از این مزیت، مشتقات ایندازولوفتالازین چند عاملی $2H$ - ایندازولو [b-۲،۱]فتالازین-تری‌اون (۲) سنتز شده است [۱].



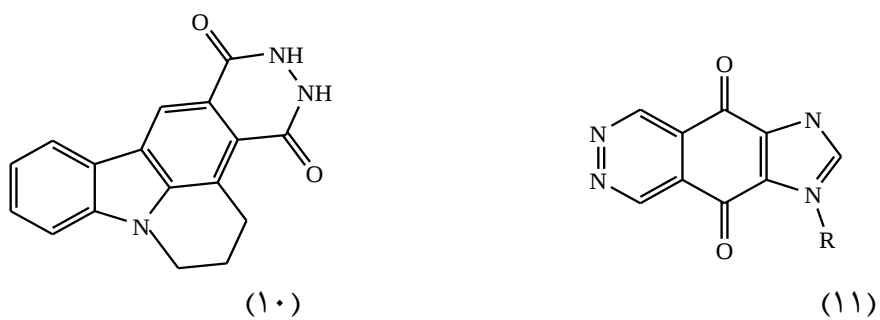
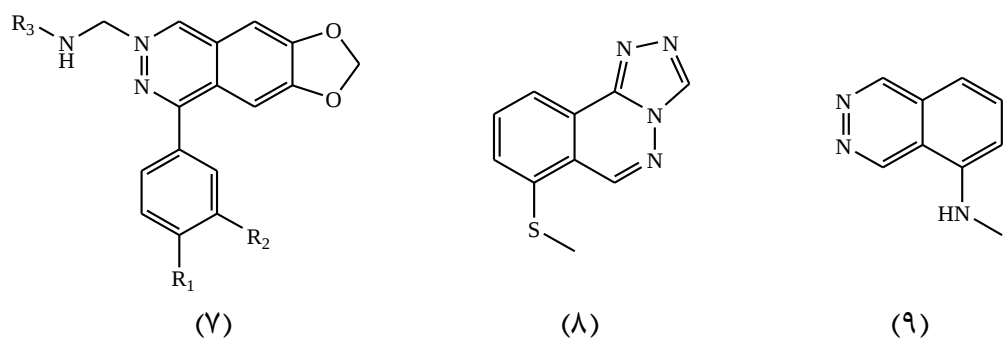
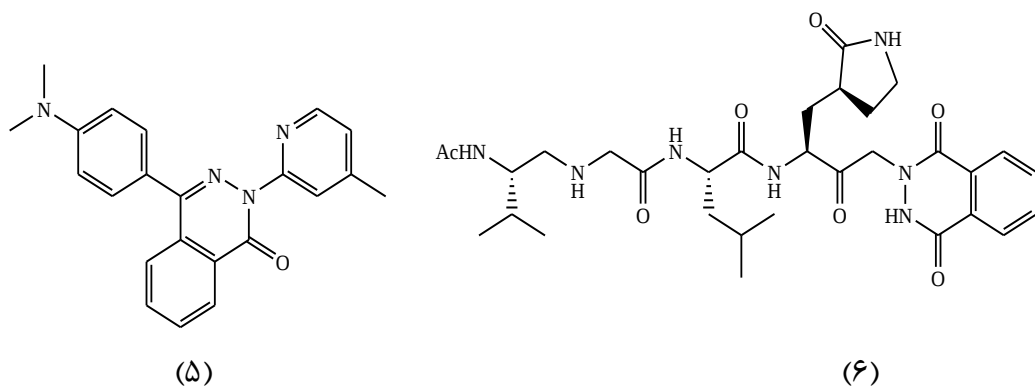
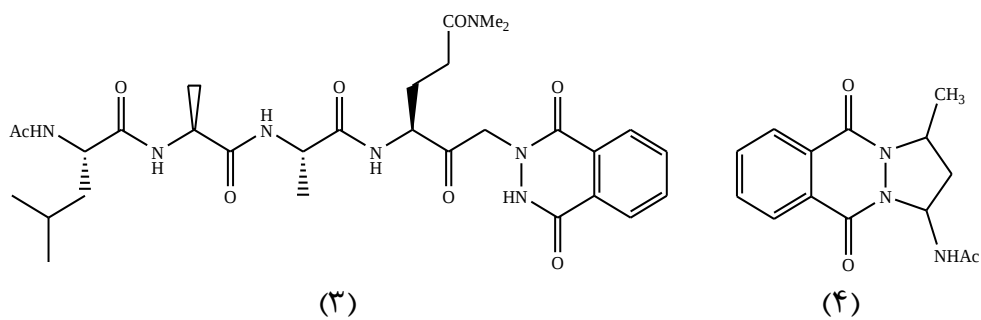
۱-۱-۲ خواص بیولوژیکی مشتقات فتالازین

در دهه‌ی گذشته محدوده‌ی وسیعی از خواص بیولوژیکی مشتقات فتالازین گزارش شده است. از جمله این خواص می‌توان به اثرات ضد باکتری، ضد تشنج و درمان بیماری ایدز اشاره کرد. به عنوان مثال ترکیب (۳) به عنوان داروی ضد ویروس هپاتیت A شناخته شده است. این ترکیب با جلوگیری از پروتئین‌سازی در ویروس سبب اختلال در ساختار DNA و RNA آن می‌شود [۲]. همچنین ترکیب (۴) به عنوان داروی ضد حساسیت و ضد تب [۳]، ترکیب (۵) در درمان ضایعات پوستی [۴]، ترکیب (۶) در درمان سندرم تنفسی حاد^۱ [۵]، ترکیب (۷) در درمان بیماری صرع [۶]، ترکیب (۸) به عنوان داروی ضد استرس و هیدرالازین (۹) به عنوان داروی کاهنده فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرد.

^۱Severe acute respiratory syndrome

[۷]. از طرفی بسیاری از مشتقات فتالازین دارای خواص ضد تومور و ضد سرطان هستند که برای نمونه

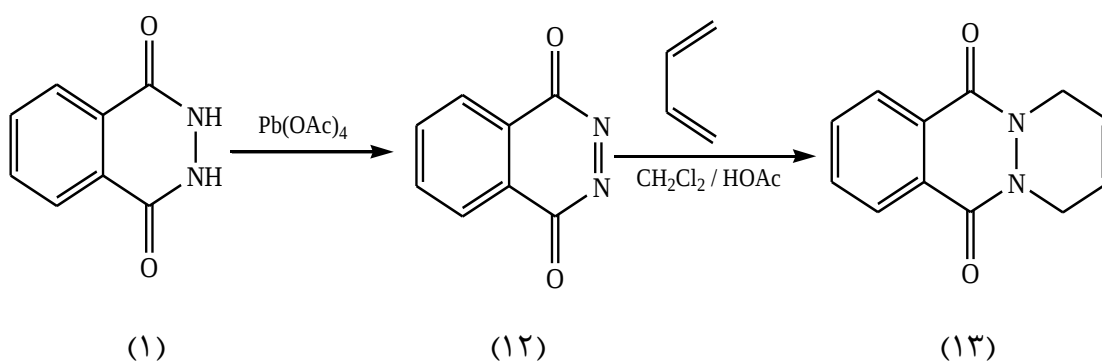
می‌توان به ترکیبات (۱۰) و (۱۱) اشاره نمود [۸،۹].



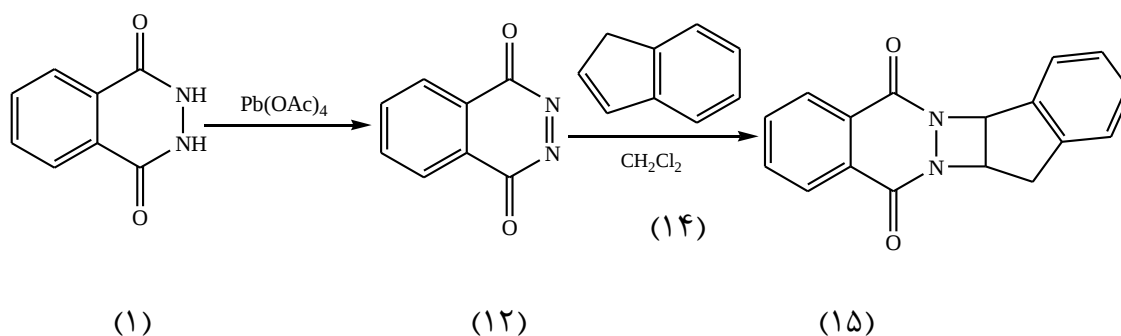
۳-۱-۱ سنتز مشتقات فتالازین با هسته فتال هیدرازید

با توجه به خواص بسیار مهم ترکیبات با هسته فتالازین روش‌هایی جهت تهیه مشتقات گوناگونی از این ترکیبات ارایه شده است.

در سال ۱۹۶۰، کلمنت^۱ ۴،۱-دی‌هیدروپیرازولو [b-۲،۱] فتالازین-۱۱،۶-دی‌اون (۱۳) را از واکنش دیلز-آلدر ۳،۱-بوتادی‌ان و ترکیب (۱۲) با بهره‌ی ۹۰٪ تهیه نمود [۱۰].



در همین زمینه، در سال ۱۹۶۶، چپمن^۲ و دامینیانی^۳ با استفاده از واکنش [۲+۲] ترکیب (۱۲) و ایندن (۱۴) موفق به سنتز ترکیب (۱۵) با بهره‌ی ۵۸٪ شدند [۱۱].

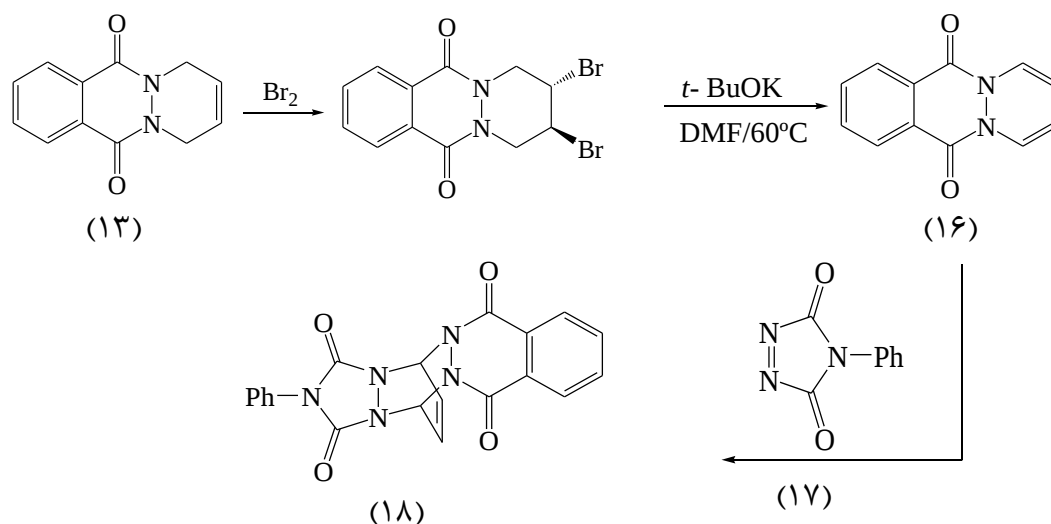


¹Clement

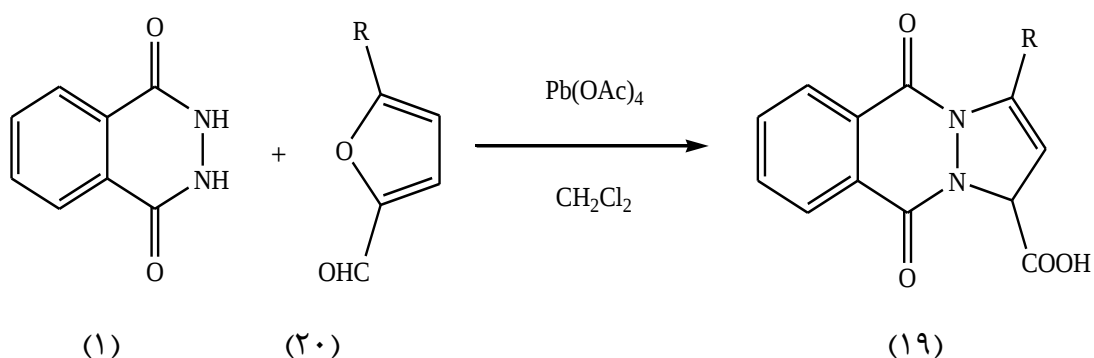
²Chapman

³Daminianni

در ادامه شرادسکی^۱ به همراه مشنبرگ^۲، در سال ۱۹۸۵ از برم‌دار کردن و سپس حذف هیدروژن برمید از ترکیب (۱۳) فرآورده (۱۶) را تولید نمودند. در ادامه، از واکنش ترکیب (۱۶) با ۴-فنیل-۱،۲،۴-تری‌آزولین-۵،۳-دی‌اون (۱۷)، ترکیب (۱۸) تهیه گردیده است [۱۲].



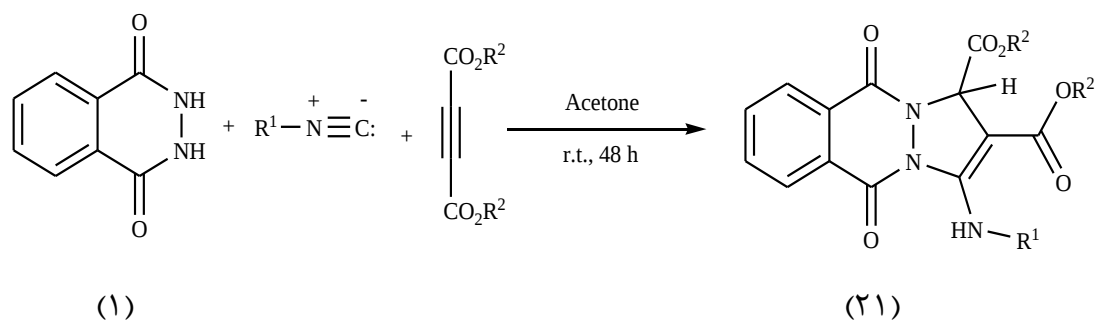
همچنین در سال ۲۰۰۲، ترکیب ۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱-کربوکسیلیک اسید (۱۹) با استفاده از تترااستات سرب در حضور مشتقات فورفورال (۲۰) در متیلن کلرید سنتز گردیده است [۱۳].



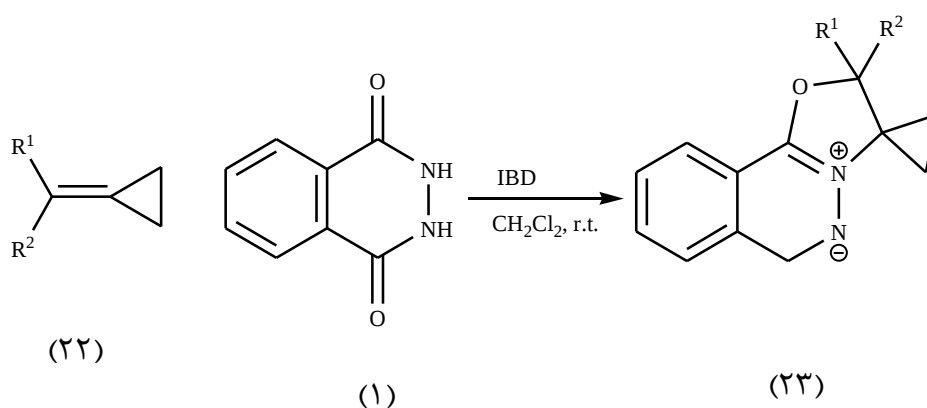
¹Shradsk

²Moshenberg

همچنین در سال ۲۰۰۶ تیموری از واکنش فتال هیدرازید (۱)، ایزوسیانید و استرهای استیلنی طی یک واکنش تک ظرفی سه جزیی مشتقات ۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی اون (۲۱) را با بهره‌ی خوب تهیه نمود [۱۴].



در سال ۲۰۰۷ مین شی^۱ و همکارانش گزارش کردند که فتالازین-۴،۱-دی اون می‌تواند در واکنش حلقه‌زایی [۳+۲] نیز شرکت نماید. این ترکیبات با مشتقات متیلن سیکلوپروپان (۲۲) از طریق واکنش ۳،۱-دی اون دوقطبی در شرایط ملایم، محصولاتی با بهره‌ی بالا را تولید می‌کند. در این واکنش ترکیب اکسازولو[۳،۲-a]فتالازین (۲۳) از فتال هیدرازید (۱) در حضور یدوبنزن دی‌استات (IBD) به دست می‌آید [۱۵].

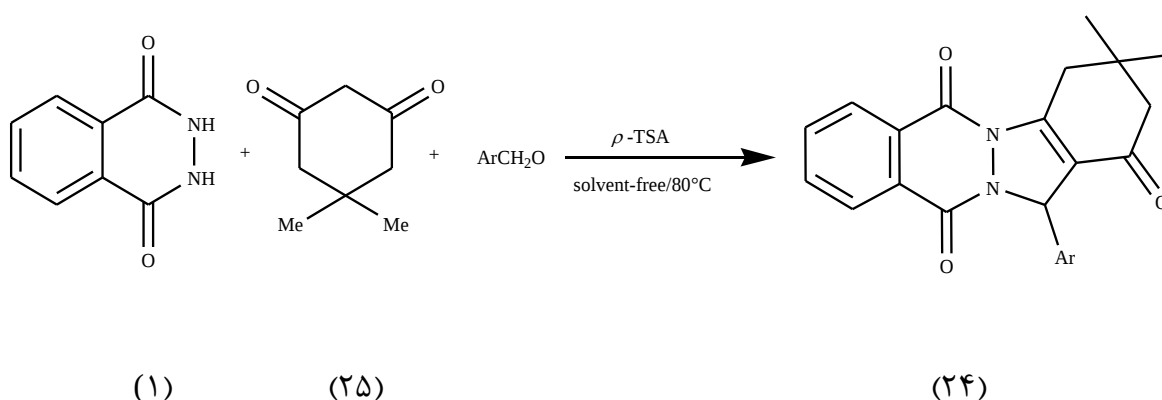


¹Min Shi

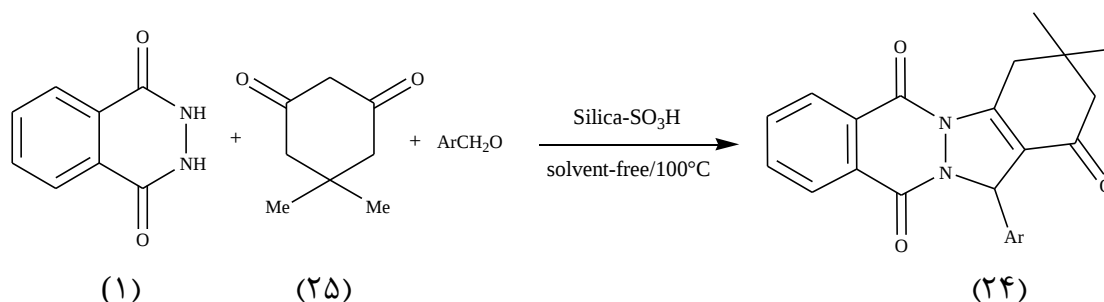
۴-۱-۱ روش‌های تهیه ایندازولو[۲،۱-*b*]فتالازین با استفاده از کاتالیزگرهای

مختلف

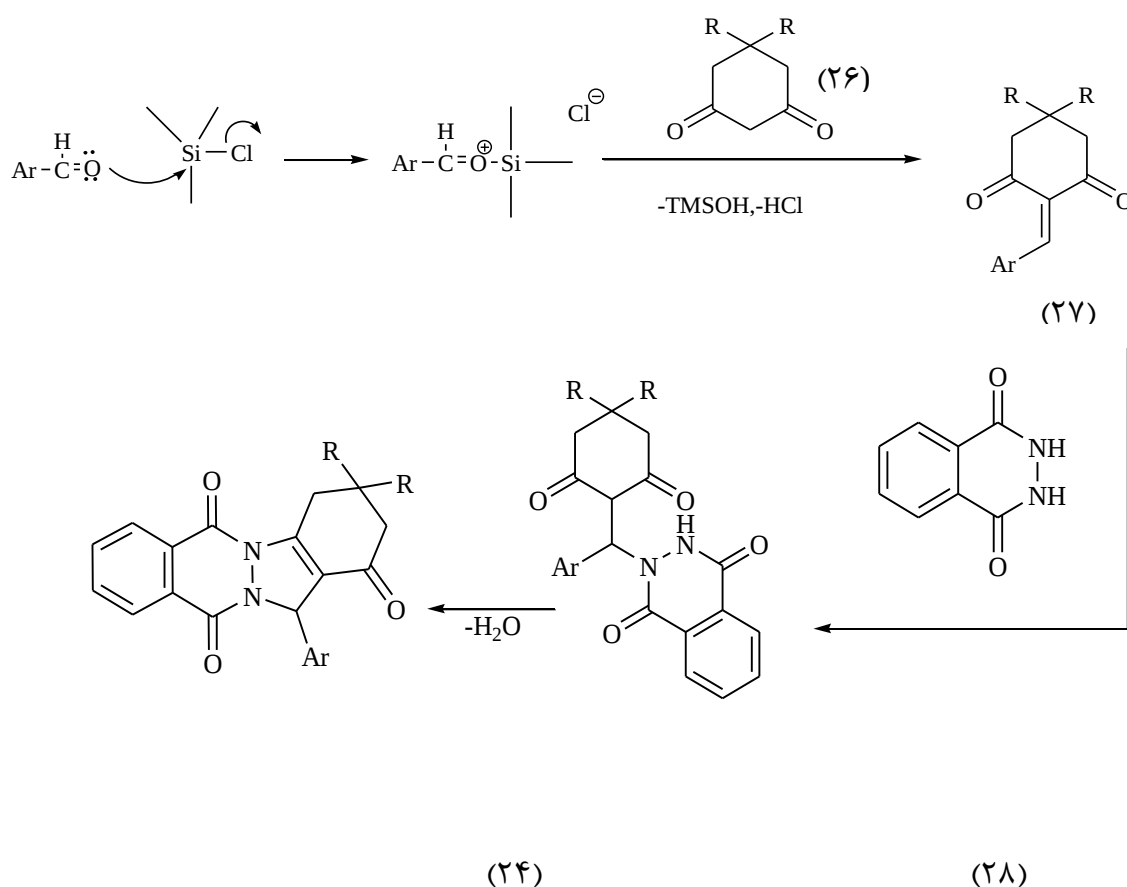
در سال‌های اخیر روش‌های متفاوتی برای سنتز مشتقات ایندازولو[۲،۱-*b*]فتالازین گزارش شده است. در سال ۲۰۰۸، بازگیر و همکارانش مشتقات جدیدی از ۴،۳-دی‌هیدرو-۳،۳-دی‌متیل-۱۳-آریل-۲H-ایندازولو[۲،۱-*b*]فتالازین-۱۱،۶،۱-(۱۳H)-تری‌اون (۲۴) را تحت شرایط بدون حلال در دمای ۸۰°C با استفاده از کاتالیزگر پارا-تولوئن سولفونیک اسید (*p*-TSA) به وسیله‌ی تراکم حلقه‌زایی دیمدون (۲۵)، آلدهید و فتال‌هیدرازید سنتز کردند [۱].



در روش دیگر با کمک کاتالیزگر سیلیکاسولفوریک اسید تحت شرایط بدون حلال و دمای ۱۰۰°C ترکیب ۲H-ایندازولو [۲،۱-*b*]فتالازین-۱۱،۶،۱-(۱۳H)-تری‌اون سنتز گردیده است [۱۶].



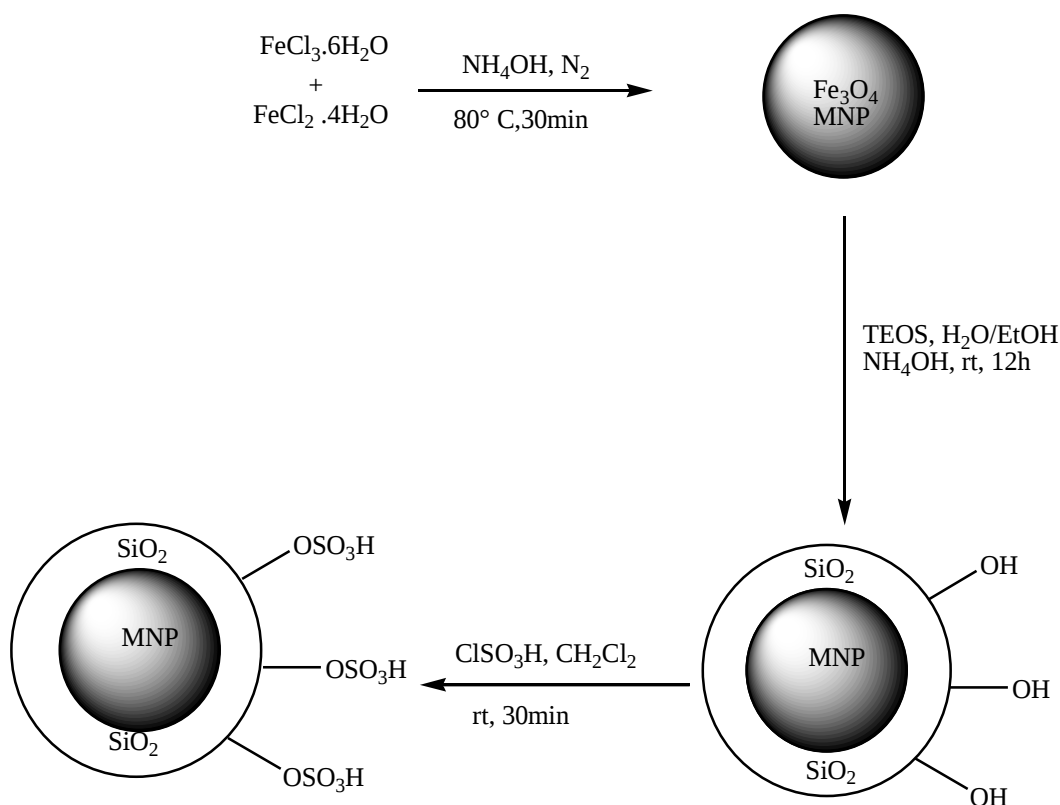
در سال ۲۰۰۹، مشتقات این ترکیب با استفاده از کاتالیزگر تری‌متیل‌سایلیل-کلرید (TMSCl) در حلال استونیتریل در دمای ۸۰°C سنتز گردیده است. در مکانیسم پیشنهادی، شکل انولی دی‌کتون با آلدهیدی که توسط تری‌متیل‌سایلیل‌کلرید فعال شده، واکنش داده و واسطه (۲۷) را تولید می‌کند که در مرحله‌ی بعد، از واکنش واسطه (۲۷) با فتال‌هیدرازید (۱) حدواسط (۲۸) تهیه شده که پس از تراکم مجدد به مشتق ایندازولوفتالازین (۲۴) تبدیل شده است [۱۷].



R=H, Me

همچنین در سال ۲۰۱۳، کیاست و داووپور، روش جدیدی برای سنتز ترکیب ایندازولوفتالازین [b-۲،۱] فتالازین معرفی کردند که در این روش با استفاده از کاتالیزگر Fe_3O_4 -سیلیکاسولفوریک اسید (۲۹) تحت شرایط بدون حلال ترکیب (۲۴) سنتز شد. هسته‌ی مرکزی این کاتالیزگر، نانو ذره مغناطیسی اکسید آهن

(MNP-Fe₃O₄) بوده که سطح آن به وسیله‌ی تترااتیل‌ارتوسیلیکات (TEOS) در حلال آب/تانول، سیلیکاته شده است. در ادامه با استفاده از کلروسولفونیک اسید در حلال دی‌کلرومتان، سولفوریک اسید روی بستر قرار گرفته است [۱۸].

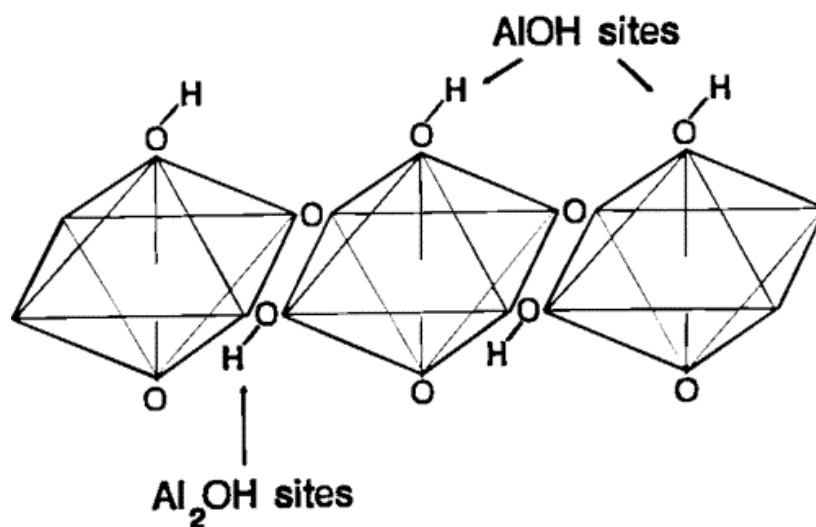


(۲۹)

۲-۱ نانوبوهمیت

بوهمیت، اکسید آلومینیوم، AlOOH ، با مقادیر مختلف مولکول‌های آب و اندازه‌ی گوناگون می‌باشد که جایگاه ویژه‌ای در تهیه‌ی کاتالیزگر و مواد گوناگون با پایه‌ی آلومینا دارد. بوهمیت دارای آرایش هگزاگونال از آنیون‌های اکسیژن است که تمامی حفرات هشت وجهی آن با کاتیون‌های آلومینیوم پر

شده است. این ساختار از واحدهای $\text{Al}_3(\text{OH})_3$ یا $\text{Al}_4(\text{OH})_2$ هشت وجهی انحراف یافته که با پیوندهای هیدروژنی کنار هم قرار گرفته‌اند، شکل گرفته است [۱۹]. همچنین گزارش شده، سطح بوهمیت، دارای بالاترین سطح هیدراته در میان ترکیبات آلومینیوم می‌باشد [۲۰]. اتم‌های اکسیژن که بر روی سطح بوهمیت قرار دارند دهنده‌ی الکترون بوده که می‌توانند با گونه‌های الکتروفیل پیوند کووالانسی برقرار کنند. این ساختار با داشتن ذره‌هایی در ابعاد نانو، مساحت سطح بسیار بالایی داشته و می‌تواند در جایگاه یک نگهدارنده برای ساخت نانو کاتالیزورها به کار رود.



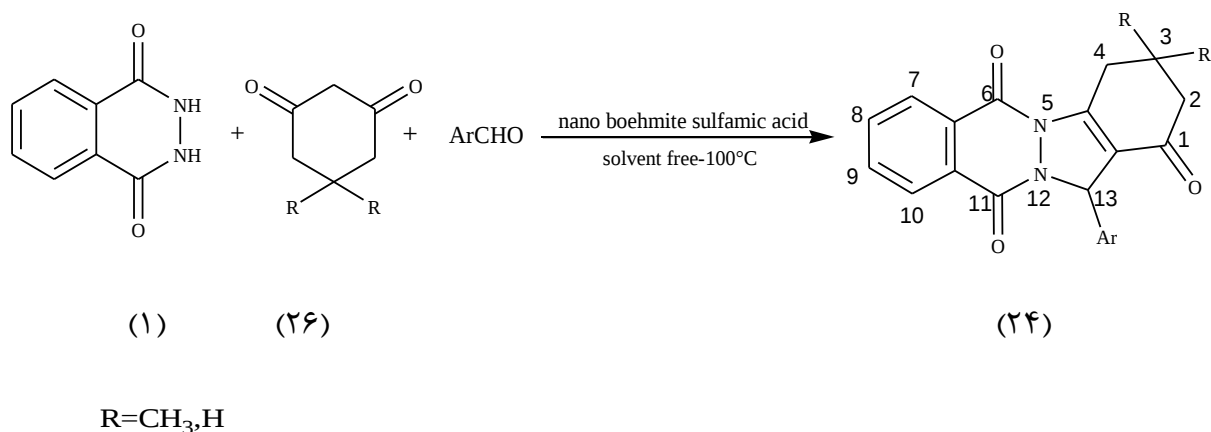
هفت فاز بلوری α ، χ ، κ ، θ ، η ، γ و δ برای آلومینا گزارش شده است، که فاز γ -آلومینا مهم‌ترین آن‌ها می‌باشد. کاهش اندازه‌ی ذرات باعث افزایش سطح ویژه (نسبت مساحت به جرم) و در نتیجه غلبه‌ی خواص سطحی در نانو پودر تولیدی می‌شود. ذرات نانو آلومینا مخصوصاً γ -آلومینا که پایداری حرارتی خوبی دارند، بسیار فعال می‌باشند [۲۱].

فصل دوم

بحث و نتیجه گیری

۲-۱ بحث و نتیجه گیری

۲H-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-تری‌اون‌ها، به علت داشتن خواص بیولوژیکی و دارویی از جمله ضد-باکتری، ضدحساسیت و ضدتومور حائز اهمیت می‌باشند. از این رو روش‌های متعددی برای سنتز ۲H-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-تری‌اون‌ها گزارش شده است. در این تحقیق نیز، مشتقاتی از ۲H-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H)تری‌اون‌ها از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با دی‌کتون (۲۶) و فتال هیدرازید (۱) در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید تهیه شد. این واکنش در شرایط بدون حلال و در دمای 100°C با بهره‌ی بالا انجام شد.

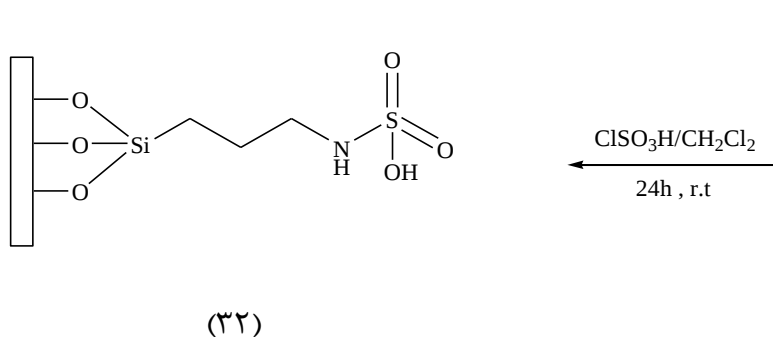
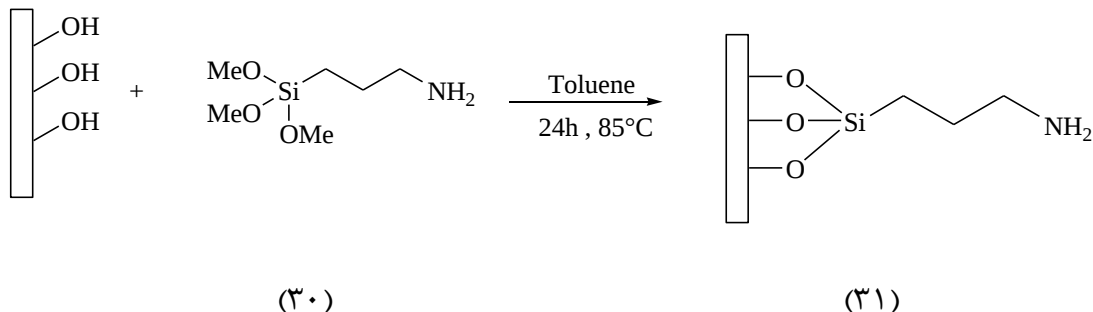


۲-۲ سنتز نانوبوهمیت سولفامیک اسید

از واکنش ۴-تری‌متوکسی‌سیلیل‌پروپیل‌آمین (۳۰) با گروه هیدروکسیل در سطح نانوبوهمیت [۱۹]، نانوبوهمیت عامل‌دار شده با گروه سیلیل‌پروپیل‌آمین (۳۱) تهیه شد [۲۲]. که پس از واکنش این ترکیب با کلروسولفونیک اسید، نانوبوهمیت سولفامیک اسید (۳۲) تهیه گردید.

ارتعاش کششی مربوط به C-N در طیف FT-IR نانوبوهمیت آمین‌دار در ناحیه‌ی 1073 cm^{-1} به خوبی دیده می‌شود. همپوشانی این نوار با نوارهای کششی متقارن و نامتقارن مربوط به S=O نانوبوهمیت-سولفامیک اسید که در ناحیه‌ی حدود 1005 cm^{-1} و 1060 cm^{-1} باعث پهن شدن این نوار شده است.

همچنین در طیف FT-IR نانوبوهمیت سولفامیک اسید، نوار پهن قوی مربوط به OH اسیدی در ناحیه 2800 cm^{-1} تا 3700 cm^{-1} دیده می شود. (طیف های شماره ۱ و ۲).



۳-۲ محاسبه مول درصد کاتالیزگر

درصد نیتروژن موجود در کاتالیزگر نانوبوهمیت آمین دار شده با کمک CHN ۳/۴٪ اندازه گیری شد. با استفاده از این مقدار، مقدار گرم و تعداد مول های نیتروژن موجود در ۰/۵ گرم کاتالیزگر نانوبوهمیت-سولفامیک اسید، به ترتیب $1/7 \times 10^{-3}$ و $0/12 \times 10^{-3}$ اندازه گیری شد. همچنین با کمک تیتراسیون و معادله شماره (۱)، تعداد مول های H^+ موجود در ۰/۵ گرم کاتالیزگر $0/06 \times 10^{-3}$ محاسبه شد. با استفاده از داده های فوق درصد نیتروژن واکنش داده با کلروسولفونیک اسید نیز ۵۰٪ محاسبه شد. همچنین با کمک تیتراسیون کاتالیزگر و معادله ی شماره (۱) مول درصد کاتالیزگر ۶ mol% محاسبه شد.

$$\text{مقدار گرم نیتروژن در کاتالیزگر} = \frac{0/05}{100} \times \frac{3}{4} = 1/7 \times 10^{-3} \text{ gr}$$

$$\text{تعداد مول های نیتروژن در } 0.5 \text{ گرم کاتالیزگر} = 1/7 \times 10^{-3} \text{ gr} \times \frac{1 \text{ mol}}{14 \text{ gr}} = 0.12 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$1) N_1 V_1 = N_2 V_2$$

$$0.1 \times 0.6 = N_2 \times 15$$

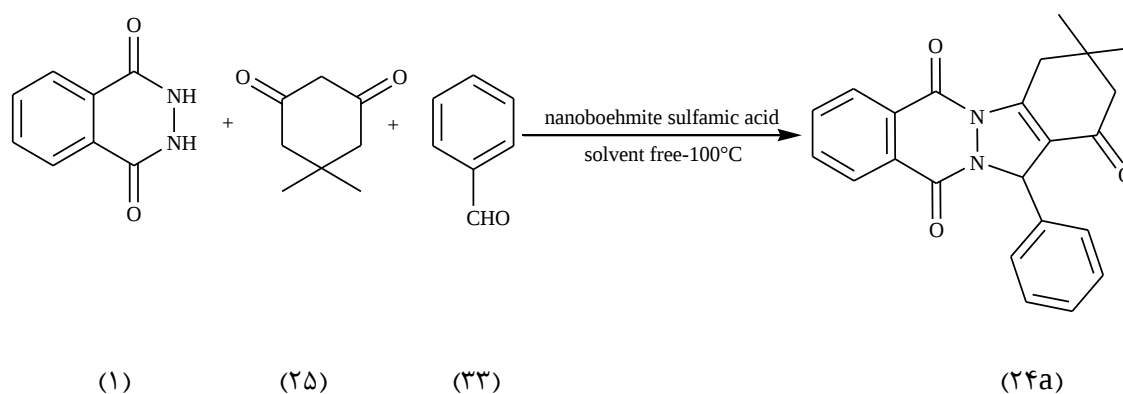
$$\text{تعداد مول های } H^+ \text{ در } 0.5 \text{ گرم از کاتالیزگر} = 0.6 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\text{درصد نیتروژن واکنش داده با کلروسولفونیک اسید} = \frac{0.6 \times 10^{-3} \text{ mol}}{0.12 \times 10^{-3} \text{ mol}} \times 100 = 50\%$$

$$\text{مول درصد کاتالیزگر} = \frac{0.6 \text{ mmol}}{1 \text{ mmol}} \times 100 = 6 \text{ mol\%}$$

۴-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش بنز آلدهید (۳۳) با دیمدون (۲۵) و فتال هیدرازید (۱) به عنوان واکنش مبنا استفاده شده، اثرات دما و حلال و همچنین میزان کاتالیزگر بر روی واکنش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول (۱-۲) نشان داده شده است.



جدول (۱-۲) اثرات حلال، دما و مقدار کاتالیزگر بر روی واکنش بنز آلدهید با دیمدون و فتال هیدرازید

ردیف	حلال	مقدار کاتالیزگر (گرم)	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	بدون حلال	۰/۰۱	۱۰۰	۳۵	۷۰
۲	بدون حلال	۰/۰۳	۱۰۰	۳۵	۷۵
۳	بدون حلال	۰/۰۵ (۶mol%)	۱۰۰	۱۵	۹۵
۴	بدون حلال	۰/۰۷	۱۰۰	۱۵	۹۵
۵	بدون حلال	۰/۰۵	۸۰	۳۵	۵۰
۶	بدون حلال	۰/۰۵	۱۲۰	۱۵	۷۰
۷	اتانول	۰/۰۵	Reflux	۴h	۶۰
۸	آب	۰/۰۵	Reflux	۴h	۳۰
۹	استونیتریل	۰/۰۵	Reflux	۴h	۷۰
۱۰	آب/اتانول	۰/۰۵	Reflux	۴h	۶۵
۱۱	کلرفرم	۰/۰۵	Reflux	۴h	۶۵
۱۲	تولوئن	۰/۰۵	Reflux	۴h	۵۵
۱۳	DMF	۰/۰۵	۱۰۰	۴h	۴۰
۱۴	THF	۰/۰۵	Reflux	۴h	۳۵
۱۵	بدون حلال	۰/۰۵ (بوهمیت)	۱۰۰	۱h	-

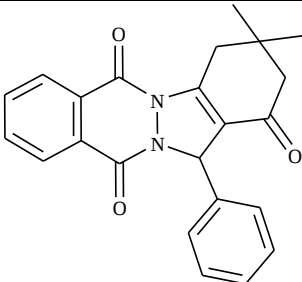
طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از ۰/۰۵ گرم نانوبوهمیت سولفامیک اسید در دمای ۱۰۰°C می‌باشد (ردیف ۳). بررسی جدول (۱-۲) نشان می‌دهد که با افزایش مقدار کاتالیزگر تا ۰/۰۵ گرم بهره واکنش تا ۹۵٪ افزایش می‌یابد؛ ولی با افزایش مقدار کاتالیزگر به ۰/۰۷ گرم بازده افزایش نمی‌یابد. همچنین دمای واکنش بسیار مهم است و با توجه به جدول (۱-۲) دمای ۱۰۰°C، دمای بهینه‌ی واکنش است و با افزایش دما بازده واکنش کاهش می‌یابد. همچنین با بررسی اثرات حلال مشخص گردید که کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید در حلال برای این واکنش به خوبی عمل نمی‌کند و زمان واکنش بالا و راندمان محصول پایین می‌باشد.

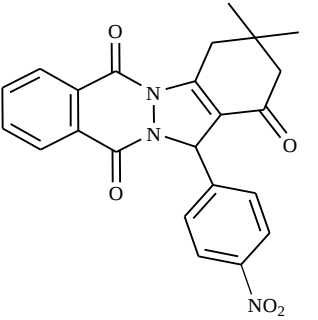
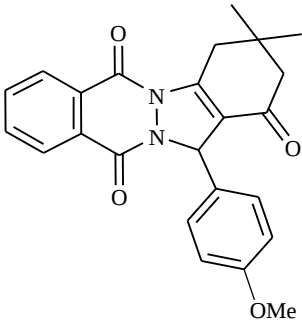
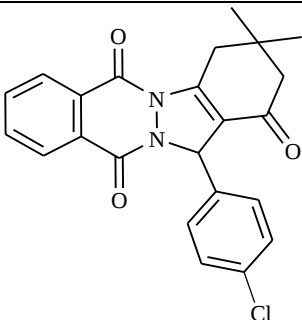
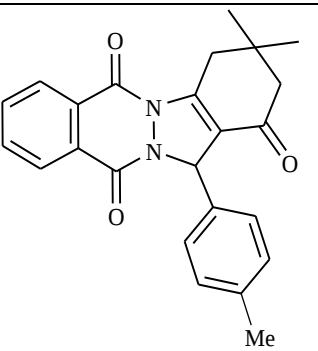
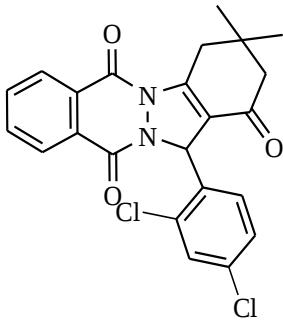
۲-۵ سنتز مشتقات ۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H) تری‌اون با

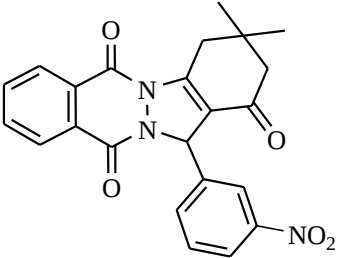
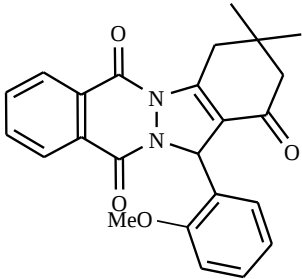
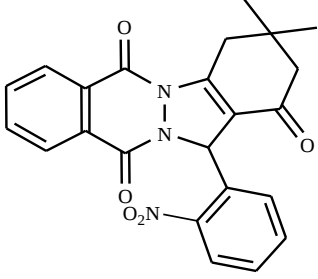
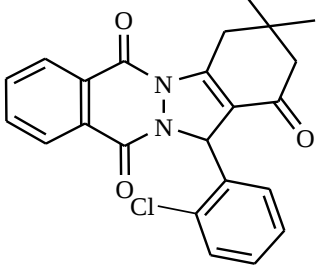
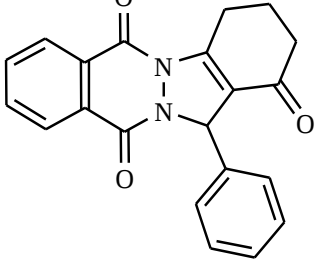
استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید

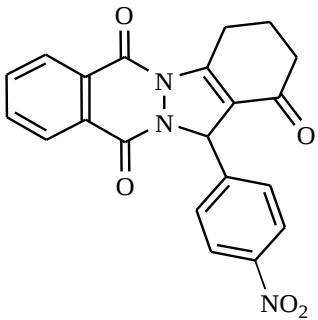
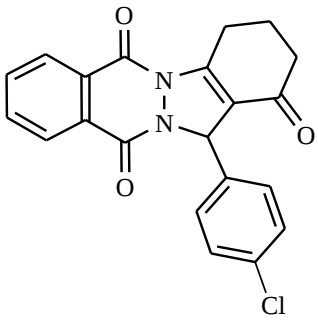
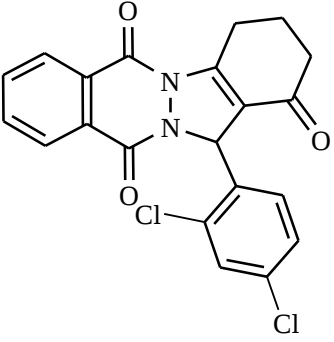
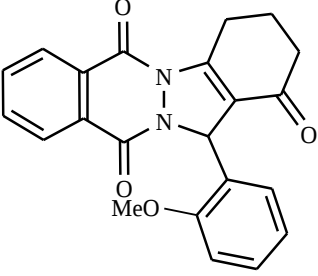
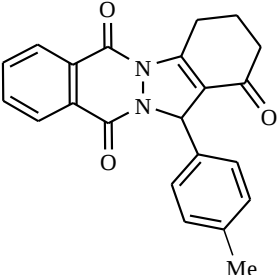
با استفاده از شرایط بهینه‌ی بدست آمده، آلدهیدهای آروماتیک مختلف با دیمدون و یا ۳،۱-سیکلوهگزادی‌اون در حضور فتال‌هیدرازید واکنش داده شده و مشتقات ۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H) تری‌اون سنتز شد. نتایج این واکنش‌ها در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

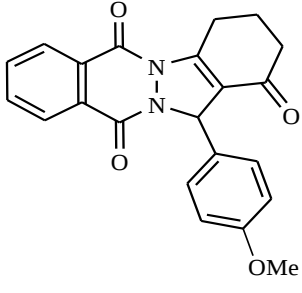
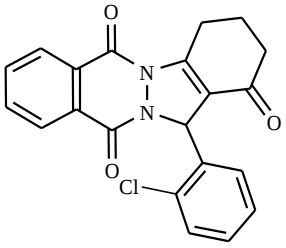
جدول (۲-۲) بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H) تری‌اون

ترکیب	ساختار	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع	مرجع
۲۴a		۱۵	۹۵	۲۰۲-۲۰۴	۲۰۴-۲۰۶	[۱]

۲۴b		۱۰	۹۱	۲۲۳-۲۲۶	۲۲۵-۲۲۷	[۱۸]
۲۴c		۱۵	۸۵	۲۱۶-۲۱۸	۲۱۸-۲۲۰	[۲۳]
۲۴d		۱۵	۷۵	۲۵۲-۲۵۴	۲۵۶-۲۵۸	[۲۴]
۲۴e		۱۵	۷۰	۲۲۲-۲۲۴	۲۲۴-۲۲۶	[۱۸]
۲۴f		۱۵	۹۸	۲۰۸-۲۱۱	۲۰۹-۲۰۹	[۱۷]

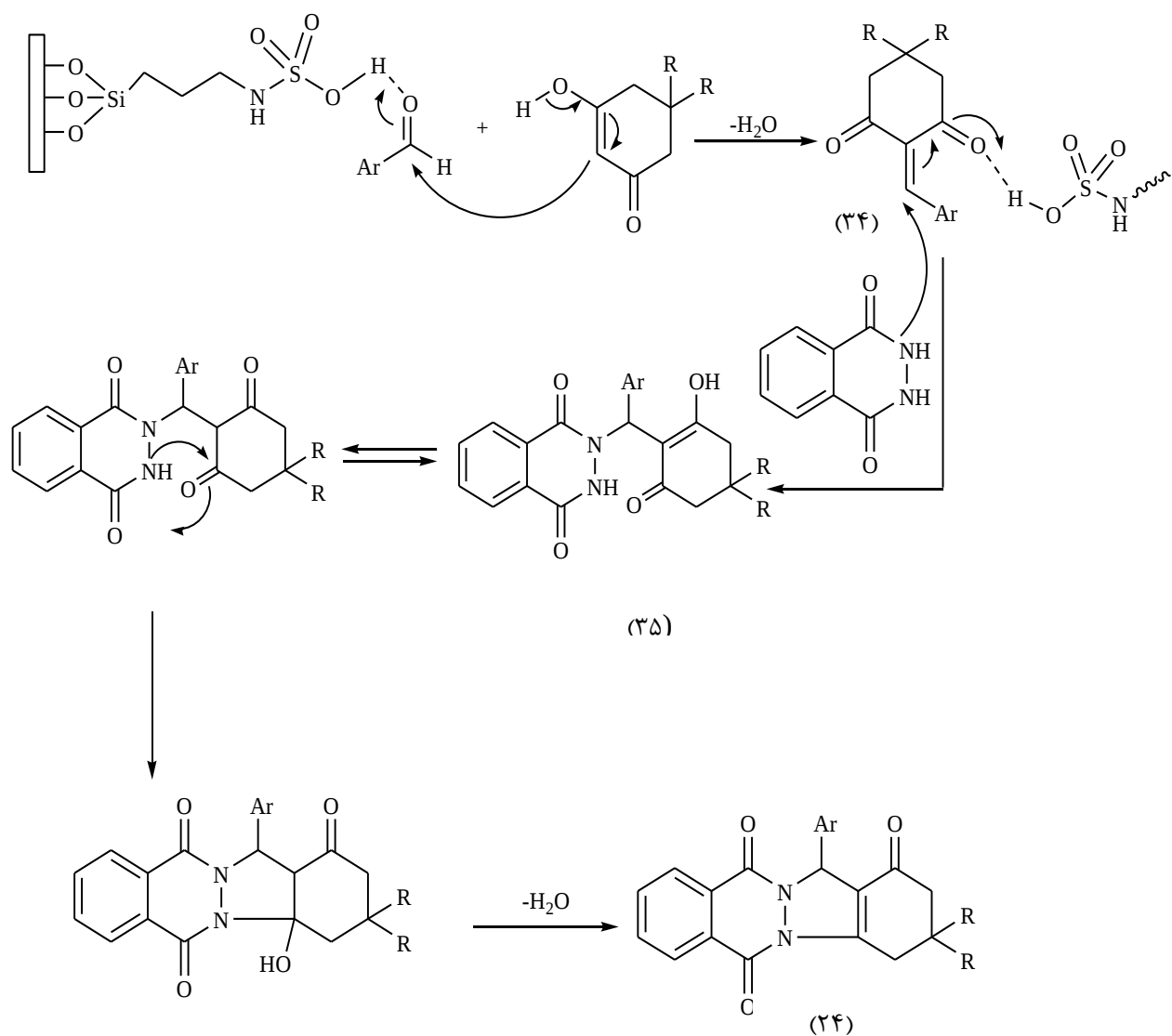
۲۴g		۱۵	۵۰	۲۷۰-۲۷۲	۲۷۰-۲۷۲	[۱]
۲۴h		۱۵	۵۰	۲۳۹-۲۴۱	۲۴۰-۲۴۲	[۲۵]
۲۴i		۲۰	۶۴	۲۲۶-۲۲۸	۲۲۷-۲۲۹	[۲۶]
۲۴j		۱۵	۸۵	۲۶۲-۲۶۶	۲۶۴-۲۶۶	[۱]
۲۴k		۲۰	۸۵	۲۱۸-۲۲۲	۲۲۲-۲۲۴	[۲۳]

٢٤l		١٥	٨٠	٢٤٨-٢٥٢	٢٥٤-٢٥٥	[٢٣]
٢٤m		١٥	٩٠	٢٧٠-٢٧٢	٢٧٢-٢٧٣	[١٧]
٢٤n		١٠	٩٥	٢٧٢-٢٧٤	٢٧٤-٢٧٥	[١٧]
٢٤o		١٠	٩٠	٢٤٩-٢٧٢	-	جديد
٢٥p		١٥	٨٥	٢٤٠-٢٤٤	٢٤٤-٢٤٦	[٢٣]

۲۴q		۱۵	۸۵	۲۵۵-۲۵۸	۲۵۴-۲۵۵	[۲۳]
۲۴r		۱۵	۹۱	۲۵۰-۲۵۲	۲۵۰-۲۵۲	[۱۷]

۲-۶ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم دو مرحله‌ای است که در آن گروه OH از نانوبوهمیت-سولفامیک اسید نقش اسید برونستد را بازی کرده و باعث تولید حدواسط (۳۴) حاصل از تراکم شکل انولی دیمدون و آلدهید می‌شود. سپس نیتروژن ترکیب فتال هیدرازید به پیوند دوگانه کربن-کربن حدواسط (۳۴) حمله کرده و با انجام افزایش مایکل، ترکیب (۳۵) تشکیل می‌گردد. در ادامه، از واکنش نیتروژن دیگر فتال هیدرازید با گروه کربونیل دیمدون و خروج آب محصول (۲۴) بدست می‌آید.



۷-۲ بازیافت نانوبوهمیت سولفامیک اسید

کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید بعد از شستشو با متانول و کلروفرم مورد استفاده مجدد قرار گرفت. نتایج واکنش بعد از سه بار استفاده بر اساس واکنش مبنا در جدول (۲-۳) نشان داده شده است. همانطور که در جدول مشاهده می شود کاتالیزگر بازیافت شده راندمان بالایی ندارد.

جدول (۳-۲) بهره و زمان واکنش در سه بار استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید بر اساس واکنش مبنا

بهره واکنش (%)	زمان (دقیقه)	ردیف
۹۵	۱۵	۱
۶۰	۲۰	۲
۴۰	۳۵	۳

۸-۲ شواهد طیفی مشتقات ۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H) تری-

اون

۱۳-فنیل-۴،۳-دی‌هیدرو-۳،۳-دی‌متیل-۲H-ایندازولو[۲،۱-b] فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H)-

تری اون (۲۴a)

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک شش پروتون را در $\delta 1/1$ و پروتون‌های CH_2 موقعیت ۴ با سطح زیر پیک دو پروتون را در $\delta 2/3$ نشان می‌دهد. همچنین پروتون‌های موقعیت ۲ با سطح زیر پیک دو پروتون در $\delta 3/2$ باید دیده شود که با پیک حلال پوشش داده شده است. از طرفی پروتون CH به صورت یکتایی در $\delta 6/3$ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/1-8/4$ با سطح زیر پیک نه پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی گروه CH در ناحیه- 2950 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه‌های CO در 1660 cm^{-1} و 1620 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۴).

۱۳-(۴-نیتروفنیل)-۴،۳-دی هیدرو-۳،۳-دی متیل-۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-

۱۱،۶،۱(۱۳H)-تری اون (۲۴b)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک شش پروتون را به صورت دوتایی در δ ۱/۱ و پروتون‌های CH_2 موقعیت ۴ با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۲ نشان می‌دهد. از طرفی پروتون‌های موقعیت ۲ نیز که باید در δ ۳/۲ ظاهر شوند با پیک حلال پوشش داده شده است. همچنین پروتون CH به صورت یکتایی در δ ۶/۴ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های دو گروه آروماتیک به صورت چندتایی با سطح زیر پیک هشت پروتون در δ ۷/۶-۸/۴ ظاهر شده است (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی گروه CH در ناحیه 2950 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه‌های CO در 1660 cm^{-1} و 1620 cm^{-1} ظاهر شده است. همچنین جذب مربوط به NO کششی در 1540 cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره ۶).

۱۳-(۴،۲-دی کلروفنیل)-۴،۳-دی هیدرو-۳،۳-دی متیل-۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-

۱۱،۶،۱(۱۳H)-تری اون (۲۴f)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک شش پروتون را در δ ۱/۱ و پروتون‌های گروه CH_2 موقعیت ۴ با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۲ نشان می‌دهد. پروتون‌های موقعیت ۲ نیز که باید در δ ۳/۳ ظاهر می‌شد با پیک حلال پوشش داده شده است. همچنین پروتون CH به صورت یکتایی در δ ۶/۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آروماتیک آلدهید به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در δ ۷/۲-۷/۷ و پروتون‌های گروه آروماتیک دیگر با سطح زیر پیک چهار پروتون در δ ۷/۸-۸/۴ ظاهر شده است (طیف شماره ۷).

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال کلرفرم دوتره، هر کدام از پروتون‌های دو گروه متیل با سطح زیر پیک سه پروتون را در δ ۱/۲۳ و δ ۱/۲۴ به صورت یکتایی و همچنین هر کدام از پروتون‌های گروه CH_2 موقعیت ۴ با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۳۳ و δ ۲/۳۸ به صورت دوتایی نشان می‌دهد. پروتون‌های موقعیت ۲ نیز با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۳/۲۶ و δ ۳/۴۲ به صورت دوتایی دیده می‌شوند. همچنین پروتون CH به صورت یکتایی در δ ۶/۶ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه آروماتیک آلدهید به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در δ ۷/۲-۷/۴ دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه آروماتیک دیگر با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در δ ۷/۸-۷/۹ و دو پروتون موقعیت ۷ و ۱۰ آن با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۸/۳ و δ ۸/۴ به صورت چند تایی ظاهر شده است (طیف شماره ۸، ۸-الف و ۸-ب).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی گروه CH در ناحیه‌ی 3000 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه‌های CO در 1660 cm^{-1} و 1620 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۹).

۱۳- (۲-متوکسی فنیل)-۲،۳،۴،۱۳-تتراهیدروایندازولو[۱،۲- b]فتالازین-۱،۶،۱۱-تری-

اون (۲۴۵)

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های گروه CH_2 موقعیت ۳ با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۰-۲/۳ نشان می‌دهد. پروتون‌های موقعیت ۲ و گروه متوکسی در δ ۳/۷ و پروتون‌های موقعیت ۴ در δ ۲/۴ ظاهر می‌شود که با پیک حلال پوشیده شده است. پروتون CH به صورت یکتایی در δ ۶/۴ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود و پروتون‌های دو گروه آروماتیک با سطح زیر پیک چهار پروتون در δ ۶/۸-۷/۴ و همچنین سطح زیر پیک چهار پروتون در δ ۷/۸-۸/۴ ظاهر شده است (طیف شماره ۱۰).

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال کلرفرم دوتره، پروتون‌های گروه CH_2 موقعیت ۳ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۲ و پروتون‌های موقعیت ۴ با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۴ به صورت چندتایی نشان می‌دهد. هر کدام از پروتون‌های موقعیت ۲ با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۳/۴ و δ ۳/۵ به صورت دوتایی سه تایی و پروتون‌های گروه متوکسی با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در δ ۳/۷ دیده می‌شود. همچنین پروتون CH به صورت یکتایی در δ ۶/۶ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. هر کدام از پروتون‌های گروه آروماتیک آلدهید با سطح زیر پیک یک پروتون به ترتیب در δ ۶/۸ به صورت دوتایی، δ ۷/۰ به صورت سه تایی، δ ۷/۲ به صورت چندتایی و در δ ۷/۴ به صورت دوتایی دوتایی ظاهر شده‌اند. همچنین پروتون‌های گروه دیگر با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در δ ۷/۹ و پروتون‌های موقعیت ۷ و ۱۰ هر کدام به صورت چندتایی در δ ۸/۳ و δ ۸/۴ دیده می‌شوند (طیف شماره ۱۱، ۱۱-الف و ۱۱-ب).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی گروه CH در ناحیه 2950 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه‌های CO در 1660 cm^{-1} و 1620 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۱۲).

۱۳- (۴-متوکسی فیل)-۱۳،۴،۳،۲-تتراهیدروایندازولو[۱،۲- b]فتالازین-۱۱،۶،۱-تری

اون (۲۴q)

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون‌های موقعیت ۳ با سطح زیر پیک دو پروتون را در δ ۲/۴-۲/۰ نشان می‌دهد. پروتون‌های موقعیت ۲ و گروه متوکسی در بازه δ ۳/۲ تا δ ۳/۷ و پروتون‌های موقعیت ۴ در δ ۲/۴ ظاهر می‌شود که با پیک حلال پوشیده شده است. همچنین پروتون CH به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در δ ۶/۲ ظاهر شده است. دو پروتون آروماتیک در δ ۶/۷-۶/۹ و دو پروتون دیگر در δ ۷/۲-۷/۵ و همچنین پروتون‌های گروه دیگر آروماتیک با سطح زیر پیک چهار پروتون در δ ۷/۸-۸/۳ به صورت چندتایی دیده می‌شود. (طیف شماره ۱۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی گروه CH در ناحیه‌ی 2950 cm^{-1} ، جذب مربوط به گروه‌های CO در 1660 cm^{-1} و 1620 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۱۴).

۹-۲ نتیجه‌گیری

در این کار پژوهشی مشتقات ۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱۱،۶،۱-تری‌اون (^{13}H) از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با ۳،۱-دی‌کتون حلقوی در حضور فتال‌هیدرازید با استفاده از نانوبوهمیت-سولفامیک اسید سنتز گردید که از ویژگی‌های آن می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- تک ظرفی بودن واکنش

۲- ساده بودن شرایط واکنش

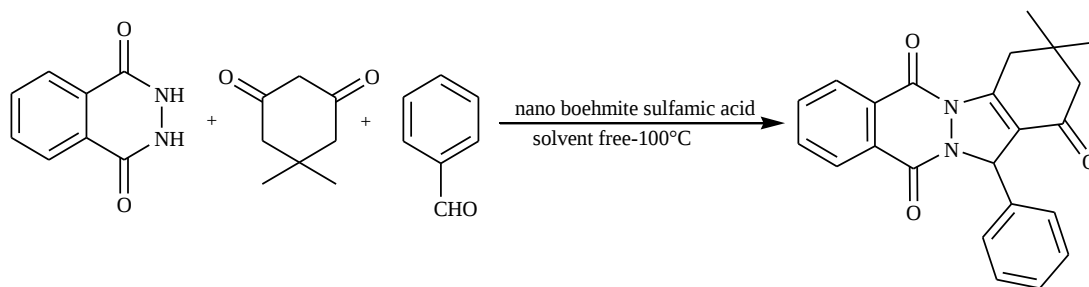
۳- بهره‌خوب واکنش

۴- جداسازی آسان کاتالیزگر

۹-۲-۱۰ مقایسه نانوبوهمیت با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز مشتقات

۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱۱،۶،۱-تری‌اون (^{13}H)

واکنش مبنای زیر در نظر گرفته شد. دما، زمان و راندمان برای این واکنش در جدول زیر گزارش شده است.



جدول (۴-۲): مقایسه دما، زمان و بهره‌ی نانو بوهمیت-سولفامیک اسید با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز ایندازولوفتالازین-تری‌اون

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (مول درصد)	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (%)	مرجع
۱	P-TSA	۳۰	۱۰	۹۳	[۱]
۲	(S)-Camphorsulfonic acid	۱۰	۳۵	۸۰	[۱۸]
۳	[bmim]BF ₄ /H ₂ SO ₄	۱۵	۳۰	۹۶	[۲۳]
۴	Mg(HSO ₄) ₂	۱۱/۵	۱۰	۸۵	[۱]
۵	Fe ₃ O ₄ @Silica sulfonic acid	۰/۰۷۵ گرم	۳۵	۸۸	[۱]
۶	^۱ TBBA	۰/۰۵ گرم	۱۰	۸۹	[۲۶]
۷	^۲ PBBS	۰/۱ گرم	۲۵	۶۵	[۲۶]
۸	Boehmite sulfamic acid	۰/۰۵ گرم (۶mol%)	۱۵	۹۵	-

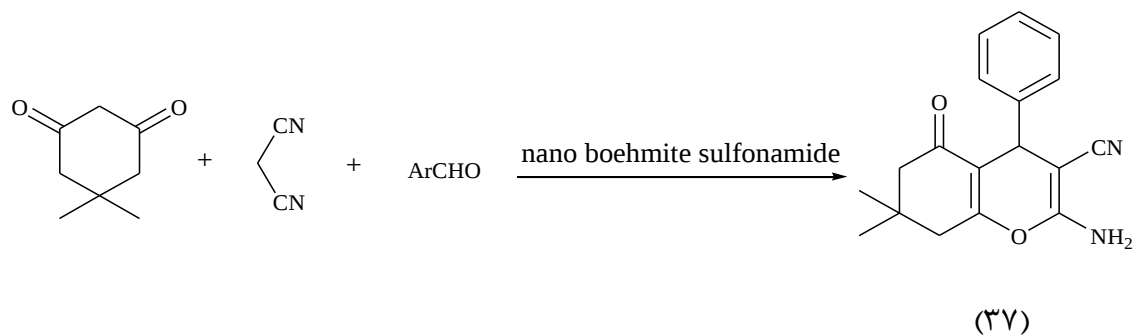
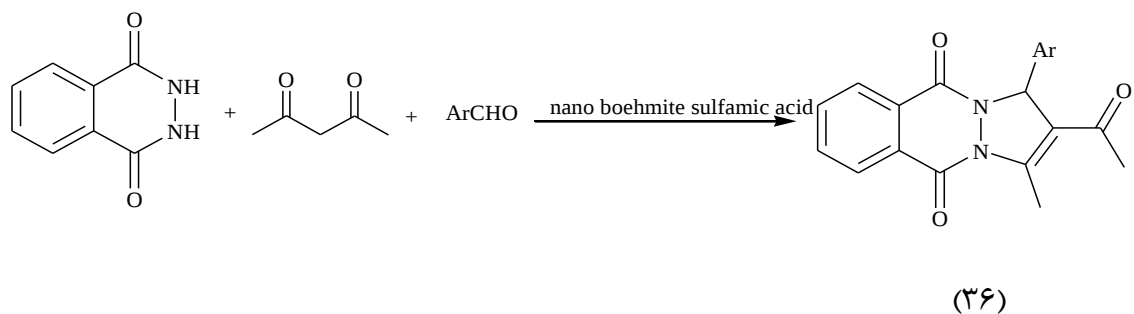
^۱ N, N, N', N'-tetrabromobenzene-1,3-disulfonamide

^۲ poly(N-bromo-N-ethylbenzene-1,3-disulfonamide)

با توجه به جدول (۲-۴)، کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید در مقایسه با سایر کاتالیزگرها، از بازده خوبی برخوردار است. همچنین در این تحقیق مقدار ۶ mol% کاتالیزگر استفاده شد، که در مقایسه با کاتالیزگرهای که با مول درصد گزارش شده اند (ردیف ۱ الی ۴)، کمتر بوده است.

۲-۱۱ آینده نگری

با توجه به روش بکار گرفته شده در سنتز مشتقات H ۲-ایندازولو[۱،۲-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(H^{۱۳})تری-اون می توان سنتز ترکیبات هتروسیکل دیگر مانند پیرازولوفتالازین-تری اون (۳۶)، دی هیدروکرومن اون (۳۷) را با استفاده از نانوبوهمیت سولفامیک اسید انجام داد.



فصل سوم

بخش تجربی

۱-۳ بخش تجربی

۲-۳ دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای ($^1\text{H NMR}$) ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته ای به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t)، دوتایی دوتایی (dd)، دوتایی سه‌تایی (dt) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer ۴۷۰ Shimadzu ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده‌است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد.

طیف‌های (FT-IR)، توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شهید بهشتی انجام گرفته است.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

pH اسیدی با استفاده از دستگاه pH متر Metrohm مدل ۷۸۰ اندازه‌گیری شده است.

۳-۳ مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۱ و مرک^۲ خریداری شده و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفته است.

^۱- Across

^۲- Merck

۳-۴ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید

مقدار ۶/۱ میکرولیتر (۰/۳۵ میلی مول) از ۳-تری متوکسی سیلیل پروپیل آمین به ۱ گرم نانوبوهمیت تهیه شده [۲۲] اضافه شد. پس از افزودن ۵ میلی لیتر تولوئن خشک به مدت ۲۴ ساعت در دمای 85°C حرارت داده شد. مخلوط واکنش پس از چند بار شستشو با تولوئن در دمای 100°C خشک گردید. مقدار ۱ گرم از نانوبوهمیت عامل دار شده سیلیل پروپیل آمین به ۱۰ میلی لیتر دی کلرومتان خشک اضافه شد و سپس مقدار ۰/۶ میلی لیتر کلروسولفونیک اسید به صورت قطره قطره به محلول اضافه شد. سوسپانسیون حاصل به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق به هم زده شد تا خروج گاز اسید کلریدریک کامل شود. مخلوط واکنش صاف شده و دو بار به وسیله استون شستشو و در دمای اتاق خشک گردید. برای اندازه گیری pH کاتالیزگر، مقدار ۰/۱ گرم از آن را به ۳ میلی لیتر آب اضافه و pH آن اندازه گیری شد. pH مشاهده شده برابر ۵/۸ می باشد.

۳-۵ تیتراسیون کاتالیزگر

برای شستشوی و خنثی شدن کاتالیزگر، مقدار ۱۰ میلی لیتر آب به آن اضافه شد و سپس توسط دستگاه سانتریفیوژ کاتالیزگر جدا شد. برای انجام تیتراسیون، به ۰/۰۵ گرم کاتالیزگر ۱۵ میلی لیتر آب و دو قطره فنل فتالئین اضافه شد و توسط سود ۰/۱ نرمال تیترا شد.

۳-۶ روش تهیه مشتقات ۲H-ایندازولو[۲،۱-b]فتالازین-۱،۶،۱۱(۱۳H) تری اون

مخلوطی از فتال هیدرازید (۱mmol)، مشتقات آلدهیدهای آروماتیک (۱mmol)، ۳،۱-دی کتون حلقوی (۱mmol) و نانوبوهمیت سولفامیک اسید (۰/۰۵g) در شرایط بدون حلال و دمای 100°C حرارت داده شد و تا زمان کامل شدن واکنش به هم زده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). پس از انجام واکنش محصول با اتانول داغ شسته و صاف شد تا کاتالیزگر از آن جدا شود. سپس

محصول در اتانول متبلور گردید. برای استفاده مجدد از کاتالیزگر، با متانول داغ و سپس با کلروفرم شستشو داده شد. دمای ذوب، بهره‌واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۱۳-فنیل-۴،۳-دی‌هیدرو-۳،۳-دی‌متیل-۲H-ایندازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-۱۱،۶،۱-(۱۳H)-

تری اون (۲۴a)

دمای ذوب : ۲۰۲-۲۰۴°C بهره واکنش : ۹۵٪

¹HNMR, (۸۰MHz, DMSO-*d*₆) δ=۱/۱ (s, ۶H, ۲CH₃), ۲/۳ (s, ۲H, CH₂), ۶/۳ (s, ۱H, CH), ۷/۱-۸/۴(m, ۹H, ArH); IR (KBr): ۱۶۲۰(C=O), ۱۶۶۰(C=O), ۲۹۵۰ (CH) cm⁻¹.

۱۳-(۴-نیتروفنیل)-۴،۳-دی‌هیدرو-۳،۳-دی‌متیل-۲H-ایندازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-

۱۱،۶،۱-(۱۳H)-تری اون (۲۴b)

دمای ذوب : ۲۲۳-۲۲۶ °C بهره واکنش : ۹۱٪

¹HNMR, (۸۰MHz, DMSO-*d*₆) δ=۱/۱ (d, ۶H, ۲CH₃), ۲/۲ (s, ۲H, CH₂), ۶/۴ (s, ۱H, CH), ۷/۶-۸/۴(m, ۹H, ArH); IR (KBr): ۱۵۴۰(NO), ۱۶۲۰(C=O), ۱۶۶۰(C=O), ۲۹۵۰ (CH) cm⁻¹.

۱۳-(۴،۲-دی‌کلروفنیل)-۴،۳-دی‌هیدرو-۳،۳-دی‌متیل-۲H-ایندازولو[*b*-۲،۱]فتالازین-

۱۱،۶،۱-(۱۳H)-تری اون (۲۴f)

دمای ذوب : ۲۰۸-۲۰۹°C بهره واکنش : ۹۸٪

¹HNMR, (۸۰MHz, DMSO-*d*₆) δ=۱/۱ (d, ۶H, ۲CH₃), ۲/۲(s, ۲H, CH₂), ۶/۶ (s, ۱H, CH), ۷/۲-۷/۷ (m, ۳H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۴H, ArH,); ¹H NMR, (۴۰۰MHz, CDCl₃-*d*₆)δ=۱/۲۳ (s, ۳H, CH₃), ۱/۲۴ (s, ۳H, CH₃), ۲/۳۳ (d, ۱H, CH₂ C), ۲/۳۸ (d, ۱H, CH₂ C), ۳/۲۶ (d, ۱H,

CH₂ CO), ۳/۴۲ (d, ۱H, CH₂ CO), ۶/۶ (s, ۱H, CH), ۷/۲ - ۷/۴ (m, ۳H, ArH), ۷/۸ - ۷/۹ (m, ۲H, ArH), ۸/۳ (m, ۱H, ArH), ۸/۴ (m, ۱H, ArH); IR (KBr): ۱۶۲۰ (C=O), ۱۶۶۰ (C=O), ۳۰۰۰ (CH) cm⁻¹.

۱۳- (۲-متوکسی فنیل) - ۲، ۳، ۴، ۱۳- تتراهیدرو ایندازولو [b-۱، ۲] فتالازین - ۱، ۶، ۱۱- تری اون

(۲۴۵)

بهره واکنش : ۹۰٪

دمای ذوب : ۲۶۹-۲۷۲ °C

¹HNMR, (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆) δ = ۲/۰ - ۲/۳ (m, ۲H, CH₂), ۶/۴ (s, ۱H, CH), ۶/۸ - ۷/۴ (m, ۴H, ArH), ۷/۸ - ۸/۴ (m, ۴H, ArH); ¹HNMR, (۴۰۰ MHz, CDCl₃-*d*₆) δ = ۲/۲ (m, ۲H, CH₂), ۲/۴ (m, ۲H, CH₂), ۳/۴ (dt, ۱H, CH₂ CO), ۳/۵ (dt, ۱H, CH₂ CO), ۳/۷ (s, ۳H, CH₃), ۶/۶ (s, ۱H, CH), ۶/۸ (d, ۱H, ArH), ۷/۰ (t, ۱H, ArH), ۷/۲ (m, ۱H, ArH), ۷/۴ (dd, ۱H, ArH), ۷/۹ (m, ۲H, ArH), ۸/۳ (m, ۱H, ArH), ۸/۴ (m, ۱H, ArH); IR (KBr): ۱۶۲۰ (C=O), ۱۶۶۰ (C=O) ۲۹۵۰ (CH) cm⁻¹.

۱۳- (۴-متوکسی فنیل) - ۲، ۳، ۴، ۱۳- تتراهیدرو ایندازولو [b-۱، ۲] فتالازین - ۱، ۶، ۱۱- تری اون

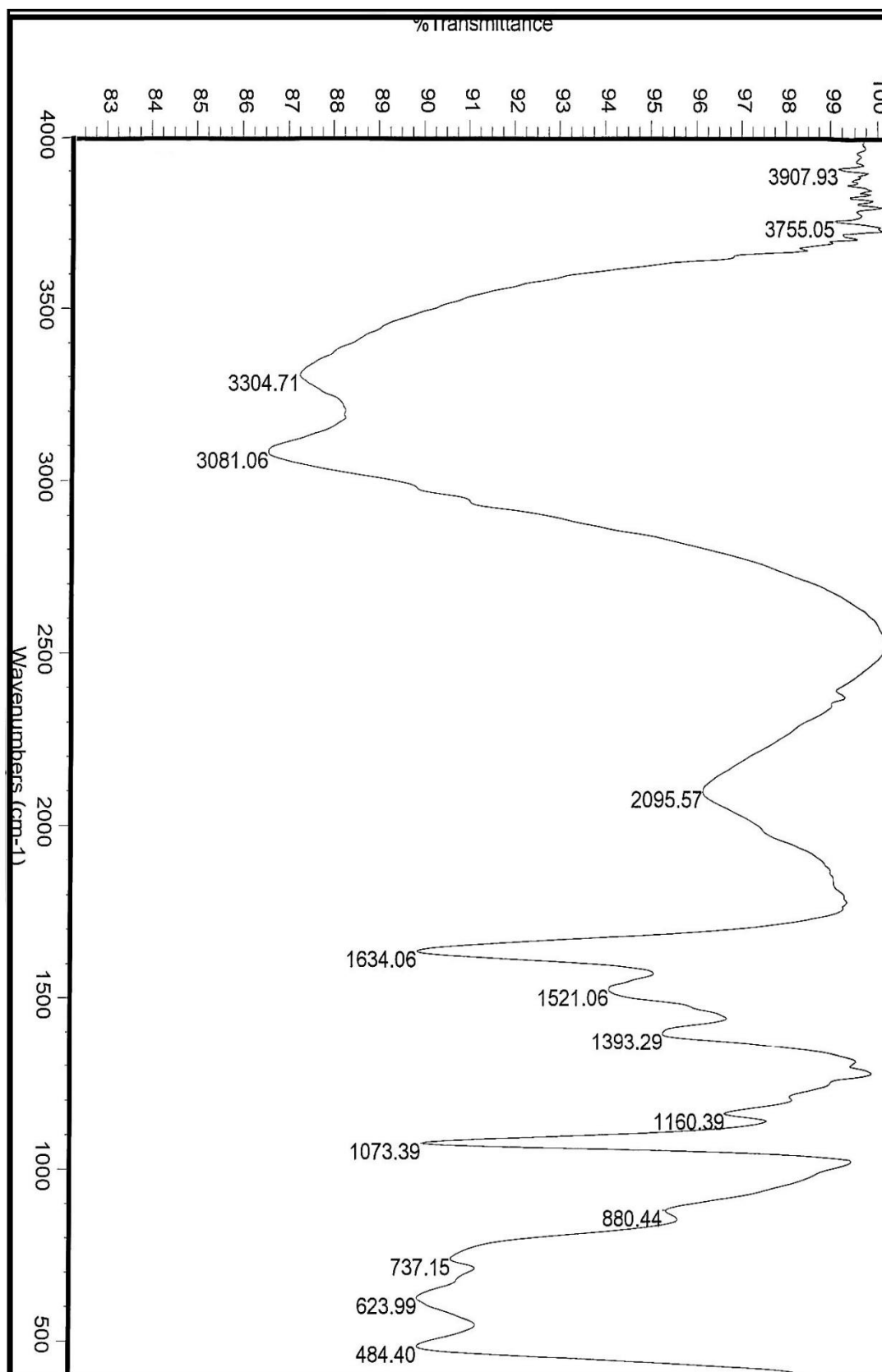
(۲۴q)

بهره واکنش : ۸۵٪

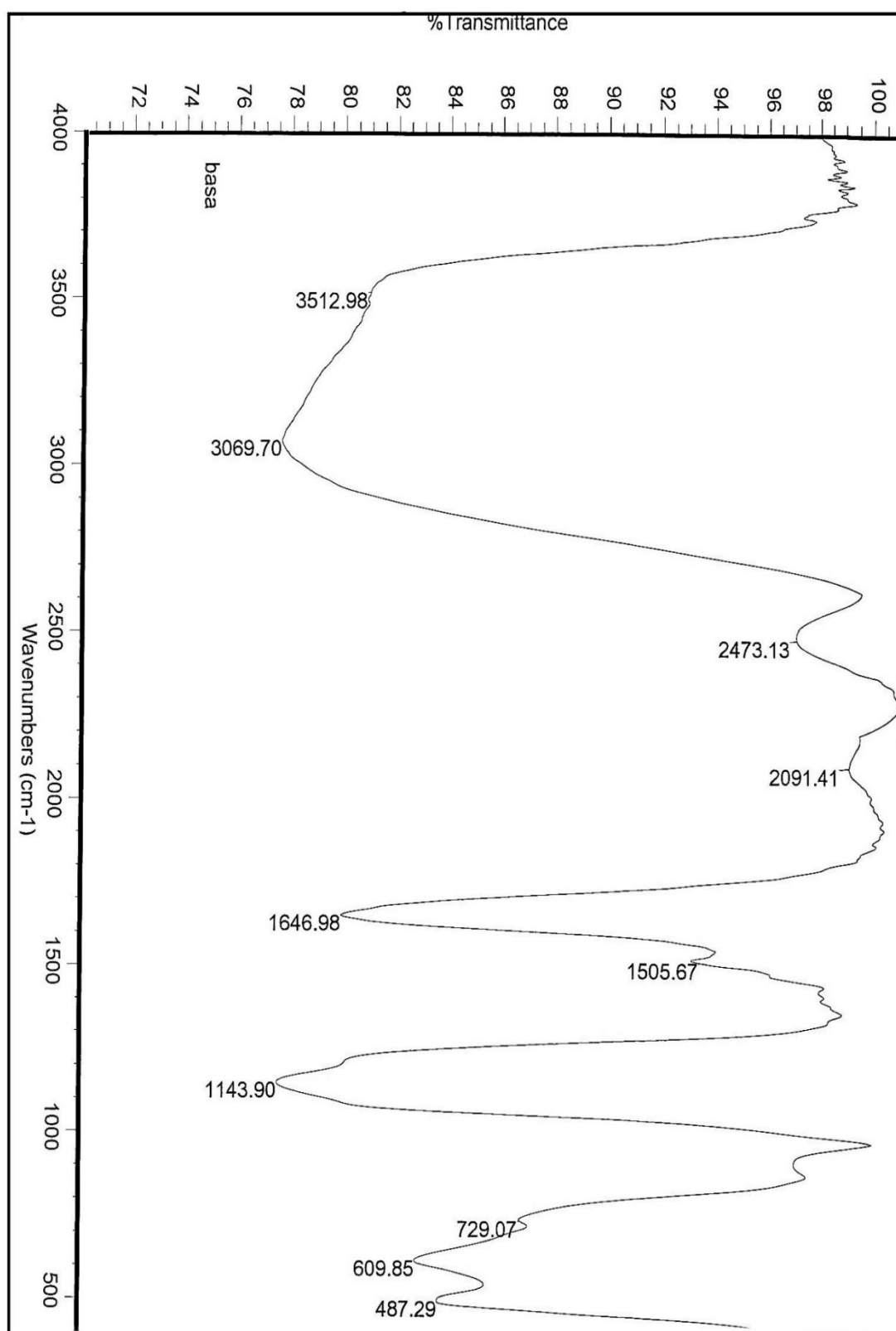
دمای ذوب : ۲۵۵-۲۵۸ °C

¹HNMR, (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆) δ = ۲/۰ - ۲/۴ (m, ۲H, CH₂), ۶/۲ (s, ۱H, CH), ۶/۷ - ۶/۹ (d, ۲H, ArH), ۷/۲ - ۷/۵ (d, ۲H, ArH), ۷/۸ - ۸/۳ (m, ۴H, ArH); IR (KBr): ۱۶۲۰ (C=O), ۱۶۶۰ (C=O), ۲۹۵۰ (CH) cm⁻¹.

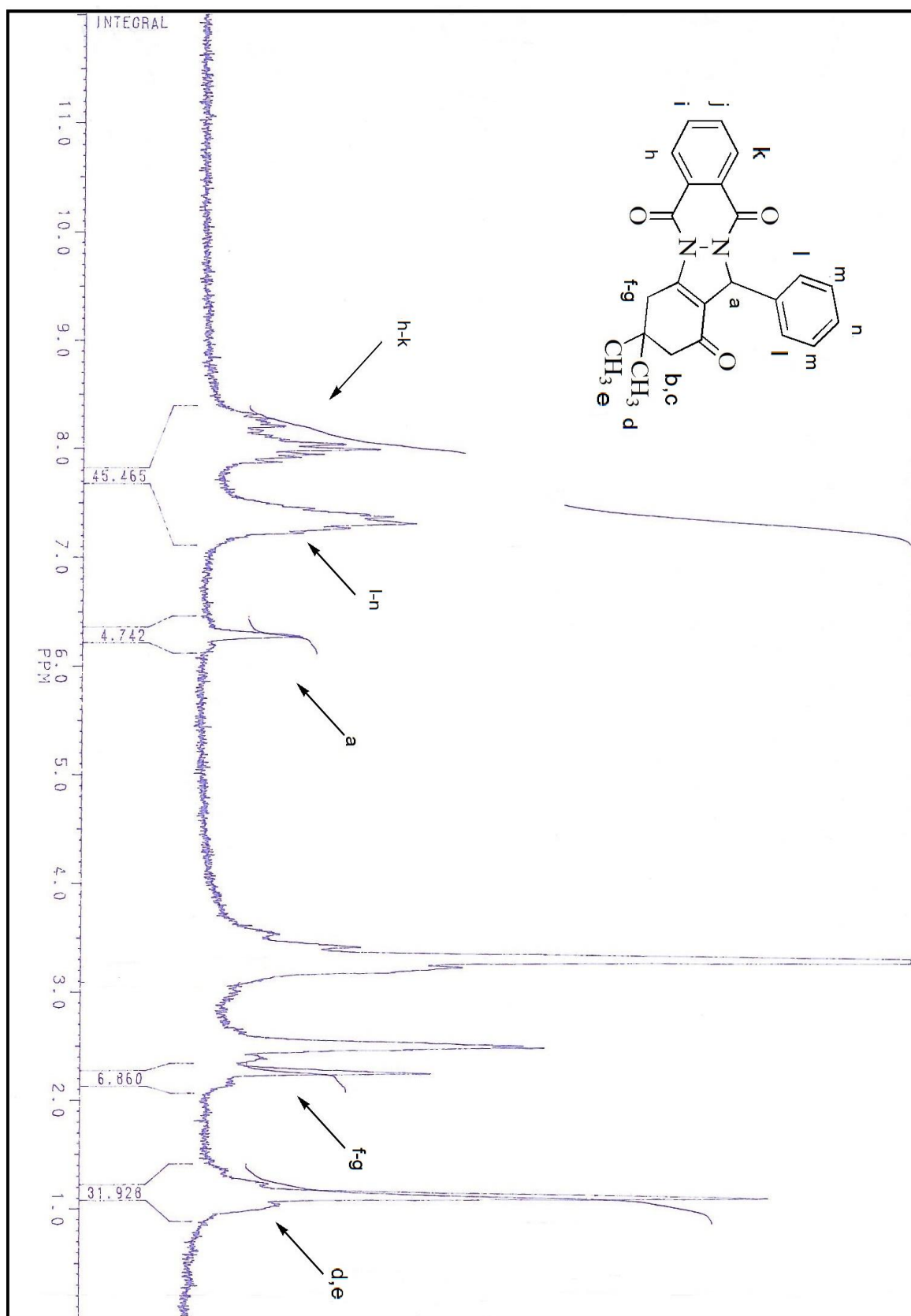
ضمیمہ



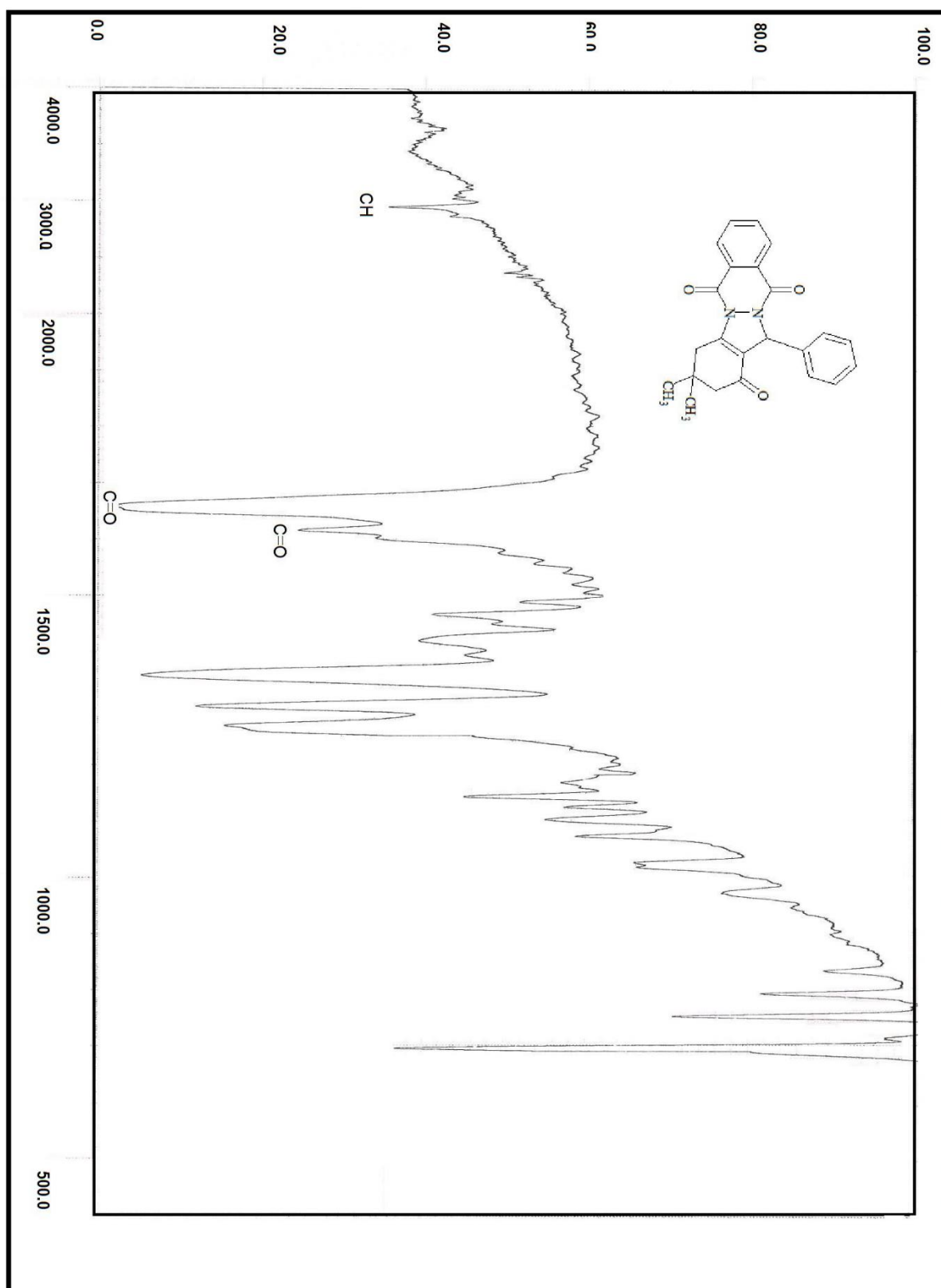
طیف شماره (۱): طیف FT-IR ترکیب نانوبوهمیت آمین دار (۳۱) به صورت قرص KBr



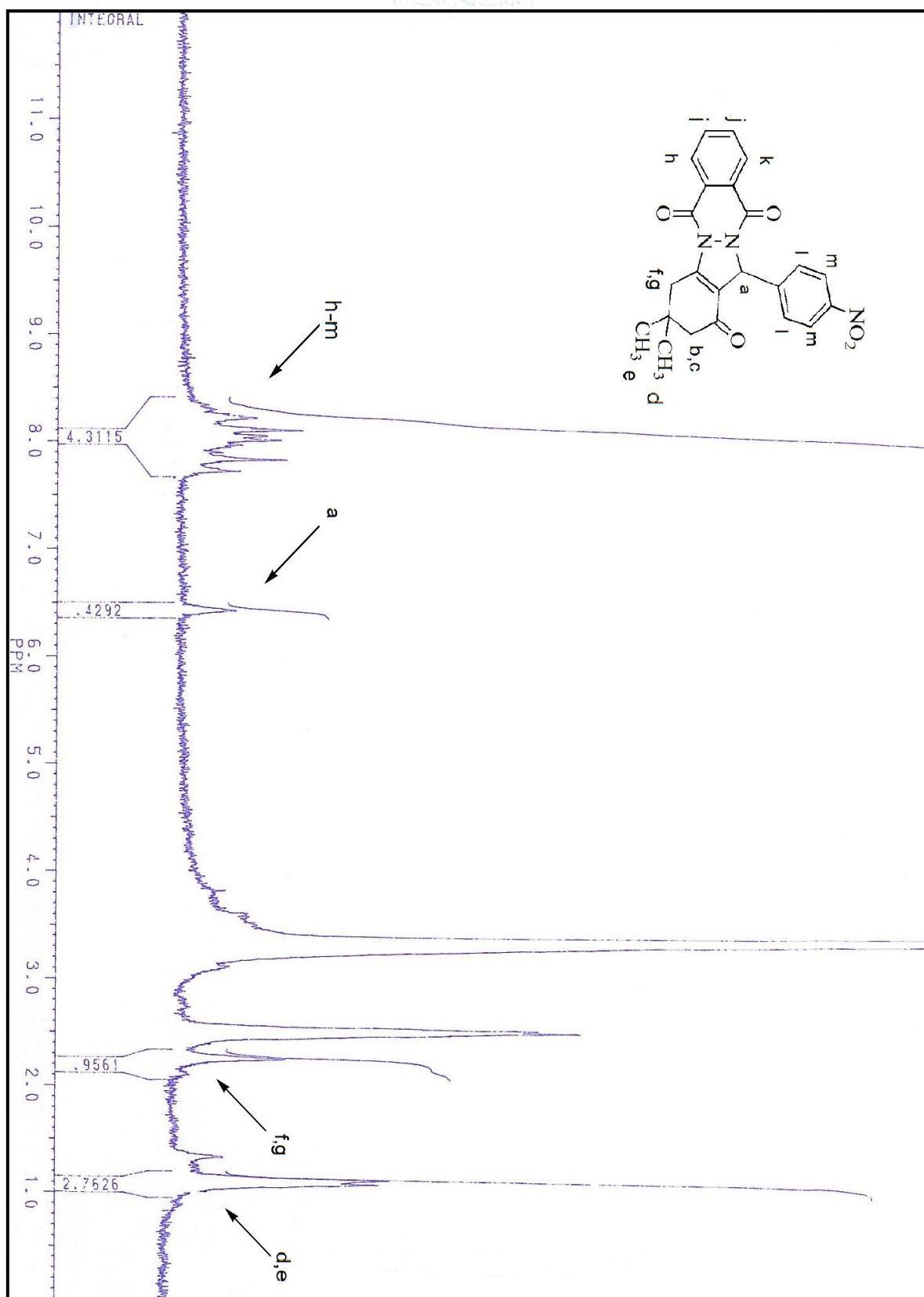
طیف شماره (۲): طیف FT-IR ترکیب نانوبوهمیت سولفامیک اسید (۳۲) به صورت قرص KBr



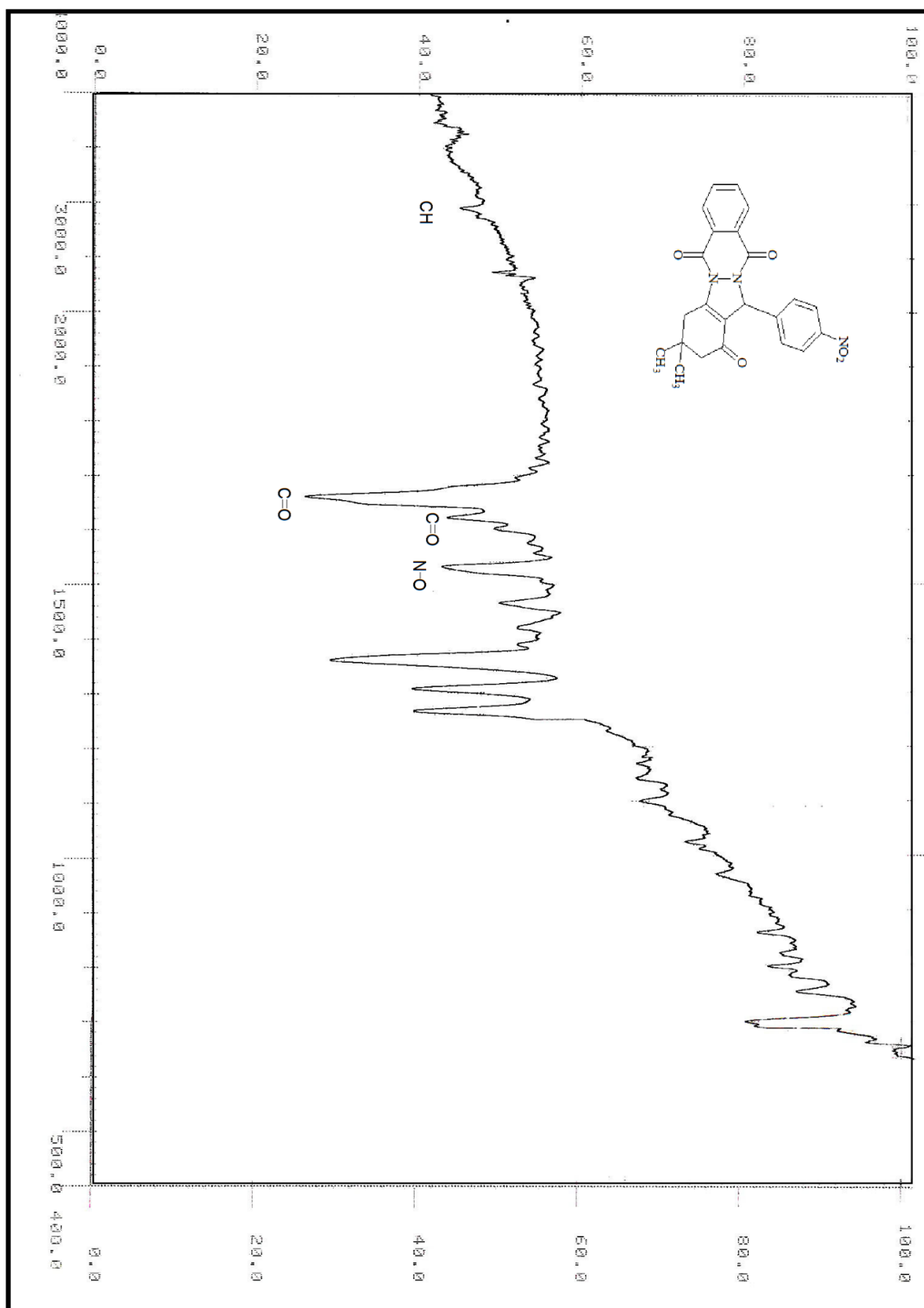
طیف شماره (۳): طیف (^1H NMR (۸۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴a) با حلال DMSO دوتره



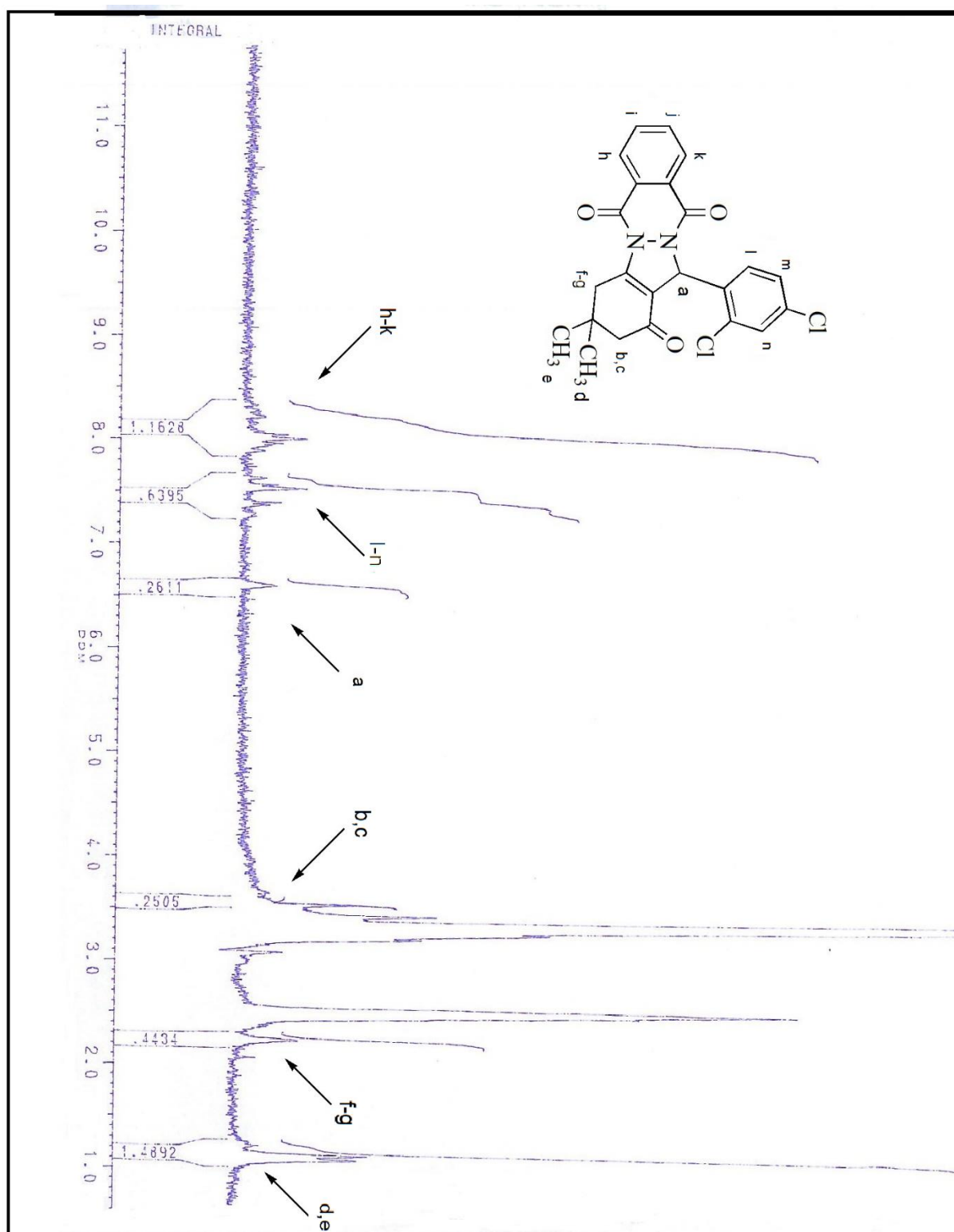
طیف شماره (۴): طیف IR ترکیب شماره (۲۴a) به صورت قرص KBr



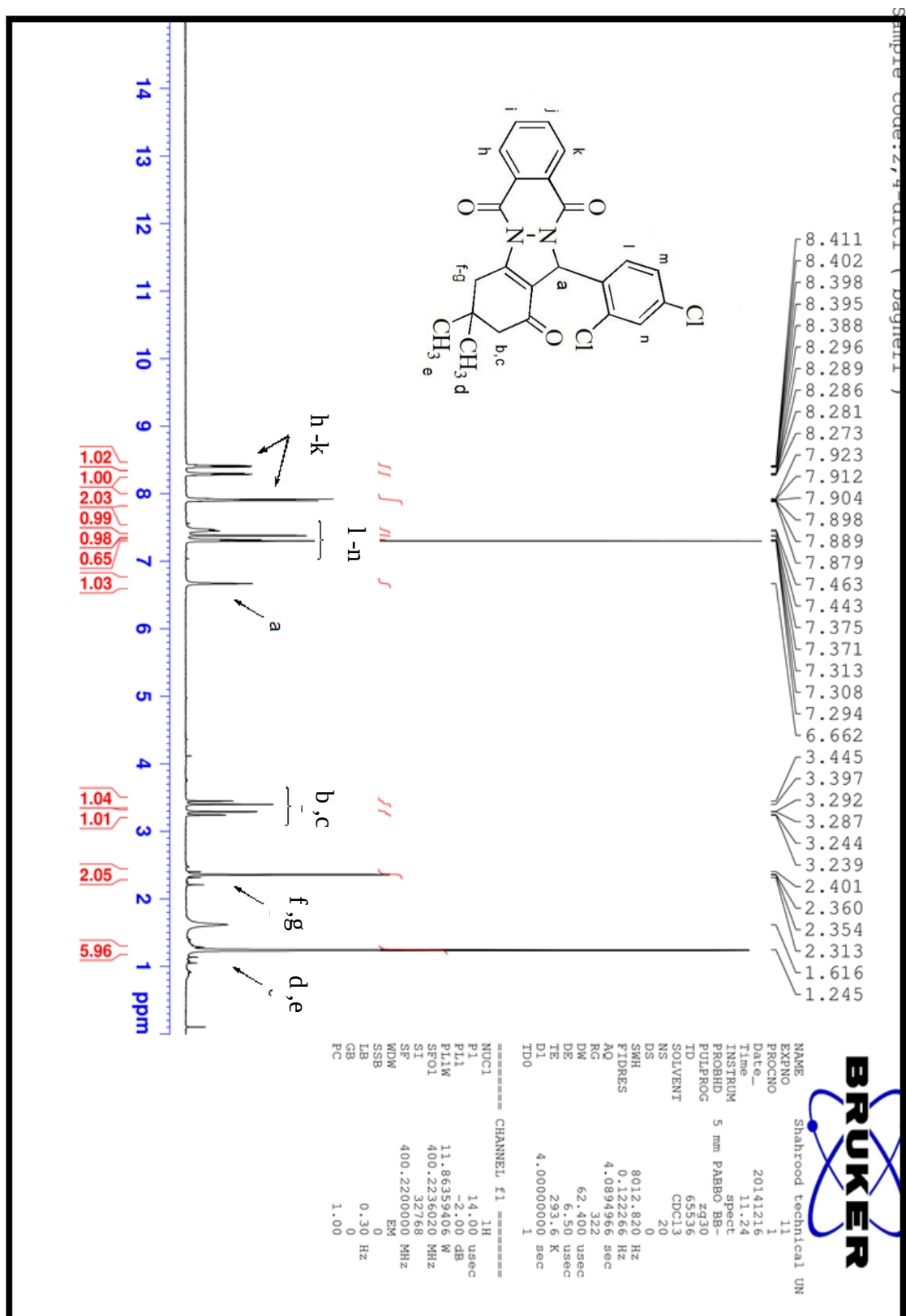
طیف شماره (۵): طیف ^1H NMR (۸۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴b) با حلال DMSO دوتره



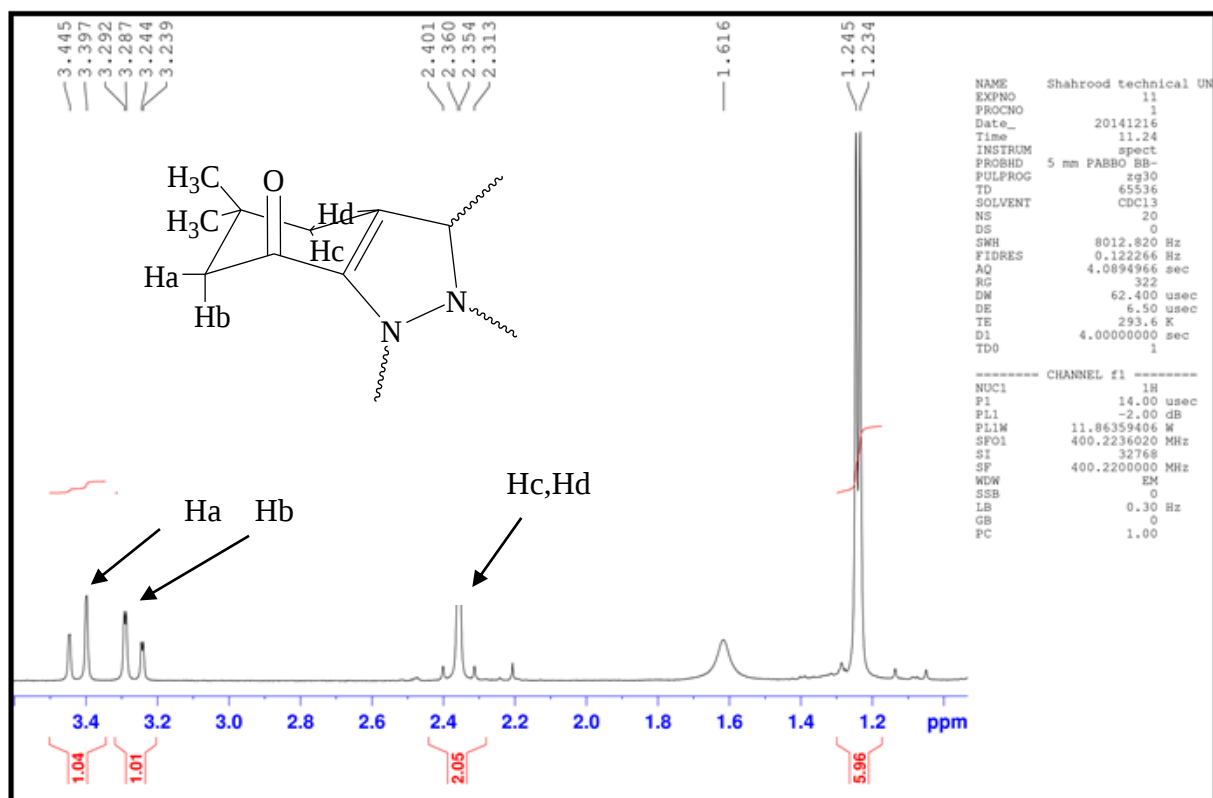
طیف شماره (۶): طیف IR ترکیب شماره (۲۴b) به صورت قرص KBr



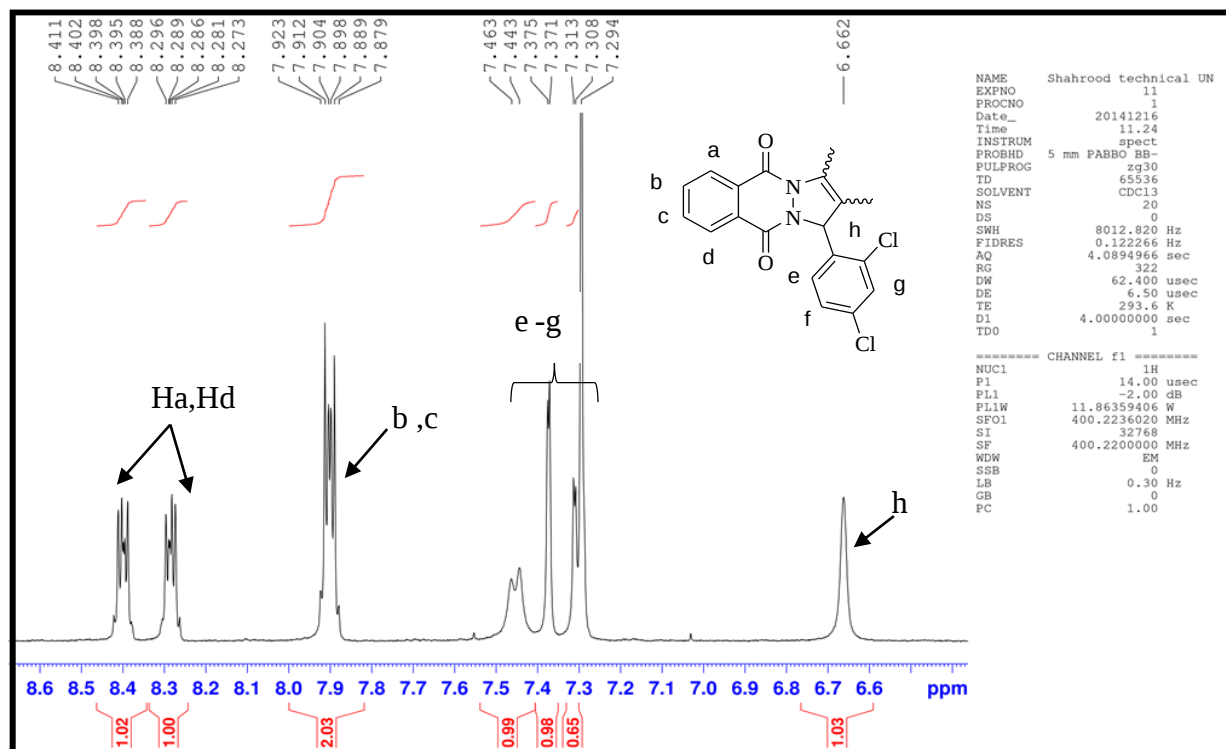
طیف شماره (۷): طیف (۸۰ MHz) ¹H NMR ترکیب شماره (۲۴f) با حلال DMSO دوتره



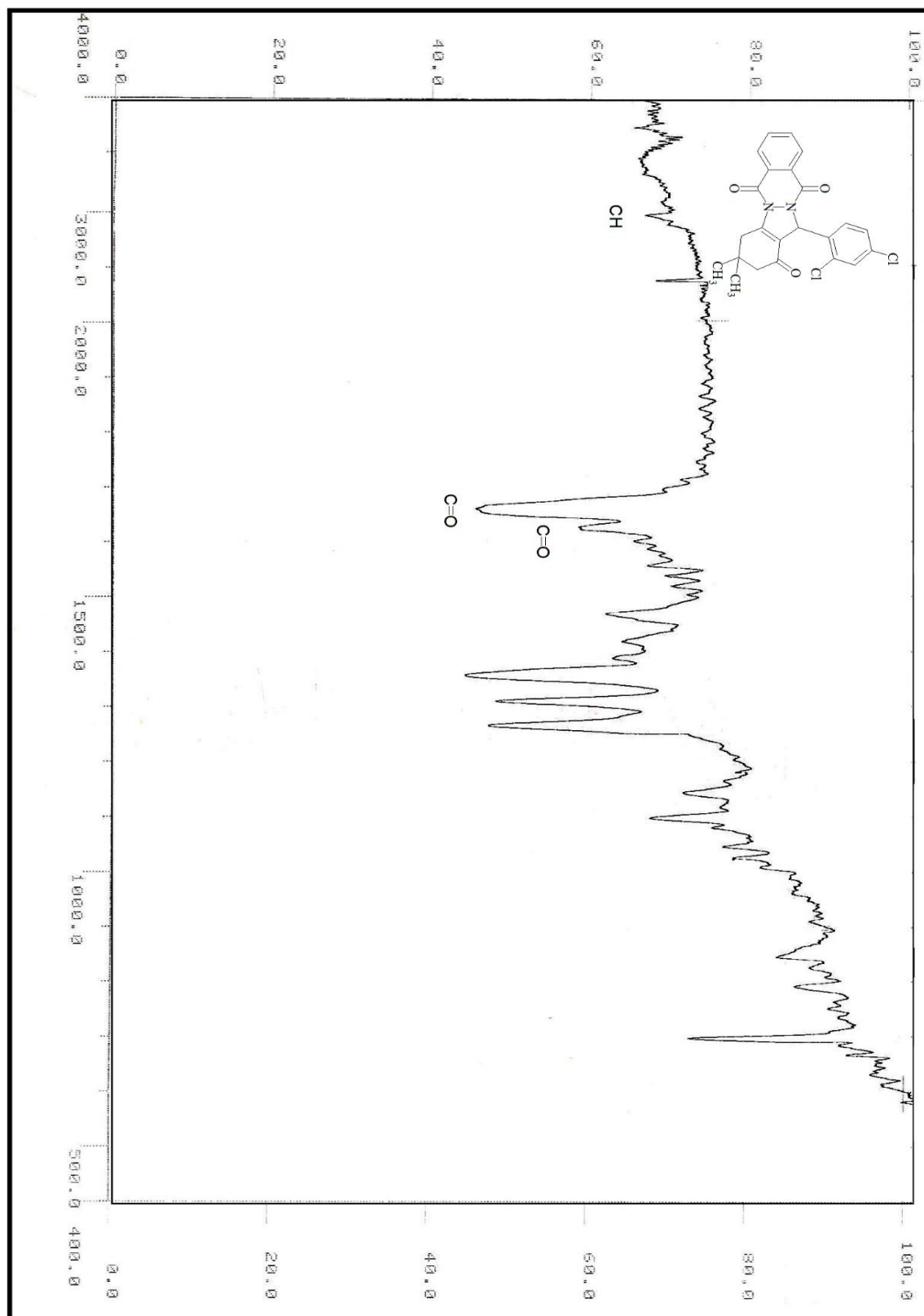
طیف شماره (۸): طیف (۴۰۰ MHz) ¹H NMR ترکیب شماره (۲۴f) با حلال CD₃Cl دوتره



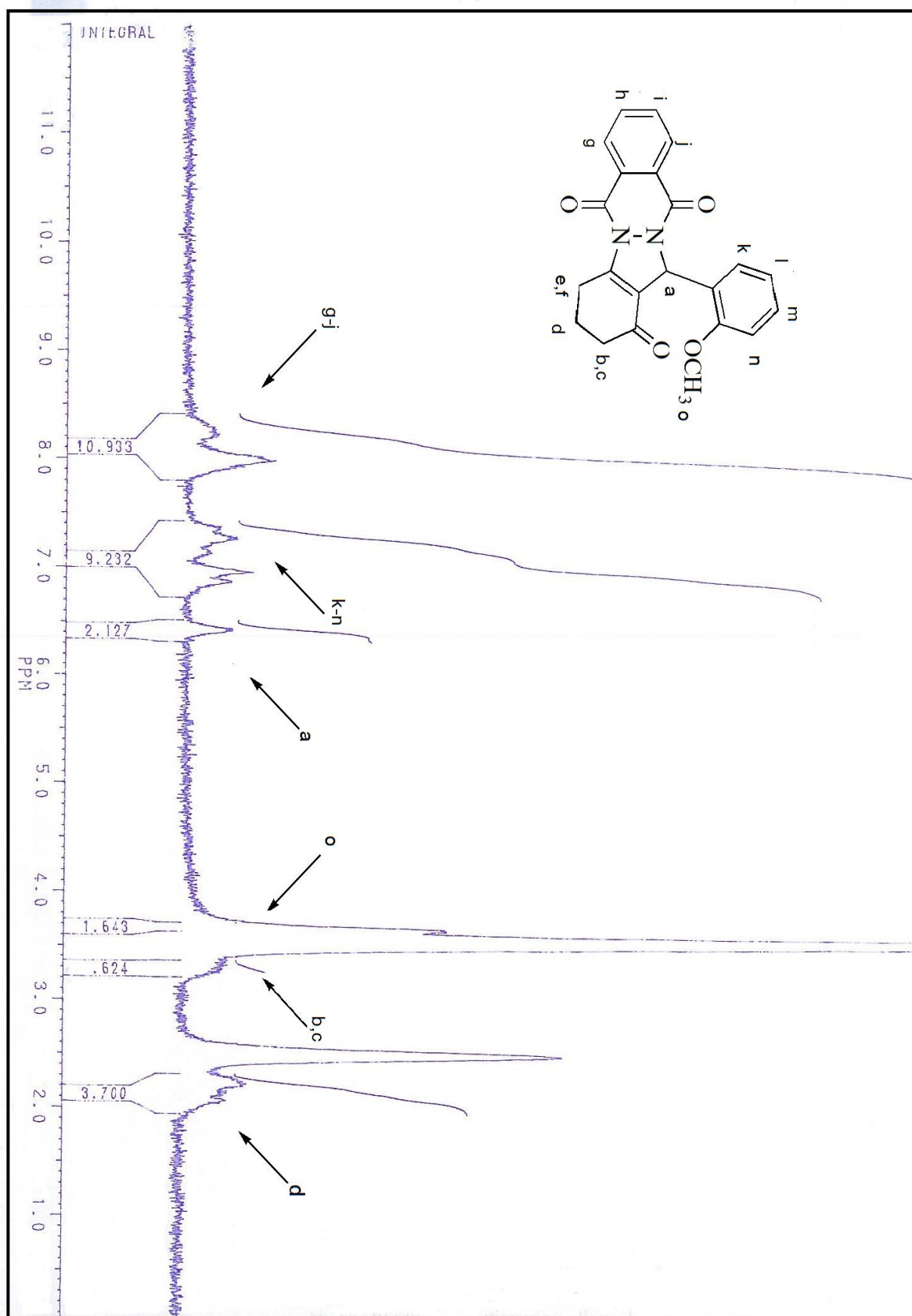
طیف شماره (۸-الف): طیف ^1H NMR (۴۰۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴f) با حلال CD_3Cl دوتره



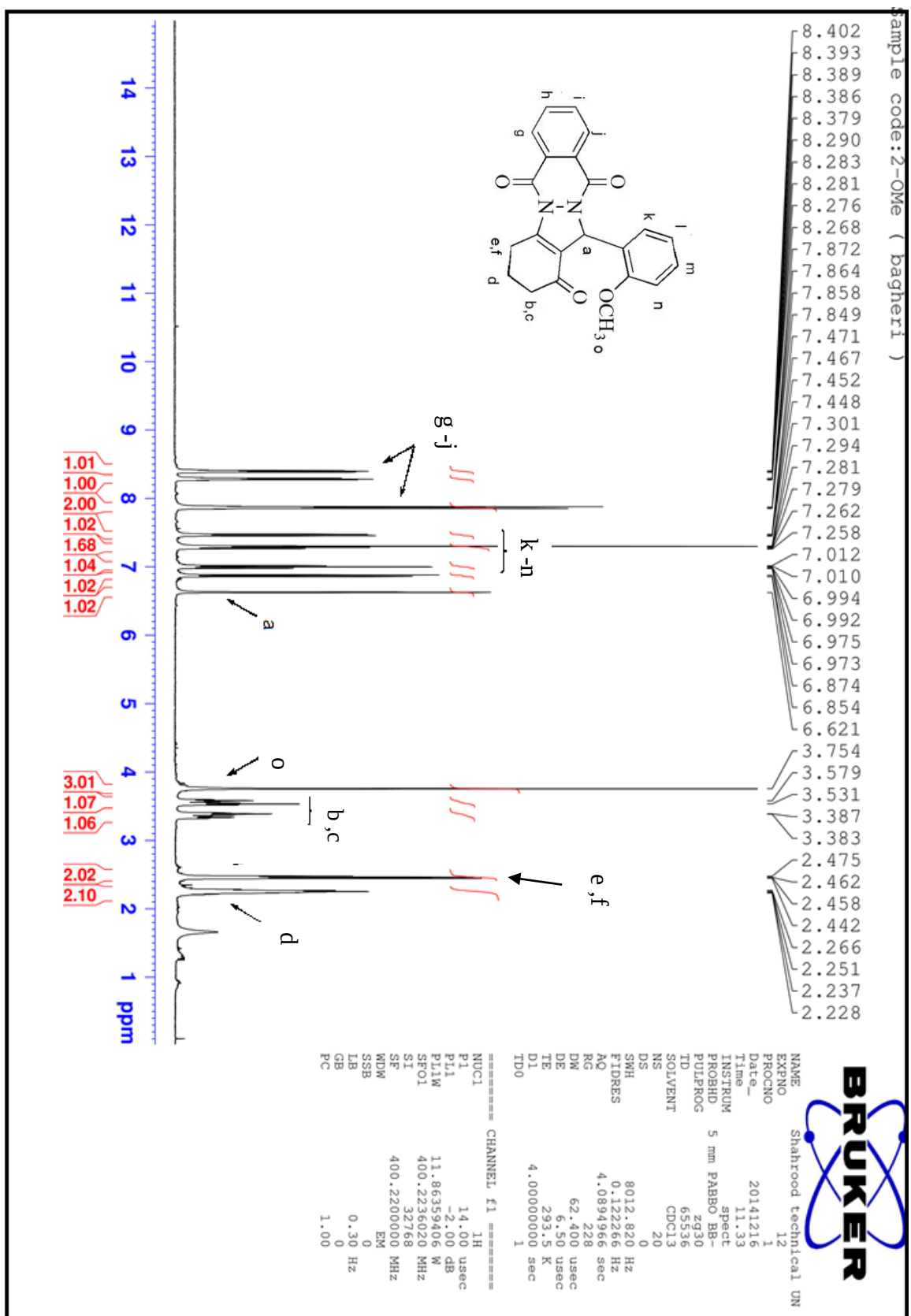
طیف شماره (۸-ب): طیف ^1H NMR (۴۰۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴f) با حلال CD_3Cl دوتره



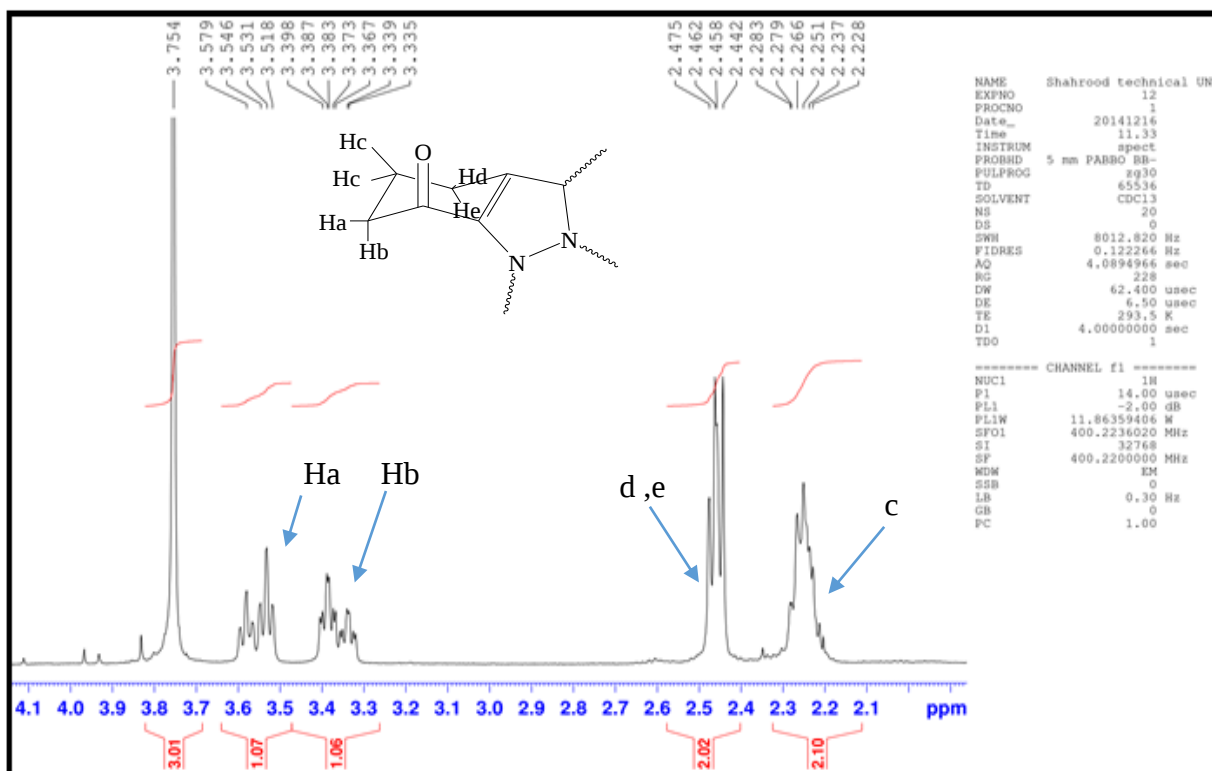
طیف شماره (۹): طیف IR ترکیب شماره (۲۴f) به صورت قرص KBr



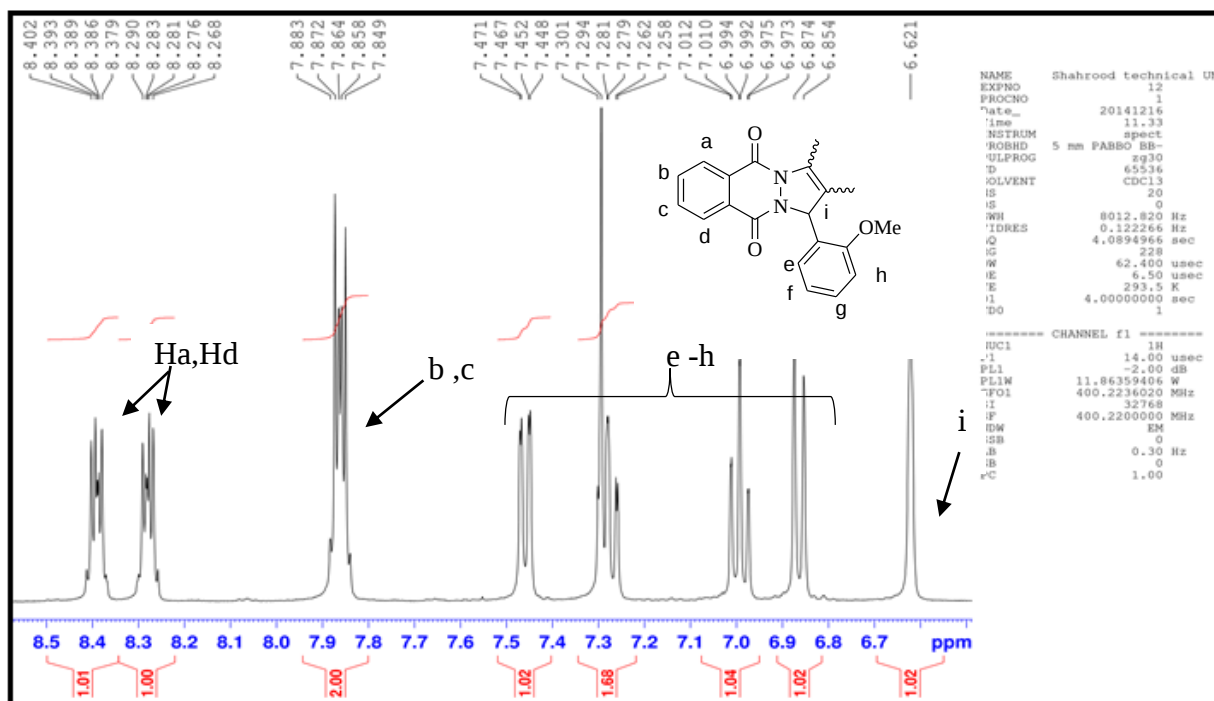
طیف شماره (۱۰): طیف (^1H NMR (۸۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴۵) با حلال DMSO دوتره



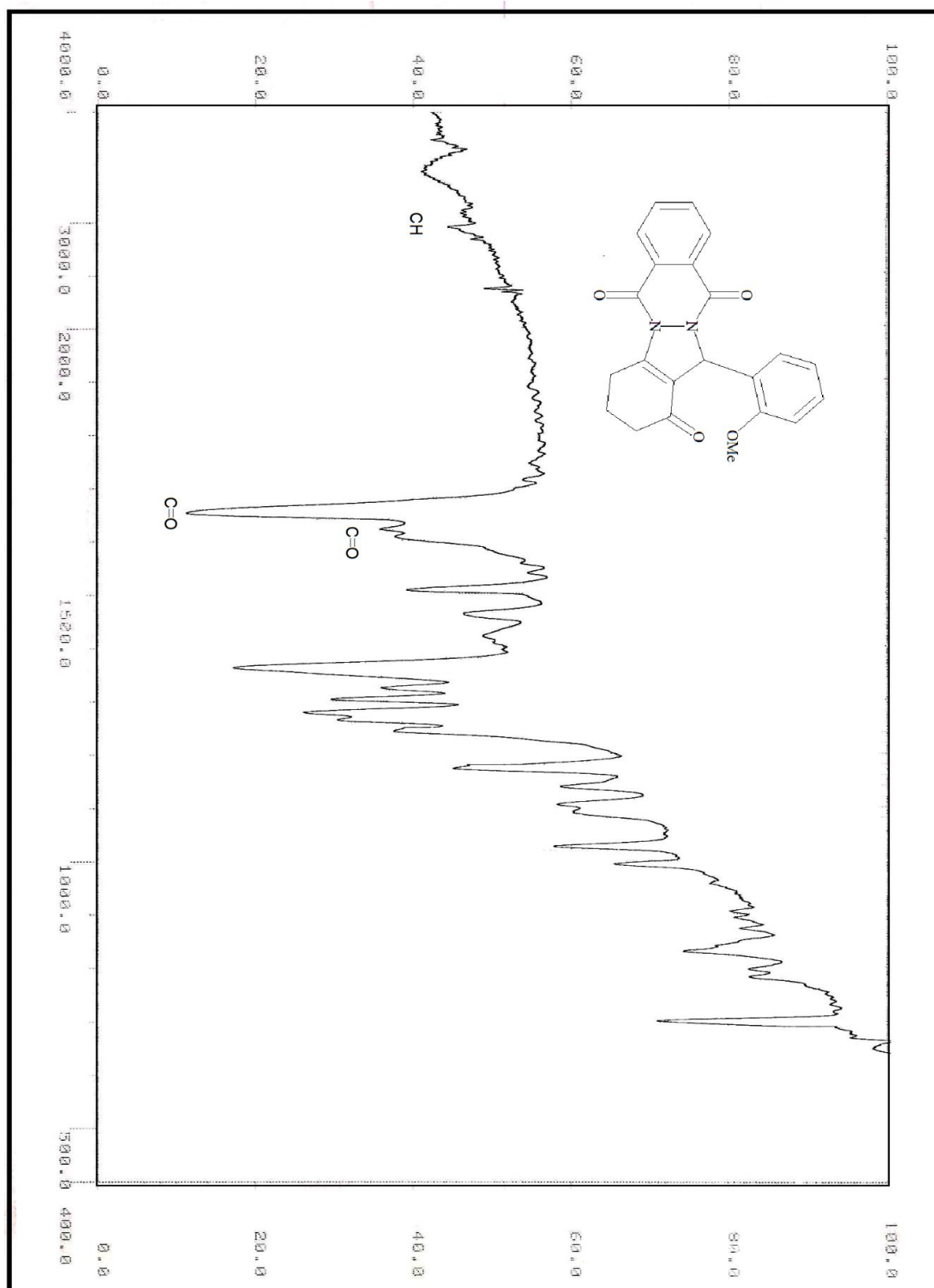
طیف شماره (۱۱): طیف (^1H NMR (۴۰۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴۰) با حلال CD_3Cl دوتره



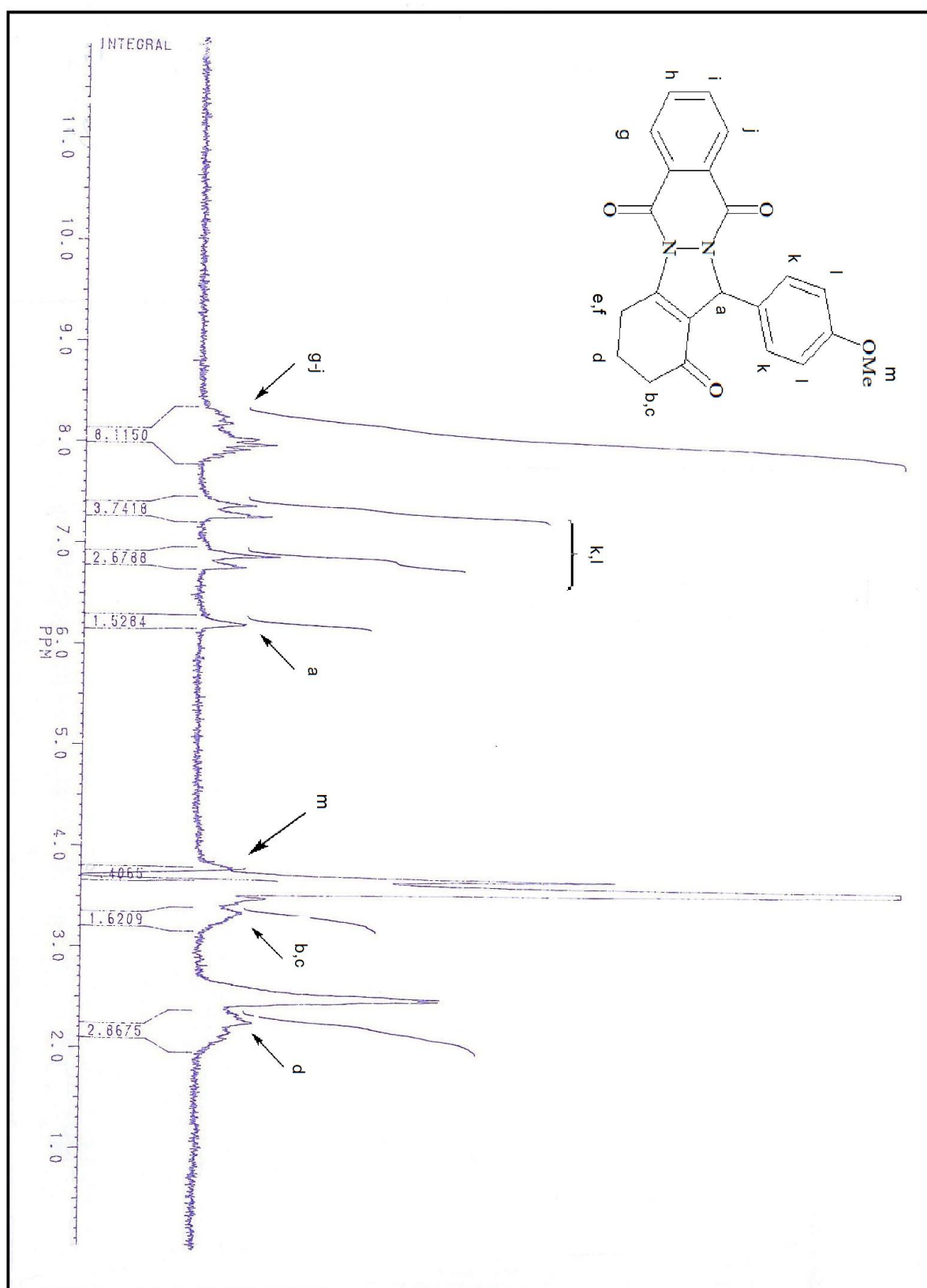
طیف شماره (۱۱-الف): طیف ^1H NMR (۴۰۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴۰) با حلال CD_3Cl دوتره



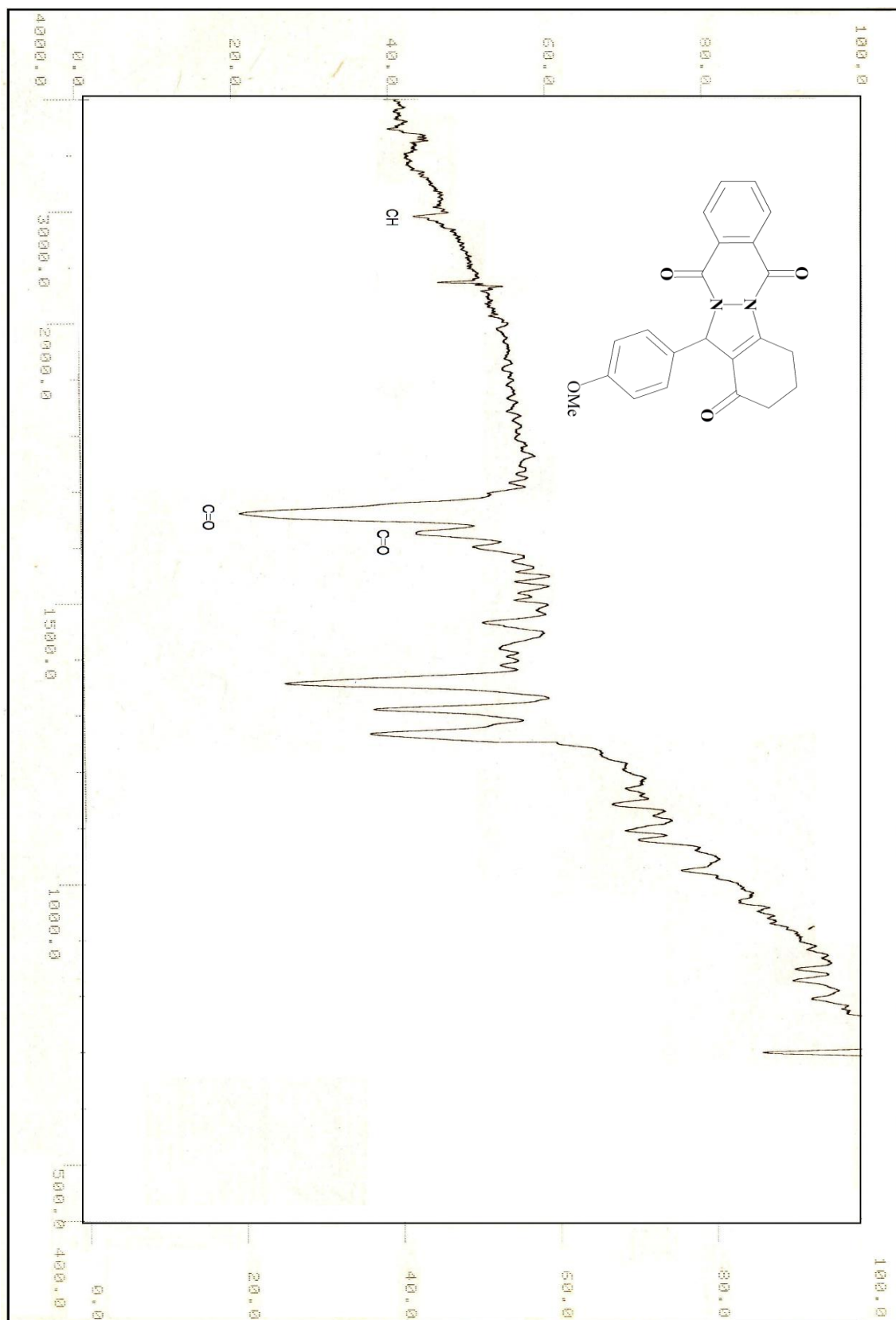
طیف شماره (۱۱-ب): طیف ^1H NMR (۴۰۰ MHz) ترکیب شماره (۲۴۰) با حلال CD_3Cl دوتره



طیف شماره (۱۲): طیف IR ترکیب شماره (۲۴۰) به صورت قرص KBr



طیف شماره (۱۳): طیف (۸۰ MHz) ¹H NMR ترکیب شماره (۲۴q) با حلال DMSO دوتره



طیف شماره (۱۴): طیف IR ترکیب شماره (۲۴q) به صورت قرص KBr

منابع

1. Sayyafi, M.; Seyyedhamzeh, M.; Khavasi, H. R.; Bazgir, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2375.
2. Ramtohl, Y. K.; James, M. N. G.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3169.
3. Al-Assar, F.; Zelenin, K. N.; Lesiovskaya, E. E.; Bezhan, I. P.; Chak Chir, B. A. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 598.
4. Tamotsu, T.; Atskuko, N. WO2006046774.
5. Jain, R. P.; Pettersson, H. I.; Zhang, J.; Aull, K. D.; Fortin, P. D.; Huitema, C.; Eltis, L. D.; Parrish, J. C.; James, M. N. G.; Wishart, D. S.; Vederas, J. C. *J. Med.Chem.* **2004**, *47*, 6113..
6. Grasso, S; De Sarro, G.; De Sarro, A.; Micale, N.; Zappala, M.; Puja, G.; Baraldi, M.; De Micheli, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2851.
7. Imamura, Y.; Noda, A.; Imamura, T.; Ono, Y.; Okawara, T.; Noda, H. *Life Sci.* **2003**, *74*, 29.
8. Haider, N.; Kaferbock, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6495.
9. Kim, J. S.; Lee, H.-J.; Suh, M.-E.; Choo, H.-Y. P.; Lee, S. K.; Park, H. J.; Kim, C.; Park, S. W.; Lee, C.-O. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3683.
10. Clement, R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1724.
11. Chapman, O. L.; Dominianni, S. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3862.
12. Sheradsky, T.; Moshenberg, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5604.
13. Amarasekara, A.S.; Chandrasekara, S. *Org. lett.* **2002**, *4*, 773.
14. Teimouri, M. B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10849.
15. Liu, L. P.; Lu, J. M.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1303.
16. Shaterian, H. R.; Ghashang, M.; Feyzi, M. *Applied Catalysis A:General* **2008**, *345*, 128.

17. Nagarapu, L.; Bantu, R.; Mereyala, H. B. *J. Hetrocycl Chem.* **2009**, 46, 728.
18. Kiasat, A. R.; Davarpanah, J. *J Mol Cat A:Chem.* **2013**, 373, 46
19. Mirzaee, M. "Preparation, Stabilization and Characterization of Some Metal Alkoxide and Investigation of Their Hydrolysis by Hydrothermal Assisted Sol-Gel Processing", *Ph.D. Thesis, Shahid BeheShti University.* **2007**.
20. Vatanpour, V.; Madaeni, S. S.; Rajabi, L. *J. Mem. Sci.* **2012**, 401, 32.
21. Mayo, M. J.; Seidensticker, J. R.; Hague, D. C.; Carim, A. H. *Nanostructured materials* **1999**, 11, 271.
22. آذنیس آملی-پایان نامه کارشناسی ارشد- دکتر مهدی میرزایی-دکتر بهرام بهرامی-ان دانشگاه صنعتی شاهرود ۱۳۹۱
23. Khurana, J. M.; Magoo, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7300.
24. Sabitha, G.; Srinivas, C.; Raghavender, A.; Yadav, J. S. *Helvetica Chimica Acta.* **2010**, 93, 1375.
25. Mohammadi-Ziarani, Gh.; Hosseini-Mohtasham, N.; Hashgari, N.; Badiei, A. *R. Res Chem Intermed.* **2014**, 59, 2271
26. Kiasat, A. R.; Noorizadeh, S.; Ghahremani, M.; Saghanejad, S. J. *J. Molecular Structure* **2013**, 1036, 216.
27. Ghorbani-Vaghei, R.; Karimi-Nami, R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Amiri, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1930.

Abstract

We have described one-pot solvent-free efficient method for the synthesis of 2H-indazolo[1,2-b]phthalazine-triones derivatives via the nanoboehmite suhfamic acid catalyzed reaction of diketone, aldehyde and phthalhydrazide at 100°C.

The simplicity of the system, the good yields, the shorter reaction time, an easy of work-up make the described method for the synthesis of 2H-indazolo[1,2-b]phthalazine-triones an attractive manner, which can be extended to the synthesis of the other heterocyclic compounds.

Keyword: one-pot, 2H-indazolo[1,2-b]phthalazine-triones, Nanoboehmite suhfamic acid, solvent-free



Shahrood University
Faculty of Chemistry

The synthesis of indazolophthalazine

Maryam. Bagheri

Supervisor:

Dr. M. Bakherad

Adviser:

Dr. A. Keivanloo

February 2015

