



بررسی واکنش پیرازولیدین-۳و۵-دی اون با آلدئیدهای مختلف*

المیرا حاج محمدی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران

e-hajmohammady@iauh.ac.ir

محمد جلیل زاده هدایتی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران

چکیده

واکنش ۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اون با سیانوژن بروماید و آلدئیدهای آروماتیک در حضور مورفولین منجر به تولید ساختارهای هتروسیکلی جدید و پایدار ۴-(۳-نیتروفنیل)-۱و۱-دی فنیل-۲و۱-دی هیدرواسپیرو [فورو[۲و۳-C-پیرازول-۴و۵-پیرازولیدین]-۳و۳(۴ H) و ۴ و ۴-تری اون و ۴-(۳-نیتروفنیل) متیلن) بیس (۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اون) و (E)-۴-(۳-دی متوکسی بنزولیدین)-۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اون در دمای صفر درجه سانتی گراد و ۱-(۴-نیتروفنیل)-۵و۵-دی فنیل-۵و۶و۶و۶-تترازاسپیرو [۲.۴.۴] آندکا-۴و۷و۷و۷-تترا اون در دمای هفتاد درجه سانتی گراد شد. ساختارهای بدست آمده به وسیله طیف سنجی مادون قرمز و طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته شناسایی گردیدند. چند مکانیسم پیشنهادی برای واکنش‌ها گزارش شده است. واکنش ۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اون با آلدئید ۴-نیتروبنز آلدئید در حضور سیانوژن بروماید منجر به تولید ۴-(۳-نیتروفنیل)-۱و۱-دی فنیل-۲و۱-دی هیدرواسپیرو [فورو[۲و۳-۳-C-پیرازول-۴و۵-پیرازولیدین]-۳و۳(۴ H)-۴-تری اون گردید در حالی که ۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اون و ۳-نیتروبنز آلدئید در همان شرایط منجر به تولید ۴ و ۴-(۳-نیتروفنیل) متیلن) بیس (۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اون) شد.

کلید واژه: پیرازولیدین-۳و۵-دی اون، سیانوژن بروماید، ۴-نیتروبنز آلدئید، ۳-نیتروبنز آلدئید، ۳و۴-دی متوکسی بنز آلدئید.

*این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد.

مقدمه

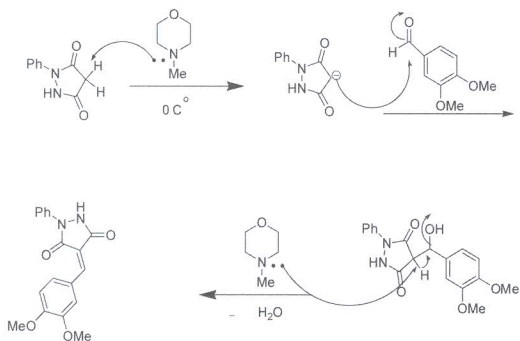
مشتقات ۵-پیرازولون جزء داروهای NSAID محسوب می‌شود که پرکاربردترین داروهای این دسته عبارتند از آمینو پیرین، آنتی پیرین و دی پیرون. این ترکیبات به صورت پودرهای سفید، بی بو، بدون مزه و محلول در آب می‌باشند. مشتقات ۵-پیرازولون آثار ضد التهابی نیز نشان می‌دهند. متأسفانه این ترکیبات مستعد ایجاد اگراولوسیتوز کشنده و نا هنجاری‌های خونی می‌باشند. از آنجایی که داروهای مسکن-تب بر با تأثیر مشابه و سمیت کمتر وجود دارد، مصرف آن‌ها در چند کشور منسوخ شده است. در سال ۱۹۷۷ میلادی در ایالات متحده، سازمان نظارت بر غذا و دارو، دی پیرون را از بازار دارویی حذف نمود. فنیل بوتازون، یکی از مشتقات پیرازولون‌ها می‌باشد و جزء داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی برای درمان کوتاه مدت درد و تب حیوانات است [۱]. پیرازولیدین-۳و۵-دی اونها به علت پایه بودن برای داروی فنیل بوتازون از اهمیت زیادی برخوردار هستند [۲]. سیانو هالیدها در سنتز آلی از اهمیت بالایی برخوردارند، این به دلیل توانایی بالقوه سیانو کردن و یا هالوژنه کردن این مواد می‌باشد که آن‌ها را قادر به انجام واکنش‌های متفاوتی می‌کند. اصولاً سیانوژن یدید را به عنوان یک واکنشگر ایده‌کننده می‌شناسیم که در موارد معدودی توانایی سیانو کردن و یدید کردن هم‌زمان نیز از آن گزارش شده است [۳]. سیانوژن کلرید و سیانوژن بروماید معمولاً به عنوان واکنشگرهای سیانو کننده شناخته می‌شوند. در این بین سیانوژن بروماید نیز گاهی در یک واکنش هم‌زمانی با آلکان‌ها یا آلکین‌ها ضمن احیای پیوند دو یا سه گانه هر دو عمل سیانو کردن و هالوژنه کردن را هم‌زمان انجام می‌دهد [۴]. ۲و۱-دی آریل پیرازولیدین-۳و۵-دی اونها اخیراً به عنوان یکی از طبقات جدید ضد باکتری **SID** شناخته شده است [۵]. روش‌های مختلفی برای سنتز

پیرازولیدین-۳و۵-دی اونها شرح داده شده است که بهترین عمومی‌ترین روش آن واکنش هیدرازین‌ها با مالونیک اسید یا مشتقات آن می‌باشد، با این حال شرایط واکنش برای این تراکم به طور کلی معتدل نیست و اغلب به زمان واکنش طولانی و یا واکنشگرهای گران و کمیاب نیاز دارد، علاوه بر این استخلاف دار کردن پیرازولیدین-۳و۵-دی اونها در موقعیت‌های N_1 و N_2 و یا C_4 منجر به گزینش پذیری ضعیف آن، به دلیل واکنش پذیری مشابه این موقعیت‌ها می‌شود [۶]. در پژوهشی توسط تافیور رحمان اکسیداسیون پیرازولیدین-۳و۵-دی اونها ۲و۱ دو استخلافی در حضور آلکن با کاتالیزور هوازی منگنز (III) انجام گرفت که منجر شد پیرازولیدین دی اونها دو بار از موقعیت ۴، هیدرو پروکسی آلکیل دار شود که بازده بالایی دارد. از طرفی پیرازولیدین دی اونها با استات منگنز (III) در حضور آلکن با دمای بالا اکسید شده و تولید محصول ۴و۴-بیس (آلکنیل) پیرازولیدین دی اونها با بازده خوبی می‌کند [۷]. در این دسته از واکنش‌ها یک مول از پیرازولیدین با از دست دادن پروتون فعال خود به گروه کربونیل در آلدئیدی حمله کرده و بعد از طی کردن مکانیسم قابل پیش بینی با از دست دادن یک مولکول آب به محصول نهایی خواهد رسید. اصلاح ساختار دارویی با تعویض استخلاف در آلدئیدها تا حدی ممکن است. در این آزمایش واکنش جدیدی از ۱-فنیل پیرازولیدین-۳و۵-دی اونها، سیانوژن بروماید و آلدئید در حضور N -متیل مورفولین انجام شد در دو دمای $0^\circ C$ و $70^\circ C$ صورت گرفت که منجر به تولید ترکیبات پیرازوایدین اسپرو هتروسیکلی پایدار گردید.

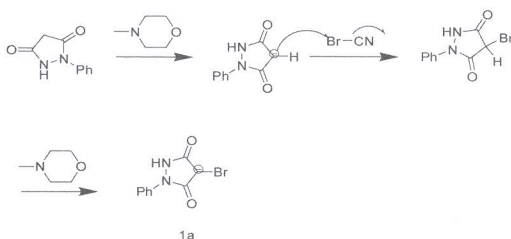
واکنش های انجام یافته:

در این کار پژوهشی چهار ترکیب سنتز شد. ترکیب اول با استفاده از آلدئید، ۴-نیترو بنزالدئید در دمای 0°C منجر به تشکیل ماده ۴-(۴-نیترو فیل)-۱-ا و ۱-دی فیل-۲-ا دی هیدرو اسپرو [فورو] ۳-۲ C [پیرازول-۵ و ۴-پیرازولیدین]-۳ و ۳ و ۵ (۴ H)-تری اون شده است.

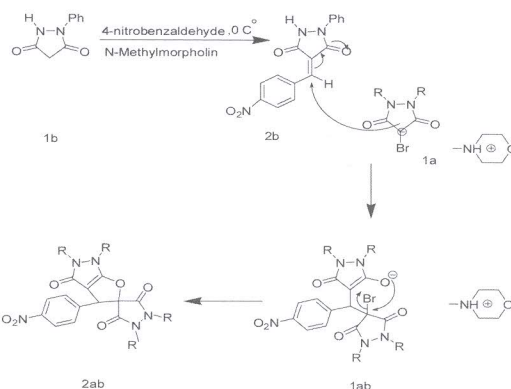
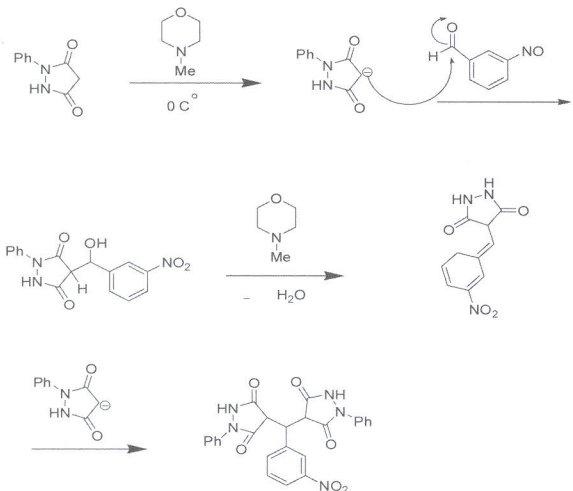
واکنش تولید کاربنوئید:



در ترکیب سوم، آلدئید مورد استفاده ۳-نیترو بنزالدئید می باشد که در دمای 0°C صورت گرفت و منجر به تشکیل محصول ۴ و ۴-(۳-نیترو فیل) متیلن) بیس (۱-فیل پیرازولیدین-۳-۵ دی اون) شده است.

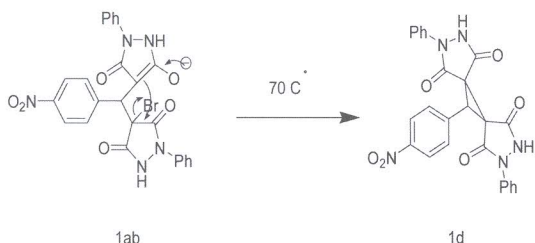


واکنش تولید نووناگل و ایجاد حلقه اسپرو فورو:



در ترکیب دوم، آلدئید مورد استفاده ۳ و ۴-دی متوکسی بنزالدئید می باشد که در دمای 0°C صورت گرفت و منجر به تشکیل ماده (E)-۴-(۳-دی متوکسی بنزلیدین)-۱-فیل پیرازولیدین-۳-۵ دی اون شده است.

در ترکیب چهارم، آلدئید مورد استفاده ۴-نیترو بنزالدئید می باشد که در دمای 70°C صورت گرفت و منجر به تشکیل ماده ۱-(۴-نیترو فیل)-۵ و ۵-دی فیل-۶ و ۶-تترازا اسپرو [۲.۴.۴] آندکا-۴ و ۷ و ۴-تترا اون شده است.



Archive of SID

نتیجه گیری

در این آزمایش واکنش جدید یک مرحله‌ای از ۱-فنیل پیرازولیدین-۳ و ۵-دی اون، سیانوژن بروماید و آلدئید در حضور N-متیل مورفولین انجام شد که منجر به تولید ترکیبات پیرازوایدین اسپیرو هتروسیکلی پایدار گردید. واکنش از حد واسط کاربنویدی استفاده کرده است. استفاده از سیانوژن بروماید برای ساخت کاربانوئید به سهولت انجام پذیر است. در آخر به محصولات اسپیرو فورو و نووناگل و سیکلو پروپان رسیدم.

طیف‌های به دست آمده از ۴-نیترو بنز آلدئید (دمای 0°C)

FT-IR (KBr) 3743(N-H), 3063(C-H Ar.), 2959(C-H Aliph), 1707(C=O), 1523, 1488(NO₂), 1349(C-O) cm⁻¹; ¹HNMR(DMSO, 400 MHz) 4.2(1H, Aliph), 7-8.1(14H, Ar), 9.6(2H, NH)ppm.

طیف‌های بدست آمده از ۴-نیترو بنز آلدئید (دمای 70°C)

FT-IR (KBr) 3743(N-H), 3612(O-H), 1710(C=O), 1487-1522(NO₂), 1350 (C-O) cm⁻¹; ¹HNMR(DMSO, 400 MHz), 17(1H, OH)9.6(2H, NH), 7-8.1(14H, Ar), 4.2(1H, Aliph) ppm.

طیف‌های به دست آمده از ۳-نیترو بنز آلدئید (دمای 0°C)

FT-IR (KBr) 3743(N-H), 1717(C=O), 1532, 1488(NO₂), 1350 (C-O) cm⁻¹; ¹HNMR(DMSO, 400 MHz) 16.5 (2H, NH), 7-9.5(14H, Ar), 4.7(1H, Aliph), 4.1(1H, Aliph) 4.2(1H, Aliph) ppm.

طیف‌های به دست آمده از ۳ و ۴-دی متوکسی بنز آلدئید (دمای 0°C)

¹HNMR(DMSO, 400 MHz) 9.6(1H), 6.6-7.9(8H, Ar), 5.5(1H, NH), 3.6(6H, 2CH₃) ppm.

بخش تجربی

واکنش سیانید سدیم و برم مایع منجر به تهیه ماده فرار سیانوژن بروماید با راندمان ۵۰ درصد شد. ۱-فنیل پیرازولیدین-۳ و ۵-دی اون که ماده اصلی سنتز می‌باشد با هفت ساعت رفلاکس فنیل هیدرازین و دی اتیل مالونات تولید شد. در این تحقیق یک مول از ماده‌ی اصلی یعنی ۱-فنیل پیرازولیدین-۳ و ۵-دی اون نیم مول سیانوژن بروماید و نیم مول آلدئید و حدود دو مول N-متیل مورفولین برای محصول مورد نیاز است. ماده اولیه را که ۱-فنیل پیرازولیدین-۳ و ۵-دی اون می‌باشد وزن کرده به همراه مگنت داخل یک لوله آزمایش درب دار ریخته می‌شود بعد متانول را تا جایی به لوله آزمایش اضافه کرده تا ماده کاملاً حل شود (برای حل کامل ماده چند دقیقه بر روی هیتز استایرر قرار می‌دهیم). بعد از حل شدن کامل ۱-فنیل پیرازولیدین-۳ و ۵-دی اون در داخل متانول، آلدئید مورد نظر را وزن کرده داخل لوله آزمایش ریخته می‌شود بلافاصله N متیل مورفولین را اضافه کرده بعد پشت سر آن سیانوژن بروماید را در حالی که لوله آزمایش داخل حمام آب سرد (دمای 0°C) قرار گرفته اضافه کرده درب لوله را بسته و حدود ۱۵-۲۰ دقیقه روی هیتز استایرر قرار داده می‌شود تا رسوب تشکیل شود. رسوب به دست آمده را از صافی عبور داده و با متانول شستشو و توسط آون خشک می‌شود. ماده به دست آمده را نوبلور کرده و برای طیف گیری آماده است. همین آزمایش را بار دیگر در دمای 70°C تکرار می‌شود. تمامی واکنش‌ها به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک TLC (صفحات آلومینیومی پوشیده شده از سیلیکاژل) و با استفاده از حلال‌های اتیل استات-کلروفرم (با نسبت ۱-۱) در مراحل مختلف ردیابی شدند. مراحل بعدی شناسایی به کمک FTIR و HNMR انجام گرفت.

[5]. Yang, Y. , Sevenin, A. , Chopra, R. , Krishnamurthy, G. , Singh, G. , Hu, w. , Keeney, D. , Svenson, K. , Petersen, P. J. , Labthavikul, P. , Shlaes, D. M. Rasmussen, B. A. , Faily, A. , 3,5-dioxypyrazolidines , Novel Inhibitors of UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine Redutase (MURB) With Activity Against Gram-positive Bacteria, *J. Antimicrob Agents Chemother.* , Vol. 50, pp. 556-564, 2006.

[6]. Fritsch, G. , Zinner, G. , Beimel, M. , Mootz, D. , Wunderlich, H. , Synthesis, Crystal Structure and Reactions of Non- substituted 3,5-Pyrazolidinedion, *J. Arch. Pharm.* , Vol. 319, pp. 70-78, 1986.

[7]. Rahman, Md. T. , Nishino, H., Manganese(III)-based Oxidation of 1,2-di substituted Pyrazolidine-3,5-diones in the Presence of Alkenes, *J. Tetrahedron.* , Vol. 95, pp. 8383-8392, 2003.

منابع:

[۱]. کاتزونگ، ب. ج. ، فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، تهران: ارجمند، چاپ هشتم، ص ۸۳-۹۴، ۱۳۸۱.

[2]. Isaad, J., Highly water soluble dyes based on pyrazolone derivatives of Carbohydrates, *J. Tetrahedron.* , Vol. 69, pp. 2239-2250, 2013.

[3]. Lee, B. H. , Clothier, M. F. , Pickering, D. A., A Novel Reaction Of Cyanogen Iodide With Cyclic Tertiary Amines, *J. Tetrahedron Letters.* , Vol. 38, pp. 6119-6122, 1997.

[4]. Lukashov, N. V. , Kazantsev, A. V. , Borisenko, A. A. , Beletskaya, I. P., Cyanation of nucleophilic alkynes: easy approach to element-substituted α -cyanoamines, *J. Tetrahedron.* , Vol. 57, pp. 10309-10317, 2001.