

# سنتز موثر و کارآمد پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین توسط کاتالیزور اسیدی جامد مغناطیسی قابل بازیافت $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$ تحت شرایط بدون حلال

مریم رباطی، راضیه ملکی، اسکندر کلوری\*

دانشکده شیمی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۹/۱۴ تاریخ تصحیح: ۹۷/۱۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۱/۰۵

## چکیده

یک روش جدید و موثر برای بهبود سنتز مشتقات پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین از مواد قابل دسترس از قبیل نینهیدرین و آریل هیدرازون در این مقاله بررسی شد. مشتقات مختلفی از پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین طی واکنش یک مرحله‌ای بین نینهیدرین و آریل هیدرازون تحت شرایط بدون حلال به آسانی تولید شدند. در این واکنش  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  به عنوان کاتالیزور قابل بازیافت، موثر و سبز مورد استفاده قرار گرفت. از جمله مزایای این روش سنتز می‌توان به بازده بالا، شرایط ملایم واکنش و قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور اشاره کرد. مشتقات پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین دارای خواص بیولوژیکی هستند از جمله خواص ضد میکروبی، ضد مالاریا و همچنین برخی از آن‌ها به عنوان پذیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) شناخته می‌شوند.

**کلمات کلیدی:** اسید جامد مغناطیسی  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$ ، نینهیدرین، آریل هیدرازون، پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین، نانوکاتالیزور.

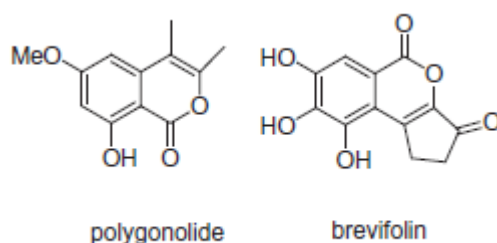
## ۱- مقدمه

یکی از موضوعات قابل توجه در استفاده از کاتالیزورها در سال‌های اخیر، رعایت اصول شیمی سبز است. در همین راستا در میان انواع کاتالیزورها، کاتالیزورهای ناهمگن با قابلیت جداسازی و امکان استفاده مجدد مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱، ۲]. کاتالیزورهای ناهمگن برخلاف کاتالیزورهای همگن به آسانی از مخلوط واکنش قابل جداسازی هستند و موجب ناخالصی محصولات واکنش نمی‌شوند. در این نوع از کاتالیزورها به دلیل حل نشدن در مخلوط واکنش و کاهش سطح تماس فعالیت آن‌ها کاهش می‌یابد [۳-۵]. برای جبران کمبود سطح تماس در کاتالیزورهای ناهمگن از بستر به عنوان تکیه‌گاه استفاده می‌شود. بستر معمولاً یک ساختار متخلخل با سطح فعال بالا است. فناوری نانو، می‌تواند سطح فعال بسیار زیادی را برای کاتالیزور فراهم آورد. نانوذرات به دلیل وجود سطح ویژه و عوامل فعال زیاد جز مناسبترین گزینه‌ها برای کاربردهای کاتالیزوری هستند [۶، ۷].

گزینه پذیر و بازده بالای یک نانوکاتالیزور، واکنش را در مسیر خاص پیش می‌برد، به این معنی که محصولات فرعی کمتری تولید می‌شوند. به بیان دیگر می‌توان گفت که تقریباً تمام مواد اولیه به محصول نهایی تبدیل می‌شوند [۹،۸]. این روش، مسیر خالص‌سازی و استخراج را آسان و کم هزینه می‌کند و همچنین از اصول شیمی سبز پیروی می‌کند. در این میان نانوذرات مغناطیسی به علت پایداری حرارتی آنها در برابر تخریب، بازیابی آسان از طریق جداسازی مغناطیسی و فعالیت کاتالیزوری بالاتر مورد توجه شیمی‌دان‌ها هستند.

ایزوکومارین‌ها یک دسته مهم از ترکیبات هتروسیکل هستند که گستره وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی از قبیل: خواص ضد آلرژی، ضد میکروبی، ضد قارچ، ضد التهاب و ضد مالاریا را در بر می‌گیرند. نمونه‌های متعددی از ترکیبات طبیعی بر پایه ایزوکومارین مانند: پلیگنولید و برویفولین وجود دارند (شکل ۱) [۱۱، ۱۲].

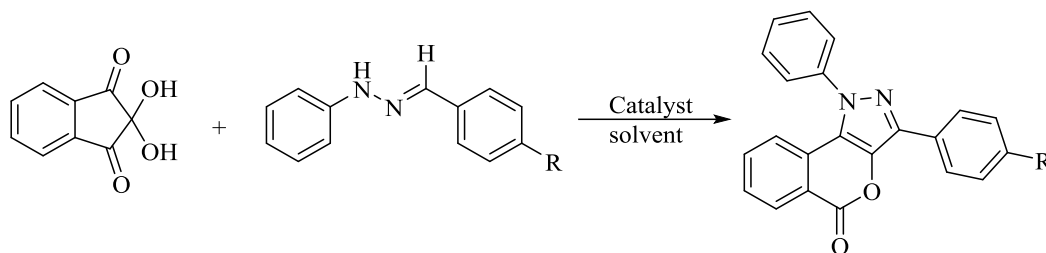
برخی از ترکیبات ایزوکومارین فعالیت ضد سرطانی دارند. انجلیس<sup>۱</sup> و همکارانش سنتز مشتقات ایزوکومارینی را گزارش کردند



شکل ۱- برخی از ترکیبات طبیعی و بیولوژیکی بر پایه ایزوکومارین

که می‌تواند به عنوان لیگندهای انتخابی استروژن بتا عمل کند [۱۳]. به دلیل وجود خواص بیولوژیکی بسیار مشتقات ایزوکومارین توجه شیمی‌دان‌ها بر روی سنتز این ترکیبات جلب شده است. با این حال روش سنتز این ترکیبات دارای برخی محدودیت‌ها مانند: استفاده از معرف‌های گران قیمت، کاتالیزورهای فلزی و زمان سنتز طولانی است [۱۴]. بنابراین توسعه و بهبود روش‌های نوین برای سنتز پیرازول‌های جوش خورده به ایزوکومارین حائز اهمیت است. یکی از چالش‌های اصلی در شیمی نوین، طراحی واکنش‌های پر بازده و کارآمد است که انجام آن‌ها در کمترین زمان ممکن میسر باشد. در همین راستا ما علاقه‌مند به سنتز ترکیبات مختلف ایزوکومارین و توسعه روش‌های سنتزی سبز شدیم. در این جا ما روشی موثر و کارآمد برای سنتز ایزوکومارین {C-۳, ۴} پیرازول-۵(۱H)-اوان از نینهیدرین و آریل هیدرازون با استفاده از نانوکاتالیزور Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>H را به عنوان کاتالیزور ناهمگن مغناطیسی گزارش کردیم.

<sup>۱</sup> M. De Angelis



شکل ۲- سنتز مشتقات ایزوکومارین {۳،۴-سی-پیرازول-۵(۱H)-اون با استفاده از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

## ۲- روش تجربی

### ۲-۱- مواد و تجهیزات

دستگاه‌های مورد استفاده در تحقیق شامل TLC UV دارای دو لامپ با طول موج‌های ۲۵۴nm و ۳۶۵ nm جهت دنبال کردن واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک، طیف FT-IR با دستگاه طیف سنج S۸۴۰۰ FT-IR ساخت شرکت شیمادزو، طیف  $^1\text{H-NMR}$  با دستگاه طیف سنج پروکر (۵۰۰ مگا هرتز)، و اندازه‌گیری نقطه ذوب با دستگاه ترموساینترفیک ۹۱۰۰ استفاده شده است. کلیه مواد به کار رفته در این پژوهش از شرکت مرک خریداری شده‌اند، این مواد شامل: آهن (III) اکسید، کلروسولفونیک اسید، هیدرازین، نینهدرین و همچنین حلال‌ها شامل اتانول، متانول، نرمال هگزان، اتیل استات، استون، کلروفرم و دی‌کلرومتان می‌باشند.

### ۲-۲- تهیه نانوذره مغناطیسی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

نانوذره مورد نظر با روش کاهش-هم‌رسوبی و سپس اکسایش به وسیله‌ی هوا دهی که قبلاً گزارش شده است تهیه شد [۹]. برای شروع، ۳ میلی لیتر از محلول ۲ مولار  $\text{FeCl}_3$  (تهیه شده با محلول ۲ مولار  $\text{HCl}$ ) به ۱۰/۵ میلی لیتر از آب دوبار تقطیر اضافه شد سپس ۲ میلی لیتر از محلول ۱ مولار  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  به مخلوط اضافه گردید. به دلیل تشکیل کمپلکس بین یون‌های  $\text{SO}_3^{2-}$  و  $\text{Fe}^{3+}$  رنگ محلول از زرد روشن به قرمز روشن در آمد. پس از برگشت دوباره رنگ به زرد روشن، محلول به صورت ناگهانی به ۸۰ میلی لیتر محلول ۰/۸۵ مولار از آمونیاک که از قبل آماده شده، همراه با هم‌زدن شدید اضافه گردید. بلافاصله رسوب سیاه رنگ ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) تشکیل شد. هم‌زدن شدید به مدت ۳۰ دقیقه ادامه یافته و سپس رسوب سیاه تولید شده با آب دوبار تقطیر با دکانته کردن مغناطیسی شست و شو داده شد تا pH رسوب به زیر ۷/۵ برسد. بعد از افزودن محلول ۰/۰۱ مولار  $\text{HCl}$  آنقدر آب دوبار تقطیر (حدود ۱۷۰mL) اضافه می‌کنیم تا pH سوسپانسیون فوق روی عدد ۳ تنظیم شود. دمای سوسپانسیون حاصله را طی ۵ دقیقه تا ۹۰ درجه سانتیگراد بالا برده و سپس در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد و طی ۹۰ دقیقه هوادهی شد تا نانوذرات  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  به نانوذرات  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  تبدیل گردید. در طی این عمل رنگ محلول سوسپانسیون به آرامی از سیاه به قرمز قهوه‌ای تغییر می‌کند. دوباره رسوب تولید شده چهار بار با آب دوبار تقطیر همراه با دکانته کردن مغناطیسی شست و شو داده شد و سپس خشک گردید تا نانوذرات قهوه‌ای روشن  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  به دست آید.

### ۲-۱-۲- تهیه نانوذره مغناطیسی عامل دار شده با گروه سولفونیک اسید $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

طبق روش گزارش شده در مقالات پیشین نانوذرات اسیدی  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  سنتز شد [۱۰]. در یک بالن دو دهانه مجهز به قیف چکاننده و لوله خروجی برای هدایت گاز HCl به یک جاذب قلیایی، مقدار ۱۰ گرم از نانوذره  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  برداشته و به تدریج توسط دکانتور مقدار (۰/۳۸۸ گرم، ۰/۰۰۳۳ مول) کلروسولفونیک اسید طی زمان ۳۰ دقیقه اضافه شد. با افزایش کلروسولفونیک اسید سریعاً گاز هیدروکلریک اسید خارج شده و بعد از افزایش تمامی کلرو سولفونیک اسید، محصول با دی اتیل اتر شسته و خشک گردید.

برای بررسی فعالیت کاتالیزوری پس از سنتز نانوذرات مغناطیسی  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  و عامل دار کردن آن توسط کلروسولفونیک اسید، نانوذره مغناطیسی  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  در سنتز پیرازول جوش خورده روی ایزوکومارین مورد استفاده قرار گرفت.

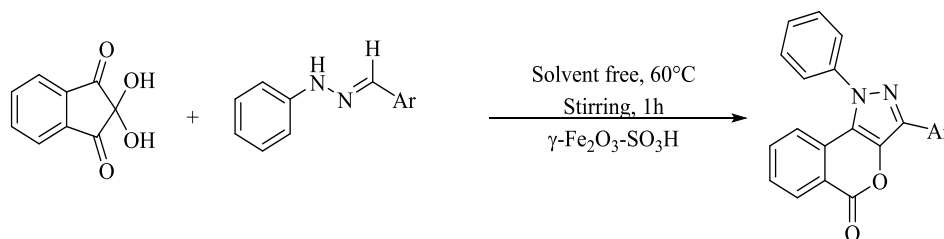
### ۲-۳- روش نوعی سنتز ترکیب ۱-فنیل-۳-*p*-تولیل-(۱*H*)-ایزوکرومن {c-۳,۴} پیرازول-۵-اون با استفاده از

#### نانوکاتالیزور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

مخلوطی از ۴-متیل بنزیلیدن فنیل هیدرازین (۱ میلی مول)، نینهیدرین (۱ میلی مول) و نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  (۰/۰۵ گرم) در دمای  $60^\circ\text{C}$  و توسط همزن مغناطیسی به مدت ۱۵ دقیقه همزده می شود. پس از خارج شدن حلال، مواد جامد به دست آمده به مدت ۱ ساعت در دمای  $60^\circ\text{C}$  همزده می شود. پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با مخلوط دو حلال نرمال هگزان و اتیل استات (۳:۷) به عنوان فاز متحرک دنبال شد. در آخر ۱۵ میلی لیتر اتیل استات به واکنش اضافه کرده و به مدت ۱۰ دقیقه تحت امواج فراصوت قرار داده می شود. سپس ذرات  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  به وسیله آهنربای خارجی جدا کرده و محصول جامد در اتیل استات متبلور می گردد.

### ۲-۴- بهینه سازی شرایط سنتز مشتقات ایزوکومارین {c-۳,۴} پیرازول-۵-(۱*H*)-اون

به منظور بهینه سازی شرایط واکنش، واکنش بین ۴-متیل بنزیلیدن فنیل هیدرازین (۱ میلی مول)، نینهیدرین (۱ میلی مول) به عنوان واکنش الگو انتخاب شد. مواد فوق به یک بالن منتقل شده و در دمای  $60^\circ\text{C}$  با همزن مغناطیسی همزده می شود و اثر دما، اثر مقدار کاتالیزور و اثر حلال در این واکنش مورد آزمایش قرار گرفت (شکل ۳).



شکل ۳- سنتز ۱-فنیل-۳-*p*-تولیل-(۱*H*)-ایزوکرومن {c-۳,۴} پیرازول-۵-اون با استفاده از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

## ۲-۴-۱- تعیین مقدار کاتالیزور

برای بررسی تأثیر کاتالیزور بر روی بهره واکنش و دستیابی به بهترین بازده، مقادیر مختلفی از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  در واکنش مینا مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل در جدول ۱ مرتب شده است.

جدول ۱- نتایج به دست آمده از بهینه سازی مقادیر کاتالیست

ردیف	مقدار کاتالیزور (مول درصد)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	۵	۱۵	۷۰
۲	۱۰	۲۰	۸۶
۳	۱۵	۱۵	۹۴
۴	۲۰	۱۰	۸۱

نتایج به دست آمده از بهینه سازی کاتالیزور نشان می‌دهد که استفاده از مقدار ۱۵ مول درصد (۰/۰۰۵ گرم) از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  بیشترین راندمان را دارد.

## ۲-۴-۲- بررسی اثر دما

به منظور بهینه سازی شرایط دمای واکنش، واکنش بین ۴-متیل بنزیلیدن فنیل هیدرازین و نینهیدرین با مقدار ۰/۰۰۵ گرم از کاتالیزور را در شرایط بدون حلال و در محدوده دمایی اتاق تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲- نتایج به دست آمده از بهینه سازی دما

ردیف	دما ( $^{\circ}\text{C}$ )	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	۲۵	۳۰	۶۰
۲	۴۰	۴۵	۷۶
۳	۶۰	۱۵	۹۴
۴	۸۰	۶۰	۷۰
۵	۱۰۰	۶۰	۶۵

با توجه به نتایج نشان داده شده، دمای  $60^{\circ}\text{C}$  به عنوان دمای بهینه انتخاب شد.

## ۲-۴-۳- بررسی اثر حلال

جدول ۳- نتایج بدست آمده از بهینه سازی حلال

ردیف	حلال	زمان (ساعت)	بازده (درصد)
۱	اتانول	۴	۳۰
۲	متانول	۲	۶۰
۳	دی کلرومتان	۱	۵۰
۴	کلروفرم	۱	۸۸
۵	بدون حلال	۱	۸۸

نتایج مربوط به بهینه سازی حلال نشان می‌دهد که بیشترین بازده در حضور حلال کلروفرم و همچنین در غیاب حلال بدست آمده که با توجه به اصول شیمی سبز شرایط بدون حلال برای بهینه سازی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج بدست آمده از شرایط بهینه حاکی از این است که واکنش در دمای  $60^{\circ}\text{C}$  و در غیاب حلال و مقدار ۱۵ مول درصد کاتالیزور بیشترین بازده را خواهد داشت.

## ۲-۵- تهیه مشتقات ایزوکومارین {۳،۴-سی} پیرازول-۵(H)-اون در شرایط بهینه با استفاده از نانوکاتالیزور $\gamma$ -

### $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

جدول ۴- تهیه مشتقات ایزوکومارین {۳،۴-سی} پیرازول-۵(H)-اون در شرایط بهینه با استفاده از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

ردیف	Ar	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)	نقطه ذوب (سانتیگراد)
۱	$\text{C}_6\text{H}_5$	۶۰	۸۸	۲۳۴-۲۳۸
۲	4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۸۷	۲۵۲-۲۵۴
۳	4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۸۸	۱۹۶
۴	4-HO- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۸۶	۲۵۱-۲۵۳
۵	4-(Me) <sub>2</sub> N- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۸۳	۲۳۶-۲۳۸
۶	4-O <sub>2</sub> N- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۹۳	۲۱۹-۲۲۰
۷	4-HO-3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-MeO}$	۶۰	۸۸	۱۸۹-۱۹۰
۸	3-O <sub>2</sub> N- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۹۴	۲۲۷-۲۲۹
۹	2-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۹۱	۲۰۴-۲۰۶
۱۰	4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۹۰	۲۴۰-۲۴۲
۱۱	3-HO- $\text{C}_6\text{H}_4$	۶۰	۸۸	۲۳۶

## ۲-۶- بازیابی کاتالیزور

قابلیت بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیزور در واکنش سنتز پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور پس از تکمیل واکنش، مخلوط واکنش در اتیل استات داغ حل شد سپس نانوذره  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  از طریق یک آهنربای خارجی جدا شده و طی ۴ مرحله با اتانول شست و شو داده شد. کاتالیزور شسته شده در دمای  $100^{\circ}\text{C}$  درجه سانتیگراد خشک گردید و در واکنش مذکور مورد استفاده مجدد قرار گرفت. این روند تا ۴ بار متوالی بدون کاهش قابل توجهی در فعالیت کاتالیزوری  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  انجام شد (جدول ۵).

جدول ۵- بازیافت کاتالیزور در واکنش مینا

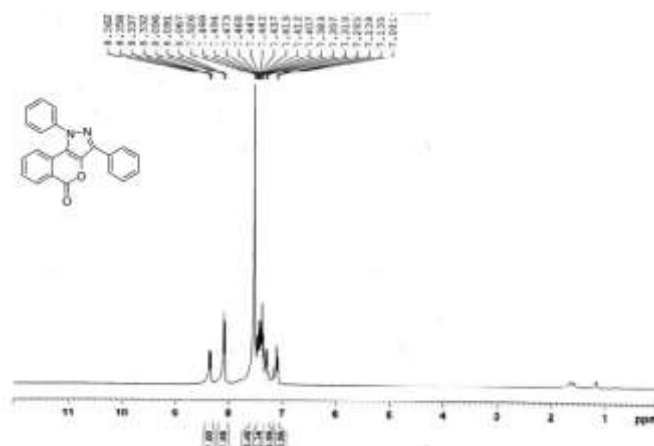
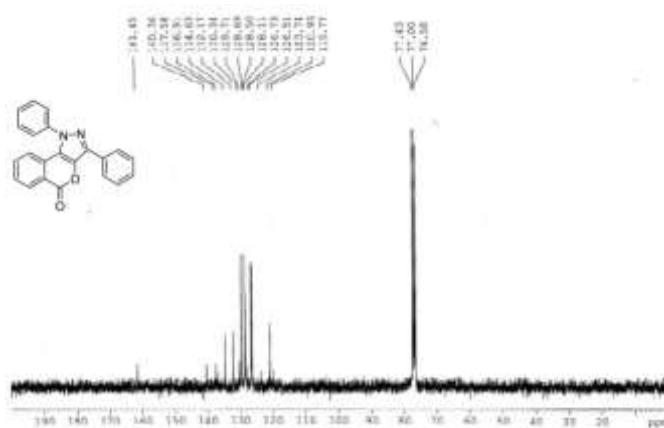
بازیابی	بهره (درصد)
۱	۹۵
۲	۹۰
۳	۸۸
۴	۷۶

۷-۲- داده‌های طیفی مشتقات ایزوکومارین {۳، ۴-*c*} پیرازول-۵(1*H*)-اون

جدول ۴، ردیف ۱

1,3-diphenylisochromeno[4,3-*c*]pyrazol-5(1*H*)-one

FTIR(KBr): $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )=	3195, 1714, 1600, 1274, 1126
<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$	8.36(1H, d, CH), 8.06-8.09(4H, d, CH), 7.08-7.52(8H, m, CH)
(ppm)=	
<sup>13</sup> CNMR(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$	161.4, 140.3, 137.5, 136.9, 134.6, 132.1, 130.3, 129.7, 128.6, 128.5,
(ppm)=	128.1, 126.7, 126.5, 123.7, 120.9, 119.7

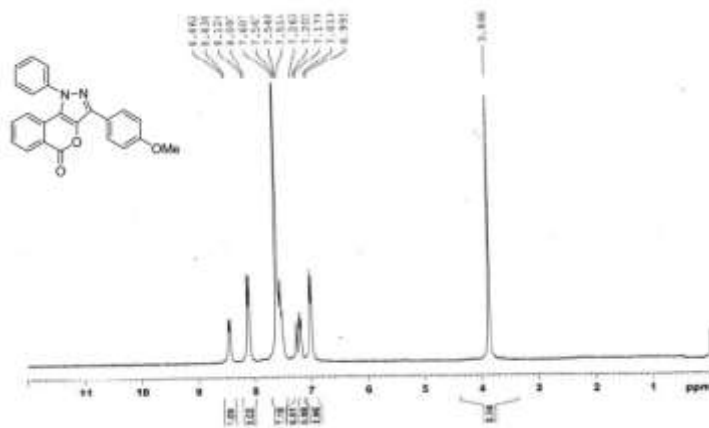
طیف <sup>1</sup>HNMRطیف <sup>13</sup>CNMR

جدول ۴، ردیف ۳

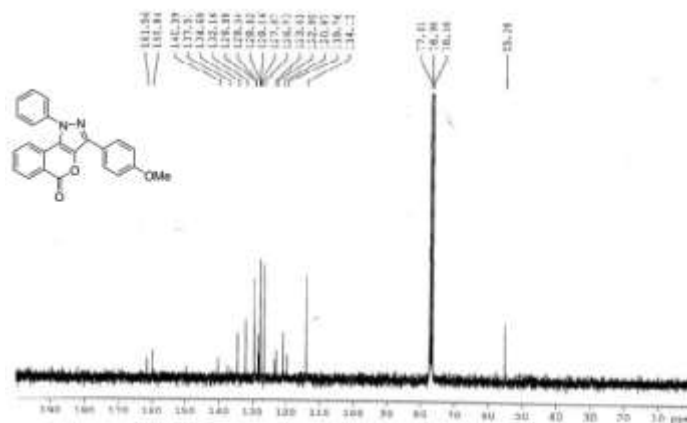
3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylisochromeno[4,3-*c*]pyrazol-5(1*H*)-one

FTIR(KBr): $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )=	3050, 1737, 1609
<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$	8.45(2H, m, CH), 8.11(1H, d, CH), 7.5-7.6(8H, m, CH), 7-7.19(2H,
(ppm)=	d, CH), 3.86(3H, s, CH <sub>3</sub> )

$^{13}\text{C}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  161.5, 159.8, 140.3, 137.5, 134.6, 132.1, 129.6, 129.5, 128.4, 128/1,  
 (ppm)= 127.8, 126.7, 123.6, 122.9, 120.9, 119.7, 114.1, 55.28



طیف  $^1\text{H}$ NMR



طیف  $^{13}\text{C}$ NMR

جدول ۴، ردیف ۶

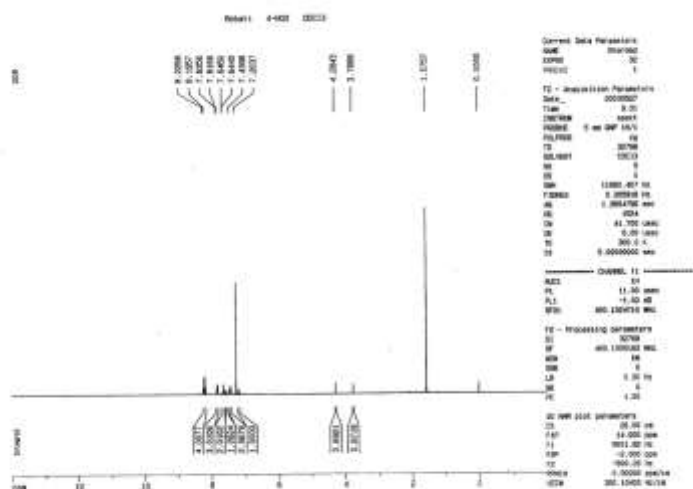
3-(4-nitrophenyl)-1-phenylisochromeno[4,3-c]pyrazol-5(1H)-one

FTIR(KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )= 3406, 3141, 1728, 1593, 1191, 1081

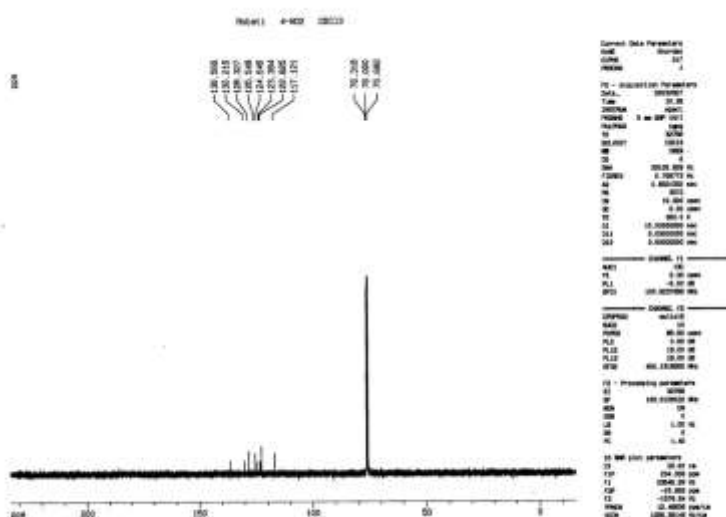
$^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.22(2H, d, CH), 8.19(3H, d, CH), 7.8(2H, m, CH), 7.26(6H, m,  
 $\delta$  (ppm)= CH)

$^{13}\text{C}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 136.56, 130.21, 128.32, 125.54, 124.64, 122.82, 117.12  
 $\delta$  (ppm)=





طیف  $^1\text{H}$ NMR



طیف  $^{13}\text{C}$ NMR

### ۳- بحث و نتایج

در سال‌های اخیر هتروسیکل‌های حاوی اتم نیتروژن به دلیل خواص دارویی و بیولوژیکی خود مورد توجه شیمیدانان زیادی قرار گرفته‌اند و از کاتالیزورهای زیادی برای بهینه‌سازی واکنش این ترکیبات استفاده شده است اما روش‌های پیچیده ساخت کاتالیزور یا قیمت بالای آن‌ها، شرایط سخت واکنش و بازده پایین از معایب این روش‌ها بوده است. به همین دلیل ارائه کاتالیزور ارزان با روش ساخت آسان و شرایط ملایم قابل توجه است. هتروسیکل‌ها یکی از شاخه‌های مهم در علم شیمی هستند که در سال‌های اخیر توجه زیادی به آن شده است. در این میان ترکیبات هتروسیکل نیتروژن‌دار حائز اهمیت بوده‌اند. این هتروسیکل‌ها خواص

بیولوژیکی و دارویی از خود نشان می‌دهند از جمله خواص آن‌ها می‌توان به: ضد تومور، ضد التهاب، ضد باکتری و ضد آلرژی اشاره کرد. از این رو در این پروژه سعی در سنتز هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار پیرازول جوش خورده بر روی ایزوکومارین با استفاده از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  در مدت زمان اندک و با بازده بالا در شرایط ملایم شده است. همان طور که در جدول زیر دیده می‌شود، استفاده از نانوکاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  نقش موثری در سنتز ایزوکومارین<sup>۳، ۴</sup>،  $c$  پیرازول- $(1H)$ -اون دارد. این روش از لحاظ زمان و بهره نتیجه مناسب‌تری را نسبت به موارد گزارش شده داشت.

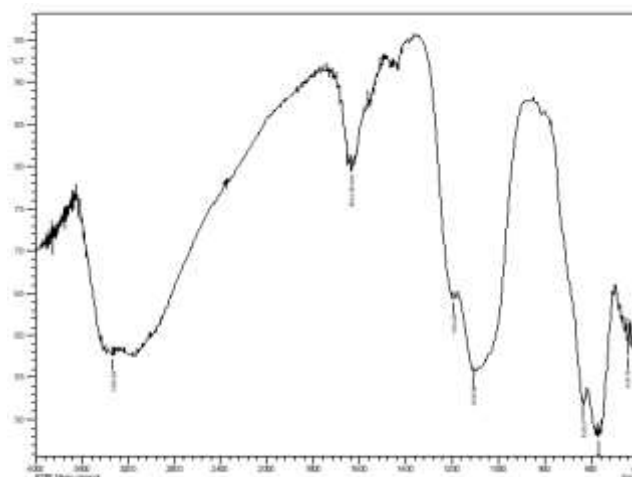
جدول ۶- مقایسه نتایج مشتقات پیرازول جوش خورده بر روی ایزوکومارین با مطالعات گذشته

کاتالیزور	شرایط واکنش	زمان (دقیقه:ساعت)	بازده (درصد)	مرجع
-	265 °C	۰۵:۰۰	۶۰	[15]
Aqueous hydrochloric acid	Ethanol/reflux	۰۴:۰۰	۵۰	[15]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H	Solvent free/100 °C	۰۱:۰۰	۸۰	[16]
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$	Solvent free/60 °C	۰۱:۰۰	۸۸	پروژه حاضر

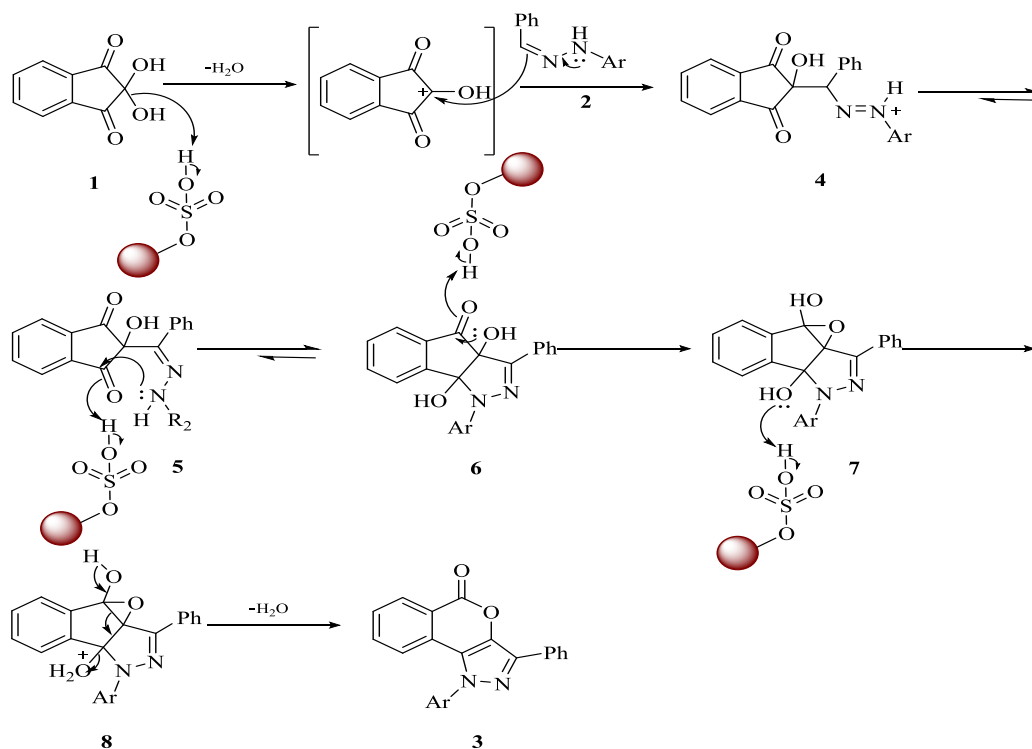
این روش بسیار کارآمدتر از روش‌های قبلی گزارش شده است. با توجه به اینکه شرایط واکنش بدون حلال بوده، زمان واکنش کاهش یافته (از ۳ ساعت به ۱ ساعت)، دمای واکنش کاهش یافته (از ۲۶۰ درجه سانتیگراد به ۱۰۰ درجه سانتیگراد) و بازده محصولات از نظر اقتصاد اتمی<sup>۱</sup> قابل توجه بوده است. به علاوه روش کار آسان به دلیل سهولت در جداسازی نانوکاتالیزور توسط آهنربای خارجی بدون نیاز به فیلتراسیون باعث می‌شود که سنتز از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه باشد.

کاتالیزور  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  سنتز شده در مقاله پیشین مورد شناسایی قرار گرفت [۹]. در مقاله حاضر طیف FT-IR نانوذره  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  مورد بررسی قرار گرفت. پیک  $635\text{cm}^{-1}$  مربوط به فرکانس ارتعاشی پیوند Fe-O می‌باشد. پیک‌های ظاهر شده در  $1193$  و  $1108\text{cm}^{-1}$  مربوط به O=S=O و S-O گروه SO<sub>3</sub>H است. همچنین پیک موجود در محدوده  $3330\text{cm}^{-1}$  مربوط به گروه‌های OH نانوذره می‌باشند (شکل ۴).

<sup>۱</sup> Atom-economy

شکل ۴- طیف FT-IR نانوذره  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$ 

مکانیزم پیشنهادی برای این سنتز در زیر آورده شده که نقش نانوذرات در تشکیل محصول نهایی قابل توجه است. در ابتدا در حضور کاتالیزور بین نینهدرین و آریل هیدرازون برهمکنش صورت می‌گیرد که منجر به تشکیل ترکیب ۴ می‌شود سپس در اثر پدیده توتومری به ترکیب ۵ می‌رسیم. در ترکیب ۵ با حمله نوکلئوفیلی درون مولکولی گروه آمینو به کربونیل ترکیب ۶ تولید می‌شود. در ادامه گروه  $\alpha$ -هیدروکسی در حدواسط ۶ به کربن کربونیل حمله می‌کند تا اپوکسی حدواسط ۷ تشکیل شود. این حدواسط ناپایدار بوده و در آخر با شکستن پیوند کربن-کربن و حذف آب از حدواسط ۸ محصول نهایی ۳ به دست می‌آید. تشکیل محصول ۳ توسط طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه،  $^1\text{H}$ NMR و  $^{13}\text{C}$ NMR تایید شد (شکل ۵).



شکل ۵- مکانیزم پیشنهادی

#### ۴- نتیجه گیری

در این مقاله ابتدا نانوذره  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$  سنتز شد سپس در سنتز مشتقات پیرازول جوش خورده با ایزوکومارین از ترکیبات نینهیدرین و آریل هیدرازون مورد استفاده قرار گرفت و فعالیت کاتالیزوری و انتخابگری بالایی از خود نشان داد. همچنین، نانوذره سنتز شده می تواند به راحتی توسط آهنربای خارجی از مخلوط واکنش جدا شود و بدون کاهش قابل توجهی در فعالیت کاتالیزوری مورد استفاده مجدد قرار گیرد.

#### ۵- مراجع

- [1] J. Zhou, Y. Li, H.-b. Sun, Z. Tang, L. Qi, L. Liu, Y. Ai, S. Li, Z. Shao, Q. Liang, *Green Chemistry*, **19** (2017) 3400.
- [2] A.R. Hajipour, F. Rezaei, Z. Khorsandi, *Green Chemistry*, **19** (2017) 1353.
- [3] M. Esmailpour, A.R. Sardarian, H. Firouzabadi, *J. Organometal. Chem.* **873** (2018) 22.
- [4] M. Arghan, N. Koukabi, E. Kolvari, *Appl. Organomet. Chem.* **32** (2018) 4346.
- [5] R. Maleki, N. Koukabi, E. Kolvari, *Appl. Organomet. Chem.* **32** (2018) 3905.
- [6] M. Chandel, B.K. Ghosh, D. Moitra, M.K. Patra, S.R. Vadera, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **18** (2018) 2481.
- [7] M.N. Farajinia, L. Minoo, *J. Catal.* (2018).
- [8] P. Akbarzadeh, N. Koukabi, E. Kolvari, *Res. Chem. Intermediat.* (2018)1.
- [9] N. Koukabi, M. Malmir, A. Amoozadeh, S. Otoukesh, *J. Appl. Chem.* **11** (1395) 187, in Persian.
- [10] N. Koukabi, E. Kolvari, M.A. Zolfigol, A. Khazaei, B.S. Shaghasemi, B. Fasahati, *Adv. Synth. Catal.* (2012) 354.
- [11] H. Hussain, I.R. Green, *Expert Opin. Ther. Pat.* **27** (2017) 1267.
- [12] F.H.S.d. Araújo, D.R.d. Figueiredo, S.A. Auharek, J.R. Pesarini, A. Meza, R.d.S. Gomes, A.C.D. Monreal, A.C.M.B. Antonioli-Silva, D.P.d. Lima, C.A.L. Kassuya, *Genet. Mol. Biol.* **40** (2017) 665.
- [13] M. De Angelis, F. Stossi, M. Waibel, B.S. Katzenellenbogen, J.A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem.* **13** (2005) 6529.
- [14] C. Yang, X. He, L. Zhang, G. Han, Y. Zuo, Y. Shang, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 2081.
- [15] D. Raffa, F. Plescia, B. Maggio, M.V. Raimondi, A. D'Anneo, M. Lauricella, G. Daidone, *Eur. J. Med. Chem.* **132** (2017) 262.
- [16] S. Pathak, K. Debnath, A. Pramanik, *Beilstein J. Org. Chem.* **9** (2013) 2344.