





دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده: شیمی

گروه: شیمی آلی

سنتز مشتقات پیرازول با استفاده از کاتالیزگر کافئین

محدثه جوانمردی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر علی کیوانلو

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ماه ۹۴

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم پدر و مادری فداکار نصیبم ساخته تا در سایه
درخت پر بار وجودشان بیاسیم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان
در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم.

والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم چرا
که این دو وجود پس از پروردگار مایه هستی ام بوده اند دستم را گرفتند و راه رفتن
را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب را به من نشان دادند.

و بعد از مدتها، پس از پیمودن راههای فراوان که با حضور استاد عزیزم، با راهنماییها و
دغدههای فراوانشان، نگاههای پدر مادرم، با چشمهای پر از برق شوق و زیبایی حضور خواهرم و
برادرم در کنارم، که خستگیهای این راه را به امید و روشنی راه تبدیل کرده و امیدوارم بتوانم
در آینده ای نزدیک جوابگوی این همه محبت آنها باشم... اکنون، با احترام فراوان برای این همه
تلاش این عزیزان برای موفقیت من...

این پایان نامه را به پدر و مادرم و خواهر و برادر مهربانم، استاد بزرگوارم دکتر محمد باخرد و
دوست و همکار عزیزم خانوم دکتر راحله دوستی تقدیم میکنم.

امیدوارم قادر به درک زیباییهای وجودشان باشم.

تعهد نامه

اینجانب **محدثه جوانمردی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتر مشتقات پیرازول 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

پیرانوپیرازول‌ها ترکیبات هتروسیکلی مفیدی هستند که خواص بیولوژیکی فراوانی از قبیل ضدقارچ، ضدباکتری و ضدسرطان دارند. بنابراین در این تحقیق یک روش ساده و مؤثر برای سنتز پیرانوپیرازول‌ها با استفاده از واکنش چهار جزئی هیدرازین، اتیل استواستات، مالونونیتریل و آلدهیدهای مختلف در آب در دمای 50°C ارائه شده است.

از مزایای این روش می‌توان به ساده و سریع بودن واکنش، کاتالیزگر سبز کافئین، بهره و خلوص بالا اشاره کرد.

کلمات کلیدی: آلدهیدها، کافئین، تراکم چهار جزئی، پیرانوپیرازول

فهرست

فصل اول	۱
۱- مقدمه	۲
۱-۱- استفاده از کاتالیزگر کافئین در حلال آب در واکنش‌های آلی	۳
۱-۲- واکنش‌های چند جزئی	۳
۱-۳- پیرانوپیروزول‌ها	۴
۲- فصل دوم	۱۳
۲-۲- بحث و بررسی نتایج	۱۴
۲-۲- بهینه نمودن شرایط واکنش	۱۴
۲-۳- سنتز مشتقات ۶-آمینو-۳-آلکیل-۴-آریل-۵-سیانو-۱،۴-دی‌هیدرو [۲،۳]پیرانوپیروزول	۱۷
۲-۴- بازیافت کاتالیزگر کافئین	۲۲
۲-۵- مکانیسم پیشنهادی	۲۲
۲-۶- شواهد طیفی ۶-آمینو-۵-سیانودی‌هیدرو-پیرانو [۲،۳]پیرازول	۲۴
۲-۷- نتیجه گیری	۳۲
۲-۸- آینده نگری	۳۲
۳- فصل سوم	۳۵
۳-۱- بخش تجربی	۳۶
۳-۲- دستگاه‌ها	۳۶
۳-۳- مواد اولیه	۳۶
۳-۴- تهیه مشتقات ۶-آمینو-۵-سیانو دی‌هیدرو-پیرانو [۲،۳]پیرازول	۳۷
۴- مرجع	۴۱
۵- ضمائم	۴۳

فصل اول

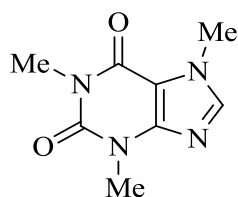
مقدمه

۱- مقدمه

۱-۱- استفاده از کاتالیزگر کافئین در حلال آب در واکنش‌های آلی

کافئین (۱) که نام آیوپاک آن ۱،۳،۷-تری‌متیل-۲،۳،۴،۵-تتراهیدرو-۱-*H*-پورین-۶،۲-دی‌اون می‌باشد یک ترکیب خوراکی است که در گیاهان مختلفی از جمله قهوه، کاکائو، کولا و چای وجود داشته و نوعی داروی محرک است که می‌تواند از خوابیدن جلوگیری کند. کافئین یک آلکالوئید از خانواده متیل‌گزانترین‌ها بوده که خواص آن به تئوفیلین و تئوبرومین 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 رنگ با نقطه ذوب ۲۳۸ درجه سانتیگراد می‌باشد. در سال ۲۰۰۴ میلادی، در اتیوپی درختانی پیدا شد که یک پانزدهم گیاهان کافئین‌دار، کافئین دارند. احتمالاً در آینده نزدیک، از این گیاهان جدید برای تهیه نوشیدنی‌های قهوه که میزان کمتری کافئین داشته باشند، استفاده می‌شود [۱].



(۱)

۱-۲- واکنش‌های چند جزئی^۱

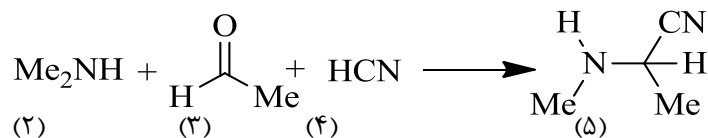
مهم‌ترین معیار برای کارایی و قابلیت اجرای یک فرایند این است که تا حد امکان تعداد مراحل سنتزی و مراحل خالص سازی کم باشد که واکنش‌های چندجزئی در این زمینه نوید بخش و موفقیتی بزرگ در شیمی محسوب می‌شود. در تکنیک واکنش‌های چندجزئی ساختارهای پیچیده‌ی مفید و با ارزش به صورت بسیار سریع، کارآمد و مؤثر و با صرف زمان کم، بدون ایجاد حدواسط، سنتز می‌شوند؛ بنابراین با کاهش دادن مراحل سنتزی نسبت به روش‌های سنتی، واکنش سرعت و بازده بیشتری خواهد داشت. این روش این امکان را به ما می‌دهد که از جداسازی حدواسط‌ها، تغییر شرایط یا افزودن هر واکنش‌گر اضافی پرهیز نموده و در میزان محصولات جانبی و هدر رفت فراورده‌های سنتزی صرفه جویی نماییم.

توجه و علاقه‌مندی شیمیدان‌های آلی به واکنش‌های چند جزئی باعث توسعه و پیشرفت واکنش‌های چند جزئی در راستای واکنش‌پذیری بیشتر و بهینه سازی آن شده است. به همین علت واکنش‌های چند جزئی 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 موثرترین و اقتصادی‌ترین ابزارها برای سنتز همزمان ترکیبات تبدیل شده است.

واکنش‌های چندجزئی دسته‌ای خاص از واکنش‌های آلی هستند که در آن‌ها محصول مورد نظر طی یک مرحله از ترکیب مواد اولیه ایجاد می‌شود. اولین واکنش چند جزئی در سال ۱۸۵۰ توسط استریکر^۲ انجام شد. در این واکنش یون سیانید (۴) به عنوان هسته دوست با استالدهید (۳) و آمین (۲) واکنش داده و منجر به تشکیل α -آمینونیتریل (۵) می‌شود [۲].

¹ Multi Component reactions (MCRs)

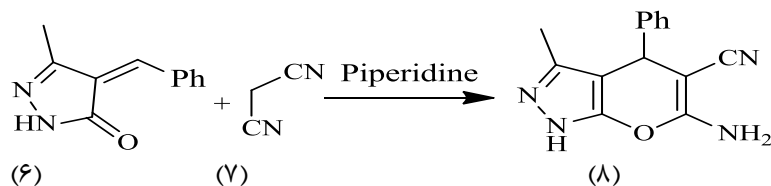
² Strecker



۱-۳- پیرانوپیرازولها

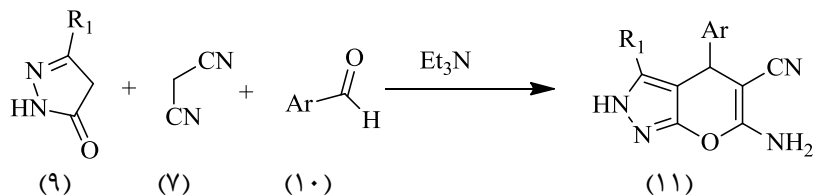
پیرانوپیرازولها دارای فعالیت بیولوژیکی فراوانی از قبیل ضد میکروب، ضد التهاب، ضد سرطان و ضد قارچ بوده و مصارف دارویی فراوانی دارند.

سنتز این ترکیبات (۸) در سال ۱۹۸۳ از واکنش افزایشی ۴-آریلیدن-۳-متیل-۵-پیرازولین-۲-ان (۶) به مالونونیتریل (۷) در شرایط کاتالیزگر بازی مورد مطالعه قرار گرفت [۳].



در سال ۲۰۰۲ شستوپالوف^۱ و یاکوبو^۲ مشتقاتی از ۶-آمینوپیرانو[۲،۳-c]پیرازولها (۱۱) را بوسیله واکنش سه جزئی مالونونیتریل (۷) پیرازولونها (۹) و آلدهیدهای آروماتیک (۱۰) در حضور کاتالیزگر بازی سنتز نمودند، که ساختار محصولات به دست آمده توسط روش کریستالوگرافی اشعه X تایید گردید [۴].

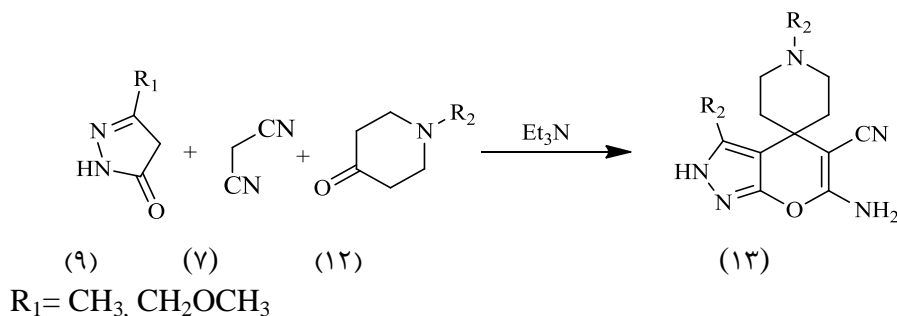
¹ Shestopalov
² Yakubov



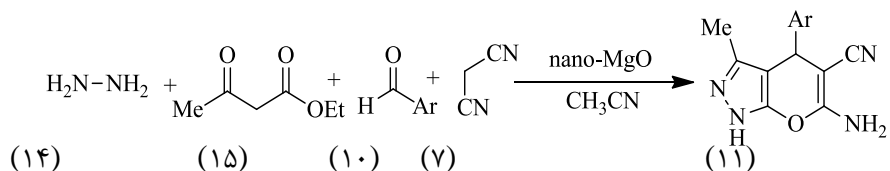
$R_1 = H, Me$

$Ar = Ph, 4-MeO-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4 \dots$

همچنین شستوپالوف با استفاده از واکنش سه جزئی مالونونیتریل (۷)، پیرازولون (۹) و پی‌پیریدین-۴-ان (۱۲) مشتقات اسپایرو-۶-امینو-۴-پی‌پیریدین-۴- H_4 پیرانوپیرازول (۱۳) را با استفاده از کاتالیزگر بازی تری اتیل آمین سنتز کرد [۵].

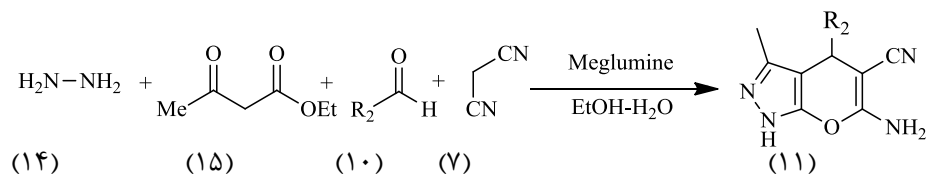


در روشی دیگر در سال ۲۰۱۰ یک واکنش چهار جزئی مالونونیتریل (۷)، آلدهیدهای آروماتیک (۱۰)، هیدرازین هیدرات (۱۴) و اتیل استواسات (۱۵) در حضور نانو منیزیم اکسید در حلال استونیتریل انجام گردید. در این روش مشتقات ۶-امینو-۳-آکیل-۴-آریل-۵-سیانو-۱-دی‌هیدروپیرانو [۳،۲- c]پیرازول (۱۱) در بازه‌ی زمانی کوتاه با بازده بالا سنتز شده است [۶].

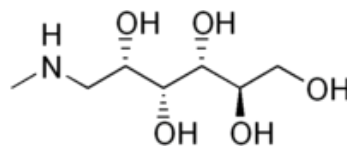


$Ar = Ph, 4-MeO-C_6H_4 \dots$

در سال ۲۰۱۳ از مگلو مین (۱۶) به عنوان یک کاتالیزگر طبیعی و کارآمد برای سنتز مشتقات دی-هیدروپیرانو [۲،۳] پیرازول (۱۱) با استفاده از واکنش چهار جزئی مالونونیتریل (۷)، ترکیبات کربونیل (۱۰)، هیدرازین هیدرات (۱۴) و اتیل استواسات (۱۵) در حلال آب-تانول در دمای اتاق استفاده شده است. از ویژگی‌های برجسته این روش واکنش در دمای اتاق با زمان کوتاه و بازده بالا، قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزگر و عدم وجود حلال‌های آلی مضر می‌باشد [۷].

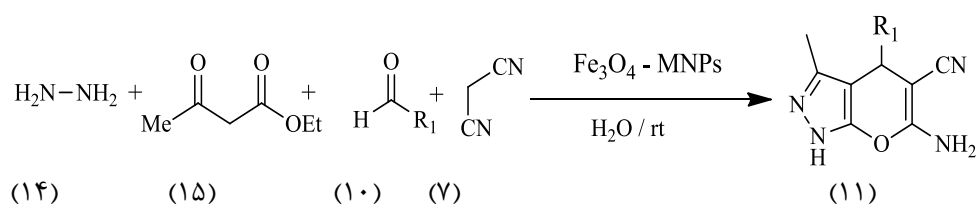


$\text{R}_2 = \text{Ph}, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4 \dots$



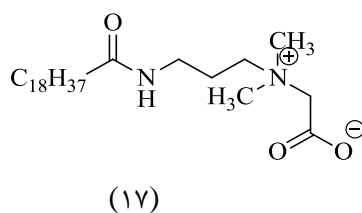
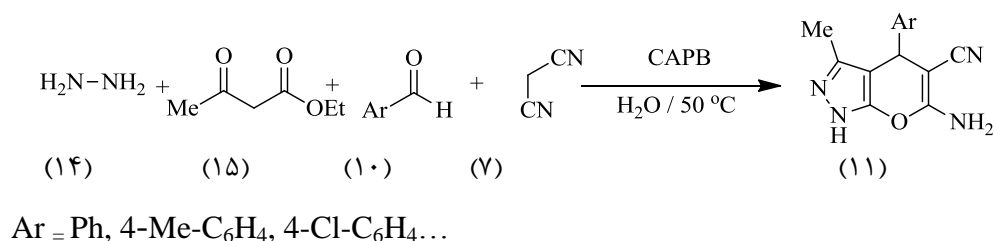
(۱۶)

همچنین در سال ۲۰۱۴ با استفاده از نانو ذرات مغناطیس آهن (Fe_3O_4) به عنوان یک کاتالیزگر ناهمگن مشتقاتی از پیرانو پیرازول‌ها (۱۱) از واکنش چهار جزئی مالونونیتریل (۷) آلدئیدها (۱۰) هیدرازین هیدرات (۱۴) و اتیل استواسات (۱۵) در آب در دمای اتاق سنتز گردیده است. از مزایای این روش می‌توان به زمان کوتاه، واکنش با عملکرد بالا و اقتصادی بودن کاتالیزگر اشاره کرد [۸].

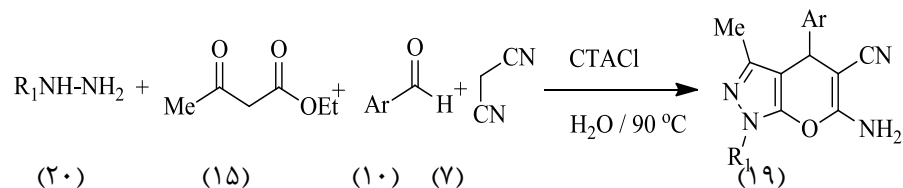


$\text{R}_1 = \text{Ph}, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4 \dots$

در روشی دیگر در سال ۲۰۱۴ از کوکامیدو پروپیل بتامین (CAPB) (۱۷) به عنوان یک سورفاکتانت سازگار با محیط زیست برای سنتز دی‌هیدروپیرانو[۲،۳-*c*]پیرازول (۱۱) از طریق یک واکنش چهار جزئی از مالونونیتریل (۷) آلدهیدهای آروماتیک (۱۰)، هیدرازین هیدرات (۱۴) و اتیل استواسات (۱۵) در دمای ۵۰-۶۰ درجه سانتیگراد استفاده شده است. خلوص بالای محصولات، شرایط بدون حلال و قابل بازیافت بودن کاتالیزگر از مزایای این روش می‌باشد [۹].

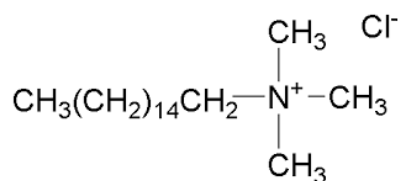


همچنین یک واکنش چهار جزئی سازگار با محیط زیست در محیط آبی در حضور ستیل تری متیل-آمونیم کلرید (CTACl) (۱۸) برای سنتز ۶-آمینو-۳-متیل-۴-آریل-۱-فنیل-۱-دی-۴-دی-هیدروپیرانو[۲،۳-*c*]پیرازول-۵-کربونیتریل (۱۹) در سال ۲۰۱۳ صورت گرفته است؛ که از مزایای این روش، بازده بالای محصولات و عملکرد خوب کاتالیزگر می‌باشد [۱۰].



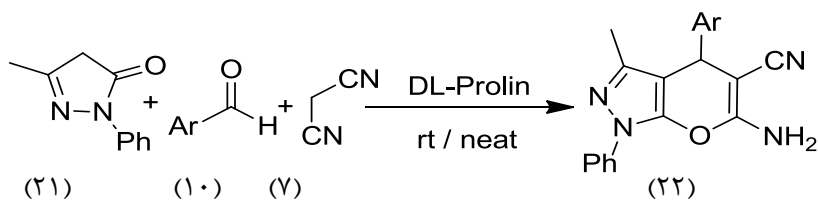
R₁ = H, Ph

Ar = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄...

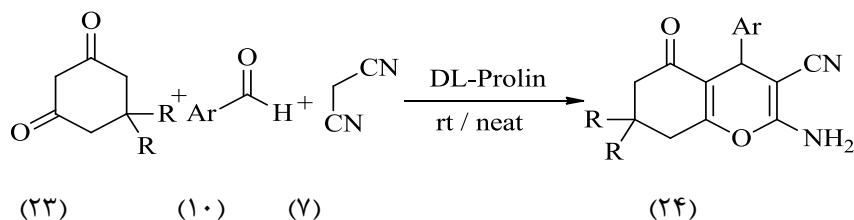


(۱۸)

در روشی دیگر از واکنش مالونونیتریل (۷)، آلدهیدهای آروماتیک (۱۰)، و ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون (۲۱) در شرایط بدون حلال و در حضور کاتالیزگر L,D پرولین (۲۵) مشتقات ۶-آمینو-۵-سیانو-۴-آریل-۱-دی‌هیدرو[۳,۲-c]پیرانوپیرازول (۲۲) سنتز گردیده است. همچنین با استفاده از این کاتالیزگر مشتقاتی از ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-آریل-۷,۷-دی‌متیل-۵,۶,۷,۸-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۲۴) از واکنش مالونونیتریل (۷)، آلدهیدهای آروماتیک (۱۰) و ۳,۱-سیکلوهگزان دی‌اون (۲۳) بدست آمده است [۱۱].

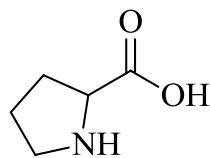


Ar = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 2-MeO-C₆H₄...



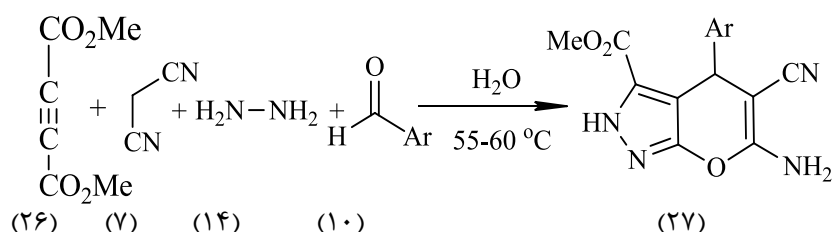
R= H, Me

Ar = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 2-MeO-C₆H₄...



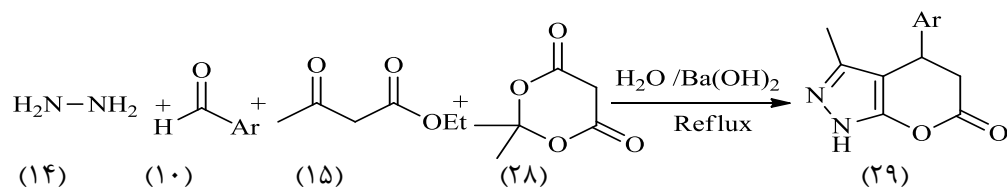
(۲۵)

در سال ۲۰۱۲ در یک واکنش تک ظرفی با استفاده از مالونونیتریل (۷)، آلدئیدهای آروماتیک (۱۰)، هیدرازین هیدرات (۱۴) و دی‌متیل‌استیلن‌دی‌کربوکسیلات (۲۶) سنتز ۶-آمینو-۵-سیانو-۴-آریل-۴،۱-دی‌هیدروپیرانو[۳،۲-c]پیرازول-۳-کربوکسیلات (۲۷) در آب انجام شده است. از مزایای این روش عملکرد بالا و بازده خوب واکنش می‌باشد [۱۲].



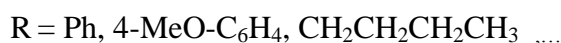
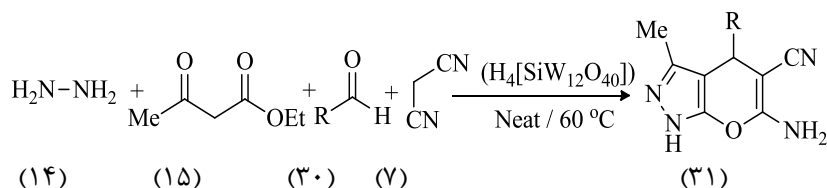
Ar = Ph, 4-Me-C₆H₄ ...

همچنین در روش دیگر با استفاده از کاتالیزگر Ba(OH)₂ در یک واکنش تک ظرفی چهارجزئی، از آلدئیدهای آروماتیک (۱۰)، هیدرازین هیدرات (۱۴)، اتیل استواستات (۱۵) و ملدروم اسید (۲۸) مشتقات ۴-متیل-۴-آریل-۵،۴-دی‌هیدرو-۱H-پیرانو[۳،۲-c]پیرازول-۶-اون (۲۹) در شرایط رفلکس در آب سنتز شده‌اند [۱۳].

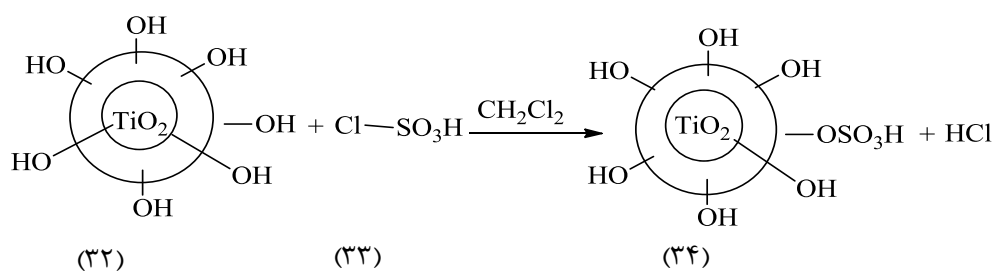


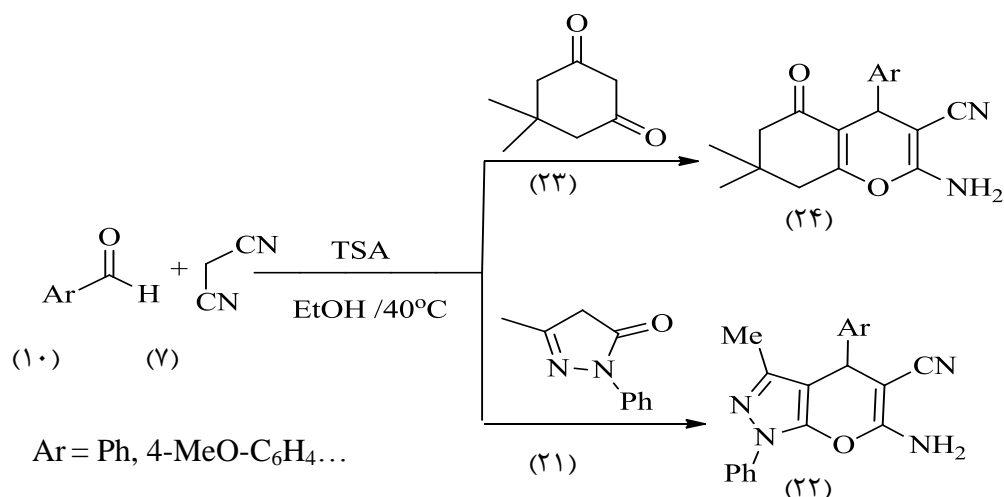
Ar = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄ ..

در سال ۲۰۱۱ مشتقاتی از پیرانوپیروزولها از طریق واکنش‌های چهارجزئی مالونونیتریل (۷)، هیدرازین هیدرات (۱۴)، اتیل استواسات (۱۵) و آلدهیدهای مختلف (۳۰) در حضور کاتالیزگر هترو پلی اسید در شرایط بدون حلال سنتز شده است. مزایای استفاده از این واکنش زمان کوتاه و عملکرد بالای کاتالیزگر می‌باشد [۱۴].

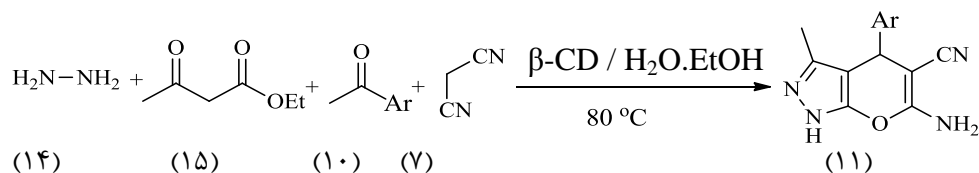


همچنین در سال ۲۰۱۳ سنتز مشتقات ۱-۴ دی-هیدروپیرانو[۲,۳-c]پیرازول (۲۲) و تتراهیدروبنزو[b]پیران (۲۴) در حضور کاتالیزگر ناهمگن نانو-تیتانیا سولفوریک اسید (۳۴) انجام شده است. این کاتالیزگر به آسانی از واکنش نانو-تیتانیا (۳۲) و کلروسولفونیک اسید (۳۳) در حلال دی-کلرومتان سنتز گردیده است [۱۵].

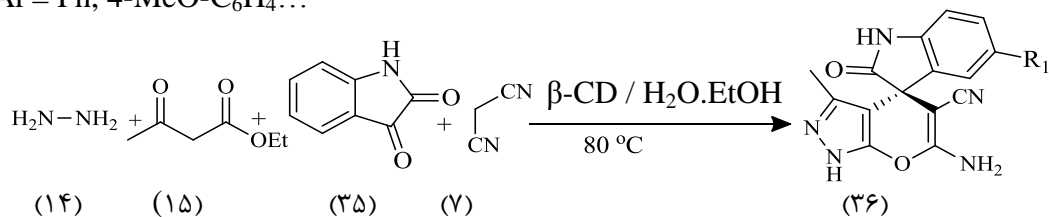




همچنین از درشت مولکول‌های β -سیکلودکسترین (β -CD) به عنوان کاتالیزگر قابل بازیافت و بسیار کارآمد برای سنتز مشتقات پیرانوپیرازول (۱۱) در یک واکنش چهار جزئی مالونونیتریل (۷)، آلدهیدهای آروماتیک (۱۰)، هیدرازین هیدرات (۱۴)، اتیل استواسات (۱۵) و ایزاتین (۳۵) در حلال آب و دمای 80°C استفاده شده است [۱۶].



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\dots$



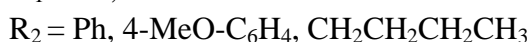
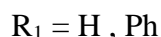
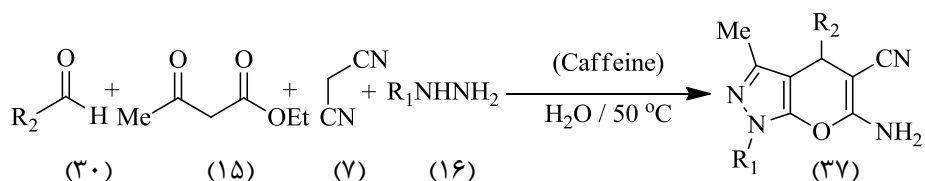
$\text{R}_1 = \text{Br}, \text{Cl}\dots$

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲-۱- بحث و بررسی نتایج

مشتقات دی‌هیدرو [c-۳,۲] پیرانوپیروزول (۳۷) به علت داشتن خواص بیولوژیکی متنوع در صنایع دارویی کاربرد وسیعی داشته، و در سنتز انواع داروهای ضدویروسی و ضد سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بررسی متون علمی نشان می‌دهد که روش‌های محدودی برای سنتز دی‌هیدرو [c-۳,۲] پیرانوپیروزول (۳۷) گزارش شده ولی تاکنون از کافئین در سنتز این ترکیبات استفاده نشده است. بنابراین، در این پروژه مشتقات دی‌هیدرو [c-۳,۲] پیرانوپیروزول (۳۷) با استفاده از واکنش مالونونیتریل (۷)، اتیل استواستات (۱۵) هیدرازین هیدرات / فنیل هیدرازین (۲۰) و آلدیدهای مختلف (۳۰) در حلال آب در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد در حضور کاتالیزگر کافئین با بهره‌گیری بالا سنتز گردید.

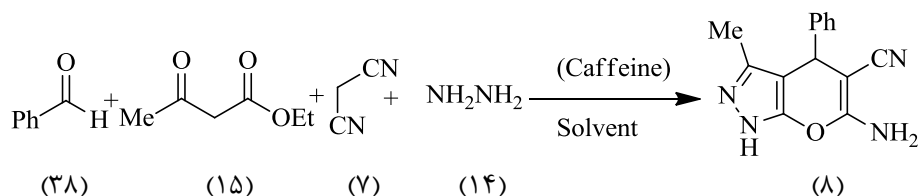


۲-۲- بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش هیدرازین هیدرات (۱۴)، اتیل استواستات (۱۵)، مالونونیتریل (۷) و بنزآلدئید (۳۸) به عنوان واکنش مبنای استفاده شده و اثر حلال، دما، کاتالیزگرهای بازی دیگر و همچنین مقدار کاتالیزگر کافئین بر روی بهره‌گیری واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی در جدول (۲-۱) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌گیری واکنش مربوط به استفاده از ۰/۰۵ میلی مول کافئین در شرایط حلال آب در

دمای ۵۰ درجه سانتیگراد می‌باشد. در مرحله بعد با استفاده از شرایط بهینه مشتقات دی-

هیدرو[۲،۳-*c*]پیرانوپیروزول (۳۷) سنتز گردید.



جدول (۱-۲) اثر حلال، کاتالیزگرهای بازی مختلف و مقدار کاتالیزگر بر روی واکنش هیدرازین هیدرات (۱۴) با اتیل استواسات (۱۵) و سپس مالونونیتریل (۷) و بنزآلدئید (۳۸) در دمای ۵۰

درجه سانتیگراد

ردیف	کاتالیزگر (میلی مول)	نوع کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بهره (درصد)
۱	۰/۰۵	کافئین	آب	۵۰	۳۵	۹۸
۲	۰/۱	کافئین	آب	۵۰	۳۵	۹۸
۳	۰/۲	کافئین	آب	۵۰	۳۵	۷۸
۴	۰/۰۵	کافئین	اتانول	۷۰	۶۰	۶۷
۵	۰/۰۵	کافئین	استونیتریل	۸۰	۱۸۰	۵۰
۶	۰/۰۵	کافئین	تولوئن	۱۰۰	۱۸۰	۹۱
۷	۰/۰۵	کافئین	THF	۶۰	۱۲۰	۷۱
۸	۰/۰۵	کافئین	دی اکسان	۱۰۰	۱۲۰	۹۰
۹	۰/۰۵	کافئین	Neat	۱۰۰	۱۲۰	۹۰
۱۰	۰/۰۵	کافئین	Neat	۵۰	۵۰	۵۵
۱۱	۰/۰۵	کافئین	آب	r.t	۳۵	۶۰
۱۲	۰/۱	تری اتیل آمین	آب	۵۰	۱۲۰	۷۵

ادامه جدول (۱-۲)

۱۳	۰/۱	پیریدین	آب	۵۰	۴۵	۵۱
۱۴	۰/۱	پاپیریدین	آب	۵۰	۱۲۰	۴۳
۱۵	۰/۱	پتاسیم هیدروکسید	آب	۵۰	۴۵	۶۸
۱۶	۰/۱	پتاسیم کربنات	آب	۵۰	۱۸۰	۵۰
۱۷	۰/۱	سدیم کربنات	آب	۵۰	۴۵	۴۶

همان طور که در جدول (۱-۲) نشان می دهد سنتز دی هیدرو [۲،۳- c] پیرانو پیرازول، در حلال- های مختلف از جمله اتانول، متانول، استونیتریل، تولوئن، تتراهیدروفوران و دی اکسان در مقادیر ۰/۲، ۰/۱ و ۰/۰۵ میلی مول کاتالیزگر کافئین انجام شد.

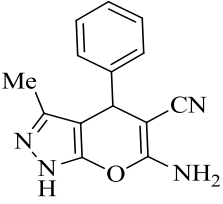
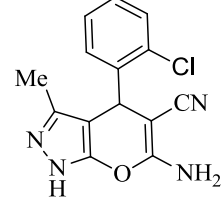
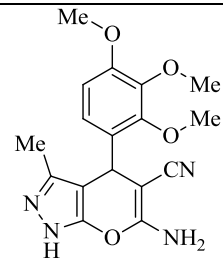
همچنین از کاتالیزگرهای بازی متفاوت از قبیل تری اتیل آمین، پایپیریدین، پیریدین، پتاسیم هیدروکسید، پتاسیم کربنات و سدیم کربنات استفاده شده است.

۳-۲- سنتز مشتقات ۶-آمینو-۳-آلکیل-۴-آریل-۵-سیانو-۱،۴-دی

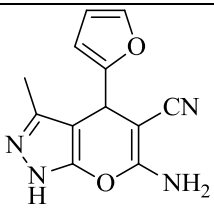
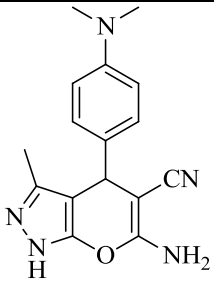
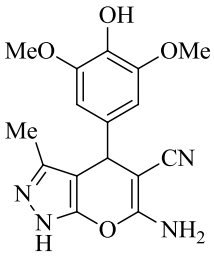
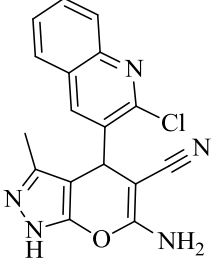
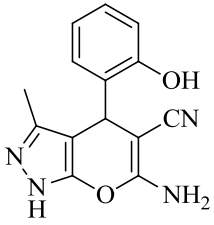
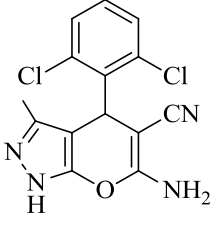
هیدرو[۲،۳-*c*]پیرانوپیرازول (۳۷a-۷)

با استفاده از شرایط بهینه بدست آمده، اتیل استواسات (۱۵) در حضور کافئین با هیدرازین هیدرات / فنیل هیدرازین (۱۴)، مالونونیتریل (۷) و آلدهیدهای مختلف (۳۰) واکنش داده شده و مشتقات دی هیدرو[۲،۳-*c*]پیرانوپیرازول (۳۷) سنتز گردیده است. نتایج این واکنش‌ها در جدول (۲-۲) آمده است.

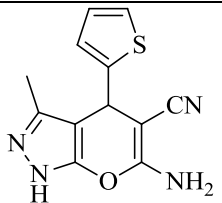
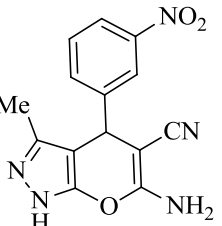
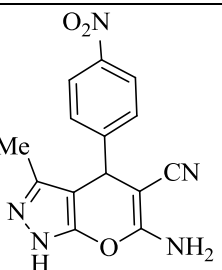
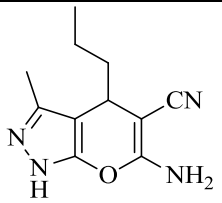
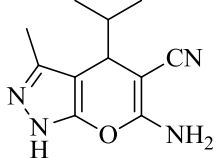
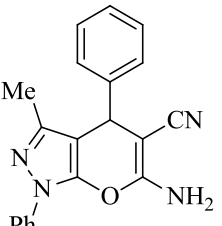
جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات دی هیدرو[۲،۳-*c*]پیرانوپیرازول

ردیف	ساختار	زمان (دقیقه)	بهره	دمای ذوب (درجه سانتیگراد)	نقطه ذوب مرجع (درجه سانتیگراد)	مرجع
۳۷a		۳۰	۹۷	۲۴۴-۲۴۵	۲۴۳-۲۴۴	[۷]
۳۷b		۹۰	۸۲	۲۴۰-۲۴۲	۲۴۵-۲۴۶	[۷]
۳۷c		۳۰	۸۳	۲۲۴-۲۲۵	۲۲۳-۲۲۵	[۷]

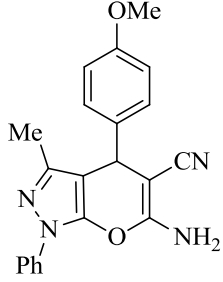
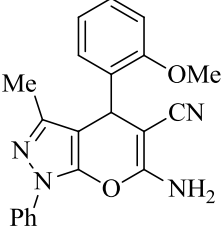
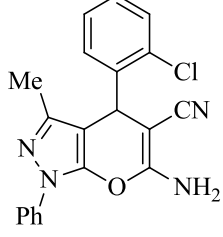
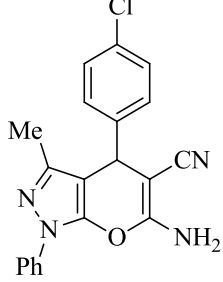
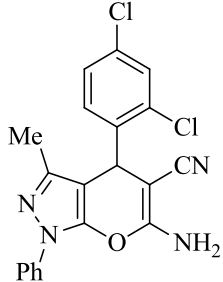
ادامه جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات دی‌هیدرو [۲-۳،c] پیرانوپیرازول

۳۷d		۳۰	۸۳	۲۲۴-۲۲۵	۲۲۳-۲۲۵	[۷]
۳۷e		۱۲۰	۷۰	۲۲۰-۲۲۲	۲۲۰-۲۲۲	[۱۰]
۳۷f		۹۰	۷۵	۲۱۲-۲۱۴	گزارش نشده	-
۳۷g		۲۰	۸۴	۲۳۵-۲۳۸	گزارش نشده	-
۳۷h		۱۲۰	۸۰	۲۰۵-۲۰۶	۲۰۴-۲۰۸	[۱۶]
۳۷i		۶۰	۷۸	۱۸۷-۱۹۱	۱۸۸-۱۹۰	[۱۴]

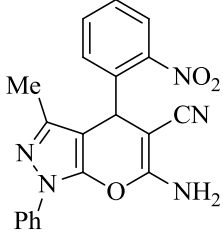
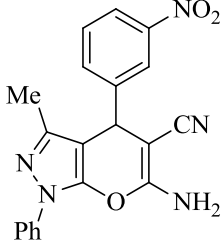
ادامه جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات دی‌هیدرو[۳،۲-c]پیرانوپیروزول

۳۷j		۴۵	۹۶	۱۹۰-۱۹۲	۱۹۲-۱۹۴	[۱۷]
۳۷k		۶۰	۷۲	۲۱۷-۲۲۰	۲۱۴-۲۱۶	[۱۸]
۳۷l		۱۲۰	۸۲	۲۴۵-۲۴۷	۲۴۸-۲۴۹	[۷]
۳۷m		۱۲۰	۴۵	۱۴۰-۱۴۲	۱۴۳-۱۴۵	[۱۸]
۳۷n		۶۰	۵۷	۱۶۰-۱۶۵	۱۶۶-۱۶۸	[۱۷]
۳۷o		۹۰	۶۵	۱۶۵-۱۶۷	۱۶۸-۱۷۰	[۱۶]

ادامه جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات دی‌هیدرو [C-۳،۲] پیرانوپیرازول

۳۷p		۹۵	۶۸	۱۶۵-۱۶۸	۱۶۹-۱۷۰	[۱۵]
۳۷q		۱۸۰	۵۷	۸۰-۸۵	۸۷-۹۰	[۱۹]
۳۷r		۹۰	۷۳	۱۴۵-۱۵۰	۱۴۴-۱۴۶	[۱۵]
۳۷s		۶۰	۷۰	۱۴۴-۱۴۵	۱۴۴-۱۴۶	[۱۵]
۳۷t		۱۲۰	۵۸	۱۷۹-۱۸۰	۱۸۲-۱۸۴	[۶]

ادامه جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات دی‌هیدرو [۳-۳، C] پیرانو پیرازول

۳۷u		۶۰	۵۴	۱۴۵-۱۵۰	۱۵۲-۱۵۵	[۱۹]
۳۷v		۹۰	۸۰	۱۸۷-۱۸۵	۱۸۸-۱۹۰	[۱۵]

همان طور که جدول (۲-۲) نشان می‌دهد تمام آلدهیدهای آروماتیک با گروه‌های دهنده و کشنده و همچنین آلدهیدهای آلیفاتیک و آلدهیدهای هتروسیکل (۳۷d، ۳۷j) بازده مناسبی دارند.

۲-۴- باز یافت کاتالیزگر کافئین

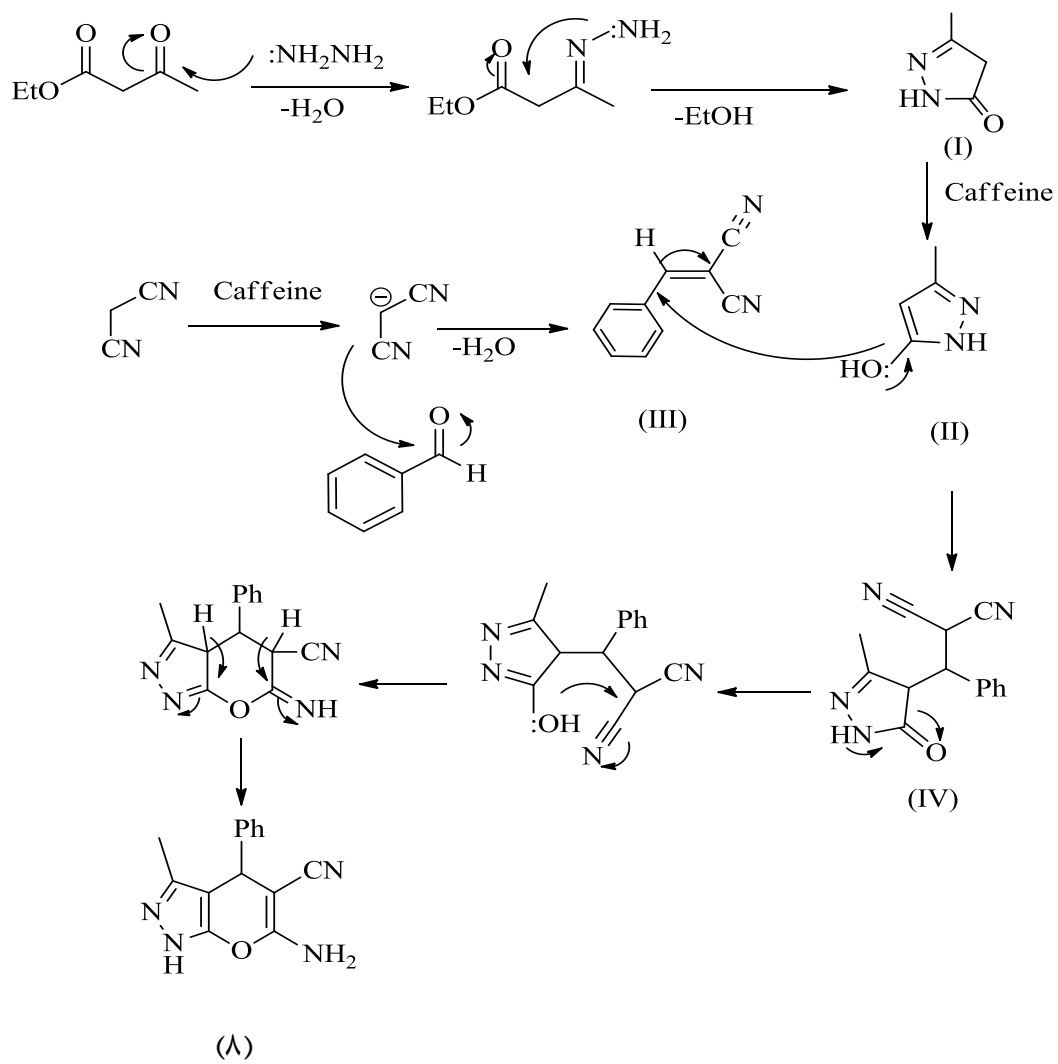
یکی از مزیت های کاتالیزگر کافئین قابل باز یافت بودن آن می‌باشد. کاتالیزگر کافئین در پایان واکنش جداسازی شد. بعد از شستشو با آب و خشک کردن، بدون اینکه بهره‌ی واکنش به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد، سه بار مورد استفاده‌ی مجدد قرار گرفت. نتایج حاصل از این باز یافت در جدول (۳-۲) گزارش شده است.

جدول (۳-۲) بهره واکنش و زمان انجام واکنش بعد از بازیافت کاتالیزگر کافئین

تعداد دفعات بازیافت	بهره واکنش (%)	زمان انجام واکنش (دقیقه)
۱	۹۸	۳۰
۲	۸۸	۳۵
۳	۸۶	۴۵

۲-۵- مکانیسم پیشنهادی

مکانیسم پیشنهادی از دو بخش تشکیل شده است. بخش اول شامل تشکیل پیرازولون (I) حاصل از تراکم هیدرازین با اتیل استواساتات بوده که سپس در حضور کافئین به ترکیب پیرازول (II) تبدیل می‌شود. بخش دیگر تشکیل واسطه فینیلیدن مالونونیتریل (III) از تراکم نووناگل مالونونیتریل با بنزآلدهید در حضور کاتالیزگر کافئین می‌باشد. در انتها از واکنش افزایش مایکل ترکیب (II) به واسطه (III) حدواسط (IV) ایجاد شده که پس از حمله نوکلئوفیلی اکسیژن به گروه نیتریل، ابتدا حلقه زایی و سپس نوآرایی صورت گرفته و محصول پیرانوپیرازول (۸) سنتز می‌گردد طرح شماره (۱-۲).

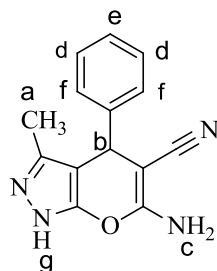


طرح شماره (۱-۲)

۲-۶- شواهد طیفی ۶-آمینو-۵-سیانودی هیدرو-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-فنیل-۱،۴-دی هیدروپیرانو[۲،۳-

c]پیرازول (۳۷a)

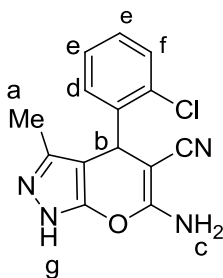


در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH₂ به صورت دو شاخه در 3200 cm^{-1} و 3400 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند C≡N گروه CN در 2195 cm^{-1} می باشد. جذب کششی پیوند N=C در 1640 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاشات کششی حلقه آروماتیک در 1610 cm^{-1} - 1490 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C-N در 1390 cm^{-1} و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در 1055 cm^{-1} مشاهده می گردد (طیف شماره ۱).

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال DMSO-d₆ گرفته شده است، پروتون های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در $\delta 1/82$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون CH حلقه پیرانو (b) به صورت یکتایی در $\delta 4/63$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون های NH₂ (c) به صورت یکتایی در $\delta 6/90$ با سطح زیر پیک دو پروتون می باشد. پروتون های حلقه آروماتیک (d) به صورت چندتایی در $\delta 7/20\text{--}7/25$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون های حلقه آروماتیک (e) به صورت چندتایی در $\delta 7/26\text{--}7/28$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون های حلقه آروماتیک (f) به صورت چندتایی در $\delta 7/34\text{--}7/38$ با سطح زیر پیک دو پروتن و پروتون NH حلقه (g) به صورت یکتایی در $\delta 12/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود (طیف شماره ۲ و ۳).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است پیک هایی در نواحی ۹/۷، ۳۶/۱، ۵۷/۱، ۹۷/۶، ۱۲۰/۷، ۱۲۶/۷، ۱۲۷/۴، ۱۲۸/۴، ۱۳۵/۵، ۱۴۴/۴، ۱۵۴/۷ و ۱۶۰/۸ ظاهر شده که نشان دهنده ۱۲ کربن متفاوت است (طیف شماره ۴).

۶- آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۲-کلروفنیل)-۱-دی-هیدروپیرانو[۳،۲]پیرازول (۳۷b)



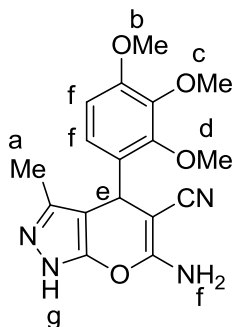
در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه در cm^{-1} ۳۲۰۰ و cm^{-1} ۳۴۲۰، جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}\equiv\text{N}$ گروه CN در cm^{-1} ۲۱۹۲ می باشد. جذب کششی پیوند $\text{N}=\text{C}$ در cm^{-1} ۱۶۳۵، جذب مربوط به ارتعاشات کششی حلقه آروماتیک در cm^{-1} ۱۶۰۰-۱۴۹۰، جذب کششی پیوند C-N در cm^{-1} ۱۳۹۰ و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در cm^{-1} ۱۰۵۴ مشاهده می گردد (طیف شماره ۵).

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در δ ۱/۸۵ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون CH حلقه پیرانو (b) به صورت یکتایی در δ ۵/۱۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون های NH_2 (c) به صورت یکتایی در δ ۷/۰۳ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است پروتون های حلقه آروماتیک (d) به صورت دوتایی در δ ۷/۲۷ با سطح زیر پیک یک پروتن با شکافتگی $J = 5/4$ ، پروتون های حلقه آروماتیک (e) به صورت چند تایی در δ ۷/۳۳-۷/۴۳ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون حلقه آروماتیک (f) به صورت دو تایی دوتایی در δ ۷/۵۰ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی

z=۶/۹ و z=۰/۹ می باشد. پروتون NH حلقه (g) به صورت یکتایی در $\delta 12/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شوند (طیف شماره ۶ و ۷).

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است پیک هایی در نواحی ۹/۸، ۳۴/۱۹، ۵۶/۳، ۹۶/۸، ۱۲۰/۳، ۱۲۷/۷، ۱۲۸/۵، ۱۲۹/۴، ۱۳۰/۶، ۱۳۱/۹، ۱۳۵/۳، ۱۴۰/۸ و ۱۵۴/۹ ظاهر شده که نشان دهنده ۱۴ کربن متفاوت است (طیف شماره ۸).

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۲،۳-تری متوکسی-فنیل)-۱،۴-دی-هیدروپیرانو[۲،۳-c]پیرازول (۳۷c)

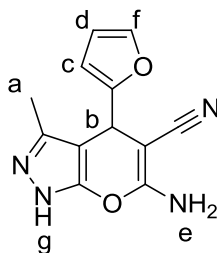


در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه در cm^{-1} ۳۲۱۰ و cm^{-1} ۳۳۹۲، جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}\equiv\text{N}$ گروه CN در cm^{-1} ۲۱۹۲ می باشد. جذب کششی پیوند $\text{N}=\text{C}$ در cm^{-1} ۱۶۴۱، جذب مربوط به ارتعاشات کششی حلقه آروماتیک در cm^{-1} ۱۶۰۰-۱۴۹۱ و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در cm^{-1} ۱۱۰۰ مشاهده می گردد (طیف شماره ۹)

در طیف ^1H NMR این ترکیب در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در $\delta 1/8$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون های متوکسی (b) به صورت یکتایی در $\delta 3/68$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون متوکسی (c) به صورت یکتایی در $\delta 3/73$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون متوکسی (d) به صورت یکتایی در $\delta 3/77$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. پروتون CH حلقه پیرانو (e) به صورت یکتایی

در $\delta 4/74$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های حلقه آروماتیک (f) و پروتون‌های NH_2 (f) به صورت چندتایی در $\delta 6/75-6/79$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون NH حلقه (g) به صورت یکتایی در $\delta 12/01$ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۰). در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است پیک‌هایی در نواحی $9/9$ ، $31/0$ ، $56/1$ ، $57/3$ ، $60/6$ ، $61/3$ ، $98/4$ ، $108/4$ ، $121/5$ ، $123/8$ ، $130/1$ ، $135/5$ ، $141/9$ ، $151/5$ ، $152/5$ ، $155/4$ و $161/4$ ظاهر شده که نشان دهنده ۱۷ کربن متفاوت است (طیف شماره ۱۱).

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(فوران-۲-ایل)-۴-دی-هیدروپیرانو[۲،۳-c]پیرازول (۳۷d)



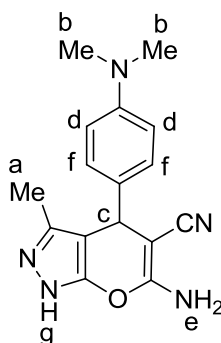
در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت یک شاخه در cm^{-1} 3390 ، جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}\equiv\text{N}$ گروه CN در cm^{-1} 2200 می‌باشد. جذب کششی پیوند $\text{N}=\text{C}$ در cm^{-1} 1640 ، جذب مربوط به ارتعاشات کششی حلقه آروماتیک در cm^{-1} 1600 و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در cm^{-1} 1100 مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۱۲).

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در $\delta 1/98$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون CH حلقه پیرانو (b) به صورت یکتایی در $\delta 4/78$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون حلقه فوران (c) به صورت دو تایی در $\delta 6/18$ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی $z=3$ ؛ پروتون حلقه فوران

(d) به صورت چند تایی در $\delta 6/39-6/39$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های NH_2 (e) به صورت یکتایی در $\delta 6/96$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون حلقه فوران (f) به صورت دو تایی در $\delta 7/54$ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی $j=9/0$ و پروتون NH حلقه (g) به صورت یکتایی در $\delta 12/17$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۳).

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است پیک‌هایی در نواحی $156/1$ و $161/9$ ظاهر شده است (طیف شماره ۱۴).

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(N,N-دی‌متیل آمینو-فنیل)-۱-۴-دی‌هیدروپیرانو[۲،۳-c]پیرازول (۳۷e)



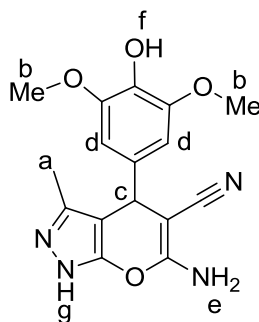
در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه در 3200 cm^{-1} و 3410 cm^{-1} جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}\equiv\text{N}$ گروه CN در 2190 cm^{-1} می‌باشد. جذب کششی پیوند $\text{N}=\text{C}$ در 1640 cm^{-1} جذب مربوط به ارتعاشات کششی حلقه آروماتیک در $1492-1600\text{ cm}^{-1}$ جذب کششی پیوند C-N در 1390 cm^{-1} و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در 1050 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۱۵).

در طیف ^1H NMR این ترکیب در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در $\delta 1/8$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های گروه NMe_2 (b) به

صورت یکتایی در $\delta 2/87$ با سطح زیر پیک شش پروتون، پروتون CH حلقه پیرانو (c) به صورت یکتایی در $\delta 4/46$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک (d) به صورت دو تایی در $\delta 6/67$ با سطح زیر پیک دو پروتون با شکافتگی $j=8/4$ ، پروتون‌های NH_2 (e) به صورت یکتایی در $\delta 6/77$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های حلقه آروماتیک (f) به صورت دو تایی در $\delta 6/97$ با سطح زیر پیک دو پروتون، با شکافتگی $j=8/4$ می‌باشد. پروتون NH حلقه (g) به صورت یکتایی در $\delta 12/05$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۶).

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال $DMSO-d_6$ گرفته شده است پیک‌هایی در نواحی $10/2$ ، $35/8$ ، $58/4$ ، $98/6$ ، $112/7$ ، $121/4$ ، $128/4$ ، $132/5$ ، $132/7$ ، $135/9$ ، $149/7$ ، $155/2$ ، $160/9$ ظاهر شده که نشان دهنده ۱۳ کربن متفاوت است (طیف شماره ۱۷).

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۴-هیدروکسی-۳-دی‌متوکسی-فنیل)-۱-دی‌هیدروپیرانو[۲،۳-c]پیرازول (۳۷f)

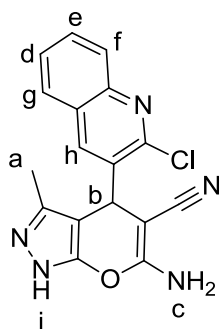


در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه در 3206 و 3400 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $C\equiv N$ گروه CN در 2200 cm^{-1} می‌باشد. جذب کششی پیوند $N=C$ در 1635 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاشات کششی حلقه آروماتیک در $1600-1490$ cm^{-1} و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در 1101 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۱۸).

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در $\delta 1/85$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متوکسی (b) به صورت یکتایی در $\delta 3/81$ با سطح زیر پیک شش پروتون، پروتون CH حلقه پیرانو (c) به صورت یکتایی در $\delta 4/52$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه آروماتیک (d) به صورت یکتایی در $\delta 6/42$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های NH_2 (e) به صورت یکتایی در $\delta 6/84$ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون OH (f) به صورت یکتایی در $\delta 8/28$ با سطح زیر پیک یک پروتون و در نهایت پروتون NH حلقه (g) به صورت یکتایی در $\delta 12/08$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۹).

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است پیک‌هایی در نواحی $9/8$ ، $36/2$ ، $55/9$ ، $57/3$ ، $97/6$ ، $104/8$ ، $120/8$ ، $134/3$ ، $134/4$ ، $135/6$ ، $147/7$ ، $147/8$ و $154/6$ ظاهر شده است (طیف شماره ۲۰).

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۲-کلروکینولین-۳-ایل)-۱،۴-دی-هیدروپیرانو [c-۲،۳] پیرازول (۳۷g)



در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند N-H گروه NH_2 به صورت دو شاخه در 3290 cm^{-1} و 3400 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}\equiv\text{N}$ گروه CN در 2202 cm^{-1} می‌باشد. جذب کششی پیوند $\text{N}=\text{C}$ در 1645 cm^{-1} ، جذب مربوط به ارتعاشات کششی

حلقه آروماتیک در $1610-1490\text{ cm}^{-1}$ و در نهایت جذب کششی پیوند C-O در 1100 cm^{-1} مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۲۱)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل (a) به صورت یکتایی در $\delta 1/79$ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون CH حلقه پیرانو (b) به صورت یکتایی در $\delta 5/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های NH_2 (c) به صورت یکتایی در $\delta 7/11$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون حلقه کینولین (d) به صورت چندتایی در $\delta 7/63-7/68$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون حلقه کینولین (e) به صورت چندتایی در $\delta 7/79-7/84$ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون حلقه کینولین (f) به صورت دوتایی در $\delta 7/95$ با سطح زیر پیک یک پروتن با شکافتگی $j=8/4$ ، پروتون حلقه کینولین (g) به صورت دوتایی در $\delta 8/08$ با سطح زیر پیک یک پروتون با شکافتگی $j=8/4$ ، پروتون حلقه کینولین (h) به صورت یکتایی در $\delta 8/40$ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان داده شده است و در نهایت پروتون NH حلقه (i) به صورت یکتایی در $\delta 12/21$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۲۲ و ۲۳).

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO-d_6 گرفته شده است پیک‌هایی در نواحی $10/1$ ، $34/1$ ، $56/3$ ، $96/5$ ، $120/9$ ، $127/7$ ، $127/9$ ، $128/4$ ، $131/3$ ، $135/8$ ، $136/0$ ، $140/0$ ، $146/6$ ، $149/6$ و $155/5$ ظاهر شده است (طیف شماره ۲۴).

۲-۷- نتیجه گیری

مطالعه متون علمی شیمی نشان می‌دهد که به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی پیرانوپیرازول تحقیقات وسیعی بر روی آن‌ها انجام شده و در حال حاضر گروه‌هایی در این زمینه فعال می‌باشند در این کار پژوهشی با استفاده از کافئین به عنوان کاتالیزگر مشتقات ۶-آمینو-۵-سیانو دی‌هیدرو-پیرانو [۲،۳-*c*] پیرازول سنتز گردید که از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- تک‌ظرفی بودن واکنش، نیازی به جداسازی واسطه‌ها به صورت مرحله‌ای که موجب کاهش بهره واکنش می‌شود نیست.

۲- ساده و ملایم بودن شرایط واکنش

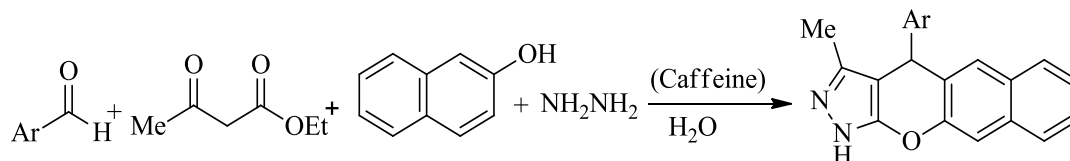
۳- استفاده از کافئین که به راحتی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

۴- استفاده از کاتالیزگر سازگار با محیط زیست

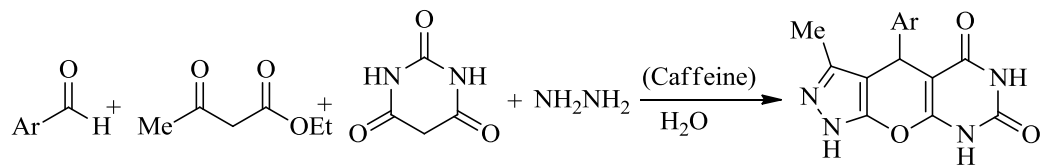
۲-۸- آینده نگری

با توجه به کارایی خوب کاتالیزگر کافئین در سنتز پیرانوپیرازول‌ها، می‌توان از این کاتالیزگر بازی در سنتز ترکیبات زیر استفاده کرد.

الف) سنتز مشتقات جدیدی از β -نفتول با استفاده از اتیل استواسات و بنزالدهید در حضور کاتالیزگر کافئین در حلال آب انجام خواهد شد.



ب) سنتز مشتقات جدید پیرازولو پیرانو پیریمیدین با استفاده از کافئین در حلال آب انجام خواهد شد.



فصل سوم

بخش تجربی

۳-۱- بخش تجربی

۳-۲- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای ($^1\text{H NMR}$) میدان 400MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه اصفهان و میدان 300MHz در دانشگاه فردوسی مشهد و دانشگاه شهید بهشتی تهران انجام شده است.

چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d) و چندتایی (m) مشخص شده اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 47 Shimadzu ثبت گردیده است. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد.

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

۳-۳- مواد اولیه

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

¹Across
²Mesck

۳-۴- تهیه مشتقات ۶-آمینو-۵-سیانودی هیدرو-پیرانو[۲،۳]-

c[پیرازول

کافئین (۰/۰۵mmol، ۰/۱۰ gr) به مخلوطی از آلدهید (۱mmol)، هیدرازین هیدرات (۱mmol) یا فنیل هیدرازین (۱mmol)، مالونونیتریل (۱mmol، ۰/۰۵۴ gr) و اتیل استواسات (۰/۱ mmol، ۰/۱۳gr) به همراه آب در دمای ۵۰°C اضافه شد. بعد از کامل شدن واکنش (TLC)، مخلوط واکنش صاف و رسوب حاصل در اتانول (۱۰ml) نوبلور شد.

دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-فنیل-۴،۱-دی هیدروپیرانو[۲،۳]-

c[پیرازول (۳۷a) (طیف شماره ۱ و ۲ و ۳ و ۴)

دمای ذوب: ۲۴۴-۲۴۵ زمان واکنش: ۳۰ دقیقه بهره واکنش: ۹۸٪

IR (KBr) ν : 3400, 3200, 2195, 1640, 1610, 1490, 1390, 1055 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.82 (s, 3H, CH₃), 4.63 (s, 1H, CH), 6.90 (s, 2H, NH₂), 7.20-7.25 (m, 2H, HAr), 7.26-7.28 (m, 1H, HAr), 7.34-7.38 (m, 2H, HAr), 12.13 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 9.7, 36.1, 57.1, 97.6, 120.7, 126.7, 127.4, 128.4, 135.5, 144.4, 154.7, 160.8 ppm.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۲-کلروفنیل)-۱-دی-۴-دی-
هیدروپیرانو[۳,۲-c]پیرازول (۳۷b) (طیف شماره ۵ و ۶ و ۷ و ۸)

دمای ذوب: ۱۴۸-۱۵۰ زمان واکنش: ۹۰ دقیقه بهره واکنش: ۷۳٪

IR (KBr) ν : 3420, 3200, 2192, 1635, 1600, 1490, 1390, 1054 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.85 (s, 3H, CH₃), 5.16 (s, 1H, CH), 7.03 (s, 2H, NH₂), 7.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, HAr), 7.33-7.43 (m, 2H, HAr), 7.50 (dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1H, HAr), 12.21 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 9.8, 34.19, 56.3, 96.8, 120.3, 127.7, 128.5, 129.4, 130.6, 131.9, 135.3, 140.8, 154.9, 162.2 ppm

.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۲,۳-تری متوکسی-فنیل)-۱-دی-۴-دی-
هیدروپیرانو[۳,۲-c]پیرازول (۳۷c) (طیف شماره ۹ و ۱۰ و ۱۱)

دمای ذوب: ۲۲۴-۲۲۵ زمان واکنش: ۳۰ دقیقه بهره واکنش: ۸۳٪

IR (KBr) ν : 3392, 3210, 2192, 1641, 1600, 1491, 1100 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.80 (s, 3H, CH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.74 (s, 1H, CH), 6.75-6.79 (m, 4H, HAr, NH₂), 12.01 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ ppm: 9.9, 31.0, 56.1, 57.3, 60.6, 61.3, 98.4, 108.4, 121.5, 123.8, 130.1, 135.5, 141.9, 151.5, 152.5, 155.4, 161.4 ppm.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(فوران-۲-ایل)-۴،۱-دی-هیدروپیرانو[۲،۳-c]پیرازول (۳۷d) (طیف شماره ۱۲ و ۱۳ و ۱۴)

دمای ذوب: ۲۲۷-۲۲۵ زمان واکنش: ۴۵ دقیقه بهره واکنش: ۹۵٪

IR (KBr) ν : 3390, 2200, 1640, 1600, 1100 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.98 (s, 3H, CH_3), 4.78 (s, 1H, CH), 6.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H, HAr), 6.37-6.39 (d, 1H, HAr), 6.96 (s, 2H, NH_2), 7.54 (t, J = 0.9 Hz, 1H, HAr), 12.17 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 10.0, 30.2, 54.4, 95.5, 106.1, 110.7, 121.0, 136.1, 136.3, 142.7, 155.2, 156.1, 161.9 ppm.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(N,N-دی‌متیل آمینو-فیل)-۴،۱-دی‌هیدروپیرانو[۲،۳-c]پیرازول (۳۷e) (طیف شماره ۱۵ و ۱۶ و ۱۷)

دمای ذوب: ۲۲۲-۲۲۰ زمان واکنش: ۱۲۰ دقیقه بهره واکنش: ۷۰٪

IR (KBr) ν : 3410, 3200, 2190, 1640, 1600, 1492, 1390, 1050 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.80 (s, 3H, CH_3), 2.87 (s, 6H, NMe_2), 4.46 (s, 1H, CH), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H, HAr), 6.77 (s, 2H, NH_2), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H, HAr), 12.05 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 10.2, 35.8, 58.4, 98.6, 112.7, 121.4, 128.4, 132.5, 132.7, 135.9, 149.7, 155.2, 160.9 ppm.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۴-هیدروکسی-۵،۳-دی‌متوکسی-
فنیل)-۴،۱-دی‌هیدروپیرانو[۳،۲-c]پیرازول (۳۷f) (طیف شماره ۱۸ و ۱۹
(۲۰)

دمای ذوب: ۲۱۴-۲۱۲ زمان واکنش: ۹۰ دقیقه بهره واکنش: ۷۵٪

IR (KBr) v: 3400, 3200, 2200, 1635, 1600, 1490, 1101 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.85 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 4.52 (s, 1H, CH), 6.42 (s, 2H, HAr), 6.84 (s, 2H, NH₂), 8.28 (s, 1H, OH), 12.08 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ: 9.8, 36.2, 55.9, 57.3, 97.6, 104.8, 120.8, 134.3, 134.4, 135.6, 147.7, 147.8, 154.6, 160.7 ppm.

۶-آمینو-۵-سیانو-۳-متیل-۴-(۲-کلروکینولین-۳-ایل)-۴،۱-دی-
هیدروپیرانو[۳،۲-c]پیرازول-۵-کربونیتریل (۳۷g) (طیف شماره ۲۱ و ۲۲
(۲۴ و ۲۳)

دمای ذوب: ۲۳۸-۲۳۵ زمان واکنش: ۲۰ دقیقه بهره واکنش: ۸۴٪

IR (KBr) v: 3400, 3290, 2202, 1645, 1610, 1490, 1100 cm⁻¹.

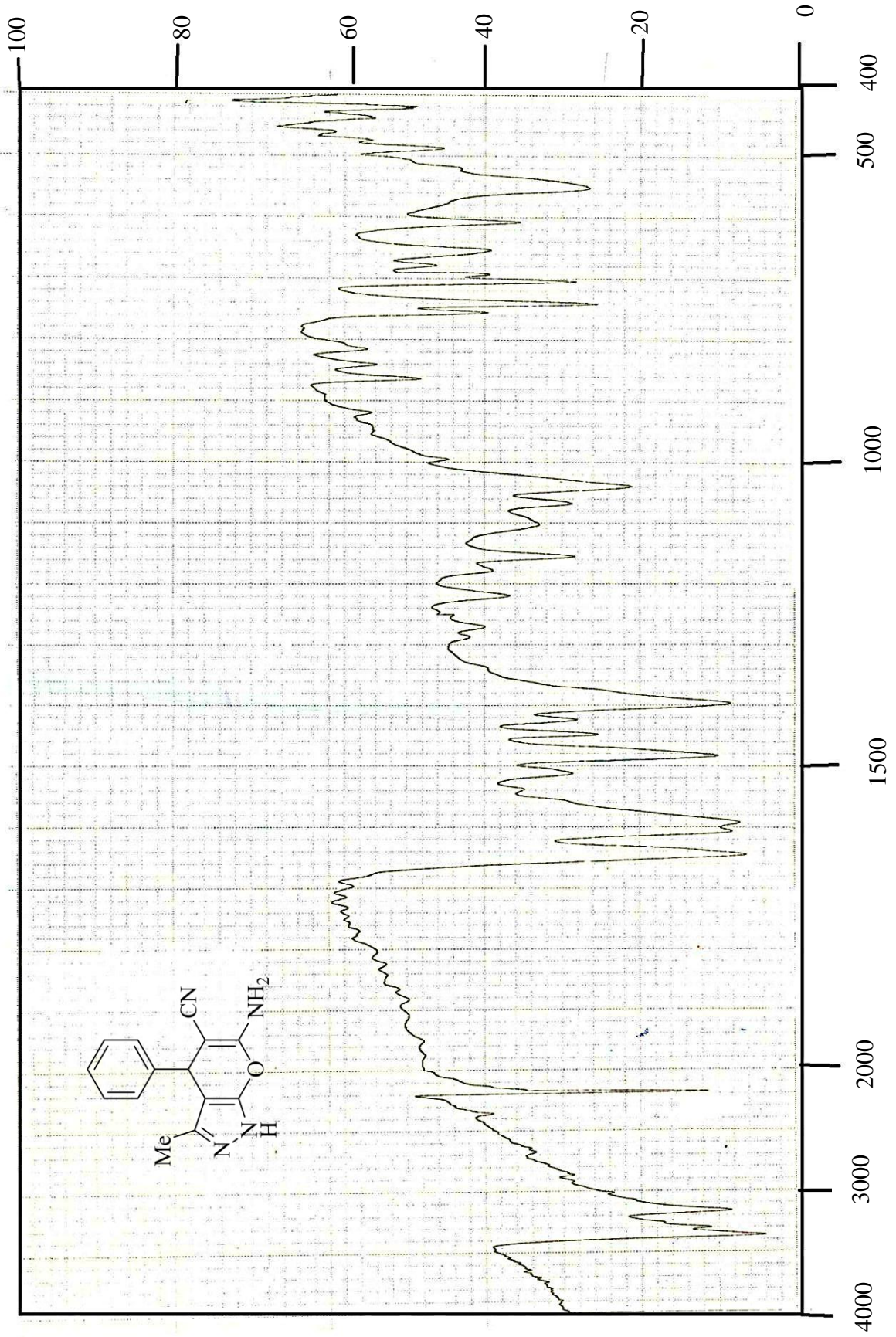
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.79 (s, 3H, CH₃), 5.21 (s, 1H, CH), 7.11 (s, 2H, NH₂), 7.63-7.68 (m, 1H, HAr), 7.79-7.84 (m, 1H, HAr), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, HAr), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, HAr), 8.40 (s, 1H, HAr), 12.21 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ: 10.1, 34.1, 56.3, 96.5, 120.9, 127.7, 127.9, 128.4, 131.3, 135.8, 136.0, 140.0, 146.6, 149.6, 155.5, 161.9 ppm.

مراجع

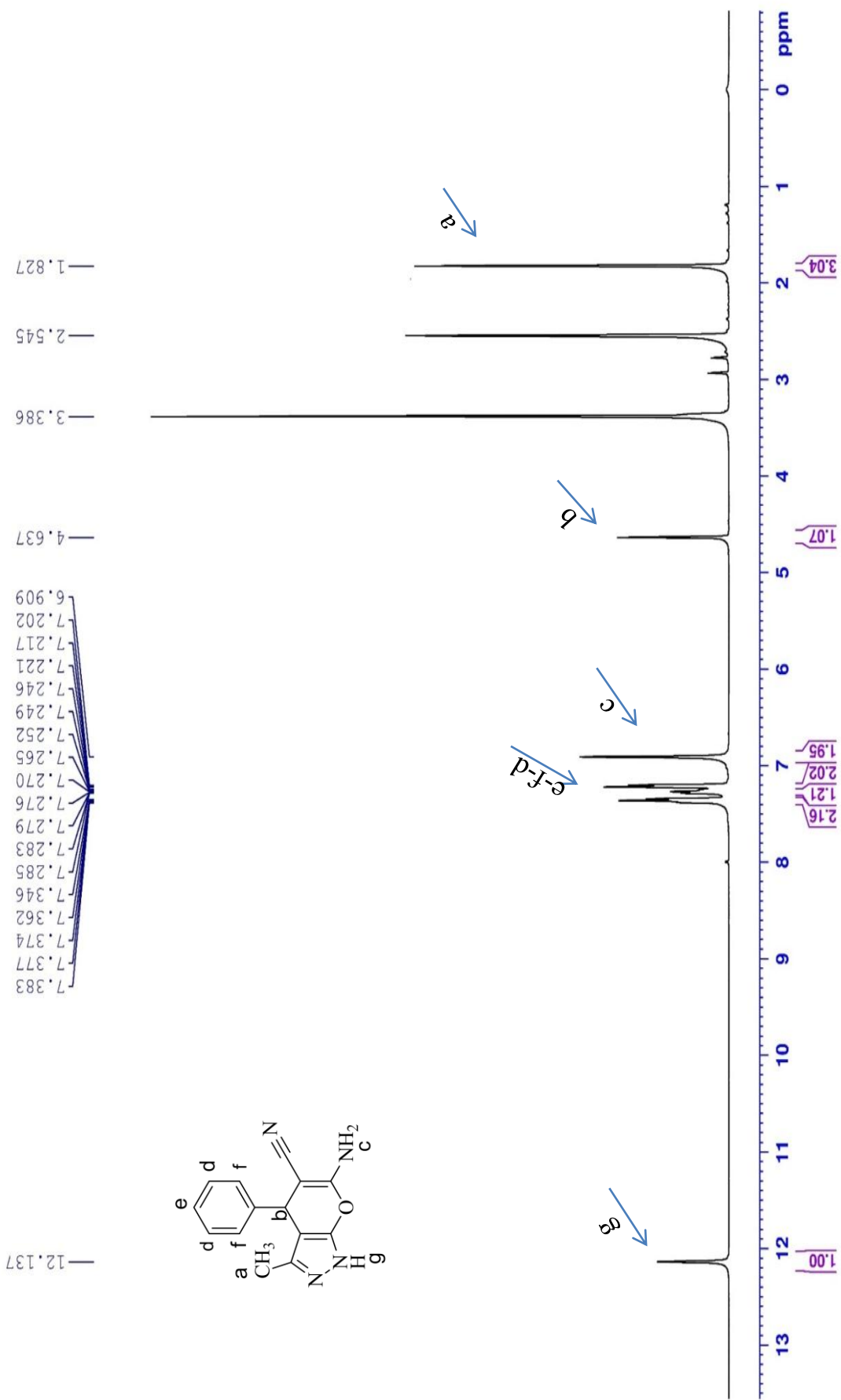
- [1] Barone, J; Roberts, H. *Food Chem. Toxicol.* **1996**, *34*, 119.
- [2] Dabiri, M; Salehi,P; Otokesh, S; Baghbanzadeh, M; Kozehgary, Gh. *Tetrahedron lett.* **2005**, *46*, 6123.
- [3] Elfahham, H; Abdel-Galil, F; Ibraheim, Y; Elnagdi, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 667.
- [4] Shestopalov, M; Yakubov, A; Tsyganov, D; Emal yanova, M; Nesterov, V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, *38*,1345.
- [5] Shestopalov, A; Emeliyanova, Y; Shestopalov, A; Rodinovskaya, L; Niazimbetova, Z; Evans, D. *Organic lett.* **2002**, *4*, 423.
- [6] Babaie, M; Sheibani, H. *Arabian Journal of Chemistry.* **2011**, *4*, 159.
- [7] Guo, Y; An, Z; Mo, L; Yang, S; Liu, H; Wang, S; Zhang, Z. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 9931.
- [8] Abd El Aleem, M; El-Remaily; A. *Tetrahedron.* **2014**,*70* , 2971.
- [9] Tamaddon, F; Alizade, M. *Tetrahedron lett.* **2014**, *55* , 3588.
- [10] Wu, M; Feng, Q; Dehui, W; Ma, J. *Synthetic. Comm.* **2013**, *43*, 1721.
- [11] Guo, Sh; Wang, Sh; Li, J. *Synthetic. Comm.* **2007**, *37*, 2111.
- [12] Moshtaghi Zonouz, A; Eskandari, I; Khavasi, H. *Tetrahedron lett.* **2012**, *53*, 5519.
- [13] Azzam, S; Pasha, M. A. *Tetrahedron lett.* **2012**, *53*, 6834.
- [14] Chavan, H; Babar, S; Hoval, R; Bandgar, B. *Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3965.
- [15] Azarifar, D; Khatami, S; Zolfigol, M; Nejat-Yami, R. *J. Iran Chem. Soc.* **2014**, *11*, 1223.
- [16] Tayade, Y; Padv, S; Wagh, Y; Dalal, D. *Tetrahedron lett.* **2015**, *56*, 2441.
- [17] Sanjai, P; Pradhan, K; Ghosh, S; De, S; Asish R, D. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 6088.
- [18] Kolokol, G; Krivokolysko, S; Dyachenko, V; Litvinov, V. *Chem. Heterocycl Comp.* **1999**, *35*, 10.
- [19] Junhua, L; Daming, D. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 418.

ضمانہ

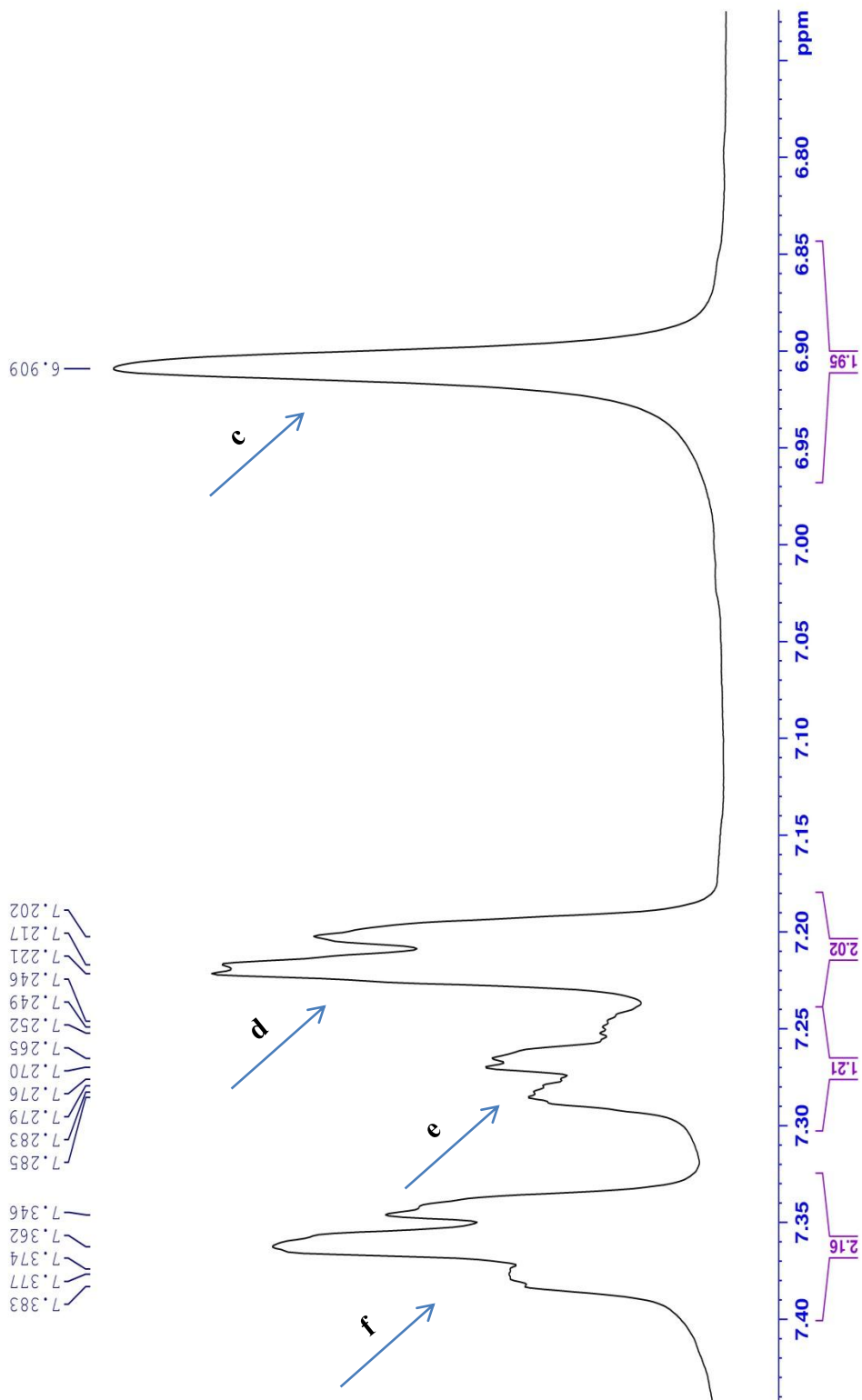


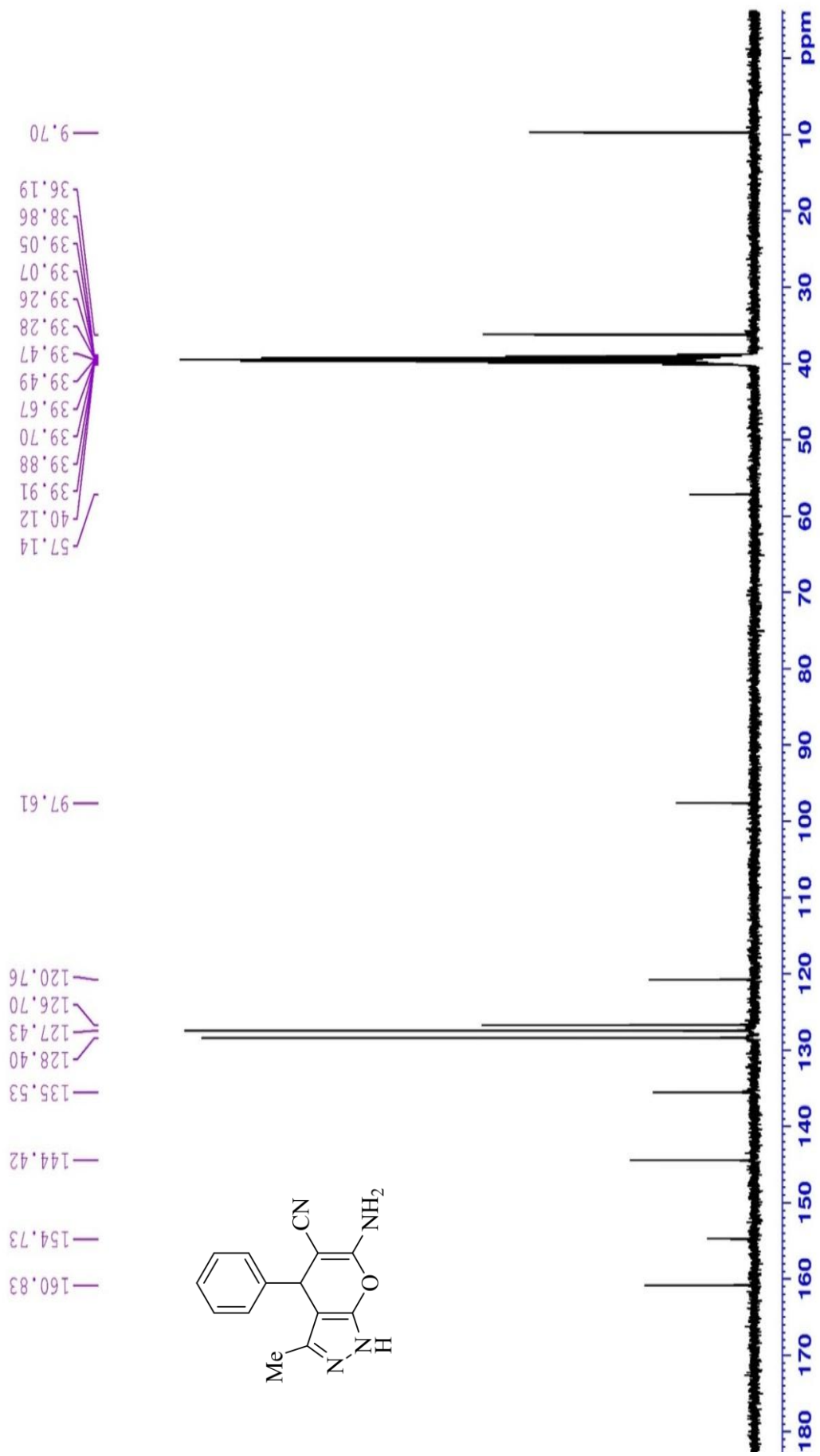
طیف (شماره ۱): طیف IR ترکیب شماره (۳۷a)

طیف (شماره ۲): طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره (۳۷a) در حلال DMSO-d_6

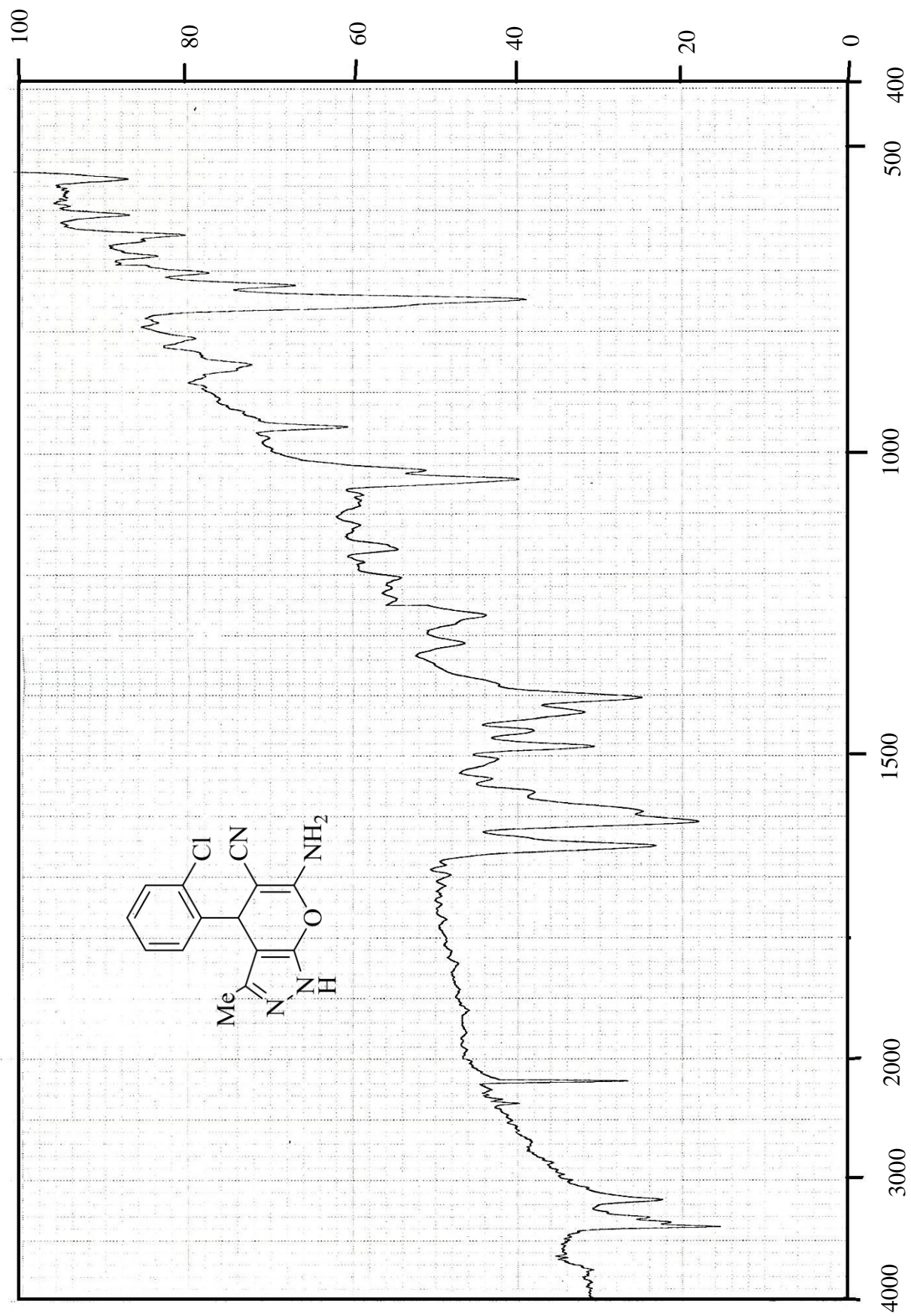


طیف (شماره ۳): طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۳۷a) در حلال DMSO-d₆



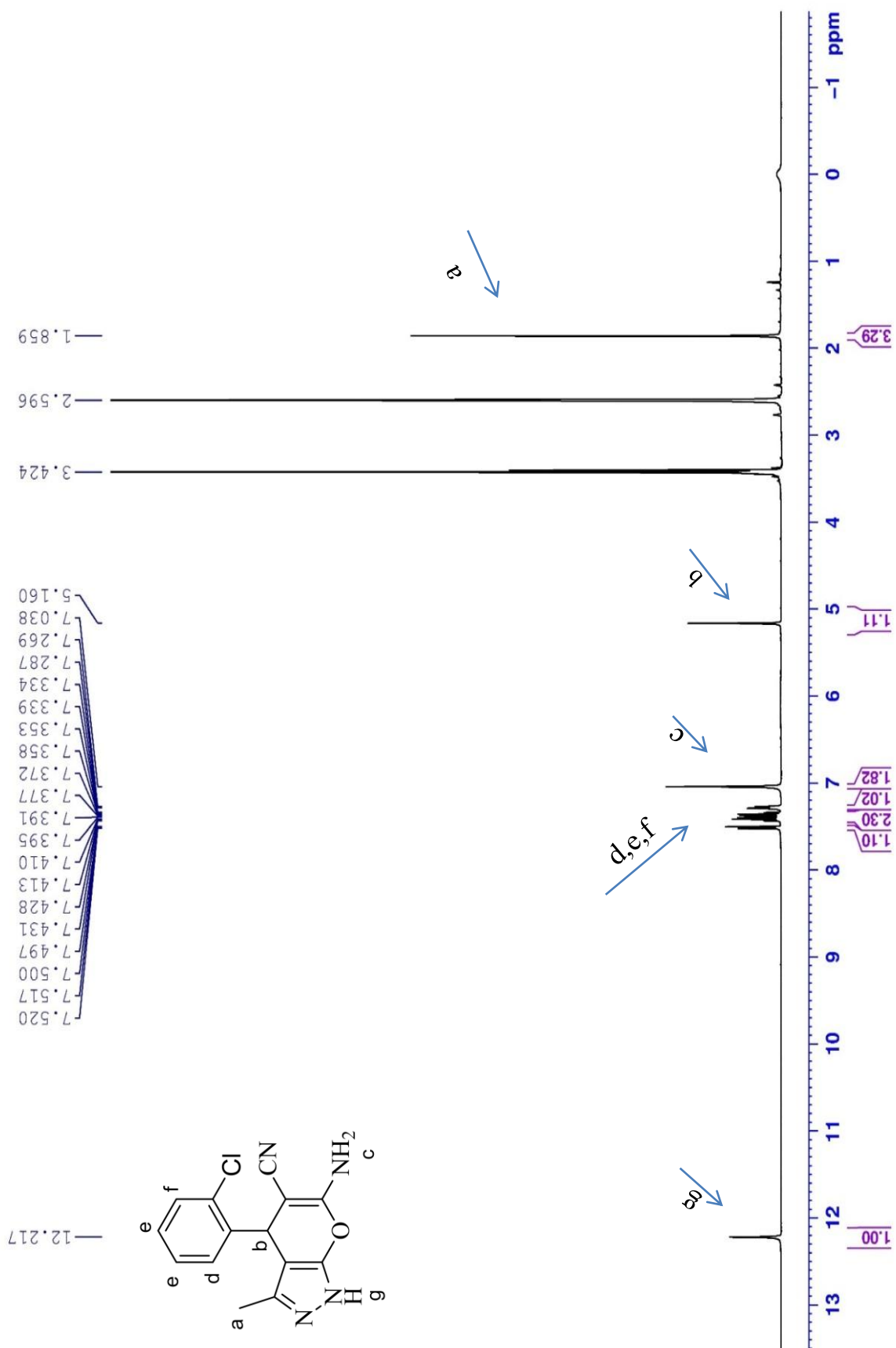


طیف (شماره ۴): طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره ۳۷a) در حلال DMSO-d_6

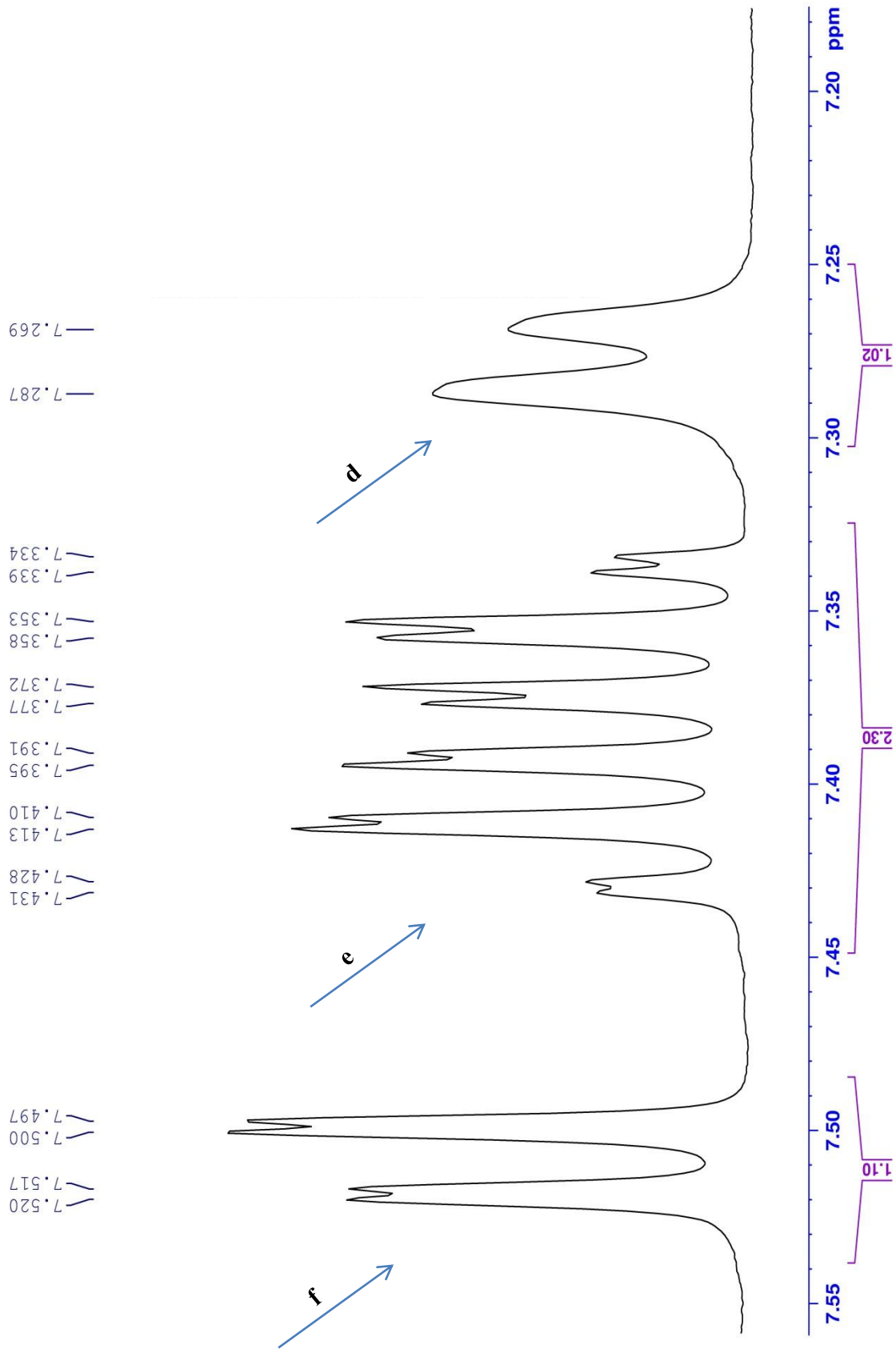


طیف (شماره ۵): طیف IR ترکیب شماره (۳۷b)

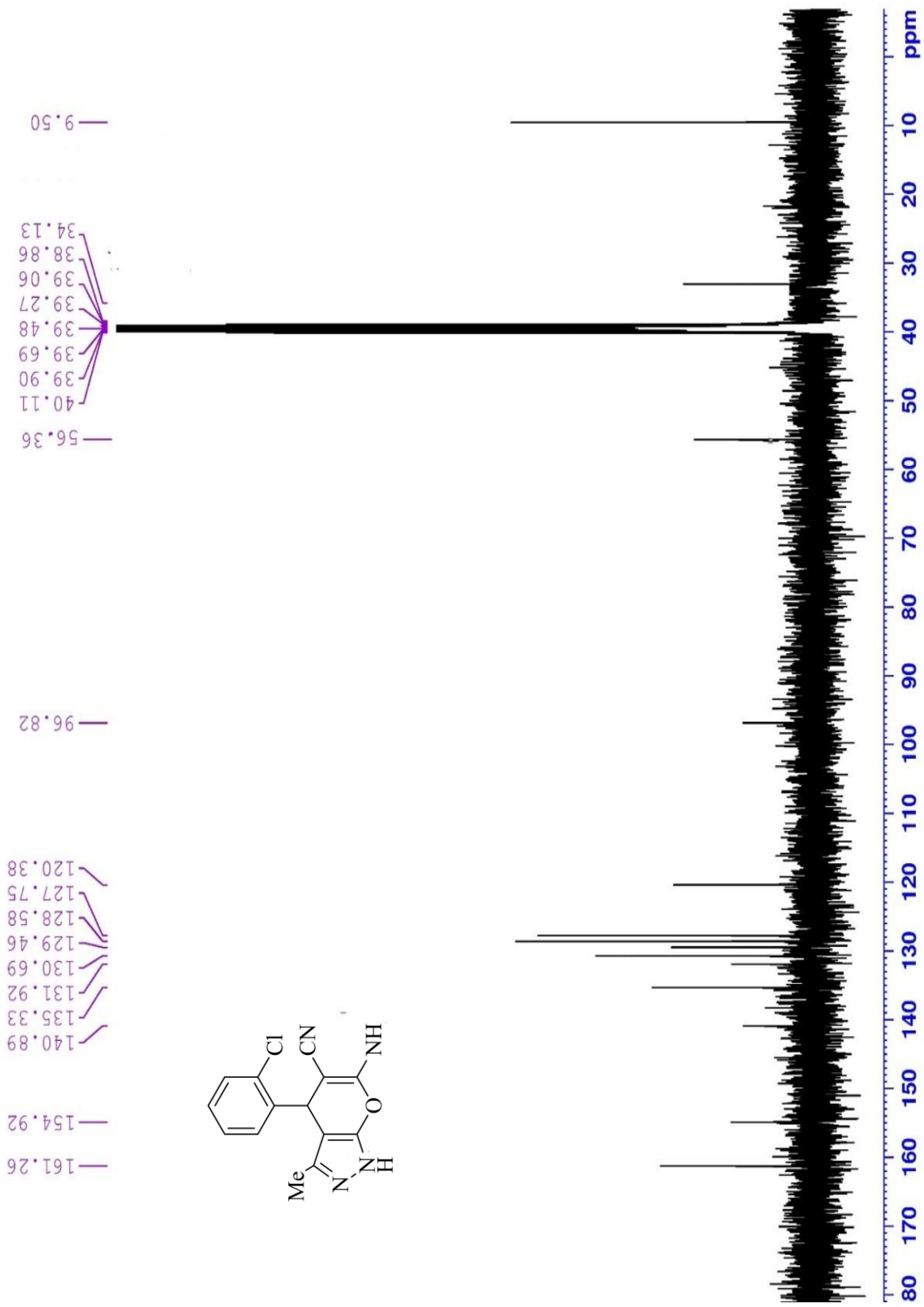
طیف (شماره ۶): طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۳۷b) در حلال DMSO-d_6

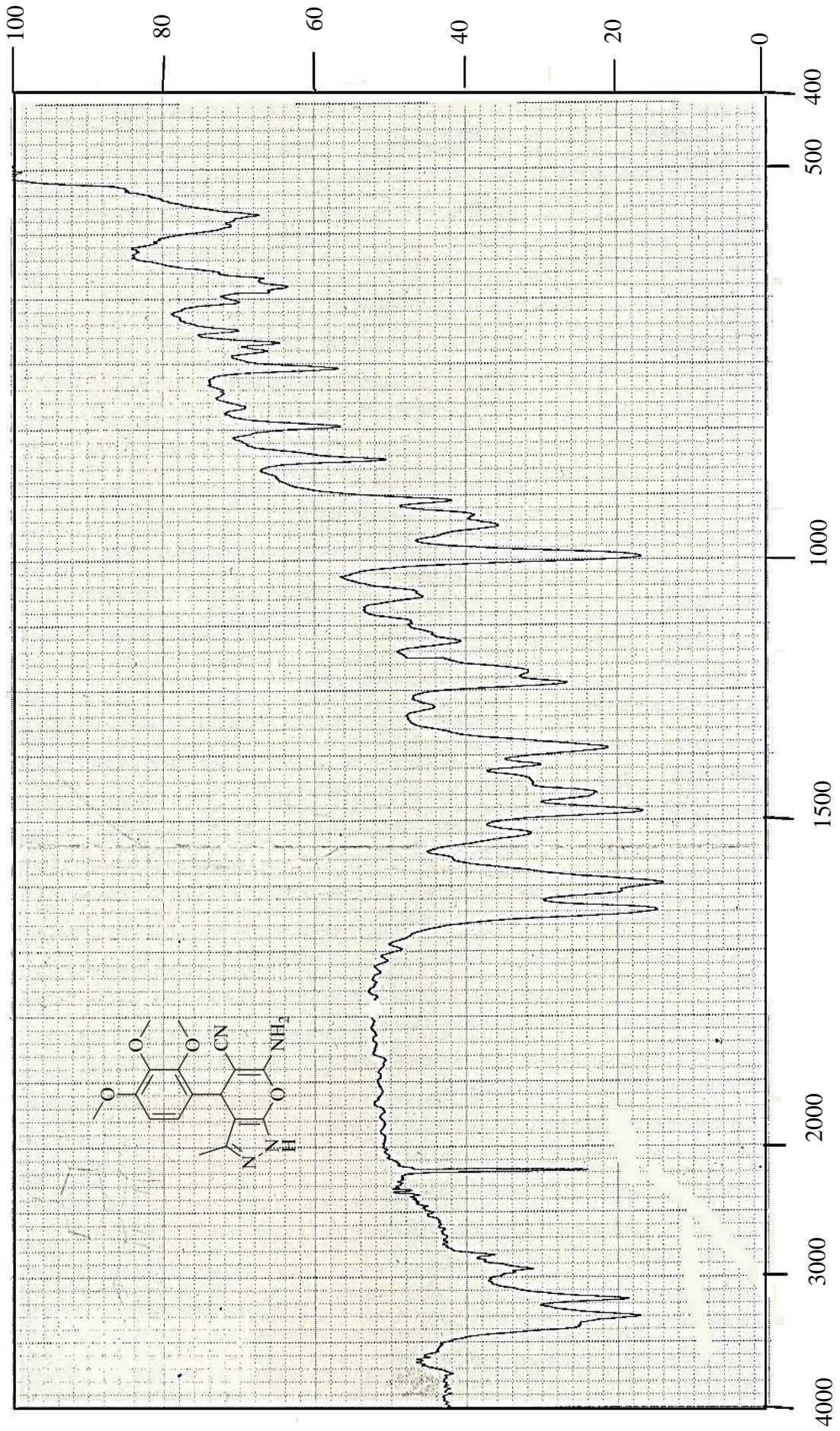


طیف (شماره ۷): طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۳۷b) در حلال DMSO-d_6

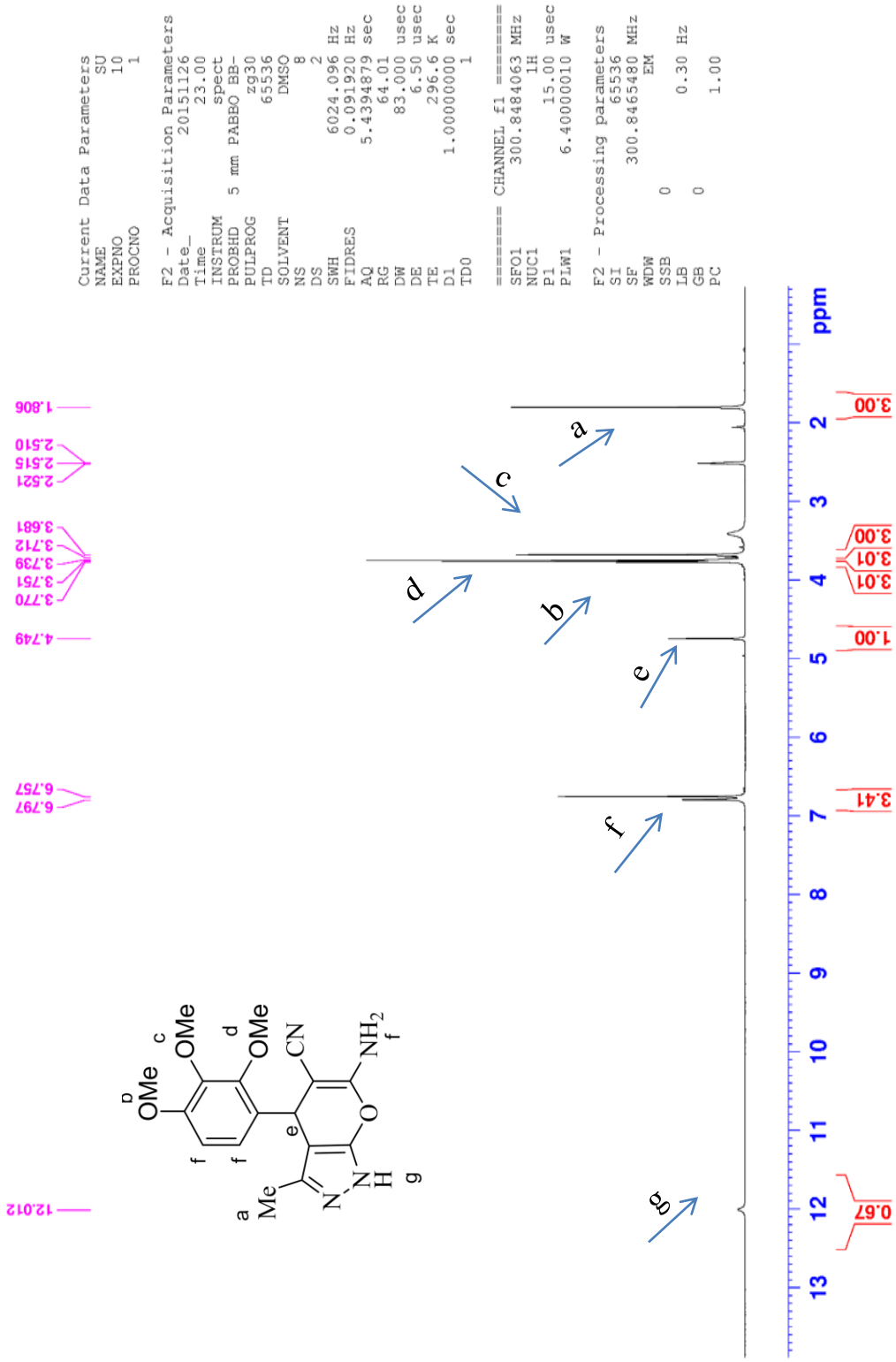


طیف (شماره ۸): طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۳۷b) در حلال DMSO-d_6

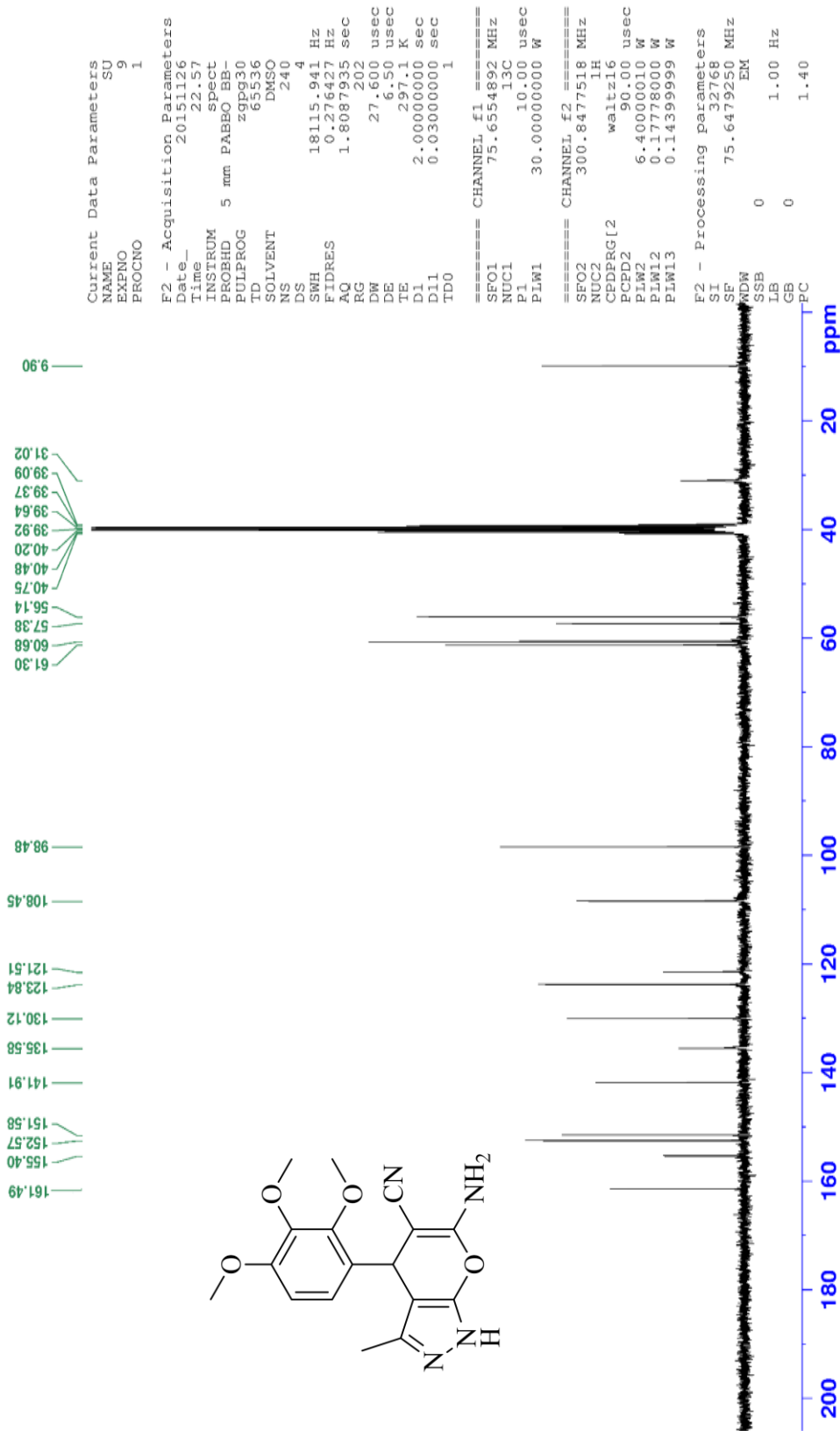




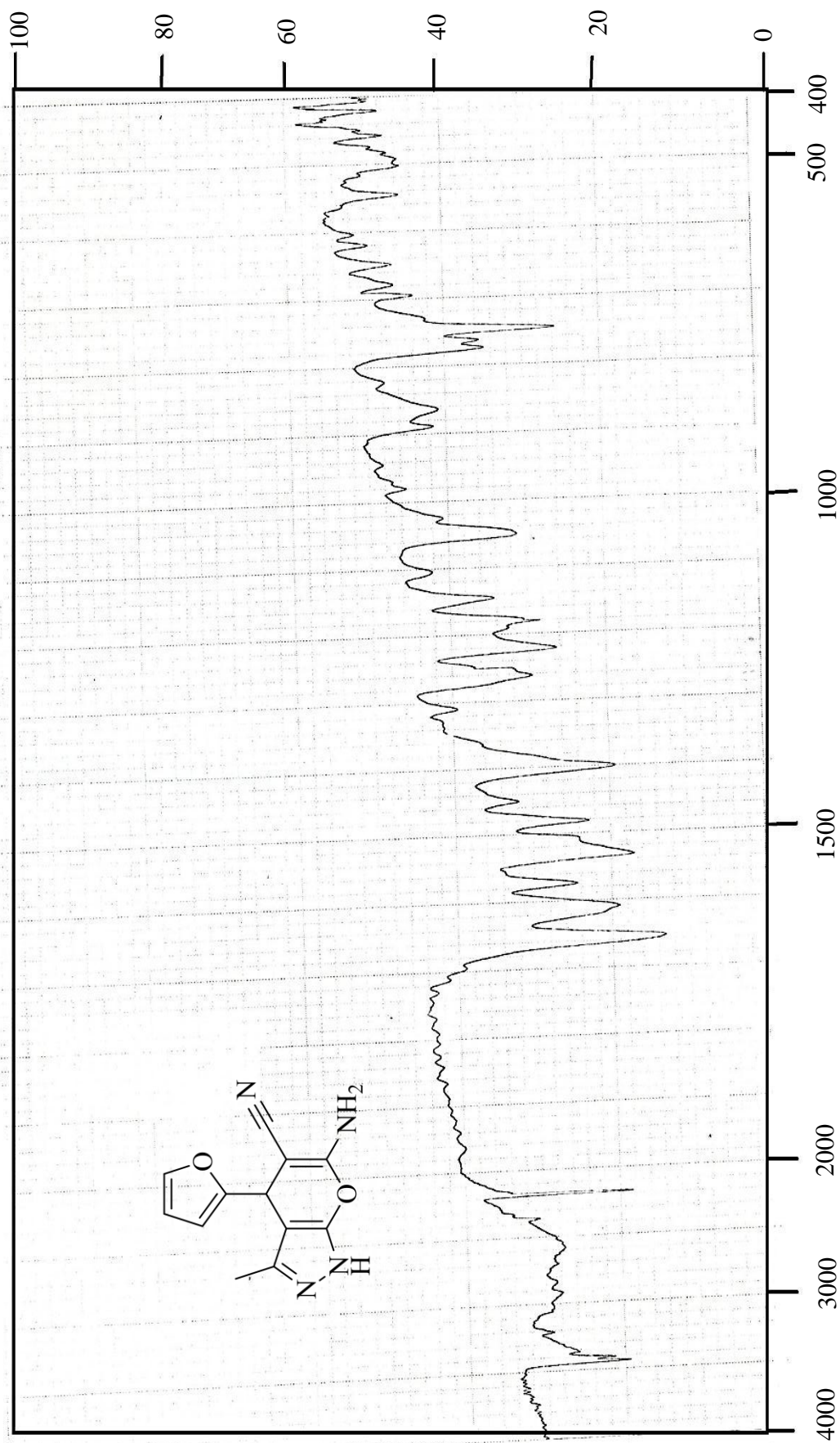
طیف (شماره ۹): طیف IR ترکیب شماره (۳۷c)



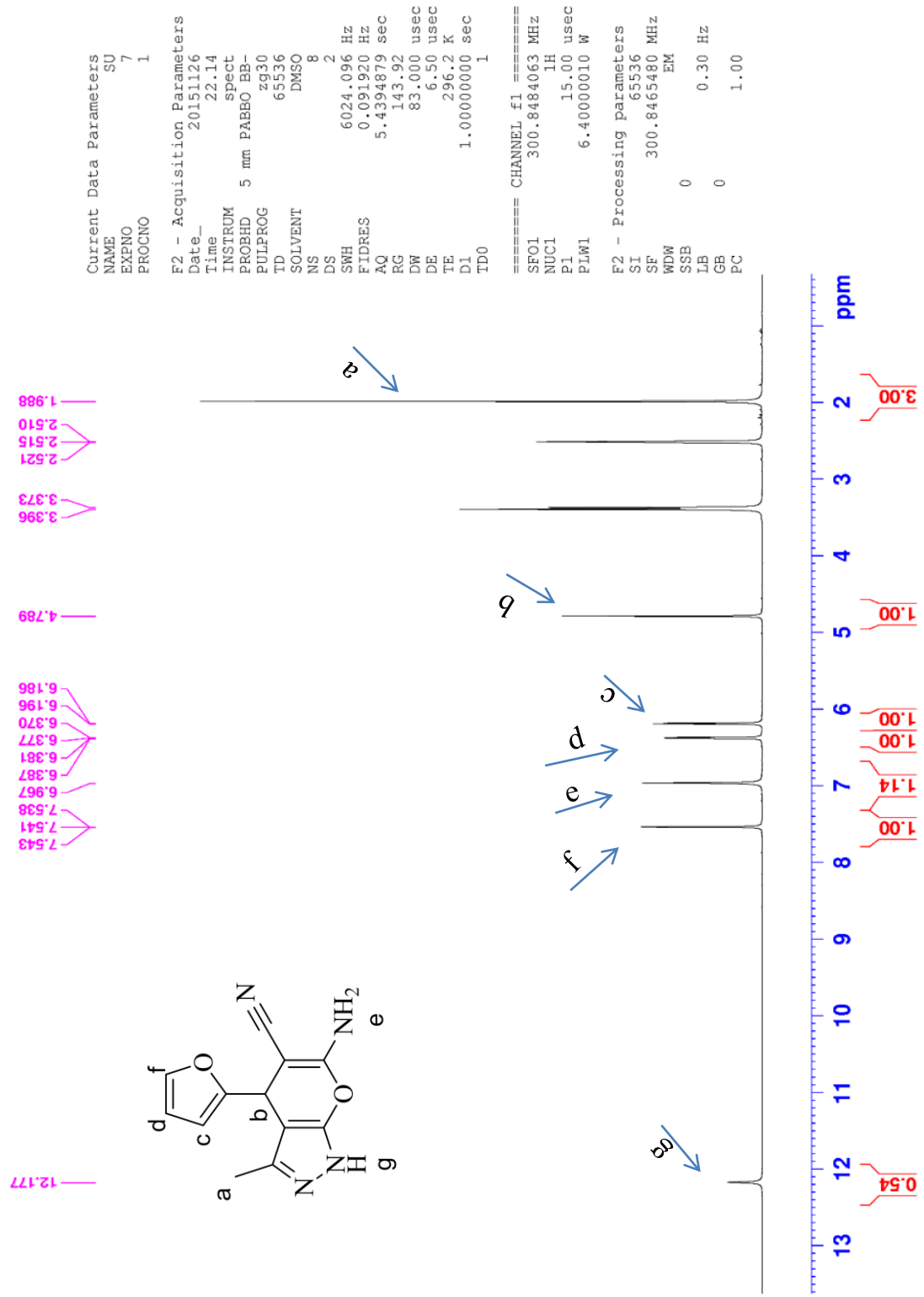
طیف (شماره ۱۰): طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۳۷c) در حلال DMSO-d₆



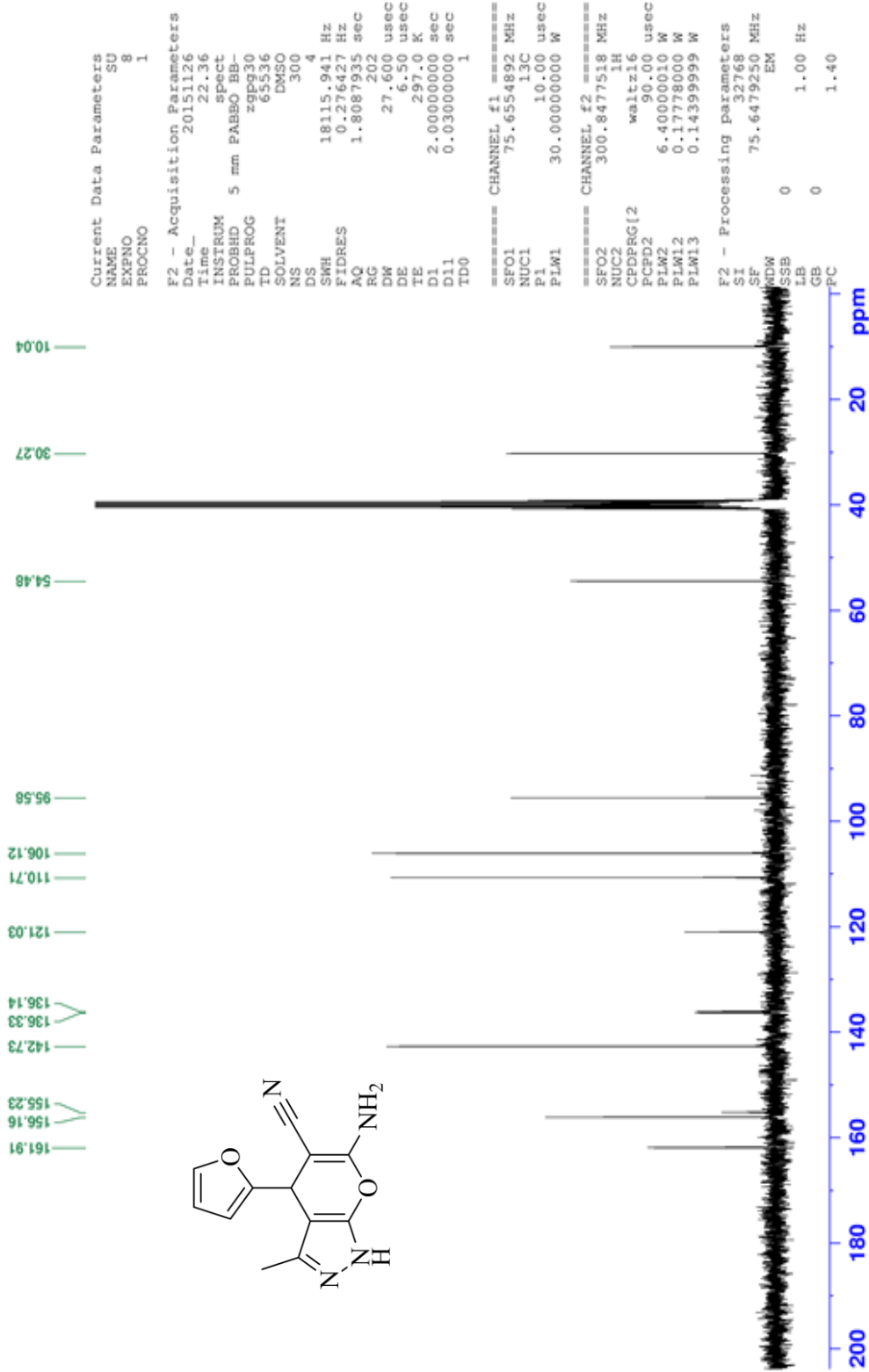
طیف (شماره ۱) : طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۳۷c) در حلال DMSO-d_6



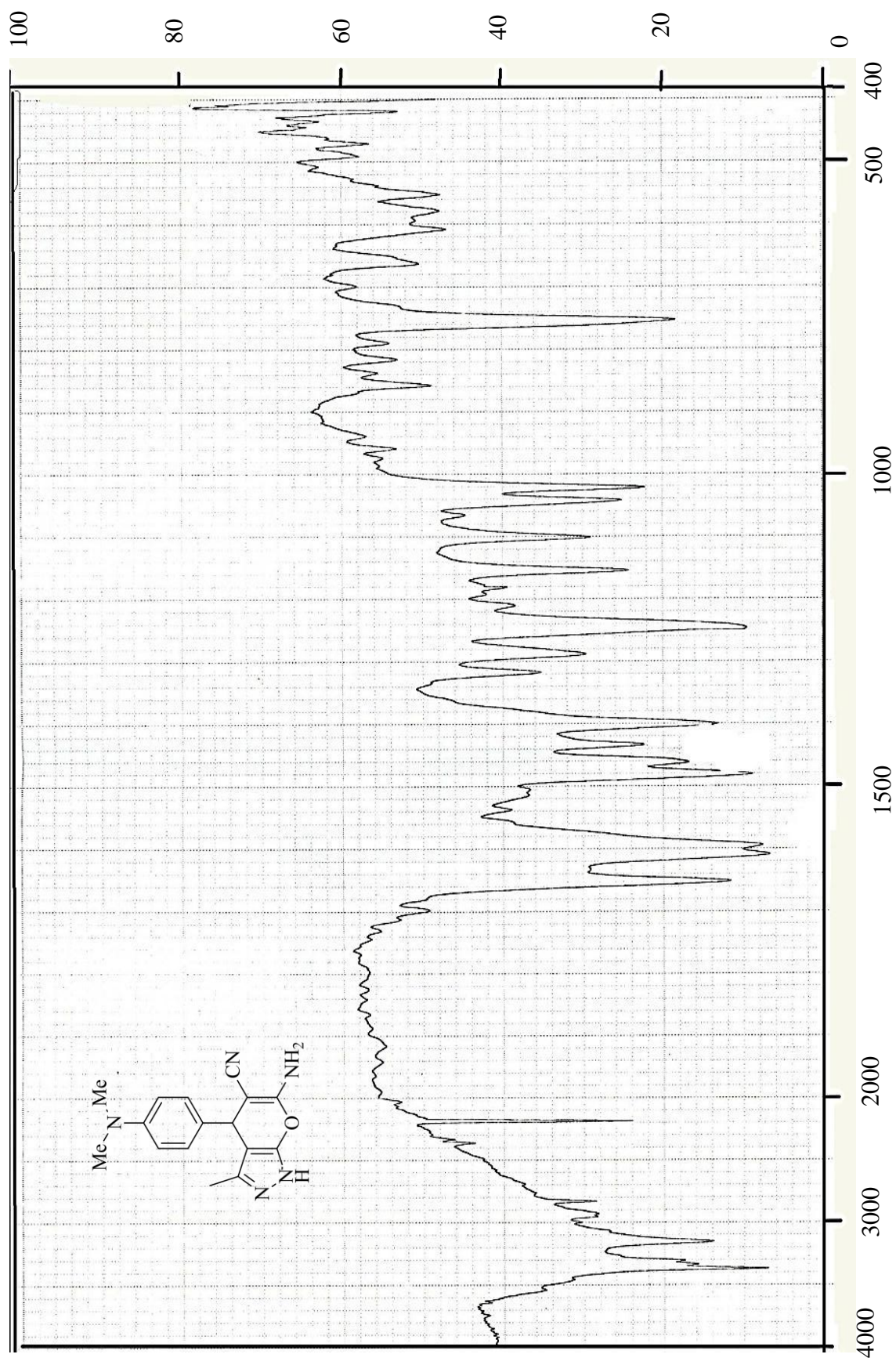
طیف (شماره ۱۲): طیف IR ترکیب شماره (۳۷d)



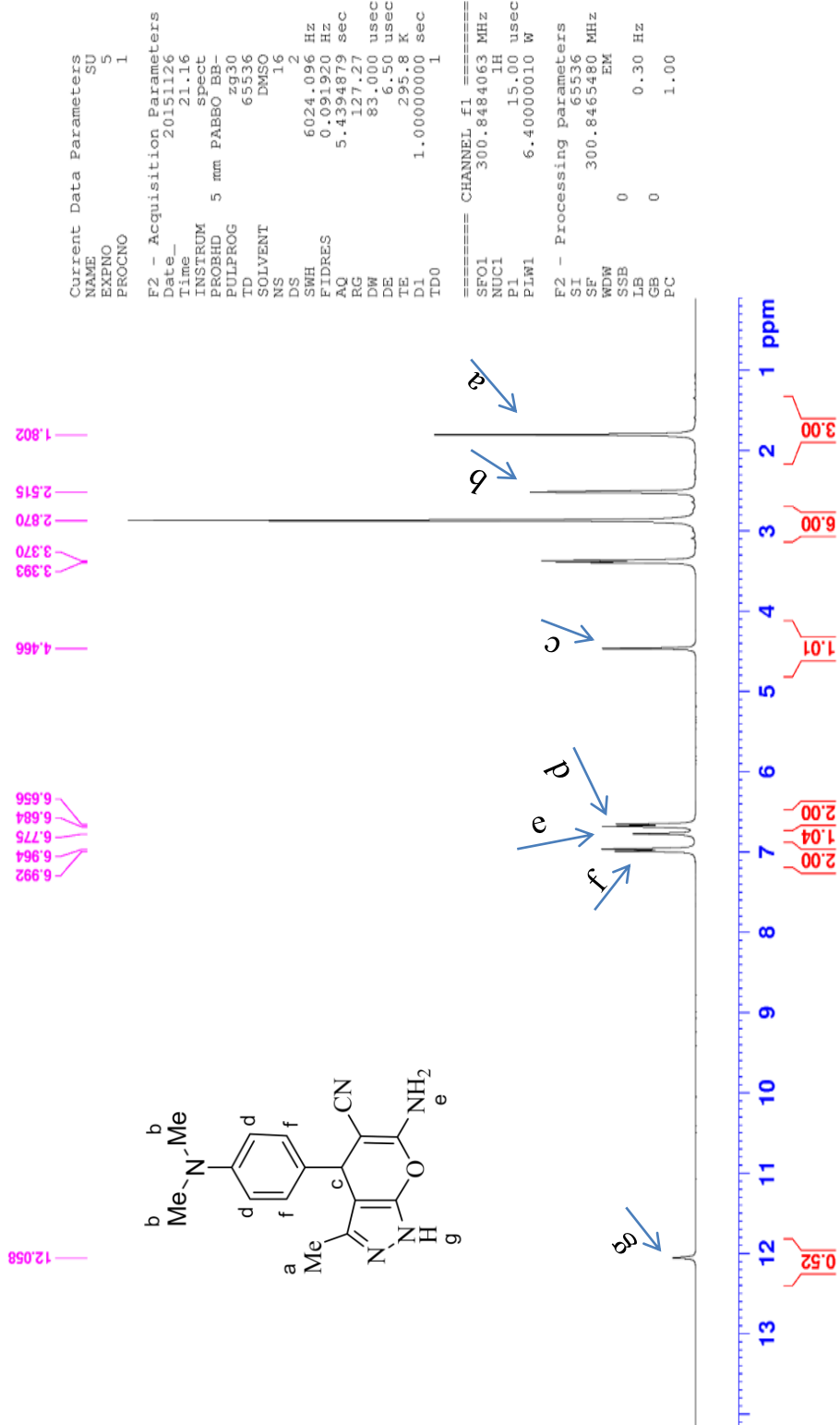
طیف (شماره ۱۳): طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۳۷d) در حلال DMSO-d₆



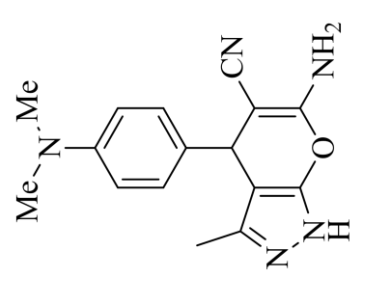
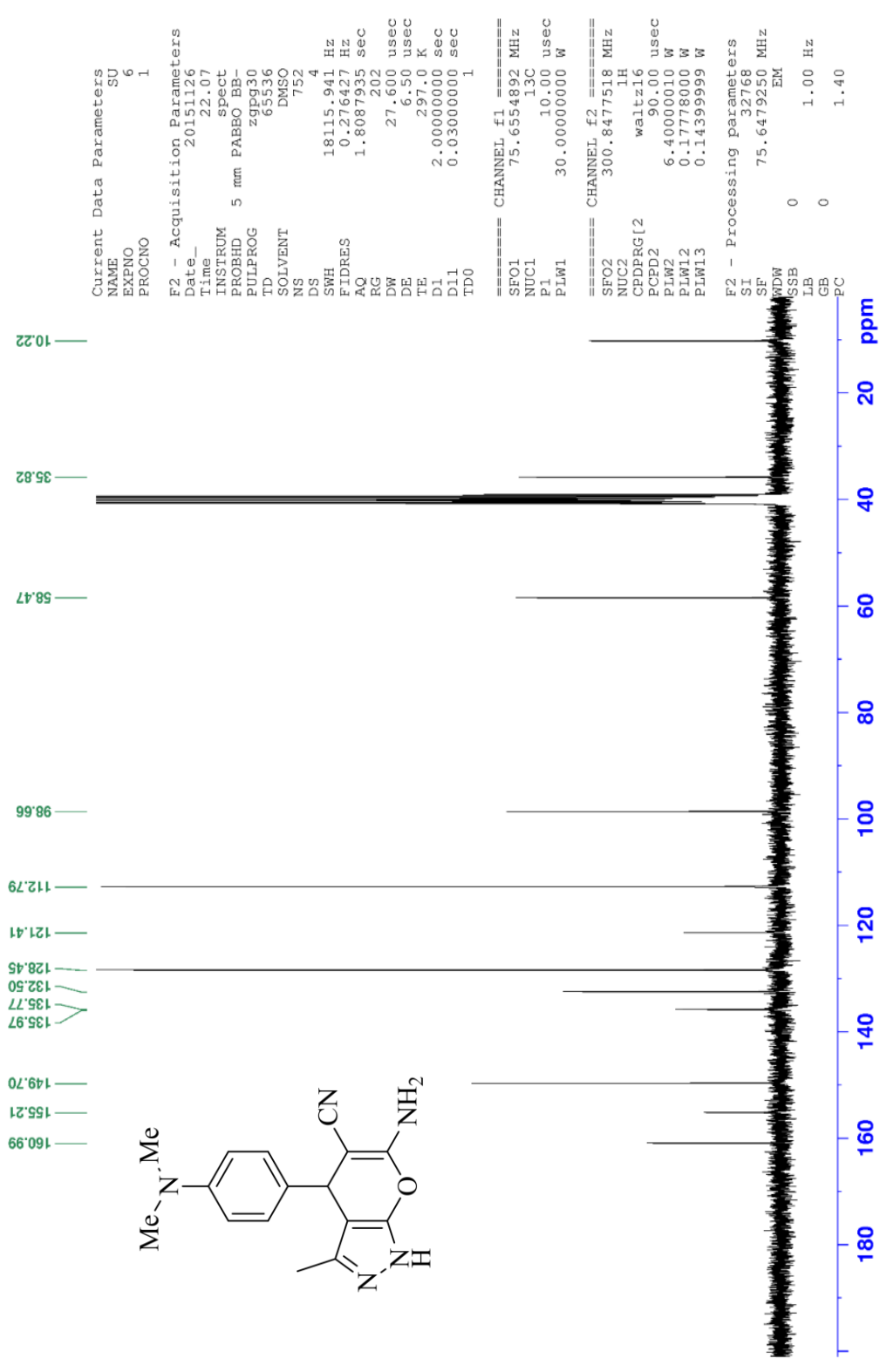
طیف (شماره ۱۴): طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۳۷d) در حلال DMSO-d_6



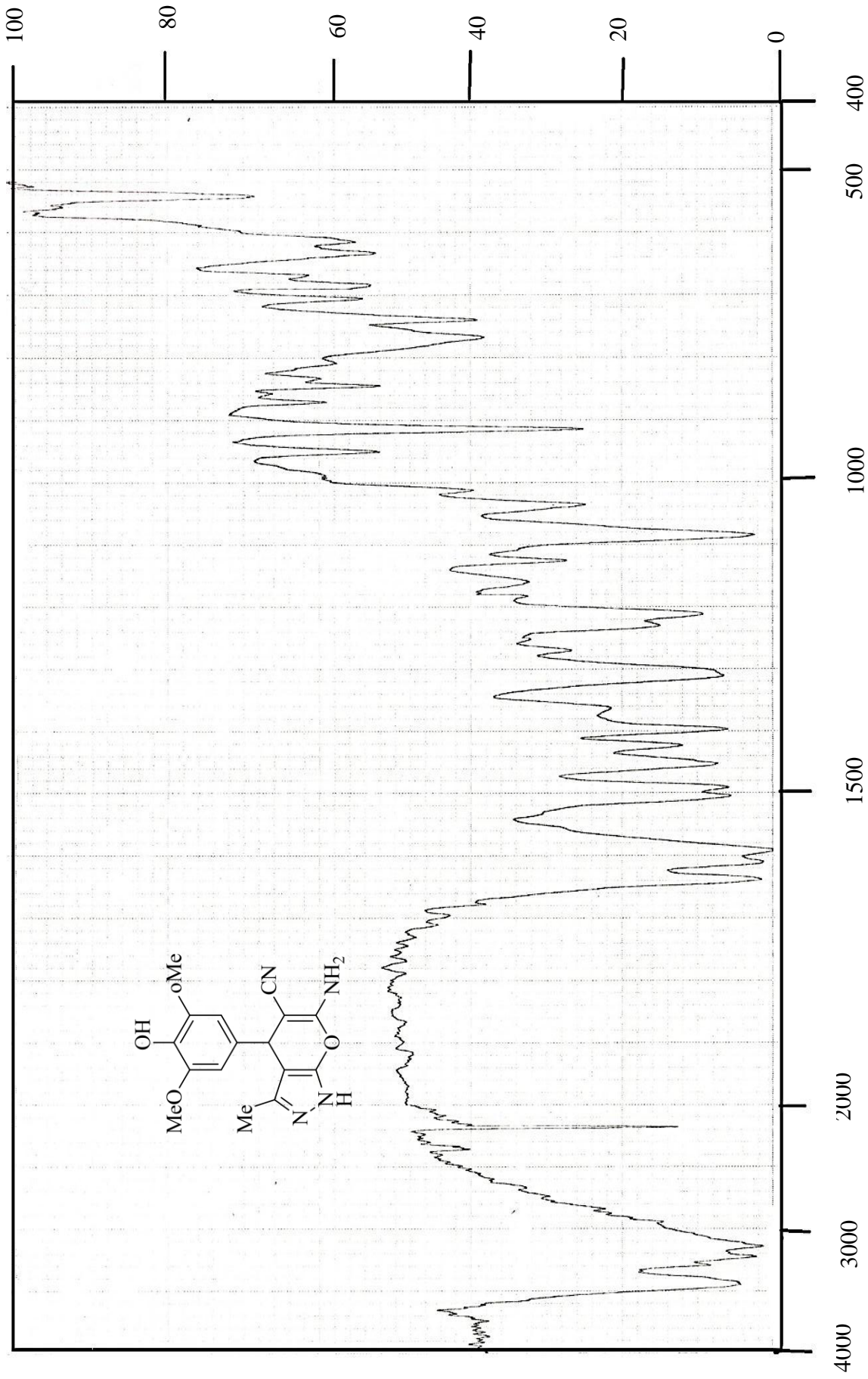
طیف (شماره ۱۵): طیف IR ترکیب شماره (۳۷e)



طیف (شماره ۱۶): طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۳۷e) در حلال DMSO-d_6



طیف (شماره ۱۷): طیف ^{13}C NMR با شماره (۳۷e) در حلال DMSO-d_6

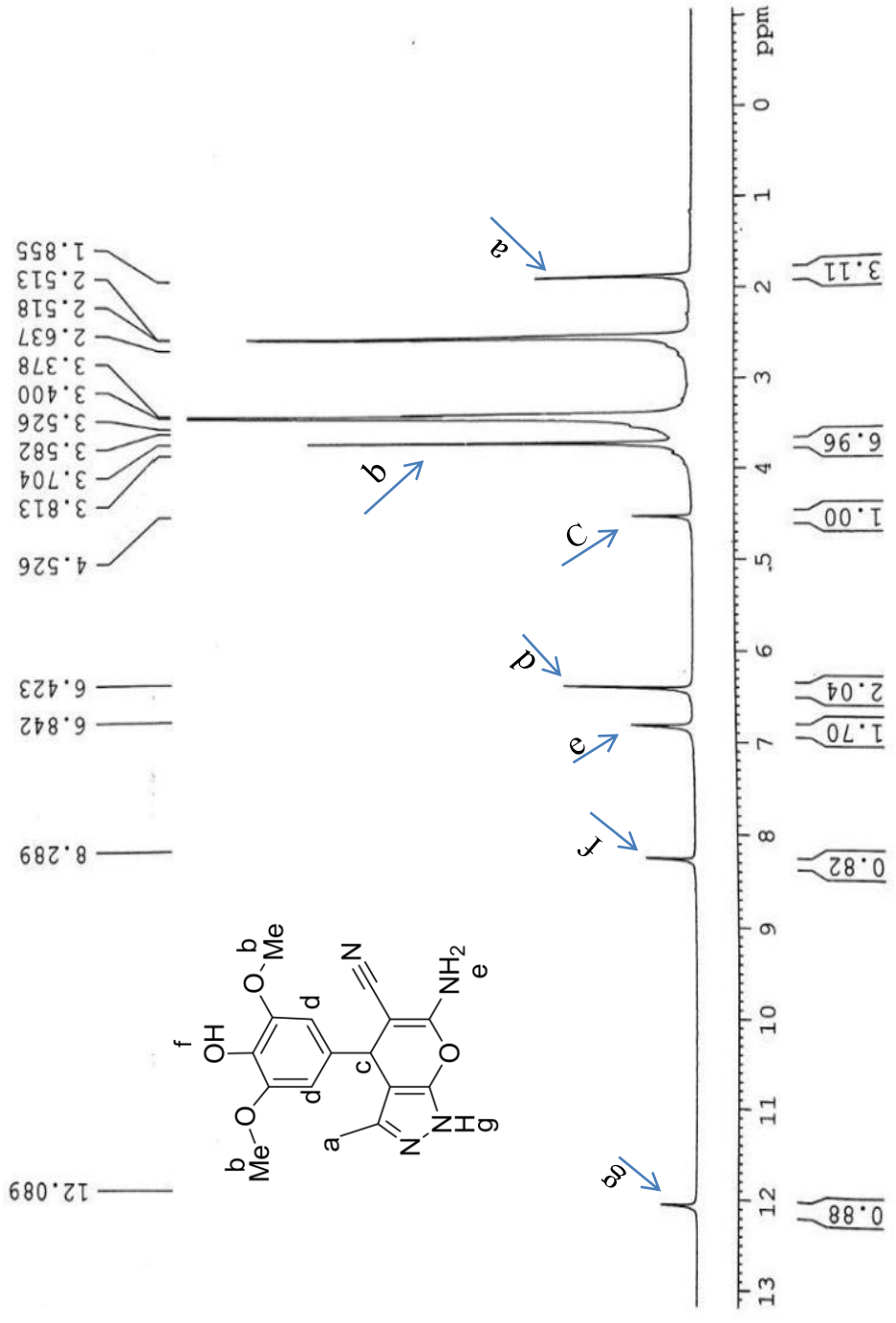


طیف (شماره ۱۸): طیف IR ترکیب شماره (۳۷f)

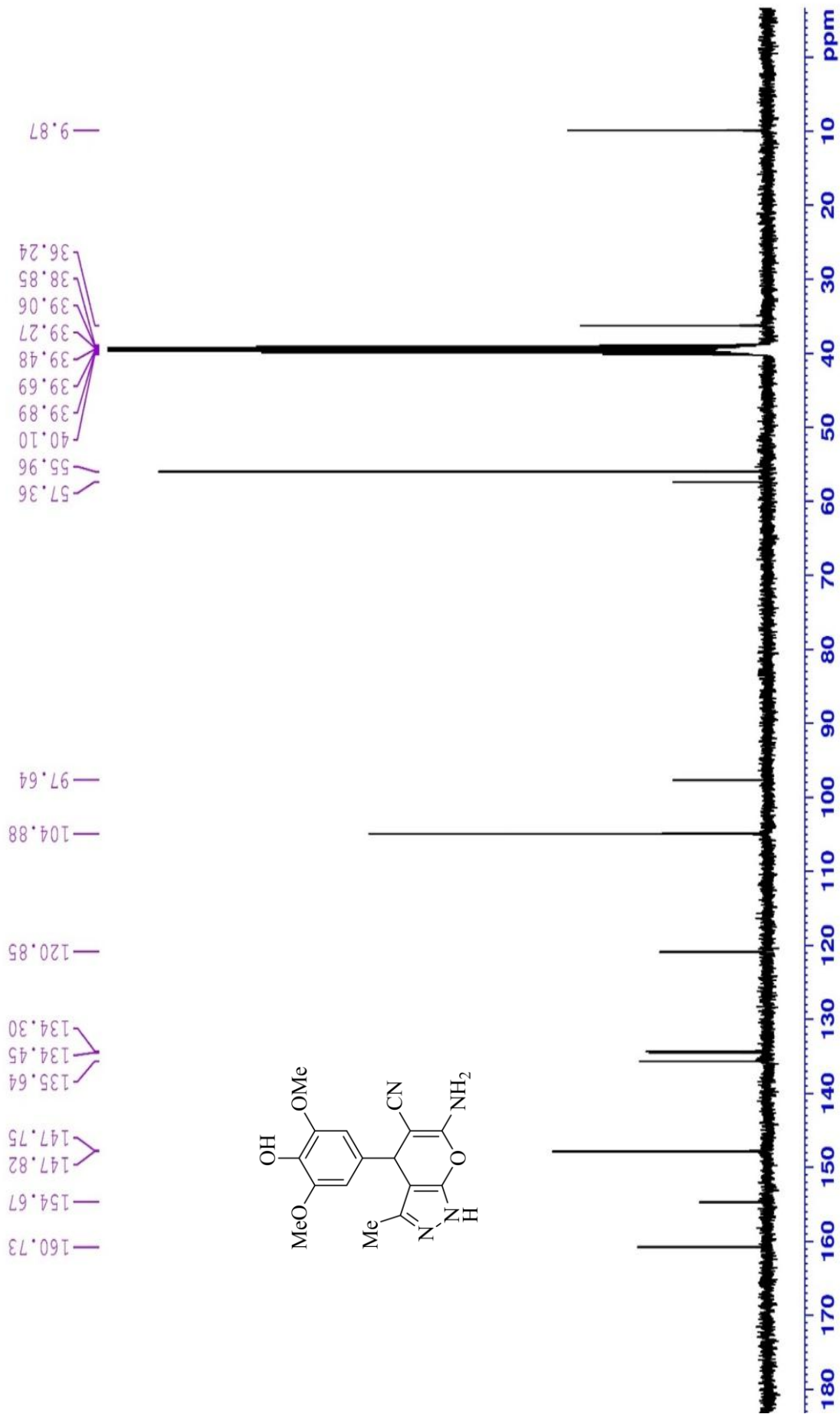
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150817
 Time_ 11.49
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 10
 DS 1
 SWH 7812.500 Hz
 FIDRES 0.238419 Hz
 AQ 2.0972021 sec
 RG 228.1
 DW 64.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 380.0 K
 D1 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 7.80 usec
 PL1 -2.00 dB
 SFO1 300.1323986 MHz

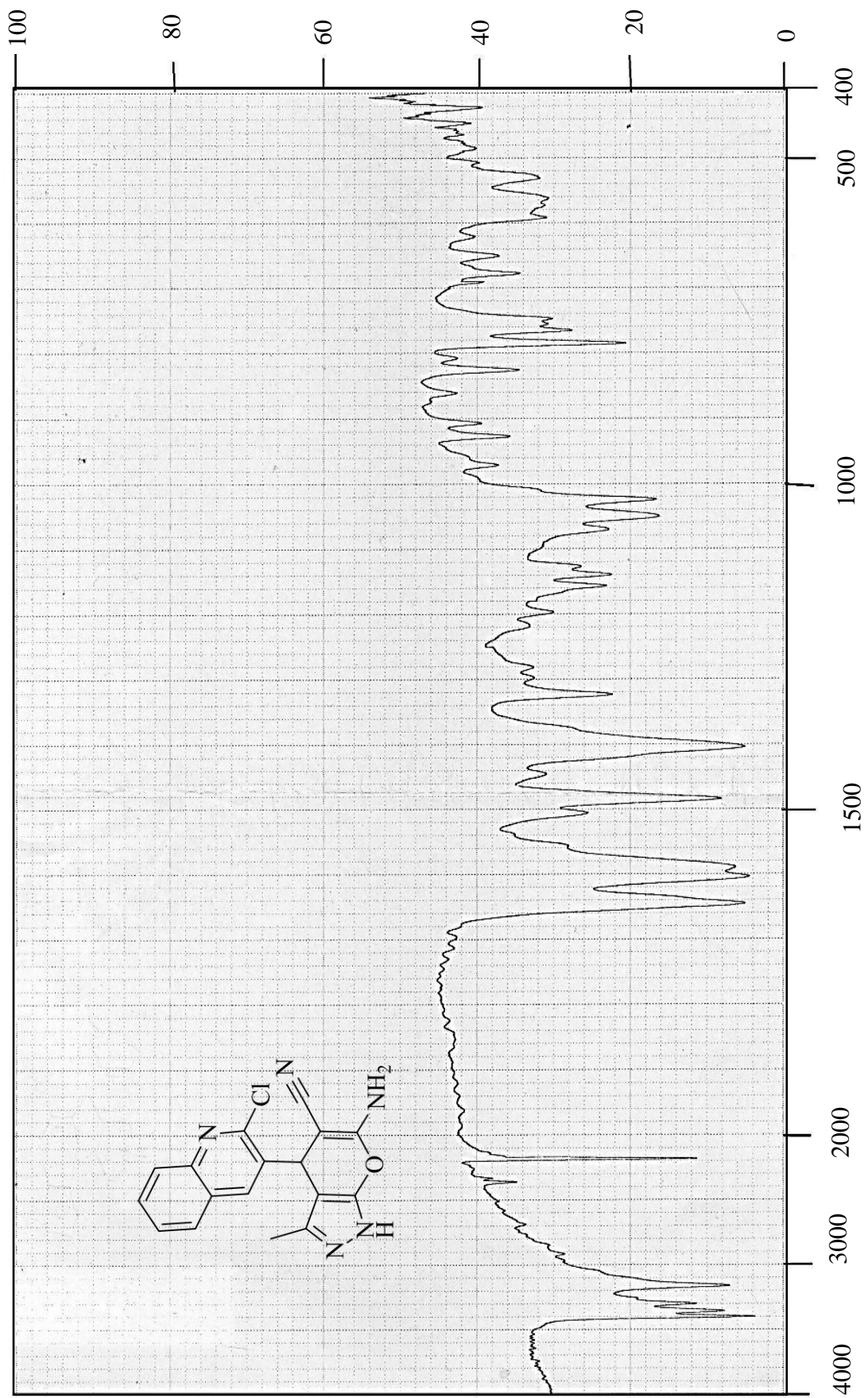
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00



طیف (شماره ۱۹): طیف ¹H NMR ترکیب (۳۷f) در حلال DMSO-d₆



طیف (شماره ۲۰): طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۳۷f) در حلال DMSO-d_6



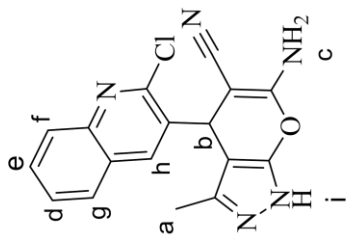
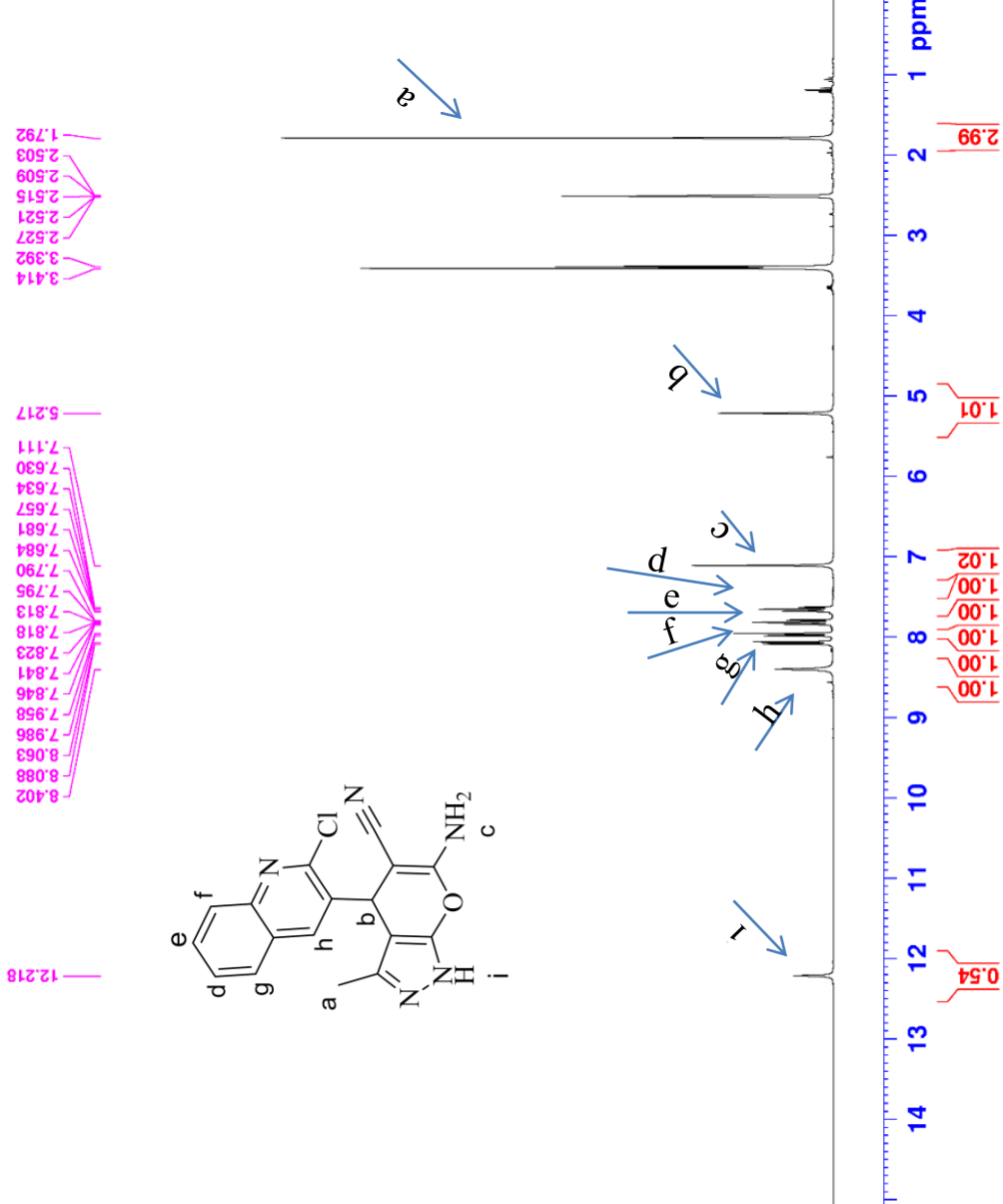
طیف (شماره ۲۱): طیف IR ترکیب (۳۷g)

Current Data Parameters
 NAME SU
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20151126
 Time 17.28
 INSTRUM spect
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 24
 DS 2
 SWH 6024.096 Hz
 FIDRES 0.091920 Hz
 AQ 5.4394879 sec
 RG 127.27
 DW 83.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

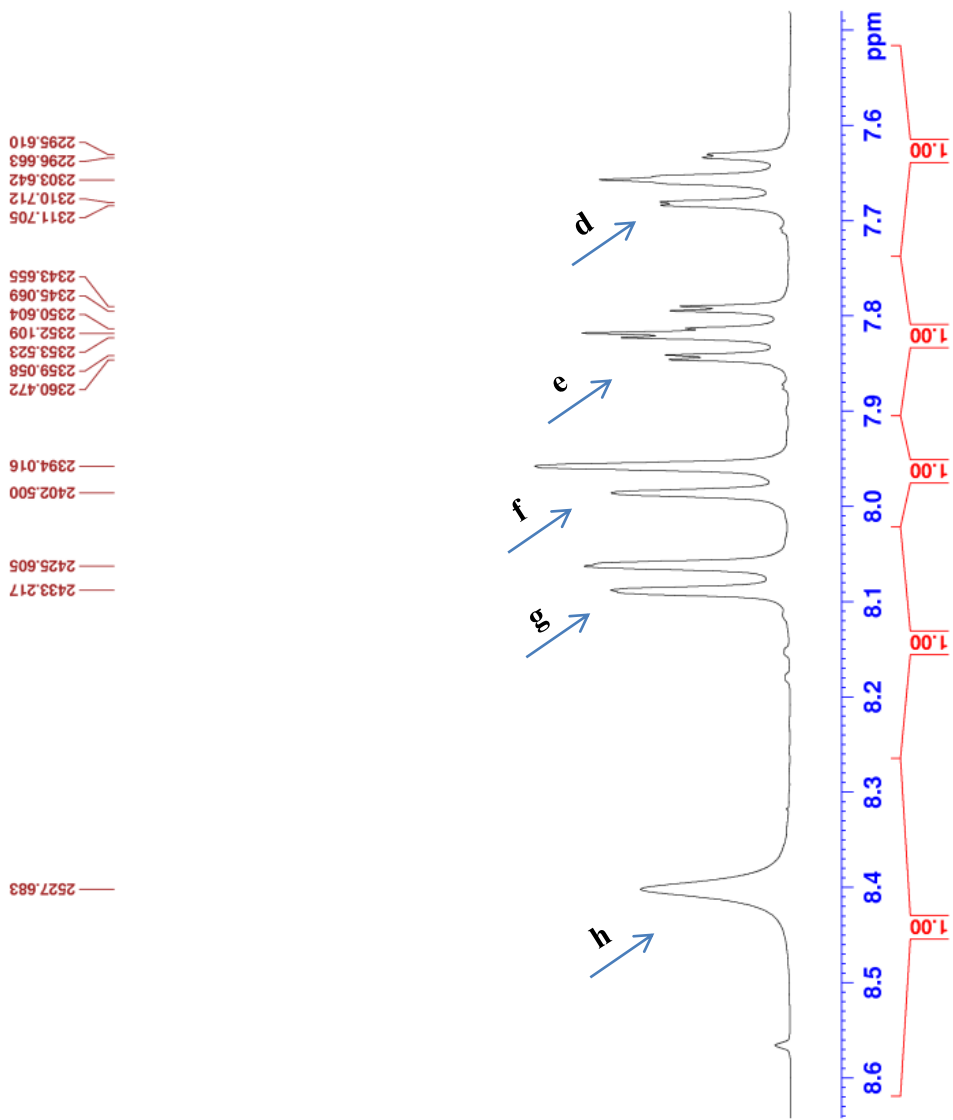
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.8484063 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 6.40000010 W

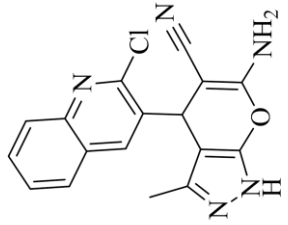
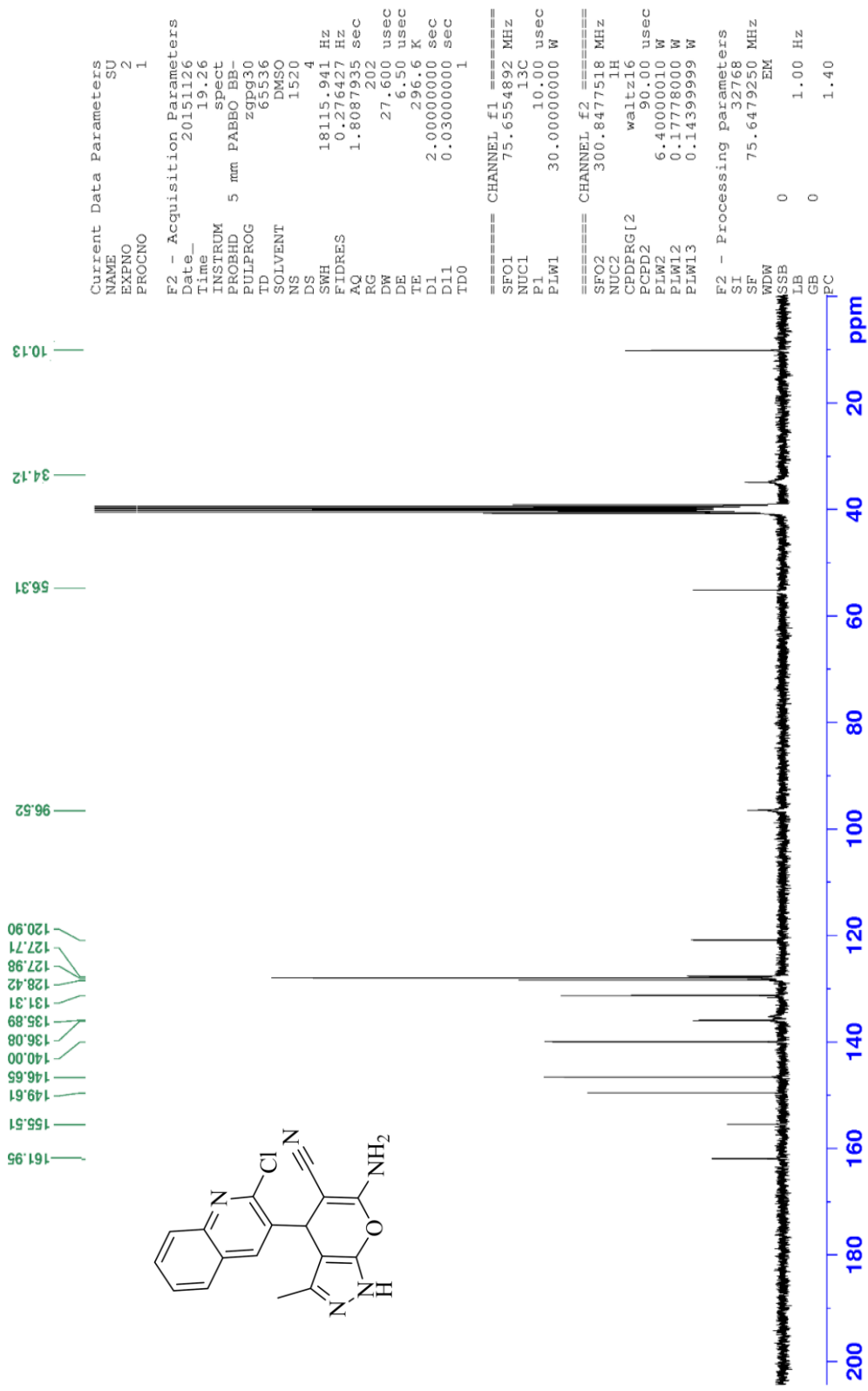
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8465480 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00



طیف (شماره ۲۲): طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۳۷g) در حلال DMSO-d₆

طیف (شماره ۳۳): طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۳۷g) در حلال DMSO-d_6





طیف (شماره ۳۴): طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۳۷g) در حلال DMSO-d₆

Abstract

Pyranopyrazoles are fused heterocyclic compounds that possess many biological properties such as fungicidal, bactericidal and anticancer agents. Herein study was reported a simple and efficient synthesis of pyranopyrazoles by a four component reaction of hydrazine, ethylacetoacetate, malononitrile and different aldehydes using caffeine as catalyst in water at 50 °C. The advantages of this method can be said to be simple, fast, caffeine green catalyst with excellent yields and purity.

Keywords: Aldehydes; Caffeine; Four-component; pyranopyrazoles



Shahrood University of Technology

Faculty of chemistry

Synthesis of pyrazole Derivatives using coffee catalyst

Mohadese Javanmardi

Supervisor:

Dr. M. Bakherad

Advisor:

Dr. A. keivanloo

February 2015