

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده: شیمی
گروه: شیمی آلی
پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات پیرازول به عنوان پیش ماده دارویی

زهرا آقایان

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر علی کیوانلو

آذر ۱۳۹۲

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که
مهر آسمانی شان
آرام بخش آلام زمینی ام است

تقدیم به:

روح پاک پدرم که عالمانه به من آموخت تا
چگونه در عرصه زندگی، ایستادگی را
تجربه نمایم

و به مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق
که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش
برایم همه مهر

تشکر و قدردانی

سپاس بیکران پروردگار یکتا را که هستی مان ج و به طریق علم و دانش رهنمون مان کرد و
خوشه چینی از علم و معرفت را روزی مان ساخت.

با درود فراوان به روح متعالی پدر بزرگووارم و سپاس بیکران بر همدلی و همراهی مادر دلسوز و مهربانم که روشنگری‌اش چراغ راهم بوده است.

و با سپاس فراوان از استاد بزرگووارم جناب آقای **دکتر محمد باخرد** و استاد مشاور، جناب آقای **دکتر علی کیوانلو** که از مشاوره و راهنمایی‌های بی شائبه‌ی ایشان بهره بردم.

همچنین از همه‌ی کسانی که من را در به ثمر رساندن این پایان‌نامه یاری نمودند، کمال تشکر را دارم.

تعهد نامه

اینجانب **زهرا آقایان** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات پیرازول به عنوان پیش ماده دارویی 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.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

با توجه به خواص بیولوژیکی متنوع بیس پیرازولون‌ها، در این تحقیق سنتز مشتقاتی از ۴،۴-آریل-متیلن)بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت به عنوان یک کاتالیزگر سبز و سازگار با محیط زیست گزارش می‌گردد. از واکنش دو اکی‌والان از ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون با یک اکی‌والان از آلدهیدهای آروماتیک، در حضور کاتالیزگر نانو بوهمیت در دمای ۱۰۰°C و شرایط بدون حلال، مشتقات ۴،۴-آریل متیلن)بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) با بهره‌ی بالا سنتز گردید. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی تایید گردید.

از ویژگی‌های این روش، بهره‌ی بالا، عدم نیاز به حلال، قابل بازیافت بودن کاتالیزگر و جداسازی آسان محصول می‌باشد.

کلمات کلیدی: ۴،۴-آریل متیلن)بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال)، نانو بوهمیت، بدون

حلال، واکنش نووناگل-مایکل

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ شیمی پیرازولون‌ها..... ۲
- ۱-۱-۱ تاتومری در پیرازولون‌ها.. ۳
- ۱-۱-۲ سنتز پیرازولون‌ها و بیس پیرازولون‌ها ۴
- ۱-۱-۳ کاربردهای بیولوژیکی و صنعتی مشتقات پیرازولون ۸
- ۲-۱ کاتالیزگرهای ناهمگن..... ۱۰
- ۱-۲-۱ نانو بوهمیت..... ۱۰
- ۲-۲-۱ کاربردهای نانو بوهمیت..... ۱۱

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۲ بحث و بررسی نتایج ۱۳
- ۱-۲ سنتز ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون..... ۱۳
- ۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش ۱۴
- ۳-۲ سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن)بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت..... ۱۷
- ۴-۲ بازیافت کاتالیزگر نانو بوهمیت..... ۲۰
- ۵-۲ مکانیسم واکنش ۲۱
- ۶-۲ شواهد طیفی مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن)بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) ۲۲

۲۴..... ۷-۲ نتیجه‌گیری

۲۴..... ۸-۲ آینده‌نگری

فصل سوم: بخش تجربی

۲۶..... ۳ بخش تجربی

۲۶..... ۱-۳ دستگاه‌ها

۲۶..... ۲-۳ مواد اولیه

۲۷..... ۳-۳ سنتز ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون

۲۷..... ۴-۳ سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱H-پیرازول-۵-ال)

ضمیمه

۳۰..... ضمیمه

مراجع

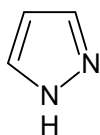
۳۸..... مراجع

فصل اول

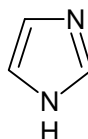
مقدمه

۱-۱ شیمی پیرازولون‌ها

دی‌آزول‌ها ترکیبات آروماتیک پنج ضلعی هستند که با توجه به موقعیت قرارگرفتن اتم‌های نیتروژن، گروه‌های ۲،۱-دی‌آزول (۱) و ۳،۱-دی‌آزول (۲) را شامل می‌شوند [۱].



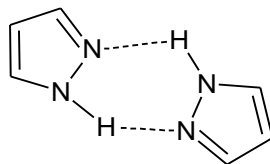
(۱)



(۲)

ترکیبات ایزومری (۱) و (۲) که به ترتیب پیرازول و ایمیدازول نامیده می‌شوند، دارای یک نیتروژن شبه پیرول^۱ و یک نیتروژن شبه پیریدین^۲ هستند. این دی‌آزول‌ها ترکیبات بی‌رنگ و محلول در آب می‌باشند [۲].

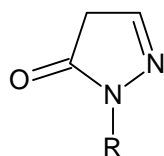
پیرازول‌ها دسته‌ی مهمی از ترکیبات هتروسیکل بوده که به علت کاربردهای وسیع در زمینه‌های مختلف از جمله داروسازی، شیمی خاک و عکاسی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۳]. پیرازول‌ها در حالت جامد و در محلول‌های غلیظ از طریق پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی دیمر (۳) را تشکیل می‌دهند که به همین دلیل، نقاط ذوب و جوش این ترکیب بیشتر از پیرول و پیریدین می‌باشد [۲].



(۳)

1 . Pyrrole- like N
2 . Pyridine- like N

پیرازولون‌ها (۴)، یک دسته‌ی بسیار مهم از پیرازول‌ها هستند که دارای خواص بیولوژیکی و دارویی گسترده‌ای می‌باشند. در واقع پیرازولون با دارا بودن حلقه‌ی لاکتام پنج‌عضوی، یک هسته‌ی فعال در داروسازی و صنعت رنگرزی محسوب می‌شود.

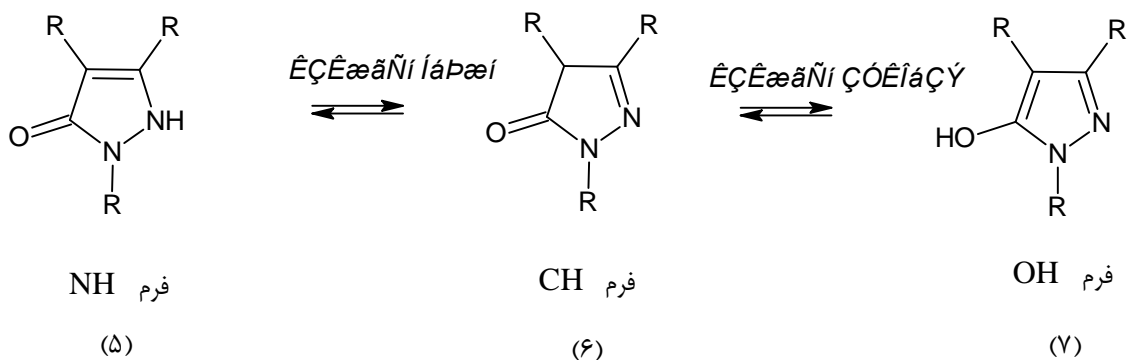


R = H , Ph

(۴)

۱-۱-۱ تاتومری در پیرازولون‌ها

تاتومری در پیرازولون‌ها شامل تاتومری در حلقه و استخلاف می‌باشد که در نتیجه‌ی آن تعادل بین فرم‌های OH، CH و NH بدست می‌آید [۴].

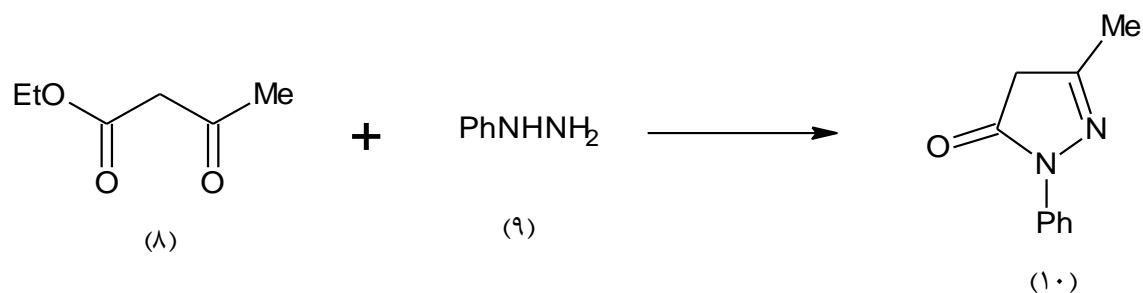


موقعیت تعادل به نوع استخلاف و حلال بستگی دارد. در فاز گازی، حلال‌های غیرقطبی و محلول اشباع بنزن دوتره فرم CH غالب بوده و در محلول دی‌متیل‌سولفوکساید دوتره فرم OH برتری دارد. همچنین در حلال‌های قطبی مانند آب فرم HN مشاهده می‌شود [۵].

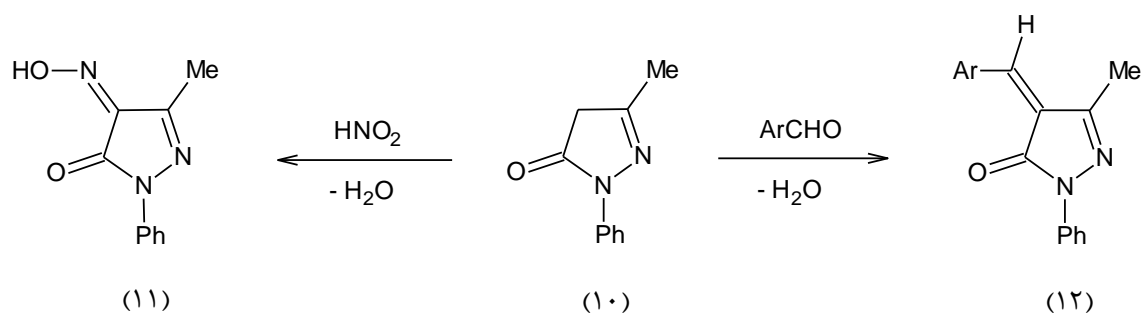
۱-۲ سنتز پیرازولون‌ها و بیس پیرازولون‌ها

ترکیبات پیرازولون دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی می‌باشند. همچنین این ترکیبات در صنعت رنگرزی [۶-۹] و تولید سموم کشاورزی [۱۰] مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ به همین دلیل ارائه روش‌های جدید سنتزی این ترکیبات از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

به‌طور کلی پیرازولون از واکنش هیدرازین، آلکیل یا آریل هیدرازین با بتاکتوکربوکسیلیک استر تهیه می‌شود. این واکنش که به سنتز نور^۱ معروف است، اولین بار در سال ۱۸۸۳ انجام شد. برای مثال ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون (۱۰) از واکنش اتیل استواستات و فنیل هیدرازین بدست می‌آید [۱۱-۱۴].

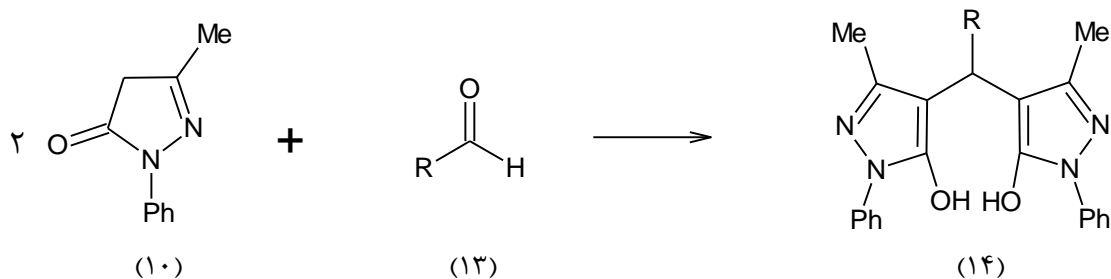


ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون دارای هیدروژن‌های اسیدی در موقعیت ۴ بوده، بنابراین به راحتی با آلدهیدها [۱۵-۱۷] و اسید نیترو [۲] وارد واکنش می‌شود.

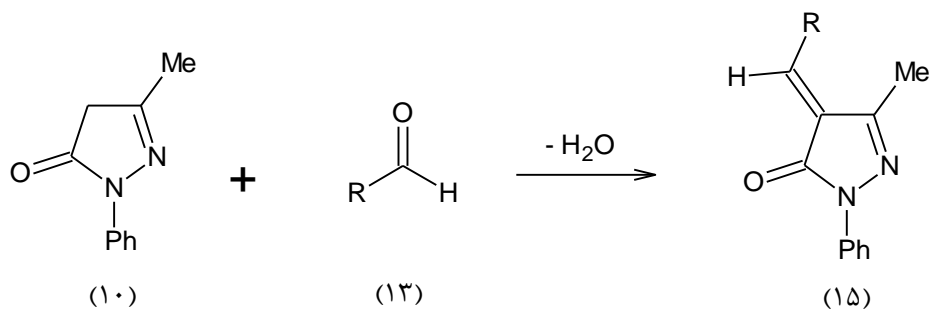


1. Knorr

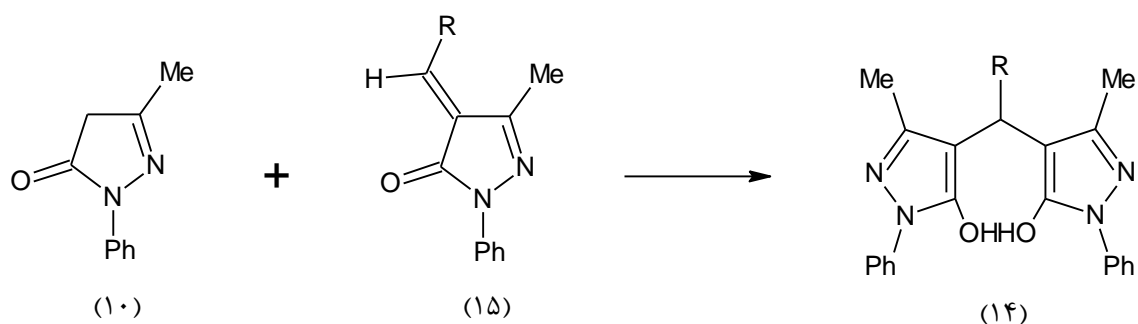
از واکنش یک اکی‌والان از آلدهید با دو اکی‌والان از ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون ترکیب ۴،۴- (آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازول-۵-ال) حاصل می‌شود.



این سنتز که از دو واکنش نووناگل^۱ (طرح ۱-۱) و مایکل^۲ (طرح ۲-۱) تشکیل شده است، می‌تواند در دو مرحله [۱۸] و یا به صورت تک مرحله‌ای (همزمان) [۱۹] انجام شود. اگر مکانیسم واکنش دو مرحله‌ای باشد حضور یک باز آمین‌دار به عنوان کاتالیزگر الزامی است [۲۰،۲۱].



طرح (۱-۱): واکنش نووناگل



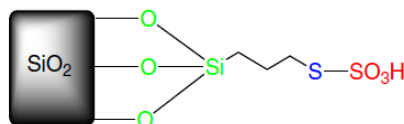
طرح (۲-۱): واکنش مایکل

1. Knoevenagel
2. Michael

اولین بار در سال ۱۹۶۱ سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) با استفاده از پای پیریدین^۱ به عنوان کاتالیزگر بازی و در اتانول انجام شد که محصولات با بازدهی ۳۰-۱۵٪ تشکیل شدند [۲۲].

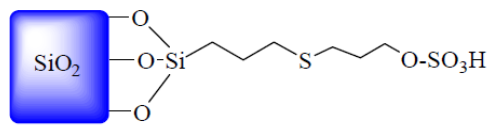
در سال‌های ۱۹۷۱ و ۱۹۹۸ طی مکانیسم همزمان، مشتقاتی از ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) در محلول‌های بنزن و اتانول در شرایط بدون کاتالیزگر سنتز شدند. اگرچه در این واکنش‌ها محصولات با بازدهی بالای ۹۰-۷۰٪ تولید شدند، اما نیاز به ۳ تا ۱۲ ساعت رفلاکس و زمان ۲۴ ساعت برای کامل شدن داشتند [۲۳، ۲۴].

نیک‌نام و همکارانش در سال ۲۰۰۹، مشتقاتی از ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) را با استفاده از کاتالیزگر قابل بازیافت *acilis-dednob S-dica cinoflus* (ASSBS) شکل (۱-۱) سنتز کردند. این واکنش با یک مکانیسم همزمان در حضور ۱/۰ گرم از ASSBS و رفلاکس در اتانول صورت گرفت و محصولات در محدوده‌ی زمانی ۲۴۰-۴۰ دقیقه با بهره‌ی ۹۰-۷۰٪ سنتز شدند [۲۵].



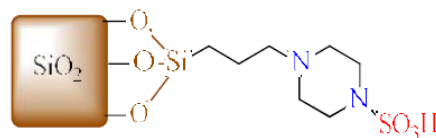
شکل (۱-۱): ساختار ASSBS

همچنین در سال ۲۰۱۱ از کاتالیزگر *dica cirufilus* ([3-(3-retse(lyporp[lynaflus(lyporpacilis) شکل (۲-۱)، در سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-ال) استفاده شد. در این واکنش محصولات در شرایط رفلاکس در اتانول، با بهره‌ی خوب ۹۰-۷۰٪ در محدوده‌ی زمانی ۲-۴ ساعت سنتز شدند [۲۶].



شکل (۲-۱): ساختار EPSPSAS

در سال ۲۰۱۲ سنتز چندجزئی مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-ال) طی مکانیسم همزمان از واکنش دو میلی مول فنیل هیدرازین، دو میلی مول اتیل استواسات و یک میلی مول آلدهید گزارش شد. این واکنش در شرایط بدون حلال و دمای 80°C و در حضور کاتالیزگر *acilis-N dednob-enizarepiplyporp dica cimafilus* (ASPPBS) شکل (۳-۱) انجام شد، که در این روش محصولات در محدوده‌ی زمانی ۳۰-۶۰ دقیقه، با بازدهی بالای ۹۳-۸۰٪ سنتز شدند [۲۷].



شکل (۳-۱): ساختار ASPPBS

در سال‌های اخیر تلاش‌های بسیاری برای بهینه کردن شرایط واکنش آلدهیدها با دو اکی‌والان از ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون در یک مکانیسم همزمان برای سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-ال) صورت گرفته است. برخی از این اقدامات در جدول (۱-۱) نشان داده شده است.

جدول (۱-۱): انواع کاتالیزورها و شرایط انجام واکنش همزمان نونواگل-مایکل

برای واکنش آلدهیدها با ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون

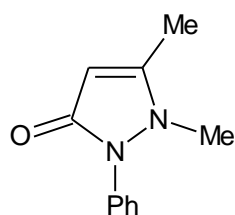
ردیف	کاتالیزگر	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان	بهره واکنش (%)	مرجع
۱	ceric ammonium nitrate (CAN)	آب	۲۵	۱۵ min	۹۲	[۲۸]
۲	_____	آب	۱۰۰	۸h	۷۶	[۲۱]
۳	1,3,5-tris(hydrogensulfato) benzene (THSB)	اتانول	۷۵	۵ min	۹۳	[۳]
۴	N-(3-silicapropyl)-N-methyl imidazolium hydrogen sulfate ([Sipmim]HSO ₄)	اتانول	۸۰	۲h	۸۹	[۲۹]
۵	Ce(SO ₄) ₂ .4H ₂ O	آب و اتانول	۹۰	۲۵ min	۸۱	[۳۰]

۱-۳ کاربردهای بیولوژیکی و صنعتی مشتقات پیرازولون

ترکیبات پیرازولون با دارا بودن ساختار لاکتامی، یک هسته‌ی بسیار فعال در بخش‌های صنعتی و داروسازی بشمار رفته و به طور وسیعی در تولید انواع داروها، رنگ‌ها و آفت‌کش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. مشتقات ۴،۴- (آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازول-۵-ال) جهت استخراج

یون‌های فلزی [۳۱] و لیگاندها [۳۲] به کار می‌روند. همچنین از این ترکیبات به عنوان داروهای ضد تب [۳۳]، ضد اضطراب [۳۴]، ضد باکتری [۳۵]، ضد ویروس [۲۸]، ضد تومور [۳۶] و محرک ترشحات معده [۳۷] استفاده می‌شود.

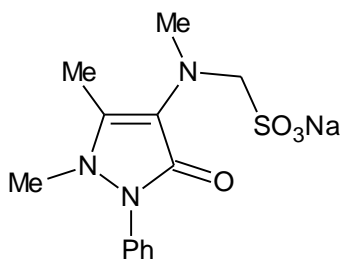
ترکیب فنazon^۱ (۱۶) از متیله کردن ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون در حضور یدومتان و یا دی‌متیل سولفات تهیه شده، که این ترکیب در داروهای تب بر و تسکین دهنده‌ی درد مفاصل به کار می‌رود [۲].



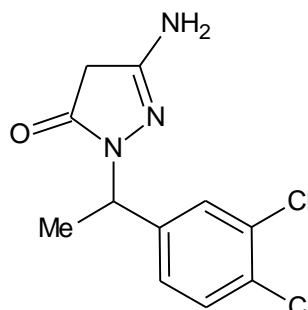
(۱۶)

ترکیب متامیزول^۲ (۱۷) مشتقی از پیرازولون می‌باشد که در داروهای بی حس کننده به کار می‌رود.

همچنین ترکیب میوزولیمین^۳ (۱۸) در داروهای کاهش دهنده‌ی فشارخون کاربرد دارد [۲].



(۱۷)



(۱۸)

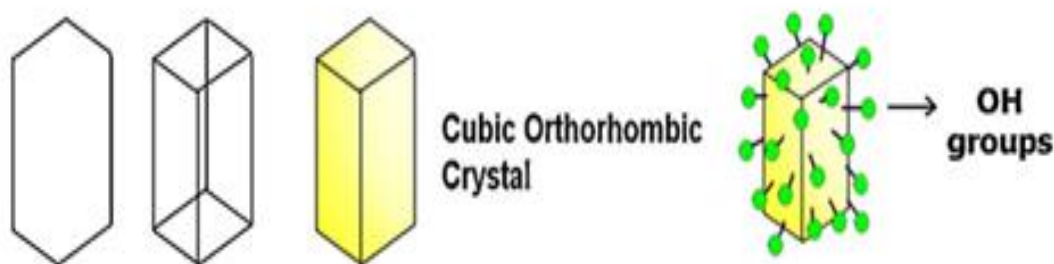
1 . Phenazone
2 . Metamizol
3 . Muzolimin

۲-۱ کاتالیزگرهای ناهمگن

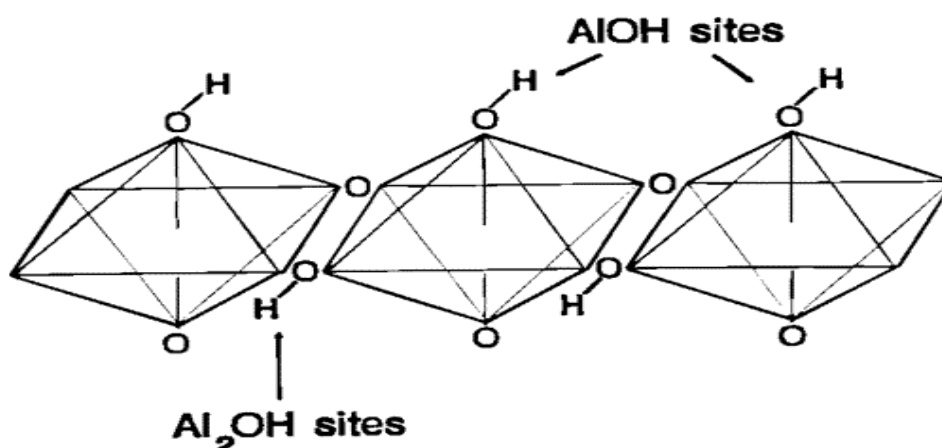
در سال‌های اخیر استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن در فرآیندهای شیمیایی و سنتزهای آلی گسترش بسیاری یافته است. از امتیازات این کاتالیزگرها می‌توان به جداسازی آسان، قابلیت استفاده‌ی مجدد، سازگاری با محیط زیست و گزینش پذیری بالا اشاره کرد [۳۸]. وجود این کاتالیزگرها در مقیاس نانو، نسبت سطح به حجم را افزایش داده که در نتیجه مکان‌های فعال بیشتری را در سطح ایجاد می‌کنند [۳۹].

۱-۲-۱ نانو بوهمیت^۱

بوهمیت، اکسید هیدروکسید آلومینیوم ($\gamma\text{-AlOOH}$) با مقادیر آب و اندازه‌ی بلوری می‌باشد که نقش مهمی در تهیه‌ی کاتالیزگرها و مواد گوناگون با پایه‌ی آلومینا دارد. سلول واحد نانو ذرات بلورین بوهمیت دارای ساختار مکعبی اورتورومبیک می‌باشد که سطح آن با گروه‌های هیدروکسید پوشیده شده است شکل (۴-۱) [۴۰]. ساختار بوهمیت شامل ورقه‌های دوگانه با ساختار هشت وجهی می‌باشد که یون‌های آلومینیوم در مرکز آن قرار گرفته‌اند شکل (۵-۱) [۴۱]. بررسی‌ها نشان می‌دهد سطح بوهمیت دارای بالاترین سطح هیدراته در میان ترکیبات آلومینیوم می‌باشد [۴۰].



شکل (۴-۱): ساختار مکعبی اورتورومبیک نانو بوهمیت



شکل (۱-۵): ساختار بوهمیت

آلومینیوم دارای هفت فاز بلوری α , β , γ , θ , δ , η , χ است که فاز γ -آلومینا مهمترین آن‌ها می‌باشد. نانو ذرات آلومینا مساحت سطح و پایداری حرارتی بالایی دارند [۴۲].

۱-۲-۲ کاربردهای نانو بوهمیت

γ -آلومینا علاوه بر فعالیت کاتالیزگری، در ساخت سرامیک‌ها، سرامیک‌های مکانیکی، اجسام نسوز، بیوپزشکی، تکنولوژی برق و الکترونیک کاربرد دارد [۴۳].

جدیدترین و بهترین روش برای تهیه سرامیک‌ها، فرآیند سل-ژل^۱ می‌باشد. γ -آلومینا در فرم نانو، به دلیل دارا بودن پایداری حرارتی، شیمیایی، مکانیکی قابل قبول و سطح ویژه بزرگ، یک پیش ماده‌ی مهم در فرآیند سل-ژل محسوب می‌شود.

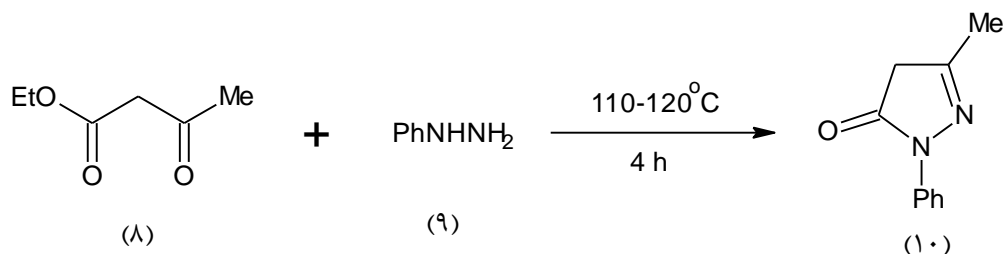
پلی‌وینیلیدن فلوراید (PVDF) و پلی‌اتر سولفون (PES) پلیمرهای آب‌گریزی هستند که برای افزایش خاصیت آب‌دوستی آن‌ها از نانو بوهمیت استفاده می‌شود. با جایگزینی نانو بوهمیت در پوشش‌های پلیمری، خصوصیات مکانیکی، حرارتی، مغناطیسی و آب‌دوستی در غشاء پلیمر اصلاح می‌شود [۴۰].

1. Sol-Gel

فصل دوم

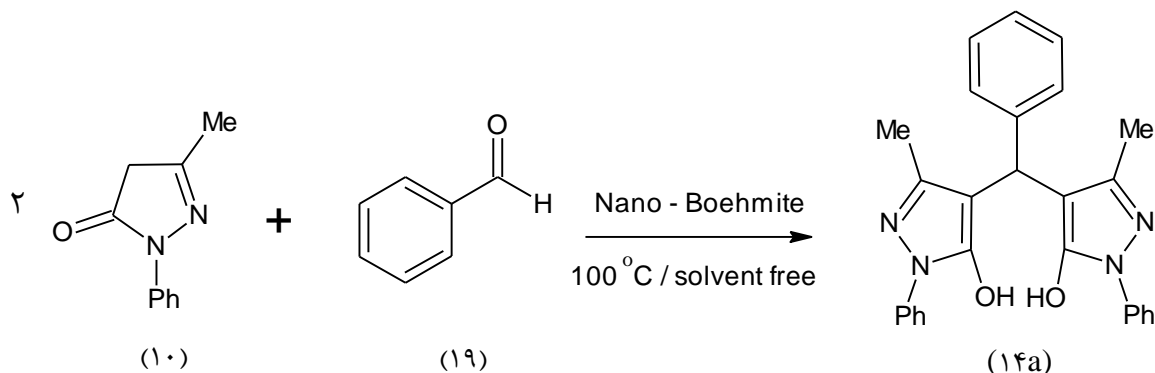
بحث و بررسی نتایج

گردیده، ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون به صورت کریستال‌های زرد رنگ بدست آمد [۱۴].



۲-۲ بهینه نمودن شرایط واکنش

برای سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازول-۱-ال)، ابتدا شرایط واکنش بهینه شد و سپس مشتقات موردنظر سنتز گردید. برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش یک اکی‌والان بنزالدهید (۱۹) با دو اکی‌والان از ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون (۱۰) به عنوان واکنش مینا استفاده شد و اثر حلال، دما، نوع و مقادیر کاتالیزگر بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت.



نتایج واکنش‌ها در جدول (۱-۲) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به شرایط بدون حلال و استفاده از ۰/۰۱ گرم از نانو بوهمیت، در دمای ۱۰۰°C به مدت ۱۰ دقیقه می‌باشد جدول (۱-۲)، ردیف (۶).

جدول (۱-۲): اثرات حلال، دما، نوع و مقدار کاتالیزگر بر روی واکنش یک اکی‌والان بنزآلدهید با

دو اکی‌والان از ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون

ردیف	مقدار کاتالیزگر (gr)	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره واکنش (%)
۱	—	neat	۶۰	۱۸۰	۱۰
۲	—	neat	۱۰۰	۱۸۰	۱۷
۳	۰/۰۰۵	neat	۶۰	۸۰	۶۰
۴	۰/۰۰۵	neat	۱۰۰	۵۰	۶۶
۵	۰/۰۱	neat	۶۰	۱۷	۸۸
۶	۰/۰۱	neat	۱۰۰	۱۰	۹۰
۷	۰/۰۱	neat	۱۳۰	۹	۹۰
۸	۰/۰۱	neat	—	۱۸۰	—
۹	۰/۰۵	neat	۶۰	۲۵	۸۰
۱۰	۰/۰۵	neat	۱۰۰	۲۰	۸۰
۱۱	۰/۱	neat	۱۰۰	۲۸	۷۶
۱۲	۰/۰۱	آب	رفلاکس	۲۴۰	۲۳
۱۳	۰/۰۱	اتانول	رفلاکس	۸۰	۷۵
۱۴	۰/۰۱	استونیتریل	رفلاکس	۹۰	۶۸
۱۵	۰/۰۱	دی کلرومتان	رفلاکس	۱۵۰	۲۷

۱۶	۰/۰۱	دی‌متیل‌فرمامید	رفلاکس	۲۴۰	—
۱۷	۰/۰۱	تتراهیدرو فوران	رفلاکس	۲۴۰	۱۵
۱۸	۰/۰۱	دی‌اکسان	رفلاکس	۱۲۰	۴۷
۱۹	ZnCl ₂	neat	۱۰۰	۱۳	۵۳
۲۰	ZnBr ₂	neat	۱۰۰	۸	۶۲
۲۱	NiCl ₂	neat	۱۰۰	۱۳	۵۶
۲۲	P-TSA	neat	۱۰۰	۳۵	۵۵
۲۳	HY-زئولیت	neat	۱۰۰	۷	۷۰
۲۴	سیلیکاسولفوریک اسید	neat	۱۰۰	۳۰	۵۶

با توجه به جدول (۱-۲)، حضور کاتالیزگر برای انجام واکنش ضروری بوده و بدون کاتالیزگر، حتی با افزایش دما، بهره‌ی واکنش ناچیز است. در مقادیر کمتر و بیشتر از ۰/۰۱ گرم از نانو بوهمیت، بهره‌ی واکنش کاهش یافته است که احتمالاً مقادیر زیاد کاتالیزگر یک عامل مزاحم در پیشرفت واکنش می‌باشد. همچنین واکنش در حضور حلال‌های مختلف با قطبیت‌های گوناگون مورد بررسی قرار گرفت که با توجه به جدول (۱-۲)، بهره‌ی واکنش در حضور حلال نسبت به شرایط بدون حلال کاهش یافته است. در ادامه، واکنش در حضور کاتالیزگرهای اسیدی مختلف مورد بررسی قرار گرفت، کاتالیزگرهای ZnBr₂ و HY-زئولیت در مقایسه با نانو بوهمیت، زمان و بهره‌ی واکنش کمتری دارند.

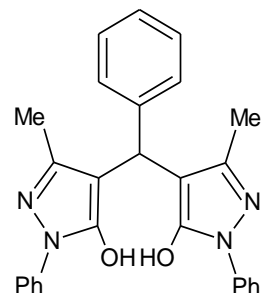
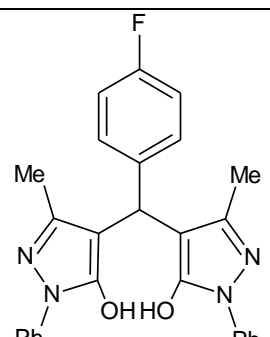
۳-۲ سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-اچ)

۵-اچ) با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت

با توجه به شرایط بهینه که در جدول (۲-۱، ردیف ۶) آمده است، مشتقاتی از ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-اچ) با بهره‌ی بالا سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول (۲-۲): بهره‌ی واکنش، دمای ذوب و زمان انجام واکنش مشتقات

۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-اچ)

ترکیب	ساختار	زمان (min)	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	دمای ذوب [مرجع] (°C)
۱۴a		۱۰	۹۰	۱۶۸-۱۷۰	۱۷۰-۱۷۲ [۴۴]
۱۴b		۸	۹۰	۱۸۰-۱۸۲	۱۸۲-۱۸۴ [۴۵]

14c		8	93	210-212	215-217 [44]
14d		12	92	181-183	183-185 [21]
14e		20	92	225-227	227-229 [25]
14f		22	88	231-233	235-237 [44]

۱۴g		۲۵	۸۷	۲۰۰-۲۰۲	۲۰۲-۲۰۴ [۴۴]
۱۴h		۳۰	۸۵	۲۰۸-۲۱۰	۲۱۰-۲۱۳ [۴۵]
۱۴i		۲۷	۸۰	۱۷۴-۱۷۶	۱۷۶-۱۷۸ [۴۶]
۱۴j		۲۲	۹۰	۱۴۸-۱۵۰	جدید

با توجه به جدول (۲-۲)، زمان واکنش برای آلدهیدهای با گروه دهنده‌ی الکترون نسبت به کشنده-ی الکترون بیشتر است که احتمالاً به علت فعالیت کمتر گروه کربونیل در آن‌ها می‌باشد. همچنین حضور گروه دهنده یا کشنده‌ی الکترون در موقعیت اورتو آلدهیدها باعث افزایش زمان واکنش می‌شود که احتمالاً به دلیل ایجاد ازدحام فضایی در حالت گذار می‌باشد. با این حال؛ بهره‌ی بالای همه‌ی واکنش‌ها نشان دهنده‌ی نبود تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین گروه‌های دهنده و کشنده‌ی الکترون است.

۲-۴ باز یافت کاتالیزگر نانو بوهمیت

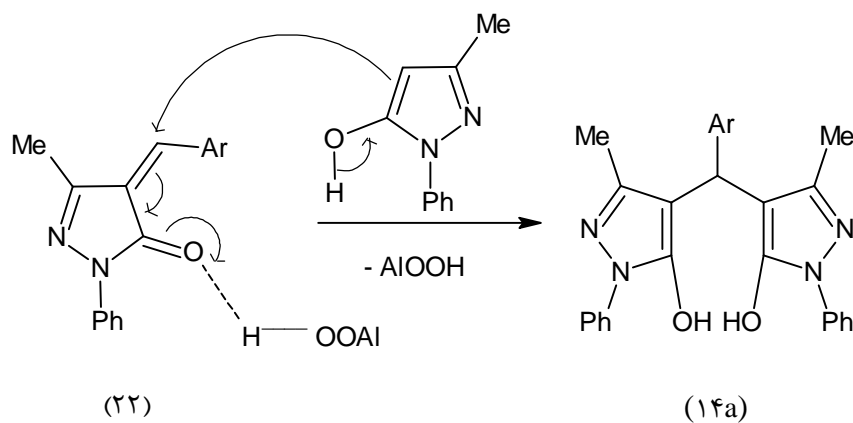
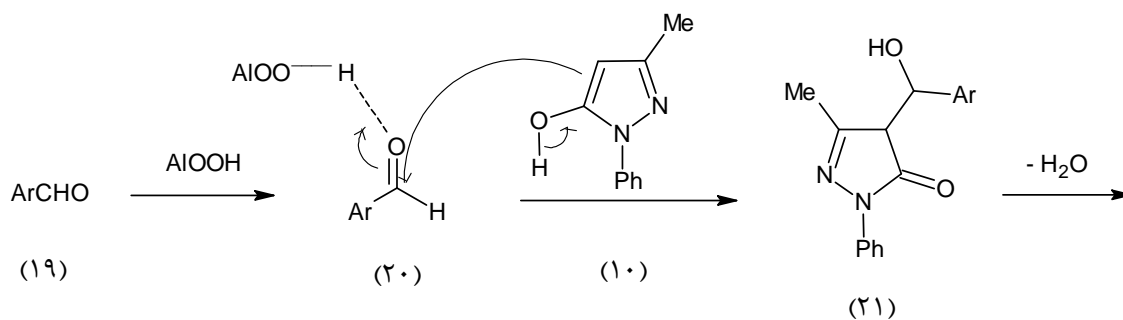
یکی از مزیت‌های کاتالیزگر نانو بوهمیت قابل باز یافت بودن آن می‌باشد، به همین علت در پایان واکنش یک اکسی‌والان بنزآلدهید با دو اکسی‌والان از ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون، کاتالیزگر جدا شد و پس از شستشو با اتانول و خشک شدن، سه بار دیگر مورد استفاده قرار گرفت. همانطور که در جدول (۲-۳) مشاهده می‌شود کاتالیزگر پس از سه بار باز یافت، فعالیت خوبی از خود نشان می‌دهد.

جدول (۲-۳): بهره‌ی واکنش و زمان انجام واکنش پس از باز یافت کاتالیزگر نانو بوهمیت

تعداد دفعات باز یافت	بهره واکنش (%)	زمان انجام واکنش (min)
۱	۹۰	۱۰
۲	۸۷	۱۴
۳	۸۰	۲۰

۵-۲ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-ال) از دو واکنش نووناگل و مایکل به صورت پی‌درپی تشکیل شده است. در این واکنش، نانو بوهمیت به عنوان کاتالیزگر نقش اسید برونستد را بازی می‌کند.



۶-۲ شواهد طیفی مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-H)-

پیرازول-۵-ال)

۴،۴-(فنیل متیلن) بیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-H-پیرازول-۵-ال)-(۱۴a)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل در $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک شش پروتون و تک پروتون متیلنی در $\delta 4/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین پروتون‌های سه گروه فنیل در $\delta 7/1-7/8$ با سطح زیر پیک پانزده پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های دو گروه OH در $\delta 14$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۱).
در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH به صورت پهن در 3360 cm^{-1} ظاهر شده است (طیف شماره ۲).

۴،۴-[۴-کلروفنیل]متیلن ابیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-H-پیرازول-۵-ال)-(۱۴c)

در طیف $^1\text{H MNR}$ این ترکیب که در حلال OSMD دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل در $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک شش پروتون و تک پروتون گروه متیلنی در $\delta 4/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین پروتون‌های سه گروه فنیل در $\delta 7/1-7/8$ با سطح زیر پیک چهارده پروتون و پروتون‌های دو گروه OH در $\delta 13/9$ مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۳).
در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH به صورت پهن در 3438 cm^{-1} ظاهر می‌شود (طیف شماره ۴).

۴،۴-[۲-متوکسی فنیل]متیلن ابیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-H-پیرازول-۵-ال)-(۱۴ h)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل در $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک شش پروتون و پروتون‌های گروه متوکسی در $\delta 3/8$ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. تک پروتون متیلنی با سطح زیر پیک یک پروتون در $\delta 5/1$ ، پروتون‌های

گروه‌های فنیل با سطح زیر پیک چهارده پروتون در $\delta 6/8-7/8$ و دو پروتون گروه‌های OH در $\delta 14/4$ ظاهر می‌شوند (طیف شماره‌ی ۵).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی گروه OH به صورت پهن در 3440 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۶).

۴،۴- [۲-فلوئوروفنیل]متیلن‌ابیس(۳-متیل-۱-فنیل-۱-H-پیرازول-۵-ال)-(۱۴j)

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل در $\delta 2/2$ با سطح زیر پیک شش پروتون و تک پروتون گروه متیلنی در $\delta 5/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. همچنین پروتون‌های سه گروه فنیل در $\delta 7/0-7/8$ با سطح زیر پیک چهارده پروتون و پروتون‌های دو گروه OH در $\delta 14/3$ ظاهر می‌شوند (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف IR این ترکیب که به‌صورت قرص KBr گرفته شده است، پیک جذبی مربوط به گروه OH به صورت پهن در 3495 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۸).

۷-۲ نتیجه گیری

در این کار پژوهشی مشتقاتی از ۴،۴-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیپرازول-۵-ال) با استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت سنتز گردید. از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- عدم استفاده از حلال‌های سمی و تخریب‌کننده‌ی محیط زیست.

- ۲- استفاده از کاتالیزگر نانو بوهمیت که به سادگی از محیط واکنش قابل جداسازی است، غیرسمی و سازگار با محیط زیست است.

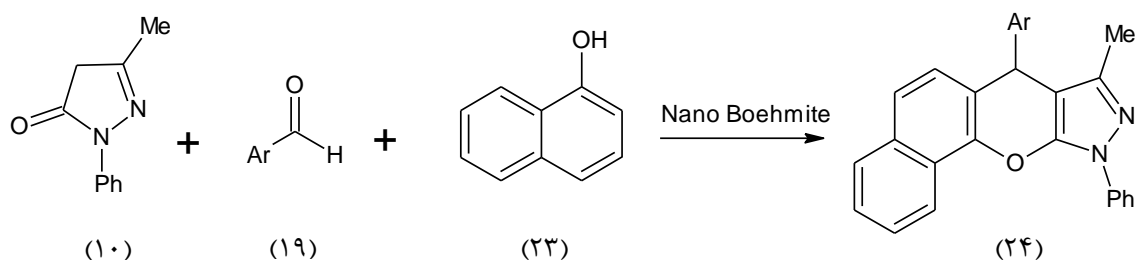
- ۳- قابل بازیافت بودن کاتالیزگر.

- ۴- بهره‌ی بالا و زمان کوتاه واکنش.

۸-۲ آینده‌نگری

با توجه به کارایی کاتالیزگر نانو بوهمیت، از این کاتالیزگر می‌توان جهت سنتز سایر هتروسیکل‌ها

استفاده کرد.



فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۱-۳ دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) با میدان 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای به صورت یک-تایی (s)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده است.

طیف‌های RI ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است.

فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد.

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

۲-۳ مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده است.

1 . Across
2 . Fluka
3 . Merck

۳-۳ سنتز ترکیب ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون

مخلوطی از اتیل استواسات (۱ mmol) و فنیل هیدرازین (۱ mmol) در دمای $110-120^{\circ}\text{C}$ به مدت ۴ ساعت هم زده شد. محلول حاصل تا دمای محیط سرد و سپس ۵ میلی لیتر دی اتیل اتر به آن افزوده شد که رسوب زرد رنگی بدست آمد. رسوب صاف شد و پس از شستشو با دی اتیل اتر در اتانول متبلور گردید که در نهایت کریستال های زرد رنگ ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون با نقطه ی ذوب $120-123^{\circ}\text{C}$ و بهره ی ۸۰٪ بدست آمد [۱۴].

۳-۴ سنتز مشتقات ۴،۴-(آریل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-H-پیرازول-۵-یل)

(۵-ال)

مخلوطی از مشتقات بنزالدهید (۱ mmol)، ۳-متیل-۱-فنیل-۵-پیرازولون (۲ mmol) و نانو بوهمیت (۰/۰۱ gr) در دمای 100°C تا زمان کامل شدن واکنش، هم زده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). بعد از انجام واکنش، مخلوط واکنش سرد و جامد حاصل پس از شستشو با آب سرد، در اتانول متبلور گردید.

دمای ذوب، زمان انجام واکنش، بهره ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده در ادامه

آورده شده است:

۴،۴- (فنیل متیلن) بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-*H*-پیرازول-۵-ال) (۱۴a)

دمای ذوب: ۱۶۸-۱۷۰ °C زمان: ۱۰ min بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

¹H NMR, (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆): δ ۲/۲ (s, ۶H, ۲CH₃), ۴/۹ (s, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۸ (m, ۱۵H, ۳ArH), ۱۴ (br, ۲H, ۲OH); IR (KBr, cm⁻¹): ۳۳۶۰ (OH).

۴،۴- [(۴-کلروفنیل) متیلن] بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-*H*-پیرازول-۵-ال) (۱۴c)

دمای ذوب: ۲۱۰-۲۱۲ °C زمان: ۸ min بهره‌ی واکنش: ۹۳٪

¹H NMR, (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆): δ ۲/۲ (s, ۶H, ۲CH₃), ۴/۹ (s, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۸ (m, ۱۴H, ۳ArH), ۱۳/۹ (br, ۲H, ۲OH); IR (KBr, cm⁻¹): ۳۴۳۸ (OH).

۴،۴- [(۲-متوکسی فنیل) متیلن] بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-*H*-پیرازول-۵-ال) (۱۴h)

دمای ذوب: ۲۰۸-۲۱۰ °C زمان: ۳۰ min بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

¹H NMR, (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆): δ ۲/۲ (s, ۶H, ۲CH₃), ۳/۸ (s, ۳H, OCH₃), ۵/۱ (s, ۱H, CH), ۶/۸-۷/۸ (m, ۱۴H, ۳ArH), ۱۴/۴ (br, ۲H, ۲OH); IR (KBr, cm⁻¹): ۳۳۴۰ (OH).

۴،۴- [(۲-فلوئوروفنیل) متیلن] بیس (۳-متیل-۱-فنیل-۱-*H*-پیرازول-۵-ال) (۱۴j)

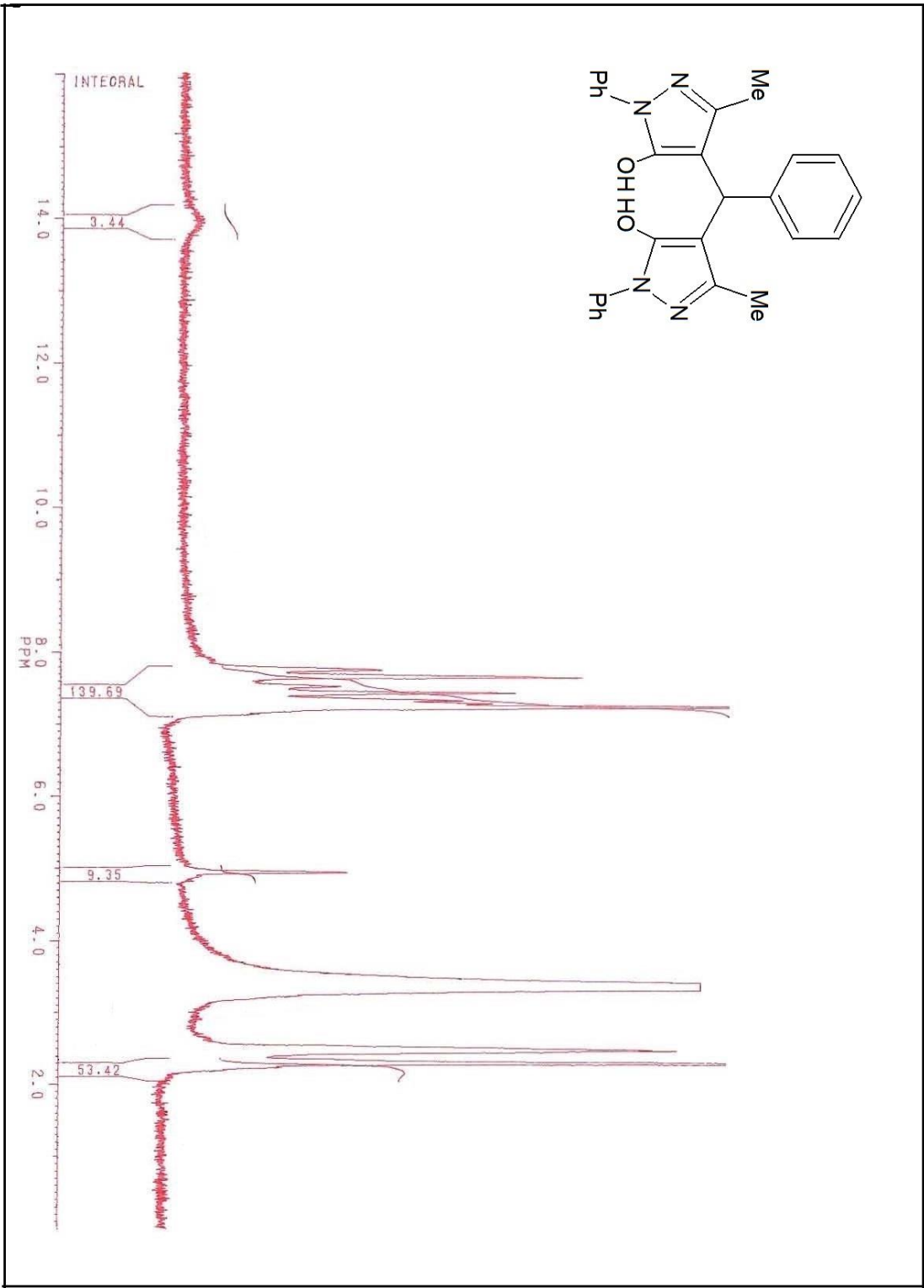
دمای ذوب: ۱۴۸-۱۵۰ °C زمان: ۲۲ min بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

¹H NMR, (۸۰ MHz, DMSO-*d*₆): δ ۲/۲ (s, ۶H, ۲CH₃), ۵/۱ (s, ۱H, CH), ۷/۰-۷/۸ (m, ۱۴H, ۳ArH), ۱۴/۳ (br, ۲H, ۲OH); IR (KBr, cm⁻¹): ۳۴۹۵ (OH).

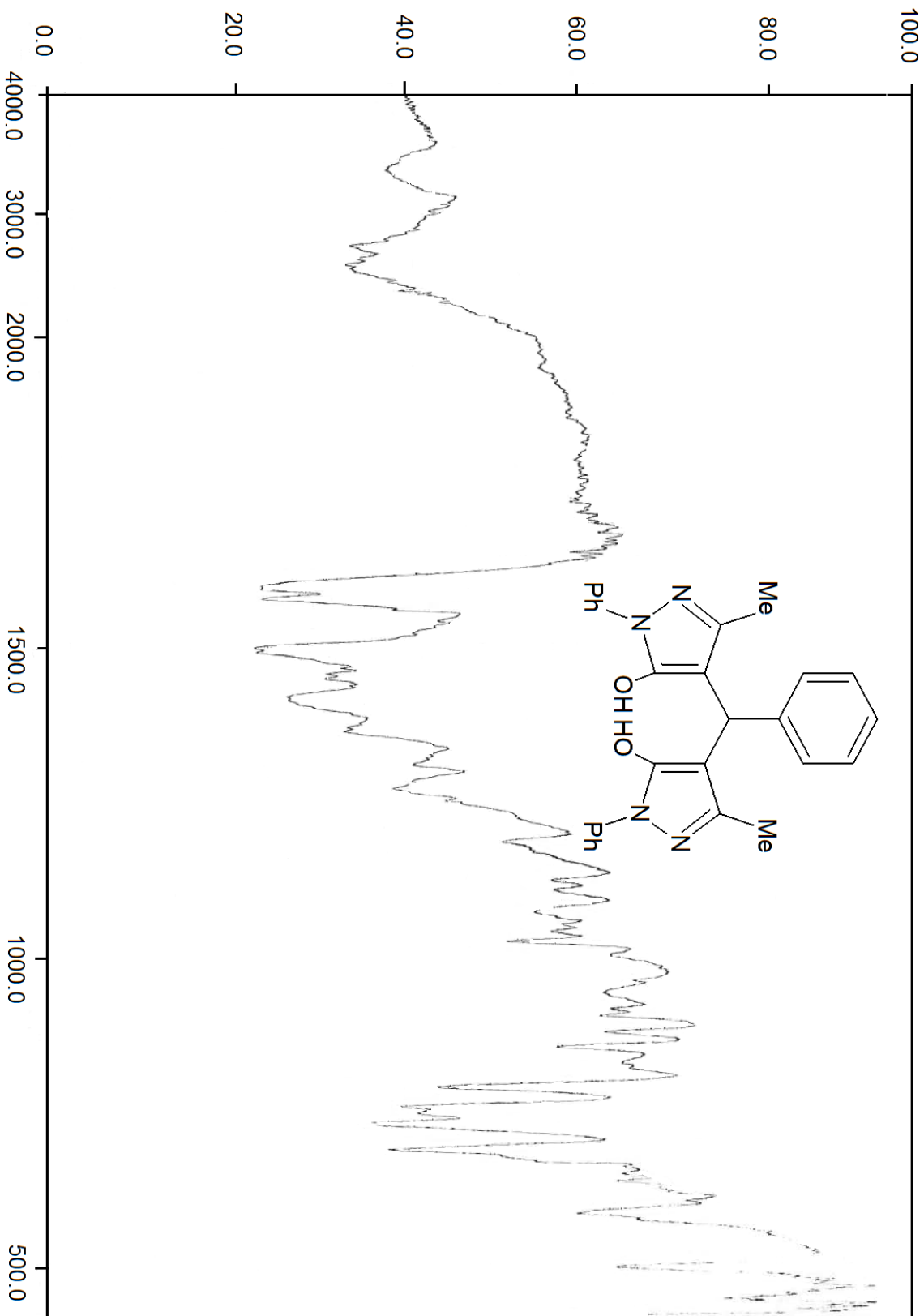
ضمیمه

طیف‌های IR و ^1H NMR

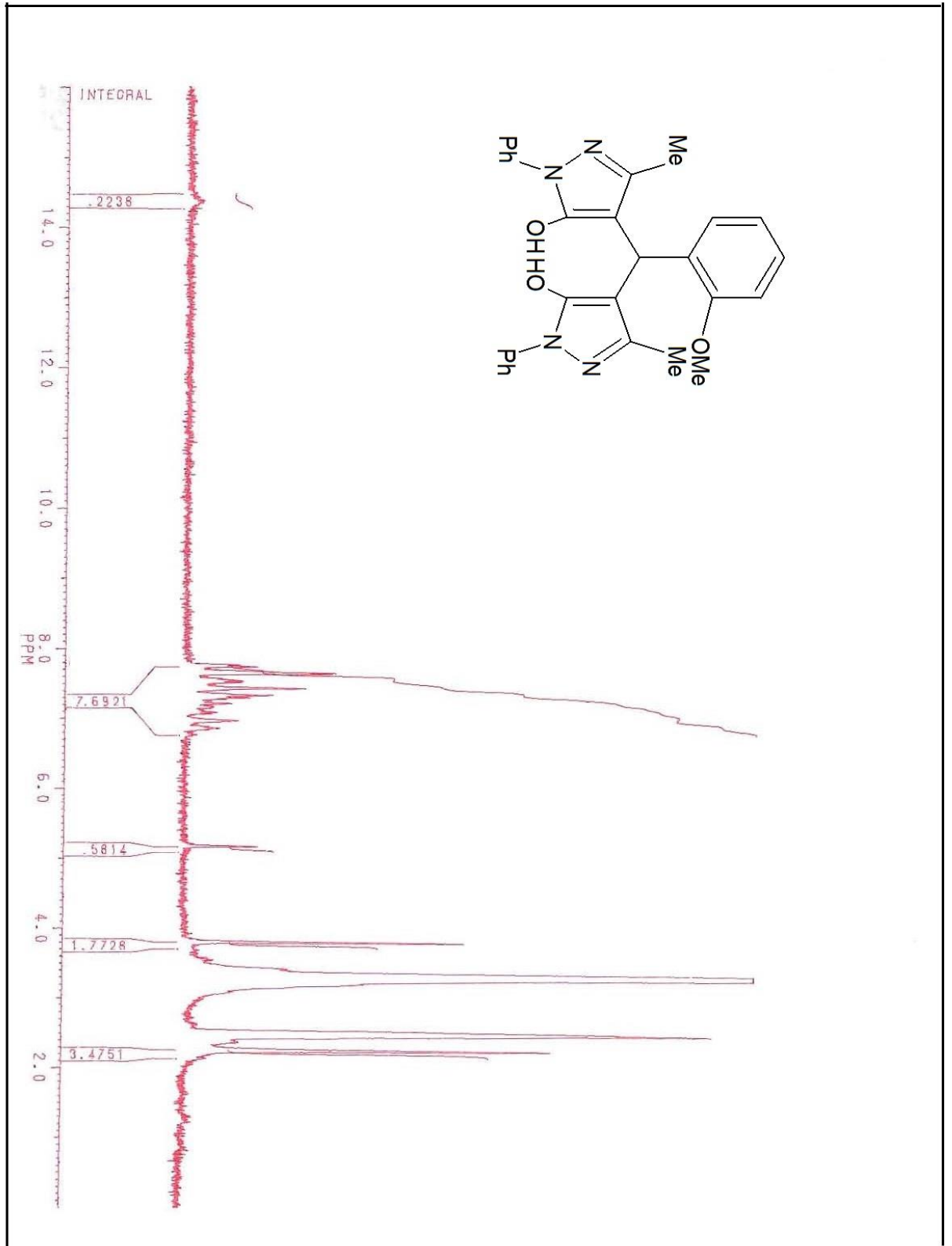
طیف شماره ۱



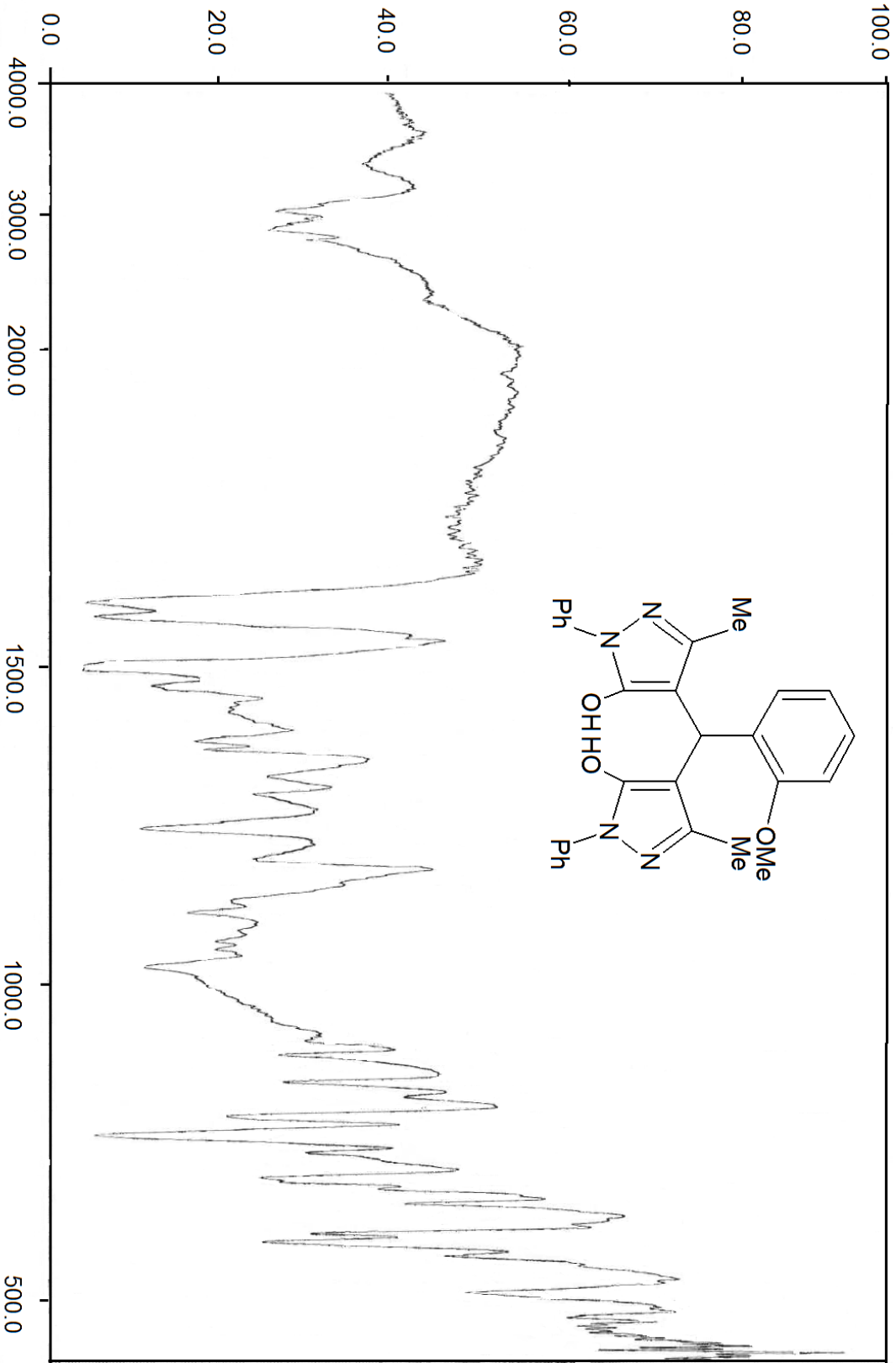
طیف شماری



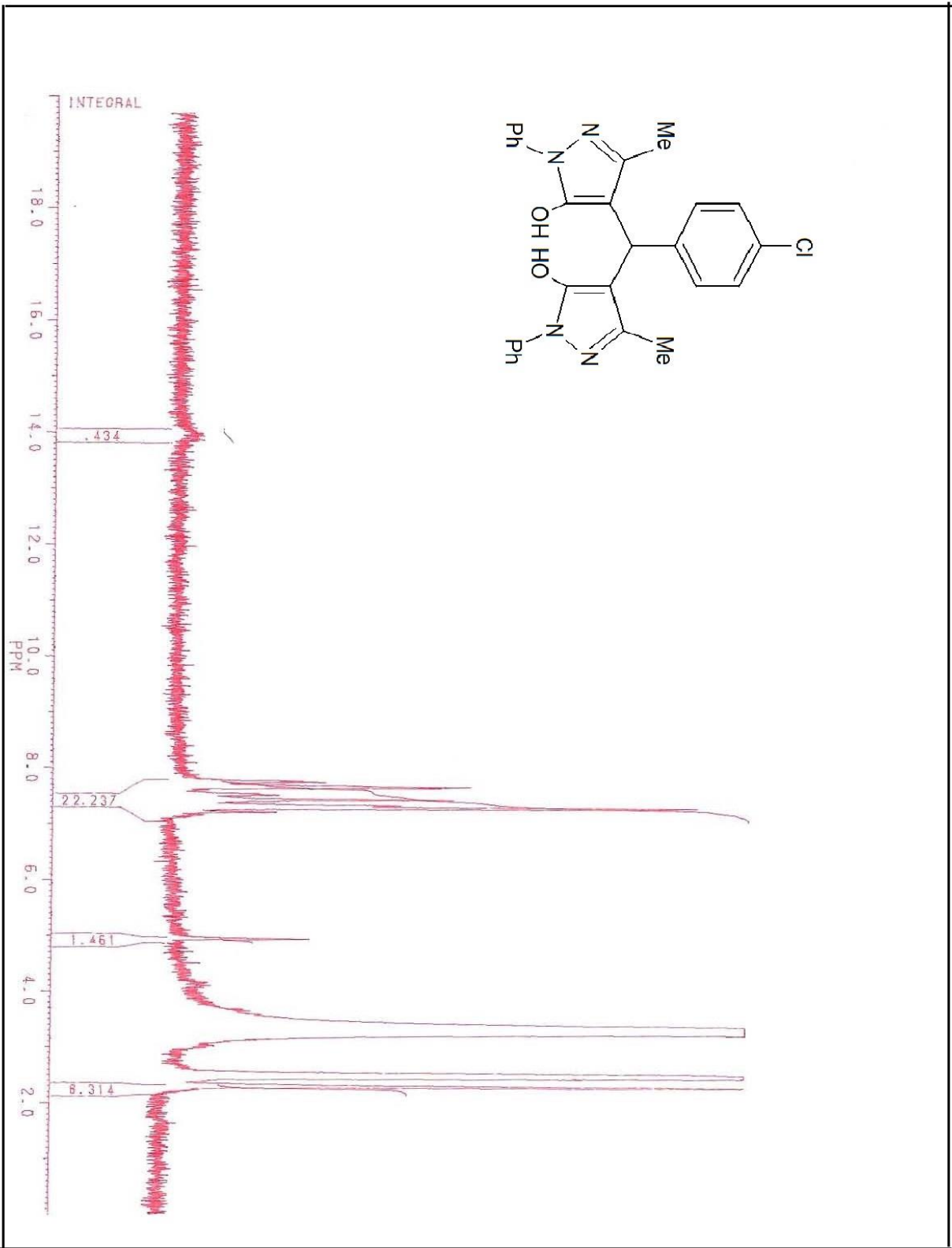
طیف شماره ۱



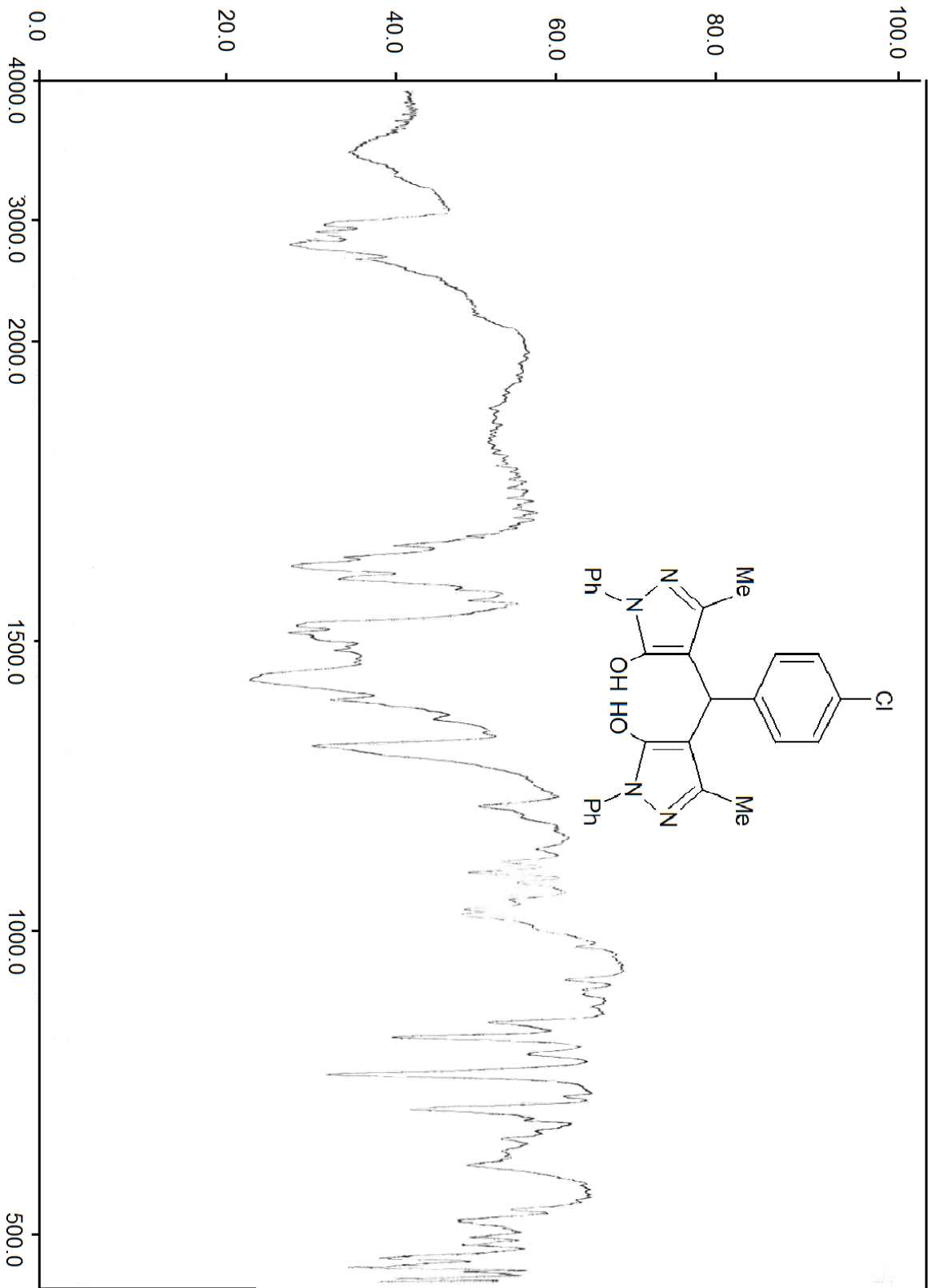
طیف شماره ۵



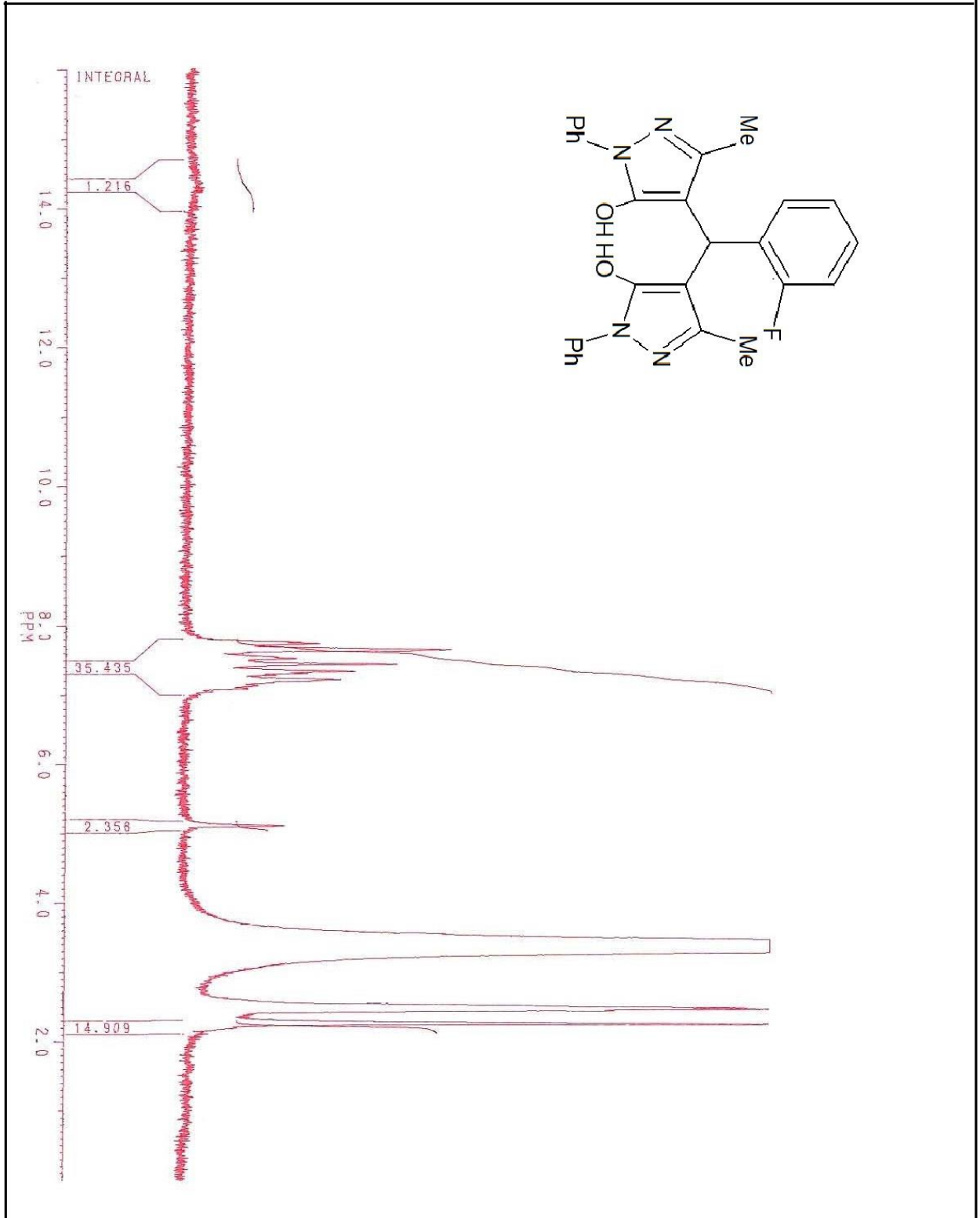
طيف شماره -
 ٤ ١٤



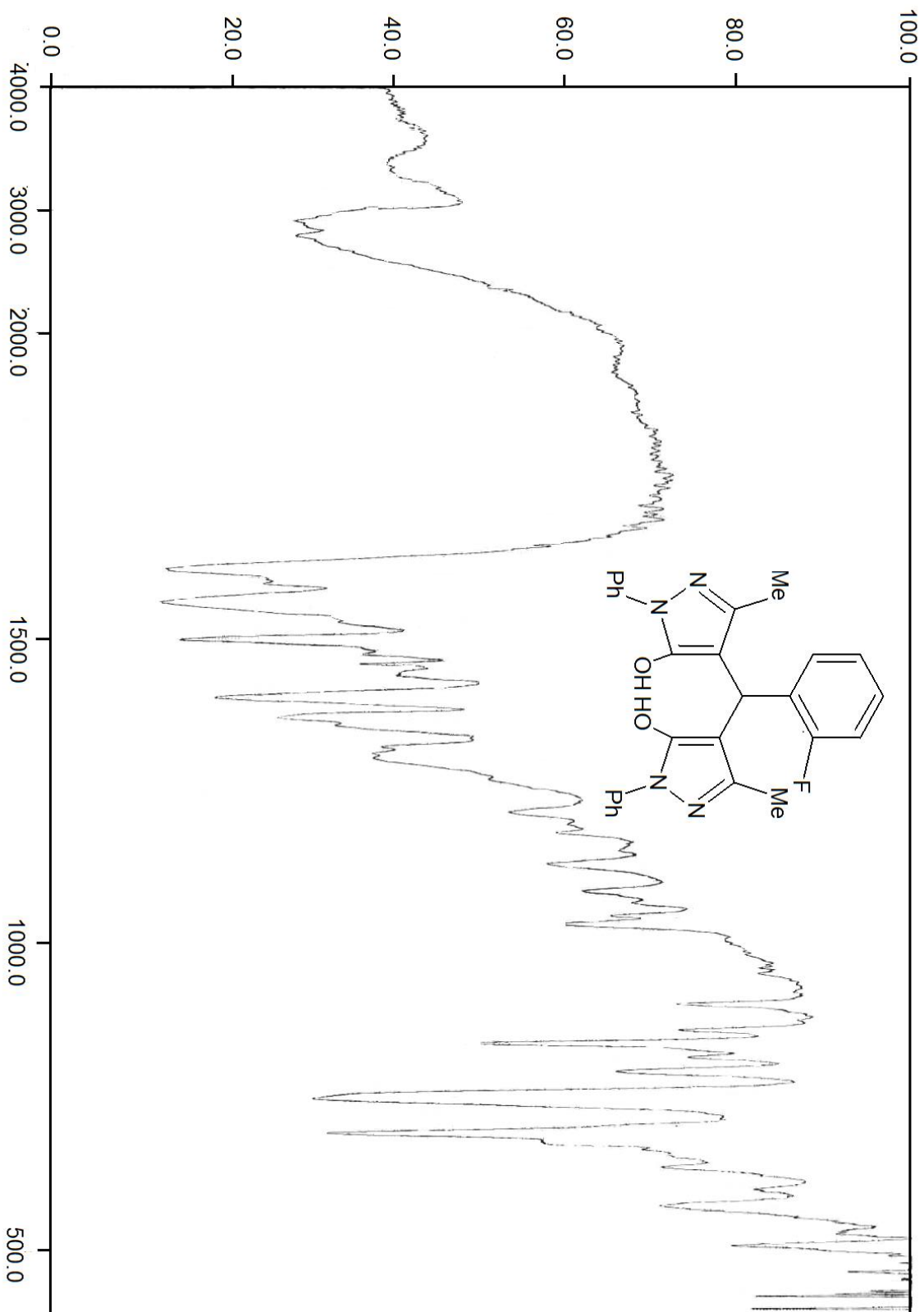
طیف شماری



طیف شماره ۵



طيف شماره ٥١



References

- [1] T. M. Krygowski, R. Anulewicz, M. K. Cyranski, A. Buchala, D. Rasala Tetrahedron (1998) 54, 12295.
- [2] T. Eicher, S. Hauptmann "The Chemistry of Heterocycles", University of The Saarland, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany (2003) pp 179, 184, 187.
- [3] Z. Karimi-Jaberi, B. Pooladian, M. Moradi, E. Ghasemi, Chin. J. Catal. (2012) 33, 1945.
- [4] A. R. Katritzky, M. Karelson, P. A. Harris, Heterocycles (1991) 32, 329.
- [5] G. A. Eller, W. Holzer, Heterocycles (2004) 63, 11.
- [6] A. B. Uzoukwu, S. S. Al-Juaid, P. B. Hitchcock, J. D. Smith, Polyhedron (1993) 12, 2719.
- [7] R. C. Maurya, R. Verma, Indian J. Chem. Sect. A (1997) 36, 596.
- [8] A. D. Garnovskii, A. I. Uraev, V. I. Minkin, Arkivoc (2004) 3, 29.
- [9] C. Pettinari, F. Marchetti, R. Pettinari, A. Drozdov, S. Troyanov, A. I. Voloshin, N. M. Shavaleen, J. Chem. Soc. Dalton. Trans. (2002) 1409.
- [10] D. Singh, D. Singh, Indian. J. Chem. Soc. (1991) 68, 165.
- [11] C. J. Xu, Y. Q. Shi, J. Chem. Crystallogr. (2011) 41, 1816.
- [12] R. Khan, M. I. Uddin, M. S. Alam, M. M. Hossain, M. R. Islam, Pharmacol. (2008) 3, 27.
- [13] A. Kimata, H. Nakagawa, R. Ohyama, T. Fukuuchi, S. Ohta, T. Suzuki, N. Miyata, J. Med. Chem. (2007) 50, 5053.
- [14] D. Kaushik, S. A. Khan, G. Chawla, S. Kumar, Eur. J. Med. Chem. (2010) 45, 3943.
- [15] R. V. Hangarge, D. V. Jarikote, M. S. Shingare, Green Chem. (2002) 4, 266.
- [16] C. Sharma, B. Thadhaney, G. Pemawat, G. L. Talesara, Indian. J. Chem. (2008) 47, 1892.
- [17] R. Ma, J. Zhu, J. Liu, L. Chen, X. Shen, H. Jiang, J. Li, Molecules (2010) 15, 3593.
- [18] (a) X. L. Li, Y. M. Wang, B. Tian, J. Heterocycl. Chem. (1998) 35, 129; (b) W. S. Hamama, Synth. Commun. (2001) 31, 1335.
- [19] D. Singh, D.J. Singh. Chem. Eng. (1984) 29, 355.
- [20] E. Knoevenagel, Ber. Deut. Chem. Ges. (1894) 27, 2.
- [21] N. P. Tale, G. B. Tiwari, N. N. Karade, Chine. Chem. Lett. (2011) 22.

- [22] A. S. Mitra, M. K. Rout, *Indian. J. Chem.* (1961) 38, 893.
- [23] B. I. Buzykin, T. I. Lonshchakova, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div Chem Sci. Engl Trans.* (1971) 2224.
- [24] P. T. Pavlov, A. F. Goleneva, A. E. Lesnov, T. S. Prokhorova, *Pharm. Chem. J. Engl Trans.* (1998) 32, 370.
- [25] K. Niknam, D. Saberi, M. Sadegheyan, A. Deris, *Tetrahedron Lett.* (2010) 51, 692.
- [26] S. Tayebi, M. Baghernejad, D. Saberi, K. Niknam, *Chin. J. Catal.* (2011) 32, 1477.
- [27] S. Tayebi, K. Niknam, *Iranian. J. Catal.* (2012) 2, 69.
- [28] K. Sujatha, G. Shanthi, N. P. Selvam, S. Manoharan, P. T. Perumal, M. Rajendran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2009) 19, 4501.
- [29] M. Baghernejad, K. Niknam, *Int. J. Chem.* (2012) 4, 52.
- [30] E. Mosaddegh, M. R. Islami, Z. Shojaie, *Arab. J. Chem.* (2013) 1.
- [31] H. Takeishi, Y. Kitatsuji, T. Kimura, Y. Meguro, Z. Yoshida, S. Kihara, *Anal. Chim. Acta.* (2001) 1, 69.
- [32] S. A. Abdel-Latif. *Synth, React. Inorg. Met.-Org. Chem.* (2001) 8, 1355.
- [33] L. C. Behr, R. Fusco, C. H. Jarboe, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds.* New York. Interscience (1967).
- [34] D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. Defelice, M. E. Feigenson, *J. Med. Chem.* (1985) 28, 256.
- [35] R. N. Mahajan, F. H. Havaladar, P. S. Fernandes, *J. Indian Chem. Soc.* (1991) 68, 245.
- [36] H. J. Park, K. Lee, S. J. Park, B. Ahn, J. C. Lee, H. Y. Cho, K. I. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) 15, 3307.
- [37] C. E. Rosiere, M. I. Grossman, *Science* (1951) 113, 651.
- [38] S. D. Dindulkar, V. G. Puranik, Y. T. Jeong, *Tetrahedron Lett.* (2012) 53, 4376.
- [39] M. Kidwai, N. K. Mishra, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Tetrahedron Lett.* (2009) 50, 1355.
- [40] V. Vatanpour, S. S. Madaeni, L. Rajabi, *J. Membr. Sci.* (2012) 401, 132.
- [41] M. Mirzaee, "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).
- [42] M. J. Mayo, J. R. Seidensticker, D. C. Hague, A. H. Carim, *Nano Struct. Mater.*

(1999) 11, 271.

[43] P. Alphonse, M. Courty, *Thermo. Chim. Acta.* (2005) 425, 75.

[44] K. Niknam, S. Mirzaee, *Synth. Commun.* (2011) 41, 2403.

[45] K. R. Phatangare, V. S. Padalkar, V. D. Gupta, V. S. Patil, P. G. Umape, N. Sekar, *Synth. Commun.* (2012) 42, 1349.

[46] H. J. Zang, Q. H. Su, Y. M. Mo, B. Cheng, *Ultr. Sonochem.* (2011) 18, 68.

Abstract

4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ols) have a broad spectrum of approved biological activity, such as antipyretic, gastric secretion stimulatory, antidepressant, antibacterial and antiviral.

4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ols) derivatives were synthesized in moderate to high yields *via* a one-pot and tandem Knoevenagel–Michael reaction of two equivalents of 3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone with various aromatic aldehydes in the presence of catalytic amount of nanoboehmite.

The reactions carried out with easily available reagent, under solvent-free conditions at 100°C.

Keywords: 4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ols), Solvent free, Knoevenagel-Michael, Nanoboehmite



Shahrood University of Technology

School of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

The synthesis of pyrazol drugs

Zahra Aghayan

Supervisor:

Dr. M. Bakherad

Advisor:

Dr. A. Keivanloo

November 2013