

## سنتر ترکیبات 4،4'-(آریل متیلن) بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال) با استفاده از سامانه محلول آبی بوریک اسید

حدیث افشار هزارخانی، احمد رضا موسوی زارع\*، حمید گودرزی افشار\*، محمد رضایی گهر

دانشگاه سید جمال الدین اسدآبادی، بخش شیمی، اسدآباد، کد پستی: 6541861841، ایران

(تاریخ دریافت: 1397/9/11 تاریخ پذیرش: 1398/11/24)

محلول آبی اسید بوریک به عنوان یک سیستم کاتالیزوری کارآمد برای واکنش بین فنیل هیدرازین، اتیل استوآستات و آریل آلدیدها به کار برده شد و مشتقات بیس(پیرازولیل)متان تهیه شدند. با واکنش بوریک اسید با آب،  $H^+$  به صورت درجا تولید و واکنش تحت شرایط سبز و ملایم به طور موثر کاتالیز شد. در این مقاله سنتر بیس(پیرازولیل)متانها، BPMs، از جمله ترکیبهای 4،4'-(آریل متیلن) بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال) از طریق واکنشهای متوالی نووناگل-مایکل با استفاده از محلول آبی بوریک اسید، در دمای 70 درجه سانتیگراد در شرایط آبی با بازده بالا و زمان کوتاه گزارش شد.

**کلید واژه:** بیس(پیرازولیل)متان، 4،4'-(آریل متیلن) بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال)، واکنش نووناگل-مایکل، فنیل هیدرازین، اتیل استوآستات، آریل آلدید

### مقدمه

فنیل-H1-پیرازول-5-ال)، واکنش تراکم آلدیدها با 3-متیل-1-فنیل-5-پیرازولون است. این روش در مجاورت کاتالیستهای مختلف مانند  $[15]$  THSB،  $[14]$  [pyridine-SO<sub>3</sub>H]Cl،  $[13]$  [Dsim]AlCl<sub>4</sub>،  $[16]$  SASPSPE،  $[17]$  (AP-SiO<sub>2</sub>)،  $[18]$  DCDBTSD و  $N$ - $(3$ -سیلیکاپروپیل)- $N$ -متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات  $[19]$  گزارش شده است. اما بعضی از این روشهای گزارش شده دارای معایبی مانند بازده پایین، زمان واکنش طولانی، سمی و خورنده بودن حلال، استفاده از محیطهای اسیدی و بازی قوی و استفاده از کاتالیستهای سمی و خورنده میباشند. به خاطر اهمیت زیاد این ترکیبات، یافتن روشهای سبز، ملایم، سریعتر و همچنین بازدههای بالاتر هنوز مورد نیاز است. در این مقاله، از محلول آبی بوریک اسید به عنوان کاتالیزور موثر و کارآمد برای سنتر بیس (پیرازولیل)متانها از واکنش تراکمی سه جزئی تک طرف فنیل هیدرازین و اتیل استوآستات با آلدیدهای آروماتیک در دمای 70 درجه سانتیگراد استفاده شده است (طرح 1).

### بخش تجربی

#### مواد شیمیایی و دستگاهها

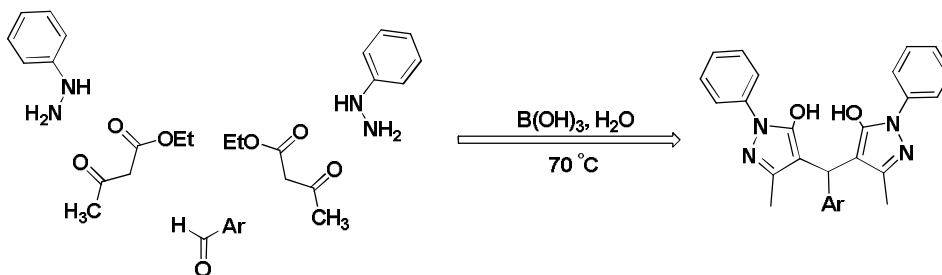
تمامی مواد شیمیایی و حلالهای مورد استفاده در این تحقیق از شرکت های مرک یا فلوکا خریداری و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. ترکیبهای سنتر شده با مقایسه دادههای طیفسنجی و نقطه ذوب آنها با منابع شیمی شناسایی شدند. پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال گردید و خالص سازی محصولات از طریق تبلور مجدد انجام شد. طیفهای رزونانس مغناطیسی هسته  $^1H$  NMR (250 مگاهرتز) و  $^{13}C$  NMR (62/5 مگاهرتز) با دستگاه Bruker Avance DPX, FT-NMR ثبت شدند.

#### روش عمومی سنتر مشتقات 4،4'-(آریل متیلن) بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال) با استفاده از بوریک اسید

مخلوطی از اتیل استوآستات (2 میلی مول)، فنیل هیدرازین (2 میلی مول) و بوریک اسید 15 مول درصد و چند قطره آب در یک بالن 25 میلی لیتری و در دمای 70 درجه سانتیگراد برای 10 دقیقه به هم زده شد. سپس آلدید آروماتیک (1 میلی مول) به مخلوط واکنش اضافه و پیشرفت

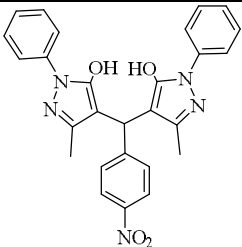
واکنشهای چند جزئی نقش مهمی در سنتر ترکیبات هدف با بازده بیشتر و زمان کوتاهتر دارند. در این واکنشها، سه یا چند ماده اولیه در یک مرحله با هم ترکیب شده و محصول نهایی تولید می کنند که تمام مواد اولیه در ساختار ترکیب هدف وجود دارند. از نقاط قوت واکنش های چند جزئی می توان به کاهش مصرف انرژی و زمان، تولید محصولات با گزینش پذیری و بهره وری اتمی بالاتر، عدم نیاز به جداسازی و خالص سازی حواسطها، مصرف کمتر حلال و سازگاری با محیط زیست اشاره کرد [1].

هتروسیکلها به خاطر دارا بودن خواص مهم و گسترده زیستی مشهور هستند و از میان ترکیبهای هتروسیکل، مشتقات پیرازولون طیف گستردهای از فعالیت های زیستی منحصر به فرد را دارند [2]. بعضی از مشتقات پیرازولون دسته جالبی از داروها با فعالیت زیستی در صنعت داروسازی و کشاورزی هستند. از میان آنها، ترکیبات 4،4'-(آریل متیلن)-بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال) طیف گستردهای از فعالیت های زیستی تایید شده را دارند و به عنوان داروی ضد التهاب [3]، ضد تب [4]، محرک ترشح معده [5]، کاهش افسردگی [6]، ضد باکتری [7] و ضد عفونی کننده [8] مورد استفاده قرار گرفته اند. مشتقات 4،4'-(آریل متیلن) بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال) با روش های مختلفی از جمله استفاده از پیریدین در محلول اتانول [9]، واکنش متوالی نووناگل-مایکل در حلال بنزن [10]، استفاده از سدیم دودسیل سولفات در محیط های آبی [11] و سنتر الکتروکاتالیتیکی [12] تهیه شده اند. این ترکیبات به دو روش تولید می گردند: در روش اول، تراکم آلدیدها با 3-متیل-1-فنیل-5-پیرازولون انجام می گردد و در روش دوم، از تراکم اتیل استوآستات، فنیل هیدرازین و سپس آلدید استفاده می شود. مزیت روش دوم بر روش اول، در دسترس بودن بیشتر مواد اولیه می باشد. هر چند که در روش دوم محصول جانبی تراکم فنیل هیدرازین و آلدید می تواند تولید شود. برای جلوگیری از این اتفاق، آلدید را باید با اندکی تأخیر به محیط واکنش اضافه کرد تا واکنش اتیل استوآستات و فنیل هیدرازین کامل گردد. رایج ترین روش برای سنتر مشتقات 4،4'-(آریل متیلن) بیس(3-متیل-1-



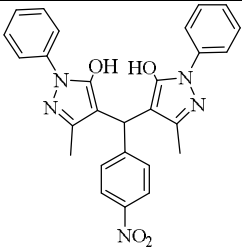
طرح 1. سنتز 4،4'-(آریل متیلان) بیس(3-متیل-1-فنیل-1-هیدرازول-5-ال) با استفاده از محلول آبی بوریک اسید.

جدول 1. بررسی اثر مقدار کاتالیزور  $B(OH)_3$  و دما بر واکنش فنیل هیدرازین، اتیل استواسات و 4-نیتروبنزالدهید



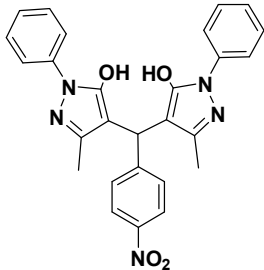
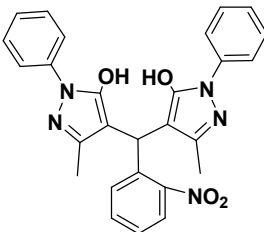
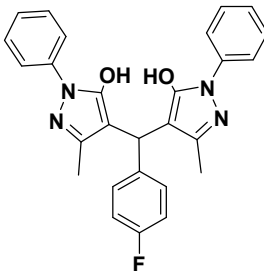
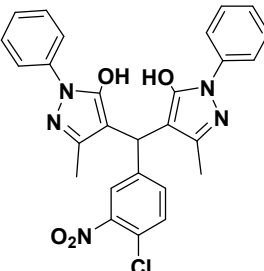
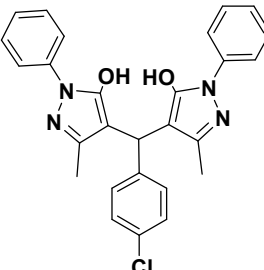
ردیف	مقدار کاتالیزور (مول درصد)	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بازده (%)
1	15	25	70	60
2	15	50	50	75
3	15	70	30	90
4	15	100	30	90
5	7	70	60	50
6	10	70	55	60
7	20	70	30	90

جدول 2. بررسی اثر حلال های مختلف بر واکنش فنیل هیدرازین، اتیل استواسات و 4-نیتروبنزالدهید در حضور 15 مول درصد  $B(OH)_3$

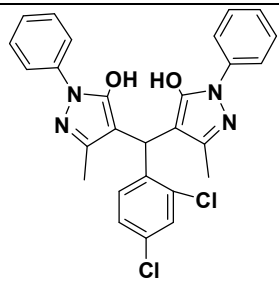
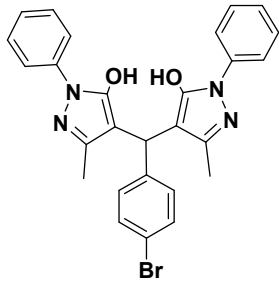
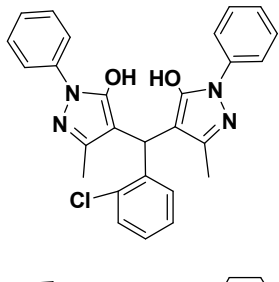
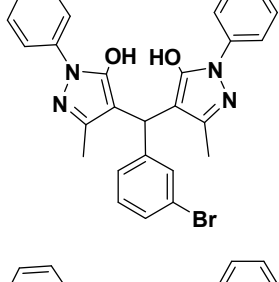
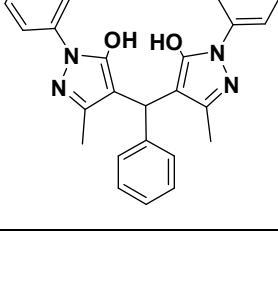


ردیف	حلال	زمان (دقیقه)	بازده (%)
1	$CHCl_3$	30	ناچیز
2	EtOAc	30	ناچیز
3	$H_2O$	30	90
4	Acetone	30	ناچیز

**جدول 3.** سنتز بدون حلال 4،4'-(آریل متیلن)- بیس(3-متیل-1-فنیل-*H*1-پیرازول-5-ال)ها از واکنش فنیل هیدرازین، اتیل استوآستات و آلدئیدهای آروماتیک در حضور 15 مول درصد از کاتالیزور بوریک اسید در دمای 70 درجه سانتی‌گراد

شماره محصول	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب (°C) (مرجع)
1		30	90	[13] 229-230 (229-231)
2		30	93	[13] 217-220 (221-223)
3		35	85	[19] 180-183 (181-183)
4		45	83	[14] 235-237 (232-238)
5		40	90	[13] 209-210 (213-215)

جدول 3. ادامه

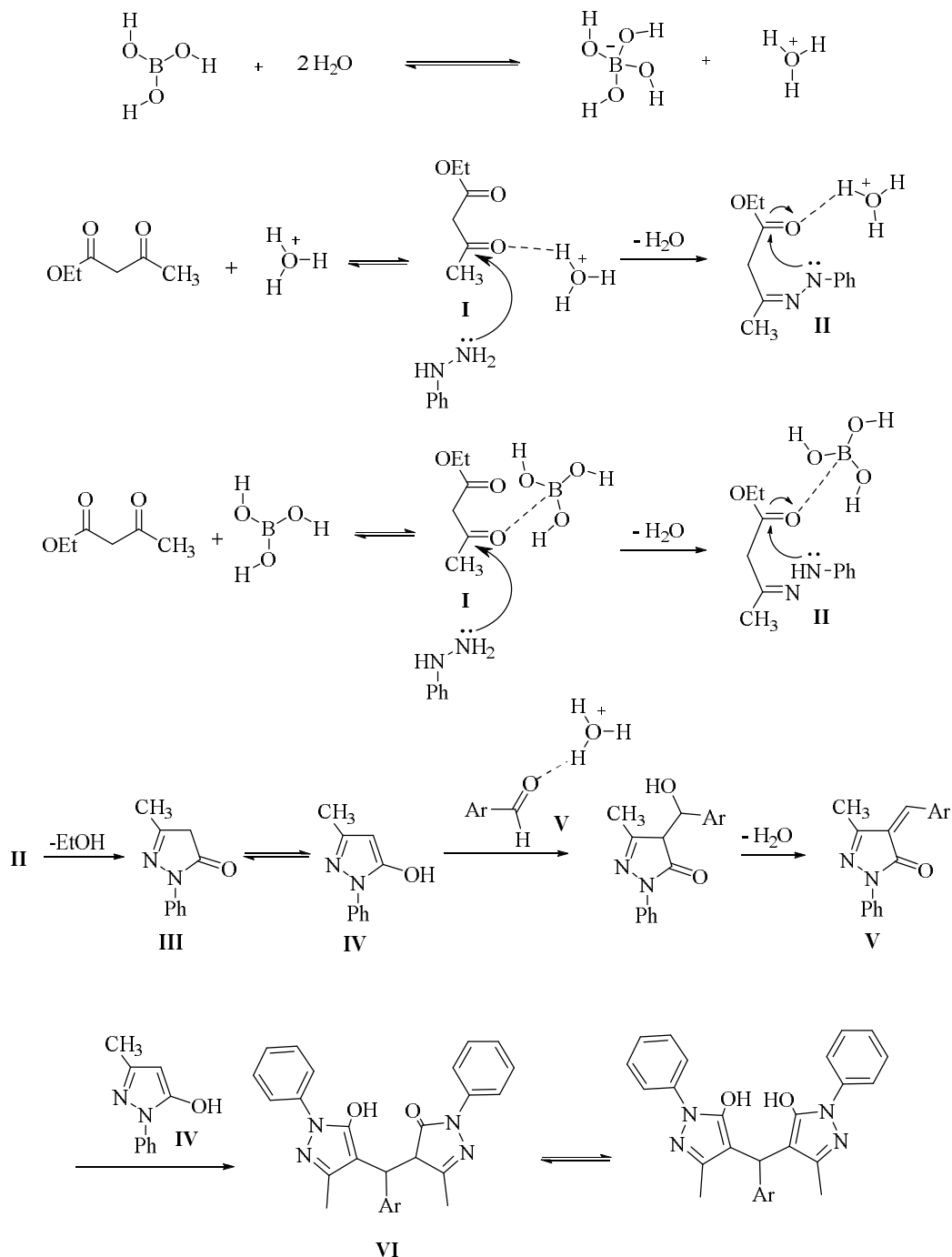
[20] (227-229) 220-222	92	35		6
[21] (183-184) 186-188	85	45		7
[18] (235-236) 235-236	90	30		8
[14] (173-175) 172-174	85	35		9
[13] (168-170) 160-162	75	60		10

$\delta$  (ppm) 2.26 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 1H, CH), 7.23 (d,  $J = 6$  Hz, 2H, ArH), 7.39 (d,  $J = 6.75$  Hz, 2H, ArH), 7.67 (d,  $J = 7.25$  Hz, 5H, ArH), 7.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 5H, ArH), 13.92 (s, 2H, OH); <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) 12.2, 32.0, 104.1, 121.0, 126.1, 127.3, 128.5, 129.3, 129.9, 130.6, 132.3, 137.5, 139.8, 146.5.

واکنش به وسیله TLC دنبال شد. بعد از کامل شدن واکنش و کاهش دمای مخلوط واکنش تا دمای محیط، محصول به دست آمده با تبلور مجدد در اتانول (95 درصد) خالص شد.

اطلاعات طیفی ترکیب‌های برگزیده

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): شماره 8.



طرح 2. مکانیسم سنتز مشتقات 4,4'-(آریل متیلن)-بیس(3-متیل-1-فنیل-1H-پیرازول-5-ال).

### نتایج و بحث

#### بهینه سازی شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، تراکم بین اتیل استواسنات (2 میلی-مول)، فنیل هیدرازین (2 میلی-مول) و 4-نیتروبنزآلدئید (1 میلی-مول) به عنوان واکنش الگو انتخاب شد. در ابتدا، این واکنش در حضور مقادیر مختلفی از بوریک اسید در دماهای بین 100-25 درجه سانتی-گراد بررسی

ترکیب شماره 9.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):

$\delta$  (ppm) 2.31 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.98 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.37 (t,  $J = 10$  Hz, 3H, ArH), 7.70 (d,  $J = 7.75$  Hz, 10H, ArH), 13.97 (s, 2H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 12.0, 18.9, 104.6, 121.0, 122.0, 126.1, 126.9, 129.3, 130.3, 130.7, 137.6, 145.5, 146.7, 157.6.

خوب تا عالی محصولات، زمان واکنش نسبتاً کوتاه، تمیزی واکنش، سادگی خالص‌سازی و در دسترس بودن کاتالیزور می‌باشد.

### سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه سیدجمال‌الدین اسدآبادی کمال سپاس و تقدیر را دارند.

### مراجع

- 1) B.B. Toure, D.G. Hall, Chem. Rev. 109 (2009) 4439.
- 2) D.M. Shen, M. Shu, K.T. Chapman, Org. Lett. 2 (2000) 2789.
- 3) S. Sugiura, S. Ohno, O. Ohtani, K. Izumi, T. Kitamikado, H. Asai, K. Kato, J. Med. Chem. 20 (1977) 80.
- 4) L.C. Behr, R. Fusco, C.H. Jarboe, in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings, ed. A. Weissberger, Interscience Publishers, New York, 1967.
- 5) C.E. Rosiere, M.I. Grossman, Science 113 (1951) 651.
- 6) D.M. Bailey, P.E. Hansen, A.G. Hlavac, E.R. Baizman, J. Pearl, A.F. Defelice, M.E. Feigenson, J. Med. Chem. 28 (1985) 256.
- 7) R.N. Mahajan, F.H. Havaladar, P.S. Fernandes, J. Indian Chem. Soc. 68 (1991) 245.
- 8) P.M.S. Chauhan, S. Singh, R.K. Chatterjee, Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 32 (1993) 858.
- 9) D. Singh, D. Singh, J. Chem. Eng. Data 29 (1984) 355.
- 10) B.I. Buzykin, T.I. Lonshechakova, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.) 20 (1971) 2224.
- 11) W. Wang, S.-X. Wang, X.-Y. Qin, J.-T. Li, Synth. Commun. 35 (2005) 1263.
- 12) M.N. Elinson, A.S. Dorofeev, R.F. Nasybullin, G. I. Nikishin, Synthesis 12 (2008) 1933.
- 13) A. Khazaei, M.A. Zolfigol, A.R. Moosavi-Zare, Zh. Asgari, M. Shekouhy, A. Zare, A. Hasaninejad, RSC Adv. 2 (2012) 8010.
- 14) A.R. Moosavi-Zare, M.A. Zolfigol, M. Zarei, A. Zare, V. Khakyzadeh, A. Hasaninejad, Appl. Catal. A. Gen. 467 (2013) 61.

شد (جدول 1). بهترین بازده و کوتاهترین زمان واکنش، در حضور 15 مول‌درصد بوریک اسید، در دمای 70 درجه سانتی‌گراد به‌دست آمد (جدول 1).

سپس اثر حلال‌های گوناگون در واکنش الگو (در حالت بازروانی حلال) در حضور 15 مول‌درصد بوریک اسید و در دمای 70 درجه سانتی‌گراد مطالعه شد. همان‌گونه که جدول 2 نشان می‌دهد، بهترین بازده و کوتاهترین زمان، در حلال آب مشاهده شد. ضرورت استفاده از آب و مشارکت آن در کاتالیز کردن واکنش در سازوکار پیشنهاد شده مورد بحث قرار گرفته است.

### سنتز مشتقات 4،4'-(آریل متیلن)-بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال)

بعد از بهینه‌سازی شرایط واکنش، واکنش با آلدیدهای آروماتیک گوناگون و فنیل‌هیدرازین و اتیل استواسنات انجام شد (جدول 3). همان‌گونه که از جدول 3 مشخص است، همه واکنش‌ها منجر به تولید 4،4'-(آریل متیلن)-بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال)ها با بازده خوب تا عالی شد.

اثرات الکترون‌دهندگی و الکترون‌کشندگی استخلاف‌های موجود بر روی آلدیدها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که هر دو گروه استخلافی الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده، تاثیر زیادی بر روی بازده واکنش ندارند (جدول 3).

### سازوکار تهیه مشتقات 4،4'-(آریل متیلن)-بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال)

در ابتدا، از برهم‌کنش میان بوریک اسید و آب، یون  $\text{OH}^-$  توسط اسید جذب و گونه  $\text{B(OH)}_4^-$  تولید می‌گردد. در نتیجه این واکنش،  $\text{H}^+$  ناشی از تفکیک آب در محلول آبی آزاد می‌شود. بر این اساس، سازوکار پیشنهادی برای تهیه مشتقات بیس پیرازولون‌ها ارائه شد (طرح 2) [22-26]. در ابتدا، از برهم‌کنش اتیل استواسنات و کاتالیست حدواسط I تولید می‌شود که پس از برهم‌کنش با فنیل‌هیدرازین و حذف یک مولکول آب، حدواسط II تولید می‌شود. که پس از یک برهم‌کنش درون‌مولکولی و حذف یک مولکول اتانول، حد واسط III را تولید می‌کند. این حدواسط پس از توتومره شدن، حدواسط IV را تولید می‌کند. با واکنش تراکمی بین حدواسط IV و شکل فعال‌شده آلدید با  $\text{H}^+$ ، حدواسط V تشکیل می‌شود. در مرحله بعد، از واکنش افزایش مایکل بین حدواسط IV و V، حدواسط VI تشکیل می‌گردد. در نهایت، پس از جابه‌جایی پروتون و انجام توتومری، محصول مربوطه تولید می‌شود [27 و 28]. لازم به ذکر است که در برخی از مراجع، فعال‌سازی گروه کربونیل به بوریک اسید هم نسبت داده شده است [29] که با توجه به واکنش تعادلی و برگشت پذیر میان بوریک اسید و آب، این امکان برای کاتالیز واکنش در کنار یون هیدرونیوم فراهم می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

از بوریک اسید به عنوان کاتالیزوری با کارایی بالا در واکنش تک‌طرف چندجزئی، برای تهیه مشتقات 4،4'-(آریل متیلن)-بیس(3-متیل-1-فنیل-H1-پیرازول-5-ال)ها استفاده شد. نقاط قوت این روش شامل بازده



- 23) B. Maleki, M. Gholizadeh, Z. Sepehr, Bull. Korean Chem. Soc. 32 (2011) 1697.
- 24) S. Habibzadeh, H. Ghasemnejad-bosra, J. Chin. Chem. Soc. 58 (2001) 1.
- 25) S.F. Hojati, M. Gholizadeh, M. Haghdoost, F. Shafiezadeh, Bull. Korean Chem. Soc. 31 (2010) 3238.
- 26) A. Khazaei, H.A. Alavi Nik, A.R. Moosavi-Zare, J. Chin. Chem. Soc. 62 (2015) 675.
- 27) B. Sadeghi, M. Ghorbani Rad, Iran. J. Catal. 2 (2014) 67.
- 28) D. Banerjee, R. Karmakar, U. Kayal, G. Maiti, Synth. Commun. 47 (2017) 1006.
- 29) T.B. Nguyen, J. Sorres, M.Q. Tran, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit, Org. Lett. 14 (2012) 3202.
- 15) Z. Karimi-Jaberi, B. Pooladian, M. Moradi, E. Ghasemi, Chin. J. Catal. 33 (2012) 194.
- 16) Sh. Tayebi, M. Baghernejad, D. Saberi, Kh. Niknam, Chin. J. Catal. 32 (2011) 1477.
- 17) S. Sobhani, A. Hasaninejad, M. Faal Maleki, Z. Pakdin Parizi, Synth. Commun. 42 (2012) 2245.
- 18) A. Khazaei, F. Abbasia, A. R. Moosavi-Zare, New. J. Chem. 38 (2014) 5287.
- 19) M. Baghernejad, Kh. Niknam, Int. J. Chem. 4 (2012) 52.
- 20) Sh. Tayebi, Kh. Niknam, Iran. J. Catal. 2 (2012) 69.
- 21) A. Hasaninejad, M. Rasekhi Kazerooni, A. Zare, ACS Sustainable Chem. Eng. 1 (2013) 679.
- 22) H. Kiyani, F. Ghorbani, Res. Chem. Intermed. 41 (2015) 2653.