

## سنتز تک ظرف مشتقات جدید پیرانوپیرازول بدون استفاده از کاتالیزور

ندا اینانلو، محمد بیات\*، منیره رضایی

دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، قزوین، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۷/۱۳

تاریخ تصحیح: ۹۷/۰۶/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۴/۱۱

### چکیده

پیرازول‌ها و مشتقات آن‌ها یک دسته مهم از ترکیبات فعال بیولوژیکی در صنعت داروسازی هستند و به‌عنوان ساختار اصلی بسیاری از ترکیبات فعال بیولوژیکی به‌شمار می‌روند. در این مقاله یک روش تک ظرفی کارآمد برای سنتز ترکیبات هتروسیکل پیرانوپیرازولی جدید از طریق واکنش سه‌جزئی ۲-پیرازولین-۵-اون‌ها، دی‌متیل باربیتوریک اسید و آلدهیدهای آروماتیک تحت شرایط بازروانی در اتانل و بدون کاتالیزور ارائه شده است. از مزایای این واکنش می‌توان انجام واکنش در شرایط ملایم، زمان کوتاه واکنش، بازدهی بالا، جداسازی آسان بدون استفاده از روش کروماتوگرافی را نام برد. ساختار محصولات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن، کربن و طیف زیر قرمز شناسایی شده است.

**کلمات کلیدی:** ۱-متیل-۳-پروپیل-۲-پیرازولین-۵-اون، واکنش سه‌جزئی، ۱-۳-دی‌متیل باربیتوریک اسید، آلدهیدهای آروماتیک

### ۱- مقدمه

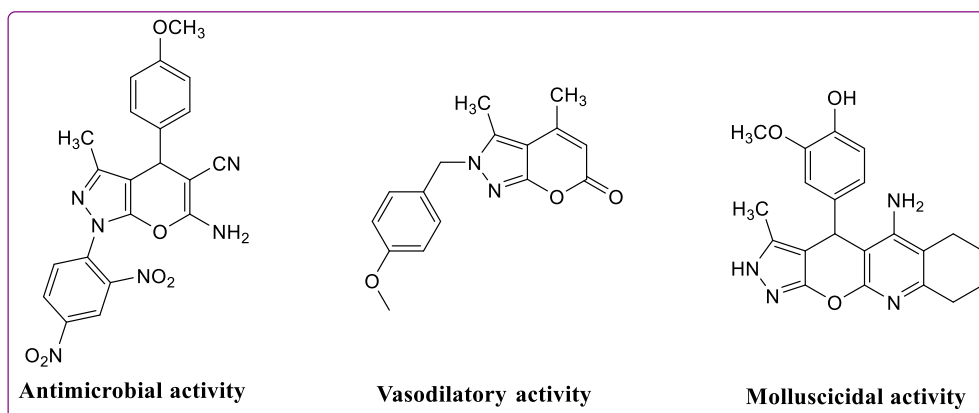
واکنش‌های چندجزئی<sup>۱</sup> (MCRs) از جمله زمینه‌های جذاب و مورد علاقه بسیاری از شیمی‌دانان‌ها بوده و امروزه از جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردار می‌باشد. به‌طور کلی واکنش‌هایی که در آنها بیش از دو ماده اولیه شرکت داشته باشند و فرآورده‌ای را تشکیل دهند که قسمت اعظم اتم‌های تشکیل دهنده مواد اولیه در ساختار آن یافت شوند، به‌عنوان واکنش‌های چند جزئی شناخته می‌شوند [۱-۲]. این واکنش‌ها سهم بزرگی در سنتز همگرای مولکول‌های آلی مهم و پیچیده از مواد شروع‌کننده ساده و در دسترس دارند و به‌عنوان ابزار قدرتمند برای کشف دارو شناسایی شده‌اند [۳-۴].

این نوع واکنش‌ها مزایای فراوانی از جمله سرعت عمل، بازده بالا، کم بودن زمان واکنش، ارزان بودن، تنوع عمل، گزینش پذیری، تمیز بودن کار، کم بودن محصول جانبی، کمی اثرات زیست‌محیطی نسبت به روش‌های مختلف شیمی کلاسیک دارند [۷-۵]. علاوه بر این غالباً مواد اولیه یا از نظر تجاری در دسترس هستند یا به آسانی تهیه می‌شوند. از ویژگی‌های دیگر این واکنش‌ها تشکیل پیوند مؤثر است یعنی تعداد پیوندهایی که در یک واکنش تشکیل می‌شود که به‌عنوان یک مقیاس مهم برای تعیین کیفیت واکنش چندجزیی می‌باشد [۸].

امروزه شیمی‌دان‌ها برای رفع نیازهای اقتصادی، داروسازی و سایر ملزومات زندگی بشر علاقه‌مند به سنتز مولکول‌های خاصی هستند. به‌کارگیری روش‌های جدید برای سنتز مولکول‌های هدف، کشف واکنش‌های جدید، توسعه روش‌های سنتزی، آنالیز سیستماتیک مولکول‌های هدف، بررسی و تحقیق مکانیسم آن‌ها و تهیه ترکیبات پیچیده طبیعی گزینه‌های مناسبی برای شیمی‌دان‌ها می‌باشند. از آن‌جاکه کایرالیت‌ها نقش مهمی در این واکنش‌ها دارد استفاده از واکنش‌های چندجزیی نامتقارن به بهترین نحو این خواسته را در یک مرحله برای شیمی‌دان فراهم آورده است. این نوع خدمت به جامعه علمی و درنهایت بشریت باعث بالندگی و افتخار شیمی‌دانان به خودشان است [۹-۱۲].

هسته و پایه پیرانوپیرازول، منبع باروری از مولکول‌های بیولوژیکی مهم است. ترکیبات حاوی این مولکول، خواص دارویی بسیاری دارند و نقش مهمی در فرایندهای بیوشیمی ایفا می‌کنند [۱۳]. پیرانوپیرازول‌ها خواص مفیدی به‌عنوان درمانی در کاربردهای بالینی دارند [۱۴-۱۵]. یک بررسی از متون نشان داد که مشتقات پیرازول در طی سال‌های اخیر به خاطر کاربرد برجسته و مهم آن‌ها به‌عنوان ضد درد، ضدالتهاب، ضد باکتری، ضد قارچ، [۱۶-۱۸] ضد سل [۱۹]، ضد مالاریا [۲۰]، ضد تومور، [۲۱-۲۲] آنتی‌اکسیدان، [۲۳] ضد فشارخون، [۲۴] خواب‌آور، [۲۵] مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. به‌تازگی برخی مشتقات پیرازول کربوهیدرازید گزارش شده است که فعالیت ضد سرطانی دارد [۲۶]. در طی چند سال گذشته بسیاری از روش‌ها برای سنتز این ترکیبات معرفی شده است. اتو اولین سنتز دی‌هیدروپیرانو پیرازول‌ها را در سال ۱۹۷۴ بر اساس واکنش حلقوی شدن کاتالیزوری ۴-آریلیدن-۵-پیرازولون پیشنهاد کرده بود [۲۷]. همچنین پیرانوپیرازول از واکنش بین ۳-متیل-۱-فنیل پیرازولین-۵-اون و تتراسیانواتیلن سنتز شده است. علاوه بر این پایگاه‌های ضعیف می‌تواند برای این حلقه‌زایی از نوع مایکل استفاده شود [۲۸]. دیگر روش‌های اخیر برای سنتز پیرانوپیرازول‌ها شامل یک واکنش تراکمی سه‌جزئی بین  $N$ -متیل پی‌پیریدون، پیرازولین-۵-اون و مالونیتریل در اتانول خالص [۲۹] و یک واکنش دوجزئی شامل مشتقات پیران و هیدرازین هیدرات با استفاده از پی‌پیریدین به‌عنوان یک اساس و پایه در آب  $N$ -متیل مورفولین در اتانول تابش ماکروویو و همچنین شرایط بدون حلال است [۳۰]. هدف از این کار سنتز ترکیبات هتروسیکل پیرانوپیرازولی جدید از طریق واکنش سه‌جزئی است، این ترکیبات به دلیل اهمیت دارویی

و بیولوژیکی که دارند ترکیبات مهمی هستند [۳۱]. ساختار چند پیرانوپیرازول دارای خواص بیولوژیکی در شکل ۱ نشان داده شده است [۳۲].



شکل ۱- ترکیبات فعال بیولوژیکی دارای چارچوب پیرانوپیرازول

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاهها

مواد اولیه شامل پیرازولون‌ها، دی متیل باربیتوریک اسید و بنزالدهیدهای مورد استفاده از شرکت‌های مرک<sup>۲</sup>، فلوکا<sup>۳</sup> و آلدریچ<sup>۴</sup> تهیه شدند. نقطه ذوب ترکیبات با دستگاه Gallenkamp electrothermal-9100 اندازه‌گیری شد. طیف‌های IR با دستگاه Bruker-Tensor-27 به صورت قرص KBr ثبت شده است. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌های هیدروژن و کربن با دستگاه‌های طیف‌سنج Bruker-DRX-300 Avance به ترتیب 300 MHz و 75.4 MHz با استفاده از Me<sub>4</sub>Si به عنوان استاندارد داخلی ثبت شده‌اند. طیف‌های جرمی با دستگاه‌های Agilent 5975C VL MSD with Tripe-Axis Detector در دمای ۲۳۰ درجه سانتی‌گراد و با پتانسیل یونش ۷۰ eV ثبت شده‌اند. پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه‌نازک<sup>۵</sup> (TLC)، به وسیله صفحات پوشیده از سیلیکاژل شرکت مرک بررسی شد و آشکارسازی بوسیله لامپ فرابنفش<sup>۶</sup> انجام شد.

### ۲-۲- روش عمومی سنتز مشتقات پیرانوپیرازول

مقدار ۱ میلی‌مول از ۱-متیل-۳-N-پروپیل-۲-پیرازولین-۵-اون (۰/۱۴۰ گرم) را با ۱ میلی‌مول دی متیل باربیتوریک اسید<sup>۲</sup> (۰/۱۵۶ گرم) و ۱ میلی‌مول از پارانیتر بنزالدهید<sup>۳</sup> (۰/۱۵۱ گرم) را هم‌زمان در ظرف واکنش ریخته و مقدار ۱۰ میلی‌لیتر اتانول به عنوان حلال به آن‌ها اضافه شد و با همزن مغناطیسی در دمای بین ۷۰ تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ ساعت در

<sup>2</sup> Merck

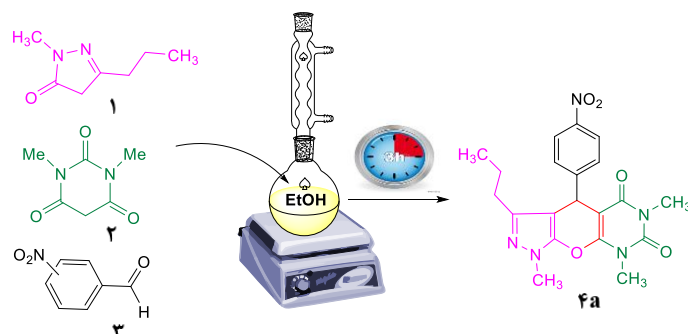
<sup>3</sup> Fluka

<sup>4</sup> Aldrich

<sup>5</sup> Thin layer chromatography

<sup>6</sup> Ultra-Violet light

شرایط باز روانی هم زده شد تا از تبخیر حلال جلوگیری شود. بعد از ۳ ساعت رسوب تشکیل شده با کاغذ صافی، صاف و خشک شد.



۲-۳- داده‌های طیفی محصولات بدست آمده

**1,6,8-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-3-propyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (4a):**

Light yellow powder, Yield: 0.391 g (95%), M.p. 238-240 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  / $\text{cm}^{-1}$ ): 1697 (C=O), 1614 (C=O), 1578, 1510 (Ar);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.81 (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.44-1.52 (2H, sext,  $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.32 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.67-2.72 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.26 and 3.37 (6H, 2s, 2 NMe), 3.63 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 5.69 (1H, s, CH), 7.26 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, ArH), 8.06 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 and 26.3 (2  $\text{CH}_2$ ), 28.6 and 28.7 (2 NMe), 31.9 (NCH<sub>3</sub>), 33.6 (CH), 93.8 (C=C-C=O), 105.9 (CH-C=C), 123.5 and 127.5 (2  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ), 146.5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 148.3 (CH-C=C), 149.1 (C-NO<sub>2</sub>), 151.7 (C-Pr), 159.8 (C=O), 164.5 (C=C-C=O), 165.2 (C=O).

**1,6,8-Trimethyl-4-(4-chlorophenyl)-3-propyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (5a):**

Cream powder, Yield: 0.411 g (94%), M.p. 144-147 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  / $\text{cm}^{-1}$ ): 1574 (C=O), 1500 (C=O), 1697, 1590 (Ar);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.78 (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 2.12-2.32 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.53-2.72 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.26 and 3.35 (6H, 2s, 2 NMe), 3.55 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 5.57 (1H, s, CH), 7.00 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 6$  Hz, ArH), 7.13 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 6$  Hz, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 and 26.8 (2  $\text{CH}_2$ ), 28.4 and 31.3 (2 NMe), 32.3 (NCH<sub>3</sub>), 33.6 (CH), 93.6 (C=C-C=O), 106.1 (CH-C=C), 128.1 and 128.2 (2  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 139.8 (CH-C=C), 147.7 (C-Cl), 152.2 (C-Pr), 159.6 (C=O), 162.9 (C=C-C=O), 164.5 (C=O).

**3,6,8-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (4b):**

Light brown powder, Yield: 0.378 g (85%), M.p. 146-148 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  / $\text{cm}^{-1}$ ): 1674 (C=O), 1612 (C=O), 1580, 1509 (Ar);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.29 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 and 3.31 (6H, 2s, 2 NMe), 5.72 (1H, s, CH), 7.29-7.34 (3H, m, ArH), 7.43 (2H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, ArH), 7.59 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, ArH), 8.05 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Hz, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 10.6 ( $\text{CH}_3$ ),

28.6 and 28.9 (2 NMe), 33.4 (CH), 93.9 (C=C-C=O), 106.9 (CH-C=C), 121.7, 124.3, 127.9, 128.2, 129.6 and 134.2 (Ar), 146.3 (C<sub>ipso</sub>), 146.5 (CH-C=C), 148.7 (C-NO<sub>2</sub>), 151.8 (C-CH<sub>3</sub>), 161.0 (C=O), 162.5 (C=C-C=O), 164.5 (C=O).

**3,6,8-Trimethyl-4-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (5b):**

Light brown powder, Yield: 0.404 g (86%), M.p. 116-119 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  /cm<sup>-1</sup>): 1688 (C=O), 1613 (C=O), 1550, 1489 (Ar); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.19 and 3.24 (6H, 2s, 2 NMe), 5.59 (1H, s, CH), 7.06 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.4 Hz, ArH), 7.14 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Hz, ArH), 7.20 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.1 Hz, ArH), 7.31-7.36 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Hz, ArH), 7.48 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.4 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 10.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 and 28.5 (2 NMe), 33.0 (CH), 93.9 (C=C-C=O), 106.9 (CH-C=C), 121.7, 124.3, 127.9, 128.2, 129.6 and 134.2 (Ar), 146.3 (C<sub>ipso</sub>), 146.5 (C-C=C), 148.7 (C-Cl), 151.8 (C-CH<sub>3</sub>), 161.0 (C=O), 162.5 (C=C-C=O), 164.5 (C=O).

**3,6,8-Trimethyl-4-(3-chlororophenyl)-1-phenyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (6b):**

Cream powder, Yield: 0.460 g (98%), M.p. 121-125 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  /cm<sup>-1</sup>): 1673 (C=O), 1617 (C=O), 1540, 1462 (Ar); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.18 (3H, d, NMe), 3.24 (3H, s, NMe), 5.62 (1H, s, CH), 7.01-7.03 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.5 Hz, ArH), 7.11 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.9 Hz, ArH), 7.24 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.9 Hz, ArH), 7.31-7.36 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.8 Hz, ArH), 7.48 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.8 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 10.5 (CH<sub>3</sub>), 28.6 and 28.8 (2 NMe), 32.9 (CH), 93.9 (C=C-C=O), 106.8 (CH-C=C), 121.8, 125.1, 126.5, 127.2, 127.9, 129.4, 129.8 and 134.1 (Ar), 134.3 (C<sub>ipso</sub>), 142.8 (CH-C=C), 146.3 (C-Cl), 151.7 (C-CH<sub>3</sub>), 160.6 (C=O), 164.6 (C=C-C=O), 164.8 (C=O).

**3,6,8-Trimethyl-4-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (7b):**

Cream powder, Yield: 0.449 g (98%), M.p. 125-128 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  /cm<sup>-1</sup>): 1696 (C=O), 1615 (C=O), 1570, 1498 (Ar); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.22 (3H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.20 and 3.25 (6H, 2s, 2 NMe), 5.57 (1H, s, CH), 6.84-6.91 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.7 Hz, ArH), 7.05-7.08 (2H, m, ArH), 7.24-7.26 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4.5 Hz, ArH), 7.30-7.35 (1H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.8 Hz, ArH), 7.46-7.50 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4.5 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 11.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 and 28.9 (2 NMe), 33.1 (CH), 95.2 (C=C-C=O), 107.5 (CH-C=C), 115.0, 115.3, 121.3, 126.4, 128.4 and 128.6 (Ar), 129.0 (C<sub>ipso</sub>), 136.7 (CH-C=C), 136.8 (C-F), 146.4 (C-CH<sub>3</sub>), 157.8 (C=O), 160.0 (C=C-C=O), 164.7 (C=O).

**3,6,8-Trimethyl-4-(4-bromophenyl)-1-phenyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraaza-cyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (8b):**

Light orange powder, Yield: 0.494 g (96%), M.p. 110-113 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  /cm<sup>-1</sup>): 1687 (C=O), 1614 (C=O), 1560, 1487 (Ar); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.21 and 3.28 (6H, 2s, 2 NMe), 5.53 (1H, s, CH), 7.00 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.4 Hz, ArH), 7.28-7.33 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.4 Hz, ArH),

7.35 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}}=8.4$  Hz, ArH), 7.59 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}}=8.4$  Hz, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 10.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 and 28.9 (2 NMe), 39.4 (CH), 94.2 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 107.3 ( $\text{CH}-\text{C}=\text{C}$ ), 120.2, 121.5, 127.8, 128.7, 129.1 and 131.3 (Ar), 134.7 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 139.2 ( $\text{CH}-\text{C}=\text{C}$ ), 146.5 (C-Br), 151.5 (C- $\text{CH}_3$ ), 157.6 (C=O), 164.7 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 165.0 (C=O).

**3,6,8-Trimethyl-1,4-diphenyl-4,8-dihydro-1H-9-oxa-1,2,6,8-tetraazacyclopenta[b]naphthalene-5,7-dione (9b):**

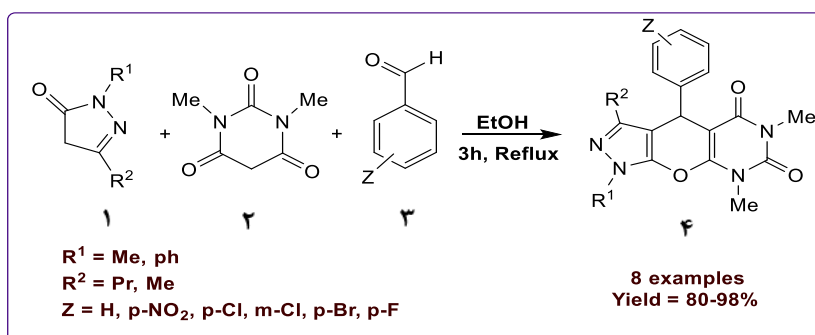
Cream powder, Yield: 0.357 g (82%), M.p. 122-125 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\text{max}}$  / $\text{cm}^{-1}$ ): 1688 (C=O), 1587 (C=O), 1520, 1460 (Ar);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.12 and 3.20 (6H, 2s, 2 NMe), 5.62 (1H, s, CH), 6.99 (1H, t,  $^3J_{\text{HH}}=6.6$  Hz, ArH), 7.06 (4H, d,  $^3J_{\text{HH}}=6.6$  Hz, ArH), 7.15 (1H, t,  $^3J_{\text{HH}}=6.6$  Hz, ArH), 7.26-7.33 (2H, m, ArH), 7.50 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}}=6.6$  Hz, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 10.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 and 28.8 (2 NMe), 32.6 (CH), 94.2 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 107.5 ( $\text{CH}-\text{C}=\text{C}$ ), 121.6, 125.9, 126.9, 127.2, 128.0, 129.2 and 134.9 (Ar), 140.8 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 146.5 ( $\text{CH}-\text{C}=\text{C}$ ), 151.7 (C- $\text{CH}_3$ ), 157.6 (C=O), 164.7 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 165.0 (C=O).

**۳- نتایج و بحث**

**۳-۱- سنتز مشتقات پیرانو پیرازول**

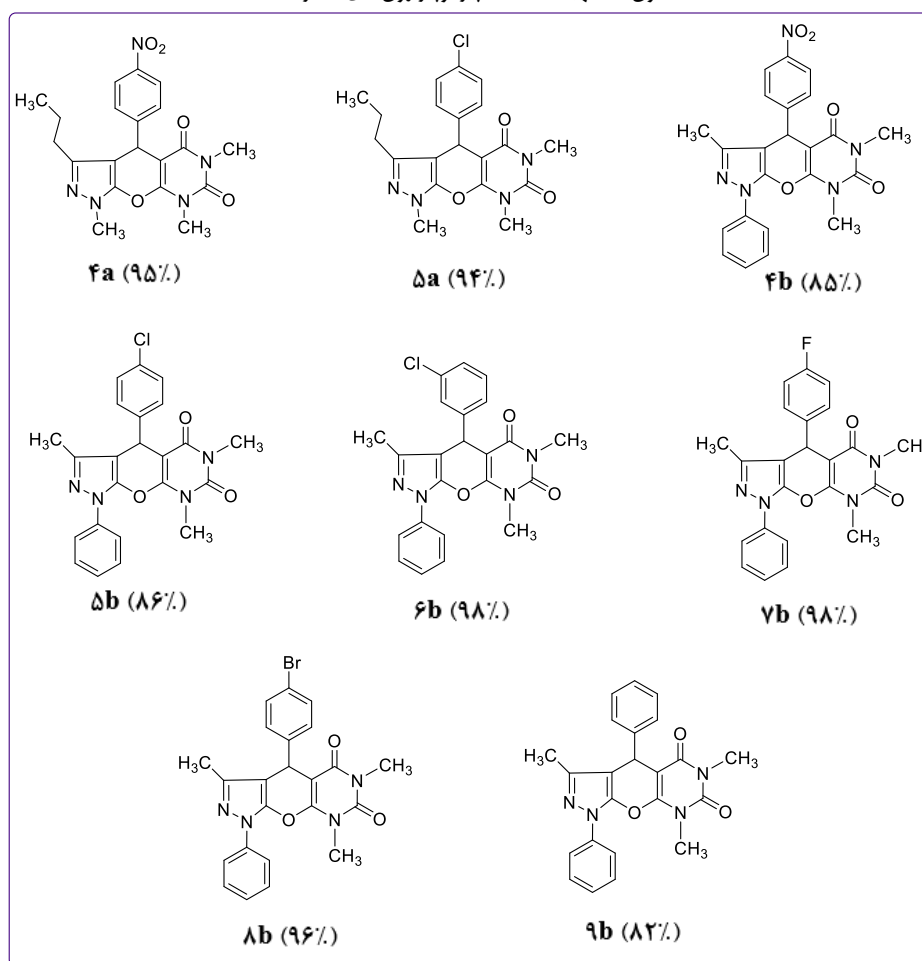
این واکنش در شرایط بازروانی حلال اتانول و در زمان کوتاهی طی یک واکنش تک ظرفی و سه جزئی انجام شد. روش ارائه شده در این سنتز دارای مزایایی همچون بازده بالا، زمان کوتاه، عدم استفاده از کاتالیزور، خالص سازی راحت و بدون نیاز به استفاده از ستون کروماتوگرافی و استفاده از حلال سبز است (شکل ۲).

در این واکنش از مشتقات مختلف بنزالدهید استفاده شد. در این میان در واکنش‌هایی که از بنزالدهید و مشتقات دارای گروه‌های کشنده الکترون مانند نیترو، کلر، برم و فلور استفاده شد محصول با بازده بالا تولید بدست آمد ولی بنزالدهیدهای دارای گروه‌های الکترون دهنده مانند متوکسی و دی متیل آمینو و همچنین بنزالدهیدهای پراستخلاف و دارای ازدحام فضایی منجر به تولید محصول با بازده کم شدند. در جدول (۱) مشتقات سنتز شده با انواع آلدهیدها نشان داده شده است (تمامی بهره‌ها مربوط به محصولات خالص است).



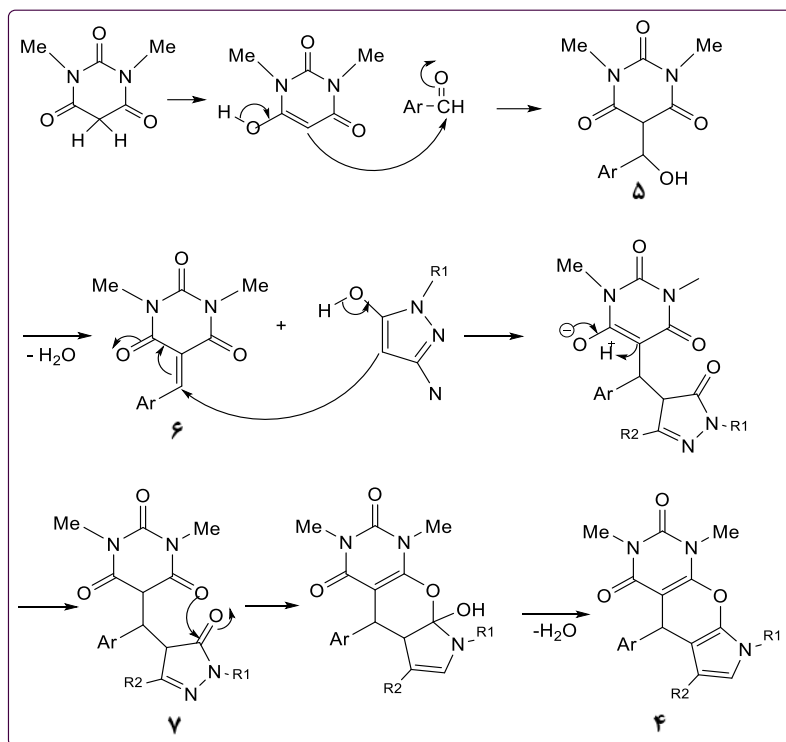
شکل ۲- سنتز تک ظرف پیرانو پیرازول‌های عامل دار

جدول ۱- تهیه مشتقات پیرانوپیرازول های سنتز شده



## ۲-۳- بررسی مکانیزم واکنش

مکانیزم پیشنهادی برای ترکیب ۴ در شکل (۳) نشان داده شده است. همان طور که در شکل دیده می شود در مرحله اول، دی متیل باربیتوریک اسید که دارای هیدروژن های اسیدی و فعال است، با از دست دادن هیدروژن اسیدی خود به یک هسته دوسط قوی تبدیل می شود و طی یک واکنش تراکمی نووناگل به گروه کربونیل آلدئید حمله می کند و حد واسط ۵ تشکیل می شود. سپس با حذف یک مولکول آب، حد واسط ۶ تشکیل می شود که یک ترکیب  $\alpha$  و  $\beta$  غیراشباع است و در مرحله بعد یک واکنش مایکل بین پیرازولون و ترکیب  $\alpha$  و  $\beta$  غیراشباع انجام می شود و ابتدا پیرازولون تبدیل به کربانیون شده و این کربانیون به پیوند دوگانه ترکیب  $\alpha$  و  $\beta$  غیراشباع حمله می کند و حد واسط ۷ تشکیل می شود. در مرحله آخر حلقه افزایشی صورت می گیرد و با حذف یک مولکول آب، یک حلقه هتروسیکل پنج عضوی تشکیل می شود و در نهایت محصول مورد نظر ۴ را تولید می نماید.

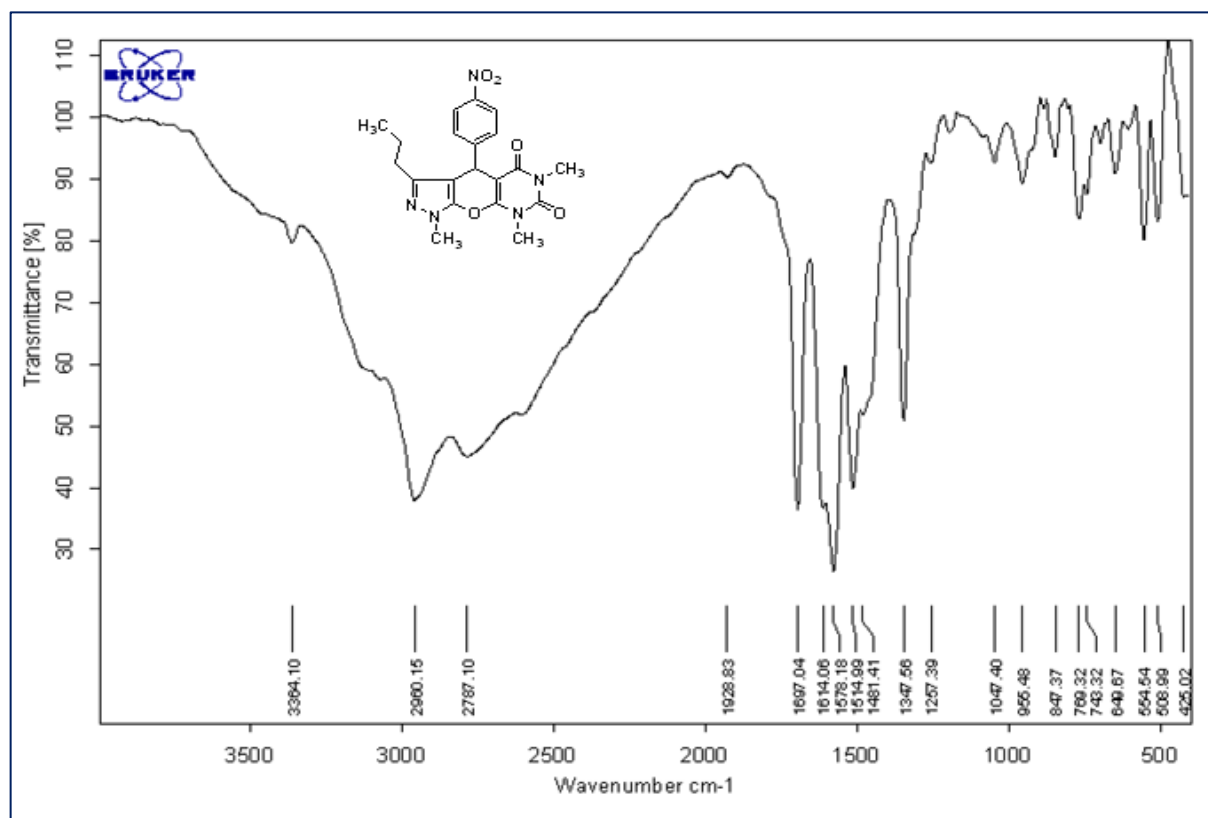


شکل ۳- مکانیسم پیشنهادی تشکیل پیرانوپیرازول

### ۳-۳- بررسی‌های طیفی مشتقات پیرانوپیرازول

تحلیل طیف FT-IR، در طیف IR پیک مربوط به دو گروه C=O در فرکانس‌های ۱۶۹۷ و ۱۶۱۴ نمایان شده است و در فرکانس‌های ۱۵۷۸ و ۱۵۱۵ پیک‌های مربوط به حلقه آروماتیک C=C مشاهده شده است (شکل ۴).

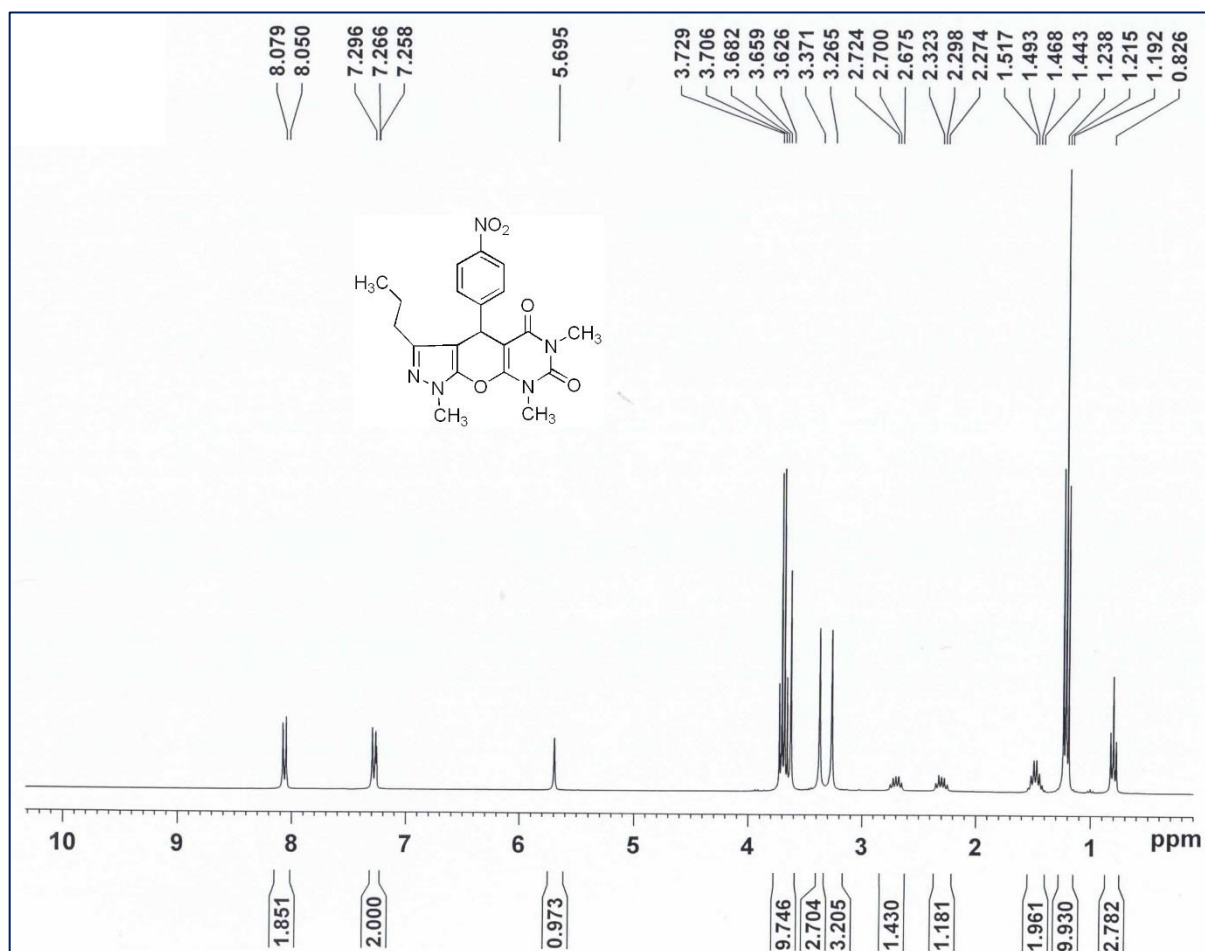




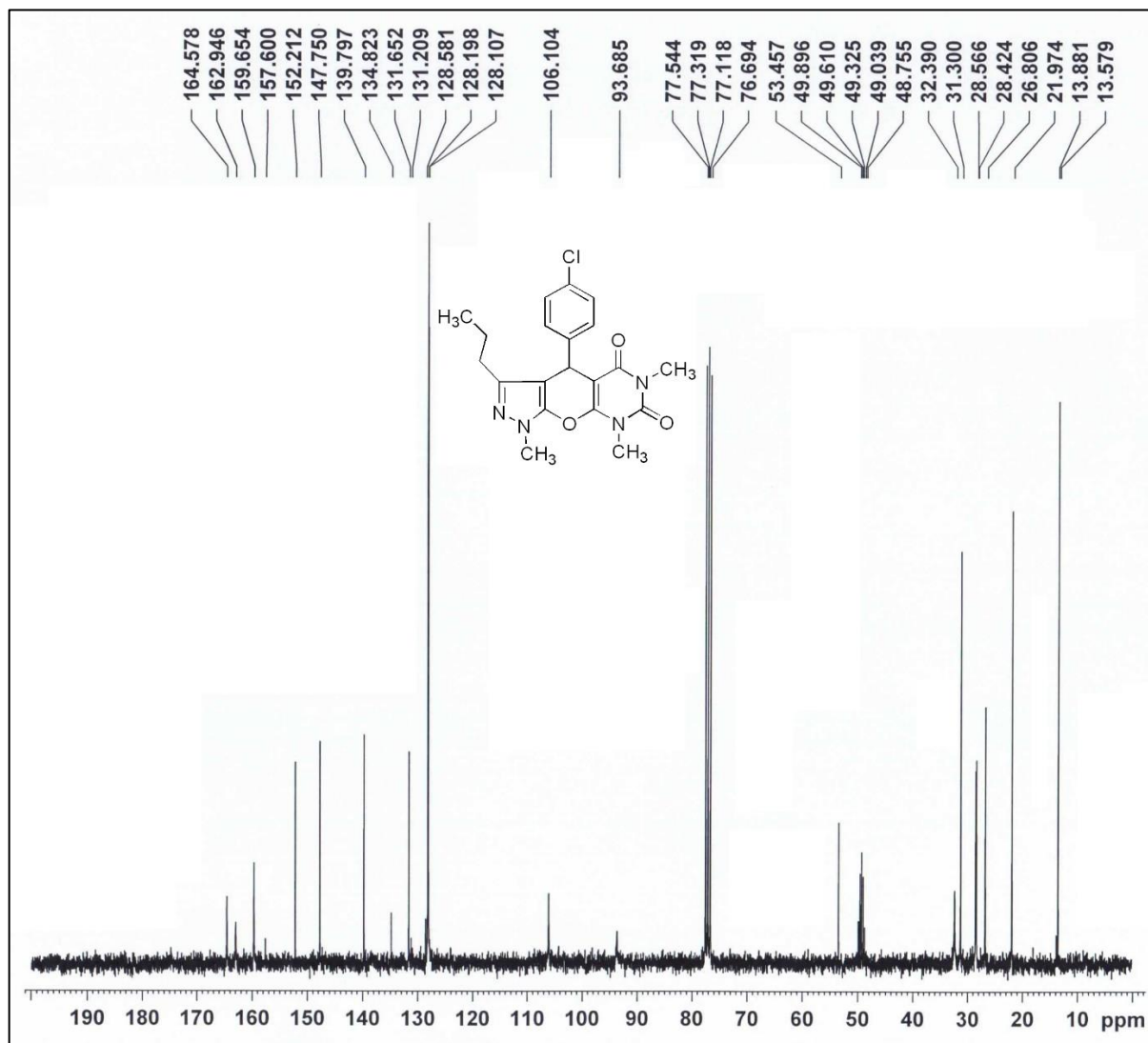
شکل ۴- طیف FT-IR مشتق 4a

تحلیل طیف  $^1\text{H NMR}$  مشتق 4a: در طیف پروتون ساختار ترکیب پیرانوپیرازول (4a)، در ناحیه حدود 0/81 ppm تعداد ۳ پروتون با شکافتگی سه گانه برای  $\text{CH}_3$  پروپیل و در ناحیه 1/44 تا 1/45 یک پیک با شکافتگی ۶ تایی برای ۲ هیدروژن  $\text{CH}_2$  متصل به  $\text{CH}_3$  نمایان شده است. در ناحیه 2/27 تا 2/32 یک پیک با شکافتگی چندگانه برای یکی از هیدروژن های  $\text{CH}_2$  متصل به حلقه پیرازولی و در ناحیه 2/67 تا 2/72 برای هیدروژن دیگر این  $\text{CH}_2$  که با هم دیاستریوتوپیک هستند ظاهر شده است. در ناحیه 3/26، 3/37 و 3/63 سه پیک یکتایی برای ۹ هیدروژن سه گروه  $\text{NCH}_3$  و در ناحیه 5/69 یک پیک یکتایی برای هیدروژن  $\text{CH}$  است که با ساختار محصول سازگار است. در ناحیه 7/26 یک پیک با شکافتگی دوتایی برای دو هیدروژن دو  $\text{CH}$  حلقه آروماتیک و در ناحیه 8/06 یک پیک دوتایی برای دو هیدروژن دو  $\text{CH}$  دیگر حلقه آروماتیک مشاهده شد (شکل ۵).

آنالیز  $^{13}\text{C NMR}$  مشتق 5a: در طیف کربن ساختار در جابه جایی شیمیایی 13/5 ppm گروه  $\text{CH}_3$  و در 21/9 و 26/8 دو گروه  $\text{CH}_2$  و در 28/4، 28/5 و 31/3 کربن های گروه های  $\text{NCH}_3$  مشاهده شد. در ناحیه 32/4 کربن  $\text{CH}$  و در ناحیه 93/7 کربن  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  و در ناحیه 106/1 کربن  $\text{CH}-\text{C}=\text{C}$  را مشاهده شد. در ناحیه 128/1 و 128/5 دو کربن  $\text{CH}$  آروماتیک و در 147/7، کربن حلقه آروماتیک که به  $\text{CH}$  متصل است ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ) مشاهده شد. در ناحیه 152/2  $\text{CH}-\text{C}=\text{C}$  و در ناحیه 157/6 کربن آروماتیک که به  $\text{Cl}$  متصل است مشاهده شد. در ناحیه 159/6 کربن  $\text{C}=\text{N}$  متصل به گروه پروپیل و در ناحیه 159/6 و 162/9 دو گروه کربونیل و در ناحیه 164/5 کربن  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  مشاهده شد (شکل ۶).



شکل ۵- طیف <sup>1</sup>H NMR مشتق ۴a

شکل ۶- طیف  $^{13}\text{C}$  NMR مشتق 5a

## ۴- نتیجه گیری

این واکنش در حلال اتانول و زمان کوتاه بصورت تک ظرف و سه جزئی و در دمای بین ۷۰ تا ۸۰ درجه سانتی گراد انجام شد.

روش ارائه شده در این سنتز دارای مزایای زیر است:

- بازده محصولات بسیار بالا و فقط یک محصول تولید شد.
  - زمان واکنش کوتاه بوده و بدون استفاده از کاتالیزور به خوبی انجام شد.
  - خالص سازی آسان و بدون نیاز به استفاده از ستون کروماتوگرافی انجام شد.
  - حلال مورد استفاده در این روش حلالی سبز بوده و هیچ گونه آلودگی برای محیط زیست ایجاد نداشته است.
- ما در این واکنش از مشتقات مختلف بنزالدهید استفاده کردیم که در این میان در واکنش‌هایی که از بنزالدهید و مشتقات دارای گروه‌های کشنده الکترون مانند  $\text{Ar-NO}_2$ ,  $\text{Ar-Cl}$ ,  $\text{Ar-Br}$ ,  $\text{Ar-F}$  استفاده می‌شود محصول با بازدهی بالا تولید شد

ولی بنزآلدهیدهای دارای گروه‌های دهنده الکترون مانند Ar-OMe و Ar-NMe<sub>2</sub> و همچنین بنزآلدهیدهای پراستخلاف و دارای ازدحام فضایی محصولی با بازدهی کم تولید کردند.

#### ۵- قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره) صمیمانه تشکر می‌نمایند.

#### ۶- مراجع

- [1] D.M. D'Souza and T.J.J. Mueller, *Chemical Society Reviews*, **36** (2007) 1095.
- [2] A. Domling, *Chemical Reviews*, **106** (2006) 17.
- [3] P.A. Tempest, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **8** (2005) 776.
- [4] C. Kalinski, H. Lemoine, J. Schmidt, C. Burdack, J. Kolb, M. Umkehrer and G. Ross, *Synlett*, **24** (2008) 4007.
- [5] B. M. Trost, *Science*, **254** (1991) 1471.
- [6] M. Mitchell, V. Spikmans, A. Manz and A.J. Mello, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, **1(5)** (2001) 514.
- [7] A. Domling and I. Ugi, *Angewandte Chemie International Edition*, **39** (2000) 3168.
- [8] J. D. Sunderhaus and S. F. Martin, *Chemistry-A European Journal*, **15** (2009) 1300.
- [9] V.R. Stockwell, *Trends Biotechnol*, **18** (2000) 449.
- [10] H. Bienayame, C. Hulme, G. Odden and P. Schmitt, *Chemistry-A European Journal*, **6** (2000) 3321.
- [11] A. Domling, *Current Opinion in Chemical Biology*, **6** (2002) 306.
- [12] A. Domling, *Chemical Reviews*, **106** (2006) 1789.
- [13] A. Shaabani, A. Sarvary, A. Rezayan and S. Keshipour, *Tetrahedron*, **65** (2009) 3492.
- [14] A.B.A. El-Gazzar, M.M. El-Enany and M.N. Mahmoud, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16** (2008) 3261.
- [15] A.A. Fayed, H.M. Hosni, E.M. Flefel, and A.E.E. Amr, *World Journal of Chemistry*, **4** (2009) 58.
- [16] H. H. Sayed. H. A. Abbas. E. M. Morsi. G. Amr Ael and N. A. Abdelwahad, *Acta Pharmaceutica*, **60** (2010) 479.
- [17] O.A. Fathalla, I.F. Zeid, M.E. Haiba, A.M. Soliman, S.I. Abd-Elmoez and W.S. Serwy, *World Journal of Chemistry*, **4** (2009) 127.
- [18] S.A. El-Assiery, G.H. Sayed and A. Fouda, *Acta Pharmaceutica*, **54** (2004) 143.
- [19] S.J. Vaghasiya, D.K. Dodiya, A.R., Trivedi and V.H. Shah, *Arkivoc* **xii** (2008) 1.
- [20] M. Klein, P. Diner, D. Dorin-Semblat, C. Doerig and M. Grötli, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **7** (2009) 3421.
- [21] H. Naito, M. Sugimori, I. Mitsui, Y. Nakamura, M. Iwahana, M. Ishii, K. Hirotsu, E. Kumazawa and A. Ejima, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **47** (1999) 1679.

- [22] A.A. Abu-Hashem, M.F. El-Shehry and F.A.Badria, *Acta Pharmaceutica*, **60** (2010) 311.
- [23] J. Svetlik, L. Veizerova, T. Liptaj and J. Kubista, *Arkivoc*, **2009** (2009) 79.
- [24] S.Q. Wang, L. Fang, X.J. Liu and K. Zhao, *Chinese Chemical Letters*, **15** (2004) 885.
- [25] Y. Xia, Z.W. Dong, B.X. Zhao, X. Ge, N. Meng, D.S. Shin and J.Y. Miao, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15** (2007) 6893.
- [26] H.H. Otto, *Archiv der Pharmazie*, **307(6)** (1974) 444.
- [27] K. Kanagaraj and K. Pitchumani, *Tetrahedron Letters*, **51** (2010) 3312.
- [28] A. M. Shestopalov, Y. M. Emel'yanova, A. A. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, Z.I. Niazimbetova and D.H. Evans, *Organic Letters*, **4** (2002) 423.
- [29] Y. Peng, G. Song and R. Dou, *Green Chemistry*, **8** (2006) 57310.
- [30] G. Vasuki and K. Kumaravel, *Tetrahedron Letters*, **49** (2008) 5636.
- [۳۱] حجتی، سیده فاطمه؛ موسوی فر، مریم؛ قربانی، مهدیه، مجله شیمی کاربردی شماره ۴۶ (۱۳۹۷) ص ۳۱۱.
- [32] D. Das, R. Banerjee, and A. Mitra, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **6** (2014) 108.

