

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

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

سیلیکا سولفوریک اسید

نگارش:

الهام السادات میر

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

شهریور ۱۳۹۲

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

به استوارترین تکیه گاهم، دستان پرمهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگیم، چشمان مهربان مادرم

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را

سپاس نتوان بگویم..... امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما.....

خدایا تو را سپاس

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

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

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

تعهد نامه

اینجانب الهام السادات میر دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقاتی از فتالازین به عنوان داروی احتمالی با استفاده از کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید تحت راهنمایی دکتر محمد باخرد متعهد می شوم .

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

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

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

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

چکیده

در این تحقیق سنتز مشتقات $1H$ -پیرازولو [b,2-1]فتالازین-5,10-دی‌اون‌ها با استفاده از کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید گزارش می‌گردد. از تراکم سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک با مالونونیتریل و فتال هیدرازید در حضور کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید در شرایط بدون حلال در دمای 120°C ، $1H$ -پیرازولو [b,2-1]فتالازین-5,10-دی‌اون‌ها با بهره‌بلا سنتز گردیدند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده داده‌های طیف سنجی تأیید گردید.

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

کلمات کلیدی: تراکم سه جزئی، پیرازولوفتالازین، سیلیکا سولفوریک اسید، بدون حلال

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول : مقدمه

- ۱-۱- شیمی پیرازولو فتالازین ها ۲
- ۱-۱-۱- پیرازولوفتالازین ها..... ۲
- ۱-۱-۲- خواص بیولوژیکی مشتقات فتال هیدرازید..... ۲
- ۱-۱-۳- روش های سنتزی مشتقات پیرازولو [۱، ۲-b] فتالازین..... ۳
- ۱-۱-۴- سیلیکا سولفوریک اسید و کاربردهای آن..... ۹

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۱-۲- بحث و بررسی نتایج ۱۲
- ۲-۲- سنتز مشتقات H -پیرازولو [۱، ۲-b] فتالازین-۵، ۱۰-دی اون با استفاده از کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید..... ۱۴
- ۲-۳- مکانیسم واکنش ۱۴
- ۲-۴- بهینه نمودن شرایط واکنش..... ۱۴
- ۲-۵- بازیافت سیلیکا سولفوریک اسید..... ۱۶
- ۲-۶- شواهد طیفی مشتقات H -پیرازولو [۱، ۲-b] فتالازین-۵، ۱۰-دی اون..... ۱۷
- ۲-۷- نتیجه گیری ۱۹
- ۲-۸- آینده نگری ۱۹

فصل سوم: بخش تجربی

۳-۱- بخش تجربی ۲۱

۳-۲- دستگاهها ۲۱

۳-۳- مواد اولیه ۲۱

۳-۴- تهیهی کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید ۲۲

۳-۵- تهیهی مشتقات $1H$ -پیرازولو[۲,۱-b]فتالازین-۵،۱۰-دی اون ۲۲

مراجع ۲۵

ضمیمه ۲۸

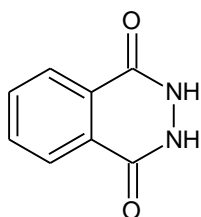
فصل اول

مقدمه

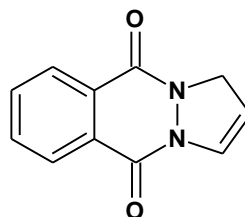
۱ - شیمی پیرازولوفتالازین‌ها

۱-۱-۱ - پیرازولوفتالازین

فتال‌هیدرازید (۲،۳-دی‌هیدرو-۴،۱-فتالازین‌دی‌اون) (۱) به عنوان یک ترکیب هتروسیکل دارای دو پروتون (NH) نسبتاً اسیدی بوده که با استفاده از این خاصیت مشتقات پیرازولوفتالازین چند عاملی $H-1$ - پیرازولو [۱،۲-b] فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون (۲) سنتز شده‌اند [۱].



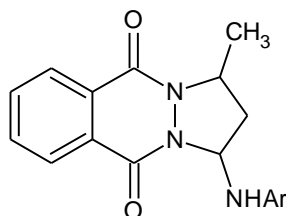
(۱)



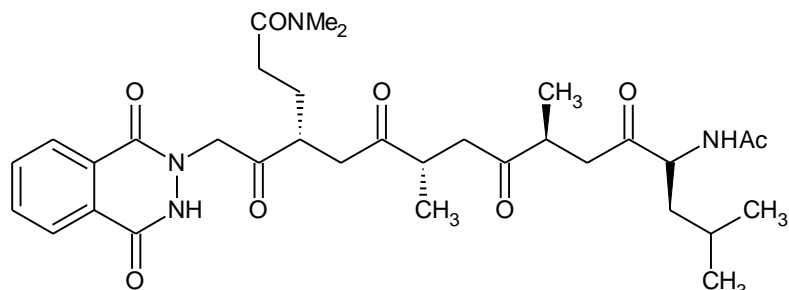
(۲)

۱-۱-۲ - خواص بیولوژیکی مشتقات فتال‌هیدرازید

ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن به طور گسترده در طبیعت وجود داشته و به دلیل داشتن خواص بیولوژیکی دارویی و کاربرد آن‌ها در صنایع و کشاورزی از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند [۲]. از میان ترکیبات هتروسیکلی شامل نیتروژن، هتروسیکل‌هایی که به پل هیدرازینی جوش خورده‌اند دارای خواصی از جمله ضد التهاب (۳) [۳]، ضد سرطان (۴) [۴] و ضد قارچ [۵] می‌باشند.



(۳)

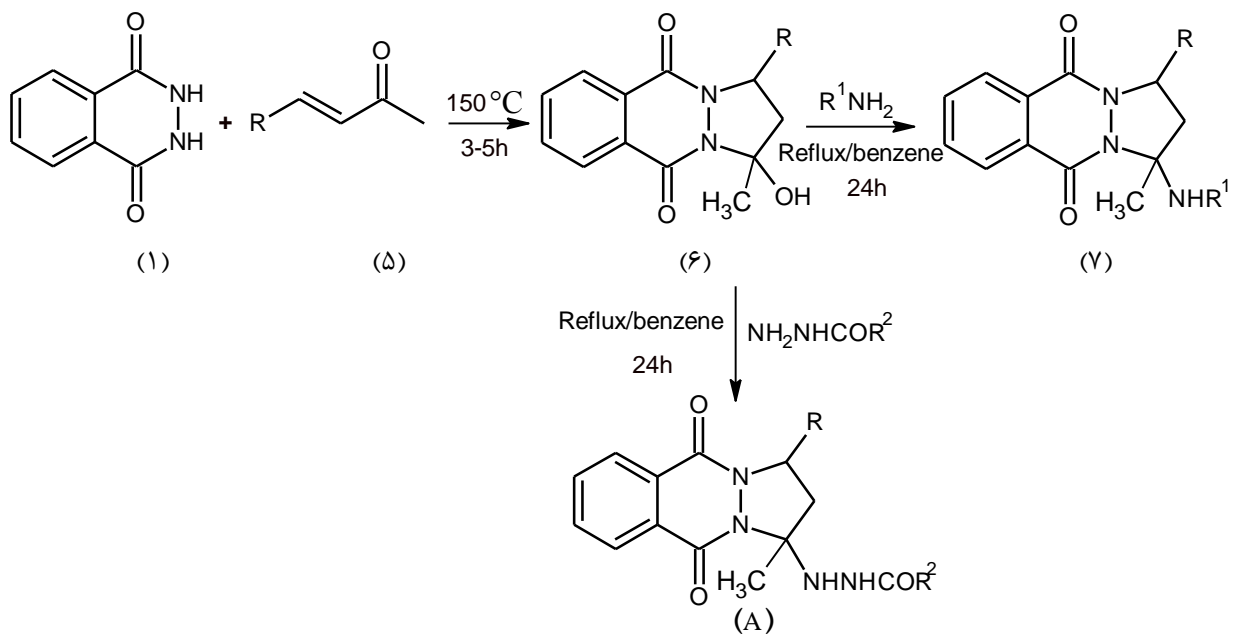


(۴)

۱-۱-۳- روش های سنتزی مشتقات پیرازولو [۱,۲-b] فتالازین

در سال ۲۰۰۲، سین کونن^۱ و همکارانش از واکنش ترکیبات کربونیل β,α -غیراشباع (۵) و فتال-

هیدرازید (۱)، مشتقات ۱-هیدروکسی (۶)، ۱-آمینو (۷)، ۱-هیدرازونو ۳,۲-دی هیدرو-۱H-پیرازولو [۱,۲-b] فتالازین-۵,۱۰-دی اون (A) را سنتز کردند که از این ترکیبات برای تهیه داروی ضد التهاب (۳) استفاده می شود [۶].



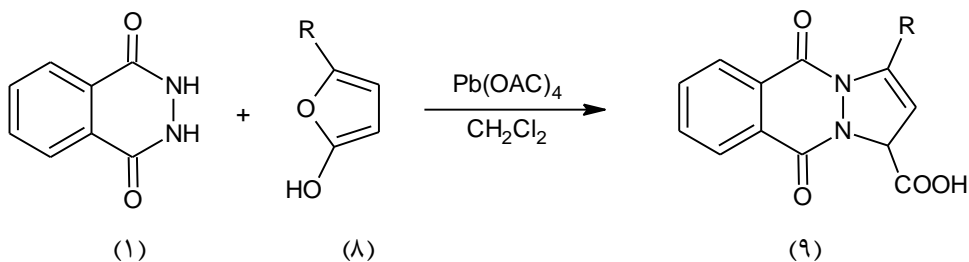
$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CN}$

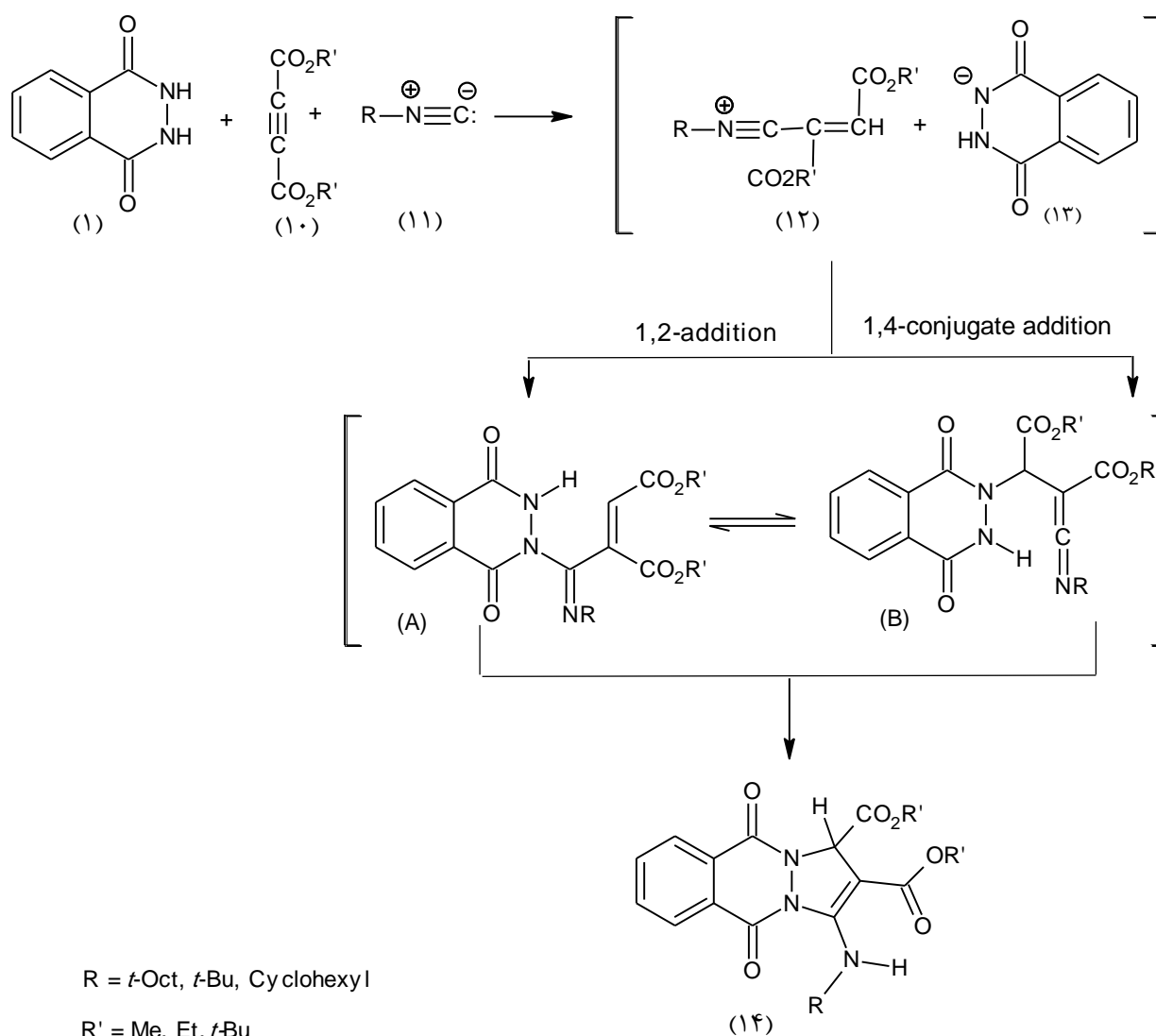
در روشی دیگر از اکسایش فتال هیدرازید (۱) با استفاده از تترا استات سرب در حضور مشتقات

فورفورال (۸) در متیلن کلرید ترکیب ۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۱-کربوکسیلیک اسید (۹) سنتز گردید [۷].



R = H, CH₃

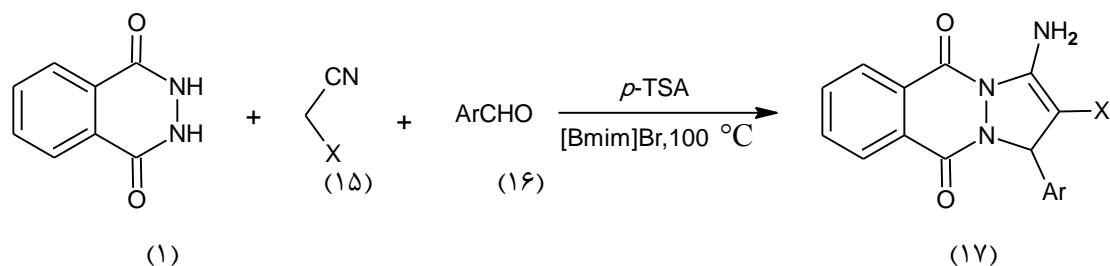
در سال ۲۰۰۶ مشتقات دی آلکیل-۳-(آلکیل آمینو)-۱۰،۵-دی اکسو-۱۰،۵-دی هیدرو-۱H-پیرازولو [۱،۲-b]فتالازین-۲،۱-دی کربوکسیلات (۱۴) از تراکم سه جزئی دی آلکیل کربوکسیلات (۱۰) با آلکیل-ایزوسیانید (۱۱) در حضور فتال هیدرازید (۱) در حلال استون خشک و دمای اتاق سنتز گردید. مکانیسم پیشنهادی این واکنش شامل ابتدا افزایش نوکلئوفیلی آلکیل ایزوسیانید به دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات-های دارای کمبود الکترون بوده که یک حد واسط جفت یونی بسیار فعال تولید کرده و سپس به وسیله ی NH اسیدی فتال هیدرازید، پروتون دار شده و کاتیون وینیل ایزونیترولیوم (۱۲) را به وجود می آورد. این کاتیون می-تواند دست خوش واکنش های افزایشی با اتم نیتروژن باز مزدوج NH اسیدی (۱۳) شده و براساس دو مکان الکتروفیلی موجود (افزایش ۱ و ۲ و افزایش مزدوج ۱ و ۴) دو حد واسط (A) و (B) که در حال تعادل با هم هستند را ایجاد و در نهایت ترکیب (۱۴) را به وجود آورد [۸].



در سال ۲۰۰۸، از تراکم سه جزئی مالونونیتریل یا آلکیل سیانواستات (۱۵)، آلدهیدها (۱۶) و فتال هیدرازید (۱) با یک روش ساده و تک ظرفی^۱ مشتقات ۱H-پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۱۰،۵-دی اون (۱۷) با بهره بالا سنتز شده است. در این روش از مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم برمید^۲ به عنوان حلال و

1- one-pot
 2-[bmim]Br

پاراتولوئن سولفونیک اسید^۱ به عنوان کاتالیزگر استفاده شده است. به جز آلدهیدهای آلیفاتیک، در این روش آلدهیدهای آروماتیک الکترون دهنده و الکترون کشنده هر دو واکنش پذیری از خود نشان می دهند [۹].



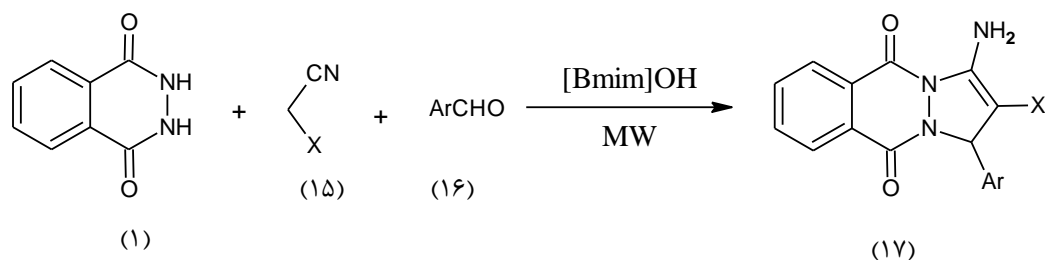
X =CN, CO₂Et

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

همچنین ترکیب (۱۷) با استفاده از تابش دهی فراصوت^۲ در دمای ۵۰°C و حلال اتانول با بهره‌ی بالا در زمان کوتاه‌تری سنتز گردیده است. در این واکنش از تری‌اتیل‌آمین (۲۰ mol/.) به عنوان یک کاتالیزگر در دسترس و ارزان استفاده شده است [۱۰].

در روشی دیگر ترکیب (۱۷) در سال ۲۰۱۱ در حضور مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیوم-برمید^۳ با استفاده از تابش دهی ماکروویو در دمای ۴۵ °C در زمان بسیار کوتاه (۵ دقیقه) سنتز شده است. از دیگر مزایای این روش سنتزی، راندمان بالای محصول می باشد که در تمام مشتقات راندمان بالای ۹۰ درصد گزارش گردیده است [۱۱].

1-*p*-TSA
 2-ultrasonic irradiation
 1-[bmim]Br

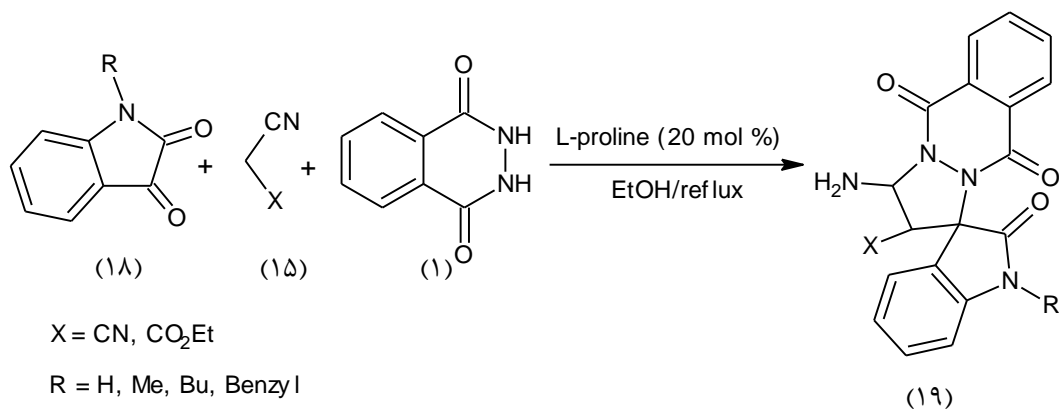


X = CN, CO₂Et

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

از دیگر روش های گزارش شده برای سنتز ترکیب (۱۷) استفاده از کاتالیزگر آلومینا سیلیکات^۱ در حلال اتانول می باشد که در سال ۲۰۱۲ گزارش گردیده است، از مزایای این روش، زمان کوتاه و راندمان بالا و بازیابی آسان کاتالیزگرمی باشد [۱۲].

در سال ۲۰۰۹ ترکیب جدیدی از پیرازولوفتالازین برای اولین بار با نام کلی پیرازولوفتالازین اسپرو-۳-اکسایندول ها سنتز گردید. سیستم های اسپرواکسایندول ساختار هسته ای بسیاری از عوامل دارویی و آلكالوئید های طبیعی هستند [۱۳ و ۱۴]. در این روش ساده و کارآمد، L-پرولین^۲ به عنوان یک کاتالیزگر مؤثر مورد استفاده قرار گرفته است. در این روش با استفاده از واکنش تک ظرفی تراکم سه جزئی ایزاتین ها (۱۸)، مالونونیتریل یا آلکیل سیانواستات (۱۵) و فتال هیدرازید (۱) در حلال اتانول تحت شرایط رفلاکس ترکیب (۱۹) سنتز شده است [۱۵].

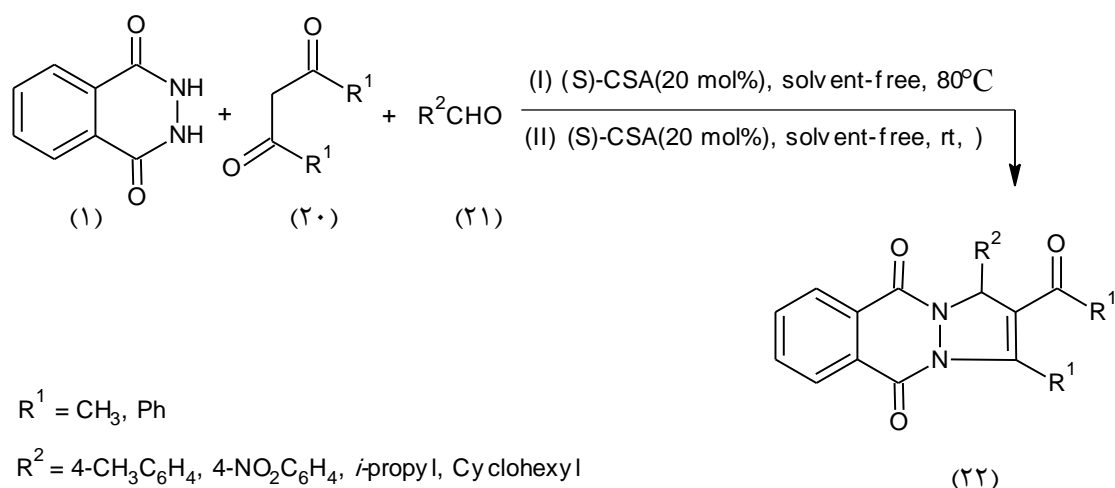


1-aluminosilicates (Al-KIT-6)

1-L-proline

در سال ۲۰۱۱، در روشی دیگر براساس واکنش‌های چند جزئی، ترکیب (۱۹) با استفاده از نیکل کلرید به عنوان کاتالیزگر و حلال پلی‌اتیلن گلیکول در دمای 100°C با بهره‌ی بالا سنتز گردید [۱۶]. از مزیت‌های این روش استفاده از پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان حلالی ارزان، غیر فرار، از لحاظ حرارتی پایدار و از نظر بیولوژیکی سازگار با محیط زیست بوده و در این حلال واکنش‌هایی نظیر افزایش [۱۷]، جایگزینی [۱۸]، جفت شدن [۱۹]، کاهش [۲۰] و اکسیداسیون [۲۱] را در شرایط ملایم پیش می‌رود.

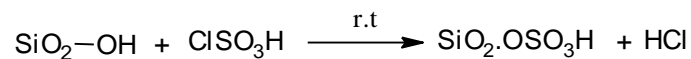
در سال ۲۰۱۱، مشتقات $1H$ -پیرازولو [۱،۲-*b*]فتالازین-۵،۱۰-دی‌اون با استفاده از تابش‌دهی فراصوت و روش بدون حلال سنتز گردید. در این روش از تراکم سه جزئی ۳،۱-دی‌کتون‌ها (۲۰)، آلدهیدها (۲۱) و فتال-هیدرازید در حضور کاتالیزگر کامفور سولفونیک اسید ترکیب (۲۲) تهیه شد [۲۲].



همچنین در سال ۲۰۱۳ برای سنتز ترکیب (۲۲) از ذرات مغناطیسی سیلیکا به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال و دمای 100°C استفاده گردید. مزیت این روش مدت زمان کوتاه واکنش و قابلیت بازیافت بالای کاتالیزگر می‌باشد [۲۳].

۱-۱-۴- سیلیکا سولفوریک اسید و کاربردهای آن

کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید (SSA)^۱ حاوی سولفوریک اسید در بستر سیلیکا است. در این کاتالیزگر با جذب شیمیایی بین سیلیکا و سولفوریک اسید، پیوند برقرار شده است. کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید توانایی افزایش واکنش پذیری و گزینش پذیری انواع واکنش ها را مانند اکسیداسیون و حلقه زایی را دارا می باشد [۲۴ و ۲۵]. از کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید می توان در واکنش های شیمیایی که نیاز به کاتالیزگر اسیدی دارند استفاده کرد. از دیگر برتری های این کاتالیزگر نسبت به سایر کاتالیزگرها می توان به پایداری، عدم حلالیت در تمامی حلال ها و قابلیت بازیافت آن اشاره کرده و هنگام استفاده از آن در شرایط ناهمگن می توان عمل جداسازی محصول را با راندمان بالا انجام داد. برای سنتز سیلیکا سولفوریک اسید از واکنش سلیکاژل با کلرو سولفونیک اسید طبق واکنش زیر استفاده می شود [۲۶ و ۲۷].



1-Silica sulfuric acid

فصل دوم

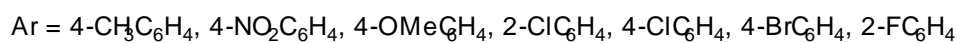
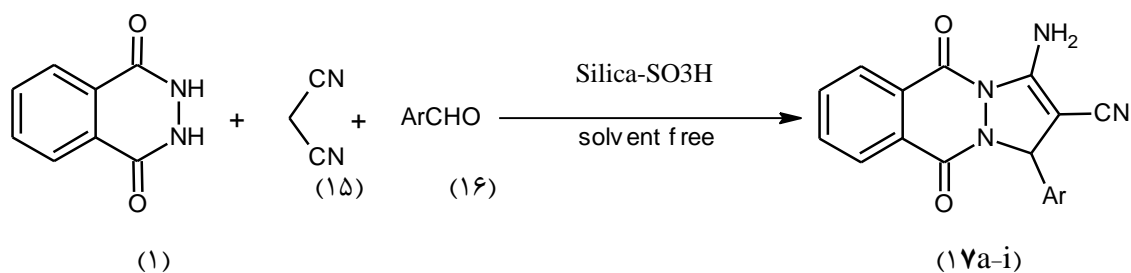
بحث و بررسی نتایج

۱-۲- بحث و بررسی نتایج

در این پروژه مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۵,۱۰-دی اون از واکنش سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک (۱۶) و مالونونیتریل (۱۵) و فتال هیدرازید (۱) برای اولین بار در حضور کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید^۱ در شرایط بدون حلال و در دمای ۱۲۰°C با بهره بالا سنتز گردیدند.

اهمیت سنتزی این مشتقات به دلیل خواص بیولوژیکی و دارویی از جمله ضد التهاب [۳] و ضد سرطان [۴] و ضد قارچی [۵] آن ها می باشد.

بررسی متون علمی نشان می دهد، روش های محدودی برای سنتز ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین - ۵,۱۰-دی اون گزارش شده است [۹ و ۱۰ و ۱۱]، از این رو ارائه ی روش های جدید برای سنتز این ترکیبات ضروری می باشد.

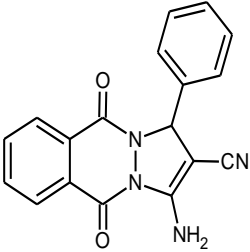
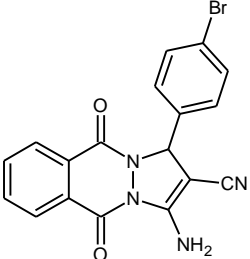
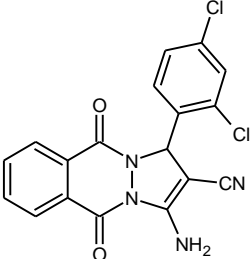
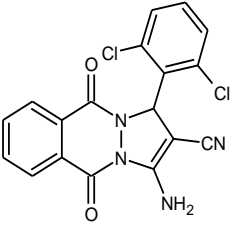


1- Silica-SO₃H

۲-۲- سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید

آلدهیدهای آروماتیک مختلف با مالونونیتریل در حضور فتال هیدرازید واکنش داده شده و مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۱۰,۵-دی‌اون سنتز گردیدند که نتایج آن در جدول (۱-۲) نشان داده شده است.

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

ترکیب	ساختار	زمان (min)	بهره واکنش (%)	دمای ذوب °C	دمای ذوب مرجع °C
۱۷a		۶۰	۹۰	۲۷۲-۲۷۴	۲۷۶-۲۷۸ [۹]
۱۷b		۵۵	۸۵	۲۶۸-۲۷۰	۲۷۰-۲۷۲ [۹]
۱۷c		۳۰	۹۰	۲۴۵-۲۴۸	۲۴۸-۲۵۰ [۲۹]
۱۷d		۳۵	۹۰	۲۶۰-۲۶۳	۲۵۹-۲۶۱ [۲۹]

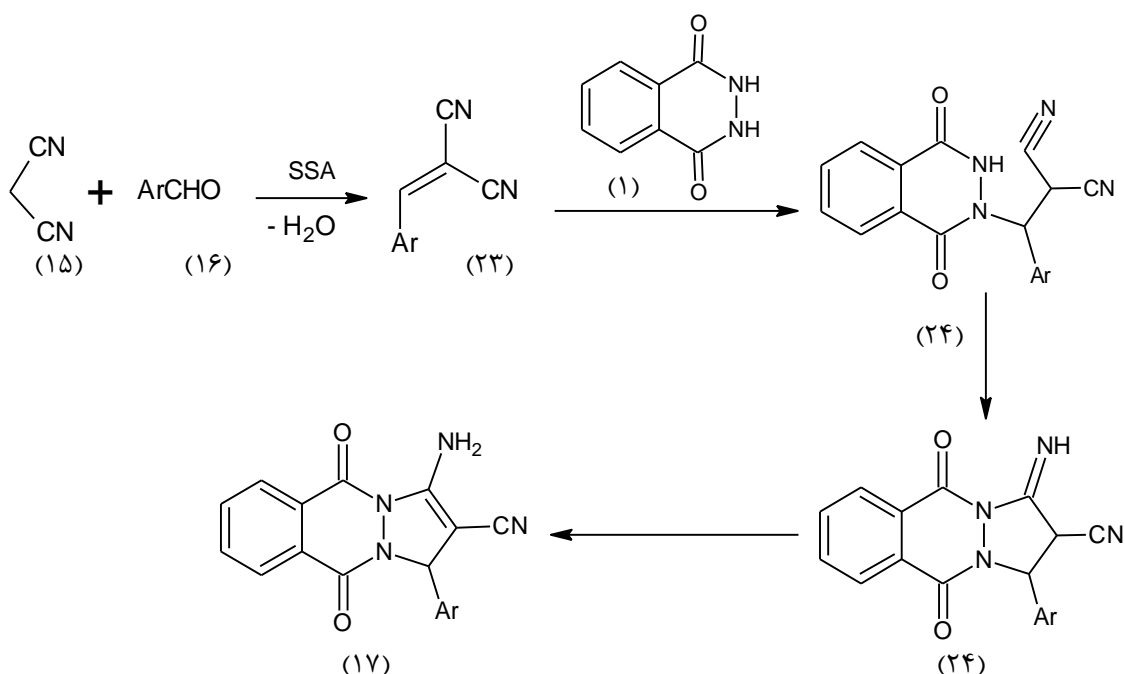
۱۷e		۱۵	۹۰	۲۶۱-۲۶۳	۲۶۳-۲۶۵ [۲۸]
۱۷f		۳۵	۹۰	۲۶۴-۲۶۷	۲۶۵-۲۶۷ [۲۸]
۱۷g		۳۰	۹۱	۲۶۵-۲۶۷	۲۶۳-۲۶۷ [۲۸]
۱۷h		۵۰	۸۸	۲۶۰-۲۶۳	۲۵۹-۲۶۲ [۲۸]
۱۷i		۶۵	۹۰	۲۶۶-۲۶۹	۲۷۰-۲۷۲ [۲۸]

با توجه به جدول گزارش شده، مشتقات آلدئید های آروماتیک که شامل گروه های الکترون کشنده ، و هالوژن ها هستند همگی در واکنش با مالونونیتریل و فتال هیدرازید واکنش پذیری خوبی از خود نشان داده اند و در همه مشتقات به راندمان بالای محصول رسیده ایم ، که این موضوع نشان دهنده واکنش پذیری بالای

کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید در این واکنش می باشد. همچنین با توجه به جدول ارائه شده اثر استخلاف در این واکنش مشاهده نمی شود.

۲-۳- مکانیسم واکنش

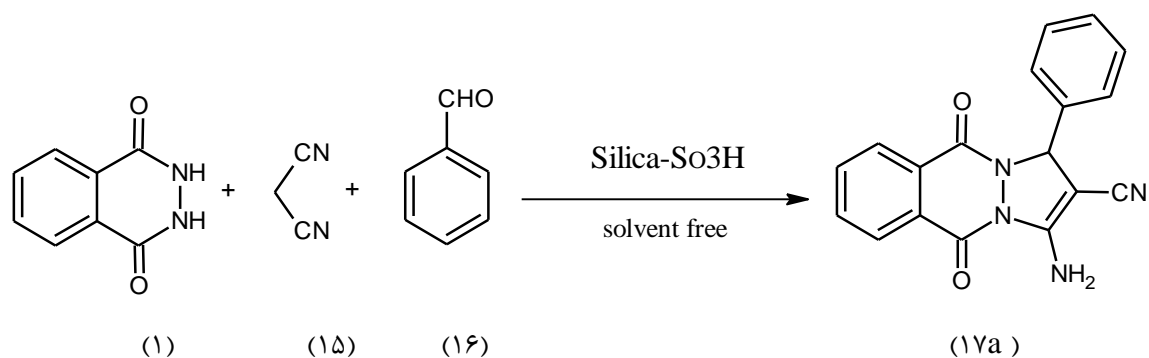
مکانیسم پیشنهادی شامل تشکیل اولیه حد واسط (۲۳) به وسیله تراکم مالونونیتریل و آلدهید است. سپس واکنش با افزایش مایکل فتال هیدرازید به پیوند دوگانه کربن-کربن حدواسط (۲۴) و سپس حلقه‌زایی و به دنبال آن توتومری محصول (۱۷) را تولید می کند [۳۰].



۲-۴- بهینه نمودن شرایط واکنش

برای بهینه نمودن شرایط واکنش، واکنش بنز آلدهید (۱۶) با مالونونیتریل (۱۵) و فتال هیدرازید (۱) به عنوان واکنش مبنا در شرایط مختلف از جمله رفلکس در حلال های مختلف در حضور کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید و در شرایط بدون حلال در حضور کاتالیزگر های مختلف بررسی شد که با توجه به نتایج

بدست آمده بیشترین راندمان محصول در شرایط بدون حلال در حضور کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید است که نتایج آن در جدول (۲-۲) نشان داده شده است. در مرحله بعد با استفاده از این شرایط بهینه مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۵,۱۰-دی‌اون سنتز شدند.



جدول (۲-۱) اثرات حلال ها و کاتالیزگر های مختلف و مقدار آن بر روی واکنش بنزالدهید (۱۶) با مالون نیتریل (۱۵) و فتال

هیدرازید (۱)

ردیف	کاتالیزگر	حلال	زمان min	بهره ی واکنش (%)
۱	SSA	Neat	۶۰	۹۰
۲	SSA	DMF	۳۶۰	۸۰
۳	SSA	استون نیتریل	۳۶۰	-
۴	SSA	THF	۳۶۰	-
۵	SSA	آب	۳۶۰	-
۶	SSA	استون	۳۶۰	-
۷	SSA	اتانول	۳۶۰	۳۹
۸	p-TSA	Neat	۳۶۰	۵۵

۹	NiCl ₂	Neat	۲۰	۵۶
۱۰	ZnBr ₂	Neat	۲۰	۶۰
۱۱	-	Neat	۳۶۰	-
۱۲	ZnCl ₂	Neat	۲۰	۴۰

۲-۵- بازیافت سیلیکا سولفوریک اسید

با توجه به قابل بازیافت بودن کاتالیزگر، به جامد به دست آمده در پایان واکنش اتانول داغ اضافه شد و سیلیکا سولفوریک اسید صاف گردید و بعد از شستشو با اتیل استات مورد استفاده مجدد قرار گرفت. نتایج واکنش بعد از سه بار استفاده بر اساس واکنش مینا در جدول (۲-۳) نشان داده شد.

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

کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید براساس واکنش مینا

تعداد بازیافت	زمان (min)	بهره ی واکنش (%)
۱	۶۰	۹۰
۲	۷۰	۸۵
۳	۸۰	۸۰

با توجه به جدول (۲-۳) بهره واکنش با افزایش تعداد دفعات بازیافت کاتالیزگر کاهش پیدا یافته و همچنین زمان پایان واکنش که با جامد شدن واکنشگرها تعیین می شود افزایش یافته است که این به دلیل کم شدن خاصیت کاتالیزگر بعد از هر بار بازیافت است. چنانچه زمان واکنش را بعد از هر بار بازیافت کاتالیزگر بر اساس واکنش مینا که در ۶۰ دقیقه پایان یافت ثابت نگه داریم بهره واکنش به دلایل پایان نیافتن واکنش و کاهش خاصیت کاتالیزگر با در صد بیشتری کاهش پیدا می کند.

۲-۶ شواهد طیفی مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی اون

(۲-۶-۱) ۳-آمینو-۱-فنیل-۵،۱۰-دی اکسو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-

۲-کربونیتریل (۱۷a)

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

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

(۲-۶-۲) ۳-آمینو-۱-(۴-بروموفنیل)-۵،۱۰-دی اکسو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۱,۲-b]

[فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷ b)]

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO دوتره، پروتون CH را به صورت یکتایی در $\delta 6/1$ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. همچنین پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/3-7/7$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های دیگر حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در $\delta 7/8-8/4$ دیده می‌شود (طیف شماره ۳).

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

(۲-۶-۳) ۳-آمینو-۱-(۴،۲-دی کلروفنیل)-۵،۱۰-دی اکسو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱H-پیرازولو[۱,۲-b]

[۱,۲-فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷c)]

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

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره همراه با D_2O گرفته شده حذف پیک گروه آمین در $\delta 1/1$ را نشان می‌دهد (طیف شماره ۵a).

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

(۲-۶-۴) ۳-آمینو-۱-(۲-دی‌کلروفنیل)-۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو**b**-

۱،۲[فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷d)]

در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده، پروتون CH به صورت یکتایی در $\delta 6/9$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/4-7/7$ با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون‌های دیگر حلقه‌ی آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون را به صورت چندتایی در $\delta 7/8-8/4$ نشان می‌دهد (طیف شماره ۷).

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

(۲-۶-۵) ۳-آمینو-۱-(۲-فلوئوروفنیل)-۱۰،۵-دی‌اکسو-۱۰،۵-دی‌هیدرو-۱H-پیرازولو**b**-

۱،۲[فتالازین-۲-کربونیتریل (۱۷e)]

طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده، پروتون CH را به صورت یکتایی در $\delta 6/3$ با سطح زیر پیک یک پروتون، نشان می‌دهد. همچنین در این طیف پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت چندتایی در $\delta 7/1-7/7$ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون‌های دیگر حلقه‌ی

آروماتیک و گروه آمین با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در $\delta 8/3-7/8$ ظاهر شده است (طیف شماره ۹).

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

۲-۷- نتیجه گیری

در این کار پژوهشی مشتقات $1H$ -پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی اون از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با مالونونیتریل در حضور فتال هیدرازید با استفاده از کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید سنتز گردید که از ویژگی های این روش می توان به موارد زیر اشاره کرد:

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

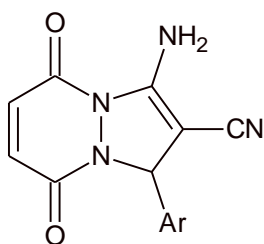
۲- استفاده از سیلیکا سولفوریک اسید که به سادگی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

۳- بهره بالای واکنش.

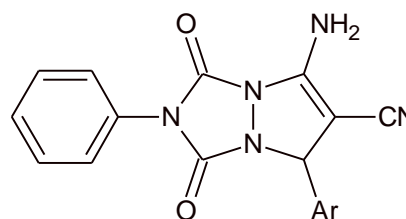
۲-۸- آینده نگری

با توجه به روش بکار گرفته شده در سنتز مشتقات $1H$ -پیرازولو[۱،۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی اون می-

توان سنتز ترکیبات هتروسیکل دیگر مانند پیرازولوپورازول (۲۵) و پیرازولوپیریدازین (۲۶) را با استفاده از سیلیکا سولفوریک اسید انجام داد.



(۲۶)



(۲۵)

فصل سوم

بخش تجربی

۳-۱- بخش تجربی

۳-۲- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) میدان 80MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است چندانگلی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (S)، چند تایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده-

اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده‌اند.

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

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه گیری شده‌است.

۳-۳- مواد اولیه

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

۳-۴- تهیه کاتالیزگر سیلیکا سولفوریک اسید

ابتدا ۶ گرم سیلیکاژل با مقداری حلال تولوئن داخل یک بالن تخلیه وارد شد، سپس بوسیله یک قیف چکاننده، کلرو سولفونیک اسید به مقدار ۰/۲ مول به صورت قطره قطره در مدت زمان ۳۰ دقیقه در شرایط دمای اتاق و فشار ثابت به داخل بالن هدایت گردید. بعد از پایان واکنش، HCl تولید شده بوسیله یک لوله هدایت گر از سیستم، سریع و فوری خارج شد. در ادامه کار مخلوط به مدت ۳۰ دقیقه در دمای محیط هم خورد و در نهایت جامد سفید رنگ سیلیکا سولفوریک اسید بدست آمد [۲۷ و ۲۸].

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

مخلوطی از فتال هیدرازید (۱mmol)، مشتقات آلدهیدهای آروماتیک (۱mmol)، مالونونیتریل (۱mmol) و سیلیکا سولفوریک اسید (۱g) در شرایط بدون حلال و دمای ۱۲۰°C حرارت داده شد. زمان اتمام واکنش با جامد شدن واکنشگرها در ظرف واکنش تعیین می شود. پس از انجام واکنش محصول ابتدا با آب و سپس با اتانول شسته شده و در اتانول متبلور گردید. برای استفاده مجدد از سیلیکا سولفوریک اسید، ابتدا سیلیکا سولفوریک اسید جداسازی گردید و با اتیل استات شستشو داده شد و در مراحل بعدی از آن استفاده گردید. دمای ذوب، بهره ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

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

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

¹H NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d₆) ۶/۱ (s, ۱H, CH), ۷/۲-۷/۵ (m, ۵H, ArH), ۷/۸-۸/۲ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۳۵۹ (NH₂), ۲۱۹۷ (CN), ۱۶۹۰ (C=O) cm⁻¹

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

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

¹H NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-*d*₆), ۶/۱ (s, ۱H, CH), ۷/۳-۷/۷ (m, ۴H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۳۸۰ (NH₂), ۲۲۰۲ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm⁻¹

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

دمای ذوب : ۲۴۵-۲۴۵۸ °C بهره واکنش : ۹۳٪

¹H NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-*d*₆), ۶/۳ (s, ۱H, CH), ۷/۳-۸/۴ (m, ۹H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۲۵۰ (NH₂), ۲۲۰۰ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm⁻¹

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

دمای ذوب : ۲۶۳-۲۶۰ °C بهره واکنش : ۹۱٪

¹H NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-*d*₆), ۶/۹ (s, ۱H, CH), ۷/۴-۷/۷ (m, ۳H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۲۴۹ (NH₂), ۲۲۰۸ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm⁻¹

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

دمای ذوب : ۲۶۱-۲۶۳ °C بهره واکنش : ۹۰٪

$^1\text{H NMR}$, δ ($\lambda\cdot$ MHz DMSO- d_6), ۶/۳ (s, ۱H, CH), ۷/۱-۷/۷ (m, ۴H, ArH), ۷/۸-۸/۴ (m, ۶H, ArH, NH₂); IR, $\bar{\nu}$ (KBr): ۳۳۷۶ (NH₂), ۲۲۰۸ (CN), ۱۶۶۰ (C=O) cm^{-1}

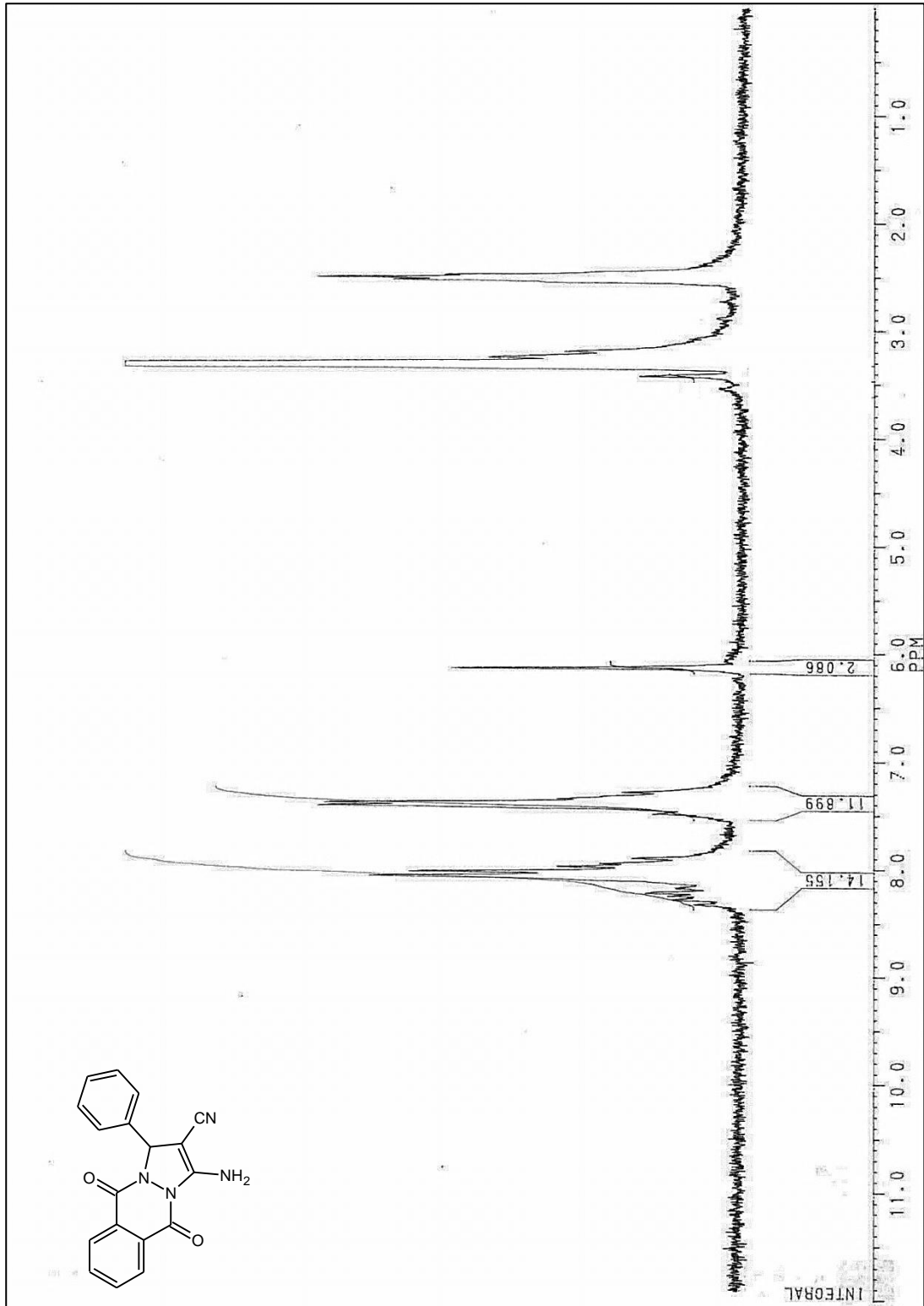
مراجع

1. Feuer, H.; Silverman, G. B.; Angstadt, H. P.; Fauke, A. R., (1962), *J. Org. Chem.*, 27, 2081–2084.
2. (a) Vaughan, W. R., (1948), *Chem. Rev.* 43, 447–508; (b) Clement, R. A., (1960), *J. Org. Chem.*, 25, 1724–1727; (c) Heine, H. W.; Henrie, R.; Heitz, L.; Kovvali, S. R., (1974), *J. Org. Chem.*, 39, 3187–3191; (d) Heine, H. W.; Baclawski, L. M.; Bonser, S. M.; Wachob, G. D., (1976), *J. Org. Chem.*, 41, 3229–3232; (e) Sheradsky, T.; Moshenberg, R., (1986), *J. Org. Chem.*, 51, 3123–3125; (f) Jungheim, L. N.; Sigmund, S. K., (1987), *J. Org. Chem.*, 52, 4007–4013; (g) Indelicato, J. M.; Pasini, C. E., (1988), *J. Med. Chem.*, 31, 1227–1230; (h) Kappe, T.; Kos, C., (1989), *Synthesis.*, 629–630; (i) Turk, C.; Svete, J.; Stanovnik, B.; Goli-c, L.; Goli-c-Grdadolnik, S.; Golobi-c, A.; Seli-c, L., (2001), *Helv. Chim. Acta.*, 84, 146–156; (j) Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; Laufersweiler, M. J.; Bookland, R. G.; Brugel, T. A.; Golebiowski, A.; Sabat, M. P.; Townes, J. A.; VanRens, J. C.; Djung, J. F.; Natchus, M. G.; De, B.; Hsieh, L. C.; Xu, S. C.; Walter, R. L.; Mekel, M. J.; Heitmeyer, S. A.; Brown, K. K.; Juergens, K.; Taiwo, Y. O.; Janusz, M. J., (2004), *J. Med. Chem.*, 47, 2724–2727.
3. Al-Assar, F.; Zelenin, K. N.; Lesiovskaya, E. E.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A., (2002), *Pharm. Chem. J.*, 36, 598–603.
4. Li, J.; Zhao, Y. F.; Yuan, X. Y.; Xu, J. X.; Gong, P., (2006), *Molecules.*, 11, 574–582.
5. Ryu, C. K.; Park, R. E.; Ma, M. Y.; Nho, J. H., (2007), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 2577–2580.
6. (a) Sinkkonen, J.; Ovcharenko, V.; Zelenin, K. N.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A.; Al-Assar, F.; Pihlaja, K., (2002), *Eur. J. Org. Chem.*, 2046–2053; (b) Sinkkonen, J.; Ovcharenko, V.; Zelenin, K. N.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A.; Al-Assar, F.; Pihlaja, K., (2002), *Eur. J. Org. Chem.*, 3447–3454.
7. Amarasekara, A. S.; Chandrasekara, S., (2002), *Org. Lett.*, 4, 773–775.
8. Teimouri, M. B., (2006), *Tetrahedron.*, 62, 10849–10853
9. Ghahremanzadeh, R.; Imani Shakibaei, G.; Bazgir, A., (2008), *synlett.*, 1129–1132
10. Nabid, M. R.; Tabatabaei Rezaei, S. J.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A., (2010), *Ultrasonics Sonochemistry.*, 17, 159–161.
11. Singh Raghuvanshi, D.; Nand Singh, K.; (2011), *Tetrahedron letters* 52, 5702–5705.
12. Kthikeyan, G.; Pandurangan, A., (2012), *Molecular catalysis*, A.; Chemical 361–362.
13. Khafagy, M. M.; El-Wahas, A. H. F. A.; Eid, F. A.; El-Agrody, A. M., (2002), *Farmaco* 57, 715–722.
14. Kang, T. H.; Matsumoto, K.; Murakami, Y.; Takayama, H.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Watanabe, H., (2002), *Eur. J. Pharmacol.*, 444, 39–45.
15. Shanthi, G.; Perumal, P. T., (2010), *J. Chem. Sci.*, Vol. 122, 415–421.
16. Zhang, X. N.; Li, Y. X.; Zhang, Z. H., (2011), *Tetrahedron.*, 67, 7426–7430.
17. Reddy, B. V. S.; Somashekar, D.; Reddy, A. M.; Yadav, J. S.; Sridhar, B., (2010), *Synthesis.*, 2069–2074.
18. Chen, G.; Weng, J.; Zheng, Z. C.; Zhu, X. H.; Cai, Y. Y.; Cai, J. W.; Wan, Y. Q., (2008), *Eur. J. Org. Chem.*, 3524–3528.
19. (a) Zhou, W. J.; Wang, K. H.; Wang, J. X., (2009), *Adv. Synth. Catal.*, 351, 1378–1382; (b) de Souza, A. L. F.; Silva, A. D.; Antunes, O. A. C., (2009), *Appl. Organomet.*

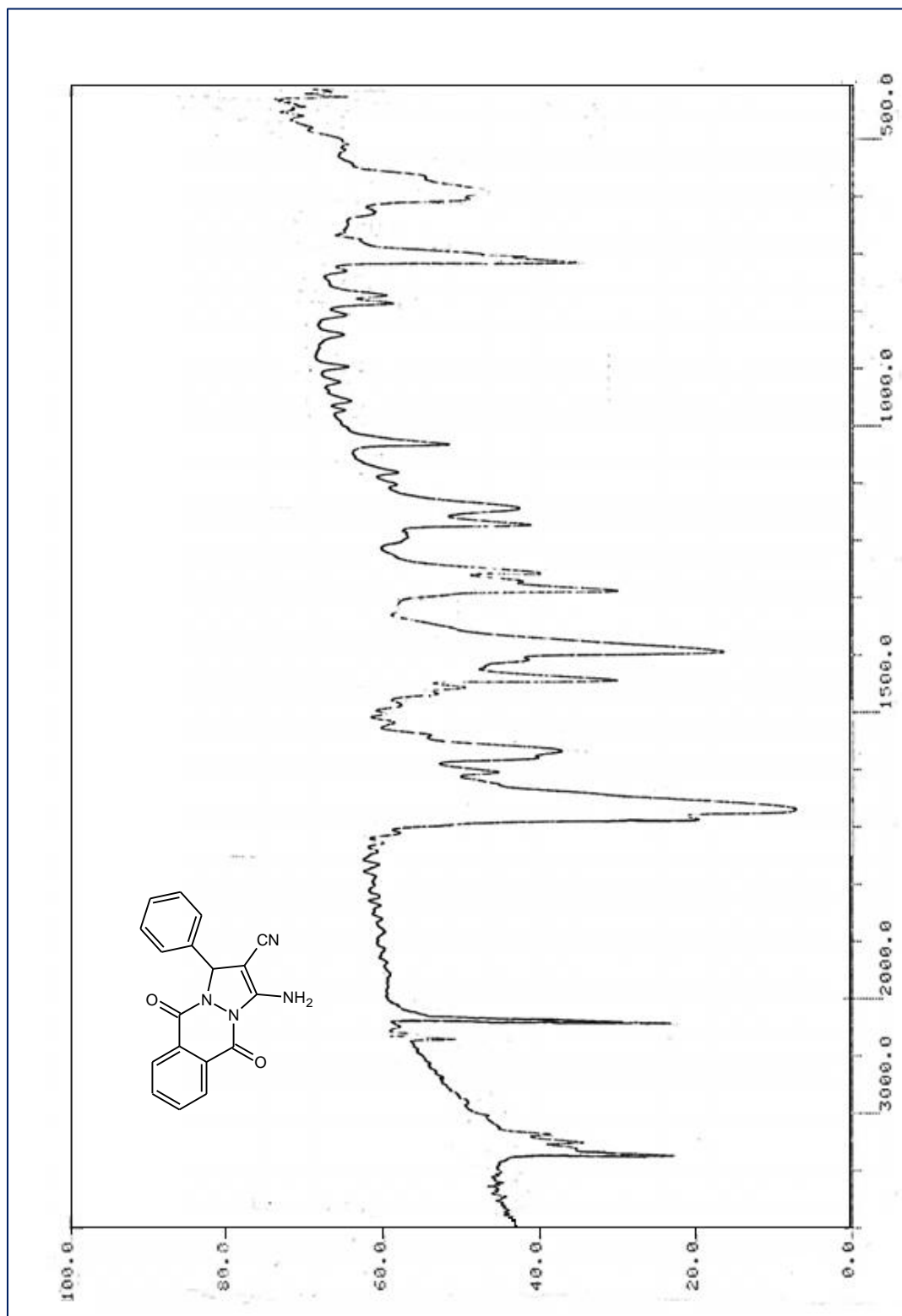
- Chem.*, 23, 5-8; (c) Kidwai, M.; Mishra, N. K.; Bhardwaj, S.; Jahan, A.; Kumar, A.; Mozumdar, S., (2010), *Chem Cat Chem.*, 2, 1312-1317.
- 20.** (a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T., (2004), *Tetrahedron Lett.*, 45, 2421-2423; (b) Zhou, H. F.; Fan, Q. H.; Tang, W. J.; Xu, L. J.; He, Y. M.; Deng, G. J.; Zhao, L. W.; Gu, L. Q.; Chan, A. S. C., (2006), *Adv. Synth. Catal.*, 348, 2172-2182.
- 21.** Chandrasekhar, S.; Reddy, N. K.; Kumar, V. P., (2010), *Tetrahedron Lett.*, 51, 3623-3625
- 22.** Shukla, G.; Verma, R. K.; Verma, G. K.; Shankar Singh, M., (2011), *Tetrahedron Letters.*, 52, 7195-7198.
- 23.** Kiasat, A. R.; Davarpanah, D., (2013), *Molecular catalysis*, A.; chemical 373, 46-54.
- 24.** Nazeruddin, G. M.; Pandhar patte, M. S and Mulani, K. B., (2011), *India Journal of chemistry* 50B, 1532-1537.
- 25.** Modarresi-Alam, A. R.; Nasrollah zadeh, M and khamooshi, F., (2007), *Arkivoc* (Xvi) 238-345.
- 26.** shaterian, H. M.; Ghashang, M.; Feyzi, M., (2008), *Applied catalysis A.; General* 345, 128-133.
- 27.** Darabi, M.; Salehi, P.; Baghban zadeh, M.; Zolfigol, M. A.; Agheb, M. and Heydari, S.; (2008), *Catalysis communications* 9, 785-788.
- 28.** Nabid, M.; Rezaei, S., J, T.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A.; (2010), *Ultra sonic sonochemistry.*, 17, 159.
- 29.** Shaterian, H. R.; Mohammadnia, M.; (2012), *J.mol.liq.*, 173, 55-61.
- 30.** Mulik, A.; Deshmukh, M.; Chandan, D.; Patil, D.; (2013), *Der pharma chemica.*, 19-23.

ضمیمہ

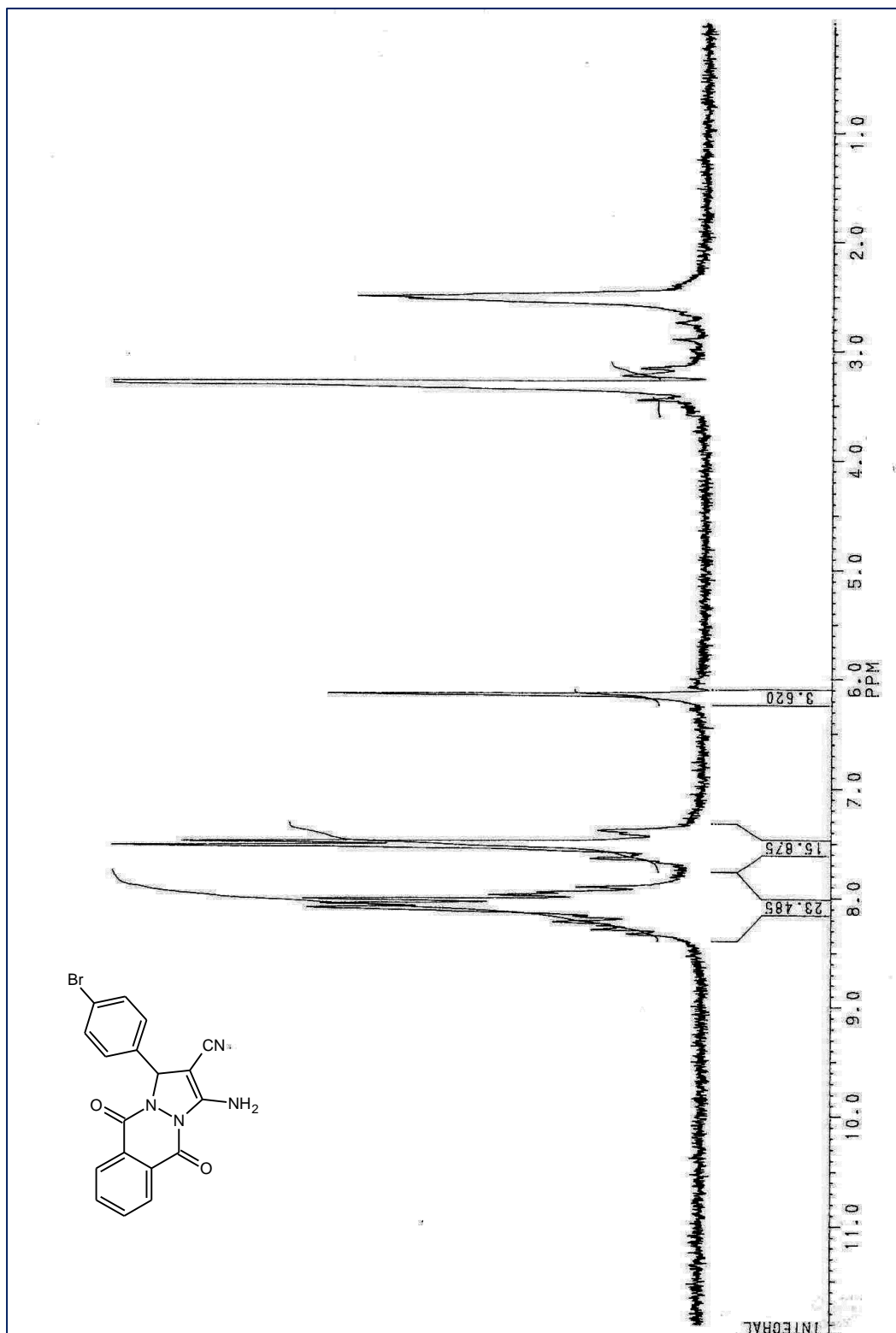
طیف شماره ۱



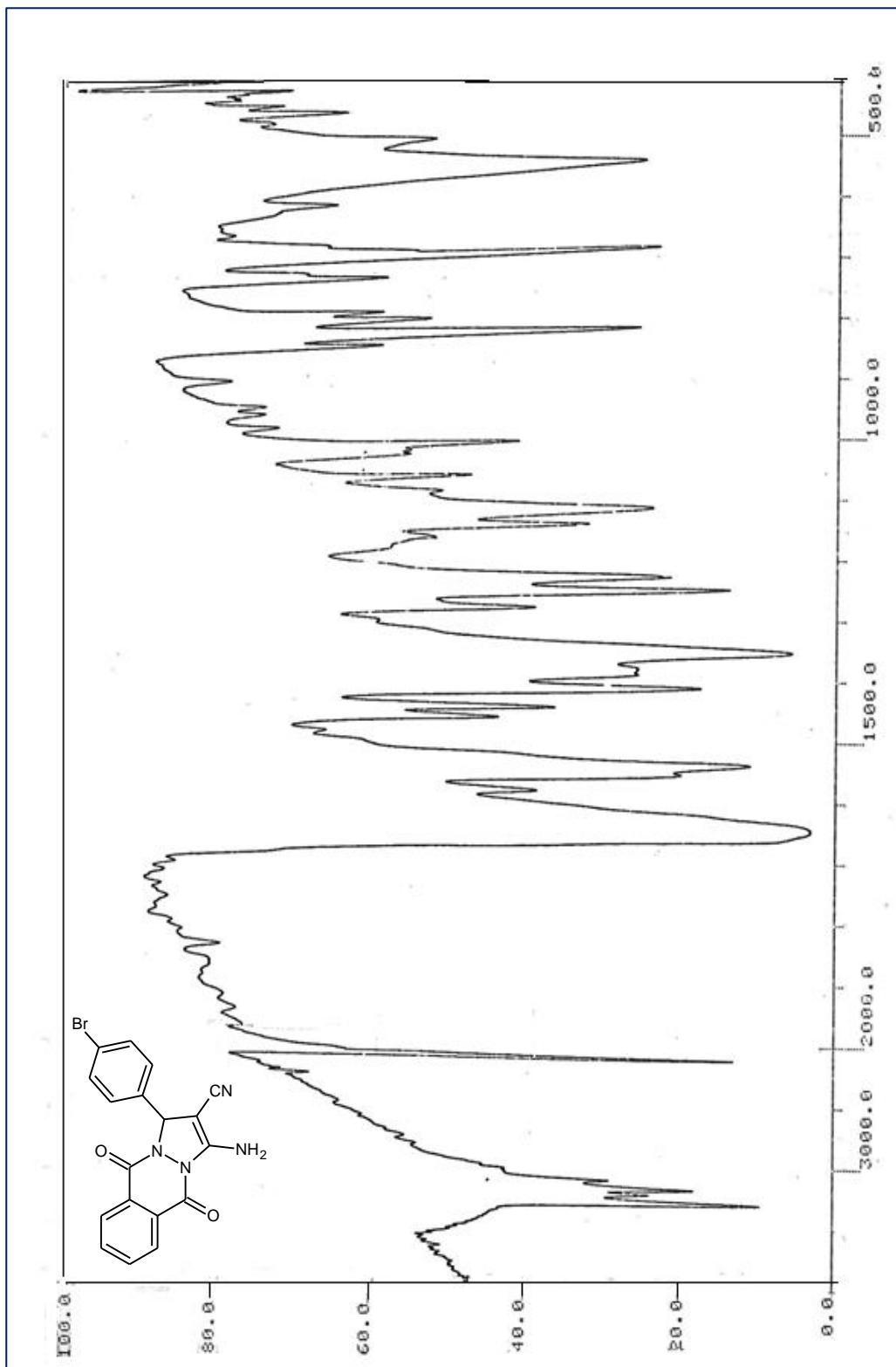
طیف شماره ۲



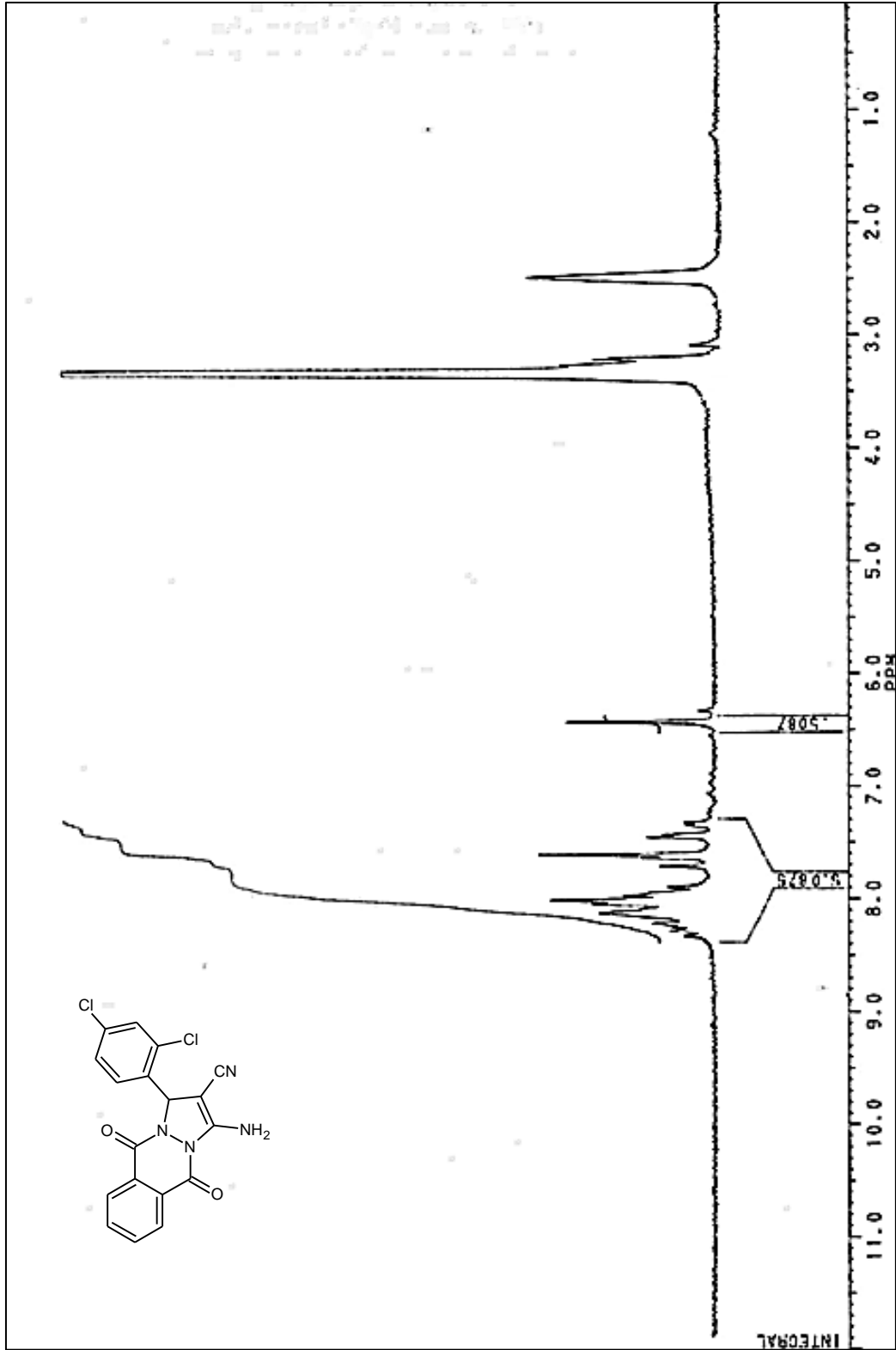
طیف شماره ۳



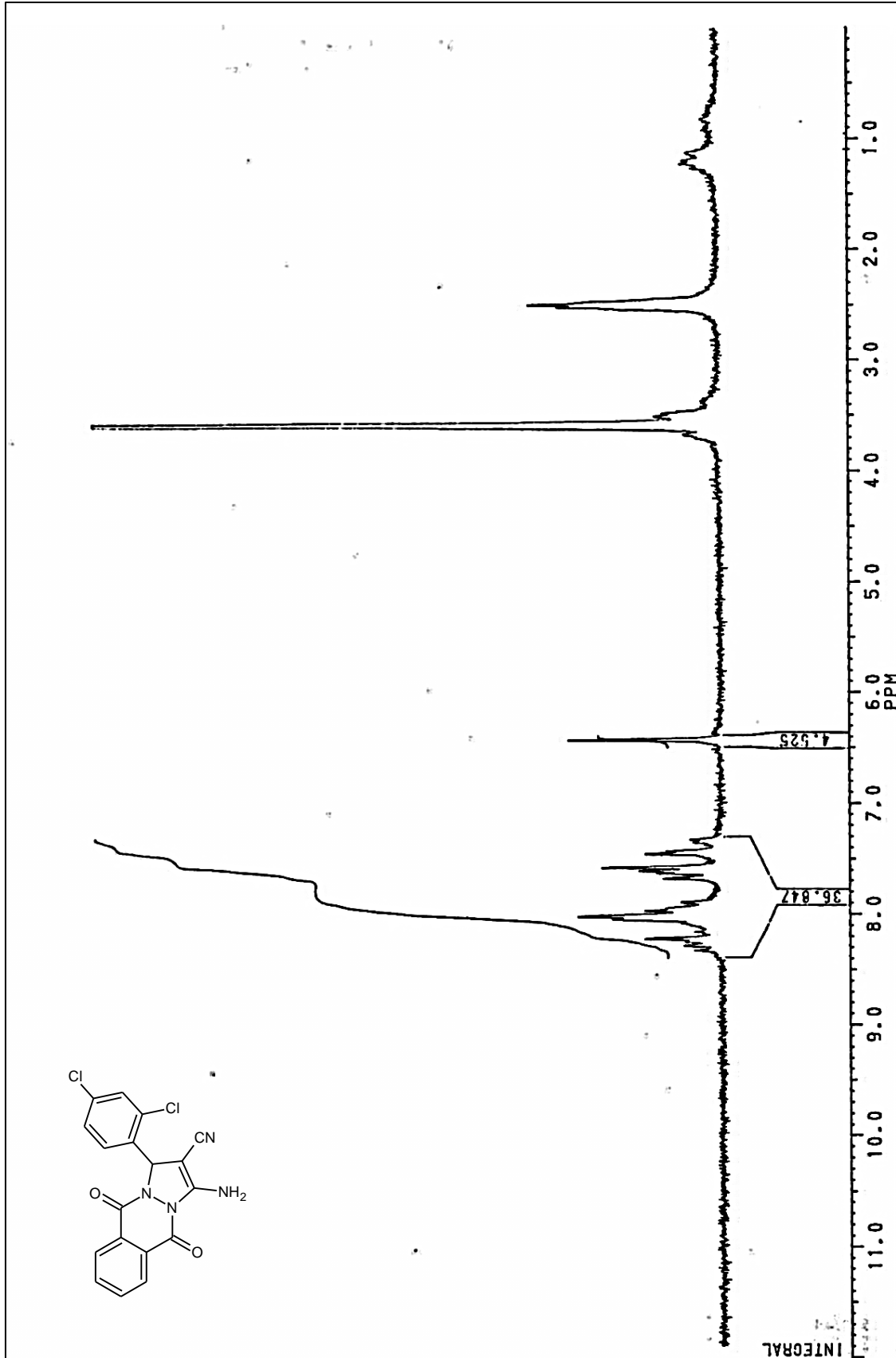
طیف شماره ۴



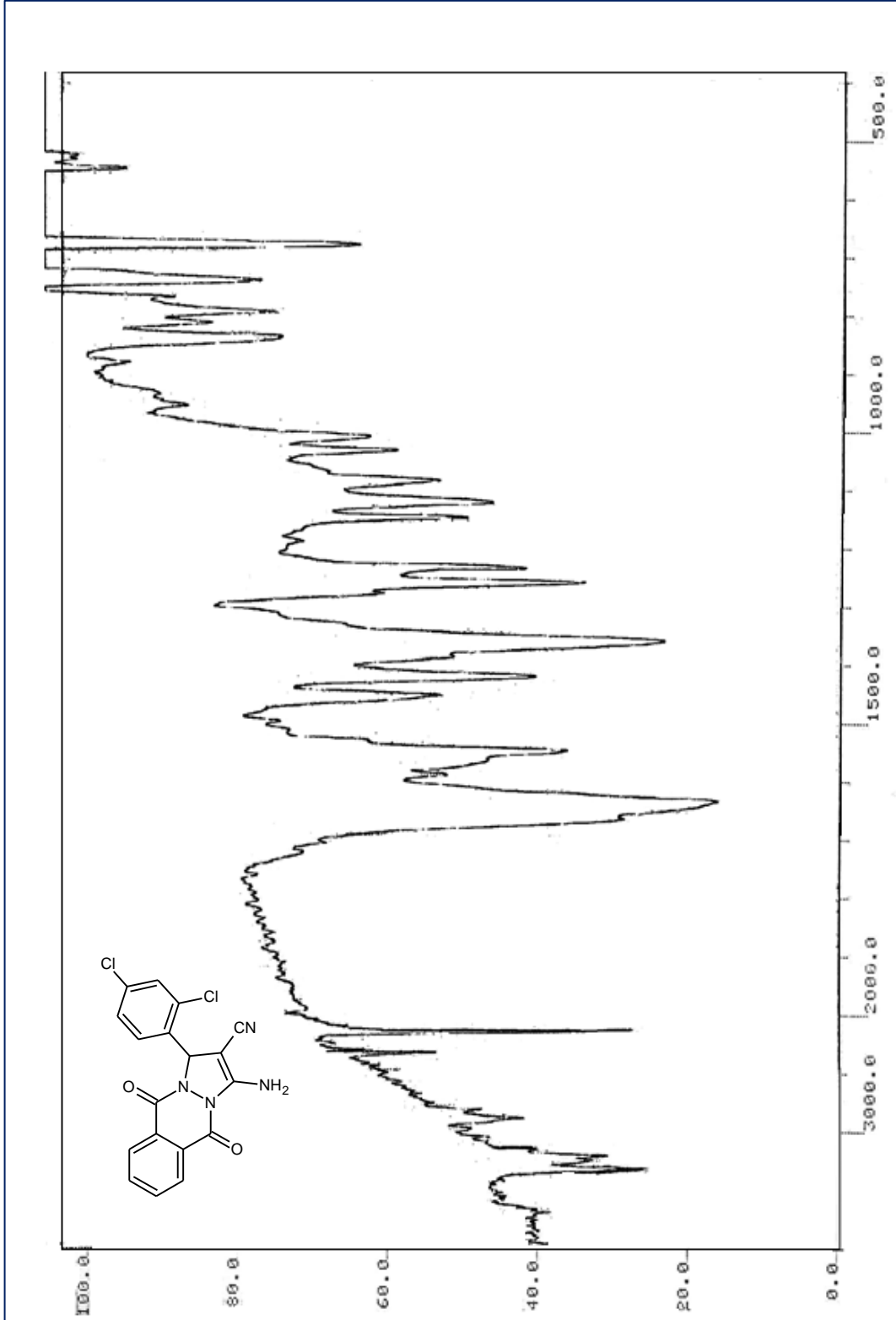
طیف شماره ۵



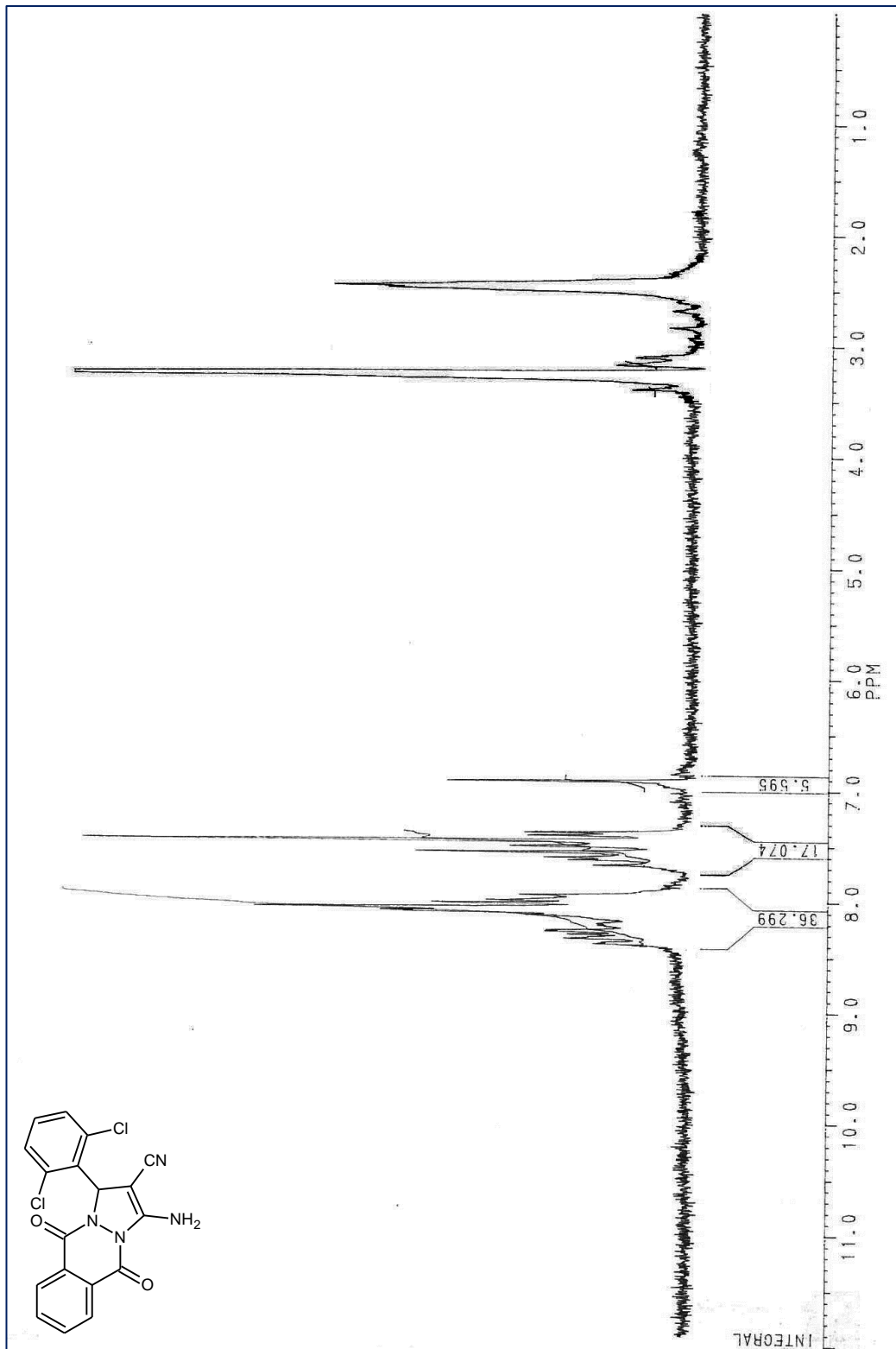
طيف شماره 5a



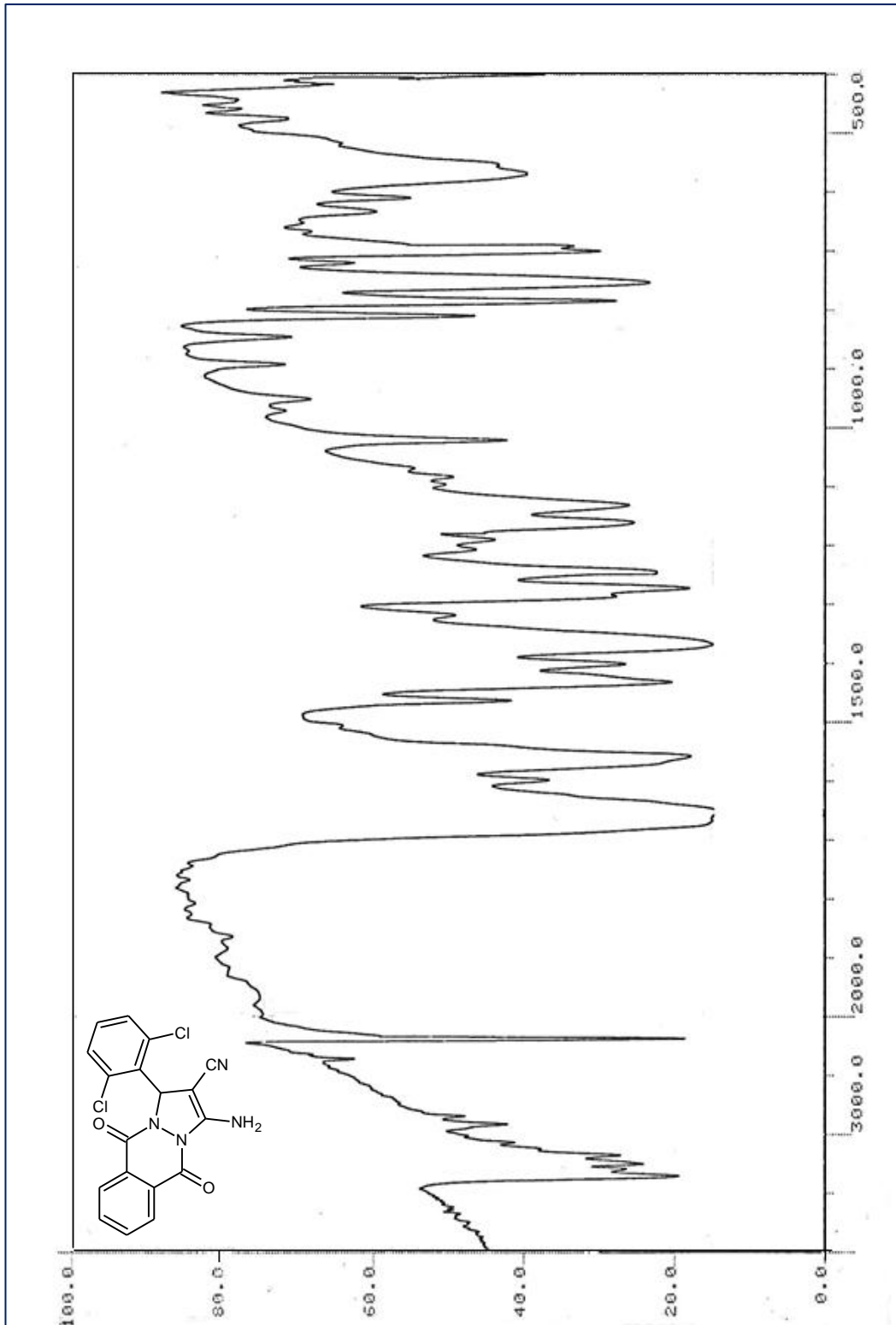
طیف شماره ۶



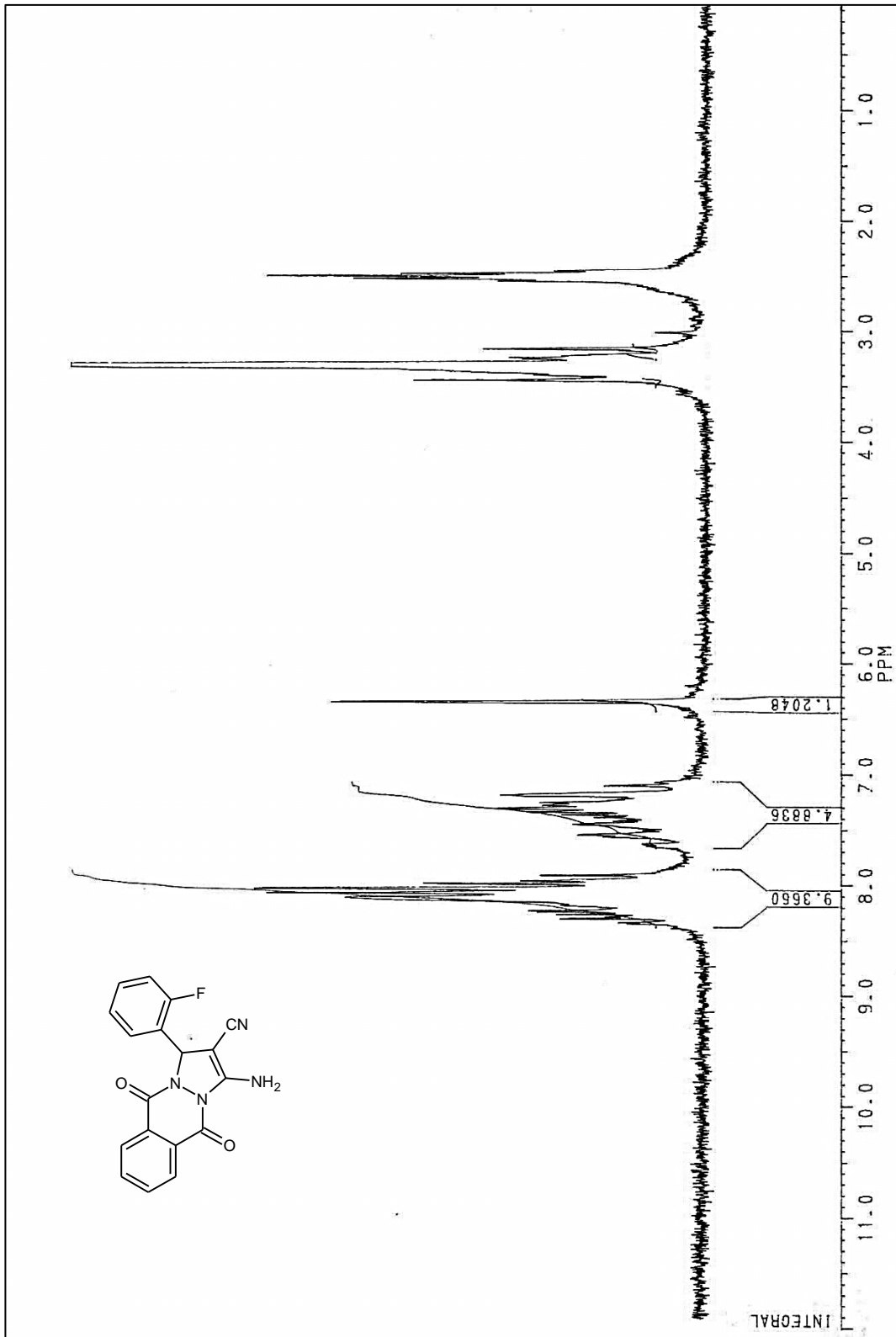
طیف شماره ۷



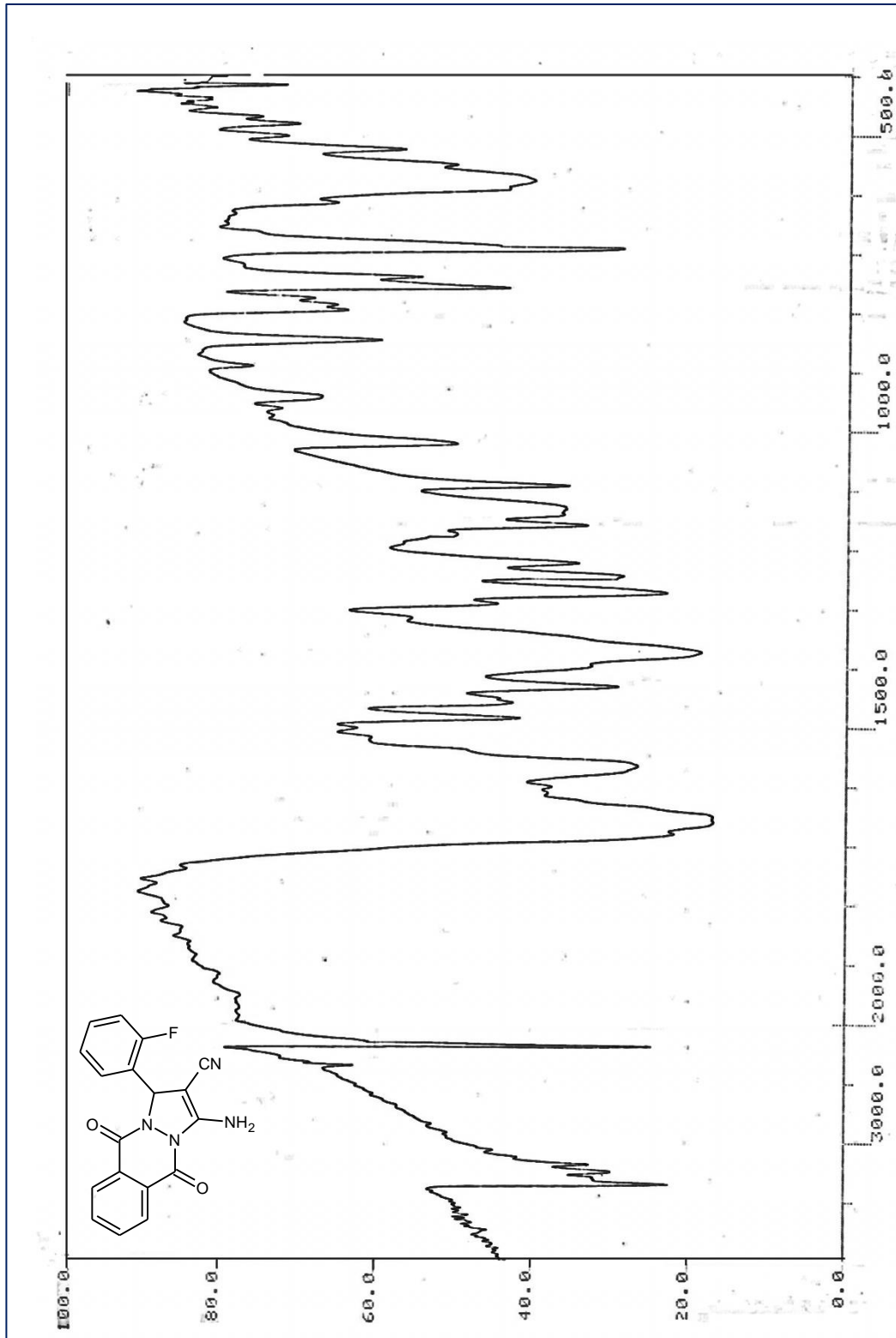
طیف شماره ۸



طیف شماره ۹



طیف شماره ۱۰



Abstract

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

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

Keywords: One-pot, Solvent free, Pyrazolophthalazine, silica sulfuric acid



Shahrood University of Technology

School of Chemistry
M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of synthesis of phthalazines drugs
catalyzed by Silica Sulfuric acid**

By
Elham Sadat Mir

Supervisor
Dr. M.Bakherad

Advisor
Dr. H. Nasr-Isfahani

September 2013

