

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

رساله دکتری شیمی آلی

سنتز مشتقات جدیدی از پیرازول و پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت

عامل دار شده و پالادیم

نگارنده: راحله دوستی

اساتید راهنما:

دکتر محمد باخرد

دکتر مهدی میرزایی

استاد مشاور:

دکتر خسرو جدیدی

شهریور ۱۳۹۶

فربادباش تا کوه کنگرارت کند و انکس وجودت را صخره باد آغوش گیرند! چون باد سبزه باش تا در صنف دستان چمنی و بنوا بایرک باد رکوع شانه با سلام دشت با سمنی داشته باشی!

خروش باش تا بسوزان وجودت، دریا بخروشد چشم بچشم و رعد تسبیح کند! فربادباش که فرباد بودن تو یاد کردن از اوست! تو بانگ آن بی نیامی، نغمه که حیرت و دلدادگی، اندیشه حیرانت و آینه خردت، هر چند نبرد از آن است که جلوه گر

ذاتی شود که در مقابل احدیتش، احدی بر حساب نیاید. لیکن اندیشه باش، که اندیشه بودن تو فرباد توست! و فرباد تو یاد اوست! فرباد تو فرباد توست، کوه بر بوندت، ناله خرد وجودت، وجود دل داده و سراسر نیاز یک فرباد چیزی نیست، جز انظار

عطف بر آن ذات صمد! فرباد تو یاد اوست با گنجی که زلیده ارتعاش تاریخی بی مقدار نیست، فرباد آن وجودی است که سرخسده با تخمیر از آند که اویی را بزاند که او نیازی به زلیده شدن و زلوان ندارد!

فرباد تو یاد اوست، یاد او که بی همتاست.

تقدیم به همه کسانی که با بودنشان یاد او را فربادی زنند

سپاس و حمد از آن خدایی است که فرصت بودن و بهره‌مندی از حیات را روزی ام کرد و زیستن را بهزادی برای شناختن زیبایی‌ها و عشق ورزیدن به ذات بی‌برنامش قرار داد و بندگانش به سزایم شدند در این سیر و این بار و کنار اساتید بزرگوار و دوستانی خوب، فصل دیگری برایم رقم زده شد و شکر و قدر دانی از آنها را و غیبه خود می‌دانم.

سپاس و قدر دانی از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر محمد باخرد اساتید عزیز و بزرگوارم که رابهنایی این پروژه بر عهده ایشان بود و به چگاه زحمتشان را فراموش نخواهم کرد و نیز اساتید بزرگوارم جناب آقای دکتر مهدی میرزایی بارابهنایی‌های خود طی این مسیر را بجاور کردند و همچنین شکر از جناب آقای دکتر خسرو جدیدی، مشاور محترم که سیمانه و صداقت در به‌شیردین پروژه از پیچ‌گی دریغ نکردند، امید است روزی پانگولی محبت‌های شایسته بزرگواران باشم.

و همچنین از اساتید محترم دانشکده شیعی بوشهر اساتید عزیزم جناب آقای دکتر منصور عرب جم‌جلی که در طول دوره دکتری، مباحث شیعی محاسباتی را از ایشان آموختم و همواره از رابهنایی‌ها و کمک‌هایشان بهره‌مند شدم، از صمیم قلب شکر می‌کنم.

و در پایان از دوستان خوبم در دانشکده صنعتی شاهرود بوشهر با عطف احمدی، سحر فارسی‌مدان، شقایق کاشفی و زینب مظفری و همچنین دوستان عزیزم در دانشکده شهید بهشتی، مخصوص خانم دکتر همسار منان و نیز کارآموزشی دانشکده صنعتی شاهرود که بود نشان یاری‌گر من در این دوره بود و صمیمانه شکر می‌کنم.

امید است پایان این پروژه، آغازی برای پی‌موردن مسیری دیگر از زندگی دکنار این عزیزان باشد.

تعهد نامه

اینجانب راحله دوستی دانشجوی دوره دکتری رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز مشتقات جدیدی از پیرازول و پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت عامل دار شده و پالادیم 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.



مدیریت تحصیلات تکمیلی

باسمه تعالی

شماره: ۱۶۱۰ / ر.د.ش
تاریخ: ۱۹ / ۷ / ۹۶
ورایش: —

فرم شماره ۱۲ - صورت جلسه نهایی دفاع از رساله دکتری (Ph.D)
(ویژه دانشجویان ورودی های ۹۲ و با قبل)

بدینوسیله گواهی می شود خاتم راحله دوستی دانشجوی دکتری رشته شیمی آلی به شماره دانشجویی ۹۰۲۲۸۵۵ و روزی بیست و نه تیر ۱۳۹۶ در تاریخ ۱۹/۷/۹۶ از رساله نظری عملی خود با عنوان: سنتز مشتقات جدیدی از پیرازول و پیریمیدین با استفاده از کاتالیز گرهای نانویهضمیت عامل دار شده و پالادیم

دفاع و با امتیاز نمره ۱۹ و ۸ به درجه عالی پذیرفته گردید.

الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰ <input checked="" type="checkbox"/>	ب) درجه بسیار خوب: نمره ۱۸-۱۹ <input type="checkbox"/>
ج) درجه خوب: نمره ۱۶-۱۸ <input type="checkbox"/>	د) درجه قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد ندارد <input type="checkbox"/>
ه) رساله نیاز به اصلاحات دارد <input type="checkbox"/>	

ردیف	هیئت داوران	سمت	مرتبه علمی	امضاء
۱	دکتر محمد باقری	استاد راهنما	استاد	
۲	دکتر مهدی میرزایی		استادیار	
۳	دکتر خسرو جدیدی	مشاور	دانشیار	
۴	دکتر علی کبکلو	استاد مدعو داخلی	دانشیار	
۵	دکتر مصطفی محمد پورامین	استاد مدعو خارجی	استاد	
۶	دکتر حمزه کتبی	استاد مدعو خارجی	دانشیار	
۷	دکتر رهبر گلشن آهویی	نماینده تحصیلات تکمیلی دانشکده	استادیار	

مدیر محترم تحصیلات تکمیلی دانشگاه:

ضمن تأیید مراتب فوق مقرر فرمائید اقدامات لازم در خصوص انجام مراحل دانش آموختگی خانم راحله دوستی بعمل آید.

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: دکتر مهدی میرزایی

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:



چکیده

ترکیبات هتروسیکلی از بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین خانواده ترکیبات آلی هستند. در این میان هتروسیکل‌های نیتروژنی جوش خورده به دلیل حضور در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی و کاربرد وسیع آن‌ها در صنایع دارویی و علم مواد همواره مورد توجه قرار داشته‌اند. در این تحقیق با استفاده از واکنش‌های چند جزئی و جفت شدن کربن-کربن و با تهیه سه نوع کاتالیزگر ناهمگن جدید بر پایه نانوبوهمیت، ترکیبات هتروسیکلی جدیدی به شرح زیر تهیه شد:

۱. سنتز تک ظرفی مشتقات جدیدی از ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸,۷,۶,۴-تتراهیدروپیرازولو[۴',۳':۵,۶]پیرانو [d-۳,۲] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلیل پروپیل آمین سولفامیک اسید در حلال آب انجام شد.

۲. سنتز تک ظرفی مشتقاتی از ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلیل پروپیل آمین سولفامیک اسید در شرایط بدون حلال انجام شد.

۳. سنتز تک ظرفی مشتقات جدیدی از ۴-(آریل)-۳-متیل-۸,۶-دی‌هیدروپیرازولو[۴',۳':۵,۶]پیرانو [d-۳,۲] پیریمیدین ۷,۵-(۴H,۱H)-دی‌اون در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات در حلال آب صورت گرفت.

۴. سنتز تک ظرفی مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۸,۷,۶,۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات در حلال استونیتریل انجام شد.

۵. واکنش سونوگاشیرا بدون حضور پالادیم و لیگاندهای فسفین‌دار در حلال DMF و با استفاده از کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین انجام شد.

۶. مشتقات جدیدی از ۳-(آریل)-۲-(H۱)-تترازول-۵-ایل (آکریلونیتریل با استفاده از کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین در حلال آب و همچنین در حلال آب مغناطیس شده و بدون استفاده از کاتالیزگر تهیه و مقایسه شد.

۷. ترکیبات جدیدی از پیرازولو [b-۵,۱][۱,۳]اکسازول با استفاده از کاتالیزگر پالادیم و با واکنش جفت شدن کربن-کربن بدون حضور مس تهیه شدند.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف سنجی مختلف تایید گردید و خواص دارویی برخی از این ترکیبات نظیر فعالیت ضد اکسیدانی، ضد باکتری و اثر سایتوتوکسیک آن‌ها بررسی شد.

واژگان کلیدی: نانوبوهمیت، پالادیم، واکنش چند جزئی، سونوگاشیرا، پیرازول، پیریمیدین، پیران، تترازول، اکسازول، ضد باکتری، ضد اکسیدان و سایتوتوکسیک

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

ردیف	عنوان	نام مجله	آدرس
۱	Synthesis of pyrazolopyranopyrimidines catalyzed by caffeine supported on boehmite nanoparticles and their evaluation for anti-bacterial activities	IRANIAN JOURNAL OF CATALYSIS	7(1), 2017, 27-35
۲	Synthesis of new 2-substituted pyrazolo [5,1-b][1,3]oxazoles via Sonogashira coupling reactions in water	Tetrahedron	73 (2017) 3281-3287
۳	Boehmite silylpropyl amine sulfamic acid as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of some pyrazole derivatives	Letters in Organic Chemistry	14 (2017) 450-460
۴	Palladium and phosphine-free Sonogashira coupling reaction of aryl halides with terminal alkynes catalyzed by boehmite nanoparticle-anchored Cu (I) diethylenetriamine complex	Research on Chemical Intermediates	DOI 10.1007/s11164-017-3079-0
۵	Boehmite nanoparticle supported-SO ₃ H as recyclable heterogeneous catalyst for the efficient one-pot synthesis of pyrazolo [1,2-a][1,2,4]triazole-1,3-diones	24thIranian Seminar of Organic Chemistry	24-26 Aug. 2016 Azarbaijan Shahid Madani University
۶	Caffeine supported on boehmite nanoparticles: An efficient ionic liquid catalyst for synthesis of pyrazolopyranopyrimidines	24thIranian Seminar of Organic Chemistry	24-26 Aug. 2016 Azarbaijan Shahid Madani University
۷	سنتز مشتقات پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر ناهمگن و قابل بازیافت نانوبوهمیت اسیدی در شرایط بدون حلال	نخستین سمینار شیمی کاربردی ایران	۱-۲ شهریور ۱۳۹۵ دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز

فهرست مطالب

۲	مقدمه
۲	۱-۱ ترکیبات هتروسیکل
۴	۱-۱-۱ شیمی ترکیبات پیریمیدین
۵	۲-۱-۱ شیمی ترکیبات پیرازول
۸	۳-۱-۱ شیمی ترکیبات پیرازولواکسازول
۹	۴-۱-۱ شیمی ترکیبات پیران
۱۲	۵-۱-۱ شیمی ترکیبات تترازول
۱۳	۲-۱ بررسی خواص دارویی ترکیبات هتروسیکل و اهمیت سنتز حدواسط‌های هتروسیکلی در تهیه داروها
۱۵	۱-۲-۱ مهمترین بررسی‌های کارایی ترکیبات هتروسیکل بر سلول‌های زیستی
۱۶	۱-۲-۱-۱ اهمیت بررسی خواص آنتی‌باکتری و آنتی‌اکسیدانی ترکیبات هتروسیکل
۱۹	۲-۱-۲-۱ بررسی اثر سایتوتوکسیک ترکیبات هتروسیکل
۲۱	۳-۱-۲-۱ معرفی پروتئین Hsp90 و نقش آن در سرطان
۲۲	۲-۲-۱ مطالعه خواص دارویی ترکیبات هتروسیکل
۲۲	۱-۲-۲-۱ خواص دارویی مشتقات پیریمیدین
۲۳	۲-۲-۲-۱ خواص دارویی مشتقات پیرازول و اکسازول
۲۵	۳-۲-۲-۱ خواص دارویی مشتقات پیران
۲۵	۴-۲-۲-۱ خواص دارویی مشتقات تترازول
۲۷	۳-۱ روش‌های سنتز ترکیبات هتروسیکل
۲۷	۱-۳-۱ استفاده از واکنش‌های چندجزئی در سنتز ترکیبات هتروسیکل
۲۹	۲-۳-۱ استفاده از واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن و جفت شدن سونوگاشیرا
۳۵	۳-۳-۱ واکنش جفت شدن $C(sp)-C(sp^3)$
۳۶	۴-۱ کاتالیزگر
۳۷	۱-۴-۱ انواع کاتالیزگر
۳۷	۱-۴-۱-۱ کاتالیزگر اسید و باز
۳۷	۲-۴-۱-۱ کاتالیزگر همگن
۳۸	۳-۴-۱-۱ کاتالیزگر ناهمگن
۳۹	۴-۴-۱-۱ کاتالیزگر آنزیمی
۳۹	۵-۱ روش‌های افزایش سطح کاتالیزگر
۳۹	۱-۵-۱ بستر کاتالیزگر
۴۰	۱-۵-۱-۱ نگهدارنده‌های آلی
۴۱	۲-۵-۱-۱ نگهدارنده‌های معدنی
۴۱	۲-۵-۱-۲ نانو کاتالیزگرها
۴۲	۱-۲-۵-۱ شیوه‌های به دست آوردن نانو ذره‌ها
۴۲	۲-۲-۵-۱ شیوه‌های شناسایی نانو ذره‌ها
۴۳	۶-۱ بوهمیت
۴۳	۱-۶-۱ پیش‌ماده‌های آلکواکسیدی
۴۶	۲ بحث و نتیجه‌گیری

- ۱-۲ تهیه کاتالیزگرها بر پایه نانوبوهمیت ۴۹
- ۱-۱-۲ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سالیلیل پروپیل آمین سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۴۹
- ۲-۱-۲ تهیه نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (BNPs-Caff]H₂SO₄) ۵۶
- ۳-۱-۲ تهیه کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین (BNPs-DETA-CuI) ۶۰
- ۲-۲ تهیه مشتقات پیرازول و پیریمیدین ۶۶
- ۱-۲-۲ سنتز مشتقات ۵- آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۶۶
- ۱-۱-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش ۶۷
- ۲-۱-۲-۲ سنتز مشتقات ۵- آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل ۶۸
- ۳-۱-۲-۲ بررسی مکانیسم واکنش ۷۱
- ۴-۱-۲-۲ شواهد طیفی ۵- آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل ۷۳
- ۵-۱-۲-۲ بازیافت کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۷۶
- ۲-۲-۲ سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو [۳،۴':۳،۴]پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(H) -اون با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۷۶
- ۱-۲-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش ۷۷
- ۲-۲-۲-۲ سنتز مشتقات ۷۹
- ۳-۲-۲-۲ مکانیسم واکنش ۸۱
- ۴-۲-۲-۲ شواهد طیفی ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو [۳،۴':۳،۴]پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(H) -اون ۸۲
- ۳-۲-۲-۲ سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی هیدروپیرازولو [۳،۴':۳،۴]پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(H) -اون با استفاده از کاتالیزگر (BNPs-Caff]H₂SO₄) ۹۰
- ۱-۳-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش ۹۰
- ۲-۳-۲-۲ سنتز مشتقات ۹۲
- ۳-۳-۲-۲ مکانیسم واکنش ۹۶
- ۴-۳-۲-۲ بررسی شواهد طیفی ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی هیدروپیرازولو [۳،۴':۳،۴]پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(H) -اون (۸۳) ۹۷
- ۵-۳-۲-۲ بررسی خاصیت ضد باکتری مشتقات ۱۰۲
- ۶-۳-۲-۲ بررسی اثر سایتوتوکسیک ۱۰۳
- ۴-۲-۲ سنتز مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو [b]پیران ۱۰۴
- ۱-۴-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش ۱۰۴
- ۲-۴-۲-۲ سنتز مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو [b]پیران ۱۰۵
- ۳-۴-۲-۲ مکانیسم پیشنهادی ۱۰۷
- ۴-۴-۲-۲ بررسی شواهد طیفی مشتقات تتراهیدروبنزو [b]پیران ۱۰۸
- ۵-۲-۲ انجام واکنش سونوگاشیرا بوسیله کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین ۱۲۰
- ۱-۵-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش ۱۲۱
- ۲-۵-۲-۲ سنتز مشتقات ۱۲۲
- ۳-۵-۲-۲ بازیافت کاتالیزگر ۱۲۳

- ۱۲۴-۲-۲ سنتز مشتقات E-۳-(آریل)-۲-(H۱-تترازول ۵-ایل) (آکریلونیتریل) ۱۲۴
- ۱۲۴-۲-۲-۱ بهینه کردن شرایط واکنش ۱۲۴
- ۱۲۹-۲-۲-۲ مکانسیم واکنش ۱۲۹
- ۱۳۰-۲-۲-۲ بررسی شواهد طیفی مشتقات تترازول ۱۳۰
- ۱۳۶-۲-۲-۲ سنتز مشتقات پیرازولو[۵،۱-b][۳،۱] اکسازول ۱۳۶
- ۱۳۶-۲-۲-۱ بهینه کردن شرایط واکنش ۱۳۶
- ۱۳۸-۲-۲-۲ سنتز مشتقات پیرازولو[۵،۱-b][۳،۱] اکسازول ۱۳۸
- ۱۳۹-۲-۲-۲ مکانسیم واکنش ۱۳۹
- ۱۴۰-۲-۲-۲ شواهد طیفی مشتقات ۲- پیرازولو[۵،۱-b][۳،۱] اکسازول ۱۴۰
- ۱۴۶-۲-۲-۲ بررسی اثر آنتی اکسیدان مشتقات پیرازولو[۵،۱-b][۳،۱] اکسازول ۱۴۶
- ۱۴۹-۲-۲ نتیجه گیری ۱۴۹
- ۱۵۴-۲-۲ آینده نگری ۱۵۴
- ۱۶۰-۳ بخش تجربی ۱۶۰
- ۱۶۰-۳-۱ تکنیک های عمومی ۱۶۰
- ۱۶۰-۳-۱-۱ مواد اولیه ۱۶۰
- ۱۶۰-۳-۱-۲ دستگاه ها ۱۶۰
- ۱۶۱-۳-۲ خشک کردن حلال ها ۱۶۱
- ۱۶۱-۳-۳ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت ۱۶۱
- ۱۶۱-۳-۳-۱ تهیه آلکوکسید آلومینیوم ۲- بوتوکسید ۱۶۱
- ۱۶۱-۳-۳-۲ تهیه بستر نانوبوهمیت ۱۶۱
- ۱۶۲-۳-۴ تهیه کاتالیزگر مایع یونی نانوبوهمیت پروپیل-کافئین هیدروژن سولفات ۱۶۲
- ۱۶۲-۳-۴-۱ تهیه نانوبوهمیت عامل دار شده با لیگاند کلردار (BNPs-Cl) ۱۶۲
- ۱۶۲-۳-۴-۲ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۱۶۲
- ۱۶۲-۳-۴-۳ آمین دار کردن نانوبوهمیت عامل دار شده (BNPs-Caff]Cl) ۱۶۲
- ۱۶۳-۳-۴-۴ تهیه نانوبوهمیت ۳- پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات ([BNPs-Caff]H₂SO₄) ۱۶۳
- ۱۶۳-۳-۵ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین سولفامیک اسید ۱۶۳
- ۱۶۳-۳-۵-۱ تهیه نانوبوهمیت عامل دار شده با گروه آمین (AFBNPs) ۱۶۳
- ۱۶۳-۳-۵-۲ تهیه نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین متیله شده (m-AFBNPs) ۱۶۳
- ۱۶۴-۳-۵-۳ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۱۶۴
- ۱۶۴-۳-۶ تهیه کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین ۱۶۴
- ۱۶۴-۳-۶-۱ تهیه نانوبوهمیت دی اتیلن تری آمین (BNPs-DETA) ۱۶۴
- ۱۶۴-۳-۶-۲ تهیه نانوبوهمیت دی اتیلن تری آمین کمپلکس داده با مس (BNPs-DETA-CuI) (I) ۱۶۴
- ۱۶۵-۳-۷ تهیه مشتقات پیرازول و پیریمیدین ۱۶۵
- ۱۶۵-۳-۷-۱ سنتز مشتقات ۵- آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۱۶۵
- ۱۶۵-۳-۷-۲ سنتز مشتقات ۳- متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۳،۲-d] پیرانو [۳،۲-d] پیریمیدین-۵-(۱H) -اون با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۱۶۷

۳-۷-۳ سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵: ۳'،۴']-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین ۵،۷-
 ۱۷۱ (۴H،۱H)-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگر (BNPs-Caff)H₂SO₄
 ۳-۷-۳ سنتز مشتقات مختلف ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو [b]پیران با استفاده از کاتالیزگر
 ۱۷۵ (BNPs-Caff)H₂SO₄
 ۳-۷-۵ سنتز مشتقات E-۳- (آریل) -۲- (H۱) -تترازول ۵- ایل (آکریلونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت
 ۱۷۸ (m-SABNPs) اسید
 ۳-۷-۶ سنتز مشتقات پیرازولو [b-۱،۵] [۳،۱] اکسازول ۱۸۲

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۲: مقایسه داده‌های XRD نمونه‌های نانوبوهمیت تهیه شده و m-SABPNs با نمونه استاندارد بوهمیت . ۵۲
 جدول ۲-۲: الگوی XRD نمونه استاندارد بوهمیت ۵۳
 جدول ۳-۲: مقایسه نتایج BET برای کاتالیزگر BNPs ، AFBNPs و m-SABNPs ۵۵
 جدول ۴-۲: آنالیز عنصری کاتالیزگر BNPs ، BNPs-Cl و BNPs-DETA و آنالیز پلاسمای القایی کاتالیزگر
 ۶۱ BNPs-DETA-Cu(I) و کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) بازیابی شده
 جدول ۵-۲: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل ۶۸
 جدول ۶-۲: سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل (۲۷) ۶۹
 جدول ۷-۲: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۳-متیل-۴-(فنیل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو [۶،۵: ۳'،۴']
 ۷۸ پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین -۵-(H۱) -اون (۸۱a)
 جدول ۸-۲: سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو [۶،۵: ۳'،۴'] پیرانو [d-۳،۲]
 ۷۹ پیریمیدین -۵-(H۱) -اون (۸۱)
 جدول ۹-۲: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۴-فنیل دی‌هیدروپیرازولو پیرانو پیریمیدین ۹۱
 جدول ۱۰-۲: سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵: ۳'،۴']-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین ۵،۷-
 ۹۲ (۴H،۱H)-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگر (BNPs-Caff)H₂SO₄
 جدول ۱۱-۲: فعالیت ضد باکتریایی پیرانو پیرازولو پیریمیدین استخلاف شده (۱۰۰۰ میکروگرم/لیتر) به عنوان هاله عدم
 ۱۰۳ رشد در مقیاس نانومتر
 جدول ۱۲-۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ۲-آمینو-۴-فنیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو [b]پیران با
 ۱۰۵ استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]H₂SO₄
 جدول ۱۳-۲: سنتز مشتقات مختلفی از تتراهیدروبنزو [b] پیران (۸۶) ۱۰۶
 جدول ۱۴-۲: بررسی شرایط واکنش سونوگاشیرا فنیل استیلن و یدوبنزن با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-
 ۱۲۱ Cu(I)
 جدول ۱۵-۲: سنتز مشتقات استیلنی آریل هالیدها و آلکین‌های انتهایی با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-
 ۱۲۲ Cu(I)
 جدول ۱۶-۲: بررسی شرایط بهینه سنتز تترازول با استفاده از آب مغناطیس شده ۱۲۵
 جدول ۱۷-۲: بررسی شرایط بهینه سنتز تترازول با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) ۱۲۶
 جدول ۱۸-۲: سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده (a) و با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)
 ۱۲۷ (b)
 جدول ۱۹-۲: بهینه کردن شرایط سنتز پیرازولو [b-۱،۵] [۳،۱] اکسازول (۹۶a) ۱۳۷
 جدول ۲۰-۲: سنتز مشتقات پیرازولو [b-۱،۵] [۳،۱] اکسازول ۱۳۸

جدول ۲-۲۱: مقدار IC_{50} برای فعالیت رایندگی رادیکال DPPH ترکیبات اکسازول استخلاف شده ۱۴۷

جدول ۲-۲۲: مقایسه روشهای مختلف سنتز ترکیبات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸,۷,۶,۴-تتراهیدروپیرازولو[۳',۴']-۶,۵ پیرانو[۲,۳-d] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون و ۴-(آریل)-۳-متیل-۸,۶-دی‌هیدروپیرازولو[۳',۴']-۶,۵-پیرانو[۲,۳-d] پیریمیدین ۵,۷-(۴H,۱H)-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن جدید m-SABNPs و BNP- HSO_4 [Caff] ۱۵۰

جدول ۲-۲۳: مقایسه روش‌های سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) با سایر روش‌ها ۱۵۱

جدول ۲-۲۴: مقایسه روش‌های سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده و با استفاده از کاتالیزگر (BNPs-) DETA-Cu(I) ۱۵۲

جدول ۲-۲۵: مقایسه روش‌های مختلف سنتز ترکیبات ۲-آمینو-۴H-تترا‌هیدروبنزو[b] پیران با روش استفاده از کاتالیزگر HSO_4 [BNPs-Caff] ۱۵۳

جدول ۵-۱: مقایسه بین برخی خواص آب معمولی و آب مغناطیس شده در دمای اتاق ۲۴۷

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱: ساختار برخی ترکیبات هتروسیکل در طبیعت [۱] ۳

شکل ۲-۱: ساختارهای دی‌آزین‌ها ۴

شکل ۳-۱: هشت مرحله برای سنتز ترکیبات پیرازولو اکسازول [۱۴] ۹

شکل ۴-۱: تبدیل گروه نیتریل به گروه‌های عاملی دیگر [۲۲] ۱۴

شکل ۵-۱: شکل‌های مختلف باکتری‌ها [۲۶] ۱۷

شکل ۶-۱: رنگ آمیزی باکتری‌ها [۲۹] ۱۸

شکل ۷-۱: برخی از عوامل ایجاد رادیکال آزاد [۳۲] ۱۹

شکل ۸-۱: ساختار پیرانو پیرازول [۴۱] ۲۳

شکل ۹-۱: ساختار تعدادی از داروها با هسته پیرازول [۵۶-۵۸] ۲۴

شکل ۱۰-۱: ساختار برخی از داروهای دارای حلقه پیران ۲۵

شکل ۱۱-۱: ساختار برخی از ترکیبات دارویی دارای حلقه تترازول [۷۱] ۲۶

شکل ۱۲-۱: ساختار بوهمیت [۱۱۳] ۴۳

شکل ۱-۲: طیف FT-IR مربوط به BNP (a), AFBNP (b), m-AFBNP (c) و m-SABNP (d) ۵۱

شکل ۲-۲: نمودار آنالیز حرارتی TGA/DTA کاتالیزگر m-SABNP ۵۲

شکل ۳-۲: الگوی پراش پرتو X نمونه پودر BNP (a), AFBNP (b), m-AFBNP (c) و m-SABNP (d) ۵۳

شکل ۴-۲: تصاویر TEM مربوط به BNP (a) و m-SABNP (b) ۵۴

شکل ۵-۲: تصاویر SEM مربوط به BNP (a) و m-SABNP (b) ۵۵

شکل ۶-۲: آنالیز EDX مربوط به کاتالیزگر m-SABNP ۵۶

شکل ۷-۲: طیف FT-IR مربوط به BNP-Cl (a) و HSO_4 [BNPs-Caff] (b) ۵۷

شکل ۸-۲: نمودار آنالیز حرارتی TG/DTA کاتالیزگر HSO_4 [BNPs-Caff] ۵۸

شکل ۹-۲: الگوی پراش پرتو X نمونه پودر BNP (a) و HSO_4 [BNPs-Caff] (b) ۵۹

شکل ۱۰-۲: تصاویر TEM مربوط به BNP (a) و HSO_4 [BNPs-Caff] (b) ۵۹

شکل ۱۱-۲: تصاویر SEM مربوط به BNP (a) و HSO_4 [BNPs-Caff] (b) ۶۰

شکل ۲-۱۲: طیف FT-IR مربوط به BNPها (a)، BNPها-Cl (b)، BNPها-DETA (c) و BNPها-DETA-Cu(I) (d).	۶۲
شکل ۲-۱۳: الگوی پراش اشعه x مربوط به BNPها (a)، BNPها-DETA (b) و BNPها-DETA-Cu(I) (c).	۶۳
شکل ۲-۱۴: تصاویر TEM مربوط به BNPها (a) و BNPها-DETA-Cu(I) (b).	۶۳
شکل ۲-۱۵: تصاویر SEM مربوط به BNPها (a) و BNPها-DETA-Cu(I) (b).	۶۴
شکل ۲-۱۶: آنالیز EDX مربوط به کاتالیزگر BNPها-DETA-Cu(I).	۶۵
شکل ۲-۱۷: نمودار آنالیز حرارتی TGA/DTA کاتالیزگر BNPها-DETA-Cu(I).	۶۶
شکل ۲-۱۸: ساختار کریستالی حد واسط ایمنی در سنتز ۵-آمینو-۳-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۱-فنیل- <i>H</i> ۱-پیرازول-۴-کربونیتریل.	۷۳
شکل ۲-۱۹: بهره واکنش مینا ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل پس از پنج بار بازیابی کاتالیزگر m-SABNPs.	۷۶
شکل ۲-۲۰: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-اتوکسی کربونیل-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۱: ساختار سلول واحد ترکیب ۲-آمینو-۳-اتوکسی کربونیل-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۲: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۳: ساختار سلول واحد ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۴: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۵: ساختار سلول واحد ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۶: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۷: ساختار سلول واحد ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۵-اکسو- <i>H</i> ۴-تتراهیدروبنزو[<i>b</i>]پیران.	۸۵، ۷۶، ۸۰
شکل ۲-۲۸: نمودار بهره واکنش پس از بازیابی کاتالیزگر BNPها-DETA-Cu(I).	۱۲۴
شکل ۲-۲۹: ساختار ارتپ ۲-(۱-کلروبنزیل)- <i>H</i> ۱-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل پروپان ۲-ال.	۱۵۷
شکل ۴-۱: جهت حرکت مولکول های آب در میدان مغناطیسی. A: خطوط میدان مغناطیسی و B: جهت حرکت مولکول های آب.	۲۴۶
شکل ۴-۲: دستگاه مغناطیس کننده آب.	۲۴۸
شکل ۴-۳: نحوه قرار گرفتن یونها در میدان مغناطیسی.	۲۴۹

فهرست طرحها

طرح ۱-۱: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از باز DABCO [۴].	۵
طرح ۲-۱: ساختار دی آزولها.	۵
طرح ۳-۱: روشهای سنتز ترکیبات پراستخلاف پیرازول [۹].	۶

- طرح ۴-۱: سنتز ترکیبات ۱- آلکیل-۵-آمینو-۳-آریل-۴-سیانو پیرازول در سال ۱۹۹۶ توسط هانفلد [۱۰]. ۷
- طرح ۵-۱: سنتز مشتقات پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از مایع یونی [۱۱]. ۸
- طرح ۶-۱: سنتز ترکیبات پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از نور مرئی [۱۳]. ۸
- طرح ۷-۱: ساختار پیران‌ها. ۱۰
- طرح ۸-۱: سنتز مشتقات ۲-آمینو-۳-سیانو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل (آلکیل)-۵-اکسو- $H-4$ ۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران [۱۶]. ۱۰
- طرح ۹-۱: سنتز چهار نوع پیران توسط جیتندر با استفاده از باز DBU در شرایط رفلاکس آب [۱۷]. ۱۱
- طرح ۱۰-۱: سنتز مشتقات بنزوپیران با استفاده از نانو ذرات مغناطیس آهن به عنوان کاتالیزگر قابل بازیافت [۱۸]. ۱۱
- طرح ۱۱-۱: سنتز مشتقات تترازول با استفاده از کاتالیزگر نانو اکسید نیکل [۱۹]. ۱۲
- طرح ۱۲-۱: سنتز مشتقات تترازول در حلال DMSO [۲۰]. ۱۲
- طرح ۱۳-۱: تبدیل ۳-(۴،۵-دی‌متیل تیزول-۲-یل)-۵،۲-دی‌فنیل تترازولیوم برومید به فورمازان [۳۷]. ۲۱
- طرح ۱۴-۱: ترکیبات پیریمیدینی با خاصیت ضد دیابت (۵۰) و ضد باکتری (۵۱) [۴۳]. ۲۳
- طرح ۱۵-۱: سنتز آدنین در سلول جانوری [۷۲]. ۲۸
- طرح ۱۶-۱: واکنش استرکر، سنتز آلفا آمینو اسید [۷۳]. ۲۸
- طرح ۱۷-۱: طرح کلی واکنش‌های سونوگاشیرا [۸۳]. ۳۲
- طرح ۱۸-۱: مکانیسم پیشنهادی برای واکنش سونوگاشیرا در حضور پالادیم و مس [۸۵]. ۳۳
- طرح ۱۹-۱: مکانیسم پیشنهادی برای واکنش سونوگاشیرا بدون حضور مس [۸۶]. ۳۳
- طرح ۲۰-۱: سنتز داروی تازاروتن از روش سونوگاشیرا [۸۸]. ۳۴
- طرح ۲۱-۱: سنتز داروی آلتینیکلین با استفاده از واکنش سونوگاشیرا [۸۹]. ۳۴
- طرح ۲۲-۱: سنتز مشتقات ایندول با استفاده از واکنش سونوگاشیرا بدون حضور پالادیم [۹۰]. ۳۵
- طرح ۲۳-۱: نحوه تهیه ژل از پیش ماده آلکوکسیدی [۱۱۴]. ۴۴
- طرح ۲۴-۱: تشکیل شبکه پلی‌مری از آلکوکسیدها [۱۱۴]. ۴۴
- طرح ۱-۲: سنتز ترکیبات پیرازول و پیرانوپیرازولوپیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر m-SABNPs. ۴۶
- طرح ۲-۲: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازولوپیریمیدین و پیران با استفاده از کاتالیزگر HSO_4 [BNPs-Caff]. ۴۷
- طرح ۳-۲: واکنش جفت شدن سونوگاشیرا با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I). ۴۸
- طرح ۴-۲: سنتز مشتقات تترازول با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) و مقایسه آن با سنتز با آب مغناطیس شده. ۴۸
- طرح ۵-۲: واکنش حلقه‌زایی پروپارژیل پیرازول در حضور ید و تشکیل حلقه پیرازولو اکسازول. ۴۹
- طرح ۶-۲: سنتز مشتقات پیرازولو[b] [۳،۱] اکسازول. ۴۹
- طرح ۷-۲: تهیه کاتالیزگر m-SABNPs. ۵۰
- طرح ۸-۲: تهیه کاتالیزگر HSO_4 [BNPs-Caff]. ۵۶
- طرح ۹-۲: تهیه کاتالیزگر BNPs-DETA-CuI. ۶۱
- طرح ۱۰-۲: روش سنتز ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر m-SABNPs. ۶۷
- طرح ۱۱-۲: واکنش مبنا برای بررسی شرایط بهینه سنتز ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل. ۶۷
- طرح ۱۲-۲: مکانیسم‌های پیشنهادی سنتز ۵-آمینو-۳-(آریل)-۱-فنیل-H-۱-پیرازول-۴-کربونیتریل. ۷۲
- طرح ۱۳-۲: روش سنتز ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو [۶،۵:۳،۴'] پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵-(H) (۱)-اون با استفاده از کاتالیزگر m-SABNPs. ۷۷

طرح ۱۴-۲: واکنش مبنا برای بررسی شرایط بهینه سنتز ۳- متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸,۷,۶,۴-تتراهیدروپیرازولو
 [۶,۵:۳',۴'] پیرانو [d-۳,۲] پیریمیدین-۵-(۱H) -اون (۸۱a)..... ۷۷
 طرح ۱۵-۲: مکانسیم سنتز ۳- متیل-۴-(فنیل)-۷-تیاکسو-۸,۷,۶,۴-تتراهیدروپیرازولو [۶,۵:۳',۴'] پیرانو [d-۳,۲]
 پیریمیدین-۵-(۱H) -اون (۸۱a) با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین سولفامیک اسید (۶۸) .. ۸۲
 طرح ۱۶-۲: سنتز مشتقات ۴-آریل دی هیدروپیرازولو پیرانو پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄.
 ۹۰
 طرح ۱۷-۲: واکنش مبنا برای بررسی شرایط سنتز ۴-فنیل دی هیدروپیرازولو پیرانو پیریمیدین ۹۱
 طرح ۱۸-۲: مکانسیم پیشنهادی سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳- متیل-۸,۶- دی هیدروپیرازولو [۶,۵:۳',۴']-پیرانو[۳,۲]-
 [d پیریمیدین-۵,۷-(۴H,۱H)-دی اون (۸۳a) با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄ (۷۴) ۹۶
 طرح ۱۹-۲: سنتز مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸,۷,۶,۵-تتراهیدروبنزو [b] پیران با استفاده از کاتالیزگر
 [BNPs-Caff]HSO₄ ۱۰۴
 طرح ۲۰-۲: واکنش مدل برای بررسی شرایط بهینه سنتز ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸,۷,۶,۵-
 تتراهیدروبنزو [b] پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄ ۱۰۴
 طرح ۲۱-۲: تهیه مشتقات تتراهیدروبنزو [b] پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄ ۱۰۵
 طرح ۲۲-۲: مکانسیم سنتز ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸,۷,۶,۵-تتراهیدروبنزو [b] پیران با استفاده از کاتالیزگر
 [BNPs-Caff]HSO₄ ۱۰۸
 طرح ۲۳-۲: واکنش سونوگاشیرا در حضور کاتالیزگر مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت. ۱۲۰
 طرح ۲۴-۲: واکنش مدل برای بررسی شرایط بهینه واکنش سونوگاشیرا با استفاده از کاتالیزگر BNP-DETA-
 Cu(I) ۱۲۱
 طرح ۲۵-۲: واکنش مدل برای تعیین شرایط بهینه سنتز تترازول با استفاده از آب مغناطیس شده ۱۲۵
 طرح ۲۶-۲: واکنش بهینه سازی سنتز تترازول با استفاده از کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I) ۱۲۶
 طرح ۲۷-۲: سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده (a) و با استفاده از کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I)
 (b) ۱۲۶
 طرح ۲۸-۲: مکانسیم پیشنهادی سنتز مشتقات تترازول با استفاده از کاتالیزگر مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت.
 ۱۳۰
 طرح ۲۹-۲: واکنش تهیه ۲- یدومتیل ۶-متیل پیرازولو [b-۱,۵] [۳,۱] اکسازول. ۱۳۶
 طرح ۳۰-۲: واکنش مدل برای بهینه کردن شرایط سنتز پیرازولو [b-۱,۵] [۳,۱] اکسازول (۹۶a) ۱۳۶
 طرح ۳۱-۲: مکانسیم پیشنهادی سنتز مشتقات ۲- پیرازولو [b-۱,۵] [۳,۱] اکسازول. ۱۴۰
 طرح ۳۲-۲: سنتز ترکیبات پیرازولو پیرانو پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت. ۱۵۰
 طرح ۳۳-۲: سنتز مشتقات ۵- آمینو-پیرازول-۴- کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-
 SABNPs) ۱۵۱
 طرح ۳۴-۲: سنتز مشتقات پیرازولو اکسازول در سه مرحله ۱۵۲
 طرح ۳۵-۲: سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده (a) و با استفاده از کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I)
 (b) ۱۵۲
 طرح ۳۶-۲: واکنش های پیشنهادی برای سنتز مشتقات جدید هتروسیکل با استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت
 عامل دار شده. ۱۵۴
 طرح ۳۷-۲: واکنش های پیشنهادی برای سنتز مشتقات جدید هتروسیکلی با استفاده از گروه نیتریل روی حلقه
 پیرازول. ۱۵۵

- طرح ۳۸-۲ : واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی..... ۱۵۵
- طرح ۳۹-۲: واکنش هویزگن در غیاب و حضور کاتالیزگر..... ۱۵۶
- طرح ۴۰-۲ : انجام واکنش کلیک در حلال آب مغناطیس شده..... ۱۵۷
- طرح ۴۱-۲: واکنش‌های پیشنهادی با استفاده از پیرازول پروپارژیل شده..... ۱۵۷

فهرست طیف‌ها

- طیف ۱-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۲۷f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۸۸
- طیف ۲-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره‌ی (۲۷i) در حلال CDCl_3 ۱۸۸
- طیف ۳-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۲۷l) در حلال CDCl_3 ۱۸۹
- طیف ۴-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۲۷m) در حلال CDCl_3 ۱۸۹
- طیف ۵-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۲۷p) در حلال CDCl_3 ۱۹۰
- طیف ۶-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۲۷q) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۰
- طیف ۷-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱b) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۱
- طیف ۸-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱b) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۱
- طیف ۹-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱c) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۲
- طیف ۱۰-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱c) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۲
- طیف ۱۱-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱d) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۳
- طیف ۱۲-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱d) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۳
- طیف ۱۳-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱e) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۴
- طیف ۱۴-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱e) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۴
- طیف ۱۵-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۵
- طیف ۱۶-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۵
- طیف ۱۷-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱g) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۶
- طیف ۱۸-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱g) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۶
- طیف ۱۹-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱i) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۷
- طیف ۲۰-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱i) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۷
- طیف ۲۱-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱j) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۸
- طیف ۲۲-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱j) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۸
- طیف ۲۳-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱k) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۹
- طیف ۲۴-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱k) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۱۹۹
- طیف ۲۵-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱l) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۰
- طیف ۲۶-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱l) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۰
- طیف ۲۷-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱m) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۱
- طیف ۲۸-۴: $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱m) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۱
- طیف ۲۹-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳b) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۲
- طیف ۳۰-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳d) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۲
- طیف ۳۱-۴: $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$ ۲۰۳

۲۰۳	طیف ۳۲-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۴	طیف ۳۳-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳j) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۴	طیف ۳۴-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳j) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۵	طیف ۳۵-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳k) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۵	طیف ۳۶-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳n) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۶	طیف ۳۷-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳o) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۶	طیف ۳۸-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳o) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۷	طیف ۳۹-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳q) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۷	طیف ۴۰-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳q) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۸	طیف ۴۱-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳r) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۸	طیف ۴۲-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳r) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۹	طیف ۴۳-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳t) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۰۹	طیف ۴۴-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳t) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۰	طیف ۴۵-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶a) در حلال CDCl_3
۲۱۰	طیف ۴۶-۴ : طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶a) در حلال CDCl_3
۲۱۱	طیف ۴۷-۴ : طیف گسترده $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۶a) در حلال CDCl_3
۲۱۱	طیف ۴۸-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶b) در حلال CDCl_3
۲۱۲	طیف ۴۹-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶c) در حلال CDCl_3
۲۱۲	طیف ۵۰-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۶c) در حلال CDCl_3
۲۱۳	طیف ۵۱-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶d) در حلال CDCl_3
۲۱۳	طیف ۵۲-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۶d) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۴	طیف ۵۳-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶e) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۴	طیف ۵۴-۴ : طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶e) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۵	طیف ۵۵-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۶e) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۵	طیف ۵۶-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۶	طیف ۵۷-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۶f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۶	طیف ۵۸-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۶g) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۷	طیف ۵۹-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۶g) در حلال $\text{DMSO}-d_6$
۲۱۷	طیف ۶۰-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰c) در حلال CDCl_3
۲۱۸	طیف ۶۱-۴ : طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰c) در حلال CDCl_3
۲۱۸	طیف ۶۲-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۰c) در حلال CDCl_3
۲۱۹	طیف ۶۳-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰e) در حلال CDCl_3
۲۱۹	طیف ۶۴-۴ : طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰e) در حلال CDCl_3
۲۲۰	طیف ۶۵-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۰e) در حلال CDCl_3
۲۲۱	طیف ۶۶-۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl_3
۲۲۱	طیف ۶۷-۴ : طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl_3
۲۲۲	طیف ۶۸-۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl_3
۲۲۲	طیف ۶۹-۴ : طیف گسترده $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl_3

طیف ۱۰۸-۴: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۶g) در حلال CDCl_3 ۲۴۲
طیف ۱۰۹-۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۶g) در حلال CDCl_3 ۲۴۲
طیف ۱۱۰-۴: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۶h) در حلال CDCl_3 ۲۴۳
طیف ۱۱۱-۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۶h) در حلال CDCl_3 ۲۴۳
طیف ۱۱۲-۴: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۶i) در حلال CDCl_3 ۲۴۴
طیف ۱۱۳-۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۹۶i) در حلال CDCl_3 ۲۴۴

فصل اول

مقدمه

۱-۱ ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات هتروسیکل گستره استفاده وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی و صنایع مختلف سهم عمده‌ای را به خود اختصاص داده‌اند. آنها به‌عنوان عوامل ضد آفت‌های گیاهی، ضد خوردگی، افزودنی‌های خوراکی و بسیاری از عوامل دیگر به کار می‌روند.

ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده‌اند. بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم‌های زنده گیاهی و جانوری می‌باشند، این ترکیبات به عنوان یک جزء کلیدی در فرایندهای زیستی شناخته می‌شوند. به‌عنوان مثال، می‌توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم‌های پورین (۱) و پیریمیدین (۲) هستند. کلروفیل^۱ (۳) و هم^۲ (۴) که مشتقات سیستم حلقوی پورفیرین‌ها هستند، از اجزای لازم برای فتوسنتز و انتقال اکسیژن در گیاهان و حیوانات می‌باشند. اجزای ضروری ترکیبات رژیم غذایی مثل تیامین^۳ (ویتامین ب ۱)، ریبوفلاوین^۴ (ویتامین ب ۲) (۵)، پیریدوکسول^۵ (ویتامین ب ۶)، نیکوتینامید^۶ (ویتامین ب ۳) و اسید آسکوربیک^۷ (ویتامین ث) ترکیبات هتروسیکل هستند. از میان بیست آمینواسیدی که معمولاً در پروتئین‌ها یافت می‌شوند، سه آمینواسید به نام‌های هیستیدین^۸، پرولین^۹ و تریپتوفان^{۱۰} هتروسیکل هستند. بنابراین تعجب آور نیست که حجم عمده کارهای تحقیقاتی جاری به روش‌های سنتز و خصوصیات ترکیبات هتروسیکلی تخصیص یافته است.

^۱ Chlorophyll

^۲ Heme

^۳ Thiamine

^۴ Riboflavin

^۵ Pyridoxine

^۶ Nicotinamide

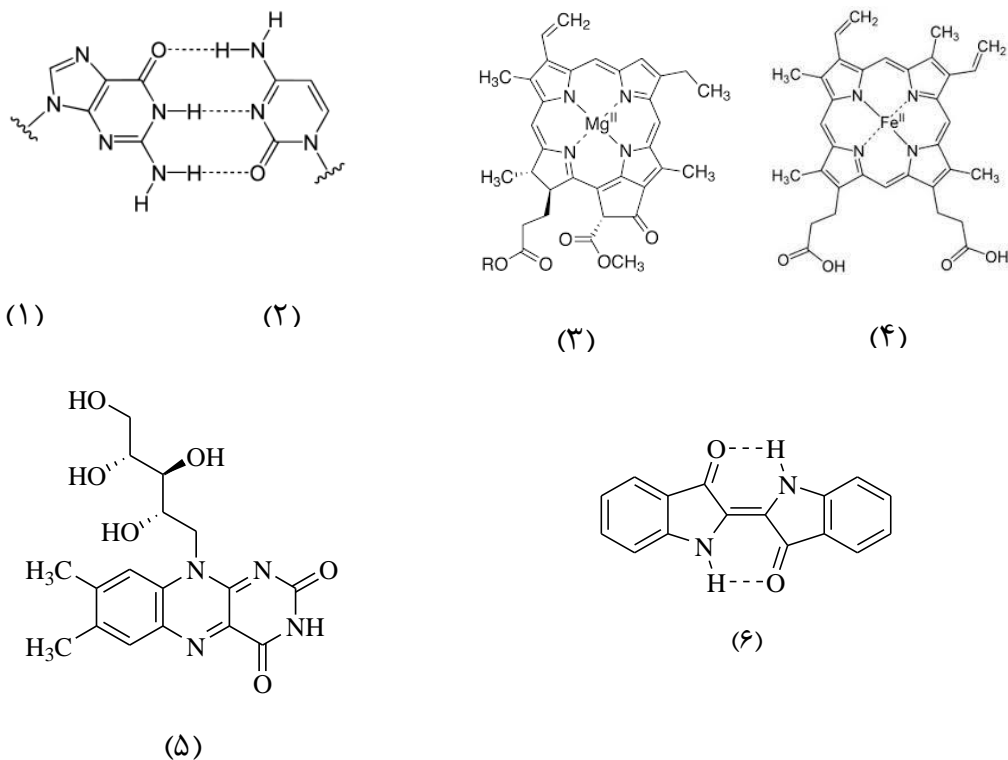
^۷ Ascorbic Acid

^۸ Histidine

^۹ Proline

^{۱۰} Thyrptophan

بسیاری از این داروها و عمده ترکیبات هتروسیکل دیگر که دارای کاربرد عملی هستند، از منابع طبیعی استخراج نشده بلکه ساخته می‌شوند. اساس شیمی آلی در فراورده‌ها طبیعی نهفته است. به عنوان مثال، تولید اولیه رنگ‌های خمره‌ای بر اساس ساختار نیل^۱ (۶) که از نوعی گیاه به دست می‌آید صورت گرفته است و همچنین کشف پی در پی عوامل ضد باکتریایی بر اساس ساختار بتالاکتام پنی سیلین^۲ بوده است که از نوعی کپک تهیه می‌شود. ساختار برخی از این ترکیبات در شکل ۱-۱ نشان داده شده است. بنابراین با توجه به اهمیت زیاد ترکیبات هتروسیکل محققان بسیاری در جستجوی تهیه ترکیبات جدیدی از خانواده بزرگ هتروسیکل‌ها می‌باشند. همچنین تلاش برای یافتن روش‌های ساده‌تر و کم هزینه‌تر برای سنتز این ترکیبات و بررسی اثرات مختلف آنها بویژه به عنوان دارو ادامه دارد [۱].



شکل ۱-۱: ساختار برخی ترکیبات هتروسیکل در طبیعت [۱].

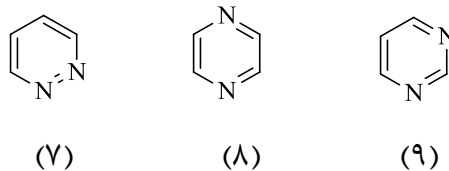
^۱ Nile

^۲ Beta lactam penicillin

ترکیبات هتروسیکل شامل گستره وسیعی از ترکیبات آلی هستند که بطور پیوسته بر تعداد آنها افزوده می‌شود. حلقه‌های پیریمیدین، پیرازول، پیران، تترازول‌ها و اکسازول از جمله این ترکیبات هستند.

۱-۱-۱ شیمی ترکیبات پیریمیدین

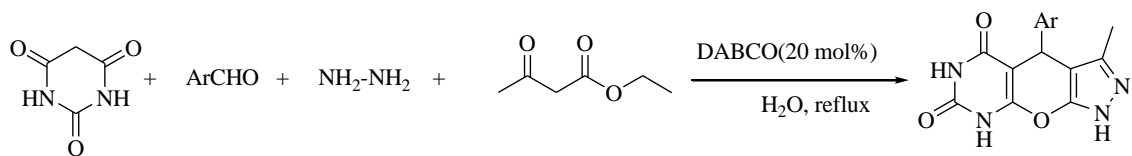
دی‌آزین‌ها دسته‌ای از ترکیبات هتروسیکل هستند که در آنها دو اتم کربن در یک حلقه شش‌عضوی به وسیله دو اتم نیتروژن جایگزین شده است. تمامی این ترکیبات، آروماتیک هستند. دی‌آزین‌ها با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن، شامل پیریدازین (۷)، پیرازین (۸) و پیریمیدین (۹) می‌باشند (شکل ۲-۱).



شکل ۲-۱: ساختارهای دی‌آزین‌ها

دی‌آزین‌ها ترکیبات بی‌رنگ، پایدار و محلول در آب می‌باشند [۲]. ساختار الکترونی پیریمیدین مشابه بنزن است، بدین صورت که شش الکترون دارد و از قانون هوکل پیروی می‌کند و چون مسطح است به عنوان ترکیبی آروماتیک شناخته می‌شود [۳]. پیریمیدین‌ها نسبت به ترکیبات دیگر دی‌آزین‌ها از اهمیت بیشتری برخوردار هستند، زیرا بیشتر مشتقات پیریمیدین، نقش کلیدی در فرایندهای بیولوژیکی ایفا می‌کنند. به این سبب روش‌های سنتزی زیادی برای هسته‌های پیریمیدینی وجود دارد. از سویی هتروسیکل‌های چند حلقه‌ای شامل پیریمیدین از اهمیت بالاتری برخوردار می‌باشند. به طوری که هتروسیکل‌های دارای حلقه پیریمیدین، پیران و پیرازول در شیمی دارویی و صنایع مختلف استفاده فراوان دارند. هسته پیریمیدین در ساختار بسیاری از ترکیبات دارویی و نیز اسکلت پیران در ساختار فرآورده‌های طبیعی و مواد فتوکرومیک وجود دارد. پیرازول هم به عنوان یک حلقه هتروسیکل نقشی حیاتی در بسیاری از داروها و ترکیبات شیمیایی دارا می‌باشد.

از اینرو در سال‌های اخیر سنتز ترکیبات هتروسیکل چند حلقه‌ای مورد استقبال محققان قرار گرفته است. به گونه‌ای که در سال ۲۰۱۴ هروی و همکارانش موفق شدند در یک واکنش چهارجزیی با استفاده از باز ۱،۴-دی‌آزابی‌سیکلو[۲-۲-۲]اکتان DABCO^۱ و در شرایط رفلکس در آب، فراورده‌ها جدیدی از ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو[۴،۵:۳،۲]پیرانو [۶،۵]پیرانو [۲-۳،۲]d-پیریمیدین ۷،۵-*(4H, 1H)*-دی‌اون را تهیه کنند (طرح ۱-۱) [۴].

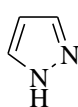


طرح ۱-۱: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از باز DABCO [۴].

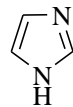
و بعد از آن در همان سال لی^۲ و همکارانش با استفاده از مگلو مین^۳ در حلال آب و در دمای محیط مشتقات دیگری از این دسته ترکیبات را تهیه کردند [۵]. همچنین در سال ۲۰۱۵ خدابخشی و همکارانش از نانولوله‌های کربن اکسید شده (CMWCNTs) برای اولین بار در سنتز این ترکیبات در شرایط رفلکس آب و اتانول استفاده کردند [۶].

۱-۲-۱ شیمی ترکیبات پیرازول

دی‌آزول‌ها ترکیبات آروماتیک پنج ضلعی هستند که با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن، گروه‌های ۲،۱-دی‌آزول (۱۰) و ۳،۱-دی‌آزول (۱۱) را شامل می‌شوند.



(۱۰)



(۱۱)

طرح ۲-۱: ساختار دی‌آزول‌ها.

^۱ 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

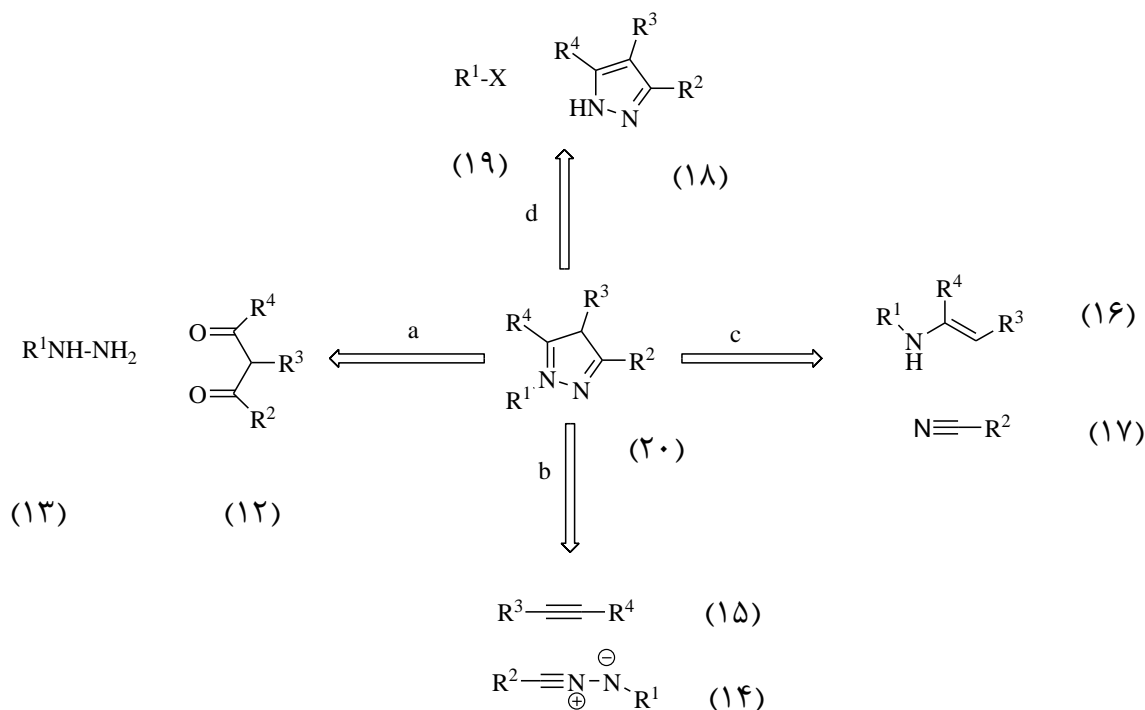
^۲ Li

^۳ Meglumine

ترکیبات ایزومری (۱۰) و (۱۱) که به ترتیب پیرازول و ایمیدازول نامیده می‌شوند، دارای یک نیتروژن شبه پیروول^۱ و یک نیتروژن شبه پیریدین^۲ هستند. این دی‌آزول‌ها ترکیبات بی‌رنگ و محلول در آب می‌باشند [۷]. پیرازول‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل بوده که به علت کاربردهای وسیع در زمینه‌های مختلف از جمله داروسازی، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۸].

روش‌های زیادی برای سنتز پیرازول‌های پراستخلاف وجود دارد. واکنش‌های حلقه‌زایی از ترکیبات خطی از روش‌های معمول در سنتز ترکیبات هتروسیکل به شمار می‌روند. همچنین استفاده از واکنش‌های چندجزیی با بهره بسیار بالا از روش‌های کارآمد در تهیه این ترکیبات پرارزش هستند. از معمول‌ترین این روش‌ها واکنش بین ترکیبات دارای گروه عاملی در موقعیت ۱ و ۳ (۱۲) با مشتقات هیدرازین (۱۳) می‌باشد (طرح ۱-۳-۱)

همچنین واکنش‌های افزایشی حلقه‌زایی ۱ و ۳-دوقطبی ترکیبات دی‌آزو (۱۴) با پیوند سه‌گانه (۱۵) از روش‌های معمول در تهیه ترکیبات پیرازول پراستخلاف می‌باشد (طرح ۱-۳-۱).



طرح ۱-۳: روش‌های سنتز ترکیبات پراستخلاف پیرازول [۹].

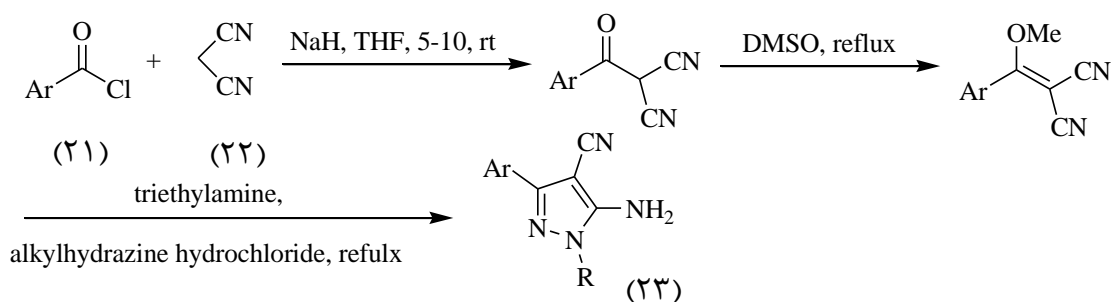
^۱.Pyrrole- like N

^۲ Pyridine- like N

و همان‌طور که در طرح ۱-۳-۳ c ملاحظه می‌شود، روش سوم تشکیل اکسایشی پیوند N-N از انامین‌ها (۱۶) و نیتریل‌ها (۱۷) می‌باشد و در نهایت روش پرکاربرد دیگر در تهیه این ترکیبات استفاده از پیرازول‌های سه استخلافی (۱۸) و نوکلئوفیل‌ها (۱۹) با استفاده از واکنش جایگزینی نوکلئوفیلی در حضور کاتالیزگرهای فلزی برای تشکیل پیوند C-N می‌باشد (طرح ۱-۳-۳) [۹].

بررسی روش‌های سنتز ترکیبات پراستخلاف پیرازول نشان می‌دهد اکثر این روش‌ها شامل واکنش‌های چند مرحله‌ای با کاتالیزگرهای گرانبه، در شرایط جو بی‌اثر و زمان‌های طولانی و مصرف حلال‌های آلی مضر می‌باشد.

در سال ۱۹۹۶ هانفلد^۱ و همکارانش برای اولین بار موفق به سنتز ترکیبات پیرازول پراستخلاف به روش چند جزیبی و دارای گروه نیتریل و آمین شدند. همان‌طور که در طرح ۱-۴ مشاهده می‌شود ترکیبات آسیل کلرید (۲۱) و مالونونیتریل (۲۲) مورد استفاده قرار گرفت و در سه مرحله واکنش انجام شد [۱۰].

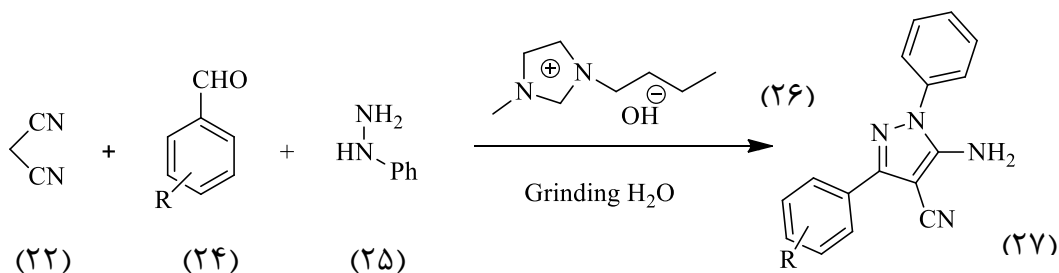


طرح ۱-۴: سنتز ترکیبات ۱-آلکیل-۵-آمینو-۳-آریل-۴-سیانوپیرازول در سال ۱۹۹۶ توسط هانفلد [۱۰].

در سال ۲۰۱۳ استریواستاوا^۲ و همکارانش موفق شدند با استفاده از کاتالیزگر مایع یونی (۲۶) در حلال آب با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک (۲۴)، فنیل هیدرازین (۲۵) و مالونونیتریل (۲۲)، مشتقات جدیدی از ترکیبات پیرازول-۴-کربونیتریل (۲۷) را تهیه کنند (طرح ۱-۵) [۱۱].

^۱ Hanefeld

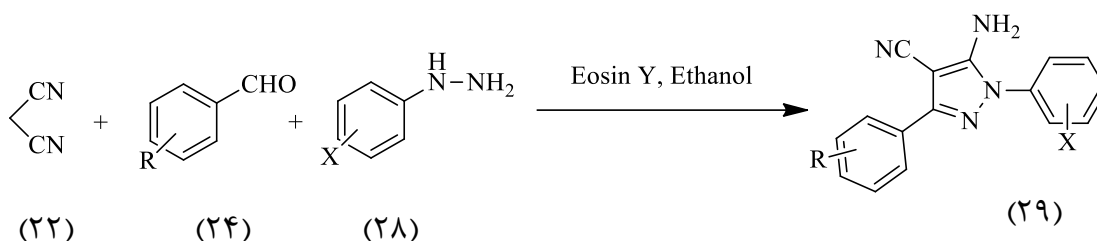
^۲ Strivastava



طرح ۱-۵: سنتز مشتقات پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از مایع یونی [۱۱].

در سال ۲۰۱۴ مادیل^۱ و همکارانش موفق به سنتز ترکیبات پیرازول-۴-کربونیتریل (۲۷) با استفاده از کاتالیزگر CuO/ZrO₂ در حلال آب شدند [۱۲].

همچنین در سال ۲۰۱۵ یاداو^۲ موفق به سنتز ترکیبات پیرازول-۱-آریل-۴-کربونیتریل (۲۹) با استفاده از تابش نور مرئی در حضور ایزوسین Y^۳ و با استفاده از مشتقات فنیل هیدرازین (۲۸) شد (طرح ۱-۶) [۱۳].



طرح ۱-۶: سنتز ترکیبات پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از نور مرئی [۱۳].

۱-۱-۳ شیمی ترکیبات پیرازولواکسازول

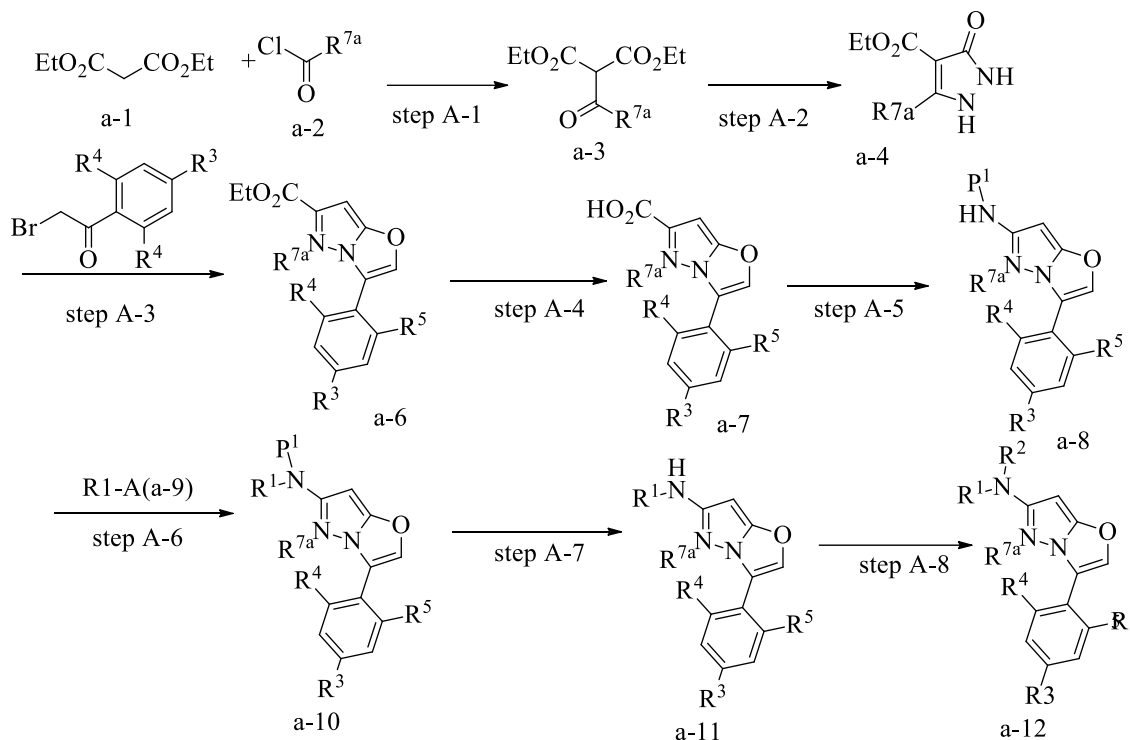
دسته دیگری از ترکیبات بسیار مهم در شیمی پیرازول، حلقه‌های جوش خورده پیرازول و اکسازول می‌باشند. ترکیباتی که سنتز آنها با دشواری‌های فراوانی همراه بوده است. با توجه به بررسی‌های انجام شده تاکنون تنها یک گزارش به صورت ثبت اختراع از سنتز پیرازولو[۵،۱-*b*] [۳،۱] اکسازول موجود است [۱۴] که در آن واکنش پیرازول با مشتقات ۲-برومواستوفنون در حضور کربنات پتاسیم در حلال DMF در دمای ۵۰ درجه سلسیوس برای تهیه پیرازولو[۵،۱-*b*] [۳،۱] اکسازول استفاده شده است.

^۱ Maddila

^۲ Yadav

^۳ Ecosin Y

روش بکار گرفته شده در این ثبت اختراع شامل هشت مرحله می‌باشد که در شکل ۳-۱ مشاهده می‌گردد.

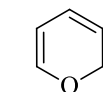


شکل ۳-۱: هشت مرحله برای سنتز ترکیبات پیرازولواکسازول [۱۴].

۴-۱-۱ شیمی ترکیبات پیران

پیران‌ها دسته‌ای از هتروسیکل‌های مهم هستند که در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی وجود داشته و فعالیت بیولوژیکی متفاوتی از خود نشان می‌دهند. پیران‌ها در مواد آرایشی، رنگدانه‌ها و شیمی دارویی کاربرد زیادی دارند [۱۵].

پیران یک حلقه هتروسیکل شش عضوی است که پنج اتم کربن و یک اتم اکسیژن داشته و فرمول مولکولی آن C_5H_6O می‌باشد. از نحوه قرارگیری و جابجایی پیوندهای دوگانه، دو ایزومر برای این ترکیب به دست می‌آید. $2H$ -پیران (۳۰) ایزومری است که کربن سیرشده در ساختار آن، در موقعیت ۲ قرار می‌گیرد؛ درحالی که در $4H$ -پیران (۳۱) این کربن در موقعیت ۴ می‌باشد.



(۳۰)

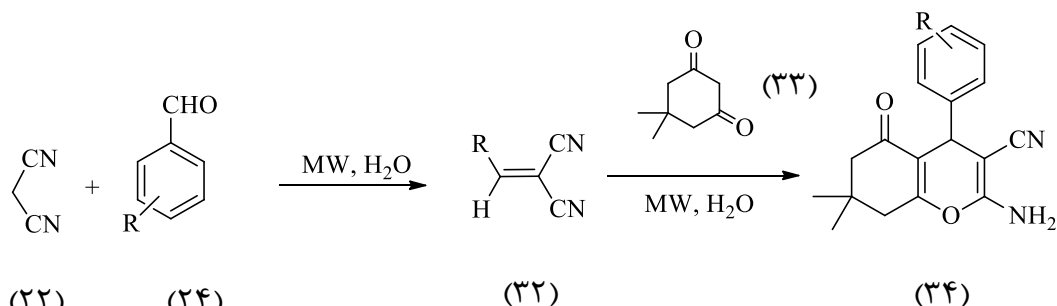


(۳۱)

طرح ۷-۱: ساختار پیران‌ها.

در سال‌های اخیر روش‌های زیادی برای سنتز این ترکیبات بکار رفته است.

همان‌طور که در طرح ۸-۱ مشاهده می‌شود، در سال ۲۰۰۷ تعدادی از مشتقات ۲-آمینو-۴H-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۳۴) به وسیله تابش ریزموج (MW)، در حلال آب و بدون استفاده از کاتالیزگر سنتز شده است [۱۶]. این سنتز به دو روش صورت گرفته است. در یکی از این روش‌ها ابتدا مخلوط آلدهید (۲۴) و مالونونیتریل (۲۲) در حلال آب در مجاورت تابش ریزموج قرار گرفته و آریلیدن (۳۲) تهیه شد؛ سپس آریلیدن به محلول دایمدون (۳۳) و آب اضافه گردید و در اثر افزایش مایکل در حضور تابش ریزموج فرآورده نهایی تشکیل شده است.

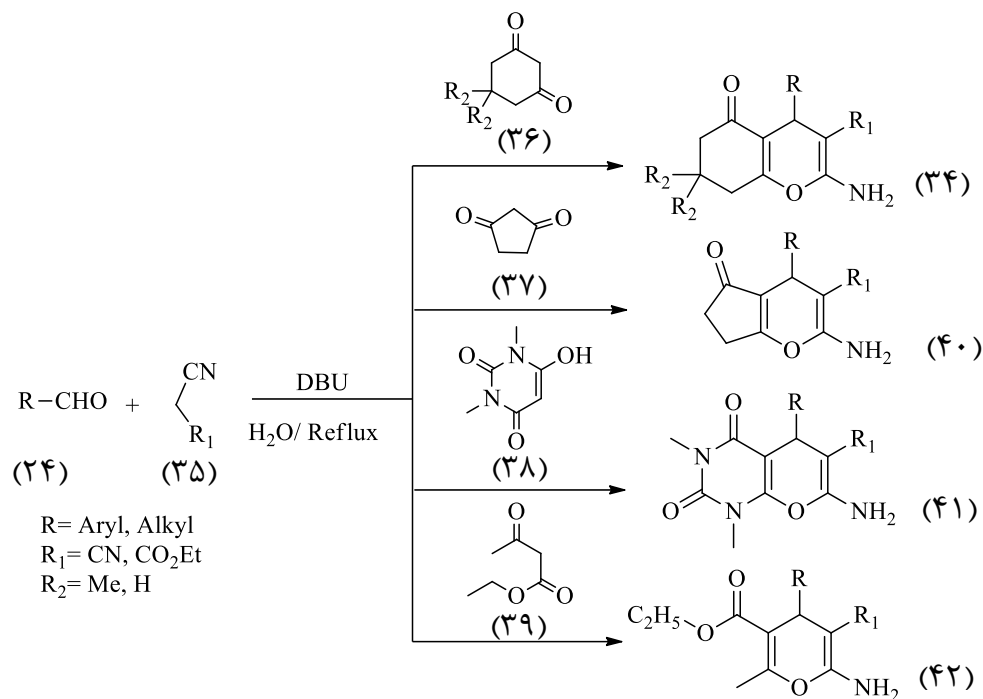


طرح ۸-۱: سنتز مشتقات ۲-آمینو-۳-سیانو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل (آلکیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران [۱۶].

در سال ۲۰۱۳ جیتندر^۱ و همکارانش موفق به سنتز چهار نوع پیران در شرایط رفلکس آب و در حضور باز DBU^۲ شدند [۱۷]. در این واکنش از آلدهیدها (۲۴)، مالونونیتریل یا اتیل سیانو استات (۳۵)، دایمدون یا ۳-سیکلوهاگزان دی‌اون (۳۶)، ۳-سیکلوپنتا دی‌اون (۳۷)، ۳-دی‌متیل باربیتوریک اسید (۳۸) و اتیل استواسات (۳۹) استفاده شده است (طرح ۹-۱). فرآورده‌ها به دست آمده در این روش، ۲-آمینو-۴H-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۳۴)، تتراهیدرو[b]پیران (۴۰)، پیرانوپیرومیدین (۴۱) و ۴H-پیران (۴۲) می‌باشند.

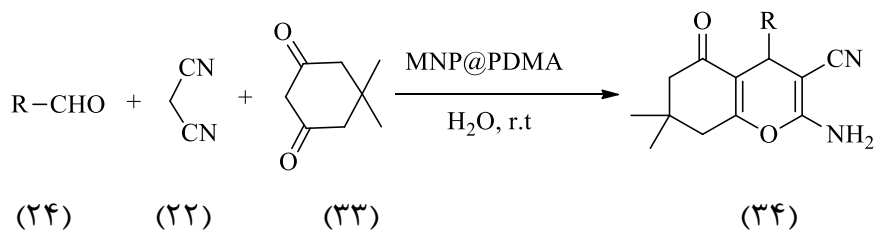
^۱ Jitender

^۲ 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene



طرح ۹-۱: سنتز چهار نوع پیران توسط جیتندر با استفاده از باز DBU در شرایط رفلکس آب [۱۷].

همچنین در سال ۲۰۱۴ با استفاده از نانو ذرات مغناطیس آهن به عنوان کاتالیزگر، سنتز بنزوپیرانها صورت گرفته است. در این سنتز از واکنش بین آلدهید (۲۴)، مالونونیتریل (۲۲) و دایمدون (۳۳) در حضور کاتالیزگر MNP@PDMA به عنوان کاتالیزگر نانومغناطیس، ۲-آمینو-۳-سیانو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزوپیران (۳۴) تهیه گردیده است. از مزایای این روش می‌توان به قابل بازیافت بودن کاتالیزگر و استفاده از حلال آب در دمای اتاق اشاره کرد (طرح ۱۰-۱) [۱۸].



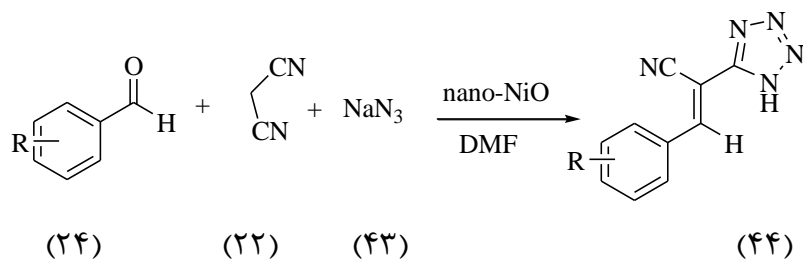
طرح ۱۰-۱: سنتز مشتقات بنزوپیران با استفاده از نانو ذرات مغناطیس آهن به عنوان کاتالیزگر قابل بازیافت [۱۸].

۵-۱-۱ شیمی ترکیبات تترازول

تترازول‌ها ترکیب‌های ناجور حلقه‌ای هستند که از یک حلقه پنج‌تایی شامل چهار نیتروژن و یک کربن تشکیل شده‌اند. نیتروژن‌های موجود در حلقه تترازول شامل سه اتم نیتروژن شبه پیریدین و یک اتم نیتروژن شبه پیروول است. تترازول‌ها شش الکترون پای غیر مستقل دارند و آروماتیک می‌باشند.

در سال‌های اخیر روش‌های زیادی برای سنتز این ترکیبات به کار گرفته شده است.

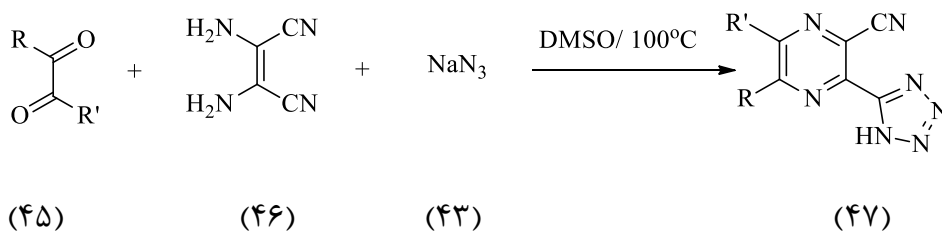
همان‌طور که در طرح ۱-۱۱ مشاهده می‌شود، در سال ۲۰۱۵ صفایی و همکارانش با استفاده از نانوآکسید نیکل موفق به سنتز ترکیبات ۲-(H۱-تترازول-۵-یل) اکریلونیتریل (۴۴) از آلدهیدها (۲۴)، مالونونیتریل (۲۲) و سدیم آزید (۴۳) شدند [۱۹].



طرح ۱-۱۱: سنتز مشتقات تترازول با استفاده از کاتالیزگر نانوآکسید نیکل [۱۹].

همچنین در سال ۲۰۱۲ نوروزی و همکارانش موفق شدند بدون استفاده از کاتالیزگر در حلال DMSO و در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس، ترکیبات (H۱-تترازول-۵-یل) پیرازین-۲-کربونیتریل (۴۷) را با استفاده از اکسالدهید (۴۵)، ۳،۲-دی‌آمینومالونونیتریل (۴۶) و سدیم آزید (۴۳) با توجه به

طرح ۱-۱۲ تهیه کنند [۲۰].



طرح ۱-۱۲: سنتز مشتقات تترازول در حلال DMSO [۲۰].

۲-۱ بررسی خواص دارویی ترکیبات هتروسیکل و اهمیت سنتز حدواسط‌های

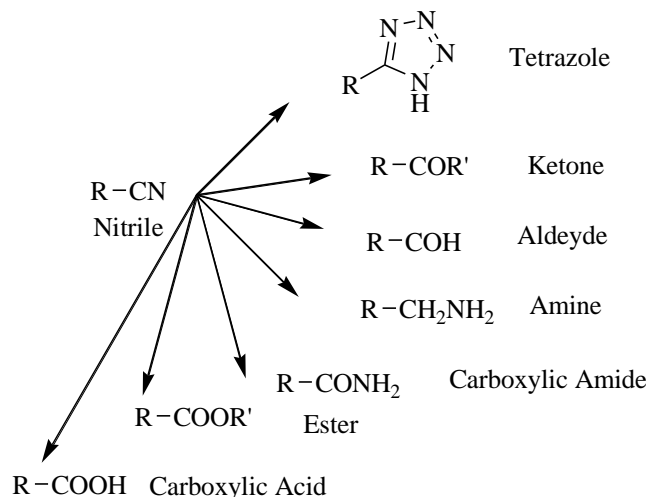
هتروسیکلی در تهیه داروها

هر ماده‌ای که برای درمان و تشخیص بیماری و پیش‌گیری از آن به کار رود و بر ساختار یا کارکرد ارگان‌یسم زنده اثر گذارد را دارو^۱ گویند. دارو پس از ورود به بدن عملکرد بدن را تصحیح می‌کند. در واقع می‌توان گفت که هر بیماری حاصل به هم خوردن نظم طبیعی یکی از چرخه‌های فعالیت بدن است، بنابراین با دانستن اینکه کدام چرخه بدن از نظم طبیعی خود خارج شده است، می‌توان دارویی را به کار برد که دوباره آن را به حالت اولیه باز گرداند. در موارد اندکی داروها به عنوان دشمن شیمیایی معروف هستند که ممکن است با دیگر داروها واکنش دهند، در موارد دیگر مثل عوامل اسمزی داروها به طور انحصاری با مولکول‌های آب واکنش می‌دهند. داروها ممکن است درون بدن تولید شوند همانند هورمون‌ها و یا شیمیایی بوده و درون بدن تولید نشوند. همچنین سموم نیز دارو محسوب شده و این مواد سمی می‌توانند به وسیله موجودات زنده از قبیل گیاهان و جانوران ساخته شوند و یا همانند آرسنیک و کادمیوم دارای منبع معدنی باشند. ساختار داروها معمولاً مولکول‌های ساده‌ای نیستند و ساختار بیشتر آنها مولکول‌های هتروسیکل با وزن مولکولی متوسط و حاوی چندین گروه عاملی است به همین دلیل گاهی تهیه و سنتز ترکیبات آلی به اندازه تعیین نوع ترکیباتی که باید سنتز شوند دشوار است. در صنعت داروسازی اغلب ترجیح داده می‌شود که همه مشتقات ممکن از یک خانواده ترکیبات را سنتز کنند [۲۱].

در این میان، وجود گروه‌های عاملی متفاوت بر روی ترکیبات هتروسیکل از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. به عنوان مثال گروه نیتریل به عنوان یک حد واسط بسیار پرکاربرد همواره در سنتز ترکیبات هتروسیکل از جایگاه ویژه‌ای برخوردار بوده است و در تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی و مولکول‌های دارویی با اثرات ویژه درمانی حضور دارند. از سوی دیگر همان‌طور که در شکل ۱-۴ مشاهده می‌شود، این گروه عاملی به راحتی قابلیت تبدیل به گروه‌های عاملی دیگر را دارا می‌باشد. وجود حدواسط‌های

^۱ Drug

هتروسیکلی در سنتز ترکیبات دارویی به برای ایجاد امکان طراحی دارو از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد [۲۲].



شکل ۴-۱: تبدیل گروه نیتریل به گروه‌های عاملی دیگر [۲۲].

یکی از گام‌های اولیه در تولید دارو در اختیار داشتن کتابخانه‌ای از ترکیبات است. لازم است ترکیبات متنوع و متعددی از یک ساختار پایه سنتز گردد تا امکان بررسی‌های بیشتر برای تولید دارو فراهم شود. از این رو، روش‌هایی که منجر به تولید ترکیبات هتروسیکلی شوند که علاوه بر داشتن خاصیت‌های دارویی می‌توانند به عنوان ترکیبات حد واسط برای تهیه گستره وسیع‌تری از ترکیبات هتروسیکل قرار گیرند اهمیت ویژه‌ای دارند [۲۱].

در این راستا جانشینی بیوایزواستری نقش مهمی در گسترش کتابخانه‌ای ترکیبات بر عهده دارد. جانشینی بیوایزواستری عبارت است از فرایند آغاز از یک ترکیب فعال اولیه و جانشین کردن گروه‌هایی که خواص زیستی مشابهی دارند. بیوایزواسترها بر اساس شباهت در الکترون‌گاتیویته، اندازه فضایی، چربی دوستی و دیگر خصوصیتی که روی مکانیسم اتصال دارو به گیرنده اثر می‌گذارند، انتخاب می‌شوند. مزیت استفاده از جانشینی بیوایزواستری برای ایجاد ساختارها و ترکیبات جدید آن است که تقریباً مشابه ایجاد ترکیبات جدیدی که همچنان فعال هستند، می‌باشد. برخی از پژوهشگران فهرست کوتاهی از بیوایزواسترها، که گاه آنها را بیوایزواسترهای کلاسیک می‌نامند، ارائه می‌کنند. به

عنوان مثال از جایگزین‌های هالوژن در سنتز ترکیبات دارویی گروه‌های نیتریل و یکی از جایگزین‌های کربوکسیلیک اسیدها ترکیبات تترازول می‌باشد [۲۳].

بدین ترتیب با تهیه کتابخانه‌ای از ترکیبات هتروسیکل و ایجاد گروه‌های عاملی حد واسط مانند نیتریل و همچنین استفاده از جایگزین‌های بیوایزواستری گام بلندی در طراحی دارو برداشته می‌شود.

۱-۲-۱ مهم‌ترین بررسی‌های کارایی ترکیبات هتروسیکل بر سلول‌های زیستی

کارایی^۱ ویژگی کیفی ترکیبی است که بر روی سیستم زیستی، اثر دارویی مورد نظر را داشته باشد. کارایی دارو به این معناست که دارو توانایی قابل اندازه‌گیری برای درمان علت یا علایم بیماری را داشته باشد. منظور از فعالیت^۲ اندازه‌گیری کمی مقدار داروی لازم برای یک اثر مشخص بر روی سیستم زیستی می‌باشد. داروها از راه اتصال به یک نقطه هدف در بدن یا یک موجود بیماری‌زا مانند ویروس یا باکتری عمل می‌کنند. نقطه هدف معمولاً یک پروتئین است، اما در بعضی موارد DNA و RNA یا یک مولکول زیستی دیگر هدف زیستی دارو می‌باشد. اغلب داروها از طریق مهار فعالیت نقطه هدف، اثر می‌کنند. برای آزمایش کارایی یک ترکیب، فعالیت آن اندازه‌گیری می‌شود. چهار نوع متفاوت از آزمون‌های تجربی می‌توان استفاده کرد که عبارتند از :

- ارزیابی‌های بیوشیمیایی

- ارزیابی‌های سلول

- آزمایش‌های حیوانی

- آزمایش‌های انسانی

ارزیابی‌های بیوشیمیایی معمولاً ارزان‌ترین راه برای آزمون تجربی ترکیبات بوده و همچنین ساده‌ترین محیط برای بررسی فعالیت ترکیبات را فراهم می‌کنند. بنابراین ارزیابی‌های بیوشیمیایی معمولاً اولین خط آزمون تجربی ترکیبات می‌باشند. اصطلاح ارزیابی خارج سلولی^۳ برای ارزیابی‌های بیوشیمیایی یا

^۱ Efficacy

^۲ Activity

^۳ *In vitro* assay

ارزیابی‌های سلولی و یا هر دو به کار می‌رود. در ارزیابی بیوشیمیایی هدف دارو که معمولاً پروتئین می‌باشد، در محلولی در حضور ترکیب مورد مطالعه، قرار گرفته و میزان مهار فعالیت پروتئین اندازه‌گیری می‌شود. در حالت ایده‌آل، این نوع ارزیابی‌ها با استفاده از مقادیر بسیار کم از ترکیب مورد مطالعه و در چاهک‌های صفحه چندخانه (پلیت^۱) قابل انجام می‌باشد. ترجیح بر این است که در صورت امکان، اندازه‌گیری نتایج ارزیابی‌های بیوشیمیایی با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی^۲ انجام پذیرد. گاهی نتایج ارزیابی‌های بیوشیمیایی به صورت IC₅₀ گزارش می‌شود که به معنی غلظتی از ترکیبات مورد مطالعه است که در آن فعالیت هدف به میزان ۵۰ درصد کاهش یابد [۲۱].

آزمون‌های ارزیابی بر پایه سلول از طریق وارد کردن یک ترکیب در محلول کشت سلول‌های زنده انجام می‌گیرند. از مهمترین آزمون‌های قابل ذکر در بررسی کارایی ترکیبات هتروسیکل می‌توان به بررسی خواص ضدباکتری و ضد اکسیدانی و همچنین اثرات سایتوتوکسیک ترکیبات بر روی سلول‌های سرطانی و بررسی مولکول‌های هتروسیکل به عنوان مهار کننده‌های آنزیمی اشاره کرد [۲۴].

۱-۲-۱-۱ اهمیت بررسی خواص آنتی باکتری و آنتی اکسیدانی ترکیبات هتروسیکل

سلول باکتری معمولاً به یکی از سه شکل اصلی (

شکل ۱-۵) باسیلوس^۳ (میله‌ای شکل)، کوکوس^۴ (کروی شکل) و اسپیریلیوم^۵ (مارپیچی) دیده می‌شود. تعداد اندکی از انواع باکتری‌ها می‌توانند به یکدیگر متصل شوند و ساختارهایی رشته‌ای پدید آورند. اگر اجتماع باکتری‌ها به صورت رشته‌ای باشد، آنها را با پیشوند استرپتو و اگر به صورت خوشه‌ای باشد، آنها را با پیشوند استافیلو مشخص می‌کند [۲۵].

^۱ Plate

^۲ Colorimetrically

^۳ Bacillus

^۴ Coccus

^۵ Spirillum

باکتری‌ها بر اساس نوع دیواره سلولی آنها به دو گروه تقسیم می‌شوند: گرم^۱ مثبت و گرم منفی. این دو گروه را بر پایه پاسخی که به روش رنگ آمیزی گرم می‌دهند، از یکدیگر تشخیص می‌دهند. رنگ آمیزی گرم در پزشکی از اهمیت فراوان برخوردار است، چون باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با آنتی بیوتیک‌های متفاوتی از بین می‌روند (شکل ۱-۶) [۲۶].



مارپیچی شکل

کروی شکل

میله‌ای شکل

شکل ۱-۵: شکل‌های مختلف باکتری‌ها [۲۶].

باکتری‌ها به دو روش اساسی ایجاد بیماری می‌کنند. باکتری‌ها ممکن است از میزبان خود به عنوان منبع غذا استفاده کنند. مثل باکتری‌های مولد سل که مایکوباکتریوم توبرکلوسیز^۲ نام دارند و یا باکتری‌هایی مانند پروپیونی باکتریوم آکنس^۳ که در غدد چربی پوست رشد می‌کنند و با متابولیزه کردن این چربی‌ها و مسدود کردن منافذی که چربی از طریق آنها به سطح پوست ترشح می‌شود باعث تجمع در لایه زیرین پوست شده و تبدیل به جوش می‌شود [۲۷].

دومین روش بیماری‌زایی باکتری‌ها، ترشح ترکیبات شیمیایی است. این مواد شیمیایی توکسین نامیده می‌شوند. توکسین‌ها ممکن است به درون بدن فرد یا غذای آلوده به باکتری ترشح شوند. مثلا کورینه باکتریوم دیفتریا^۴ که گرم مثبت است و باعث دیفتتری می‌شود، در گلو رشد می‌کند [۲۸]. وقتی باکتری‌ها در غذا رشد و توکسین ترشح می‌کنند، توکسین‌های تولید شده ممکن است در افرادی که

^۱ به افتخار Christian Gram ابداع کننده این روش رنگ آمیزی

^۲ Mycobacterium tuberculosis

^۳ Propionibacterium acnes

^۴ Corynebacterium diphtheria

از آن غذا می‌خورند، بیماری ایجاد کنند. این بیماری را مسمومیت می‌نامند. مثلاً استافیلوکوکوس اورئوس^۱ شایع‌ترین نوع مسمومیت غذایی را باعث می‌شود.

امروزه باکتری استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یک عامل مهم بیماری‌زا در بیمارستان شناخته می‌شود. در پنجاه سال گذشته این باکتری تغییرات ژنتیکی زیادی را متحمل شده است. از آنجایی که این باکتری دارای ژنوم انعطاف‌پذیری می‌باشد سوبه‌های بیماری‌زا و مقاوم به داروی آن گسترش یافته است. استافیلوکوکوس اورئوس موجب ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند اندوکاردیت، استئومیلیت، مسمومیت غذایی، عفونت‌های پوستی، کورک، عفونت‌های بافت نرم و سندرم پوسته پوسته شدن در انسان می‌گردد [۲۹]. مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها با گذشت زمان افزایش مقاومت و کاهش میزان حساسیت باکتری به آنتی بیوتیک‌های مختلف را بدنبال دارد [۳۰].

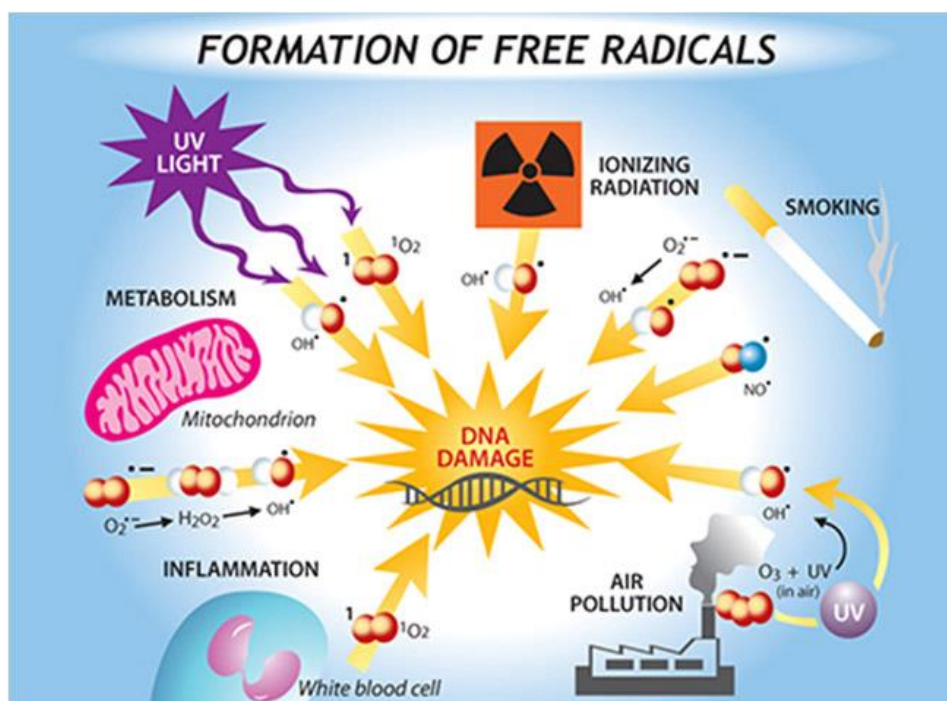


شکل ۱-۶: رنگ آمیزی باکتری‌ها [۲۹].

آنتی اکسیدان مولکولی است که قابلیت آهسته کردن یا جلوگیری از اکسید شدن سایر ملکول‌ها را دارد. اکسیداسیون یک واکنش شیمیایی است که الکترون‌ها را از یک ماده به ماده اکسند منتقل می‌کند. این واکنش‌ها، رادیکال‌های آزادی تولید می‌کنند که شروع کننده یک سری واکنش‌های آسیب‌رسان به سلول هستند در شکل ۱-۷ بطور شماتیک برخی از عوامل ایجاد رادیکال مشاهده

^۱ Staphylococcus aureus

می‌شوند [۳۱]. آنتی‌اکسیدان‌ها با حذف رادیکال‌های آزاد واسطه باعث پایان دادن به این زنجیره از واکنش‌ها می‌شوند [۳۲].



شکل ۱-۷: برخی از عوامل ایجاد رادیکال آزاد [۳۲].

لزوم سنتز آنتی‌اکسیدان‌ها با توجه به عوامل محیطی مانند پرتوهای مختلف نوری و مصرف انواع مواد شیمیایی به طور فزاینده‌ای رو به گسترش است [۳۳].

۲-۱-۲-۱ بررسی اثر سایتوتوکسیک ترکیبات هتروسیکل

سرطان بیماری شایع و مزمن است که در اثر جا به جا شدن مکانیسم‌های حاکم بر تکثیر و تمایز سلول‌ها ایجاد می‌گردد. در واقع در حین سرطان، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها در هم می‌ریزد و آپوپتوز^۱ اتفاق نمی‌افتد. بنا به گزارش سازمان بهداشت جهانی بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود که آمار بالایی را به خود اختصاص داده است. سرطان بیماری است که در نتیجه رشد و تکثیر بدون کنترل سلول‌ها ایجاد می‌شود. سلول‌های سرطانی تومور را ایجاد می‌کنند که در بعضی موارد قابلیت تهاجم به سایر نقاط بدن را به دست

^۱ Apoptosis

می‌آورد [۳۴]. به همین دلیل محققان سراسر جهان تلاش‌های زیادی برای شناسایی ترکیبات جدید طبیعی یا سنتزی با خواص ضد سرطانی به کار گرفته‌اند. از جمله ترکیباتی که برای درمان تومورها مورد توجه قرار گرفت، ترکیبات آلی هتروسیکلی می‌باشند که دلیل توجه به این ترکیبات، وجود گروه‌های واکنش‌دهنده و خاصیت سایتوتوکسیک آنها می‌باشد.

دو هدفی که در سنتز داروهای شیمی درمانی در نظر می‌گیرند این است که دارو علاوه بر اینکه جنبه سایتوتوکسیکی داشته و سلول‌های سرطانی را از بین ببرد، بر سلول‌های سالم فرد بیمار نیز کمترین تأثیر را داشته باشد. کاهش اثرات سمی داروهای شیمیایی بر سلول‌های سالم یکی از اهداف دانشمندان برای سنتز داروهای جدید و جایگزین کردن آنها با داروهای قبلی است تا ضمن حفظ و افزایش اثر سایتوتوکسیکی بر سلول‌های سرطانی، کم‌ترین تأثیر را بر دیگر بخش‌های سالم فرد بیمار گذاشته و روند بهبود را تسریع نماید [۳۵].

در سال‌های اخیر ترکیبات آنالوگ و مشتقات هتروسیکل به دلیل دارا بودن خصوصیات بیولوژیکی و دارویی مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند. امروزه حجم بالایی از کارهای تحقیقاتی به روش‌های سنتز و شناسایی خصوصیات ترکیبات حلقوی یا هتروسیکل اختصاص یافته است زیرا بسیاری از ترکیبات دارویی مهم جزو هتروسیکل‌ها هستند. از جمله ترکیبات بسیار کارآمد در این زمینه ترکیبات پیریمیدین و پیرازول می‌باشند [۳۶].

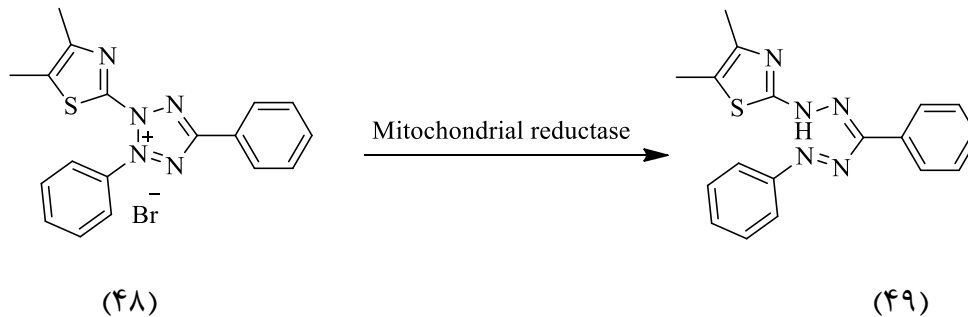
روش‌های متنوعی برای تخمین تعداد سلول بر اساس حضور یک آنزیم یا سوبسترای سلولی خاص یا جذب و سپس استخراج یک رنگ معرفی شده‌اند. یکی از این روش‌ها که برای بررسی اثر سایتوتوکسیک ترکیبات استفاده می‌شود آزمون MTT^۱ می‌باشد. آزمون کمی و رنگی است که اساس آن بر پایه احیاء نمک زرد رنگ محلول در آب ۳-(۵،۴-دی‌متیل‌تiazول-۲-یل)-۵،۲-دی‌فنیل‌تترازولیوم برومید^۲ (۴۸) و تشکیل کریستال‌های آبی رنگ تیره و نامحلول فورمازان^۳ (۴۹) در

^۱ 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium Bromide assay

^۲ 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium Bromide

^۳ Formazan

آب می‌باشد. احیا MTT، بوسیله آنزیم میتوکندریایی سوکسینات دهیدروژناز^۱ و تنها در سلول‌های زنده رخ می‌دهد (طرح ۱-۱۳).



طرح ۱-۱۳: تبدیل ۳-(۴،۵-دی‌متیل‌تiazول-۲-یل)-۵،۲-دی‌فنیل‌تترازولیوم برومید به فورمازان [۳۷].

بلورهای فورمازان در حلال‌های آلی چون ایزوپروپانول و DMSO قابل حل می‌باشند که با سنجش میزان جذب نوری آن می‌توان تعداد سلول‌های زنده را که فعالیت سوخت و سازی دارند تعیین نمود [۳۷].

۳-۱-۲-۱ معرفی پروتئین Hsp90^۲ و نقش آن در سرطان

پروتئین حرارتی ۹۰ در سلول‌های یوکاریوتیک به فراوانی وجود دارد [۳۸] و برای حیات سلول در تمام شرایط لازم می‌باشد. این پروتئین در سیستم پلاسم متمرکز است و بخش کوچکی از آن نیز در هسته دیده می‌شود [۳۹]. پروتئین حرارتی ۹۰ به صورت دایمر در سلول وجود داشته و دایمر شدن برای فعالیت آن در داخل سلول ضروری می‌باشد. فعالیت Hsp90 وابسته به ATP بوده و فعالیت ذاتی ATPase برای عملکرد صحیح پروتئین حرارتی ۹۰ در فرایند کمک به پروتئین‌های سوبسترا لازم می‌باشد. گروهی از داروها به نام بازدارنده‌های Hsp90 به طور خاص مکانیسمی را هدف قرار می‌دهند و غیر فعال می‌سازند که معمولاً سلول‌های سرطانی از آن برای فرار از اثرات درمان استاندارد استفاده می‌کنند. یافته‌های جدید اطلاعات مهمی درباره نقش Hsp90 در سرطان‌های مقاوم به دارو ارائه می‌دهد و مسیرهای بالقوه جدیدی را برای درمان سرطان بر اساس مسدود کردن این پروتئین و یا

^۱ Mitochondrial Succinate dehydrogenase

^۲ Heat shock protein 90

پروتئین‌های مربوطه ایجاد می‌کند. گروهی از محققان موسسه تحقیقات سرطان در لندن متوجه شدند که بازدارنده‌های Hsp90 تاثیر درست کار نکردن گیرنده آندروژن را که اغلب در مقاومت نسبت به درمان‌های هورمونی رخ می‌دهد، بی‌اثر می‌کنند.

بازدارنده‌های Hsp90 می‌توانند برای درمان سرطان‌ها که نسبت به درمان مقاوم شده‌اند و در حال گسترش در بدن هستند، موثر باشند. بازدارنده‌های Hsp90 از جمله چند نوع درمان ابتکاری هستند که برای حمله غیر مستقیم به سرطان طراحی شده‌اند؛ آنها این کار را با بی‌ثبات کردن چند پروتئین مختلف انجام می‌دهند که برای رشد و بقای سلول‌های سرطانی لازم است.

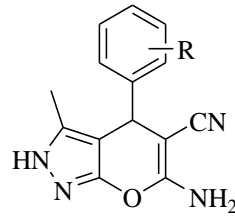
این داروها با تخریب همزمان چند سیگنال سرطانی به گونه‌ای طراحی می‌شوند که فرار تومورهای سرطانی را از اثرات درمان دشوار می‌سازند. علاوه بر اثرات شناخته شده بازدارنده‌های Hsp90 بر سرطان، نشان داده شده است، که این داروها همچنین تولید اشکال غیرعادی گیرنده آندروژن را مسدود می‌کنند و باعث می‌شوند که سلول‌های سرطانی نتوانند از خود در برابر درمان‌های هورمونی دفاع کنند [۴۰].

۱-۲-۲ مطالعه خواص دارویی ترکیبات هتروسیکل

۱-۲-۲-۱ خواص دارویی مشتقات پیریمیدین

پیریمیدین از جمله حلقه‌های هتروسیکل مورد توجه در زمینه مطالعات دارویی می‌باشند و تحقیقات گسترده‌ای بر روی آنها انجام شده است. نیاز به سنتز داروهای جدید همواره وجود داشته و محققان در سراسر جهان تلاش گسترده‌ای را در برای شناسایی ترکیبات جدید با خواص دارویی معطوف داشته‌اند. البته اثرات ویژه در بیشتر این ترکیبات، زمانی که دو یا چند حلقه هتروسیکل به یکدیگر متصل می‌شوند ملاحظه شده است

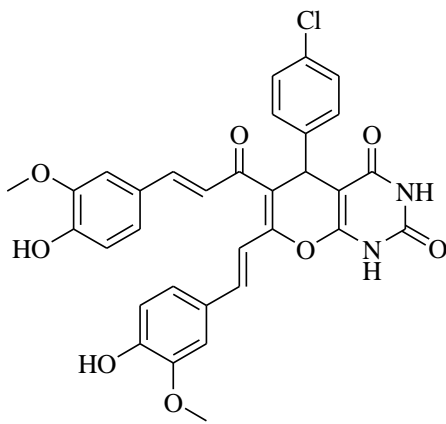
در سال ۲۰۱۳، ساختارهایی با اسکلت پیرانوپیرازول، سنتز شده و اثرات سایتوتوکسیک آنها نیز گزارش شده است (شکل ۸-۱) [۴۱-۴۲].



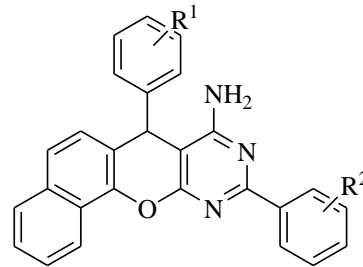
شکل ۸-۱: ساختار پیرانوپیرازول [۴۱].

همچنین ترکیبات دارای حلقه‌های پیریمیدین و پیران خواص دارویی مانند ضد دیابت (۵۰) و ضد

باکتری (۵۱) دارا می‌باشند (طرح ۱۴-۱) [۴۳].



(۵۰)



(۵۱)

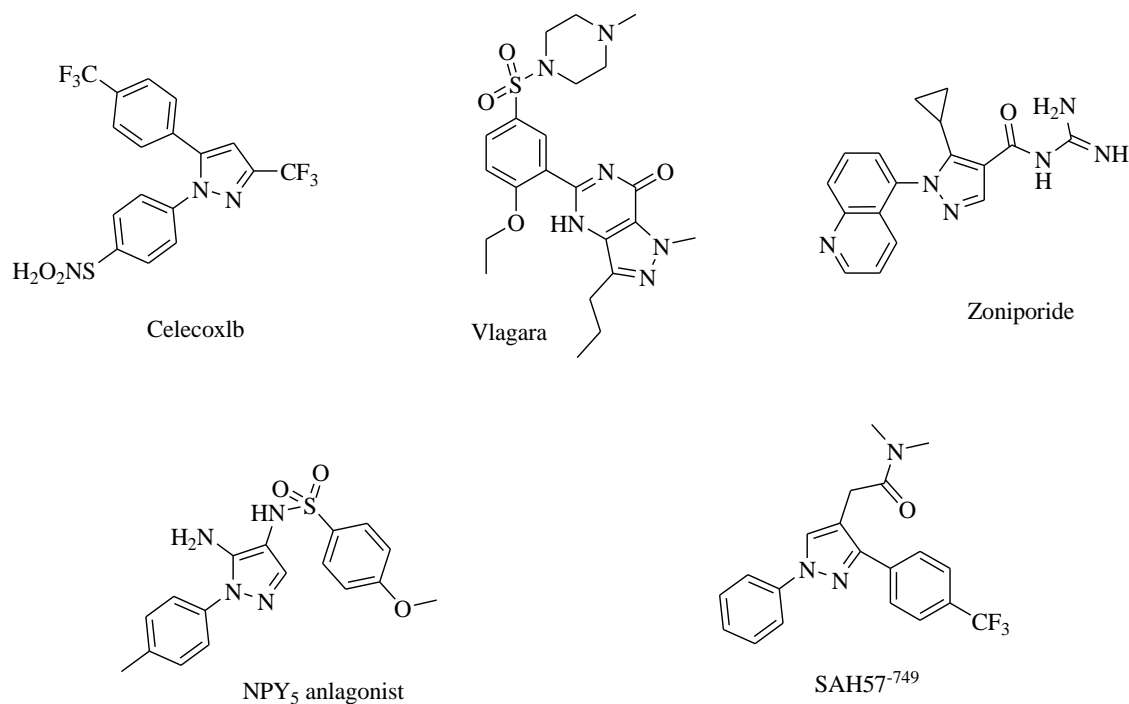
طرح ۱۴-۱: ترکیبات پیریمیدینی با خاصیت ضد دیابت (۵۰) و ضد باکتری (۵۱) [۴۳].

بر این اساس در طی سال‌های اخیر دسته‌های دیگر از ترکیبات پیرانوپیرازولوپیریمیدین برای بررسی‌های بیشتر سنتز شده‌اند که دارای اثرات مختلفی مانند ضدالتهاب، ضدباکتریایی و آنتی اکسیدان می‌باشند. اما تا به حال اثرات سمیت سلولی برای این ترکیبات گزارش نشده است. البته با توجه به اثرات سایتوتوکسیک مشاهده شده در ترکیبات پیرانوپیرازول، با افزودن حلقه پیریمیدین به این ساختار انتظار می‌رود اثرات سایتوتوکسیک بیشتری حاصل گردد [۴۲].

۲-۲-۲-۱- خواص دارویی مشتقات پیرازول و اکسازول

سنتز ترکیبات پیرازول به دلیل اهمیت فراوان آنها به لحاظ دارویی مورد توجه بسیاری از پژوهشگران می‌باشد [۴۴] مشتقات گوناگون پیرازول اثرات بیولوژیکی فراوانی دارند. برای مثال به عنوان ضد باکتری [۴۵]، ضد ویروس [۴۶]، ضد قارچ [۴۷]، ضد هیستامین [۴۸]، ضد سرطان [۴۹]، ضد التهاب

[۵۰] و ضد تب [۵۱] استفاده می‌شوند. علاوه بر این ترکیبات اکسازول نیز دارای خواص دارویی زیادی همچون ضد قارچ [۵۲]، ضد التهاب [۵۳]، ضد میکروبی [۵۴] و ضد دیابت [۵۵] می‌باشد. همچنین از پیرازول به عنوان یک لیگاند کئوردینه کننده بسیار مناسب در مقالات یاد می‌شود. واحد پیرازول، هسته بسیاری از ترکیبات بیولوژیکی فعال را تشکیل می‌دهد. از سویی هتروسیکل‌هایی که از طریق نیتروژن دارای اتصالاتی هستند به دلیل کاربرد گسترده آنها مورد توجه قرار گرفته‌اند. بر اساس گزارش‌های موجود مشتقات ۵-آمینو-۴-سیانو پیرازول دارای خواص فراوانی می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۱-۹ مشاهده می‌شود، پیرازول به عنوان ساختار هسته پایه در بسیاری از داروها از جمله سلکوکسیب^۱، ویاگرا^۲ و زونی پورید^۳ می‌باشد [۵۶-۵۸].



شکل ۱-۹: ساختار تعدادی از داروها با هسته پیرازول [۵۶-۵۸].

^۱ Celecoxib

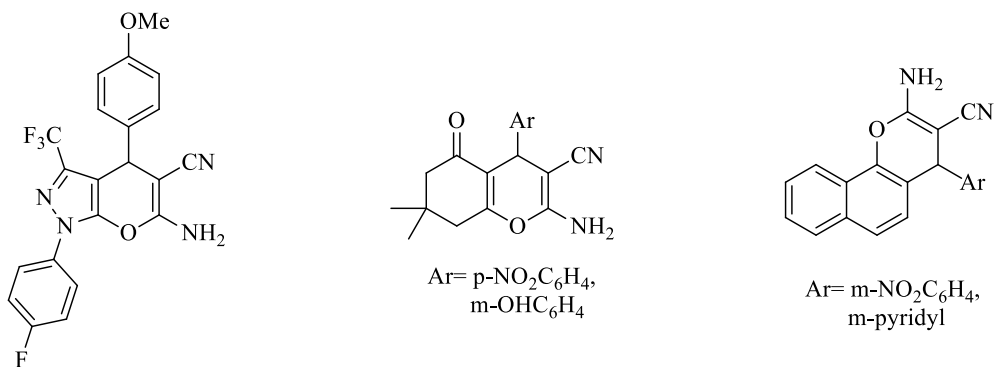
^۲ Viagra

^۳ Zoniporide

۱-۲-۲-۳ خواص دارویی مشتقات پیران

پیران‌ها دسته‌ای از هتروسیکل‌های مهم هستند که در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی وجود داشته و فعالیت بیولوژیکی متفاوتی از خود نشان می‌دهند. پیران‌ها در مواد آرایشی، رنگدانه‌ها و شیمی دارویی کاربرد زیادی دارند [۵۹].

۲-آمینو-۴H-پیران‌ها که از جمله مشتقات با ارزش ۴H-پیران‌ها محسوب می‌شوند، در بسیاری از فرآورده‌ها طبیعی یافت شده‌اند [۶۰]. این ترکیبات به علت خواص بیولوژیکی و دارویی مختلف از قبیل خاصیت ضد سرطانی [۶۱]، ضد باکتریایی [۶۲]، ضد میکروبی [۶۳]، ضد آلرژی [۶۴] و ضد رماتیسم [۶۵] مورد توجه قرار گرفته‌اند. علاوه بر این، ۲-آمینو-۴H-پیران‌ها به عنوان تقویت کننده حافظه برای درمان بیماری‌های عصبی مانند بیماری آلزایمر^۱ [۶۶]، هانتینگتون^۲ [۶۷]، پارکینسون^۳ [۶۸] و سندروم داون [۶۹] به کار برده می‌شوند.



شکل ۱-۱۰: ساختار برخی از داروهای دارای حلقه پیران.

۱-۲-۲-۴ خواص دارویی مشتقات تترازول

امروزه، تترازول‌ها به دلیل کاربرد وسیع در زمینه‌های مختلف توجه بسیاری از محققین را به خود معطوف ساخته‌اند. از مهمترین کاربردهای این ترکیبات می‌توان به استفاده از آنها به عنوان ترکیبی با

^۱ Alzheimer

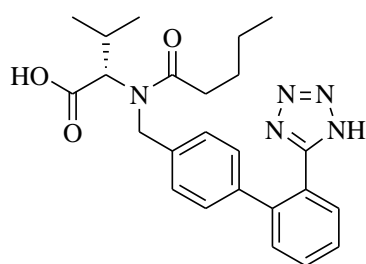
^۲ Huntington

^۳ Parkinson

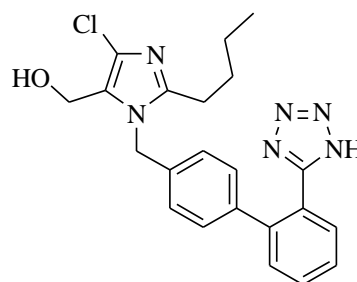
خواص بیولوژیکی و فارماکولوژیکی متنوع در تهیه داروهای مختلف، بازدارنده برای جلوگیری از خوردگی فلزات و همچنین به عنوان لیگاند در ساختارهای کئوردیناسیونی اشاره نمود [۷۰].

تترازول‌ها به علت خواص بیولوژیکی و فارماکولوژیکی فراوان بسیار حائز اهمیت می‌باشند. این دسته از ترکیبات دارای قدرت اسیدی و قطبیتی نظیر کربوکسیلیک اسیدها می‌باشند. لذا تترازول‌ها یک جانشین ایزواستریک بسیار مناسب برای کربوکسیلیک اسیدها به شمار می‌روند و به علت خواص چربی‌دوستی بیشتر تترازول‌ها نسبت به کربوکسیلیک اسیدها، محققین در تلاش هستند تا با جایگزین کردن گروه کربوکسیلیک اسید با تترازول، خواص و فعالیت بسیاری از ترکیبات دارویی حاوی گروه کربوکسیلیک اسید را بهبود بخشند.

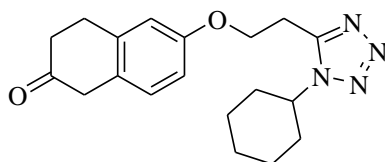
تاکنون ترکیبات دارویی بسیاری حاوی هسته تترازولی تهیه شده است که در ذیل به نمونه‌هایی از آن اشاره شده است (شکل ۱-۱۱) [۷۱].



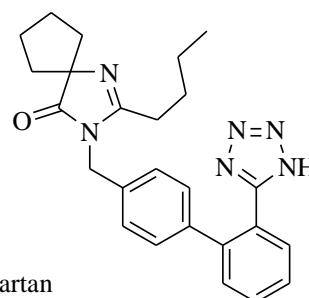
Valsartan



Losartan



Cilostazol



Irbesartan

شکل ۱-۱۱: ساختار برخی از ترکیبات دارویی دارای حلقه تترازول [۷۱].

۳-۱ روش‌های سنتز ترکیبات هتروسیکل

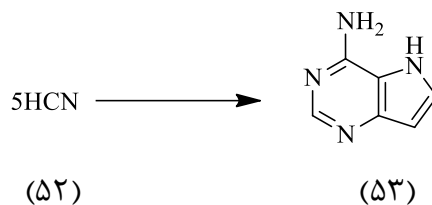
۱-۳-۱ استفاده از واکنش‌های چندجزئی در سنتز ترکیبات هتروسیکل

امروزه ارزش اصلی یک روش مؤثر و کارآمد برای ساختن ترکیبات شیمیایی، کاهش پیچیدگی آن است. همچنین روش‌های جدید بایستی نیازهای ما را برآورده کنند. این نیازها به‌طور عمده شامل حفاظت از منابع طبیعی و اجتناب از کاربرد مواد سمی می‌باشند. نتایج چنین روش‌هایی از نظر اقتصادی نیز سودمند هستند، زیرا از به هدر رفتن زمان و مواد اولیه جلوگیری می‌کنند.

نیازهای زیادی برای توسعه روش‌های ساده، مؤثر و سازگار با محیط زیست و همچنین مقرون به صرفه بودن این روش‌ها به لحاظ اقتصادی در سنتز ترکیبات آلی وجود دارد. در این راستا واکنش‌های چندجزئی دومینو (MCRs) به عنوان ابزاری قدرتمند و مفید برای سنتز مولکول‌های بزرگ و پیچیده از مواد اولیه ساده و در دسترس، مورد توجه هستند. چنین واکنش‌هایی منجر به کاهش میزان مصرف حلال، کاتالیزگر و انرژی شده و در نتیجه با به حداقل رساندن ضایعات، هزینه و مراحل انجام کار در مقایسه با واکنش‌های چند مرحله‌ای بسیار مقرون به صرفه خواهند بود. با توجه به اثرات مضر حلال‌های فرار آلی در محیط زیست، تلاش برای جایگزین کردن حلال آب یا کاهش مراحل سنتز مواد و در نتیجه کاهش مصرف حلال‌های آلی از اهمیت زیادی برخوردار است. آب به عنوان یک حلال ارزان قیمت و فراوان و سازگار با محیط زیست و غیر سمی از اهمیت فراوانی در روش‌های نوین سنتز برخوردار می‌باشد. از طرفی استفاده از کاتالیزگرهایی که دارای پایه طبیعی بوده و یا از بازیافت مواد دور ریختنی تهیه می‌شوند بسیار ارزشمند می‌باشد. امکان استفاده از این کاتالیزگرها به طور ناهمگن با بهره‌وری بالا و بازیافت آسان آنها و غیرسمی بودنشان از اهمیت به‌سزایی در روش‌های نوین سنتز کاتالیزگرها برخوردار می‌باشد.

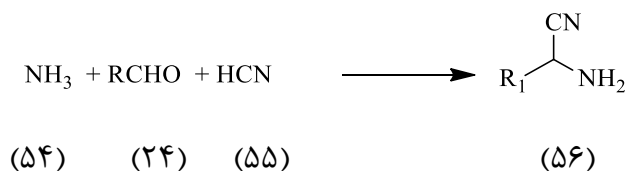
یک واکنش چند جزئی، فرآیندی است که در آن سه یا بیش از سه واکنشگر به عنوان مواد اولیه در یک ظرف برای تولید یک فرآورده با هم واکنش می‌دهند.

مفهوم واکنش‌های چندجزیی در طبیعت ناشناخته نیست و این نوع واکنش بویژه در چرخه تکامل مهم می‌باشد. به عنوان مثال ترکیب آدنین^۱ (۵۳) که بخشی از ساختار اصلی DNA و RNA به شمار می‌رود، از تراکم پنج مولکول HCN (۵۲) تشکیل می‌شود (طرح ۱-۱۵) [۷۲].



طرح ۱-۱۵: سنتز آدنین در سلول جانوری [۷۲].

اولین واکنش چندجزیی در سال ۱۸۳۷ توسط لورنت^۲ و گرهارت^۳ انجام شد. آن‌ها از روغن بادام تلخ و آمونیاک به همراه بنزالدهید و هیدروژن سیانید، بنزوییل آزوتید را به دست آوردند. اما شیمی واکنش‌های چندجزیی به طور رسمی دوازده سال بعد، توسط استرکر^۴ پایه گذاری شد [۷۳]. استرکر در سال ۱۸۵۰ برای اولین بار واکنش چند جزیی را برای تشکیل آلفا-آمینو اسید (۵۶) از آمونیاک (۵۴)، ترکیب‌های کربونیلی (۲۴) و هیدروژن سیانید (۵۵) انجام داد (طرح ۱-۱۶).



طرح ۱-۱۶: واکنش استرکر، سنتز آلفا آمینو اسید [۷۳].

پیشرفت‌های بعدی شیمی واکنش‌های چندجزیی به کارهای هانتس^۵ در سال ۱۸۸۲ نسبت داده می‌شود. وی موفق به سنتز دی‌هیدروپیریدین با استفاده از آمونیاک، آلدهید و بتا-کتواستر شد. و واکنش بیجینلی^۶ اولین بار در سال ۱۸۹۳ سنتز چندجزیی دی‌هیدروپیریمیدین‌های استخلاف شده که

^۱ Adenine

^۲ Laurent

^۳ Gerhart

^۴ Strecker

^۵ Hantzsch

^۶ Biginelli

با اسید کاتالیز می‌شود را به نمایش گذاشت که شامل تراکم حلقه‌زایی بتا-کتواستر با آلدئیدهای آروماتیک و اوره است.

اولین واکنش چندجزیی که شامل ترکیبات ایزوسیانیید است در سال ۱۹۲۱ توسط پاسرینی^۱ کشف شد. در یک فرایند تک ظرف، کربوکسیلیک اسید، ترکیبات کربونیلی و ایزوسیانیید مخلوط می‌شوند و آلفا آسیلوکسی کربوکسامیدها را تولید می‌کنند.

واکنش‌های چندجزیی کاربردهای فراوانی در تمام زمینه‌های علم شیمی دارند. بر خلاف واکنش‌های کلاسیک این واکنش‌ها این اجازه را به ما می‌دهند تا ترکیبات پیچیده در یک مرحله، با بهره بالا و به صورت انتخابی سنتز شوند. بنابراین این واکنش‌ها به دلیل داشتن خصوصیات منحصر به فرد از قبیل سرعت عمل و بهره بالا، کوتاه بودن زمان واکنش، گزینش‌پذیری بالا، کم بودن فرآورده جانبی و عدم نیاز به جداسازی و تخلیص فرآورده‌های میانی از اهمیت بالایی برخوردارند [۷۴].

توجه و علاقه‌مندی شیمیدان‌های آلی به واکنش‌های چند جزئی باعث توسعه و پیشرفت این واکنش‌ها در راستای واکنش‌پذیری بیشتر و بهینه‌سازی آن شده است. به همین علت واکنش‌های چند جزئی از تکنیک‌های برتر در شیمی سبز محسوب شده، دارای اهمیتی روز افزون در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و به یکی از مؤثرترین و اقتصادی‌ترین ابزارها برای سنتز هم‌زمان ترکیبات آلی تبدیل شده است.

۱-۳-۲ استفاده از واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن و جفت شدن سونوگاشیرا
شیمی آلی گسترده‌ترین شاخه شیمی است که به ترکیبات کربنی می‌پردازد. واکنش جفت شدن^۲ در شاخه‌ای از شیمی آلی به نام شیمی آلی فلزی مورد بحث قرار می‌گیرد که به وسیله یک کاتالیزگر فلزی و لیگاندهای مناسب، دو ترکیب به هم متصل می‌شوند [۷۵]. در این راستا از فلزاتی مانند

^۱ Passerini

^۲ Coupling reaction

پالادیم، مس، نیکل و ... استفاده می‌شود. یکی از روش‌های جفت شدن، جفت شدن متقاطع^۱ نام دارد که واکنش بین دو جزء جدا از هم انجام می‌گیرد و می‌توان بر هر نیمه مولکول از فرآورده در فرایند واکنش کنترل داشت. یکی از اجزای واکنش جفت شدن متقاطع معمولاً آریل، آلکنیل یا آلکیل هالید است [۷۶]. این واکنش‌ها در سنتز مواد شیمیایی کاربرد فراوانی دارند و به همین دلیل در سال‌های اخیر پیشرفت‌های شگرفی در زمینه این واکنش‌ها صورت گرفته است. این واکنش‌ها ارزش تحقیقاتی بالایی دارند و در زمینه‌های متنوع سنتزی به کار می‌روند. واکنش‌های جفت شدن متقاطع باعث تشکیل پیوندهای کربن-کربن، کربن-نیتروژن و کربن-اکسیژن می‌شوند. این واکنش‌ها شامل واکنش‌های هک، سوزوکی، نگیشی، سونوگاشیرا، استایل، کومادا و هیاما می‌باشند که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در حوزه این واکنش‌ها به وجود آمده است. یکی از دلایل سهولت در پیشرفت این واکنش‌ها، افزایش سطح اطلاعات در زمینه چگونگی روند مکانیسم آن‌ها و انجام واکنش‌های وابسته به آن بوده است.

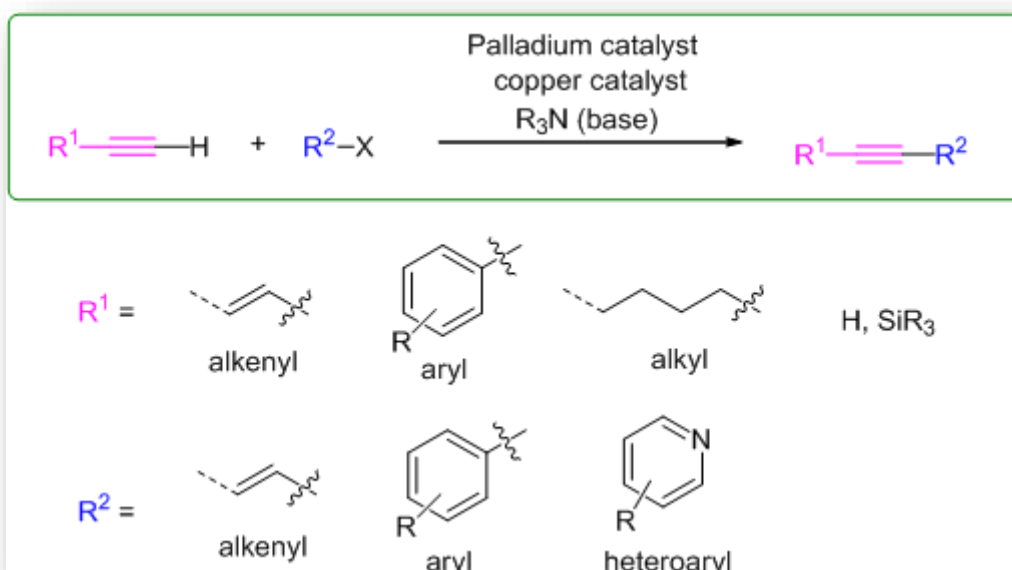
از دیرباز تاکنون واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-کربن نقش مهمی در شکل‌دهی سنتزهای شیمیایی داشته‌اند، واکنش‌های آلدول، گرینیار، دیلز-آلدر و فرایندهای پری-سیکلی، ویتینگ و واکنش‌های مربوط به آن از جمله چنین فرایندهایی هستند که باعث سنتز ده‌ها هزار ترکیب آلی شدند [۷۷]. در همین ارتباط شیمی آلی فلزی نقشی کلیدی در این واکنش‌ها ایفا کرده و روش‌های جدید مهمی را برای تشکیل پیوند کربن-کربن و کربن-هترواتم به وجود آورده است [۷۸]. در حالی که عناصر گروه I و II جدول تناوبی مانند لیتیم و منیزیم اولین فلزاتی بودند که در سنتزهای آلی مورد استفاده قرار گرفتند اما تعدادی از فلزات واسطه نیز در این زمینه پرکاربرد هستند. برخلاف واکنش‌هایی که با لیتیم و منیزیم انجام می‌شوند و ترکیبات آلی فلزی این عناصر در مقادیر استوکیومتری مورد استفاده قرار می‌گیرد، بسیاری از واکنش‌هایی که با فلزات واسطه (که با تغییر در حالت اکسیداسیون اتم فلزی همراه است) انجام می‌شوند از مقدار کمی کاتالیزگر فلزی استفاده می‌گردد. امروزه واکنش جفت شدن

^۱ Cross Coupling

مقاطع بین یک ترکیب آلی فلزی و یک هالید یا تری‌فلات‌های آلی، کاتالیز شده با یک فلز واسطه معمول‌ترین روش برای تشکیل پیوند کربن-کربن می‌باشد [۷۹]. در میان گروه بزرگی از فلزات واسطه، کمپلکس‌های پالادیم با لیگاندهای فسفری مشهورترین سیستم کاتالیزوری می‌باشد [۸۰].

در نیم قرن گذشته، شیمی آلی فلزی هم به عنوان یک رشته علمی و هم به عنوان یک موضوع کاربردی در صنعت رشد عظیمی داشته است. ترکیبات آلی فلزی پالادیم، شیمی بسیار متنوعی دارند و در عین در دسترس بودن به راحتی مجموعه‌های شناخته شده‌ای از واکنش‌های آلی فلزی به کار گرفته می‌شوند. تبادل آسان اکسایش- کاهش بین دو حالت پایدار Pd(0)/Pd(II) دلیل عمده برخورداری ترکیبات پالادیم از یک شیمی غنی و متنوع می‌باشد. بدون شک سازگاری آنها با گروه‌های عاملی، این دسته از ترکیبات را از دیگر کمپلکس‌های فلزات واسطه متمایز می‌کند [۸۱].

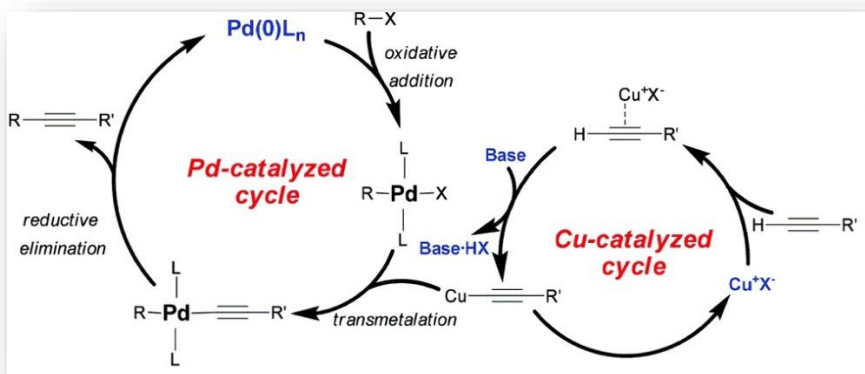
از میان واکنش‌های گوناگون جفت شدن به وسیله فلزات واسطه، واکنش جفت شدن سونوگاشیرا که واکنش آریل هالیدها با آلکین‌های انتهایی می‌باشد، روش موثری برای تشکیل پیوند کربن-کربن است [۸۲]. این واکنش روش مفیدی برای تهیه آریل آلکین‌ها می‌باشد که کاربرد گسترده‌ای در سنتز ترکیبات هتروسیکل، ترکیبات طبیعی و مواد دارویی دارند. در کنار ترکیبات طبیعی، الیگومرها و پلی‌مرها هم می‌توانند به وسیله واکنش سونوگاشیرا تهیه شوند (طرح ۱-۱۷) [۸۳].



طرح ۱-۱۷: طرح کلی واکنش‌های سونوگاشیرا [۸۳].

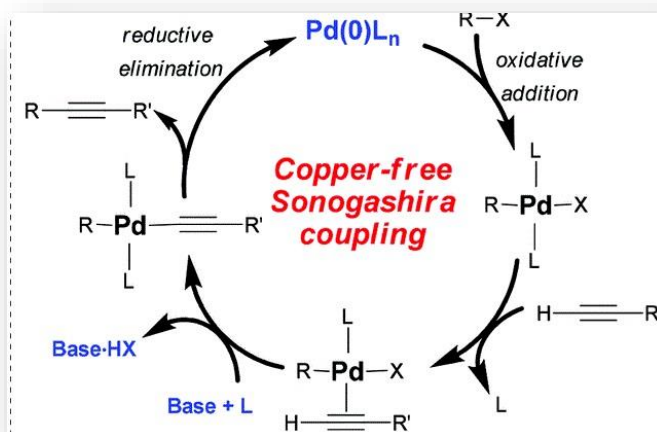
به طور معمول، سیستم کاتالیستی واکنش سونوگاشیرا شامل کمپلکس‌های فسفین پالادیم، مس (I) دیده و مقدار زیادی از یک آمین می‌باشد [۸۴].

در مکانیسم واکنش سونوگاشیرا، ابتدا در چرخه پالادیم، پالادیم کلرید به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر، پیوند کربن-هالوژن آریل هالید را شکافته و به درون این پیوند انتقال پیدا می‌کند که به این مرحله افزایش اکسایشی گفته می‌شود. در مرحله بعد پالادیم به استیلید مس حاصل از چرخه مس نزدیک شده و طی واکنش انتقال فلزی با آن ایجاد اتصال می‌کند و در انتها از طریق واکنش حذف کاهشی که بر روی کمپلکس پالادیم اتفاق می‌افتد، با خروج هیدروژن هالید، پالادیم با عدد اکسایش صفر مورد نیاز برای آغاز واکنش مجدداً تولید می‌شود (طرح ۱-۱۸) [۸۵].



طرح ۱۸-۱: مکانیسم پیشنهادی برای واکنش سونوگاشیرا در حضور پالادیم و مس [۸۵].

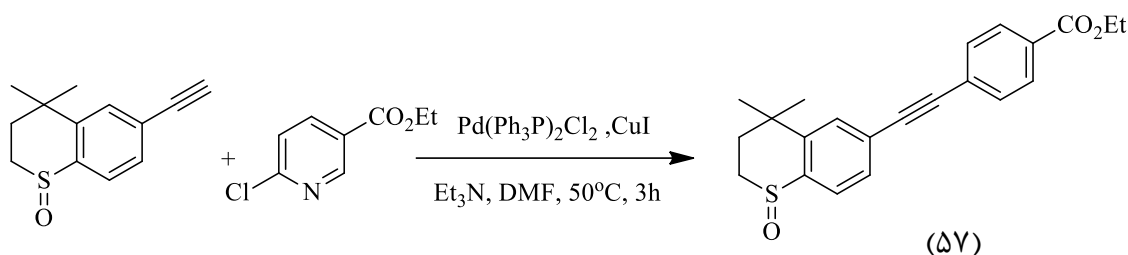
این واکنش بدون حضور مس در محیط نیز قابل انجام است ابتدا در چرخه پالادیم، پالادیم کلرید به پالادیم صفر کاهش می‌یابد. سپس پالادیم صفر، پیوند کربن-هالوژن آریل هالید را شکافته و به درون این پیوند انتقال پیدا می‌کند که به این مرحله افزایش اکسایشی گفته می‌شود. در مرحله بعد پالادیم به ترکیب استیلنی اضافه شده و طی واکنش انتقال فلزی با آن ایجاد اتصال می‌کند و در انتها از طریق واکنش حذف کاهش می‌یابد که بر روی کمپلکس پالادیم اتفاق می‌افتد، با خروج هیدروژن هالید، پالادیم با عدد اکسایش صفر مورد نیاز برای آغاز واکنش مجدداً تولید می‌شود (طرح ۱۹-۱) [۸۶].



طرح ۱۹-۱: مکانیسم پیشنهادی برای واکنش سونوگاشیرا بدون حضور مس [۸۶].

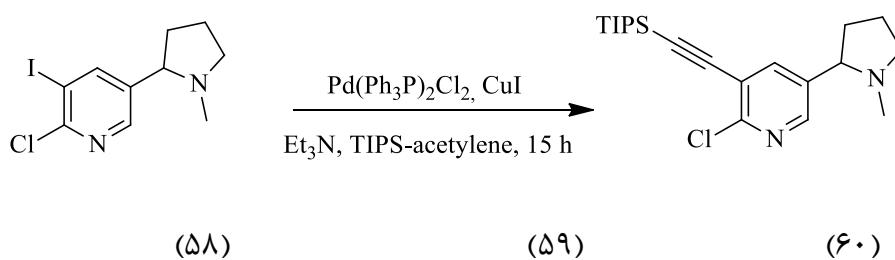
همچنین این واکنش در حضور مس به تنهایی نیز قابل انجام است که مکانسیم پیشنهادی آن توسط بولم^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۳ گزارش شده است [۸۷].

واکنش‌های سونوگاشیرا در سنتز ترکیبات مختلف با کاربردهای گوناگون، دارای اهمیت بسیار زیادی هستند. به عنوان نمونه به کاربردهای این واکنش در سنتز ترکیبات دارویی اشاره می‌شود. در سال ۲۰۰۵ از واکنش سونوگاشیرا برای سنتز داروی تازاروتن (۵۷) استفاده شده است، این دارو برای درمان آکنه و کنترل چربی پوست به کار می‌رود (طرح ۱-۲۰) [۸۸].



طرح ۱-۲۰: سنتز داروی تازاروتن از روش سونوگاشیرا [۸۸].

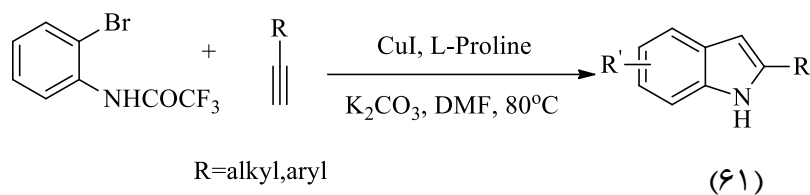
همچنین برای تهیه داروی آلتینیکلین (۶۰)، که در درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود، نیز از واکنش سونوگاشیرا استفاده شده است [۸۹]. این دارو از مولکول نیکوتین طی چند مرحله تهیه می‌شود. همان‌طور که در طرح ۱-۲۲ مشاهده می‌شود، یکی از مراحل شامل واکنش جفت شدن سونوگاشیرا با دی‌هالونیکوتین (۵۸) و مشتقات تری‌ایزوپروپیل سایلیل استیلن (۵۹) می‌باشد.



طرح ۱-۲۱: سنتز داروی آلتینیکلین با استفاده از واکنش سونوگاشیرا [۸۹].

همچنین سنتز مشتقات ایندول (۶۱) با استفاده از واکنش سونوگاشیرا در حضور مس (I) در طرح ۱-۲۲ مشاهده می‌شود [۹۰].

^۱ Bolm



طرح ۱-۲۲: سنتز مشتقات ایندول با استفاده از واکنش سونوگاشیرا بدون حضور پالادیم [۹۰].

۳-۳-۱ واکنش جفت شدن $C(sp)-C(sp^3)$

واکنش جفت شدن آلکین‌های انتهایی با آریل هالیدها بوسیله کاتالیزگر پالادیم با موفقیت برای سنتز انواع ترکیبات هتروسیکل استفاده شده است. با توجه به طیف گسترده استفاده از این واکنش در تشکیل پیوندهای $C(sp)-C(sp^2)$ ، این واکنش برای آلکیل هالیدهای غیرفعال در تشکیل پیوند $C(sp)-C(sp^3)$ همچنان یک چالش قابل ملاحظه محسوب می‌شود. دلیل اصلی آن، عدم تمایل آلکیل هالیدها به افزایش اکسایشی و تمایل به حذف بتا هیدرید از حد واسط آلکیل فلزی می‌باشد. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در این زمینه ایجاد شده است. ایکارت^۱ اولین گزارش از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا برای تهیه آلکیل هالیدهای نوع اول با سیستم کاتالیستی Pd/N هتروسیکل کاربن را ارائه داد [۹۱]. گلوریس^۲ و همکارانش محدوده واکنش‌های جفت شدن را به آلکیل برمیدهای نوع دوم با استفاده از سیستم کاتالیستی Pd/N هتروسیکل کاربن گسترش دادند [۹۲]. همچنین هو^۳ و همکارانش با استفاده از کمپلکس نیکل به عنوان کاتالیزگر واکنش جفت شدن سونوگاشیرا را به آلکیل کلریدهای نوع اول گسترش دادند [۹۳].

علاوه بر این، ونگ^۴ و همکارانش گزارش دادند که کاتالیزگر مس باعث انجام واکنش جفت شدن متقاطع آن توسط هیدرازین و تری آلکیل سایللیل اتن‌ها برای تشکیل پیوندهای $C(sp)-C(sp^3)$ می‌شود. سایر واکنش‌های جفت شدن برای تشکیل پیوند $C(sp)-C(sp^3)$ با استفاده از واکنش‌های آلی فلزی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از سوی دیگر واکنش عمومی جفت شدن سونوگاشیرا با استفاده

^۱ Eckhardt

^۲ Glorius

^۳ Hu

^۴ Wang

از $Pd(PPh_3)_4$ یا $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ و مس (I) دیدید در حلال‌های آلی که برای محیط زیست بسیار مخرب هستند صورت می‌گیرد [۹۴].

در سال‌های اخیر، اصلاحات مختلفی برای این واکنش گزارش شده است. از مهمترین تغییرات صورت گرفته حذف نمک مس از این واکنش است که می‌تواند سبب القای جفت شدن از نوع گلیسر در آلکین انتهایی در حضور اکسیدانت‌ها یا هوا شود [۹۵].

طیف وسیعی از فرایندهای کاتالیستی که در حلال‌های آلی به عنوان محیط واکنش استفاده می‌شوند نوعاً مخرب محیط زیست هستند و این به دلیل سمیت و قابل اشتعال بودن آنها می‌باشد. به لحاظ مسائل محیطی و اقتصادی، عدم استفاده از حلال‌های گران و خطرناک آلی مقرون به صرفه است. یکی از دیدگاه‌های مهم در شیمی سبز حذف کامل حلال‌های نامطلوب آلی از فرایندهای شیمیایی می‌باشد. آب به عنوان حلالی ارزان و ایمن و سازگار با محیط زیست که قابلیت اشتعال نداشته و بطور طبیعی با ظرفیت گرمایی بالا در دسترس قرار دارد، مورد توجه بسیار می‌باشد [۹۶].

۱-۴ کاتالیزگر

امروزه نیاز به کاهش هزینه‌های تولید و جلوگیری از آلودگی در حال افزایش صنایع گوناگون کاری اجتناب‌ناپذیر می‌باشد. در این حالت باید علاوه بر بالا بودن کارایی واکنش، حلال‌ها و واکنشگرهای سمی و خطرناک نیز بکار برده نشوند. شیوه‌های جایگزین باید از شرایط ایده‌آلی نسبت به روش‌های قدیمی و پرهزینه و آلاینده، برخوردار باشند. یکی از راه‌کارهای علمی و کارا برای رسیدن به این هدف، جایگزین نمودن فرایندهای استوکیومتری با کاتالیزوری است. کاتالیزگر یک ابزار قدرتمند و موثر در سنتز ترکیبات می‌باشد. مقدار بسیار کم کاتالیزگر، تبدیل مقادیر زیاد واکنش‌دهنده‌ها به فراورده‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد [۹۷]. کاتالیزگرها جایگاه حیاتی در بهبود کیفیت زندگی انسان به ویژه در روند اقتصادی دارند. بیش از ۹۰٪ فرآیندها در صنایع غذایی، پتروشیمی، نفت خام و تولید کودشیمیایی از نوع کاتالیزوری می‌باشند. کاتالیزگر ماده‌ای است که سرعت یک واکنش شیمیایی را افزایش می‌دهد،

در واقع واکنش را از مسیری پیش می‌برد که انرژی فعال‌سازی کمتر است، بدون آنکه خود در جریان واکنش مصرف شود. کاتالیزگر را می‌توان بدون تغییر، در پایان واکنش بازیابی نمود [۹۸].

۱-۴-۱ انواع کاتالیزگر

کاتالیزگرها به شکل‌های گوناگون اتمی و مولکولی تا ساختارهای بزرگی مانند زئولیت‌ها یا آنزیم‌ها وجود دارند. علاوه بر این، آن‌ها می‌توانند در محیط‌های مختلفی همچون مایعات، گازها یا در سطح جامدات به کار روند. در یک نگاه کلی می‌توان کاتالیزگرها را به سه مجموعه دسته‌بندی کرد: کاتالیزگرهای اسید و باز، کاتالیزگرهای همگن^۱، کاتالیزگرهای ناهمگن^۲ و کاتالیزگرهای آنزیمی [۹۹].

۱-۴-۱-۱ کاتالیزگر اسید و باز

توان کاتالیزگری اسیدها ملاکی برای سنجش توان اسیدی آن‌ها است. بر پایه تعریف اسید و باز برونستد و لاری^۳، می‌توان نقش کاتالیزگری اسید و باز را به صورت جامع‌تری مطرح نمود. بر پایه این تعریف، هر ملکول پروتون‌دهنده، اسید و هر ملکول پروتون‌گیرنده، باز می‌باشد. نقش اساسی یک کاتالیزگر اسیدی آن است که به سوبسترا^۴ پروتون می‌دهد (سوبسترا ماده‌ای است که در واکنش کاتالیز می‌شود). نقش کاتالیزگر بازی آن است که از سوبسترا پروتون می‌گیرد. بنابراین براساس تعریف برونستد و لاری، سوبسترا در یک واکنش کاتالیزگر اسیدی به صورت یک باز و در یک واکنش کاتالیزگر بازی به صورت یک اسید عمل می‌کند [۹۹].

۱-۴-۱-۲ کاتالیزگر همگن

با به‌کارگیری کاتالیزگر همگن یا یکنواخت، واکنش‌دهنده‌ها و نیز کمپلکس فعال‌شده در یک فاز می‌باشند و هیچ مرز فازی بین کاتالیزگر و سایر اجزاء واکنش وجود ندارد.

^۱ Homogeneous

^۲ Heterogeneous

^۳ Bronsted and lawry

^۴ Substrate

سرعت واکنش با غلظت کاتالیزگر همگن متناسب است. مولکول‌های کاتالیزگر همگن در دسترس واکنشگرها بوده و به دلیل عدم نیاز به انتقال جرم و حرارت، انتخاب‌گری و کارایی به نسبت بالایی دارند که البته با جابجا کردن لیگاندهای گوناگون پیوند یافته به فلز و حلال قابل تغییر است [۱۰۰].

اما ناتوانی در جداسازی کاتالیزگر همگن از محیط واکنش و باقی ماندن مقادیر کمی از کاتالیزگر در فرآورده‌ها، به ویژه در فرآورده‌های دارویی از مشکلات اصلی این ترکیبات است. اکسید شدن جزء فعال کاتالیزگر در جریان واکنش نیز از دیگر مشکلات به‌کارگیری کاتالیزگرهای همگن می‌باشد [۱۰۱].

۱-۴-۳ کاتالیزگر ناهمگن

پژوهشگران به دنبال یافتن کاتالیزگرهایی با کارایی بالا و دارای قابلیت بازیابی، کاتالیزگرهای همگن را بر بستر جامد پیوند دادند. این بسترهای جامد می‌توانند پلیمرهای آلی یا بسترهای معدنی باشند. بنابراین کمپلکس فلزی از یک سو به یک بستر جامد پیوند دارد و از سوی دیگر مولکول‌های حلال و واکنشگرها به سادگی در کنار کمپلکس فلزی (کاتالیزگر) قرار می‌گیرند. بسترهای آلی پرکاربرد، پلیمرهایی نظیر پلیمرهای پلی‌استایرن، پلی‌آمینواسیدها، پلی‌مرهای اکریلیک و بسترهای معدنی پرکاربرد، سیلیکا، آلومینا، زئولیت‌ها و خاکرس هستند.

بسیاری از کمپلکس‌های فلزی در بیشتر واکنش‌های آلی کارایی خوبی دارند. اما مهمترین مسئله در مورد کاتالیزگرها، بازیابی آنها است. از برتری‌های پیوند یافتن کمپلکس‌های فلزی روی بستر و تهیه کاتالیزگرهای ناهمگن می‌توان به آسان شدن جداسازی کاتالیزگر از واکنشگرها و فرآورده‌ها، کاهش فراریت و سمیت به ویژه برای فلزات سمی، بازیابی آسان برای کاربرد دوباره به ویژه در مورد کاتالیزگرهای گران‌قیمت و جلوگیری از مسیرهایی که کاهش کارایی کاتالیزگر را در پی دارند، اشاره کرد [۱۰۲].

عملکرد کاتالیزگر ناهمگن بیشتر به شیوه جذب شیمیایی مواد واکنش دهنده، بر سطح کاتالیزگر است. جذب سطحی فرآیندی است که در جریان آن مولکول‌ها به سطح جسمی جامد می‌چسبند. در جذب سطحی فیزیکی، مولکول‌ها به وسیله نیروهای واندروالسی به سطح ماده جاذب می‌چسبند، بنابراین

مولکول‌هایی از گاز که جذب سطحی شده‌اند تا اندازه‌ای تحت تاثیر قرار می‌گیرند که گویی مایع شده باشند. در جذب سطحی شیمیایی، مولکول‌های جذب شده، با پیوندهایی که قابل مقایسه با پیوند شیمیایی است، در سطح کاتالیزگر نگه داشته می‌شوند. در فرآیند شکل‌گیری پیوند با ماده جاذب، مولکول‌هایی که به شیوه شیمیایی جذب شده‌اند، دچار تغییر آرایش الکترونی درونی می‌شوند به این شکل برخی از پیوندهای درون مولکولی کشیده، ضعیف و حتی شکسته می‌شوند؛ همچون هیدروژن که به شیوه اتمی بر سطح پلاتین جذب می‌شود. بنابراین شماری از مولکول‌ها که به شیوه شیمیایی جذب سطحی شده‌اند به شکل کمپلکس فعال شده در واکنشی که در سطح کاتالیزگر انجام می‌شود عمل می‌کنند.

۱-۴-۱ کاتالیزگر آنزیمی

آنزیم‌ها مولکول‌های پروتئینی بزرگ و پیچیده‌ای هستند که در سیستم‌های بیولوژیکی نقش کاتالیزوری دارند، از این رو به آن‌ها کاتالیزگرهای زیستی یا بیوکاتالیزگرها نیز می‌گویند. این ترکیبات در شرایط متعادلی از فشار و دما به شیوه انتخابی عمل می‌کنند و سرعت واکنش را تا حدود 10^7 برابر افزایش می‌دهند [۱۰۳].

۱-۵-۱ روش‌های افزایش سطح کاتالیزگر

۱- پودر کردن (افزایش سطح کاتالیزگر به طریق فیزیکی)

۲- ایجاد خلل و فرج و کانال‌های بسیار ظریف میکروسکوپی در بدنه کاتالیزگر

۳- نشان دادن کاتالیزگر روی بستر مناسب

۱-۵-۱ بستر کاتالیزگر

از آنجایی که انجام یک عمل کاتالیزوری ناهمگن بر حسب فعالیت، گزینش‌پذیری و طول عمر کاتالیزگر ارزیابی می‌شود، نه تنها انتخاب موادی که دارای خواص کاتالیزوری مطلوب هستند حائز اهمیت است، بلکه ساخت کاتالیزگر با ساختار و پایداری مناسب نیز از اهمیت خاصی برخوردار است.

یکی از این ابزارهای مهم در کنترل ساختار و مقاومت یک کاتالیزگر، انتخاب یک بستر مناسب است [۱۰۴].

بستر یا نگهدارنده به ترکیبی گفته می‌شود که قسمت بدنه کاتالیزگر را می‌سازد و بخش کارآمد کاتالیزگر روی آن پیوند می‌شود. بستر کاتالیزگر فعالیت کاتالیزوری ندارد و بر اساس میزان مساحت و منافذ آن، روی فعالیت و گزینش‌پذیری کاتالیزگر تأثیر می‌گذارد. همچنین نسبت به مواد فعال کاتالیزوری ارزان‌تر بوده و دارای مساحت سطح زیادی می‌باشد [۱۰۵]. بستر نه تنها به‌عنوان نگهدارنده ترکیبات فعال کاتالیزوری عمل می‌کند، بلکه نقش پایدارکننده و توزیع‌کننده فعال را بر عهده دارد و از کلوخه شدن فلز فعال بر اثر شوک‌های حرارتی جلوگیری می‌کند. لذا پایداری، قدرت فیزیکی و عمر کاتالیزگر را افزایش می‌دهد. همچنین کمک به پخش حرارت نموده و از حرارت بالا در یک نقطه جلوگیری می‌کند. از جمله بسترهای جامدی که تا به حال مورد استفاده قرار گرفته‌اند می‌توان به زئولیت، خاک رس، سیلیکا، آلومینات، آلومینا، پلیمرها و مواد کربن اشاره کرد [۱۰۶].

یک نگهدارنده باید از نظر شیمیایی بی‌اثر باشد و مساحت سطح ویژه بالایی داشته باشد. نگهدارنده در بیشتر موارد کارایی کاتالیزوری ندارد و برای افزایش پایداری مکانیکی و حرارتی کاتالیزگر به کار گرفته می‌شود. اغلب فلزات گران‌قیمت همچون پلاتین را روی نگهدارنده‌ها قرار می‌دهند که از دیدگاه اقتصادی ارزشمند است. برای اینکه بتوان کاتالیزگرهای ناهمگن را در صنعت به کار گرفت بایستی کاتالیزگر کارایی بالایی داشته باشد که به کمک نگهدارنده این کار امکان‌پذیر است [۱۰۷].

۱-۵-۱-۱ نگهدارنده‌های آلی

یک نگهدارنده پلیمری مناسب، می‌بایست ویژگی‌هایی همچون پایداری مکانیکی بالا، حالیت پایین در محیط واکنش و امکان دستیابی آسان به حفره‌های مناسب برای پیوند کاتالیزگر را داشته باشد. پایداری مکانیکی و حرارتی به ویژگی‌های ذاتی یا به پیوندهای درون زنجیره‌ای پلیمر وابسته است و این نیز به تعداد پیوندهای میان زنجیره‌ها و شکل‌گیری شبکه بستگی دارد. در پلیمرها دستیابی به جایگاه‌های کارآمد کاتالیزوری به سادگی امکان‌پذیر است. تعداد پیوندهای میان زنجیره‌ها بر ویژگی‌های کاتالیزگر

اثرگذار است. گاهی جایگاه‌های کارآمد در پی پیوند و دیمر شدن باعث از بین رفتن یا کاهش کارایی کاتالیزگر می‌گردد. از این رو افزایش سختی پلیمر از برهم‌کنش بین جایگاه‌های کارآمد همسایه جلوگیری می‌کند، بنابراین کارایی کاتالیزوری با به‌کارگیری پلیمر با درصد پیوندهای میان زنجیره‌ای بیشتر، افزایش می‌یابد [۱۰۸].

۱-۵-۲ نگهدارنده‌های معدنی

به‌کارگیری عنصرهای معدنی در ساختار پایه نگهدارنده‌ها سبب شده است تا این نگهدارنده‌ها نسبت به مشابه‌های پلیمری دارای برتری‌هایی باشند. پلیمرهای آلی در زمان‌های طولانی با اکسیژن و اوزون واکنش می‌دهند، همچنین با تابش نور فرا بنفش و گاما تخریب می‌شوند. ولی پلیمرهای معدنی پایداری حرارتی بالایی دارند و در برابر تابش نور فرا بنفش و گاما از بین نمی‌روند.

برتری دیگر این سیستم‌ها کنترل بهتر فاکتورهای نفوذ است. باد کردن پلیمر به افزایش یا کاهش دما و ویژگی‌های محلول بستگی دارد و بنابراین کنترل پارامترهای نفوذ پیچیده است. این در حالی است که نگهدارنده‌های معدنی را می‌توان در شرایط پایدار در بسیاری از واکنش‌ها به کار گرفت [۱۰۹]. بسیاری از نگهدارنده‌های اکسیدهای فلزی دارای گروه‌های کارآمد سطحی برای قرار دادن کمپلکس‌ها بر روی آن‌ها هستند. گروه‌های سیلانول سطحی و پل‌های سیلوکسان می‌توانند رو در رو با برخی کمپلکس‌های فلزی واکنش داده، با برهم‌کنش مستقیم به فلز پیوند شوند. آلومینا، تیتانا و زیرکونیا بسترهای معدنی پرکاربرد هستند. از دیگر بسترهای معدنی که می‌تواند به کار گرفته شود نانوبوهمیت است که ویژگی‌های آن در بخش‌های بعدی بررسی می‌گردد.

۱-۵-۲ نانوکاتالیزگرها^۱

کاربرد گسترده کاتالیزگرهای صنعتی پژوهشگران را به سوی تهیه کاتالیزگرهایی با کارایی بالا رهنمون کرده است. این پدیده با به‌کارگیری فناوری نانو در تهیه ذره‌های کاتالیزگر رخ داده است. این ذره‌ها به

^۱ Nanocatalyst

سبب داشتن سطح کارآمد بسیار گسترده و جایگاه‌های کارآمد فراوان، ویژگی‌های کمیابی دارند [۱۱۰].

۱-۵-۲-۱ شیوه‌های به دست آوردن نانو ذره‌ها

ذره‌های کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر با شیوه‌های گوناگونی به دست می‌آیند که سه روش پایه و پرکاربرد آن‌ها، نشت شیمیایی یا فیزیکی بخار، شیمی محلول‌ها و فرسایش مکانیکی هستند. در شیوه‌های فاز بخار و فاز محلول، روند به دست آوردن گونه‌ها از چینش اتم‌ها (یا مولکول‌ها) در کنار هم سرچشمه گرفته که معماری از پایین به بالا نام گرفته است. این دو شیوه در به دست آوردن پودرها و پوشش‌ها کاربرد دارد. در شیوه فرسایش مکانیکی، گونه‌های با دانه‌های درشت شکسته می‌شود تا ساختار نانو به دست آید. از این شیوه تنها در به دست آوردن پودرها استفاده می‌کنند [۱۱۱].

۱-۵-۲-۲ شیوه‌های شناسایی نانو ذره‌ها

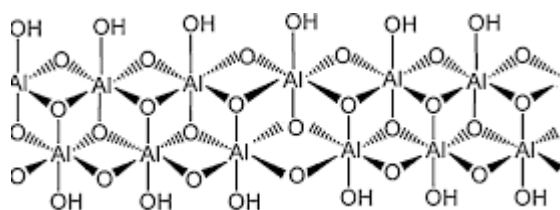
تعیین ویژگی‌های نانو ذره‌ها برای کنترل تهیه و کاربرد آنها ضروری است. اندازه و ویژگی‌های سطحی ذره‌ها با روش‌های گوناگونی مانند: میکروسکوپ‌های الکترونی TEM و SEM، طیف‌سنج فوتوالکترون X-ray و FT-IR سنجیده می‌شود. افزون بر این روش‌ها، یکی دیگر از راه کارهای به دست آوردن اندازه ذره‌ها به کارگیری رابطه شرر بر پایه الگوی پراش پرتو ایکس است. شرر با به دست آوردن معادله زیر و با استفاده از داده‌های به دست آمده از پراش پرتو ایکس توانست اندازه کریستال‌های موجود در دانه‌های پودرها را محاسبه کند.

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (1-1)$$

که در این معادله D اندازه ذره (نانومتر)، K ثابت، λ طول موج پرتو ایکس (نانومتر)، β پهناى پیک در نیمه ارتفاع و θ زاویه پراش می‌باشد [۱۱۱].

۱-۶ بوهمیت

بوهمیت^۱ اکسید هیدروکسید آلومینیوم، AlOOH ، با مقادیر آب و اندازه بلوری گوناگون می‌باشد که جایگاه ویژه‌ای در تهیه کاتالیزرها و مواد گوناگون با پایه آلومینا دارد [۱۱۲]. بوهمیت دارای آرایش h.c.p از آنیون‌های اکسیژن است که تمامی حفره‌های هشت وجهی آن را کاتیون‌های Al پر کرده‌اند. ساختار آن از واحدهای $\text{AlO}_4(\text{OH})_2$ یا $\text{AlO}_3(\text{OH})_3$ هشت وجهی انحراف یافته که با پیوندهای هیدروژنی کنار هم قرار گرفته‌اند، شکل گرفته است (شکل ۱-۱۲) [۱۱۳]. اتم‌های اکسیژن که بر روی سطح بوهمیت قرار گرفته‌اند، دهنده‌های الکترون هستند که می‌توانند با گونه‌های ویژه به سادگی پیوند کووالانسی بسازند. از این رو، این ساختار با داشتن ذره‌هایی در ابعاد نانو مساحت سطح بسیار بالایی به دست داده و می‌تواند در جایگاه یک نگه‌دارنده برای ساخت نانو کاتالیزرها به کار رود.

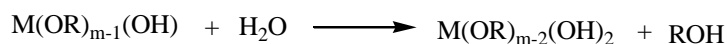
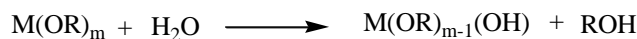


شکل ۱-۱۲: ساختار بوهمیت [۱۱۳]

۱-۶-۱ پیش‌ماده‌های آلکواکسیدی

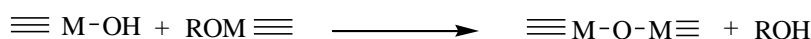
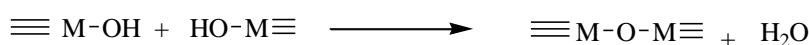
پرمکاربردترین شیوه در فرایند سل-ژل برای به دست آوردن گونه‌های معدنی از شیشه‌ها گرفته تا پایه‌های کاتالیزگر و سرامیک‌های پیشرفته، به‌کارگیری پیش‌ماده‌های آلکواکسیدی می‌باشد. این شیوه بر پایه شیمی آلکواکسیدها بنیان‌گذاری شده است. در اینجا سل از پیش‌ماده آلکواکسید به دست می‌آید و در پی آبکافت و فشرده شدن این پیش‌ماده، از سل، ژل به دست آمده و با خشک کردن به شیوه‌ای ویژه، شبکه‌ای معدنی به دست می‌آید. واکنش‌های پایه زیر نمایش چگونگی به دست آوردن ژل و در پایان شبکه‌های معدنی از پیش‌ماده آلکواکسید را نشان می‌دهند (طرح ۱-۲۳).

⁵ Boehmite



طرح ۱-۲۳: نحوه تهیه ژل از پیش ماده آلکوکسیدی [۱۱۴].

در واکنش فشرده شدن، گونه‌های کارآمد با یکدیگر واکنش می‌دهند و شبکه پلیمری معدنی با پیوندهای M-O-M (با یک گونه آلکواکسید) یا M-O-M' (با چند گونه آلکواکسید) در محلول به آرامی و پی‌درپی شکل می‌گیرند.



طرح ۱-۲۴: تشکیل شبکه پلی‌مری از آلکوکسیدها [۱۱۴].

در این واکنش M می‌تواند Si، Al، Ti، Zn، Sn، Pb، Ta، Cu، Ni، Co و ... باشد و R نیز یک گروه

آلکیل همچون متیل، اتیل، ایزوپروپیل، بوتیل می‌باشد [۱۱۴].

فرآیند سل - ژل برای به دست آوردن گونه‌های معدنی از پیش‌ماده‌های آلکواکسیدی در چند فرآیند پی‌درپی رخ می‌دهد. هر فرآیند همچون پلی بین پیش و پس از خود رفتار می‌کند. این فرآیندها به قرار زیر هستند:

۱- مخلوط کردن پیش ماده‌ها^۱ - ۲- شکل‌دهی^۲ - ۳- ژل شدن^۳ - ۴- کهنه شدن^۴ - ۵- خشک کردن^۵ - ۶-

آبگیری یا پایدار کردن شیمیائی^۶ - ۷- فشرده کردن^۷

^۱ mixing

^۲ forming

^۳ gelation

^۴ aging

^۵ drying

^۶ dehydration or chemical stabilization

^۷ densification and sintering

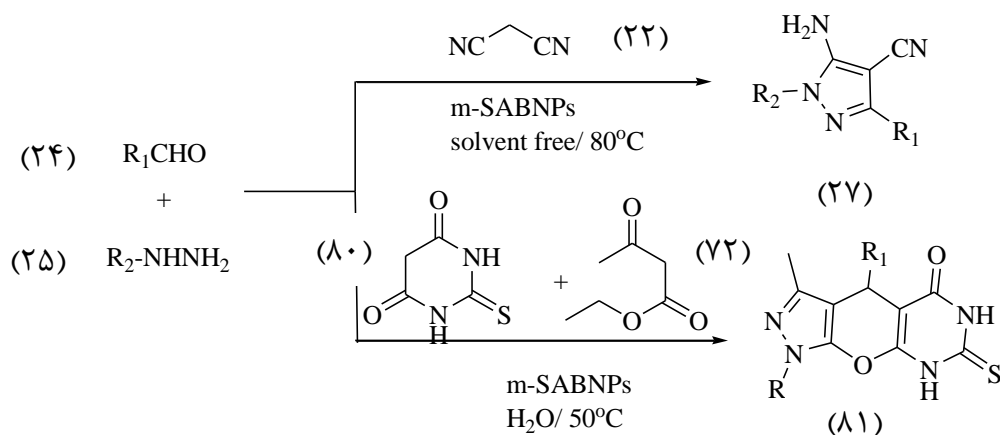
فصل دوم

بحث و نتیجه گیری

۲ بحث و نتیجه‌گیری

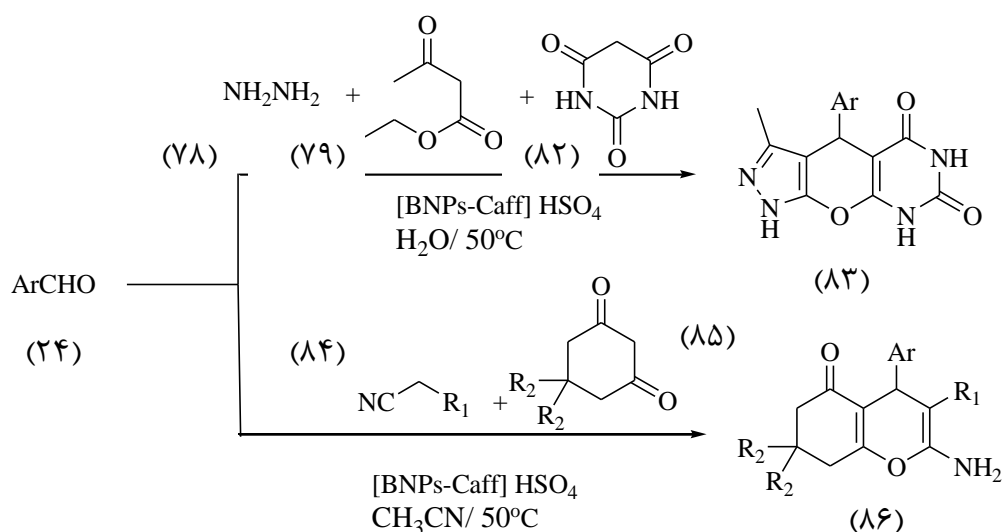
توسعه روش‌های نوین بر پایه‌ی ساخت کاتالیزگر برای سنتز ترکیبات هتروسیکل آلی به طور گسترده در سال‌های اخیر مورد توجه گروه بزرگی از محققین شیمی قرار گرفته است. تحقیق بر روی سنتز انواعی از این ترکیبات همچنان به طور گسترده ادامه دارد. در این میان سنتز مشتقات جدیدی از پیرازول و پیریمیدین به عنوان دسته بزرگی از ترکیبات هتروسیکل با خواص فراوان آنها در صنعت داروسازی در دهه‌های اخیر به طور ویژه موضوع پژوهش گروه‌های زیادی از پژوهشگران شیمی بوده است. تلاش برای تهیه این ترکیبات با استفاده از تهیه کاتالیزگرهای مناسب با کارایی بالا ادامه دارد. با توجه به اهمیت این مطلب، در این پژوهش با سنتز سه نوع کاتالیزگر بر پایه‌ی بستر نانوبوهمیت و همچنین استفاده از کاتالیزگر همگن پالادیم، مشتقات جدیدی از پیرازول و پیریمیدین با روشی ساده و بهره بالا تهیه گردید.

در بخش اول این پژوهش کاتالیزگر اسیدی جدیدی با عنوان نانوبوهمیت سایلیل‌پروپیل‌آمین سولفامیک اسید (m-SABNPs) با کارایی و پایداری زیاد تهیه گردید. این کاتالیزگر برای تهیه مشتقات جدیدی از ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۴،۶،۷،۸-تتراهیدروپیرازولو[۴،۵:۳'،۴']پیرانو[۳،۲]-[d] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون (۸۱) و همچنین مشتقاتی از ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل (۲۷) به عنوان ترکیبات هتروسیکلی دارای گروه کربونیتریل با خواص دارویی بالا مطابق طرح ۱-۲ تهیه شدند.



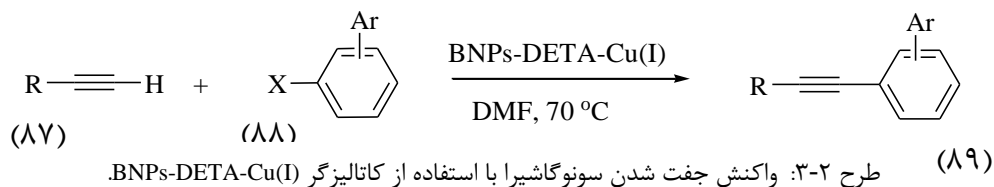
طرح ۱-۲: سنتز ترکیبات پیرازول و پیرانوپیرازولوپیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر *m*-SABNPs.

در بخش دوم ابتدا کاتالیزگر ناهمگن جدید نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات ($[BNPs-Caff]HSO_4$) تهیه شد. این کاتالیزگر به عنوان یک کاتالیزگر مایع یونی بر روی بستر نانوبوهمیت برای تهیه مشتقات جدیدی از ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی هیدروپیرازولو [۳،۴']-۶،۵-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین ۵،۷-(۴H،۱H)-دی اون مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی کارایی بیشتر این کاتالیزگر در تهیه ترکیبات مشابه، مشتقاتی از پیرانها تهیه شدند. این واکنشها در حلال استونیتریل و در دمای ۵۰ درجه سلسیوس با بهره بالایی تهیه شدند (طرح ۲-۲).

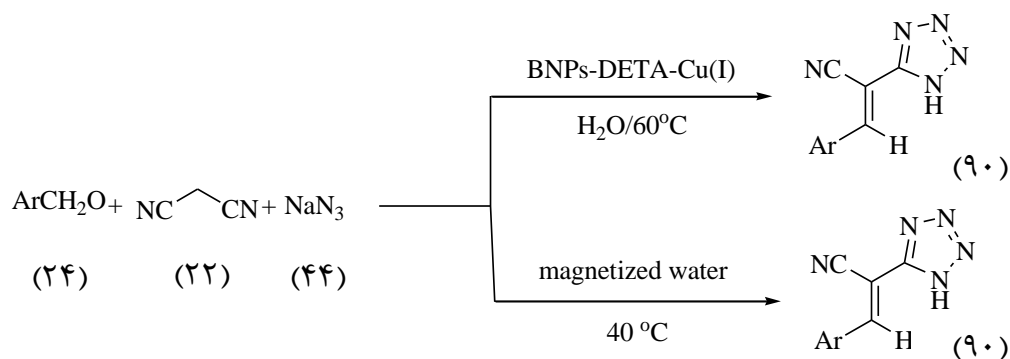


طرح ۲-۲: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازولوپیریمیدین و پیران با استفاده از کاتالیزگر $[BNPs-Caff] HSO_4$

در بخش سوم با توجه به اهمیت کاتالیزگر نانوبوهمیت به دلیل جدید بودن بستر و معرفی آن به عنوان کاتالیزگری کارآمد و پایدار در تهیه ترکیبات آلی تصمیم گرفته شد با استفاده از مس نشانده شده بر روی این بستر واکنش سونوگاشیرا انجام داده شود. در این راستا با اصلاح سطح نانوبوهمیت بوسلیه لیگاند آمینی و قرار دادن فلز مس بر روی آن کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین تهیه گردید، سپس با استفاده از این کاتالیزگر واکنش سونوگاشیرا بدون حضور پالادیم و لیگاندهای فسفین دار در حلال DMF و در دمای ۷۰ درجه سلسیوس و در جو بی اثر صورت گرفت (طرح ۳-۲).

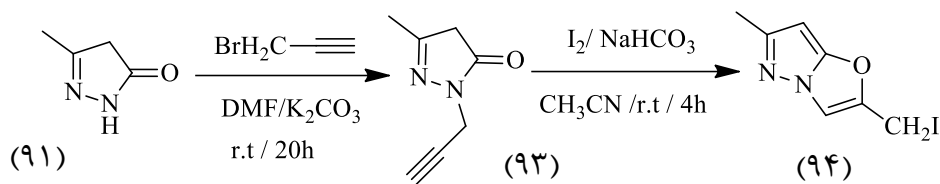


در ادامه این بخش با توجه به اهمیت زیاد ترکیبات هتروسیکلی پر نیتروژن که به لحاظ دارویی از ارزش فوق العاده‌ای برخوردار می‌باشند، مشتقات جدیدی از ۳-(آریل)-۲-(H۱-تترازول ۵-ایل) آکیلونیتریل با استفاده از این کاتالیزگر تهیه گردید. تهیه این ترکیبات با استفاده از آب مغناطیس شده، هم انجام شد تا مقایسه‌ای بین استفاده از کاتالیزگر و همچنین استفاده از حلال آب مغناطیس شده انجام شود و کارایی این حلال نوین مورد بررسی قرار گیرد. استفاده از آب مغناطیس شده روشی نوین در سنتز ترکیبات آلی است که برای اولین بار صورت گرفت. این روش کم هزینه، پربهره و بدون نیاز به حلال‌های آلی در سنتز ترکیبات آلی می‌باشد. به علاوه مقایسه‌ای کوتاه نیز میان سنتز ترکیبات تترازول با کاتالیزگر نابوه‌میت عامل‌دار شده و آب مغناطیس شده ارائه می‌شود تا این روش فوق العاده کارآمد که در اواخر انجام این پژوهش موفق به انجام آن شدیم معرفی گردد (طرح ۲-۴).



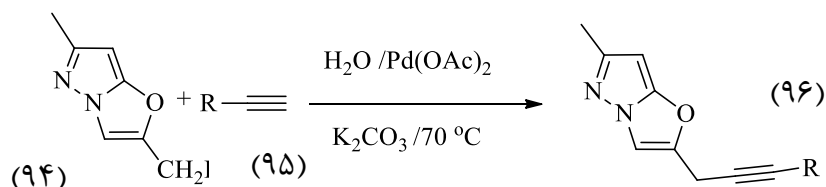
طرح ۲-۴: سنتز مشتقات تترازول با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) و مقایسه آن با سنتز با آب مغناطیس شده.

در انتها در بخش چهارم ترکیباتی از پیرازولولو [۵،۱-b][۳،۱] اکسازول که در موقیعت ۲ آن‌ها گروه‌های مختلف استیلنی قرار دارد تهیه گردید. برای این منظور ابتدا پس از تهیه پیرازول و پروپارژیله کردن آن، حلقه پیرازولواکسازول با استفاده از ید تشکیل گردید (طرح ۲-۵).



طرح ۲-۵: واکنش حلقه‌زایی پروپارژیل پیرازول در حضور ید و تشکیل حلقه پیرازولو اکسازول.

با قرار گرفتن گروه ید بر روی حلقه اکسازول امکان انجام واکنش جفت شدن کربن sp با کربن sp^3 فراهم گردید. تلاش ما برای انجام این جفت شدن با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت دارای فلز پالادیم بی نتیجه ماند، اما واکنش در شرایط آب و حضور K_2CO_3 و پالادیم استات در دمای $70^\circ C$ درجه سلسیوس با بهره خوب تهیه گردید (طرح ۲-۶).

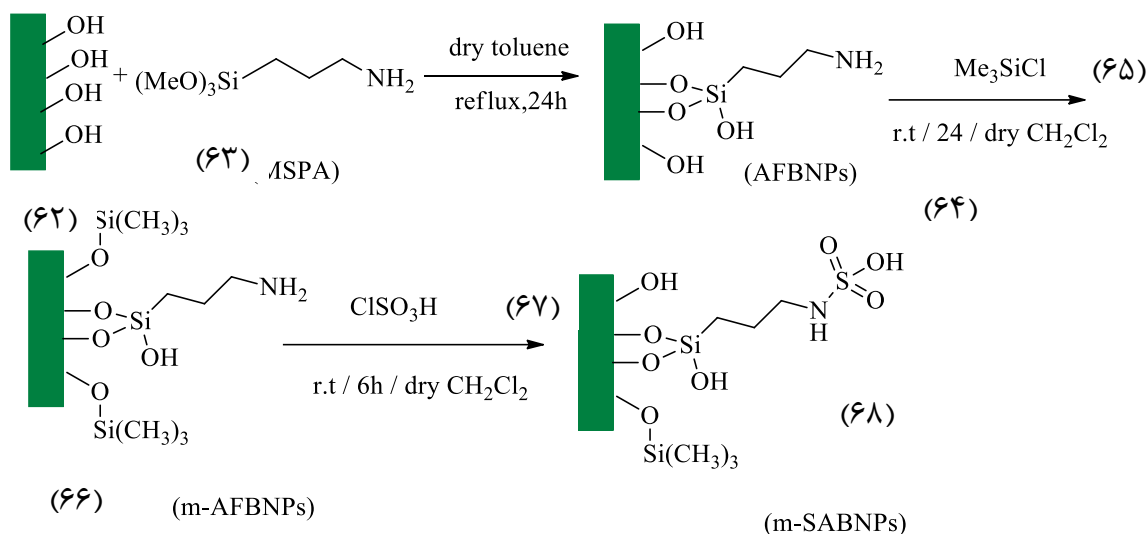


طرح ۲-۶: سنتز مشتقات پیرازولو[۱،۵-b][۳،۱]اکسازول.

۲-۱-تهیه کاتالیزگرها بر پایه نانوبوهمیت

آلومینیوم ایزوپروپوکسید با استفاده از روش‌های موجود در منابع تهیه شد [۱۱۵] و به روش سل-ژل هیدروترمال در دمای $100^\circ C$ درجه سلسیوس به نانوبوهمیت تبدیل شد. مساحت سطح ویژه نانوبوهمیت تهیه شده $326 \text{ m}^2/\text{g}$ و اندازه ذرات آن در حدود 6 nm است [۱۱۵].

۲-۱-۱-تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین سولفامیک اسید (m-SABNPs) برای تهیه این کاتالیزگر مطابق طرح ۲-۷، ابتدا نانوبوهمیت (۶۲) با ۳- سایلبل پروپیل آمین (۶۳) در تولوئن رفلکس گردید، فرآورده به دست آمده (۶۴) در کلروسولفونیک اسید حل می‌شد، بنابراین گروه‌های هیدروکسیل سطحی با واکنش با تری‌متیل سایلبل کلرید (۶۵) بلوکه گردید تا مانع انحلال کاتالیزگر در اسید گردد (۶۶). سپس فرآورده حاصل با کلروسولفونیک اسید (۶۷) در تولوئن رفلکس شد تا کاتالیزگر مورد نظر (۶۸) تهیه گردد.



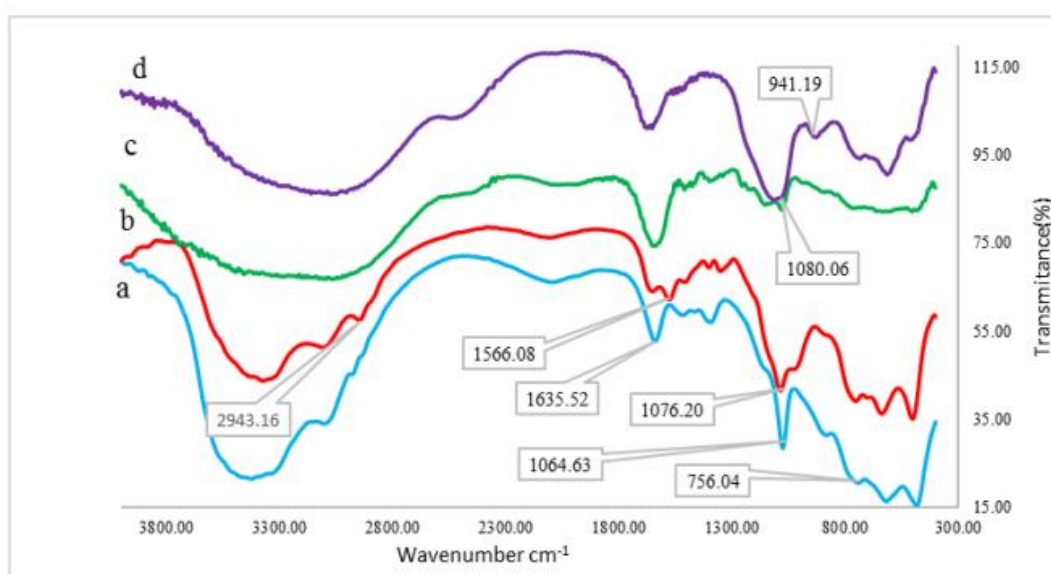
طرح ۷-۲: تهیه کاتالیزگر m-SABNPs

ساختار این کاتالیزگر در مراحل مختلف با استفاده از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، آنالیزعنصری (CHNS)، آنالیز حرارتی (TGA)، Fe-SEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی)، TEM (میکروسکوپ الکترونی عبوری)، BET و EDX مورد تأیید قرار گرفت.

طیف FT-IR مربوط به (a) BNPs، (b) AFBNPs، (c) m-AFBNPs و (d) m-SABNPs در شکل ۱-۲ مشاهده می‌شود. پیک پهن مشاهده شده در محدوده $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ برای BNPs و AFBNPs مربوط به فرکانس کششی گروه‌های هیدروکسی سطح کاتالیزگر می‌باشد. همچنین نوارهای مربوط به فرکانس خمشی و کششی گروه‌های Al-OH 493 cm^{-1} ، 756 cm^{-1} و 1076 cm^{-1} که به ساختار نانوبوهمیت مربوط می‌شود، قابل مشاهده است. در طیف نانوبوهمیت آمین دار شده (b) علاوه بر نوارهای مشاهده شده برای نانوبوهمیت (a)، نوارهای جدیدی در فرکانس‌های 2939 cm^{-1} و 1566 cm^{-1} دیده می‌شود. این نوارها به فرکانس کششی CH لیگاند پروپیل آمین و خمشی NH نسبت داده می‌شود. با توجه به اینکه برخی از گروه‌های هیدروکسی سطحی AFBNPs برای پایداری بیشتر کاتالیزگر در محیط اسیدی توسط تری‌متیل‌سایلیل کلراید پوشانده شده است، در طیف‌های FT-IR ترکیبات m-SABNPs و m-AFBNPs از شدت نوارهای پهن مربوط به گروه‌های هیدروکسی

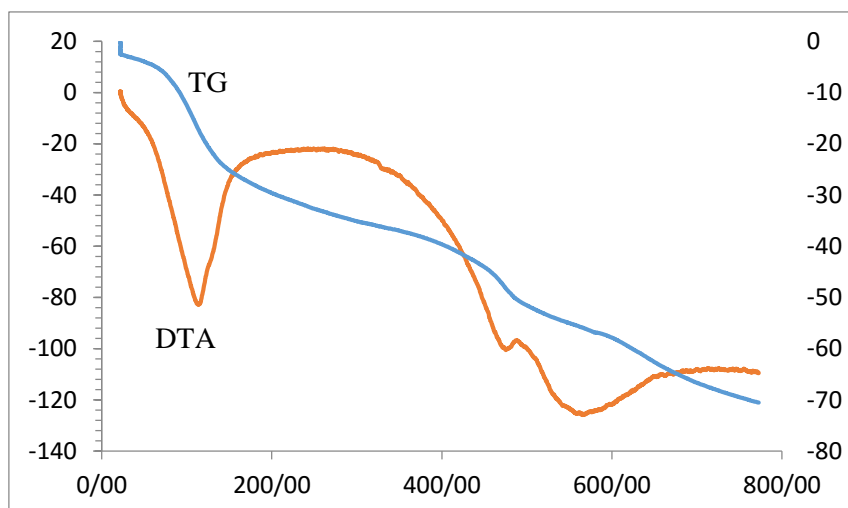
سطحی در محدوده $3300-3400\text{ cm}^{-1}$ کاسته شده است (شکل ۱-۲- c, d). همچنین ایجاد نوارهای جدید در طیف m-SABNPs (شکل ۱-۲- d) مربوط به گروه‌های $\text{SO}_3\text{-H}$ اضافه شده به سطح کاتالیزگر می‌باشد.

فرآیندهای انجام گرفته برای عامل‌دار کردن نانوبوهمیت هیچ تغییری در ساختار و ویژگی‌های آن پدید نیاورده است.



شکل ۱-۲: طیف FT-IR مربوط به (a) BNP، (b) AFBNP، (c) m-AFBNP و (d) m-SABNP.

برای بررسی پایداری گرمایی نمونه m-SABNPs آنالیز حرارتی TG/DTA به کار گرفته شد که در شکل ۲-۲ نشان داده شده است. این نمونه دارای یک نوار گرماگیر در محدوده $360-110\text{ }^\circ\text{C}$ مربوط به سوختن ترکیبات آلی نشانده شده بر بستر نانوبوهمیت می‌باشد. کاهش جرم بعدی در محدوده $470-590\text{ }^\circ\text{C}$ که با یک نوار گرماگیر در DTA همراه است نیز مربوط به هیدروکسیل‌زدایی بوهمیت و تبدیل آن به $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ می‌باشد [۱۱۵].



شکل ۲-۲: نمودار آنالیز حرارتی TGA/DTA کاتالیزگر m-SABPNs.

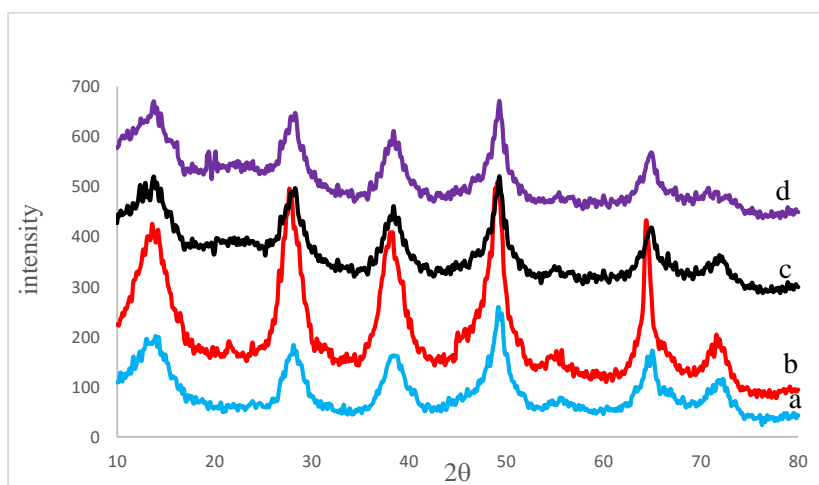
همان‌طور که در شکل ۲-۳ مشاهده می‌شود داده‌های بررسی IR با XRD نیز تایید می‌شود، زیرا شدت و پهنای نوارها در فرآیندهای انجام گرفته برای عامل دار کردن نانوبوهمیت هیچ تغییری نداشته است. این پدیده به دلیل ملایم بودن شرایط فرآیندهای عامل دار کردن و پوشاندن سطح کاتالیزگر است. الگوی XRD همگی این نمونه‌ها با بوهمیت استاندارد مطابقت کامل دارد و هیچ ناخالصی فازی نیز در آن‌ها دیده نمی‌شود. در جدول ۱-۲ داده‌های XRD نمونه‌ها با نمونه استاندارد بوهمیت (جدول ۲-۲) مقایسه شده است.

جدول ۱-۲: مقایسه داده‌های XRD نمونه‌های نانوبوهمیت تهیه شده و m-SABPNs با نمونه استاندارد بوهمیت

hkl	JCPDS card (Boehmite)	NBs Sample	m-SABPNs
		D	
۰۲۰	۶/۱۱۰	۶/۱۲۳	۶/۱۳۵
۱۲۰	۳/۱۶۴	۳/۱۶۲	۳/۱۹۱
۱۴۰،۰۳۱	۲/۳۴۶	۲/۳۴۳	۲/۳۵۱
۲۰۰	۱/۸۵۰	۱/۸۵۱	۱/۸۵۳

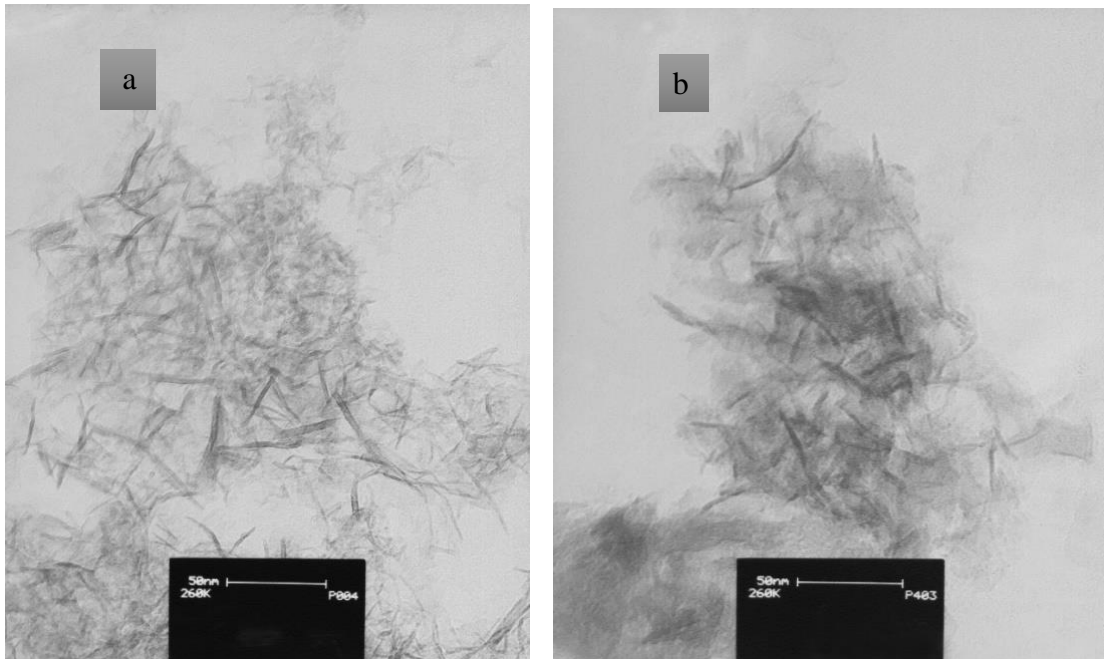
21-1307					γ-AlOOH	★				
d	6.11	3.16	2.35	6.11						
1/1 ₁	100	65	55	100	Aluminum Oxide Hydroxide	(Boehmite)				
Rad. CuKα ₁ λ 1.5405 Filter Ni Dia. Cut off 1/1 ₁ Diffractometer Ref. National Bureau of Standards, Circular 539, Vol. 3, 38 (1953)					d Å	I/I ₁	hkl	d Å	I/I ₁	hkl
Sys. Orthorhombic S.G. Amm (63)					6.11	100	020	1.1711	<2	062
a ₀ 3.700 b ₀ 12.227 c ₀ 2.868 A C					3.164	65	120	1.1609	4	271
a β γ Z 2 Dx 3.070					2.346	55	140,031	1.1337	6	202
Ref. Ibid.					1.980	6	131	1.1152	2	222
εα 1.64-1.65 nωβ εγ Sign					1.860	30	051	1.0917	<2	331
2V D mp Color					1.850	25	200	1.0459	2	082
Ref. Ibid.					1.770	6	220	1.0281	2	351
This data was originally on 5-0190 with the a and c reversed, and called "α".					1.662	14	151	0.9903	<2	262
Sample from Aluminum Company of America.					1.527	6	080	.9818	<2	
Spec. Anal.: <0.1% Ca, Mg, Si; <0.01% Fe, Mn, Ni, Ti; <0.001% Cr, Cu.					1.453	16	231	.9506	2	371
Pattern at 25°C.					1.434	10	002	.9310	2	033
					1.412	2	180	.9247	2	400,322
					1.396	2	022	.9105	2	282
					1.383	6	171	.9023	2	133
					1.369	2	260	.8937	2	342
					1.312	16	251	.8907	2	053
					1.303	4	122	.8660	<2	153
					1.224	2	320	.8607	2	431
					1.209	2	320	.8316	2	233
					1.178	4	280	.8286	4	451

با استفاده از رابطه شرر می‌توان اندازه ذره‌های بستر را در مراحل گوناگون به دست آورد. با مقایسه الگوی پراش پرتو X نانوبوهمیت (شکل ۲-۳-۲) و نانوبوهمیت سایللیل پروپیل آمین سولفامیک اسید (شکل ۲-۳-۲-d). بر اساس اندازه ذرات به دست آمده با رابطه شرر برای بلندترین نوار دیده شده در الگوی پراش نمونه m-SABNPs در زاویه پراش ۱۴/۵ درجه حدود ۶ نانومتر محاسبه شد که نسبت به اندازه ذرات نانوبوهمیت [۱۱۵] که ۶/۱ نانومتر می‌باشد تغییر چندانی نداشته است.



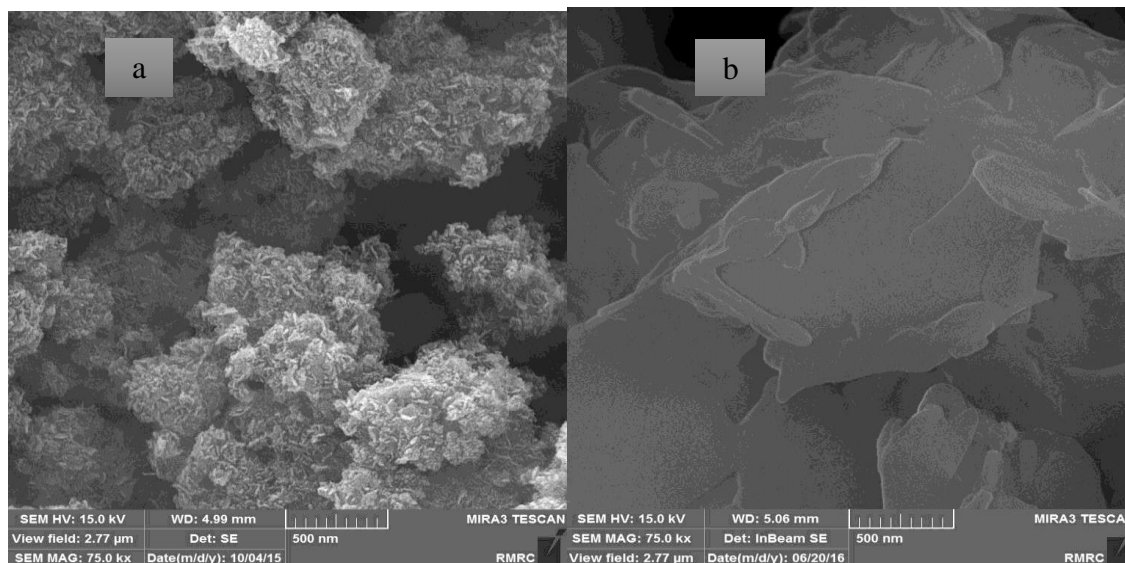
شکل ۲-۳: الگوی پراش پرتو X نمونه پودر (a) BNP، (b) AFB، (c) m-AFB و (d) m-SAB.

این نتایج بر پایه بررسی‌های صورت گرفته با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) نیز تایید می‌شود. همان‌طور که در شکل ۴-۲ مشاهده می‌شود مقایسه تصاویر مربوط به نانوبوهمیت (شکل ۴-۲-a) و نانوبوهمیت سایلیل‌پروپیل‌آمین سولفامیک اسید (شکل ۴-۲-b) نشان می‌دهد ساختار سوزنی شکل نانوبوهمیت در پایان کار حفظ شده و از طرفی این ذرات دارای طول حدوداً ۵۰ نانومتر و عرض ۱۰ نانومتر می‌باشند.



شکل ۴-۲: تصاویر TEM مربوط به (a) BNPs و (b) m-SABNPs.

اما بررسی تصاویر SEM نشان می‌دهد مورفولوژی سطح نمونه نانوبوهمیت سایلیل‌پروپیل‌آمین سولفامیک اسید (شکل ۴-۲-b) در مقایسه با نانوبوهمیت (شکل ۴-۲-a) تغییر کرده است به گونه‌ای که تخلخل سطحی آن کاملاً از بین رفته است. این پدیده با استفاده از آنالیز BET نیز تایید می‌گردد. به گونه‌ای که نتایج BET در جدول ۳-۲ نشان می‌دهد سطح نانوبوهمیت از $326 \text{ m}^2/\text{g}$ در مرحله آمین‌دار کردن به $27 \text{ m}^2/\text{g}$ و در مرحله آخر به $6 \text{ m}^2/\text{g}$ کاهش می‌یابد.

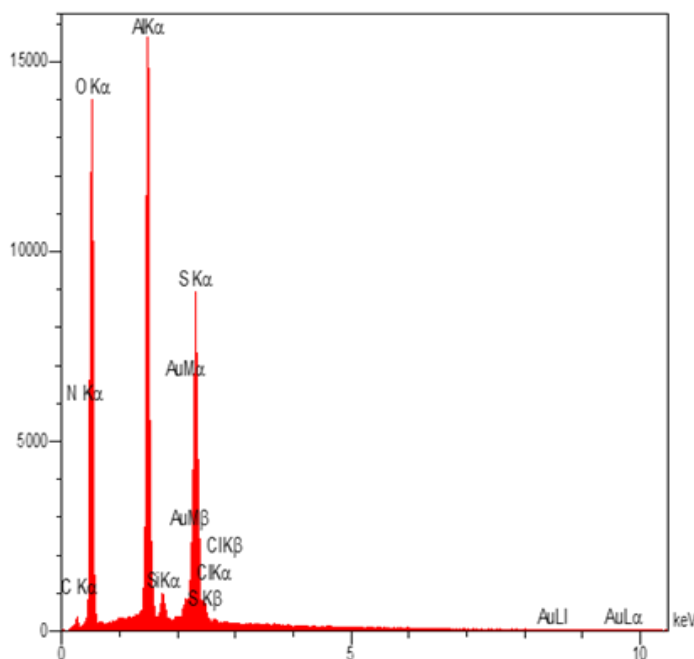


شکل ۲-۵: تصاویر SEM مربوط به (a) BNPs و (b) m-SABNPs.

جدول ۲-۳: مقایسه نتایج BET برای کاتالیزگر BNPs، AFBNPs و m-SABNPs.

	BNPs	AFBNPs	m-SABNPs
مساحت سطح (m ² /g)	۳۲۶	۲۷	۶

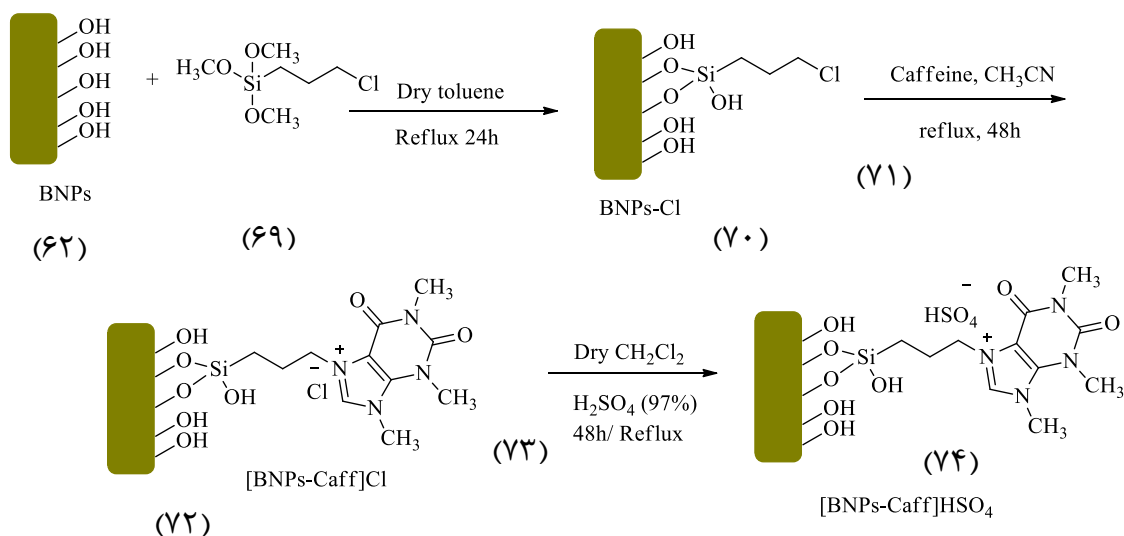
با توجه به نتایج به دست آمده از آنالیز EDX (شکل ۲-۶) عناصر آلومینیوم، کربن، نیتروژن، اکسیژن، سیلیسیم و گوگرد از جمله عناصر اصلی تشکیل دهنده کاتالیزگر می باشند. همچنین نتایج حاصل از آنالیز عنصری (CHN) مقدار نیتروژن را ۰/۹۳ درصد نشان می دهد که معادل با ۰/۶۶ میلی مول لیگاند پروپیل آمین می باشد که به صورت کووالانسی با سطح یک گرم نانوبوهمیت پیوند داده است. بر اساس این نتایج مقدار سولفور در m-SABNPs ۱/۹۵ درصد معادل با ۰/۶۱ میلی مول سولفامیک اسید می باشد. این نتایج نشان می دهد ۹۲/۴ درصد از گروه های آمین به سولفامیک اسید تبدیل شده اند.



شکل ۲-۶: آنالیز EDX مربوط به کاتالیزگر m-SABPNs.

۲-۱-۲ تهیه نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (BNPs-) [Caff]HSO₄

برای تهیه این کاتالیزگر مطابق طرح ۲-۸، ابتدا نانوبوهمیت (۶۲) با ۳-تری متوکسی سایللیل پروپیل کلرید (۶۹) در تولوئن رفلکس گردید، فرآورده به دست آمده (۷۰) در استونیتریل به همراه کافین (۶۹) در تولوئن رفلکس گردید، فرآورده حاصل (۷۲) با اسید سولفوریک (۷۳) در دی کلرومتان رفلکس شد تا کاتالیزگر مورد نظر تهیه گردد (۷۴).

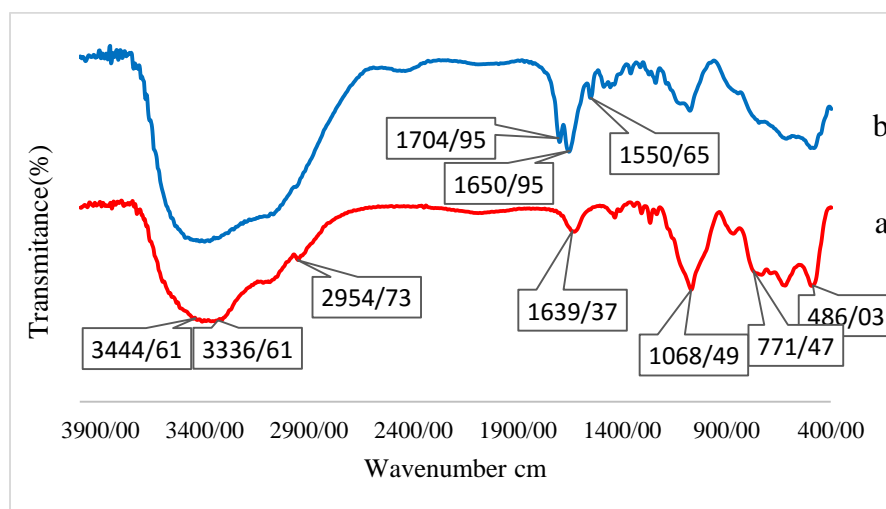


طرح ۲-۸: تهیه کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄

ساختار کاتالیزگر سنتز شده با استفاده از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، آنالیز عنصری (CHNS)، آنالیز حرارتی (TGA)، تصاویر Fe-SEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی)، TEM (میکروسکوپ الکترونی عبوری)، BET و EDX مورد تأیید قرار گرفت.

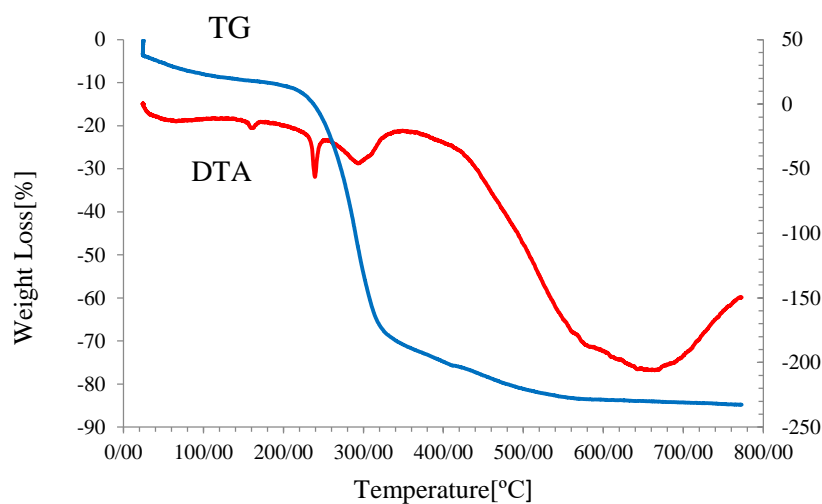
طیف FT-IR مربوط به نانوبوهمیت دارای لیگاند پروپیل سایلبل کلراید (BPNs-Cl) در شکل ۷-۲ a و طیف FT-IR مربوط به نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (BPNs-) در شکل ۷-۲ b مشاهده می‌شود. نوار پهن مشاهده شده در محدوده 3444 cm^{-1} - 3336 cm^{-1} در هر دو نمونه مربوط به فرکانس کششی گروه‌های هیدروکسی سطح کاتالیزگر می‌باشد. همچنین نوارهای مربوط به فرکانس خمشی و کششی گروه‌های Al-OH در 1486 cm^{-1} و 771 cm^{-1} و 1068 cm^{-1} که به ساختار نانوبوهمیت مربوط می‌شود، قابل مشاهده است. فرکانس کششی 2954 cm^{-1} به پیوند C-H در BPNs-Cl به لیگاند پروپیل کلراید نسبت داده می‌شود. افزایش لیگاند کافئین به سطح بستر با فرکانس کششی مربوط به C=O، C=N و همچنین C=C به ترتیب در 1704 cm^{-1} ، 1550 cm^{-1} و 1639 cm^{-1} تایید می‌شود.

فرآیندهای انجام گرفته برای عامل‌دار کردن نانوبوهمیت هیچ تغییری در ساختار و ویژگی‌های آن پدید نیاورده است.



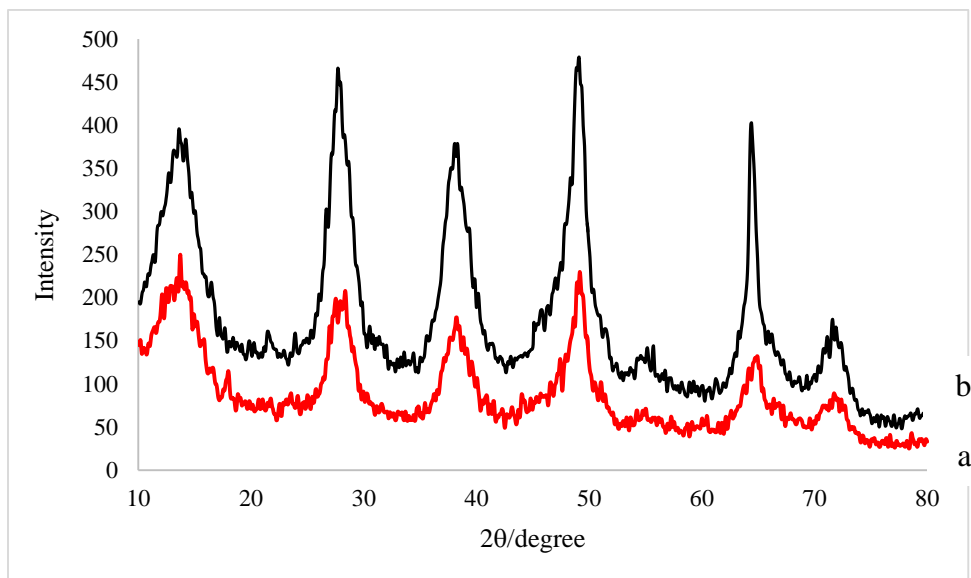
شکل ۷-۲: طیف FT-IR مربوط به (a) BPNs-Cl و (b) [BPNs-Caff]HSO₄.

برای بررسی پایداری گرمایی نمونه $[\text{BNPs-Caff}]\text{HSO}_4$ آنالیز حرارتی TG/DTA به کار گرفته شد که در شکل ۲-۸ نشان داده شده است. این نمونه دارای یک نوار گرماگیر در محدوده 350°C - 150°C مربوط به خروج ترکیبات آلی نشانده شده بر بستر نانوبوهمیت می‌باشد. کاهش جرم بعدی در محدوده 750°C - 550°C که با یک نوار گرماگیر در DTA همراه است نیز مربوط به هیدروکسیل زدایی بوهمیت و تبدیل آن به γ -آلومینا می‌باشد [۱۱۵].



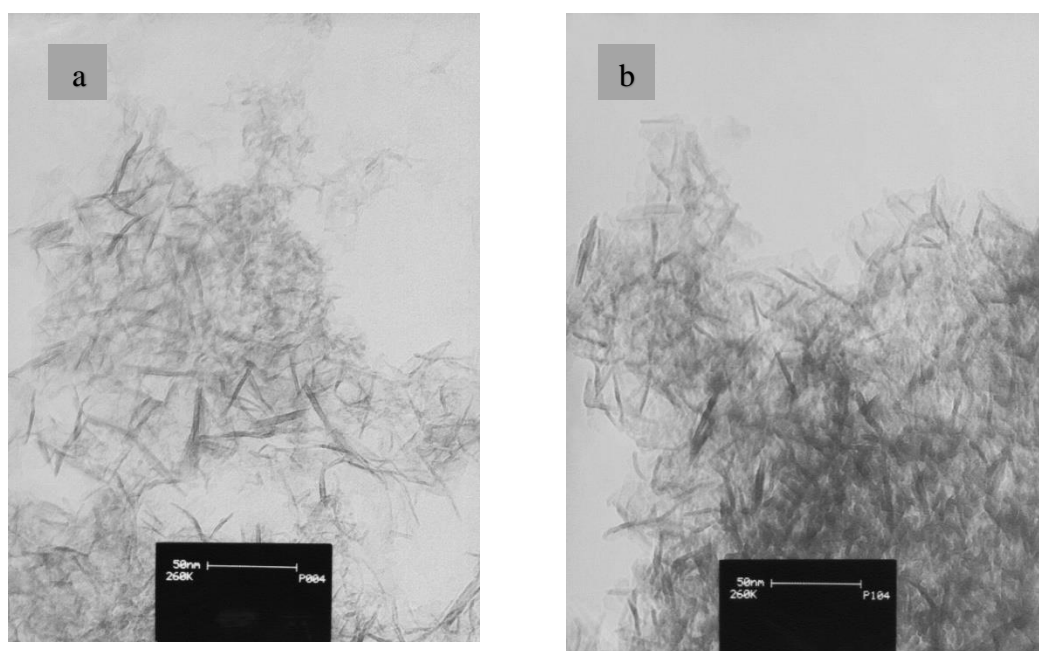
شکل ۲-۸: نمودار آنالیز حرارتی TG/DTA کاتالیزگر $[\text{BNPs-Caff}]\text{HSO}_4$

همان‌طور که در شکل ۲-۹ مشاهده می‌شود داده‌های بررسی‌های IR با XRD نیز تایید می‌شود، زیرا شدت و پهنای نوارها در فرآیندهای انجام گرفته برای عامل‌دار کردن نانوبوهمیت هیچ تغییری نداشته است. این پدیده به دلیل ملایم بودن شرایط فرآیندهای عامل‌دار کردن کاتالیزگر است. الگوی XRD این نمونه با بوهمیت استاندارد مطابقت کامل دارد و هیچ ناخالصی فازی نیز در آن‌ها دیده نمی‌شود (شکل ۲-۹).



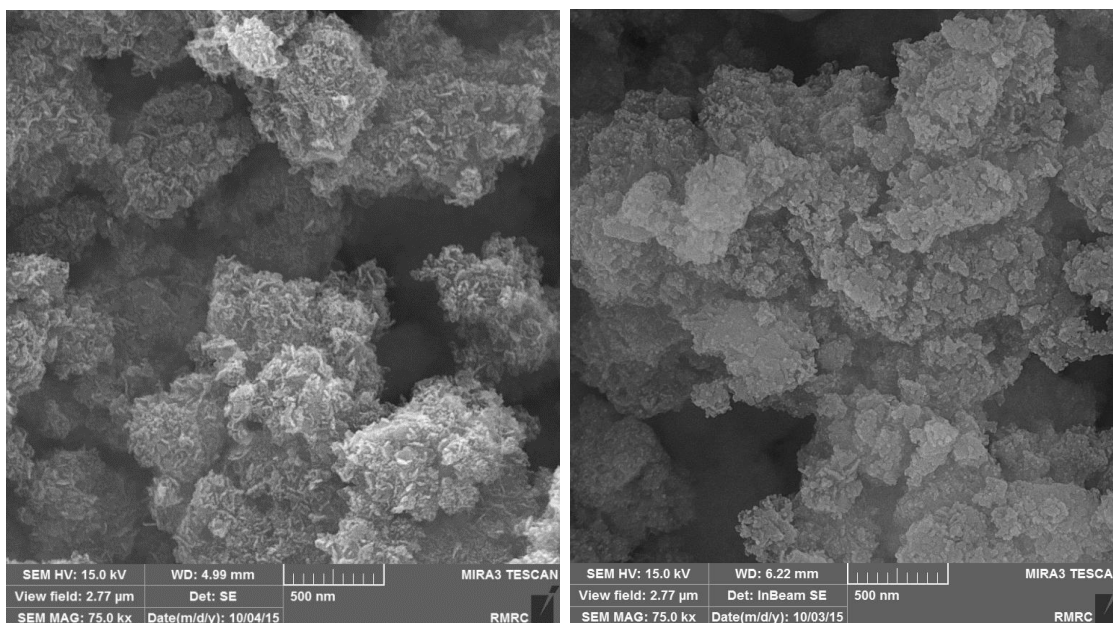
شکل ۲-۹: الگوی پراش پرتو x نمونه پودر BNPs (a) و $[BNPs-Caff]HSO_4$ (b).

این نتایج بوسیله بررسی‌های صورت گرفته با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) تایید می‌شود. همان‌طور که در شکل ۲-۱۰ مشاهده می‌شود مقایسه تصاویر مربوط به نانوبوهمیت (شکل ۲-۱۰-۲) و نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (شکل ۲-۱۰-۲-ب) نشان می‌دهد ساختار سوزنی شکل نانوبوهمیت در پایان کار حفظ شده و از طرفی این ذرات دارای طول حدوداً ۵۰ نانومتر و عرض ۱۰ نانومتر می‌باشند.



شکل ۲-۱۰: تصاویر TEM مربوط به BNPs (a) و $[BNPs-Caff]HSO_4$ (b).

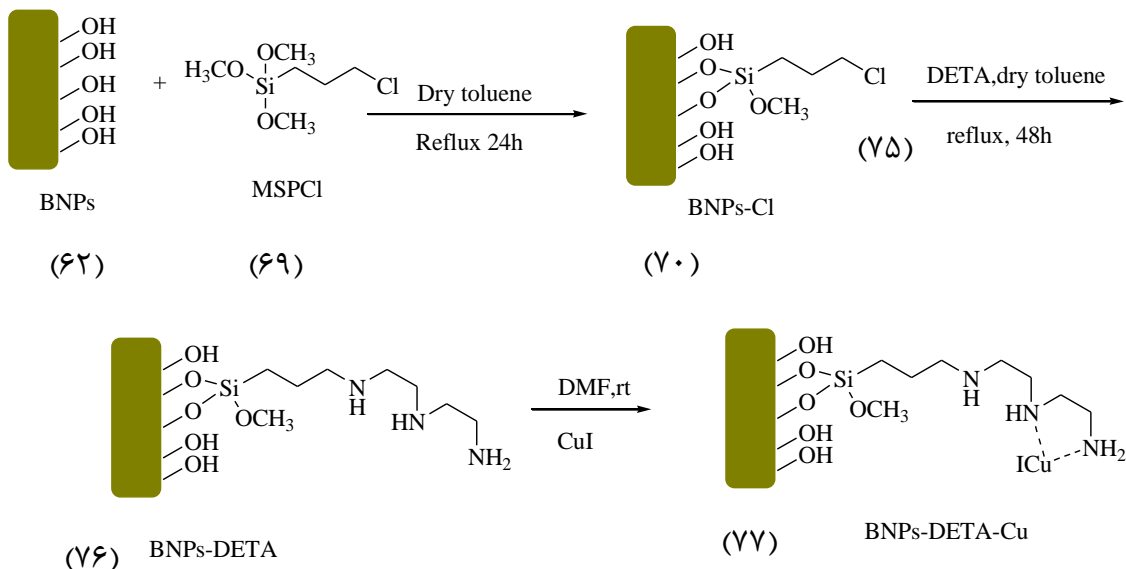
بررسی تصاویر SEM نشان می‌دهد مورفولوژی سطح نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (شکل ۲-۱۱-b) در مقایسه با نانوبوهمیت (شکل ۲-۱۱-a) تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته است و ساختار کلوخه‌ای حفظ شده است.



شکل ۲-۱۱: تصاویر SEM مربوط به BNP (a) و [BNPs-Caff]H₂SO₄ (b).

۳-۱-۲ تهیه کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین (BNPs-DETA-CuI)

برای تهیه این کاتالیزگر مطابق طرح ۲-۹، ابتدا نانوبوهمیت (۶۲) با ۳-تری‌متوکسی‌سایلیل پروپیل کلرید (۶۹) در تولوئن رفلکس گردید، فرآورده به دست آمده (۷۰) در تولوئن خشک با دی‌اتیلن‌تری‌آمین (DETA) (۷۵) رفلکس شد. سپس فرآورده (BNPs-DETA) (۷۶) در حلال DMF و در دمای محیط با مس (I) دیده هم زده شد تا کاتالیزگر مورد نظر (۷۷) تهیه گردد.



طرح ۲-۹: تهیه کاتالیزگر BNPs-DETA-CuI

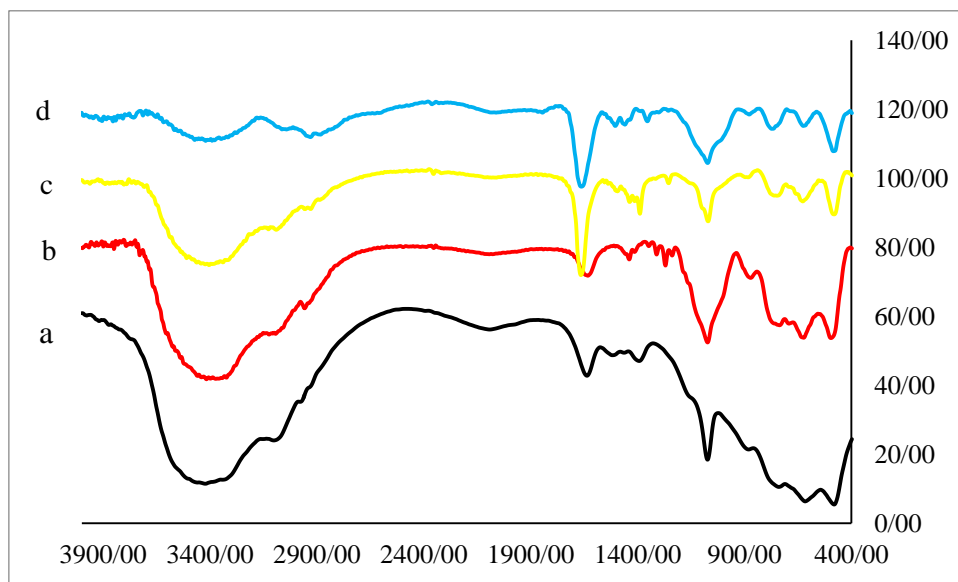
میزان لیگاند دی اتیل تری آمین (DETA) بارگذاری شده بر روی نانوبوهمیت $1/64 \text{ mmol/g}$ می باشد که بر اساس جدول ۲-۴ نشان می دهد تقریباً ۷۸ درصد از اتم های کلر با این لیگاند جایگزین شده است. با توجه به نتایج آنالیز پلاسمای القایی (ICP) بر روی نمونه دارای مس (BNPs-DETA-Cu(I)) مقدار مس قرار گرفته بر سطح بستر کاتالیزگر 0.5 mmol/g گزارش می شود که نشان دهنده بارگذاری فلز به میزان $3/2$ درصد می باشد.

جدول ۲-۴: آنالیز عنصری کاتالیزگر BNPs ، BNPs-Cl و BNPs-DETA و آنالیز پلاسمای القایی کاتالیزگر BNPs-DETA- Cu(I) و کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) بازیابی شده

نمونه	آنالیز	C%	H%	N%	Cu%
BNPs	CHN	NF	NF	NF	-
BNPs-Cl	CHN	۱۰/۲۵	۴/۲۴	-	-
BNPs-DETA	CHN	۲۹/۳۱	۵/۴۹	۶/۹۰	-
BNPs-DETA-Cu(I)	ICP	-	-	-	۳/۲
BNPs-DETA-Cu(I)(recycle)	ICP	-	-	-	۳/۱۲

عدم حضور اتم کربن و نیتروژن در ساختار نانوبوهمیت نشان دهنده میزان خلوص روش مورد استفاده در تهیه بستر است.

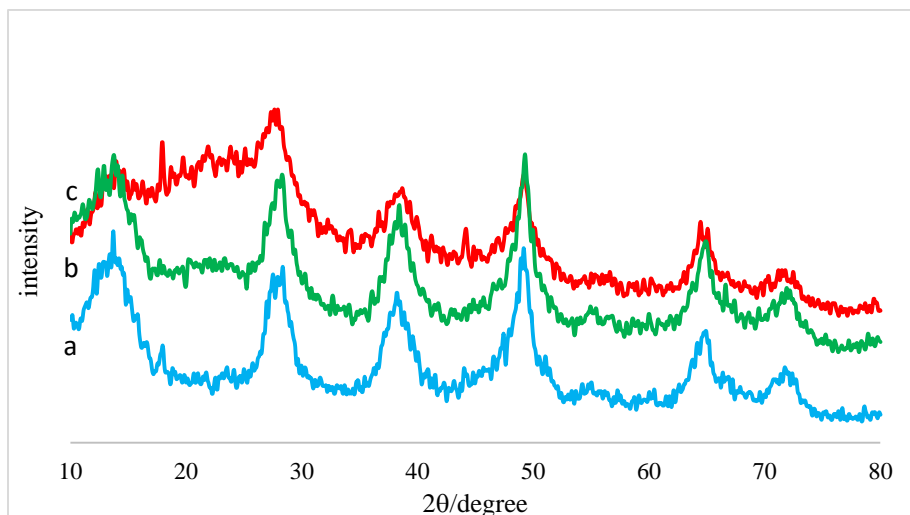
طیف FT-IR مربوط به (a) BNPs، (b) BNPs-Cl، (c) BNPs-DETA، و (d) BNPs-DETA-Cu(I) در شکل ۲-۱۲ مشاهده می‌شود. نوار پهن مشاهده شده در محدوده $3086-3369\text{ cm}^{-1}$ برای هر چهار نمونه، مربوط به فرکانس کششی گروه‌های هیدروکسی سطح کاتالیزگر می‌باشد، فرکانس خمشی این پیوند در محدوده $1073-1115\text{ cm}^{-1}$ در همه نمونه‌ها قابل رویت است. فرکانس کششی که در 1630 cm^{-1} مشاهده می‌شود مربوط به گروه‌های آب جذب شده در سطح کاتالیزگر می‌باشد. نوارهای جدیدی که در ناحیه $2829-2932\text{ cm}^{-1}$ و نیز در ناحیه $1384-1474\text{ cm}^{-1}$ در نمونه‌های BNPs-DETA، Cl، و BNPs-DETA-Cu(I) مشاهده می‌شود مربوط به فرکانس کششی و خمشی گروه‌های CH_2 می‌باشد. نوار مشاهده شده 1557 cm^{-1} در نمونه‌های BNPs-DETA و BNPs-DETA-Cu(I) مربوط به فرکانس خمشی گروه‌های NH می‌باشد. نوار فرکانس کششی این پیوند می‌بایست در حدود 3100 cm^{-1} مشاهده می‌شد که به دلیل همپوشانی با نوارهای پهن هیدروکسیل در این ناحیه قابل مشاهده نیستند.



شکل ۲-۱۲: طیف FT-IR مربوط به (a) BNPs، (b) BNPs-Cl، (c) BNPs-DETA، و (d) BNPs-DETA-Cu(I).

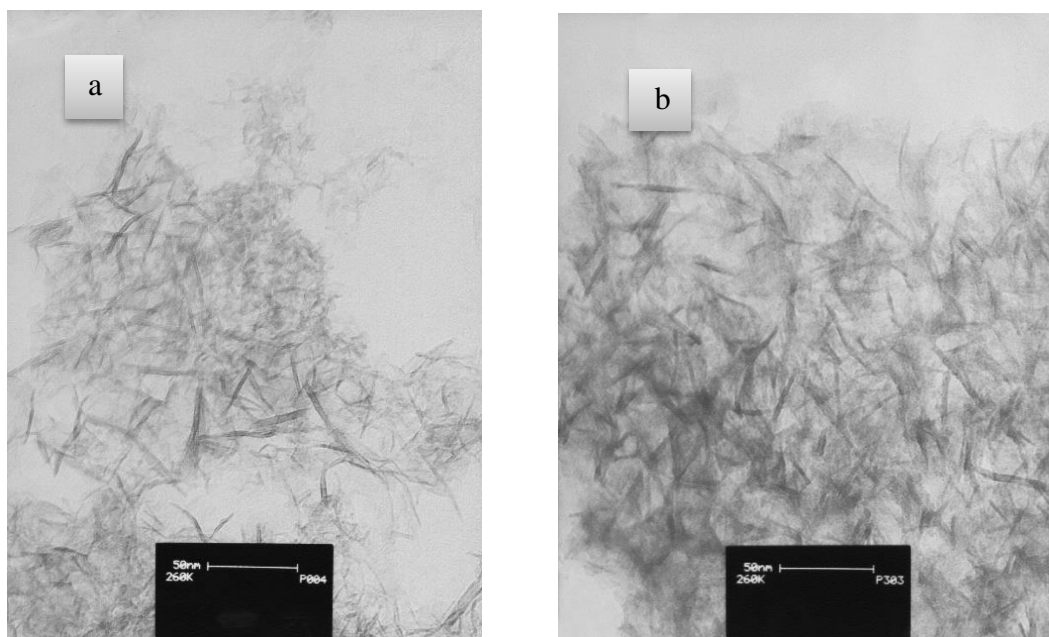
آنالیز XRD برای هر سه نمونه انجام شد. الگوی XRD همگی این نمونه‌ها با نانوبه همیت استاندارد مطابقت کامل دارد و هیچ ناخالصی فازی نیز در آن‌ها دیده نمی‌شود.

همان‌طور که در شکل (شکل ۲-۱۳-b و c) دیده می‌شود الگوی پراش اشعه x نمونه‌های BNPs-DETA و BNPs-DETA-Cu(I) نشان می‌دهد ساختار کریستالی نانوبوهمیت بدون تغییر محسوسی نسبت به ساختار اولیه نانوبوهمیت (شکل ۲-۱۳-a) حفظ شده است.



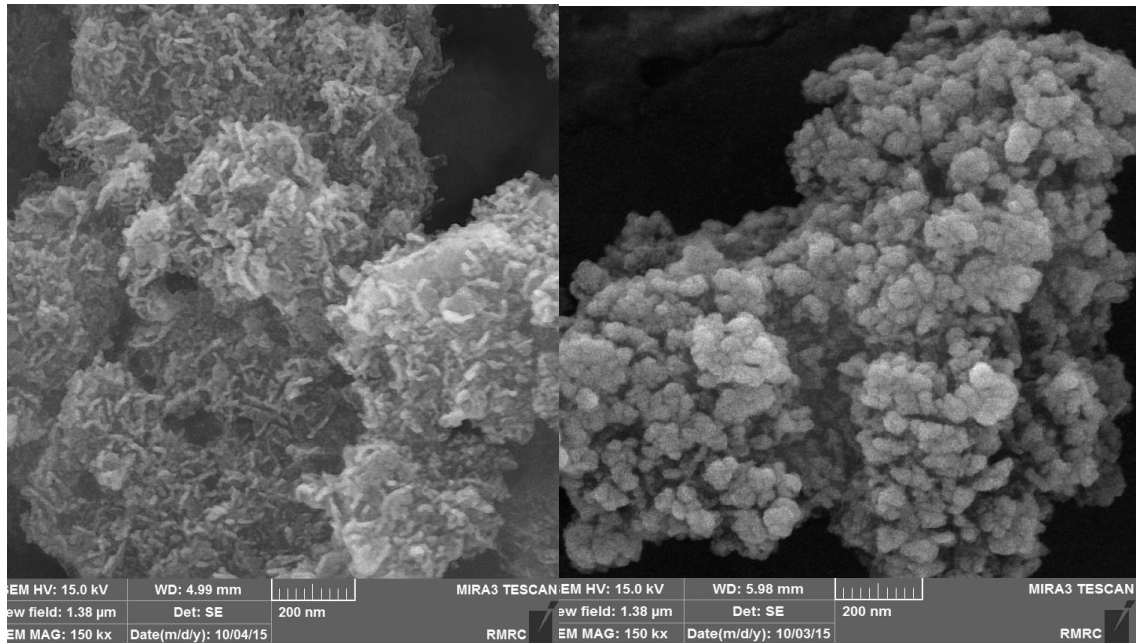
شکل ۲-۱۳: الگوی پراش اشعه x مربوط به BNPs (a)، BNPs-DETA (b) و BNPs-DETA-Cu(I) (c).

با بررسی تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) حفظ ساختار کریستالی نانوبوهمیت در نمونه BNPs-DETA-Cu(I) (شکل ۲-۱۴-b) تایید می‌گردد. همچنین اندازه ذرات با توجه به این تصاویر بین ۱۰ تا ۳۰ نانومتر گزارش می‌شود که با نتایج حاصل از الگوی پراش X مطابقت دارد.



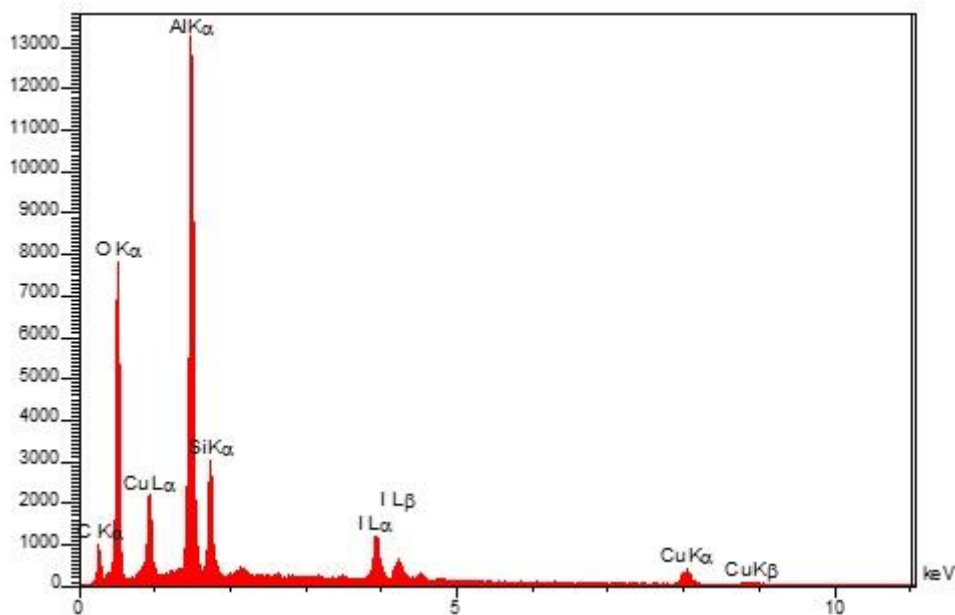
شکل ۲-۱۴: تصاویر TEM مربوط به BNPs (a) و BNPs-DETA-Cu(I) (b).

به منظور بررسی تغییرات مورفولوژی سطح کاتالیزگر، مطالعات میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) بر روی این نمونه‌ها صورت گرفت. میکروگراف SEM برای BNPs و نمونه BNPs-DETA-Cu(I) در شکل ۱۵-۲ نشان داده شده است. همان‌طور که در تصاویر مشاهده می‌شود با قرار گرفتن لیگاند و فلز مس بر روی سطح کاتالیزگر حالت کلوخه‌ای نمونه افزایش یافته است.



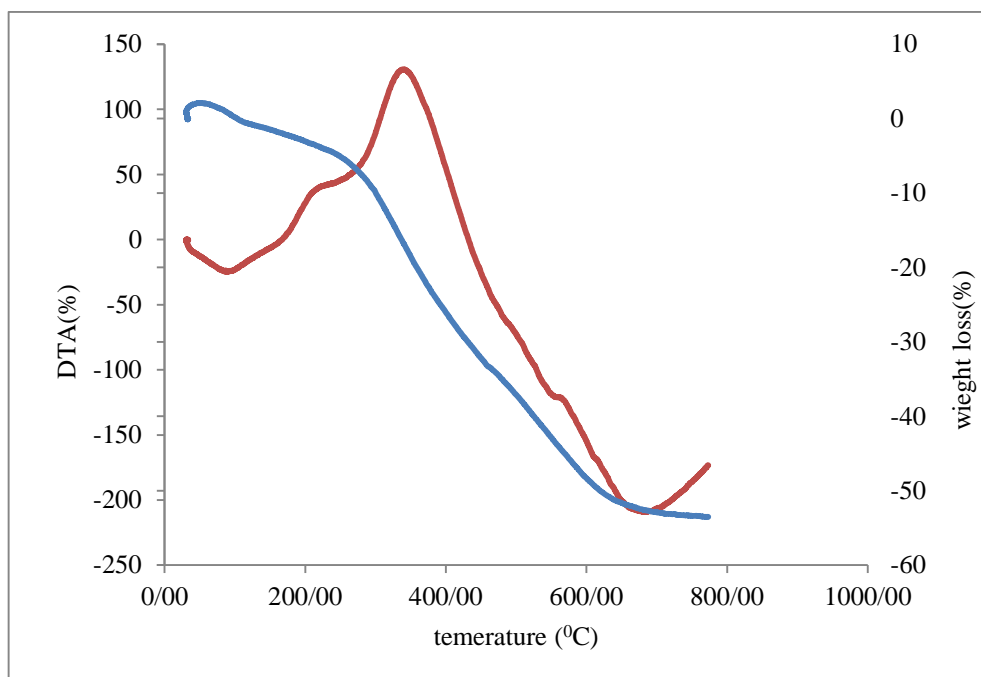
شکل ۱۵-۲: تصاویر SEM مربوط به (a) BNPs و (b) BNPs-DETA-Cu(I).

همچنین با استفاده از آنالیز EDX (شکل ۱۶-۲) وجود عناصر مس، ید، سیلیسیوم، آلومینیوم، اکسیژن و کربن تایید می‌گردد.



شکل ۲-۱۶: آنالیز EDX مربوط به کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I).

برای بررسی پایداری گرمایی نمونه BNPs-DETA-Cu(I) آنالیز حرارتی TG/DTA به کار گرفته شد که در شکل ۲-۱۷ نشان داده شده است. در ترموگرام TG این ترکیب سه ناحیه اصلی کاهش وزن دیده می‌شود. اولین نوار در ناحیه زیر ۱۰۰ درجه سلسیوس می‌باشد که با نواری گرماگیر در طیف DTA همراه می‌باشد که مربوط به حذف آب جذب شده به طور فیزیکی بر روی سطح کاتالیزگر است. این نمونه دارای یک نوار گرمازا در محدوده 360°C - 110°C مربوط به سوختن ترکیبات آلی نشانده شده بر بستر نانوبوهمیت می‌باشد. کاهش جرم بعدی در محدوده 470°C - 590°C که با یک نوار گرماگیر در DTA همراه است نیز مربوط به هیدروکسیل زدایی بوهمیت و تبدیل آن به γ -آلومینا می‌باشد [۱۱۵].

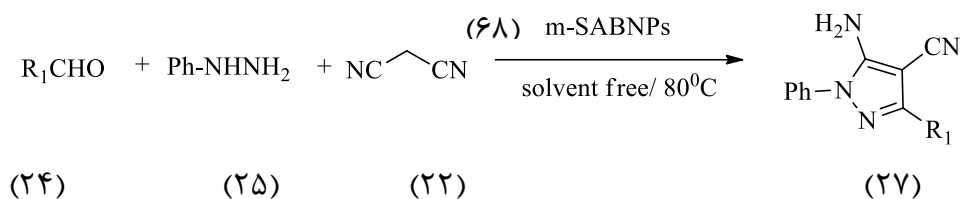


شکل ۲-۱۷: نمودار آنالیز حرارتی TGA/DTA کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I).

۲-۲ تهیه مشتقات پیرازول و پیریمیدین

۲-۲-۱ سنتز مشتقات ۵- آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)

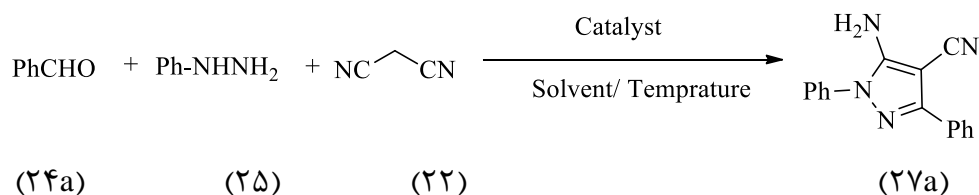
در یک لوله آزمایش به مخلوطی از آلدهید آروماتیک (۲۴)، مالونونیتریل (۲۲) و فنیل هیدرازین (۲۵) کاتالیزگر m-SABNPs (۶۸) اضافه گردید و در دمای ۸۰ درجه سلسیوس بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد و پیشرفت واکنش با TLC بررسی گردید. در پایان واکنش و پس از سرد شدن، اتانول گرم به آن اضافه شد و پس از چند دقیقه همزدن و حل کردن فرآورده در اتانول، کاتالیزگر فیلتر و پس از تبخیر حلال، رسوب به دست آمده در اتیل استات متبلور شد. به منظور بازیابی کاتالیزگر، پس از جداسازی آن، دو بار با اتانول داغ شستو داده شد و پس از خشک کردن مورد استفاده مجدد قرار گرفت (طرح ۲-۱۰).



طرح ۱۰-۲: روش سنتز ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر m-SABNPs.

۲-۲-۱-۱-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزآلدهید (۲۴a) با مالونونیتریل (۲۲) و فنیل هیدرازین (۲۵) در حضور نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) (۶۸) به عنوان واکنش مینا استفاده شد. در این واکنش اثرات مقدار کاتالیزگر، دما و حلال بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده در جدول ۵-۲ گزارش شده است.



طرح ۱۱-۲: واکنش مینا برای بررسی شرایط بهینه سنتز ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل.

همان‌طور که در جدول ۵-۲ مشاهده می‌شود، انجام واکنش در حلال‌های آبی و آلی همچون اتانول، DMF، CH₃CN، THF و 1,4-dioxane و CHCl₃ در حضور ۳۰ میلی‌گرم از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) در شرایط دمایی رفلاکس و زمان تقریبی ۲ ساعت دارای بهره کمی می‌باشد (ردیف‌های ۱-۷). با توجه به این نتایج، در ادامه برای یافتن بهترین شرایط انجام واکنش، حلال از محیط واکنش حذف شد و در شرایط بدون حلال بهینه‌سازی صورت گرفت. مقادیر مختلفی از کاتالیزگر در دماهای متفاوت و در بازه زمانی‌های مختلف بررسی شد (ردیف‌های ۹-۱۳) و در نهایت واکنش در دمای ۸۰ درجه سلسیوس و ۳۰ میلی‌گرم از کاتالیزگر در مدت زمان ۴۵ دقیقه با بهره ۹۵ درصد به عنوان شرایط بهینه انتخاب شد (ردیف ۸). همان‌طور که در جدول ۵-۲ مشاهده می‌شود، افزایش مقدار کاتالیزگر به ۵۰ میلی‌گرم (ردیف ۱۰) و نیز افزایش دما تا ۱۰۰ درجه سلسیوس (ردیف

۹) تاثیر قابل ملاحظه‌ای در بهره واکنش نداشته است. برای اطمینان از کارایی کاتالیزگر، واکنش با بستر نانوبوهمیت (BNPs) با شرایط بهینه به دست آمده، تکرار شد و نتایج نشان داد که بهره واکنش ۱۵ درصد می‌باشد (ردیف ۱۴).

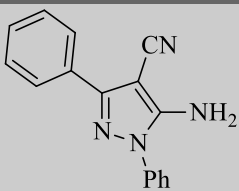
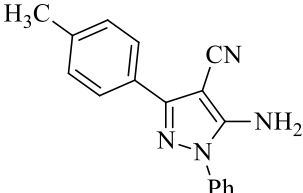
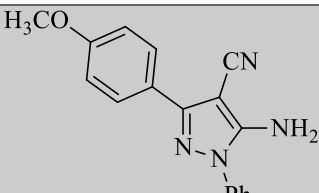
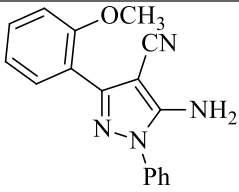
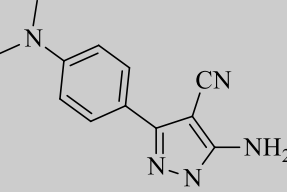
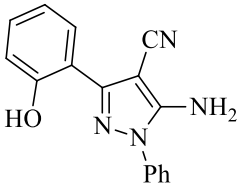
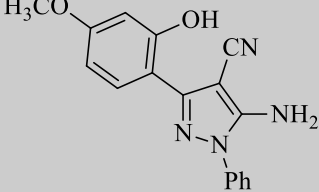
جدول ۵-۲: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل

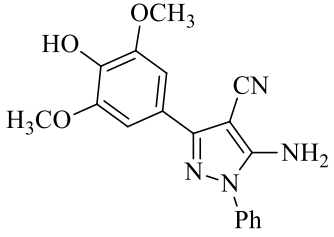
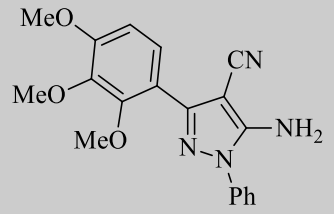
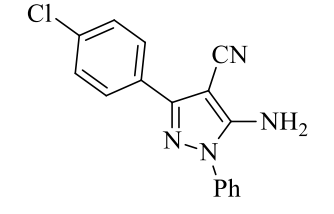
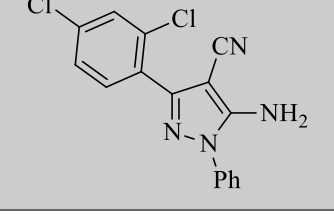
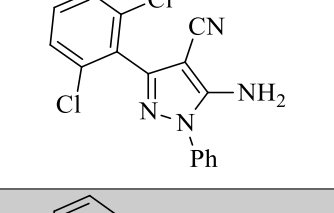
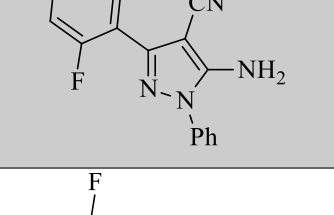
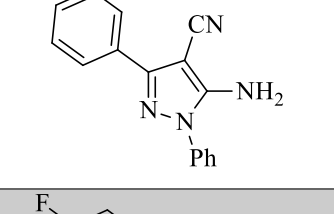
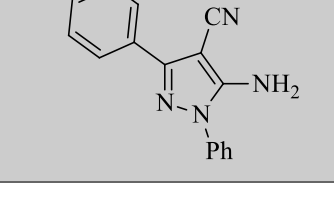
ردیف	حلال	کاتالیزگر (mg)	دما (°C)	زمان (min)	بهره واکنش (%)
۱	H ₂ O	۳۰	Reflux	۱۲۰	۶۰
۲	EtOH	۳۰	Reflux	۱۵۰	۴۵
۳	DMF	۳۰	۸۰	۱۲۰	۷۵
۴	CH ₃ CN	۳۰	Reflux	۱۲۰	۳۵
۵	THF	۳۰	Reflux	۱۲۰	۳۰
۶	1,4-dioxane	۳۰	Reflux	۱۲۰	۱۰
۷	CHCl ₃	۳۰	Reflux	۱۲۰	۱۰
۸	Solvent-free	۳۰	۸۰	۴۵	۹۵
۹	Solvent-free	۳۰	۱۰۰	۴۵	۹۴
۱۰	Solvent-free	۵۰	۸۰	۴۵	۹۲
۱۱	Solvent-free	۱۰	۸۰	۶۰	۸۷
۱۲	Solvent-free	----	۸۰	۱۸۰	۲۰
۱۳	Solvent-free	۳۰	۸۰	۴۵	۴۹
۱۴	Solvent-free	۳۰ BNPs	۸۰	۱۸۰	۱۵

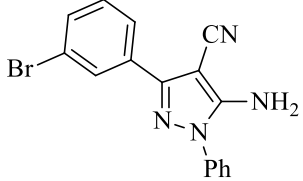
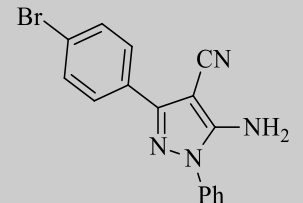
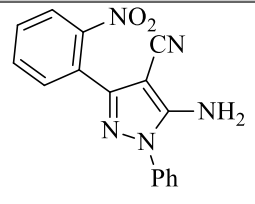
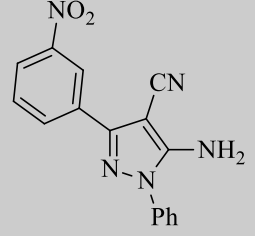
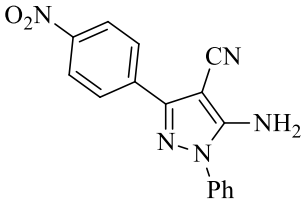
۲-۱-۲-۲-۲ سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل

با توجه به شرایط بهینه برای انجام این واکنش، مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل (۲۷) با استفاده از ۳۰ میلی‌گرم کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید و در دمای ۸۰ درجه سلسیوس و در زمان‌های مختلف با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک، مالونونیتریل و فنیل هیدرازین به مقدار یک میلی‌مول از هر کدام سنتز شد. ساختار مشتقات به دست آمده، نقطه ذوب ترکیبات و بهره واکنش در جدول ۶-۲ گزارش شده است.

جدول ۲-۶: سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل (۲۷)

ساختار	محصول	زمان واکنش (min)	بهره (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)	مرجع
	۲۷a	۴۵	۹۵	۱۶۰-۱۶۲	۱۵۹-۱۶۰	۱۹
	۲۷b	۵۰	۸۷	۱۱۵-۱۱۷	۱۱۸-۱۲۰	۱۹
	۲۷c	۴۵	۹۰	۱۰۱-۱۰۳	۱۰۶-۱۰۸	۱۹
	۲۷d	۵۰	۸۶	۱۲۶-۱۲۸	۱۳۰-۱۳۲	۲۰
	۲۷e	۴۰	۹۱	۱۰۰-۱۰۲	۱۰۵-۱۰۷	۲۰
	۲۷f	۳۵	۹۱	۱۶۰-۱۶۱	۱۶۰-۱۶۱	۲۰
	۲۷g	۴۰	۸۸	Oil	-	-

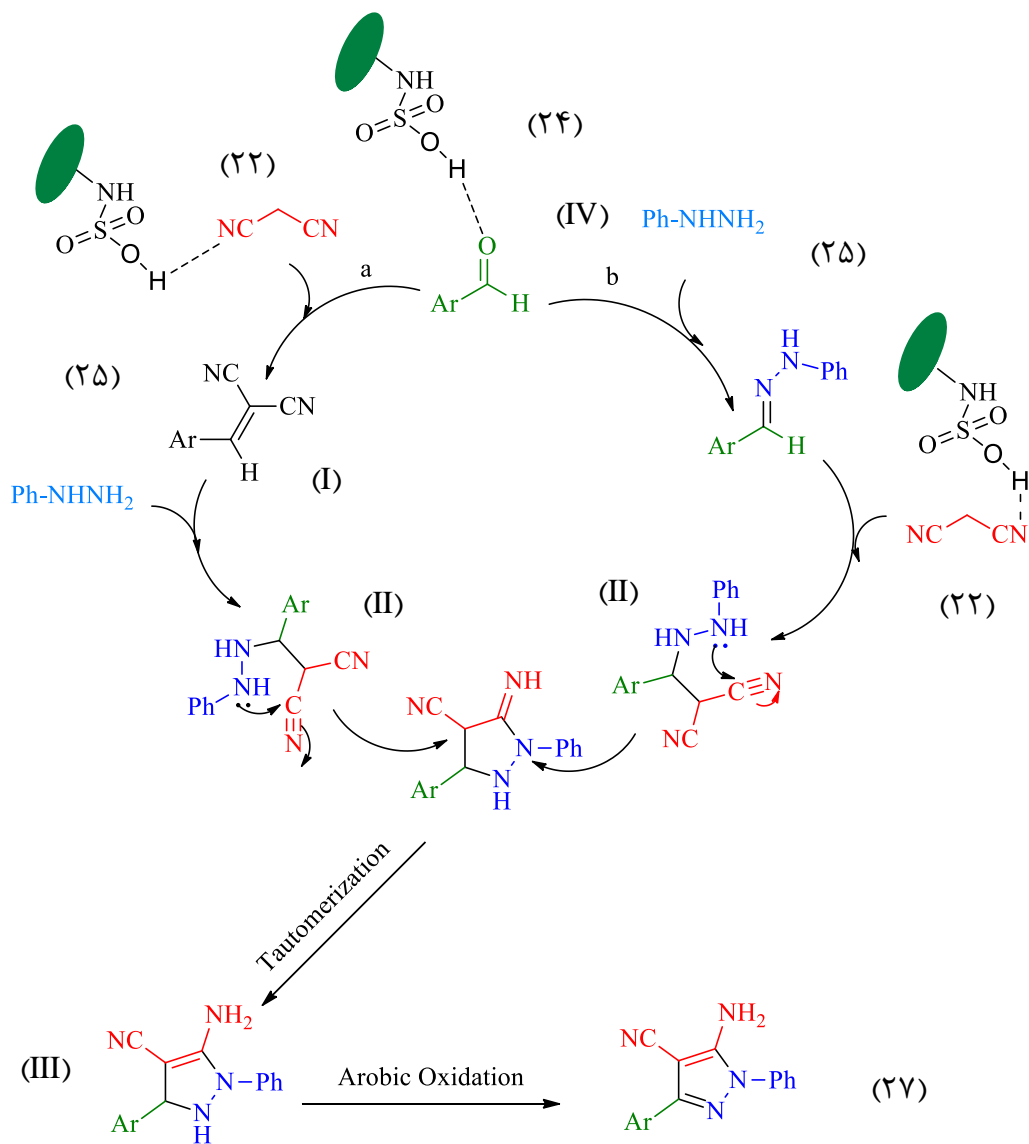
	27h	45	94	175-177	-	-
	27i	50	93	146-148	-	-
	27j	30	90	128-130	128-130	19
	27k	25	92	134-136	245-147	19
	27l	35	90	150-152	-	-
	27m	25	93	93-95	-	-
	27n	25	86	110-112	-	-
	27o	20	94	Oil	Oli	-

	۲۷p	۳۵	۹۳	۸۰-۸۲	-	-
	۲۷q	۳۵	۹۵	۱۵۷-۱۶۰	۱۶۳-۱۶۵	۱۹
	۲۷r	۲۵	۸۵	۱۶۰-۱۶۲	۱۶۰-۱۶۱	۱۹
	۲۷s	۳۵	۸۹	۱۲۱-۱۲۳	۱۲۹-۱۳۰	۲۰
	۲۷t	۳۰	۹۵	۱۶۳-۱۶۵	۱۶۴-۱۶۶	۲۰

۲-۱-۲-۲ بررسی مکانیسم واکنش

دو مکانسیم عمده برای انجام این دسته از واکنش‌ها در حضور کاتالیزگرهای اسیدی گزارش شده است [۱۲]. یکی از ویژگی‌های بارز این مکانسیم‌ها گزینش پذیری می‌باشد. گزینش پذیری در سنتز ۵-آمینو-۳-(آریل)-۱-فنیل-*H*۱-پیرازول-۴-کربونیتریل با مکانسیم زیر بررسی می‌شود (طرح ۲-۱۲). بر اساس مکانسیم پیشنهادی مسیر **a** اولفین (I) به سهولت از واکنش تراکمی نووناگل بین آلدهید آروماتیک (۲۴) با مالونونیتریل (۲۲) تولید می‌شود. فنیل هیدرازین (۲۵) به سرعت با اولفین وارد واکنش می‌شود و حدواسط (II) را تشکیل می‌دهد، که منجر به واکنش حلقه‌زایی درون مولکولی

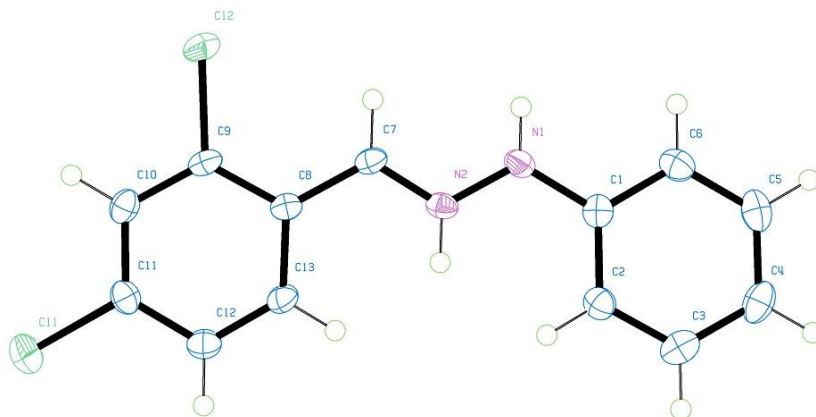
می‌شود. بعد از تاتومری و جابجایی پروتون ۳،۲-دی‌هیدروپیرازول تشکیل می‌شود (III) و در نهایت اکسایش ۳،۲-دی‌هیدروپیرازول و تبدیل آن به پیرازول (۲۷) صورت می‌گیرد.



طرح ۲-۱۲: مکانسیم های پیشنهادی سنتز ۵-آمینو-۳-(آریل)-۱-فنیل-۱H-پیرازول-۴-کربونیتریل.

مکانسیم پیشنهادی دیگر (مسیر b) که با توجه به عدم تأثیر اضافه کردن مواد در سرعت واکنش قابل بررسی است، بدین شکل است که ایمین (IV) از واکنش آریل آلدهید (۲۴) با فنیل هیدرازین (۲۵) و افزایش مالونونیتریل (۲۲) و واکنش آن با ایمین (IV) برای تشکیل حدواسط (II) و در نهایت تشکیل پیرازول (۲۷) می‌باشد. برای اطمینان از مکانسیم پیشنهادی، حدواسط به دست آمده برای آنالیز

کریستالوگرافی استفاده شد و بر اساس نتایج کریستالوگرافی تک بلور مسیر دوم تایید (شکل ۲-۱۸) و واکنش از مسیر تشکیل ایمین (IV) پیش می‌رود.



شکل ۲-۱۸: ساختار کریستالی حد واسط ایمینی در سنتز ۵-آمینو-۳-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۱-فنیل-۴-پیرازول-۱-یل-کربونیتریل

۲-۲-۱-۴ شواهد طیفی ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل

➤ ۵-آمینو-۳-(۲-هیدروکسی فنیل)-۱-فنیل-۴-پیرازول-۱-یل-کربونیتریل (۲۷f)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱)، هیدروژن‌های حلقه فنیل متصل به اتم نیتروژن به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm $6/76-7/00$ با سطح زیر پیک پنج پروتون و هیدروژن‌های حلقه آروماتیک ۲-هیدروکسی بنزن به صورت یک پیک چندتایی در جابجایی شیمیایی ppm $7/15-7/53$ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن موقعیت ۳ در حلقه آروماتیک ۲-هیدروکسی بنزن به صورت دوتایی دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت‌های جفت شدن $7/6$ Hz و $1/6$ Hz در ppm $7/56$ دیده می‌شود.

هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۸/۱۶ با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است. هیدروژن گروه OH به صورت یک پیک یکتایی در ppm ۱۰/۴۲ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

➤ ۵-آمینو-۳-(۲، ۳، ۴-تری متوکسی فنیل)-۱-فنیل -H۱-پیرازول ۴-

کربونیتریل (۲۷۱)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲)، هیدروژن‌های سه گروه متوکسی به صورت سه دسته پیک یکتایی در ناحیه ppm ۳/۹۲ و ppm ۳/۹۴ و ppm ۳/۹۵ ظاهر شده اند. هیدروژن‌های حلقه فنیل متصل به اتم نیتروژن به صورت یک پیک دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۸/۷ با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۶/۷۷ و یک پیک سه تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ در ppm ۶/۸۹ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های حلقه تری متوکسی بنزن به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۸ در ppm ۷/۱۵ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. همچنین سه هیدروژن دیگر حلقه فنیل به صورت دو دسته پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۲۸-۷/۳۴ با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته دوم در ناحیه ppm ۷/۷۳-۷/۷۶ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۹۸ با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است.

➤ ۵-آمینو-۳-(۲، ۳، ۴-دی کلرو فنیل)-۱-فنیل -H۱-پیرازول ۴-کربونیتریل (۲۷۱)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳) هیدروژن‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت یک پیک سه تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ در ppm ۶/۹۵ و سایر هیدروژن‌ها به صورت دو دسته پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۱۳-۷/۱۹ با سطح زیر پیک سه پروتون و در ناحیه ppm ۷/۲۹-۷/۴۰ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۹۱ با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است.

➤ ۵-آمینو-۳-(۲-فلوئورو فنیل)-۱- فنیل -H۱-پیرازول ۴-کربونیتریل (۲۷m)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴) هیدروژن‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و در ناحیه ppm ۶/۸۴-۶/۷۹ و سایر هیدروژن‌ها به صورت دو دسته پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۱۰-۶/۹۴ با سطح زیر پیک چهار پروتون و در ناحیه ppm ۷/۲۴-۷/۱۵ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۸۵ با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است.

➤ ۵-آمینو-۳-(۳-برومو فنیل)-۱- فنیل -H۱-پیرازول ۴-کربونیتریل (۲۷p)

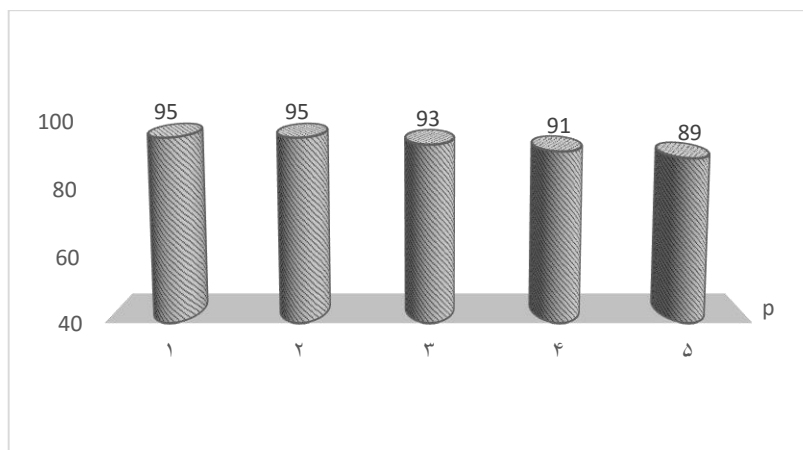
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵) هیدروژن‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن، در ناحیه ppm ۶/۹۴-۶/۹۲ و سایر هیدروژن‌ها به صورت یک دسته پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۱۵-۷/۸۶ با سطح زیر پیک هفت پروتون و یک دسته پیک یکتایی که در ppm ۷/۸۶ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۸/۱۰ با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است.

➤ ۵-آمینو-۳-(۴-برومو فنیل)-۱- فنیل -H۱-پیرازول ۴-کربونیتریل (۲۷q)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶) هیدروژن‌های حلقه فنیل متصل به اتم نیتروژن به صورت یک پیک سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۶/۷۷ و هیدروژن‌های حلقه پارا برمو بنزن به صورت یک پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۲۶-۷/۲۱ با سطح زیر پیک دو پروتون و سایر هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت چندتایی در ناحیه ppm ۷/۶۳-۷/۵۵ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شوند. همچنین هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در جابجایی شیمیایی ppm ۷/۸۴ با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است.

۲-۲-۱-۵ باز یافت کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)

یکی از مزیت‌های کاتالیزگر ناهمگن نانوبوهمیت سولفامیک اسید، قابل باز یافت بودن آن می‌باشد. بنابراین، واکنش مینا با کاتالیزگر باز یافتی نیز انجام گرفت که نتایج در شکل ۲-۱۹ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود تا پنج بار باز یافت، تغییر قابل ملاحظه‌ای در میزان درصد فرآورده مشاهده نمی‌شود.

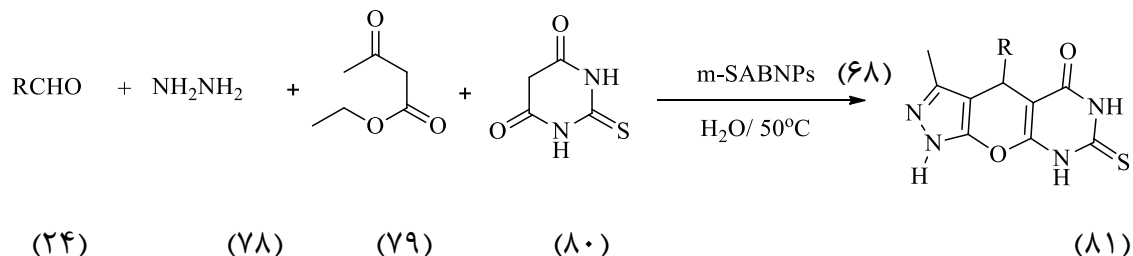


شکل ۲-۱۹: بهره واکنش مینا ۵- آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل پس از پنج بار بازیابی کاتالیزگر m-SABNPs

۲-۲-۲ سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۶،۷،۸-تتراهیدروپیرازولو[۳،۴]:
۵،۶ پیرانو[۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)

در این تحقیق مشتقات جدید ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۶،۷،۸-تتراهیدروپیرازولو[۳،۴]:
۵،۶ پیرانو[۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون (۸۱) با استفاده از کاتالیزگر m-SABNPs تهیه شد (طرح ۲-۱۳). بدین منظور، در یک بالن کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (۶۸)، به مخلوطی از هیدرازین هیدرات (۷۸) محلول در آب و اتیل استواسات (۷۹) اضافه شد. سپس آلدهید آروماتیک (۲۴) و تیوباربیتوریک اسید (۸۰) اضافه گردید و در دمای ۵۰ درجه سلسیوس بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد و پیشرفت واکنش با TLC بررسی گردید. در پایان واکنش، پس از سرد شدن آن، اتیل استات گرم به آن اضافه شد و پس از چند دقیقه هم‌زدن و حل کردن فرآورده در آن،

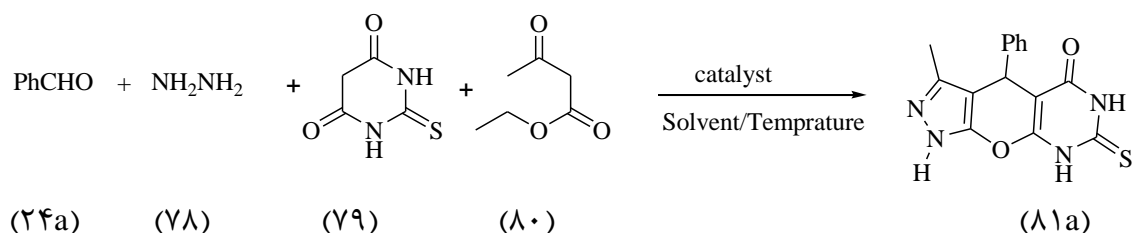
کاتالیزگر فیلتر شد، پس از تبخیر حلال، رسوب به دست آمده در اتیل استات متبلور گردید. به منظور بازیابی کاتالیزگر، پس از جداسازی آن دو بار با اتیل استات داغ شستو داده شد و پس از خشک کردن مورد استفاده مجدد قرار گرفت.



طرح ۲-۱۳: روش سنتز ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۴،۳':۵،۶] پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-اون (۱H) با استفاده از کاتالیزگر m-SABNPs.

۲-۲-۱-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش

همان طور که در طرح ۲-۱۴ مشاهده می شود، برای بهینه کردن شرایط، از واکنش هیدرازین هیدرات (۷۸) با اتیل استواسات (۷۹)، تیوباربیتوریک اسید (۸۰) و بنزآلدهید (۲۴a) در حضور نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) (۶۸) به عنوان واکنش مینا استفاده شد. در این واکنش اثرات مقدار کاتالیزگر، دما و حلال بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۷ گزارش شده است.



طرح ۲-۱۴: واکنش مینا برای بررسی شرایط بهینه سنتز ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۴،۳':۵،۶] پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-اون (۱H) (۸۱a).

واکنش در حلال آب و در دمای اتاق و بدون حضور کاتالیزگر از بهره بسیار پایینی برخوردار می‌باشد. (ردیف ۱) انجام واکنش در دمای محیط و این بار در حضور ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر پس از گذشت ۶۰ دقیقه با بهره کم ۳۵ درصد همراه می‌باشد (ردیف ۲).

همان‌طور که در جدول ۲-۷ مشاهده می‌شود، انجام واکنش در حلال‌های آلی همچون EtOH، CHCl₃، THF، DMF، 1,4-dioxane، CH₃CN، در حضور ۳۰ میلی گرم از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) در شرایط دمایی ۵۰ درجه سلسیوس و زمان ۱۵ دقیقه دارای بهره قابل قبولی نمی‌باشد (ردیف‌های ۶-۱۱). انجام واکنش در شرایط بدون حلال در دمای ۵۰ درجه سلسیوس هم بهره خوبی نشان نداد (ردیف ۵). مقدار کاتالیزگر نیز مورد بررسی قرار گرفت (ردیف‌های ۱۲-۱۳) و در نهایت واکنش در حلال آب و با حضور ۳۰ میلی گرم از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید در دمای ۵۰ درجه سلسیوس و زمان ۱۵ دقیقه بهره ۹۵ درصد را نشان می‌دهد (ردیف ۳).

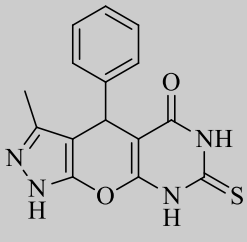
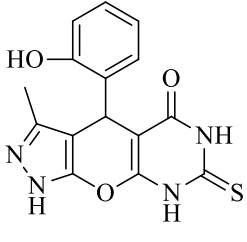
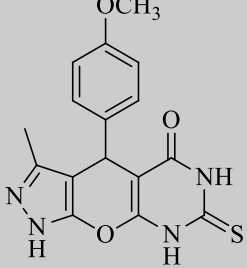
جدول ۲-۷: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۳-متیل-۴-فنیل-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۴،۵:۳،۴] پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-(۱H) -اون (۸۱a)

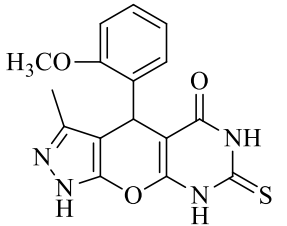
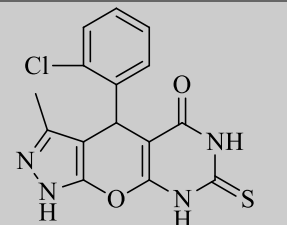
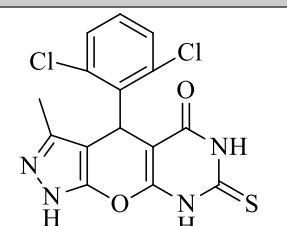
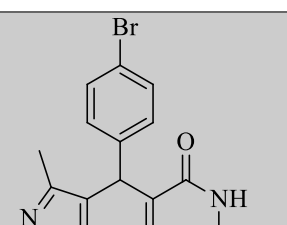
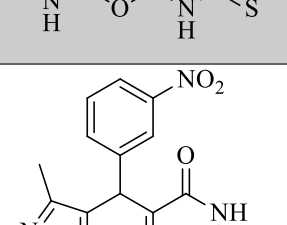
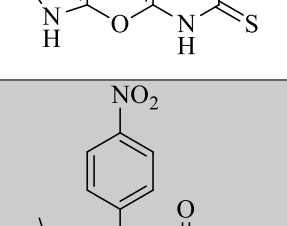
ردیف	حلال	مقدار کاتالیزگر (g)	دمای واکنش (°C)	زمان (min)	بهره (%)
۱	H ₂ O	۳۰	r.t	۶۰	۵
۲	H ₂ O	۳۰	r.t	۶۰	۳۵
۳	H₂O	۳۰	۵۰	۱۵	۹۵
۴	H ₂ O	۳۰	۸۰	۱۵	۹۵
۵	Neat	۳۰	۵۰	۶۰	۴۸
۶	EtOH	۳۰	۵۰	۱۵	۷۲
۷	CHCl ₃	۳۰	۵۰	۱۵	۴۳
۸	DMF	۳۰	۵۰	۱۵	۸۳
۹	THF	۳۰	۵۰	۱۵	Trace
۱۰	CH ₃ CN	۳۰	۵۰	۱۵	۲۸
۱۱	1,4-dioxane	۳۰	۵۰	۱۵	۱۵
۱۲	H ₂ O	۱۵	۵۰	۶۰	۶۸
۱۳	H ₂ O	۴۵	۵۰	۱۵	۹۴

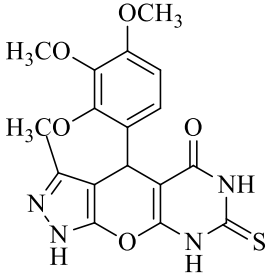
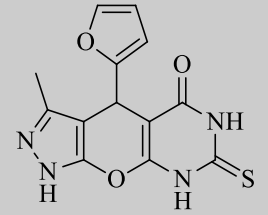
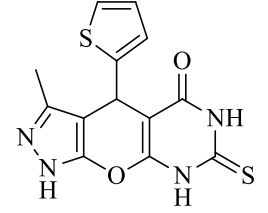
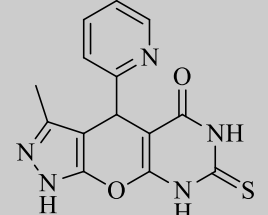
۲-۲-۲-۲ سنتز مشتقات

با توجه به شرایط بهینه برای انجام این واکنش، ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو[۶،۵:۳،۴']پیرانو[۳،۲-d]پیریمیدین-۵-(۱H)-اون (۸۱) با استفاده از ۳۰ میلی گرم کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (۶۸) (m-SABNPs) در دمای ۵۰ درجه سلسیوس و در حلال آب، در زمان‌های مختلف با استفاده از هیدرازین هیدرات (۷۸)، اتیل استواستات (۷۹)، تیوباریتوریک اسید (۸۰) و آلدئیدهای آروماتیک (۲۴) به مقدار یک میلی مول از هر کدام سنتز شد. ساختار مشتقات به دست آمده، نقطه ذوب ترکیبات و بهره واکنش در جدول ۸-۲ گزارش شده است.

جدول ۸-۲: سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو[۶،۵:۳،۴']پیرانو[۳،۲-d]پیریمیدین-۵-(۱H)-اون (۸۱)

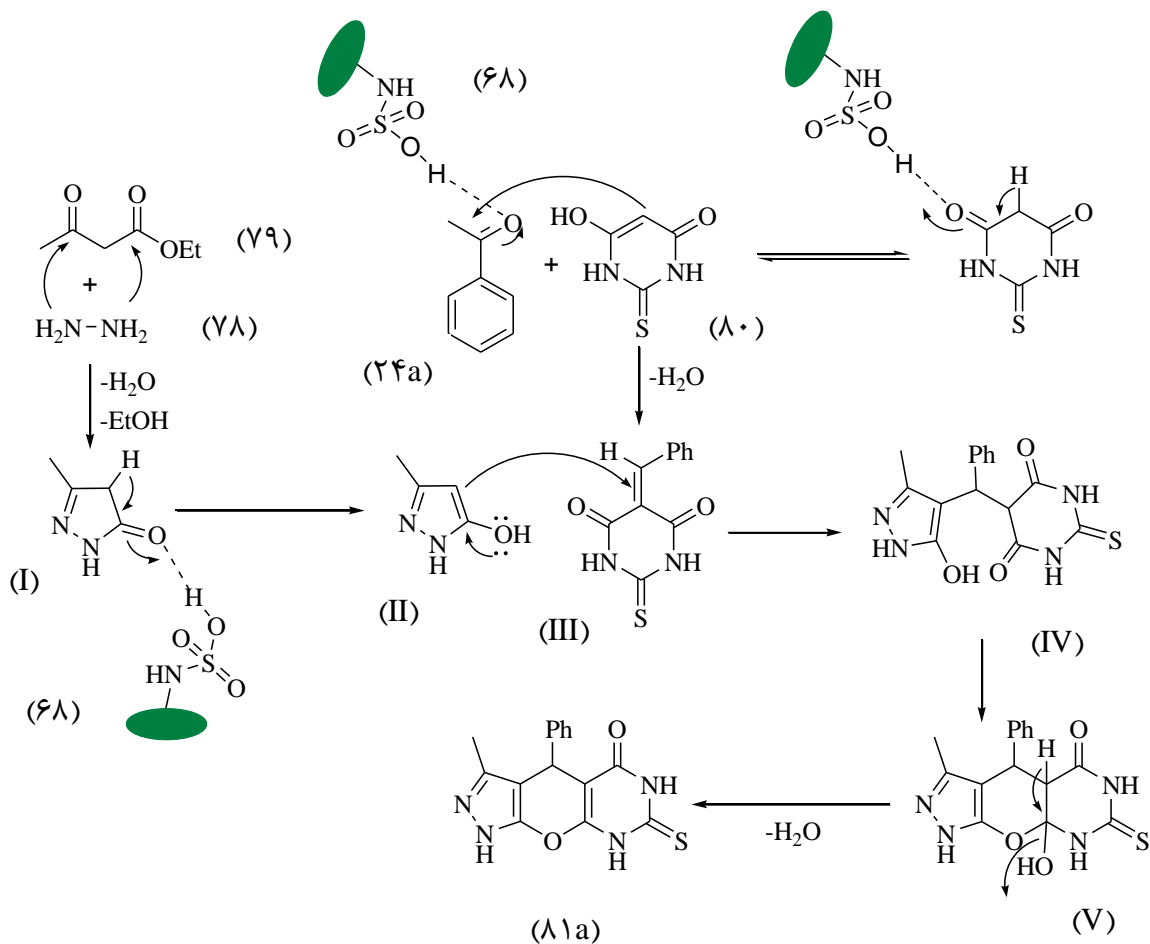
ساختار	محصول	زمان واکنش (min)	بهره (%) ^b	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)	مرجع
	۸۱a	۱۵	۹۵	۲۲۱-۲۲۲	۲۲۱-۲۲۲	۵
	۸۱b	۲۰	۹۱	۲۰۴-۲۰۵	-	
	۸۱c	۲۰	۸۷	۲۲۴-۲۲۵	-	

	81d	25	90	219-220	-	
	81e	15	83	286-287	-	
	81f	20	94	226-227	-	
	81g	20	87	216-217	-	
	81h	10	90	211-212	211-212	5
	81i	10	94	234-235	-	

	۸۱j	۱۵	۹۰	۲۳۵-۲۳۶	-	
	۸۱k	۲۰	۹۲	۲۰۵-۲۰۶	-	
	۸۱l	۱۵	۹۳	۱۸۹-۱۹۰	-	
	۸۱m	۲۰	۸۶	۲۳۹-۲۴۰	-	

۳-۲-۲-۲ مکانسیم واکنش

ابتدا از تراکم هیدرازین هیدرات (۷۸) با اتیل استواستات (۷۹)، پیرازولون (I) تشکیل می‌شود و در مجاورت کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلیل پروپیل آمین سولفامیک اسید (۶۸)، به فرم انولی (II) تبدیل می‌شود. از سویی دیگر از تراکم نووناگل تیوباربتوریک اسید (۸۰) با بنزالدهید (۲۴a) در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلیل پروپیل آمین سولفامیک اسید (۶۸)، حدواسط (III) تشکیل می‌گردد. در انتها از واکنش مایکل ترکیب (II) به واسطه (III) حد واسط (IV) ایجاد می‌شود که در یک واکنش درون مولکولی پس از حمله نوکلئوفیلی اکسیژن به گروه کربونیل، ابتدا حلقه‌زایی انجام می‌شود (V) و با حذف یک مولکول آب فرآورده (۸۱a) سنتز می‌گردد.



طرح ۱۵-۲: مکانسیم سنتز ۳-متیل-۴-فنیل-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۶،۵:۳'،۴'] پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین ۵- (۱H) -اون (۸۱a) با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین سولفامیک اسید (۶۸).

۴-۲-۲-۲ شواهد طیفی ۳-متیل-۴-فنیل-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو
[۶،۵:۳'،۴'] پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین ۵- (۱H) -اون

➤ ۳-متیل-۴-فنیل-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو-

[۶،۵:۳'،۴'] پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین ۵ (۱H) اون (۸۱b)

در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۷)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۶۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۲-هیدروکسی فنیل به صورت سه

دسته پیک مجزا مشاهده می‌شوند. یک دسته از این هیدروژن‌ها به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن $7/2$ Hz در ناحیه $6/95-7/00$ ppm ظاهر شده‌اند. دسته دوم از این هیدروژن‌ها به صورت یک پیک سه‌تایی در ناحیه $7/38-7/43$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن $7/50$ Hz و یک هیدروژن باقیمانده از حلقه آروماتیک در ناحیه $7/71$ ppm- $7/69$ با ثابت جفت شدن $7/2$ Hz مشاهده می‌شوند. همچنین هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یکتایی در $11/65$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۸) پیک‌های مربوط به کربن در $10/4$ ، $8/1$ ، $11/3$ ، $11/4$ ، $11/8$ ، $12/6$ ، $12/8$ ، $13/4$ ، $13/5$ ، $14/4$ ، $15/2$ (C=S) و $16/1$ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۴-متوکسی فنیل)-۷- تیاکسو-۶،۷،۸- تتراهیدروپیرازولو- [۴،

۵: ۵، ۶] پیرانو [۲، ۳-d] پیریمیدین ۵ (H) اون (۱c)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در $2/21$ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه متوکسی حلقه آروماتیک با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یک پیک یکتایی در $3/68$ ppm مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در $5/36$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه پارا متوکسی فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت شدن $8/4$ Hz در ناحیه $6/74-6/77$ ppm و $6/95-6/92$ ppm مشاهده می‌شوند. همچنین هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یکتایی در $10/16$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰) پیک‌های

مربوط به کربن در ۱۰/۰، ۳۰/۳، ۵۵/۹، ۵۵/۹، ۹۱/۴، ۱۰۴/۹، ۱۲۸/۶، ۱۲۵/۱، ۱۳۲/۶، ۱۳۲/۷، ۱۳۸/۸، ۱۴۳/۳، ۱۴۸/۰، ۱۵۰/۵ (C=S) و ۱۶۰/۶ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند

۳- متیل-۴- (۲-متوکسی فنیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو- [۴،۳]، ۵: ۳-
[۶ پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین ۵ (۱H) اون (۸d)

در طیف ¹H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۱)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه متوکسی حلقه آروماتیک با پیک پهن آب موجود در حلال DMSO همپوشانی داشته و در ۳/۶۳ ppm به صورت ضعیف مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک یکتایی در ۵/۵۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. همچنین هیدروژن‌های حلقه ۴-متوکسی فنیل به صورت سه دسته پیک مجزا مشاهده می‌شوند. یک دسته از این هیدروژن‌ها به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz در ناحیه ۶/۸۱ ppm- ۶/۷۹ ظاهر شده‌اند. دسته دوم از این هیدروژن‌ها به صورت یک پیک سه‌تایی در ناحیه ۷/۱۰ ppm- ۷/۰۵ با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz و یک هیدروژن باقیمانده از حلقه آروماتیک در ناحیه ۷/۳۶-۷/۳۳ ppm با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz مشاهده می‌شوند. همچنین هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک پهن یکتایی در ۱۱/۱۴ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند. هیدروژن متصل به نیتروژن حلقه پیرازول قابل مشاهده نمی‌باشد.

در طیف ¹³C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۲) پیک‌های مربوط به کربن در ۹/۹، ۹/۹، ۵۶/۲۹، ۱/۹، ۹۶/۱، ۱۰۵/۳، ۱۱۱/۴، ۱۱۱/۷، ۱۲۰/۳، ۱۲۷/۶، ۱۲۷/۸، ۱۳۰/۱، ۱۳۹/۷، ۱۴۳/۵ (C=S) و ۱۶۰/۴ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۲-کلرو فنیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو- [۴'، ۳':

۵، ۶] پیرانو [۲، ۳- d] پیریمیدین ۵ (1H) اون (۸۱e)

در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۳)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۷ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ۵/۳۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۲-کلرو فنیل به صورت دو دسته پیک چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه ۶/۹۷-۷/۰۰ ppm و ۷/۱۹-۷/۳۳ ppm مشاهده می‌شوند. همچنین هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یکتایی در ۱۱/۵۲ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۴) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۱/۱، ۳۰/۳، ۸۸/۲، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۹، ۱۲۹/۲، ۱۳۰/۹، ۱۳۱/۲، ۱۳۴/۲، ۱۵۱/۸، ۱۵۲/۶ (C=S) و ۱۶۱/۰ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۲-دی‌کلرو فنیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو-

[۴'، ۵': ۳'] پیرانو [۲، ۳- d] پیریمیدین ۵ (1H) اون (۸۱f)

در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۵)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ۵/۶۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۲،۶-دی‌کلرو فنیل به صورت سه دسته پیک هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. دو هیدروژن به صورت پیک دوتایی در ناحیه ۷/۱۵-۷/۱۷ ppm و در ناحیه ۷/۲۸-۷/۳۱ ppm با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz مشاهده می‌شوند. و دسته سوم از هیدروژن‌های آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۳۹-۷/۴۵ ppm ظاهر

شده‌اند. همچنین هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یکتایی در ۱۱/۳۸ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۶) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۱/۲، ۳۰/۴، ۸۸/۸، ۱۲۷/۷، ۱۲۸/۹، ۱۲۹/۰، ۱۲۹/۶، ۱۳۱/۳، ۱۳۲/۰، ۱۳۲/۲، ۱۵۱/۵، ۱۵۲/۴ (C=S) و ۱۶۷/۷ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۴-برو فنیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو- [۴،۳]، ۵:

۶ پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین ۵ (H) اون (۸۱g)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۷)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۴ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۶۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه پارابرو فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۶/۹۷-۶/۹۹ ppm و در ناحیه ۷/۳۵-۷/۳۲ با ثابت جفت شدن ۸/۱ Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک دوتایی در ۱۱/۵۳-۱۱/۶۱ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۸) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۰، ۳۳/۱، ۸۸/۷، ۱۲۵/۱، ۱۲۶/۳، ۱۲۷/۲، ۱۳۰/۹، ۱۳۱/۱، ۱۳۸/۶، ۱۳۹/۳، ۱۴۹/۷، ۱۵۵/۳ (C=S) و ۱۶۳/۰ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۴-نیترو فنیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو- [۴،۳]، ۵:

۵، ۶ پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین ۵ (H) اون (۸۱i)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۹)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۴ ppm با سطح زیر پیک

سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۴۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه پارانیتروفنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۷/۲۸-۷/۳۱ ppm و در ناحیه ۸/۱۲ ppm-۸/۰۸ با ثابت جفت شدن ۸/۴ Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک دوتایی در ۱۱/۵۰ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۰) پیک‌های مربوط به کربن در ۹/۹، ۳۰/۸، ۹۶/۰، ۱۰۵/۴، ۱۲۶/۱، ۱۲۷/۱، ۱۲۸/۱، ۱۳۱/۳، ۱۳۹/۰، ۱۴۳/۷، ۱۵۴/۶ (C=S) و ۱۶۳/۲ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴-(۲،۳،۴-متوکسی فنیل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو-

[۴'، ۵'، ۶] پیرانو [۲، ۳-d] پیریمیدین ۵ (H) اون (۱j)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۱)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۰۳ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های گروه‌های متوکسی حلقه آروماتیک به صورت دو پیک یکتایی با سطح زیر پیک سه و شش پروتون در ۳/۸۸ ppm و ۳/۹۴ ppm دیده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۴/۹۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های حلقه تری‌متوکسی فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون در ناحیه ۶/۶۴-۶/۶۷ ppm و در ناحیه ۶/۹۴-۶/۹۷ ppm با ثابت جفت شدن ۸/۷ Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک پهن در ۱۱/۴۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۲) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۴، ۲۷/۲، ۵۵/۵، ۵۹/۷، ۶۰/۱، ۹۱/۶، ۱۰۴/۳، ۱۰۶/۶، ۱۲۳/۳، ۱۲۹/۲، ۱۳۱/۱، ۱۳۹/۷، ۱۴۱/۶، ۱۴۳/۵، ۱۵۱/۷، ۱۶۱/۵، ۱۶۱/۷ (C=S) و ۱۷۲/۱ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۲'-فورانیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو- [۴'، ۳': ۵،

۶ پیرانو [d-۳، ۲] پیریمیدین ۵ (۱H) اون (۸۱k)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۳)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۰۸ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۴۱ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه فوران به صورت سه دسته پیک با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون ظاهر شده‌اند. نواری در ۶/۴۶ ppm و پیک سه‌تایی در ناحیه ۶/۸۴-۶/۸۶ ppm با ثابت جفت شدن ۴/۲ Hz و پیک دو تایی در ناحیه ۷/۳۲-۷/۳۴ ppm با ثابت جفت شدن ۵/۱ Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک دو تایی در ۱۰/۰۱ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۴) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۰، ۲۷/۷، ۸۰/۱، ۱۰۲/۲، ۱۰۵/۹، ۱۱۰/۲، ۱۳۸/۸، ۱۴۱/۱، ۱۵۵/۵ (C=S) و ۱۶۳/۶ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴- (۲'-تیوفنیل)-۷- تیاکسو-۸،۷،۶،۴- تتراهیدروپیرازولو- [۴'، ۳': ۵،

۶ پیرانو [d-۳، ۲] پیریمیدین ۵ (۱H) اون (۸۱l)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۵)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۵۱ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۲-تیوفنیل به صورت سه دسته

پیک با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون ظاهر شده‌اند. پیک دوتایی در ناحیه ppm ۶/۶۰ - ۶/۵۹ با ثابت کوپلاژ ۳ Hz، پیک چندتایی در ناحیه ppm ۶/۸۰ - ۶/۸۸ و پیک دوتایی در ناحیه ppm ۷/۲۶ - ۷/۲۵ با ثابت جفت شدن ۵/۱ Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک یکتایی پهن در ppm ۱۱/۳۴ با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۶) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۳، ۳۰/۹، ۷۹/۶، ۹۵/۴، ۱۰۴/۱، ۱۱۲/۶، ۱۱۲/۹، ۱۲۷/۵، ۱۲۸/۲، ۱۳۶/۲، ۱۶۳/۴ (C=S) و ۱۷۳/۰ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

➤ ۳- متیل-۴-(۲-پیریدینیل)-۷-تیاکسو-۶،۷،۸-تتراهیدروپیرازولو-۳،۴:

۵، ۶ [پیرانو[۲،۳-d] پیریمیدین ۵ (H) اون (۱m)]

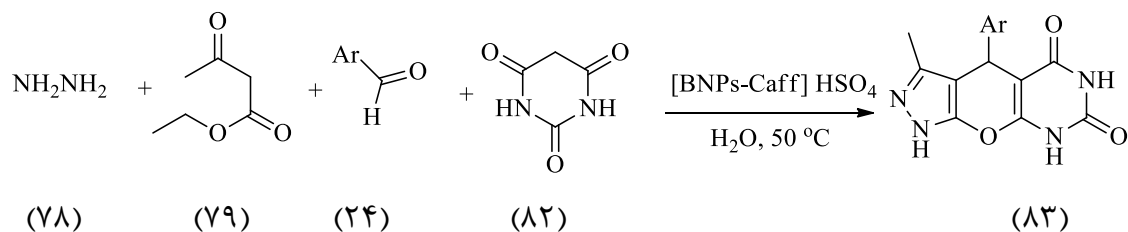
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۷)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ppm ۲/۰۱ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ppm ۴/۹۹ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه پیریدین به صورت چهار دسته پیک با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون ظاهر شده‌اند. پیک سه‌تایی در ناحیه ppm ۷/۲۳ - ۷/۱۹ با ثابت کوپلاژ ۷/۲ Hz، پیک دوتایی در ناحیه ppm ۷/۳۸ - ۷/۳۵ با ثابت کوپلاژ ۸/۱ Hz، پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۷۵ - ۷/۶۹ و نواری دوتایی در ناحیه ppm ۸/۴۴ - ۸/۴۳ با ثابت جفت شدن ۴/۸ Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن حلقه پیریمیدین به صورت یک پیک پهن در ppm ۱۱/۳۵ با سطح زیر پیک کمتر از دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۸) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۴، ۳۶/۴، ۹۱/۲، ۱۰۳/۲، ۱۲۱/۲، ۱۲۲/۴، ۱۲۸/۲، ۱۳۷/۰، ۱۳۸/۷، ۱۴۱/۸، ۱۴۳/۶ (C=S) و ۱۶۲/۴ (C=O) ppm مشاهده می‌شوند.

۳-۲-۲ سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی هیدروپیرازولو پیرانو [۳،۲-*d*] پیرانو [۵،۶] پیرانو [۳،۲-*d*] پیریمیدین (۴*H*،۱*H*)-۵،۷-دی اون با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-] (Caff)H₂SO₄

در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۴-آریل دی هیدروپیرازولو پیرانو پیریمیدین در مجاورت کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولو پیریدینیوم هیدروژن سولفات ([BNPs-Caff]H₂SO₄) در حلال آب سنتز شد.

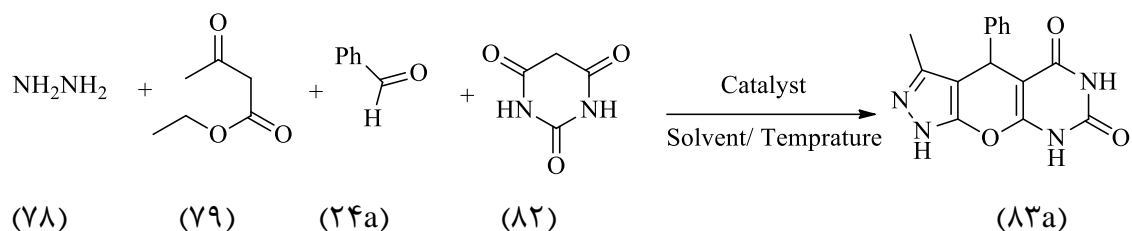
همان طور که در طرح ۱۶-۲ مشاهده می شود، مشتقات جدید ۴-آریل دی هیدروپیرازولو پیرانو پیرانو پیریمیدین (۸۳) به صورت تک ظرفی از واکنش هیدرازین هیدرات (۷۸)، اتیل استواسات (۷۹)، آلدئیدهای آروماتیک (۲۴) و باربیتوریک اسید (۸۲) در حضور ۰/۱ گرم از کاتالیزگر ۳-پروپیل-ایمیدازولو پیریدینیوم هیدروژن سولفات ([BNPs-Caff]H₂SO₄) (۷۴) در حلال آب و در دمای ۵۰ درجه سلسیوس تهیه شد.



طرح ۱۶-۲: سنتز مشتقات ۴-آریل دی هیدروپیرازولو پیرانو پیرانو پیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]H₂SO₄

۳-۲-۲-۱ بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه سازی واکنش هیدرازین هیدرات، اتیل استواسات، بنزآلدئید و باربیتوریک اسید به عنوان واکنش مبنای استفاده شد (طرح ۱۷-۲). برای خالص سازی محصول، پس از جداسازی کاتالیزگر توسط حل کردن فرآورده در اتانول داغ، از نوبلور کردن در حلال اتیل استات استفاده شد. پس از حذف حلال با توزین رسوب به دست آمده میزان بهره واکنش تعیین گردید.



طرح ۲-۱۷: واکنش مینا برای بررسی شرایط سنتز ۴-فنیل دی هیدروپیرازولوپیرانوپیریمیدین

جدول ۲-۹: بررسی شرایط بهینه برای سنتز ۴-فنیل دی هیدروپیرازولوپیرانوپیریمیدین

ردیف	حلال	مقدار کاتالیزگر (g)	دما (°C)	زمان (min)	بهره واکنش (%)
۱	H ₂ O	-----	۵۰	۱۸۰	۲۰
۲	H ₂ O	-----	۷۰	۱۸۰	۲۲
۳	H ₂ O	۰/۱BNP	۷۰	۱۸۰	۳۵
۴	H ₂ O	۰/۰۵	۵۰	۷۰	۸۷
۵	H ₂ O	۰/۱	۵۰	۴۰	۹۸
۶	H ₂ O	۰/۳	۵۰	۴۰	۹۸
۷	H ₂ O	۰/۱	r.t	۱۵۰	۲۰
۸	H ₂ O	۰/۱	۷۰	۴۰	۹۷
۹	EtOH	۰/۱	۵۰	۱۱۰	۴۵
۱۰	MeOH	۰/۱	۵۰	۱۱۰	۷۵
۱۱	CHCl ₃	۰/۱	۵۰	۱۵۰	۷۷
۱۲	CH ₃ CN	۰/۱	۵۰	۱۱۰	۸۷
۱۳	THF	۰/۱	۵۰	۱۸۰	trace
۱۴	DMF	۰/۱	۵۰	۱۸۰	۲۰
۱۵	neat	۰/۱	۸۰	۳۰	۶۵

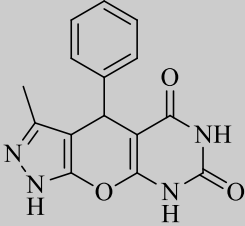
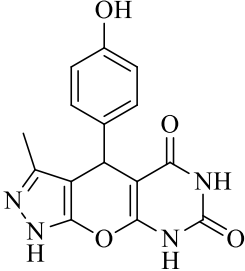
برای بررسی کارایی کاتالیزگر مایع یونی اسیدی تهیه شده، هنگامی که هیدرازین هیدرات، اتیل استواسات و بنزالدهید با باربیتوریک اسید به عنوان واکنش مینا بدون حضور کاتالیزگر در حلال آب و در دماهای ۵۰ و ۷۰ درجه سلسیوس بدون کاتالیزگر و در دمای ۷۰ درجه سلسیوس با حضور ۰/۱ گرم کاتالیزگر نانوبهیمیت به مدت ۳ ساعت هم زده می‌شود، فرآورده تشکیل شده دارای بهره بسیار کمی می‌باشد (ردیف‌های ۱-۳). استفاده از ۰/۰۵ گرم از کاتالیزگر نیز بهره خوبی را به همراه نداشت (ردیف ۴) با افزایش کاتالیزگر به ۰/۱ گرم در حلال آبی و در دمای ۵۰ درجه سلسیوس بهره بسیار خوب ۹۸ درصد فراهم گردید (ردیف ۵) افزایش کاتالیزگر به ۰/۳ گرم تاثیری در کاهش زمان واکنش

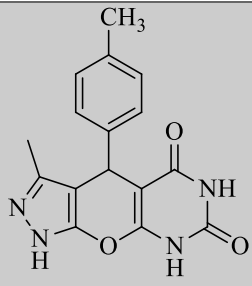
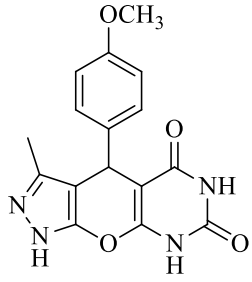
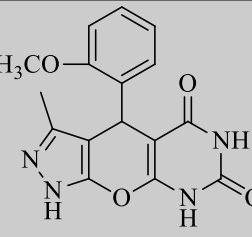
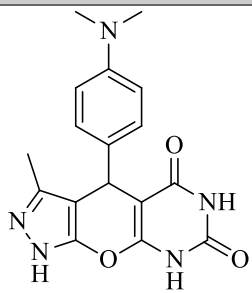
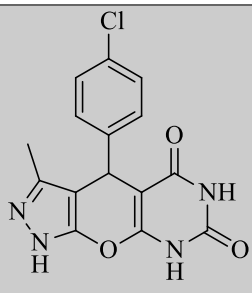
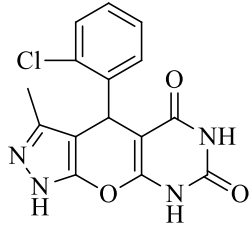
به همراه نداشت (ردیف ۶). برای بررسی عملکرد کاتالیزگر در محیط‌های آلی از حلال‌های EtOH، DMF، THF، CH₃CN، CHCl₃، MeOH استفاده شد. نتایج نشان می‌دهد بهترین حلال برای این واکنش آب می‌باشد (ردیف‌های ۹-۱۴). همچنین شرایط بدون حلال در دمای ۸۰ درجه سلسیوس هم بررسی گردید که نتایج مطلوبی نداشت (ردیف ۱۵).

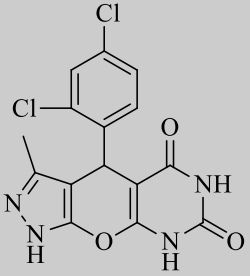
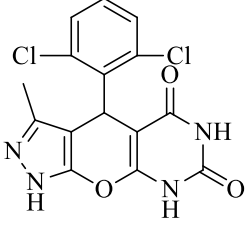
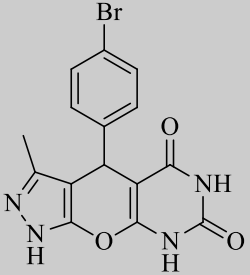
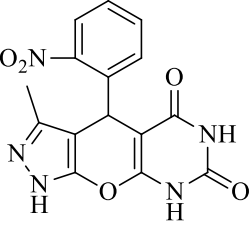
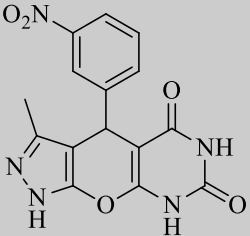
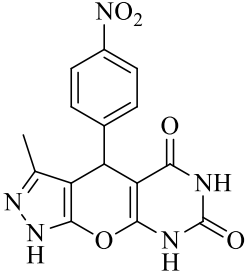
۲-۳-۲-۲ سنتز مشتقات

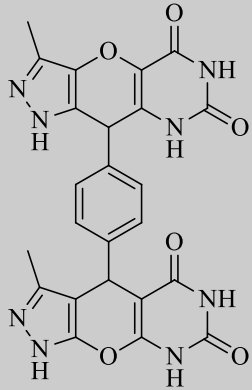
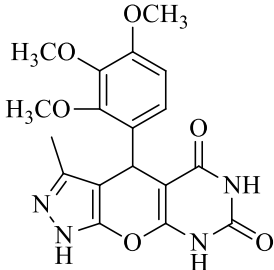
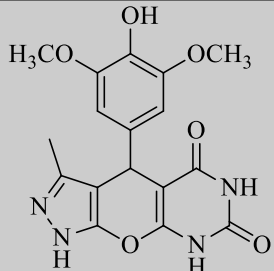
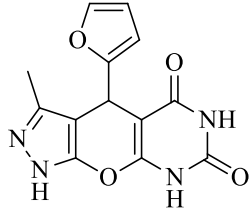
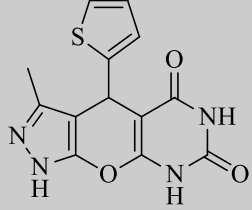
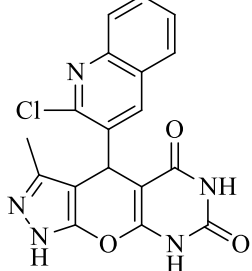
برای سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵:۳'،۴']-پیرانو[d-۳،۲] پیریمیدین ۵،۷-(۴H،۱H)-دی‌اون (۸۳)، از واکنش بین هیدرازین هیدرات (۷۸)، اتیل استواسات (۷۹)، باربیتوریک اسید (۸۲) و آلدهیدهای آروماتیک (۲۴) در حضور کاتالیزگر ناهمگن (BNPs-) (Caff)]HSO₄ (۷۴)، در شرایط حلال آب و دمای ۵۰°C استفاده شد (جدول ۲-۱۰).

جدول ۲-۱۰: سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵:۳'،۴']-پیرانو[d-۳،۲] پیریمیدین ۵،۷-(۴H،۱H)-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگر (BNPs-Caff)]HSO₄

ساختار	ترکیب	زمان (min)	بهره واکنش (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)	مرجع
	۸۳a	۴۰	۹۰	۲۱۷-۲۱۹	۲۱۸-۲۲۰	۴
	۸۳b	۴۰	۹۰	۲۶۴-۲۶۶	۲۶۳-۲۶۵	۴

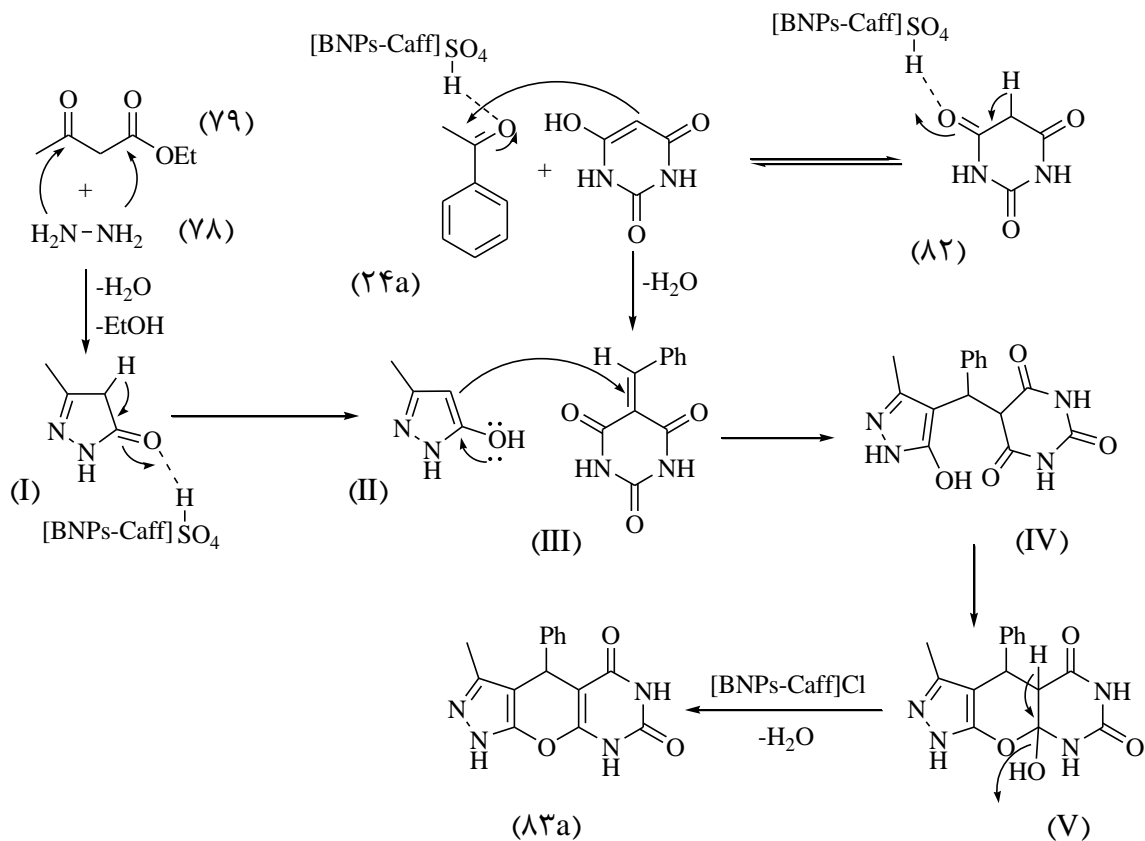
	ለኛc	፩፩	ለሃ	፯፻፲-፯፻፳	፯፻፵-፯፻፶፱	፯
	ለኛd	፭፻	፻፯	፯፻፳፭-፯፻፳፮	፯፻፳፮-፯፻፳፻	፩
	ለኛe	፩፻	ለ፩	፯፻፳፱-፯፻፳፻	፯፻፳፻-፯፻፶፱	፩
	ለኛf	፩፻	፻፯	፯፻፳፮-፯፻፶፻	፯፻፶፻-፯፻፶፻፶	፩
	ለኛg	፯፻	፻፯	፯፻፳፻-፯፻፶፶	፯፻፶፶-፯፻፶፶፻	፩
	ለኛh	፯፻	፻፻	፯፻፶፭-፯፻፶፭	፯፻፶፶-፯፻፶፶፻	፩

	ለኛi	፩.	ጸፃ	፲፯፻-፲፯፻፪	፲፯፻፯-፲፯፻፯	፩
	ለኛj	ጸ.	፻.	፲፻፫-፲፻፫	-	
	ለኛk	፻፩	፻፲	፲፻፱-፲፻፲፱	፲፻፲፱-፲፻፲፲	፩
	ለኛl	ጸ፩	፻.	፲፻፲-፲፻፲፻	፲፻፲-፲፻፲፻	፩
	ለኛm	፻.	ጸጸ	፲፻፫፻-፲፻፫፻	፲፻፫፻-፲፻፫፻፲	፩
	ለኛn	፻.	፻፩	፲፯፻፯-፲፯፻፩	፲፯፻፯-፲፯፻፫	፫

	ለኛዐ	፩፩	ለ፩	166-168	-	
	ለኛፆ	፩፠	ለፕ	195-197	193-194	
	ለኛባ	ፕ፠	93	240-242	-	
	ለኛፕ	ፕ፩	ለፕ	288-290	-	
	ለኛs	፩፩	ለ፩	173-175	176-177	፩
	ለኛt	፩፩	94	235-237	-	

۲-۳-۳ مکانیسم واکنش

ابتدا از تراکم هیدرازین هیدرات (۷۸) با اتیل استواسات (۷۹)، پیرازولون (I) تشکیل می‌شود و در مجاورت کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (۷۴)، به فرم انولی (II) تبدیل می‌شود. از سویی دیگر از تراکم نووناگل اسید (۸۲) با بنزالدهید (۲۴a) در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (۷۴)، حدواسط (III) تشکیل می‌گردد. در انتها از واکنش مایکل ترکیب (I) به واسطه (III) حد واسط (IV) ایجاد می‌شود که در یک واکنش درون مولکولی پس از حمله نوکلئوفیلی اکسیژن به گروه کربونیل، ابتدا حلقه‌زایی انجام می‌شود (V) و با حذف یک مولکول آب فرآورده (۸۳a) سنتز می‌گردد.



طرح ۲-۱۸: مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵:۳'،۴']-پیرانو [۳،۲-d] پیریمیدین ۵،۷-دی‌اون (۸۳a) با استفاده از کاتالیزگر $[\text{BNPs-Caff}]\text{HSO}_4$ (۷۴).

۲-۲-۳-۴ بررسی شواهد طیفی ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴]:
[۶،۵]-پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۷،۵-(۴H،۱H)-دی‌اون (۸۳)

➤ ۴-(۴-هیدروکسی فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴]: [۶،۵]

پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۷،۵-(۴H،۱H)-دی‌اون (۸۳b)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۲۹)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۳۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۴-هیدروکسی فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۶/۵۹ - ۶/۵۷ ppm و در ناحیه ۶/۸۵ - ۶/۸۸ ppm با ثابت کوپلاژ ۸/۴ Hz، ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۹/۹۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

➤ ۴-(۴-متوکسی فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴]: [۶،۵]-پیرانو [۳،۲]-

[d] پیریمیدین-۷،۵-(۴H،۱H)-دی‌اون (۸۳d)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۰)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول و متوکسی به صورت دو دسته پیک یکتایی در ۲/۲۱ و ۳/۶۸ ppm هر کدام با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۳۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۴-هیدروکسی فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۶/۷۵ - ۶/۷۸ ppm و در ناحیه ۶/۹۳ - ۶/۹۶ ppm با ثابت کوپلاژ ۸/۴ Hz، ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک پهن در ۱۰/۱۵ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

➤ ۴-(۴-N,N-دی‌متیل‌آمینو فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴']،۳،۴':

[۶،۵] پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵،۷ (۴H،۱H) -دی‌اون (۸۳f)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۱)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول و هیدروژن‌های گروه متیل متصل به نیتروژن روی حلقه به صورت دو دسته پیک یکتایی در ۲/۱۳ ppm و ۲/۸۳ ppm هر کدام با سطح زیر پیک سه پروتون و شش پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۳۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۴-N,N-دی‌متیل‌آمینو فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۶/۸۶ - ۶/۸۴ ppm و در ناحیه ۷/۶۷-۷/۶۴ ppm با ثابت کوپلاژ ۸/۱ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۰/۱۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۲) پیک‌های مربوط به کربن در ۹/۹، ۳۰/۱، ۴۴/۶، ۹۵/۵، ۱۰۹/۲، ۱۱۱/۴، ۱۱۱/۷، ۱۲۷/۸، ۱۳۰/۱، ۱۳۹/۷، ۱۴۳/۵، ۱۵۴/۷، ۱۶۲/۴ مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-(۶،۲-دی‌متیل کلرو فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴']،۳،۴':

[۶،۵] پیرانو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵،۷ (۴H،۱H) -دی‌اون (۸۳j)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۳)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت پیک یکتایی در ۲/۰۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۲۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۶،۲-دی‌کلرو فنیل به صورت یک دسته پیک چندتایی با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون در ناحیه ۷/۵۳ - ۷/۴۵ ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۰/۲۳ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۴) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۱/۱، ۳۰/۳، ۸۸/۸، ۱۲۷/۸، ۱۲۹/۰، ۱۲۹/۲، ۱۳۱/۳، ۱۳۲/۰، ۱۳۴/۱، ۱۵۱/۶، ۱۵۲/۴، ۱۵۶/۶، ۱۶۰/۸ مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-۴ (۴-برومو فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۴'،۳':۵،۶] پیرانو [۲،۳-d]

پیریمیدین-۷،۵ (۴H،۱H) -دی‌اون (۸۳k)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۵)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک یکتایی در ۵/۳۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۴-برومو فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۶/۹۹-۷/۰۱ ppm و در ناحیه ۷/۴۱ ppm-۷/۳۸ با ثابت کوپلاژ ۸/۴ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۰/۱۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

➤ ۴-۴ (۴-نیترو فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۴'،۳':۵،۶] پیرانو [۲،۳-d]

پیریمیدین-۷،۵ (۴H،۱H) -دی‌اون (۸۳n)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۶)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۴ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک یکتایی در ۵/۴۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه ۴-نیترو فنیل به صورت دو دسته پیک دوتایی با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون در ناحیه ۷/۳۱-۷/۲۸ و در ناحیه ۸/۰۸-۸/۱۱ ppm با ثابت کوپلاژ ۸/۴ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۱/۵۰ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

➤ ۱،۴-بیس (۳-متیل-۸،۶-دی-هیدروپیرازولو [۶،۵:۳،۴'] پیرانو [d-۳،۲]

پیریمیدین-۷،۵-(۴H،۱H)-دی اون (۸۳o)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۷)، هیدروژن گروه‌های متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۳۱ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ۵/۴۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۶/۹۳ ppm ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک پهن در ۱۱/۵۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۸) پیک‌های مربوط به کربن در ۹/۹، ۳۰/۸، ۹۶/۰، ۱۰۵/۴، ۱۲۶/۱، ۱۲۷/۱، ۱۲۸/۱، ۱۳۹/۰، ۱۴۳/۷، ۱۴۵/۶، ۱۵۹/۲، ۱۶۱/۱ مشاهده می‌شوند.

➤ ۴-(۳،۵-دی-متوکسی-۴-هیدروکسی فنیل)-۳-متیل-۸،۶-دی-هیدروپیرازولو

[۶،۵:۳،۴'] پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۷،۵-(۴H،۱H)-دی اون (۸۳q)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۳۹)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت یک پیک یکتایی در ۲/۲۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه متوکسی به صورت نواری یکتایی در ۳/۸۲ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ۵/۳۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت دو دسته پیک یکتایی با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون در ۶/۳۲ ppm و ۷/۱۶ ppm ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۰/۱۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۰) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۰، ۳۰/۳، ۵۵/۹، ۹۱/۴، ۱۰۵/۷، ۱۲۴/۲، ۱۳۲/۷، ۱۳۳/۷، ۱۴۳/۳، ۱۴۷/۴، ۱۴۸/۰، ۱۵۰/۵، ۱۵۶/۲، ۱۶۰/۶ مشاهده می‌شوند

➤ ۳-متیل ۴-(فوران-۲-ایل)-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵:۳'،۴'] پیرانو[۲،۳-*d*]

پیریمیدین-۷،۵-(*4H, 1H*) -دی‌اون (۸۳r)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۱)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت پیک یکتایی در ۲/۰۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۴/۹۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه فوران به صورت سه دسته پیک با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون در ۷/۲۴-۷/۱۹ ppm به صورت سه تایی با ثابت کوپلاژ ۷/۲ Hz و در ناحیه ۷/۳۵-۷/۳۸ ppm دو تایی با ثابت کوپلاژ ۸/۱ Hz و به صورت چندتایی در ناحیه ۷/۶۹-۷/۷۵ ppm ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۱/۲۱ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۲) پیک‌های مربوط به کربن در ۱۰/۰، ۲۷/۷، ۷۹/۳، ۱۰۲/۲، ۱۰۵/۹، ۱۱۰/۱، ۱۳۳/۰، ۱۳۸/۸، ۱۴۰/۹، ۱۵۵/۷، ۱۶۰/۵، ۱۶۳/۸ مشاهده می‌شوند.

➤ ۳-متیل ۴-(۲-کلروکوئینولین-۳-ایل)-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۶،۵:۳'،۴']

پیرانو[۲،۳-*d*] پیریمیدین-۷،۵-(*4H, 1H*) -دی‌اون (۸۳t)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۳)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه پیرازول به صورت پیک یکتایی در ۲/۳۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن حلقه پیران به صورت پیک یکتایی در ۵/۱۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است و همچنین هیدروژن‌های حلقه کوئینولین به صورت سه دسته پیک

چندتایی در ۷/۴۹-۷/۵۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و در ناحیه ۷/۶۹-۷/۹۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و دسته سوم در ناحیه ۸/۰۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های متصل به نیتروژن به صورت یک پیک یکتایی در ۱۰/۸۵ ppm با سطح زیر پیک تقریباً دو پروتون قابل مشاهده می‌باشند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۴) پیک‌های مربوط به کربن در ۹/۹، ۲۶/۷، ۱۰۵/۵، ۱۲۵/۱، ۱۲۶/۳، ۱۲۷/۲، ۱۳۰/۹، ۱۳۱/۱، ۱۳۸/۶، ۱۳۹/۳، ۱۳۱/۱، ۱۳۸/۶، ۱۳۹/۳، ۱۴۴/۷، ۱۴۹/۷، ۱۵۳/۶، ۱۵۴/۱، ۱۵۹/۰، ۱۶۳/۰ مشاهده می‌شوند.

۲-۳-۵ بررسی خاصیت ضد باکتری مشتقات

با توجه به برخی گزارش‌ها، ترکیبات پیرانوپیرازولوپیریمیدین دارای فعالیت ضدباکتریایی می‌باشند. بر اساس خاصیت ضد باکتریایی ترکیبات پیرانوپیرازولوپیریمیدین، علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد مطالعه قرار گرفت. باکتری‌های مورد مطالعه در این تحقیق باکتری باسیلوس سوبتیلیس، استافیلوکوک اورئوس، میکروکوکوس لوتئوس به عنوان باکتری‌های نمونه در نظر گرفته شدند. DMSO به عنوان کنترل گر منفی و پنی‌سیلین و تتراسایکلین به عنوان کنترل‌گرهای مثبت استفاده گردید. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۱۱ گزارش شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود ترکیبات ۸۳d، ۸۳h، ۸۳i و ۸۳p علیه هر سه باکتری ذکر شده و ترکیب ۸۳r، علیه باکتری‌های میکروکوکوس لوتئوس و باسیلوس سوبتیلیس و ترکیب ۸۳s علیه باکتری میکروکوکوس لوتئوس فعال هستند. ترکیب ۸۳d بیش‌ترین فعالیت را علیه باکتری استافیلوکوک اورئوس دارا می‌باشد.

جدول ۱۱-۲: فعالیت ضد باکتریایی پیرانوپیرازولو پیریمیدین استخلاف شده (۱۰۰۰ میکروگرم/لیتر) به عنوان هاله عدم رشد در مقیاس نانومتر

ترکیب	م. لوتئوس	س. آرئوس	ب. سابتیلیس
۸۳d	۱۸	۲۵	۱۸
۸۳h	۲۱	۱۷	۱۱
۸۳l	۱۴	۱۲	۱۳
۸۳p	۱۰	۱۳	۱۵
۸۳r	۱۳	-	۷
۸۳s	۱۰	-	-
DMSO	-	-	-
Peniciline G	۶۵	۴۷	۱۸
Tetracycline	۵۰	۳۳	۳۷

۲-۲-۳-۶ بررسی اثر سایتوتوکسیک

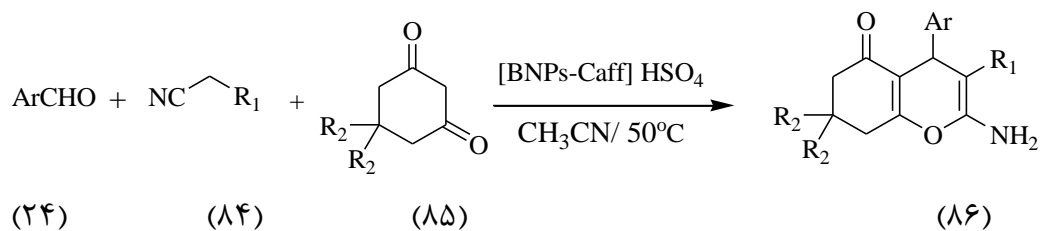
مشتقاتی از دسته ترکیبات پیرانوپیرازولو پیریمیدین از سال ۱۹۹۰ تا به حال سنتز شده اند. برای این دسته ترکیبات اثرات ضد التهاب، آنتی میکروبی و آنتی اکسیدان گزارش شده است. در سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۵ اثرات سایتوتوکسیک ساختارهای مشابه از آنها مورد بررسی قرار گرفتند اما بر روی اسکلت پیرانوپیرازولو پیریمیدین تا به حال تست های بیولوژیک انجام نگرفته بود.

تست سایتوتوکسیک با روش MTT بر روی سه رده سلولی MCF-7، HeLa و HUVEC انجام شد. دو رده اول سلول های سرطانی و رده سوم سلول نرمال می باشد و به عنوان سلول کنترل استفاده می شود. نتایج نشان می دهند این دسته ترکیبات بخصوص ترکیب ۸۳q باعث مهار رشد سلول های سرطانی شده و IC₅₀ مهار آنها رنج ۱-۱۵ میکرو مولار می باشد.

علاوه بر تست سایتوتوکسیک، اثر مهار فعالیت ATPase بر روی پروتئین Hsp90 که روشی نوین در درمان سرطان به شمار می رود بررسی شد. تمام ترکیبات مهار فعالیت ATPase را نشان دادند که مجدداً ترکیب ۸۳q بهترین فعالیت مهاری را نشان می دهد.

۲-۲-۴ سنتز مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران برای بررسی کارایی اثر کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄ در سنتز ترکیبات هتروسیکل مشابه، سنتز برخی از ترکیبات پیرانها انجام شد.

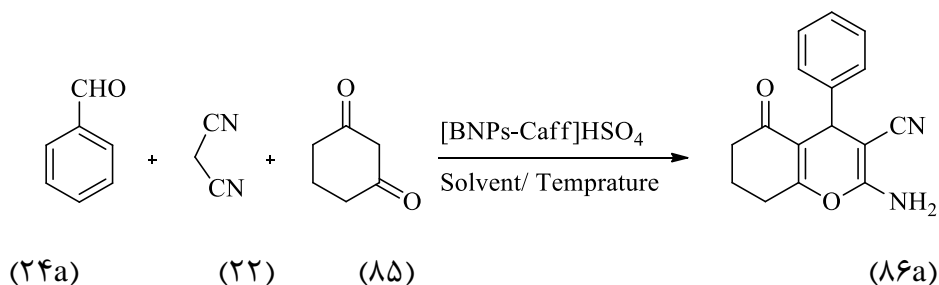
همان طور که در طرح ۲-۱۹ مشاهده می شود، تهیه مشتقات مختلفی از تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶) از واکنش سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک (۲۴)، مالونونیتریل یا اتیل سیانواستات (۸۴) و دایمدون یا ۳،۱-سیکلوهگزان دی اون (۸۵) در حضور کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄ (۷۴) انجام شد.



طرح ۲-۱۹: سنتز مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄

۲-۲-۴-۱ بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزآلدهید (۲۴a) با مالونونیتریل (۲۲) و ۳،۱-سیکلوهگزان دی اون (۸۵) در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (۷۴) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد. در این واکنش اثرات مقدار کاتالیزگر، دما و حلال بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده در جدول ۲-۱۲ گزارش شده است.



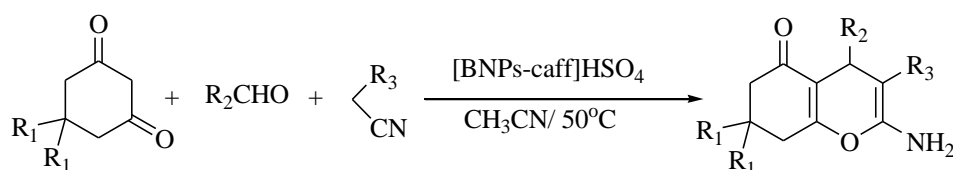
طرح ۲-۲۰: واکنش مدل برای بررسی شرایط بهینه سنتز ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄

جدول ۲-۱۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ۲-آمینو-۴-فنیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄

ردیف	مقدار کاتالیزگر (gr)	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره (%)
۱	۰/۱	آب	Reflux	۹۰	۸۱
۲	۰/۱	اتانول	Reflux	۱۵۰	۷۶
۳	۰/۱	استونیتریل	Reflux	۲۴۰	۶۳
۴	۰/۱	DMF	۸۰	۱۲۰	۷۵
۵	۰/۱	تولون	۱۰۰	۳۶۰	۴۹
۶	۰/۱	استونیتریل	۵۰	۲۰	۹۰
۷	۰/۰.۵	Neat	۱۰۰	۶۰	۴۵
۸	۰/۱.۵	Neat	۱۰۰	۲۰	۹۱
۹	۰/۲۰	Neat	۱۰۰	۱۵	۹۰
۱۰	۰/۱	Neat	r.t	۳۶۰	۴۵
۱۱	۰/۱	Neat	۴۰	۱۲۰	۶۷
۱۲	۰/۱	Neat	۸۰	۴۰	۸۰
۱۳	۰/۱	Neat	۱۲۰	۲۰	۹۰

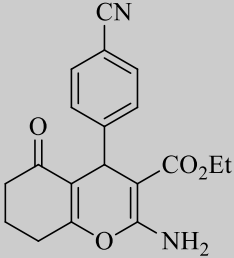
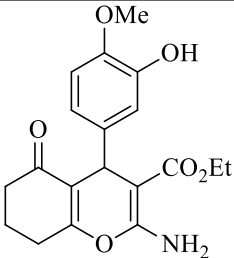
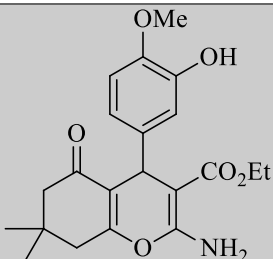
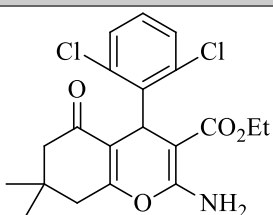
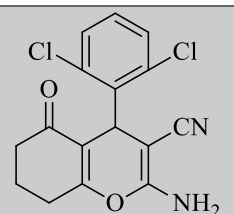
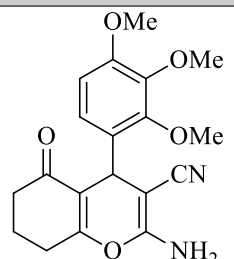
۲-۴-۲-۲ سنتز مشتقات ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران

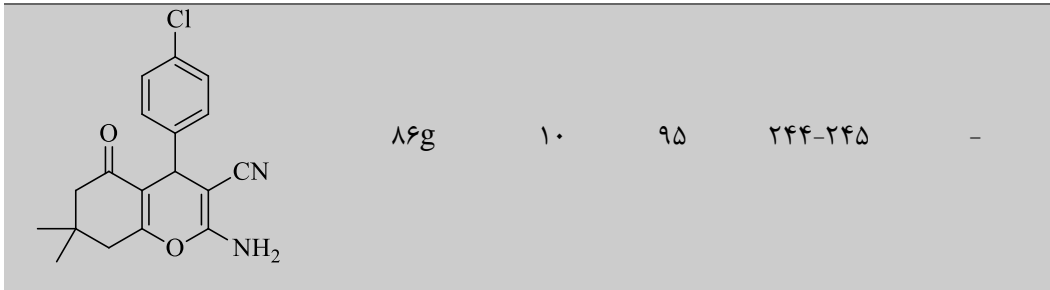
با توجه به جدول ۲-۱۲، شرایط بهینه برای سنتز ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-فنیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶)، مقدار ۰/۱ gr کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (۷۴) به ازای یک میلی مول از مواد اولیه در حلال آب و دمای ۶۰°C می باشد (طرح ۲-۲۱). در ادامه با استفاده از شرایط بهینه، مشتقات مختلفی از ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶)، سنتز و نتایج در جدول ۲-۱۳ جمع آوری شده است.



طرح ۲-۲۱: تهیه مشتقات تتراهیدروبنزو[b] پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄

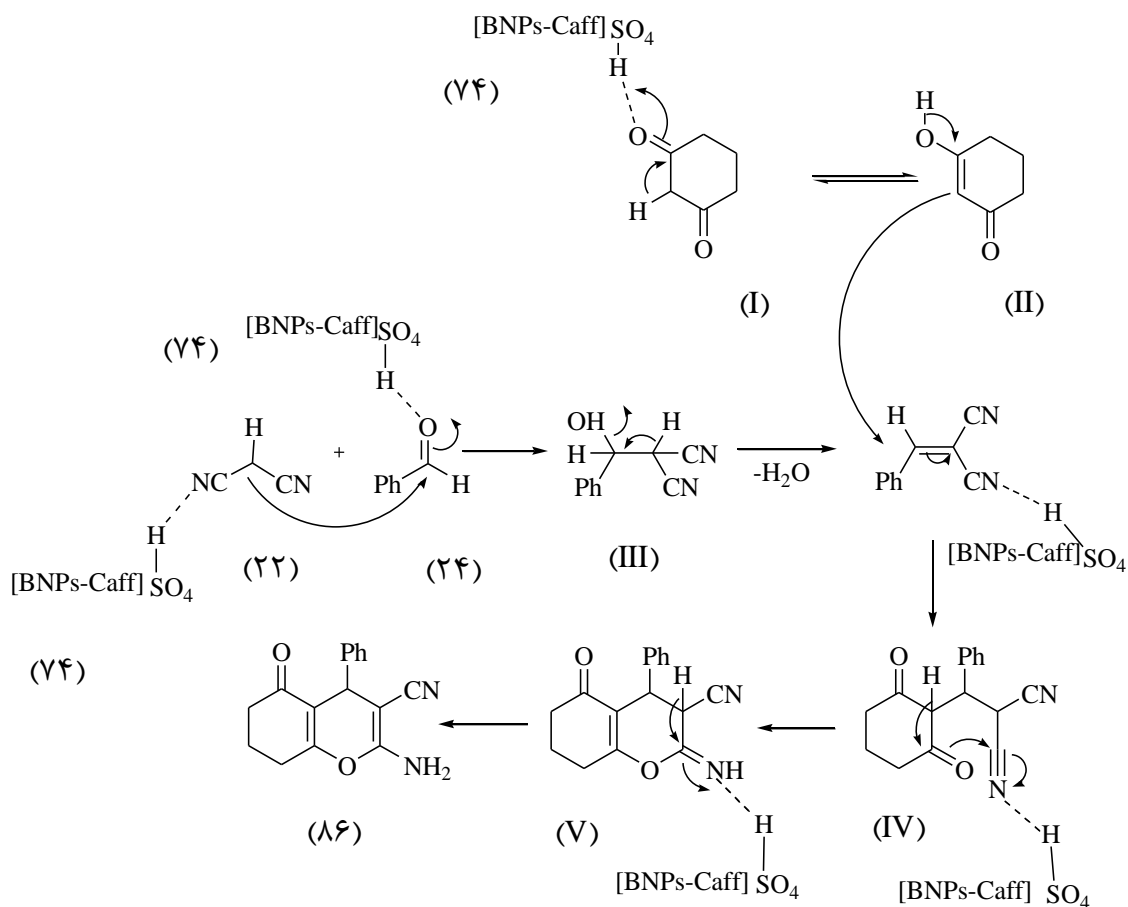
جدول ۲-۱۳: سنتز مشتقات مختلفی از تتراهیدروبنزو [b] پیران (۸۶)

نقطه ذوب مرجع	نقطه ذوب	بهره واکنش	زمان	ترکیب	ساختار
-	۱۸۷-۱۹۰	۹۶	۱۰	۸۶a	
-	۱۸۷-۱۹۰	۹۴	۱۵	۸۶b	
-	۱۸۰-۱۸۳	۹۲	۲۰	۸۶c	
-	۲۴۱-۲۴۳	۸۹	۱۵	۸۶d	
-	۲۴۰-۲۴۲	۹۸	۱۰	۸۶e	
-	۱۹۳-۱۹۵	۹۴	۳۰	۸۶f	



۳-۴-۲-۲ مکانیسم پیشنهادی

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش بدین صورت است که ابتدا واسطه آریلیدن مالونونیتریل (III) از تراکم نووناگل مالونونیتریل (۲۲) با بنزالدهید (۲۴) در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (۷۴) به وجود می‌آید. سپس در طی واکنش افزایش مایکل انولات ۱،۳-سیکلوهگزان دی‌اون (II) به واسطه (III)، حدواسط (IV) ایجاد شده که پس از حمله نوکلئوفیلی اکسیژن به گروه نیتریل، ابتدا تشکیل حلقه (V) و سپس تاتومریسم صورت می‌گیرد تا فرآورده ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶) سنتز گردد (طرح ۲-۲۲).



طرح ۲-۲: مکانیسم سنتز ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۸,۷,۶,۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄.

۲-۲-۴-۲-۴ بررسی شواهد طیفی مشتقات تتراهیدروبنزو[b]پیران

➤ ۲-آمینو-۳-اتوکسی کربونیل-۴-(۴-سیانوفنیل)-۵-اکسو-۴H-۶,۵,۷,۸-

تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶a)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۵ و طیف ۳-۴۶)، هیدروژن‌های گروه متیل اتوکسی به صورت یک پیک سه‌تایی در ۱/۰۶ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و با ثابت جفت شدن ۶/۹Hz مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه متیلن حلقه تتراهیدروبنزن به صورت سه دسته پیک چندتایی مجزا قابل مشاهده هستند. یک دسته پیک در ناحیه ۱/۸۰-۲/۰۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، یک پیک چندتایی در ناحیه ۲/۲۴-۲/۲۹ ppm

با سطح زیر پیک دو پروتون و نیز یک پیک سه‌تایی در $2/48-2/53$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های گروه متیلن اتوکسی به صورت یک پیک چهارتایی در $3/91-3/98$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در $4/68$ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. همچنین هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک پهن یکتایی در $6/19$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون، هیدروژن‌های حلقه آروماتیک به صورت دو دسته پیک در ناحیه آروماتیک مشاهده می‌شوند. یک پیک دوتایی در $7/30-7/33$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن $8/1$ Hz و یک پیک دوتایی در $7/42-7/45$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن $8/4$ Hz قابل مشاهده می‌باشد.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۷) پیک‌های مربوط به کربن در $14/2$ ، $20/1$ ، $26/9$ ، $34/4$ ، $36/7$ ، $59/8$ ، $79/4$ ، $109/8$ ، $116/9$ ، $119/2$ ، $129/2$ ، $131/7$ ، $151/5$ ، $158/3$ ، $163/5$ (C=O استری) و $168/6$ (C=O) ppm ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ ۲-آمینو-۳-اتوکسی کربونیل-۴- (۳-هیدروکسی-۴-متوکسی فنیل)-۵-اکسو-

۴H-۵،۷،۶،۸-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶b)

در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۴-۴۸)، هیدروژن‌های متیل مربوط به گروه اتوکسی به صورت یک پیک سه‌تایی در ناحیه $1/17-1/22$ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون و با ثابت جفت شدن $7/2$ Hz مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های حلقه تتراهیدروبنزن به صورت سه دسته پیک مجزا ظاهر شده‌اند. یک گروه متیلن به صورت نواری پنج‌تایی در ناحیه $1/93-2/07$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و گروه دیگر متیلن به صورت نواری سه‌تایی در ناحیه $2/32-2/38$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های گروه متیلن سوم از حلقه تتراهیدروبنزن به شکل نواری سه‌تایی در $2/52-2/59$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه متوکسی به صورت نواری یکتایی در $3/83$ ppm با سطح زیر پیک

سه پروتون و هیدروژن‌های گروه متیلن به صورت یک پیک چهارتایی در $4/10-4/01$ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ppm $4/67$ با سطح زیر پیک یک پروتون، هیدروژن گروه OH به صورت یک پیک یکتایی در ppm $5/60$ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های گروه NH_2 به شکل نواری یکتایی در ppm $6/19$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. همچنین هیدروژن‌های حلقه آروماتیک به صورت سه دسته پیک مجزا قابل بررسی هستند. یک دسته پیک دوتایی با تغییر در ناحیه ppm $6/72-6/70$ با ثابت جفت شدن $8/1$ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون، یک دسته پیک دوتایی در ppm $6/80-6/79$ با سطح زیر پیک یک پروتون و دسته سوم از هیدروژن‌های حلقه آروماتیک به صورت دو پیک دوتایی با ثابت جفت شدن $8/4$ Hz در ناحیه ppm $6/88-6/84$ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

➤ ۲- آمینو-۳- اتوکسی کربونیل-۴- (۳- هیدروکسی-۴- متوکسی فنیل)-۷،۷- دی

متیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶c)

در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۴۹)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه دی‌متیل‌تتراهیدروبنزن به صورت دو پیک یکتایی در ناحیه ppm $1/00$ و $1/10$ هر کدام با سطح زیر پیک سه پروتون، هیدروژن‌های متیل گروه اتوکسی به صورت یک پیک سه‌تایی در ناحیه ppm $1/23-1/18$ با سطح زیر پیک سه پروتون و با ثابت جفت شدن $7/2$ Hz و هیدروژن‌های گروه متیلن حلقه دی‌متیل‌تتراهیدروبنزن به صورت یک پیک چهارتایی با ثابت جفت شدن $16/2$ Hz در ناحیه ppm $2/27-2/15$ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. دسته دیگری از هیدروژن‌های گروه متیلن حلقه دی‌متیل‌تتراهیدروبنزن به صورت یک پیک یکتایی در ppm $2/42$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های گروه متوکسی به صورت نواری یکتایی در ppm $3/82$ با سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های متیلن گروه اتوکسی به صورت یک پیک چهارتایی در ppm $4/12-4/01$ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ppm $4/64$ با سطح زیر پیک یک پروتون،

هیدروژن گروه OH به صورت پیک یکتایی در ppm ۵/۶۲ با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های گروه NH₂ به صورت پیک یکتایی در ppm ۶/۱۹ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. همچنین هیدروژن حلقه آروماتیک به صورت دو قله دوتایی با اختلاف تغییر مکان شیمیایی کم در ppm ۶/۶۹-۶/۷۲ با سطح زیر پیک یک پروتون و با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱، هیدروژن دیگر حلقه آروماتیک به صورت پیک دوتایی در ppm ۶/۷۹-۶/۸۰ با سطح زیر پیک یک پروتون و سومین هیدروژن حلقه‌ی آروماتیک به صورت نواری دوتایی و با ثابت جفت شدن Hz ۸/۱ در ppm ۶/۸۵-۶/۸۱ با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده می‌باشد.

در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۰)، تعداد ۲۱ پیک در نواحی ۱۴/۲، ۲۷/۶، ۲۹/۰۱، ۳۲/۲، ۳۳/۱، ۴۰/۶، ۵۰/۷، ۵۵/۸، ۵۹/۶، ۸۰/۸، ۱۰۹/۹، ۱۱۴/۱، ۱۱۶/۸، ۱۲۰/۱، ۱۳۹/۲، ۱۴۴/۸، ۱۴۵/۰۹، ۱۵۸/۳، ۱۶۱/۳، (C=O استری) ۱۶۹/۱ و ppm (C=O) ۱۹۶/۵ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، هم‌خوانی دارد.

➤ ۲-آمینو-۳-اتوکسی کربونیل-۴-(۲،۶-دی کلروفنیل)-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو-

۴H-۵،۶،۷،۸-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶d)

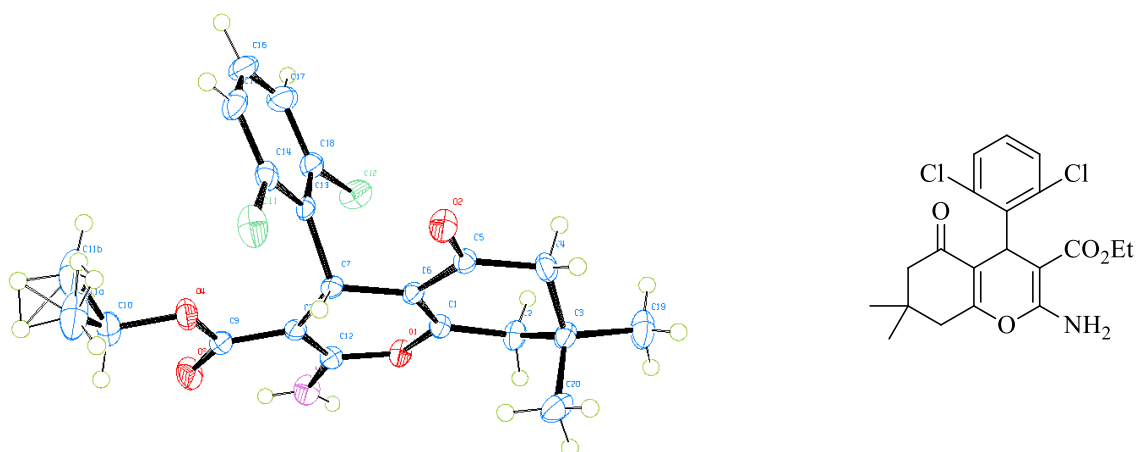
در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۱)، هیدروژن‌های گروه متیل حلقه دی متیل تتراهیدروبنزن به صورت دو پیک یکتایی در ppm ۰/۷۲ و ppm ۰/۸۲ با سطح زیر پیک سه پروتون برای هر گروه متیل مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های متیل مربوط به گروه اتوکسی به صورت سه تایی در ناحیه ppm ۰/۹۱-۰/۹۵ با ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ و سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های متیلن مربوط به حلقه دی‌متیل تتراهیدروبنزن به صورت دو دسته پیک سه تایی در ناحیه ppm ۲/۳۲-۲/۳۷ با ثابت جفت شدن Hz ۶/۳ و نیز در ناحیه ppm ۲/۵۲-۲/۵۷ با سطح زیر پیک دو پروتون برای هر دو دسته قابل مشاهده است. هیدروژن‌های متیلن گروه اتوکسی به صورت یک دسته پیک چهارتایی در ناحیه ppm ۴/۰۷-۴/۰۱ و هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ppm ۵/۵۴ با سطح زیر پیک

یک پروتون دیده می‌شود. همچنین پروتون‌های گروه NH₂ به صورت یک پیک یکتایی در ۶/۳۵ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود.

هیدروژن‌های حلقه آروماتیک به صورت سه دسته پیک مجزا قابل بررسی هستند. اولین هیدروژن در ناحیه ۶/۹۵-۷/۰۱ ppm با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. دسته دوم از نواری‌های ناحیه آروماتیک به صورت یک پیک دوتایی در ناحیه ۷/۱۳-۷/۱۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و آخرین هیدروژن حلقه آروماتیک به صورت نواری دوتایی در ناحیه ppm ۷/۲۹-۷/۳۳ با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

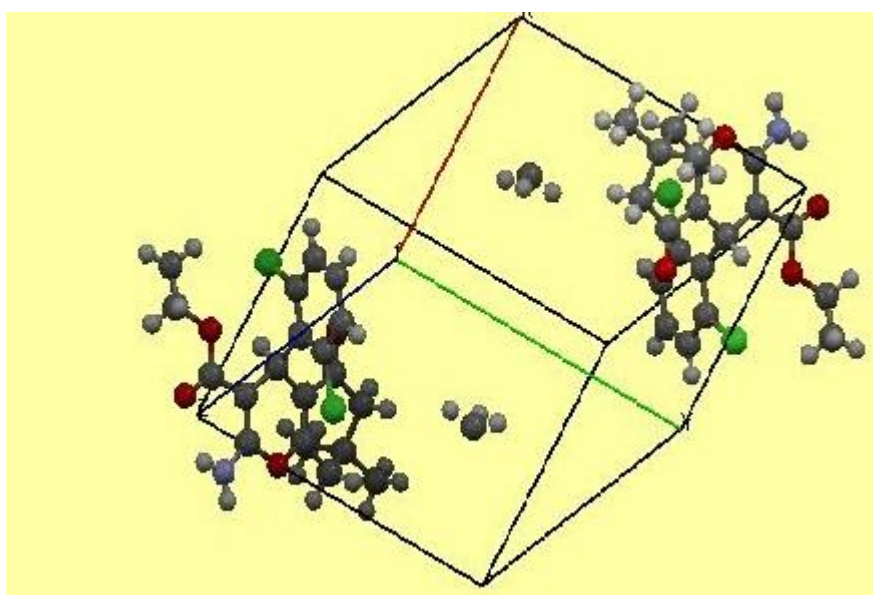
در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۲)، تعداد ۲۰ پیک در نواحی ۱۱۲/۹۳، ۷۴/۲۲، ۵۹/۰۱، ۳۷/۰۷، ۳۱/۶۳، ۲۶/۹۳، ۲۰/۳۸، ۱۴/۴۹، ۱۱/۵۸، ۱۱/۲۹، ۱۲۸/۲۹، ۱۲۸/۵۸، ۱۳۰/۱۵، ۱۳۴/۴۷، ۱۳۸/۲۵، ۱۳۸/۷۱، ۱۶۰/۲۱، ۱۶۵/۲۸، (C=O استری)، ۱۶۸/۶۴ و ۱۹۶/۲۹ (C=O) ppm ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، همخوانی دارد.

بلور تهیه شده از این ترکیب با استفاده از تکنیک پراش پرتو ایکس مورد بررسی قرار گرفت و ساختار شکل ۲-۲۰ برای آن به دست آمد که تایید کننده درستی ساختار سنتز شده می‌باشد.



شکل ۲-۲۰: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-اتوکسی کربونیل-۴-(۶،۲-دی کلروفنیل)-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران.

ساختار این ترکیب در دمای ۲۹۶ کلوین با استفاده از پراش اشعه X از تک بلور بررسی شد. این ترکیب در سیستم بلوری تری کلینیک با گروه فضایی P-1 و Z معادل ۲ بلور می شود (شکل ۲-۲۱). ابعاد و زاویه های سلول واحد این بلور به ترتیب $a = 8.890(5) \text{ \AA}$ ، $b = 10.574(6) \text{ \AA}$ ، $c = 11.423(7) \text{ \AA}$ و $\alpha = 111.368(17)^\circ$ ، $\beta = 107.173(18)^\circ$ ، $\gamma = 90.263(18)^\circ$ درجه گرادیان می باشد. داده های بلور شناسی این ترکیب با استفاده از روش SHELXL-97 بررسی گردید و $R1 = 0.0770$ و $WR2 = 0.2269$ به دست آمد.



شکل ۲-۲۱: ساختار سلول واحد ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-توکسی کربونیل-۴-(۲-دی کلروفنیل)-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو-۴H-تتراهیدروبنزو[b]پیران. ۸،۷،۶،۵

➤ ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲-دی کلروفنیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵

تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶e)

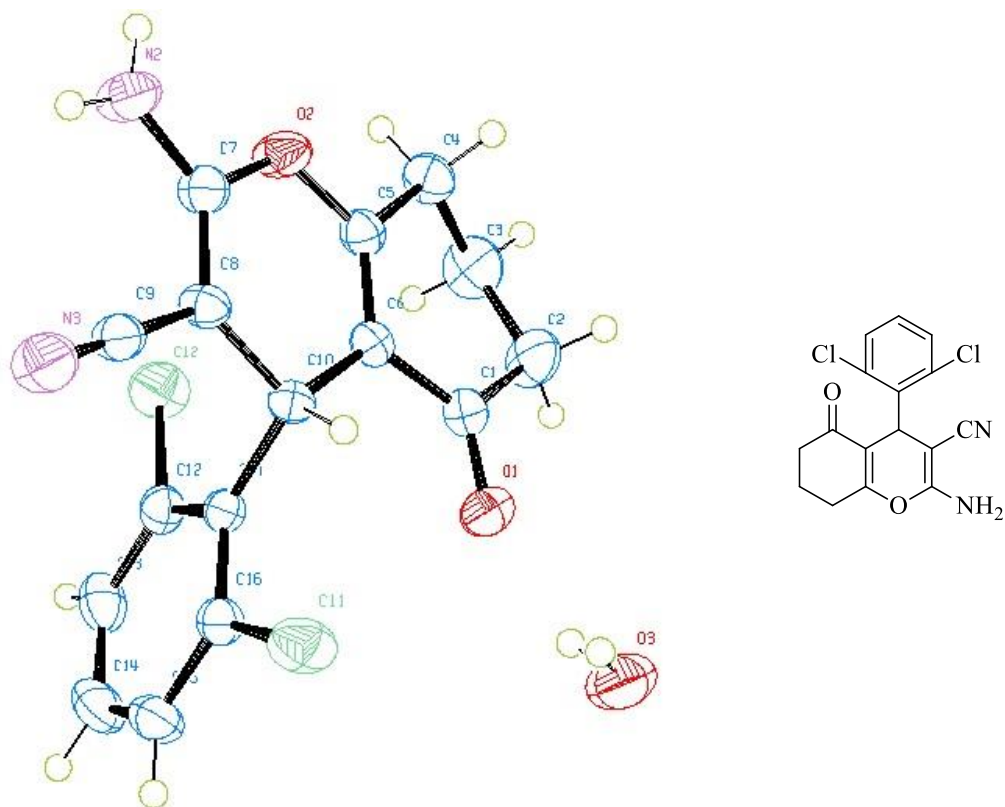
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۳ و طیف ۳-۵۴)، هیدروژن های متیلن حلقه تتراهیدروبنزن به صورت سه دسته مجزا ظاهر شده اند. اولین دسته از این هیدروژن ها به صورت یک پیک چندتایی در $1.83-2.01 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون، دسته بعدی به صورت یک پیک چندتایی در $2.16-2.35 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون و گروه

آخر از این هیدروژن‌ها به صورت یک پیک سه‌تایی در ۲/۵۸-۲/۵۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود. پروتون حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ۵/۲۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های گروه NH₂ به صورت پیک یکتایی در ۷/۱۳ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند.

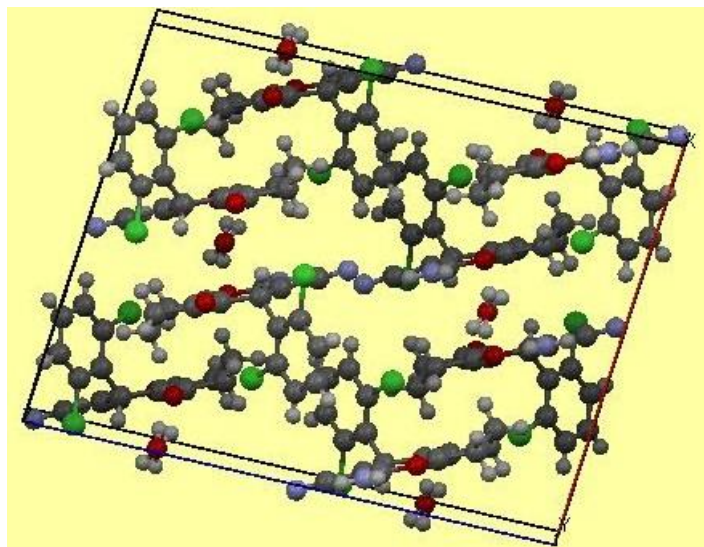
هیدروژن‌های حلقه آروماتیک به صورت سه دسته پیک مجزا قابل بررسی هستند. اولین هیدروژن در ناحیه ۷/۲۱-۷/۲۷ ppm به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. دسته دوم از نوارهای ناحیه آروماتیک به صورت یک پیک دوتایی در ناحیه ppm ۷/۳۳-۷/۳۶ با سطح زیر پیک یک پروتون و با ثابت جفت شدن ۷/۵ Hz و آخرین هیدروژن حلقه آروماتیک به صورت نواری دوتایی در ناحیه ppm ۷/۴۴-۷/۴۷ با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۵)، تعداد ۱۶ قله در نواحی ۲۰/۳، ۲۶/۹، ۳۲/۷، ۳۶/۷، ۵۳/۹، ۱۱۱/۴، ۱۱۹/۴، ۱۲۸/۹، ۱۲۹/۳، ۱۳۰/۷، ۱۳۴/۷، ۱۳۶/۲، ۱۳۶/۸، ۱۵۹/۶، ۱۶۶/۰ و ppm (C=O) ۱۹۶/۲ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً هم‌خوانی دارد.

بلور تهیه شده از این ترکیب با استفاده از تکنیک پراش پرتو ایکس مورد بررسی قرار گرفت و ساختار شکل ۲-۲۲ برای آن به دست آمد که تایید کننده درستی ساختار سنتز شده می‌باشد.



شکل ۲۲-۲: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲-دی کلروفنیل)-۵-اکسو-۶H-۸-تتراهیدروبنزو[b]پیران. این ساختار این ترکیب در دمای ۲۹۶ کلوین با استفاده از پراش اشعه X از تک بلور بررسی شد. این ترکیب در سیستم بلوری مونوکلینیک با گروه فضایی C_2/c و Z معادل ۴ بلور می‌شود (شکل ۲۳-۲). ابعاد و زاویه‌های سلول واحد این بلور به ترتیب A° $a=15/338$ (۲) A° ، $b=9/7463$ (۱۴) A° و $c=19/966$ (۳) و $\alpha=90/00$ ، $\beta=95/022$ (۴) و $\gamma=90/00$ درجه گرادیان می‌باشد. داده‌های بلور شناسی این ترکیب با استفاده از روش SHELXL-97 بررسی گردید و $R1=0/0577$ و $wR2=0/1350$ به دست آمد.



شکل ۲-۲۳: ساختار سلول واحد ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۶-دی کلرو فنیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران.

➤ ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۳،۴-تری متوکسی فنیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-

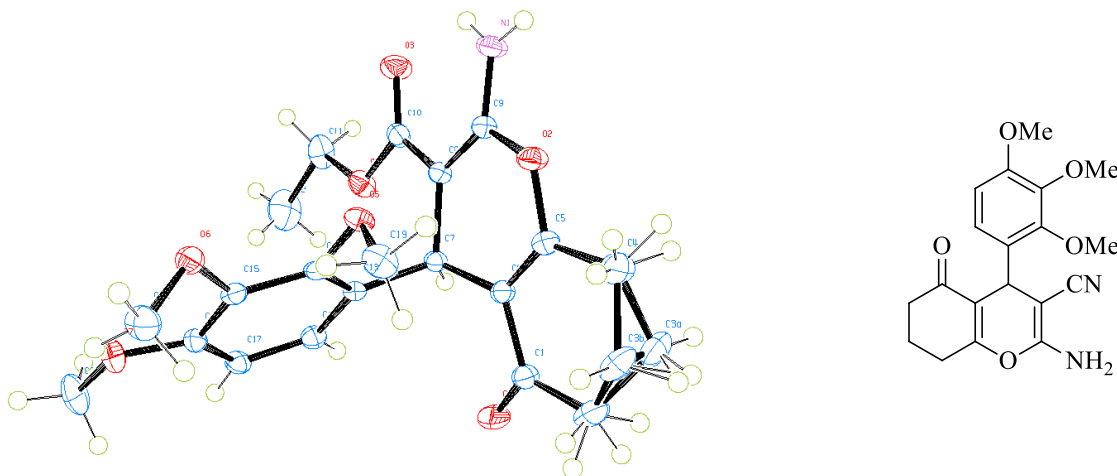
تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶f)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۶)، هیدروژن‌های گروه متیلن حلقه تتراهیدروبنزن به صورت سه دسته چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه ppm ۱/۹۷-۱/۸۸، در ناحیه ppm ۲/۳۰-۲/۲۲ و در ناحیه ppm ۲/۶۲-۲/۵۹ ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متوکسی به صورت سه دسته پیک یکتایی در ppm ۳/۷۴ و ppm ۳/۷۹ و ppm ۳/۸۵ هر کدام با سطح زیر پیک سه پروتون و پروتون حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ppm ۴/۴۰ با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده می‌باشد. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت دو دسته پیک دوتایی در ppm ۶/۷۰-۶/۶۷ و در ppm ۶/۷۴-۶/۷۱ با سطح زیر پیک دو پروتون و هیدروژن‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در ppm ۶/۸۷ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شود.

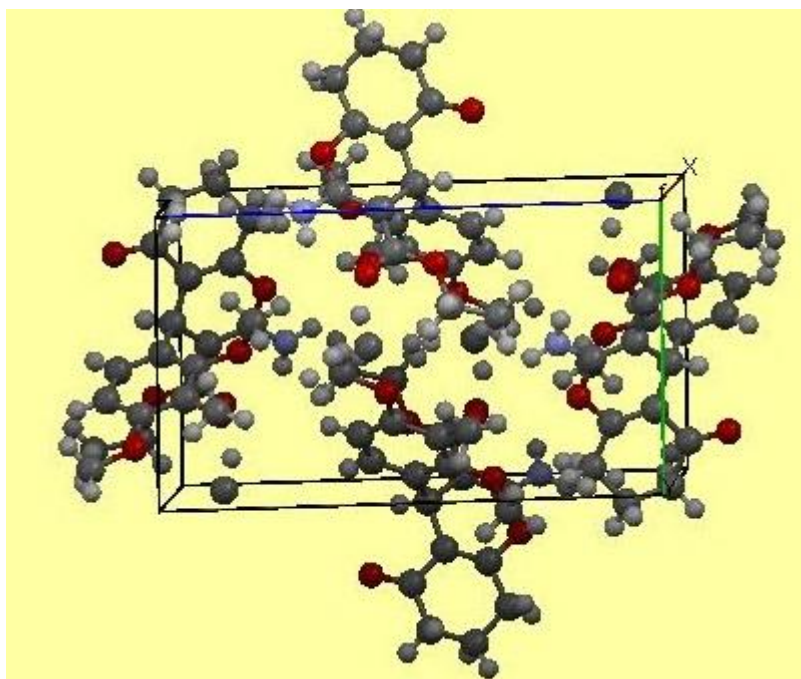
در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۷)، تعداد ۱۹ پیک در نواحی ۲۰/۳، ۲۶/۹، ۳۰/۵، ۳۶/۸، ۵۶/۱، ۵۸/۵، ۶۰/۶، ۶۱/۱، ۱۰۸/۱، ۱۱۴/۱، ۱۲۰/۴،

با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد. 123.4 ، 130.6 ، 141.8 ، 151.5 ، 152.5 ، 159.1 ، 164.9 و 196.2 (C=O) ppm ظاهر شده است که

بلور تهیه شده از این ترکیب با استفاده از تکنیک پراش پرتو ایکس مورد بررسی قرار گرفت و ساختار شکل ۲-۲۴ برای آن به دست آمد که تایید کننده درستی ساختار سنتز شده می‌باشد.



شکل ۲-۲۴: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲،۳،۴-تری متوکسی فنیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران. ساختار این ترکیب در دمای ۲۹۶ کلوین با استفاده از پراش اشعه X از تک بلور بررسی شد. این ترکیب در سیستم بلوری مونوکلینیک با گروه فضایی $P 2_1/c$ و Z معادل ۴ بلور می‌شود (شکل ۲-۲۵). ابعاد و زاویه‌های سلول واحد این بلور به ترتیب $a = 15/2447$ (۱۰) \AA ، $b = 8/6283$ (۶) \AA ، $c = 16/0062$ (۱۱) و $\alpha = 90/00$ ، $\beta = 114/951$ (۲)، $\gamma = 90/00$ درجه گرادبان می‌باشد. داده‌های بلور شناسی این ترکیب با استفاده از روش SHELXL-97 بررسی گردید و $R1 = 0/0467$ و $R = 0/1169$ به دست آمد.



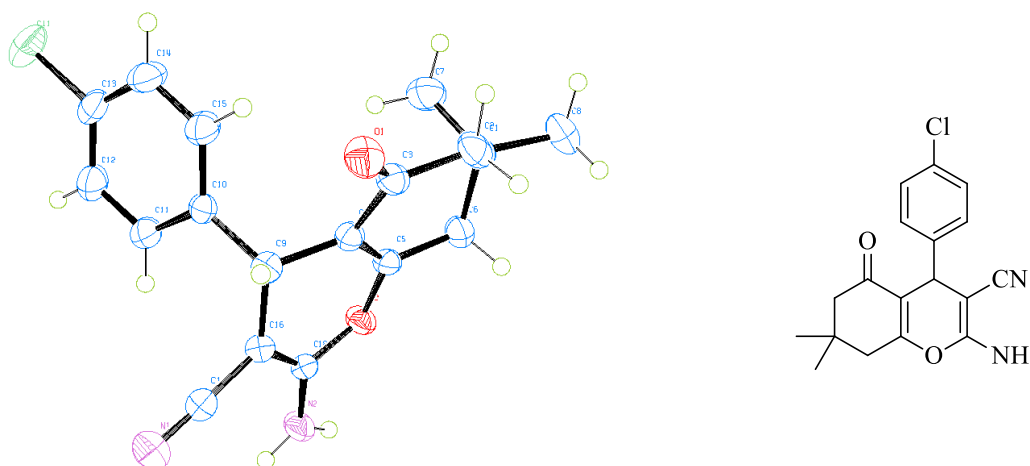
شکل ۲-۲۵: ساختار سلول واحد ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(تری متوکسی فنیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران.

➤ ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(کلرو فنیل)-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-

تتراهیدروبنزو[b]پیران (۸۶g)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۸)، پروتون‌های گروه متیل به صورت دو پیک یکتایی در ۰/۹۵ ppm و ۱/۰۷ ppm هر کدام با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های گروه متیلن به صورت دو پیک دوتایی ظاهر شده‌اند. پیک اول در ناحیه ppm ۲/۰۸-۲/۱۳ با ثابت جفت شدن ۱۶/۲ Hz و پیک دوم در ناحیه ppm ۲/۲۳-۲/۲۹ همگی با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن حلقه پیران به صورت یک پیک یکتایی در ۴/۱۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و پروتون‌های گروه NH_2 به صورت یک پیک یکتایی در ۷/۰۹ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت دو پیک چندتایی به ترتیب در ۷/۱۰-۷/۱۵ ppm و در ۷/۴۷-۷/۵۱ ppm هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون قابل مشاهده است.

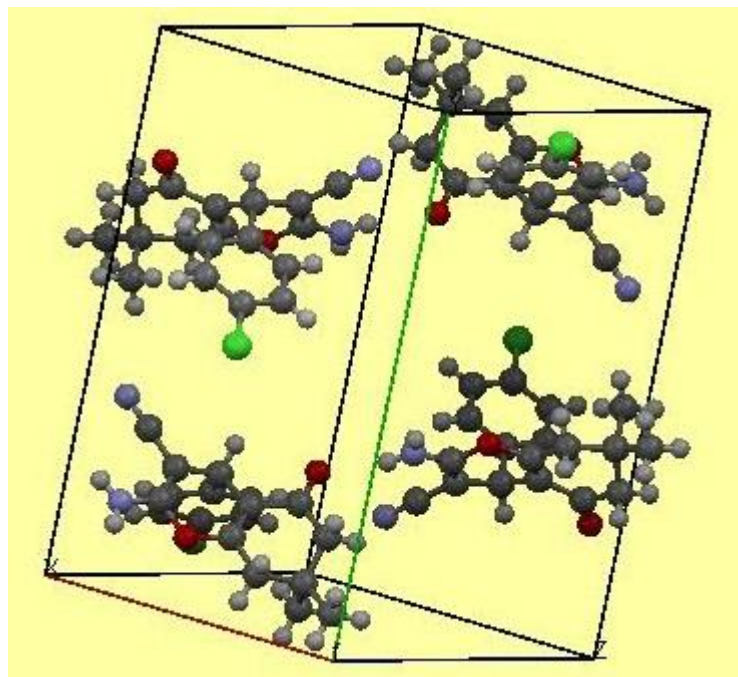
در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۵۹)، تعداد ۱۶ پیک در نواحی ۲۷/۳، ۲۸/۷، ۳۲/۲، ۳۵/۶، ۵۰/۴، ۵۸/۱، ۷۹/۶، ۱۱۲/۷، ۱۲۰/۰۳، ۱۲۰/۰۹، ۱۳۰/۰، ۱۳۱/۶، ۱۴۴/۶، ۱۵۸/۹، ۱۶۳/۱ و ۱۹۶/۱ (C=O) ppm ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد. بلور تهیه شده از این ترکیب با استفاده از تکنیک پراش پرتو ایکس مورد بررسی قرار گرفت و ساختار شکل ۲-۲۶ برای آن به دست آمد که تایید کننده درستی ساختار سنتز شده می‌باشد.



شکل ۲-۲۶: ساختار ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۴-کلروفنیل)-۷،۷-دی‌متیل-۵-اکسو-۴-ا-۸،۷،۶-

تتراهیدروبنزو[*b*]پیران.

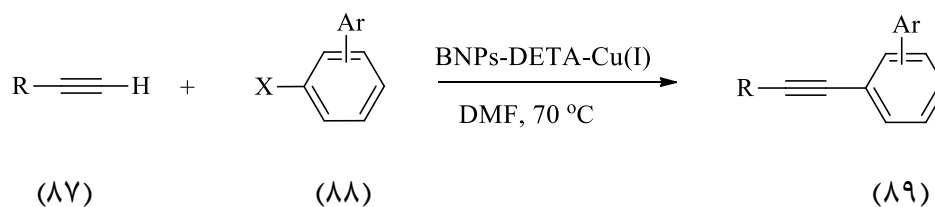
ساختار این ترکیب در دمای ۲۹۶ کلوین با استفاده از پراش اشعه X از تک بلور بررسی شد. این ترکیب در سیستم بلوری مونوکلینیک با گروه فضایی $P 2_1/n$ و Z معادل ۴ بلور می‌شود (شکل ۲-۲۷). ابعاد و زاویه‌های سلول واحد این بلور به ترتیب $a = 9/4091$ (۸) \AA ، $b = 16/7411$ (۱۱) \AA و $c = 10/8787$ (۱۱) \AA و $\alpha = 90/00$ ، $\beta = 112/117$ (۱۰)، $\gamma = 90/00$ درجه گرادیان می‌باشد. داده‌های بلور شناسی این ترکیب با استفاده از روش SHELXL-97 بررسی گردید و $R1 = 0/0517$ و $wR2 = 0/1167$ به دست آمد.



شکل ۲-۲۷: ساختار سلول واحد ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۴-کلروفنیل)-۷،۷-دی‌متیل-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵-تتراهیدروبنزو[b]پیران.

۲-۲-۵ انجام واکنش سونوگاشیرا بوسیله کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین

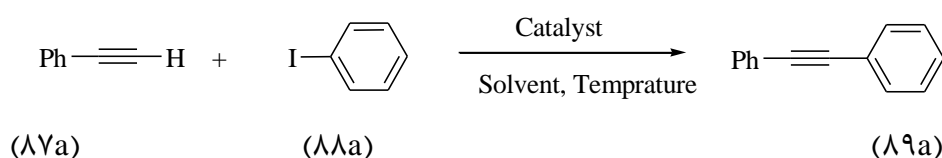
پس از سنتز BNPs-DETA-Cu(I)، به منظور بررسی کارایی کاتالیزگر، واکنش سونوگاشیرا بین آریل هالیدها (۸۷) با آلکین انتهایی (۸۸) در حضور کاتالیزگر مس نشانده شده بر روی نانو بوهمیت (۷۷) که با تولید فراورده‌ها استیلنی (۸۹) همراه است بررسی گردید (طرح ۲-۲۳) و بهره محصول‌ها با استفاده از دستگاه GC بررسی شده است.



طرح ۲-۲۳: واکنش سونوگاشیرا در حضور کاتالیزگر مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت.

۲-۲-۵-۱ بهینه کردن شرایط واکنش

برای به دست آوردن شرایط بهینه واکنش سونوگاشیرا، یدوبنزن (۸۸a) با فنیل استیلن (۸۷a) با استفاده از مقدار متفاوتی از BNPs-DETA-Cu(I) در بازها و حلال‌های مختلف در شرایط دمایی گوناگون واکنش داده شد و ترکیب ۱ و ۲-دی فنیل استیلن حاصل گردید که مطابق با داده‌های جدول ۲-۱۴ واکنش در دمای ۷۰ درجه سلسیوس و مقدار ۵ مول درصد کاتالیزگر در حلال DMF و حضور باز تری‌اتیل‌آمین دارای بیشترین بهره می‌باشد.



طرح ۲-۲۴: واکنش مدل برای بررسی شرایط بهینه واکنش سونوگاشیرا با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)

جدول ۲-۱۴: بررسی شرایط واکنش سونوگاشیرا فنیل استیلن و یدوبنزن با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)

ردیف	حلال	باز	کاتالیزگر (mol%)	دما (°C)	بهره فرآورده (GC) %
۱	DMF	Et ₃ N	۵	r.t	Trace
۲	DMF	Et ₃ N	۵	۵۰	۴۰
۳	DMF	Et₃N	۵	۷۰	۹۵
۴	DMF	Et ₃ N	۵	۹۰	۹۵
۵	DMF	Et ₃ N	۲	۷۰	۴۵
۶	DMF	Et ₃ N	۱۰	۷۰	۹۵
۷	CH ₃ CN	Et ₃ N	۵	۷۰	۲۰
۸	THF	Et ₃ N	۵	۷۰	۳۵
۹	EtOH	Et ₃ N	۵	۷۰	۴۰
۱۰	1,4-Dioxane	Et ₃ N	۵	۷۰	۳۰
۱۱	-----	Et ₃ N	۵	۷۰	۲۵

۱۲	DMF	DIPEA	۵	۷۰	۸۰
۱۳	DMF	Pyrrolidine	۵	۷۰	۸۵
۱۴	DMF	Pyridine	۵	۷۰	۸۳
۱۵	DMF	Piperidine	۵	۷۰	۶۵
۱۶	DMF	Cs ₂ CO ₃	۵	۷۰	۷۳
۱۷	DMF	K ₂ CO ₃	۵	۷۰	۶۸
۱۸	DMF	Na ₂ CO ₃	۵	۷۰	۵۵
۱۹	DMF	KOH	۵	۷۰	۳۵

۲-۵-۲-۲ سنتز مشتقات

پس از مشخص کردن نوع باز، حلال، دمای مناسب و مقدار بهینه کاتالیزگر، تعدادی از ترکیبات استیلنی با آریل یدیدها، آریل برمیدها و آریل کلریدهای مختلف در شرایط بهینه وارد واکنش گردید که نتایج آن در جدول ۲-۱۵ آورده شده است.

جدول ۲-۱۵: سنتز مشتقات استیلنی آریل هالیدها و آلکین‌های انتهایی با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)

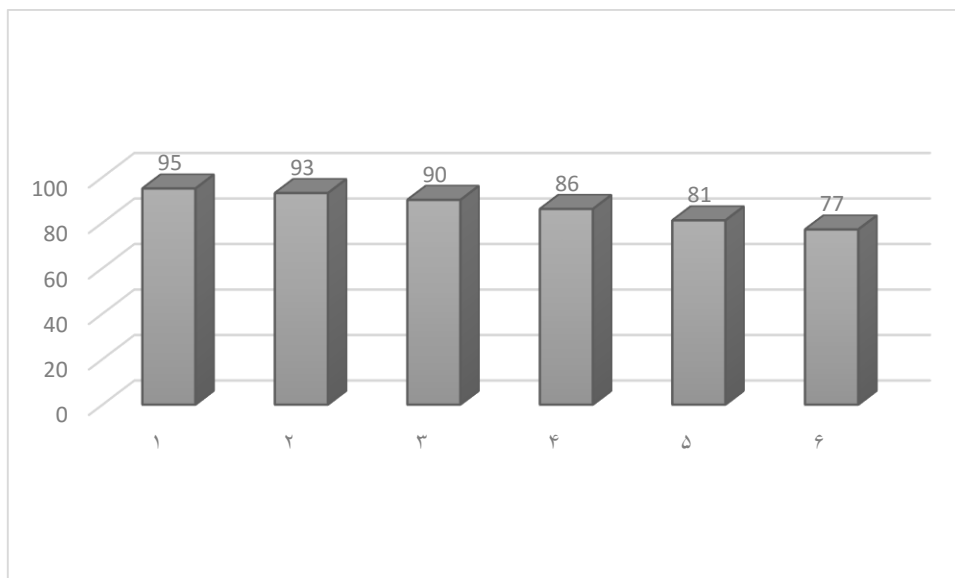
ردیف	R	Ar	X	بهره (%)
۱	Ph	Ph	I	۹۵
۲	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	I	۹۴ (۹۷)
۳	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄ -	I	۹۶
۴	Ph	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	I	۹۲ (۹۰)
۵	Ph	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	I	۹۰
۶	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Ph	I	۸۵
۷	<i>n</i> -C ₄ H ₉	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	I	۸۸
۸	<i>n</i> -C ₄ H ₉	4-Cl-C ₆ H ₄ -	I	۸۶ (۸۲)
۹	<i>n</i> -C ₄ H ₉	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	I	۸۳
۱۰	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Ph	I	۹۰
۱۱	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	I	۹۲
۱۲	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-Cl-C ₆ H ₄ -	I	۸۷
۱۳	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	I	۸۵
۱۴	CH ₂ OH	Ph	I	۸۷
۱۵	CH ₂ OH	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	I	۹۰ (۸۷)
۱۶	CH ₂ OH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	I	۸۵

۱۷	Ph	Ph	Br	۸۰
۱۸	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	۸۸(۸۵)
۱۹	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄ -	Br	۹۰
۲۰	Ph	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Br	۸۲
۲۱	Ph	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	Br	۸۵
۲۲	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Ph	Br	۸۸
۲۳	<i>n</i> -C ₄ H ₉	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	۹۳(۹۱)
۲۴	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Ph	Br	۹۰
۲۵	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	۹۵(۹۲)
۲۶	CH ₂ OH	Ph	Br	۸۲
۲۷	CH ₂ OH	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	۸۹
۲۸	CH ₂ OH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Br	۸۰
۲۹	Ph	Ph	Cl	۳۵
۳۰	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	۴۰

همان‌طور که در جدول ۲-۱۵ مشاهده می‌شود، واکنش سونوگاشیرا برای برخی از آلکین‌های انتهایی آروماتیک و آلیفاتیک و همچنین تعداد زیادی از آریل هالیدهای دارای گروه‌های دهنده و کشنده و همچنین برای سه نوع هالید ید، برم و کلر انجام شد و نتایج نشان می‌دهد استفاده از آریل کلریدها دارای کمترین بهره (ردیف ۲۹-۳۰ جدول ۲-۱۵) و آریل یدیدهای دارای گروه الکترون‌کشنده بیشترین بهره را دارا می‌باشند (ردیف ۲-۳ جدول ۲-۱۵).

۲-۲-۵-۳ باز یافت کاتالیزگر

به منظور بررسی فعالیت کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) پس از بازیافت، این ترکیب با حلال دی‌متیل‌فرمامید سانتریفیوژ شده و از سایر مواد موجود در محیط واکنش جدا شد. سپس به مدت ۶ ساعت در آون خشک و دوباره در محیط واکنش قرار داده شد. همان‌طور که در شکل ۲-۲۸ مشاهده می‌شود، کاهش میزان فعالیت کاتالیزگر تا ۶ بار تکرار واکنش قابل قبول می‌باشد.



شکل ۲-۲۸: نمودار بهره واکنش پس از بازیابی کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I).

۲-۲-۶ سنتز مشتقات E-۳-(آریل)-۲-(H۱-تترازول ۵-ایل) آکریلونیتریل

برای بررسی بیشتر کارایی کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I) و استفاده از آن در واکنش‌های چندجزیی و با توجه به اهمیت سنتز ترکیبات هتروسیکل بویژه ترکیباتی با تعداد نیتروژن زیاد، تهیه تترازول‌ها با دو روش استفاده از کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I) و روش سنتز در محیط آب مغناطیس شده^۱، صورت گرفت و نتایج با یکدیگر مقایسه گردید.

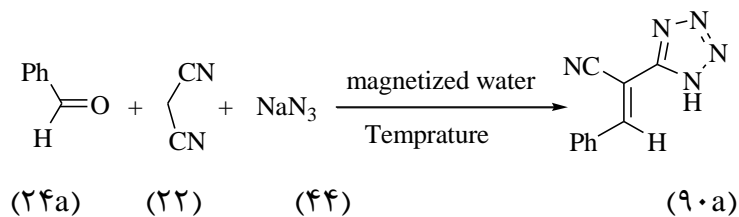
این ترکیبات با روش‌های گوناگونی سنتز شده‌اند. اما مهمترین این روش‌ها استفاده از فلزات حد واسط به عنوان کاتالیزگر و نیز انجام واکنش در محیط‌های آبی بدون استفاده از کاتالیزگر بوده است. سنتز این ترکیبات با دو روش متفاوت بطور مقایسه‌ای انجام شد که شرایط بهینه آنها در جدول ۲-۱۶ و جدول ۲-۱۷ قابل مشاهده است.

۲-۲-۶-۱ بهینه کردن شرایط واکنش

در یک لوله آزمایش، مالونونیتریل (۲۲)، بنزالدهید (۲۴a) و سدیم آزید (۴۴) در حضور حلال آب مغناطیس شده بر روی همزن مغناطیسی قرار گرفت (طرح ۲-۲۵). بر اساس شرایط بهینه واکنش در دمای ۴۰ درجه سلسیوس و با آبی که بوسیله دستگاه مغناطیس کننده آب به مدت ۵ دقیقه در

^۱ به ضمیمه دوم رجوع شود.

شرایط مغناطیسی شدن قرار گرفته است دارای بالاترین بهره می باشد (ردیف ۲ جدول ۲-۱۶). یکی از ویژگی های بارز این روش علاوه بر سادگی روش انجام، بهره بالا، خلوص بسیار زیاد فراورده ها و استفاده از حلال هایی است که سازگار با محیط زیست هستند، امکان انجام واکنش در مقادیر بالا بدون کاهش قابل ملاحظه بازده، وجود دارد. بطوری که واکنش با مقدار ماده اولیه ۵۰ میلی مول انجام شد و فرآورده با بهره بسیار خوب ۹۶ درصد خالص شد (ردیف ۶ جدول ۲-۱۶).

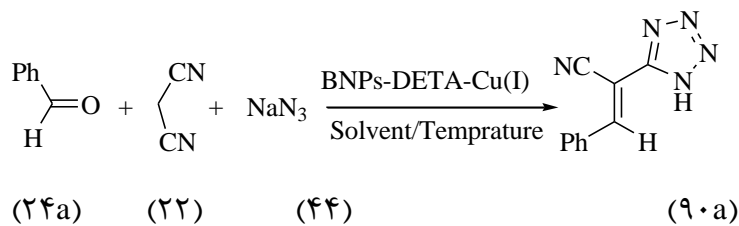


طرح ۲-۲۵: واکنش مدل برای تعیین شرایط بهینه سنتز تترازول با استفاده از آب مغناطیس شده

جدول ۲-۱۶: بررسی شرایط بهینه سنتز تترازول با استفاده از آب مغناطیس شده

ردیف	حلال	زمان مغناطیس (min)	دما (°C)	زمان واکنش (min)	بهره (%)
۱	آب مغناطیس شده	۲	۴۰	۶۰	۸۰
۲	آب مغناطیس شده	۵	۴۰	۱۵	۹۷
۳	آب مغناطیس شده	۱۰	۴۰	۱۵	۹۷
۴	آب مغناطیس شده	۵	۶۰	۱۵	۹۷
۵	آب مغناطیس شده	۵	۲۵	۱۲۰	۶۰
۶	آب مغناطیس شده	۵	۴۰	۱۵	۹۶
۷	آب دوبار تقطیر	---	۴۰	۱۲۰	۲۰

در روش دوم با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) (۷۷) و در حلال آب به عنوان حلال سازگار با محیط زیست شرایط انجام واکنش بهینه گردید (طرح ۲-۲۶). در یک بالن مالونونیتریل (۲۲)، بنزالدهید (۲۴a) و سدیم آزید (۴۴) در حلال آب ریخته شد و بر روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. همان طور که در جدول ۲-۱۷ می توان مشاهده کرد، شرایط بهینه زمانی است که حلال آب، دمای ۶۰ درجه سلسیوس و مقدار ۵ مول درصد از کاتالیزگر استفاده شود (ردیف ۶). واکنش بدون حضور کاتالیزگر در شرایط رفلاکس دارای ۲۴ درصد بهره می باشد (ردیف ۹).



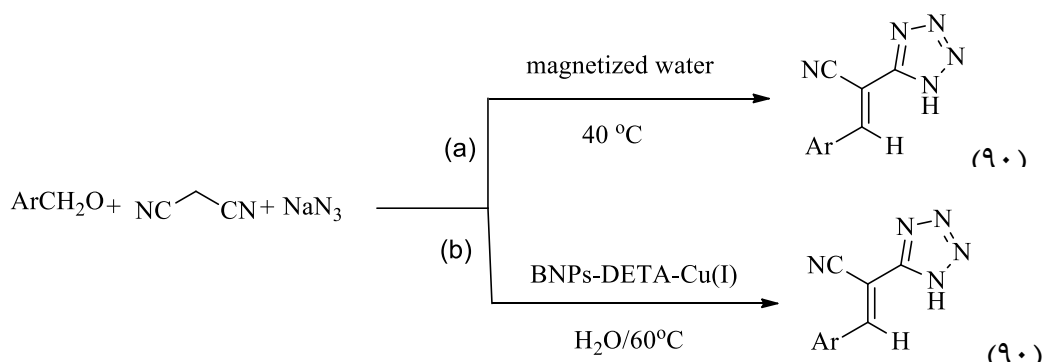
طرح ۲-۲۶: واکنش بهینه‌سازی سنتز تترازول با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)

جدول ۲-۱۷: بررسی شرایط بهینه سنتز تترازول با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)

ردیف	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره (%)
۱	۵	آب	Reflux	۱۲۰	۸۵
۲	۵	اتانول	Reflux	۱۲۰	۶۱
۳	۵	استونیتریل	Reflux	۱۲۰	۷۹
۴	۵	DMF	۸۰	۱۲۰	۴۳
۵	۵	تولوئن	۱۰۰	۱۲۰	۴۹
۶	۵	آب	۶۰	۷۰	۹۰
۷	۳	آب	۷۰	۷۰	۸۷
۸	۳	آب	Reflux	۷۰	۸۳
۹	-	آب	۶۰	۱۲۰	۲۴
۱۰	۳	Neat	۶۰	۳۶۰	۴۵

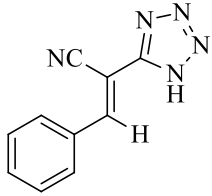
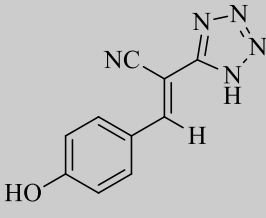
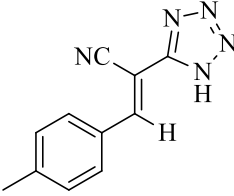
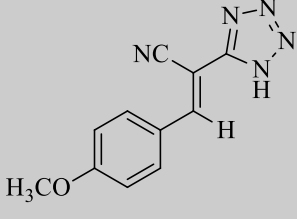
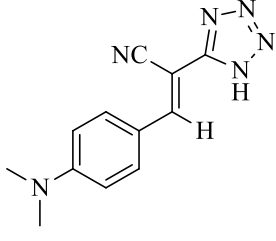
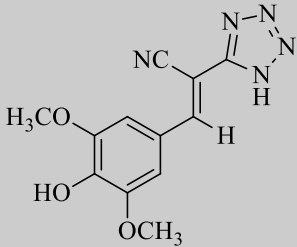
با توجه به شرایط به دست آمده با هر دو روش، سنتز مشتقاتی از تترازول انجام شد و در نهایت این

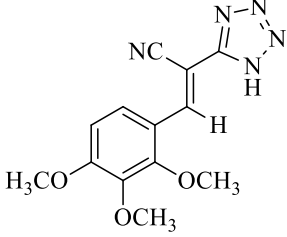
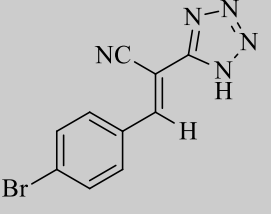
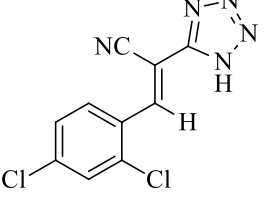
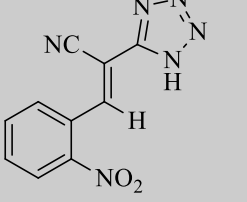
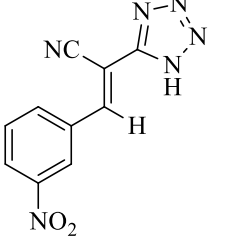
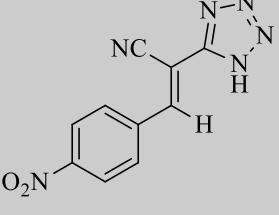
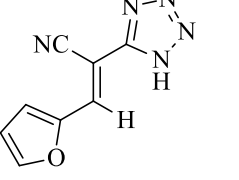
دو روش با یکدیگر مقایسه گردید (طرح ۲-۲۷).



طرح ۲-۲۷: سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده (a) و با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) (b)

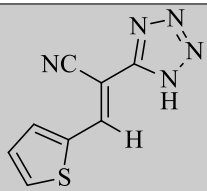
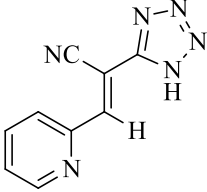
جدول ۱۸-۲: سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده (a) و با استفاده از کاتالیزگر BNP-DETA-Cu(I) (b)

ساختار	محصول	زمان (min)		بهره (%)		نقطه ذوب	نقطه ذوب مرجع	مرجع
		روش	روش	روش	روش			
		a	b	a	b			
	۹۰.a	۱۵	۷۰	۹۷	۹۰	۱۶۷-۱۱۶۸	۱۶۸-۱۷۰	۱۹
	۹۰.b	۱۵	۷۵	۹۵	۸۴	۱۵۹-۱۶۱	۱۵۹-۱۶۱	۱۹
	۹۰.c	۱۵	۶۵	۹۰	۹۰	۱۵۸-۱۵۹	-	
	۹۰.d	۲۰	۷۵	۹۳	۸۶	۱۵۰-۱۵۱	۱۵۳-۱۵۵	۱۹
	۹۰.e	۲۰	۸۵	۹۵	۹۲	۱۷۱-۱۷۲	-	
	۹۰.f	۲۰	۶۰	۹۰	۸۵	۱۵۷-۱۵۸	-	

	۹.g	۲۰	۶۵	۹۳	۸۳	۹۵-۹۶	-	
	۹.h	۱۰	۷۰	۹۷	۸۸	۱۶۰-۱۶۱	۱۶۵-۱۶۷	۱۹
	۹.i	۱۰	۵۵	۹۱	۹۰	۱۴۲-۱۴۳	-	
	۹.j	۱۰	۷۵	۹۳	۸۰	۱۳۲-۱۳۳	-	
	۹.k	۱۰	۷۵	۹۷	۸۲	۹۷-۹۸	-	
	۹.l	۱۰	۶۰	۹۸	۸۷	۱۶۳-۱۶۴	۱۶۷-۱۶۸	۱۹
	۹.m	۲۰	۱۲۰	۹۲	۷۳	۲۵۳-۲۵۴	-	

با توجه به نتایج جدول ۲-۱۸ استفاده از آب مغناطیس شده در سنتز این ترکیبات دارای بهره بیشتر

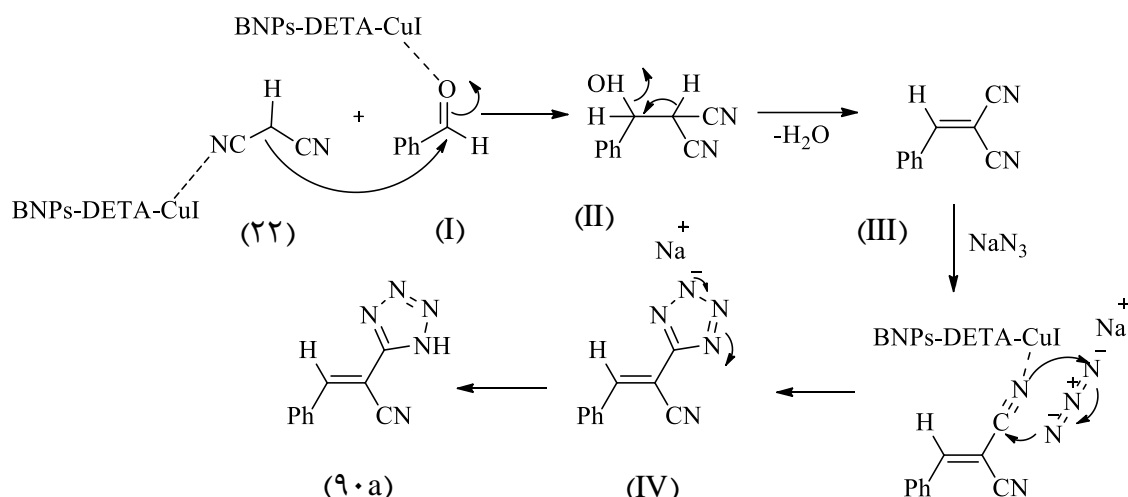
در زمان کوتاه‌تر می‌باشد. این نشان می‌دهد که استفاده از حلال آب مغناطیس شده به عنوان روشی

	۹۰.n	۲۰	۱۲۰	۹۴	۶۸	۸۵-۸۶	-	
	۹۰.۰	۲۵	۹۰	۹۰	۷۵	۱۸۵-۱۸۶	-	

نوین و بی نظیر در سنتز ترکیبات هتروسیکل می تواند مورد استفاده قرار گیرد. روشی سازگار با محیط زیست و بسیار مقرون به صرفه که نیازی به تهیه کاتالیزگر نداشته و با بهره بالا در زمانی کوتاه و در حلال فراوان و در دسترس آب قابل انجام است.

۲-۶-۲-۲ مکانسیم واکنش

همان طور که در طرح ۲-۲۸ مشاهده می شود، در حضور کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانو بوهمیت دارای گروه آمین (۷۷) ابتدا بنزآلدهید فعال شده (I) در اثر تشکیل کمپلکس بین اکسیژن کربونیلی بنزآلدهید (۲۴a) ایجاد می شود. تراکم نووناگل بین مالونونیتریل (۲۲) و بنزآلدهید فعال شده (I) فعال شده صورت می گیرد. حدواسط (II) با از دست دادن یک مولکول آب، آریلیدن مالونونیتریل (III) تشکیل می دهد. واکنش افزایشی حلقه زایی ۱-۳-دوقطبی بین سدیم آزید و گروه نیتریل حد واسط (IV) تشکیل می شود و در نهایت فرآورده (۹۰a) را ایجاد می کند.



طرح ۲-۲۸: مکانسیم پیشنهادی سنتز مشتقات تترازول با استفاده از کاتالیزگر مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت.

۳-۶-۲-۲ بررسی شواهد طیفی مشتقات تترازول

➤ (E)-۳-(۴-متیل فنیل)-۲-(H۱-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰c)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶۰ و طیف ۳-۶۱)، هیدروژن‌های گروه متیل به صورت یکتایی در $2/44 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده‌اند و هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت دوتایی در ناحیه $7/30-7/33 \text{ ppm}$ و $7/78-7/80 \text{ ppm}$ با ثابت جفت شدن $8/1 \text{ Hz}$ با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در $7/70 \text{ ppm}$ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶۲)، پیک‌های کربن در نواحی $22/0$ ، $81/2$ ، $112/8$ ، $114/0$ ، $128/4$ ، $130/4$ ، $130/9$ ، $146/4$ ، $159/7 \text{ ppm}$ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E)-۳-(N,N-دی‌متیل آمینوفنیل)-۲-(H۱-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰e)

(۹۰e)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶۳ و طیف ۳-۶۴)، هیدروژن‌های گروه‌های متیل به صورت یکتایی در ۳/۱۲ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون ظاهر شده‌اند و هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت دوتایی در ناحیه ۶/۶۷-۶/۶۴ ppm و ۷/۷۷-۷/۷۴ با ثابت جفت شدن ۹/۰ Hz با سطح زیر پیک هر کدام دو پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ۷/۳۹ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶۵)، پیک‌های کربن در نواحی ۴۰/۱، ۷۱/۶، ۱۱۱/۶، ۱۱۵/۰، ۱۱۶/۰، ۱۱۹/۲، ۱۳۳/۸، ۱۵۴/۲، ۱۵۸/۰ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E) ۳- (۳،۵-دی متیل-۴-هیدروکسی فنیل)-۲- (H۱-تترازول-۵-ایل)

اکریلونیتریل (۹۰f)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶۶ و طیف ۳-۶۷)، هیدروژن‌های گروه‌های متوکسی به صورت یکتایی در ۳/۹۱ ppm با سطح زیر پیک شش پروتون ظاهر شده‌اند. هیدروژن گروه هیدروکسی به صورت نواری پهن در ۶/۴۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون و هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت یکتایی در ۷/۱۹ ppm و ۷/۲۳ ppm سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ۷/۵۹ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۶۸)، پیک‌های کربن در نواحی ۵۶/۵، ۷۸/۴، ۱۰۸/۳، ۱۱۳/۶، ۱۱۴/۳، ۱۲۲/۷، ۱۴۱/۵، ۱۴۷/۳، ۱۵۹/۴ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E) ۳- (۲،۳،۴-تری متوکسی فنیل)-۲- (H۱-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰g)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۷۰ و طیف ۳-۷۱)، هیدروژن‌های گروه‌های متوکسی به صورت یکتایی در ۳/۸۴ ppm، ۳/۹۵ ppm و ۳/۹۸ ppm

با سطح زیر پیک سه پروتون برای هر گروه متوکسی ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت دوتایی در ppm ۶/۷۵-۶/۷۸ و به صورت سه‌تایی در ناحیه ppm ۸/۱۰-۸/۰۶ با ثابت جفت شدن Hz ۹/۳ با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ppm ۷/۲۴ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۷۲)، پیک‌های کربن در نواحی ppm ۵۶/۴، ۶۱/۰، ۶۲/۱، ۷۸/۷، ۱۰۷/۸، ۱۳۵/۵، ۱۱۴/۸، ۱۱۸/۲، ۱۲۴/۷، ۱۴۱/۷، ۱۵۳/۶، ۱۵۴/۵، ۱۵۹/۷ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E) -۳-(۲،۴-دی کلرو فنیل)-۲-(H۱-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰i)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۷۳ و طیف ۳-۷۴)، هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت سه دسته پیک مجزا در ppm ۷/۴۳-۷/۴۰ به صورت دوتایی در دوتایی با ثابت کوپلاژ Hz ۹/۳ و ۱/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون و پیک بعدی به صورت دوتایی در ناحیه ppm ۷/۵۵-۷/۵۶ با ثابت جفت شدن Hz ۱/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون و پیک سوم به صورت دوتایی در ناحیه ppm ۸/۱۳-۸/۱۱ با ثابت جفت شدن Hz ۸/۴ مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ppm ۸/۱۶ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۷۵)، پیک‌های کربن در نواحی ppm ۸۶/۰، ۱۱۱/۷، ۱۱۳/۰، ۱۲۷/۵، ۱۲۸/۳، ۱۳۰/۱، ۱۳۰/۷، ۱۳۷/۱، ۱۴۱/۰، ۱۵۴/۶ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E) -۳-(۲-نیترو فنیل)-۲-(H۱-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰j)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۷۶ و طیف ۳-۷۷)، هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت چندتایی در ppm ۷/۸۹-۷/۷۹ با سطح زیر پیک سه پروتون و به صورت دوتایی در ناحیه ppm ۸/۳۴-۸/۳۱ با ثابت جفت شدن Hz ۷/۸ با سطح زیر پیک یک

پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ppm ۸/۴۳ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۷۸ و طیف ۳-۷۹)، پیک‌های کربن در نواحی ppm ۸۸/۵، ۱۱۱/۰، ۱۱۲/۲، ۱۲۵/۸، ۱۲۶/۷، ۱۳۰/۵، ۱۳۳/۴، ۱۳۵/۰، ۱۴۶/۸، ۱۵۸/۹ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E) - ۳ - (۳-نیترو فنیل) - ۲ - (H۱) - تترازول - ۵ - ایل) اکریلونیتریل (۹۰k)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۸۰ و طیف ۳-۸۱)، هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت چهار دسته پیک مجزا ظاهر شده‌اند. اولین پیک به صورت سه‌تایی در ppm ۷/۷۵-۷/۸۰ با ثابت کوپلاژ ۸/۱ Hz، دسته دوم نوارها به صورت دوتایی در ناحیه ppm ۸/۲۸-۸/۳۱ با ثابت جفت شدن ۷/۸ Hz، دسته سوم به صورت دوتایی دوتایی در ناحیه ppm ۸/۴۳-۸/۴۶ با ثابت کوپلاژ ۸/۱ Hz و ۱/۲ Hz و در نهایت پیک چهارم از هیدروژن‌های حلقه فنیل به صورت یکتایی در ppm ۸/۶۴ با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ppm ۷/۸۹ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۸۲ و طیف ۳-۸۳)، پیک‌های کربن در نواحی ppm ۸۶/۷، ۱۱۱/۶، ۱۱۲/۷، ۱۲۵/۵، ۱۲۸/۲، ۱۳۱/۰، ۱۳۲/۰، ۱۳۴/۹، ۱۴۸/۶، ۱۵۷/۰ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E) - ۳ - (۲-فورانیل) - ۲ - (H۱) - تترازول - ۵ - ایل) اکریلونیتریل (۹۰m)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۸۴ و طیف ۳-۸۵)، هیدروژن‌های حلقه فوران به صورت سه دسته پیک مجزا مشاهده می‌شوند. دسته اول از این نوارها به صورت چندتایی در ppm ۶/۷۰-۶/۶۸، دسته دوم به صورت پیک دوتایی در ناحیه ppm ۷/۳۴-

۷/۳۲ با ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz و در نهایت پیک سوم به صورت دوتایی در ناحیه ۷/۷۸ ppm با ثابت کوپلاژ ۱/۸ Hz با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون مشاهده می‌گردد. هیدروژن وینیلی در ppm ۷/۴۹ به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۸۶)، پیک‌های کربن در نواحی ppm ۱۱۲/۶، ۱۱۳/۸، ۱۱۴/۴، ۱۲۳/۵، ۱۳۰/۹، ۱۴۳/۱، ۱۴۸/۱، ۱۴۹/۶ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E)-۳-(۲-تیوفنیل)-۲-(H۱)-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰n)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۸۷ و طیف ۳-۸۸)، هیدروژن‌های حلقه تیوفن به صورت سه دسته پیک مجزا مشاهده می‌شوند. دسته اول از این نوارها به صورت چندتایی در ppm ۷/۲۶-۷/۲۴ با سطح زیر پیک یک پروتون، دسته دوم به صورت پیک دوتایی در ناحیه ppm ۷/۷۹-۷/۷۸ با ثابت جفت شدن ۳/۹ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون و در نهایت پیک سوم به همراه هیدروژن وینیلی به صورت چندتایی در ناحیه ppm ۷/۸۷-۷/۸۵ با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌گردد.

در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۸۹)، پیک‌های کربن در نواحی ppm ۱۱۲/۹، ۱۱۳/۸، ۱۲۹/۰، ۱۳۵/۴، ۱۳۶/۹، ۱۳۸/۱، ۱۵۱/۰ ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

➤ (E)-۳-(۲-پیریدینیل)-۲-(H۱)-تترازول-۵-ایل) اکریلونیتریل (۹۰o)

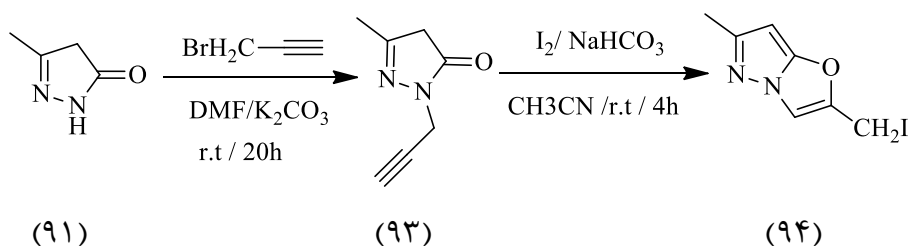
در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹۰)، هیدروژن‌های حلقه پیریدین به صورت چهار دسته پیک مجزا مشاهده می‌شوند. دسته اول از این نوارها به صورت سه‌تایی در ppm ۷/۸۳-۷/۷۹ با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz، سه پیک بعدی به صورت نوارهای دوتایی در ناحیه ppm ۸/۲۴-۸/۲۱، ppm ۸/۶۲-۸/۵۹ و ppm ۸/۷۳-۸/۷۲ به ترتیب با ثابت جفت شدن Hz

۷/۸، ۷/۲ Hz و ۴/۵ Hz و با سطح زیر پیک هر کدام یک پروتون مشاهده می‌شوند. هیدروژن وینیلی به صورت یکتایی در ناحیه ۹/۳۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌گردد. در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹۱)، پیک‌های کربن در نواحی ۸۷/۱، ۱۱۴/۱، ۱۱۶/۱، ۱۲۲/۲، ۱۲۴/۹، ۱۲۹/۹، ۱۳۳/۵، ۱۳۶/۴، ۱۵۴/۸ ppm ظاهر شده است که با تعداد کربن‌های نامعادل ترکیب مورد نظر، کاملاً توافق دارد.

۷-۲-۲ سنتز مشتقات پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول

در این پژوهش مشتقات پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول (۹۶) با استفاده از واکنش جفت شدن سونوگاشیرا از ۲-یدومتیل-۶-متیل پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول (۹۴) با آلکین‌های انتهایی با پالادیم به عنوان کاتالیزگر در حلال آب انجام شد.

واکنش پیرازول (۹۱) با پروپارژیل برمید (۹۲) در حلال DMF، در حضور K_2CO_3 در دمای اتاق و سپس با استفاده از ید در حلال استونیتریل در دمای محیط منجر به تولید ۲-یدومتیل-۶-متیل پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول (۹۴) با بهره ۹۰٪ شد (طرح ۲۹-۲).

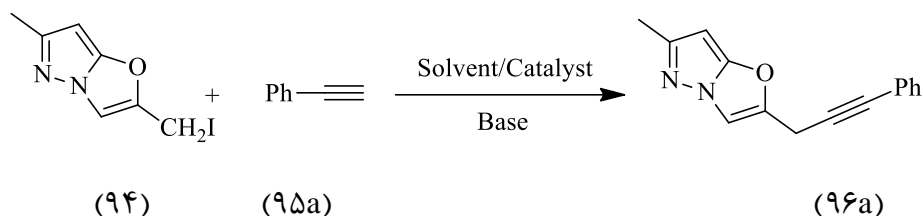


طرح ۲۹-۲: واکنش تهیه ۲-یدومتیل-۶-متیل پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول.

۱-۷-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش

واکنش ۲-یدومتیل-۶-متیل پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول (۹۴) با فنیل استیلن (۹۵a) در آب به عنوان واکنش مینا انتخاب شد (

طرح ۳۰-۲) و مقدار و نوع کاتالیزگر و باز مورد استفاده در واکنش طبق جدول ۱۹-۲ بهینه گردید.



طرح ۳۰-۲: واکنش مدل برای بهینه کردن شرایط سنتز پیرازولو[۳،۱][b-۱،۵]اکسازول (۹۶a)

جدول ۲-۱۹: بهینه کردن شرایط سنتز پیرازولو [۵،۱-b] [۳،۱] اکسازول (۹۶a)

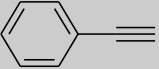
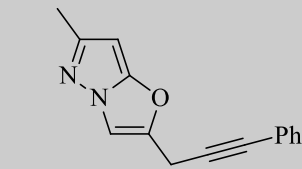
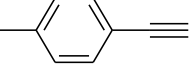
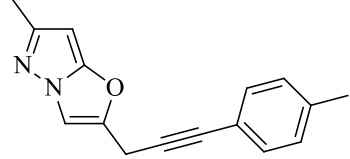
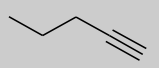
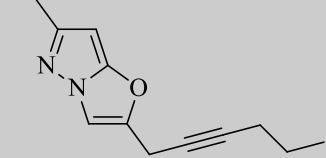
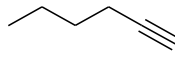
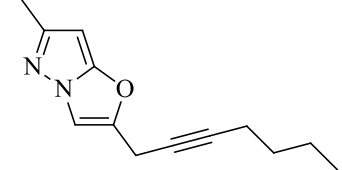
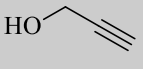
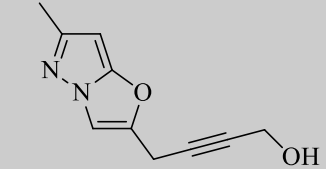
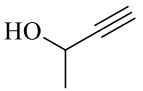
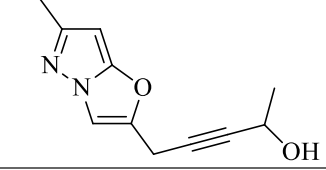
ردیف	کاتالیزگر (mol%)	باز	دما (°C)	بهره واکنش (%)
۱	PdCl ₂ (5)/PPh ₃ (10), CuI(10)	K ₂ CO ₃	۷۰	۳۰
۲	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5), CuI(10)	K ₂ CO ₃	۷۰	۶۰
۳	Pd/C(5), CuI(10)	K ₂ CO ₃	۷۰	Trace
۴	Pd(OAc) ₂ (5), CuI(10)	K ₂ CO ₃	۷۰	۸۰
۵	Pd(OAc)₂(5)	K₂CO₃	۷۰	۸۳
۶	Pd(OAc) ₂ (5)	Na ₂ CO ₃	۷۰	۷۰
۷	Pd(OAc) ₂ (5)	Cs ₂ CO ₃	۷۰	۶۰
۸	Pd(OAc) ₂ (5)	Et ₃ N	۷۰	۵۷
۹	Pd(OAc) ₂ (5)	DIPEA	۷۰	۵۸
۱۰	Pd(OAc) ₂ (5)	Pyridine	۷۰	۵۰
۱۱	Pd(OAc) ₂ (3)	K ₂ CO ₃	۷۰	۵۵
۱۲	Pd(OAc) ₂ (10)	K ₂ CO ₃	۷۰	۸۰
۱۳	Pd(OAc) ₂ (5)	K ₂ CO ₃	۲۵	۳۰
۱۴	Pd(OAc) ₂ (5)	K ₂ CO ₃	۹۰	۸۲

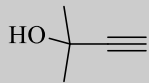
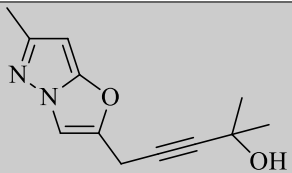
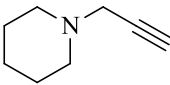
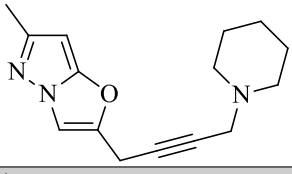
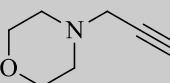
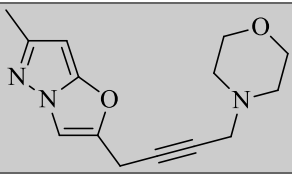
از کاتالیزگرهای PdCl₂(PPh₃)₂، Pd/C، Pd(OAc)₂ در حضور مس (I) دیدید به عنوان کمک کاتالیزگر، در حلال آب و باز K₂CO₃ و در دمای ۷۰ درجه سلسیوس واکنش انجام شد. بهره‌ی واکنش‌های به دست آمده کم می‌باشد (ردیف‌های ۱-۴ جدول ۲-۱۹). در ادامه برای بهینه کردن شرایط واکنش از کاتالیزگر Pd(OAc)₂ بدون حضور کمک کاتالیزگر مس (I) دیدید استفاده شد. مقادیر متفاوتی از Pd(OAc)₂ در حلال آب در حضور بازهای آلی و غیرآلی مانند تری‌اتیل آمین، پیریدین، دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین، پتاسیم کربنات و سزیم کربنات در دمای ۷۰ درجه سلسیوس مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد، Pd(OAc)₂ به مقدار ۵ مول درصد برای انجام واکنش مناسب است (ردیف ۵ جدول ۲-۱۹). از سویی انجام واکنش در دمای اتاق دارای بهره‌ی بسیار پایینی است (ردیف ۱۳ جدول ۲-۱۹) و همچنین افزایش دما به ۹۰ درجه سلسیوس تاثیر چندانی در بهره‌ی واکنش ندارد (ردیف ۱۴ جدول ۲-۱۹). بنابراین واکنش در حلال آب و در دمای ۷۰ درجه سلسیوس، در حضور ۵ مول درصد کاتالیزگر Pd(OAc)₂ و باز غیر آلی K₂CO₃ بهینه می‌شود.

۲-۷-۲-۲ سنتز مشتقات پیرازولو[۱,۵-b][۳,۱]اکسازول

۲-یدومتیل-۶-متیل پیرازولو[۱,۵-b][۳,۱]اکسازول و برخی از آلکین‌های انتهایی مانند فنیل استیلین و ۴-اتین تولوئن در شرایط بهینه با بهره بالا به دست آمد (ردیف ۱-۲ جدول ۲-۲۰). در شرایطی مشابه آلکین‌هایی با فعالیت کمتر همچون ۱-پنتین، ۱-هگزین، پروپارژیل الکل‌های نوع اول، دوم، سوم و پروپارژیل آمین‌ها مورد استفاده قرار گرفتند (جدول ۳-۷ جدول ۲-۲۰) و محصول‌هایی با بهره کمتر به دست آمد.

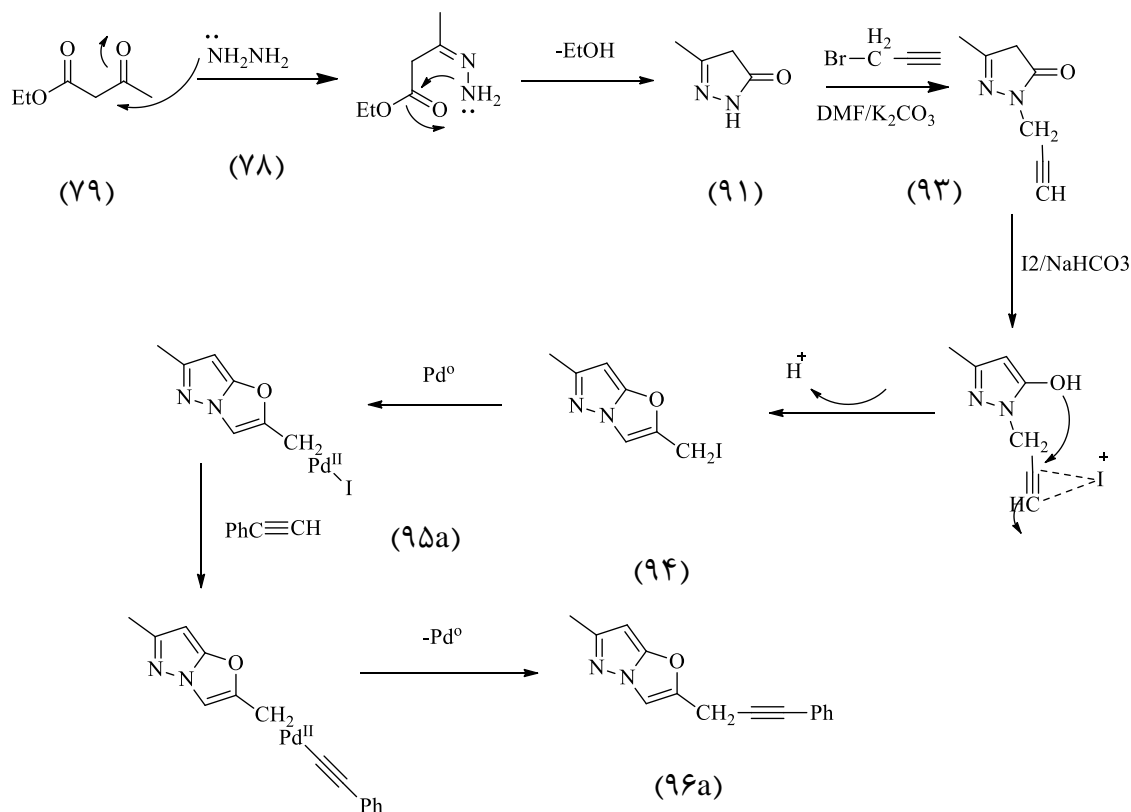
جدول ۲-۲۰: سنتز مشتقات پیرازولو[۱,۵-b][۳,۱]اکسازول

آلکین انتهایی	محصول	ترکیب	زمان (h)	نقطه ذوب	(%) بهره
		۹۶a	۱۰	۱۱۷-۱۱۸	۸۳
		۹۶b	۱۲	۱۱۹-۱۲۱	۸۵
		۹۶c	۱۵	Oil	۶۲
		۹۶d	۱۵	Oil	۶۷
		۹۶e	۱۰	۱۲۸-۱۲۹	۷۴
		۹۶f	۱۱	۱۳۶-۱۳۹	۶۸

		۹۶g	۱۱	۱۴۰-۱۴۱	۷۵
		۹۶h	۱۲	۱۳۵-۱۳۶	۷۷
		۹۶i	۱۰	۱۲۸-۱۳۰	۷۵

۳-۷-۲-۲ مکانیسم واکنش

همان‌طور که در طرح ۳۲-۲ مکانسیم واکنش دارای سه مرحله می‌باشد. مرحله اول شامل تشکیل پیرازولون (۹۱) حاصل از تراکم هیدرازین با اتیل استواسات می‌باشد. در مرحله دوم پیرازولون در حلال DMF در حضور K_2CO_3 با استفاده از پروپارژیل برماید، پروپارژیل شد و بوسیله ید و با استفاده از واکنش حلقه‌زایی، تشکیل ۲-یدو متیل -۶- متیل پیرازولو[۵،۱-*b*] [۳،۱] اکسازول تهیه شد. در نهایت سنتز مشتقات ۲- پیرازولو[۵،۱-*b*] [۳،۱] اکسازول از طریق واکنش جفت شدن سونوگاشیرا بدون مس با کاتالیزگر پالادیم استات انجام می‌شود.



طرح ۲-۳۱: مکانسیم پیشنهادی سنتز مشتقات ۲- پیرازولو[۱،۵-*b*] [۳،۱] اکسازول.

۲-۲-۷-۴ شواهد طیفی مشتقات ۲- پیرازولو[۱،۵-*b*] [۳،۱] اکسازول

➤ ۶-متیل-۲-(۳-فنیل پروپ ۲-اینیل) پیرازولو[۱،۵-*b*] اکسازول (۹۶a)

در طیف 1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹۶)، هیدروژن‌های ناحیه آلیفاتیک مربوط به گروه متیل حلقه پیرازول و هیدروژن‌های متیلن با سطح زیر پیک سه و دو پروتون به ترتیب در ۲/۶۰ ppm و ۴/۱۷ ppm دیده می‌شوند. هیدروژن مربوط به حلقه پیرازول به صورت نواری یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۸۱ ppm مشاهده می‌شود. همچنین هیدروژن‌های حلقه فنیل و هیدروژن حلقه اکسازول که با یکدیگر همپوشانی کرده‌اند، به صورت چندتایی در ناحیه ۷/۳۵-۷/۴۶ ppm با سطح زیر پیک ۶ قابل مشاهده هستند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹۷)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۹/۰۶ ppm و ۲۲/۰۴ ppm و پیک‌های مربوط به کربن‌های

استیلنی در ppm ۸۱/۲۵ و ppm ۸۵/۰۶ و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ۱۰۷/۸۶، ۱۲۵/۸۸، ۱۲۷/۰۴، ۱۲۸/۴۹، ۱۳۰/۴۰، ۱۳۰/۹۴، ۱۳۵/۸۴، ۱۳۵/۷۸ و ppm ۱۴۶/۴۱ قابل مشاهده است.

➤ ۶-متیل-۲-(۳-پارا-تولیل پروپ ۲-اینیل) پیرازولو[۵-۱،b]اکسازول (۹۶b)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹۸)، هیدروژن‌های ناحیه آلیفاتیک مربوط به گروه متیل حلقه پیرازول و گروه متیل حلقه تولوئن در ppm ۲/۱۳ و ppm ۲/۲۹ با سطح زیر پیک هر کدام سه پروتون و هیدروژن‌های متیلن با سطح زیر پیک دو پروتون در ppm ۴/۷۱ دیده می‌شوند. هیدروژن مربوط به حلقه پیرازول به صورت نواری یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۷/۰۹ مشاهده می‌شود. همچنین هیدروژن‌های حلقه فنیل در دو دسته، هر یک به صورت چندتایی در ناحیه ppm ۷/۱۵-۷/۱۰ و ppm ۷/۴۷-۷/۵۱ مشاهده می‌شوند. دسته دوم از این نوارها دارای سطح زیر پیک سه می‌باشد که نشان می‌دهد پروتون مربوط به حلقه اکسازول در ناحیه آروماتیک قرار گرفته است، به این ترتیب سطح زیر پیک برای دسته اول معادل با دو پروتون و برای دسته دوم سه پروتون می‌باشد.

در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۹۹)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ppm ۱۹/۰۶، ppm ۲۱/۹۴ و ppm ۲۶/۰۳ همچنین، پیک‌های مربوط به کربن‌های استیلنی در ppm ۸۱/۲۵ و ppm ۸۶/۱۲ و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ppm ۱۰۶/۰۴، ۱۲۵/۸۸، ۱۲۷/۰۴، ۱۲۸/۴۹، ۱۳۰/۴۰، ۱۳۰/۹۴، ۱۳۵/۸۴، ۱۳۹/۷۸ و ppm ۱۴۶/۴۱ قابل مشاهده است.

➤ ۲- (هگز-۲-اینیل) -۶-متیل- پیرازولو[۵-۱،b]اکسازول (۹۶c)

در طیف ¹HNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۰)، هیدروژن‌های گروه متیل زنجیره آلیفاتیک هگزین در ppm ۰/۸۵ به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن ۶/۹ Hz و سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه متیلن متصل به متیل زنجیره هگزین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه ppm ۱/۳۸-۱/۲۵ مشاهده

می‌شوند. هیدروژن‌های متیل حلقه پیرازول با سطح زیر پیک سه پروتون در ppm ۲/۴۳ ظاهر می‌شوند. گروه بعدی یک سه‌تایی با جابجایی شیمیایی ppm ۲/۷۴-۲/۶۹ با ثابت جفت شدن Hz ۷/۵ می‌باشد که مربوط به هیدروژن‌های متیلن متصل به کربن استیلنی است. هیدروژن‌های گروه متیل متصل به حلقه اکسازول با جابجایی شیمیایی ppm ۴/۳۱ به صورت یکتایی ظاهر می‌شود. هیدروژن‌های مربوط به حلقه پیرازول و اکسازول به صورت نواری یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۵/۸۴ و ppm ۷/۴۱ مشاهده می‌شوند.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۱)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۳/۰۳، ۱۷/۶۶، ۱۸/۳۹، ۲۳/۷۱ و ۲۴/۶۹ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های استیلنی در ppm ۷۸/۴۲ و ppm ۸۶/۷۶ و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ۱۰۶/۰۳، ۱۲۵/۵۷، ۱۳۴/۹۱ و ppm ۱۳۸/۶۷ قابل مشاهده است.

۲- (هپت-۲- اینیل) -۶- متیل - پیرازولو [b-۱.۵] اکسازول (۹۶d)

در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۲)، هیدروژن‌های گروه متیل زنجیره آلیفاتیک هپتین در ppm ۰/۹۲-۰/۸۷ به صورت سه‌تایی با ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ و سطح زیر پیک سه پروتون و هیدروژن‌های گروه متیلن متصل به متیل زنجیره هپتین به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه ppm ۱/۳۸-۱/۲۲ مشاهده می‌شوند. هیدروژن‌های گروه متیلن بعدی با جابجایی ppm ۱/۶۵-۱/۵۸ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. هیدروژن‌های متیل حلقه پیرازول با سطح زیر پیک سه پروتون در ppm ۲/۳۳ ظاهر می‌شوند. گروه بعدی یک سه‌تایی با جابجایی شیمیایی ppm ۲/۷۳-۲/۶۸ با ثابت جفت شدن Hz ۷/۲ می‌باشد که مربوط به هیدروژن‌های متیلن متصل به کربن استیلنی است. هیدروژن‌های گروه متیل متصل به حلقه اکسازول با جابجایی شیمیایی ppm ۴/۲۱ به صورت یکتایی ظاهر می‌شود. هیدروژن‌های مربوط به حلقه پیرازول و اکسازول به صورت نواری یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۶/۲۹ و ppm ۷/۴۱ مشاهده می‌شوند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۳)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۳/۴۳، ۱۷/۰۰، ۱۸/۱۸، ۲۴/۶۱، ۲۵/۵۶ و ۳۰/۷۴ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به کربن‌های استیلنی در ۷۴/۰۵ ppm و ۸۳/۷۸ ppm پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ۱۰۷/۷۶، ۱۲۴/۷۶، ۱۳۴/۸۰ و ۱۴۱/۷۱ ppm قابل مشاهده است.

➤ ۴- (۶-متیل-پیرازولو[۵،۱-*b*]اکسازول-۲-ایل) بوت-۲-این-۱-آل (۹۶e)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۴)، پیک مشاهده شده در جابجایی ۲/۳۳ ppm مربوط به هیدروژن‌های متیل حلقه پیرازول می‌باشد. هیدروژن‌های متیل متصل به کربن استیلنی و متیل متصل به حلقه اکسازول با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۳۰ ppm و ۴/۷۸ ppm مشاهده می‌شوند. همچنین هیدروژن‌های حلقه پیرازول و اکسازول با جابجایی ۶/۴۶ ppm و ۷/۲۳ ppm ظاهر شده‌اند. هیدروژن متصل به اتم اکسیژن در طیف ظاهر نشده‌اند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۵)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۹/۰۰ و ۲۱/۰۷ ppm ظاهر شده است. پیک ظاهر شده در ۶۲/۱۲ ppm مربوط به کربن متصل اکسیژن گروه الکلی می‌باشد. پیک‌های مربوط به کربن‌های استیلنی در ۸۵/۴۱ ppm و ۸۷/۹۵ ppm و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ۱۰۵/۶۳، ۱۲۵/۲۳ و ۱۳۳/۸۳ ppm قابل مشاهده است.

➤ ۵- (۶-متیل-پیرازولو[۵،۱-*b*]اکسازول-۲-ایل) پنت-۳-این-۲-آل (۹۶f)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۰۶)، پیک مشاهده شده در ناحیه ۱/۵۳-۱/۵۶ ppm مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به کربن مجاور گروه هیدروکسیل می‌باشد که به صورت دوتایی با ثابت جفت شدن ۶/۶ Hz با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های حلقه پیرازول به صورت یکتایی با جابجایی شیمیایی ۲/۷۲ ppm

سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود. هیدروژن متصل به اتم اکسیژن در $4/34 \text{ ppm}$ بصورت پهن و کوتاه با سطح زیر پیک تقریباً یک پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های متیلن متصل به حلقه اکسازول با جابجایی شیمیایی $4/74 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. گروه بعدی پیک‌ها مربوط به کربن متصل به گروه هیدروکسیل می‌باشد که با گروه متیل به صورت یک دسته پیک چهارتایی در ناحیه $5/01-5/07 \text{ ppm}$ ظاهر شده است. همچنین هیدروژن‌های حلقه پیرازول و اکسازول با جابجایی $6/13 \text{ ppm}$ و $7/74 \text{ ppm}$ ظاهر شده‌اند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف $3-107$)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $18/19$ ، $00/18$ ، $24/76 \text{ ppm}$ ظاهر شده است. پیک ظاهر شده در $56/43 \text{ ppm}$ مربوط به کربن متصل اکسیژن گروه الکی می‌باشد. پیک‌های مربوط به کربن‌های استیلنی در $78/78 \text{ ppm}$ و $86/61 \text{ ppm}$ و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در $107/86$ ، $124/76$ ، $133/56$ ، $135/80$ و $141/71 \text{ ppm}$ قابل مشاهده است.

➤ ۲-متیل -۵- (۶-متیل - پیرازولو [b-1,5] اکسازول -۲-ایل) پنت-۳-این-۲-آل

(۹۶g)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف $3-108$)، پیک مشاهده شده در جابجایی $1/52 \text{ ppm}$ مربوط به هیدروژن‌های دو گروه متیل متصل به کربن مجاور گروه هیدروکسیل می‌باشد که با سطح زیر پیک معادل شش پروتون مشاهده می‌شود. گروه بعدی متیل متصل به حلقه پیرازول می‌باشد که با سطح زیر پیک سه پروتون با جابجایی شیمیایی $2/37 \text{ ppm}$ ظاهر شده است. هیدروژن‌های متیلن متصل به حلقه اکسازول با جابجایی شیمیایی $4/78 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. همچنین هیدروژن‌های حلقه پیرازول و اکسازول با جابجایی $6/48 \text{ ppm}$ و $7/18 \text{ ppm}$ ظاهر شده‌اند.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف $3-109$)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در $17/41$ ، $18/95$ ، $32/88$ و $34/94 \text{ ppm}$ ظاهر

شده است. پیک ظاهر شده در ppm ۶۴/۱۲ مربوط به کربن متصل اکسیژن گروه الکلی می‌باشد. پیک‌های مربوط به کربن‌های استیلنی در ppm ۶۹/۴۳ و ppm ۸۷/۳۷ و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ppm ۱۰۵/۵۶، ۱۲۸/۷۱، ۱۳۳/۱۵، ۱۳۸/۲۷، ۱۴۳/۱۱ قابل مشاهده است.

➤ ۶-متیل-۲-(۴-پای‌پیریدین-۱-ایل) بوت-۲-اینیل (پیرازولو[۱،۵-b]اکسازول

(۹۶h)

طیف ¹HNMR این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۱۰-۱۱۲)، هیدروژن‌های سه گروه متیلن پای‌پیریدین (غیر متصل به نیتروژن) بصورت نواری نسبتاً پهن در ناحیه ppm ۱/۶۹ با سطح زیر پیک شش پروتون مشاهده می‌شود. دسته بعدی نوارها مربوط به هیدروژن‌های گروه متیل متصل به حلقه پیرازول می‌باشد که در ppm ۲/۳۱ با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های دو گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه پای‌پیریدین در ناحیه ppm ۲/۸۳-۲/۹۰ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شود. هیدروژن‌های گروه متیلن متصل به حلقه پای‌پیریدین در ناحیه ppm ۳/۵۹ و هیدروژن‌های گروه متیلن متصل به حلقه اکسازول در ناحیه ppm ۴/۶۳ با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین هیدروژن‌های حلقه پیرازول و اکسازول با جابجایی ppm ۶/۱۲ و ppm ۷/۱۵ دیده می‌شوند.

در طیف ¹³CNMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۱۱)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ppm ۱۹/۹۷، ۲۲/۵۴، ۲۶/۹۸ و ppm ۴۲/۵۴ و ppm ۵۹/۸۴ ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ppm ۱۰۶/۸۰، ۱۳۵/۲۱، ۱۳۹/۷۶، ۱۴۸/۳۸ قابل مشاهده است.

➤ ۶-متیل-۲-(۴-مورفولیدین بوت-۲-اینیل) پیرازولو[۱،۵-b]اکسازول (۹۶i)

طیف ¹HNMR این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۱۲) هیدروژن‌های دو گروه متیلن حلقه مورفولین (متصل به نیتروژن) بصورت نواری چندتایی در ناحیه ppm ۱/۹۹-۲/۰۴ با سطح زیر پیک چهار پروتون مشاهده می‌شود. دسته بعدی نوارها مربوط به هیدروژن‌های

گروه متیل متصل به حلقه پیرازول می‌باشد که در ۲/۱۸ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون ظاهر شده است. هیدروژن‌های گروه متیلن متصل به حلقه مورفولین با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه ۲/۹۲ ppm مشاهده می‌شود. هیدروژن‌های دو گروه متیلن متصل به اکسیژن حلقه مورفولین در ناحیه ۳/۶۰-۳/۳۸ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون دیده می‌شود. همچنین هیدروژن‌های گروه متیلن متصل به حلقه اکسازول در ناحیه ۴/۳۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده‌اند. همچنین هیدروژن‌های حلقه پیرازول و اکسازول با جابجایی ۶/۳۲ ppm و ۷/۱۵ ppm دیده می‌شوند.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است (طیف ۳-۱۱۳)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۱۹/۹۲، ۲۲/۲۹، ۴۴/۹۳ و ۵۸/۴۳ ppm ظاهر شده است و پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک در ۱۰۴/۵۰، ۱۲۶/۷۴، ۱۳۳/۴۷، ۱۳۵/۰۱ و ppm قابل مشاهده است.

۲-۲-۷-۵ بررسی اثر آنتی‌اکسیدان مشتقات پیرازولو[۱،۵-b][۳،۱]اکسازول

آنتی‌اکسیدان مولکولی است که قابلیت آهسته کردن یا جلوگیری از فرایند اکسید شدن سایر مولکول‌ها را دارد. اکسایش یک واکنش شیمیایی است که الکترون‌ها از یک ماده به ماده اکسید کننده منتقل می‌شود. این واکنش‌ها رادیکال‌های آزادی تولید می‌کنند که شروع کننده یک سری از واکنش‌های آسیب زنده به سلول هستند. آنتی‌اکسیدان با حذف رادیکال‌های آزاد واسطه، می‌توانند باعث پایان دادن به این زنجیره از واکنش‌ها شوند و از سوی دیگر با اکسید شدن خودشان، سایر واکنش‌های اکسایشی را مهار می‌کنند. با وجود اینکه واکنش‌های اکسیداسیون می‌توانند باعث آسیب سلول شوند، اما برای زندگی حیاتی‌اند، بنابراین گیاهان و جانوران سیستم‌های پیچیده‌ی آنتی‌اکسیدانی دارند که این اثرات مضر را بی‌اثر می‌کنند.

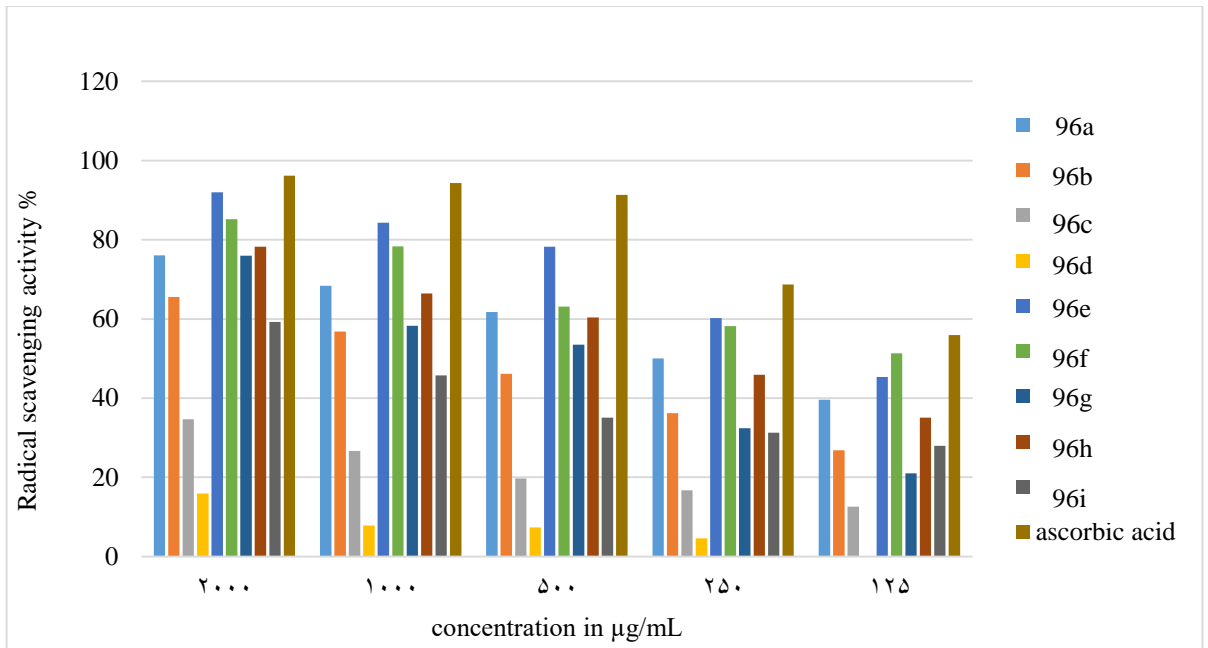
در این مطالعه از DPPH (دی‌فنیل‌پیکریل‌هیدرازیل) که ساده‌ترین روش برای تعیین خاصیت ضد اکسیدان می‌باشد، استفاده شده است. DPPH یک رادیکال آزاد پایدار دارای جذب در طول موج

بنفش است. وقتی این رادیکال در مجاورت ترکیب دهنده رادیکال اتم هیدروژن باشد، DPPH کاهش پیدا می کند، بنابراین شدت جذب DPPH کاهش می یابد. به عبارت دیگر هر چه ترکیبی دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بالاتری باشد، بیشتر از شدت رنگ بنفش کاسته می شود. فعالیت ضد اکسیدانی تعدادی از ترکیبات اکسازول با روش DPPH اندازه گیری شده است. نتایج در جدول ۲-۲۱ گزارش شده است. کاهش جذب در ۵۱۷nm نشان می دهد که این ترکیبات دارای خاصیت ضد اکسیدانی می باشند. خاصیت ربایندگی رادیکال برای ترکیبات ذکر شده در غلظت های ۱۲۵-۴۰۰ میکروگرم بر لیتر در ۵۱۷ nm بررسی شده است و فاکتور IC₅₀ در محدوده ۰/۰۴-۶/۷۵ میکرومولار می باشد. در میان ترکیبات بررسی شده ترکیب ۹۶f پایین ترین مقدار IC₅₀ (۰/۰۴ میکرومولار) و ترکیب ۹۶d بالاترین مقدار IC₅₀ (۶/۷۵ میکرومولار) را در مقایسه با استاندارد اسکوربیک اسید (۰/۱۳ میکرومولار) دارا می باشد. بالاترین خاصیت ضد اکسیدانی متعلق به ترکیبی است که کمترین مقدار IC₅₀ را داراست. در نمودار ۱-۲ نتایج برای ترکیبات مختلف به صورت نمودار در غلظت های مختلف نشان داده شده است.

جدول ۲-۲۱: مقدار IC₅₀ برای فعالیت ربایندگی رادیکال DPPH ترکیبات اکسازول استخلاف شده

ترکیب	IC ₅₀ (μM)
۹۶a	۰/۲۳
۹۶b	۱/۱۲
۹۶c	۳/۰۵
۹۶d	۶/۷۵
۹۶e	۰/۰۵
۹۶f	۰/۰۴
۹۶g	۰/۸۴
۹۶h	۰/۴۳
۹۶i	۱/۴۴
Ascorbic acid	۰/۱۳

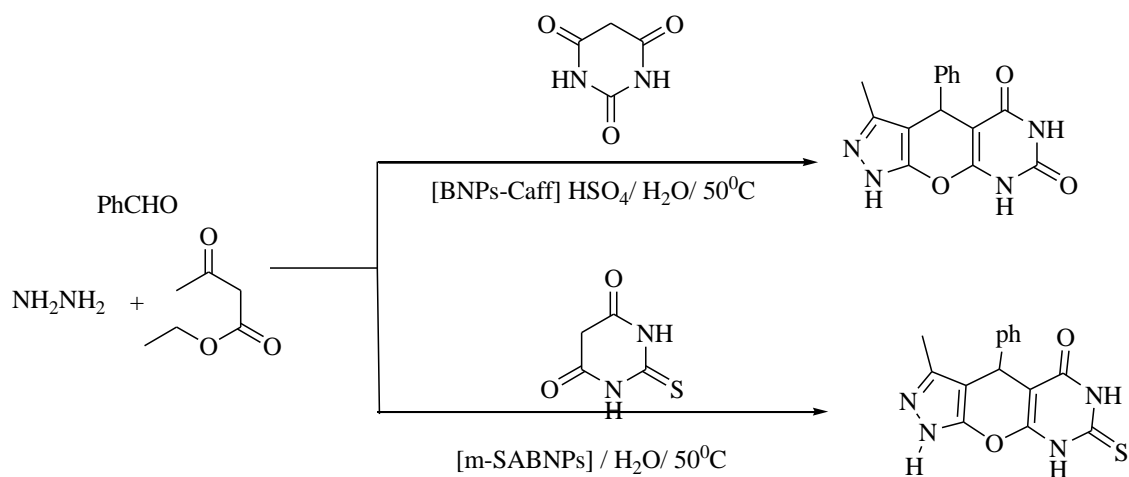
نمودار ۱-۲: فعالیت رابیندگی DPPH ترکیبات اکسازول استخلاف شده.



۲-۳ نتیجه‌گیری

مطالعه متون علمی شیمی نشان می‌دهد که در سال‌های اخیر به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی پیرانوپیرازولوپیریمیدین تحقیقات وسیعی بر روی آنها در حال انجام است. بهترین روش برای سنتز این ترکیبات، استفاده از واکنش‌های چند جزئی تک ظرفی است که در این پژوهش به کار گرفته شد. در این تحقیق مشتقات مختلف و جدیدی از ترکیبات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازولو[۳،۴':۶،۵]پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۵-(۱H)-اون و ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو[۳،۴':۶،۵]-پیرانو[۲،۳-d]پیریمیدین-۵،۷-(۴H،۱H)-دی‌اون با استفاده از مواد اولیه قابل دسترس، در حلال آب با کاتالیزگرهای ناهمگن جدید m-SABNPs و $\text{HSO}_4\text{[BNPs-Caff]}$ طی واکنش‌های چندجزئی تک ظرفی تهیه گردید. از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ✓ استفاده از حلال آب به عنوان یک حلال سبز و سازگار با محیط زیست
 - ✓ زمان کوتاه انجام واکنش
 - ✓ بهره بالای واکنش
 - ✓ انجام واکنش در دمای ۵۰ درجه سلسیوس
 - ✓ تک ظرفی بودن واکنش که نیازی به جداسازی واسطه‌ها نیست و در نتیجه بهره واکنش کاهش نمی‌یابد.
 - ✓ استفاده از کاتالیزگرهایی با پایه بوهمیت که از ترکیبات دورریختنی به دست آمده است.
 - ✓ سادگی مرحله خالص‌سازی فرآورده‌ها
- مقایسه کاتالیزگرهای بکار گرفته شده در این پژوهش برای واکنش‌های نشان داده شده در طرح ۲-۳۲ با روش‌های دیگر، در جدول ۲-۲۲ مشاهده می‌شود.



طرح ۲-۳: سنتز ترکیبات پیرازلوپیرانوپیریمیدین با استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت.

جدول ۲-۲۲: مقایسه روش‌های مختلف سنتز ترکیبات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۳،۴':۵،۶] پیرانو [۳،۲-d] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون و ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴':۵،۶] پیرانو [۳،۲-d] پیریمیدین ۵،۷-(۴H،۱H)-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن جدید m-SABNPs و [BNPs-Caff]HSO₄.

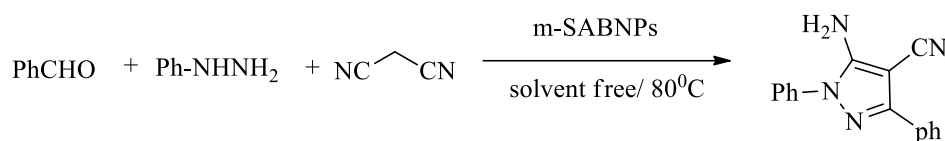
رفرنس	بهره (%)	زمان	دما	حلال	کاتالیزگر
۴	۹۹	۲۰ min	reflux	H ₂ O	DABCO (۲۰ mol %)
۵	۹۰	۱۵ min	Rt	H ₂ O	Meglumine (۰/۱ mmol)
۱۱۶	۹۵	۶۰ min	reflux	EtOH/H ₂ O(1:1)	TiO ₂ NWs (۱۰ mol %)
۶	۹۴	۷۰	reflux	EtOH/H ₂ O(1:1)	OMWCNTs (۰/۰۰۵g)
۱۱۷	۸۲	۱۲h	reflux	H ₂ O	Oleic acid
۱۱۸	۹۵	۵min	۸۰	Solvent-free	MNPs@DABCO ⁺ Cl ⁻
۷	۹۵	۴۰،۱۵ min	۵۰	H ₂ O	[BNPs-Caff]HSO ₄ (۰/۱g), m-SABNP(۰/۰۳g)

نتایج حاصل از جدول ۲-۲۲ نشان می‌دهد که استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت به عنوان یک روش جدید و مؤثر در سنتز ترکیبات ۳-متیل-۴-(آریل)-۷-تیاکسو-۸،۷،۶،۴-تتراهیدروپیرازلو [۳،۴':۵،۶] پیرانو [۳،۲-d] پیریمیدین-۵-(۱H)-اون و ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۳،۴':۵،۶] پیرانو [۳،۲-d] پیریمیدین ۵،۷-(۴H،۱H)-دی‌اون دارای شرایط بهتری به لحاظ نوع کاتالیزگر و محیط انجام واکنش می‌باشد. نتایج بررسی خاصیت سایتوتوکسیک این ترکیبات بر روی سلول‌های سرطانی و همچنین طراحی نوع جدیدی از بازدارنده‌های آنزیمی پروتئین HSP90 نشان داد این

ترکیبات از جایگاه بسیار ویژه‌ای در میان ترکیبات چندحلقه‌ای هتروسیکل پیریمیدین برای بررسی‌های دارویی برخوردار می‌باشند. از سویی این ترکیبات خواص آنتی باکتریایی بر علیه باکتری‌های میکروکوکوس لوتئوس و باسیلوس و استافیلوکوک اورئوس را دارا می‌باشند.

از دیگر دستاوردهای این پژوهش سنتز ترکیبات پیرازول پراستخلاف و همچنین پیرازولواکسازول با روش‌های نسبتاً ساده با مراحل واکنش کم می‌باشد.

سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) در شرایط بدون حلال و با بهره‌گیری از روش آند (طرح ۲-۳۳). مقایسه شرایط سنتز این ترکیبات با فرآورده‌ها مشابه در سال‌های اخیر نشان می‌دهد، روش استفاده شده از کارایی بالایی برخوردار بوده و با صرف هزینه پایین امکان تهیه فرآورده‌ها متنوعی را می‌دهد. مقایسه سنتز این ترکیبات در جدول ۲-۲۳ مشاهده می‌شود.



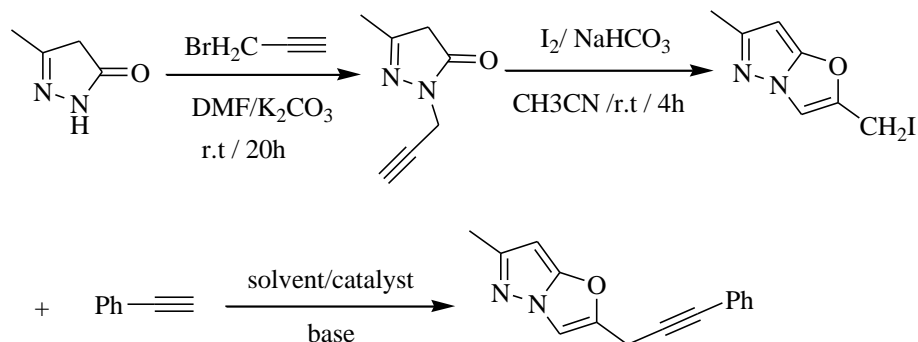
طرح ۲-۳۳: سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs).

جدول ۲-۲۳: مقایسه روش‌های سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) با سایر روش‌ها

ردیف	کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره (%)	مرجع
۱	فراصوت	PEG400/H ₂ O	r.t	۲۰	۹۹	۱۱۹
۲	Eosiny/ visible light	Ethanol	r.t	۱۵	۹۳	۱۲۰
۳	CuZrO ₂	H ₂ O	۴۰	۹۰	۹۲	۱۲
۴	I ₂	H ₂ O	۸۰	۱۵	۹۰	۱۱
۵	m-SABNPs	Solvent-free	۸۰	۴۵	۹۵	-

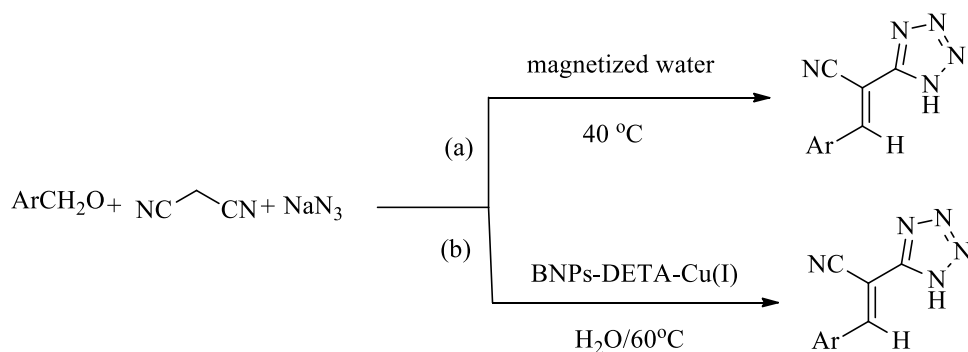
در ادامه سنتز ترکیبات پیرازولواکسازول [b-۱,۵][۳,۱] اکسازول در شرایطی انجام شد که تاکنون گزارشی از تهیه آنها بجز یک مورد ثبت اختراع وجود نداشت. از مزایای روش مورد استفاده در مقایسه با روش به

کار گرفته شده در ثبت اختراع، کاهش مراحل سنتز از ۸ مرحله به سه مرحله، کاهش مصرف حلال و زمان صرف شده در تهیه این فراوردهها می باشد (طرح ۲-۳۴). این ترکیبات از خواص آنتی اکسیدانی بسیار بالایی برخوردار می باشند.



طرح ۲-۳۴: سنتز مشتقات پیرازولواکسازول در سه مرحله

از کارهای دیگر انجام شده در این پژوهش، سنتز ترکیبات تترازول با دو روش آب مغناطیس شده و استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) می باشد. همان طور که در جدول ۲-۲۴ مشاهده می شود، مقایسه این دو روش نشان داد که آب مغناطیس شده دارای اثرات فوق العاده ای در سنتز ترکیبات هتروسیکل است، به گونه ای که حذف کاتالیزگر نه تنها تاثیری در کاهش بهره یا افزایش زمان واکنش نداشته است، بلکه موجب سهولت انجام واکنش در محیط آبی و سادگی مراحل خالص سازی ترکیبات شده است (طرح ۲-۳۵).



طرح ۲-۳۵: سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده (a) و با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I) (b).

جدول ۲-۲۴ مقایسه روش های سنتز مشتقات تترازول با روش آب مغناطیس شده و با استفاده از کاتالیزگر BNPs-DETA-Cu(I)

ردیف	کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره (%)	مرجع
۱	[BMIM]N ₃	-	۱۰۰	۱۰ h	۸۰	۱۲۱
۲	SMA/Microwaves	H ₂ O	۵۰	۱۵ min	۹۳	۱۲۲
۳	-	H ₂ O	۵۰	۲۴h	۸۱	۲۰
۴	Nano-NiO	DMF	۷۰	۶ h	۹۰	۱۹
۵	BNPs-DETA-Cu(I)	H ₂ O	۶۰	۷۰ min	۹۰	-
۶	-	magnetized wáter	۴۰	۱۵min	۹۷	-

همچنین کاتالیزگر نانوبوهمیت دارای مس (BNPs-DETA-Cu(I)) در انجام واکنش سونوگاشیرا استفاده شد و نتایج به دست آمده نشان می‌دهد این کاتالیزگر دارای کارایی بالایی در ایجاد پیوندهای کربن-کربن در عدم حضور پالادیم می‌باشد.

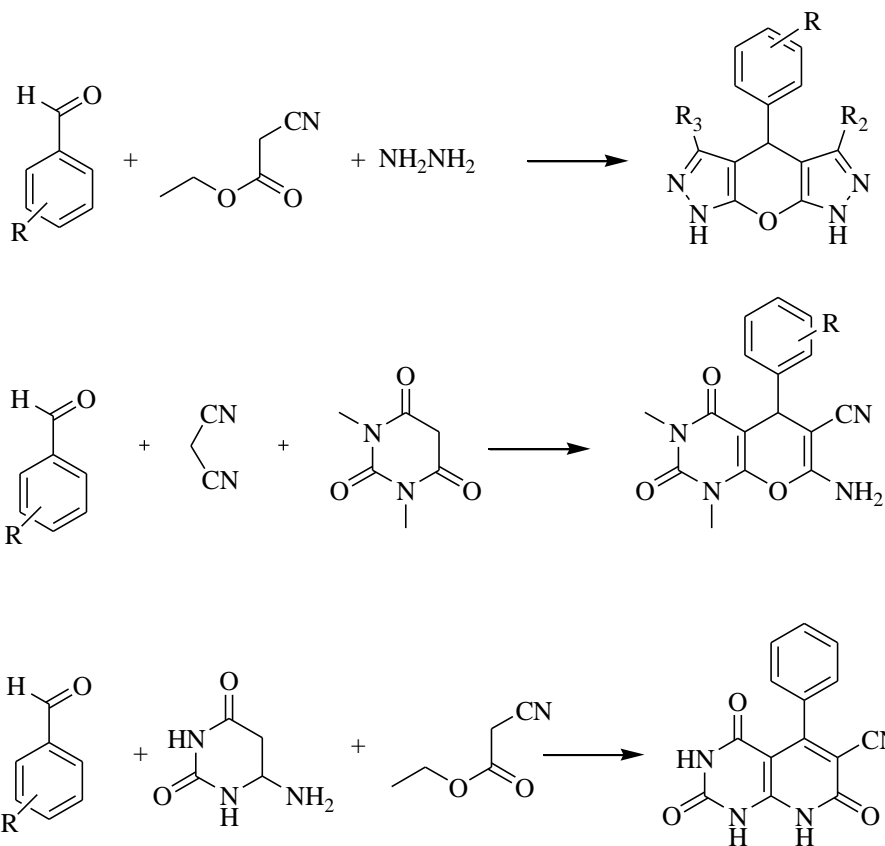
تهیه ترکیبات ۲-آمینو-۴H-تترا هیدروبنزو [b] پیران با استفاده از کاتالیزگر نابوهمیت و تهیه ساختارهای متفاوت و جدید، از دیگر نتایج به دست آمده در این پژوهش می‌باشد، نتایج مقایسه این روش با روش‌های موجود در جدول ۲-۲۵ نشان داده شده است.

جدول ۲-۲۵: مقایسه روش‌های سنتز ترکیبات ۲-آمینو-۴H-تترا هیدروبنزو [b] پیران با روش استفاده از کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄

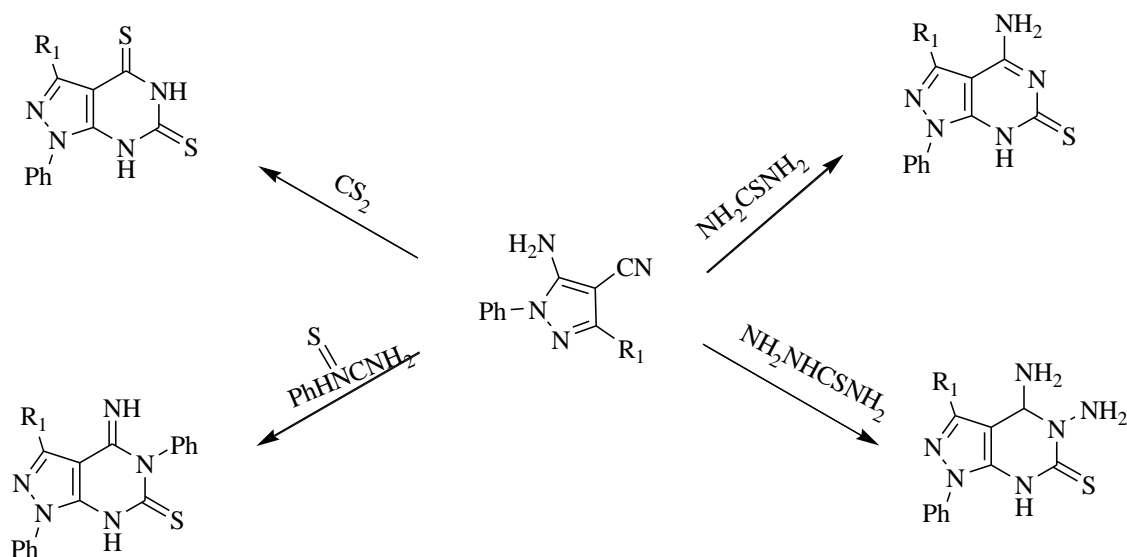
ردیف	کاتالیزگر (gr)	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره (%)	مرجع
۱	Lipase	EtOH/H ₂ O (4:1)	۳۵	۶۰	۹۴	۱۲۳
۲	Na ₂ CO ₃	Solvent-free	r.t	۱۰	۹۹	۱۲۴
۳	LiBr	H ₂ O	Reflux	۱۵	۹۱	۱۲۵
۴	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @TiO ₂	Solvent-free	۹۵	۲۰	۹۳	۱۲۶
۵	SiO ₂ NPs	EtOH	r.t	۳۰	۸۸	۱۲۷
۶	MNP@PDMA	H ₂ O	r.t	۲۵	۹۵	۱۸
۷	Amino-β-cyclodextrin	Solvent-free	r.t	۶۰	۹۵	۱۲۸
۸	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	H ₂ O	۸۰	۲۵	۹۰	۱۲۹
۹	Nano γ-Fe ₂ O ₃	H ₂ O	r.t	۳۶۰	۹۳	۱۳۰
۱۰	[BNPs-Caff]HSO ₄	H ₂ O	۶۰	۲۰	۹۰	-

۴-۲ آینده‌نگری

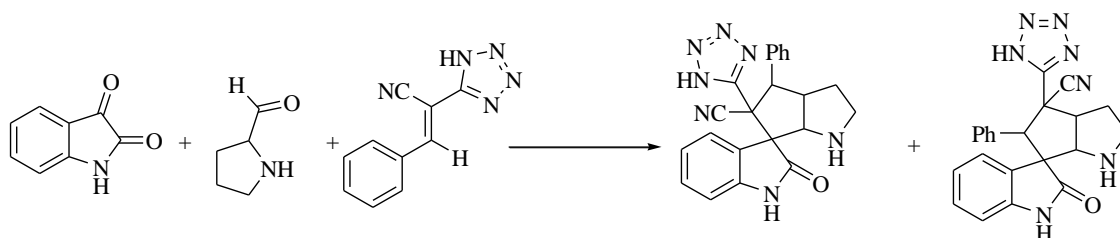
با توجه به اثرات سایتوتوکسیک و آنتی باکتریال و ویژگی مهار آنزیمی مشاهده شده برای ترکیبات پیرانوپیرازولوپیریمیدین و کارآمدی خوب کاتالیزگرهای نانوبوهمیت در سنتز ترکیبات پیراوزل و پیریمیدین در محیط آبی، پیشنهاد می‌شود با استفاده از این کاتالیزگرها مشتقات جدیدی از این ترکیبات سنتز و کارایی دارویی آنها بررسی شود (طرح ۲-۳۶). این واکنش‌ها امکان بررسی با آب مغناطیس شده را نیز دارا می‌باشند.



طرح ۲-۳۶: واکنش‌های پیشنهادی برای سنتز مشتقات جدید هتروسیکل با استفاده از کاتالیزگرهای نانوبوهمیت عامل دار شده. از سویی با توجه به اهمیت ترکیبات به دست آمده دارای گروه نیتریل در این پژوهش پیشنهاد می‌شود مشتقات جدید هتروسیکل با استفاده از گروه نیتریل تهیه شود (طرح ۲-۳۷).



طرح ۲-۳۷: واکنش‌های پیشنهادی برای سنتز مشتقات جدید هتروسیکلی با استفاده از گروه نیتریل روی حلقه پیرازول. همچنین ترکیبات تترازول به دست آمده در این پژوهش قابلیت استفاده در واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی را دارا می‌باشند. با توجه به بهره بسیار خوب ترکیبات تترازول سنتز شده، از آن به عنوان ماده اولیه برای سنتز ترکیبات اسپیرو می‌توان استفاده کرد. این طرح زیر نظر جدیدی و همکاران در دانشگاه شهید بهشتی در حال اجرا می‌باشد (طرح ۲-۳۸).

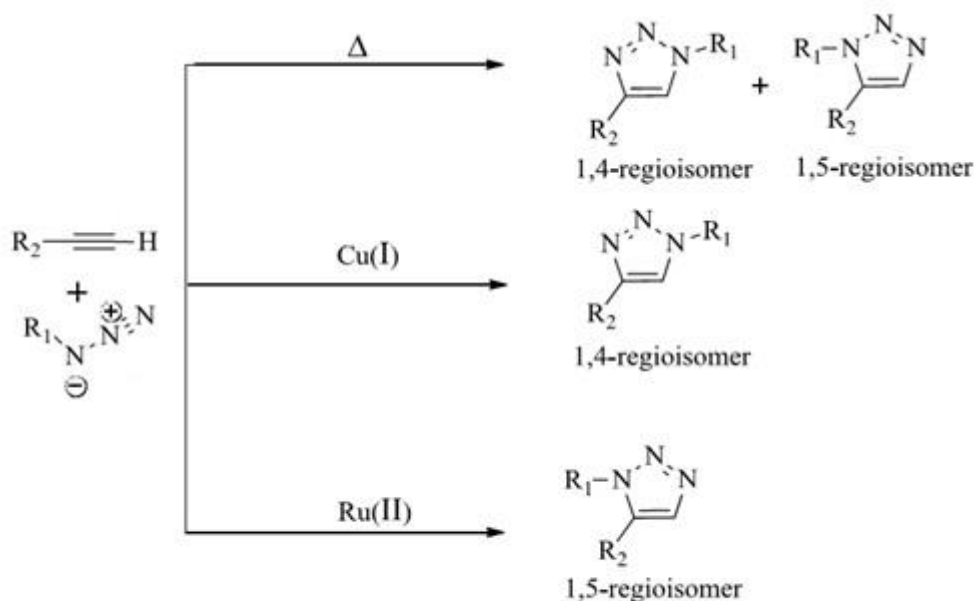


طرح ۲-۳۸: واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی.

یک دسته از واکنش‌های کلیک، واکنش حلقه‌زایی هویزگن^۱ می‌باشد که منجر به حلقه تری‌آزول می‌شود و این واکنش از اهمیت خاصی برخوردار است [۱۳۱]. این واکنش بیش از ۴۰ سال دارای بهره کم، ایجاد مخلوطی از ایزومرهای ۴،۱- و ۵،۱-، نیاز به حرارت، زمان طولانی واکنش برای تکمیل شدن و همچنین زمان زیاد برای جدا کردن دو ایزومر با روش‌های کروماتوگرافی بوده است [۱۳۲]. در

^۱ Huisgen Cycloaddition

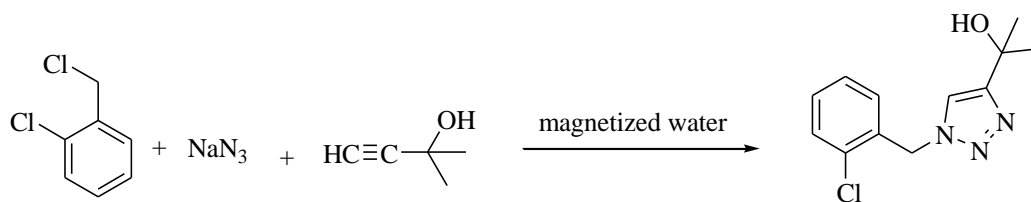
سال ۲۰۰۲، دو گروه تحقیقاتی شارپلس و ملدال^۱ بطور مستقل با بکار بردن نمک مس (I)، سرعت واکنش را به میزان ۱۰ میلیون بار تسریع نمودند [۱۳۳]. کاتالیزگر مس(I) در دمای اتاق و یا با کمی حرارت دادن، فقط یکی از دو ایزومر جهت گزین ۴،۱-را در واکنش مربوطه ایجاد می‌نماید. همچنین کاتالیزگر روتینیوم (II)، منجر به فرآورده ۱،۵-می‌شود (طرح ۲-۳۹) [۱۳۴].



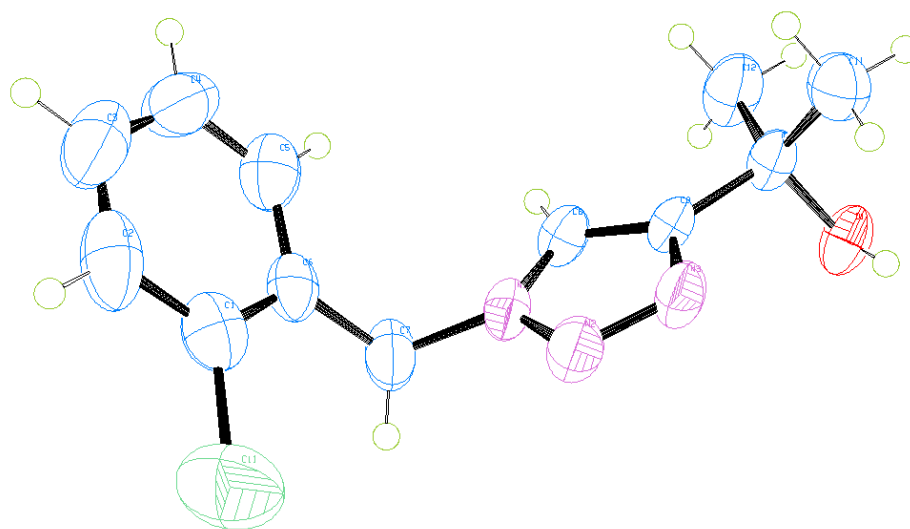
طرح ۲-۳۹: واکنش هویزگن در غیاب و حضور کاتالیزگر

بر اساس بررسی‌هایی که در این پژوهش بر روی آب مغناطیس شده صورت گرفت نتایج شگفت‌انگیزی در مورد واکنش‌هایی که نیاز به حضور کاتالیزگرهای فلزی مانند مس یا پالادیم دارند به دست آمد. واکنش کلیک با استفاده از سدیم آزید، آلکین‌های انتهایی و بنزیل هالیدها در محیط آب مغناطیس شده در دست بررسی است (طرح ۲-۴۰) و همان‌طور که در شکل ۲-۲۹ مشاهده می‌شود، ترکیبات تری‌آزول به دست آمده در محیط آب مغناطیس از نظر ساختاری کاملاً مشابه با نوع جهت‌گیری‌های این ترکیبات در حضور فلز مس می‌باشد و بدین ترتیب امکان مطالعات گسترده‌ای بر روی این نوع از واکنش‌ها فراهم شده است.

^۱ Meldal



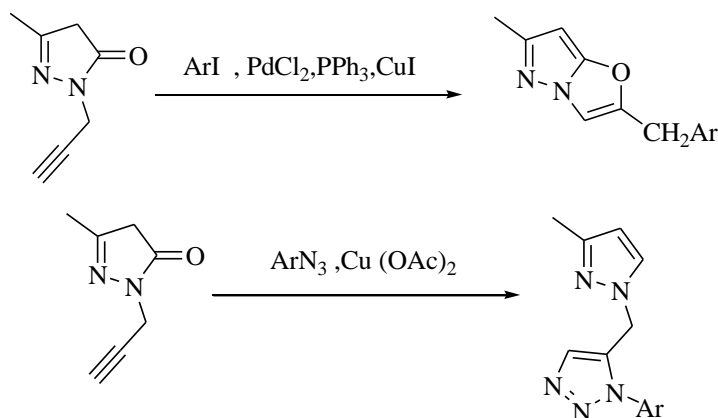
طرح ۲-۴۰: انجام واکنش کلیک در حلال آب مغناطیس شده.



شکل ۲-۲۹: ساختار ارتپ ۲-(۱-کلروبنزیل)-۱-*H*-۱,۲,۴-تریازول-۴-یل) پروپان ۲-ال.

پیرازول پروپارزیه به دست آمده در واکنش‌های کلیک و سونوگاشیرا قابلیت استفاده دارد (طرح

۲-۴۱).



طرح ۲-۴۱: واکنش‌های پیشنهادی با استفاده از پیرازول پروپارزیه شده.

فصل سوم

بخش تجربی

۳ بخش تجربی

۳-۱ تکنیک‌های عمومی

۳-۱-۱ مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. حلال‌ها از برخی از شرکت‌های داخلی تهیه شدند. صفحات لازم برای انجام کروماتوگرافی لایه نازک در آزمایشگاه به صورت صفحات شیشه‌ای ۲۰ در ۲۰ و با قطر ۰/۳ میلی‌متر از سیلیکاژل ۶۰ مخصوص کروماتوگرافی لایه نازک تهیه شدند. ترکیبات با تابش‌دهی نور فرا بنفش (UV) با طول موج‌های ۲۵۴ nm و ۳۶۶ nm و یا بوسیله نشر با بخارات ید مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده با تکنیک‌های استخراج و تبلور مجدد و نیز ستون کروماتوگرافی جداسازی و خالص‌سازی شدند.

۳-۱-۲ دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (¹HNMR و ¹³CNMR) به ترتیب با میدان‌های ۳۰۰ MHz و ۷۵ MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شهید بهشتی تهران و پژوهشکده بوعلی مشهد انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته بصورت یکتایی (S)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzo بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm⁻¹) می‌باشند. نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است. داده‌های مربوط به آنالیز عنصری (CHNS) با دستگاه Elementar model Vario EL III بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است. تصاویر SEM بوسیله

^۱Across

^۲Fluka

^۳Merck

میکروسکوپ الکترونی روبشی تسکن^۱ مدل VEGA II و آنالیز EDX دستگاه طیف سنجی پراش پرتو ایکس تسکن مدل VEGA-XMU در پژوهشگاه متالورژی رازی تهران گرفته شده است. آنالیز حرارتی (TGA) مربوط به کاتالیزگر دستگاه METTLER در پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران صورت گرفت. الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های پودری بوسیله دستگاه PW 1800 شرکت فیلیپس با لامپ مس ثبت شد. برای آنالیز تک بلور دستگاه پراش X از تک بلور مدل STOE II IPDS 2T مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی سطح کاتالیزگر از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) مدل CM120 ساخت شرکت Philips استفاده شده است.

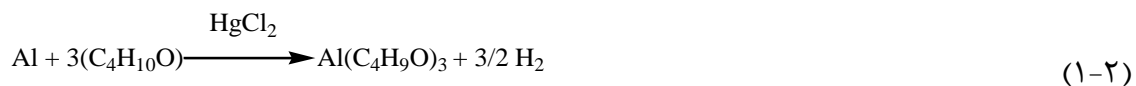
۲-۳ خشک کردن حلال‌ها

با توجه به حساسیت شدید آلکواکسید آلومینیوم نسبت به رطوبت و هیدرولیز سریع آنها، تمام حلال‌ها قبل از هر بار استفاده با روش‌های موجود در منابع [۱۱۴] خشک گردیدند.

۳-۳ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت

۱-۳-۳ تهیه آلکواکسید آلومینیوم ۲-بوتوکسید

آلکواکسید آلومینیوم ۲-بوتوکسید بر پایه واکنش زیر و به روش‌های گزارش شده تهیه شد [۱۱۵]:



آلومینیوم ۲-بوتوکسید در دمای °C ۱۶۷ و در فشار حدود ۵ میلی‌متر جیوه تقطیر و خالص‌سازی شد. سپس با حلال ۲-بوتانول تا ۲ مولار رقیق شد و در ظرف در بسته به دور از رطوبت نگهداری گردید. این ترکیب به عنوان پیش‌ماده در تهیه نانوبوهمیت به روش سل ژل به کار گرفته شد [۱۱۵].

۲-۳-۳ تهیه بستر نانوبوهمیت

۱۰ میلی‌لیتر محلول ۲ مولار آلومینیوم ۲-بوتوکسید درون یک بشر ۲۵ میلی‌لیتری ریخته شد و داخل راکتور استیل حاوی ۸۰ میلی‌لیتر آب مقطر قرار داده شد. سپس راکتور به مدت ۵ ساعت در دمای °C

^۱ Tescan

۱۰۰ در آون حرارت داده شد. با نفوذ بخار آب به آلکواکسید آبکافت انجام شد. سپس فرآورده در دمای ۱۰۰ °C در آون خشک شد. مساحت سطح ویژه نانوبوهمیت تهیه شده ۳۲۶ m²/g و اندازه ذرات آن در حدود ۶ نانومتر است [۱۱۵].

۳-۴-۳ تهیه کاتالیزگر مایع یونی نانوبوهمیت پروپیل-کافئین هیدروژن سولفات

۳-۴-۳-۱ تهیه نانوبوهمیت عامل دار شده با لیگاند کلردار (BPNs-Cl) در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری، مقدار ۱ گرم نانوبوهمیت به همراه ۴۰۰ میکرولیتر ۳-تری متوکسی سایلایل پروپیل کلراید در ۵۰ میلی لیتر تولوئن خشک به عنوان حلال، به مدت ۲۴ ساعت در شرایط رفلاکس، به وسیله همزن مغناطیسی همزده شد. مخلوط واکنش صاف و پس از چندین بار شستشو با تولوئن در آون الکتریکی خشک شد.

۳-۴-۳-۲ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)

یک گرم نانوبوهمیت عامل دار شده (m-AFBNPs) را در ۲۰ میلی لیتر دی کلرومتان خشک در حمام آلتراسونیک به مدت ۱۰ دقیقه پراکنده کرده و مقدار ۵ میلی مول (۰/۵۸ گرم) کلروسولفونیک اسید را به صورت قطره قطره به آن اضافه کرده و به مدت ۶ ساعت در دمای محیط هم زده شد. در نهایت پس از صاف کردن فرآورده نهایی با دی کلرومتان، اتانول و استون شسته شده و در دمای ۵۰ درجه سلسیوس در آون به مدت ۲ ساعت قرار گرفت.

۳-۴-۳-۳ آمین دار کردن نانوبوهمیت عامل دار شده (BPNs-Caff]Cl)

۱ گرم از نانوبوهمیت عامل دار شده در یک بالن ۵۰ میلی لیتری با ۳۰ میلی لیتر حلال استونیتریل مخلوط گردید. سپس مقدار ۰/۶۴ میلی مول کافئین و ۰/۱ میلی مول پتاسیم یدید به آن اضافه شده و به مدت ۴۸ ساعت رفلاکس گردید. و سپس مخلوط واکنش با سانتریفیوژ صاف شد و پس از چند بار شستشو در دمای ۸۰ °C در آون خشک شد. به این ترتیب نانوبوهمیت آمین دار تهیه گردید.

۳-۴-۴ تهیه نانوبوهمیت ۳-پروپیل-ایمیدازولوپیریدینوم هیدروژن سولفات (-BNPs) (Caff)HSO₄

بر اساس نتایج آنالیز عنصری، مقدار نیتروژن ۱/۴ درصد معادل با ۰/۲۴ میلی مول کافئین گزارش می شود. پس از اطمینان از نتایج آنالیز عنصری و حضور کافئین بر روی سطح نانوبوهمیت، یک گرم از [BNPs-Caff]Cl در ۳۰ میلی لیتر از دی کلرومتان و اسید سولفوریک ۹۸/۹۹٪ (۰/۱ گرم، ۱ میلی مول) به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سلسیوس هم زده شد. پودر [BNPs-Caff] HSO₄ به دست آمده صاف گردید و با دی کلرومتان و استون برای حذف ترکیبات آلی واکنش نداده شستشو داده شد و در نهایت در دمای ۸۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۰ ساعت در آون قرار گرفت. آنالیز عنصری نشان داد میزان درصد گوگرد ۰/۲۳ درصد می باشد و براساس این نتایج میزان H⁺، ۰/۰۷ میلی مول گزارش می شود.

۳-۵-۳ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلیل پروپیل آمین سولفامیک اسید

۳-۵-۱-۱ تهیه نانوبوهمیت عامل دار شده با گروه آمین (AFBNPs)

در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری، مقدار ۰/۸۹ گرم (۵ میلی مول از ۳-تری متوکسی سایلیل پروپیل آمین به ۱ گرم نانوبوهمیت تهیه شده اضافه گردید و پس از افزودن ۵۰ میلی لیتر تولوئن خشک به مدت ۲۴ ساعت رفلکس شد. مخلوط واکنش صاف شد و پس از چند بار شستشو با تولوئن در دمای ۱۰۰ °C خشک گردید.

۳-۵-۲ تهیه نانوبوهمیت سایلیل پروپیل آمین متیله شده (m-AFBNPs)

یک گرم از نانوبوهمیت عامل دار شده با گروه آمین (AFBNPs) را در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری ریخته و مقدار ۳۰ میلی لیتر دی کلرومتان و ۱۰ میلی مول (۱/۰۸ گرم) از تری متیل سایلیل کلرید را به آن اضافه کرده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق بر روی همزن مغناطیسی هم زده می شود. پس از آن کاتالیزگر با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ جدا شده و با حلال های دی کلرومتان و متانول و استون شسته و به مدت ۳ ساعت در آون با دمای ۷۰ درجه سلسیوس قرار گرفت.

۳-۵-۳ تهیه کاتالیزگر نانوبوهمیت سایلبل پروپیل آمین سولفامیک اسید (m-SABNPs) ۱/۰ گرم از m-AFBNPs در دی کلرومتان خشک در حمام فراصوت به مدت ۱۰ دقیقه پخش شد. پس از آن ۵ میلی مول (۰/۵۸ گرم) کلروسولفونیک اسید قطره قطره در ۱۰ دقیقه اضافه شد و مخلوط به مدت ۶ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. پس از آن فرآورده نهایی (m-SABNPs) فیلتر شد و با دی کلرومتان، اتانول، استون برای حذف ترکیبات واکنش نداده شستشو داده شد و در نهایت در دمای ۵۰°C خشک گردید.

۳-۶-۳ تهیه کاتالیزگر ناهمگن مس نشانده شده بر روی نانوبوهمیت دارای گروه آمین

۳-۶-۳-۱ تهیه نانوبوهمیت دی اتیلن تری آمین (BNPs-DETA) برای تهیه BNPs-DETA یک گرم BNPs-Cl با دی اتیل تری آمین (۳۲۰ میکرولیتر، ۳ میلی مول) در تولوئن خشک (۵۰/۰ میلی لیتر) به مدت ۴۸ ساعت به منظور جایگزین کردن اتم‌های کلر انتهایی رفلاکس شد. در نهایت، دی اتیل تری آمین BNPs عامل‌دار (BNPs-DETA) صاف و با تولوئن سه بار شسته شد و در در آون با دمای ۱۰۰°C قرار داده شد.

۳-۶-۲ تهیه نانوبوهمیت دی اتیلن تری آمین کمپلکس داده با مس (I) (BNPs-DETA-CuI)

برای تهیه BNPs-DETA-CuI در یک بالن ۵۰ میلی لیتری ته گرد ۵ میلی لیتر از حلال DMF ریخته و یک گرم BNPs-DETA به همراه CuI (۰/۱ گرم، ۱/۶ میلی مول) اضافه شد. مخلوط به مدت ۵ ساعت در اتمسفر نیتروژن در دمای اتاق هم زده شد. سپس فیلتر شد و جامد به دست آمده با تولوئن خشک شسته شده و BNPs-DETA-CuI به مدت یک شب در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس قرار گرفت و آماده استفاده گردید.

۷-۳ تهیه مشتقات پیرازول و پیریمیدین

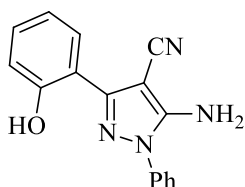
۷-۳-۱ سنتز مشتقات ۵-آمینو-پیرازول-۴-کربونیتریل با استفاده از کاتالیزگر

نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)

در یک لوله آزمایش ۱ میلی مول آلدهید، ۱ میلی مول مالونونیتریل (۰/۰۶۶ گرم) و ۱ میلی مول فنیل هیدرازین (۰/۱ گرم) و مقدار ۳۰ میلی گرم m-SABNPs افزوده شد و در دمای ۸۰ درجه سلسیوس و بدون حلال واکنش انجام شد. پیشرفت واکنش با استفاده از TLC کنترل شد و در نهایت پس از اتمام واکنش و سرد شدن مخلوط، اتانول داغ به آن اضافه گردید. کاتالیست با سانتریفیوژ جدا شد و حلال اضافی حذف و رسوب حاصل در اتانول نوبلور گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

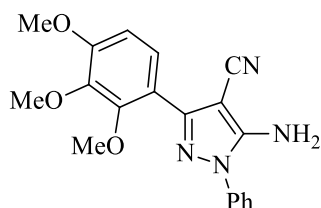
5-amino-3-(2-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile(27f):

IR (KBr) $\nu=$ 3578, 3484, 3322, 2354, 2195, 1602, 1413, 1182, 1055 cm^{-1} ; ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ :6.79 (t,1H, j 7.2 Hz, ArH), 6.86-7.00 (m,4H), 7.15-7.28 (m, 3H, ArH),7.56 (dd, 1H, J 1.6Hz and 7.6Hz, ArH),8.17(S, 2H, NH), 10.43(S, 1H, OH); ^{13}C NMR(300MHz,DMSO) δ :111.83, 115.91, 119.81, 120.21, 121.65, 125.45, 129.20, 130.05,130.25, 138.14, 145.73, 151.02, 152.30, 156.52. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: C, 69.55; H, 4.38; N, 20.28; found: C: 69.36; H: 4.17; N: 20.37.



5-amino-3-(2, 3, 4-trimethoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (27i):

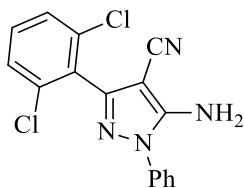
IR (KBr) $\nu=$ 3310, 3190, 3045, 2840, 2650, 2221, 1536, 1630, 875, 726 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.77 (d, 1H, j 8.7, ArH), 6.89 (t, 1H, j 7.2, ArH) 7.15(d, 2H, j 7.8, ArH), 7.28-7.34(m, 1H, ArH), 7.73-7.76(m, 2H, ArH), 7.98(S, 2H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ :56.21, 58.26, 60.21,



110.10, 115.17, 121.44, 124.43, 130.16, 131.15, 131.75, 139.18, 141.39, 151.62, 152.57, 159.10; Anal. calcd for C₁₉H₁₈N₄O₃: C: 65.13; H: 5.18; N: 15.99; found: C: 65.24.62; H: 5.17; N: 15.80.

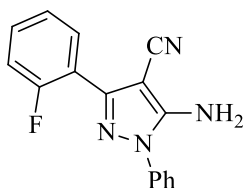
5-amino-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (27l):

IR (KBr) ν = 3479, 3421, 3149, 2520, 2336, 1660, 1576, 765, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.95 (t, 1H, *j* 7.2, ArH), 7.13-7.19 (m, 3H, ArH), 7.29-7.40 (m, 4H, ArH), 7.91 (s, 2H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 57.1, 119.20, 123.6, 125.7, 126.3, 127.8, 128.9, 129.3, 130.7, 134.7, 136.4, 139.1, 149.1, 157.3; Anal. calcd for C₁₆H₁₀Cl₂N₄: C:58.38; H: 3.06; N: 21.54; found: C: 58.26; H: 3.13; N: 21.69.



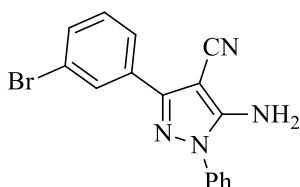
5-amino-3-(2-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-

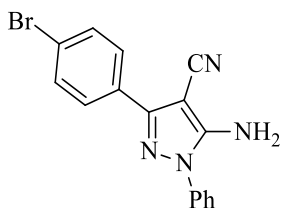
carbonitrile (27m): IR (KBr) ν = 3475, 3150, 2520, 2334, 1667, 1575, 760, 730 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.79-6.84 (m, 1H, ArH), 6.94-7.10 (m, 4H, ArH), 7.15-7.24 (m, 3H, ArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.85 (s, 2H, NH); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ :67.2, 112.6, 116.8, 119.8, 123.3, 124.1, 126.6, 129.1, 130.1, 131.4, 141.2, 149.3, 156.2, 165.2; Anal. calcd for C₁₆H₁₁FN₄: C: 69.06; H: 3.98; N: 20.13; found: C: 69.63; H: 3.86; N: 20.24.



5-amino-3-(3-bromophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-

carbonitrile (27p): IR (KBr) ν = 3455, 3321, 3111, 2355, 1580, 1266, 1092 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.92-6.94 (m, 1H, ArH), 7.15-7.86 (m, 7H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH), 8.10 (s, 2H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 57.2, 114.1, 119.3, 124.4, 128.2, 129.0, 130.6, 131.1, 132.9, 149.1, 153.7, 162.1; Anal. calcd for C₁₆H₁₁BrN₄: C: 56.66; H: 3.27; N: 16.52; found: C: 56.21; H: 3.24; N: 16.24.



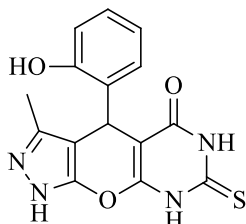


5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (27q): IR (KBr) $\nu = 3465, 3410, 3143, 2545, 2220, 1650, 1320, 850 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.77 (t, 1H, j 7.2 Hz, ArH), 7.10 (d, 2H, j 7.5, ArH), 7.21-7.26 (m, 2H, ArH), 7.55-7.63 (m, 4H, ArH), 7.84 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 58.1, 115.2, 119.1, 124.4, 128.2, 130.1, 131.6, 131.7, 132.4, 148.3, 153.4, 161.3; anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$: C: 56.66; H: 3.27; N: 16.52; found: C: 56.06; H: 3.39; N: 16.35.

۲-۷-۳ سننر مشتقات ۳- متیل-۴- (آریل)-۷-تیاکسو-۴،۶،۷،۸- تتراهیدروپیرازلو
[۶،۵:۳'،۲'] پیرانو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵-(۱H) -اون با استفاده از کاتالیزگر
نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)

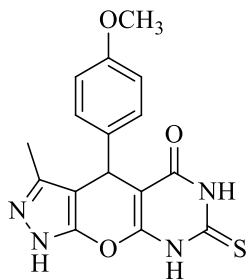
مخلوطی از هیدرازین هیدرات (۱ mmol)، اتیل استواتات (۱ mmol)، آلدئید (۱ mmol) و
تیوباربیتریک اسید (۱ mmol) در حضور کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs)
(۳۰ mg)، در شرایط حلال آب و دمای ۵۰ درجه سلسیوس هم زده شد. پیشرفت واکنش به وسیله
کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال و پس از اتمام واکنش رسوب حاصل صاف و فرآورده با اتیل
استات داغ از کاتالیزگر جدا شد. پس از کریستال کردن مجدد در اتیل استات، کاتالیزگر با اتانول و
اتیل استات داغ شستشو شد و پس از قرار دادن در آون، در دمای ۸۰ درجه سلسیوس به مدت ۵
ساعت مورد استفاده مجدد قرار گرفت.

3-Methyl-4-(2-hydroxyphenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-

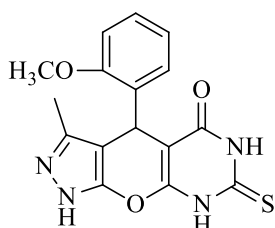


5(1H)-one (81b): IR (KBr) $\nu = 3615, 3429, 3047, 2900, 1616, 1119 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 2.29 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 6.97 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.41 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.70 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 11.65 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-d_6 , 75 MHz) $\delta = 10.4, 89.1, 113.1, 114.0, 118.1, 121.1, 126.6, 128.6, 134.9,$

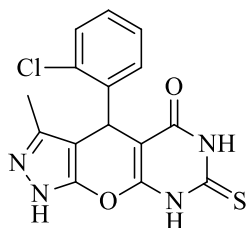
143.5, 144.59, 152.1, 161.6, 171.9 ppm; Anal. Calcd. for $C_{15}H_{12}N_4O_3S$: C, 54.87; H, 3.68; N, 17.06. Found: C, 54.66; H, 3.59; N, 17.25.



3-Methyl-4-(4-methoxyphenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (81c): IR (KBr) $\nu = 3212, 2991, 1689, 1606, 1511, 1177 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) $\delta = 2.21$ (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.36 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz), 10.16 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz) $\delta = 10.0, 30.3, 55.9, 91.4, 104.9, 125.1, 132.6, 132.7, 138.8, 143.3, 148.0, 150.5, 160.6, 171.3$ ppm; Anal. Calcd. for $C_{16}H_{14}N_4O_3S$: C, 56.13; H, 4.12; N, 16.36. Found: C, 56.30; H, 4.20; N, 16.55.

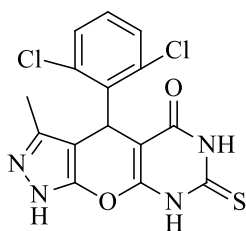


3-Methyl-4-(2-methoxyphenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (81d): IR (KBr) $\nu = 3457, 1763, 1650, 1489, 1460, 1394 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) $\delta = 2.26$ (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 6.9$ Hz), 7.34 (d, $J = 6.9$ Hz), 11.14 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz) $\delta = 9.9, 29.9, 56.1, 96.1, 105.3, 111.4, 111.7, 120.3, 127.6, 127.8, 130.1, 139.7, 143.5, 160.4, 172.8$ ppm; Anal. Calcd. for $C_{16}H_{14}N_4O_3S$: C, 56.13; H, 4.12; N, 16.36. Found: C, 56.34; H, 4.22; N, 16.17.

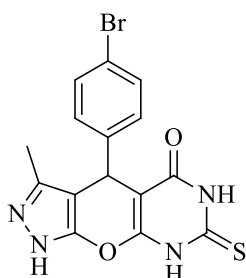


3-Methyl-4-(2-chlorophenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (81e): IR (KBr) $\nu = 3404, 3067, 1701, 1604, 1528, 1391 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) $\delta = 2.27$ (s, 3H), 5.39 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz), 7.19-7.33 (m, 1H), 11.52 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 75

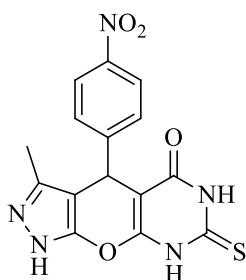
MHz) δ = 11.1, 30.3, 88.2, 127.8, 128.9, 129.2, 130.9, 131.2, 134.2, 151.8, 152.6, 156.6, 161.0 (C13), 172.2 ppm; Anal. Calcd. for C₁₅H₁₁ClN₄O₂S: C, 51.95; H, 3.20; N, 16.16. Found: C, 51.76; H, 3.29; N, 16.34.



3-Methyl-4-(2,6-dichlorophenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (81f): IR (KBr) ν = 3300, 3116, 2893, 1677, 1357, 1141 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2.13 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz), 7.39-7.45 (m, 1H), 11.38 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ = 11.2, 30.4, 88.8, 127.7, 128.9, 129.0, 129.6, 131.3, 132.0, 132.2, 151.4, 152.2, 167.7, 172.3 ppm; Anal. Calcd. for C₁₅H₁₀Cl₂N₄O₂S: C, 47.26; H, 2.64; N, 14.70. Found: C, 47.47; H, 2.73; N, 14.90.



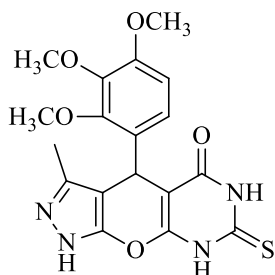
3-Methyl-4-(4-bromophenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (81g): IR (KBr) ν = 3456, 3045, 1701, 1605, 1483, 1360, 1121 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2.24 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz), 11.53 (s, 1H), 11.61 (s, 1H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ = 10.0, 33.1, 88.7, 125.1, 126.3, 127.2, 130.9, 131.1, 138.6, 139.3, 149.7, 155.3, 163.0, 173.1 ppm; Anal. Calcd. for C₁₅H₁₁BrN₄O₂S: C, 46.05; H, 2.83; N, 14.32. Found: C, 46.24; H, 2.91; N, 14.50.



3-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (81i): IR (KBr) ν = 3139, 3050, 1710, 1598, 1518, 1468, 1346 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2.24 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz), 11.50 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ = 9.9, 30.8, 96.0, 105.4, 126.1, 127.1, 128.1, 131.3, 139.0, 143.7,

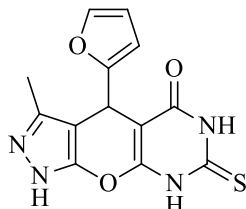
154.6, 163.2, 172.9 ppm; Anal. Calcd. for C₁₅H₁₁N₅O₄S: C, 50.42; H, 3.10; N, 19.6. Found: C, 50.60; H, 3.01; N, 19.25.

3-Methyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5



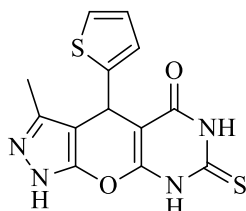
(1H)-one(81j): IR (KBr) ν = 3541, 3058, 2891, 1612, 1361 cm^{-1} ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.94 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 11.42 (br, 2H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ = 10.4, 27.2, 55.5, 59.7, 60.1, 91.6, 104.3, 106.6, 123.3, 129.2, 131.1, 139.7, 141.6, 143.5, 151.7, 161.5, 161.7, 172.1 ppm; Anal. Calcd. for C₁₈H₁₈N₄O₅S: C, 53.72; H, 4.51; N, 13.92. Found: C, 53.91; H, 4.60; N, 14.10.

3-Methyl-4-(2'-furyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-



5(1H)-one (81k): IR (KBr) ν = 3400, 3100, 1689, 1530, 1368 cm^{-1} ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2.08 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.85 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 10.01 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ = 10.0, 27.7, 80.1, 102.2, 105.9, 110.2, 138.8, 141.1, 155.5, 163.6, 174.1 ppm; Anal. Calcd. for C₁₃H₁₀N₄O₃S: C, 51.65; H, 3.33; N, 18.53. Found: C, 51.84; H, 3.42; N, 18.34.

3-Methyl-4-(2'-thiophenyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-

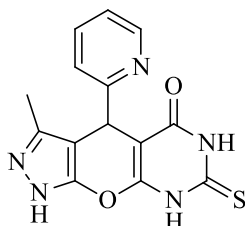


5(1H)-one (81l): IR (KBr) ν = 3452, 3009, 1687, 1589, 1545, 1471, 1361 cm^{-1} ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2.21 (s, 3H), 5.51 (s, 1H), 6.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.80-6.88 (m, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 11.34 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ = 10.3, 30.9, 79.6, 95.4, 104.1, 112.6, 112.9, 127.5, 128.2, 136.2, 163.4, 173.0 ppm; Anal. Calcd. for

C₁₃H₁₀N₄O₂S₂: C, 49.04; H, 3.17; N, 17.60. Found: C, 49.23; H, 3.09; N, 17.79.

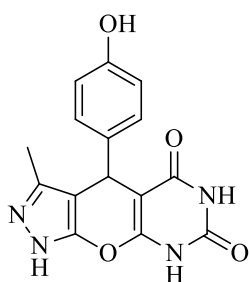
3-Methyl-4-(2'-pyridinyl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-

5(1H)-one (81m): IR (KBr) $\nu = 3451, 3026, 1707, 1613, 1510, 1461, 1365, 1116 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) $\delta = 2.01 \text{ (s, 3H)}, 4.99 \text{ (s, 1H)}, 7.21 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H)}, 7.36 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1H)}, 7.69\text{-}7.75 \text{ (m, 1H)}, 8.44 \text{ (d, } J = 4.8 \text{ Hz, 1H)}, 11.35 \text{ (s, 2H)}$ ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) $\delta = 10.4, 36.4, 91.2, 103.2, 121.2, 122.4, 128.2, 137.0, 138.7, 141.8, 143.6, 162.4, 172.2$ ppm; Anal. Calcd. for C₁₄H₁₁N₅O₂S: C, 53.66; H, 3.54; N, 22.35. Found: C, 53.45; H, 3.63; N, 22.52.



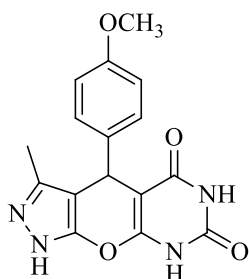
۳-۷-۳ سنتز مشتقات ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی‌هیدروپیرازولو [۴'،۳':۵،۶]-پیرانو [۲-۳،۲-d] پیریمیدین ۵،۷-(۴H،۱H)-دی‌اون با استفاده از کاتالیزگر [BNPs-] (Caff]HSO₄

مخلوطی از هیدرازین هیدرات (۱ mmol)، اتیل استتو استات (۱ mmol)، آلدهید (۱ mmol) و باربیتوریک اسید (۱ mmol) در حضور کاتالیزگر جدید ناهمگن [BNPs-Caff]HSO₄ (۰/۱ gr)، در شرایط حلال آب و دمای ۵۰°C هم زده شد. پس از اتمام واکنش که به وسیله TLC دنبال شد، مخلوط واکنش پس از سرد شدن در اتانول داغ حل شد و کاتالیزگر جدا شد و با ۵ میلی لیتر استون دو مرتبه شستشو داده شد و با قرار دادن در آون به مدت ۲ ساعت در دمای ۷۰°C خشک گردید. ترکیبات به دست آمده در اتیل استات متبلور شدند. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:



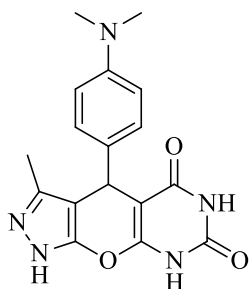
4-(4-Hydroxyphenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83b):

IR (KBr) ν = 3421, 3201, 3022, 1681, 1643, 1621, 1451, 1391, 1260; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.26 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.58 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J =8.4 Hz, 2H), 9.94 (s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 57.69; H, 3.87; N, 17.94; found: C, 57.88; H, 3.96; N, 17.78.



4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83d):

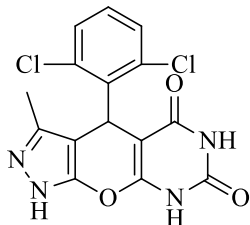
IR (KBr) ν = 3214, 1686, 1606, 1513, 1426, 1246, 1175; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.21 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 6.77 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J =8.4 Hz, 2H), 10.15 (s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 58.89; H, 4.32; N, 17.17; found: C, 59.05; H, 4.23; N, 17.33.



4-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83f):

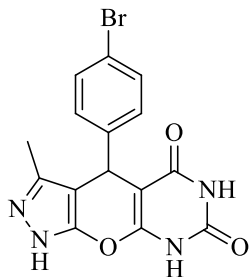
IR (KBr) ν = 3182, 3036, 2990, 1677, 1649, 1492, 1400, 1361, 1193; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 5.35 (s, 1H), 6.85 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J =8.1 Hz, 2H), 10.14 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 9.9, 30.1, 44.6, 95.5, 109.2, 111.4, 111.7, 127.8, 130.1, 139.7, 143.5, 154.7, 162.4; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 60.17; H, 5.05; N, 20.64; found: C, 60.36; H, 5.14; N, 20.82.

4-(2,6-Dichlorophenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83j):



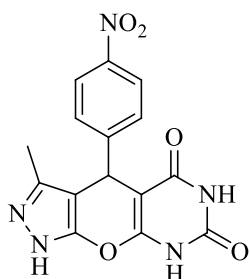
IR (KBr) ν = 3052, 1688, 1578, 1481, 1365, 1295, 821, 776, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.09 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 10.23 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.1, 30.3, 88.8, 127.8, 129.0, 129.2, 131.3, 132.0, 134.1, 151.6, 152.4, 156.6, 160.8; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: C, 49.34; H, 2.76; N, 15.34; found: C, 49.55; H, 2.63; N, 15.50.

4-(4-Bromophenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83k):

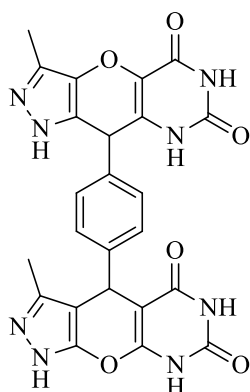


IR (KBr) ν = 3050, 1688, 1578, 1480, 1368, 1298, 837, 776, 550; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.21 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 7.0 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 10.14 (s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_3$: C, 48.02; H, 2.96; N, 14.93; found: C, 48.19; H, 2.88; N, 15.09.

4-(4-Nitrophenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83n):



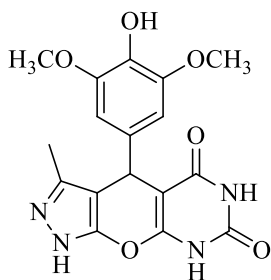
IR (KBr) ν = 3140, 3039, 2907, 1675, 1576, 1514, 1348; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.24 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 11.50 (s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$: C, 52.79; H, 3.25; N, 20.52; found: C, 52.98; H, 3.33; N, 20.68.



1,4-Bis(3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione)benzene (83o):

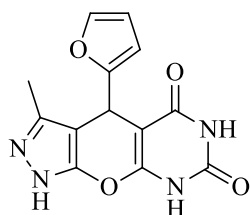
IR (KBr) ν = 3201, 3042, 2901, 1684, 1578, 1360; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.31 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 11.51 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.9, 30.8, 96.0, 105.4, 126.1, 127.1, 128.1, 139.0, 143.7, 145.6, 159.2, 161.1; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_6$: C, 56.03; H, 3.53; N, 21.78; found: C, 56.24; H, 3.63; N, 21.56.

4-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83q):



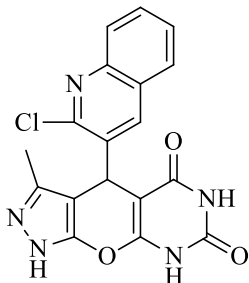
IR (KBr) ν = 3420, 3014, 2935, 1686, 1624, 1591, 1506, 1462, 1128, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.22 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 5.34 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 10.18 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.0, 55.9, 91.4, 105.7, 124.2, 132.7, 133.7, 143.3, 147.4, 148.0, 150.5, 156.2, 160.67; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 54.84; H, 4.33; N, 15.05; found: C, 54.65; H, 4.25; N, 15.22.

3-Methyl-4-(furan-2-yl)-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83r):



IR (KBr) ν = 3200, 2937, 1685, 1624, 1589, 1506, 1461, 1128; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.01 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 7.21 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 11.21 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.0, 27.7, 79.3, 102.2, 105.9, 110.1, 133.0, 138.8, 140.9, 155.7, 160.5, 163.8; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 54.55; H, 3.52; N, 19.57; found: C, 54.73; H, 3.60; N, 19.75.

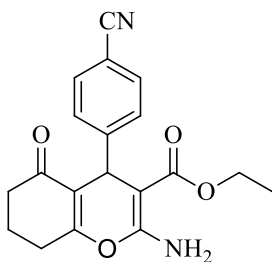
3-Methyl-4-(2-chloroquinoline-3-yl)-6,8-dihydropyrazolo[4',3':5,6]-pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(1H,4H)-dione (83t):



IR (KBr) ν = 3212, 3048, 1689, 1648, 1492, 1362, 1199; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (s, 3H), 5.19 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.69-7.96 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 10.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 9.9, 26.7, 105.5, 125.1, 126.3, 127.2, 130.9, 131.1, 138.6, 139.3, 144.7, 149.7, 153.6, 154.1, 159.0, 163.0; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_3$: C, 56.63; H, 3.17; N, 18.34; found: C, 56.80; H, 3.26; N, 18.16.

۳-۷-۴ سنتز مشتقات مختلف ۲-آمینو-۴-آریل-۵-اکسو-۴H-۵،۶،۷،۸-تتراهیدروبنزو[b]پیران با استفاده از کاتالیزگر ([BNPs-Caff]HSO₄) مخلوطی از آلدهید (۱ mmol)، مالونونیتریل یا اتیل سیانو استات (۱ mmol) و دایمدون یا او۳-سیکلوهگزان دی‌اوان (۱ mmol) در حضور کاتالیزگر [BNPs-Caff]HSO₄ (۱ gr)، در شرایط حلال استونیتریل و دمای C ۵۰ ° هم زده شد. پس از اتمام واکنش، رسوب به دست آمده در اتانول داغ حل شد و کاتالیزگر برای استفاده مجدد جدا گردید و با اتیل استات داغ شسته شد. رسوب حاصل در اتانول متبلور گردید. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

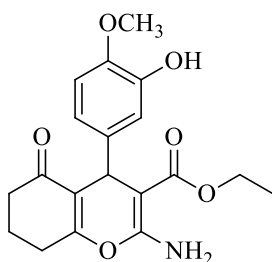
Ethyl 2-amino-4-(4-cyanophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carboxylate (86a)



^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.016-1.063 (t, J =6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.80-2.01 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.29 (t, 2H, CH₂), 2.48-2.53 (t, 2H, CH₂), 3.91-3.98 (q, 2H, CH₂), 4.68 (s, 1H, CH), 6.19 (s, 2H, NH₂), 7.30-7.33 (d, J =8.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.42-7.45 (d, J =8.4 Hz, 2H, H-Ar) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): 14.21, 20.15, 26.98, 34.41, 36.76, 59.84, 79.45, 109.80, 116.97, 119.22, 129.21,

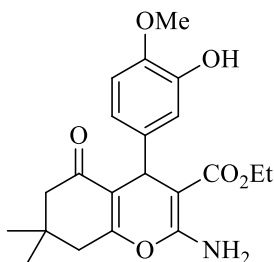
131.76, 151.54, 158.38, 163.54, 168.64, 196.42 (C=O) ppm.



Ethyl 2-amino-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carboxylate (86b)

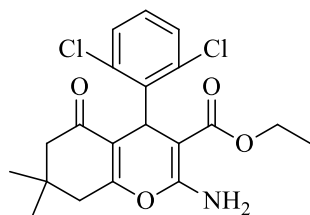
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.17-1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.93-2.07 (m, 2H, CH_2), 2.32-2.38 (t, 2H, CH_2), 2.52-2.59 (t, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.01-4.10 (q, 2H, CH_2), 4.67 (s, 1H, CH), 5.60 (s, 1H, OH), 6.19 (s, 2H, NH_2), 6.70-6.72 (dd, $J=8.1$ Hz, 1H, H-Ar), 6.79-6.80 (d, 1H, H-Ar), 6.84-6.88 (dd, $J=8.4$ Hz, 1H, H-Ar) ppm.

ethyl 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-4H-chromene-3-carboxylate (86c)



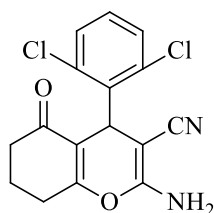
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.18-1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.15-2.27 (dd, $J = 16.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.42 (dd, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.01-4.12 (q, 2H, CH_2), 4.64 (s, 1H, CH), 5.62 (s, 1H, OH), 6.19 (s, 2H, NH_2), 6.69-6.72 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Ar), 6.79-6.80 (dd, 1H, H-Ar), 6.81-6.85 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 27.6, 29.0, 32.2, 33.1, 40.6, 50.7, 55.8, 59.6, 80.8, 109.9, 114.1, 116.8, 120.1, 139.2, 144.8, 145.0, 158.3, 161.3, 169.1, 196.5; IR ν (KBr): 3400, 3300, 3186, 2933, 1675, 1643, 1590, 1460, 1360, 1000 cm^{-1} . Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 65.10; H, 6.50; N, 3.62%. Found: C, 64.90; H, 6.58; N, 3.48%.

Ethyl 2-amino-4-(2,6-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carboxylate (86d)



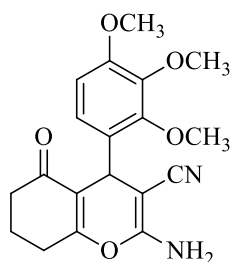
White solid; Mp, 241-243 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.721 (s, 3H, CH_3), 0.826 (s, 3H, CH_3), 0.916-0.958 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.32-2.37 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.52-2.57 (t, 2H, CH_2), 4.00-4.07 (q, 2H, CH_2), 5.54 (s, 1H, CH), 6.35 (s, 2H, NH_2), 6.98-7.04 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-Ar), 7.15 (d, 1H, H-Ar), 7.33 (d, 1H, H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.29, 11.58, 14.49, 20.38, 26.93, 31.63, 37.07, 59.01, 74.22, 112.93, 128.29, 128.58, 130.15, 134.47, 138.25, 138.71, 160.21, 165.28, 168.64, 196.29; IR ν (KBr): 3424, 3312, 2944, 1686, 1644, 1616, 1460, 1450, 1380, 1300, 1000, 769 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 58.55; H, 5.16; Cl, 17.28; N, 3.41; O, 15.60 %. Found: C, 58.50; H, 5.11; Cl, 17.20; N, 3.36; O, 15.54 %.

2-amino-4-(2,6-dichlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile (86e)



IR (KBr) ν_{max} 3462, 3321, 2209, 1633, 1606, 1508, 1398, 1267 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.93-2.01 (m, 2H, CH_2), 2.22-2.29 (m, 2H, CH_2), 2.51-2.58 (m, 2H, CH_2), 5.22 (s, 1H, CH), 7.13 (s, 2H, NH_2), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ 20.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 32.7 (CH_2), 36.7 (CH), 53.9 (C=C), 111.4 (C=C), 119.4 (CN), 128.9 (Ar), 129.3 (Ar), 130.7 (Ar), 134.7 (Ar), 136.2 (Ar), 136.8 (Ar), 159.6 (=C-O), 166.0 (=C-O), 196.2 (C=O); Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 57.33; H, 3.61; N, 8.36. Found: C, 57.50; H, 3.51; N, 8.19.

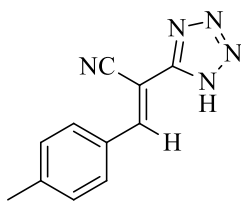
2-amino-5-oxo-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile(86f)



IR (KBr) ν_{\max} 3413, 3301, 3174, 2954, 2185, 1658, 1637, 1600, 1494, 1460, 1400, 1369, 1280, 1089, 1001, 790 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.88-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.22-2.30 (m, 2H, CH_2), 2.60 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 1H, CH), 6.69 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (s, 2H, NH_2); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 20.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.8 (CH), 56.1 (OCH_3), 58.5 (OCH_3), 60.6 (OCH_3), 61.1 (C=C), 108.1 (C=C), 114.1 (CN), 120.4 (Ar), 123.4 (Ar), 130.6 (Ar), 141.8 (Ar), 151.5 (Ar), 152.5 (Ar), 159.1 (=C-O), 164.9 (=C-O), 196.2 (C=O); Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 64.04; H, 5.66; N, 7.86. Found: C, 64.26; H, 5.75; N, 7.69

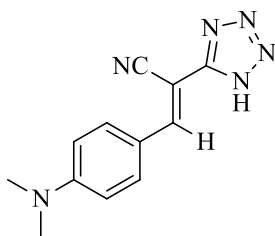
۳-۷-۵ سننز مشتقات E-۳ - (آریل) -۲ - (H۱- تترازول ۵- ایل) آکریلونیتریل با استفاده از کاتالیزگر نانوبوهمیت سولفامیک اسید (m-SABNPs) در یک بالن ۲۵ میلی لیتری، مالونونیتریل (۱ میلی مول)، آلدئیدهای آروماتیک (۱ میلی مول) و سدیم آزید (۱/۲ میلی مول) در ۵ میلی لیتر حلال آب در حضور ۵ مول درصد از کاتالیزگر BNP-DETA- در دمای ۶۰ درجه سلسیوس بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد و پس از اتمام واکنش رسوب حاصل صاف گردید و با استفاده از اتانول داغ تترازول از کاتالیزگر جدا شده و کاتالیزگر با استفاده از اتیل استات داغ شسته شد و در آون در دمای ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۵ ساعت قرار گرفت و برای استفاده مجدد آماده شد.

**(E)-3-(4-Methylphenyl)-2-(1H-tetrazole-5-yl)
acrylonitrile (90c).**



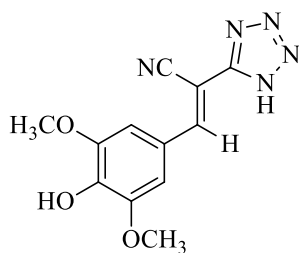
mp: 188-189 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.44 (s, 3H, CH₃), 7.3 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.70 (s, 1H, CH), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 22.0, 81.2, 112.8, 114.0, 128.4, 130.4, 130.9, 146.4, 159.7; anal. calcd for C₁₁H₉N₅: C: 62.55; H: 4.29; N: 33.16; found: C: 62.68; H: 4.37; N: 33.29.

**(E)-3-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)-2-(1H-tetrazole-5-yl)
acrylonitrile (90e).**



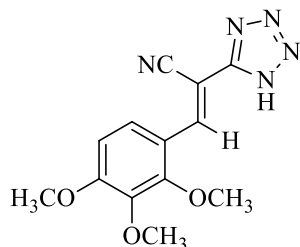
mp: 171-172 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.12 (s, 6H, CH₃), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.39 (s, 1H, CH), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 40.2, 71.6, 111.6, 115.0, 116.0, 119.2, 133.8, 154.2, 158.0; anal. calcd for C₁₂H₉N₆: C: 59.99; H: 5.03; N: 34.98; found: C: 60.12; H: 5.13; N: 34.86.

**(E)-3-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(1H-
tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90f).**



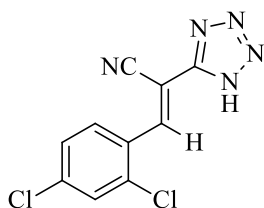
mp: 157-158 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.91 (s, 6H, OCH₃), 6.42 (br, 1H, OH), 7.19 (s, 1H, Ar), 7.23 (s, 1H, Ar), 7.59 (s, 1H, CH); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 56.5, 78.4, 109.3, 113.6, 114.3, 122.7, 141.5, 147.3, 159.4; anal. calcd for C₁₂H₁₁N₅O₃: C: 52.75; H: 4.06; N: 25.63; found: C: 52.62; H: 4.17; N: 25.80.

***E*-3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2-(1*H*-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90g).**



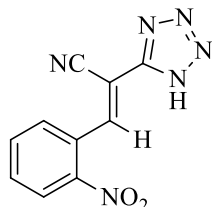
mp: 95-96 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, Ar), 8.06 (s, 1H, CH), 8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 56.4, 61.0, 62.1, 78.7, 107.8, 113.5, 114.8, 118.2, 124.7, 141.7, 153.6, 154.5, 159.7; anal. calcd for C₁₃H₁₃N₅O₃: C: 54.35; H: 4.56; N: 24.38; found: C: 54.50; H: 4.65; N: 24.51.

***E*-3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90i).**



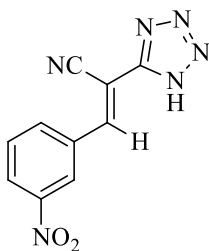
mp: 142-143 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.41 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar); 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.16 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 86.0, 111.7, 113.0, 127.5, 128.3, 130.1, 130.7, 137.1, 141.0, 154.6; anal. calcd for C₁₀H₅Cl₂N₅: C: 45.14; H: 1.89; N: 26.32; found: C: 45.32; H: 1.98; N: 26.15.

***E*-3-(2-Nitrophenyl)-2-(1*H*-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90j).**



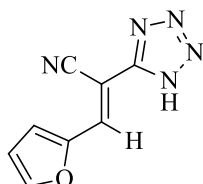
mp: 132-133 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.76-7.89 (m, 3H, Ar), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.43 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 88.5, 111.0, 112.2, 125.8, 126.7, 130.5, 133.4, 135.0, 146.8, 158.9; anal. calcd for C₁₀H₆N₆O₂: C: 49.59; H: 2.50; N: 34.70; found: C: 49.73; H: 2.60; N: 34.88.

(E)-3-(3-Nitrophenyl)-2-(1H-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90k).



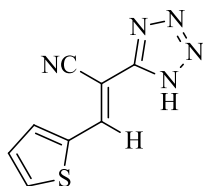
mp: 97-98 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.77 (t, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar), 7.89 (s, 1H, CH), 8.31 (s, 1H, CH), 8.45 (dd, *J* =8.1, 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.64 (s, 1H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 86.7, 111.6, 112.7, 125.5, 128.2, 131.0, 132.0, 134.9, 148.6, 157.0; anal. calcd for C₁₀H₆N₆O₂: C: 49.59; H: 2.50; N: 34.70; found: C: 49.77; H: 2.41; N: 34.85.

(E)-3-(2-Furanyl)-2-(1H-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90m).



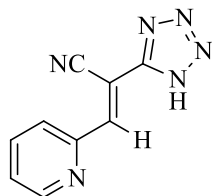
mp: 253-254 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6.68-6.70 (m, 1H, furan), 7.32 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, furan), 7.49 (s, 1H, CH), 7.78 (d, *J* =1.8, Hz, 1H, furan); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 112.6, 113.8, 114.4, 123.5, 130.9, 143.1, 148.1, 149.6; anal. calcd for C₈H₅N₅O: C: 51.34; H: 2.69; N: 37.42; found: C: 51.20; H: 2.57; N: 37.58.

(E)-3-(2-Thiophenyl)-2-(1H-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90n).



mp: 85-88 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.25-7.27 (m, 1H, thiophen), 7.78 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, thiophen), 7.85 (s, 1H, CH), 7.87 (d, *J* =5.1 Hz, 1H, thiophen); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 112.9, 113.8, 129.0, 135.4, 136.9, 138.1, 151.0; anal. calcd for C₈H₅N₅S: C: 47.28; H: 2.48; N: 34.46; S: 15.78; found: C: 47.44; H: 2.60; N: 34.62; S: 15.94.

(E)-3-(2-Pyridinyl)-2-(1H-tetrazole-5-yl) acrylonitrile (90o).



mp: 185-186 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.79 (t, J=6.9 Hz, 1H, pyridine), 8.21 (d, J =7.8 Hz, 1H, pyridine), 8.59 (d, J =7.2 Hz, 1H, pyridine), 8.72 (d, J =4.5 Hz, 1H, pyridine) 9.39 (s, 1H, CH); ¹³C NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 87.1, 114.1, 116.1 122.2, 124.9, 129.9, 133.5, 136.4, 154.8; anal. calcd for C₉H₆N₆: C: 54.54; H: 3.05; N: 42.41; found: C: 54.70; H: 3.19; N: 42.28.

۳-۷-۶ سنتز مشتقات پیرازولو[۱،۵-b] [۳،۱] اکسازول

پتاسیم کربنات (۱/۵mmol) در ۳ میلی‌لیتر حلال DMF در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد، سپس پیرازول (۱mmol) اضافه شد و پروپارژیل برماید (۱/۲ mmol) پس از چند دقیقه به مخلوط اضافه گردید و به مدت ۲۰ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. پس از پایان واکنش و خارج کردن کامل حلال DMF رسوب باقیمانده با آب شستشو داده شد و در کلروفرم نوبلور شد. رسوب صورتی رنگ (۹۳) با نقطه ذوب ۷۶-۷۷ درجه سلسیوس با راندمان ۸۸ درصد به دست آمد. در ادامه نتایج آنالیز HNMR و CNMR گزارش می‌شود.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.14 (s, 2H, CH₂ of pyrazole), 4.67 (s, 2H, CH₂), 5.31(s, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.8, 37.9, 56.2, 68.0, 73.4, 159.5, 161.8; IR (KBr): 3011, 2956, 2227, 1668, 1606, 1508, 1463, 1245 cm⁻¹; MS (EI) , m/z [M]⁺ 136 , Anal.Calcd for C₇H₈N₂O: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58%; Found: C, 61.43; H, 5.81; N, 20.72%.

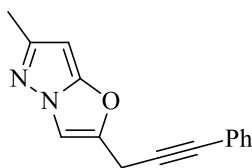
برای تهیه ۲- یدومتیل-۶- متیل پیرازولو[۱،۵-b] [۳،۱] اکسازول(۹۴)، پس از تهیه پروپارژیل پیرازول (۹۳) مقدار یک میلی‌مول از این ترکیب در حلال استونیتریل به همراه بی‌کربنات سدیم (۲mmol) و ید (۲mmol) در دمای اتاق هم‌زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک

(TLC) دنبال شد و در نهایت پس از گذشت ۴ ساعت با کامل شدن واکنش بوسیله محلول تیوسولفات سدیم و اتیل استات استخراج دوبار صورت گرفت. حلال با روتاری خارج شد و لایه آلی با سولفات منیزیم خشک شد و فرآورده خالص با استفاده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و با استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱:۹) به دست آمد. رسوب قهوه‌ای روشن با نقطه ذوب ۱۶۹-۱۷۰ درجه سلسیوس با مشخصات طیفی زیر:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.17 (s, 3H, CH₃), 4.83 (s, 2H, CH₂), 7.17 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.46 (s, 1H, CH of oxazole); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃): δ 12.2, 21.1, 105.1, 128.1, 135.4, 139.1, 148.1; IR (KBr): 3048, 2961, 2931, 1606, 1508, 1463, 1243 cm^{-1} ; MS (EI), m/z [M]⁺ 261, Anal. Calcd for C₇H₇IN₂O: C, 32.08; H, 2.69; N, 10.69%; Found: C, 32.15; H, 2.81; N, 10.72%.

در نهایت مخلوطی از ترکیب (۹۴) به مقدار یک میلی‌مول به همراه پتاسیم کربنات (۲mmol) و پالادیم استات (۵mol/.) در ۵ میلی‌لیتر آب به مدت ده دقیقه در دمای اتاق در جو آرگون هم زده شد. سپس آلکین انتهایی (۱/۲mmol) (۹۵) به مخلوط اضافه شد. مخلوط واکنش در دمای ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۰ الی ۱۵ ساعت هم زده شد پس از پایان واکنش که با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) مشخص گردید، حلال از محیط واکنش خارج و رسوب باقیمانده بوسیله آب شسته و خشک شد. فرآورده خالص با استفاده از ستون (سیلیکاژل) کروماتوگرافی و با استفاده از حلال شویش هگزان/اتیل استات (۱:۹) به دست آمد.

6-methyl-2-(3-phenylprop-2-ynyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (96a)

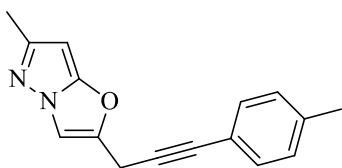


Light brown solid; mp 117-118 °C; 83% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ 2.60 (s, 3H, CH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂), 6.81 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.46-7.53 (m, 6H, ArH, CH of oxazole); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃): δ 19.0, 22.0, 81.2, 85.0, 107.86, 125.8, 127.0, 128.4, 130.4,

130.9, 135.8, 139.7, 146.4; IR (KBr): 3039, 2956, 2931, 2227, 1606, 1508, 1463, 1245 cm^{-1} ; MS (EI), m/z $[M]^+$ 236; Anal.Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86%; Found: C, 76.40; H, 5.21; N, 11.72%.

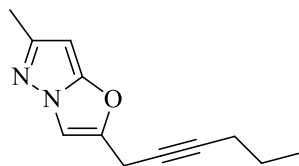
6-methyl-2-(3-p-tolylprop-2-ynyl)pyrazolo[5,1-b]oxazole (96b)

Brown solid; mp 119-121 $^{\circ}\text{C}$; 85% yield ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 4.71 (s, 2H, CH_2), 7.09 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.10-7.15 (m, 2H, ArH), 7.47-7.51 (m, 3H, ArH, CH of oxazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 19.0, 21.9, 26.0, 81.2, 86.1, 106.0, 125.8, 127.0, 128.4, 130.4, 130.9, 135.8, 139.7, 146.4; IR (KBr): 3078, 2920, 2218, 1602, 1442, 1403 cm^{-1} ; MS (EI), m/z $[M]^+$ 250; Anal.Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19%; Found: C, 76.60; H, 5.73; N, 11.30%.



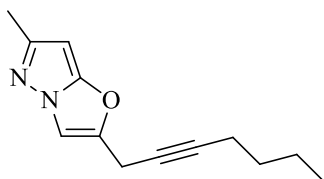
2-(hex-2-ynyl)-6-methylpyrazolo [5,1-b]oxazole (96c)

Brown oil; 62% yield; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.22-1.38 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.71 (t, 2H, $J=7.5$ Hz, CH_2), 4.31 (s, 2H, CH_2), 5.84 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.41 (s, 1H, CH of oxazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.0, 17.6, 18.3, 23.7, 24.6, 78.4, 86.7, 106.0, 125.5, 134.9, 138.6; IR (KBr): 3021, 2985, 2227, 2216, 1604, 1443 cm^{-1} ; MS (EI), m/z $[M]^+$ 202; Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85%; Found: C, 71.08; H, 6.87; N, 13.70%.



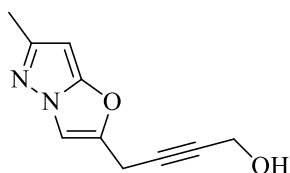
2-(hept-2-ynyl)-6-methylpyrazolo[5,1-b]oxazole (96d)

Light brown oil; 67% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3), 1.22-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.65 (m, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.70 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, CH_2), 4.21 (s, 2H, CH_2), 6.29 (s, 1H, CH of



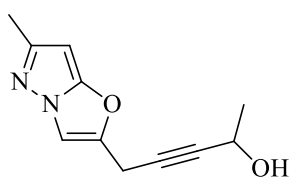
pyrazole), 7.41 (s, 1H, CH of oxazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.4, 17.0, 18.1, 24.6, 25.5, 30.7, 74.0, 83.7, 107.7, 124.7, 134.8, 138.2, 141.7; IR (KBr): 3145, 3053, 2987, 2917, 2227, 2165, 1596, 1443 cm^{-1} ; MS (EI), m/z $[\text{M}]^+$ 216; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95%; Found: C, 72.38; H, 7.54; N, 13.10%.

4-(6-methylpyrazolo[5,1-*b*]oxazol-2-yl)but-2-yn-1-ol (96e)



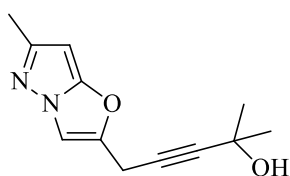
White solid; mp 128-129 $^{\circ}\text{C}$; 74% yield; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H, CH_3), 4.30 (s, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 6.46 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.23 (s, 1H, CH of oxazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 19.0, 21.0, 62.1, 85.4, 87.9, 105.6, 125.2, 133.8, 144.2; IR (KBr): 3316, 3059, 2982, 2219, 1710, 1606, 1442, 1278 cm^{-1} ; MS (EI), m/z $[\text{M}]^+$ 190; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73%; Found: C, 63.32; H, 5.38; N, 14.57%.

5-(6-methylpyrazolo[5,1-*b*]oxazol-2-yl)pent-3-yn-2-ol (96f)



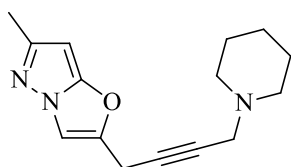
Light yellow solid; mp 136-139 $^{\circ}\text{C}$; 68% yield; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 4.34 (b, 1H, OH), 4.74 (s, 2H, CH_2), 5.01-5.07 (q, 1H, CH), 6.13 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.74 (s, 1H, CH of oxazole); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 18.0, 19.1, 24.7, 56.4, 78.7, 86.6, 107.8, 124.7, 133.5, 135.8, 141.7; IR (KBr): 3356, 3059, 2982, 2219, 1710, 1606, 1442, 1278 cm^{-1} ; MS (EI), m/z $[\text{M}]^+$ 204; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72%; Found: C, 64.50; H, 5.83; N, 13.90%.

2-methyl-5-(6-methylpyrazolo[5,1-*b*]oxazol-2-yl)pent-3-yn-2-ol (96g)



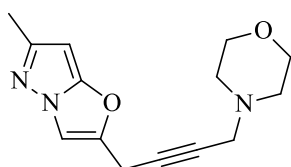
yellow solid; mp 141-140 °C ; 75% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 6H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.78 (s, 2H, CH₂), 6.48 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.18 (s, 1H, CH of oxazole); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 17.4, 18.9, 32.8, 34.9, 64.1, 69.4, 87.3, 105.5, 128.7, 133.1, 138.2, 143.1; IR (KBr): 3310, 3059, 2982, 2219, 1606, 1442, 1278 cm⁻¹; MS (EI), m/z [M]⁺ 218; Anal.Calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84%; Found: C, 66.22; H, 6.56; N, 12.68%.

6-methyl-2-(4-(piperidin-1-yl)but-2-ynyl)pyrazolo [5,1-*b*]oxazole (96h)



Dark brown solid; mp 135-136 °C ; 77% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.72 (m, 6H, CH₂), 2.31(s, 3H, CH₃), 2.83- 2.90 (m, 4H, NCH₂), 4.63 (s, 2H, CH₂), 6.12 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.15 (s, 1H, CH of oxazole); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 19.9, 22.5, 26.9, 42.5, 59.8, 79.4, 106.8, 135.2, 139.7, 148.3; IR (KBr): 3063, 2927, 2231, 1643, 1486 cm⁻¹; MS (EI), m/z [M]⁺ 257 , Anal.Calcd for C₁₅H₁₉N₃O: C, 70.01; H, 7.44; N, 16.33%; Found: C, 70.20; H, 7.35; N, 16.16%.

6-methyl-2-(4-morpholinobut-2-ynyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (96i)

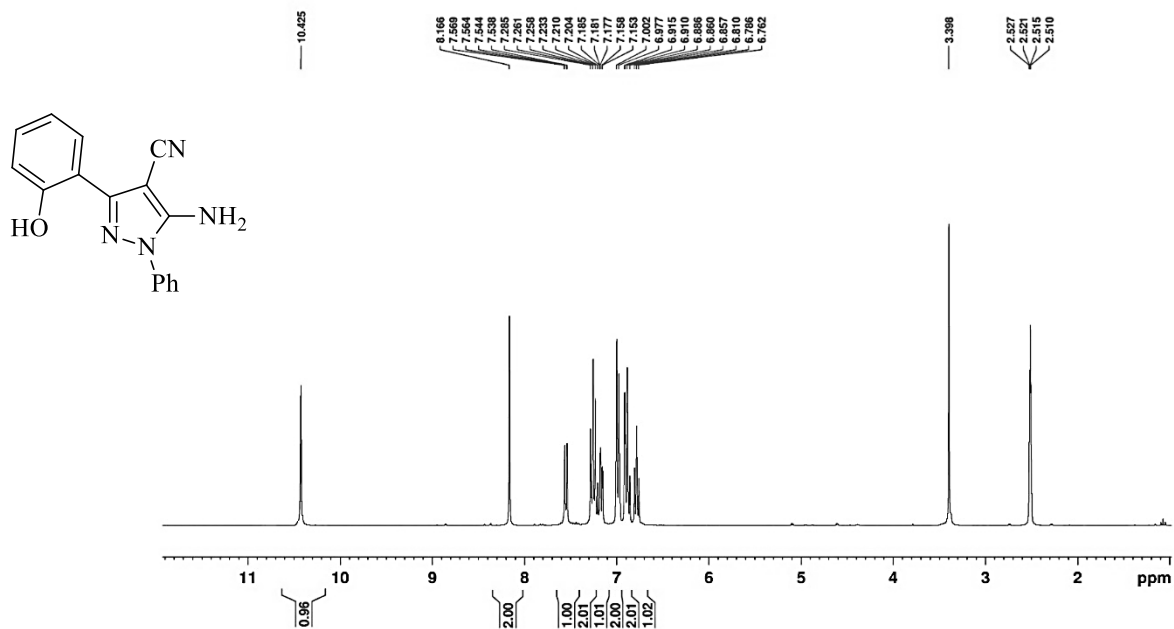


Dark brown solid; mp 128-130 °C ; 75% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.08 (m, 4H, NCH₂), 2.24(s, 3H, CH₃), 2.92 (s, 2H, CH₂), 3.28-3.38 (m, 4H, OCH₂), 4.34 (s, 2H, CH₂), 6.32 (s, 1H, CH of pyrazole), 7.15 (s, 1H, CH of oxazole); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 19.9, 22.2, 44.9, 58.4, 67.1, 88.5, 104.5, 126.7, 133.4, 135.0, 145.8; IR (KBr): 3075, 2956, 2931, 2859, 2216, 1594, 1492, 1463, 1260 cm⁻¹; MS (EI), m/z [M]⁺ 259; Anal.Calcd for C₁₄H₁₇N₃O₂: C, 64.85; H, 6.61; N, 16.20%; Found: C, 64.67; H, 6.71; N, 16.38%.

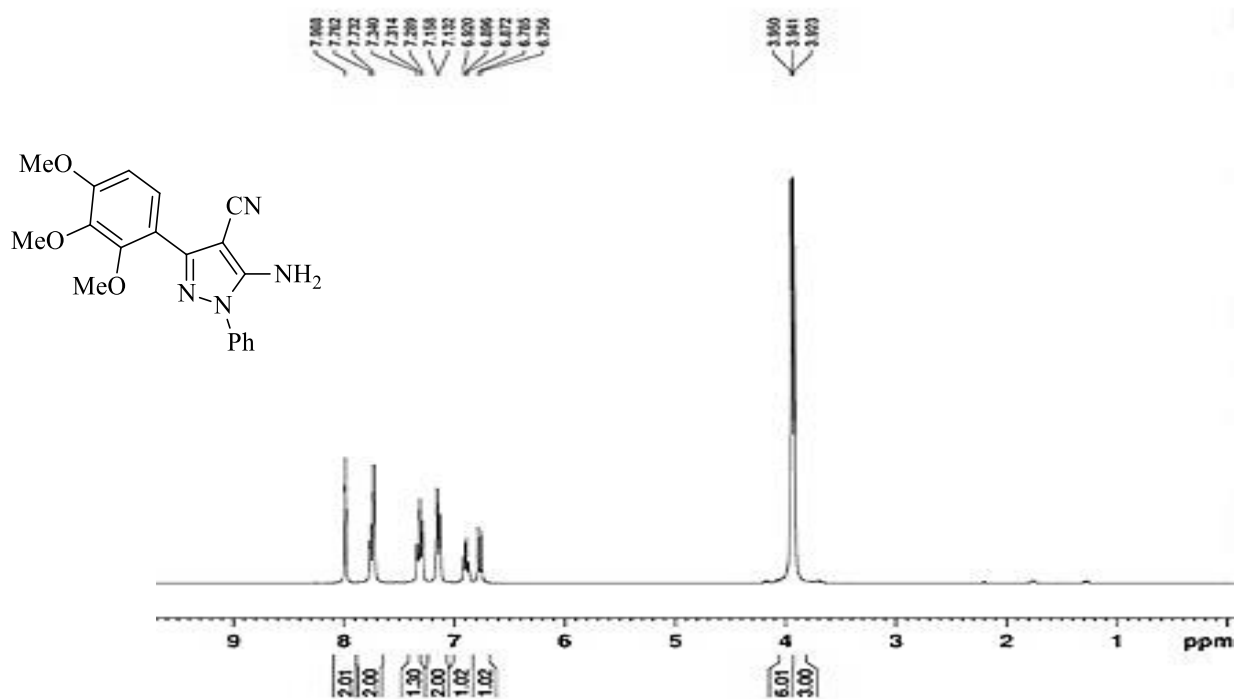
ضمیمه اول

$^1\text{H-NMR}$ طیف‌های

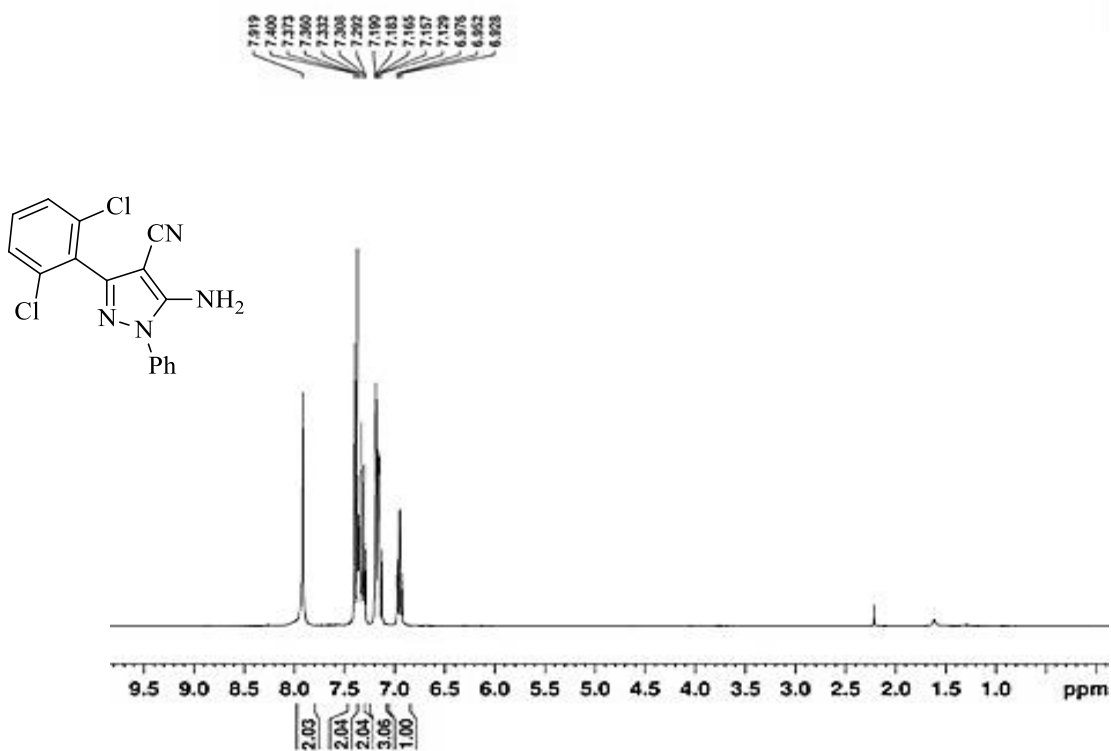
$^{13}\text{CNMR}$



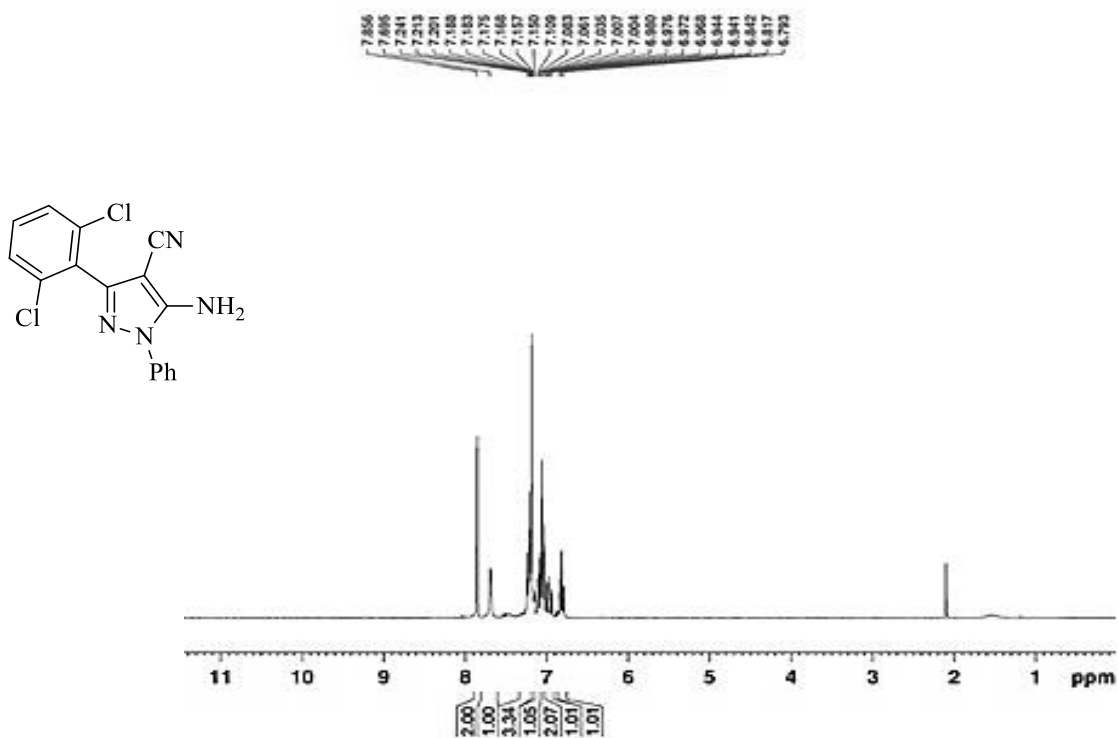
طیف ۱-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۲۷f) در حلال DMSO-d₆



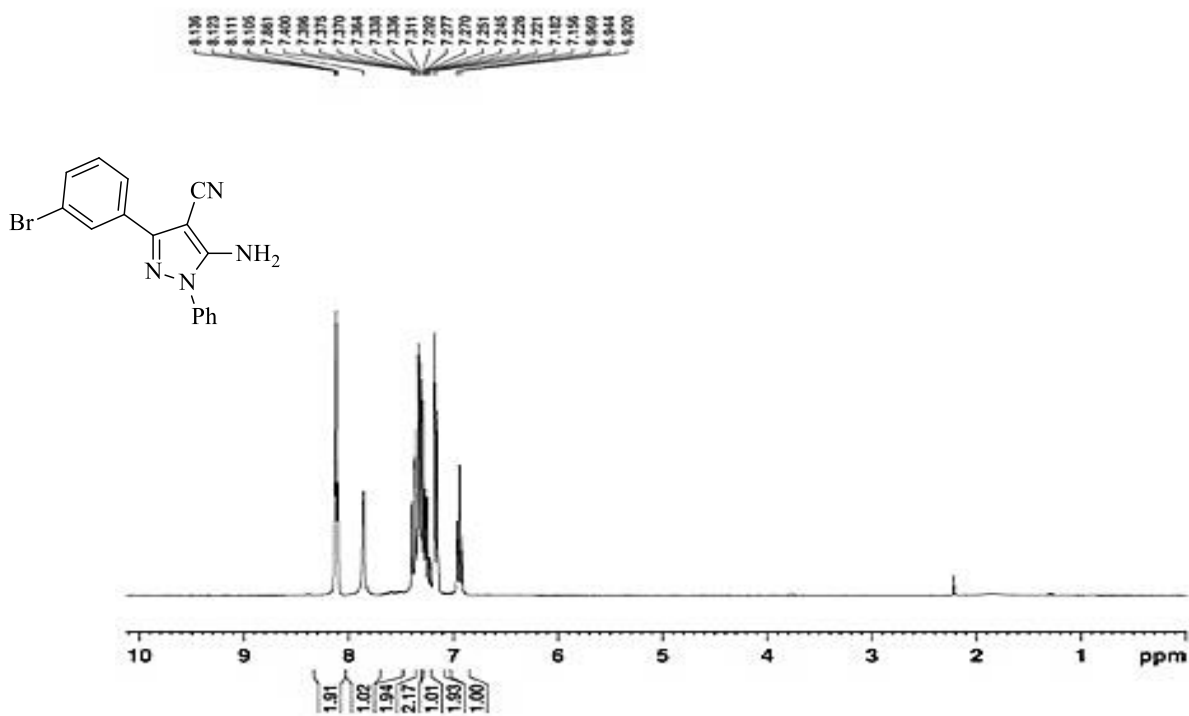
طیف ۲-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۲۷i) در حلال CDCl₃



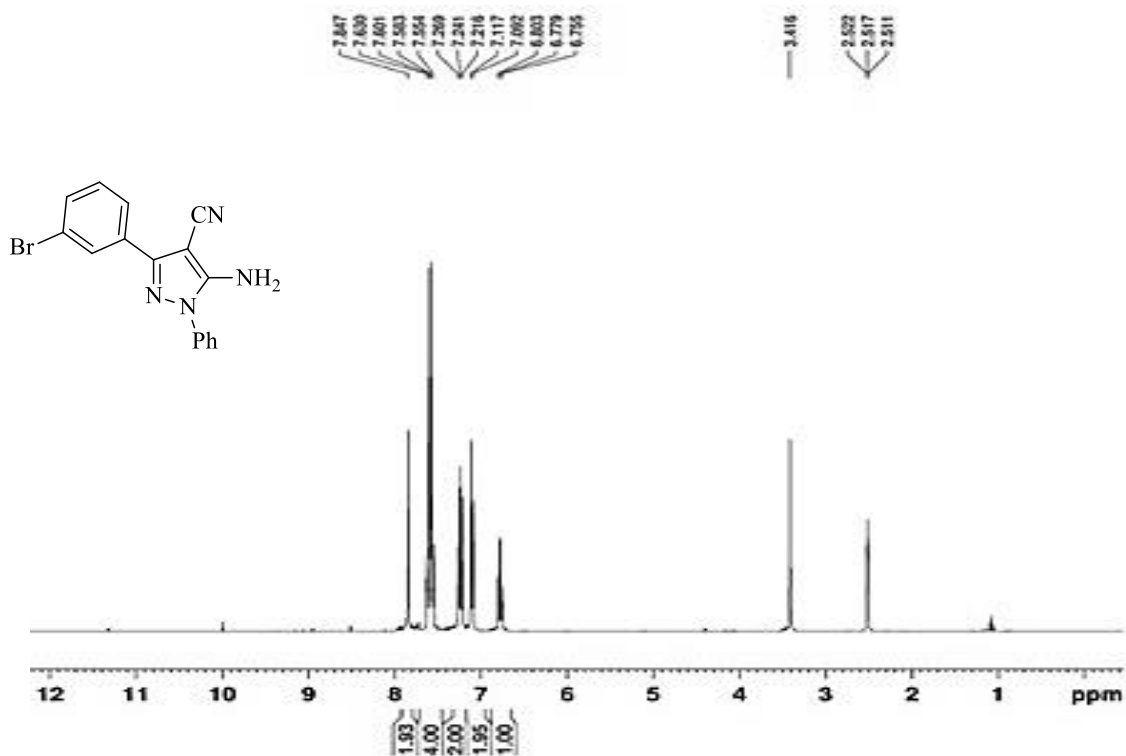
طیف ۳-۳ : طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۲۷۱) در حلال CDCl₃



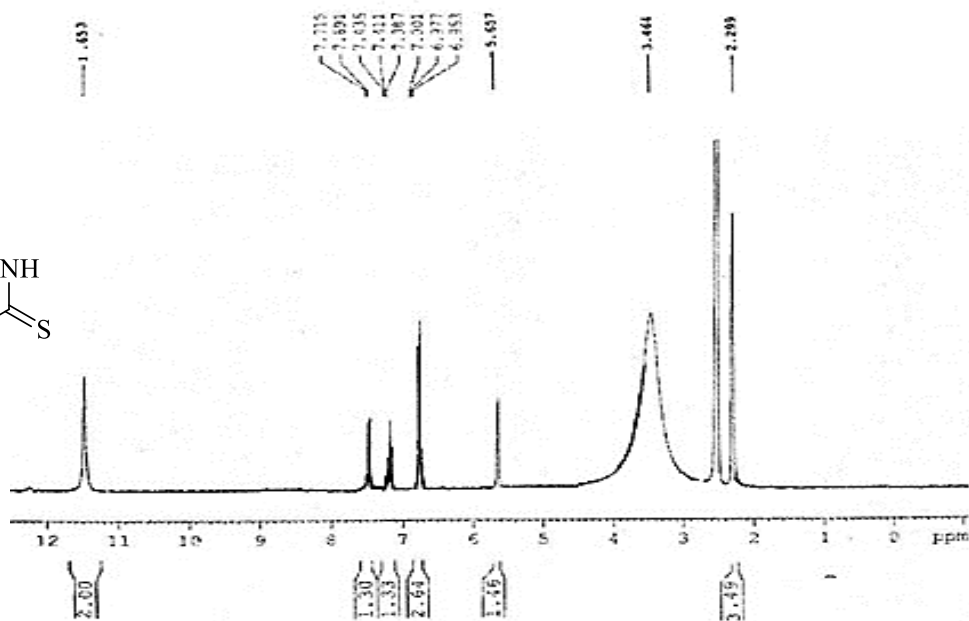
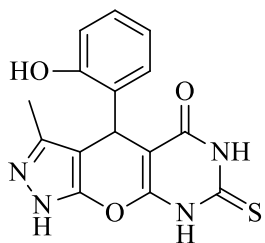
طیف ۴-۳ : طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۲۷۲) در حلال CDCl₃



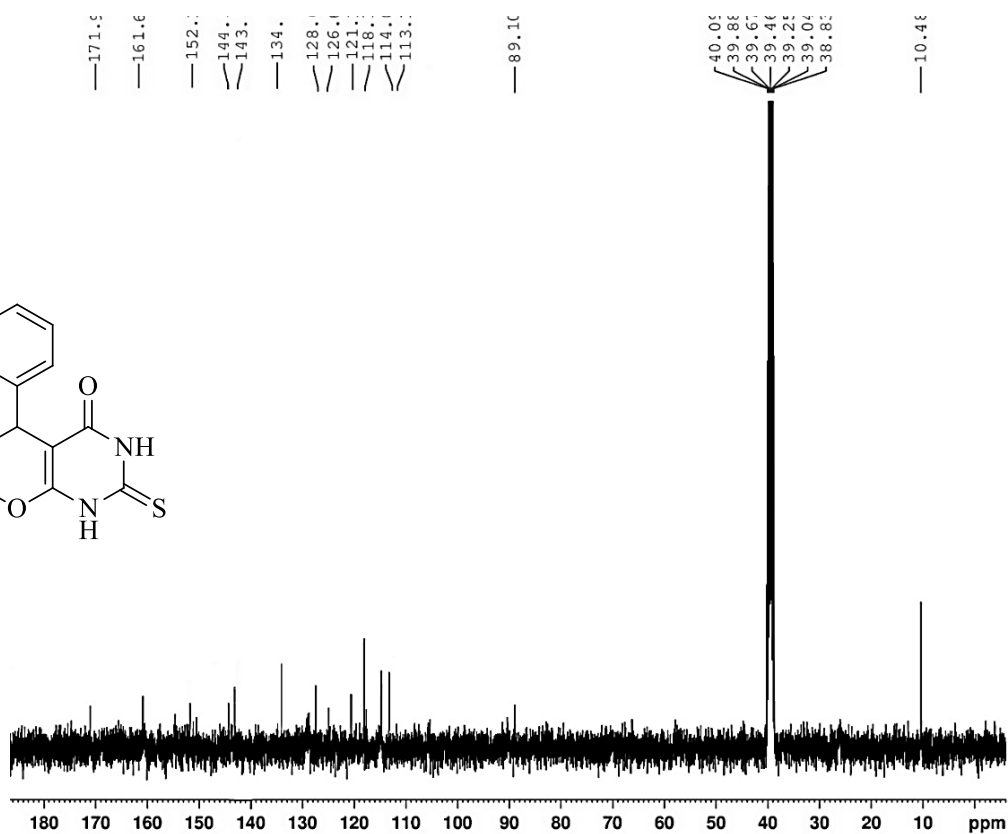
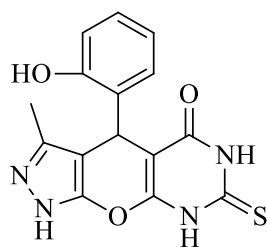
طیف ۳-۵: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۲۷p) در حلال CDCl_3



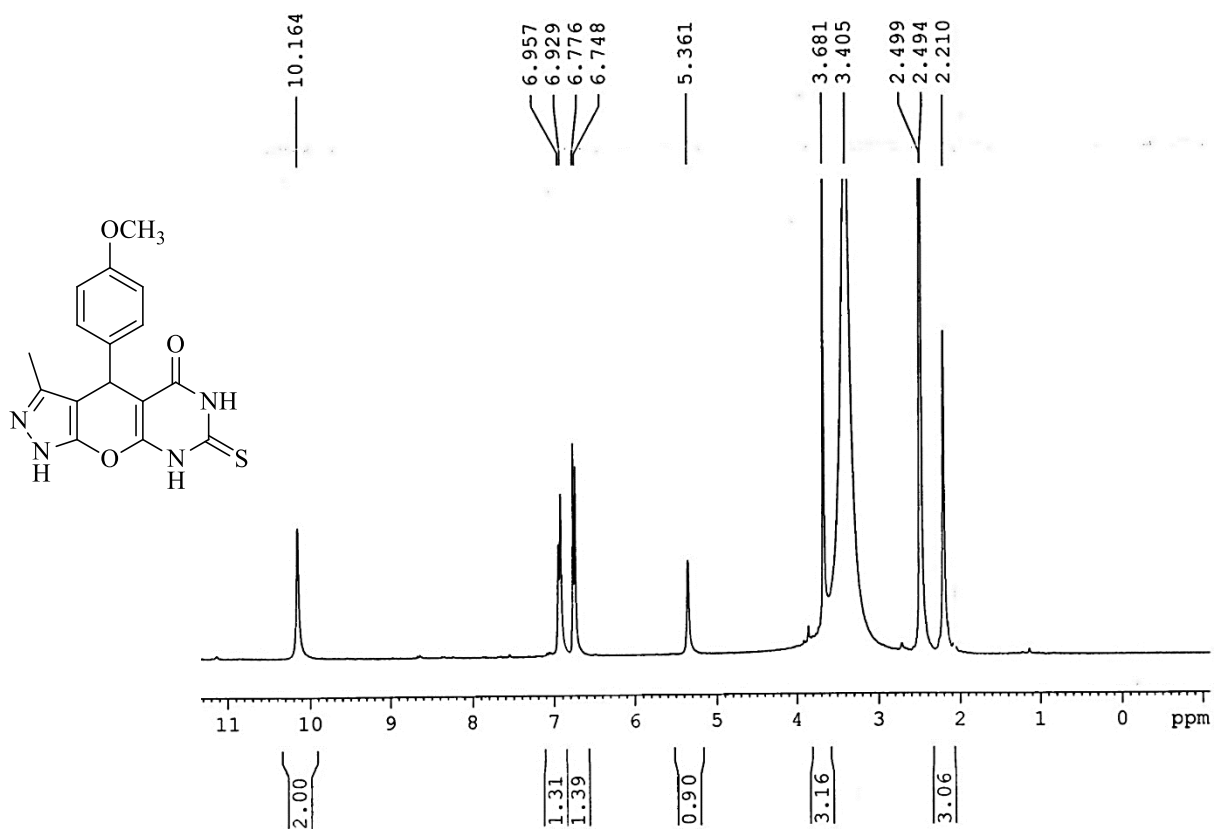
طیف ۳-۶: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۲۷q) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



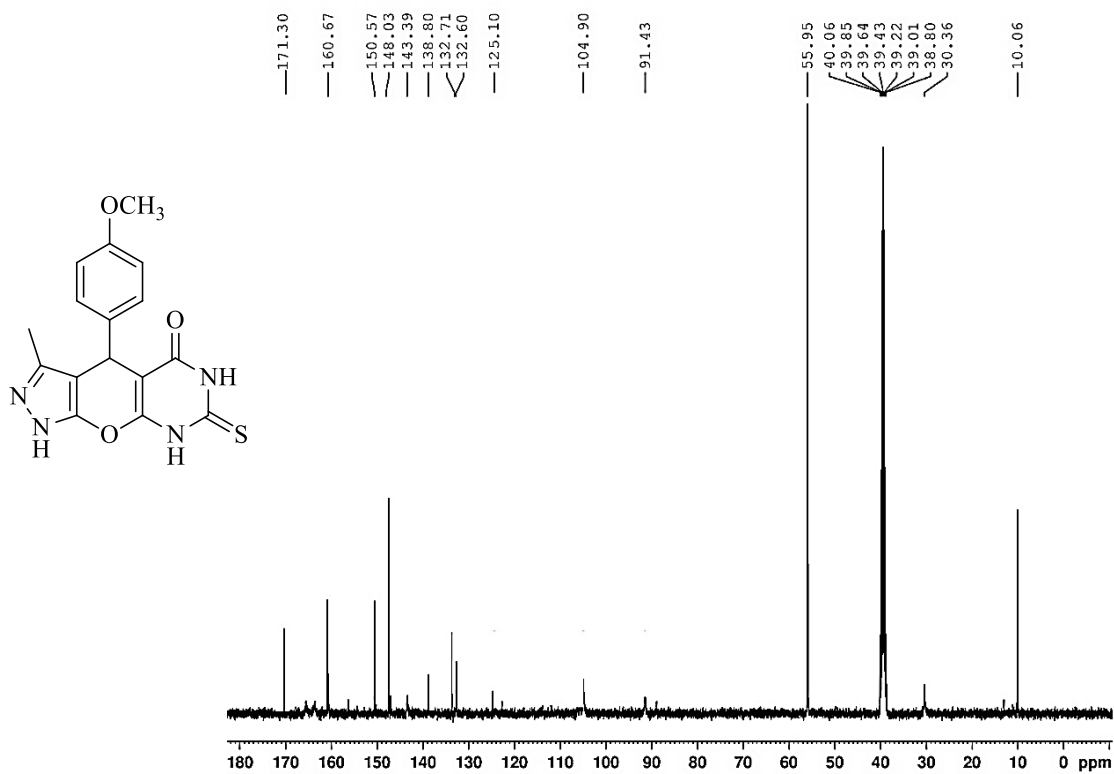
طیف ۷-۳: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۸۱b) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



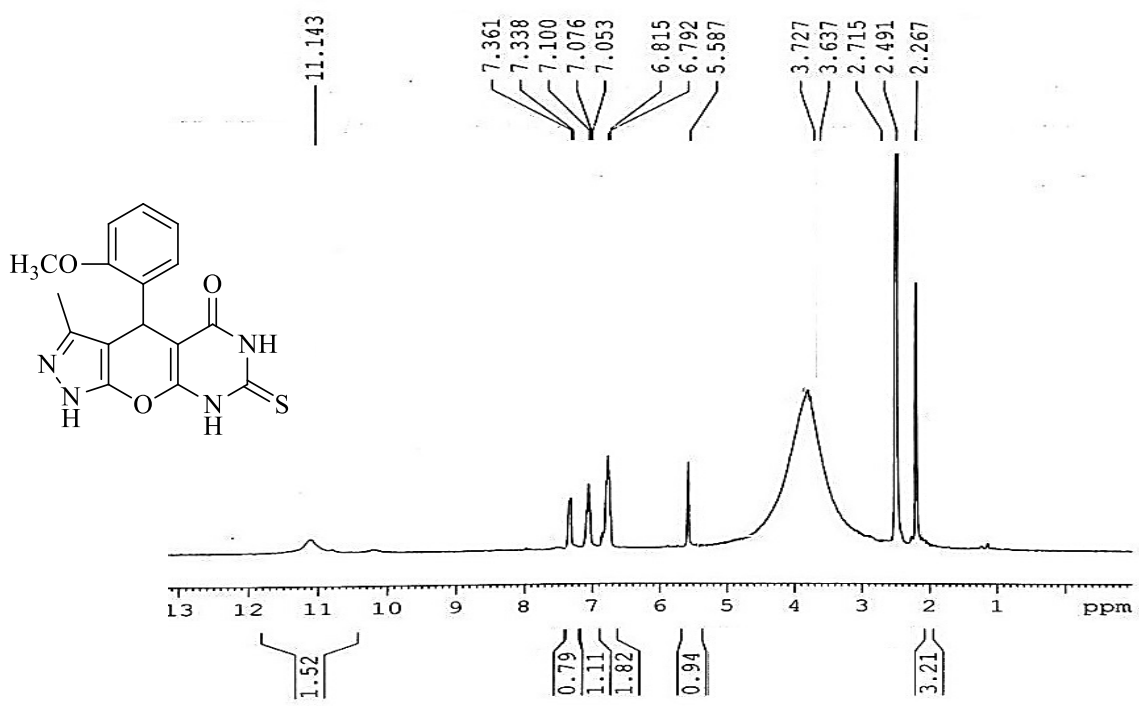
طیف ۸-۳: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۸۱b) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



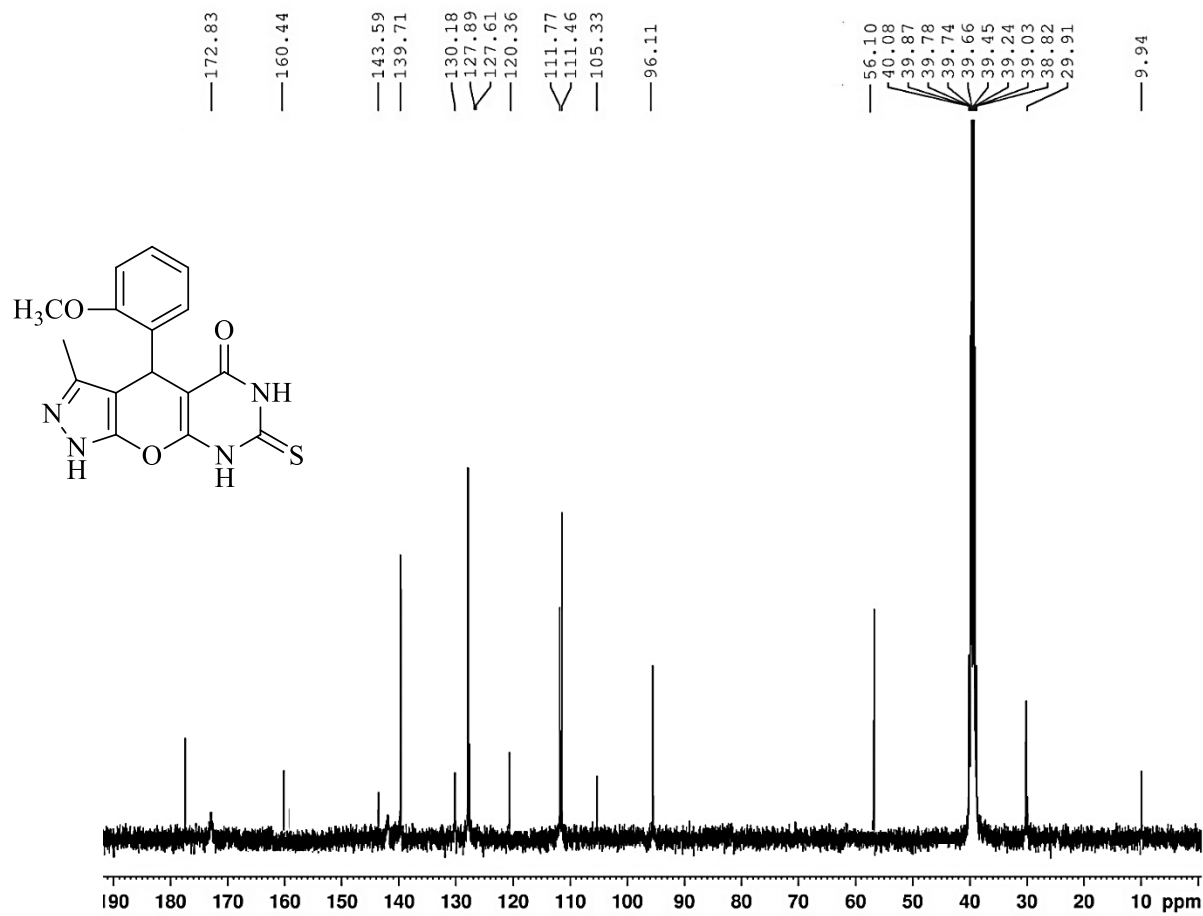
طیف ۳-۹: $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۸۱c) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



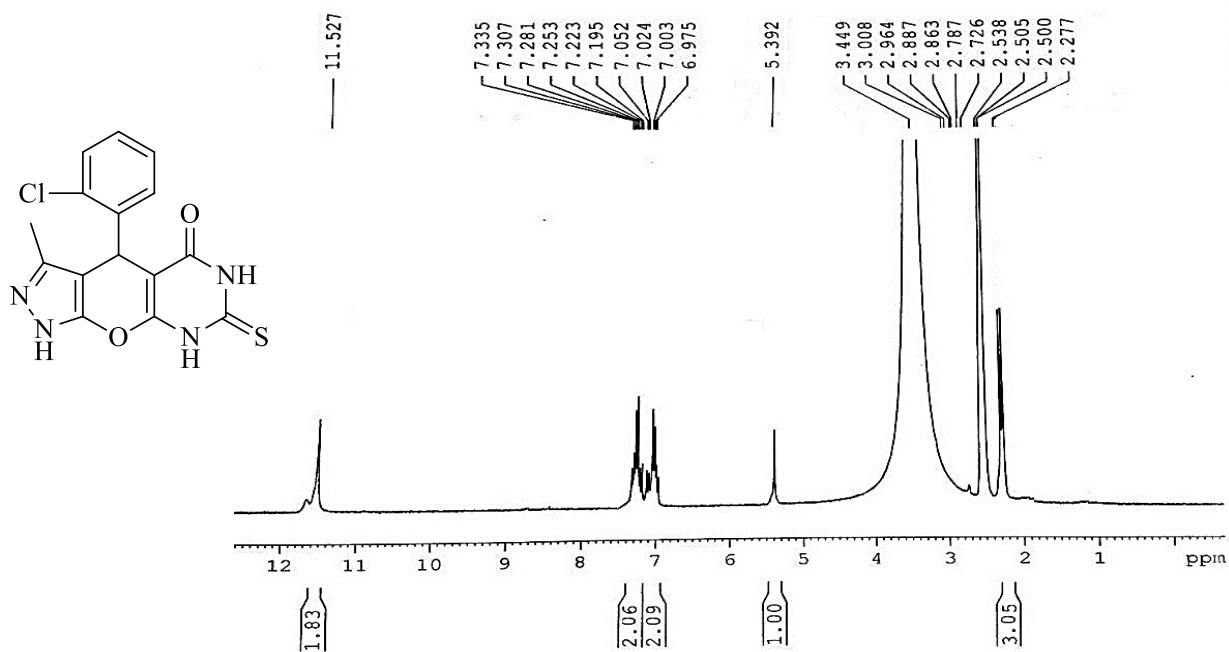
طیف ۳-۱۰: $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۸۱c) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



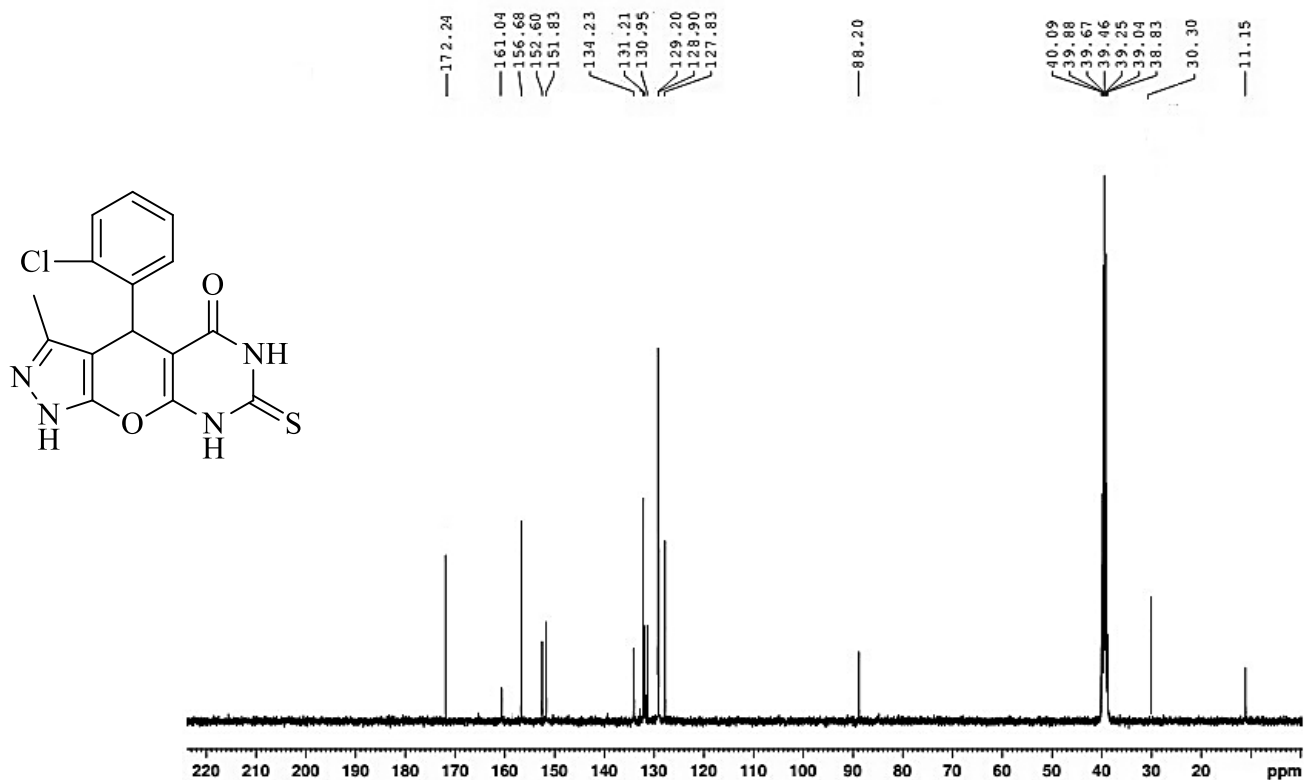
طیف ۱-۱: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۱d) در حلال DMSO-*d*₆



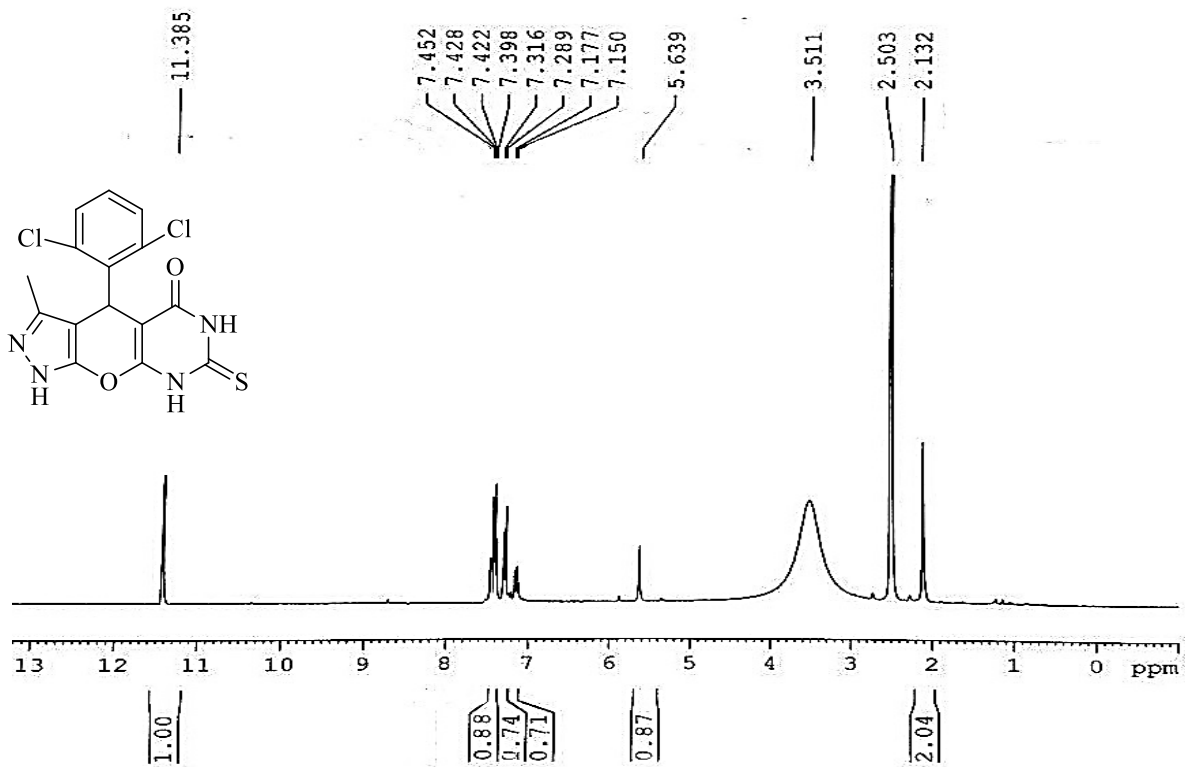
طیف ۱۲-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۸۱d) در حلال DMSO-*d*₆



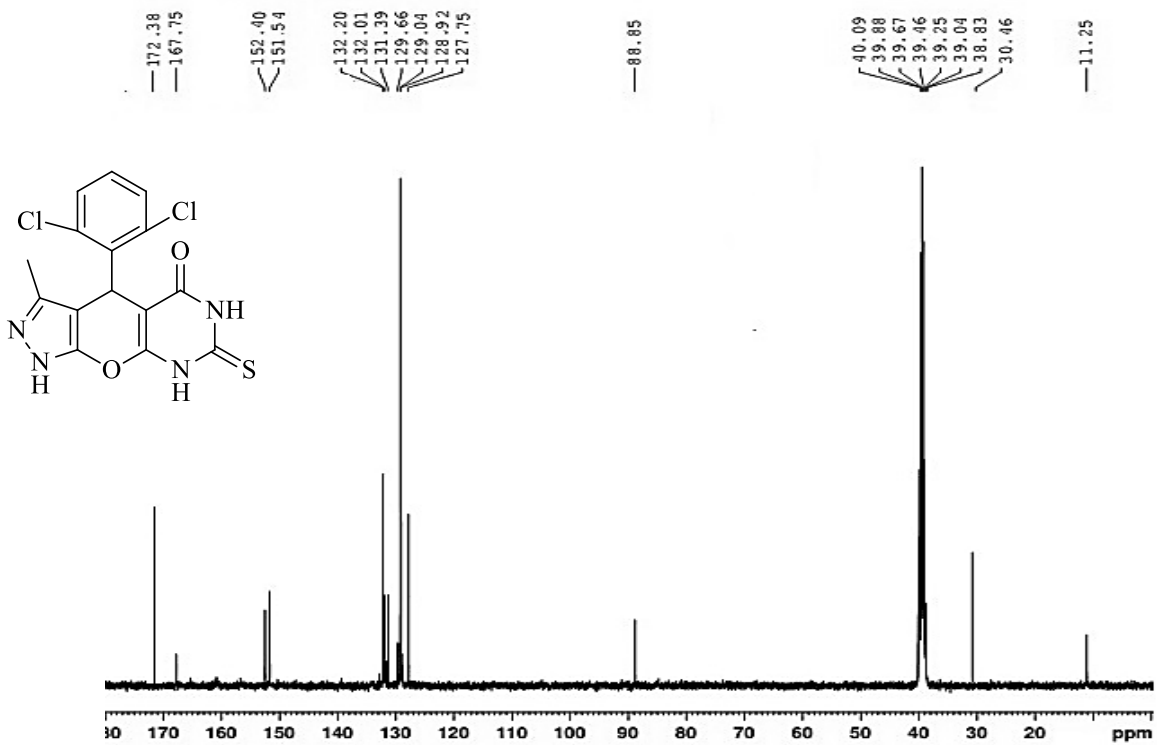
طیف ۳-۱۳: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱e) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



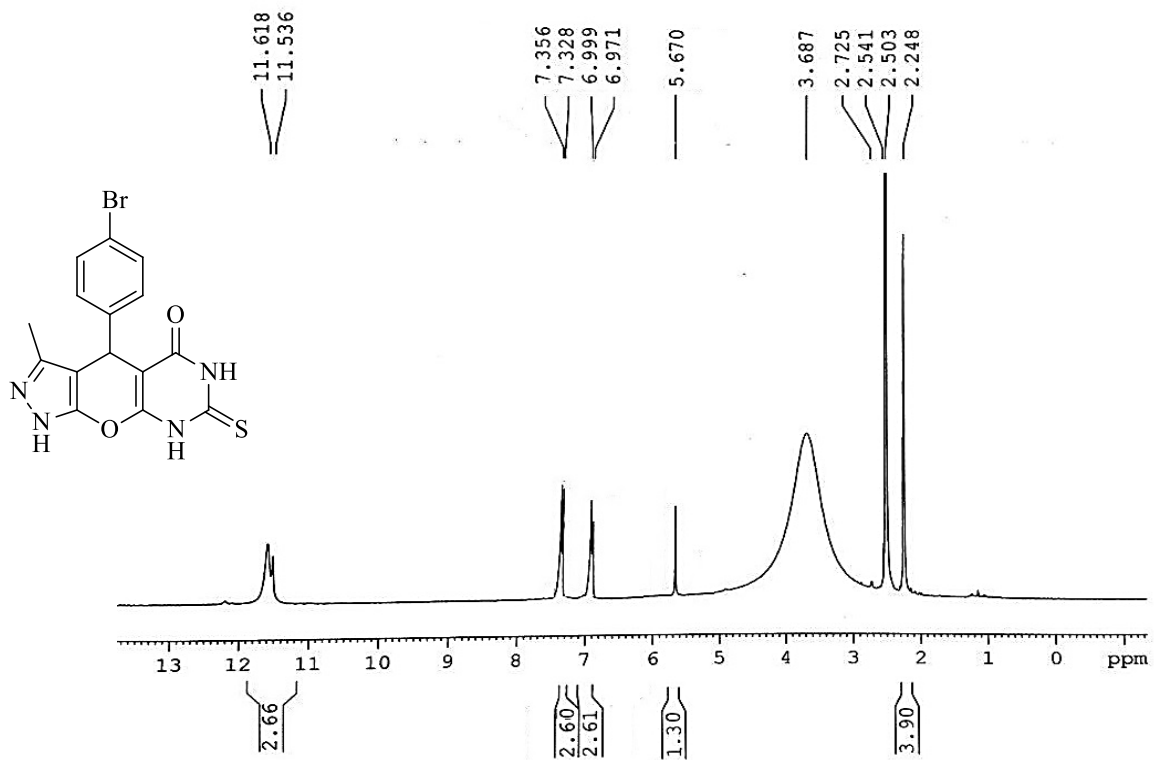
طیف ۳-۱۴: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱e) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



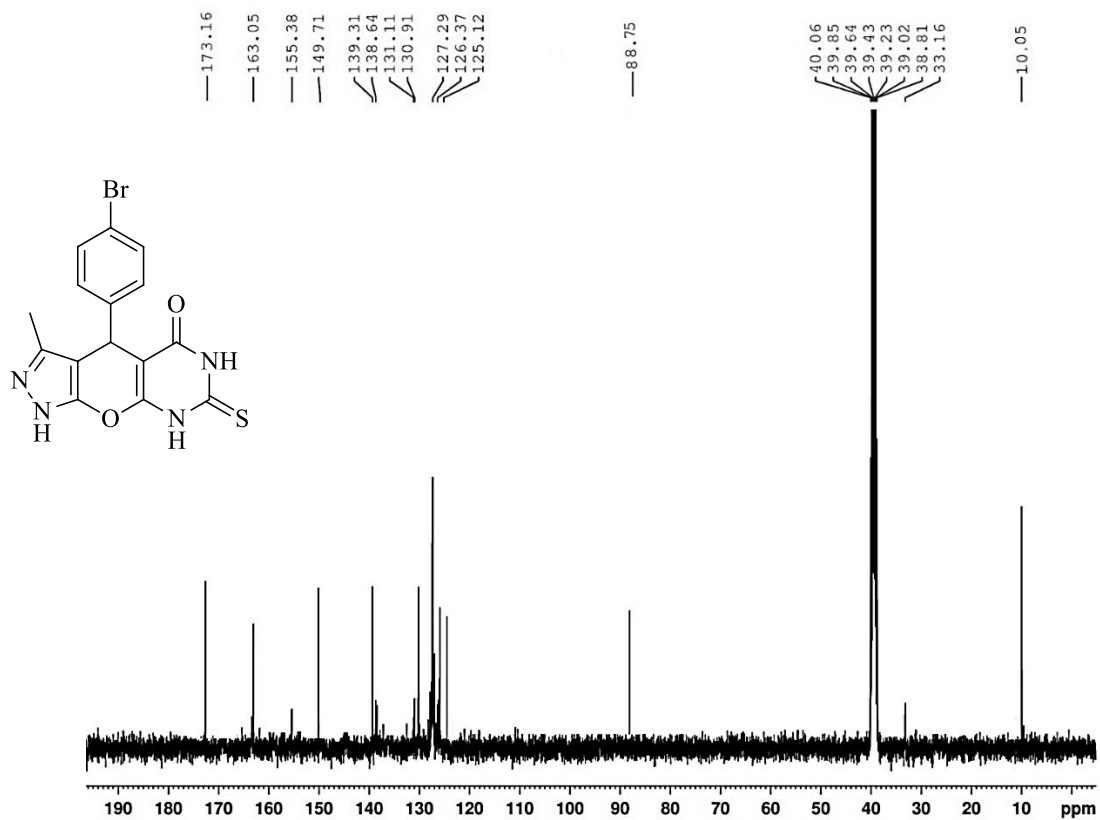
طیف ۱۵-۳ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۱۴) در حلال DMSO-*d*₆



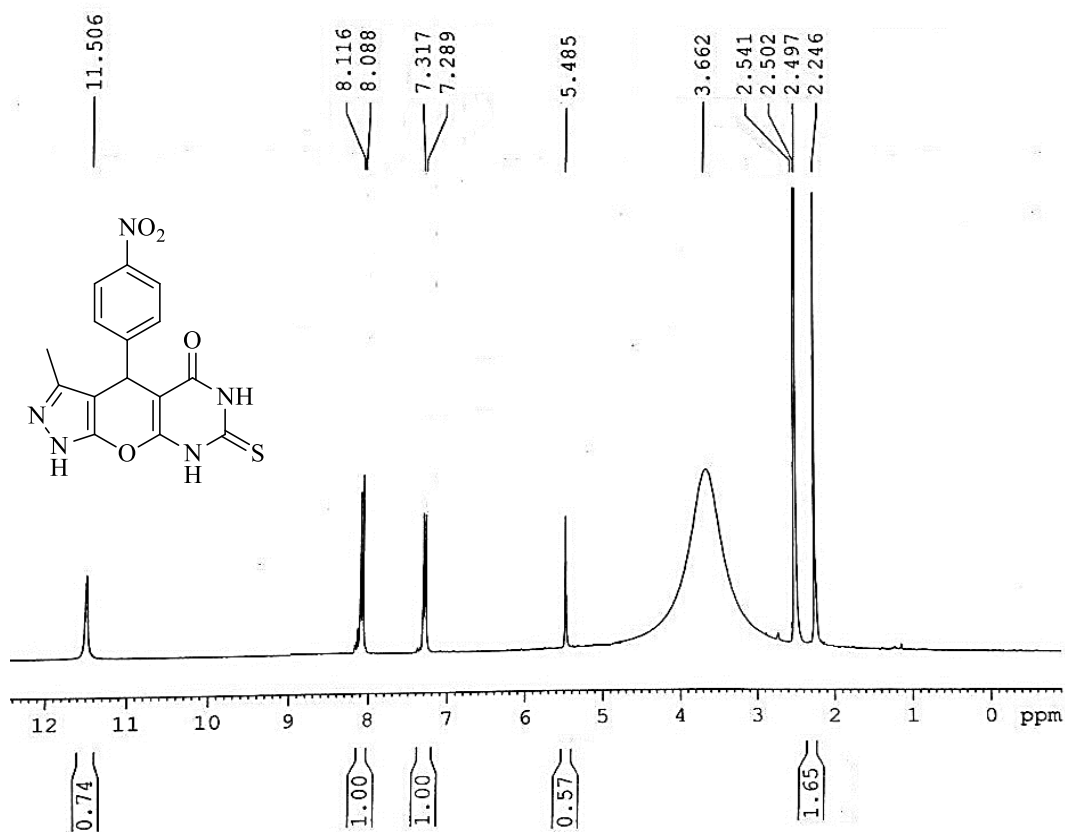
طیف ۱۶-۳ : طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۸۱۴) در حلال DMSO-*d*₆



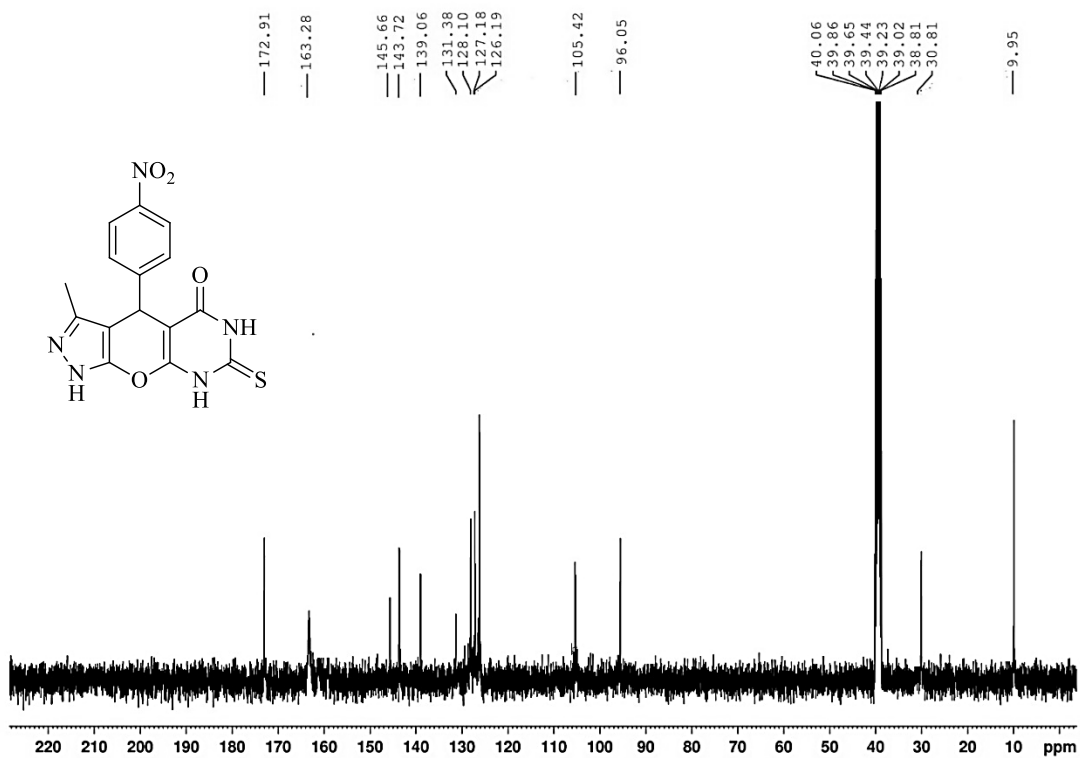
طیف ۱۷-۳ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱g) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



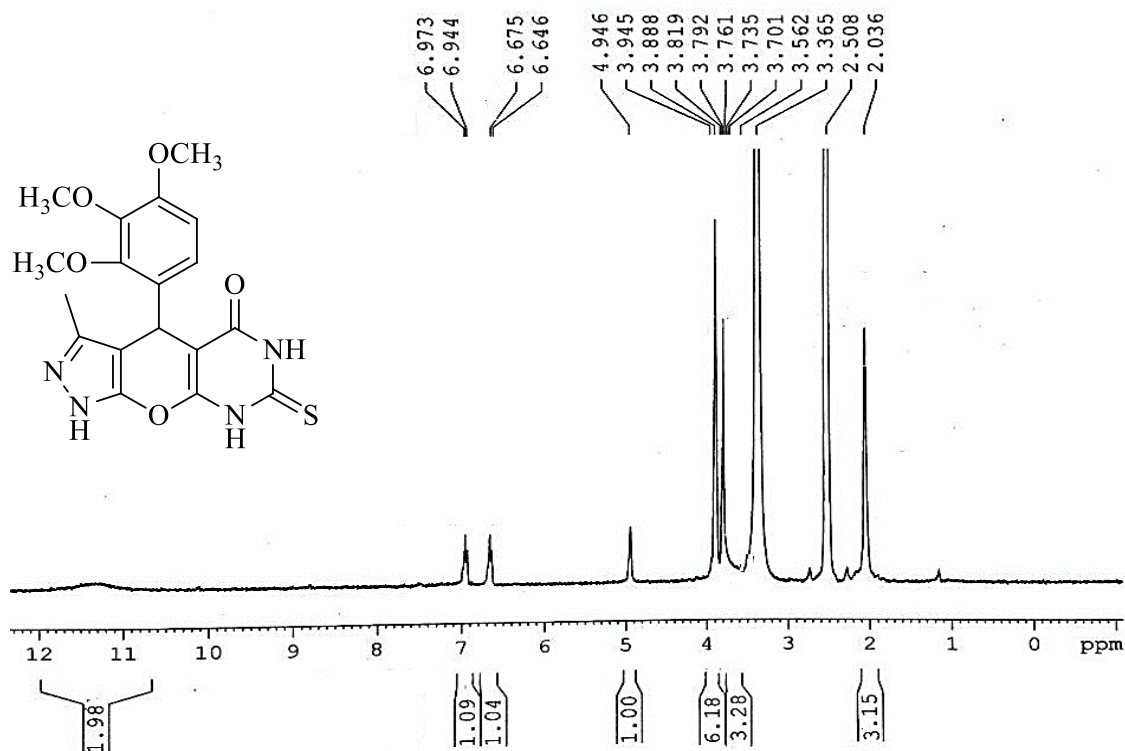
طیف ۱۸-۳ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱g) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



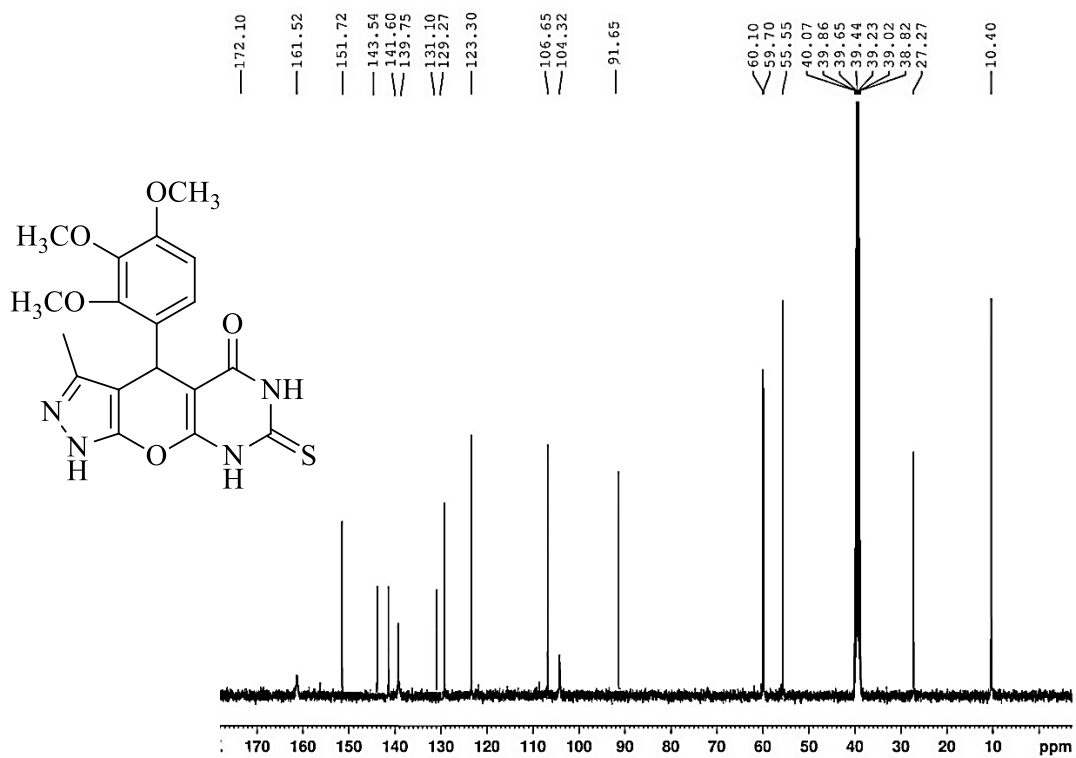
طیف ۱-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۱i) در حلال DMSO-d₆



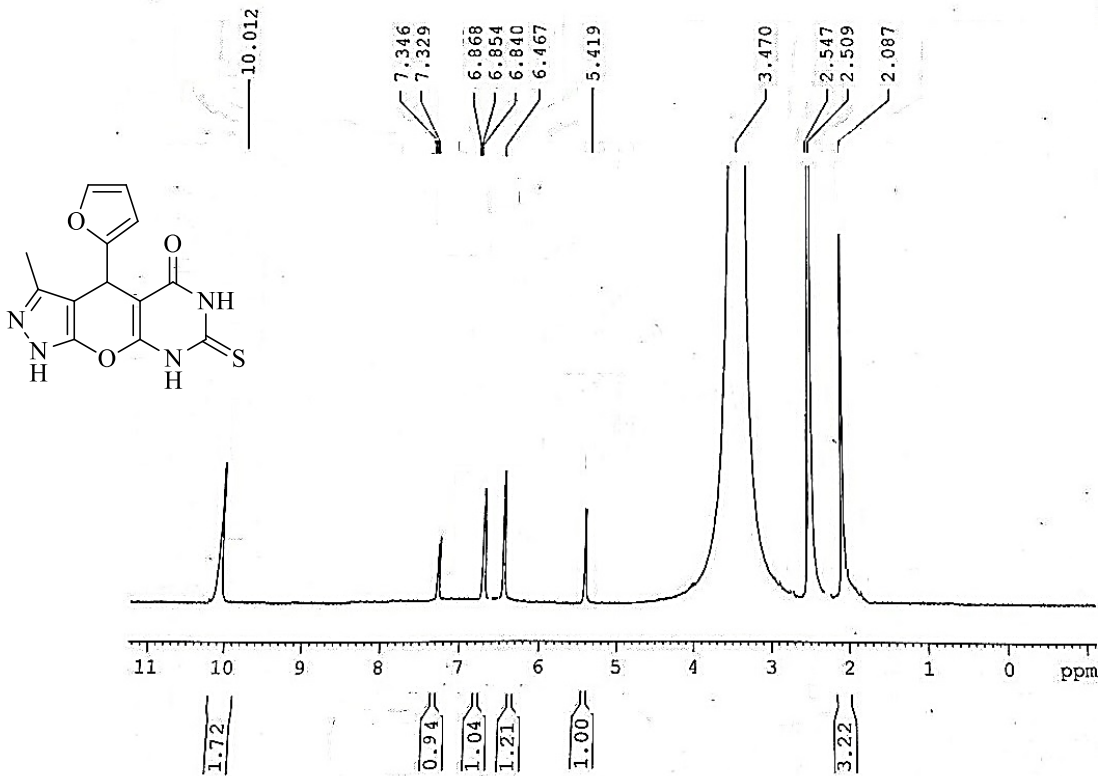
طیف ۲-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۸۱i) در حلال DMSO-d₆



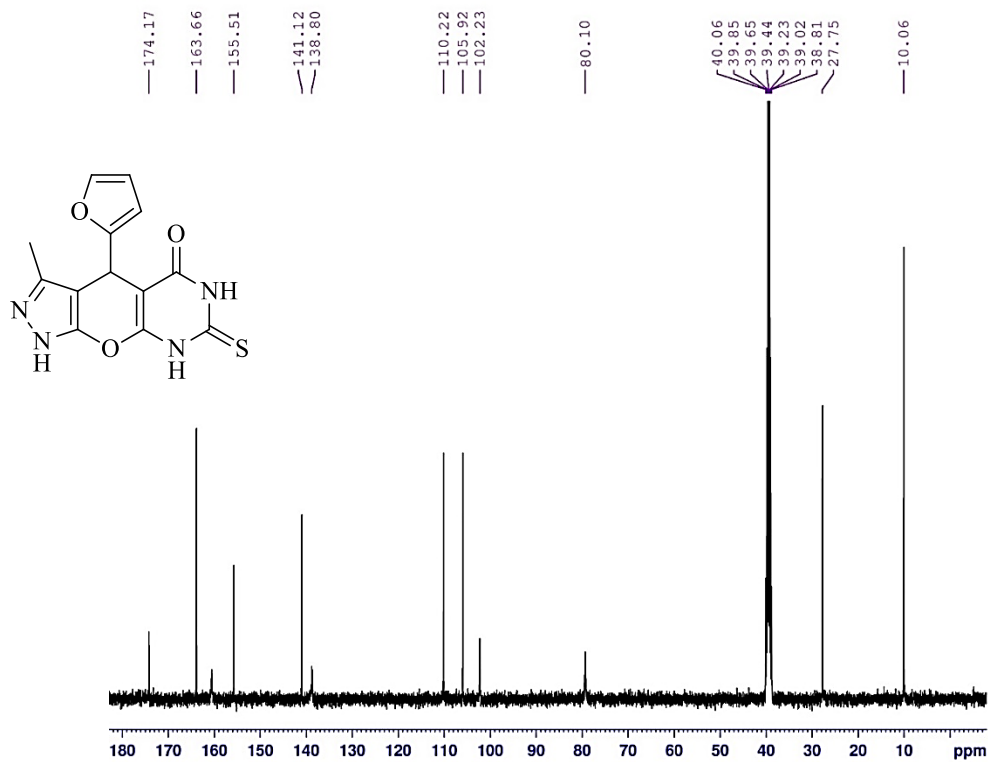
طیف ۲۱-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۱) در حلال DMSO-d₆



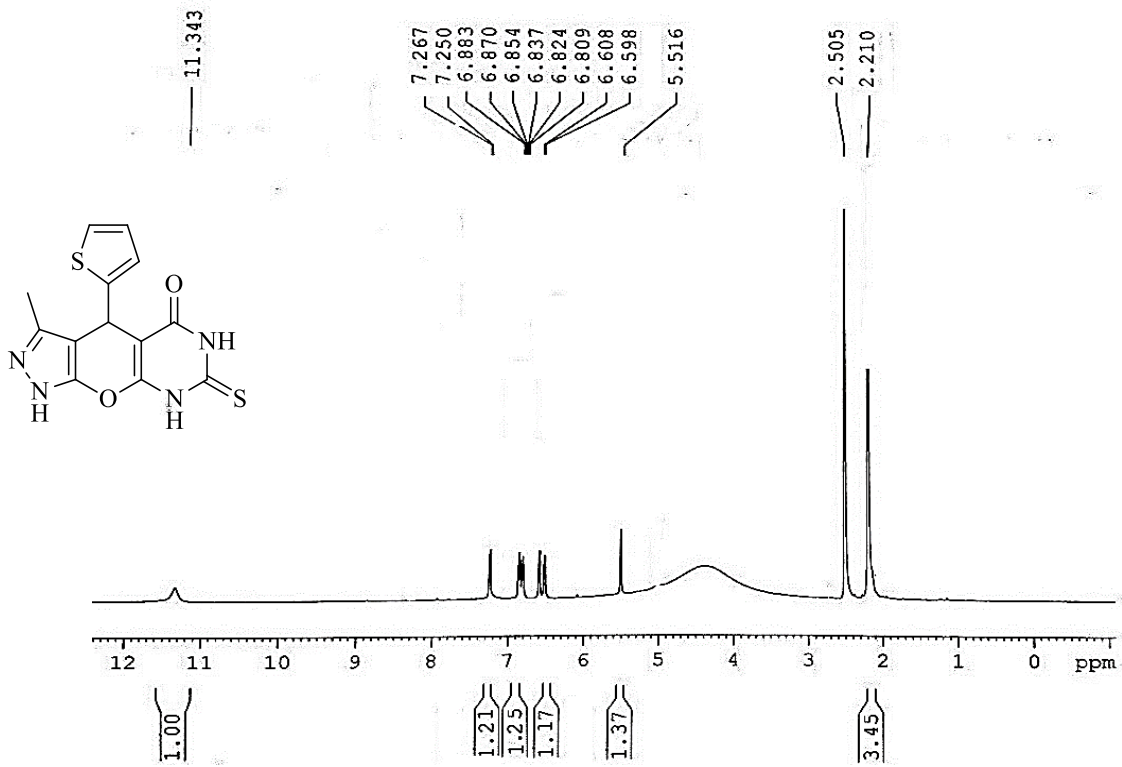
طیف ۲۲-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۸۱) در حلال DMSO-d₆



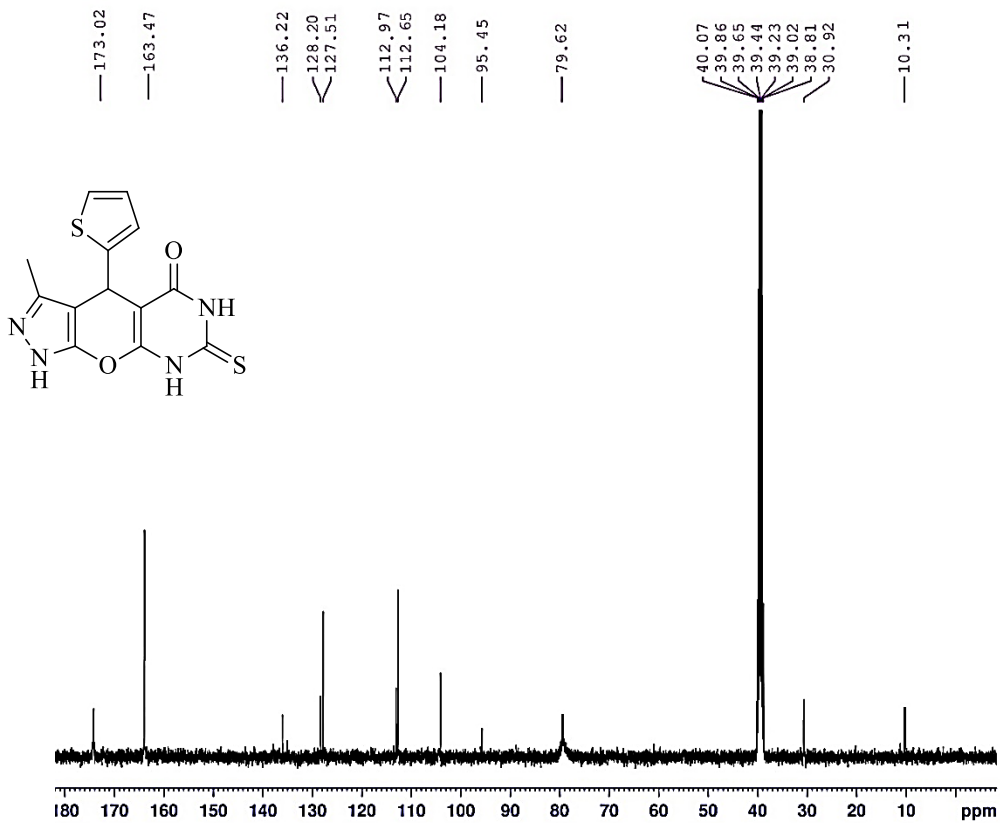
طیف ۳-۲۳: طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۸۱)k در حلال DMSO-d₆



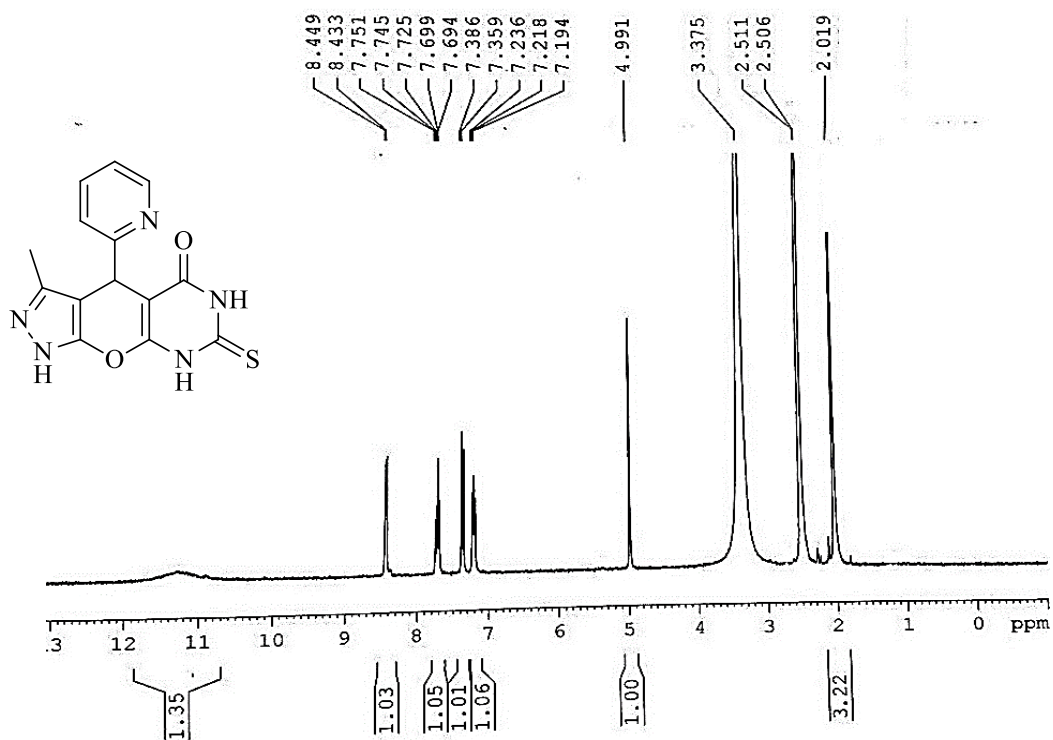
طیف ۳-۲۴: طیف ¹³CNMR ترکیب شماره (۸۱)k در حلال DMSO-d₆



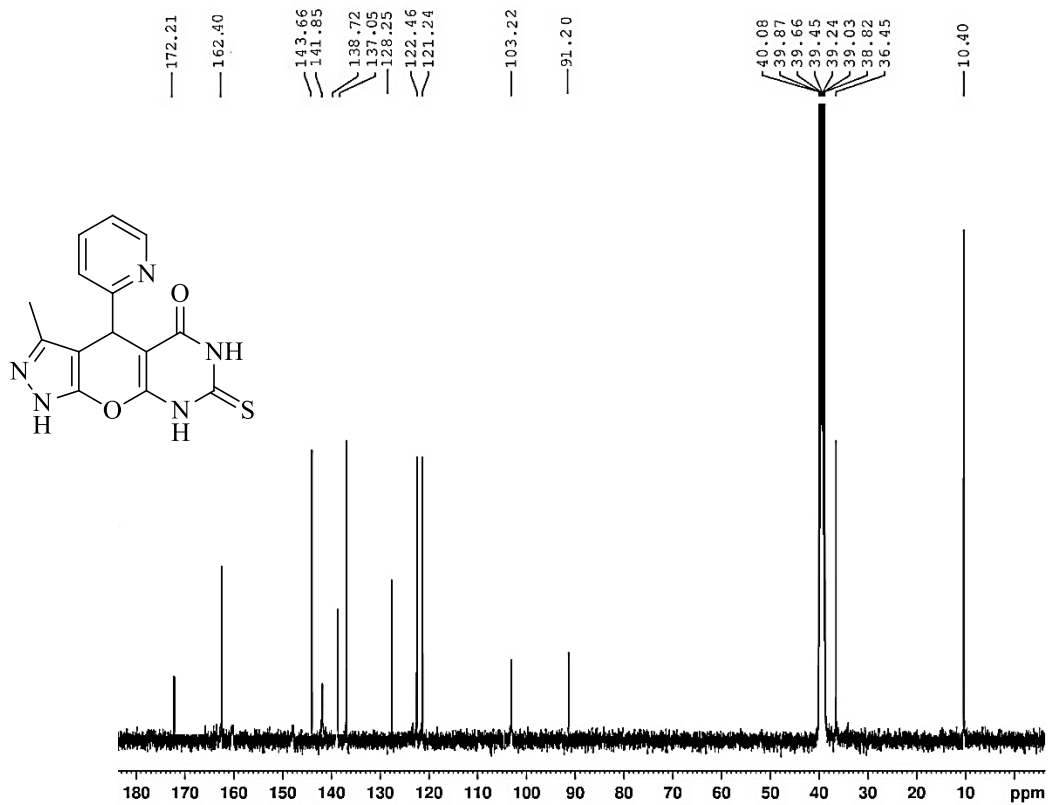
طیف ۲۵-۳: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۱۱) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



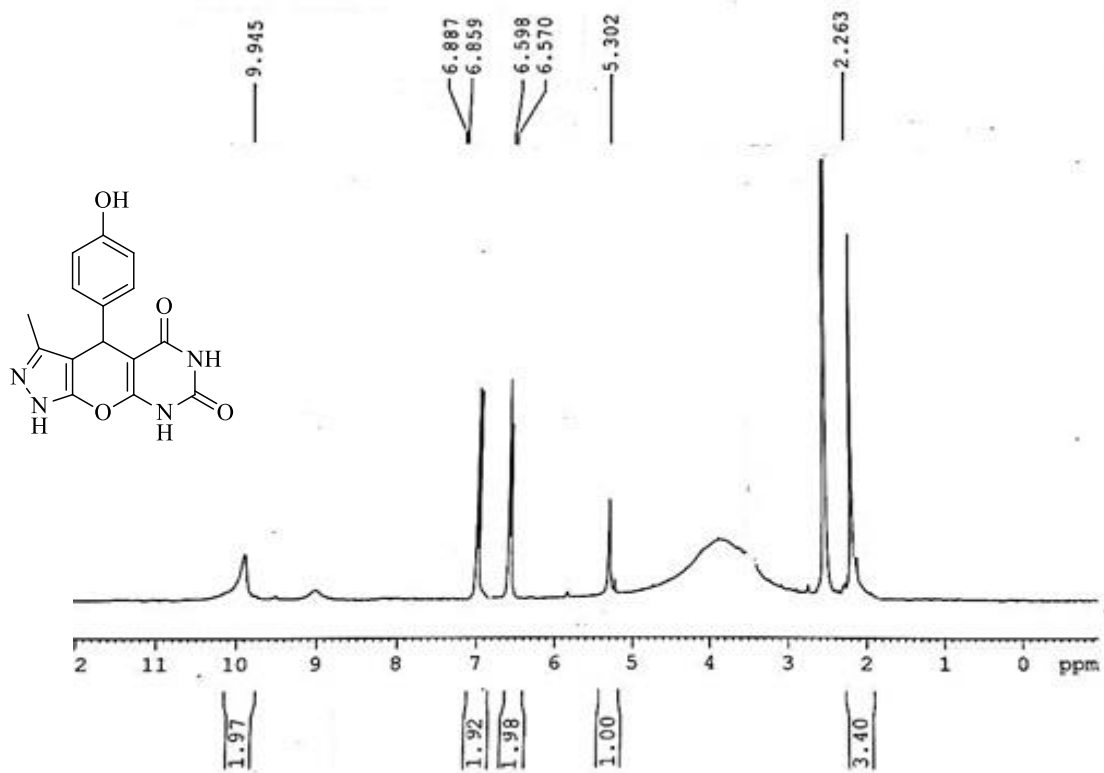
طیف ۲۶-۳: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۱۱) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



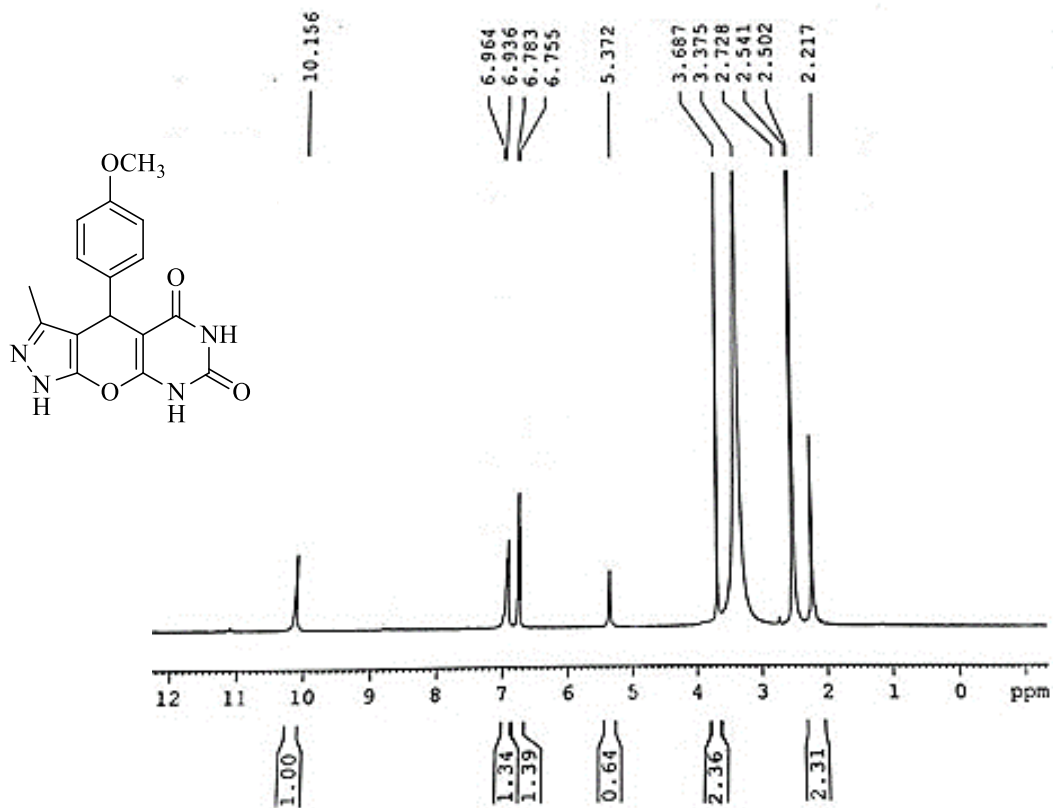
طیف ۲۷-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۱m) در حلال DMSO-d₆



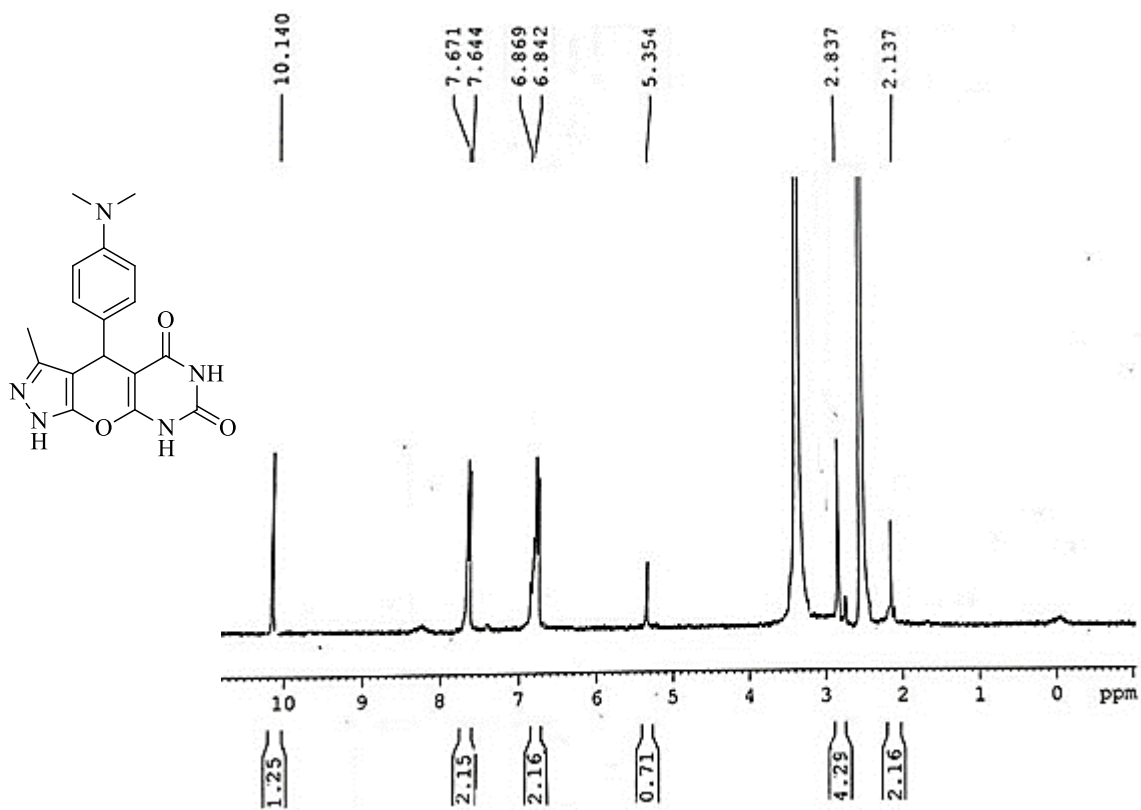
طیف ۲۸-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۸۱m) در حلال DMSO-d₆



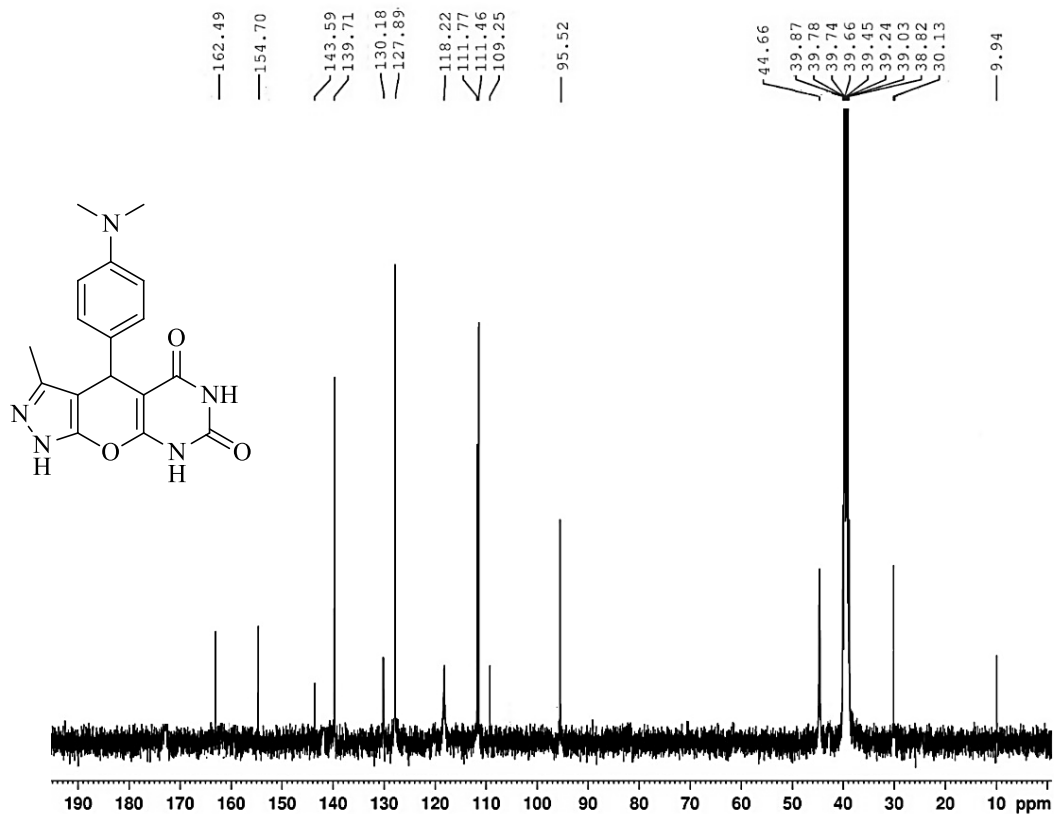
طیف ۲۹-۳ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۳b) در حلال DMSO-*d*₆



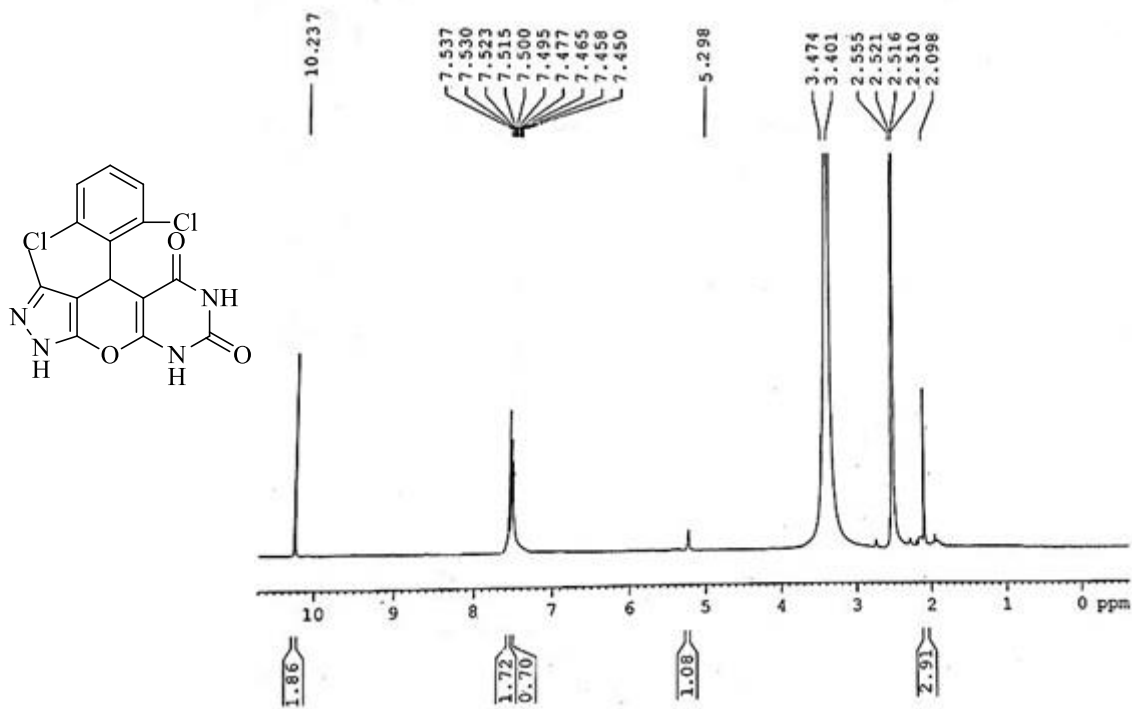
طیف ۳۰-۳ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۳d) در حلال DMSO-*d*₆



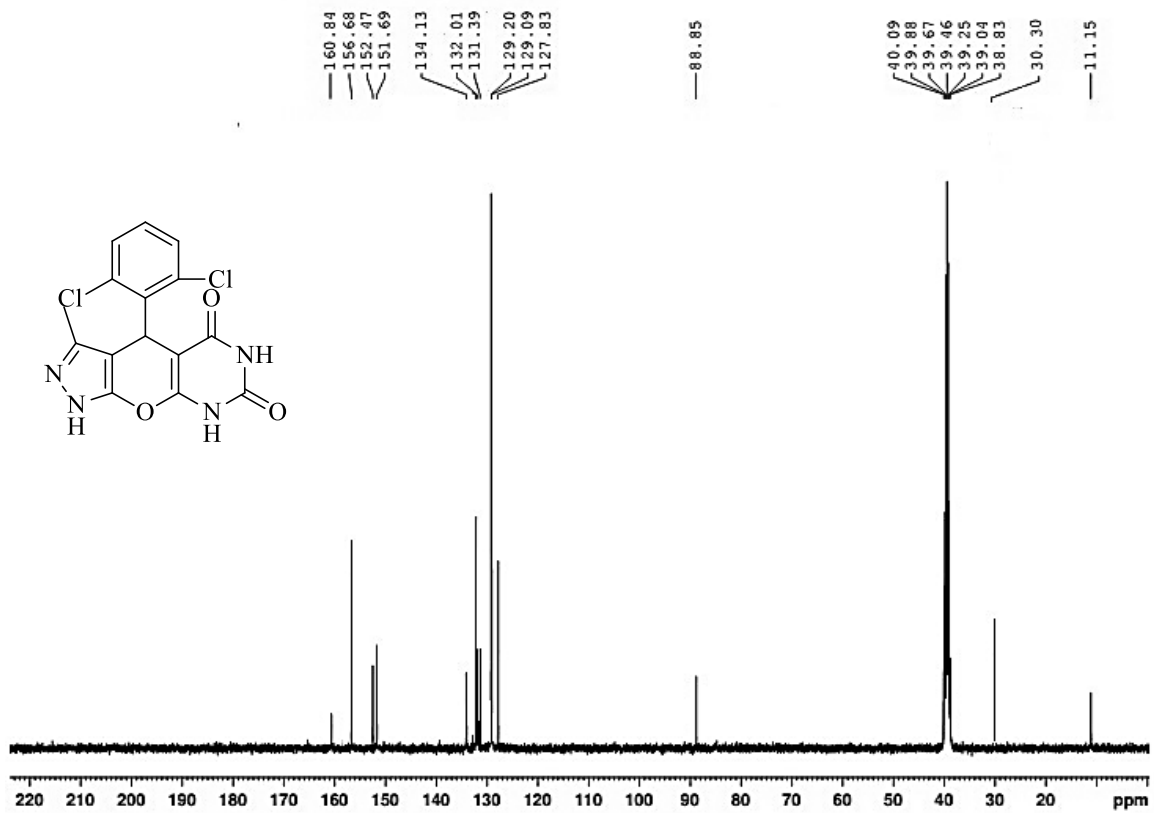
طیف ۲-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۸۳۴) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



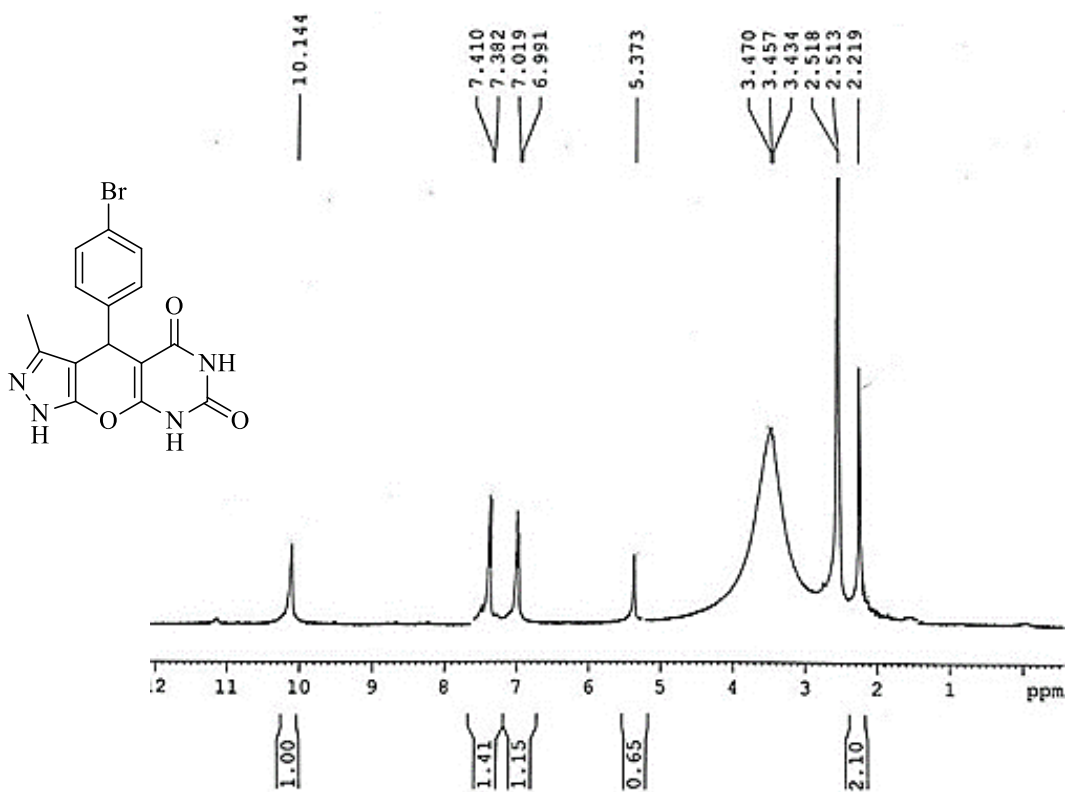
طیف ۳-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۸۳۴) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



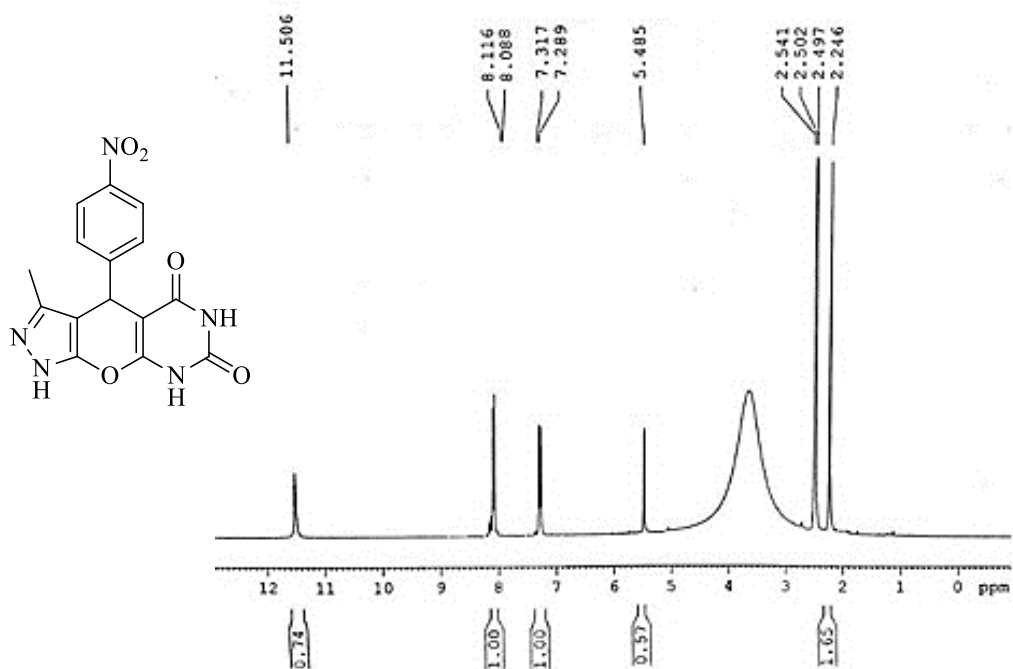
طیف ۳-۳۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۸۳j) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



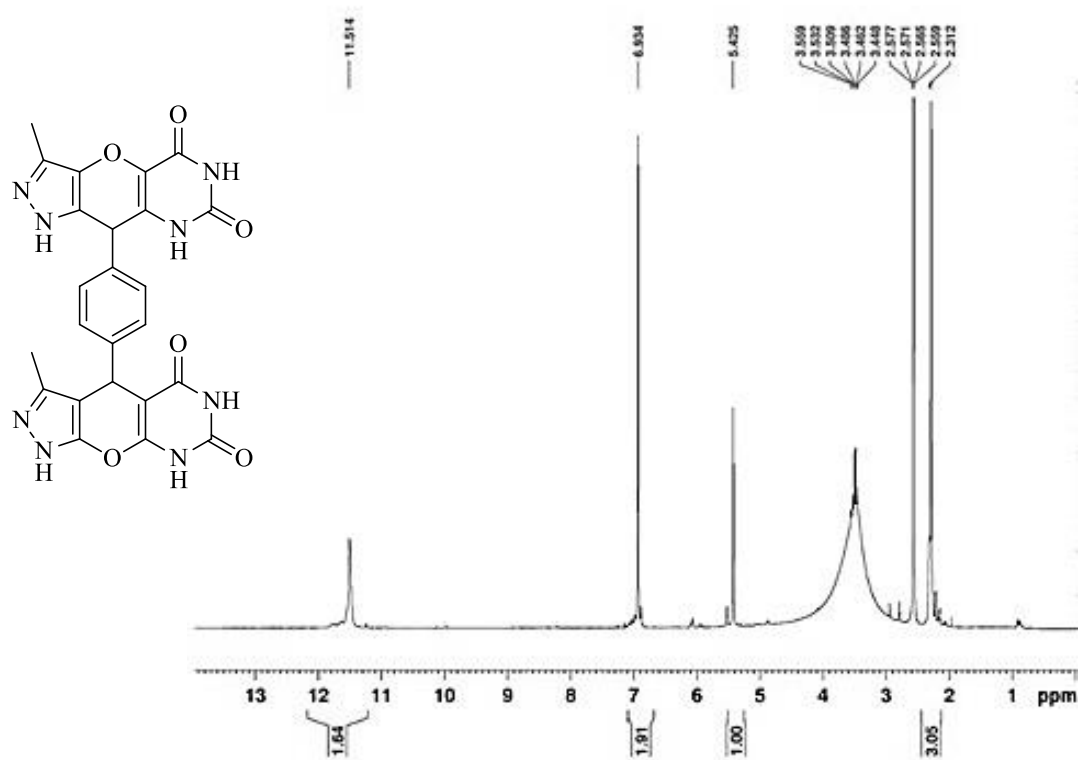
طیف ۳-۳۴: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۸۳j) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



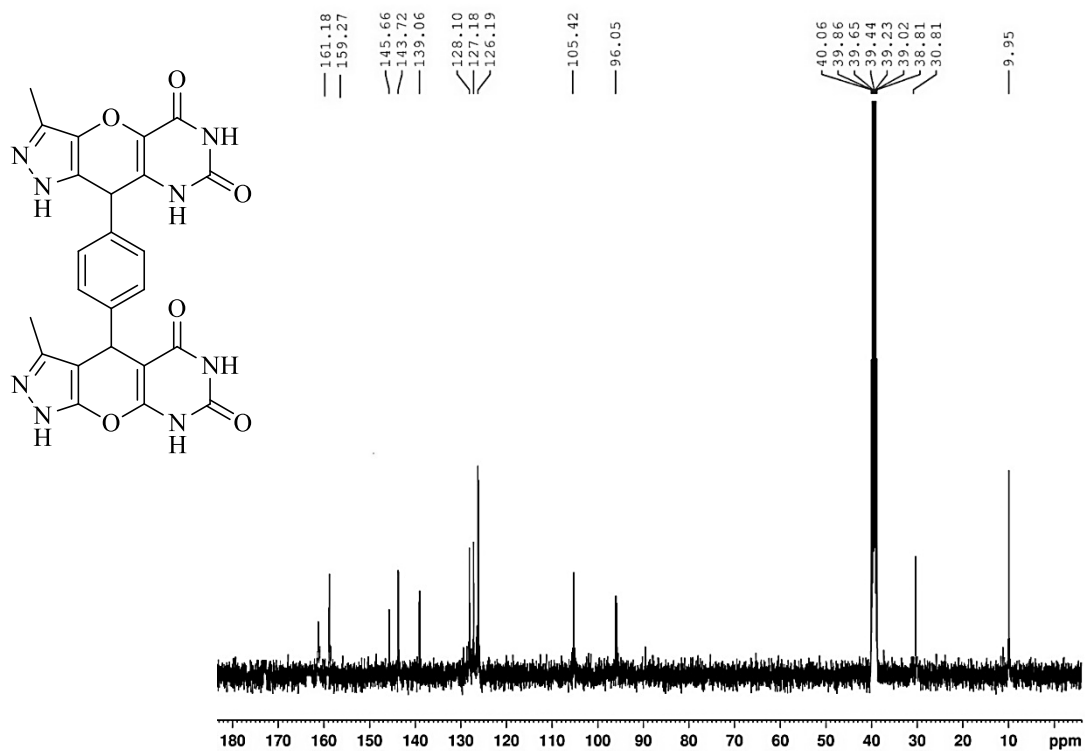
طیف ۳-۳۵: طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۸۳k) در حلال DMSO-*d*₆



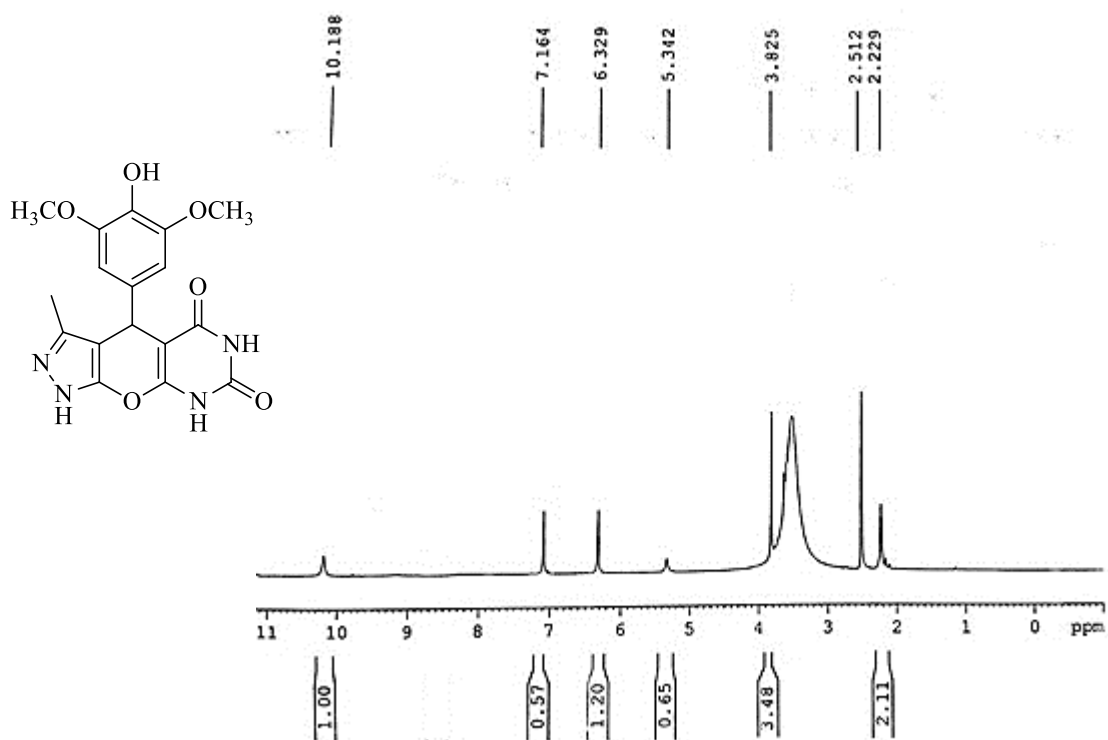
طیف ۳-۳۶: طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۸۳n) در حلال DMSO-*d*₆



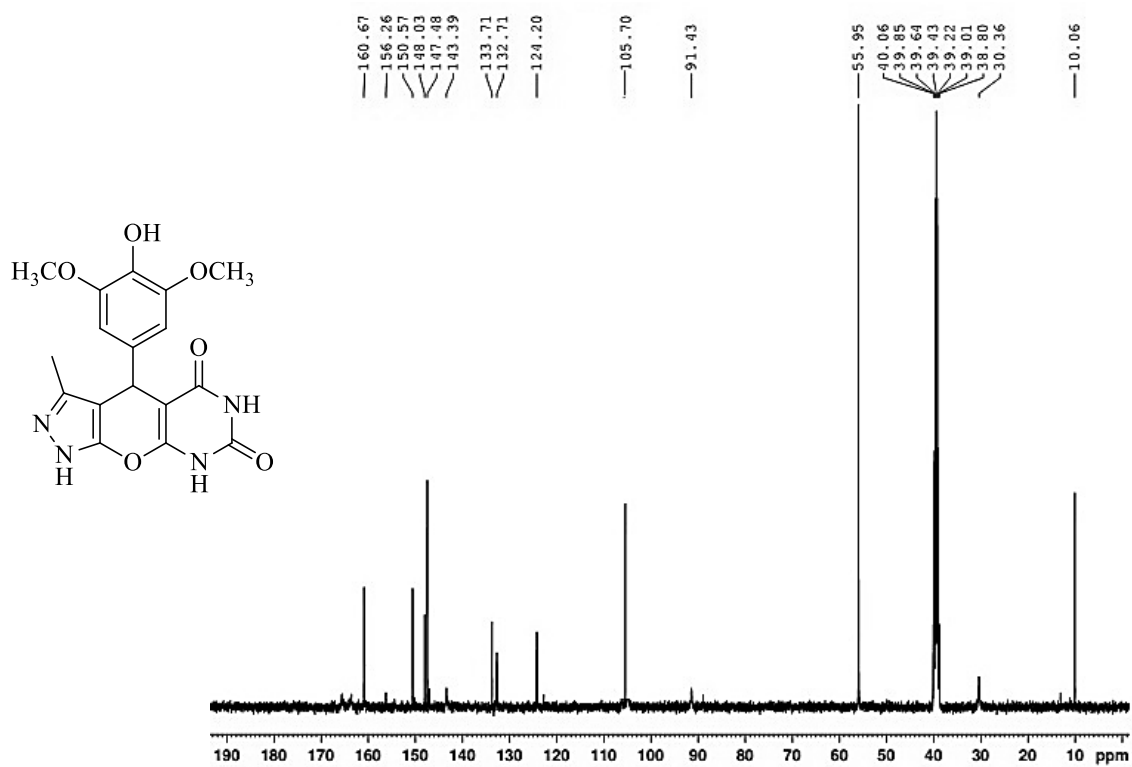
طیف ۳-۳: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳۰) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



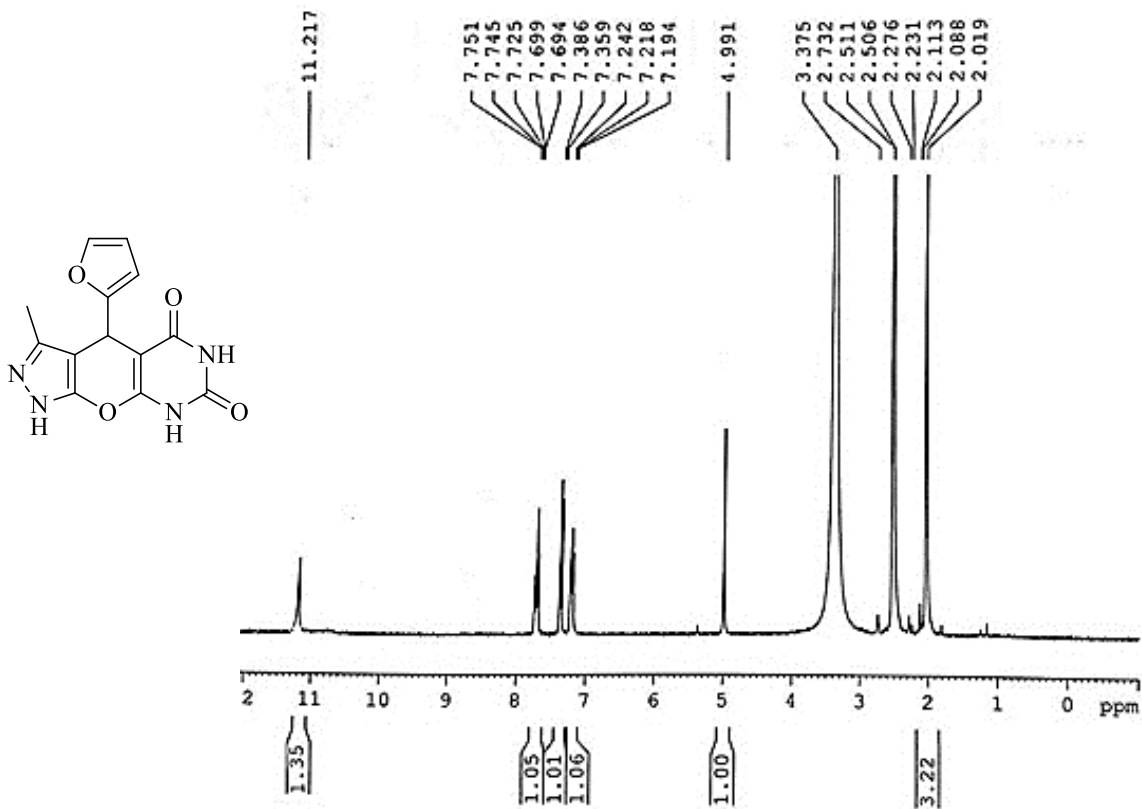
طیف ۳-۳: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳۰) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



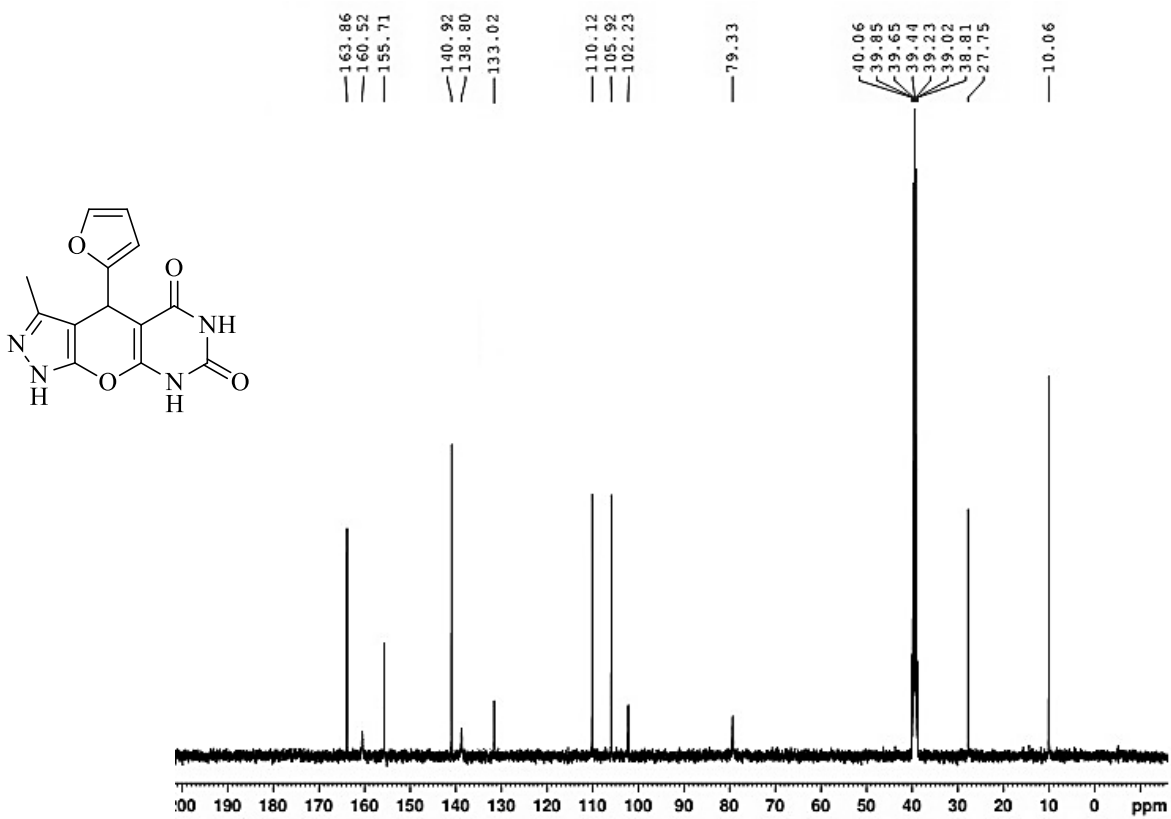
طیف ۳-۳۹ : طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۸۳ق) در حلال DMSO-*d*₆



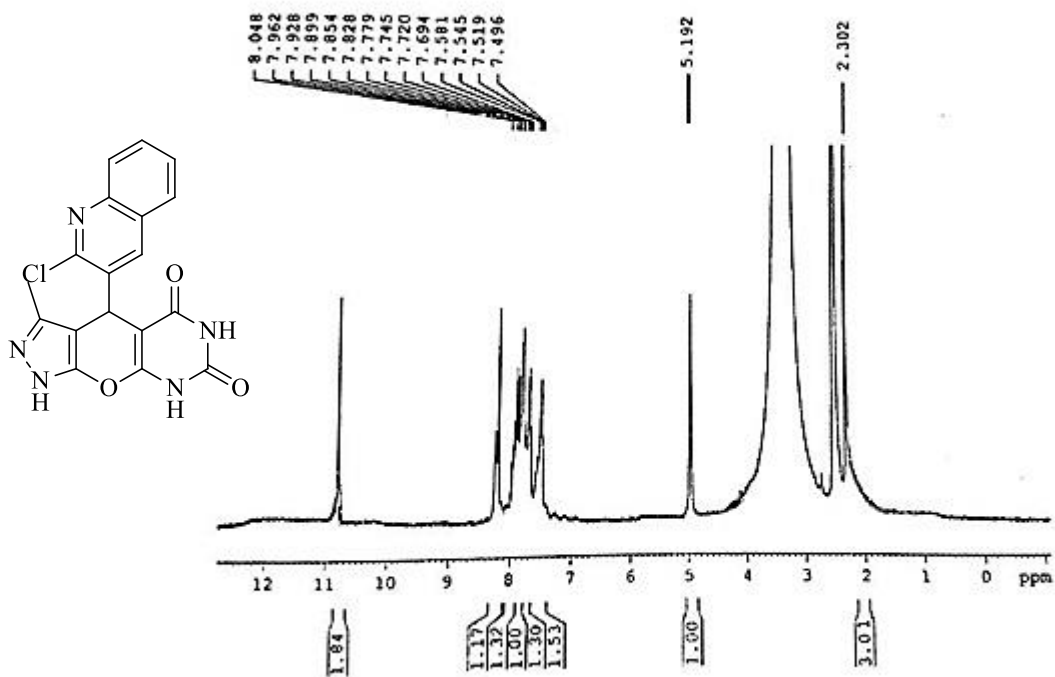
طیف ۳-۴۰ : طیف ¹³CNMR ترکیب شماره (۸۳ق) در حلال DMSO-*d*₆



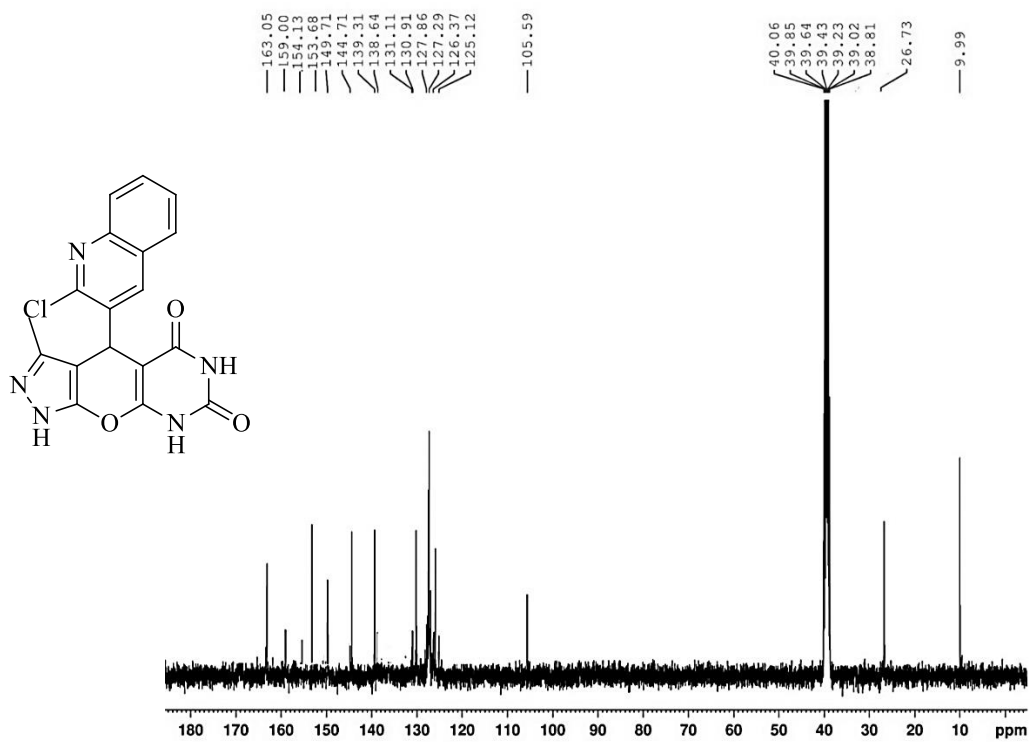
طیف ۳-۴۱: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳r) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



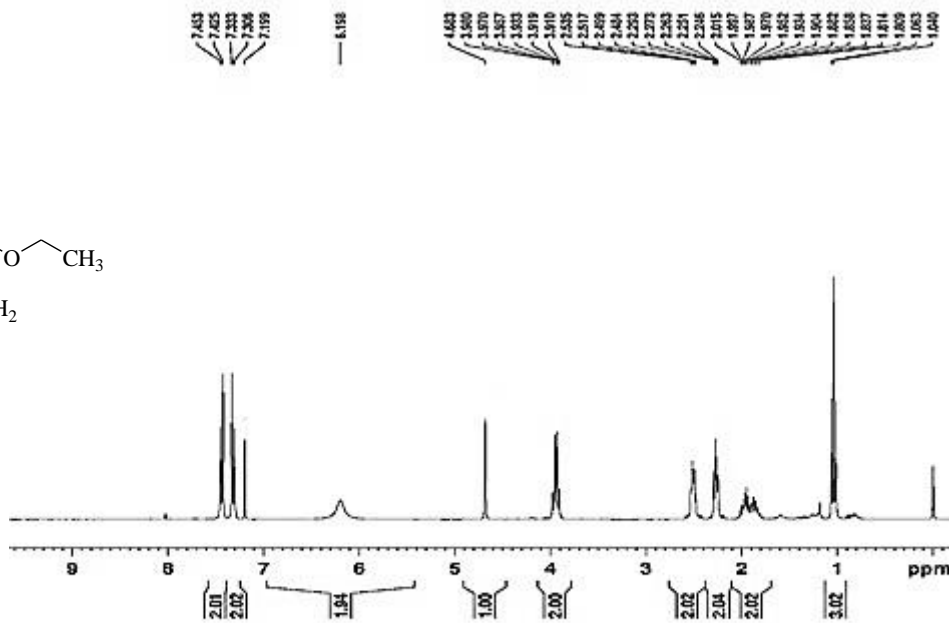
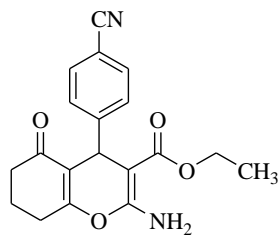
طیف ۳-۴۲: طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳r) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



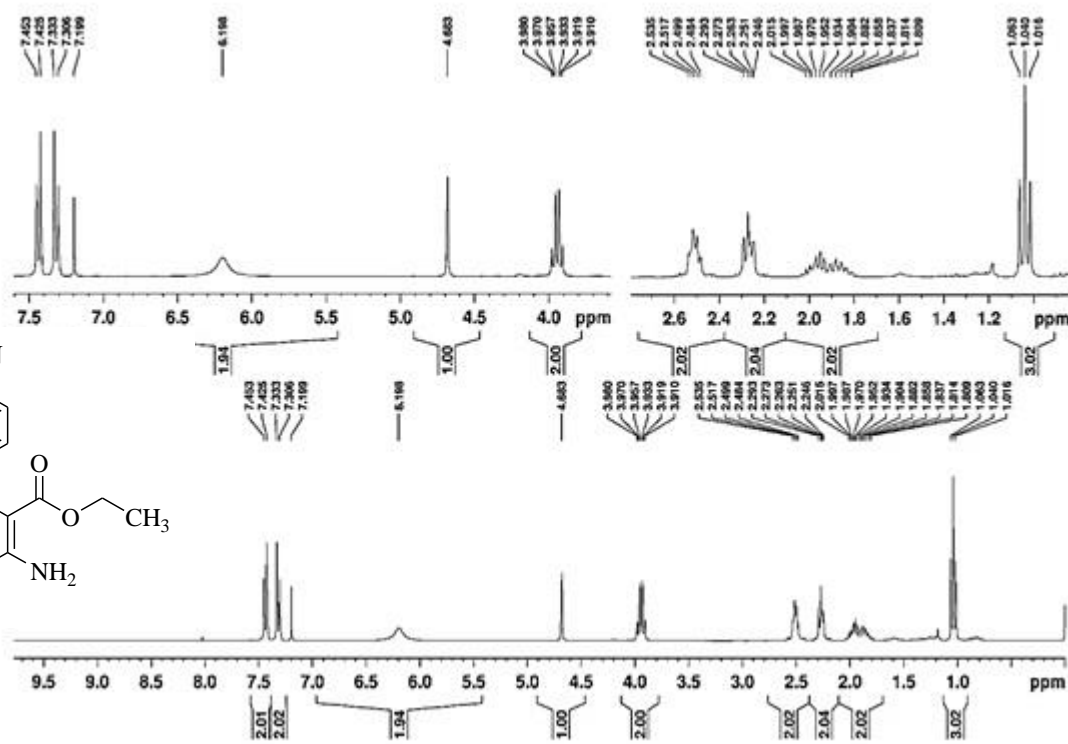
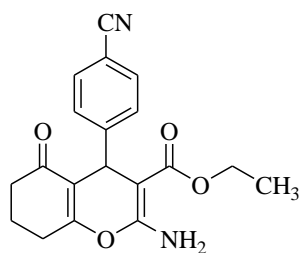
طیف ۳-۴۴ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۸۳t) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



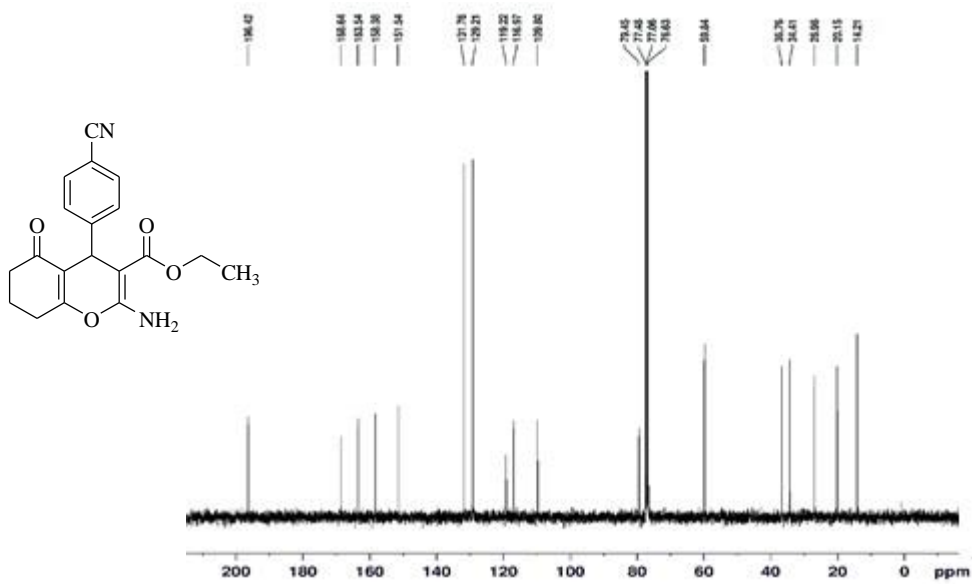
طیف ۳-۴۴ : طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب شماره (۸۳t) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



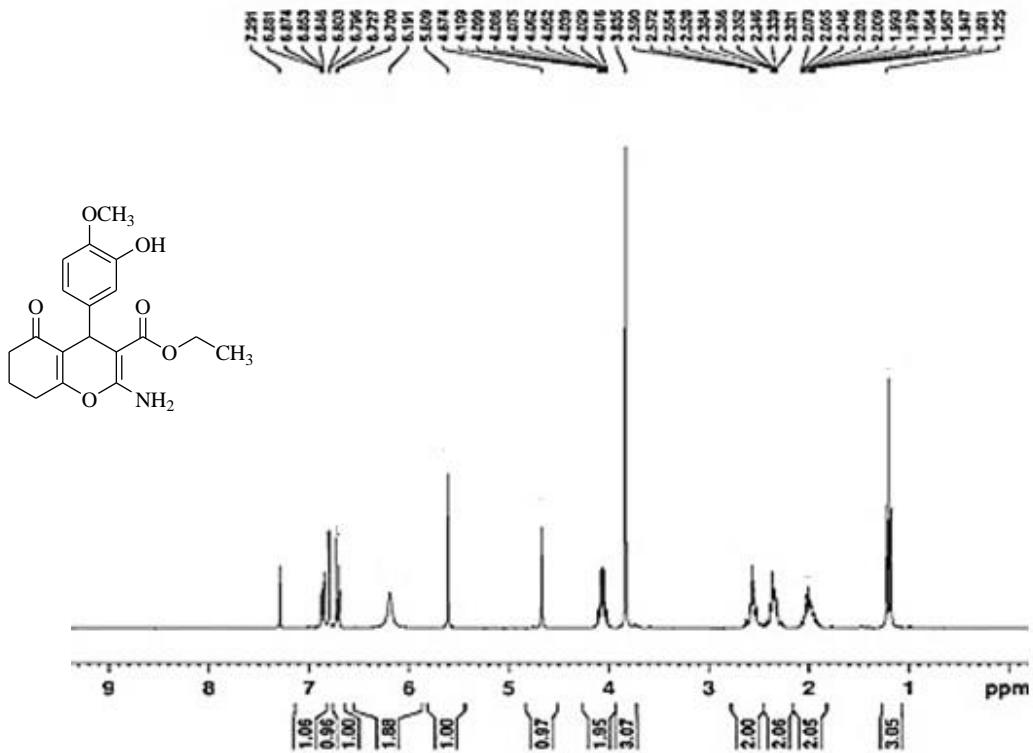
طیف ۳-۴۵ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۶a) در حلال CDCl₃



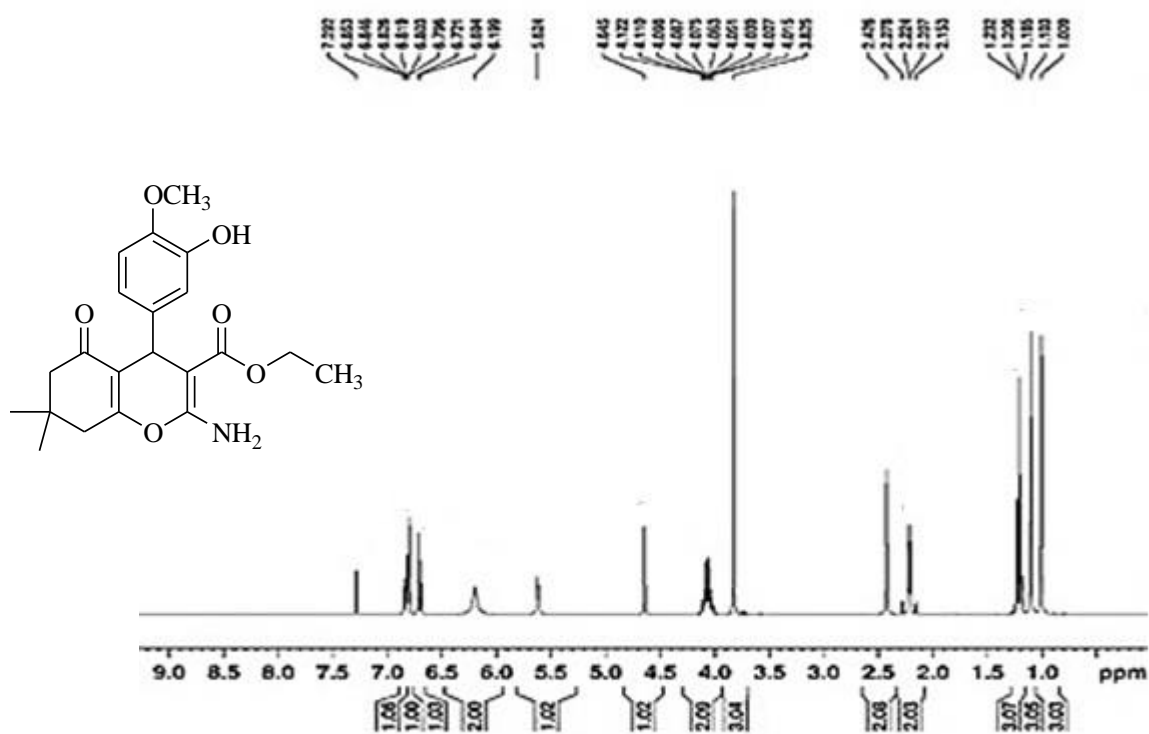
طیف ۳-۴۶ : طیف گسترده ¹H NMR ترکیب شماره (۸۶a) در حلال CDCl₃



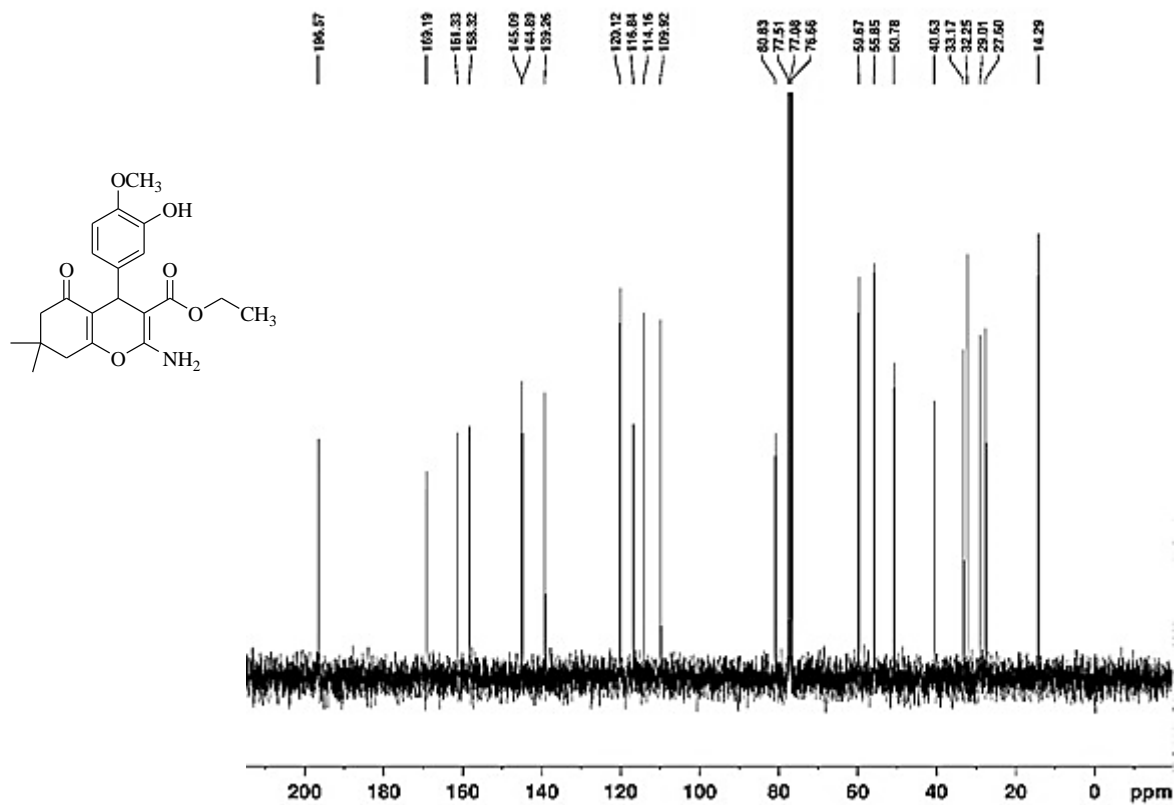
طیف ۳-۴۷ : طیف گسترده ^{13}C NMR ترکیب شماره (۸۶a) در حلال CDCl_3



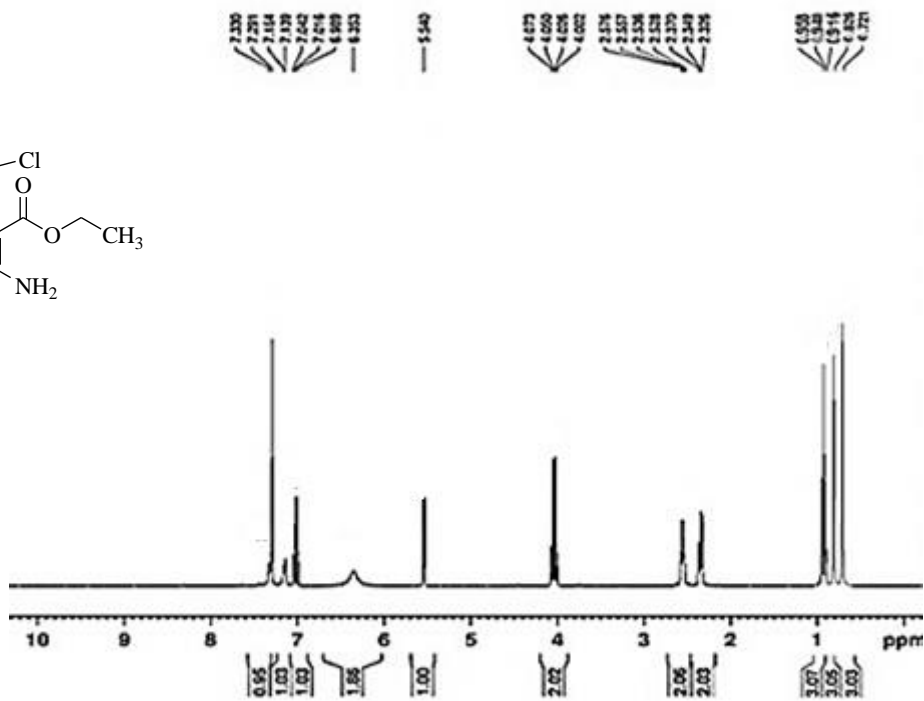
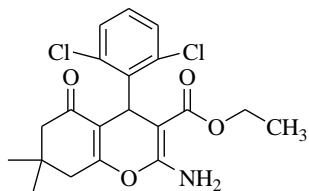
طیف ۳-۴۸ : طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۸۶b) در حلال CDCl_3



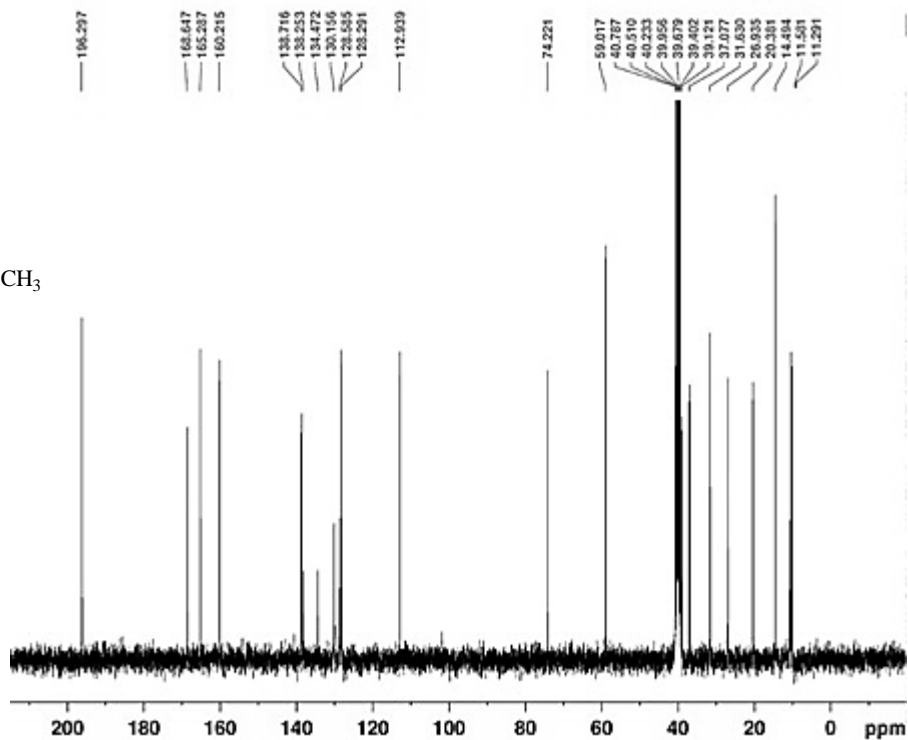
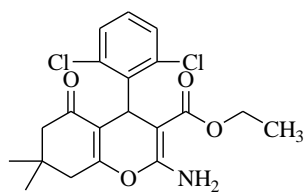
طیف ۳-۴۹: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۸۶c) در حلال CDCl₃



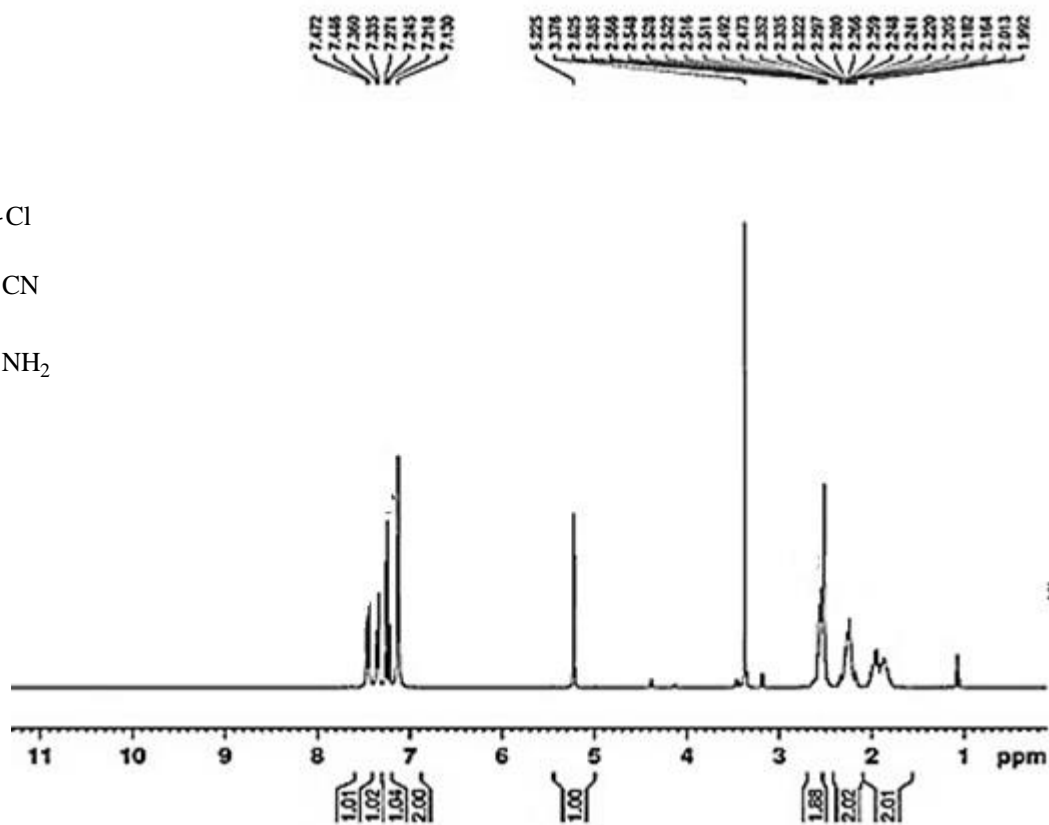
طیف ۳-۵۰: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۸۶c) در حلال CDCl₃



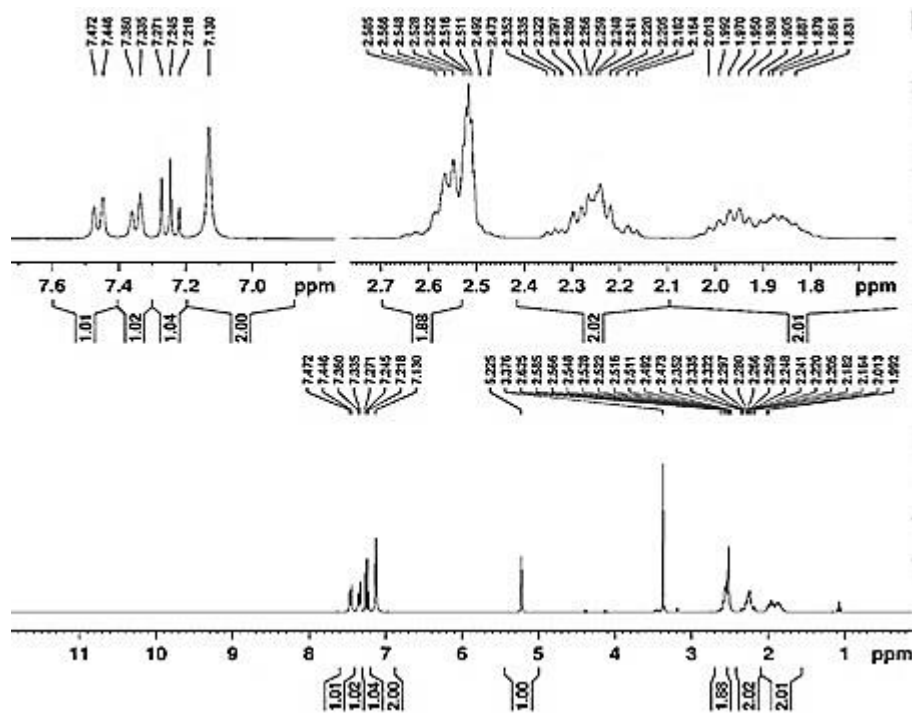
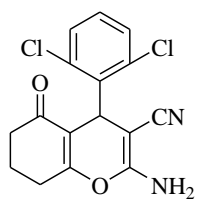
طیف ۳-۵۱ : طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۸۶d) در حلال CDCl_3



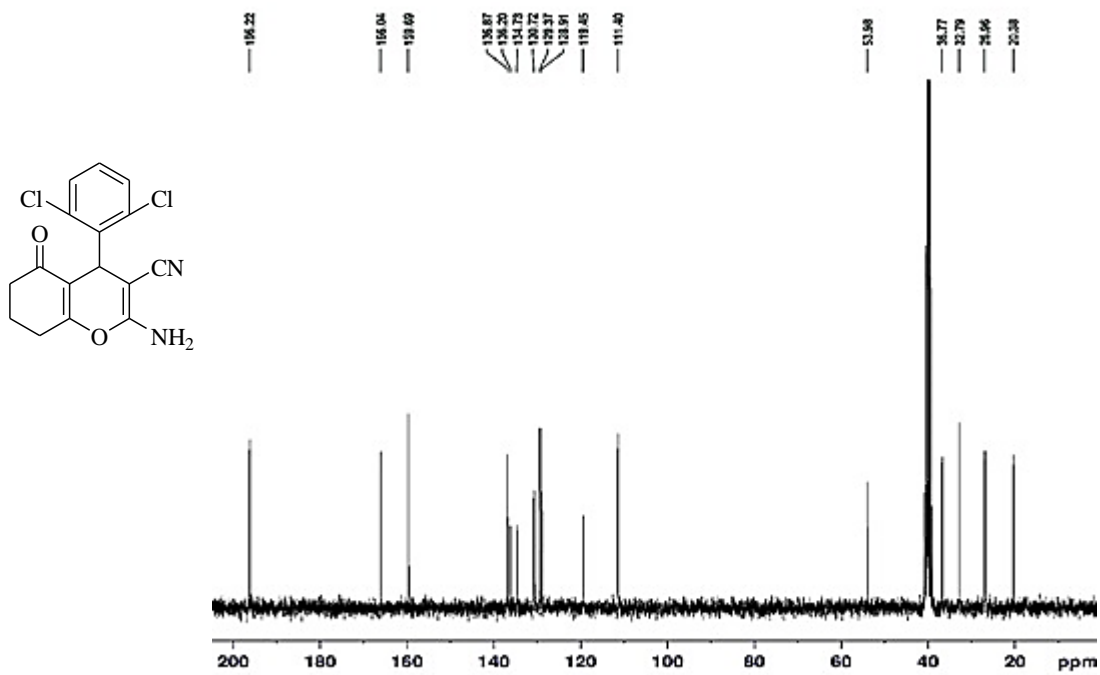
طیف ۳-۵۲ : طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۸۶d) در حلال $\text{DMSO}-d_6$



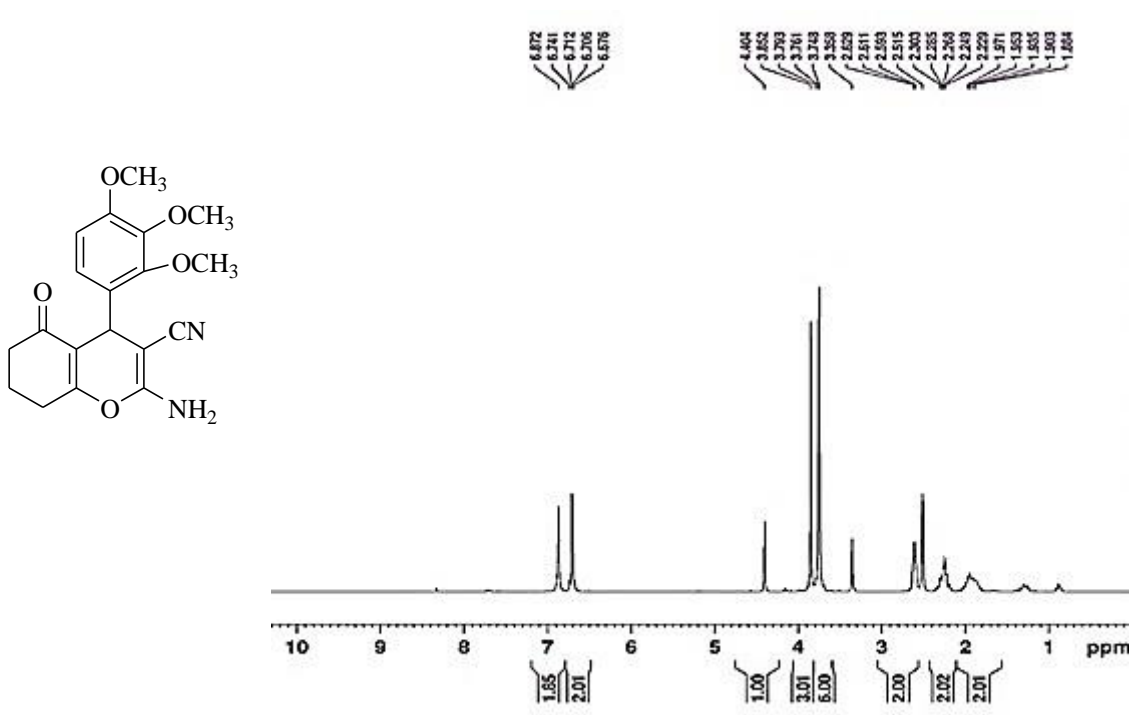
طیف ۳-۵۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۸۶e) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



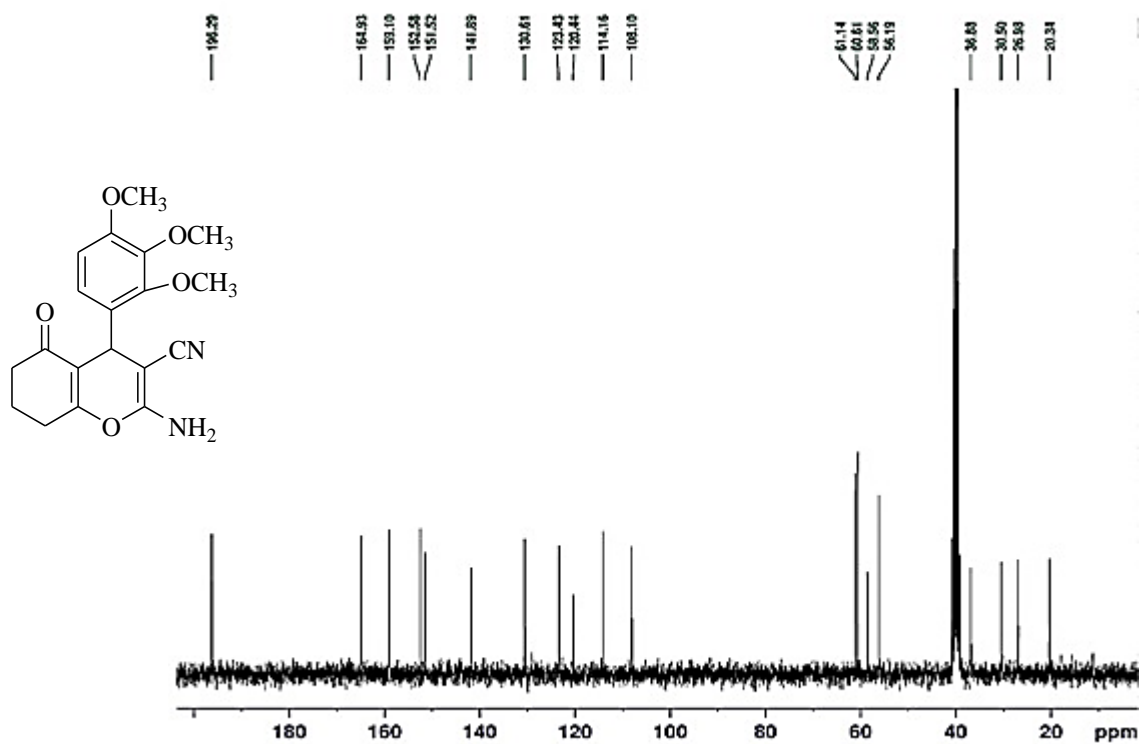
طیف ۳-۵۴: طیف گسترده $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۸۶e) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



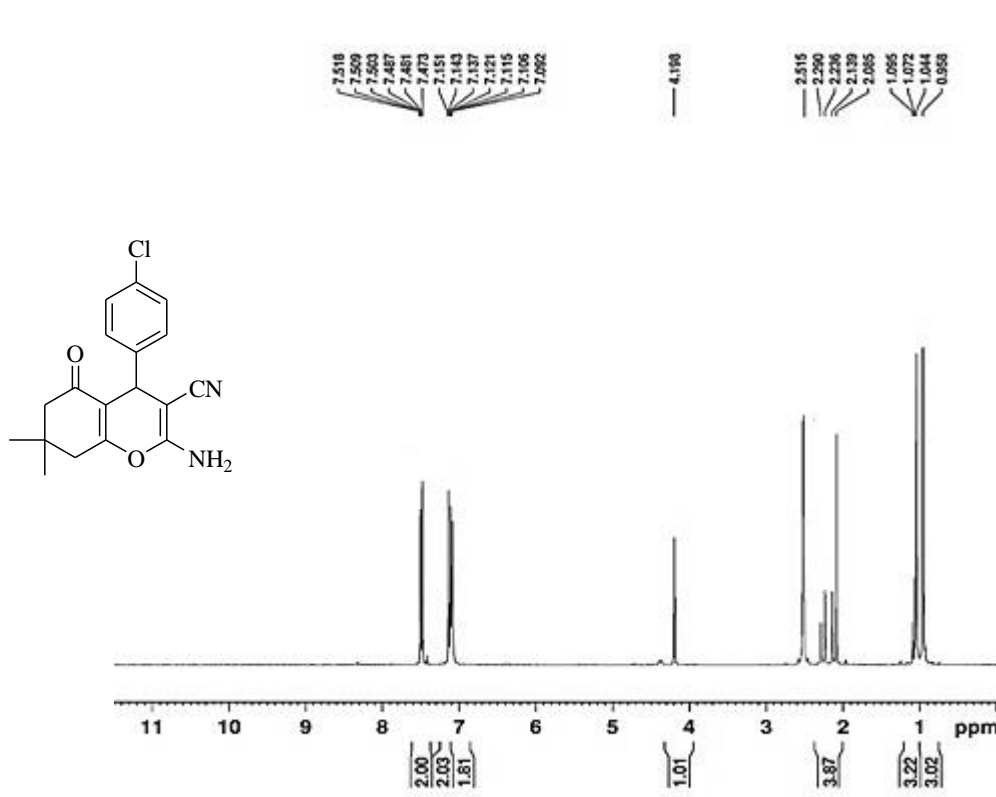
طیف ۳-۵۵: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۸۶e) در حلال $\text{DMSO}-d_6$



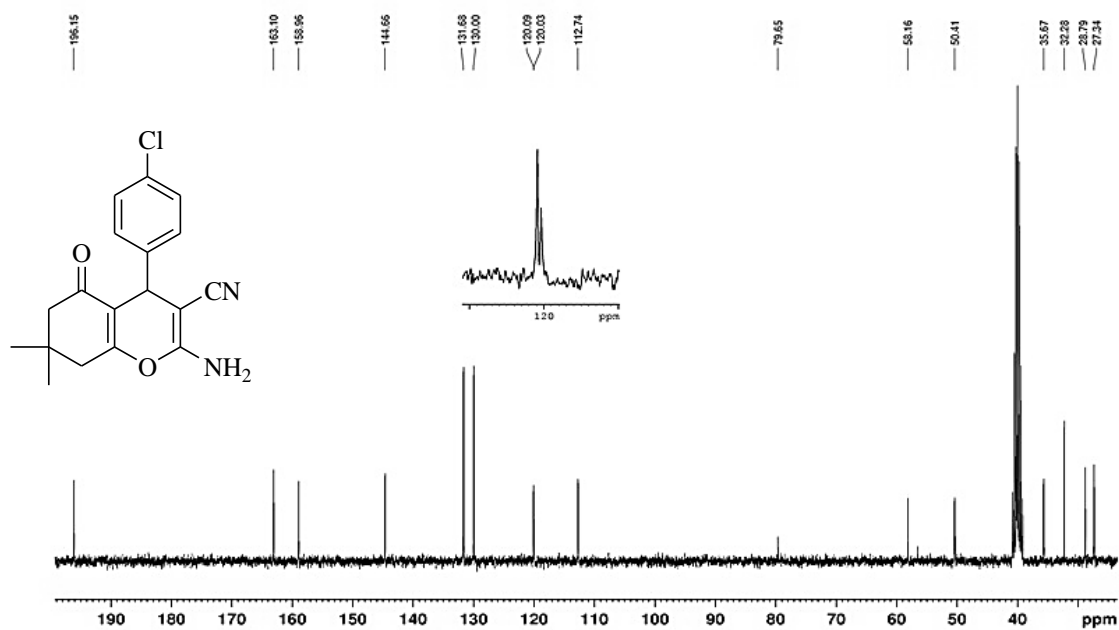
طیف ۳-۵۶: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۸۶f) در حلال $\text{DMSO}-d_6$



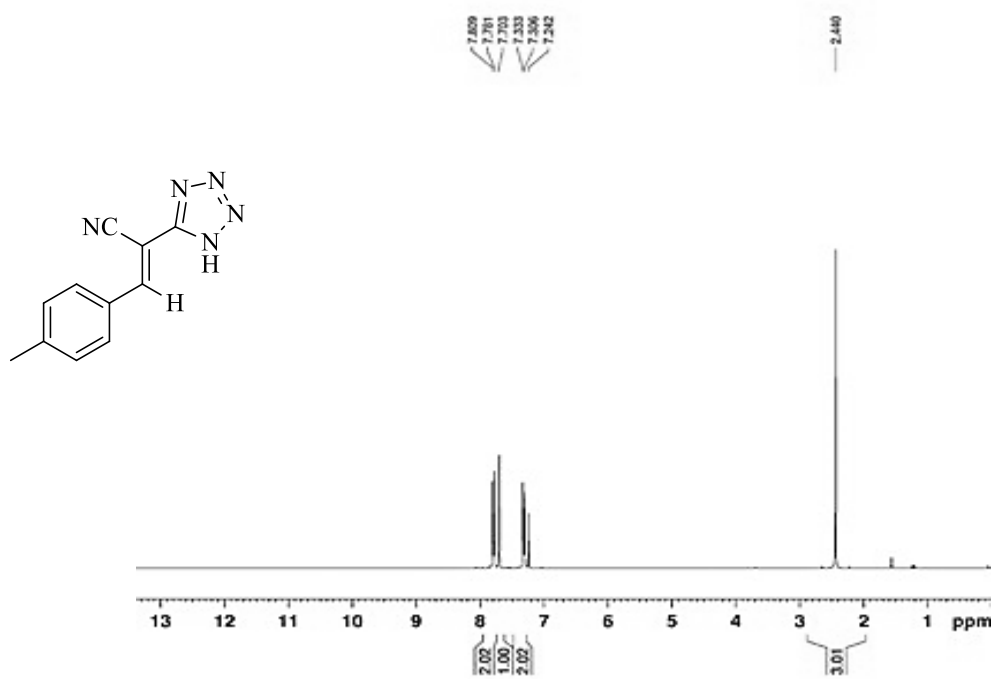
طیف ۳-۵۷ : طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۸۶f) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



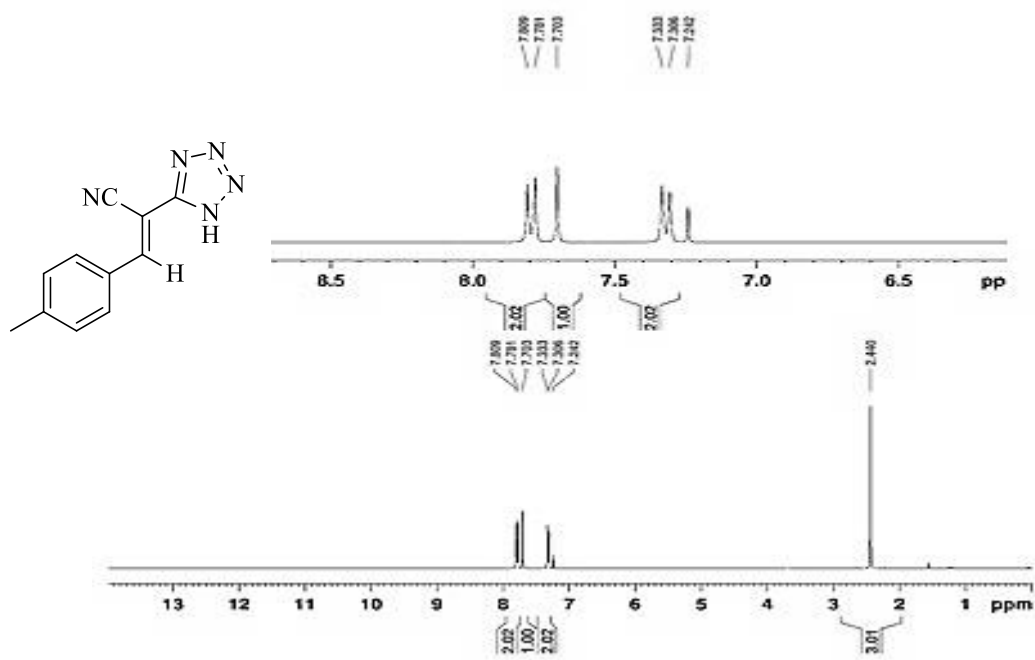
طیف ۳-۵۸ : طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۸۶g) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



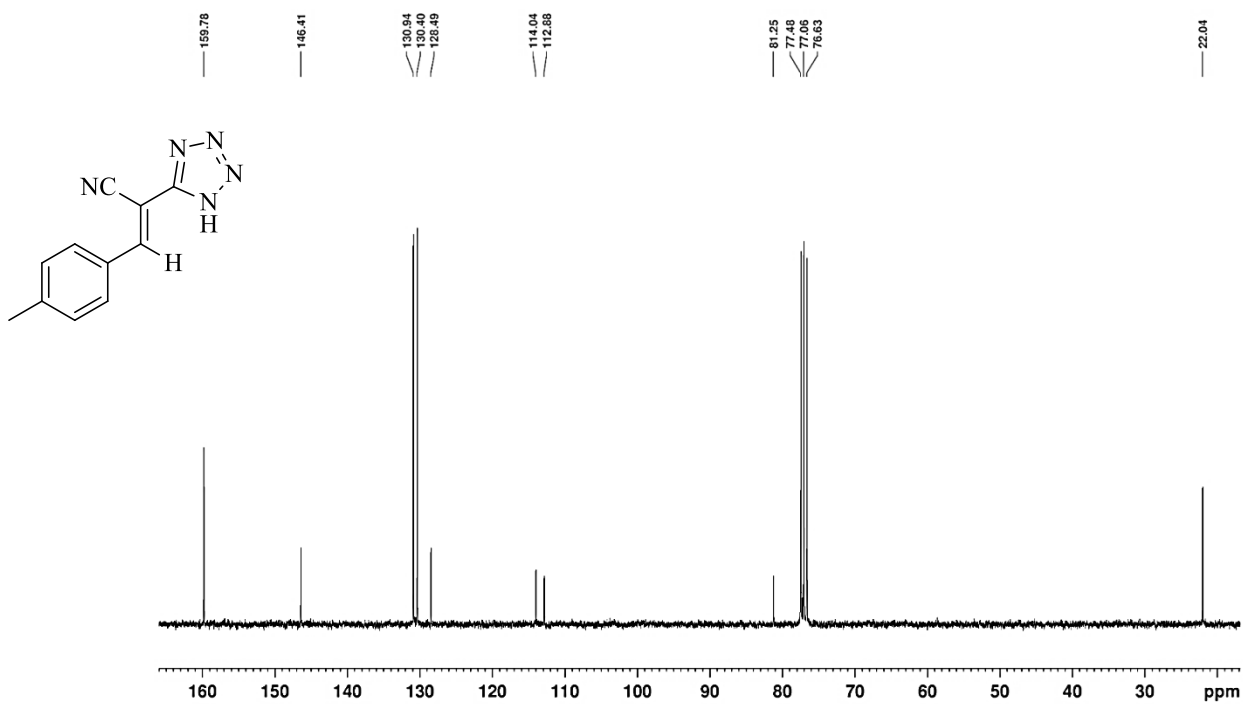
طیف ۵۹-۳ : طیف ¹³CNMR ترکیب شماره (۸۶g) در حلال DMSO-d₆



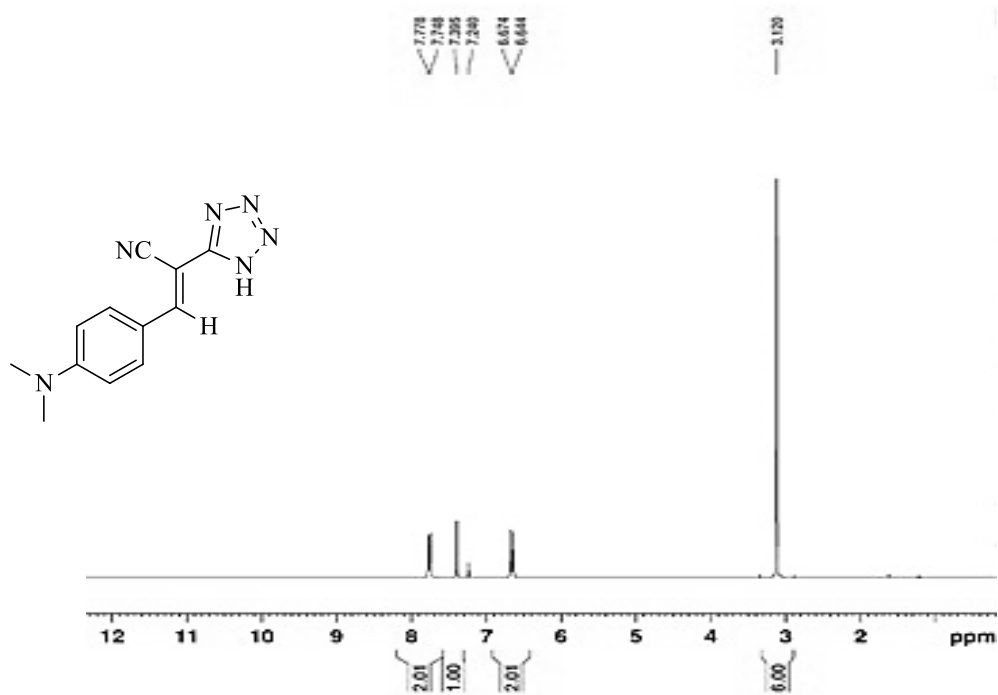
طیف ۶۰-۳ : طیف ¹HNMR ترکیب شماره (۹۰c) در حلال CDCl₃



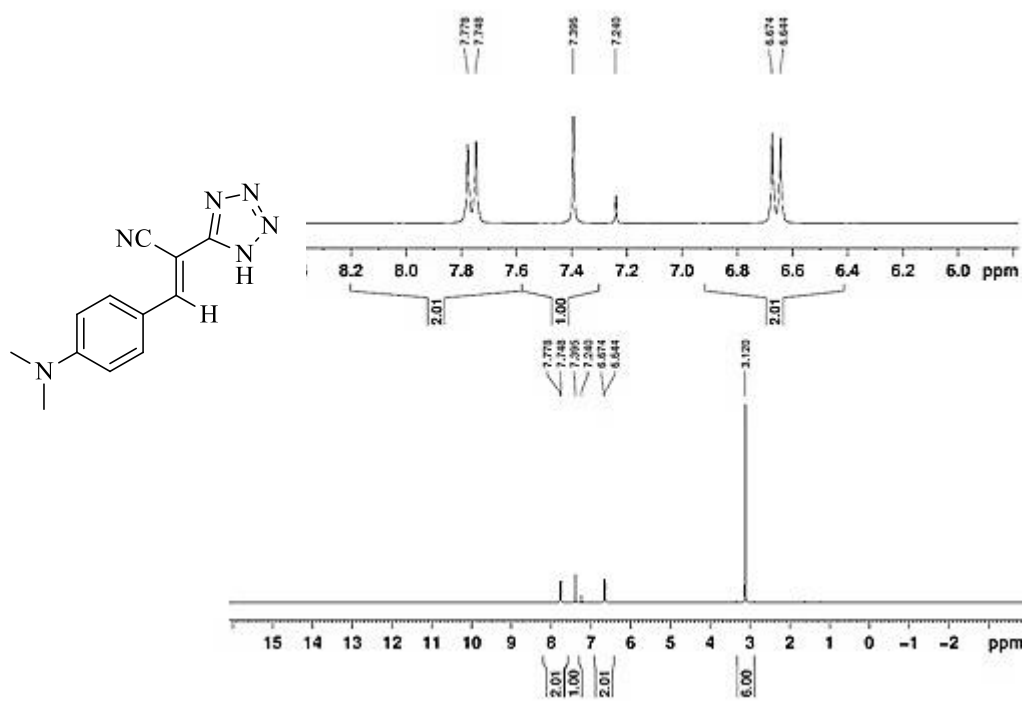
طیف ۳-۶۱: طیف گسترده $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۹۰c) در حلال CDCl_3



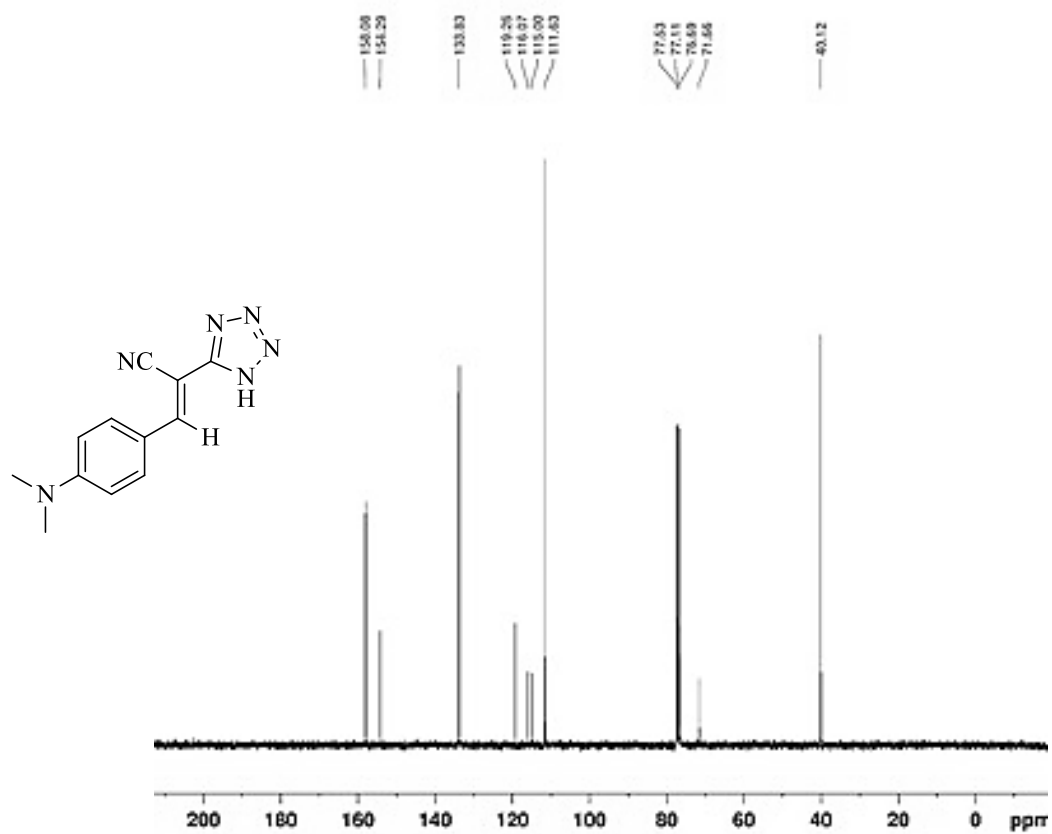
طیف ۳-۶۲: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۹۰c) در حلال CDCl_3



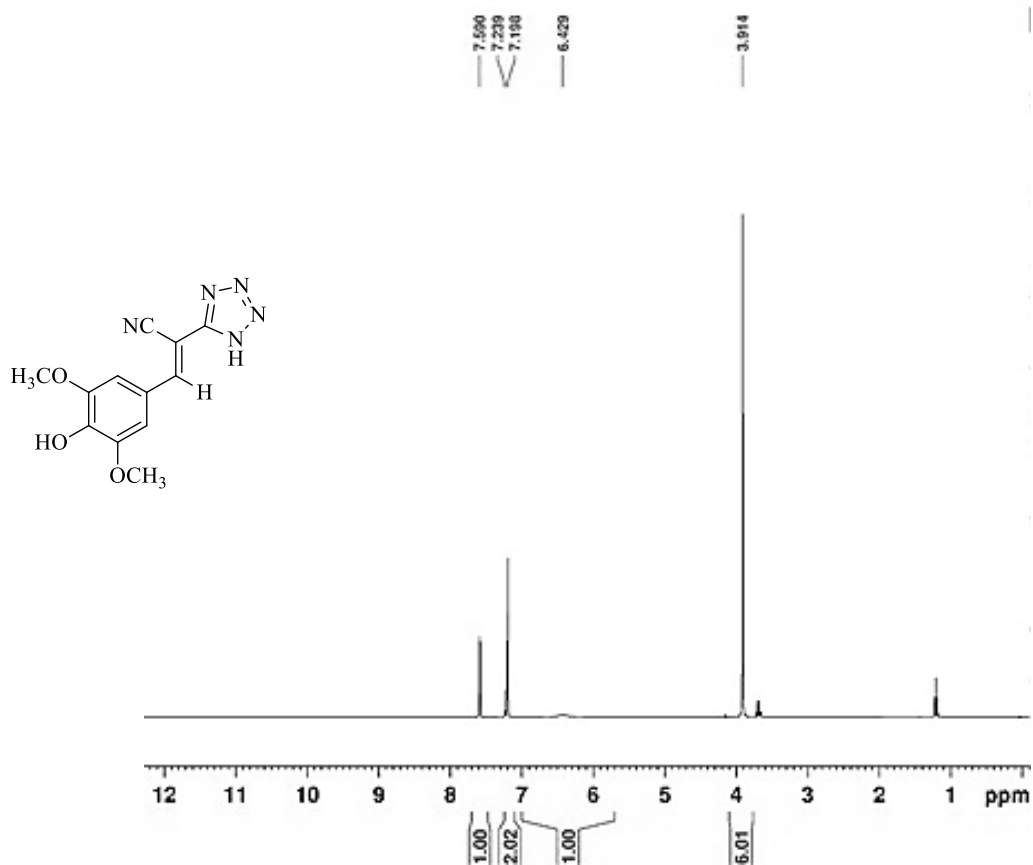
طیف ۶۳-۳ : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰e) در حلال CDCl₃



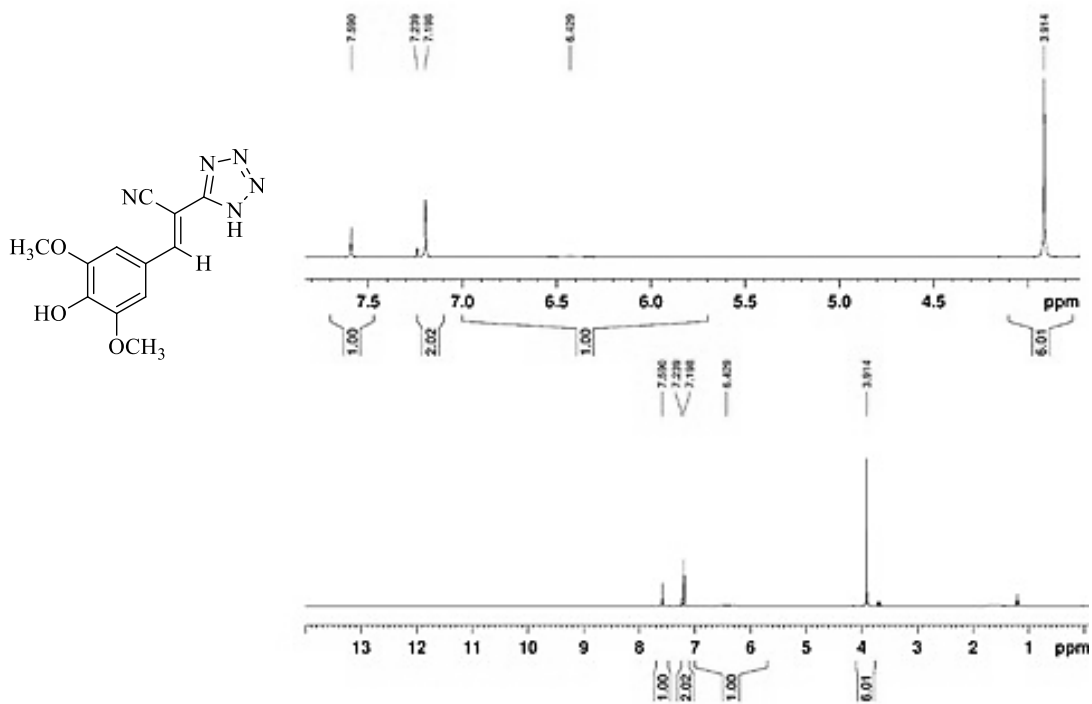
طیف ۶۴-۳ : طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰e) در حلال CDCl₃



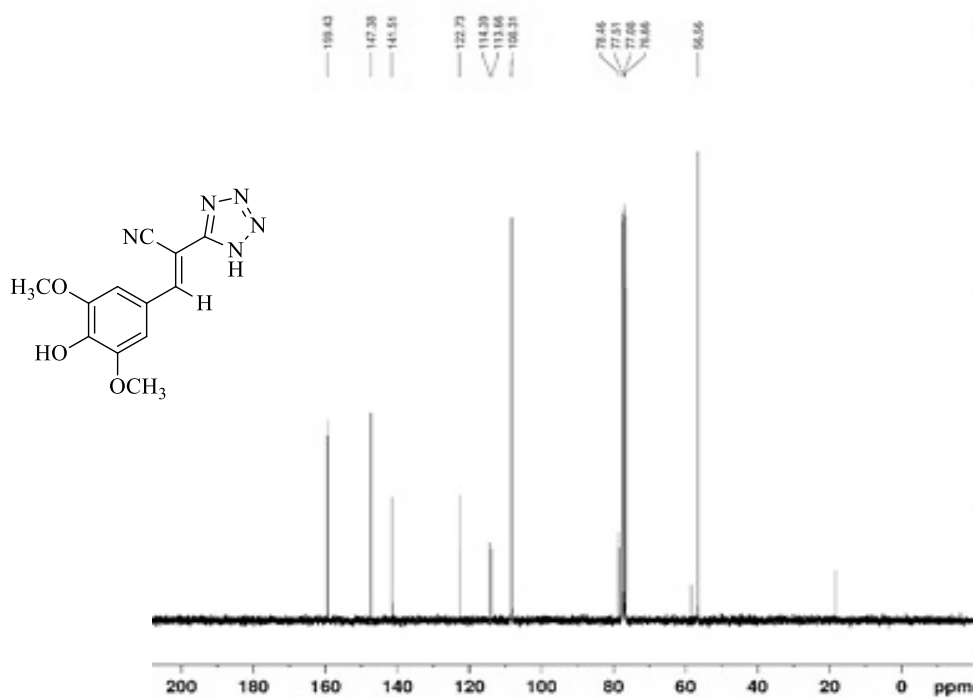
طیف ۳-۶۵: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰e) در حلال CDCl_3



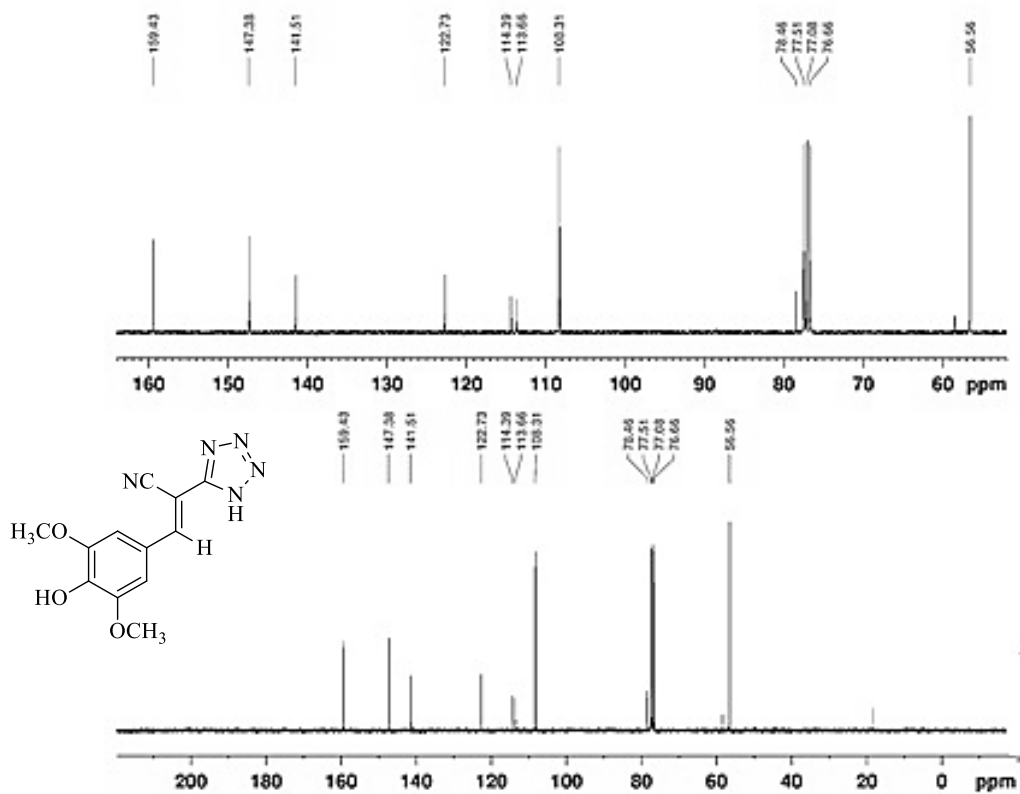
طیف ۳-۶۶: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl₃



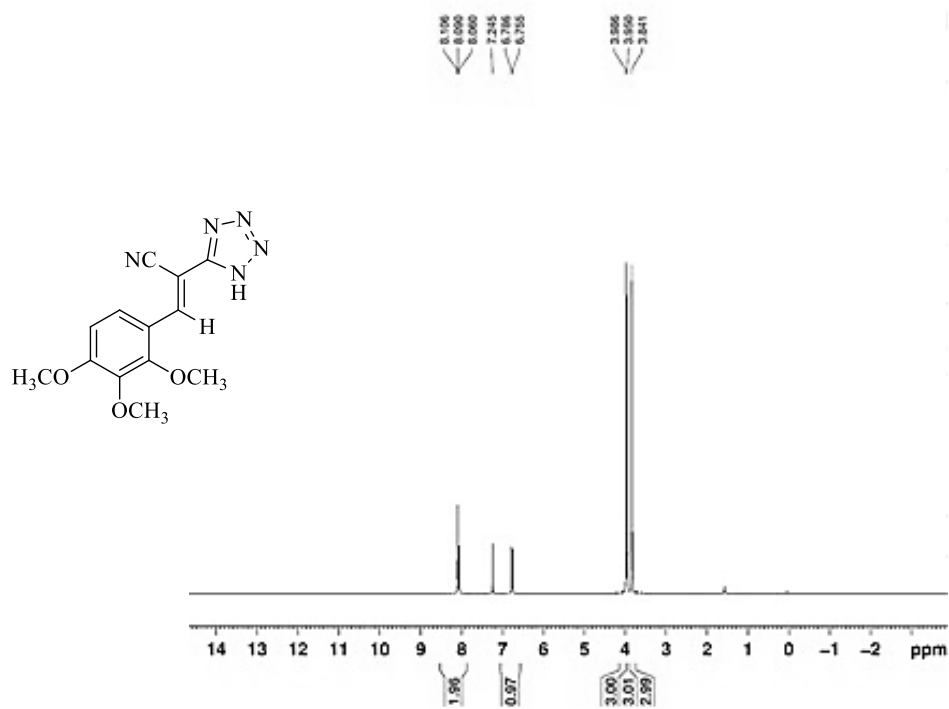
طیف ۳-۶۷: طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl₃



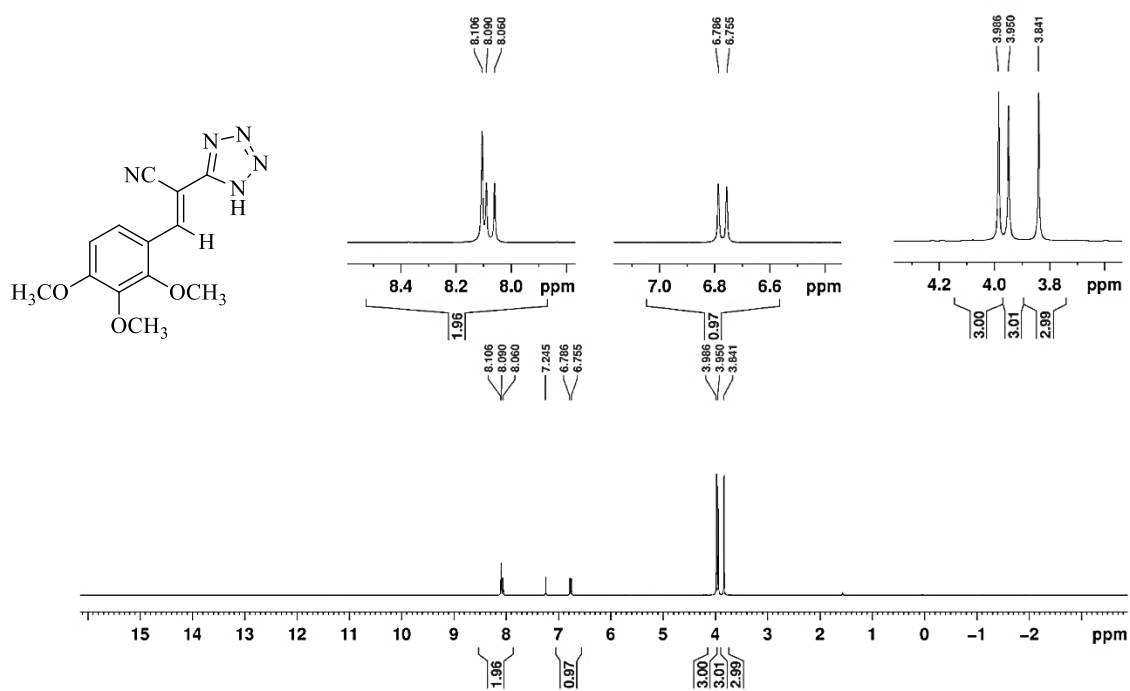
طیف ۳-۶۸ : طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl_3



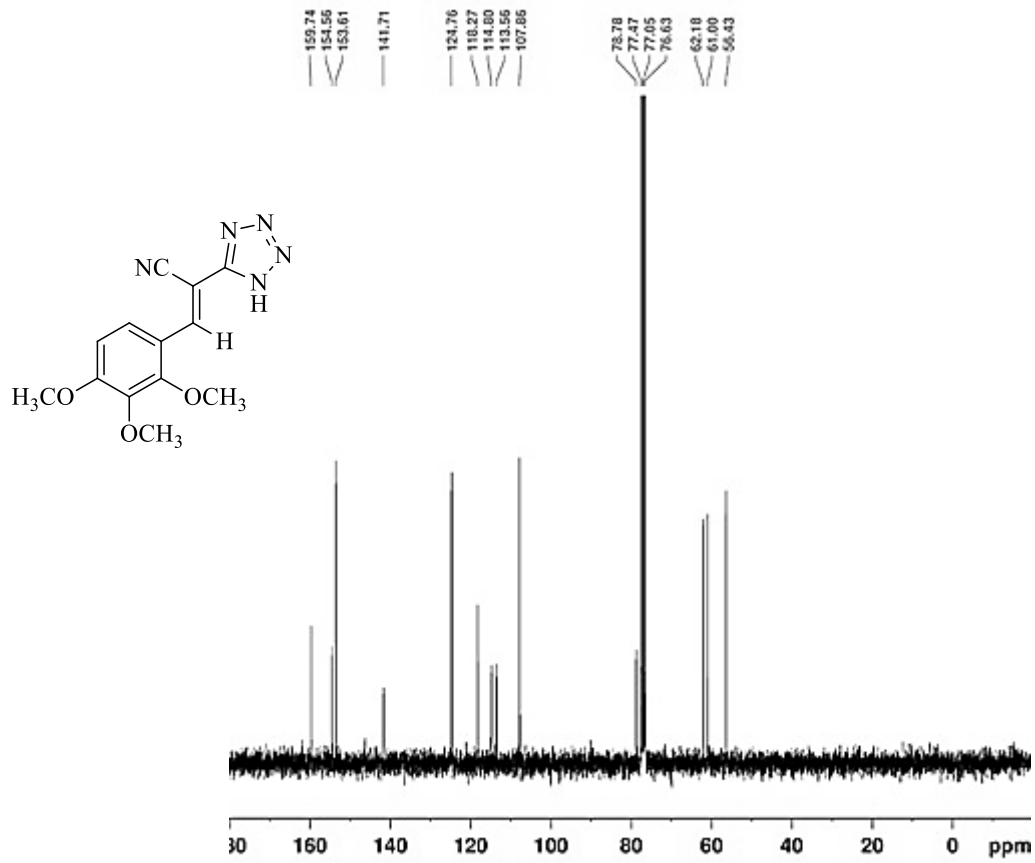
طیف ۳-۶۹ : طیف گسترده ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰f) در حلال CDCl_3



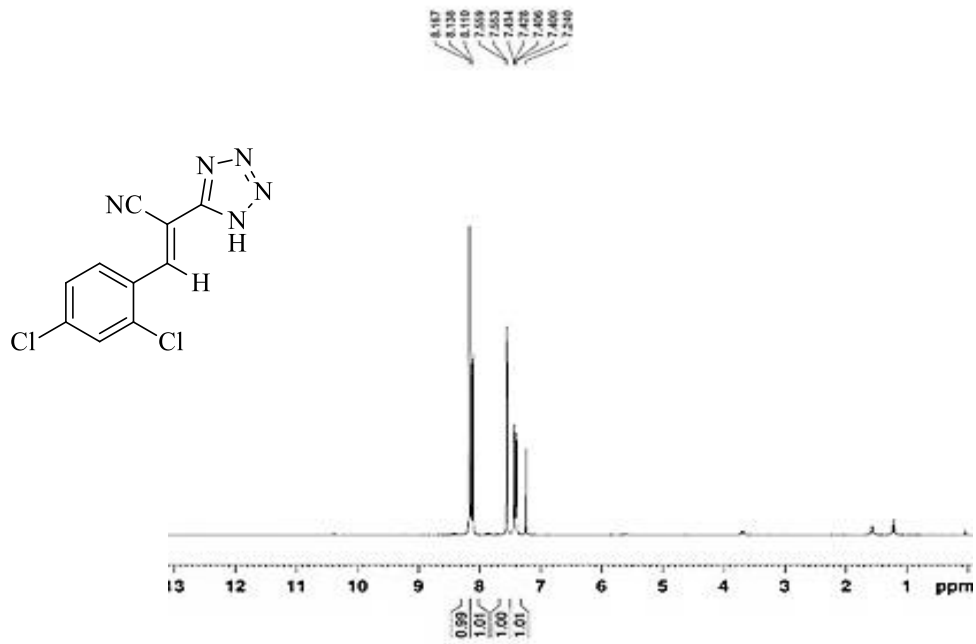
طیف ۳-۷۰ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰g) در حلال CDCl₃



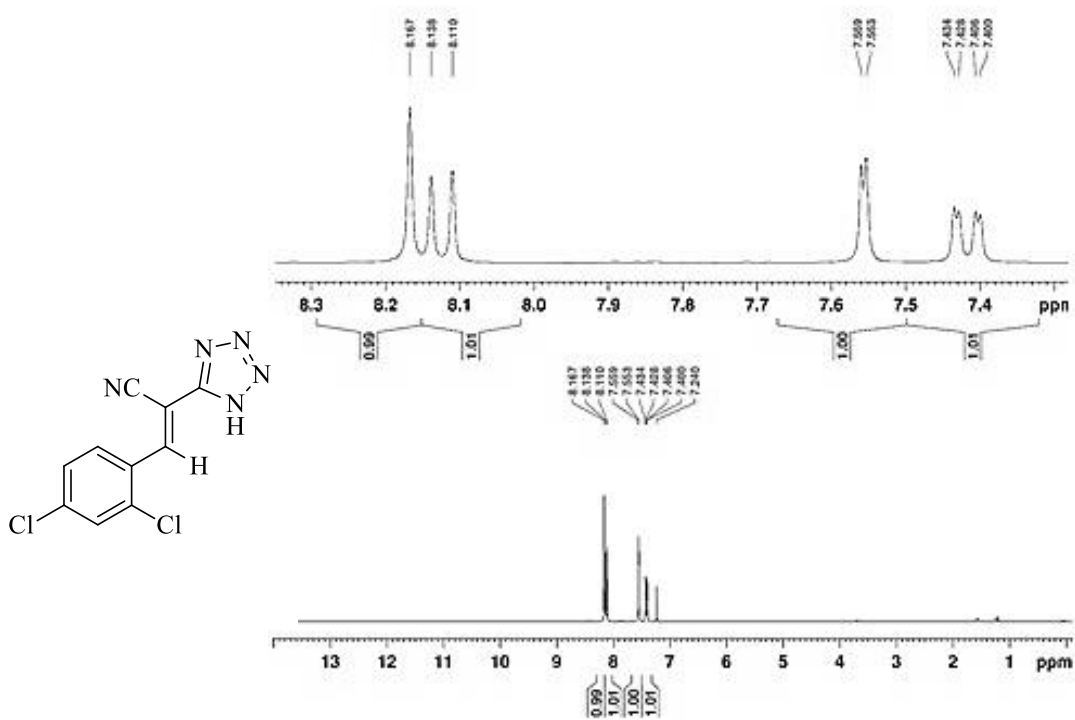
طیف ۳-۷۱ : طیف گسترده ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰g) در حلال CDCl₃



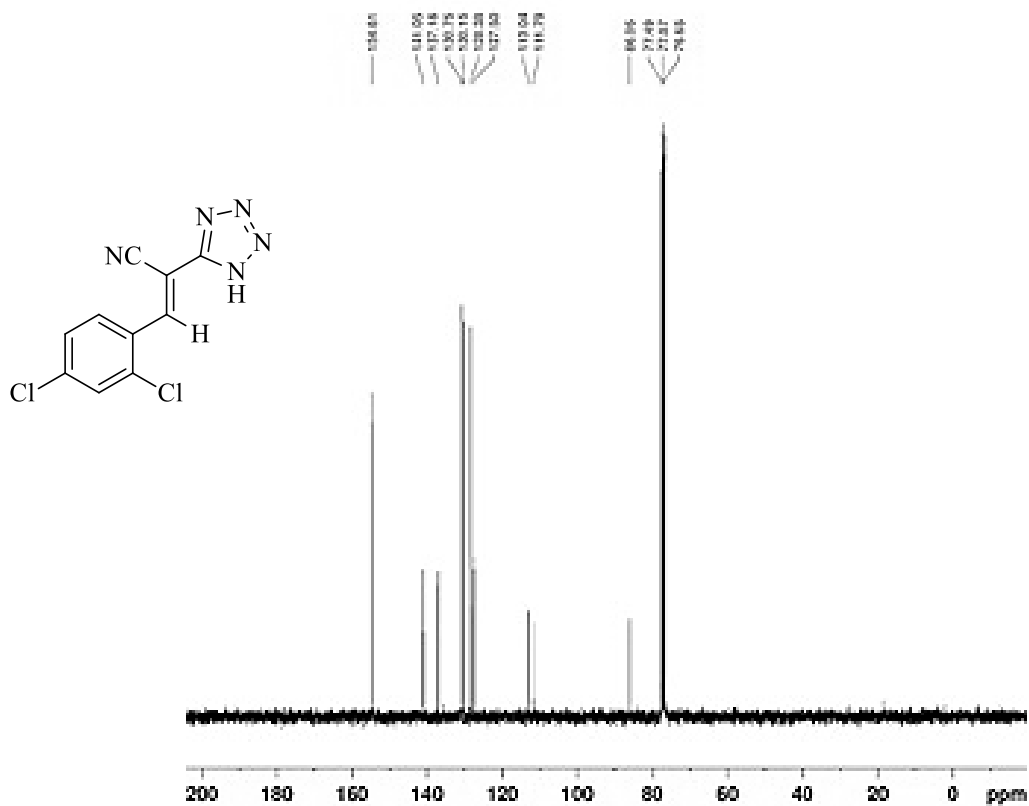
طیف ۳-۷۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰g) در حلال CDCl_3



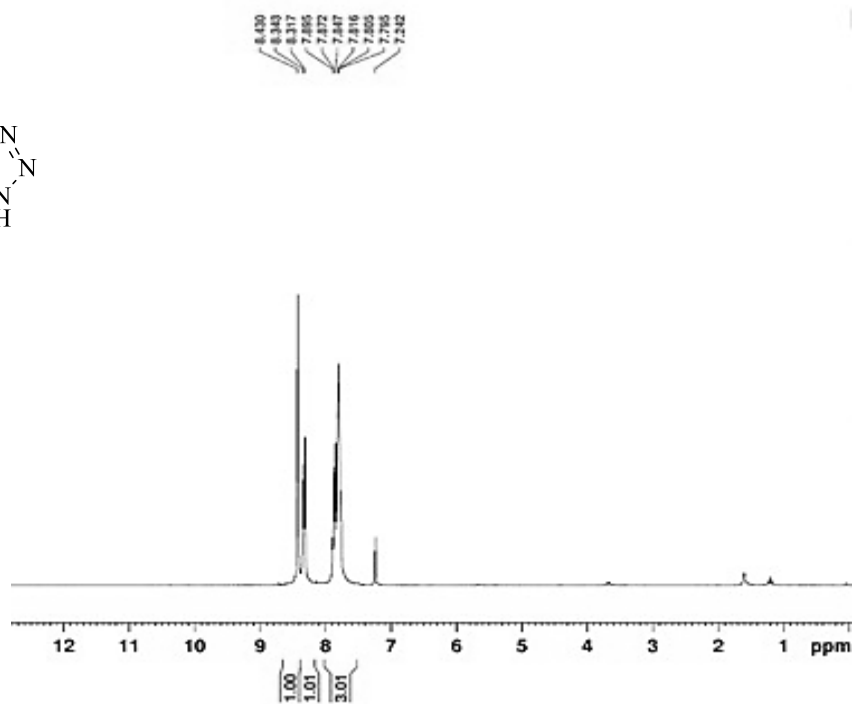
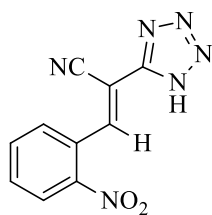
طیف ۳-۷۳: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۹۰i) در حلال CDCl_3



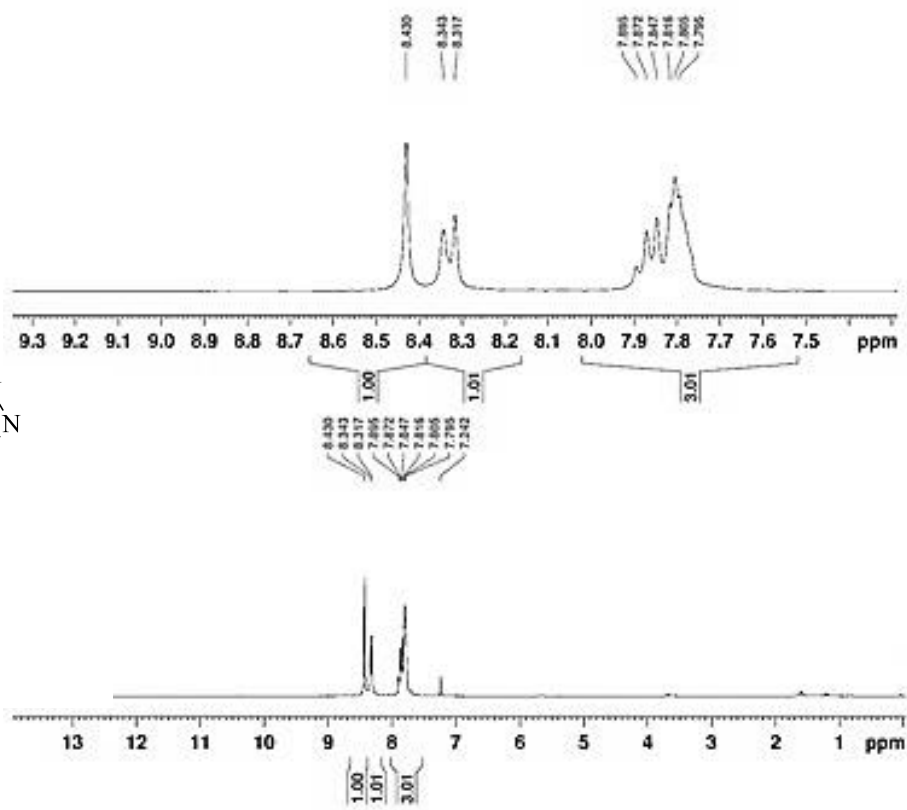
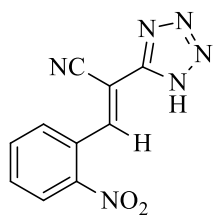
طیف ۳-۷۴: طیف گسترده ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰i) در حلال CDCl₃



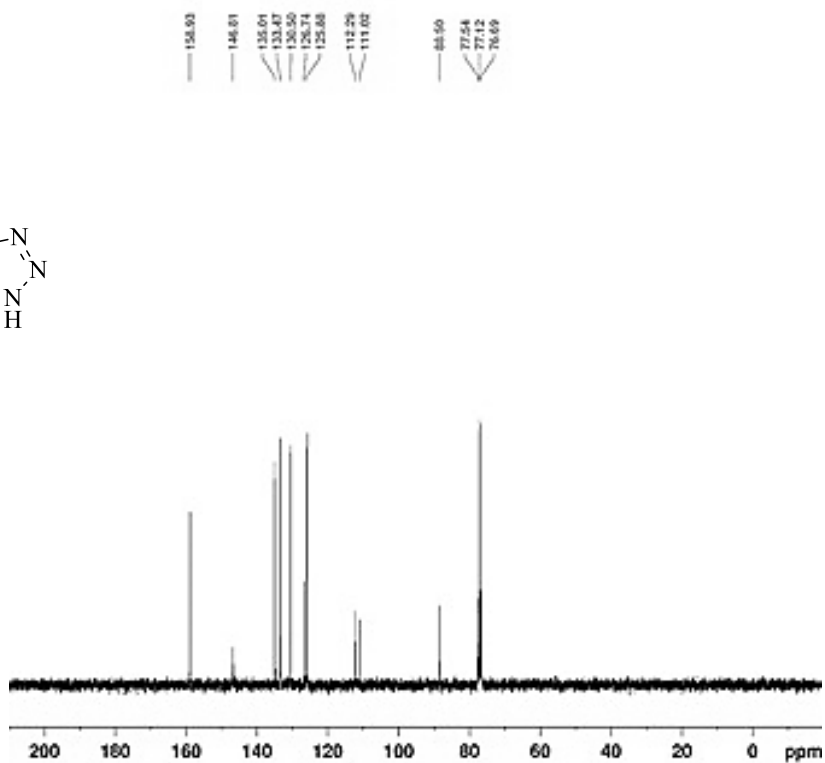
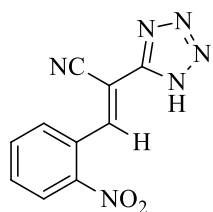
طیف ۳-۷۵: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۰i) در حلال CDCl₃



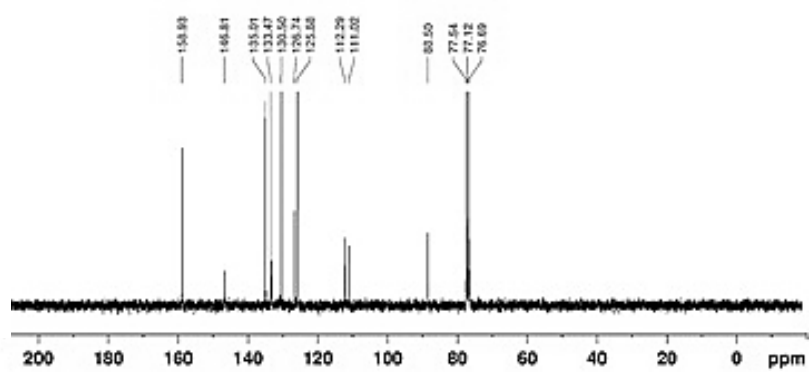
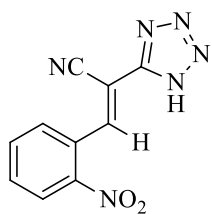
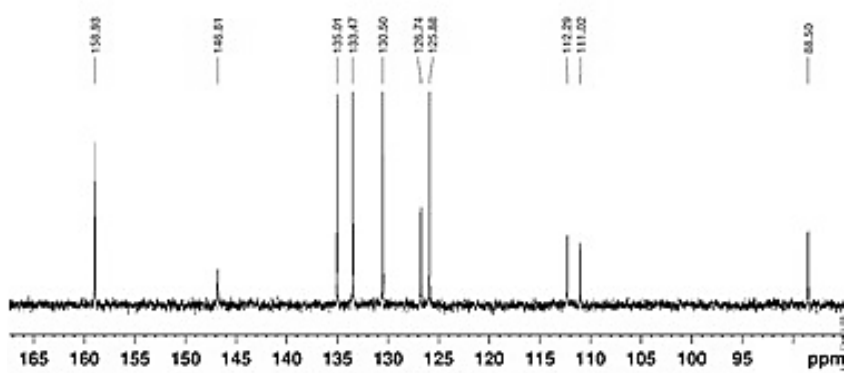
طیف ۳-۷۶: طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۹۰ز) در حلال CDCl_3



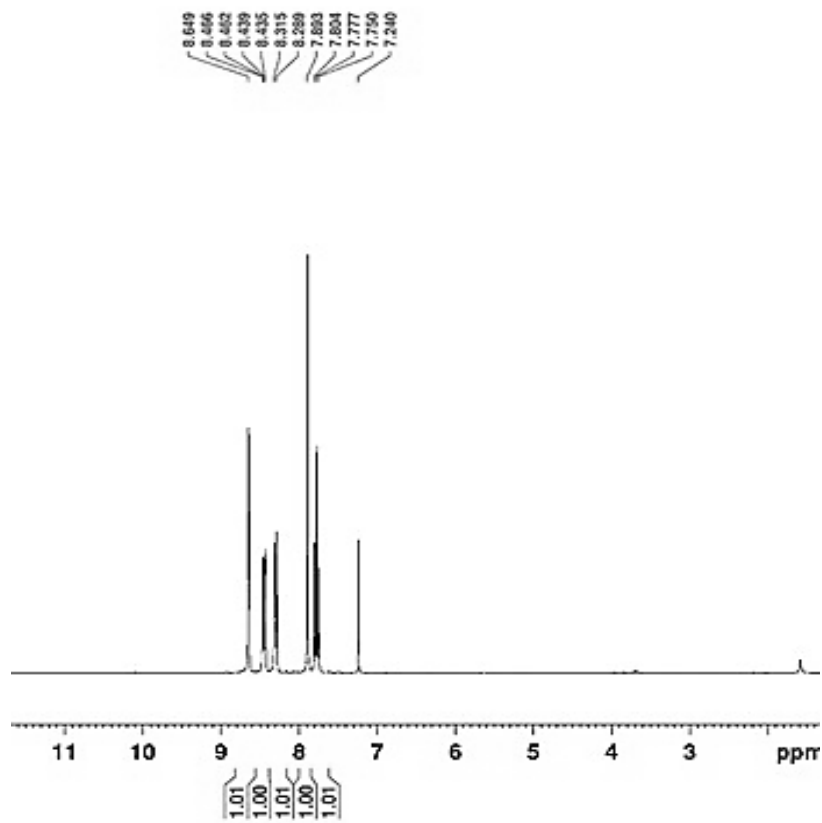
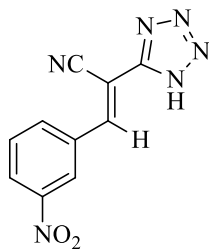
طیف ۳-۷۷: طیف گسترده ^1H NMR ترکیب شماره (۹۰ز) در حلال CDCl_3



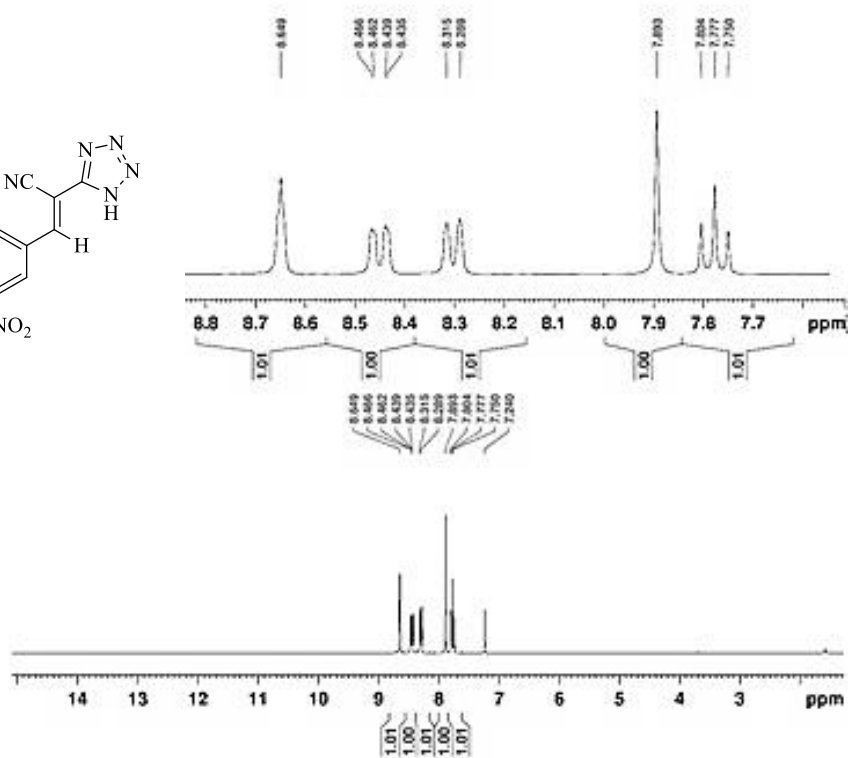
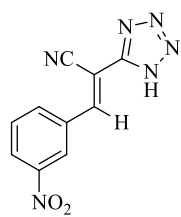
طیف ۳-۷۸ : طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰z) در حلال CDCl_3



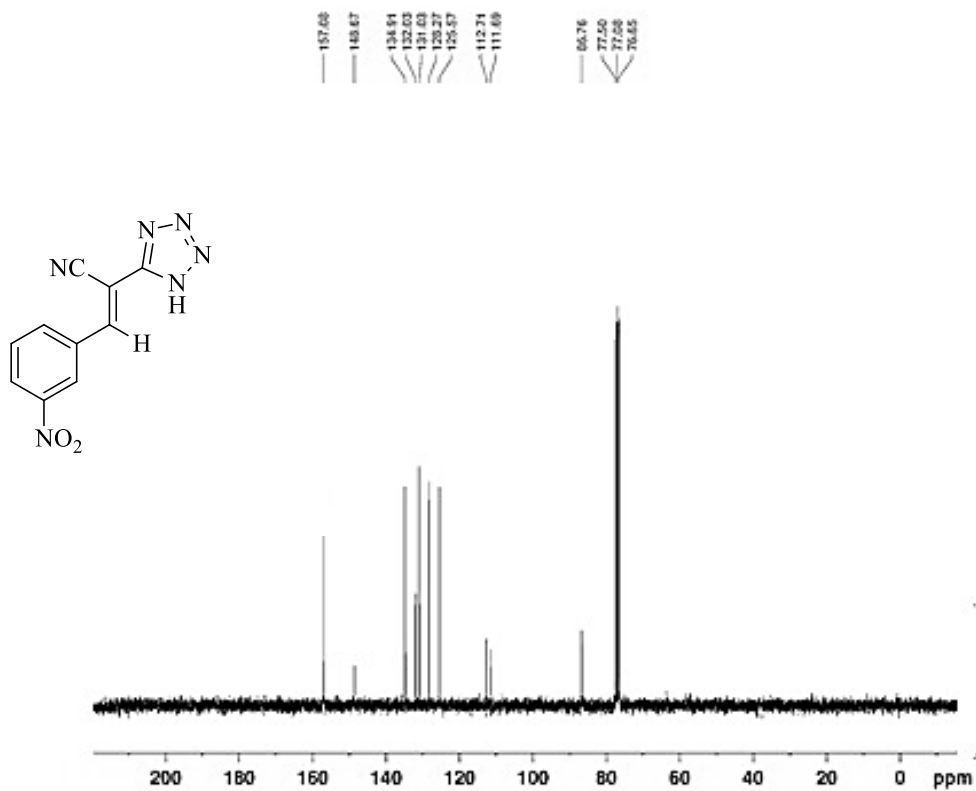
طیف ۳-۷۹ : طیف گسترده ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰z) در حلال CDCl_3



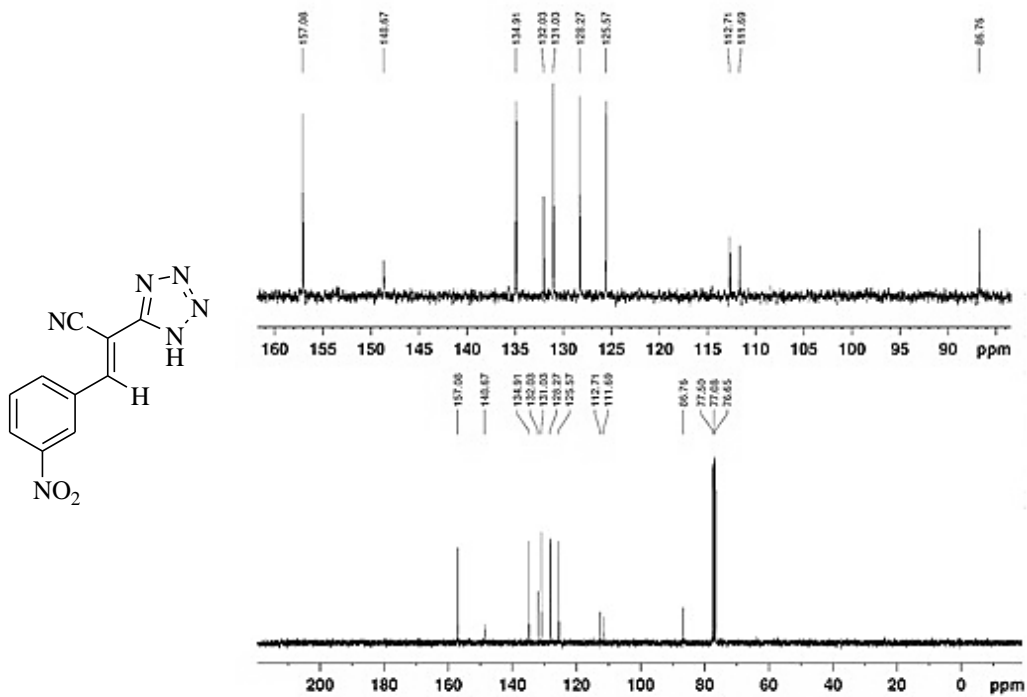
طیف ۳-۸ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰k) در حلال CDCl₃



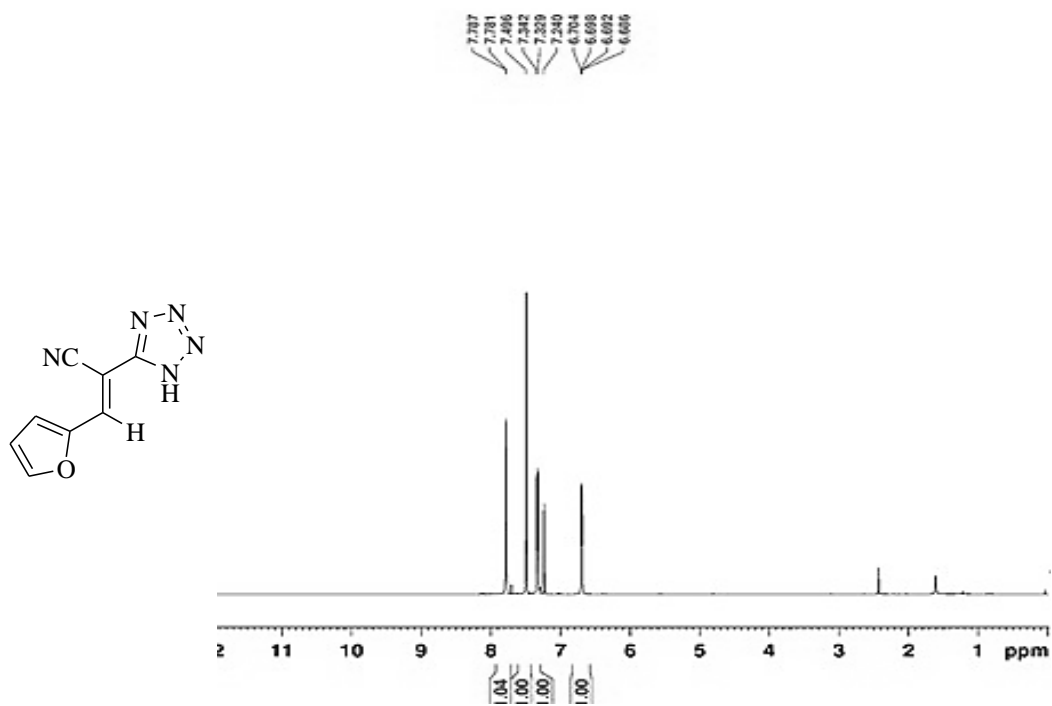
طیف ۳-۸ : طیف گسترده ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰k) در حلال CDCl₃



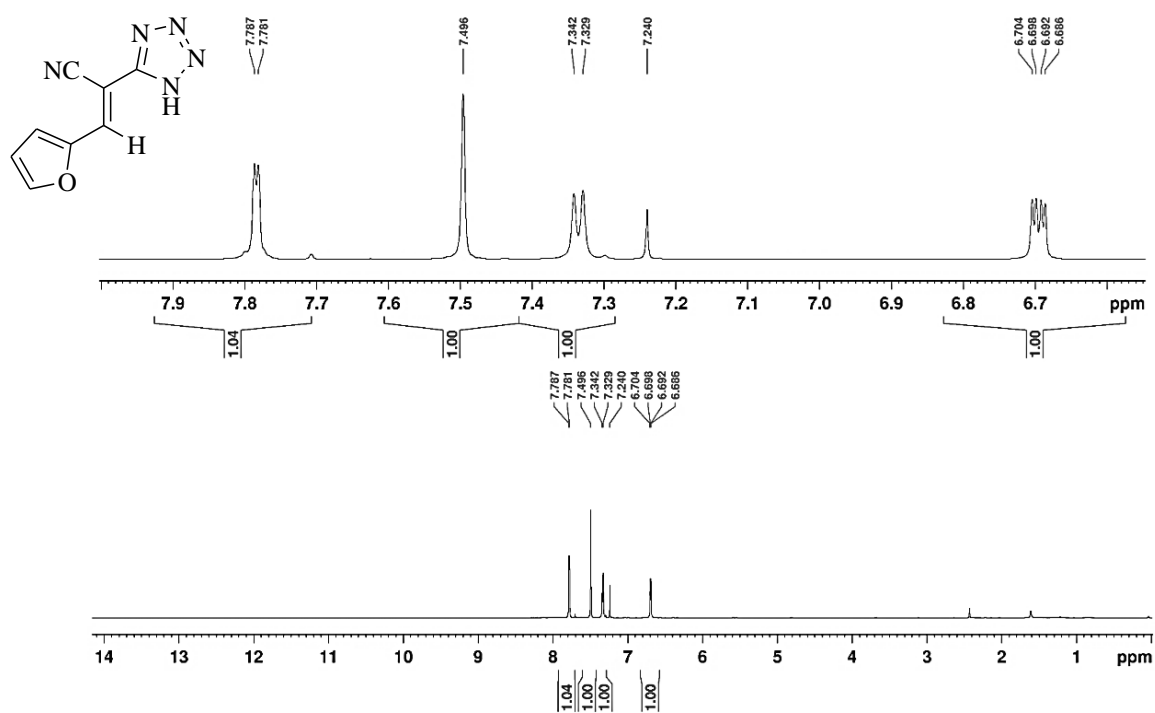
طیف ۳-۸۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰k) در حلال CDCl_3



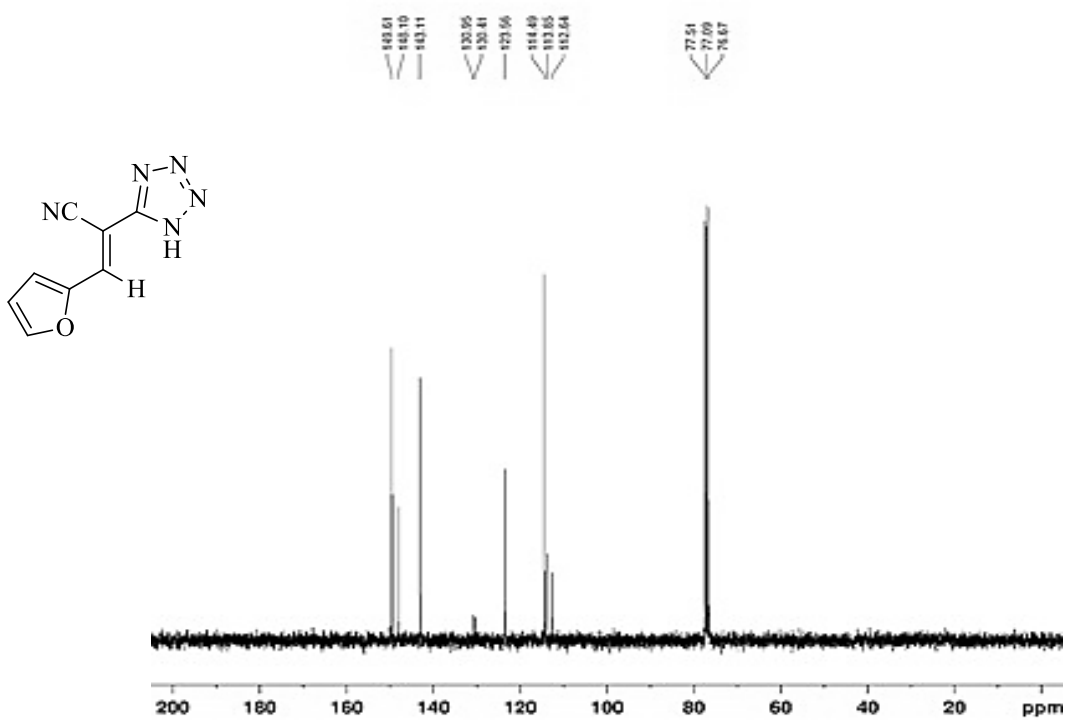
طیف ۳-۸۳: طیف گسترده ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰k) در حلال CDCl_3



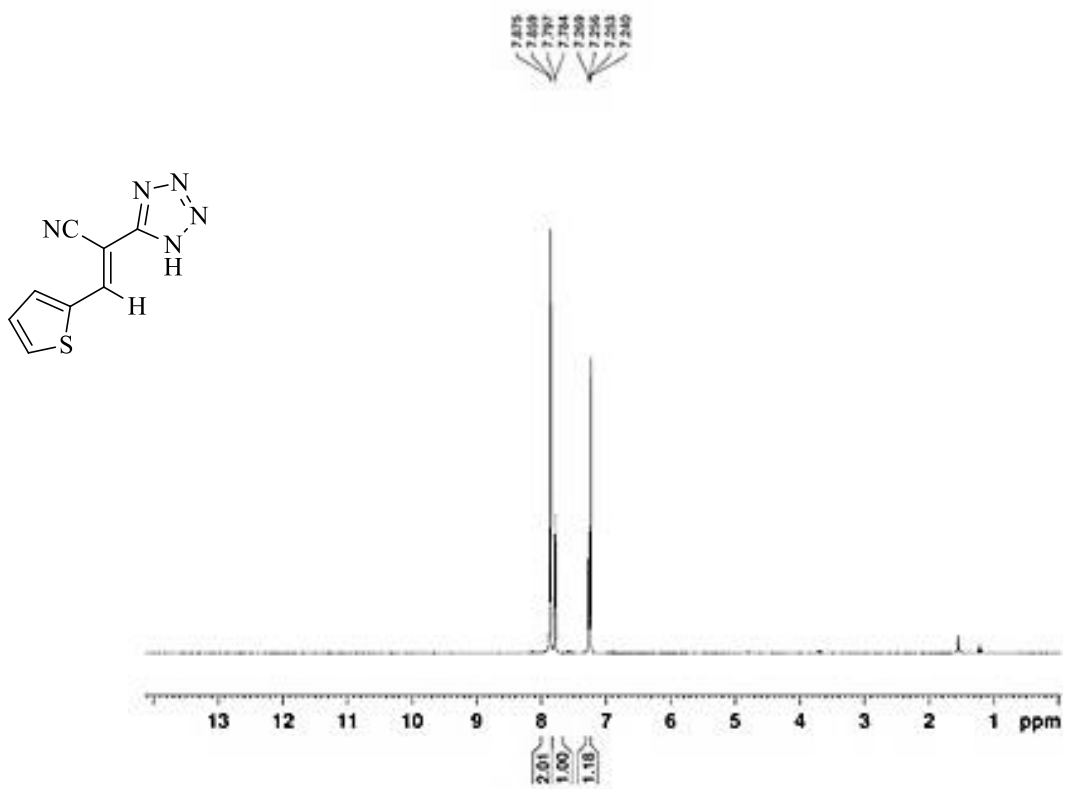
طیف ۳-۸۴: طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰m) در حلال CDCl₃



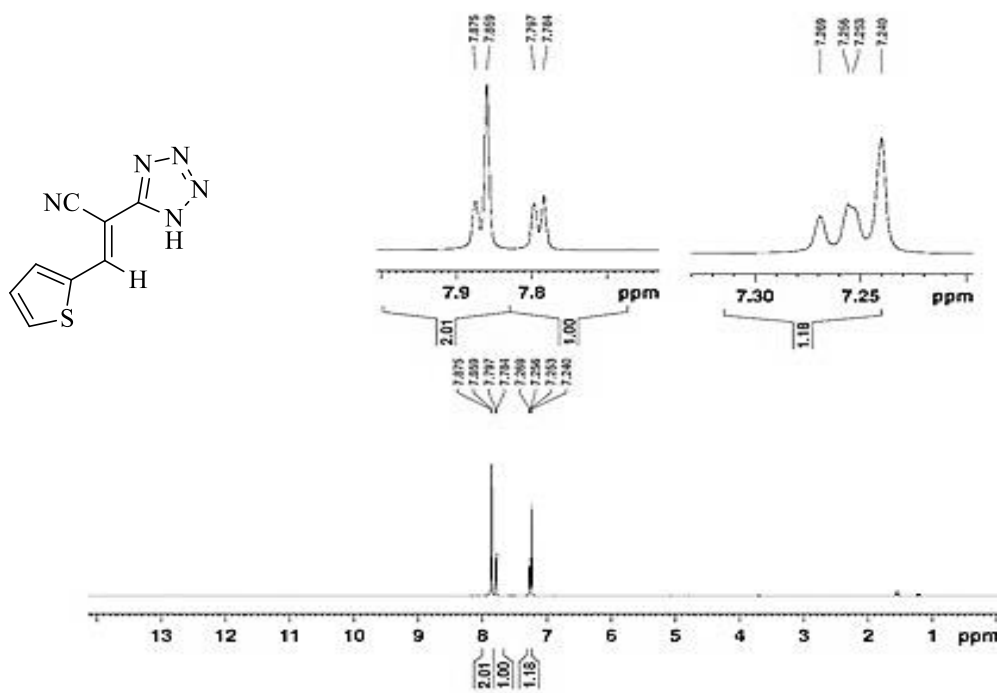
طیف ۳-۸۵: طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب شماره (۹۰m) در حلال CDCl₃



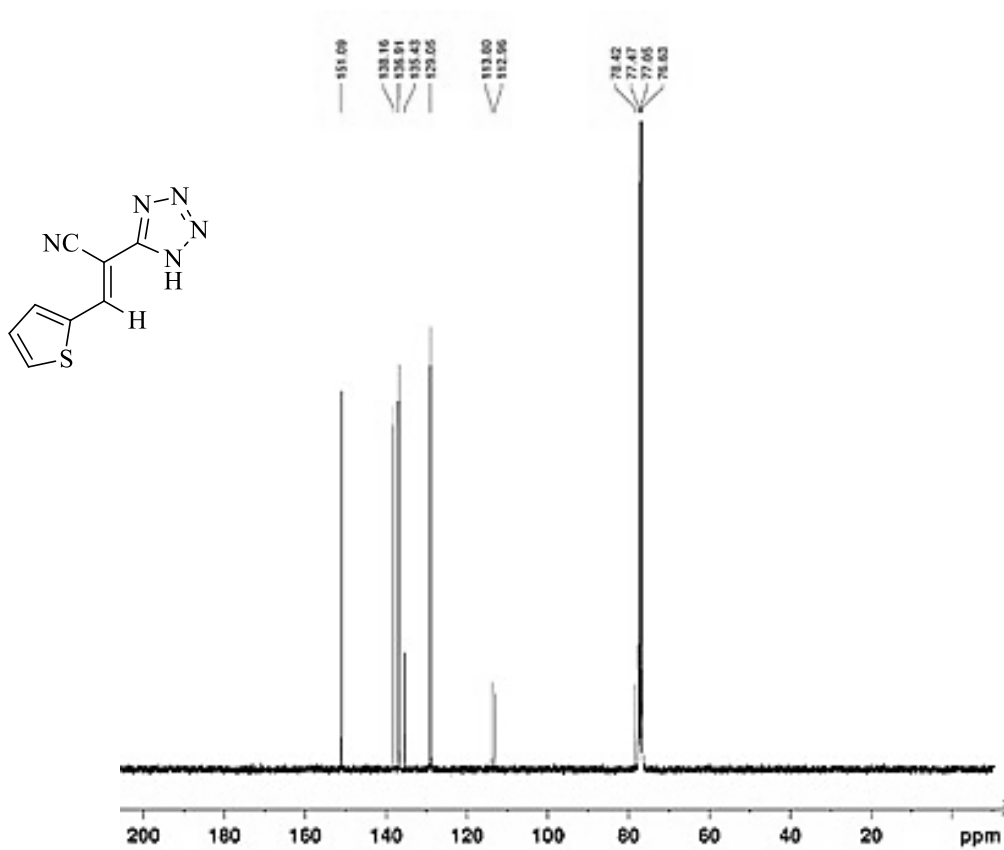
طیف ۳-۸۶ : طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۹۰m) در حلال CDCl_3



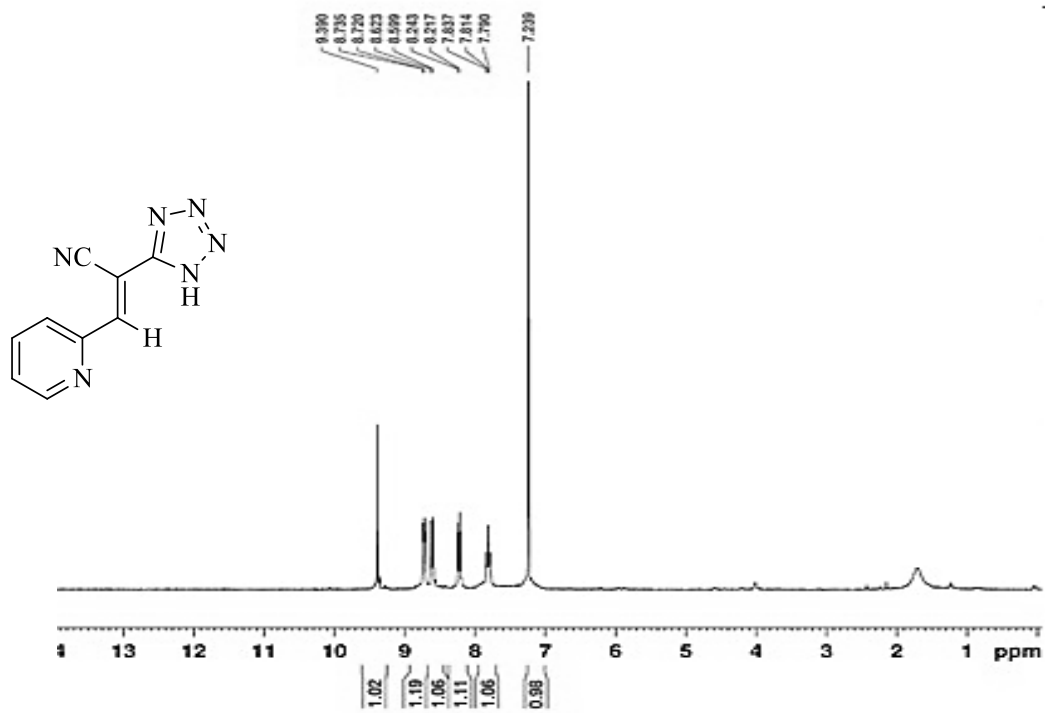
طیف ۳-۸۷ : طیف ^1H NMR ترکیب شماره (۹۰n) در حلال CDCl_3



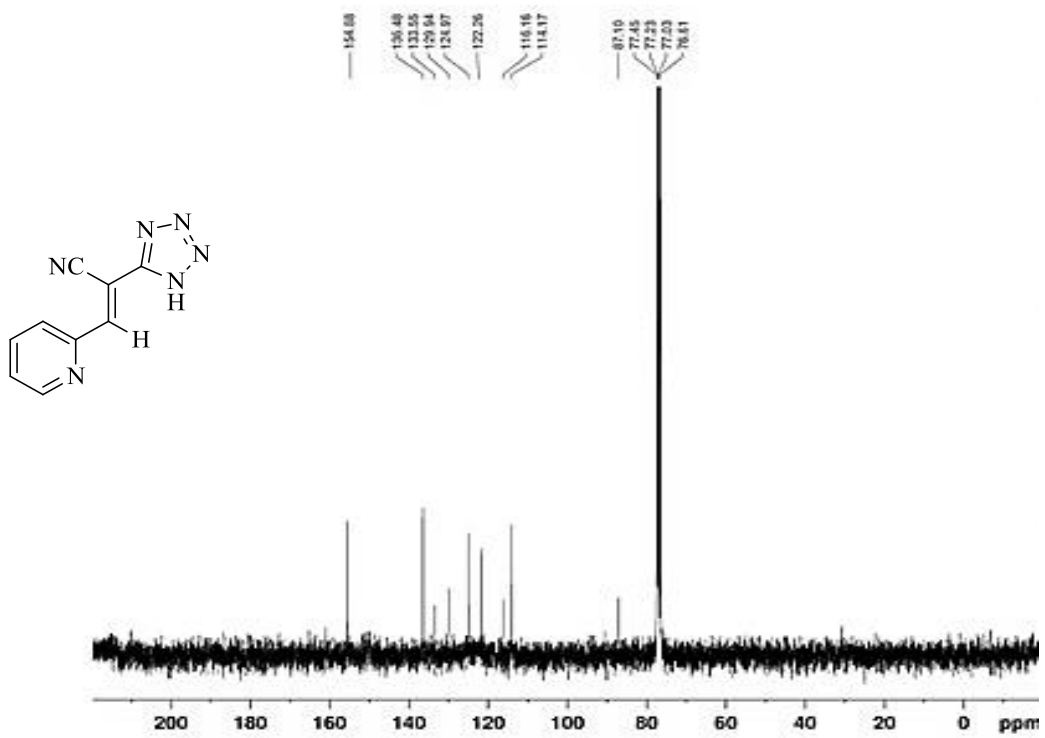
طیف ۳-۸۸: طیف گسترده ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰n) در حلال CDCl₃



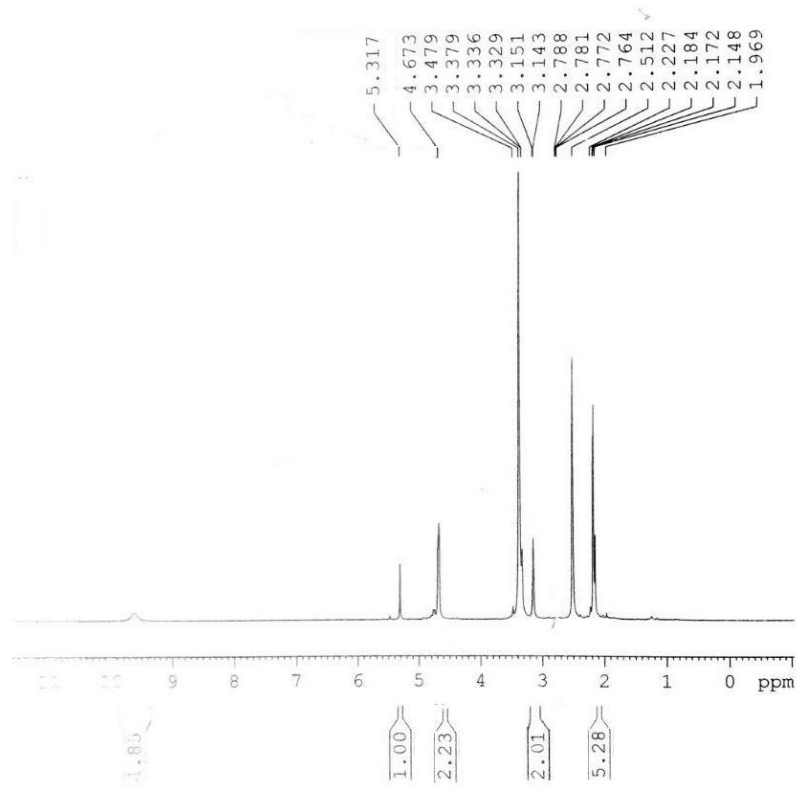
طیف ۳-۸۹: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۰n) در حلال CDCl₃



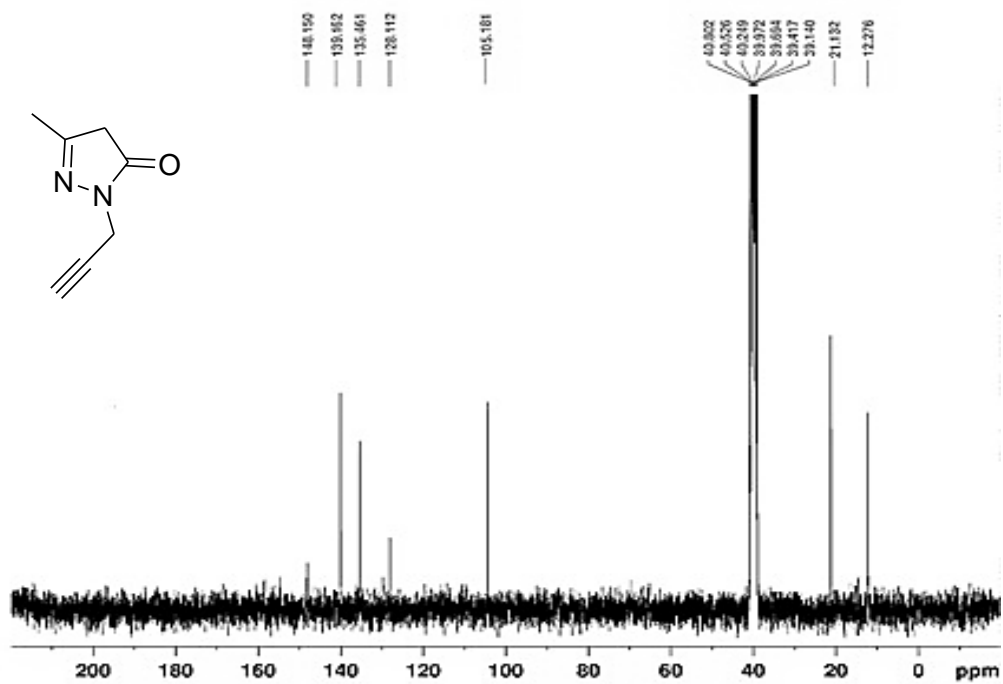
طیف ۳-۹۰ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۰۰) در حلال CDCl₃



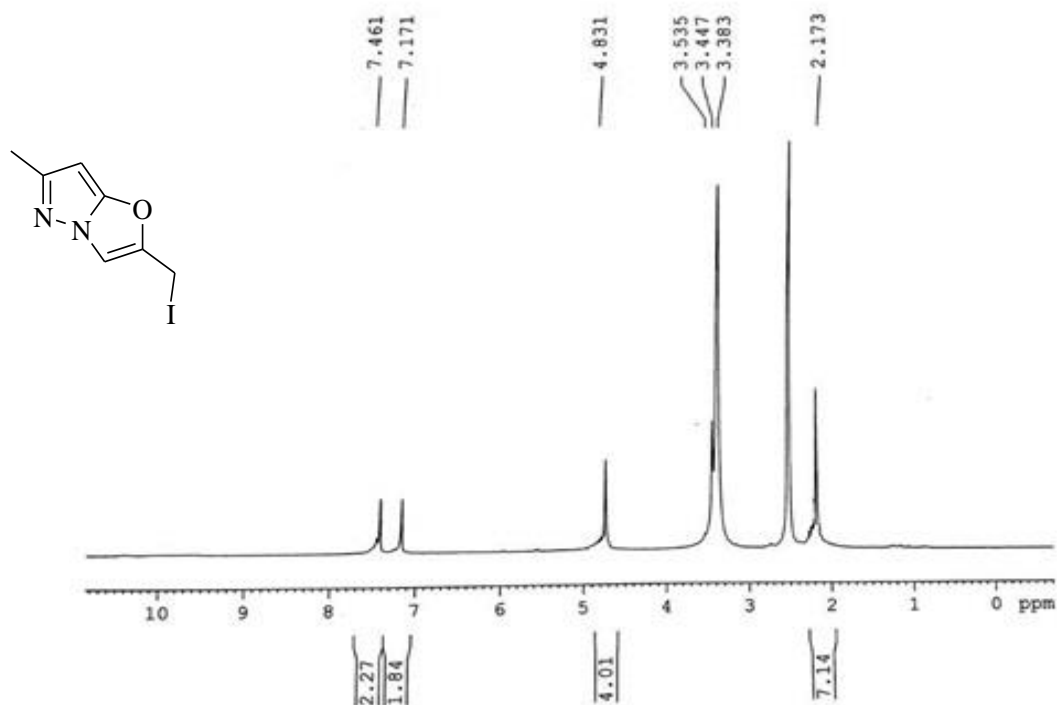
طیف ۳-۹۱ : طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۰۰) در حلال CDCl₃



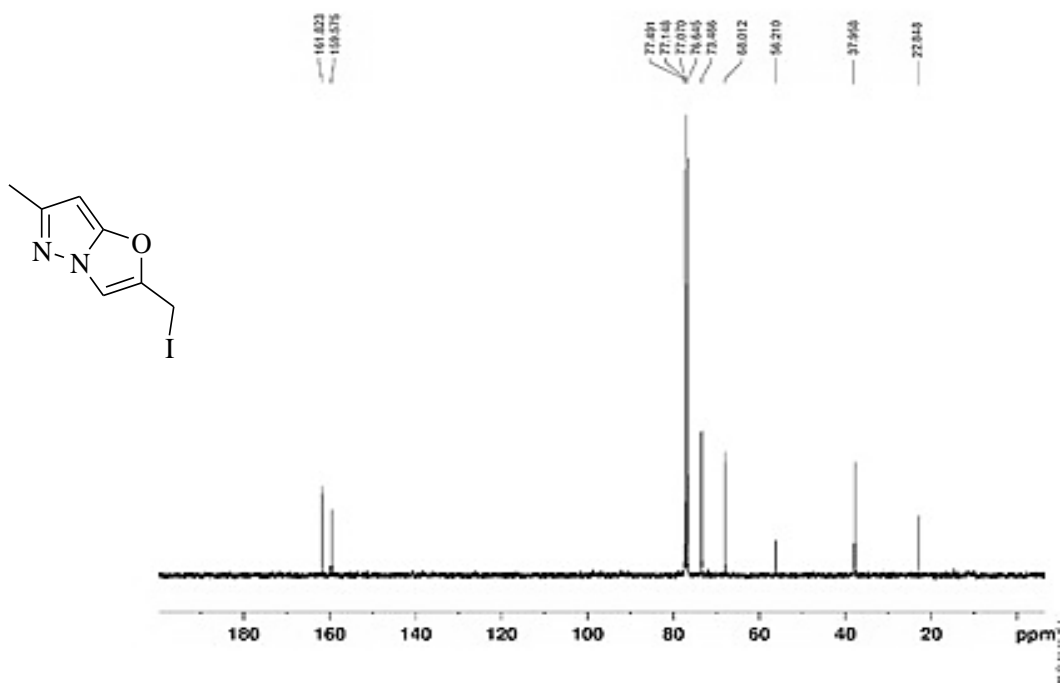
طیف ۳-۹۲: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۹۳) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



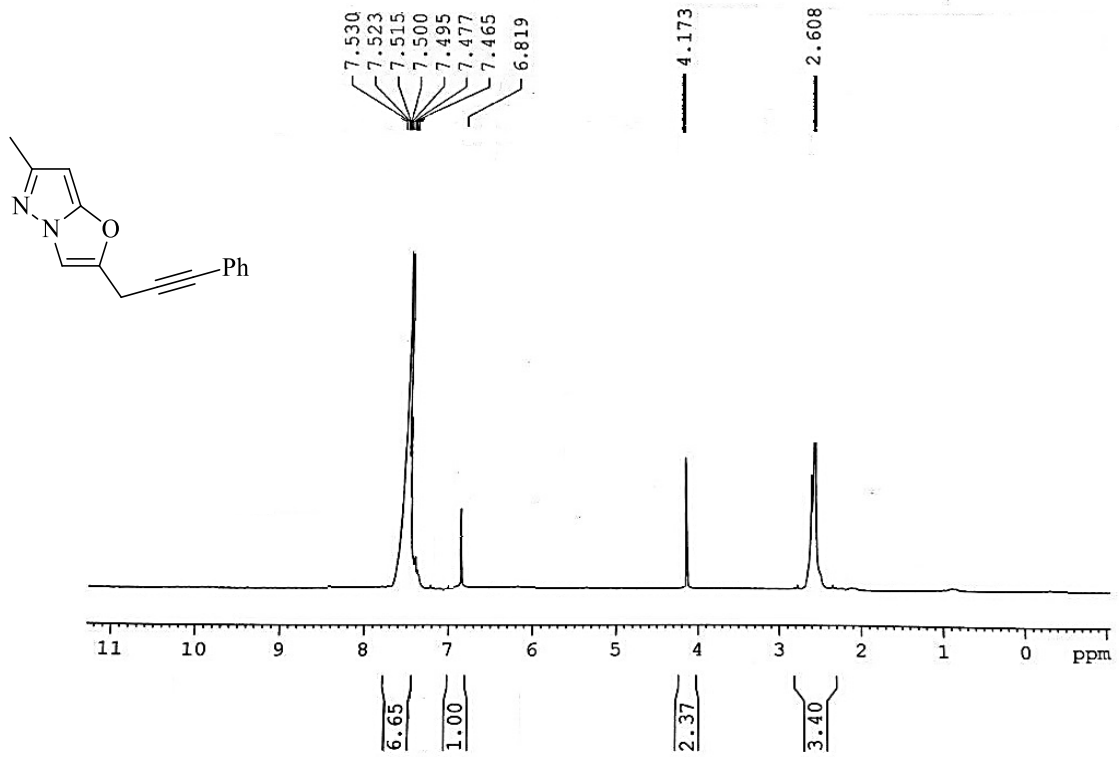
طیف ۳-۹۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۹۳) در حلال $\text{DMSO-}d_6$



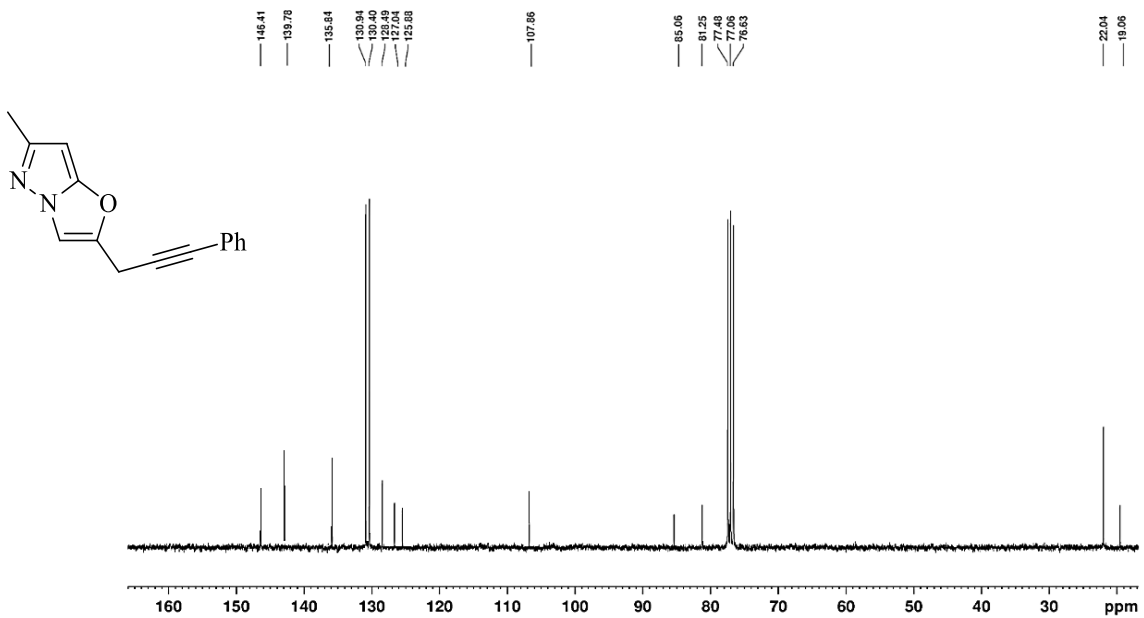
طیف ۳-۹۴: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۴) در حلال DMSO-*d*₆



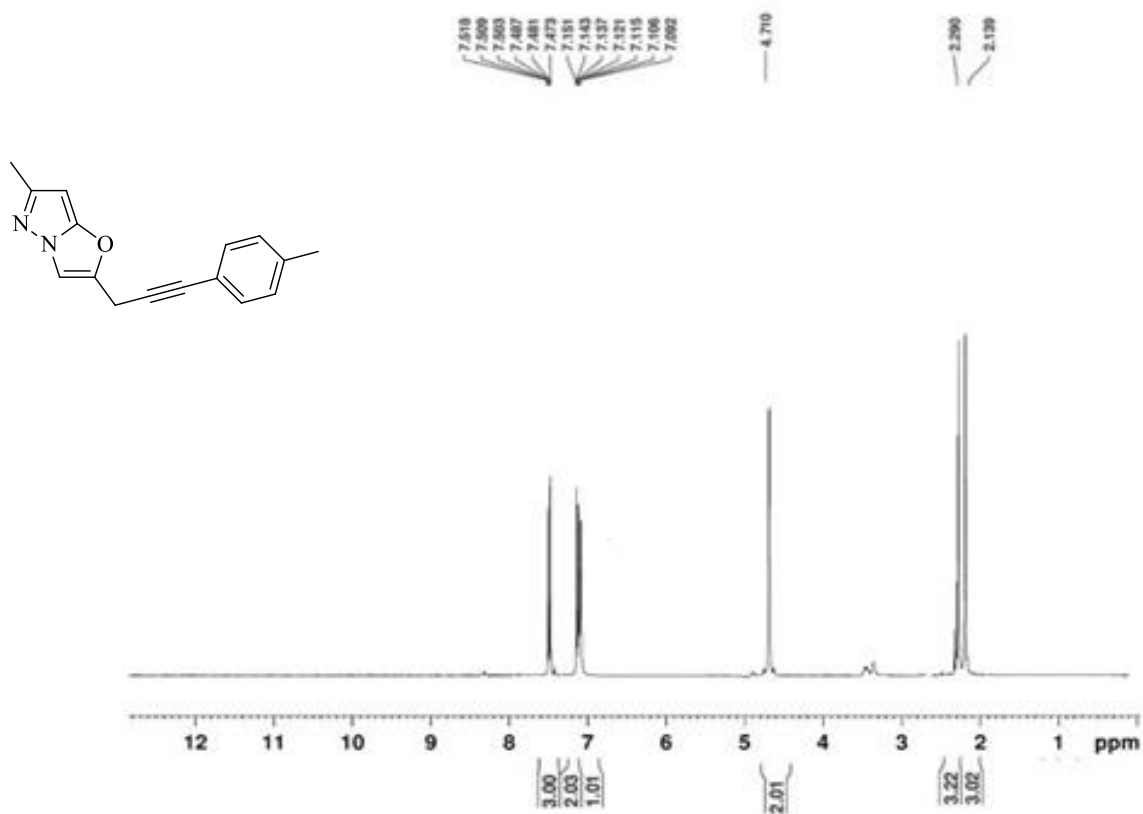
طیف ۳-۹۵: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۴) در حلال CDCl₃



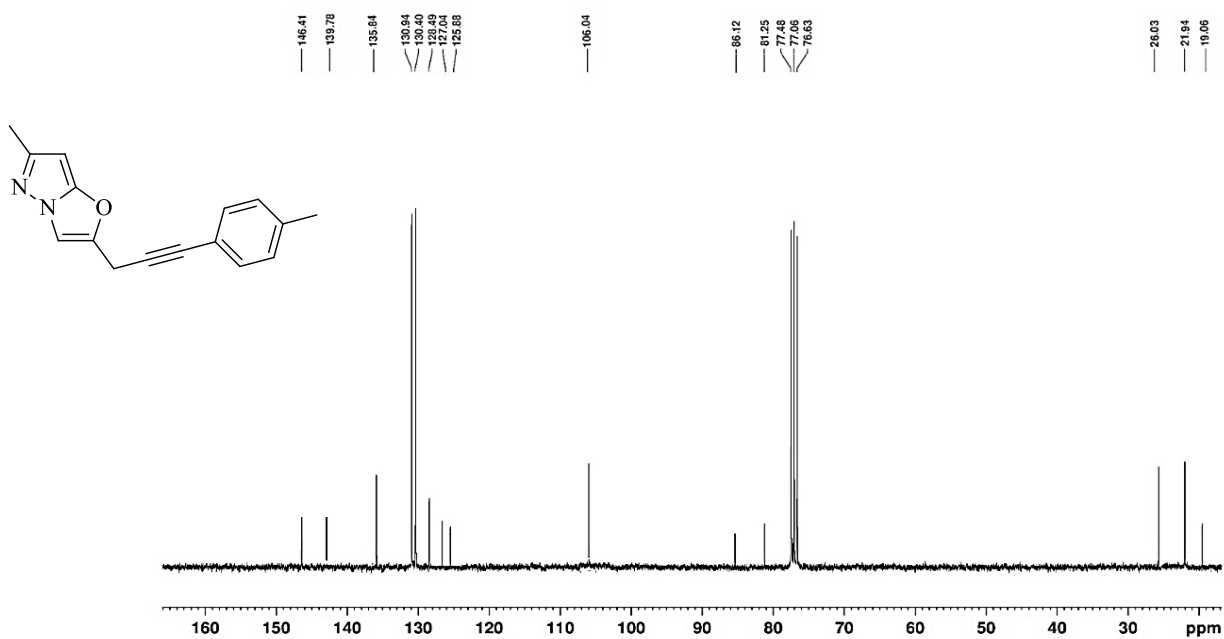
طیف ۹۶-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۶a) در حلال CDCl₃



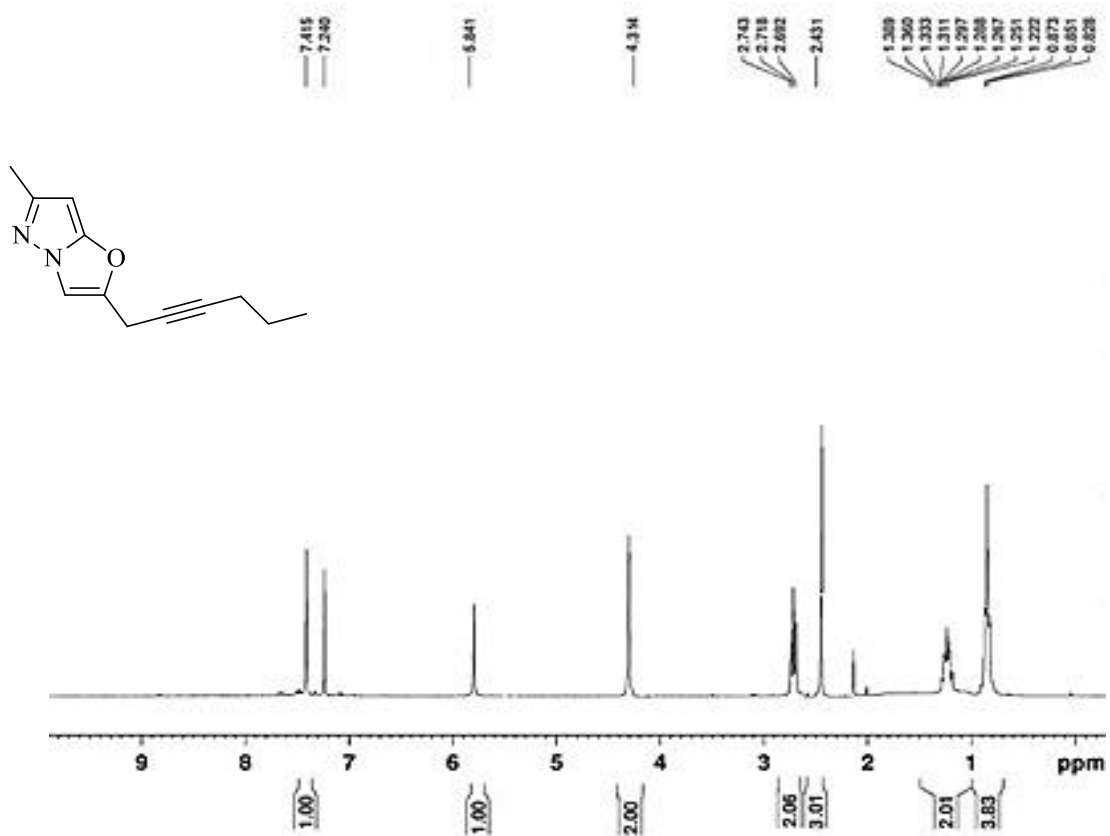
طیف ۹۷-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۶a) در حلال CDCl₃



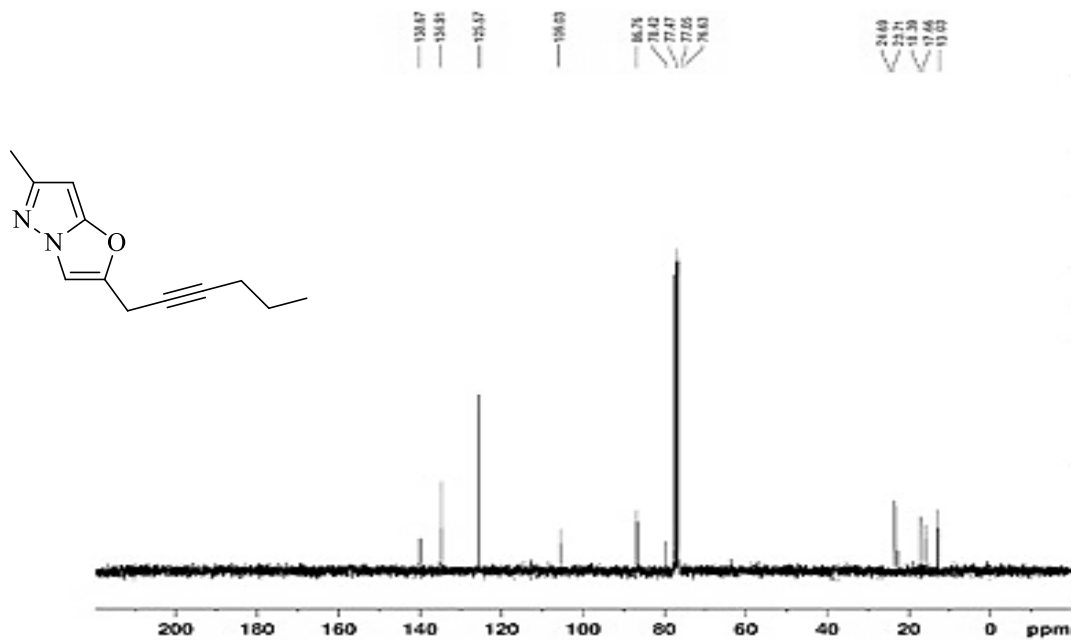
طیف ۹۸-۳ : طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۶b) در حلال CDCl₃



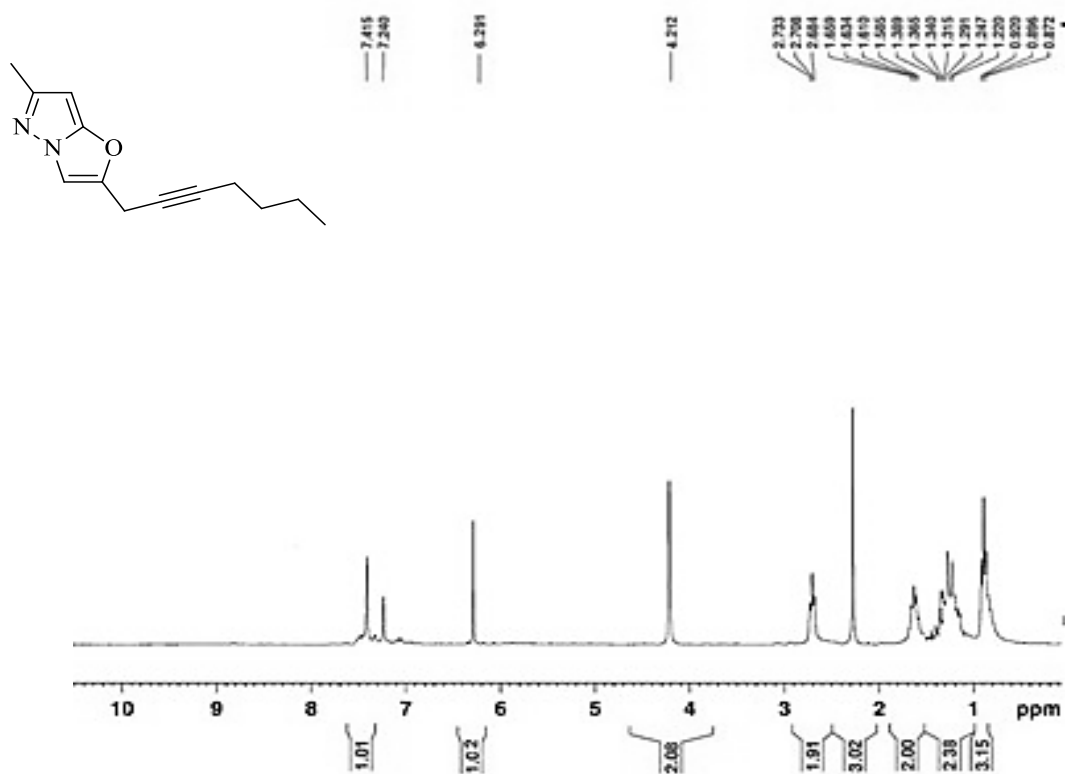
طیف ۹۹-۳ : طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۶b) در حلال CDCl₃



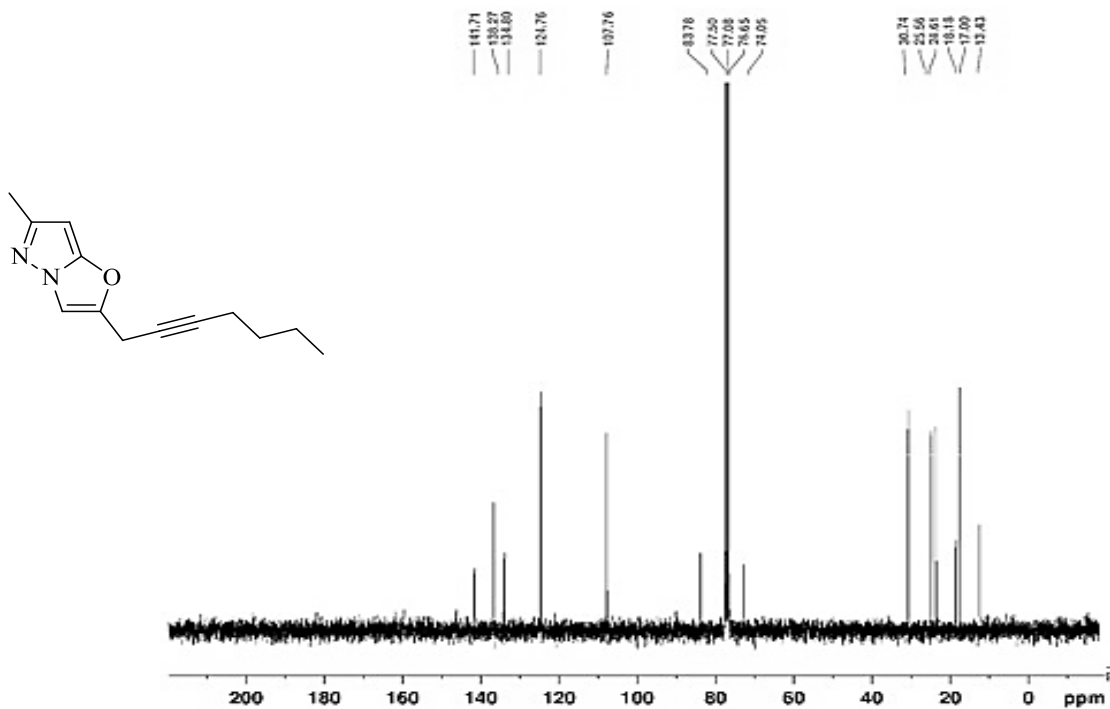
طیف ۱۰۰-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۹۶c) در حلال CDCl₃



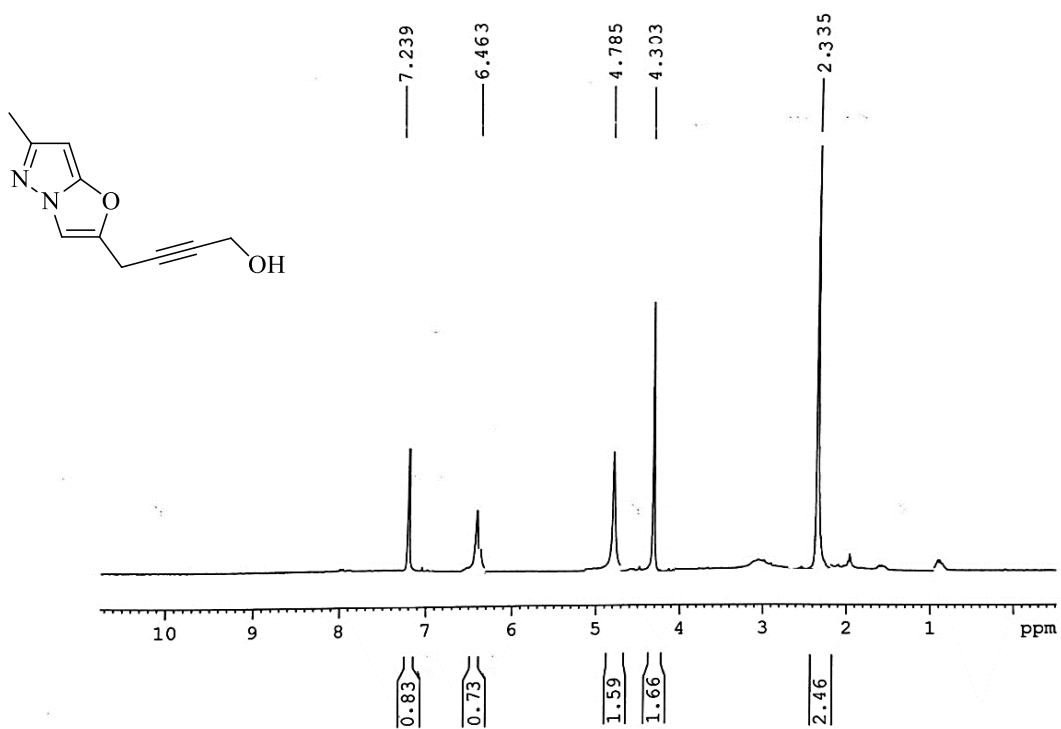
طیف ۱۰۱-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۹۶c) در حلال CDCl₃



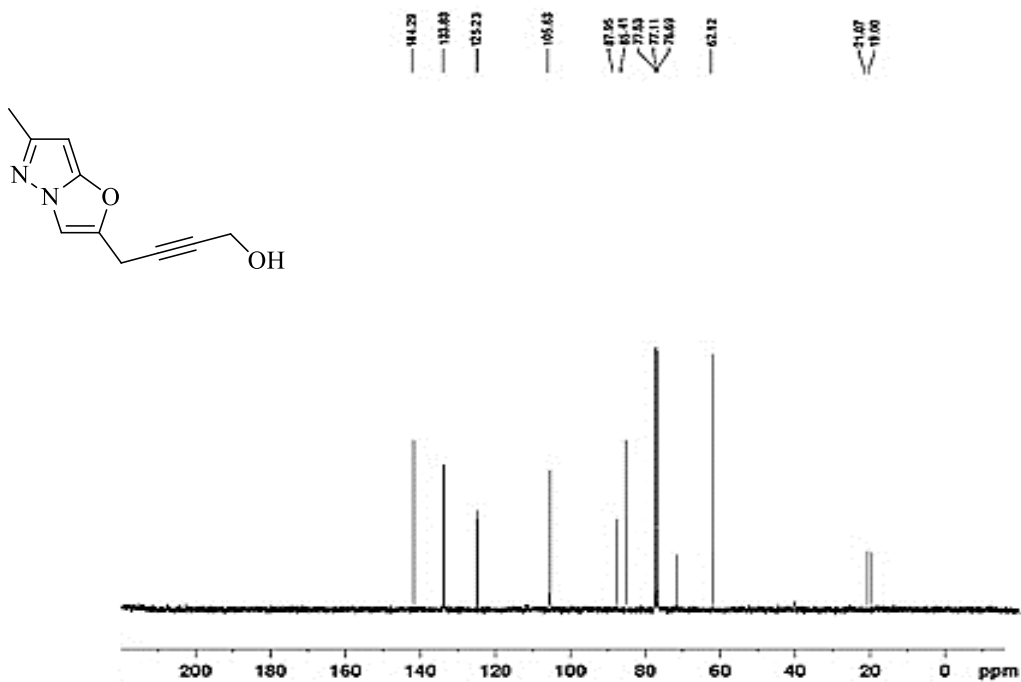
طیف ۱۰۲-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۶d) در حلال CDCl₃



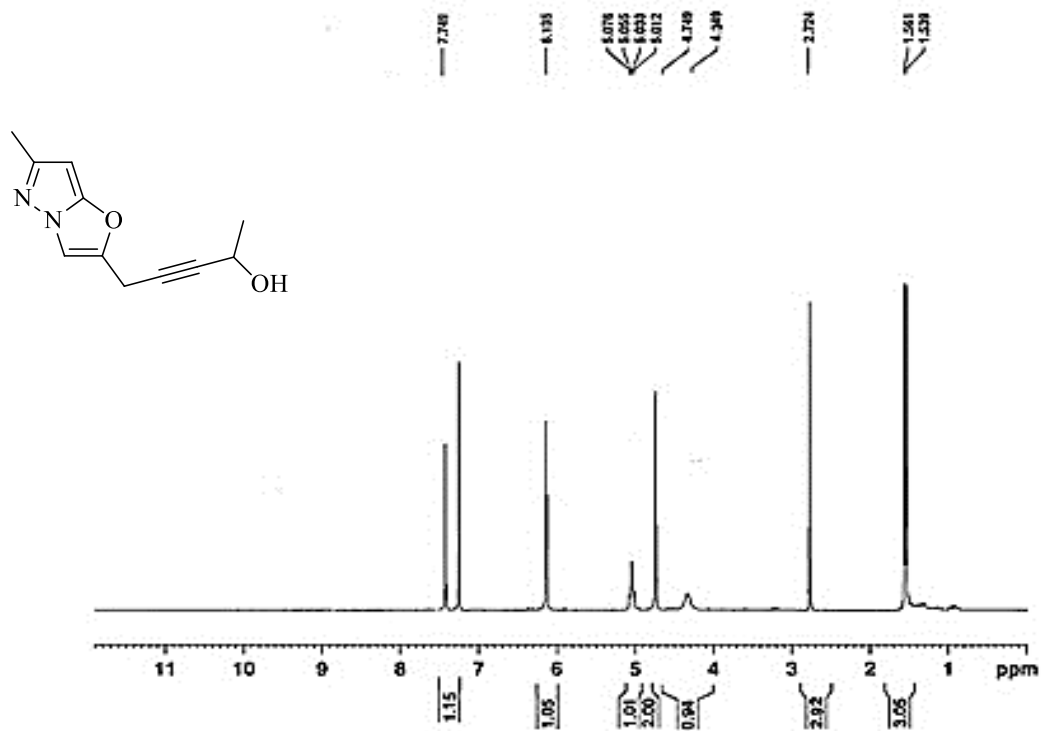
طیف ۱۰۳-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۶d) در حلال CDCl₃



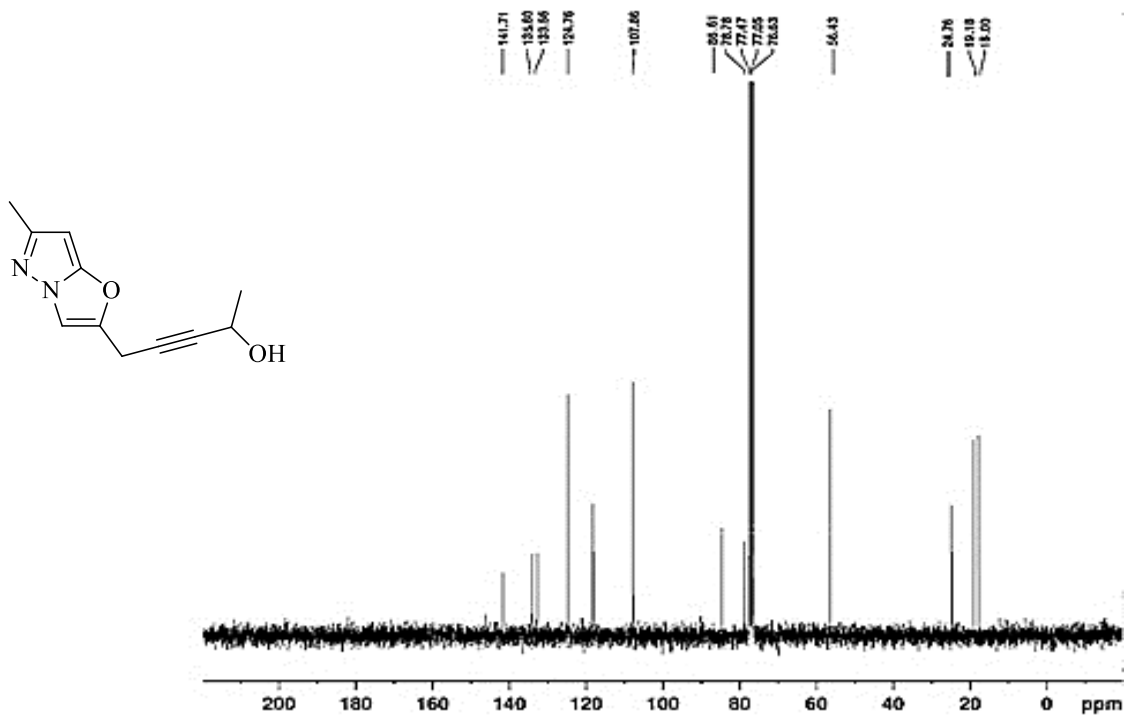
طیف ۱-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۶e) در حلال CDCl₃



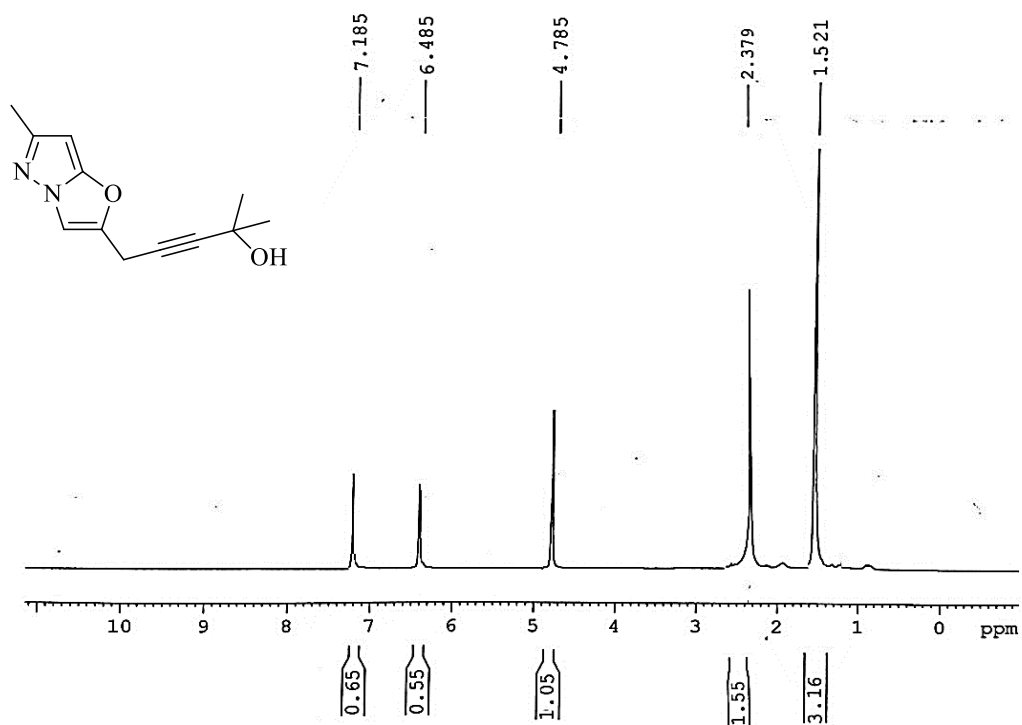
طیف ۱-۵: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۶e) در حلال CDCl₃



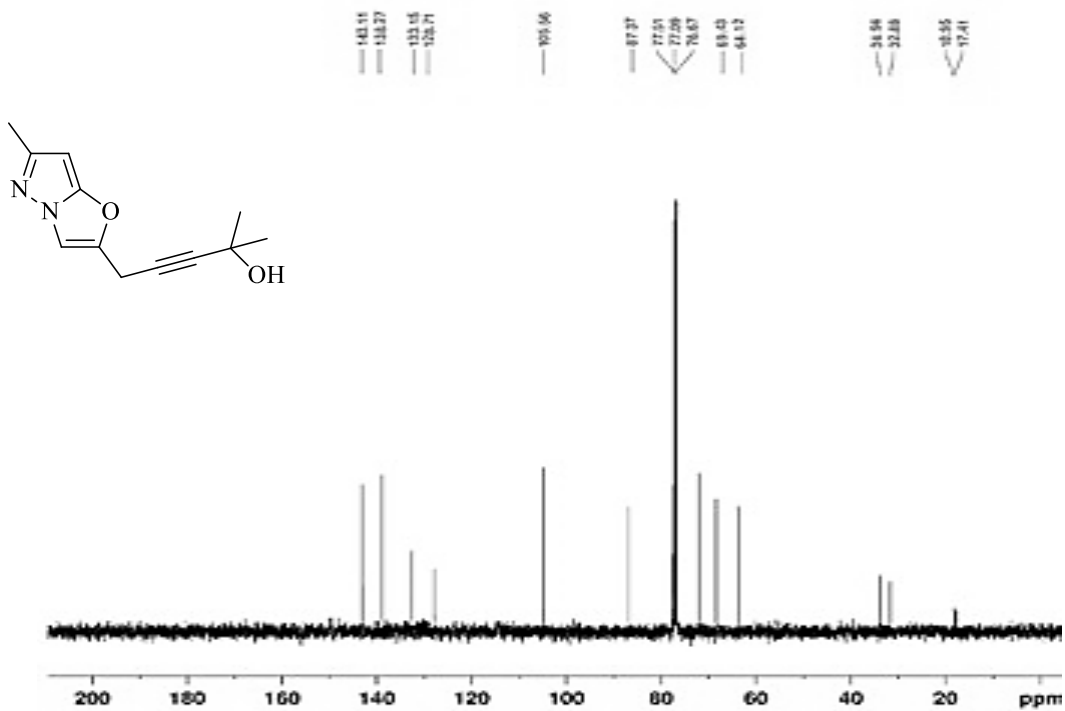
طیف ۱۰۶-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۶f) در حلال CDCl₃



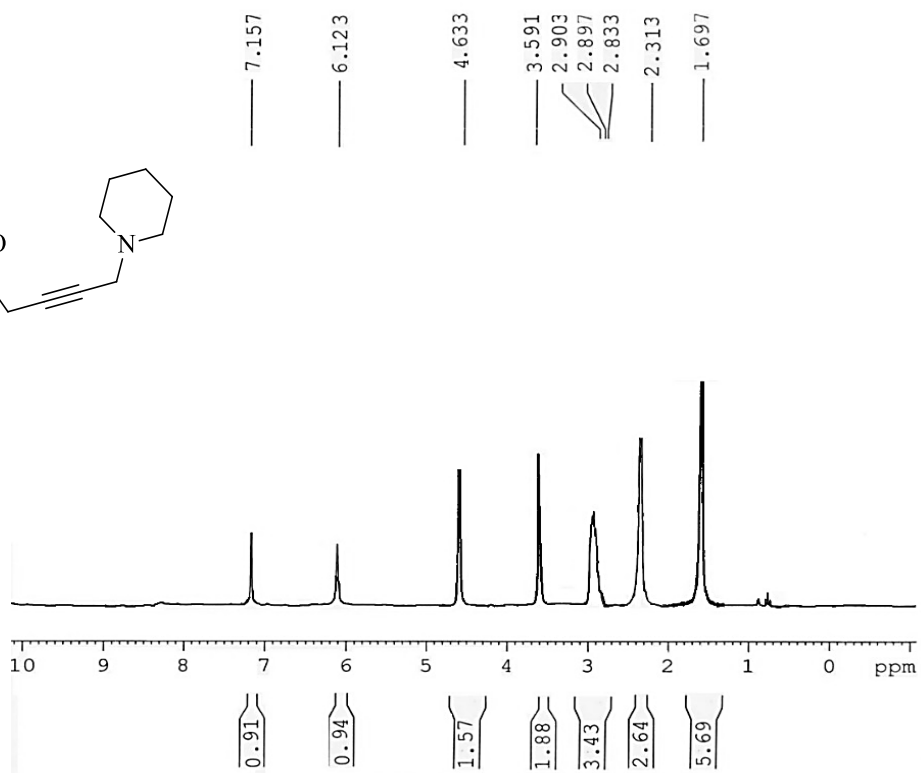
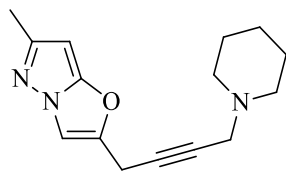
طیف ۱۰۷-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۶f) در حلال CDCl₃



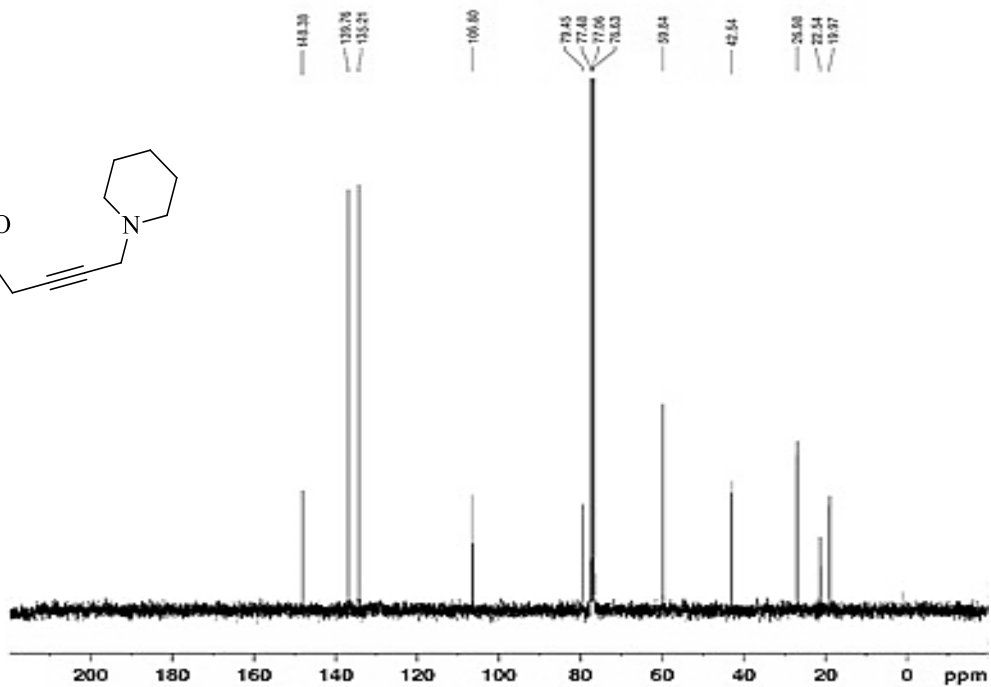
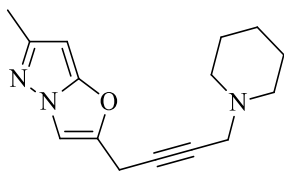
طیف ۱-۸-۳: طیف ¹H NMR ترکیب شماره (۹۶g) در حلال CDCl₃



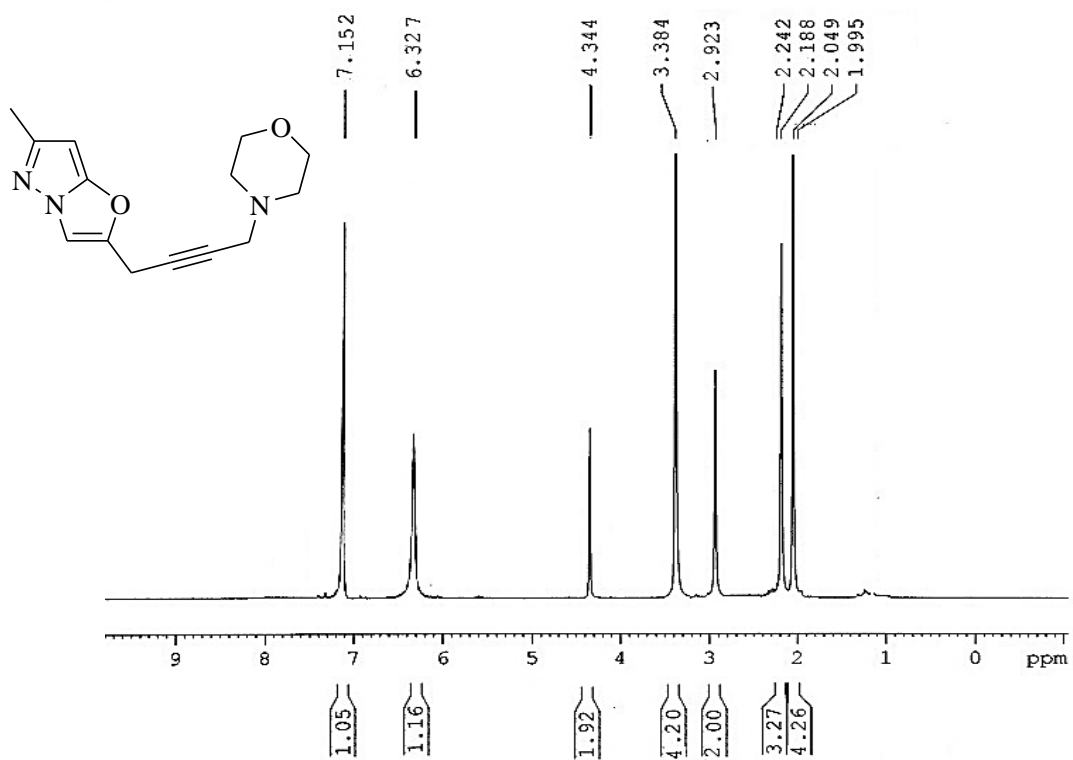
طیف ۱-۹-۳: طیف ¹³C NMR ترکیب شماره (۹۶g) در حلال CDCl₃



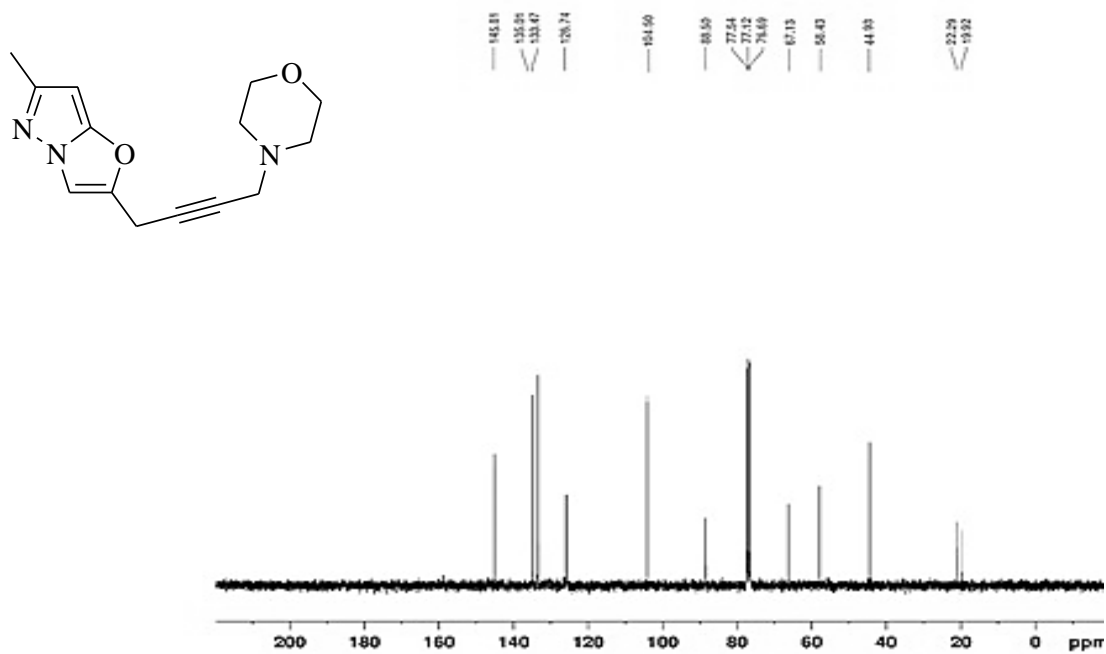
طیف ۱-۳: $^1\text{H NMR}$ ترکیب شماره (۹۶h) در حلال CDCl_3



طیف ۱-۳: $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب شماره (۹۶h) در حلال CDCl_3



طیف $^1\text{H NMR}$: ترکیب شماره (۹۶i) در حلال CDCl_3



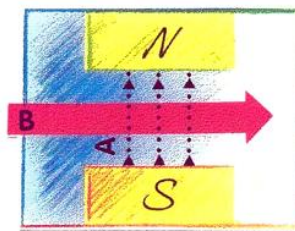
طیف $^{13}\text{C NMR}$: ترکیب شماره (۹۶i) در حلال CDCl_3

ضمیمه دوم

آب مغناطیس شده

یکی از اصول شیمی سبز، استفاده از آب به عنوان حلالی سبز و سازگار با محیط زیست برای سنتز ترکیبات آلی و طبیعی است. آب از لحاظ قیمت، دسترسی، ایمنی و ضررهای زیست محیطی یکی از سبزترین حلال‌ها می‌باشد. با این حال، بسیاری از واکنش‌های شیمیایی نمی‌توانند در حلال آب، بدون استفاده از کاتالیزگر یا انرژی کافی انجام شوند. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهند که با تغییر خواص فیزیکی آب از طریق مغناطیس کردن آن می‌توان از آن به عنوان حلالی جدید در واکنش‌های آلی، حتی بدون استفاده از کاتالیزگر استفاده کرد.

آب مغناطیسی آبی است که از یک میدان مغناطیسی ساکن با قدرت معین عبور کرده و در نتیجه خواص فیزیکی آن تغییر کرده است (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: جهت حرکت مولکول‌های آب در میدان مغناطیسی. A: خطوط میدان مغناطیسی و B: جهت حرکت مولکول‌های آب

اثرات میدان مغناطیسی بر روی آب در سال ۱۹۰۰ توسط لورنز^۱، فیزیکدان دانمارکی کشف شد [۱۳۵]. زمانی که آب تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار می‌گیرد، حتی اگر دانسیته شار مغناطیسی کم یا زمان انجام این عمل کوتاه باشد، تغییرات شگفتی از خود نشان می‌دهد [۱۳۶]. برخی از خواص آب از قبیل ضریب شکست، ممان دو قطبی الکتریکی، هدایت الکتریکی، گرمای ویژه، قدرت نفوذ، آنتالپی تبخیر، کشش سطحی، ویسکوزیته و چگالی در اثر مغناطیس شدن تغییر می‌کند (جدول ۱-۳) [۱۳۷]. پنگ^۲ و دنگ^۳ خواص الکترومغناطیس آب مغناطیس شده را اندازه‌گیری کردند [۱۳۸].

^۱ Lorenz

^۲ Pang

^۳ Deng

آنها دریافتند که میدان مغناطیسی اعمال شده بر روی آب، ضریب شکست، ثابت دی الکتریک و هدایت الکتریکی آب را افزایش می دهد. با توجه به مکانیسم و تئوری مغناطیس آب که توسط پنگ پیشنهاد شد، خواص ماکروسکوپی آب مغناطیس شده ناشی از تغییرات به وجود آمده در ساختار میکروسکوپی آب از قبیل تغییرات در توزیع مولکول ها و اتم ها، جابجایی و قطبش مولکول ها و اتم ها، ممان دو قطبی و حرکت انتقالی و ارتعاشی مولکول ها می باشد.

جدول ۱-۳: مقایسه بین برخی خواص آب معمولی و آب مغناطیس شده در دمای اتاق

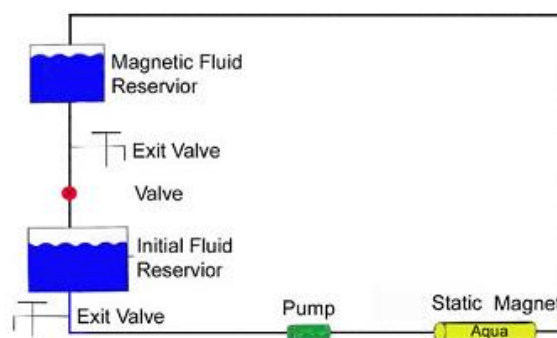
ردیف	خواص فیزیکوشیمیایی	آب معمولی	آب مغناطیس شده
۱	ضریب شکست	۱/۳۳۳۶	۱/۳۳۴۶
۲	ممان دو قطبی الکتریکی (دبای)	۱/۸۵	>۱/۸۵
۳	هدایت الکتریکی ($S.m^{-1}$)	0.5×10^{-6}	1.0×10^{-6}
۴	گرمای ویژه ($cal/g.^{\circ}C$)	۱/۰۱۸	۰/۸۷۶
۵	قدرت نفوذ ($m^2.s^{-2}$)	$4/294 \times 10^{-8}$	$8/54 \times 10^{-12}$
۶	انتالپی تبخیر ($Kj.mol^{-1}$)	$50/86 \pm 0/46$	$68/86 \pm 0/49$
۷	کشش سطحی ($mN.m^{-1}$)	$72/27 \pm 0/37$	$75/50 \pm 0/23$
۸	اندازه متوسط خوشه در حجم آب (تعداد مولکول آب در هر خوشه)	۱۰-۱۳	۵-۶
۹	ویسکوزیته ($\mu Pa.s$)	$964/42 \pm 1/19$	$996/63 \pm 4/42$
۱۰	چگالی ($g.cm^{-3}$)	۰/۹۹۴	۱/۰۰۲

همچنین آزمایش ها نشان می دهد که pH آب مغناطیسی کمتر از آب معمولی است و هر چه زمان اعمال میدان مغناطیسی بیشتر باشد pH اسیدی تر می شود [۱۳۹].

بر اساس بررسی های انجام شده در طول چند سال گذشته، اعمال میدان مغناطیسی بر روی آب باعث تغییر در توزیع پیوند هیدروژنی و انرژی داخلی آن می شود. در آب مغناطیس شده پیوندهای هیدروژنی هم تقویت (تشکیل) [۱۴۰] و هم تضعیف (شکسته) [۱۴۱] می شوند.

یین^۱ و همکارانش نشان دادند که تضعیف پیوندهای هیدروژنی و نیروهای واندروالسی بین مولکول‌های آب مغناطیس شده منجر به تبخیر سریعتر آب می‌شود [۱۴۲-۱۴۳]. از سوی دیگر، تولدو^۲ و همکارانش اثر میدان مغناطیسی خارجی بر روی خواص فیزیکی و شیمیایی آب را از طریق یک روش تجربی و یک روش نظری به اثبات رساندند [۱۴۴]. آنها به وجود یک رقابت در شبکه پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی در آب اشاره کرده و به این نتیجه رسیدند که حتی قوی‌ترین پیوند هیدروژنی در خوشه‌های آبی در آب مغناطیس تضعیف شده و خوشه‌های بزرگ به خوشه‌های کوچک تبدیل می‌شوند؛ پس تعداد مولکول‌های زیادی از آب آزاد و انرژی داخلی آن افزایش می‌یابد. در نتیجه پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های آب و مواد واکنش دهنده زیاد شده، واکنش‌پذیری و حلالیت بیشتر می‌شود و سرعت انجام واکنش بالا می‌رود.

دستگاه مغناطیس کننده آب شامل دو مخزن، دوشیر تخلیه، پمپ و مگنت می‌باشد که تمامی این قسمت‌ها توسط لوله‌هایی به هم متصل شده‌اند (شکل ۳-۲) [۱۴۵]. مگنت دستگاه با نام آکواکورت^۳ میدان مغناطیسی ساکن با قدرت ۶۰۰۰G را ایجاد کرده و در هر ثانیه ۵۰۰ میلی لیتر آب از آن می‌گذرد. با توجه به شکل دستگاه، آب در یک سیکل بسته می‌تواند در زمان‌های مختلف تحت تأثیر میدان مغناطیسی ساکن قرار گیرد.



شکل ۳-۲: دستگاه مغناطیس کننده آب

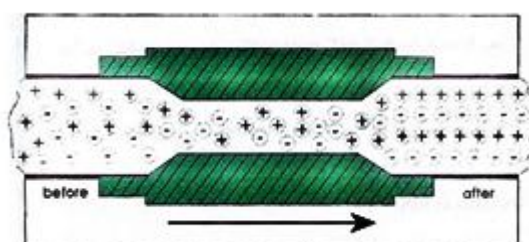
^۱ Yin

^۲ Toledo

^۳ AQUA CORRECT

آزمایش‌ها نشان می‌دهند که وقتی فرآیند مغناطیس کردن آب متوقف می‌شود اثر مغناطیسی آب بلافاصله از بین نمی‌رود و برای مدت زمان نسبتاً طولانی باقی می‌ماند. این پدیده با عنوان حافظه آب مغناطیس، شناخته شده است [۱۴۶]. با افزایش زمان اعمال میدان مغناطیسی، حافظه آب مغناطیس افزایش می‌یابد [۱۳۸].

در سال ۲۰۰۴ قلی‌زاده^۱ و همکاران، با استفاده از دستگاه مغناطیس کننده آب متوجه کاهش ثابت تشکیل کمپلکس ۱۸-کراون-۲۶ با فلز پتاسیم در آب شدند [۱۴۶]. آنها به این نتیجه رسیدند که وقتی محلول حاوی لیگاند و یون پتاسیم از میدان مغناطیسی عبور می‌کند، یون‌ها آرایش منظمی به خود گرفته و احتمال تشکیل کمپلکس بین یون‌های مثبت و منفی کاهش می‌یابد (شکل ۳-۳).



شکل ۳-۳: نحوه قرار گرفتن یون‌ها در میدان مغناطیسی

با این حال، تاکنون از آب مغناطیسی به عنوان حلال در واکنش‌های آلی استفاده نشده است و این روش می‌تواند به عنوان یک روش سنتزی ساده، سبز و بدون حضور کاتالیزگر برای تهیه بسیاری از ترکیبات آلی پر کاربرد به کار رود.

^۱ Gholizadeh

^۲ 18-crown-6

- [1] C.A. Carson, M.A. Kerr, Heterocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis, *Chemical Society Reviews*, 38 (2009) 3051-3060.
- [2] D. Brown, A. Katritzky, C. Rees, *Comprehensive heterocyclic chemistry*, AR Katritzky (Ed.), 2 (1984) 1.
- [3] J. Tjebbes, Diazines and their Resonance Energies, *ACTA CHEMICA SCANDINAVICA*, 16 (1962) 916-921.
- [4] M.M. Heravi, F. Mousavizadeh, N. Ghobadi, M. Tajbakhsh, A green and convenient protocol for the synthesis of novel pyrazolopyranopyrimidines via a one-pot, four-component reaction in water, *Tetrahedron Letters*, 55 (2014) 1226-1228.
- [5] X.-T. Li, A.-D. Zhao, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang, Meglumine catalyzed expeditious four-component domino protocol for synthesis of pyrazolopyranopyrimidines in aqueous medium, *RSC Advances*, 4 (2014) 51580-51588.
- [6] S. Khodabakhshi, A. Rashidi, Z. Tavakoli, M. Baghernejad, A. Yadegari, The first catalytic application of oxidized carbon nanotubes in a four-component synthesis of fused heterocycles, *Monatshefte Chemie-Chemical Monthly*, 147 (2016) 791-795.
- [7] G.A. Eller, W. Holzer, The 4-methoxybenzyl (PMB) function as a versatile protecting group in the synthesis of N-unsubstituted pyrazolones, *Heterocycles*, 63 (2004) 2537-2555.
- [8] Z. Karimi-Jaberi, B. Pooladian, M. Moradi, E. Ghasemi, 1, 3, 5-Tris (hydrogensulfato) benzene: A new and efficient catalyst for synthesis of 4, 4(arylmethylene) bis (1H-pyrazol-5-ol) derivatives, *Chinese Journal of Catalysis*, 33 (2012) 1945-1949.
- [9] A. Hasaninejad, S. Firoozi, Catalyst-free, one-pot, three-component synthesis of 5-amino-1, 3-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles in green media, *Molecular diversity*, 17 (2013) 459-469.
- [10] U. Hanefeld, Ch. W. Rees, J. Andrew, One-pot synthesis of tetrasubstituted pyrazole- proof of regiochemistry, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1996) 1545- 1552.
- [11] M. Srivastava, P. Rai, J. Singh, J. Singh, An environmentally friendlier approach- ionic liquid catalysed, water promoted and grinding induced synthesis of highly functionalised pyrazole derivatives, *RSC Advances*, 3 (2013) 16994-16998.
- [12] S. Maddila, S. Rana, R. Pagadala, S. Kankala, S. Maddila, S.B. Jonnalagadda, Synthesis of pyrazole-4-carbonitrile derivatives in aqueous media with CuO/ZrO₂ as recyclable catalyst, *Catalysis Communications*, 61 (2015) 26-30.
- [13] Yadav, P. Rai, M. Srivastava, J. Singh, K.P. Tiwari, J. Singh, Atmospheric oxygen mediated synthesis of pyrazole under visible irradiation, *Tetrahedron Letters*, 56 (2015) 5831-5835.
- [14] Kogyoku S.; Taro T.; Yoshinori T.; Minako H.; Kunitoshi T.; Kodo S.; Akira I. Eur. patent appl. EP 2 487 177 A1.
- [15] P. Lu, Y. Wang, Strategies for heterocyclic synthesis via cascade reactions based on ketenimines, *Synlett*, 2010 (2010) 165-173.
- [16] N.M. Abd El-Rahman, A.A. ElKateb, M.F. Mady, Simplified approach to the uncatalyzed Knoevenagel condensation and Michael addition reactions in water using microwave irradiation, *Synthetic Communications*, 37 (2007) 3961-3970.

- [17] J.M. Khurana, B. Nand, P. Saluja, 1, Diazabicyclo [5.4. 0] undec7ene: A Highly Efficient Catalyst for One Pot Synthesis of Substituted Tetrahydro4H-chromenes, Tetrahydro [b] pyrans, Pyrano [d] pyrimidines, and 4HPyrans in Aqueous Medium, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51 (2014) 618-624.
- [18] N. Zohreh, S.H. Hosseini, A .Pourjavadi, C. Bennett, Cross-linked poly (dimethylaminoethyl acrylamide) coated magnetic nanoparticles: a high loaded, retrievable, and stable basic catalyst for the synthesis of benzopyranes in water, *RSC Advances*, 4 (2014) 50047-50055.
- [19] J. Safaei-Ghomi, S. Paymard-Samani, Facile and rapid synthesis of 5-substituted 1h-tetrazoles via a multicomponent domino reaction using nickel (II) oxide nanoparticles as catalyst, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (2015) 1567-1574.
- [20] Z.N. Tisseh, M. Dabiri, M. Nobahar, A.A. Soorki, A. Bazgir, Catalyst-free synthesis of N-rich heterocycles via multi-component reactions, *Tetrahedron*, 68 (2012) 3351-3356.
- [21] دیوید سی. یانگ (۱۳۹۱)، "طراحی محاسباتی دارو"، رسول امینی س، دباغ ف، وثوق ف، چاپ اول، نشر جامعه
- [22] F.F. Fleming, L. Yao, P. Ravikumar, L. Funk, B.C. Shook, Nitrile-containing pharmaceuticals: efficacious roles of the nitrile pharmacophore, *Journal of medicinal chemistry*, 53 (2010) 7902-7917.
- [23] L.H. Jones, N.W. Summerhill, N.A. Swain, J.E. Mills, Aromatic chloride to nitrile transformation: medicinal and synthetic chemistry, *MedChemComm*, 1 (2010) 309-318.
- [24] H. Girisha, J.N.S. Chandra, S. Boppana, M. Malviya, C. Sadashiva, K.S. Rangappa, Active site directed docking studies: synthesis and pharmacological evaluation of 2-cis, 6-dimethyl piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase, *European journal of medicinal chemistry*, 44 (2009) 4057-4062.
- [25] J.L. Flynn, J. Chan, K.J. Triebold, D.K. Dalton, T.A. Stewart, B.R. Bloom, An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection, *Journal of Experimental Medicine*, 178 (1993) 2249-2254.
- [26] C. Gram, The differential staining of Schizomycetes in tissue sections and in dried preparations, *Fortschritte der Medicin*, 2 (1884) 185-189.
- [27] J. Kim, M.-T. Ochoa, S.R. Krutzik, O. Takeuchi, S. Uematsu, A.J. Legaspi, H.D. Brightbill, D. Holland, W.J. Cunliffe, S. Akira, Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses, *The Journal of Immunology*, 169 (2002) 1535-1541.
- [28] H. Ton-That, O. Schneewind, Assembly of pili on the surface of Corynebacterium diphtheriae, *Molecular microbiology*, 50 (2003) 1429-1438.
- [29] D. John, S. Soin, K. Nishitani, S. Kates, E. Schwarz, M. Kelly, F.E.-H. Lee, Novel Diagnostic for Orthopedic Staphylococcus aureus Infections Using Media Enriched for Newly Synthesized Antibodies, in: *Open Forum Infectious Diseases*, Oxford University Press, 2016.
- [30] M. El Awamie, C. Rees, Identification of the Antimicrobial Effect of Liquorice Extracts on Gram-Positive Bacteria: Determination of Minimum Inhibitory Concentration and Mechanism of Action Using a luxABCDE Reporter Strain, *World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering*, 10 (2016) 338-346.

- [31] B. Fauconneau, P. Waffo-Teguo, F.o. Huguet, L. Barrier, A. Decendit, J.-M. Merillon, Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using in vitro tests, *Life sciences*, 61 (1997) 2103-2110.
- [32] R. Tundis, M.C. Tenuta, M.R. Loizzo, M. Bonesi, F. Menichini, G. Duthie, Natural compounds and vegetable powders improve the stability and antioxidant properties of *Brassica napus* L. var. *oleifera* (rapeseed) oil, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 119 (2017).
- [33] B.a. De Ancos, A. Cilla, R. Barbera, C.n. Sanchez-Moreno, M.P. Cano, Influence of orange cultivar and mandarin postharvest storage on polyphenols, ascorbic acid and antioxidant activity during gastrointestinal digestion, *Food chemistry*, 225 (2017) 114-124.
- [34] X. Zhang, X. Zhu, C. Wang, H. Zhang, Z. Cai, Non-targeted and targeted metabolomics approaches to diagnosing lung cancer and predicting patient prognosis, *Oncotarget*, 7 (2016) 63437-63442.
- [35] M. Rasekh, Z. Ahmad, R. Cross, J. Hernandez-Gil, J.D. Wilton-Ely, P.W. Miller, Facile Preparation of Drug-Loaded Tristearin Encapsulated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Using Coaxial Electrospray Processing, *Molecular Pharmaceutics*, 14 (2017) 2010-2023.
- [36] C. Fraser, J.C. Dawson, R. Dowling, D.R. Houston, J.T. Weiss, A.F. Munro, M. Muir, L. Harrington, S.P. Webster, M.C. Frame, Rapid discovery and structure-activity relationships of pyrazolopyrimidines that potently suppress breast cancer cell growth via SRC kinase inhibition with exceptional selectivity over ABL kinase, *Journal of medicinal chemistry*, 59 (2016) 4697-4710.
- [37] M. Perri, M. Caroleo, E. Cione, Basic condition to formazan improves sensitivity of the MTT colorimetric assay dye, *J. Bioanal. Tech*, 1 (2016).
- [38] J.r. Radons, *The Hsp90 Chaperone Machinery: An Important Hub in Protein Interaction Networks*, (2016).
- [39] S. Tukaj, G. W grzyn, Anti-Hsp90 therapy in autoimmune and inflammatory diseases: a review of preclinical studies, *Cell Stress and Chaperones*, 21 (2016) 213-218.
- [40] S. Takeuchi, K. Fukuda, S. Arai, S. Nanjo, K. Kita, T. Yamada, E. Hara, H. Nishihara, H. Uehara, S. Yano, Organ-specific efficacy of HSP90 inhibitor in multiple organ metastasis model of chemorefractory small cell lung cancer, *International journal of cancer*, 138 (2016) 1281-1289.
- [41] El-Ansary, A.K., et al., Design and Synthesis of novel pyrano [2, 3-c] pyrazoles and related fused ring systems and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities. *Life Science Journal*, 2013. 10(2).
- [42] El-Ansary, A.K.E.-D., et al., Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of novel pyrano [2, 3-c] pyrazoles and related fused ring derivatives. *Journal of American Science*, 2014. 10(10).
- [43] Hafez, H.N., A.G. Alshammari, and A.-R. El-Gazzar, Facile heterocyclic synthesis and antimicrobial activity of polysubstituted and condensed pyrazolopyranopyrimidine and pyrazolopyranotriazine derivatives. *Acta pharmaceutica*, 65 (2015) 399-412
- [44] T. Wezeman, J. Comas-Barcel, M. Nieger, J. Harrity, S. BrA, Synthesis of aminopyrazoles from sydnones and ynamides, *Organic & biomolecular chemistry*, 15 (2017) 1575-1579.

- [45] A.E. Rashad, M.I. Hegab, R.E. Abdel-Megeid, J.A. Micky, F.M. Abdel-Megeid, Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16 (2008) 7102-7106.
- [46] M. Ramiz, I. Hafiz, S. Abdel, M. Reheim, A. Abdel, H.M. Gaber, Pyrazolones as building blocks in heterocyclic synthesis: synthesis of new pyrazolopyran, pyrazolopyridazine and pyrazole derivatives of expected antifungicidal activity, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 59 (2012) 72-80.
- [47] K.V. Rao, B.D. Santarsiero, A.D. Mesecar, R.F. Schinazi, B.L. Tekwani, M.T. Hamann, New manzamine alkaloids with activity against infectious and tropical parasitic diseases from an Indonesian sponge, *Journal of natural products*, 66 (2003) 823-828.
- [48] A. Kamal, A.B. Shaik, N. Jain, C. Kishor, A. Nagabhushana, B. Supriya, G.B. Kumar, S.S. Chourasiya, Y. Suresh, R.K. Mishra, Design and synthesis of pyrazole-oxindole conjugates targeting tubulin polymerization as new anticancer agents, *European journal of medicinal chemistry*, 92 (2015) 501-513.
- [49] D.M. Bailey, P.E. Hansen, A.G. Hlavac, E.R. Baizman, J. Pearl, A.F. DeFelice, M.E. Feigenson, 3, 4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants, *Journal of medicinal chemistry*, 28 (1985) 256-260.
- [50] S.G. Alegaon, K.R. Alagawadi, M. Garg, K. Dushyant, D. Vinod, 1, 3, 4-Trisubstituted pyrazole analogues as promising anti-inflammatory agents, *Bioorganic chemistry*, 54 (2014) 51-59.
- [51] D. do Carmo Malvar, R.T. Ferreira, R.A. de Castro, L.L. de Castro, A.C.C. Freitas, E.A. Costa, I.F. Florentino, J.o.C.M. Mafra, G.r.E.l.P. de Souza, F.A. Vanderlinde, Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of 1,5-diphenyl-1H-Pyrazole-3-carbohydrazide, a new heterocyclic pyrazole derivative, *Life sciences*, 95 (2014) 81-88.
- [52] J.Á. Kunea, V.c. Balaanek, M. Pour, V.r. Buchta, Synthesis and antifungal activity evaluation of 3-hetaryl-2, 5-dihydrofuran-2-ones. An unusual fragmentation of the oxazole ring via 2, 3-selenoxide shift, *Collection of Czechoslovak chemical communications*, 66 (2001) 1809-1830.
- [53] M. Kaspady, V.K. Narayanaswamy, M. Raju, G.K. Rao, Synthesis, antibacterial activity of 2, 4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres, *Letters in Drug Design & Discovery*, 6 (2009) 21-28.
- [54] M.A. Mesaik, S. Rahat, K.M. Khan, M.I. Choudhary, S. Murad, Z. Ismail, A. Ahmad, Synthesis and immunomodulatory properties of selected oxazolone derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12 (2004) 2049-2057.
- [55] K.M. Khan, U.R. Mughal, M.T.H. Khan, S. Perveen, M.I. Choudhary, Oxazolones: new tyrosinase inhibitors; synthesis and their structure-activity relationships, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14 (2006) 6027-6033.
- [56] T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, J.S. Carter, P.W. Collins, S. Docter, M.J. Graneto, L.F. Lee, J.W. Malecha, J.M. Miyashiro, Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib), *Journal of medicinal chemistry*, 40 (1997) 1347-1365.
- [57] N.K. Terrett, A.S. Bell, D. Brown, P. Ellis, Sildenafil (Viagra™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6 (1996) 1819-1824.

- [58] A. Guzman-Perez, R.T. Wester, M.C. Allen, J.A. Brown, A.R. Buchholz, E.R. Cook, W.W. Day, E.S. Hamanaka, S.P. Kennedy, D.R. Knight, Discovery of zoniporide: A potent and selective sodium hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitor with high aqueous solubility, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 11 (2001) 803-807.
- [59] A. Damling, Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry, *Chemical reviews*, 106 (2006) 17-89.
- [60] D. Lu, Y. Li, Y. Gong, Organocatalytic Asymmetric Tandem Michael Addition Hemiacetalization: A Route to Chiral Dihydrocoumarins, Chromanes, and 4 H-Chromenes, *The Journal of organic chemistry*, 75 (2010) 6900-6907.
- [61] D.D. Miller, New substituted 4H-chromenes as anticancer agents, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22 (2012) 4458-4461.
- [62] N.P. Selvam, T.H. Babu, P.T. Perumal, A simple and convenient approach to the Friedlnder synthesis of pyrano [2, 3-*b*] pyridines, *Tetrahedron*, 65 (2009) 8524-8530.
- [63] L.R. Morgan, B.S. Jursic, C.L. Hooper, D.M. Neumann, K. Thangaraj, B. LeBlanc, Anticancer activity for 4,4-dihydroxybenzophenone-2, 4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 12 (2002) 3407-3411.
- [64] G. Zhang, Y. Zhang, J. Yan, R. Chen, S. Wang, Y. Ma, R. Wang, One-pot enantioselective synthesis of functionalized pyranocoumarins and 2-amino-4 H-chromenes: Discovery of a type of potent antibacterial agent, *The Journal of organic chemistry*, 77 (2012) 878-888.
- [65] C.W. Smith, J.M. Bailey, M.E. Billingham, S. Chandrasekhar, C.P. Dell, A.K. Harvey, C.A. Hicks, A.E. Kingston, G.N. Wishart, The anti-rheumatic potential of a series of 2, 4-di-substituted-4H-naphtho [1, 2-*b*] pyran-3-carbonitriles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5 (1995) 2783-2788.
- [66] K. Niknam, A. Piran, Silica-Grafted Ionic Liquids as Recyclable Catalysts for the Synthesis of 3, 4-Dihydropyrano [c] chromenes and Pyra-no [2, 3-*c*] pyrazoles, *Green and Sustainable Chemistry*, 3 (2013) 1.
- [67] H. Gourdeau, L. Leblond, B. Hamelin, C. Desputeau, K. Dong, I. Kianicka, D. Custeau, C. Boudreau, L. Geerts, S.-X. Cai, Antivasular and antitumor evaluation of 2-amino-4-(3-bromo-4, 5-dimethoxy-phenyl)-3-cyano-4H-chromenes, a novel series of anticancer agents, *Molecular cancer therapeutics*, 3 (2004) 1375-1384.
- [68] M. Saha, A. Pal, Fermented Baker's Yeast: An Efficient Catalyst for the Synthesis of Pyran Derivatives in Water at Room Temperature, *Synthetic Communications*, 43 (2013) 1708-1713.
- [69] J.-L. Wang, D. Liu, Z.-J. Zhang, S. Shan, X. Han, S.M. Srinivasula, C.M. Croce, E.S. Alnemri, Z. Huang, Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97 (2000) 7124-7129.
- [70] F. Rahmani, A. Darehkordi, B. Notash, Microwave-assisted synthesis of 1-aryl-5-(trifluoromethyl)-1H-tetrazoles, *Journal of Fluorine Chemistry*, 166 (2014) 84-87.
- [71] C. Shishoo, M. Devani, M. Karvekar, G. Ullas, S. Ananthan, V. Bhadti, R. Patel, T. Gandhi, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF TETRAZOLO (1,5-C) THIENO (3, 2) PYRIMIDINES, *ChemInform*, 13 (1982).
- [72] A. Voet, A. Schwartz, Prebiotic adenine synthesis from HCN evidence for a newly discovered major pathway, *Bioorganic Chemistry*, 12 (1983) 8-17.

- [73] M. Dabiri, P. Salehi, S. Otokesh, M. Baghbanzadeh, G. Kozehgary, A.A. Mohammadi, Efficient synthesis of mono-and disubstituted 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1H)-ones using $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ as a reusable catalyst in water and ethanol, *Tetrahedron Letters*, 46 (2005) 6123-6126.
- [74] R. Borah, A.K. Dutta, P. Sarma, C. Dutta, B. Sarma, Synthesis of anti-2, 3-dihydro-1,2,3-trisubstituted-1 H-naphth [1,2-e][1,3] oxazine derivatives via multicomponent approach, *Rsc Advances*, 4 (2014) 10912-10917.
- [75] S. Gronowitz, P. Bjrck, J. Malm, A.-B. H rnfeldt, The effect of some additives on the Stille Pd 0-catalyzed cross-coupling reaction, *Journal of organometallic chemistry*, 460 (1993) 127-129.
- [76] D.R. Stuart, K. Fagnou, The catalytic cross-coupling of unactivated arenes, *Science*, 316 (2007) 1172-1175.
- [77] C. Torborg, M. Beller, Recent Applications of Palladium Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351 (2009) 3027-3043.
- [78] E.-i. Negishi, *Organometallics in organic synthesis*, Wiley, 1980.
- [79] V. Nair, S. Vellalath, B.P. Babu, Recent advances in carbon-carbon bond-forming reactions involving homoenolates generated by NHC catalysis, *Chemical Society Reviews*, 37 (2008) 2691-2698.
- [80] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Gholinejad, 2-Aminophenyl diphenylphosphinite as an easily accessible ligand for heterogeneous palladium-catalyzed Suzuki Miyaura reaction in water in the absence of any organic co-solvent, *Journal of Organometallic Chemistry*, 695 (2010) 2093-2097.
- [81] J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, John Wiley & Sons, 2008.
- [82] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Letters*, 16 (1975) 4467-4470.
- [83] E.-i. Negishi, L. Anastasia, Palladium-catalyzed alkynylation, *Chemical reviews*, 103 (2003) 1979-2018.
- [84] S. Thorand, N. Krause, Improved procedures for the palladium-catalyzed coupling of terminal alkynes with aryl bromides (Sonogashira coupling), *The Journal of Organic Chemistry*, 63 (1998) 8551-8553.
- [85] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J.A. Murry, P.G. Dormer, D.L. Hughes, Efficient and general protocol for the copper-free Sonogashira coupling of aryl bromides at room temperature, *Organic letters*, 5 (2003) 4191-4194.
- [86] C. Wolf, R. Lerebours, Palladium phosphinous acid-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions in water, *Organic & biomolecular chemistry*, 2 (2004) 2161-2164.
- [87] L.H. Zou, A.J. Johansson, E. Zuidema, C. Bolm, Mechanistic Insights into Copper Catalyzed Sonogashira Hagihara Type Cross Coupling Reactions: SubMol% Catalyst Loadings and Ligand Effects, *Chemistry-A European Journal*, 19 (2013) 8144-8152.
- [88] S. Frigoli, C. Fuganti, L. Malpezzi, S. Serra, A practical and efficient process for the preparation of Tazarotene, *Organic process research & development*, 9 (2005) 646-650.
- [89] *Journal of organic chemistry*, 71 (2006) 8673-8675.

- [90] F. Liu, D. Ma, Assembly of conjugated enynes and substituted indoles via CuI/amino acid-catalyzed coupling of 1-alkynes with vinyl iodides and 2-bromotrifluoroacetanilides, *The Journal of organic chemistry*, 72 (2007) 4844-4850.
- [91] M. Eckhardt, G.C. Fu, The first applications of carbene ligands in cross-couplings of alkyl electrophiles: Sonogashira reactions of unactivated alkyl bromides and iodides, *Journal of the American Chemical Society*, 125 (2003) 13642-13643.
- [92] G. Altenhoff, S. W-F. Glorius, The first palladium-catalyzed Sonogashira coupling of unactivated secondary alkyl bromides, *Tetrahedron letters*, 47 (2006) 2925-2928.
- [93] O. Vechorkin, D. Barmaz, V.r. Proust, X. Hu, Ni-catalyzed Sonogashira coupling of nonactivated alkyl halides: orthogonal functionalization of alkyl iodides, bromides, and chlorides, *Journal of the American Chemical Society*, 131 (2009) 12078-12079.
- [94] S.N. Vasconcelos, A. Shamim, B. Ali, I. M. de Oliveira , H. I. A. Stefani, Functionalization of protected tyrosine via Sonogashira reaction: synthesis of 3-(1, 2, 3-triazolyl)-tyrosine, *Molecular diversity*, 20 (2016) 469-481.
- [95] H. Zhong, J. Wang, L. Li, R. Wang, The copper-free Sonogashira cross-coupling reaction promoted by palladium complexes of nitrogen-containing chelating ligands in neat water at room temperature, *Dalton Transactions*, 43 (2014) 2098-2103.
- [96] K.W. Anderson, S.L. Buchwald, General catalysts for the Suzuki-Miyaura and Sonogashira coupling reactions of aryl chlorides and for the coupling of challenging substrate combinations in water, *Angewandte Chemie International Edition*, 44 (2005) 6173-6177.
- [97] R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green chemistry and catalysis*, John Wiley & Sons, (2007).
- [98] M.R. Maurya, A. Kumar, J.C. Pessoa, Vanadium complexes immobilized on solid supports and their use as catalysts for oxidation and functionalization of alkanes and alkenes, *Coordination Chemistry Reviews*, 255 (2011) 2315-2344.
- [99] J. Birtill, Some experiences in industrial catalysis, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 305 (2009) 183-189.
- [100] B. Cornils, W.A. Herrmann, Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view, *Journal of Catalysis*, 216 (2003) 23-31.
- [101] A. Zapf, M. Beller ,Fine chemical synthesis with homogeneous palladium catalysts: examples, status and trends, *Topics in Catalysis*, 19 (2002) 101-109.
- [102] F. Zaera, The new materials science of catalysis: Toward controlling selectivity by designing the structure of the active site, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 1 (2010) 621-627.
- [103] S.J. Benkovic, S. Hammes-Schiffer, A perspective on enzyme catalysis, *Science*, 301 (2003) 1196-1202.
- [104] R. Anwender, Immobilization of molecular catalysts, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, (2008).
- [105] H. Sajiki, T. Ikawa, H. Yamada, K. Tsubouchi, K. Hirota, Preparation of silk fibroin-supported Pd (0) catalyst for chemoselective hydrogenation: reduction of palladium (II) acetate by methanol on the protein, *Tetrahedron letters*, 44 (2003) 171-174.
- [106] S. Mohanty, S.K. Nayak, Polylactide/transition metal ion modified montmorillonite nanocomposite: a critical evaluation of mechanical performance and thermal stability, *Polymer Composites*, 33 (2012) 1848-1857.

- [107] N. Pernicone, T. Fantinel, V. Trevisan, F. Pinna, How the manufacturing technology of industrial catalysts can influence their mechanical strength, *Studies in Surface Science and Catalysis*, 175 (2010) 9-16.
- [108] B. Delmon, Preparation of heterogeneous catalysts :synthesis of highly dispersed solids and their reactivity, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 90 (2007) 49-65.
- [109] M. Perez-Cadenas, L. Lemus-Yegres, M. Roman-Martanez, C.S.-M.n. de Lecea, Immobilization of a Rh complex derived from the Wilkinson's catalyst on activated carbon and carbon nanotubes, *Applied Catalysis A: General*, 402 (2011) 132-138.
- [110] Y. Champion, Nano-architected and nanostructured materials: fabrication, control and properties, John Wiley & Sons, 2006.
- [111] A. Moshfegh, Nanoparticle catalysts, *Journal of Physics D: Applied Physics*, 42 (2009) 233001.
- [112] M. Amini, M. Mirzaee, Effect of solution chemistry on preparation of boehmite by hydrothermal assisted sol-gel processing of aluminum alkoxides, *Journal of sol-gel science and technology*, 36 (2005) 19-23.
- [113] M. Mirzaee, M.M. Amini, M. Sadeghi, F.Y. Mousavi, M. Sharbatdaran, PREPARATION AND CHARACTERISATION OF BOEHMITE, CuO, TiO₂ AND Nb₂O₅ BY HYDROTHERMAL ASSISTED SOL-GEL PROCESSING OF METAL ALKOXIDES, *Ceramics- Silikaty*, 49 (2005) 40-47.
- [114] C.J. Brinker, G.W. Scherer, *Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing*, Academic press, 2013.
- [115] M. Mirzaee, (2007), Ph.D. thesis, "Preparation, Stabilization and Characterization of Some Metal Alkoxides and Investigations of Their Hydrolysis by Hydrothermal Assisted Sol-gel Processing" Shahid Beheshti University.
- [116] S. Dastkhooon, Z. Tavakoli, S. Khodabakhshi, M. Baghernejad, M. K. Abbasabadi, Nanocatalytic one-pot, four-component synthesis of some new triheterocyclic compounds consisting of pyrazole, pyran, and pyrimidinone rings. *New Journal of Chemistry*, 39 (2015) 7268-7271.
- [117] A. Ganesan, J. Kothandapani, S. G. Subramaniapillai, Extending the scope of oleic acid catalysis in diversity-oriented synthesis of chromene and pyrimidine based scaffolds. *RSC Advances*, 6 (2016) 20582-20587.
- [118] F. Rigi, H. R. Shaterian, Magnetic Nanoparticle Supported Ionic Liquid Assisted Green Synthesis of Pyrazolopyranopyrimidines and 1,6-diamino 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine 5,3dicarbonitriles. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 63 (2016) 557-561.
- [119] F. Nemati, S. H. Nikkhah, A. Elhampour, An environmental friendly approach for the catalyst-free synthesis of highly substituted pyrazoles promoted by ultrasonic radiation. *Chinese Chemical Letters* 26 (2015) 1397-1399.
- [120] S. Yadav, P. Rai, M. Srivastava, J. Singh, K. P. Tiwari, J. Singh, Atmospheric oxygen mediated synthesis of pyrazole under visible irradiation. *Tetrahedron Letters* , 56 (2015) 5831-5835.
- [121] S. Khaghaninejad, M. M. Heravi, T. Hosseinejad, H. A. Oskooie, M. Bakavoli, Regio-selective synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles using ionic liquid [BMIM] N₃ in solvent-free conditions: a click reaction. *Research on Chemical Intermediates*, 42 (2016) 1593-1610.

- [122] N. Ahmed, Z. N. Siddiqui, Silica molybdc acid catalysed eco-friendly three component synthesis of functionalised tetrazole derivatives under microwave irradiation in water. *RSC Advances*, 5 (2015) 6707-16717.
- [123] J.-C. Xu, W.-M. Li, H. Zheng; Y.-F. Lai, P.-F. Zhang, One-pot synthesis of tetrahydrochromene derivatives catalyzed by lipase. *Tetrahedron*, 67 (2011) 9582-9587.
- [124] O. H. Qareaghaj, S. Mashkouri, M. R. Naimi-Jamal, G. Kaupp, Ball milling for the quantitative and specific solvent-free Knoevenagel condensation+ Michael addition cascade in the synthesis of various 2-amino-4-aryl-3-cyano-4 H-chromenes without heating. *RSC Advances*, 4 (2014) 48191-48201.
- [125] W.-B. Sun, P. Zhang, J. Fan, S.-H. Chen, Z.-H. Zhang, Lithium bromide as a mild, efficient, and recyclable catalyst for the one-pot synthesis of tetrahydro-4 H-chromene derivatives in aqueous media. *Synthetic Communications*, 40 (2010) 587-594.
- [126] A. Khazaei, F. Gholami, V. Khakyzadeh, A. R. Moosavi-Zare, J. Afsar, Magnetic core-shell titanium dioxide nanoparticles as an efficient catalyst for domino Knoevenagel "Michael-cyclocondensation reaction of malononitrile, various aldehydes and dimedone. *RSC Advances*, 5 (2015) 14305-14310.
- [127] A. Patra, T. Mahapatra, Synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyran derivatives catalysed by Aliquat 336 in water under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research* 34 (2010) 689-693.
- [128] I. A. Azath, P. Puthiaraj, K. Pitchumani, One-pot multicomponent solvent-free synthesis of 2-amino-4 H-benzo [b] pyrans catalyzed by per-6-amino- β -cyclodextrin. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 1 (2012) 174-179.
- [129] J. Davarpanah, A. R. Kiasat, S. Noorizadeh, M. Ghahremani, Nano magnetic double-charged diazoniabicyclo [2.2.2] octane dichloride silica hybrid: Synthesis, characterization, and application as an efficient and reusable organic "inorganic hybrid silica with ionic liquid framework for one-pot synthesis of pyran annulated heterocyclic compounds in water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 376 (2013) 78-89.
- [130] S. Rostammia, A. Nuri, H. Xin, A. Pourjavadi, S. H. Hosseini, Water dispersed magnetic nanoparticles (H₂O-DMNPs) of β -Fe₂O₃ for multicomponent coupling reactions: a green, single-pot technique for the synthesis of tetrahydro-4H-chromenes and hexahydroquinoline carboxylates. *Tetrahedron Letters*, 54 (2013) 3344-3347.
- [131] A. Breccia, Chemical properties and reaction mechanisms of nitroimidazoles, in, Springer, 1982, 35-48.
- [132] R. Huisgen "1,3-Dipolar cycloadditions-Introduction, survey, mechanism. Padwa A, editor. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry. New York: Wiley; 1984.
- [133] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angewandte Chemie*, 114 (2012) 2708-2711.
- [134] J. Totobenazara, A.J. Burke, New click-chemistry methods for 1, 2, 3-triazoles synthesis: recent advances and applications, *Tetrahedron Letters*, 56 (2015) 2853-2859.
- [135] R. Gehr, Z. A. Zhai, J. A. Finch, S. R. Rao, of soluble mineral concentrations in CaSO₄ saturated water using a magnetic field. *Water Research*, 29 (1995) 933-940.
- [136] Y. Wang, J. Babchin, L. Chernyi, R. Chow, Sawatzky, R., Rapid onset of calcium carbonate crystallization under the influence of a magnetic field. *Water Research*, 31 (1997) 346-350.

- [137] N. Gang, L. St-Pierre, M. Persinger, pdf_icon Water Dynamics Following Treatment by One Hour 0.16 Tesla Static Magnetic Fields Depend on Exposure Volume. 2012.
- [138] X.-F. Pang, B. Deng, The changes of macroscopic features and microscopic structures of water under influence of magnetic field. *Physica B: Condensed Matter* 403 (2008) 3571-3577.
- [139] S. A. Parsons, B.-L. Wang, S. J. Judd, T. Stephenson, Magnetic treatment of calcium carbonate scale effect of pH control. *Water Research*, 31 (1999) 339-342.
- [140] K.-T. Chang, C.-I. Weng, The effect of an external magnetic field on the structure of liquid water using molecular dynamics simulation. *Journal of Applied physics*, 100 (2006) 043917.
- [141] K. Zhou, G. Lu, Q. Zhou, J. Song, S. Jiang, H. Xia, Monte Carlo simulation of liquid water in a magnetic field. *Journal of Applied Physics* , 88 (2000) 1802-1805.
- [142] Y.-Z. Guo, D.-C. Yin, H.-L. Cao, J.-Y. Shi, C.-Y. Zhang, Y.-M. Liu, H.-H. Huang, Y. Liu, Y. Wang, W.-H. Guo, Evaporation rate of water as a function of a magnetic field and field gradient. *International journal of molecular sciences*, 13 (2012) 16916-16928.
- [143] J. Nakagawa, N. Hirota; K. Kitazawa, M. Shoda, Magnetic field enhancement of water vaporization. *Journal of Applied Physics*, 86 (1999) 2923-2925.
- [144] E. J. Toledo; T. C. Ramalho, Z. M. Magriotis, Influence of magnetic field on physical and chemical properties of the liquid water: insights from experimental and theoretical models. *Journal of Molecular Structure*, 888 (2008) 409-415.
- [145] Z. Eshaghi, M. Gholizadeh, The effect of magnetic field on the stability of (18-crown-6) complexes with potassium ion. *Talanta* , 64 (2004) 558-561.
- [146] B. Deng; X. Pang, Variations of optic properties of water under action of static magnetic field. *Chinese Science Bulletin*, 52 (2007) 3179-3182.

Abstract

Heterocyclic compounds are one of the largest and most diverse family of organic compounds. Nitrogen heterocycles play a fundamental role in biological processes, pharmaceutical industry, materials science and they are widespread in natural products. In this research work, some new nitrogen heterocycles were synthesized via multi-component reactions and carbon-carbon coupling reactions in presence of the new nanoboehmites supported catalyst and palladium.

1. We demonstrated an environmentally friendly method for the syntheses of 3-Methyl-4-(aryl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one using m-SABNPs as an efficient and reusable nanocatalyst. This method offers several advantages like milder reaction condition, shorter reaction time, cleaner reaction, green and reusability of the catalyst, and high reaction yield.
2. A new boehmite silylpropyl amine sulfamic (m-SABNPs) was conveniently prepared from commercially available and inexpensive 3-aminopropyltriethoxysilane via immobilization on boehmite nanoparticles, followed by reacting with chlorosulfonic acid. It was found that this heterogeneous sulfamic acid is a highly efficient catalyst for the syntheses of 5-amino-1,3-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles.
3. synthesis of a new BNPs-3-propylimidazolopyridinium hydrogen sulfate proved to be an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of 3-Methyl-4-(aryl)-7-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo-[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one via a one-pot fourcomponent reaction.
4. Synthesis of 2-amino-4H-tetrahydrobenzo[b]pyran was catalyzed by BNPs-3-propylimidazolopyridinium hydrogen sulfate.
5. A new functionalized boehmite nanoparticle (BNP) catalyst immobilized copper iodide is synthesized. The catalyst showed a great activity in the Sonogashira coupling reaction of aryl halides with terminal alkynes in DMF under an Ar atmosphere.
6. The catalyst-free, multi-component reactions of aldehydes, malononitrile, and sodium azide at a relatively low temperature in magnetized water provided 5-substituted 1H-tetrazoles in high-to-excellent yields.
7. New 2-substituted pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazoles are synthesized through the Sonogashira coupling reaction of 2-iodomethyl-6-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole with terminal alkynes in the presence of a palladium catalyst. This process is carried out in the absence of any copper salt, and provides an ecofriendly and efficient method for the synthesis of the products in water in good-to-high yields.

The structures of all the synthesized compounds were confirmed by the spectroscopic data. For some of the compounds synthesized, the pharmaceutical and biological properties such as the anti-oxidant, anti-bacterial and cytotoxic activities were examined.

Keywords: nanoboehmite, palladium, multi-component reaction, sonogashira, pyrazole, pyrimidine, pyran, tetrazole, oxazole, anti-bacterial, anti-oxidant and cytotoxic



Faculty of Chemistry
Ph.D Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of new derivatives of pyrazole and pyrimidine catalyzed by
functionalized nanoboehmite and palladium**

By: Rahele Doosti

Supervisors:

Dr. Mohammad Bakherad

Dr. Mahdi Mirzaee

Advisore:

Dr. Khosrow Jadidi

September 2017