

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز پیرازولوفتالازین ها با استفاده از کاتالیزگر کافئین

نگارنده: فاطمه قاسمپور

استاد راهنما :

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به:

محضر ارز شمنیدر و مادر عزیزم

مشکروقدردانی

سپاس بی پایان پروردگاری بهمتار که فرصت علم و دانش را ارزانیم داشت و در تمام مراحل زندگی یاریم نمود. برآستی که پیمودن راه دشوار زندگی جز با اتکال به قدرت لایزال او ممکن نیست و تنها باری و التفات اوست که انسان می تواند بر مشکلات فائق آید.

در پایان این مرحله از تحصیل بر خود لازم میدانم از بزرگوارانی که در طی مراحل زندگی و تحصیل یاریم نمودند، تشکرو قدردانی نمایم.

باتقدیر و تشکریات از استاد راهنمای فریخته و فرزانه جناب آقای دکتر محمد باخرد که با نکته های دلاویز و گفته های بلند، صحیفه های سخن را علم پرور نمود و همواره راهنما و راه گشای نگارنده در اتمام و اکمال پایان نامه بوده است.

از استاد کرامتدین جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که قبول زحمت کردند و مشاوره پایان نامه را بر عهده داشتند و همچنین استاد دلسوز و فرزانه جناب آقای دکتر علی کیوانلو و جناب آقای دکتر علیرضا پور علی که داور سی این پایان نامه را بر عهده گرفتند کمال تشکرو قدردانی را دارم.

همچنین از پدر و مادر عزیز، دلسوز و مهربانم که آرامش روحی و آسایش فکری فراهم نمودند تا با حمایت های همه جانبه در محیط مطلوب، مراتب تحصیلی و نیز پایان نامه درسی را به نحو احسن به اتمام برسانم؛ سپاسگزاری نمایم.

تعهد نامه

اینجانب **فاطمه قاسمپور** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز پیرازولوفتالازین ها با استفاده از کاتالیزگر کافئین** 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 شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

در این تحقیق سنتز مشتقات $1H$ -پیرازولو $[b-2,1]$ فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون‌ها با استفاده از کاتالیزگر کافئین گزارش می‌گردد. از تراکم سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک با مالونونیتریل و فتال هیدرازید در حضور کاتالیزگر کافئین در شرایط بدون حلال در دمای $100^{\circ}C$ $1H$ -پیرازولو $[b-2,1]$ فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون‌ها با بهره‌ی بالا سنتز گردیدند. از ویژگی‌های این روش بهره‌ی بالا، شرایط ملایم، تک ظرفی بودن، قابل بازیافت بودن کاتالیزگر وجداسازی آسان آن از محصول می‌باشد.

واژگان کلیدی: تراکم سه جزئی، پیرازولو فتالازین، کافئین، بدون حلال

فهرست مطالب

۱- مقدمه	۲
۱-۱- واکنش‌های چند جزئی	۲
۲-۱- استفاده از کاتالیزگر کافئین در شرایط بدون حلال در واکنش‌های آلی	۳
۳-۱- شیمی پیرازولوفتالازین‌ها	۳
۳-۱-۱- پیرازولوفتالازین	۳
۳-۳-۱- خواص بیولوژیکی مشتقات فتالازین	۴
۳-۳-۱- روش‌های سنتزی پیرازولو[$b-2,1$]فتالازین و مشتقات آن	۵
۲- بحث و بررسی نتایج	۱۲
۲-۱- بهینه نمودن شرایط واکنش	۱۲
۲-۲- سنتز مشتقات $1H$ -پیرازولو[$b-2,1$]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اوان‌ها با استفاده از کاتالیزگر کافئین	۱۴
۳-۲- بازیافت کاتالیزگر کافئین	۱۸
۴-۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش	۱۸
۵-۲- شواهد طیفی مشتقات $1H$ -پیرازولو[$b-2,1$]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اوان	۱۹
۵-۲-۱- ۳-آمینو-۱-فنیل-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو- $1H$ -پیرازولو[$b-2,1$]فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵a)	۱۹
۵-۲-۲- ۳-آمینو-۱-(۴-نیترو فنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو- $1H$ -پیرازولو[$b-2,1$]-۲-کربونیتریل (۲۵b)	۲۰
۵-۲-۳- ۳-آمینو-۱-(۳-بروموفنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو- $1H$ -پیرازولو[$b-2,1$]-۲-کربونیتریل (۲۵l)	۲۱
۵-۲-۴- ۳-آمینو-۱-(۴-بروموفنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو- $1H$ -پیرازولو[$b-2,1$]-۲-کربونیتریل (۲۵k)	۲۱
۵-۲-۵- ۳-آمینو-۱-(۲-کلروکینولین-۳-یل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو- $1H$ -پیرازولو	

۲۲	[b-۲،۱] فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵m)
۲۴	۲-۶- نتیجه گیری
۲۴	۲-۷- مقایسه کافئین با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز مشتقات پیرازولو فتالازین.....
۲۶	۲-۸- آینده‌نگری
۲۸	۳- بخش تجربی
۲۸	۳-۱- دستگاه‌ها.....
۲۸	۳-۲- مواد اولیه
۲۹	۳-۳- تهیه ۳،۲-دی هیدرو-۴،۱-فتالازین دی‌اون (فتال هیدرازید).....
۲۹	۳-۴- تهیه مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۲،۱] فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون
	۳-۴-۱- ۳-آمینو-۱-فنیل-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو [b-۲،۱] فتالازین-۲-
۲۹	کربونیتریل (۲۵a)
	۳-۴-۲- ۳-آمینو-۱-(۴-نیترو فنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو [b-۲،۱]
۲۹	فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵b)
	۳-۴-۳- ۳-آمینو-۱-(۳-برومو فنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو [b-۲،۱]
۳۰	فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵m)
	۳-۴-۴- ۳-آمینو-۱-(۴-برومو فنیل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو [b-۲،۱]-
۳۰	[b-۲،۱] فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵k)
	۳-۴-۵- ۳-آمینو-۱-(۲-کلرو کینولین-۳-یل)-۵،۱۰-دی‌اکسو-۵،۱۰-دی‌هیدرو-۱H-
۳۰	پیرازولو [b-۲،۱] فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵l)
۳۳	۴- منابع.....
۳۷	۵- ضمیمه.....

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۲: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش بنزالدهید (۲۴) با مالونونیتریل (۲۷) و فتال هیدرازید (۷).....	۱۳
جدول ۲-۲: نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات ترکیب (۲۵).....	۱۵
جدول ۳-۲: بهره‌ی واکنش و زمان انجام واکنش پس از بازیافت کاتالیزگر کافئین.....	۱۸
جدول ۴-۲: مقایسه کافئین با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز پیرازولو فتالازین ها.....	۲۵

فهرست طیف‌ها

طیف شماره ۱: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵a).....	۳۸
طیف شماره ۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۲۵a).....	۳۹
طیف شماره ۳: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵b).....	۴۰
طیف شماره ۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۲۵b).....	۴۱
طیف شماره ۵: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵l).....	۴۲
طیف شماره ۵: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵l).....	۴۳
طیف شماره ۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۲۵l).....	۴۴
طیف شماره ۷: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵k).....	۴۵
طیف شماره ۷: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵k).....	۴۶
طیف شماره ۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۲۵k).....	۴۷
طیف شماره ۹: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵m).....	۴۸
طیف شماره ۹: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۵m).....	۴۹
طیف شماره ۱۰: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۲۵m).....	۵۰

فصل اول

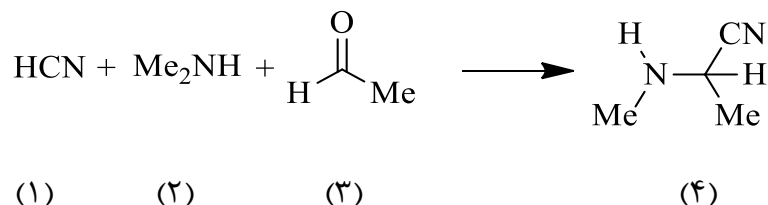
مقدمه

۱-مقدمه

۱-۱- واکنش‌های چند جزئی^۱

واکنش‌های چند جزئی دسته‌ای خاص از واکنش‌های آلی سازگار با محیط زیست می‌باشند که در آن محصول مورد نظر در یک ظرف طی یکسری از فرآیندها از ترکیب سه یا بیش از سه واکنش‌گر به عنوان مواد اولیه ایجاد می‌شود. در تکنیک واکنش‌های چند جزئی ساختارهای پیچیده‌ی مفید و با ارزش به صورت سریع، کارآمد و مؤثر و با صرف زمان کم بدون جداسازی حدواسط، سنتز می‌شوند. بنابراین با کم کردن روش‌های سنتزی نسبت به روش‌های سنتی، واکنش سرعت و بهره‌ی بالاتری خواهد داشت. واکنش‌های چند جزئی این امکان را می‌دهد که از جداسازی حدواسط‌ها، تغییر شرایط یا افزودن هر گونه واکنش‌گر اضافی پرهیز نموده و در میزان محصولات جانبی و هدر رفت فراورده‌های سنتزی صرفه‌جویی کنیم.

اولین واکنش چند جزئی در سال ۱۸۵۰ توسط استریکر^۲ انجام شد. در این واکنش هیدروژن‌سیانید (۱) به عنوان هسته دوست با آمین (۲) و استالدهید (۳) واکنش داده و منجر به تشکیل α -آمینونتریل (۴) می‌شود.



توجه و علاقه‌مندی شیمیدان‌های آلی به واکنش‌های چندجزئی باعث توسعه و پیشرفت واکنش‌های چند جزئی در راستای واکنش‌پذیری بیشتر و بهینه‌سازی آن شده‌است. به همین علت واکنش‌های چندجزئی از تکنیک‌های برتر در شیمی سبز محسوب می‌شوند. این واکنش‌ها دارای اهمیت روز افزون در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و به یکی از قدرتمندترین و اقتصادی‌ترین ابزارها برای سنتز ترکیبات آلی تبدیل شده است [۱].

^۱Multi component reactions (MCRs)

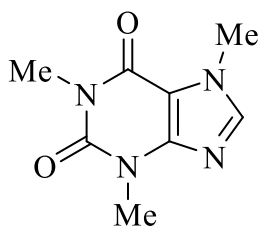
^۲Strecker

۲-۱- استفاده از کاتالیزگر کافئین در شرایط بدون حلال در واکنش‌های آلی

کافئین (۵) که نام آیوپاک آن ۷،۳،۱-تری متیل-۷،۵،۴،۳-تتراهیدرو-۱H-پورین-۶،۲-دی‌اون می‌باشد، یک ماده شیمیایی و خوراکی است که به صورت طبیعی در گیاهان مختلفی از جمله قهوه، کاکائو، کولا و چای وجود داشته و نوعی داروی محرک است که از خوابیدن جلوگیری می‌کند. البته امکان تولید مصنوعی کافئین و افزودن آن به غذاها، نوشیدنی‌های انرژی‌زا، مکمل‌های غذایی و داروها نیز وجود دارد.

کافئین یک آلکالوئید از خانواده متیل‌گزانتین‌ها بوده که خواص آن به تثویلین و تتوبرومین هم شبیه است. همچنین کافئین پرمصرف‌ترین ماده دارویی در میان انسان‌ها به شمار می‌رود که تقریباً ۹۰ درصد انسان‌ها به طور روزانه از آن استفاده می‌کنند. افزایش متابولیسم بدن، تحریک سیستم اعصاب مرکزی و افزایش میزان هوشیاری و آگاهی از مهم‌ترین آثار کافئین است.

کافئین خالص، پودر نرم، بی‌بو، سفید و براقی است که نقطه ذوب آن ۱۷۸ و نقطه جوش آن ۲۳۸ درجه سانتیگراد می‌باشد. در سال ۲۰۰۴ میلادی، در اتیوپی درختانی پیدا شد که یک پانزدهم گیاهان کافئین دار، کافئین دارند. احتمالاً در آینده نزدیک، از این گیاهان جدید برای تهیه نوشیدنی‌های قهوه که میزان کمتری کافئین داشته باشند، استفاده می‌شود [۲].



(۵)

۳-۱- شیمی پیرازولوفتالازین‌ها

۱-۳-۱- پیرازولوفتالازین

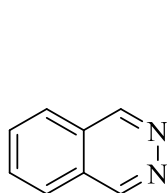
فتالازین^۱ (۶) که تحت نام‌های بنزو-ارتودیازین^۲ یا بنزوپیریدازین^۳ نیز معروف می‌باشد یک

^۱ Phthalazine

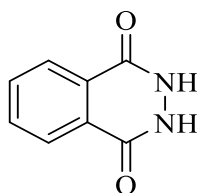
^۲ Benzo-orthodiazine

^۳ Benzopyridazine

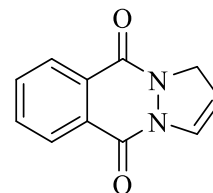
ترکیب هتروسیکل دو حلقه‌ای جوش خورده از خانواده بنزودی‌آزین‌ها با فرمول مولکولی $C_8H_6N_2$ است. فتال هیدرازید (۳،۲-دی هیدرو-۴،۱-فتالازین دی‌اون) (۷) یک ترکیب هتروسیکل دارای دو پروتون (NH) نسبتاً اسیدی جالب توجه می‌باشد که با استفاده از این مزیت، مشتقات پیرازولوفتالازین چند عاملی $1H$ -پیرازولو[b -۲،۱]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون (۸) سنتز گردیده است [۳].



(۶)



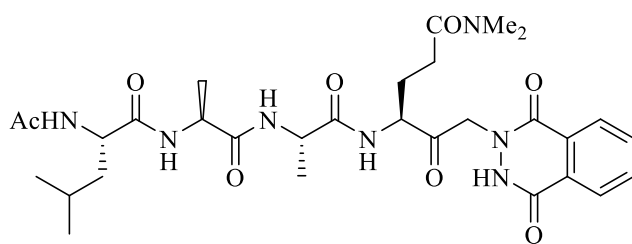
(۷)



(۸)

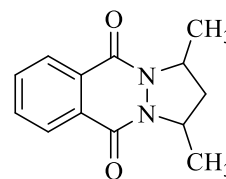
۱-۳-۲- خواص بیولوژیکی مشتقات فتالازین

پیرازولوفتالازین‌ها جزء مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکل دارای نیتروژن هستند که با توجه به طیف وسیعی از کاربردهای خود در پزشکی، صنعت، و کشاورزی (علف‌کش، حشره‌کش، قارچ‌کش) توجه زیادی را به خود جلب نموده‌اند [۴]. علاوه بر این پیرازولوفتالازین‌ها دارای خواص بیولوژیکی منحصر به فرد از قبیل ضد باکتری، ضد قارچ، ضد تشنج، ضد میکروب، ضد ویروس، ضد سرطان و ضد ایدز می‌باشند [۵]. با توجه به مقالات منتشر شده در مورد پیرازولوفتالازین‌ها، به چند مورد از خواص دارویی آنها اشاره می‌شود.



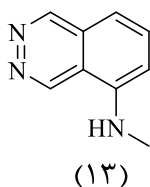
(۹)

ضد حساسیت و ضد تب [۷]

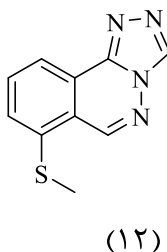


(۱۰)

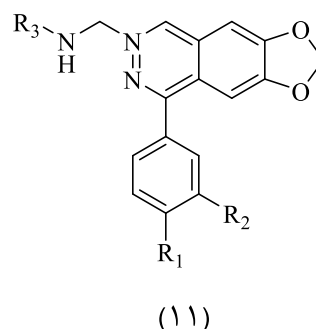
ضد هیپاتیت A [۶]



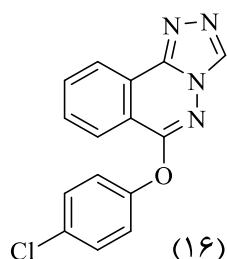
کاهنده فشار خون [۹]



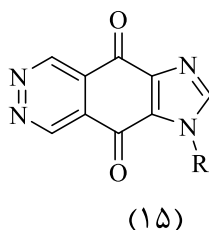
ضد استرس [۹]



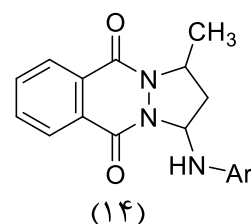
ضد صرع [۸]



ضد تشنج [۱۲]



ضد تومور و ضد سرطان [۱۱]

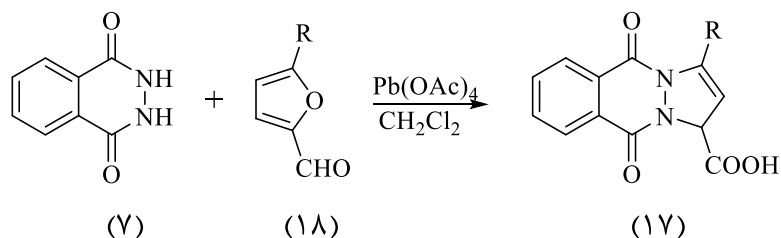


ضد ویروس و ضد تب [۱۰]

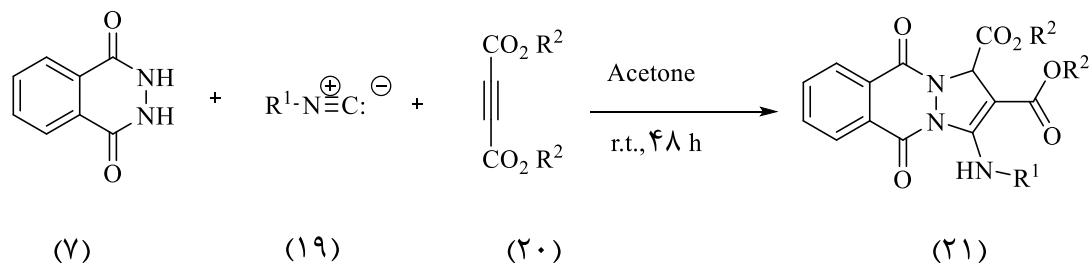
۳-۳-۱- روش‌های سنتزی پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین و مشتقات آن

با توجه به خواص بسیار مهم ترکیبات با هسته فتالازین بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی شیوه‌های جدیدی جهت سنتز مشتقات مختلفی از این ترکیبات را ارائه داده‌اند.

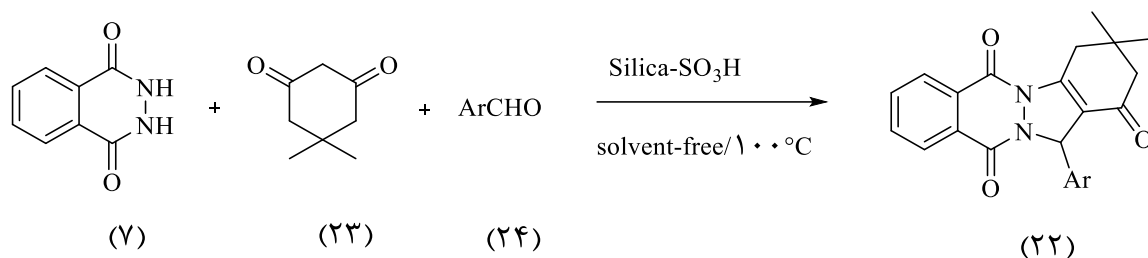
در سال ۲۰۰۲، ترکیب ۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین -۱- کربوکسیلیک اسید (۱۷) با استفاده از مشتقات فورفورال (۱۸) و فتال‌هیدرازید (۷) در حضور تترا استات سرب و در حلال دی‌کلرومتان سنتز گردیده است [۱۳].



همچنین در سال ۲۰۰۶ تیموری از واکنش تک ظرفی^۱ و سه جزئی^۲ فتال هیدرازید (۷)، ایزو سیانید (۱۹) و استرهای استیلنی (۲۰) مشتقات ۱H-پیرازولو[b-۲,۱] فتالازین-۵,۱۰-دی اون (۲۱) را با بهره بالا سنتز کرد [۱۴].



در سال ۲۰۰۸ به کمک کاتالیزگر سیلیکاسولفوریک اسید تحت شرایط بدون حلال در دمای ۱۰۰ °C ترکیب ۲H-ایندازولو[b-۲,۱] فتالازین-۱,۶,۱۱(۱۳H)-تری اون (۲۲) با استفاده از فتال هیدرازید (۷)، دیمدون (۲۳) و آلدهید (۲۴) سنتز شده است [۱۵].

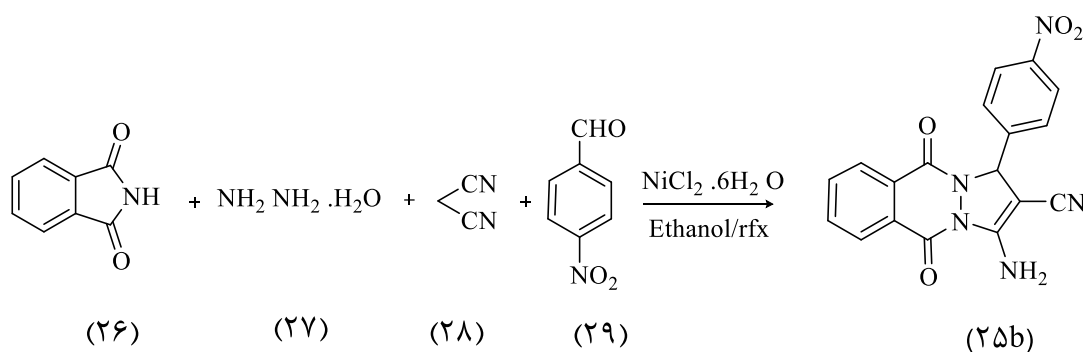


در سال ۲۰۱۲ یک سنتر تک ظرفی چهار جزئی^۳ جهت تشکیل مشتقات پیرازولو[b-۲,۱] فتالازین (۲۵b) با استفاده از فتال ایمید (۲۶)، هیدرازین مونوهیدرات (۲۷)، مالونونیتрил (۲۸) و ۴-نیترو بنزالدهید (۲۹) در حضور اسید لوئیس نیکل (II) کلرید شش آبه در رفلاکس حلال اتانول گزارش شده است [۱۶].

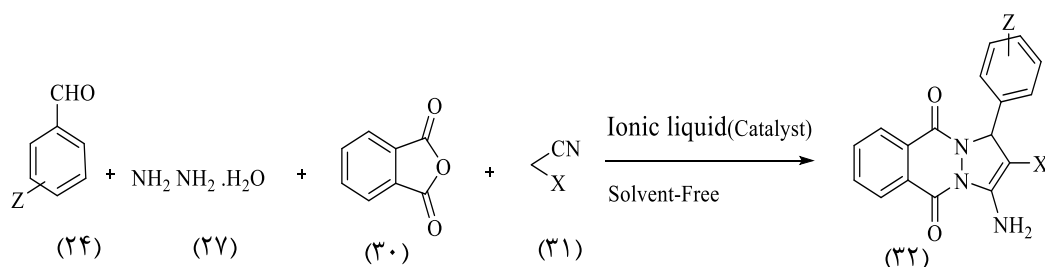
^۱One pot

^۲Three-component

^۳Four-component



همچنین در همان سال، سنتز مشتقات پیرازولو[*b*-۲،۱] فتالازین در حضور مایع یونی^۱ به عنوان کاتالیزگر، با بهره‌ی بالا و در شرایط بدون حلال گزارش شده است. طی این واکنش تک ظرفی ابتدا از واکنش هیدرازین مونوهیدرات (۲۷) و فتالیک‌انیدرید (۳۰) ترکیب جامد سفید رنگ فتال‌هیدرازید (۷) تشکیل، و به دنبال آن با افزودن مالونونیتрил/اتیل‌سیانواستات (۳۱) و آریل آلدهید (۲۴)، مشتقات ۱H-پیرازولو[*b*-۲،۱] فتالازین ۵-، ۱۰-دی‌اون (۳۲) سنتز گردیده است [۱۷].



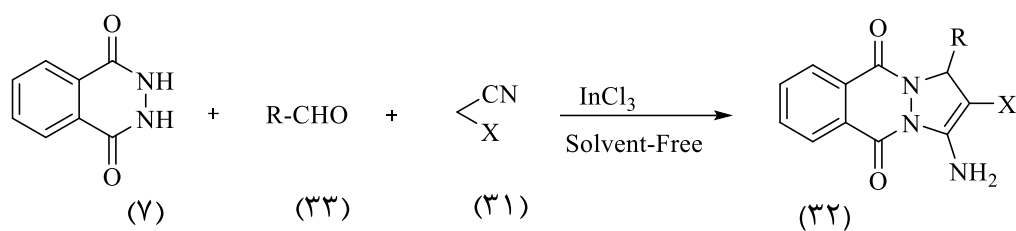
Z = H, Br, Cl, F, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂

X = CN, COOEt

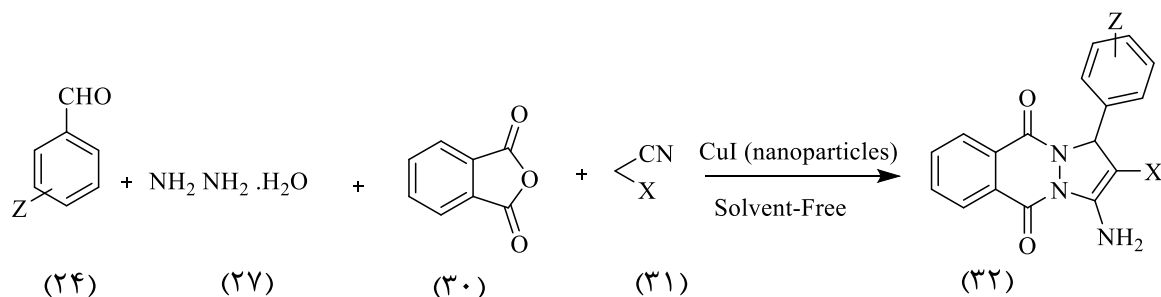
Ionic Liquids = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en-8-ium acetate (DBU[CH₃COO]), pyrrolidinium formate ([Pyr][HCOO]), and pyrrolidinium acetate ([Pyr][CH₃COO])

در سال ۲۰۱۳ یک روش جدید جهت سنتز مشتقاتی از پیرازولو[*b*-۲،۱] فتالازین (۳۲) با استفاده از فتال‌هیدرازید (۷)، آلدهید (۳۳) و مالونونیتрил/اتیل‌سیانواستات (۳۱)، در حضور ایندیوم تری کلرید به عنوان کاتالیزگر گزارش گردیده است [۱۸].

^۱Ionic liquid

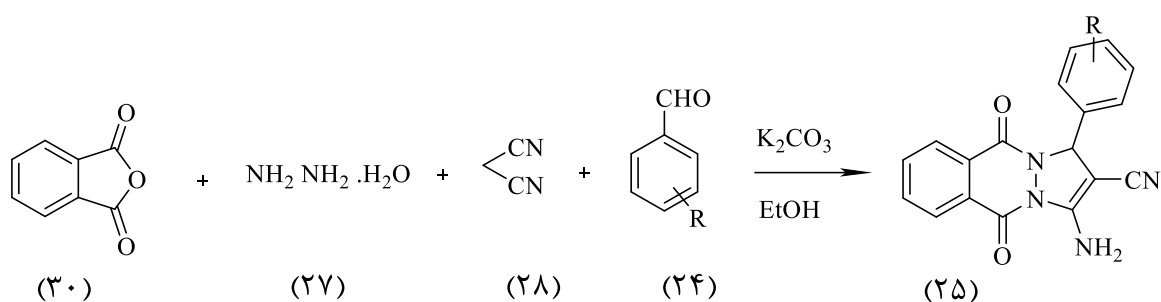


همچنین در سال ۲۰۱۴ یک روش ملایم با بهره‌ی بالا در شرایط بدون حلال، برای سنتز مشتقات *1H*-پیرازولو[*b*-۲,۱]فتالازین ۵-، ۱۰-دی‌اون (۳۲) با استفاده از هیدرازین مونوهیدرات (۲۷)، فتالیک‌انیدرید (۳۰)، مالونونیتریل/اتیل سیانو استات (۳۱) و آریل آلدهید (۲۴) در حضور نانو ذرات مس (I) یدید به عنوان کاتالیزگر ارائه شده‌است. از مزایای این روش به کوتاه بودن زمان واکنش و مقرون به صرفه بودن کاتالیزگر می‌توان اشاره کرد [۱۹].

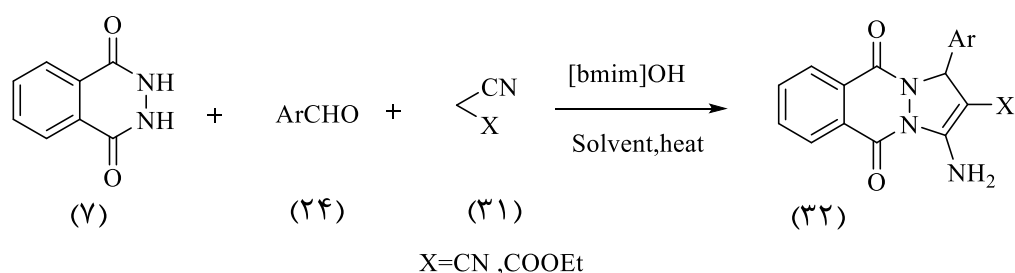


در سال ۲۰۱۵ کریمی و همکارانش سنتز ۳-آمینو ۱-آریل - دی‌اکسو-*1H*-پیرازولو[*b*-۲,۱]فتالازین ۲-کربونیتریل (۲۵) را با استفاده از واکنش چهار جزئی فتالیک‌انیدرید (۳۰)، هیدرازین مونوهیدرات (۲۷)، مالونونیتریل (۲۸) و آلدهیدهای آروماتیک (۲۴) در حضور پتاسیم کربنات^۱ در رفلاکس حلال اتانول ارائه دادند. از مزایای این روش بازده بالا و شرایط واکنش سازگار با محیط زیست، جلوگیری از استفاده از کاتالیزگر گران قیمت و حلال‌های آلی مضر می‌توان نام برد [۲۰].

^۱Potassium carbonate



در روشی دیگر در سال ۲۰۱۶ یون^۱ و همکارانش یک واکنش سه جزئی سازگار با محیط زیست در حلال اتانول ارائه کردند که در آن با استفاده از واکنش مالونونیتрил/اتیل سیانواستات (۳۱) با آلدهیدهای آروماتیک (۲۴) و فتال هیدرازید (۷) در حضور مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم هیدروکسید^۲ به عنوان کاتالیزگر مشتقات $1H$ -پیرازولو[۲-۱, b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون (۳۲) سنتز گردیده است. از ویژگی‌های برجسته این روش، زمان کوتاه واکنش، ملایم بودن شرایط واکنش، کاتالیزگر سازگار با محیط زیست، عدم استفاده از حلال‌های آلی مضر و قابل بازیافت بودن کاتالیزگر می‌باشد [۲۱].

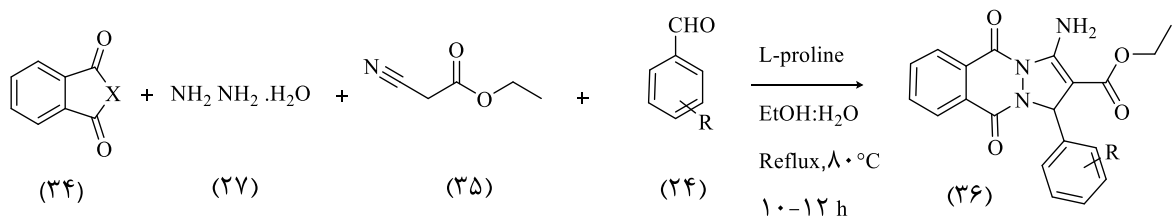


همچنین در سال ۲۰۱۶ یک واکنش تک ظرفی چهار جزئی با استفاده از فتال ایمید/فتالیک انیدرید (۳۴)، آلدهیدهای آروماتیک (۲۴)، هیدرازین مونوهیدرات (۲۷) و اتیل سیانو استات (۳۵) سنتز $1H$ -پیرازولو[۲-۱, b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون (۳۶) در حلال آب و اتانول در حضور کاتالیزگر L-پروлін^۳ با بهره بالا گزارش گردیده است [۲۲].

^۱ Guo Hong-Yun

^۲ [bmim]OH

^۳ L-Proline



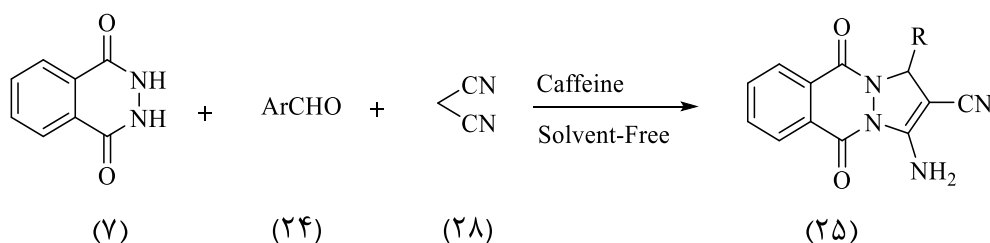
X= NH,O

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

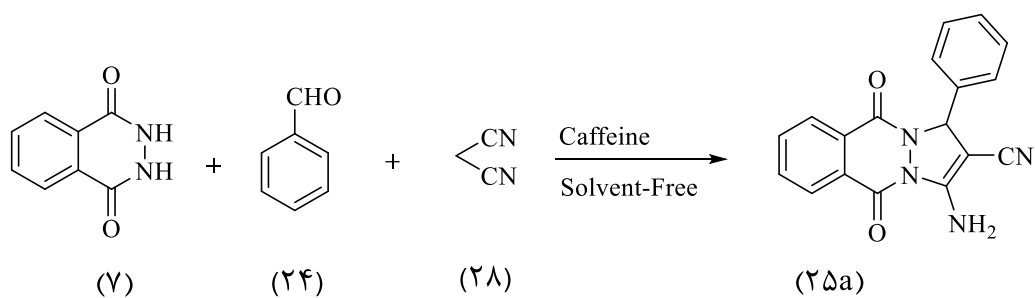
۱H-پیرازولو [b-۲,۱] فتالازین-۵,۱۰-دی‌اوناها (۲۵)، به علت داشتن خواص بیولوژیکی و دارویی از جمله ضد التهاب، ضد سرطان، ضد تومور و ضد قارچ حائز اهمیت می‌باشند. بررسی متون علمی نشان می‌دهد که روش‌های معدودی برای سنتز ۱H-پیرازولو [b-۲,۱] فتالازین-۵,۱۰-دی‌اوناها (۲۵) گزارش شده است؛ ولی تاکنون از کافئین در سنتز این ترکیبات استفاده نشده است. بنابراین، در این پروژه مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۲,۱] فتالازین-۵,۱۰-دی‌اوناها (۲۱) با استفاده از واکنش آلدیدهای آروماتیک (۲۴) با مالونونیتیل (۲۸) و فتال‌هیدرازید (۷) در حضور کاتالیزگر کافئین در شرایط بدون حلال در دمای ۱۰۰°C با بهره‌ی بالا سنتز گردید.



Ar : Ph, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2,4-(Cl)₂C₆H₃, 2,6-(Cl)₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 2-OMeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-Chloroquinoline-3-Carbaldehyde

۲-۱- بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش بنزآلدئید (۲۴) با مالونونیتیل (۲۸) و فتال‌هیدرازید (۷) به عنوان واکنش مبنا استفاده شده و اثر حلال، دما، کاتالیزگرهای بازی و همچنین مقدار کاتالیزگر کافئین بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول (۲-۱) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از ۰/۰۵ میلی‌مول کافئین در شرایط بدون حلال در دمای ۱۰۰°C می‌باشد. در مرحله بعد با استفاده از شرایط بهینه، مشتقات ۱H-پیرازولو [b-۲,۱] فتالازین-۵,۱۰-دی‌اوناها (۲۵) سنتز گردید.



جدول (۱-۲) : بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش بنزالدهید (۲۴) با مالونونیتریل (۲۷) و فتال هیدرازید (۷)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (میلی مول)	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره (%)
۱	کافئین	۰/۰۵	آب	رفلاکس	۱۸۰	ناچیز
۲	کافئین	۰/۰۵	اتانول	رفلاکس	۱۸۰	۵
۴	کافئین	۰/۰۵	استونیتریل	رفلاکس	۱۸۰	۳۵
۵	کافئین	۰/۰۵	تولون	رفلاکس	۱۸۰	ناچیز
۶	کافئین	۰/۰۵	THF	رفلاکس	۱۸۰	۵۰
۷	کافئین	۰/۰۵	DMF	۱۰۰	۱۸۰	۷۲
۸	کافئین	۰/۰۵	Neat	۱۰۰	۲۰	۹۵
۹	کافئین	۰/۱	Neat	۱۰۰	۲۰	۸۸
۱۰	کافئین	۰/۲	Neat	۱۰۰	۲۰	۷۴
۱۱	کافئین	۰/۰۵	Neat	۸۰	۲۰	۸۱
۱۲	کافئین	۰/۰۵	Neat	۵۰	۲۰	۳۲
۱۳	کافئین	۰/۰۵	Neat	۲۵	۱۵	ناچیز
۱۴	تری اتیل آمین	۰/۰۵	Neat	۱۰۰	۱۲۰	۸۰

ادامه جدول (۱-۲)

بهره (%)	زمان (min)	دما (°C)	حلال	مقدار کاتالیزگر (میلی مول)	کاتالیزگر	ردیف
۴۳	۱۲۰	۱۰۰	Neat	۰/۰۵	پیریدین	۱۵
۸۶	۱۲۰	۱۰۰	Neat	۰/۰۵	پای پیریدین	۱۶
۵۵	۱۲۰	۱۰۰	Neat	۰/۰۵	پتاسیم کربنات	۱۷
۵۰	۱۲۰	۱۰۰	Neat	۰/۰۵	سدیم کربنات	۱۸

طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از ۰/۰۵ میلی‌مول کافئین در دمای ۱۰۰ °C در شرایط بدون حلال می‌باشد (ردیف ۸). همان‌طور که در جدول (۱-۲) ملاحظه می‌شود، در حلال‌های مختلف از جمله اتانول، آب، استونیتریل، تولوئن، تتراهیدروفوران و دی‌متیل فرم‌آمید بهره‌ی محصول پایین می‌باشد.

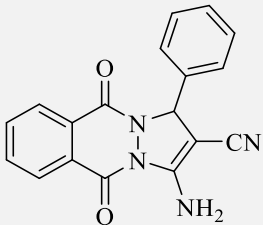
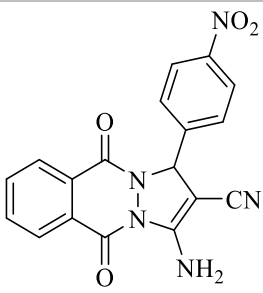
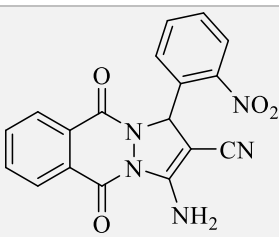
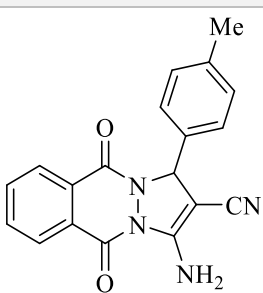
همچنین سنتز ۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون با استفاده از مقادیر ۰/۲ و ۰/۱ میلی‌مول از کاتالیزگر کافئین انجام شد. بررسی جدول (۱-۲) نشان می‌دهد که با افزایش مقدار کاتالیزگر بهره‌ی محصول کاهش می‌یابد. از طرفی در دماهای کمتر از ۱۰۰ °C بهره‌ی محصول کاهش می‌یابد.

۲-۲- سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون‌ها با استفاده

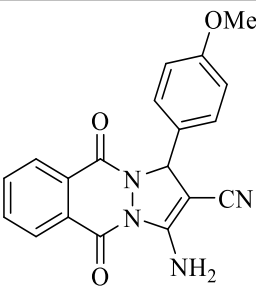
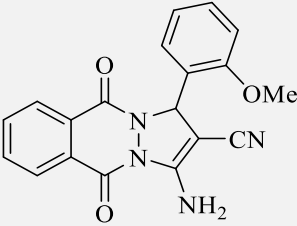
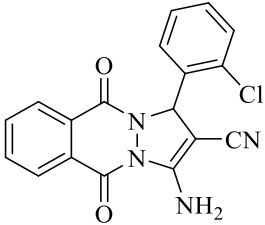
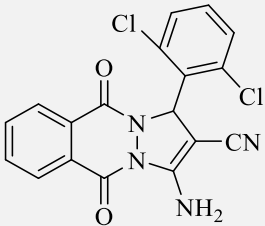
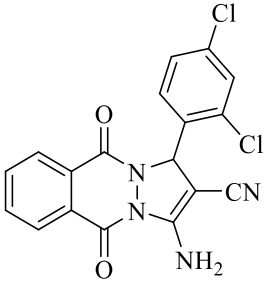
از کاتالیزگر کافئین

با استفاده از شرایط بهینه بدست آمده، آلدهیدهای آروماتیک (۲۴) مختلف با مالونونیتریل (۲۸) و فتال‌هیدرازید (۷) واکنش داده و مشتقات ۱H-پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون سنتز شد که نتایج این واکنش‌ها در جدول (۲-۲) آمده است.

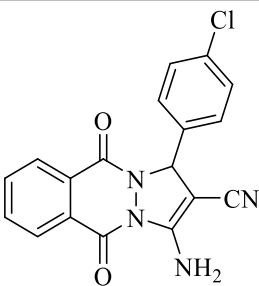
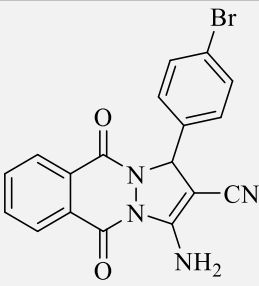
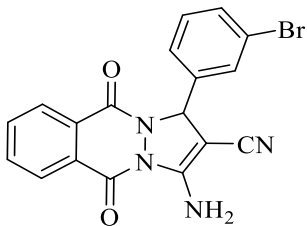
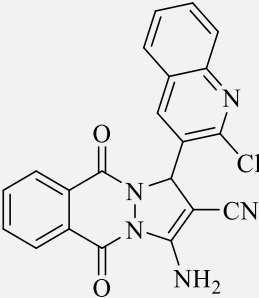
جدول (۲-۲) : نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات ترکیب (۲۵)

ترکیب	ساختار	بهره واکنش (%)	زمان (min)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)	مرجع
۲۵a		۹۵	۲۰	۲۷۵-۲۸۰	۲۷۵-۲۷۶	[۲۳]
۲۵b		۹۸	۱۰	۲۳۸-۲۴۲	۲۴۱-۲۴۳	[۲۴]
۲۵c		۹۱	۱۵	۲۵۹-۲۶۳	۲۶۳-۲۶۵	[۲۵]
۲۵d		۸۷	۶۰	۲۵۳-۲۵۴	۲۵۳-۲۵۵	[۲۶]

ادامه جدول (۲-۲) : نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات ترکیب (۲۵)

۲۵e		۷۳	۶۰	۲۷۳-۲۷۵	۲۷۰	[۲۷]
۲۵f		۶۴	۶۰	۲۵۴-۲۵۷	۲۴۷-۲۵۰	[۲۰]
۲۵g		۹۲	۳۰	۲۶۳-۲۶۵	۲۶۸-۲۷۰	[۲۸]
۲۵h		۹۴	۳۰	۲۶۱-۲۶۵	۲۶۸-۲۷۰	[۱۷]
۲۵i		۹۰	۱۵	۲۴۱-۲۴۶	۲۴۴-۲۴۲	[۲۷]

ادامه جدول (۲-۲): نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات ترکیب (۲۵)

۲۵j		۹۹	۱۵	۲۵۶-۲۵۷	۲۶۶-۲۷۰	[۲۹]
۲۵k		۹۹	۱۵	۲۷۹-۲۸۱	۲۶۹-۲۷۰	[۲۸]
۲۵l		۹۸	۱۵	۲۶۲-۲۶۶	۲۷۰-۲۷۲	[۳۰]
۲۵m		۹۰	۲۰	۲۸۸-۲۹۰	-	جدید

همان طور که جدول (۲-۲) نشان می‌دهد تمام آلدهیدهای آروماتیک با گروه‌های کشنده با بهره‌ی خوب واکنش می‌دهند در حالی که آلدهیدهای با گروه‌های دهنده الکترون محصول با بهره‌ی کمتری تولید می‌کنند. این موضوع ممکن است به دلیل فعالیت کمتر این آلدهیدها در واکنش با مالونونیتрил و ایجاد حد واسط با بهره‌ی کمتر باشد.

۳-۲- بازیافت کاتالیزگر کافئین

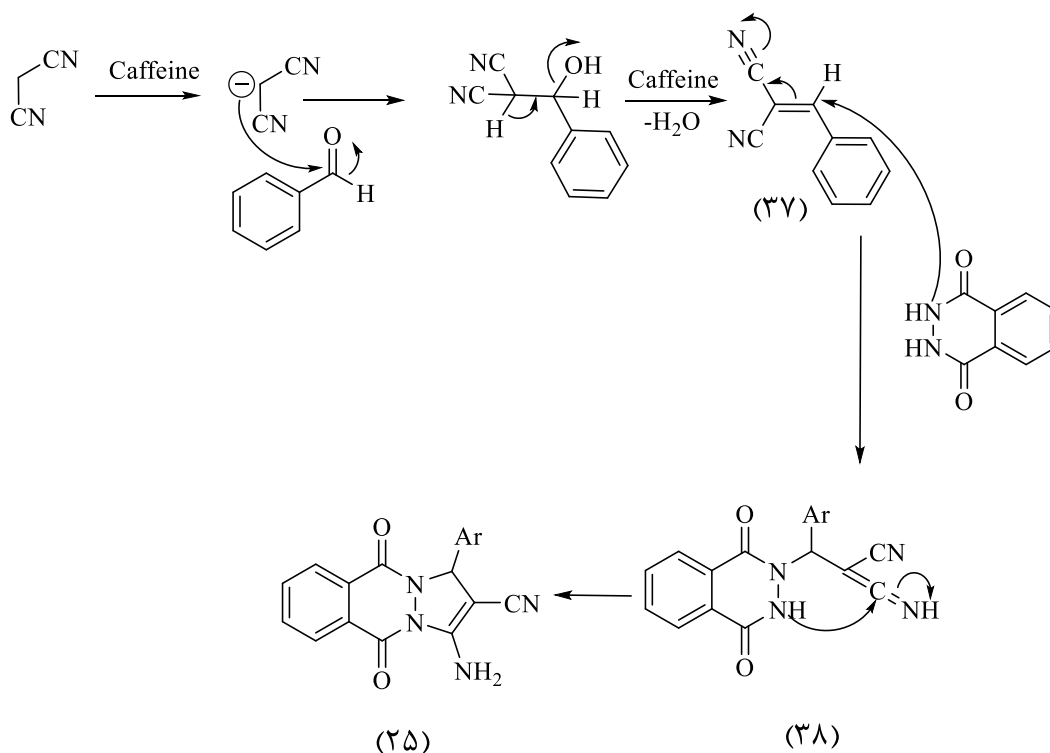
یکی از مزیت‌های کاتالیزگر کافئین قابل بازیافت بودن آن می‌باشد. کاتالیزگر کافئین در پایان واکنش به راحتی به وسیله شستشو با آب جداسازی شده و بعد از خشک کردن، سه بار مورد استفاده مجدد قرار گرفت. نتایج واکنش بعد از سه بار استفاده بر اساس واکنش مبنا در جدول (۳-۲) نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول مشاهده می‌شود، کاتالیزگر بازیافت شده بهره‌ی واکنش را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد.

جدول (۳-۲): بهره‌ی واکنش و زمان انجام واکنش پس از بازیافت کاتالیزگر کافئین

ردیف	تعداد دفعات بازیافت	بهره واکنش (%)	زمان انجام واکنش (min)
۱	اول	۸۶	۷۵
۲	دوم	۸۲	۷۵
۳	سوم	۸۲	۷۵

۴-۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش، یک مکانیسم دو مرحله‌ای است. بخش اول، شامل تشکیل واسطه آریلیدین (۳۷) حاصل از تراکم نووناگل مالونونیتریل با بنزالدهید در حضور کاتالیزگر کافئین می‌باشد. سپس نیتروژن ترکیب فتال‌هیدرازید به پیوند دوگانه کربن-کربن واسطه آریلیدین حمله کرده و با انجام افزایش مایکل، ترکیب (۳۸) تشکیل می‌شود. در ادامه، حلقه‌زایی و به دنبال آن توتومری، محصول (۲۵) سنتز می‌شود (طرح شماره ۱-۲) [۱۸].

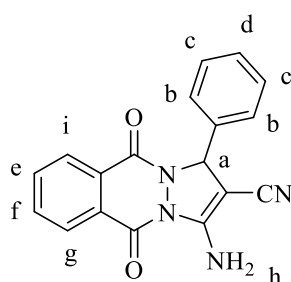


(طرح شماره ۲-۱)

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

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

فتالازین-۲-کربونیتрил (۲۵a)



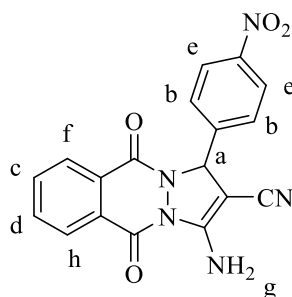
طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH (a) را به صورت یکتایی در δ ۶/۳، با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های حلقه آروماتیک و گروه آمین (i-b) را به صورت چندتایی در δ ۷/۹-۸/۱ با سطح زیر پیک یازده پروتون نشان می‌دهد (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه

در ۳۳۶۰ و 3264 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی گروه CN در 2208 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1676 cm^{-1} و 1654 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۲).

۲-۵-۲-۳-آمینو-۱-(۴-نیترو فنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-

پیرازولو [b-۲،۱]فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵b)

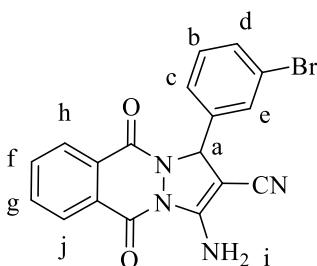


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH (a) را به صورت یکتایی در $\delta\ 6/15$ ، با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون های حلقه آروماتیک (b و c، d) را به صورت چندتایی در $\delta\ 7/3-7/5$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون های دیگر حلقه آروماتیک و گروه آمین (e، f، g و h) با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در $\delta\ 7/9-8/1$ دیده می شود (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دوشاخه در 3424 cm^{-1} و 3312 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی گروه CN در 2192 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1676 cm^{-1} و 1654 cm^{-1} ظاهر شده است. همچنین جذب کششی متقارن و نامتقارن مربوط به پیوند N-O گروه NO_2 در 1513 cm^{-1} و 1379 cm^{-1} دیده می شود (طیف شماره ۴).

۲-۵-۳-۳-آمینو-۱-(۳-بروموفنیل)-۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-

پیرازولو[۲،۱-b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵۱)

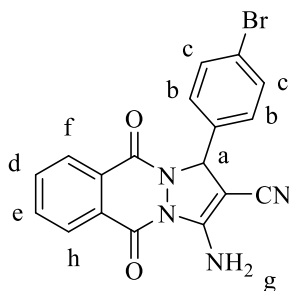


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون CH (a) به صورت یکتایی در δ ۶/۴۷، با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (i) به صورت یکتایی در δ ۸/۱۸ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون حلقه آروماتیک (c و b) به صورت چندتایی در δ ۷/۴۶-۷/۴۷، پروتون حلقه آروماتیک (d) به صورت چندتایی در δ ۷/۳۱ با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون حلقه آروماتیک (e) به صورت چندتایی در δ ۷/۵۹-۷/۶۳ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. همچنین دیگر پروتون‌های حلقه آروماتیک (f و g) به صورت چندتایی در δ ۷/۹۷-۸/۰۳ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون (h) به صورت چندتایی در δ ۸/۰۸ با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون (j) به صورت چندتایی در δ ۸/۲۷-۸/۳۳ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دوشاخه در 3376 cm^{-1} و 3248 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی گروه CN در 2224 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1680 cm^{-1} و 1654 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۶).

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

[۲،۱-b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵k)

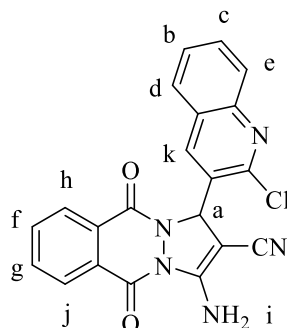


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH (a) به صورت یکتایی در δ ۶/۱۵، با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (g) به صورت یکتایی در δ ۸/۱۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های حلقه آروماتیک (b) به صورت دوتایی در δ ۷/۴۷ با سطح زیر پیک دو پروتون با شکافتگی $J=9\text{Hz}$ ، پروتون‌های دیگر حلقه آروماتیک (c) به صورت دوتایی در δ ۷/۷۵ با سطح زیر پیک دو پروتون با شکافتگی $J=9\text{Hz}$ دیده شده است. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک (d و e) به صورت چندتایی در δ ۷/۹۶-۷/۹۹ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون حلقه آروماتیک (f) به صورت چندتایی در δ ۸/۰۸-۸/۱ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون (h) به صورت چندتایی در δ ۸/۲۶-۸/۲۹ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه در 3360 و 3244 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی گروه CN در 2192 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1673 و 1651 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۸).

۲-۵-۵-۳-آمینو-۱-(۲-کلروکینولین-۳-ایل)-۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-

1H-پیرازولو [b-۲،۱] فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵m)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH (a) به صورت یکتایی در δ ۶/۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه آمین (i) به صورت یکتایی در δ ۸/۲۸ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون حلقه کینولین (b) به صورت سه تایی در δ ۷/۶۸ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی $J=7/2\text{ Hz}$ ، پروتون حلقه کینولین (c) به صورت سه تایی در δ ۷/۷۸ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی $J=7/35\text{Hz}$ ، پروتون‌های حلقه کینولین (d و e) و پروتون‌های حلقه آروماتیک (f و g و h) به صورت چندتایی در δ ۸/۹۹-۸/۱ با سطح زیر پیک پنج دیده می‌شود. همچنین پروتون (j) به صورت دوتایی در δ ۸/۳۳ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی Hz $J=6/6$ و پروتون حلقه کینولین (k) به صورت یکتایی در δ ۸/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون

ظاهر شده است (طیف شماره ۹)

در طیف IR این ترکیب در قرص KBr، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دوشاخه در 3376 و 3248 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی گروه CN در 2208 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل در 1680 و 1657 cm^{-1} ظاهر شده است. (طیف شماره ۱۰).

۲-۶- نتیجه گیری

مطالعه متون علمی شیمی نشان می‌دهد که به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی پیرازولوفتالازین‌ها تحقیقات وسیعی بر روی آن‌ها انجام شده و در حال حاضر گروهایی در این زمینه فعال می‌باشند. در این کار پژوهشی مشتقات $H-1$ -پیرازولو[$b-2,1$] فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با مالونونیتریل و فتال‌هیدرازید با استفاده از کافئین به عنوان کاتالیزگر سنتز گردید که از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد؛

۱- تک ظرفی بودن واکنش، یعنی نیازی به جداسازی واسطه‌ها به صورت مرحله‌ای که موجب کاهش بهره‌ی واکنش می‌شود نیست.

۲- استفاده از کافئین که به راحتی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

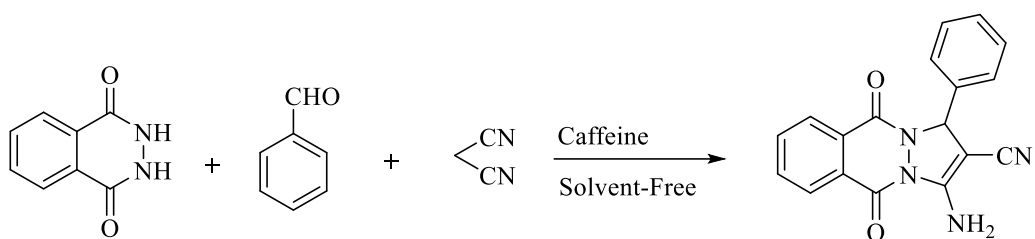
۳- استفاده از کاتالیزگر سازگار با محیط زیست

۴- بهره‌ی بالای واکنش

۲-۷- مقایسه کافئین با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز مشتقات

پیرازولو فتالازین

برای مقایسه کارایی کاتالیزگر کافئین با سایر کاتالیزگرها واکنش مبنای زیر در نظر گرفته شد و مقادیر کاتالیزگر، زمان و بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت نتایج در جدول (۲-۴) گزارش شده است. با توجه به این جدول کاتالیزگر کافئین در مقایسه با سایر کاتالیزگرها از بهره‌ی خوبی برخوردار است.



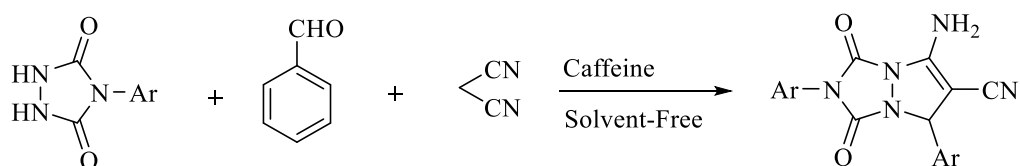
جدول (۴-۲) : مقایسه کافئین با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز پیرازولو فتالازین ها

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (میلی مول)	زمان (h)	بهره	TOF	مرجع
۱	NiCl ₂ .6H ₂ O	۰/۱	۲	۸۷	۰/۴۴	[۱۶]
۲	InCl ₃	۰/۱	۰/۴۱	۹۴	۲/۲۹	[۱۸]
۳	CuI NP ₅	۰/۱	۰/۴۱	۹۳	۲/۲۶	[۱۹]
۴	CAN	۰/۰۵	۰/۸۳	۹۲	۲/۲۲	[۳۱]
۵	K ₂ CO ₃	۱/۰۲	۰/۸۳	۹۵	۰/۱۱	[۲۰]
۶	[bmim]OH	۰/۱	۱/۵	۹۳	۰/۶	[۲۱]
۷	Saccharin	۰/۲	۳	۸۹	۰/۱۵	[۲۵]
۸	Caffeine	۰/۰۵	۰/۳۳	۹۵	۵/۷۵	–

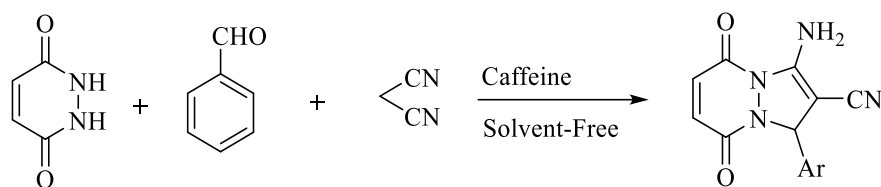
۲-۸- آینده‌نگری

با توجه به روش به کار گرفته شده در سنتز پیرازولوفتالازین‌ها و کارایی خوب کاتالیزگر کافئین، می‌توان از این کاتالیزگر بازی در سنتز ترکیبات هتروسیکل زیر استفاده کرد.

الف) سنتز مشتقات جدید پیرازولوتتری‌آزول با استفاده از کاتالیزگر کافئین در شرایط بدون حلال



ب) سنتز مشتقات جدید پیرازولوپیریدازین با استفاده از کاتالیزگر کافئین در شرایط بدون حلال



فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) با میدان 300 MHz در بخش آنالیز دستگاهی پژوهشگاه بوعلی مشهد و رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ($^1\text{H NMR}$) 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یک‌تایی (s)، دو‌تایی (d)، سه‌تایی (t)، چندتایی (m)، مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzu ثبت شده است. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد. همچنین نقطه‌ی ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electro thermal اندازه‌گیری شده است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. حلال‌ها از برخی از شرکت‌های داخلی تهیه شدند. پیشرفت واکنش‌ها توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل کنترل شده است. در انتها فراورده‌های تهیه شده توسط تکنیک‌های استخراج و تبلور مجدد جداسازی و خالص‌سازی شدند.

^۱ Across

^۲ Fluka

^۳ Merck

۳-۳- تهیه ۳،۲-دی هیدرو-۴،۱-فتالازین دی اون (فتال هیدرازید)

در یک بالن ۵۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مقدار ۲ گرم (۱۳/۵ mmol) فتالیک انیدرید در ۱۰ میلی لیتر استیک اسید گلاسیال رفلاکس شد تا محلول شفاف به دست آمد. ۰/۸ میلی لیتر (۱۶/۱ mmol) هیدرازین هیدرات یک آبه قطره قطره به محلول واکنش اضافه شد که بلافاصله رسوب سفید رنگ تشکیل گردید. مخلوط واکنش تا سه ساعت دیگر رفلاکس گردید. پس از اتمام واکنش، رسوب مورد نظر صاف شد و با آب داغ شسته شد.

۴-۳- تهیه مشتقات ۱H-پیرازولو[۲،۱-b] فتالازین-۱۰،۵-دی اون

فتال هیدرازید (۱ mmol، ۰/۱۶ g) به مخلوطی از آلدهید (۱ mmol)، مالونونیتریل (۱ mmol، ۰/۱۶۶ g) و کافئین (۰/۰۵ mmol، ۰/۱ g) در شرایط بدون حلال و دمای ۱۰۰ °C اضافه شد و تا پایان واکنش تحت هم زدن قرار گرفت. زمان پایان واکنش با TLC مشخص گردید. پس از اتمام واکنش، به مخلوط واکنش ۵ میلی لیتر آب اضافه شد و بعد از حرارت دادن، صاف و سپس در اتانول متبلور شد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

۳-۴-۱- ۳-آمینو-۱-فنیل-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۲،۱-b]

[b] فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵a)

دمای ذوب: ۲۶۶-۲۶۷ زمان واکنش: ۲۰ دقیقه بهره واکنش: ۹۵٪
IR (KBr) ν : ۳۳۶۰، ۳۳۶۴، ۲۲۰۸، ۱۶۷۶، ۱۶۵۴ cm^{-1} .
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ۸۰ MHz) δ : ۶/۳(s, ۱H, CH), ۷/۹-۸/۱(m, ۱۱H, ArH, NH₂).

۳-۴-۲- ۳-آمینو-۱-(۴-نیترو فنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو

[b-۲،۱] فتالازین-۲-کربونیتریل (۲۵b)

دمای ذوب: ۲۳۳-۲۳۵ زمان واکنش: ۱۰ دقیقه بهره واکنش: ۹۸٪
IR (KBr) ν : ۳۳۱۲، ۳۴۲۴، ۲۱۹۲، ۱۶۷۶، ۱۶۵۴، ۱۵۱۳، ۱۳۷۹ cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.13 (s, 1H , CH), $7.3-7.5$ (m, 4H , ArH), $7.9-8.1$ (m, 6H , NH_2 , ArH) ppm.

۳-۴-۳-آمینو-۱-(۳-بروموفنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو

[b-2,1] فتالازین-۲-کربونیتریل (25m)

IR (KBr) ν : 3376 , 3248 , 2224 , 1680 , 1654 cm^{-1} .

دمای ذوب: $257-261$ زمان واکنش: ۱۵ دقیقه بهره واکنش: ۹۸٪

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 6.47 (s, 1H , CH), $7.31-7.4$ (m, 2H , ArH), 7.5 (m, 1H , ArH), $7.59-7.63$ (m, 2H , ArH), $7.97-8.03$ (m, 1H , ArH), $8.08-8.14$ (m, 1H , ArH), 8.18 (s, 2H , NH_2), $8.27-8.33$ (m, 1H , ArH) ppm.

۳-۴-۴-آمینو-۱-(۴-بروموفنیل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-

پیرازولو [b-2,1] فتالازین-۲-کربونیتریل (25k)

دمای ذوب: $279-281$ زمان واکنش: ۱۵ دقیقه بهره واکنش: ۹۹٪

IR (KBr) ν : 3360 , 3244 , 2192 , 1673 , 1651 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 6.15 (s, 1H , CH), 7.47 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H , ArH), 7.57 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H , ArH), $7.96-7.99$ (m, 2H , ArH), $8.08-8.11$ (m, 1H , ArH), 8.15 (s, 2H , NH_2), $8.26-8.29$ (m, 1H , ArH) ppm.

۳-۵-۴-آمینو-۱-(۲-کلروکینولین-۳-یل)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-

۱H-پیرازولو [b-2,1] فتالازین-۲-کربونیتریل (25l)

دمای ذوب: $288-290$ زمان واکنش: ۲۰ دقیقه بهره واکنش: ۹۰٪

IR (KBr) ν : 3376 , 3248 , 2208 , 1680 , 1657 cm^{-1}

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9.6 (s, 1H, CH), 7.6 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.4 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.1-7.3 (m, 4H, ArH), 4.7 (s, 2H, NH₂) , 3.3 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 2.4 (s, 1H, ArH), ppm.

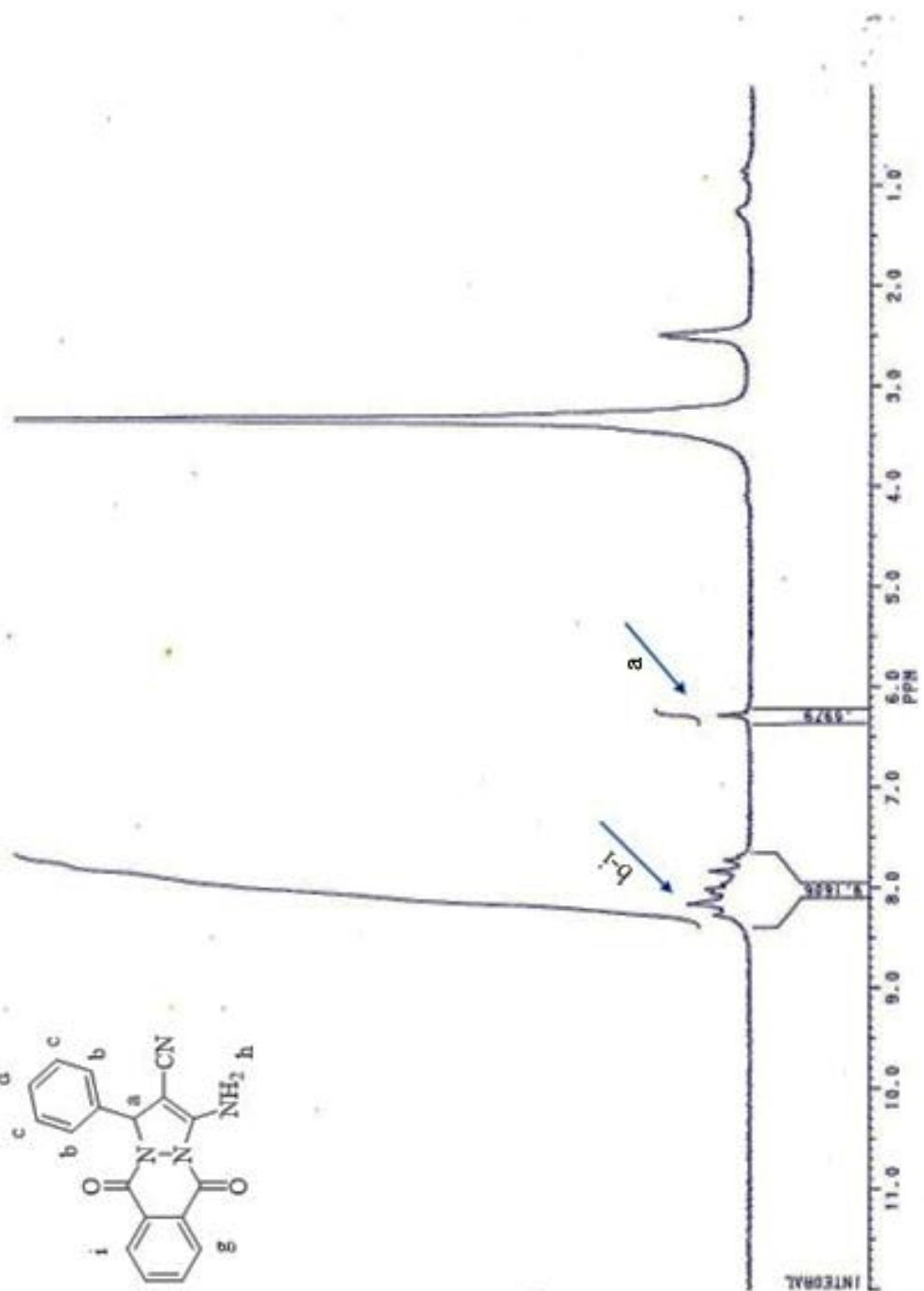
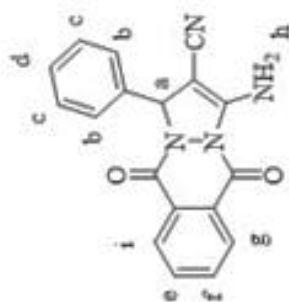
منابع

1. Dabiri, M.; Salehi, P.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M.; Kozehgary, Gh. *Tetrahedron lett.* **2005**, 46, 6123.
2. Barone, J.; Roberts, H. *Food. Chem. Toxicol.* **1996**, 34, 119.
3. Feuer, H.; Silverman, G. B.; Angtadt, H. P.; Fauke, A. R. *Angew. J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2084.
4. Schramm, H.; Saak, W.; Hoenke, C.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1745.
5. Zhang, F.; Moses, J. *E. Org. Lett.* **2009**, 11, 531.
6. Ramtohul, Y. K.; James, M. N. G.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3169.
7. Al-Assar, F.; Zelenin, K. N.; Lesiovskaya, E. E.; Bezhan, I. P.; Chak Chir, B. A. *Pharm. Chem. J.* **2002**, 36, 598.
8. Grasso, S.; De Sarro, G.; Micale, N.; Zappala, M.; Puja, G.; Baraldi, M.; De Micheli, C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2851.
9. Imamura, Y.; Noda, A.; Imamura, T.; Ono, Y.; Okawara, T.; Noda, H. *Life Sci.* **2003**, 29.
10. Comber, R. N.; Gray, R. J.; Secrist, J. A. *Carbohydr. Res.* **1992**, 216, 441-452.
11. Haider, N.; Kaferbock, J. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 6495.
12. de Fátima, Â.; Fernandes, S. A.; Sabino, A. A. *Curr. Drug. Discov. Technol.* **2009**, 6, 151-170.
13. Amarasekara, A. S.; Chandrasekara, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 773.
14. Teimouri, M. B. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 10849.
15. Shaterian, H. R.; Ghashang, M.; Feyzi, M. *Applied Catalysis A:General.* **2008**, 345, 128.
16. Song, S. H.; Zhong, J.; He, Y. H.; Guan, Z. *Tetrahedron lett.* **2012**, 53, 7075-
17. Shaterian, H. R.; Mohammadnia, M. *J. Mol. Liq.* **2012**, 173, 55-61.
18. Reddy, M. V.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3546-3549.
19. Safaei-Ghomi, J.; Shahbazi-Alavi, H.; Ziarati, A.; Teymuri, R.; Saberi, M. R. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 401-405.
20. Abdesheikhi, M.; Karimi-Jaberi, Z. *J. Chem. Res.* **2015**, 39, 482-483.
21. Wang, W.; Cong-Hao, L.; Yi, Y.; Xiao-Jun, L.; Hong-Yun, G. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 354-357.
22. Roy, H. N.; Rana, M.; Munsur, A. Z. A.; Lee, K. I.; Sarker, A. K. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 1370-1376.

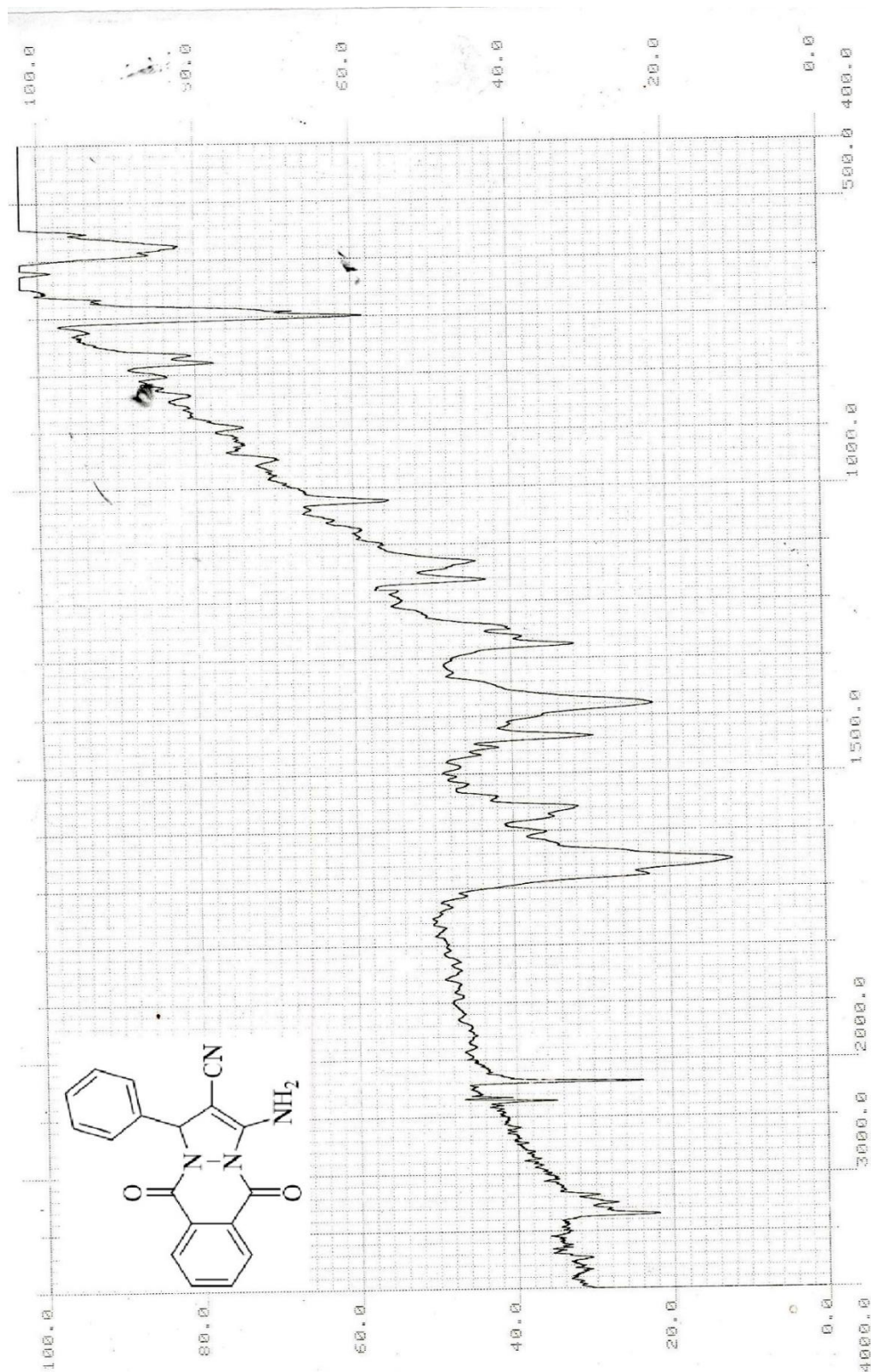
23. Magar, R. R.; Pawar, G. T.; Arbad, B. R.; Lande, M. K. *Adv. Phys. Org. Chem. Lett.*, **2016**, 3, 8-14.
24. Ghahremanzadeh, R.; Shakibaei, G. I.; Bazgir, A. *Synlett.* **2008**, 2008, 1129.
25. Mohamadpour, F.; Maghsoodlou, M. T.; Heydari, R.; Lashkari, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13, 1549-1560.
26. Azarifar, A.; Nejat-Yami, R.; Azarifar, D. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, 10, 297-306.
27. Ziarani, G. M.; Mohtasham, N. H.; Badiei, A.; Lashgari, N. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, 61, 990-994.
28. Maleki, B.; Chalaki, S. B. N.; Ashrafi, S. S.; Seresht, E. R.; Moeinpour, F.; Khojastehnezhad, A.; Tayebbe, R. *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, 29, 290-295.
29. Bashti, A.; Kiasat, A. R.; Mokhtari, B. *RSC Adv.* **2015**, 5, 25816-25823.
30. Nabid, M. R.; Tabatabaie, S. J.; Gahremanzadeh, R.; Bazgir, A. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 159-161.
31. Kidwai, M.; Chauhan, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1689-1696.

ضمیمه

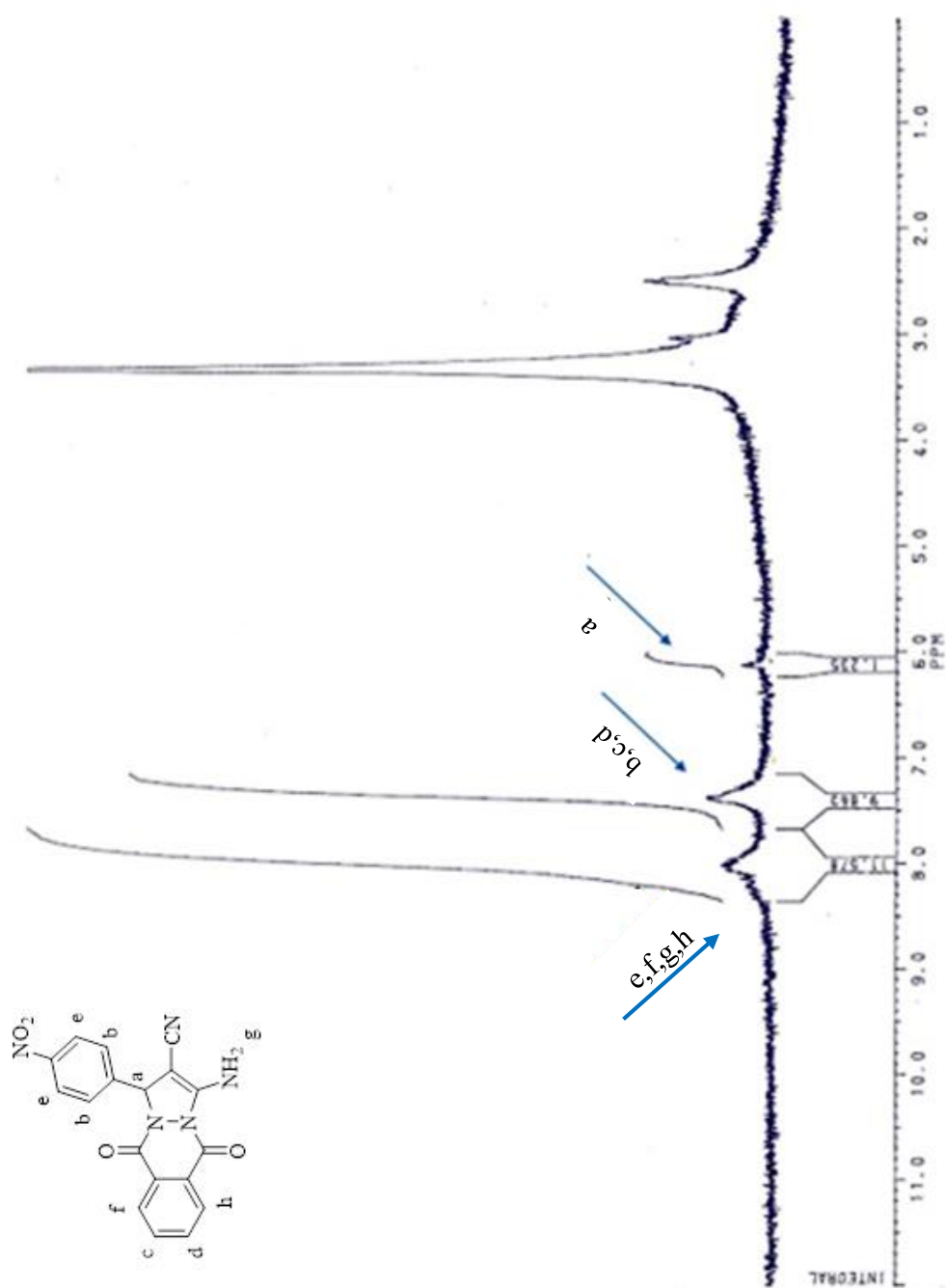
طیف‌های IR، ^1H NMR



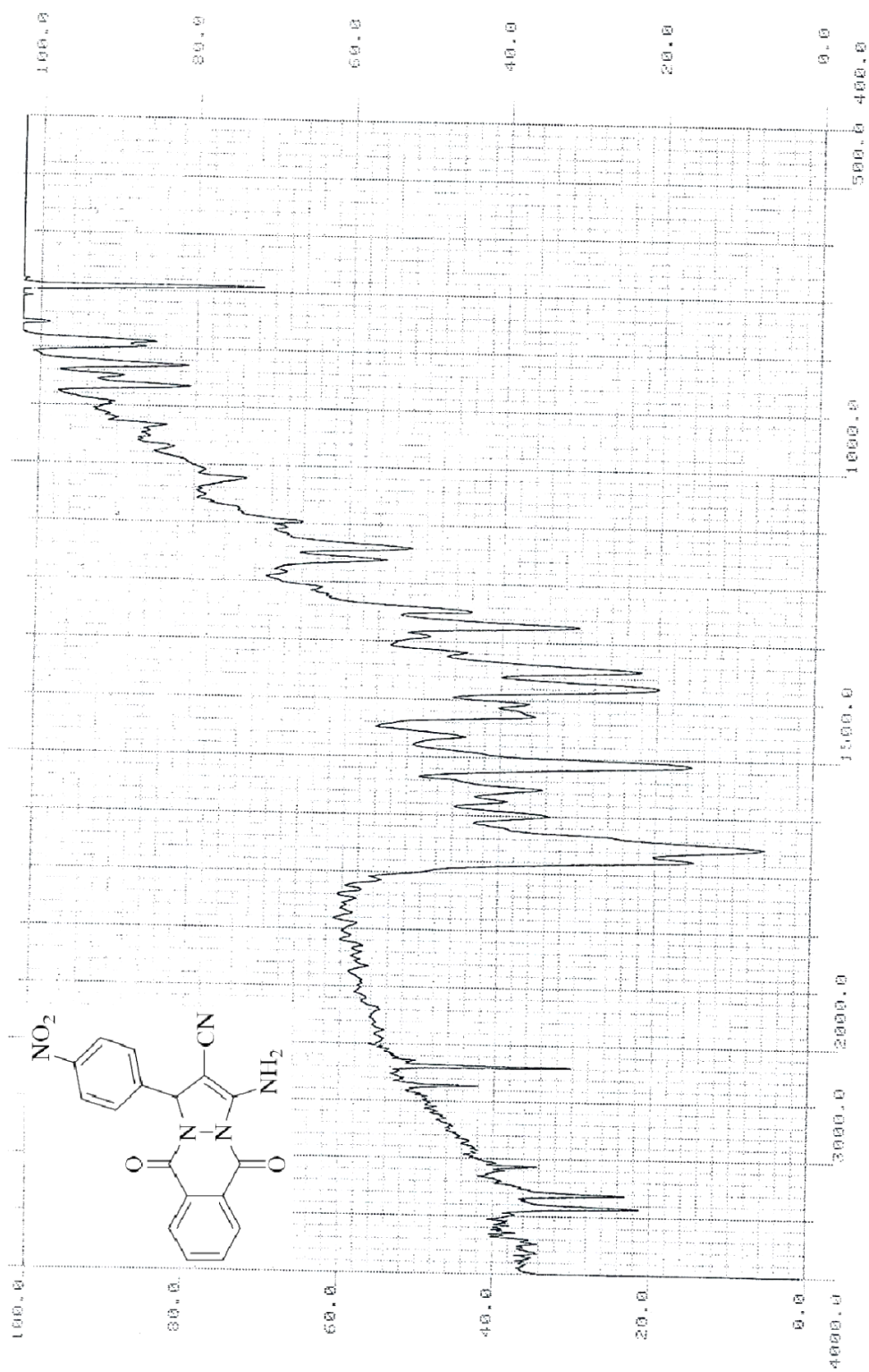
طیف شماره ۱: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۱ (۲۱a)



طیف شماری ۲: طیف IR ترکیب شماری (۲۱a)



طیف شماری ۳ : طیف ¹H NMR ترکیب شماری (۲۱b)



طیف شماری ۴: طیف IR ترکیب شماری (۳b)

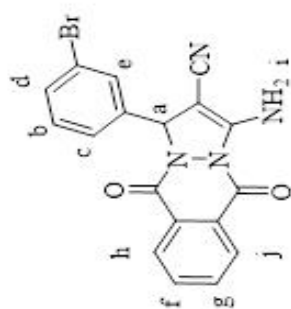
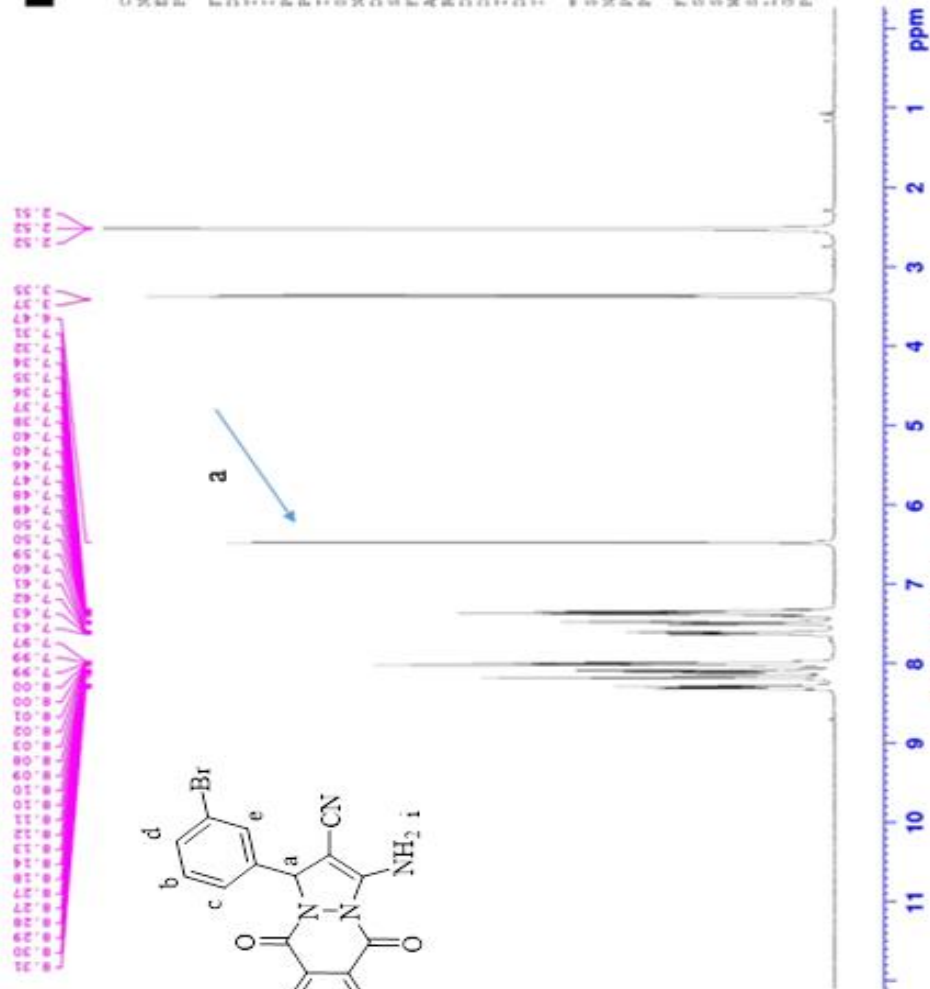


Current Data Parameters
 NAME: Shahrhoud
 EXPNO: 14
 PROCNO: 1

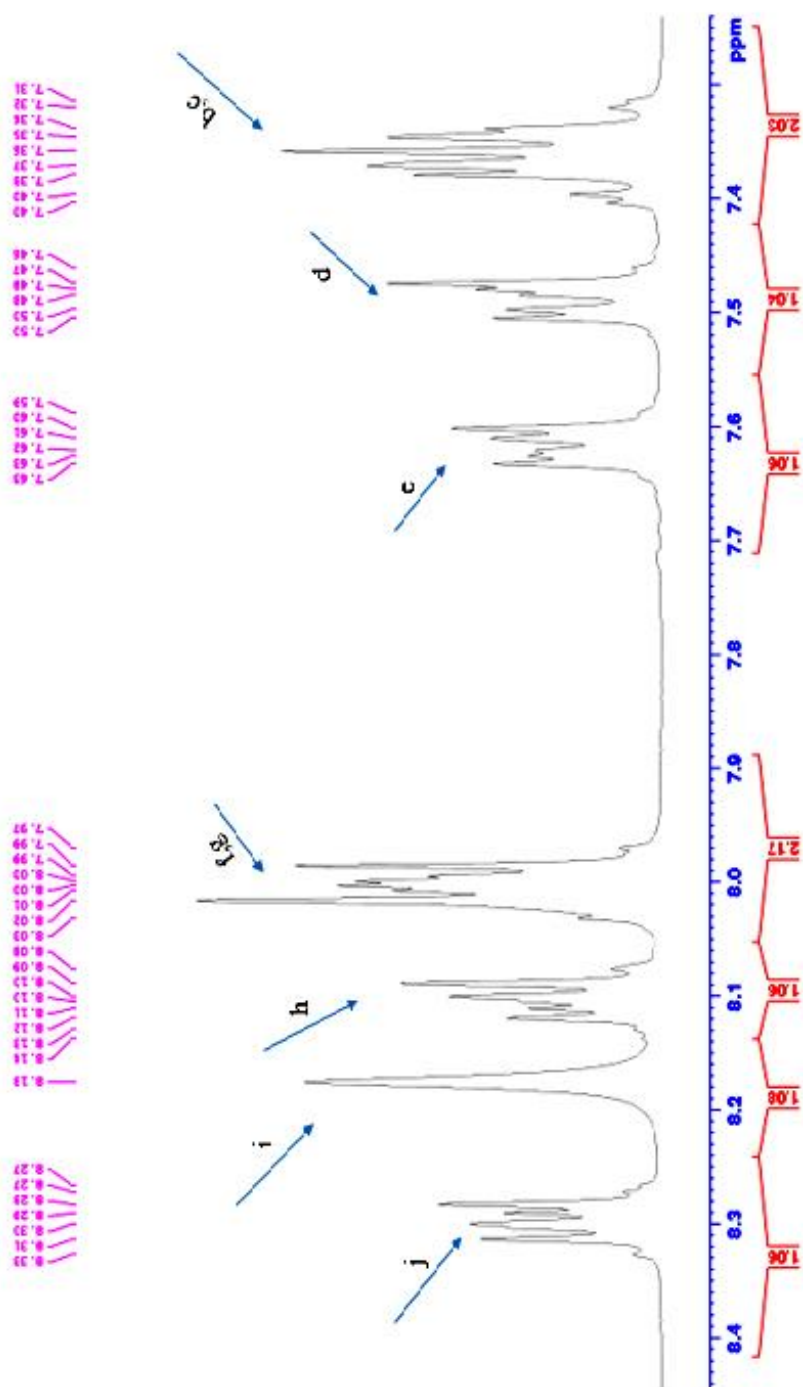
F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20170103
 Time: 16.27
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 F2AQ: 5 mm PABBO B3-
 2030
 65336
 SOLVENT: DMSO
 NS: 64
 DS: 2
 SWH: 6024.096 Hz
 FIDRES: 0.091920 Hz
 AQ: 5.4394679 sec
 RG: 202
 CW: 43.500 usec
 CE: 6.50 usec
 XC: 292.4 K
 D1: 1.0000000 sec
 TDO: 1

===== CHANNEL f1: =====
 NUC1: 1H
 P1: 13.00 usec
 PL1: 6.4000000 N

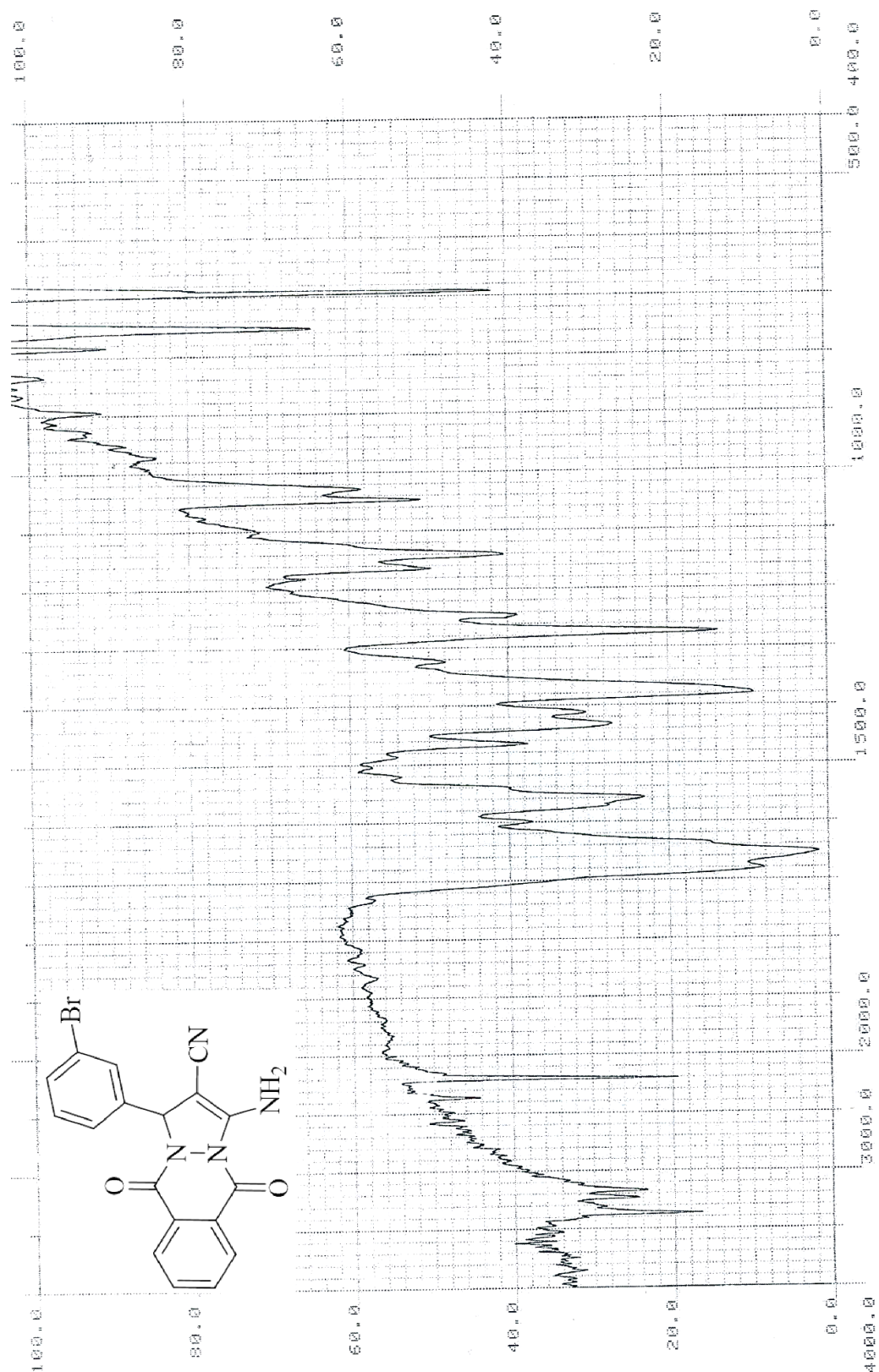
F2 - Processing parameters
 SI: 65536
 SF: 300.645480 MHz
 WDW: EM
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 5.00



طیف شماره ۵ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره ۵ (۲۱)



طیف شماره ۵ : طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۵ (۲۱)



طیف شماری ۶: طیف IR ترکیب شماری (۳۱۱)

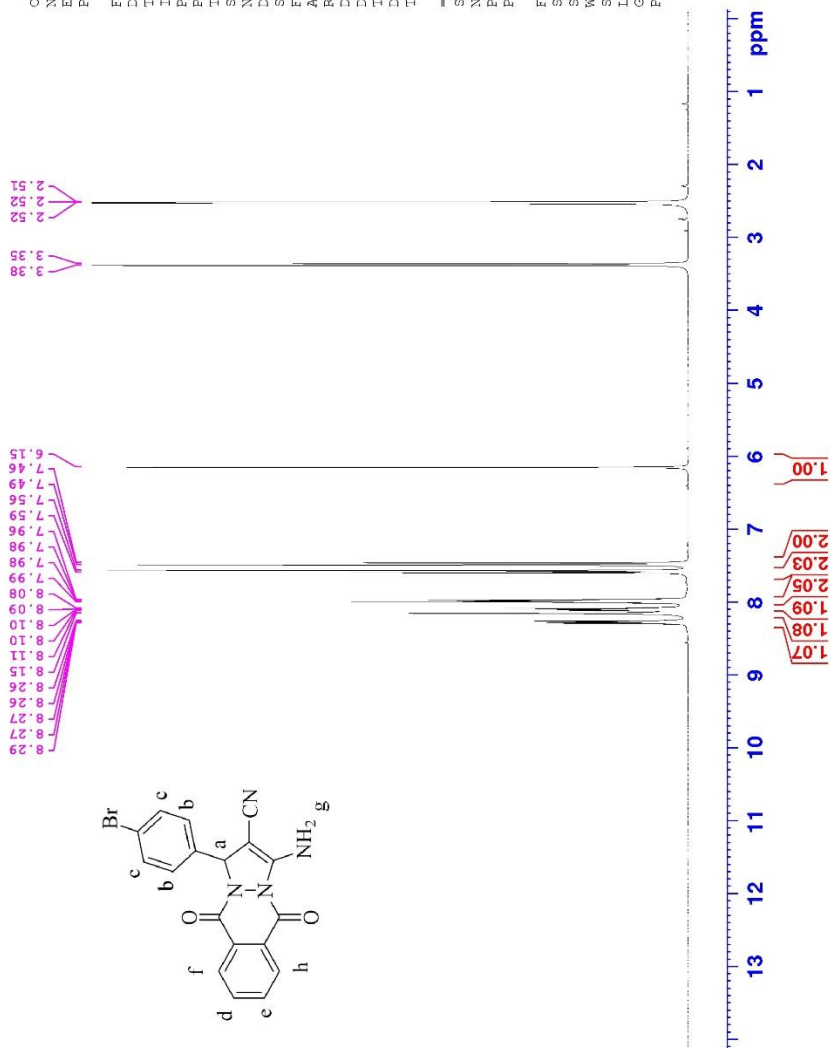


Current Data Parameters
 NAME: Shahroud
 EXNO: 73
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20170103
 Time: 16.16
 INSTRUM: spect
 PROBED: 5 mm PABBO B3-
 PULPROG: zgpg30
 ID: 63536
 SOLVENT: DMSO
 NS: 80
 DS: 2
 SWH: 6024.096 Hz
 FIDRES: 0.091920 Hz
 AQC: 5.4394879 sec
 RG: 202
 DW: 83.000 usec
 DE: 6.50 usec
 TE: 292.3 K
 D1: 1.0000000 sec
 TD0: 1

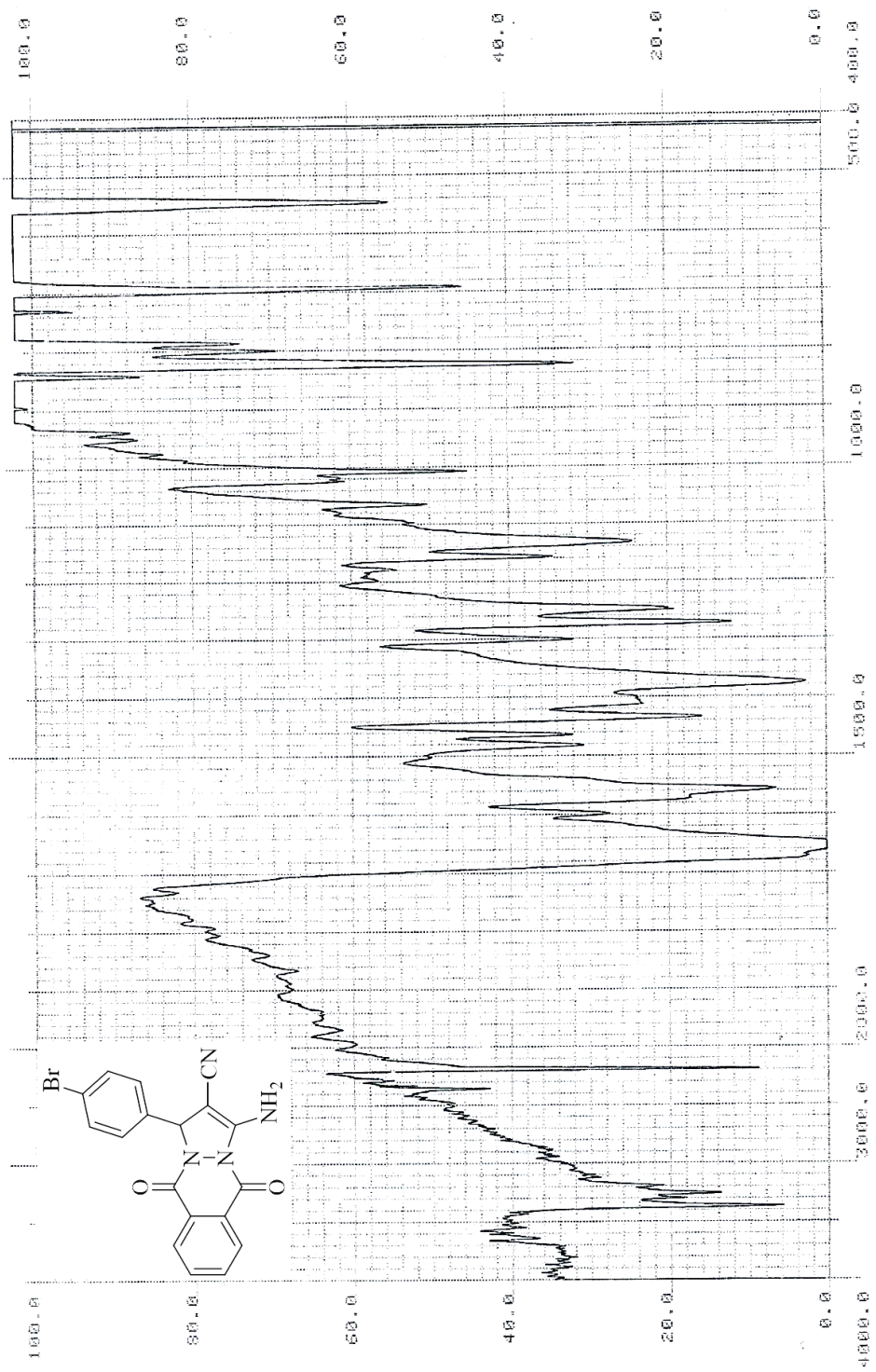
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.4000000 W

F2 - Processing Parameters
 SI 63536
 SF 300.8466480 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



طیف شماری ۷: طیف ^1H NMR ترکیب شماری (۲۱k)





طیف شماری ۸: طیف IR ترکیب شماری (۳۱k)

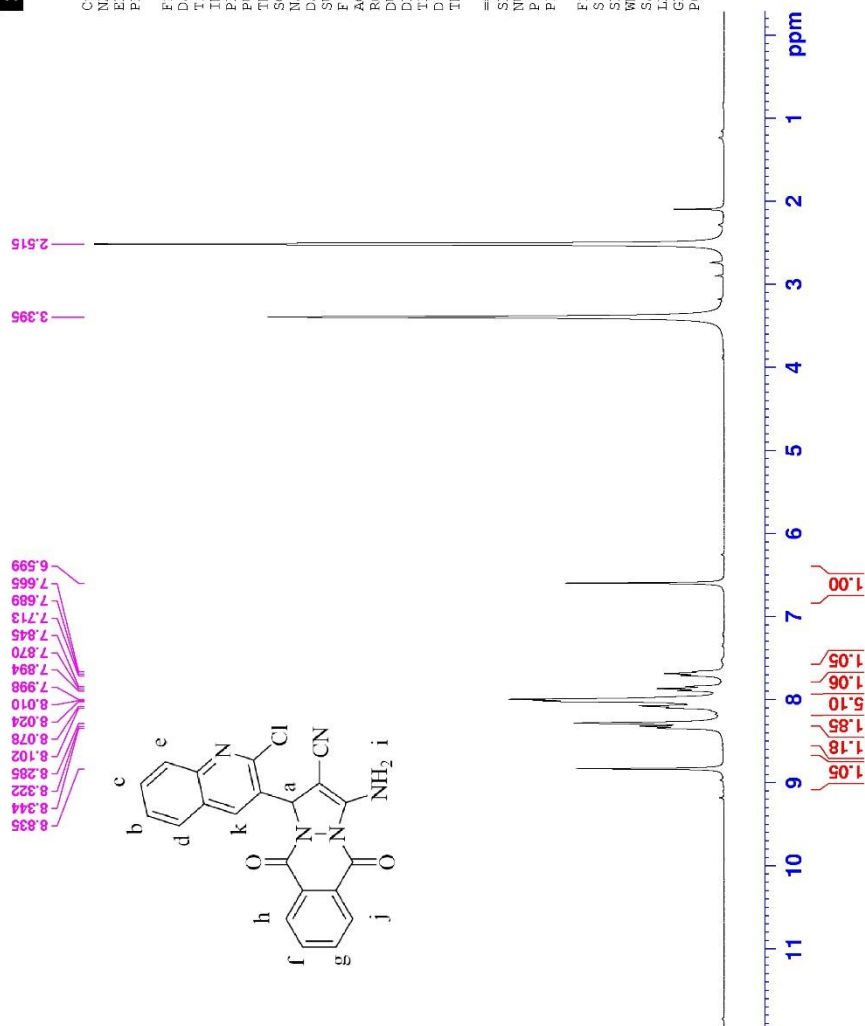


Current Data Parameters
NAME Shahroud
EXPNO 937
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161226
Time 13:33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 72
DS 2
SWH 6024.096 Hz
FIDRES 0.091920 Hz
AQ 5.4394879 sec
RG 202
DW 83.000 usec
DE 6.50 usec
TE 291.8 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

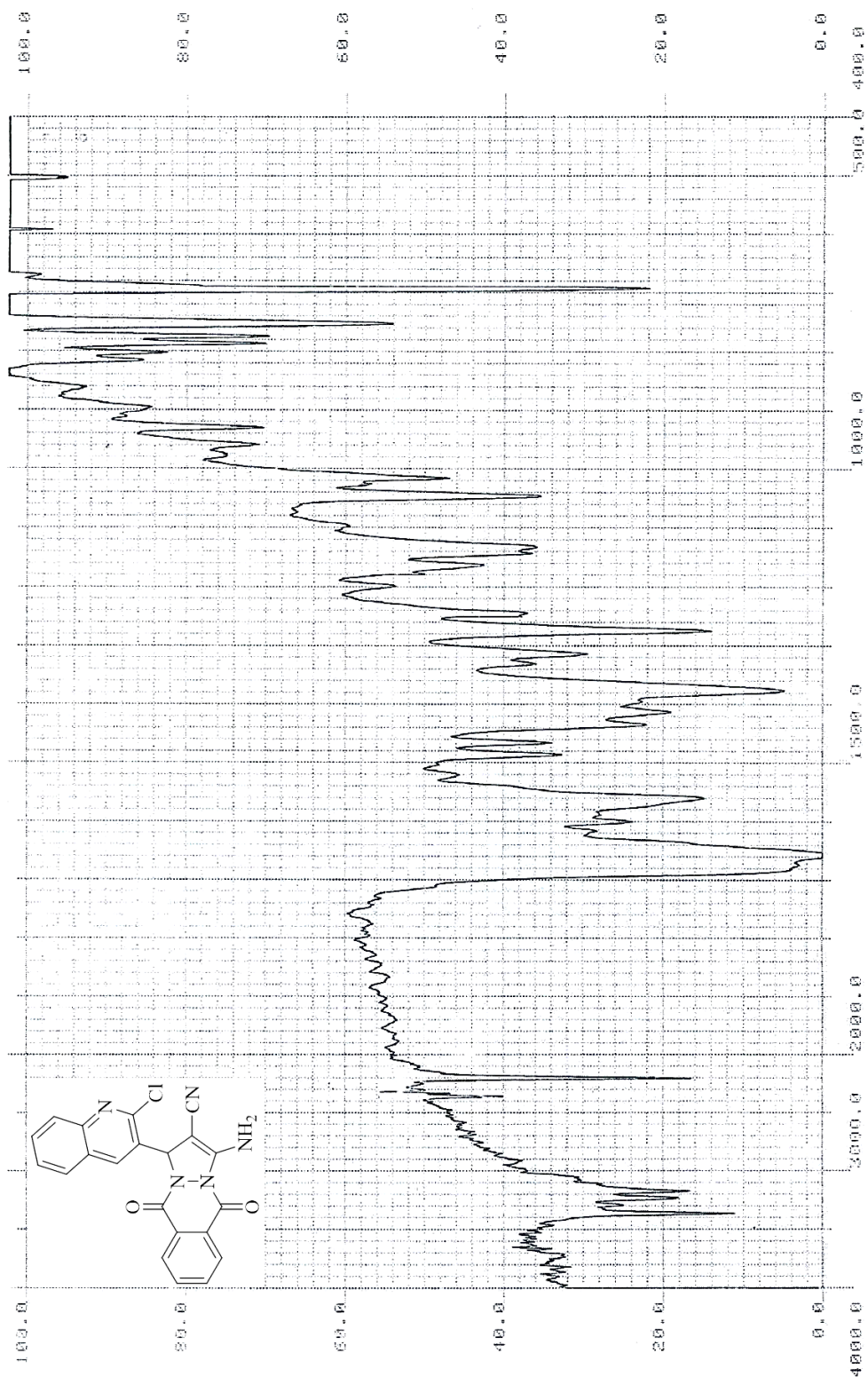
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8484063 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8465480 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



طیف شماره ۹: طیف ^1H NMR ترکیب شماره ۹ (۳۱m)





طیف شماری ۱۰: طیف IR ترکیب شماری (۲۱m)

Abstract

We have described one-pot, solvent-free, rapid and efficient method for the synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives *via* caffeine catalyzed reaction of aromatic aldehyde, malononitrile and phthalhydrazide at 100 °C. This method offers several advantages such as milder reaction condition, shorter reaction time, cleaner reaction, green and reusability of the catalyst, and high reaction yield.

Key words: Solvent free, Pyrazolophthalazine, caffeine, Three-component



Faculty of chemistry

M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

The synthesis of pyrazolo phthalazies catalyzed by caffeine

By: Fateme Ghasempoor

Supervisor:

Prof. M. Bakherad

Advisor:

Dr. H. Nasr-Isfahani

February 2017