

کاربرد نانو ذرات مس اکسید در سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین در اثر واکنش چندجزیی

الهام کاظمی^۱، زاهد کریمی جابری^{۲*} و محمدجعفر سلطانیان فرد^۳

۱- کارشناس ارشد شیمی آلی، گروه شیمی، واحد فیروزآباد، دانشگاه آزاد اسلامی، فیروزآباد، فارس، ایران

۲- استادیار شیمی آلی، گروه شیمی، واحد فیروزآباد، دانشگاه آزاد اسلامی، فیروزآباد، فارس، ایران

۳- استادیار شیمی معدنی، گروه شیمی، واحد فیروزآباد، دانشگاه آزاد اسلامی، فیروزآباد، فارس، ایران

دریافت: مرداد ۱۳۹۳، بازنگری: اسفند ۱۳۹۳، پذیرش: خرداد ۱۳۹۴

چکیده: در این پژوهش در اثر واکنش چهارجزیی بین فتالیک انیدرید، هیدرازین هیدرات، مالونونیتریل و آلدئیدهای متفاوت، ترکیبات هتروسیکل پیرازولوفتالازین در حضور نانو ذرات مس اکسید در شرایط بازروانی در حلال اتانول تهیه شده است. استفاده از کاتالیست غیر سمی و در ابعاد نانو، روش کار آسان، زمان واکنش کوتاه، بازده بالا و جداسازی راحت فرآورده‌ها بدون نیاز به کروماتوگرافی و شرایط دوستدار محیط زیست از مزایای روش ارایه شده است. نتیجه‌های به دست آمده نشان داد که در حضور ۰/۱ گرم نانوکاتالیست تهیه شده، پیرازولوفتالازین موردنظر با بازده ۸۰ تا ۹۳٪ به دست می‌آید.

واژه‌های کلیدی: پیرازولوفتالازین، نانو کاتالیست مس اکسید، فتالیک انیدرید، واکنش چندجزیی

مقدمه

درد و تب از خود نشان می‌دهند [۵ تا ۸].
با توجه به موارد یاد شده، سنتز پیرازولوفتالازین در بین شیمی‌دانان جذابیت دارد و در این زمینه روش‌های متفاوتی گزارش شده است. یکی از این روش‌ها واکنش سه جزیی بین فتال هیدرازید، بنزالدهید و مالونونیتریل در حضور کاتالیست‌های متفاوت گزارش شده است [۹ تا ۱۳]. به‌تازگی واکنش چهار جزیی سنتز پیرازولوفتالازین نیز موردبررسی قرار گرفته است [۱۴ تا ۱۹]. روش‌های گزارش شده قبلی دارای معایبی چون استفاده از حلال و یا کاتالیست سمی، جداسازی سخت فرآورده و زمان‌های واکنش طولانی هستند. از این‌رو، ارایه روش مناسب و کاربردی برای تهیه مشتقات پیرازولوفتالازین از اهمیت فراوانی برخوردار است. هم‌چنین امروزه استفاده از نانوکاتالیست‌ها به‌ویژه نانو ذرات اکسیدهای فلزی، به دلیل داشتن فعالیت کاتالیستی بالا، در سنتز

یک واکنش چندجزیی، فرایندی است که در طی آن به‌طور همزمان سه و یا تعداد بیشتری از واکنشگرها، در یک ظرف واکنش با یکدیگر مخلوط شده و تولید فرآورده نهایی می‌کنند که ساختار مولکولی هرکدام از واکنشگرها در ساختار مولکولی فرآورده قابل مشاهده است. لذا امروزه واکنش‌های چندجزیی به دلیل سهولت کارایی با تشکیل فرآورده در یک مرحله با بازده بالا موردتوجه قرار گرفته‌اند [۱]. در سال‌های اخیر استفاده از واکنش‌های چندجزیی در سنتز ترکیبات هتروسیکل نیتروژن‌دار به دلیل ویژگی‌های زیستی و دارویی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۲ تا ۴]. پیرازولوفتالازین از جمله هتروسیکل‌هایی است که هم حلقه پیرازول و هم حلقه فتالازین دارد که اهمیت ویژه‌ای در پژوهش‌های دارویی دارد و ویژگی‌هایی مانند ضدالتهاب، ضد

۱۰ گرم پلی اتیلن گلیکول در ۱۰ ml آب مقطر حل و درحالی که حمام فراصوت روشن بود قطره قطره به محلول افزوده شده و محلول به مدت یک ساعت دیگر تحت امواج فراصوت قرار داده شد. سپس رسوب سانتریفیوژ و در آون با دمای ۴۵ درجه سانتی گراد خشک شد. نانو ذرات به دست آمده با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی (SEM)، پراش پرتو X (XRD) مورد شناسایی قرار گرفت.

روش عمومی سنتز مشتقات پیرازولو [b-1,2] فتالازین

در یک بالن ته گرد، ۱ میلی مول فتالیک انیدرید (۰/۱۴۸ گرم)، ۱ میلی مول هیدرازین هیدرات (۰/۵ گرم)، ۰/۱ گرم نانوذرات مس اکسید به عنوان کاتالیست، در ۱۰ میلی لیتر اتانول ریخته و مخلوط واکنش تحت شرایط بازروانی به هم زده شد. پس از طی مدت ۱۰ دقیقه و تشکیل رسوب سفیدرنگ، در مرحله‌ی دوم ۱ میلی مول مالونو نیتریل (۰/۶۶ گرم) و ۱ میلی مول آلدهید (آ میلی مول) را به ظرف واکنش افزوده و پیشرفت واکنش با استفاده از کاغذ TLC و حلال n-هگزان و اتیل استات با نسبت ۲:۱ مورد بررسی قرار گرفت. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش برای جداسازی کاتالیست صاف شد. و پس از تبخیر حلال، جامد به دست آمده برای خالص سازی بیشتر در اتانول گرم نوبلور شد. داده‌های طیفی برخی از فراورده‌های به دست آمده به شرح زیر است:

جدول ۱، ردیف ۱

3-Amino-1-pHENyl-5,10-dihydro-5,10-dioxo-1H-pyrazolo[1,2-b]pHthalazine-2-carbonitrile: IR(KBr): 3361, 3260, 3100, 2198, 1659, 1567, 1439, 1384 cm^{-1} ; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 6.12 (s, 1H, CH), 7.31-7.45 (m, 5H, ArH), 7.96-8.26 (m, 6H, ArH and NH_2).

جدول ۱، ردیف ۳

3-Amino-1-(4-methylpHENyl)-5,10-dihydro-5,10-dioxo-1H-pyrazolo[1,2-b]pHthalazine-2-carbonitrile: IR (KBr): 3414, 3290, 2208, 1615,

ترکیبات آلی مورد توجه قرار گرفته‌اند. برای مثال نانو ذرات مس اکسید ماده‌ای است که به راحتی از واکنش‌های در دسترس قابل تهیه است که کار کردن با آن آسان و به راحتی هم از محیط خارج می‌شود. به دلیل همین ویژگی‌ها از نانو ذرات مس اکسید به عنوان نانو کاتالیستی در انجام برخی واکنش‌ها مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰ و ۲۱].

در ادامه پژوهش‌های ما در زمینه توسعه روش‌های دوست‌دار محیط زیست در سنتز مواد فعال زیستی متفاوت [۲۲ تا ۲۴]، در این پژوهش روشی سبز، ملایم و مؤثر جهت سنتز مشتقات پیرازولو [b-1,2] فتالازین با استفاده از نانو کاتالیست مس اکسید از طریق واکنش چهارجزیی مورد بررسی قرار گرفته است.

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

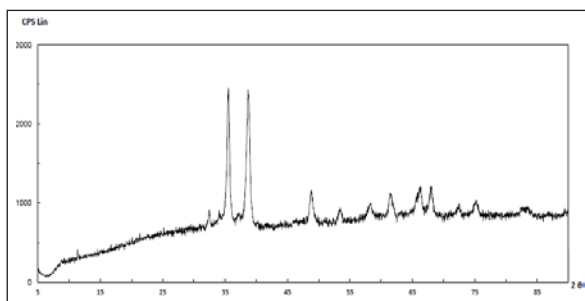
تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این پژوهش از شرکت‌های مرک یا آلد ریچ خریداری شده و بدون خالص سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک TLC با صفحه آلومینیومی و سیلیکاژل F254 60 و لامپ فرابنفش استفاده شده است. دمای ذوب فراورده‌های سنتز شده با دستگاه نقطه‌ی ذوب الکتروترمال نوع ۹۱۰۰ اندازه گیری شده است. طیف IR توسط دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز شیمادزو مدل ۴۳۰۰ و با استفاده از قرص پتاسیم برمید گزارش شده است. هم‌چنین طیف‌های NMR توسط دستگاه اسپکترومتر بروکر با قدرت ۴۰۰ مگاهرتز در حلال $\text{DMSO}-d_6$ به دست آمده است.

سنتز نانو ذرات مس اکسید

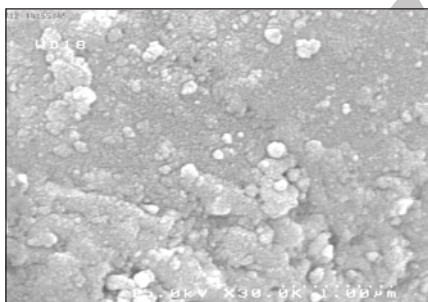
برای سنتز کاتالیست نانو ذرات مس اکسید براساس روش گزارش شده [۲۵]، ابتدا به ۵۰ میلی لیتر محلول مس استات دو آب (۰/۰۵ مولار)، مقدار ۱۰۰ میلی لیتر محلول سود ۰/۱ مولار قطره قطره همراه با هم زدن افزوده شده، سپس محلول درون حمام فراصوت (اولتراسونیک) با دمای ۶۰ درجه سانتی گراد، قرار داده می‌شود.

نتیجه‌ها و بحث

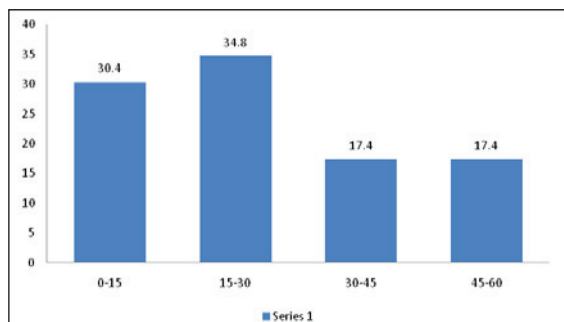
نخست کاتالیست نانو ذرات مس اکسید براساس روش گزارش شده [۲۵] با استفاده از مس استات دو آبه، سود و سورفکتانت پلی‌اتیلن گلیکول در حضور امواج فراصوت تهیه شد. الگوی XRD نانو ذرات مس اکسید سنتز شده، در شکل ۱ آمده است که تطابق خوبی با الگوهای مرجع داشته و اندازه ذرات بر اساس معادله دبی-شرر حدود ۳۰ نانومتر به دست آید تصویرهای SEM نیز تأییدکننده نانو بودن ذرات سنتز شده است (شکل ۲). بیشترین تعداد ذرات بر اساس نمودار توزیع اندازه ذرات در دامنه ۱۵ تا ۳۰ نانومتر قرار دارند (شکل ۳).



شکل ۱ الگوی XRD نانو ذرات CuO سنتز شده با استفاده از سود در حضور سورفکتانت



شکل ۲ تصویر SEM نانو ذرات CuO



شکل ۳ نمودار توزیع اندازه ذرات CuO

1566, 1470, 1389, 1361, 1198 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 2.28 (s, 3H, CH_3), 6.07 (s, 1H, CH), 7.14–7.33 (m, 4H, ArH), 7.94–8.25 (m, 6H, ArH and NH_2).

جدول ۱، ردیف ۷

3-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]pHthalazine-2-carbonitrile: IR (KBr): 3480, 3354, 3183, 2192, 1649, 1614, 1509, 1466, 1405, 1262, 1151 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 3.63 (s, 3H, $^o\text{CH}_3$), 6.28 (s, 1H, CH), 6.90-7.28 (m, 4H, ArH), 7.97–8.27 (m, 6H, ArH and NH_2).

جدول ۱، ردیف ۸

3-Amino-1-(2,4-dichlorophenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]pHthalazine-2-carbonitrile: IR (KBr): 3411, 3372, 2206, 1666, 1616, 1582, 1468, 1383, 1101 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 6.34 (s, 1H, CH), 7.31–8.78 (m, 9H, ArH and NH_2).

جدول ۱: بهینه سازی واکنش چهارجزیی با استفاده از بنزالدهید*

ردیف	شرایط واکنش	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	بدون کاتالیست، در دمای اتاق	۴	۱۰
۲	بدون کاتالیست در شرایط بازروانی	۴	۲۰
۳	۰٫۰۵ گرم کاتالیست نانو مس اکسید در شرایط بازروانی	۴	۵۰
۴	۰٫۰۷ گرم کاتالیست نانو مس اکسید در شرایط بازروانی	۴	۷۵
۵	۰٫۱ گرم کاتالیست نانو مس اکسید در شرایط بازروانی	۱٫۵	۹۳
۶	۰٫۱ گرم کاتالیست مس اکسید در شرایط بازروانی	۲	۴۵

* شرایط واکنش: فتالیک انیدرید، هیدرازین هیدرات، مالونیتریل و بنزالدهید هر کدام یک میلی مول، حلال اتانول (۱۰ ml)

و زمان کوتاه سنتز شد. در این راستا، انواع متفاوتی از آلدئیدها با فتالیک انیدرید، هیدرازین هیدرات و مالونو نیتریل موجود در حضور کاتالیست نانو ذرات مس اکسید مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه‌های برای آلدئیدهای آروماتیک نشان داد که در حضور ۰٫۱ گرم از کاتالیست، در شرایط بازروانی در اتانول، فرآورده پیرازولوفتالازین موردنظر با بازده بسیار خوب (۸۰ تا ۹۳٪) و در زمان‌های کوتاه (۷۰ تا ۱۲۰ دقیقه) تولید می‌شود. بازده و نتیجه‌های مربوط به آلدئیدهای متفاوت در جدول ۲ خلاصه شده است. به‌منظور نشان دادن کارایی روش، انواع متفاوتی از آلدئیدهای دارای گروه‌های متفاوت روی حلقه‌ی بنزن مانند کلر، برم، متیل، متوکسی و نیترو موردبررسی قرار گرفت که نتیجه‌های خوبی به دست آمد.

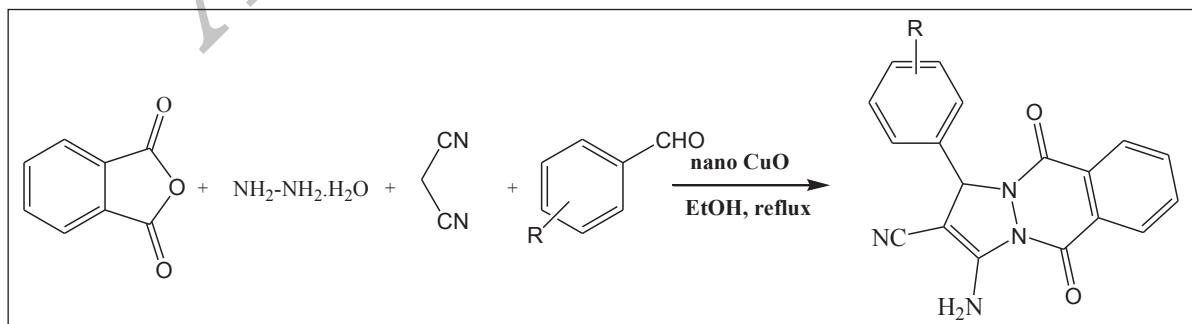
تمام فرآورده‌ها محصولات شناخته شده هستند و اندازه‌گیری نقطه ذوب و بررسی طیف‌های IR و NMR همگی نشان‌دهنده تشکیل فرآورده ۱H-پیرازولو [b-۱,۲] فتالازین مربوط است. سازوکار پیشنهادی در شکل ۵ نشان داده شده است براساس این سازوکار ابتدا در اثر واکنش بین فتالیک انیدرید و هیدرازین هیدرات فرآورده فتال هیدرازید شماره (I) تولید می‌شود. هم‌چنین در اثر واکنش آلدئید با مالونونیتریل در حضور کاتالیست نانو ذرات مس اکسید واکنش نانوناگل انجام شده و محصول شماره (II) تولید می‌شود. سپس در اثر افزایش فتال هیدرازید شماره (I) به ترکیب شماره (II) در حضور کاتالیست نانو ذرات مس اکسید و در ادامه حلقه‌زایی می‌شود تا پیرازولوفتالازین به دست آید.

در گام اول واکنش چهار جزئی بین فتالیک انیدرید، هیدرازین هیدرات، مالونونیتریل و بنز آلدئید به‌عنوان واکنش مدل انتخاب شد (شکل ۴) و در شرایط متفاوت موردبررسی قرار گرفت. نتیجه‌های بهینه‌سازی مربوط در جدول ۱ جمع‌آوری شده است.

در نخستین مرحله نقش مقدار کاتالیست نانو ذرات مس اکسید و دما بر پیشرفت واکنش در دمای محیط بررسی شد. نتایج به‌دست آمده از این مشاهدات نشان داد در غیاب کاتالیست نانو ذرات مس اکسید مقدار پیشرفت واکنش بسیار جزئی است. لذا حضور کاتالیست برای این واکنش ضروری است. سپس انجام واکنش با مقادیر متفاوتی از کاتالیست در شرایط دمایی و حلال‌های متفاوت موردبررسی قرار گرفت که بالاترین بازده مربوط به شرایط بازروانی در اتانول با مقدار ۰٫۱ گرم کاتالیست نانو ذرات مس اکسید به دست آمد (ردیف ۵، جدول ۱). مقدارهای بیشتر کاتالیست نقش قابل‌توجهی در بازده واکنش نداشت.

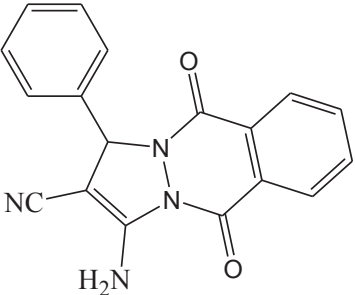
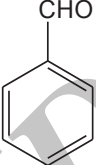
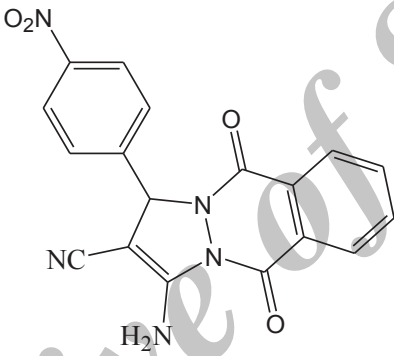
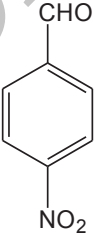
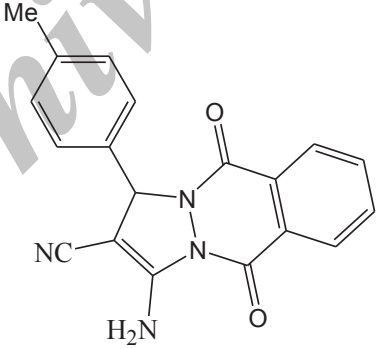
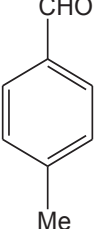
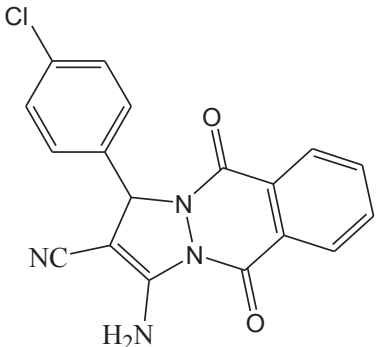
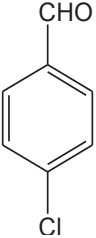
هم‌چنین همان‌طور که در ردیف ۶ جدول ۱ مشاهده می‌شود با انجام واکنش مدل در حضور مس اکسید معمولی واکنش در زمان بالاتر و با بازده کمتری از حالت نانو انجام می‌شود. بنابراین، نانو ذرات مس اکسید با توجه به‌اندازه سطح بیشتر نقش مهمی در سرعت واکنش دارد.

پس از بهینه‌سازی شرایط، واکنش با انواع متفاوتی از آلدئیدهای آروماتیک در شرایط بهینه در حضور کاتالیست نانو ذرات مس اکسید و حلال اتانول در شرایط بازروانی بررسی شد و محصولات پیرازولو [b-۱,۲] فتالازین‌های مربوط با بازده بالا

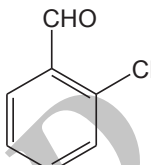
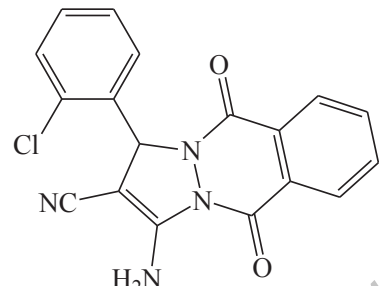
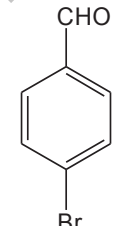
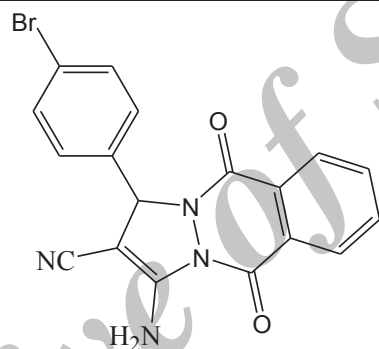
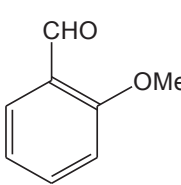
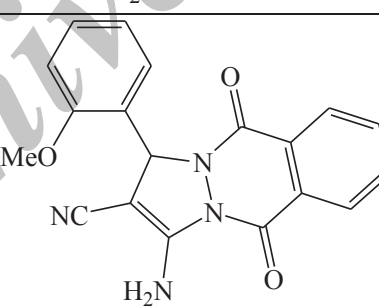
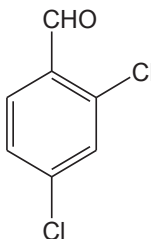
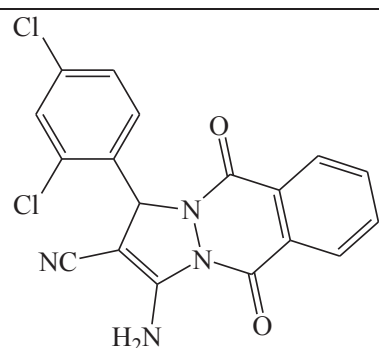


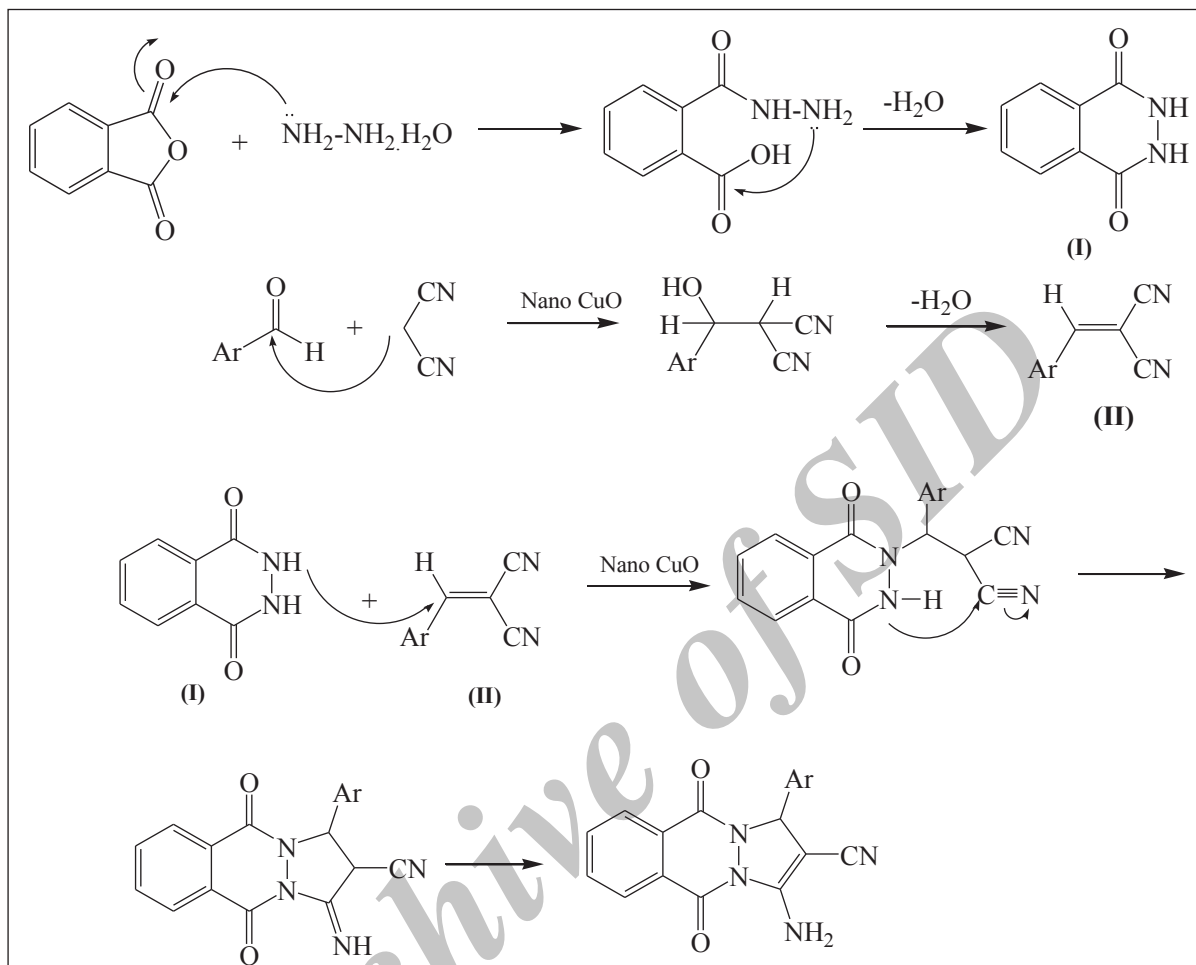
شکل ۴ سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین در حضور نانو ذرات مس اکسید

جدول ۲ نتیجه‌های به دست آمده از سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین در حضور کاتالیست نانو ذرات مس اکسید

نقطه ذوب °C	بازده (%)	زمان (دقیقه)	فراورده	آلدهید	ردیف
۲۶۵-۲۶۸	۹۳	۹۰			۱
۲۶۲-۲۶۵	۸۴	۱۲۰			۲
۲۵۱-۲۵۵	۸۶	۷۰			۳
۱۶۰-۱۶۲	۸۵	۹۰			۴

ادامه جدول ۲

ردیف	آلدهید	فراورده	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب °C
۵			۱۰۰	۸۶	۲۲۸-۲۳۰
۶			۹۰	۹۲	۱۷۱-۱۷۴
۷			۱۰۰	۸۳	۲۴۸-۲۵۱
۸			۱۲۰	۸۰	۲۵۸-۲۶۰



شکل ۵- سازوکار پیشنهادی

نتیجه گیری

از این رو، با توجه به ارزان، قابل دسترس و دوستدار محیط زیست بودن حلال و نیز تهیه کاتالیست از واکنشگرهای قابل دسترس، هم چنین زمان و بازده بسیار مناسب واکنش نانو ذرات مس اکسید به عنوان کاتالیست مناسب برای واکنش چهار جزئی بین آلدهیدها، فتالیک انیدرید، هیدرازین هیدرات و مالونو نیتریل می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

با توجه به اهمیت دارویی و زیستی مشتقات پیرازولوفتالازین، این پروژه برای دسترسی روشی مناسب برای واکنش فتالیک انیدرید، هیدرازین هیدرات، مالونو نیتریل و بنز آلدهید با استفاده از شرایط دوستدار محیط زیست انجام شد.

مراجع

- [1] Singh, M. S.; Chowdhury, S.; RSC Adv., 2, 4547-4592, 2012.
 [2] Dhakshinamoorthy, A.; Garcia, H.; Chem. S^oC. Rev., 43, 5750-5765, 2014.

- [3] Majumder, A.; Gupta, R.; Jain, A.; Green Chem. Lett. Rev., 6, 151-182, 2013.
 [4] Linng, V.W.; Tan, J.P.K.; Leong, J.; Voo, Z.X.; Hedrick, J.L.; Yang, Y.Y.; Macromol-

- ecules, 47, 1285–1291, 2014.
- [5] Jain, R. P.; Vederas, J. C.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 3655–3658, 2004.
- [6] Zhang, L.; Guan, L. P.; Sun, X. Y.; Wei, C. X.; Chai, K. Y.; Quan, Z. S.; Chem. Biol. Drug Des., 73, 313-319, 2009.
- [7] Sinkkonen, J.; Ovcharenko, V.; Zelenin, K. N.; Bezhan, I. P.; Chakchir, B. A.; Al-Assar, F.; Pihlaja, K. Eur. J. Org. Chem., 2046-2053, 2002.
- [8] Raghuvanshi, D.S.; Singh, K.N.; Tetrahedron Lett., 52, 5702–5705, 2011.
- [9] Ghahremanzadeh, R.; Shakibaei, G.I.; Bazgir, A.; Synlett, 8, 1129–1132, 2008.
- [10] Nabid, M.R.; Rezaei, S.J.T.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A.; Ultrason. Sonochem., 17, 159-161, 2010.
- [11] Reddy, M.V.; Jeong, Y.T.; Tetrahedron Lett., 54, 3546-3549, 2013.
- [12] Azarifar, A.; Nejat-Yami, R.; Azarifar, D.; J. Iran. Chem. Soc., 10, 297-306, 2013.
- [13] Shah, N.M.; Patel, M.P.; Patel, R.G.; J. Heterocyclic Chem., 49, 1310-1316, 2012.
- [14] Mosaddegh, E.; Hassankhani, A.; Tetrahedron Lett., 52, 488-490, 2011.
- [15] Torkiana, L.; Dabiri, M.; Salehi, P.; Bararjanian, M.; Helv. Chim. Acta, 94, 1416-1425, 2011.
- [16] Song, S.H.; Zhong, J.; He, Y.H.; Guan, Z.; Tetrahedron Lett., 53, 7075-7077, 2012.
- [17] Shaterian, H.R.; Mohammadnia, M.; J. Mol. Liq., 173, 55-61, 2012.
- [18] Safaei-Ghomi, J.; Shahbazi-Alavi, H.; Ziarati, A.; Teymuri, R.; Saberi, M.R.; Chinese Chem. Lett., 25, 401-405, 2014.
- [19] Shaterian, H.R.; Mohammadnia, M.; Res. Chem. Intermed., 40, 371-383, 2014.
- [20] Ahmadi, S. J.; Sadjadi, S.; Hosseinpour, M.; Monatsh. Chem., 142, 1163-1168, 2011.
- [21] Mohammadnezhad, J.; Akbari, J.; Heydari, A.; Alirezapour, B.; Bull. Korean Chem. Soc., 32, 3853-3854, 2011.
- [22] Karimi-Jaberi, Z.; Pooladian, B.; Synth. Commun., 43, 1188-1199, 2013.
- [23] Karimi-Jaberi, Z.; Azadi, M.; Res. Chem. Intermed., 41, 6741–6747, 2015.
- [24] Abdesheikhi, M.; Karimi-Jaberi, Z.; J. Chem. Research, 39, 482-483, 2015.
- [25] Ranjbar-Karimi, R.; Bazmandegan-Shamilia, A.; Aslania, A.; Kaviani, K.; Physica B: Condensed Matter, 405, 3096–3100, 2010.

Multi-component synthesis of pyrazolophthalazine derivatives using CuO nanoparticles

E. Kazemi¹, Z. Karimi-Jaberi^{2,*} and M.J. Soltanianfard³

1. MSc in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Firozabad Branch, Islamic Azad University, Firuzabad, Fars, Iran
2. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Firozabad Branch, Islamic Azad University, Firuzabad, Fars, Iran
3. Assistant Prof. of Inorganic Chemistry, Department of Chemistry, Firozabad Branch, Islamic Azad University, Firuzabad, Fars, Iran

Received: May 2015, Revised: June 2015, Accepted: July 2015

Abstract: In this research, one-pot, four-component reaction of phthalic anhydride, hydrazine hydrate, aromatic aldehydes, and malononitrile has been described to afford pyrazolophthalazine derivatives in the presence of CuO nanoparticles in ethanol under reflux conditions. Using non-toxic and nano catalyst, simplified operational process, short reaction times, excellent yields, ease of purification of the products without using chromatographic separation, and environmentally benign reaction condition are the remarkable advantages of this synthetic strategy.

Keywords: Pyrazolophthalazines, Nano catalyst, Copper oxide, Multi-component reaction, Phthalic anhydride