





دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز مشتقات پیرانوپیرازول در آب مغناطیس شده

نگارنده:

مهسا عابدی بجستانی

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر علی کیوانلو

بهمن ۱۳۹۹

تقديم به آنان كه وجودم جز بدي و جودشان نيست

پدر مادر عزيزم به پاس تمام زحمات بي دينتان

پاس.

تشکر و قدردانی

منت خدای را عز و جل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که فرو می‌رود
ممد حیات است و چون برمی‌آید مفرح ذات، پس در هر نفسی دو نعمت موجود است و بر هر نعمتی شکری
واجب.

سپاس خدا را بابت مهربانی بی دریغش که در این مسیر مرا همراهی کرد و تنها نگذاشت و شکر فراوان بابت
همراهان عزیز همچون استاد گرام دکتر محمد باخرد و دوستان عزیزی که من را در این راه، راهنمایی و
همراهی کردند.

تعهدنامه

اینجانب **مهسا عابدی بجستانی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات پیرانوپیرازول در آب مغناطیس شده** تحت راهنمایی **دکتر محمد باخرد** متعهد می شوم.

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

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

شماره:
تاریخ:

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مهسا عابدی بجنستانی
با شماره دانشجویی: ۹۶۱۰۲۱۴ رشته: شیمی گرایش: آلی
تحت عنوان: سنتز مشتقات پیرانو پیرازول در آب مغناطیس شده
که در تاریخ ۱۳۹۹/۱۱/۲۶ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل
اعلام می گردد:

☐ الف) درجه عالی: نمره ۲۰-۱۹	☐ ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸-۱۸/۹۹
☐ ج) درجه خوب: نمره ۱۷/۹۹-۱۶	☒ د) درجه متوسط: نمره ۱۵/۹۹-۱۴
☐ ه) کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد	
نوع تحقیق: ☐ نظری ☒ عملی	

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر محمد باخرد	استاد	
۲- استاد راهنمای دوم			
۳- استاد مشاور	دکتر علی کیوانلو	استاد	
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر قدمعلی باقریان دهقی	دانشیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر حسین نصر اصفهانی	دانشیار	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر بهرام بهرامیان	دانشیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: دکتر مهدی میرزایی

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:



مشتقات کرومن [C-۳،۲] پیرازول‌ها دارای خواص بیولوژیکی متنوع از قبیل ضد فشارخون، ضد تومور ضد باکتری هستند. در این پژوهش، کرومن [C-۳،۲] پیرازول‌ها در آب مغناطیس و در دمای °C ۸۰ سنتز شدند. این واکنش به صورت چهار جزئی با استفاده از اتیل استواستات، هیدرازین هیدرات، آلدئید و دایمدون یا سیکلوهگزا دی‌اون در شرایط بدون کاتالیزگر با بهره بالا انجام شده است. از مزایای این روش سبز، انجام واکنش در زمان کوتاه، کم‌هزینه بودن، استفاده نکردن از کاتالیزگر و مواد افزودنی و سازگاری با محیط‌زیست و بهره بالا است.

کلمات کلیدی: کرومن [C-۳،۲] پیرازول، آب مغناطیس، فاقد کاتالیزگر

فهرست مطالب

فصل اول	۱
مقدمه	۱
۱-۱ مقدمه	۲
۲-۱ واکنش‌های چند جزئی	۲
۳-۱ ترکیبات هتروسیکل	۴
۱-۳-۱ ترکیبات شیمی پیرازول	۵
۲-۳-۱ شیمی ترکیبات پیران	۹
۴-۱ پیرانوپیروزول‌ها	۱۱
۵-۱ آب مغناطیس شده	۱۴
فصل دوم	۲۱
بحث و نتیجه گیری	۲۱
۱-۲ بحث و نتیجه گیری	۲۲
۲-۲ سنتز مشتقات ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [c-۳،۲]پیرازول (۶H،۴H،۱H)-	۲۳
اون در آب مغناطیس	۲۳
۱-۲-۲ بهینه کردن شرایط واکنش	۲۳
۳-۲ مکانیسم پیشنهادی	۲۸

۴-۲	شواهد طیفی ۸،۷ دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-(۶H،۴H،۱H)-	۲۹
۴-۲	۱-۸،۷ دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۲۹
۴-۲	۲-۸،۷ دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی-۴-متوکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲]-	۳۱
۴-۲	۳-۸،۷ دی هیدرو-۴-(۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲]-	۳۲
۴-۲	۴-۸،۷ دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۳۳
۴-۲	۵-۸،۷ دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۳۴
۴-۲	۶-۸،۷ دی هیدرو-۴-(۴-متیل فنیل)-۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-(۶H،۴H،۱H)-اون	۳۵
۵-۲	نتیجه گیری	۳۶
۶-۲	آینده نگری	۳۷
	فصل سوم	۳۹
	بخش تجربی	۳۹
۱-۳	تکنیک های عمومی	۴۰
۱-۱-۳	مواد اولیه	۴۰
۲-۱-۳	دستگاه ها	۴۰

۳-۲	تهیه آب مغناطیس شده	۴۱
۳-۳	سنتز مشتقات ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)	۴۱
۳-۴	اون در آب مغناطیس	۴۱
۵۳a	۸،۷-دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۴۱
۵۳b	۸،۷-دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی-۴-متوکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲]-	۴۲
۵۳c	۸،۷-دی هیدرو-۴-(۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۴۲
۵۳d	۸،۷-دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۴۳
۵۳e	۸،۷-دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-	۴۴
۵۳f	۸،۷-دی هیدرو-۴-(۴-متیل فنیل)-۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-	۴۴
۴	پیوست ها	۴۷
۵	مراجع	۶۱

فہرست جدول

- جدول ۱-۱: مقایسه بین برخی خواص آب معمولی و آب مغناطیس ۱۵
- جدول ۱-۲: بهینه کردن نوع حلال، زمان واکنش و دما برای سنتز مشتقات جدید ۷، ۸-دی هیدرو-۳، ۷، ۷-تری متیل-۴-فنیل کرومن [۲، ۳-*c*] پیرازول-۵-(*H*، ۴*H*، ۶*H*)-اون ۲۴
- جدول ۲-۲: بهره واکنش در آب مقطر مغناطیس شده و انواع کاتالیزورها برای سنتز پیرانوپیرازولها..... ۲۶
- جدول ۳-۲: نقطه ذوب، زمان و بهره واکنش سنتز مختلف ترکیب (۵۳) ۲۷

فہرست شکل ۱۶

- شکل ۱-۱: ساختار برخی ترکیبات هتروسیکل در طبیعت ۵
- شکل ۱-۲: ساختار تعدادی از داروها با هسته پیرازول ۸
- شکل ۱-۳: دستگاه آب مغناطیسی ۱۷

فہرست طرح ہا

- طرح ۱-۱: سنتز دی‌هیدروپیریمیدین‌ها با استفاده از واکنش بیگینیلی ۳
- طرح ۱-۲: سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها با استفاده از واکنش هانش ۳
- طرح ۱-۳: سنتز α -آسیلوکسی کربوکسامید با استفاده از واکنش پاسیرینی ۳
- طرح ۱-۴: سنتز α -آمینونیتریل با استفاده از واکنش چند جزئی ۴
- طرح ۱-۵: روش‌های سنتز ترکیبات پراستخلاف پیرازول ۶

- طرح ۱-۶: سنتز ترکیبات ۱-آلکیل-۵-آمینو-۳-آریل-۴-سیانوپیرازول ۷
- طرح ۱-۷: سنتز ترکیبات ۳-آلکیل-۵-آریل پیرازول ۸
- طرح ۱-۸: سنتز مشتقات ۲-آمینو ۳-سیانو-۷،۷-دی متیل-۴-آریل(آلکیل)-۵-اکسو-۴H-۸،۷،۶،۵ ۸
- تتراهیدروبنزو[b] پیران به وسیله تابش ماکروویو و افزایش مایکل ۱۰
- طرح ۱-۹: سنتز مشتقات تتراهیدرو-۴H-پیران به وسیله ابرمولکول های سیکلودکستین ۱۱
- طرح ۱-۱۰: سنتز دی اوراسیل پیران ها در شرایط بدون کاتالیزگر در آب مغناطیس ۱۱
- طرح ۱-۱۱: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از کاتالیزگر پای پیریدین ۱۲
- طرح ۱-۱۲: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از باز DABCO ۱۲
- طرح ۱-۱۳: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از نانو ذرات مغناطیس ۱۳
- طرح ۱-۱۴: سنتز پیرانوپیرازول با استفاده از معرف اوریک اسید ۱۳
- طرح ۱-۱۵: سنتز پیرانوپیرازول ها با استفاده از واکنش چهار جزئی ۱۴
- طرح ۱-۱۶: سنتز مشتقات مختلف پیرانوپیریمیدین ها (۴۷) و پیریدوپیریمیدین ها (۴۸) در حلال آب مغناطیس ۱۸
- طرح ۱-۱۷: سنتز پروپارژیل آمین ها در شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس ۱۸
- طرح ۱-۱۸: سنتز تتراهیدرو[b] بنزوپیران ها در شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس ۱۹
- طرح ۲-۱: سنتز مشتقات دی هیدرو کرومن پیرازول ۲۱
- طرح ۲-۳: واکنش مبنا برای بررسی شرایط بهینه سنتز مشتقات جدید ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [۲،۳-c]پیرازول-۵-(۱H،۴H،۶H)-اون ۲۳

فصل اول

مقدمه

۱-۱ مقدمه

تولید مواد شیمیایی سودمند معمولاً همراه با فراورده‌های جانبی و مضر زیادی هستند که برای محیط‌زیست خطرناک بوده و صدمه‌های جبران‌ناپذیری به آن وارد می‌کند از این رو پیدا کردن روشی که بتواند در عین سادگی از منابع طبیعی و محیط‌زیست حفاظت کند حائز اهمیت است، نتایج چنین روش‌هایی از نظر اقتصادی نیز سودمند است؛ زیرا از به هدر رفتن زمان و مواد اولیه جلوگیری می‌کند.

۱-۲ واکنش‌های چند جزئی^۱

مهم‌ترین معیار برای کارایی و قابلیت اجرای یک فرایند این است که تا حد امکان تعداد مراحل سنتزی و مراحل خالص‌سازی کم باشد به همین جهت واکنش‌های چند جزئی در این زمینه نویدبخش و موفقیتی بزرگ در شیمی محسوب می‌شود. یک واکنش چند جزئی فرآیندی است که در آن سه یا بیش از سه واکنشگر به‌عنوان مواد اولیه به‌طور هم‌زمان و در یک ظرف واکنش داده و ساختارهای پیچیده‌ی مفید و با ارزش با بازده بالا به‌صورت بسیار سریع، مؤثر و در زمان کم و بدون ایجاد حد واسطه، سنتز می‌شوند؛ بنابراین با کاهش دادن مراحل سنتزی نسبت به روش‌های سنتی، واکنش سرعت و بازده بیشتری خواهد داشت. این روش این امکان را به ما می‌دهد که از جداسازی حد واسطه‌ها، تغییر شرایط یا افزودن هر واکنش‌گر اضافی پرهیز نموده و در میزان محصولات جانبی و هدر رفت فراورده‌های سنتزی صرفه‌جویی نماییم. امروزه توسعه واکنش‌های چند جزئی برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی، در حوزه‌ی داروسازی توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۱]. از جمله واکنش‌های چند جزئی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

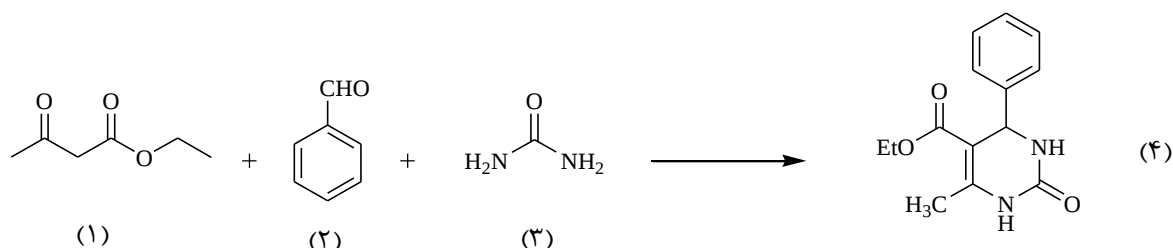
۱. واکنش بیگینیلی^۲: سنتز دی‌هیدروپیریمیدین‌های (۴) استخلاف شده که با اسید کاتالیز می‌شود که شامل حلقه‌زایی بتا-کتواستر مانند اتیل استواستات (۱) با آلدئیدهای آروماتیک (۲) و اوره (۳) است (طرح ۱-۱).

^۱ Multi-component Reaction

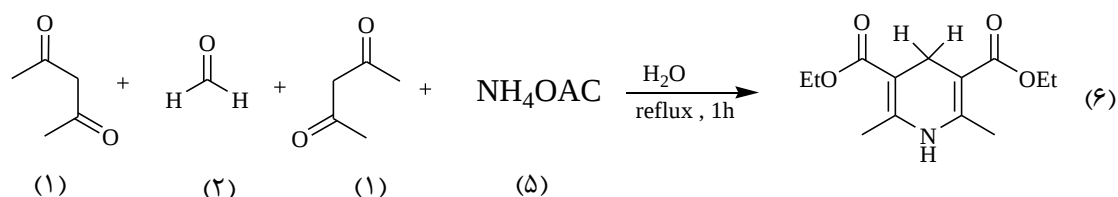
^۲ Biginelli

۲. واکنش هانش^۱: سنتز دی‌هیدروپیریدین (۶) با استفاده از آمونیاک یا آمونیوم استات (۵)، آلدئید (۲) و دو اکی‌والان بتا-کتواستر مانند اتیل استواستات (۱) (طرح ۱-۲).

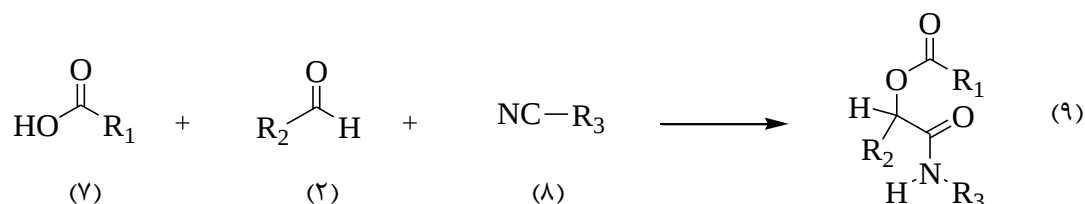
۳. واکنش پاسیرینی^۲: سنتز آلفا آسیلوکسی کربوکسامید (۹) طی فرایند تک ظرف از مخلوط کربوکسیلیک اسید (۷)، آلدئید (۲) و ایزوسیانید (۸) (طرح ۱-۳).



طرح ۱-۱: سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها با استفاده از واکنش بیگینیلی



طرح ۱-۲: سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها با استفاده از واکنش هانش



طرح ۱-۳: سنتز آلفا آسیلوکسی کربوکسامید با استفاده از واکنش پاسیرینی

واکنش‌های چندجزئی برای اولین بار در سال ۱۸۳۷ توسط لورنت^۳ و گرهارت^۴ انجام شد. آن‌ها از روغن بادام تلخ و آمونیاک به همراه بنزالدهید و هیدروژن سیانید، بنزوییل آزوتید را به دست آوردند. اما شیمی واکنش‌های

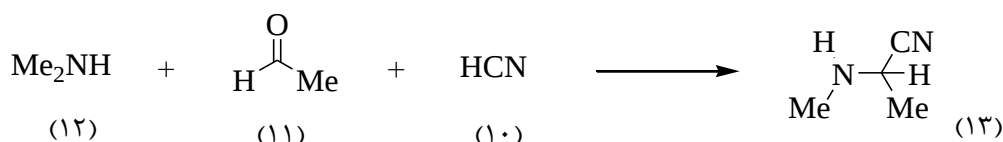
^۱ Hantzsch

^۲ Passerini

^۳ Laurent

^۴ Gerhart

چند جزئی به طور رسمی در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر^۱ پایه گذاری شدند [۲]. در این واکنش یون سیانید (۱۰) به عنوان هسته دوست با استالدهید (۱۱) و آمین (۱۲) واکنش داده و منجر به تشکیل α -آمینونیتریل (۱۳) می شود.



طرح ۱-۴: سنتز α -آمینونیتریل با استفاده از واکنش چند جزئی

توجه و علاقه مندی شیمیدان های آلی به واکنش های چند جزئی باعث توسعه و پیشرفت این واکنش ها در راستای واکنش پذیری بیشتر و بهینه سازی آن شده است. به همین علت واکنش های چند جزئی از فن های برتر در شیمی سبز محسوب می شوند. این واکنش ها دارای اهمیت روزافزون در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و به یکی از مؤثرترین و اقتصادی ترین ابزارها برای سنتز هم زمان ترکیبات تبدیل شده است.

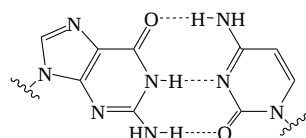
۳-۱ ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات هتروسیکل نقش اساسی در شیمی دارویی و صنایع، مختلف را به خود اختصاص داده است. این ترکیبات به عنوان عوامل ضد آفت های گیاهی، ضد خوردگی و افزودنی های خوراکی و بسیاری از عوامل دیگر مورد استفاده قرار می گیرند.

بسیاری از ترکیبات هتروسیکل دارای اهمیت اساسی در اندام های زنده گیاهی و جانوری بوده و همچنین به عنوان یک جزء کلیدی در فرایند هایی زیستی شناخته می شوند. به عنوان مثال ، می توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم های پورین (۱۴) و پیریمیدین (۱۵) می باشند. کلروفیل که مشتقات سیستم حلقوی پورفرین است، از اجزای لازم برای فتوسنتز و انتقال اکسیژن در گیاهان و حیوانات است. از طرفی ساختار بیشتر داروها مولکول های هتروسیکل با وزن مولکولی متوسط و دارای چندین گروه عاملی است. بسیاری از این داروها و عمده ترکیبات هتروسیکل دیگر که دارای کاربرد عملی هستند، از منابع طبیعی

¹ Strecker

استخراج نشده بلکه سنتز می‌شوند. بنابراین با توجه به اهمیت زیاد ترکیبات هتروسیکل محققان شیمی آلی در جستجوی یافتن روش‌های ساده‌تر و کم‌هزینه برای سنتز این ترکیبات و بررسی اثرات مختلف آن‌ها به‌ویژه به‌عنوان دارو می‌باشند [۳].



(۱۴)

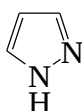
(۱۵)

شکل ۱-۱: ساختار ترکیبات هتروسیکل در اسیدهای نوکلئیک

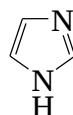
ترکیبات هتروسیکل شامل گستره وسیعی از ترکیبات آلی هستند که به‌طور پیوسته بر تعداد آن‌ها افزوده می‌شود. حلقه‌های پیریمیدین، پیران، پیرازول، تترازول‌ها و اکسازول‌ها از جمله این ترکیبات هستند.

۱-۳-۱ ترکیبات شیمی پیرازول

دی‌آزول‌ها ترکیبات آروماتیک پنج‌ضلعی هستند که با توجه به موقعیت قرار گرفتن اتم‌های نیتروژن، گروه‌های ۱،۲-دی‌آزول (۱۶) و ۱،۳-دی‌آزول (۱۷) را شامل می‌شوند.



(۱۶)



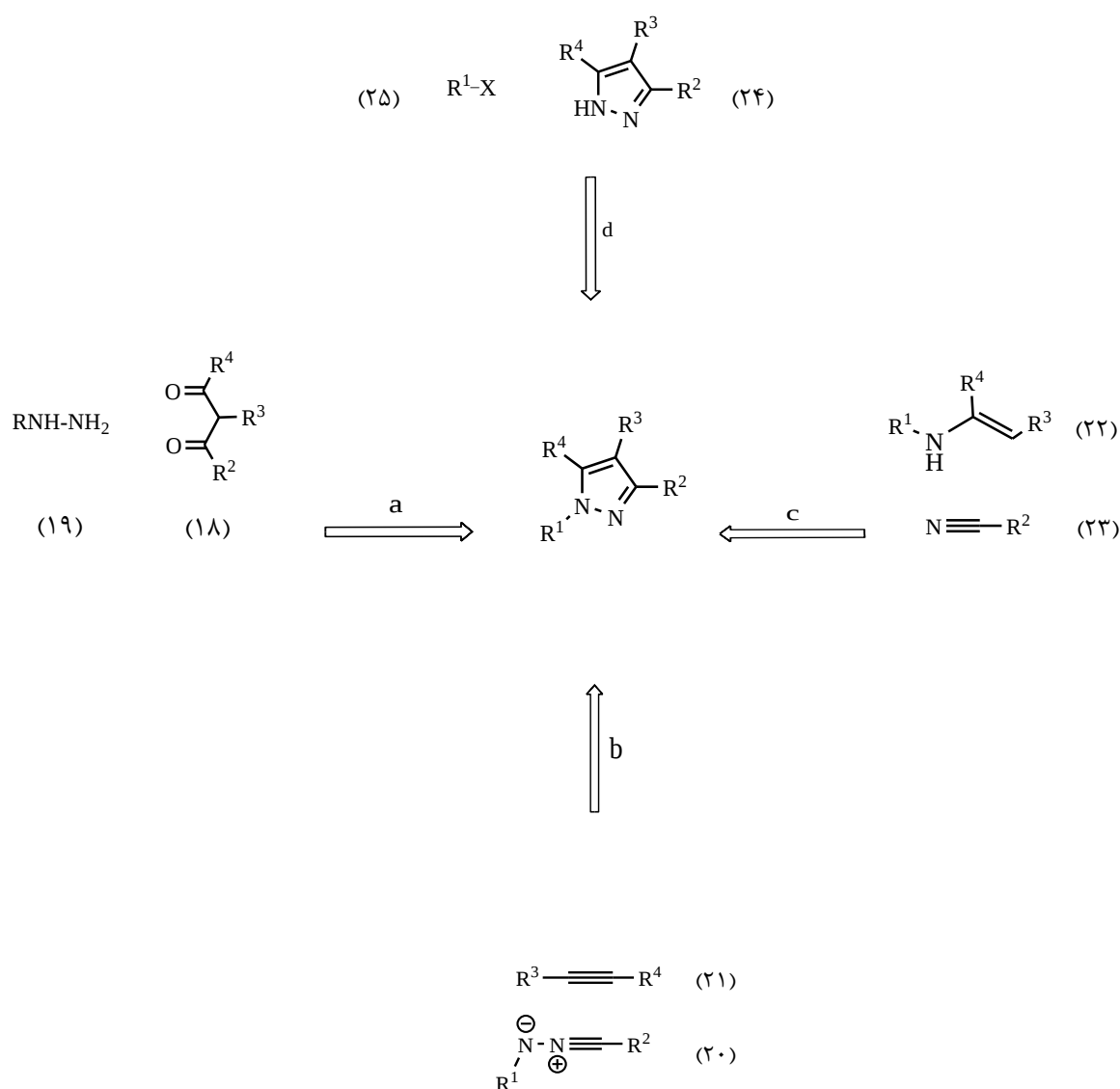
(۱۷)

ترکیبات ایزومری (۱۶)، (۱۷) به ترتیب پیرازول و ایمیدازول نامیده می‌شوند، که دارای یک نیتروژن شبه پیرو^۱ و یک نیتروژن شبه پیریدین^۲ هستند. این دی‌آزول‌ها ترکیبات بی‌رنگ و محلول در آب هستند [۴]. روش‌های زیادی برای سنتز پیرازول‌های پر استخلاف وجود دارد: استفاده از واکنش‌های چندجزیی با بهره بسیار بالا از روش‌های کارآمد در تهیه این ترکیبات پرارزش هستند از معمول‌ترین این روش‌ها واکنش بین

^۱ Pyrrole- like N

^۲ Pyridine- like N

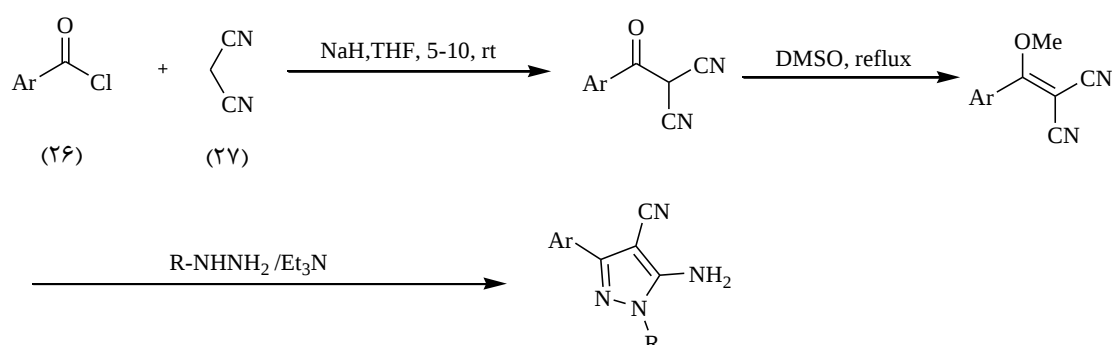
ترکیبات دارای گروه عاملی در موقعیت ۳ و ۱ (۱۸) با مشتقات هیدرازین (۱۹) است (طرح ۴-۱-a). همچنین واکنش‌های افزایشی حلقه‌زایی ۱ و ۳-دوقطبی ترکیبات دی آزو (۲۰) با پیوند سه‌گانه (۲۱) از روش‌های معمول در تهیه ترکیبات پیرازول پراستخلاف می‌باشد (طرح ۴-۱-b). روش سوم تشکیل اکسایشی پیوند N-N از انامین‌ها (۲۲) و نیتریل‌ها (۲۳) است (طرح ۴-۱-c) و در نهایت روش پرکاربرد دیگری در تهیه این ترکیبات استفاده از پیرازول‌های سه استخلافی (۲۴) و نوکلئوفیل (۲۵) با استفاده از واکنش جایگزینی نوکلئوفیلی در حضور کاتالیزگرهای فلزی برای تشکیل پیوند C-N می‌باشد (طرح ۴-۱-d).



طرح ۴-۵: روش‌های سنتز ترکیبات پیرازول پراستخلاف [۵]

بررسی روش‌های سنتز ترکیبات پیرازول پراستخلاف نشان می‌دهد که اکثر این واکنش‌ها شامل واکنش‌های چندمرحله‌ای با کاتالیزگرهای گران‌قیمت، در شرایط جو بی اثر، زمان‌های طولانی و مصرف حلال‌های آلی مضر است.

در سال ۱۹۹۶ هانفلد^۱ و همکارانش برای اولین بار موفق به سنتز ترکیبات پیرازول پراستخلاف به روش چند جزئی و دارای گروه نیتریل و آمین شدند، همان‌طور که در طرح ۱-۵ مشاهده می‌شود ترکیبات آسیل کلرید (۲۶) و مالونونیتریل (۲۷) مورد استفاده قرار گرفته و در سه مرحله واکنش انجام شده است [۶].

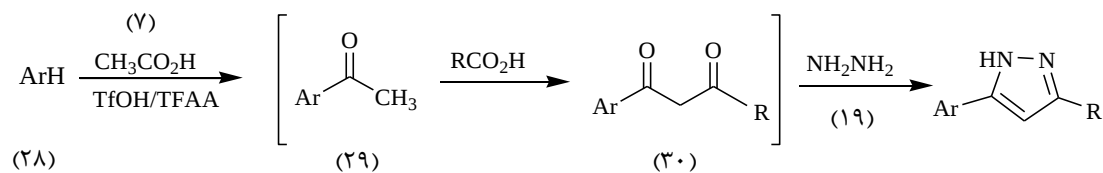


طرح ۱-۶: سنتز ترکیبات ۱-آلکیل-۵-آمینو-۳-آریل-۴-سیانوپیرازول

در سال ۲۰۲۰ جونگ^۲ و همکارانش با استفاده از واکنش تک ظرفیتی دومرحله‌ای، مشتقاتی از پیرازول را از واکنش آرن‌ها (هترو) (۲۸) و کربوکسیلیک اسیدها (۷) سنتز کردند؛ و آن‌ها از معرف RCOOH/TFOH/TFAA برای تشکیل حد واسط کتون‌ها (۲۹) و ۳،۱-دی کتون‌ها (۳۰) استفاده کردند. سپس با اضافه کردن هیدرازین (۱۹) در مرحله دوم جهت تشکیل حلقه پیرازول، مشتقات مختلف از پیرازول‌ها سنتز شدند. از مزایای این روش، زمان کوتاه و انجام واکنش در دمای محیط و بازده بالای آن بوده است [۷].

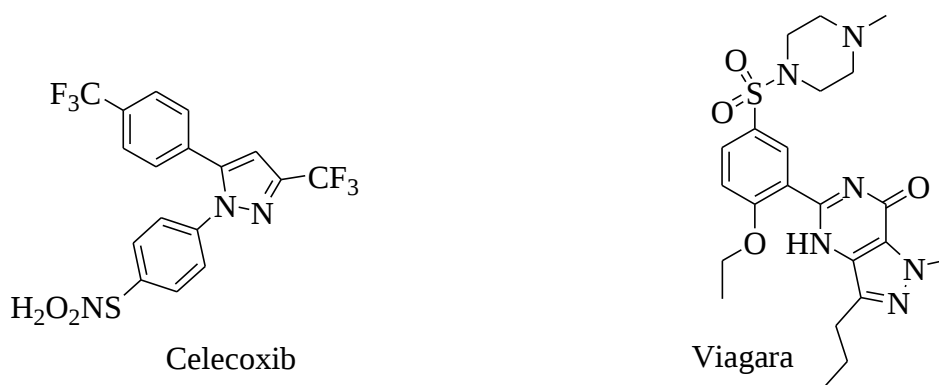
^۱ Hanefeld

^۲ Jung



طرح ۱-۷: سنتز ترکیبات ۳-آلکیل ۵-آریل پیرازول

پیرازول‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که نقش حیاتی در بسیاری از داروها و ترکیبات شیمیایی دارند [۸]، از این رو در سال‌های اخیر سنتز ترکیبات پیرازول مورد استقبال محققان قرار گرفته است. مشتقات گوناگون پیرازول اثرات بیولوژیکی فراوانی دارند. برای مثال به‌عنوان ضد باکتری، ضد ویروس [۹]، ضد هیستامین [۱۰]، ضد قارچ [۱۱]، ضد تب [۱۲]، ضد التهاب [۱۳] و ضد سرطان [۱۴] استفاده می‌شوند. واحد پیرازول هسته بسیاری از ترکیبات بیولوژیکی فعال را تشکیل می‌دهد از سویی هتروسیکل‌هایی که از طریق نیتروژن دارای اتصالاتی هستند، به دلیل کاربرد گسترده‌ی آن‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. بر اساس گزارش‌ها مشتقات ۵-آمینو-۴-سیانو پیرازول دارای خواص فراوانی هستند. همان‌طور که در شکل ۱-۳ مشاهده می‌شود، پیرازول به‌عنوان ساختار هسته پایه در بسیاری از داروها از جمله سلکوکسیب (داروی ضدالتهاب)، ویاگرا (داروی فشارخون) است [۱۵]، [۱۶].



شکل ۱-۲: ساختار تعدادی از داروها با هسته پیرازول

۱-۳-۲ شیمی ترکیبات پیران

پیران‌ها دسته‌ای از هتروسیکل‌های مهم هستند که در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی وجود دارند و فعالیت بیولوژیکی متفاوتی از خود نشان می‌دهند، پیران‌ها در موارد آرایشی، رنگ‌دانه‌ها و شیمی دارویی کاربرد زیادی دارند [۱۷].

پیران‌ها حلقه هتروسیکل شش عضوی بوده که پنج اتم کربن و یک اتم اکسیژن داشته و فرمول مولکولی آن C_5H_6O است. از نظر قرارگیری پیوندهای دوگانه، دو ایزومر برای این ترکیب به دست می‌آید؛ $2H$ -پیران (۳۱) ایزومری که کربن سیرشده در ساختار آن، در موقعیت ۲ قرار می‌گیرد، و $4H$ -پیران (۳۲) که این کربن در موقعیت ۴ است.



(۳۱)



(۳۲)

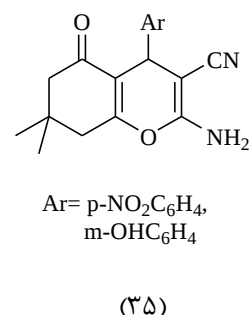
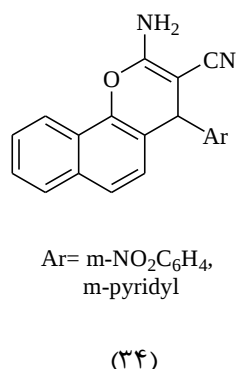
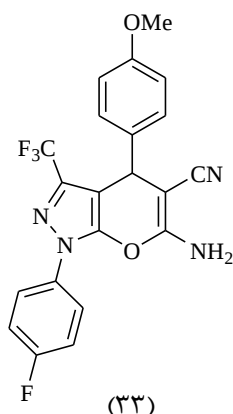
$4H$ -پیران و مشتقات آن، در فعالیت‌های بیولوژیکی و شیمی زیست-آلی نقش مهمی را ایفا کرده و به‌عنوان هسته‌ی اصلی مواد فتوکرومیک کاربرد فراوانی دارند [۱۸].

۲-آمینو- $4H$ -پیران‌ها از جمله مشتقات با ارزش $4H$ -پیران‌ها محسوب شده و در بسیاری از محصولات طبیعی یافت شده‌اند [۱۹]. این ترکیبات به علت خواص بیولوژیکی و دارویی مختلف از قبیل خاصیت ضد سرطانی (۳۳) [۲۰]، ضد رماتیسم (۳۴) [۲۱]، ضد میکروبی [۲۲]، ضد آلرژی [۲۳]، و ضد باکتری (۳۵) [۲۴] مورد توجه قرار گرفته‌اند. علاوه بر این ۲-آمینو- $4H$ -پیران‌ها به‌عنوان تقویت‌کننده‌ی حافظه برای درمان بیماری‌های عصبی مانند بیماری آلزایمر^۱ [۲۵]، هانتینگتون^۲ [۲۶]، سندروم داون [۲۷] و پارکینسون^۳ [۲۷] نیز به‌کاربرده می‌شوند.

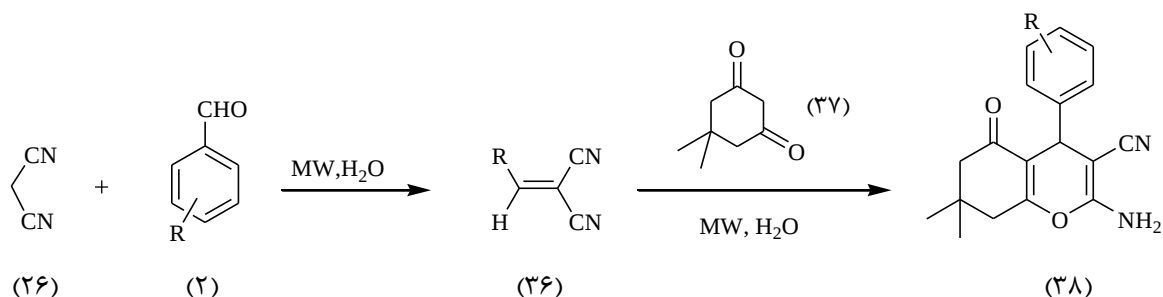
¹ Alzheimer

² huntington

³ Parkinson



در سال ۲۰۰۷ تعدادی از مشتقات ۲-آمینو-۴H-تتراهیدروبنزو[b]پیران (۳۸) به وسیله تابش ریزموج (MW)، در حلال آب و بدون استفاده از کاتالیزگر سنتز شده است [۲۸]. این سنتز به دو روش صورت گرفته است؛ در این روش‌ها ابتدا مخلوط آلدئید (۲) و مالونونیتریل (۲۶) در حلال آب در مجاورت تابش ریزموج قرار گرفته و آریلیدین (۳۶) تهیه شده است؛ سپس آریلیدین به محلول دایمدون (۳۷) و آب اضافه و در اثر افزایش مایکل در حضور تابش ریزموج محصول نهایی تشکیل شده است.

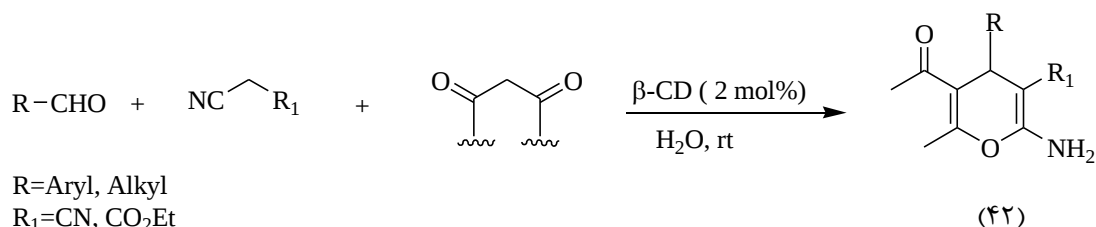


طرح ۱-۸: سنتز مشتقات ۲-آمینو-۳-سیانو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل(آکیل)-۵-اکسو-۴-ا،۷،۶،۵H-تتراهیدروبنزو[b]پیران به وسیله تابش ماکروویو و افزایش مایکل

از میان کاتالیزگرهای موجود در سنتز ترکیبات بیولوژیکی، استفاده از ابرمولکول‌هایی مانند سیکلودکسترین (CDs) به عنوان کاتالیزگر، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در سال ۲۰۱۵ یوفنگ^۱ و همکارانش توانستند با استفاده از β -سیکلودکسترین مشتقات تتراهیدرو-۴H-پیران (۳۹) را در شرایط ملایم

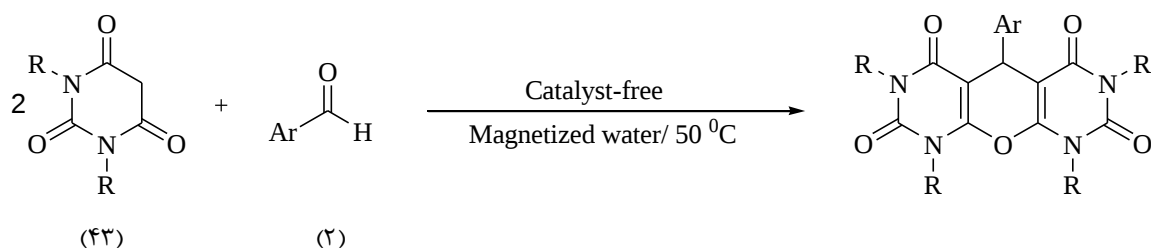
^۱ yufeng

حلال آب و دمای اتاق سنتز کنند (طرح ۹-۱) [۲۹]. از ویژگی‌های این کاتالیزگر می‌توان به قابل دسترس بودن آن، سمیت کم و افزایش انحلال پذیری مواد واکنش دهنده در آب به خاطر ساختار مخروطی شکل توخالی آن اشاره کرد.



طرح ۹-۱: سنتز مشتقات تتراهیدرو-۴H-پیران توسط ابرمولکول‌های سیکلودکستین

در سال ۲۰۱۷ باخرد و همکاران سنتز مشتقات مختلفی از دی اوراسیل پیران‌ها را با استفاده از شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس شده، طی واکنش دوجزئی و تک‌ظرفی با استفاده از شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس شده، با استفاده از واکنش دهنده‌های باربیتوریک اسید (۴۰) و بنزالدهیدهای مختلف در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد انجام دادند. از مزایای این روش بازده بالای واکنش، زمان کوتاه انجام واکنش حلال سبز و بدون استفاده از کاتالیزگر بوده است [۳۰].

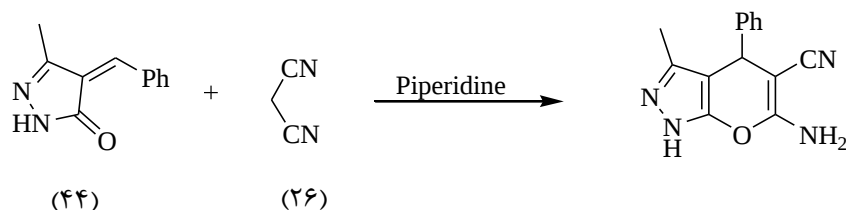


طرح ۱۰-۱: سنتز دی اوراسیل پیران‌ها در شرایط بدون کاتالیزگر در آب مغناطیس

۴-۱ پیرانوپیرازول‌ها

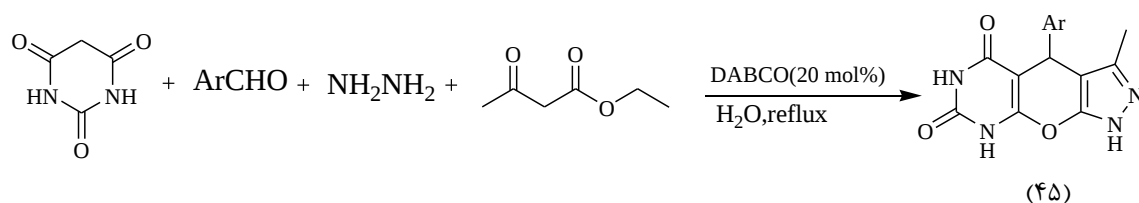
پیرانوپیرازول‌ها دارای فعالیت بیولوژیکی فراوانی از قبیل ضد میکروب، ضد قارچ، ضدالتهاب و ضد سرطان هستند و مصارف دارویی فراوان [۳۱].

سنتز این ترکیبات در سال ۱۹۸۳ از واکنش افزایشی ۴-آریلیدین-۳-متیل-۲H-پیرازولین-۵-ان (۴۱) به مالونیتریل (۲۶) در شرایط کاتالیزگر بازی مورد مطالعه قرار گرفته است.



طرح ۱-۱۱: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از کاتالیزگر پای پیریدین

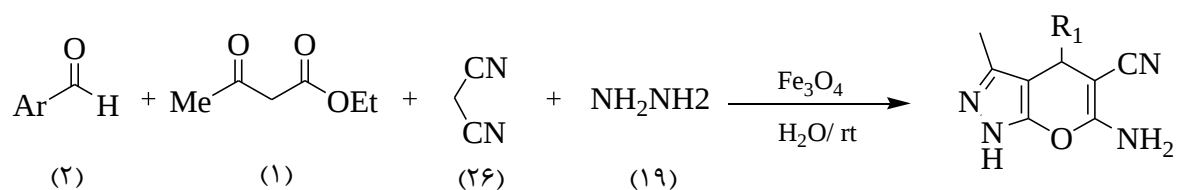
در سال ۲۰۱۴ هروی و همکارانش موفق شدند در یک واکنش چهار جزئی با استفاده از باز ۴،۱-دی آزابی سیکلو [۲-۲-۲] اکتان (DABCO)^۱ و در شرایط رفلکس در آب، فراورده‌های جدیدی از ۴-(آریل)-۳-متیل-۸،۶-دی هیدروپیرازولو [۵،۶:۴،۳] پیرانو [d-۲،۳] پیریمیدین ۷،۵- (۴H،۱H)-دی اون (۴۲) را تهیه کنند [۳۲].



طرح ۱-۱۲: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از باز DABCO

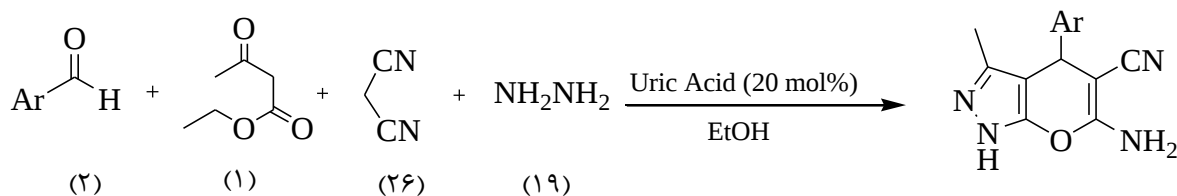
همچنین در سال ۲۰۱۴ با استفاده از نانوذرات مغناطیس آهن (Fe_3O_4) به عنوان یک کاتالیزگر ناهمگن مشتقاتی از پیرانوپیرازول ها از واکنش چهار جزئی مالونونیتریل (۲۶)، آلدئیدها (۲)، هیدرازین هیدرات (۱۹)، اتیل استواسات (۱) در آب و در دمای اتاق سنتز گردیده است. از مزایای این روش می توان به زمان کوتاه، واکنش با عملکرد بالا و اقتصادی بودن کاتالیزگر اشاره کرد [۳۳].

^۱ 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octane



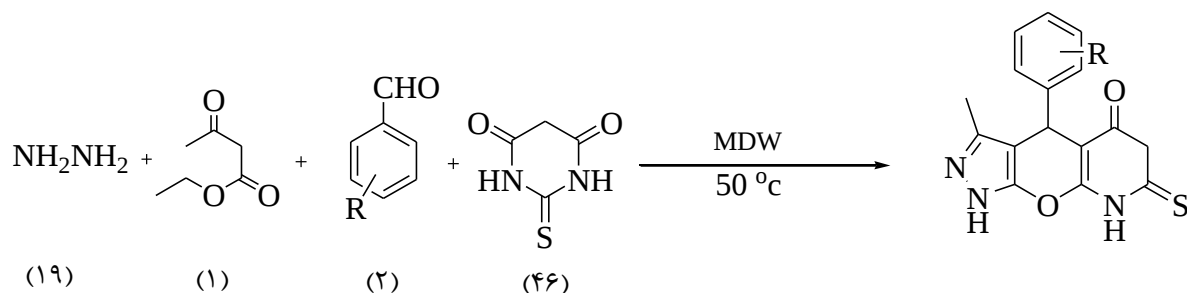
طرح ۱-۱۳: سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از نانو ذرات مغناطیس

در سال ۲۰۲۰ لشکری و همکاران سنتز مشتقات مختلف پیرانوپیرازول ها را با استفاده از معرف اوریک اسید از واکنش چهارجزئی، اتیل استواسات (۱)، هیدرازین (۱۹)، مالونونیتیل (۲۶) و بنزالدهیدهای (۲) مختلف انجام دادند. از مزایای این روش، شرایط کار ساده و خالص سازی بدون استفاده از ستون کروماتوگرافی، زمان کوتاه واکنش و بازده بالا برای این روش بوده است [۳۴].



طرح ۱-۱۴: سنتز پیرانوپیرازول ها با استفاده از معرف اوریک اسید

در سال ۲۰۱۷ باخرد و همکاران، سنتز مشتقات مختلفی از پیرازولون پیرانو پیریمیدین ها را با استفاده از واکنش چهارجزئی و به صورت تک ظرفی بدون استفاده از کاتالیزگر در حلال سبز آب مغناطیس شده، با استفاده از واکنش دهنده های اتیل استواسات (۱)، هیدرازین (۱۹)، آلدئیدهای آروماتیک و تیو باربیتوریک اسید (۴۳) انجام دادند. از مزایای این روش، استفاده نکردن از کاتالیزگر، تشکیل نشدن محصول جانبی، زمان کوتاه واکنش، بازده بالا و حلال سبز است [۳۵].



طرح ۱-۱۵: سنتز پیرانوپیرازولها با استفاده از واکنش چهارجزئی

۵-۱ 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 محیط زیست یکی از سبزترین حلالها است. با این حال، بسیاری از واکنشهای شیمیایی نمی توانند در حلال آب، بدون استفاده از کاتالیزگر انجام شوند. بررسیهای انجام شده نشان می دهند که با تغییر خواص فیزیکی آب از طریق مغناطیس کردن آن می توان از آن به عنوان حلالی جدید در واکنشهای آلی، حتی بدون استفاده از کاتالیزگر استفاده کرد. آب مغناطیس شده آبی است که از یک میدان مغناطیسی ساکن با قدرت معین عبور کرده و در نتیجه خواص فیزیکی آن تغییر کرده است.

در سال ۱۹۵۳ ورمیرن^۱ متوجه شد که اگر آب در میدان مغناطیس قرار گیرد خواص فیزیکی آن تغییر می کند [۳۶]. زمانی که آب تحت تأثیر میدان مغناطیسی قرار می گیرد، حتی اگر دانسیته ی شار مغناطیسی کم یا زمان انجام این عمل کوتاه باشد، تغییرات شگفتی از خود نشان می دهد [۳۷]. برخی از خواص آب از قبیل ضریب شکست، ممان دوقطبی الکتریکی، هدایت الکتریکی، گرمای ویژه، قدرت نفوذ، آنتالپی تبخیر، کشش سطحی، ویسکوزیته و چگالی در اثر مغناطیس شدن تغییر می کند (جدول ۱-۱) [۳۸].

^۱ Vermeiren

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

ردیف	خواص فیزیکی و شیمیایی	آب معمولی	آب مغناطیس شده
۱	ضریب شکست	۱/۳۳۶	۱/۳۳۴۶
۲	ممان دوقطبی الکتریکی (دبای)	۱/۸۵	$> ۱/۸۵$
۳	هدایت الکتریکی (s.m^{-1})	$۰/۵ \times ۱۰^{-۶}$	$۱/۰ \times ۱۰^{-۶}$
۴	قدرت نفوذ ($\text{m}^2.\text{s}^{-2}$)	$۴/۲۹۴ \times ۱۰^{-۸}$	$۸/۵۴ \times ۱۰^{-۱۲}$
۵	گرمای ویژه ($\text{cal/g}^{\circ}\text{C}$)	۱/۰۱۸	۰/۸۷۶
۶	آنتالپی تبخیر (Kj.mol^{-1})	$۵۰/۸۶ \pm ۰/۴۶$	$۶۸/۸۶ \pm ۰/۴۹$
۷	کشش سطحی (m N.m^{-1})	$۷۲/۲۷ \pm ۰/۳۷$	$۷۵/۵۰ \pm ۰/۲۳$
۸	اندازه متوسط خوشه در حجم (تعداد مولکول آب در هر خوشه)	۱۰-۱۳	۵-۶
۹	ویسکوزیته ($\mu \text{ Pa.s}$)	$۹۶۴/۴۲ \pm ۱/۱۹$	$۹۹۶/۶۳ \pm ۴/۴۲$
۱۰	چگالی (g.cm^{-3})	۰/۹۹۴	۱/۰۰۲

در سال ۲۰۰۸ پنگ^۱ و دنگ^۲ خواص الکترومغناطیس آب مغناطیس شده را اندازه گیری کردند [۳۹]. آن‌ها دریافتند که میدان مغناطیسی اعمال شده بر روی آب، ضریب شکست، ثابت دی‌الکتریک و هدایت الکتریکی آب را افزایش می‌دهد. با توجه به مکانیسم و تئوری مغناطیس آب که توسط پنگ پیشنهاد شد، خواص ماکروسکوپی آب مغناطیس شده ناشی از تغییرات در توزیع مولکول‌ها و اتم‌ها، جابجایی و قطبش مولکول‌ها و اتم‌ها، ممان دوقطبی و حرکت انتقالی و ارتعاشی مولکول‌ها است. همچنین آزمایش‌ها نشان می‌دهد که PH آب مغناطیسی کم‌تر از آب معمولی است و هرچه زمان اعمال میدان مغناطیسی بیشتر باشد PH اسیدی‌تر می‌شود.

^۱ Pang

^۲ Deng

بر اساس بررسی‌های انجام شده در طول چند سال گذشته، اعمال میدان مغناطیسی بر روی آب باعث تغییر در توزیع پیوند هیدروژنی و انرژی داخلی آن می‌شود. در آب مغناطیس شده پیوندهای هیدروژنی هم تقویت (تشکیل) [۴۰] و هم تضعیف (شکسته) [۴۱] می‌شوند.

یین^۱ و همکارانش نشان دادند که تضعیف پیوندهای هیدروژنی و نیروهای واندروالسی بین مولکول‌های آب مغناطیس شده منجر به تبخیر سریع‌تر آب می‌شود [۴۲]. 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 [۴۳]. آن‌ها به وجود یک رقابت در شبکه‌ی پیوندی 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 واکنش‌دهنده زیاد شده، واکنش‌پذیری و حلالیت بیشتر می‌شود و سرعت انجام واکنش بالا می‌رود.

دستگاه مغناطیس کننده آب شامل دو قطعه آهنربا با ابعاد $10 \times 4 \times 5$ سانتی‌متر است که به صورت موازی و به فاصله $1/5$ سانتی‌متر از هم قرار گرفته است. لوله آزمایش دارای آب مقطر در مرکز دو قطعه آهنربا (با قدرت $0/8$ تسلا) قرار داده شده است و به مدت زمان ۱۵ دقیقه تحت میدان تولید شده قرار گرفته و با همزن مکانیکی که به صورت مجزا در کنار دستگاه تعبیه شده است به صورت مداوم هم زده می‌شود (شکل ۱-۶)

^۱ Yin

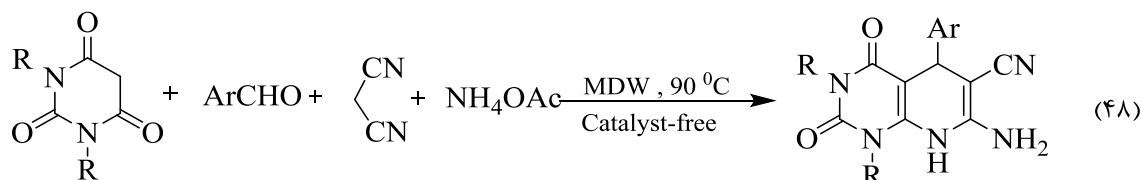
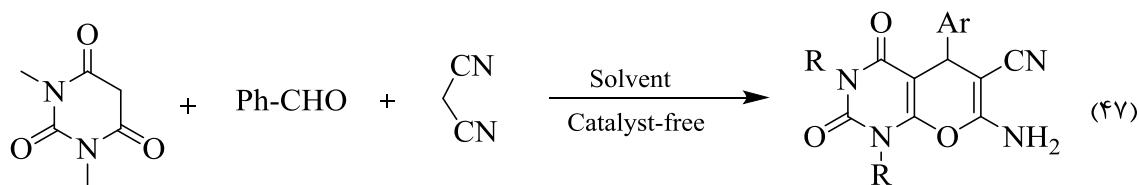
^۲ Toledo



شکل ۱-۷: دستگاه آب مغناطیس

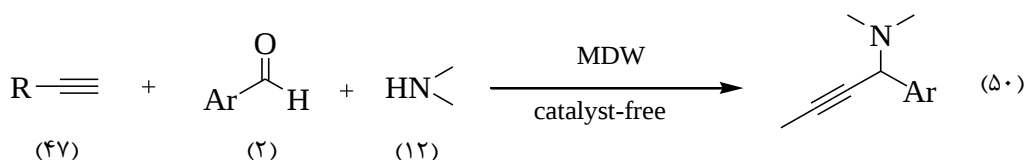
آزمایش‌ها نشان می‌دهند که وقتی فرآیند مغناطیس کردن آب متوقف می‌شود، اثر مغناطیسی آب بلافاصله از بین نمی‌رود و برای مدت‌زمان نسبتاً طولانی باقی می‌ماند. این پدیده با عنوان حافظه آب مغناطیس، شناخته شده است [۴۴]. با افزایش زمان اعمال میدان مغناطیسی، حافظه آب مغناطیس افزایش می‌یابد. در سال ۲۰۰۴ قلی زاده و همکاران، با استفاده از دستگاه مغناطیس کننده آب متوجه کاهش ثابت تشکیل کمپلکس ۱۸-کراون-۶ با فلز پتاسیم در آب شدند [۴۵]. 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.

در سال ۲۰۲۰ باخرد و همکاران سنتز سبزی را از مشتقات مختلف پیرانوپیریمیدین‌ها (۴۷) و پیریدو پیریمیدین‌ها (۴۸) از واکنش چند جزئی و تک ظرفی با استفاده از حلال آب مغناطیس شده و در شرایط بدون کاتالیزگر سنتز کردند. در این روش سنتزی جهت مقایسه تفاوت واکنش بین آب مغناطیس شده و آب مقطر با استفاده از طیف گیری ماورابنفش-مرئی روند پیشرفت واکنش مورد بررسی قرار گرفته است [۴۶]. ازجمله مزایای این روش نسبت به روش‌های قبل، استفاده از حلال سبز و سازگار با محیط زیست، زمان کوتاه واکنش، کم هزینه و مقرون بودن، یک فرآیند بدون کاتالیزگر و مواد افزودنی بوده است.



طرح ۱-۱۶: سنتز مشتقات مختلف پیرانو پیریمیدین‌ها (۴۴) و پیریدو پیریمیدین‌ها (۴۵) در حلال آب مغناطیس

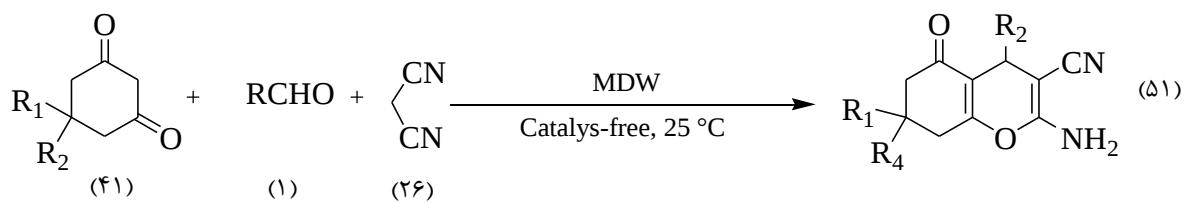
در سال ۲۰۱۸، باخرد و همکاران توانستند با استفاده از یک روش جدید و سبز، سنتز مشتقات مختلف و پرکاربرد و مهم پروپارژیل آمین‌ها (۴۶) را از واکنش سه‌جزئی و تک‌ظرف، با استفاده از آلکین‌ها (۴۷)، آلدئیدها (۲) و آمین‌های مختلف (۱۲) در شرایط بدون استفاده از کاتالیزگر و با استفاده از حلال سبز آب مغناطیس‌شده سنتز کنند. از مزایای این روش، بازده بالای فرآورده‌های سنتز شده، شرایط ملایم انجام واکنش و استفاده از حلال سبز و بی‌خطر برای انجام این روش گزارش شده است [۴۷].



طرح ۱-۱۷: سنتز پروپارژیل آمین‌ها در شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس

باخرد و همکاران در سال ۲۰۱۹، با استفاده از یک روش جدید و با استفاده از حلال سبز آب مغناطیس‌شده و بدون استفاده از کاتالیزگر توانستند مشتقات مختلفی از تتراهیدرو [b] بنزوپیران‌ها (۵۱) را در شرایط دمای محیط، طی انجام یک واکنش سه‌جزئی و تک‌ظرف و با استفاده از ترکیبات دایمدون (۳۷)، آلدئیدهای مختلف (۱) و ترکیب مالونونیتریل (۲۶) انجام دهند. از مزایای روش، بازده بالای فرآورده‌های سنتز

شده، انجام واکنش در شرایط ملایم، استفاده از حلال سبز، عدم تشکیل محصولات جانبی و استخراج ساده و راحت فرآورده‌ها گزارش شده است [۴۸].



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3$

طرح ۱-۱۸: سنتز تتراهیدرو[*b*] بنزوپیران‌ها در شرایط بدون کاتالیزگر در حلال آب مغناطیس

فصل دوم

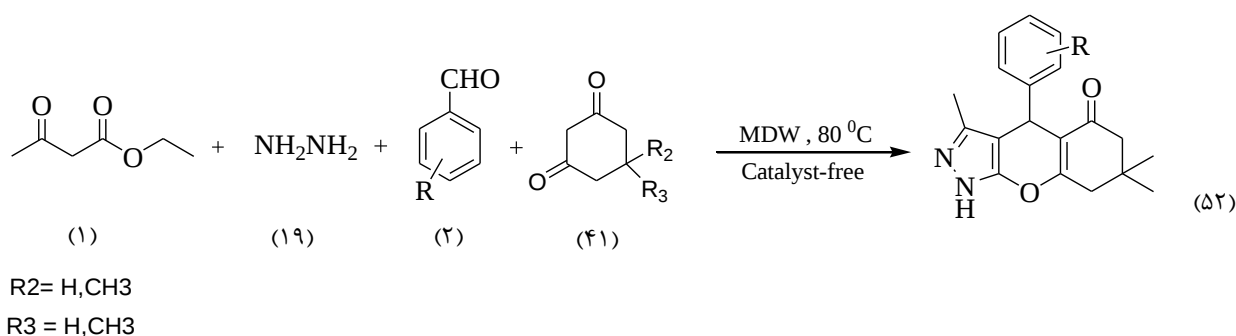
بحث و نتیجه گیری

۱-۲ بحث و نتیجه‌گیری

توسعه روش‌های نوین بر پایه سنتز ترکیبات هتروسیکل آلی به‌طور گسترده در سال‌های اخیر مورد توجه گروه بزرگی از محققین شیمی قرار گرفته است؛ سنتز انواعی از این ترکیبات همچنان به‌طور گسترده ادامه دارد. همچنین سنتز مشتقات پیرازول به‌عنوان دسته‌ی بزرگی از ترکیبات هتروسیکل با خواص دارویی فراوان به‌طور ویژه موضوع پژوهش گروه‌های تحقیقاتی بوده است. $4H$ -پیران‌ها گروه دیگری از ترکیبات هتروسیکل هستند که با توجه به ورود آن‌ها در صنایع داروسازی و استفاده پرکاربرد آن‌ها در صنایع پزشکی، سنتز بیولوژیکی این ترکیبات موضوع پژوهشی بسیاری از گروه‌های پژوهشی بوده است.

مشتقات دی‌هیدروکرومن پیرازول، دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل شش‌عضوی می‌باشد که دارای خواص بیولوژیکی متنوعی در صنایع دارویی می‌باشند.

با توجه به اهمیت موضوع در مورد پیران‌ها، در این پژوهش بر آن شدیم که مشتقات جدیدی از این ترکیبات را با روشی ساده، بدون کاتالیزگر و با استفاده از حلال سبز آب مغناطیس‌شده سنتز کنیم. در این روش مشتقات مختلفی از دی‌هیدروکرومن پیرازول‌ها (۵۲)، طی یک واکنش چند جزئی با استفاده از دایمدون یا سیکلوهگزامیدون (۳۷)، اتیل استواسات (۱)، هیدرازین (۱۹) و بنزالدهیدهای مختلف (۱) در حلال آب مغناطیس‌شده و در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد با بازده بالا سنتز شد.



طرح ۱-۲: سنتز مشتقات دی‌هیدروکرومن پیرازول

جدول ۱-۲: بهینه کردن نوع حلال، زمان واکنش و دما برای سنتز مشتقات جدید ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [۳،۲-c] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون (۵۳a)

ردیف	حلال	زمان واکنش (h)	دما (°C)	بهره (%)
۱	MeOH	۲	r.t	-
۲	MeOH	۲	reflux	۱۷
۳	EtOH	۲	r.t	۵
۴	EtOH	۲	reflux	۲۳
۵	DMF	۲	r.t	-
۶	DMF	۲	۱۵۰	۱۵
۷	CH ₃ CN	۲	r.t	-
۸	CH ₃ CN	۲	reflux	۱۲
۹	MDW	۲	r.t	۴۵
۱۰	MDW	۲	۸۰	۹۰

با توجه به جدول، شرایط بهینه برای سنتز ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [۳،۲-c] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون استفاده از ۳ میلی لیتر آب مقطر مغناطیس شده ۱۵ دقیقه ای در دمای ۸۰°C است. همان طور که در فصل ۱ اشاره شد، مغناطیس شدن آب باعث تغییر در خواص فیزیکی و شیمیایی آب شده و نقش کاتالیزگر را ایفا کرده است و موجب پیشرفت واکنش می شود. این واکنش در آب مقطر مغناطیس شده و در دمای اتاق از بازده بسیار پایینی برخوردار است. همان طور که در جدول (۱-۲) نشان داده شده است واکنش در آب مقطر مغناطیس شده و در دمای ۸۰°C بازده بسیار خوبی داشته است. همچنین حافظه آب مغناطیس شده بر روی واکنش مینا مورد بررسی قرار گرفت و باگذشت زمان خاصیت مغناطیسی آب مغناطیس شده کاهش یافته و بهره ی واکنش کم می شود. همچنین انجام واکنش در حلال های آلی همچون اتانول، متانول، CH₃CN، DMF در شرایط دمایی رفلکس و دمای محیط دارای بهره کمی می باشد. با توجه به

این نتایج، در ادامه برای یافتن بهترین شرایط انجام واکنش، واکنش در دماهای متفاوت و در بازه زمانی مختلف مورد بررسی قرار گرفت. و در نهایت واکنش در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد در مدت زمان ۲ ساعت با بهره ۹۰ درصد به عنوان شرایط بهینه انتخاب شد.

در شرایط بهینه دوم، سنتز ترکیبات پیرانوپیرازول با استفاده از کاتالیزگرهای مختلف از اسیدهای لوئیس و اسیدها گزارش شده است. همان طور که در جدول ۲-۲ مشاهده می کنید، بررسی شرایط بهینه با استفاده از کاتالیزگرهای مختلف برای سنتز پیرانوپیرازول ها بر اساس واکنش مبنای زیر گزارش داده شده است.

همان طور که در جدول (۲-۲) مشاهده می شود، واکنش در حضور کاتالیزگر p -تولون سولفونیک اسید (PTSA)، در زمان کوتاه بهره بالاتری نسبت به دیگر کاتالیزگرها دارد. بررسی این دو روش نشان می دهد که آب مقطر مغناطیس شده دارای اثرات فوق العاده ای در سنتز ترکیبات هتروسیکل است. به گونه ای که حذف کاتالیزگر تأثیری در کاهش بهره نداشته است. شرایط بدون کاتالیزگر و در آب مغناطیس شده بازمان طولانی تر به عنوان بهینه در نظر گرفته می شود. شرایط بدون کاتالیزگر موجب سهولت انجام واکنش در محیط آبی و سادگی مراحل خالص سازی ترکیبات شده است و دیگر نیازی به روش هایی برای جداسازی کاتالیزگر نداریم. علاوه بر این، این روش صرفه اقتصادی دارد و همچنین سازگار با محیط زیست است. در نتیجه الویت برای سنتز این مشتقات استفاده از شرایط بدون کاتالیزگر و در آب مقطر مغناطیس شده است.

جدول ۲-۲: بهره واکنش در آب مقطر مغناطیس شده و انواع کاتالیزورها برای سنتز پیرانوپیرازولها

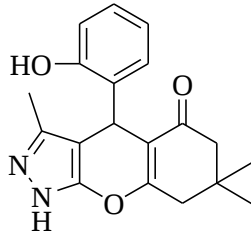
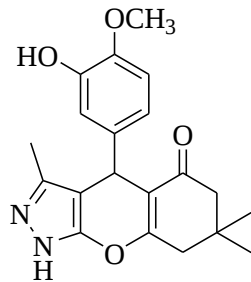
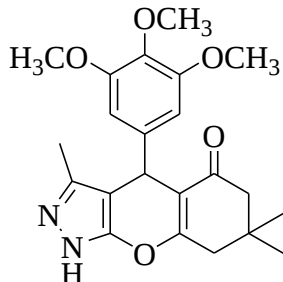
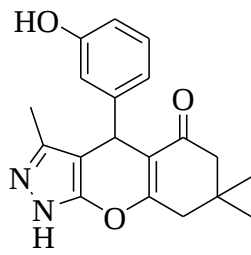
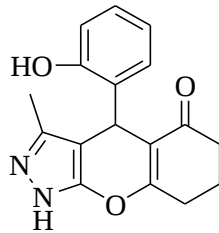
ردیف	حلال	کاتالیزگر	زمان (دقیقه)	بهره (%)
۱	MDW	–	۱۲۰	۹۰
۲	H ₂ O	PTSA	۴۵	۹۰
۳	H ₂ O	CuCl ₂	۴۵	۵۰
۴	H ₂ O	MnO ₂	۶۰	۴۰
۵	H ₂ O	CuSO ₄	۴۵	۷۷
۶	H ₂ O	Zinc Acetate	۴۵	۷۰
۷	H ₂ O	CuO	۴۵	۴۶
۸	H ₂ O	MnCl ₂	۴۵	۵۸
۹	H ₂ O	SnCl ₂	۴۵	۵۰
۱۰	H ₂ O	SbCl ₃	۴۵	۸۰
۱۱	H ₂ O	ZnO	۶۰	۶۴

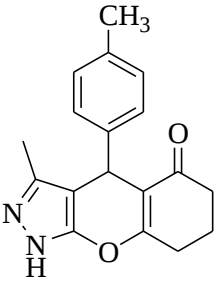
در ادامه با استفاده از شرایط بهینه، مشتقات مختلفی از ۸،۷-دی‌هیدرو-۷،۷،۳-تری‌متیل-۴-فنیل

کرومن [۳،۲-c]پیرازول-۵(۶H،۴H،۱H)-ون سنتز گردید. در جدول (۲-۳) زمان واکنش، بهره واکنش و

نقطه ذوب هریک از مشتقات گزارش شده است.

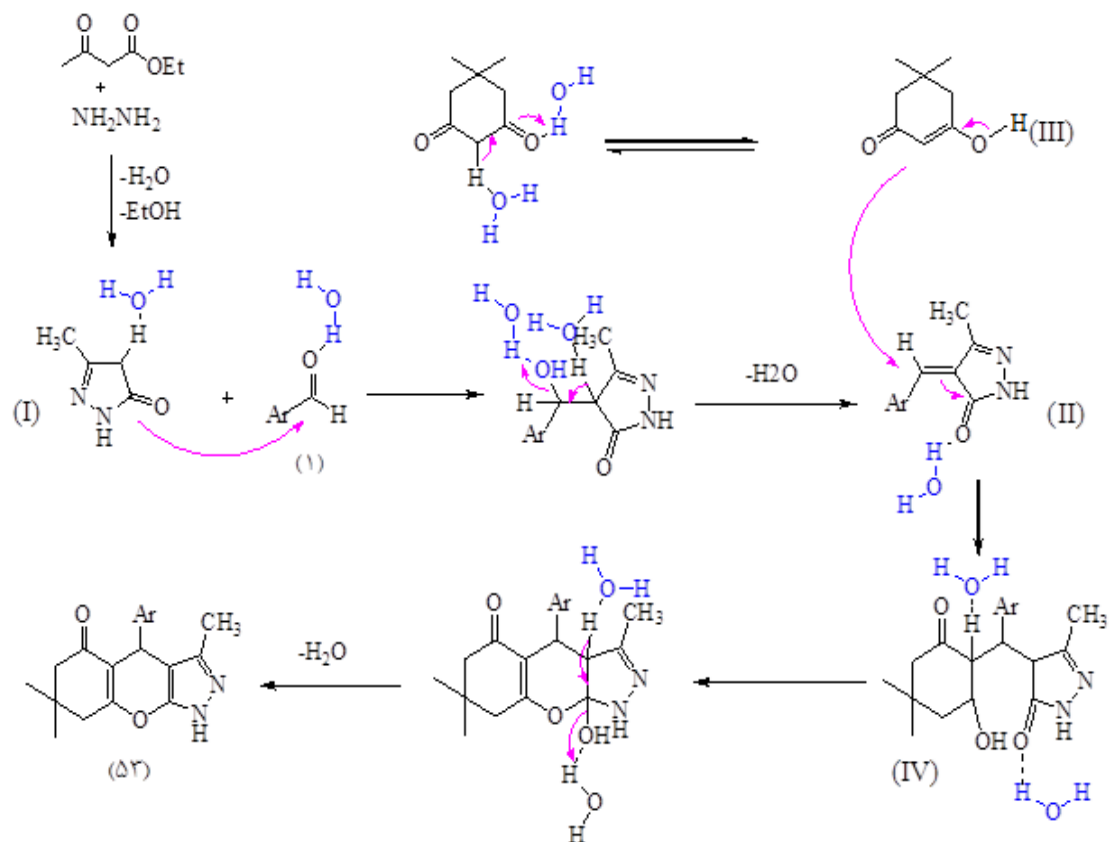
جدول ۲-۳: نقطه ذوب، زمان و بهره واکنش سنتز مختلف ترکیب (۵۳)

ترکیب	ساختار	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)
۵۲a		۱۲۰	۹۰	۱۹۴-۱۹۶	-
۵۲b		۴۵	۸۷	۱۲۰-۱۲۲	-
۵۲c		۶۰	۹۰	۱۱۶-۱۱۸	-
۵۲d		۴۵	۹۳	۱۱۰-۱۱۲	-
۵۲e		۶۰	۸۵	۲۳۸-۲۴۰	-

-	۱۹۴-۱۹۶	۸۰	۶۰		۵۲f
---	---------	----	----	---	-----

۳-۲ مکانیسم پیشنهادی

مکانیسم پیشنهادی از سه بخش تشکیل شده است. در بخش اول از تراکم هیدرازین هیدرات (۱۹) با اتیل استواسات (۱)، پیرازولون (I) تشکیل می‌شود. در بخش دوم از تراکم نووناگل پیرازولون (I) با بنزالدهید (۲) در حضور آب مغناطیس حد واسط (II) تشکیل می‌گردد. سپس در مجاورت آب مغناطیس که نقش کاتالیزگری دارد، فرم انولی دایمدون (III) تشکیل می‌شود و از طریق واکنش افزایش مایکل ترکیب دایمدون (III) به واسطه (II) حد واسط (IV) سنتز می‌شود. در طی واکنش درون مولکولی پس از حمله نوکلئوفیلی اتم اکسیژن به گروه کربونیل، در ابتدا حلقه‌زایی صورت می‌گیرد و سپس در ادامه با حذف مولکول آب فراورده (۵۳) سنتز می‌گردد.



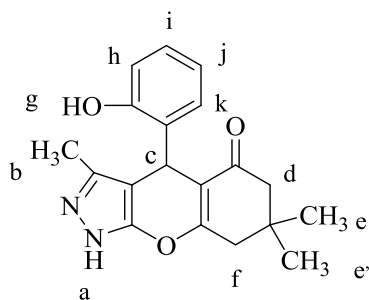
طرح ۴-۲: مکانیسم سنتز ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون

۴-۲ شواهد طیفی مشتقات ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل

کرومن [c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون

۴-۲ ۱-۸،۷-دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-

۵-(۶H،۴H،۱H)-اون

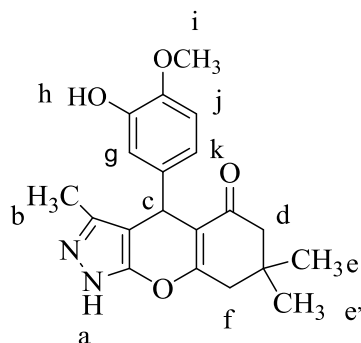


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل موقعیت e به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ناحیه ۱/۰ ppm و گروه e' به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ناحیه ۱/۰۷ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های دو گروه CH_2 (d و f) با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت پیک یکتایی در ناحیه ۲/۲۸ و ۲/۳۸ ppm و پروتون‌های گروه CH_3 روی حلقه پیرازول در موقعیت b، با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ۲/۰۷ ppm ظاهر می‌شود. پروتون گروه OH موقعیت g به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۳/۳۵ واقع شده است. همچنین پروتون گروه CH موقعیت c، روی حلقه پیران با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه ۵/۰۷ به صورت یکتایی مشاهده می‌گردد. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت چهار دسته پیک به صورت زیر مشاهده می‌شود؛ پروتون موقعیت k به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۰۹ ppm، پروتون‌های موقعیت (j و i) با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت سه تایی در ۶/۹۸ ppm، پروتون‌های موقعیت h، با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ۷/۱۴ ppm دیده می‌شود. در انتها پروتون‌های موقعیت a با سطح زیر پیک یک پروتون در ۱۰/۴۲ مشاهده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ناحیه ۲۶/۶۷، ۲۷/۸۴، ۲۸/۱۵، ۲۹/۶۶، ۳۲/۰، ۴۳/۴۵، ۵۰/۹۰ ppm و پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکنی در ۱۱۱/۲۴، ۱۱۵/۷۸، ۱۲۴/۶۴، ۱۲۶/۰۹، ۱۲۷/۳۲ ppm مشاهده می‌شوند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک ۱۲۸/۸۷، ۱۲۹/۷۸، ۱۳۹/۴۱، ۱۵۰/۱۱، ۱۶۵/۲۰، ۱۷۰/۱۹ ppm پیک‌های مربوط به کربن گروه کربونیل در ۱۹۶/۲۴ ppm ظاهر شده است. در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، گروه اتری در ناحیه 1162 cm^{-1} ، پیوندهای دوگانه $\text{C}=\text{C}$ در ناحیه 1587 cm^{-1} – 1485 cm^{-1} ، گروه کربونیل کتون در ناحیه 1641 cm^{-1} ظاهر شده‌اند. همچنین نوارهای مربوط به پیوندهای $\text{C}-\text{H}$ آلیفاتیک در ناحیه 2800 cm^{-1} – 3000 cm^{-1} و نوارهای مربوط به پیوندهای $\text{C}-\text{H}$ آروماتیک در 3075 cm^{-1} مشاهده می‌شود.

۲-۴-۲ ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی-۴-متوکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن

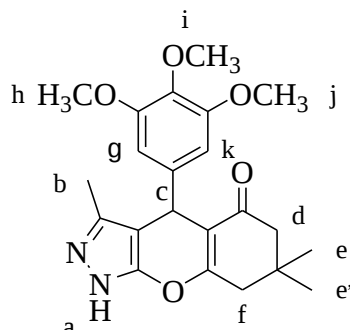
[c-۳،۲] پیرازول (۶H،۴H،۱H)-۵-اون



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل موقعیت e به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ناحیه ppm ۱/۰۰ و گروه e' به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ناحیه ppm ۱/۰۷ مشاهده می‌گردد. پروتون‌های دو گروه CH_2 (f و d) با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت پیک یکتایی در ناحیه ppm ۲/۲۷ و پروتون‌های گروه CH_3 روی حلقه پیرازول در موقعیت b، با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ppm ۲/۳۳ ظاهر می‌شود. همچنین پروتون گروه CH موقعیت c، روی حلقه پیران با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه ppm ۵/۸۰ به صورت یکتایی مشاهده می‌گردد. در ادامه پروتون گروه OH موقعیت h، به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۴/۲۰ و پروتون‌های گروه متوکسی موقعیت i، به صورت یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون در ناحیه ppm ۳/۷۳ واقع شده است. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت سه دسته پیک به صورت زیر مشاهده می‌شود؛ پروتون موقعیت g، به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه ppm ۶/۷۰، پروتون‌های موقعیت j، با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ناحیه ppm ۶/۷۵، پروتون‌های موقعیت k، با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ناحیه ppm ۶/۳۸ دیده می‌شود. در انتها پروتون‌های موقعیت a با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۶۸ مشاهده می‌شود.

۳-۴-۲ ۸،۷-دی‌هیدرو-۴-(۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری‌متیل کرومن [۳،۲]-

c [پیرازول-۵(۱H،۴H،۶H)-اون

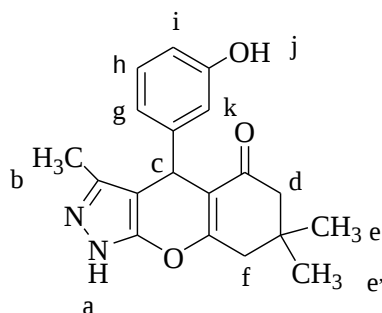


در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل موقعیت e به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ناحیه ۱/۰۵ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های دو گروه CH_2 (f و d) با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت پیک یکتایی در ناحیه ۲/۱۵ ppm و پروتون‌های گروه CH_3 روی حلقه پیرازول در موقعیت b، با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ۲/۲۵ ppm ظاهر می‌شود. همچنین پروتون گروه CH موقعیت c، روی حلقه پیران با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه ۵/۴۹ ppm به صورت یکتایی مشاهده می‌گردد. در ادامه پروتون گروه OCH_3 موقعیت i، h، j به صورت یکتایی با سطح زیر پیک نه پروتون در ۳/۶۳ و ۳/۶۴ واقع شده است. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک دو در ناحیه ۶/۳۶ دیده می‌شود. در انتها پروتون‌های موقعیت a با سطح زیر پیک یک پروتون در ۱۱/۹۲ مشاهده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ پیک مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ناحیه ۱۰/۶۵، ۱۵/۱۴، ۲۰/۸۴، ۲۷/۱۳، ۲۸/۵۱، ۳۰/۷۲، ۳۱/۳۷، ۵۶/۰۴، ۵۷/۶۱، ۶۰/۳۷ و پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکنی در ۱۰۴/۸۹، ۱۱۷/۰۲، ۱۱۹/۳۶، ۱۳۵/۷۳، ۱۳۸/۵۰ مشاهده می‌شوند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۴۱/۹۷، ۱۵۲/۷۰، ۱۵۷/۳۱، ۱۶۴/۱۹، ۱۷۰/۲۸، ۱۸۱/۴۹ و پیک‌های مربوط به کربن گروه کربونیل در ۱۹۸/۶۰ ppm ظاهر شده است.

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، گروه‌های اتری در ناحیه 1132 cm^{-1} و 1161 cm^{-1} ، پیوندهای C=C در ناحیه $1413-1529\text{ cm}^{-1}$ ، گروه کتون در ناحیه 1595 cm^{-1} ظاهر شده‌اند. همچنین نوارهای مربوط به پیوندهای C-H آلیفاتیک در ناحیه $2800-3000\text{ cm}^{-1}$ مشاهده می‌شود و در انتها گروه NH نیز در 3508 cm^{-1} مشاهده شده است.

۴-۴-۲ ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی فنیل)-۷،۷-تری متیل کرومن [۲،۳-c]پیرازول-۵H (۶H، ۴H، ۱H)-اون



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل موقعیت e و e' به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در $1/05\text{ ppm}$ مشاهده می‌گردد. پروتون‌های دو گروه CH_2 (d و f) با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت پیک یکتایی در $2/32\text{ ppm}$ و پروتون‌های گروه CH_3 روی حلقه پیرازول در موقعیت b، با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در $2/52\text{ ppm}$ ظاهر می‌شود. همچنین پروتون گروه CH موقعیت c، روی حلقه پیران با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه $5/78\text{ ppm}$ به صورت یکتایی مشاهده می‌گردد. در ادامه پروتون گروه OH موقعیت h به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در $4/18\text{ ppm}$ واقع شده است. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت چهار دسته پیک به صورت زیر مشاهده می‌شود؛ پروتون موقعیت k به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در $6/76\text{ ppm}$ ، پروتون‌های موقعیت i با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در $6/65\text{ ppm}$ ، پروتون‌های موقعیت h، با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در $6/48\text{ ppm}$ و پروتون‌های موقعیت

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ پیک مربوط به کربن‌های آلifatیک در ناحیه ۲۷/۱، ۲۸/۳، ۳۰/۷، ۳۱/۵، ۳۱/۷، ۴۷/۰، ۵۶/۱ ppm. پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکنی در ۱۰۱/۴۲، ۱۱۰/۵۴، ۱۱۴/۸۹، ۱۱۵/۲۹، ۱۱۷/۴۵ ppm مشاهده می‌شوند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک ۱۳۳/۶۳، ۱۳۷/۵۵، ۱۴۵/۷۱، ۱۴۵/۸۹ ppm. پیک‌های مربوط به کربن گروه کربونیل در ۱۹۵/۶ ppm ظاهر شده است.

The chemical structure of 6-methyl-2-phenyl-2H-chromene is shown with the following atom labels: 'a' is the nitrogen atom at position 1; 'b' is the methyl group at position 6; 'c' is the carbon at position 2; 'd' is the carbonyl oxygen at position 4; 'e' is the carbon at position 5; 'f' is the carbon at position 3; 'g' is the hydroxyl group at position 7; 'h' is the carbon at position 7; 'i' is the carbon at position 8; 'j' is the carbon at position 9; 'k' is the carbonyl oxygen at position 10.

۳۴

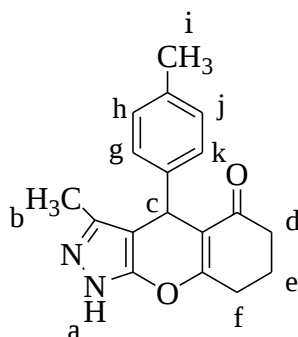
دسته پیک به صورت زیر مشاهده می شود؛ پروتون موقعیت k به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۹۴ ppm، پروتون های موقعیت h با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ۶/۰۹ ppm پروتون- های موقعیت j، با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در ۷/۰۹ ppm و پروتون های موقعیت i با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در ۷/۱۳ ppm دیده می شود. در انتها پروتون های موقعیت a با سطح زیر پیک یک پروتون در ۱۰/۴۸ مشاهده می شود.

در طیف ^{13}C NMR پیک مربوط به کربن های آلفاتیک در ناحیه ۲۰/۷۶، ۲۰/۸۷، ۲۵/۸۲، ۲۷/۷۳، ۳۶/۸۰ ppm، پیک های مربوط به کربن های آلکنی در ۱۱۲/۴۴، ۱۱۵/۷۰، ۱۱۹/۹۵، ۱۲۴/۷۲، ۱۲۶/۲۰ ppm مشاهده می شوند. پیک های مربوط به کربن های آروماتیک ۱۲۷/۳۲، ۱۲۸/۸۹، ۱۵۰/۰۵، ۱۶۷/۰۸، ۱۷۲/۱۱، ۱۹۵/۸۶ ppm و پیک های مربوط به کربن گروه کربونیل در ۱۹۶/۴۷ ppm ظاهر شده است.

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، پیوندهای C=C در ناحیه $1485-1554\text{ cm}^{-1}$ ، گروه کربونیل کتون در ناحیه 1645 cm^{-1} ظاهر شده اند. همچنین نوارهای مربوط به پیوندهای C-H آلفاتیک در ناحیه $2800-3000\text{ cm}^{-1}$ و نوارهای مربوط به پیوندهای C-H آروماتیک در 3075 cm^{-1} مشاهده می شود.

۲-۴-۶-۸،۷-دی هیدرو-۴-(۴-متیل فنیل)-۳-تری متیل کرومن [۲،۳-C-پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)]-

اون



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون های گروه CH_2

در موقعیت e به صورت پیک پنج تایی در ناحیه ppm ۱/۸۲ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون های گروه CH₂ در موقعیت f با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت پیک دوتایی در ppm ۲/۳۸ و پروتون های گروه CH₂ در موقعیت d با سطح زیر پیک دو پروتون در ناحیه ppm ۲/۴۴ به صورت پیک دوتایی ظاهر می شود. پروتون های گروه CH₃ روی حلقه پیرازول در موقعیت b، با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ppm ۲/۹۸ ظاهر می شود. همچنین پروتون گروه CH موقعیت c، روی حلقه پیران با سطح زیر پیک یک پروتون در ناحیه ppm ۵/۷۲۶ به صورت یکتایی مشاهده می گردد. در ادامه پروتون گروه CH₃ موقعیت i به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۴/۲۸ واقع شده است. همچنین پروتون های حلقه آروماتیک به صورت چهار دسته پیک به صورت زیر مشاهده می شود؛ پروتون موقعیت k به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۶/۸۶۴، پروتون های موقعیت g با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ppm ۶/۹۶۶، پروتون های موقعیت j، با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ppm ۷/۰۳۹ و پروتون های موقعیت h با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه تایی در ppm ۷/۰۹۸ دیده می شود. در انتها پروتون های موقعیت a با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۹/۹۷۵ مشاهده می شود.

در طیف ¹³CNMR پیک مربوط به کربن های آلیفاتیک در ناحیه ppm ۲۰/۱۹۵، ۲۱/۰۲۶، ۳۲/۳۷، ۳۵/۳۹، ۳۷/۱۲، ۶۰/۵۲ ppm، پیک های مربوط به کربن های آلکنی در ppm ۱۰۰/۴۵، ۱۱۶/۳۸، ۱۲۸/۰۷، ۱۲۸/۳۴، ۱۲۸/۴۵ ppm مشاهده می شوند. پیک های مربوط به کربن های آروماتیک ۱۲۸/۷۲، ۱۳۴/۴۱، ۱۴۲/۵۹، ۱۶۷/۶۶، ۱۶۹/۴۵، ۱۸۹/۸۶ ppm و پیک های مربوط به کربن گروه کربونیل در ppm ۱۹۵/۸۳ ظاهر شده است.

۵-۲ نتیجه گیری

مطالعه متون علمی شیمی نشان می دهد که به دلیل تنوع خواص بیولوژیکی و دارویی پیرانوپیرازول ها، تحقیقات وسیعی بر روی آن ها انجام شده و در حال حاضر پژوهشگران شیمی در زمینه سنتز این ترکیبات در حال پژوهش می باشند. بهترین روش برای سنتز این ترکیبات، استفاده از واکنش های چند جزئی تک ظرف

است، که در این پژوهش به کار گرفته شد. در این تحقیق مشتقات مختلف و جدیدی از ترکیبات ۸،۷-دی‌هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی‌فیل) -۷،۳-تری‌متیل‌کرومن [c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون و دی-هیدرو-۴-(۴-متیل‌فیل) -۳-تری‌متیل‌کرومن [c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون با استفاده از مواد قابل‌دسترس، در حضور آب مغناطیس، طی واکنش‌های چند جزئی تک ظرفی تهیه گردید. از ویژگی‌های واکنش در آب مغناطیس، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

✓ استفاده از حلال آب به‌عنوان یک حلال سبز و سازگار با محیط‌زیست

✓ تک ظرف بودن واکنش

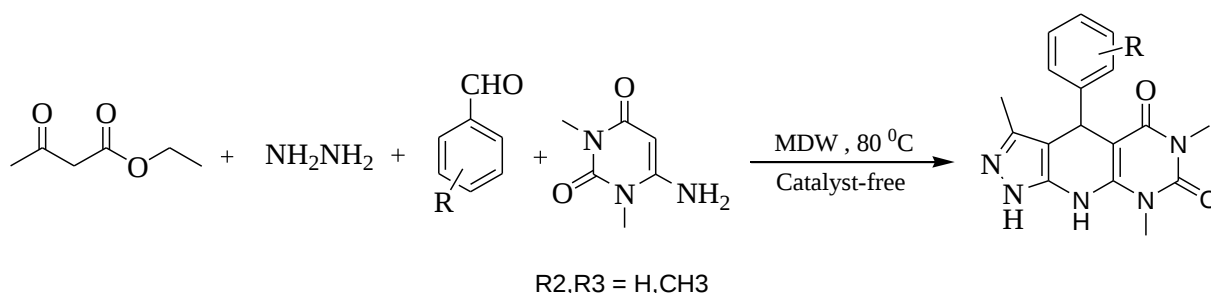
✓ عدم استفاده از کاتالیزگر

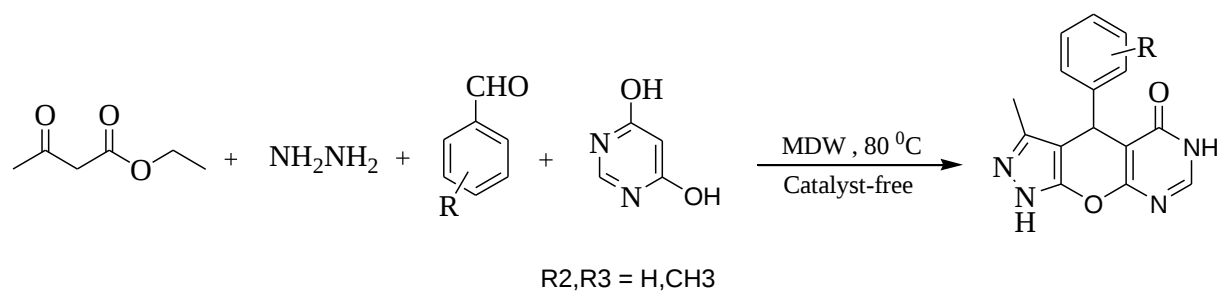
۲-۶ آینده‌نگری

از آب مغناطیس‌شده در سنتز سایر واکنش‌های چند جزئی مانند سنتز مشتقات مختلف پیرانوپیرازول و پیریدوپیرازول نیز استفاده شود:

۱- سنتز مشتقات پیرانوپیرازول

۲- سنتز مشتقات پیریدوپیرازول





فصل سوم

بخش تجربی

۳-۱ تکنیک‌های عمومی

۳-۱-۱ مواد اولیه

مواد اولیه‌ی شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. حلال‌ها از برخی شرکت‌های داخلی تهیه شده‌اند. پیشرفت واکنش‌ها توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل ۶۰ کنترل شد و ترکیبات با تابش‌دهی نور فرابنفش (UV) با طول موج‌های ۲۵۴ nm – ۳۶۶ nm مشاهده شدند. فرآورده‌های واکنش به وسیله روش‌های صاف کردن، متبلور کردن و نیز ستون کروماتوگرافی جداسازی و خالص‌سازی شدند.

۳-۱-۲ دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ¹H NMR با میدان ۳۰۰ MHz و ¹³C NMR با میدان ۷۵ MHz به وسیله‌ی بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده بوعلی سینا مشهد انجام شده است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (S)، دوتایی (d)، سه تایی (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 صنعتی شاهرود انجام شده است. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقطه ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است. همچنین آب دو بار تقطیر بدون یون با سیستم Millipore Q-Plus 185 توسط دستگاه مغناطیس کننده‌ی خریداری شده مغناطیس گردید. این دستگاه دارای دو قطعه آهنربا با ابعاد ۳۰×۲۰ است، و میدان مغناطیسی به قدرت ۰/۸ تسلا را ایجاد می‌کند.

^۱ Across

^۲ Fluka

^۳ Merck

۲-۳ تهیه آب مغناطیس شده

حدود ۳ میلی لیتر آب مقطر را در لوله آزمایش ریخته و به مدت ۱۵ دقیقه در مرکز دستگاه آب مغناطیس بین دو آهنربا قرار داده و همزن مغناطیسی را در لوله آزمایش قرار داده و روشن می گردد.

۳-۳ سنتز مشتقات ۸،۷-دی هیدرو-۷،۷،۳-تری متیل-۴-فنیل کرومن

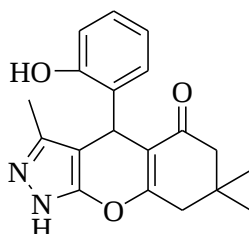
[c-۳،۲] پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون در آب مغناطیس

در یک بالن مخلوطی از هیدرازین هیدرات (۱mmol) و اتیل استواسات (۱mmol) به ۳ میلی لیتر آب مغناطیس شده اضافه شد. سپس آلدئید آروماتیک (۱mmol) و دایمدون (۱mmol) اضافه گردید و در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد و پیشرفت واکنش با TLC بررسی گردید. در پایان واکنش رسوب به دست آمده در اتانول متبلور گردید.

نقطه ذوب، بهره ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده ی جدید به صورت زیر است:

۵۳a: ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-

۵-(۶H،۴H،۱H)-اون

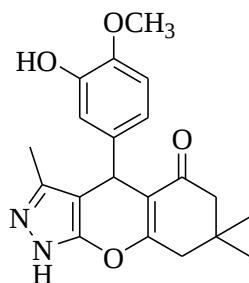


white powder solid (90% yield): mp, 194-196 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.9 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 2H, CH₂), 3.35 (s, 1H, OH), 5.07 (s, 1H, CH), 6.98 (t, J=4.3 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, J = 2.7 Hz 1H,

ArH), 10.42 (s, 1H, NH) ppm; ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 26.67, 27.84, 28.15, 29.66, 32.09, 43.45, 50.90, 111.24, 115.78, 124.64, 126.09, 127.32, 128.87, 129.78, 139.41, 150.11, 165.20, 150.1, 170.19 ppm; IR (KBr): 1153, 1192, 1485, 1587, 1641, 2800, 3000, 3300 cm^{-1} .

۵۳b: ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی-۴-متوکسی فیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [۳،۲-

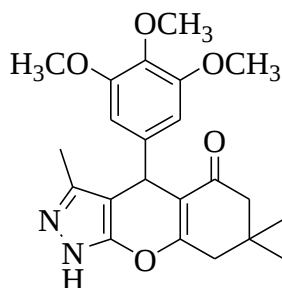
c]پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون



white powder solid (87% yield): mp, 122-124 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.0 (s, 3H, CH_3), δ 1.07 (s, 3H, CH_3), δ 2.278 (s, 4H, 2 CH_2), δ 2.33 (s, 3H, CH_3), δ 3.73 (s, 3H, OCH_3), δ 4.20 (s, 1H, OH), δ 5.8 (s, 1H, CH), δ 6.42 (d, $J = 18$ 1H, CH), δ 6.7 (s, 1H, CH), δ 6.76 (d, $J = 6$ 3H, CH), δ 8.68 (s, 1H, NH) ppm.

۵۳c: ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۳،۴،۵-تری متوکسی فیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [۳،۲-

c]پیرازول-۵-(۶H،۴H،۱H)-اون



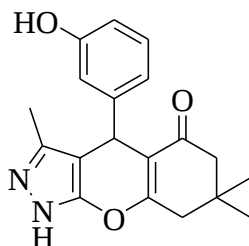
white powder solid (87% yield): mp, 118-120 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 6H,

CH₃), 2.15 (s, 4H, 2CH₂), 2.25(s, 1H, CH₃), 3.64 (s, 9H, CH₃), δ 5.49 (s, 1H, CH), 6.36 (s, 2H, ArH), 11.923 (s, 1H, NH) ppm; C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 10.65, 15.14, 20.84, 27.13, 28.51, 30.72, 31.37, 56.04, 57.61, 60.37, 104.89, 117.02, 119.36, 135.73, 138.50, 141.97, 152.70, 157.31, 164.19, 170.28, 181.49, 198.60 ppm.

IR (KBr): 1132, 1161 (CO), 1413-1529 (C=C), 1595 (C=O), 2800-3000, 3000-3300 cm⁻¹.

d⁵: ۷،۸-دی هیدرو-۴-(۳-هیدروکسی فیل)-۷،۷،۳-تری متیل کرومن [۲،۳-c]پیرازول-

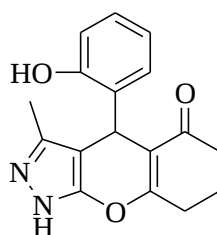
۵(۱H، ۴H، ۶H)-اون



white powder solid (84% yield): mp, 110-112 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 6H, 2CH₃), 2.32 (s, 4H, 2CH₂), 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.18 (s, 1H, OH), 5.78 (s, 1H, CH), 6.48 (t, *J*=2.8 Hz, 1H, ArH), 6.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.76 (s, 1H, ArH), 6.85 (d, *J* = 1.5 Hz 1H, ArH), 8.682 (s, 1H, NH) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 27.133, 28.307, 30.725, 31.558, 31.741, 47.021, 56.10, 101.42, 110.56, 114.89, 115.29, 117.45, 133.63, 137.55, 145.7, 145.89, 146.42, 165.36, 187.70, 196.67 ppm.

۵۳e: ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۲-هیدروکسی فنیل)-۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-

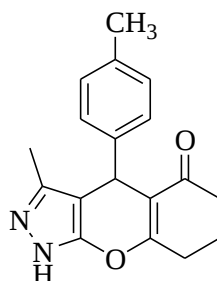
۵(۶H،۴H،۱H)-اون



white powder solid (82% yield): mp, 238-240 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.76 (m, 2H, CH₂), 1.83 (t, *J*=6.6, 2H, CH₂), 1.93 (t, *J*=5.4, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.37 (s, 1H, OH), 5.09 (s, 1H, CH), 6.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 6.99 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, ArH), 7.092 (t, *J* = 4 Hz 1H, ArH), 7.133 (t, *J* = 4 Hz, 1H, ArH), 10.48 (s, 1H, NH) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20.76, 20.87, 25.82, 27.73, 36.80, 112.44, 115.70, 119.95, 124.72, 126.20, 127.32, 128.89, 150.05, 167.08, 172.11, 195.86, 196.47 ppm; IR (KBr): 1485, 554, 1645, 2800, 3000, 3300, 2400, 3600cm⁻¹.

۵۳f: ۸،۷-دی هیدرو-۴-(۴-متیل فنیل)-۳-تری متیل کرومن [c-۳،۲] پیرازول-

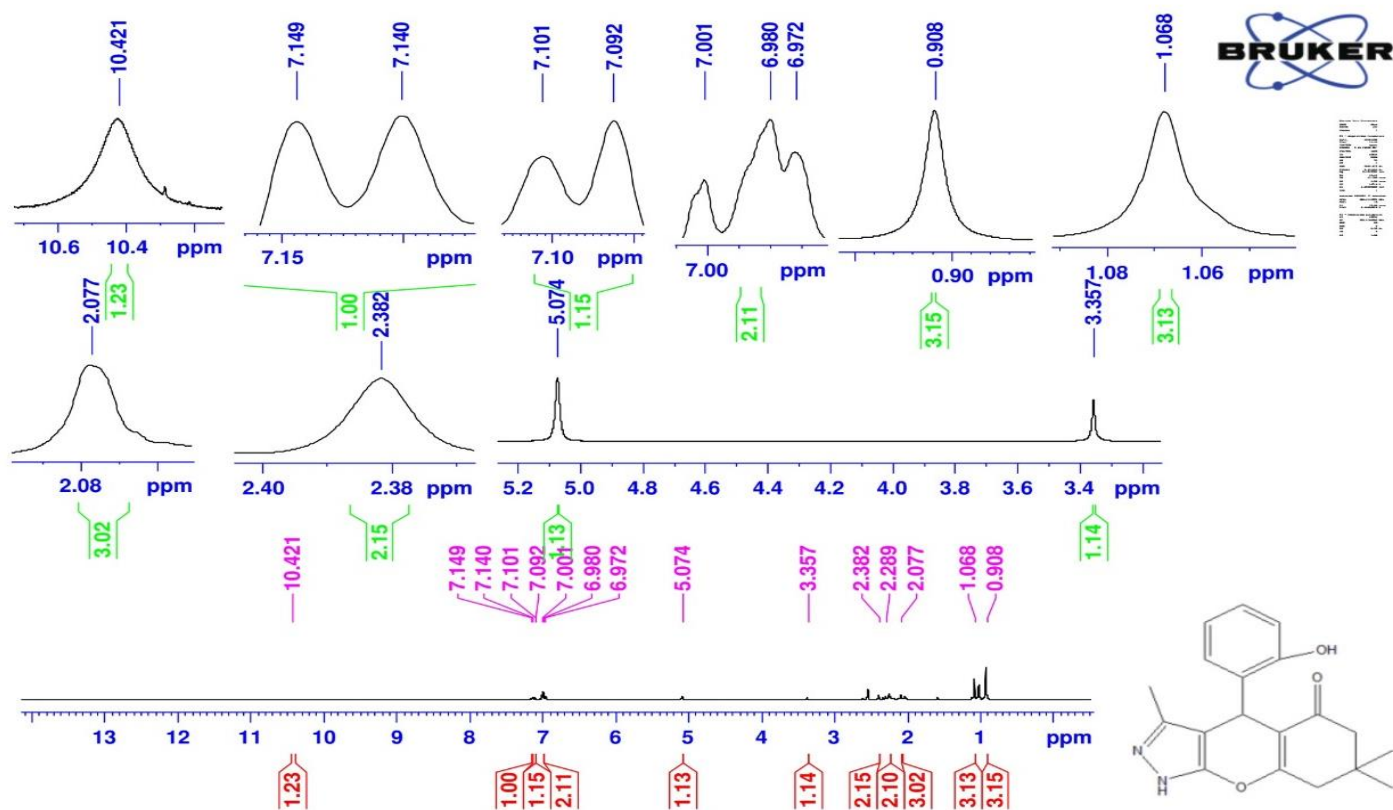
۵(۶H،۴H،۱H)-اون



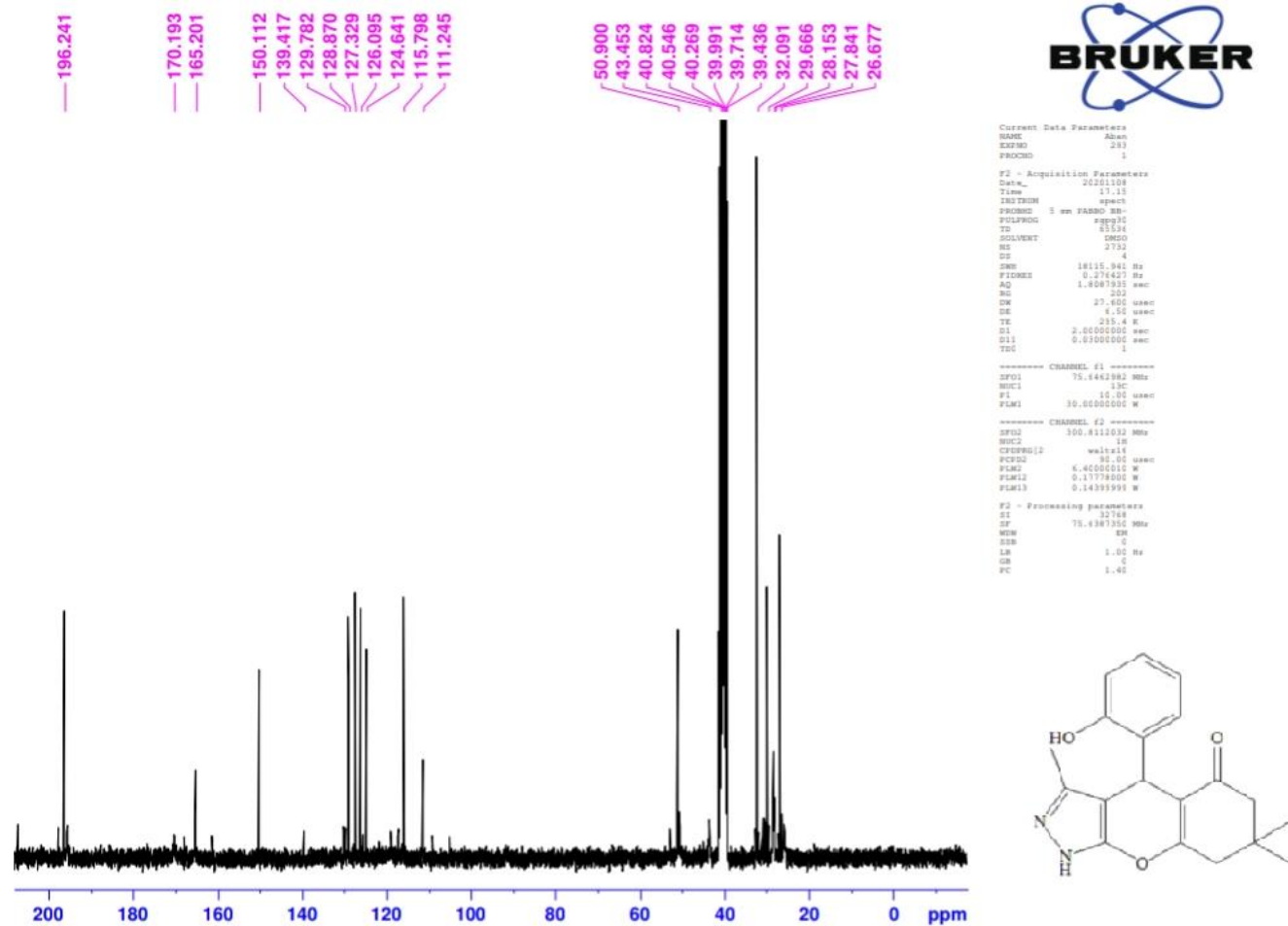
white powder solid (80% yield): mp, 195-198 °C; ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.38 (t, *J*=6.3, 2H, CH₂), 2.44 (t, *J*=5.25, 2H, CH₂), 2.98 (s, 3H, CH₃), 4.28 (s, 3H,

CH₃), 5.72 (s, 1H, CH), 6.86 (d, $J=3$ Hz, 1H, ArH), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 1H, ArH), 7.026 (d, $J = 7.8$ Hz 1H, ArH), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 9.97 (s, 1H, NH) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ 20.19, 21.02, 32.37, 35.39, 37.12, 60.52, 100.45, 116.38, 128.07, 128.34, 128.45, 128.72, 134.41, 142.59, 167.66, 169.45. 189.86, 195.83 ppm.

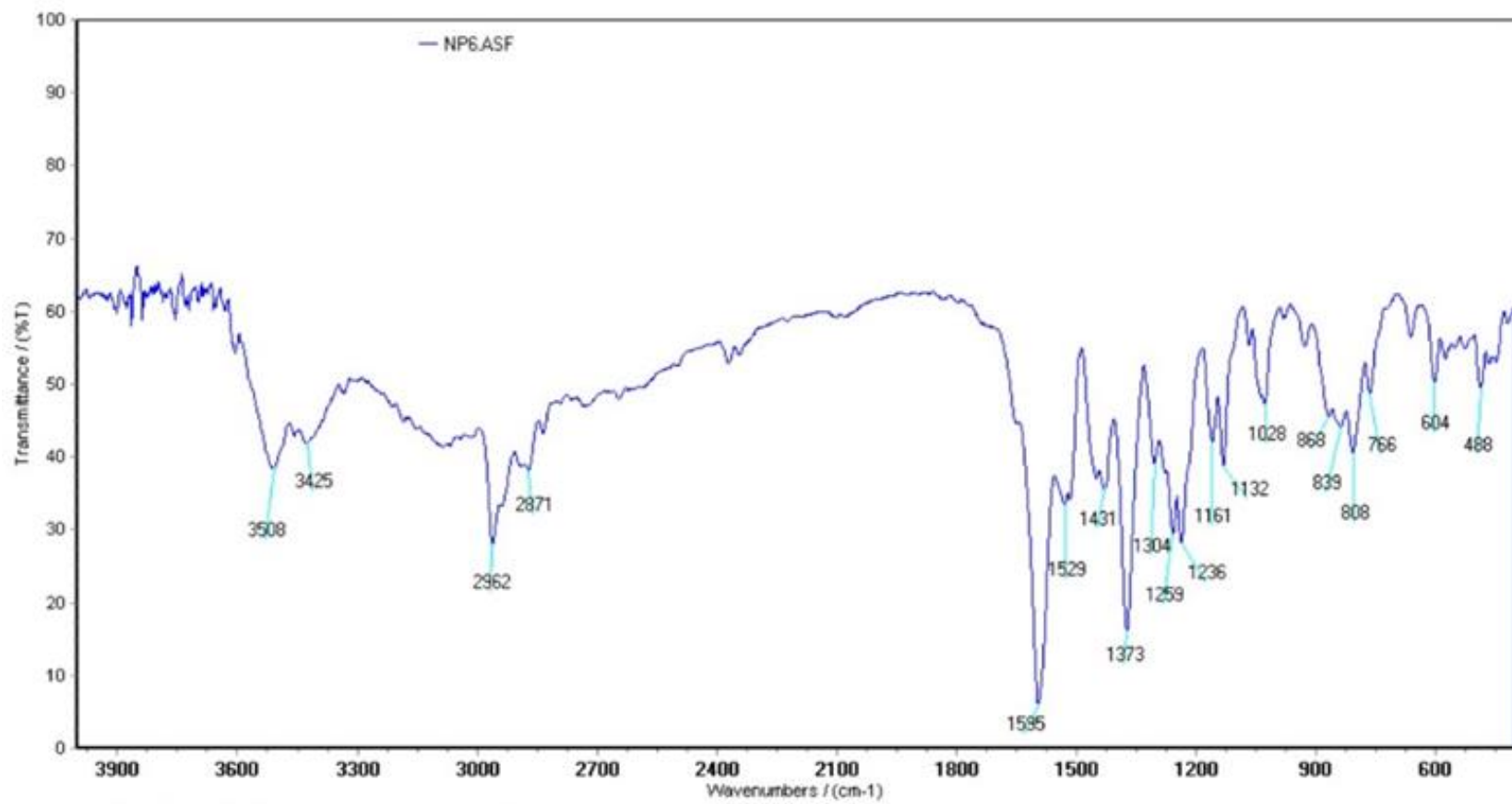
پوستہ



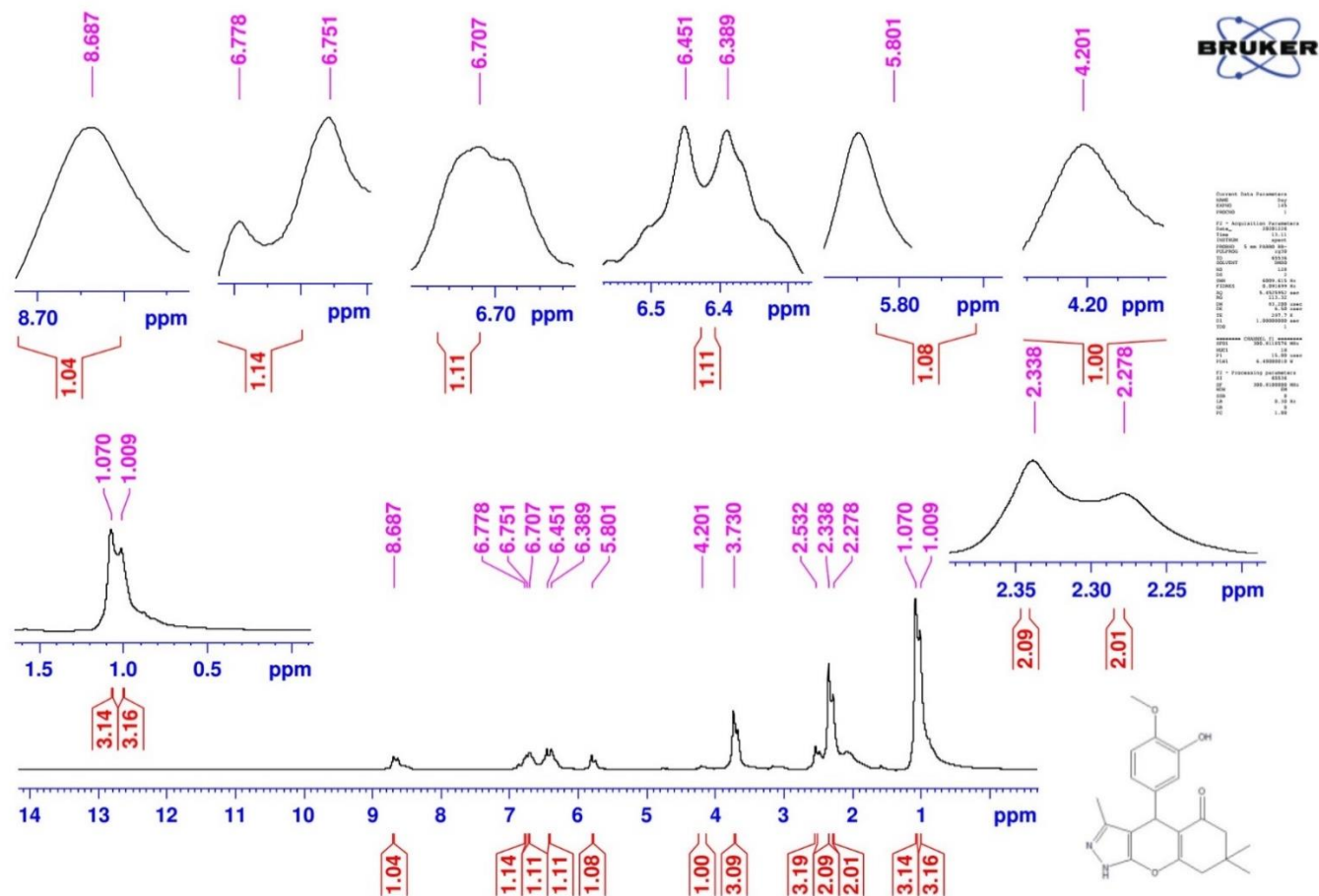
طیف شماره ۱: طیف ^1H NMR ترکیب ۵۲a در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$



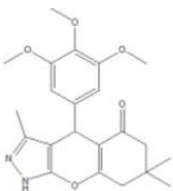
طیف شماره ۲: طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵۲a در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$

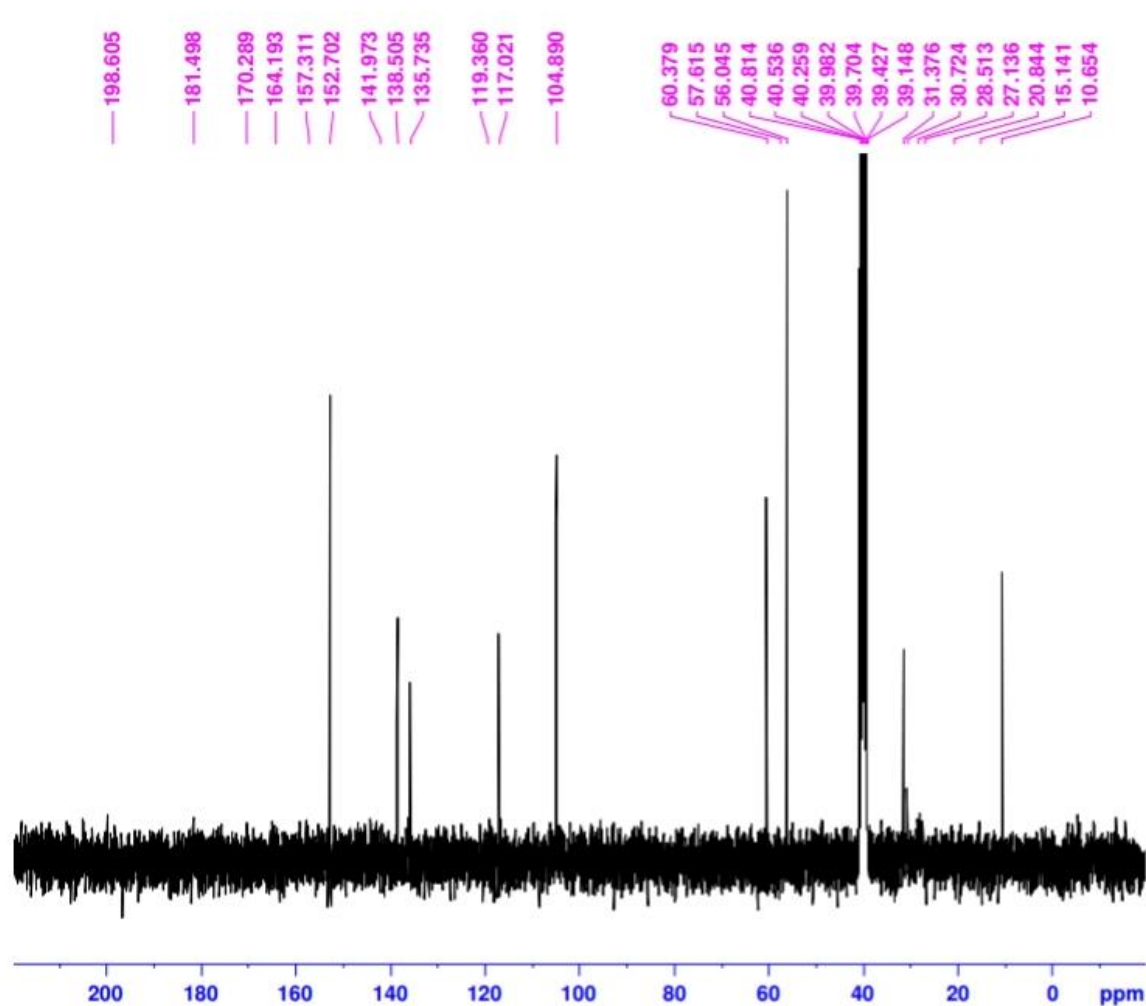


طیف شماره ۳: طیف FT-IR ترکیب ۵۲a در حلال C₂D₆OS



طیف شماره ۴: طیف ^1H NMR ترکیب ۵b در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$





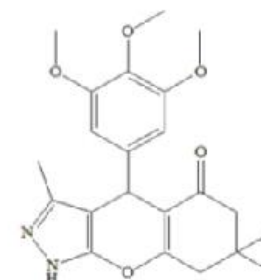
Current Data Parameters
NAME 6-ty
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230227
Time 11:23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT d6
AQ 1.00
RG 324
GB 0
GAM 18125.742 Hz
FIDRES 0.474427 Hz
AQ 1.8297126 sec
RG 324
SR 27.000 MHz
OR 6.00 MHz
SR 281.000 MHz
SI 0.0000000 sec
SI 0.0000000 sec
SI 1

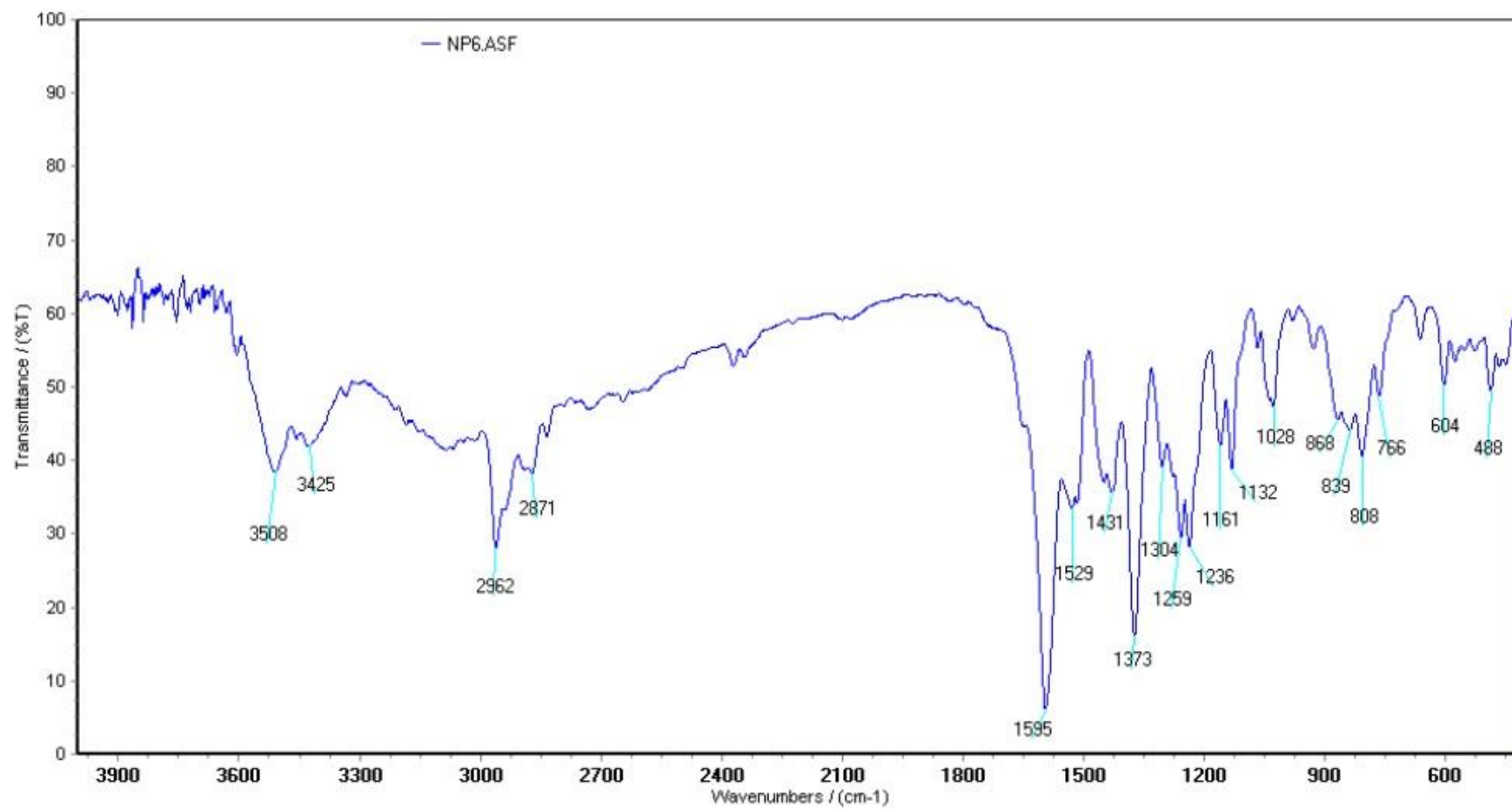
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 15.00 MHz
FREQ 101.6251000 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2 1H
P2 5.00 MHz
FREQ 500.1360000 MHz

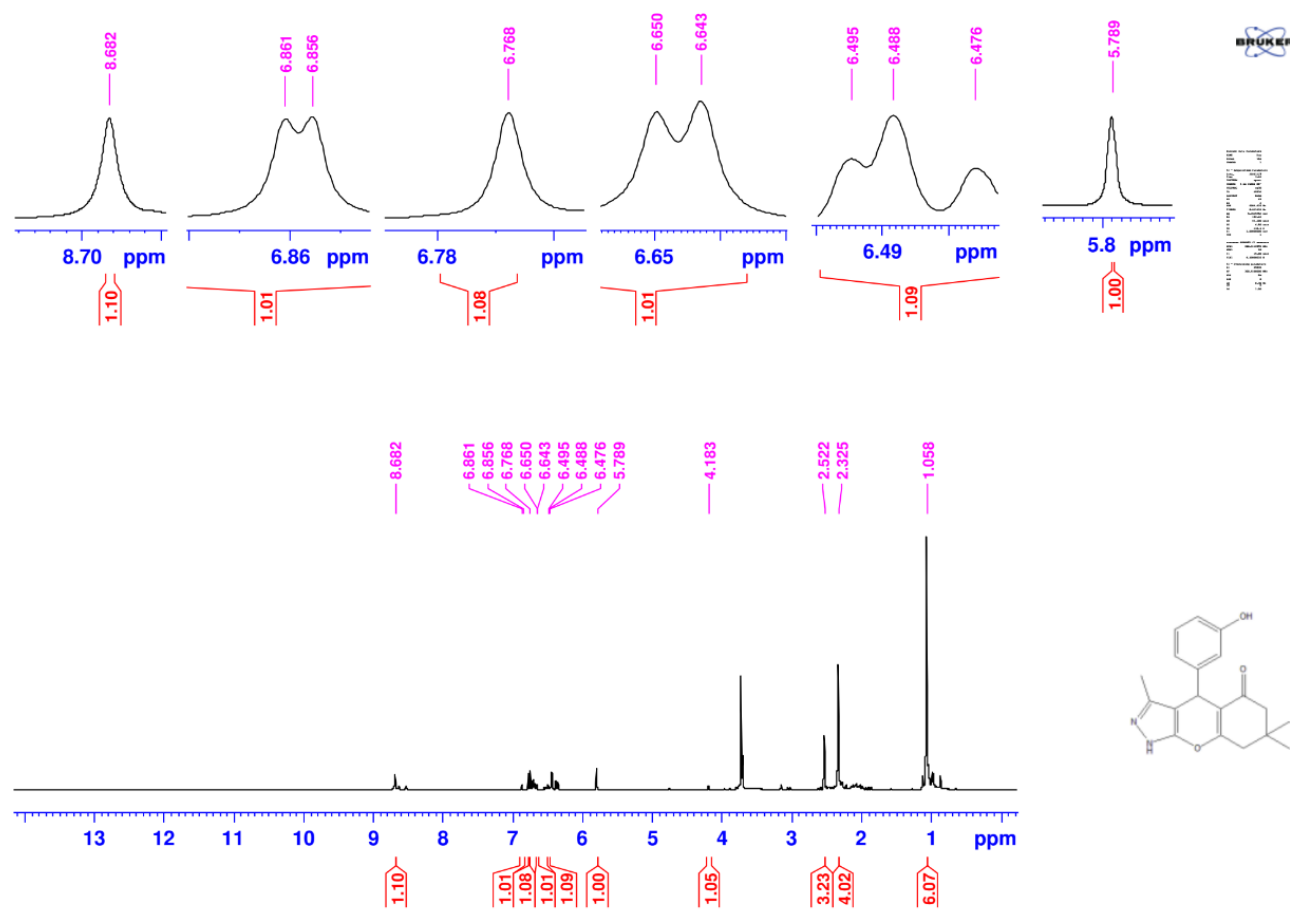
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1360000 MHz
RG 655
GB 0
SR 27.000 MHz
OR 6.00 MHz
SI 0.0000000 sec
SI 0.0000000 sec
SI 1.0000000 sec



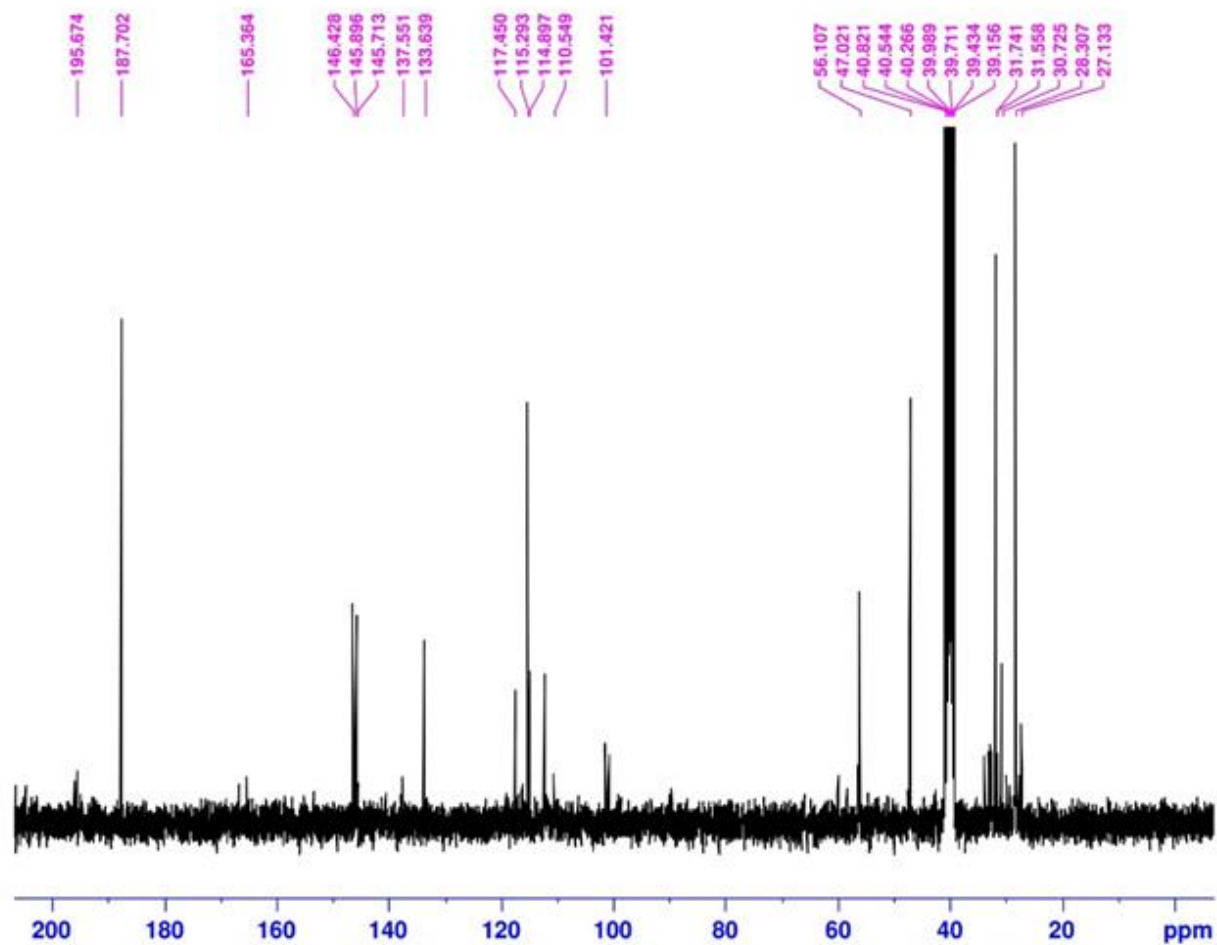
طیف شماره ۶: طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵۲c در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$



طیف شماره ۷: طیف FT-IR ترکیب ۵۲c در حلال C₂D₆OS

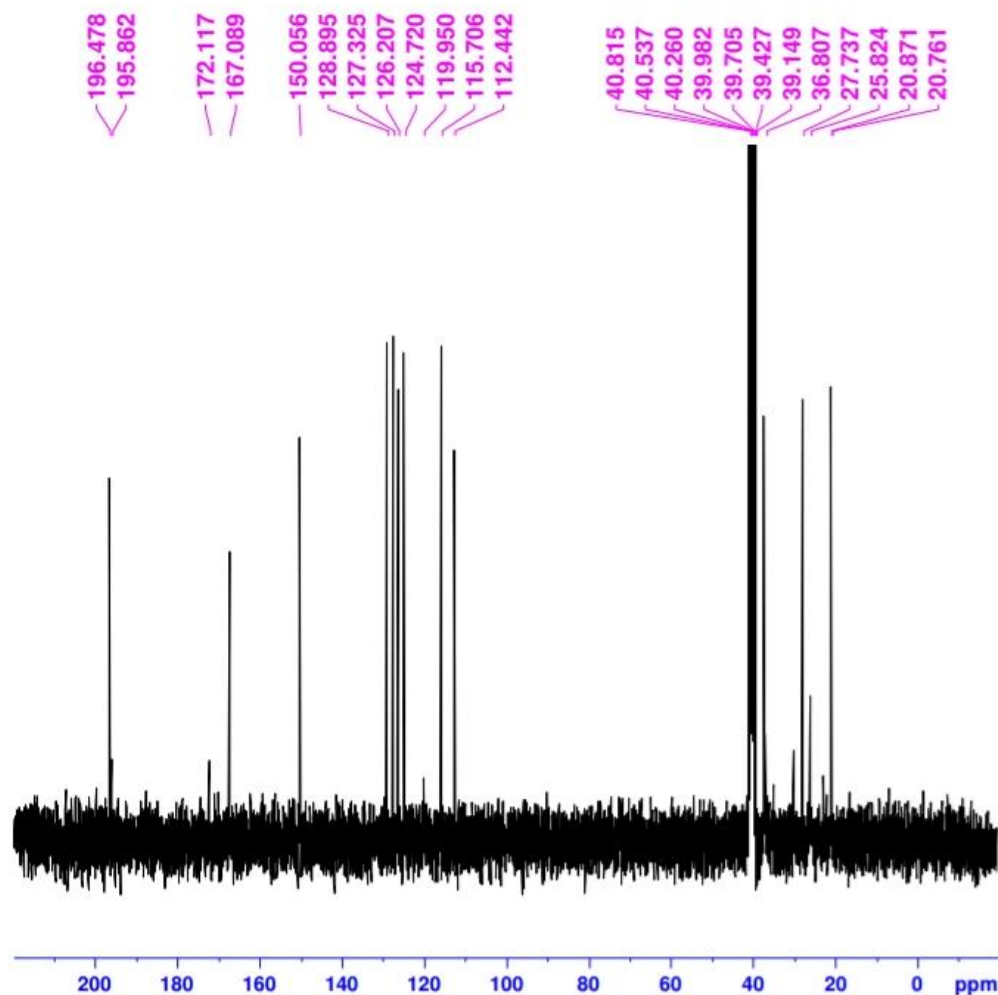


طیف شماره ۸: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۵۲d در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$



Acquisition Date: 2008/08/08
 Name: 9
 Experiment: 9
 Date: 2008/08/08
 Time: 10:00:00
 File: 9
 F2: 100.626130 MHz
 F1: 125.761130 MHz
 P1: 1.000000 sec
 P2: 1.000000 sec
 P3: 1.000000 sec
 P4: 1.000000 sec
 P5: 1.000000 sec
 P6: 1.000000 sec
 P7: 1.000000 sec
 P8: 1.000000 sec
 P9: 1.000000 sec
 P10: 1.000000 sec
 P11: 1.000000 sec
 P12: 1.000000 sec
 P13: 1.000000 sec
 P14: 1.000000 sec
 P15: 1.000000 sec
 P16: 1.000000 sec
 P17: 1.000000 sec
 P18: 1.000000 sec
 P19: 1.000000 sec
 P20: 1.000000 sec
 P21: 1.000000 sec
 P22: 1.000000 sec
 P23: 1.000000 sec
 P24: 1.000000 sec
 P25: 1.000000 sec
 P26: 1.000000 sec
 P27: 1.000000 sec
 P28: 1.000000 sec
 P29: 1.000000 sec
 P30: 1.000000 sec
 P31: 1.000000 sec
 P32: 1.000000 sec
 P33: 1.000000 sec
 P34: 1.000000 sec
 P35: 1.000000 sec
 P36: 1.000000 sec
 P37: 1.000000 sec
 P38: 1.000000 sec
 P39: 1.000000 sec
 P40: 1.000000 sec
 P41: 1.000000 sec
 P42: 1.000000 sec
 P43: 1.000000 sec
 P44: 1.000000 sec
 P45: 1.000000 sec
 P46: 1.000000 sec
 P47: 1.000000 sec
 P48: 1.000000 sec
 P49: 1.000000 sec
 P50: 1.000000 sec
 P51: 1.000000 sec
 P52: 1.000000 sec
 P53: 1.000000 sec
 P54: 1.000000 sec
 P55: 1.000000 sec
 P56: 1.000000 sec
 P57: 1.000000 sec
 P58: 1.000000 sec
 P59: 1.000000 sec
 P60: 1.000000 sec
 P61: 1.000000 sec
 P62: 1.000000 sec
 P63: 1.000000 sec
 P64: 1.000000 sec
 P65: 1.000000 sec
 P66: 1.000000 sec
 P67: 1.000000 sec
 P68: 1.000000 sec
 P69: 1.000000 sec
 P70: 1.000000 sec
 P71: 1.000000 sec
 P72: 1.000000 sec
 P73: 1.000000 sec
 P74: 1.000000 sec
 P75: 1.000000 sec
 P76: 1.000000 sec
 P77: 1.000000 sec
 P78: 1.000000 sec
 P79: 1.000000 sec
 P80: 1.000000 sec
 P81: 1.000000 sec
 P82: 1.000000 sec
 P83: 1.000000 sec
 P84: 1.000000 sec
 P85: 1.000000 sec
 P86: 1.000000 sec
 P87: 1.000000 sec
 P88: 1.000000 sec
 P89: 1.000000 sec
 P90: 1.000000 sec
 P91: 1.000000 sec
 P92: 1.000000 sec
 P93: 1.000000 sec
 P94: 1.000000 sec
 P95: 1.000000 sec
 P96: 1.000000 sec
 P97: 1.000000 sec
 P98: 1.000000 sec
 P99: 1.000000 sec
 P100: 1.000000 sec

طیف شماره ۹: طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵۲d در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$



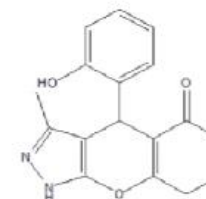
Current Data Parameters
NAME Day
EXPNO 375
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20210104
Time 9.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm F4000 RD-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 300
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087933 sec
RG 202
CW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

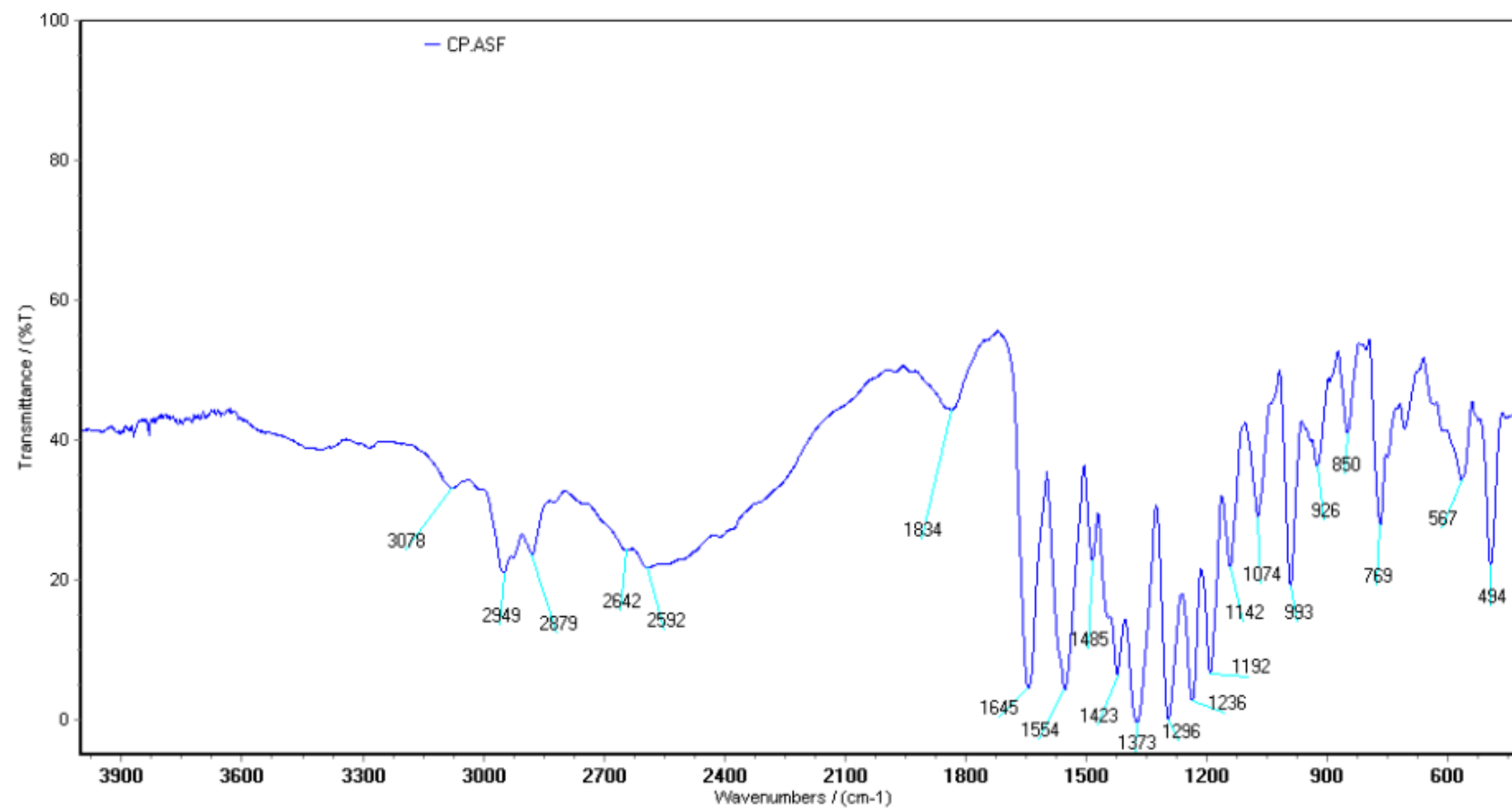
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.0000000 W

----- CHANNEL f2 -----
NUC2 1H
P2 10.00 usec
PLW2 30.0000000 W

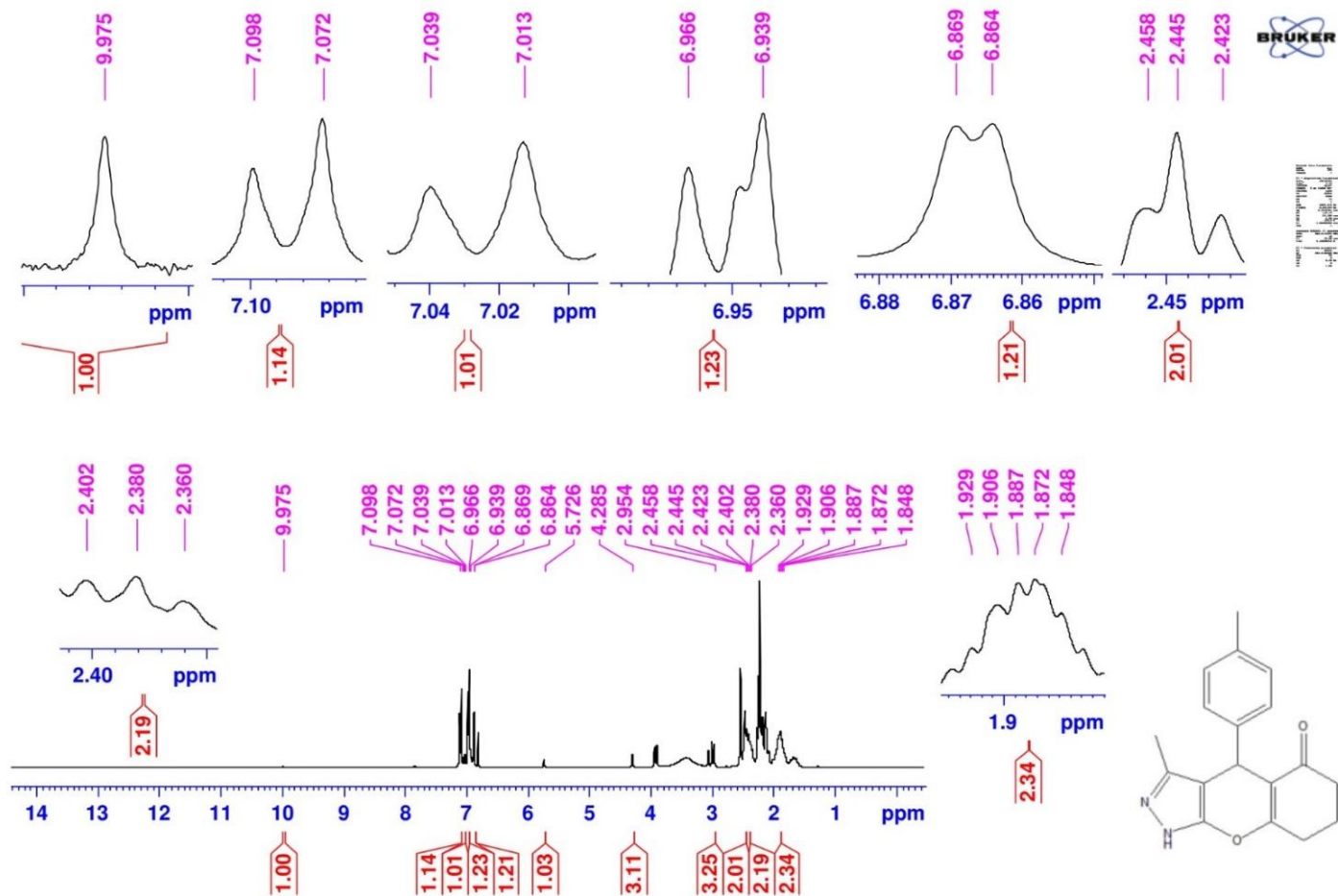
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6387355 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



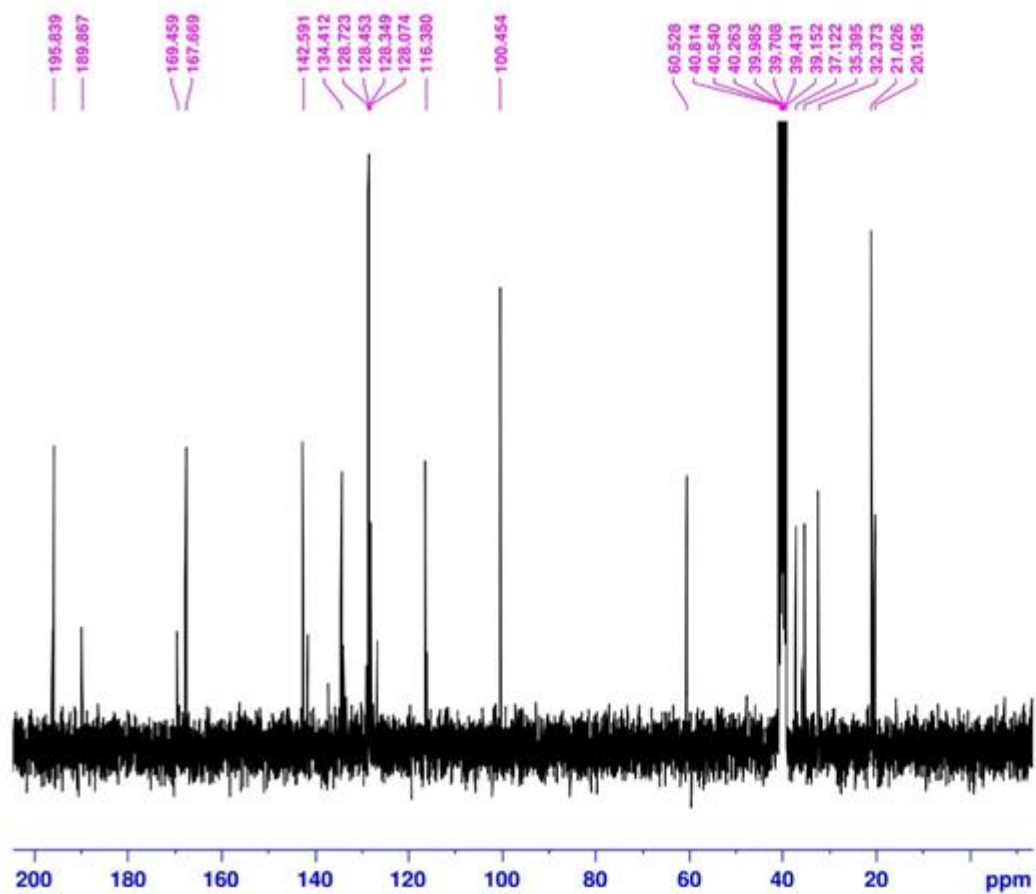
طیف شماره ۱۱: طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵۲e در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$



طیف شماره ۱۲: طیف FT-IR ترکیب ۵۲e در حلال C₂D₆OS



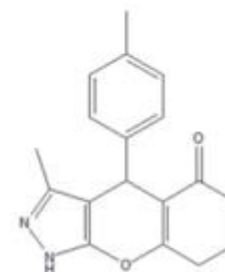
طیف شماره ۱۳: طیف ¹HNMR ترکیب ۵۲f در حلال C₂D₆OS



```

=====
Name: 52f
Date: 13/05/2014
Time: 12:30
Sample: 52f
Solvent: CD2D6OS
P1: 12.00
F1: 125.76
=====
=====
Name: 52f
Date: 13/05/2014
Time: 12:30
Sample: 52f
Solvent: CD2D6OS
P1: 12.00
F1: 125.76
=====
=====
Name: 52f
Date: 13/05/2014
Time: 12:30
Sample: 52f
Solvent: CD2D6OS
P1: 12.00
F1: 125.76
=====

```



طیف شماره ۱۴: طیف ^{13}C NMR ترکیب ۵۲f در حلال $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$

مراج

- [1] Khazdooza, L. Zareib, A. **(2016)** *Iranian Journal of Catalysis*. 6, pp 69-74
- [2] Lu H. **(2005)** "Facile cyclization of amidyl radicals generated from N-acyltriazenes" *Tetrahedron Lett.*, **36**, **46**, pp5983–5985
- [3] Carson C. A and Kerr M. A. (**2009**) "Heterocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis", *Chem. Soc. Rev.*, 11, 38, pp3051–3060
- [4] Arbačiauskienė E, Vilkauskaitė G, Eller G. A, Holzer W, and Šačkus A. **(2009)** "Pd-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated 1-phenylpyrazol-3-ols and related triflates" *Tetrahedron*, **65**, **37**, pp7817–7824
- [5] Hasaninejad A and Firoozi S. **(2013)** "Catalyst-free, one-pot, three-component synthesis of 5-amino-1, 3-aryl-1,3,5-trisubstituted-1H-pyrazole-4-carbonitriles in green media" *Mol. Divers.*, **17**, **3**, pp459–469
- [6] Hanefeld U, Rees C. W, White A. J. P, and Williams D. J.(**1996**) "One-pot synthesis of tetrasubstituted pyrazoles—proof of regiochemistry" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **13**, pp1545–1552
- [7] Kim J. K. **(2020)** "Pyrazoles: 'one-pot' synthesis from arenes and carboxylic acids" *Org. Biomol. Chem.*, **18**, **29**, pp5625–5638,.
- [8] Karimi-Jaberi Z, Pooladian B, Moradi M and Ghasemi E.(**2012**) "1, 3, 5-Tris (hydrogensulfato) Benzene: A New and Efficient Catalyst for Synthesis of 4, 4'-(arylmethylene) bis (1H-pyrazol-5-ol) Derivatives" *Chinese J. Catal.*, **33**, **11–12**, pp 1945–1949
- [9] Rashad A. E, Hegab M. I, Abdel-Megeid R. E, Micky J. A and Abdel-Megeid F. M. E. **(2008)** "Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives" *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, **15**, pp7102–7106
- [10] Rao K. V, Santarsiero B. D, Mesecar A. D, Schinazi R. F, Tekwani B. L, and Hamann M. T.(**2003**) "New manzamine alkaloids with activity against infectious and tropical parasitic diseases from an Indonesian sponge" *J. Nat. Prod.*, **66**, **6**, pp823–828
- [11] Ramiz M. M. M, Hafiz I. S. A, Reheim M. A. M. A and Gaber H. M.(**2012**) "Pyrazolones as building blocks in heterocyclic synthesis: synthesis of new pyrazolopyran, pyrazolopyridazine and pyrazole derivatives of expected antifungicidal activity" *J. Chinese*

Chem. Soc., **59**, **1**, pp72–80

- [12] Alegaon S. G, Alagawadi K. R, Garg M. K, Dushyant K, and Vinod D.(**2014**) "1, 3, 4-Trisubstituted pyrazole analogues as promising anti-inflammatory agents" *Bioorg. Chem.*, **54**, pp51–59
- [13] Skorbogaty A and Smith T. D.(**1984**) "3, 4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants" *Coord. Chem. Rev*, **53**, pp55
- [14] Kamal A.(**2015**) "Design and synthesis of pyrazole–oxindole conjugates targeting tubulin polymerization as new anticancer agents" *Eur. J. Med. Chem.*, **92**, pp501–513
- [15] Penning T. D.(**1997**) "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)" *J. Med. Chem.*, **40**, **9**, pp1347–1365
- [16] do Carmo Malvar D. (**2014**) "Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of 1.5-diphenyl-1H-Pyrazole-3-carbohydrazide, a new heterocyclic pyrazole derivative" *Life Sci.*, **95**, **2**, pp81–88
- [17] Terrett N. K, Bell A.S, Brown D, and Ellis P. (**1996**) "Sildenafil (VIAGRA™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, **15**, pp. 1819–1824
- [18] Lu P. and Wang Y.(**2010**) "Strategies for heterocyclic synthesis via cascade reactions based on ketenimines" *Synlett*, **02**, pp165–173
- [19] Guo R.Y. (**2013**) "Meglumine: a novel and efficient catalyst for one-pot, three-component combinatorial synthesis of functionalized 2-amino-4 H-pyran" *ACS Comb. Sci.*, **15**, **11**, pp557–563
- [20] Nicolaou K. C, Pfefferkorn J. A, Barluenga S, Mitchell H. J, Roecker A. J, and. Cao. G.Q. (**2000**) "Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 3. The “libraries from libraries” principle for diversity enhancement of benzopyran libraries" *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, **41**, pp9968–9976
- [21] G. Zhang *et al.*(**2012**) "One-pot enantioselective synthesis of functionalized pyranocoumarins and 2-amino-4 H-chromenes: discovery of a type of potent

- antibacterial agent" *J. Org. Chem.*, **77**, **2**, pp878–888
- [22] Kumar D, Reddy V. B, Sharad S, Dube U, and Kapur S. (**2009**) "A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-chromenes" *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, **9**, pp3805–3809
- [23] Morgan L. R, Jursic B. S, Hooper C. L, Neumann D. M, Thangaraj K, and LeBlanc B. (**2002**) "Anticancer activity for 4, 4'-dihydroxybenzophenone-2, 4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, **23**, pp3407–3411
- [24] Patil S. A.(**2012**) "New substituted 4H-chromenes as anticancer agents" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, **13**, pp4458–4461
- [25] Smith C. W.(**1995**) "The anti-rheumatic potential of a series of 2, 4-di-substituted-4H-naphtho [1, 2-b] pyran-3-carbonitriles" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, **23**, pp2783–2788
- [26] Niknam K and Piran A. (**2013**) "Silica-Grafted Ionic Liquids as Recyclable Catalysts for the Synthesis of 3, 4-Dihydropyrano [c] chromenes and Pyra-no [2, 3-c] pyrazoles" *scientific research.*, **3**, **2**, pp8
- [27] Gourdeau H.(**2004**) "Antivascular and antitumor evaluation of 2-amino-4-(3-bromo-4, 5-dimethoxy-phenyl)-3-cyano-4H-chromenes, a novel series of anticancer agents" *Mol. Cancer Ther.*, **3**, **11**, pp1375–1384
- [28] Wang J.L.(**2000**) "Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells" *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **97**, **13**, pp7124–7129
- [29] Ren Y, Zhang W, Lu J, Gao K, Liao X and Chen X. (**2015**) "One-pot synthesis of tetrahydro-4 H-chromenes by supramolecular catalysis in water" *RSC Adv.*, **5**, **97**, pp79405–79412
- [30] Bakherad M, Moosavi-Tekyeh Z, Keivanloo A, Gholizadeh M andToozandejani Z. (**2018**) "A catalyst-free and green method for synthesis of 9-substituted-9 H-diuracilopyrans in magnetized water: experimental aspects and molecular dynamics simulation" *Res. Chem. Intermed.*, **44**, **1**, pp373–387

- [31] Reddy G. M, Garcia J. R, Zyryanov G. V, Sravya G and Reddy N. B. (2019) "Pyranopyrazoles as efficient antimicrobial agents: green, one pot and multicomponent approach" *Bioorg. Chem.*, **82**, pp324–331
- [32] Heravi M. M, Mousavizadeh F, Ghobadi N and Tajbakhsh M. (2014) "A green and convenient protocol for the synthesis of novel pyrazolopyranopyrimidines via a one-pot, four-component reaction in water" *Tetrahedron Lett.*, **55**, **6**, pp1226–1228
- [33] Ali M. A. E. A. A. (2014) "Synthesis of pyranopyrazoles using magnetic Fe₃O₄ nanoparticles as efficient and reusable catalyst" *Tetrahedron*, **70**, **18**, pp2971–2975
- [34] Lashkari M, Mohamadpour F, Maghsoodlou M. T, Heydari R and Hazeri N. (2020) "Uric Acid as a Naturally Biodegradable and Reusable Catalyst for the Convenient and Eco-Safe Synthesis of Biologically Active Pyran Annulated Heterocyclic Systems" *Polycycl. Aromat. Compd.*, pp1–17
- [35] Bakherad M, Doosti R, Keivanloo A, Gholizadeh M and Amin A. H. (2017) "A new, simple, catalyst-free method for the synthesis of pyrazolopyranopyrimidines in magnetized water" *Lett. Org. Chem.*, **14**, **7**, pp510–516
- [36] Vermeiren T.L.S. (1953) , Patented **2**, **22**, 652
- [37] Wang Y, Babchin J, Chernyi L. T, Chow R. S and Sawatzky R. P. (1997) "Rapid onset of calcium carbonate crystallization under the influence of a magnetic field" *Water Res.*, **31**, **2**, pp346–350
- [38] Pang X.-F, Deng B and Tang B. (2012) "Influences of magnetic field on macroscopic properties of water" *Mod. Phys. Lett. B.*, **26**, **11**, p1250069
- [39] Pang X.-F and Deng B.. (2008) "The changes of macroscopic features and microscopic structures of water under influence of magnetic field" *Phys. B Condens. Matter.*, **403**, **19–20**, pp3571–3577
- [40] Chang K.-T and Weng C.-I. (2006) "The effect of an external magnetic field on the structure of liquid water using molecular dynamics simulation" *J. Appl. Phys.*, **100**, **4**, pp 43917
- [41] Zhou K. X, Lu G. W, Zhou Q. C, Song J. H, Jiang S. T and Xia H. R. (2000) "Monte Carlo simulation of liquid water in a magnetic field" *J. Appl. Phys.*, **88**, **4**, pp1802–1805

- [42] Guo Y.Z. (**2012**) "Evaporation rate of water as a function of a magnetic field and field gradient" *Int. J. Mol. Sci.*, **13**, **12**, pp16916–16928
- [43] Toledo E. J. L, Ramalho T. C, and Magriotis Z. M. (**2008**) "Influence of magnetic field on physical–chemical properties of the liquid water: Insights from experimental and theoretical models" *J. Mol. Struct.*, **888**, **1–3**, pp409–415
- [44] Szcześ A, Chibowski E, Hołysz L and Rafalski P. (**2011**) "Effects of static magnetic field on water at kinetic condition" *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, **50**, **1**, pp124–127
- [45] Eshaghi Z and Gholizadeh M. (**2004**) "The effect of magnetic field on the stability of (18-crown-6) complexes with potassium ion" *Talanta* , **64**, **2**, pp558–561
- [46] Bakherad M. (**2020**) "Metal-free green synthesis of aryl amines in magnetized distilled water: experimental aspects and molecular dynamics simulation" *Green Chem.* **6**, 18
- [47] Bakherad M, Moosavi F, Doosti R, Keivanloo A and Gholizadeh M. (**2018**) "Metal-and catalyst-free, one-pot, three-component synthesis of propargylamines in magnetized water: experimental aspects and molecular dynamics simulation" *New J. Chem.*, **42**, **6**, pp4559–4566
- [48] Bakherad M, Moosavi F, Keivanloo A, Doosti R, Moradian E and Armagha M. (2019) "Catalyst-free green synthesis of tetrahydro-benzo [b] pyrans in magnetized water: experimental aspects and molecular dynamics simulation" *Res. Chem. Intermed.*, **45**, **5**, pp2981–2997

Abstract

Chromen[2,3-*c*]pyrazole derivatives have several biological activities such as anti-hypertensive, anti-tumor, and anti-bacterial properties. In this study, chromen[2,3-*c*]pyrazoles were synthesized in magnetized distilled water (MDW) at 80 °C. Catalyst-free four-component reaction of ethyl acetoacetate, hydrazine, aldehydes, and 1,3-cyclohexanedione/dimedone gives the chromen[2,3-*c*]pyrazole derivatives in high yields. This green method offers the advantages of short reaction times, low-cost, catalyst-free, additive-free, green and quantitative reaction yields.

Keywords: Chromen[2,3-*c*]pyrazole, MDW, Catalyst-free



Shahrood University of

Technology

Faculty of chemistry

M.Sc Thesis in organic chemistry

Synthesis of pyranopyrazole derivatives in magnetized water

By: Mahsa Abedi Bajestani

Supervisor:

Dr. Mohammad Bakherad

Advisor:

Dr. Ali Keivanloo

February, 2021