

ویتامین A: کاتالیست موثر و سازگار با محیطزیست برای سنتز تک‌ظرفی مشتق‌های دی-هیدروپیرانو[2,3-c]پیرازول و پیرازولوپیرانوپیریمیدین

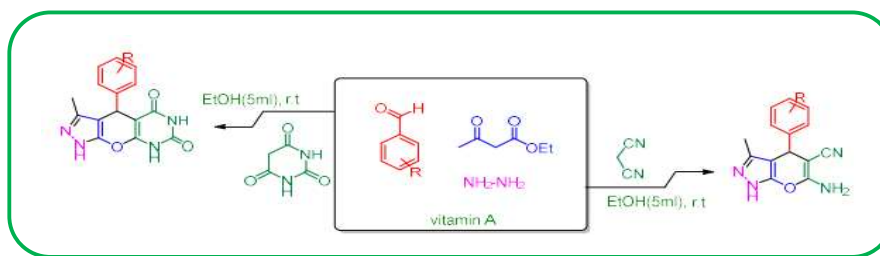
فاطمه میر^۱، نورالله حاضری^{۱*}، ملک طاهر مقصودلو^۱ و مجتبی لشکری^۲

^۱گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران
^۲دانشکده علوم، دانشگاه ولایت، ایرانشهر، ایران

تاریخ دریافت: ۸ فروردین، ۱۴۰۱ تاریخ پذیرش: ۳۰ تیر، ۱۴۰۱

چکیده: در این پژوهش، سنتز تک‌ظرف مشتق‌های دی‌هیدروپیرانو[2,3-c]پیرازول و پیرازولوپیرانوپیریمیدین از واکنش بین آلدئیدهای آروماتیک، اتیل استواسات، هیدرازین هیدرات، مالونونیتریل یا باربیتوریک اسید در حضور ویتامین A به عنوان یک کاتالیست ناهمگن، سبز و سازگار با محیطزیست بررسی شده است. شرایط واکنش ملایم، عدم استفاده از حلال‌های سمی و خطرناک، بازده بالا، روش کار ساده، جداسازی راحت محصول از مخلوط واکنش بدون نیاز به کروماتوگرافی از برتری‌های روش حاضر در سنتز این ترکیب‌های دارویی می‌باشد.

کلید واژه: دی‌هیدروپیرانو[2,3-c]پیرازول، پیرازولوپیرانوپیریمیدین، شرایط سازگار با محیطزیست، ویتامین A

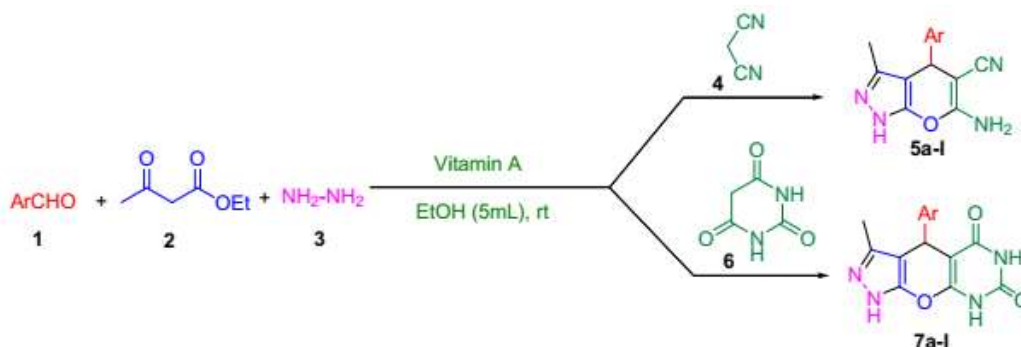


۱- مقدمه

در سال‌های اخیر، تلاش برای سنتز ترکیب‌های پیچیده از مواد ساده و در دسترس به یکی از جنبه‌های مهم شیمی آلی تبدیل شده است. در این زمینه، واکنش‌های چندجزئی به عنوان یک ابزار برجسته برای تهیه ساختارهای پیچیده و سنتز ترکیب‌های دارویی به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱-۳]. قسمتی از پیشرفت شیمی واکنش‌های چندجزئی به توسعه روش‌های سنتز ترکیب‌های هتروسیکل مربوط می‌شود. هتروسیکل‌ها به دلیل حضور در فرآورده‌های طبیعی و کاربرد گسترده در حوزه‌های مختلف به ویژه در زمینه شیمی دارویی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۴-۷].

مشتق‌های پیرانوپیرازول و پیرازولوپیرانوپیریمیدین‌ها دسته جذابی از ترکیب‌های هتروسیکل هستند که فعالیت زیستی قابل توجهی مانند ضد-سرطان [۸]، ضدباکتری [۹]، ضد درد [۱۰]، ضد میکروب [۱۱]، ضد التهاب [۱۲]، ضد برونشیت [۱۳] و ضد توده

[۱۴] دارند. همچنین آنها به عنوان مواد شیمیایی کشاورزی و مواد دارویی زیست‌تخریب‌پذیر استفاده می‌شوند. برخی از ترکیب‌های ناشی از مواد زیستی ویژگی‌های غیرقابل‌انکاری در برآوردن الزام‌های اصول شیمی سبز دارند [۱۵]. علاوه بر این، آن‌ها ویژگی‌های برجسته‌ای از جمله ارزان و در دسترس بودن، غیرسمی، عدم حساسیت به رطوبت و اکسیژن، جذاب برای تهیه ترکیب‌های دارویی و موثر در سنتز ترکیب‌های پیچیده به دست آورده‌اند [۱۶]. با توجه به ویژگی‌های زیستی و دارویی، مشتق‌های پیرانوپیرازول و پیرازولوپیرانوپیریمیدین‌ها و اهمیت آن‌ها در شیمی، صنایع دارویی و صنایع وابسته، در این پژوهش تلاش شد روش‌هایی ساده و کارآمد برای سنتز این ترکیب‌ها ارائه شود. ویتامین A یکی از ویتامین‌های محلول در چربی است که برای رشد بدن، عملکرد سالم قلب و عروق و عملکرد صحیح سامانه ایمنی و غشاهای مخاطی مانند مخاط روده و پیشگیری از عفونت‌ها (بیماری‌های میکروبی) ضروری است [۱۷ و ۱۸]. ویتامین A به صورت خالص



شکل ۱. سنتز مشتق های دی هیدرو پیرانو [2,3-c] پیرازول و پیرازولوپیرانو پیریمیدین ها در حضور ویتامین A به عنوان کاتالیست.

(۱/۰ میلی مول)، به همراه ۰/۰۴ گرم از کاتالیست ویتامین A و ۵ میلی لیتر حلال اتانول به لوله آزمایش در دمای اتاق افزوده و مخلوط واکنش به هم زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. پس از کامل شدن واکنش، کاتالیست جدا و مخلوط واکنش با آب و اتانول شستشو داده شد. رسوب حاصل برای خالص سازی بیشتر در اتانول داغ حل و محصول خالص جداسازی شد.

۲-۳- روش عمومی سنتز مشتق های پیرازولوپیرانو پیریمیدین

در یک لوله آزمایش مخلوطی از هیدرازین هیدرات (۱/۲۵ میلی مول) و اتیل استوآستات (۱/۰ میلی مول)، در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه به هم زده شد، سپس آلدئیدهای آروماتیک (۱/۰ میلی مول) و باربیتوریک اسید (۱/۰ میلی مول)، به همراه ۰/۰۴ گرم از کاتالیست ویتامین A و ۵ میلی لیتر حلال اتانول به لوله آزمایش در دمای اتاق اضافه و مخلوط واکنش به هم زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. پس از کامل شدن واکنش، کاتالیست جدا و مخلوط واکنش توسط آب و اتانول شستشو داده شد. رسوب حاصل برای خالص سازی بیشتر در اتانول داغ حل و محصول خالص جداسازی شد.

داده های طیفی برخی از فرآورده ها

6-Amino-2,4-dihydro-3-methyl-4-phenylpyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5a)
IR (KBr, cm^{-1}): 3372, 3311, 2193, 1649, 1596, 1489. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.81 (s, 3H, CH_3), 4.62 (s, 1H, CH), 6.91 (s, 2H, NH_2), 7.19-7.33 (m, 5H, Ar), 12.14 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.3, 155.2, 144.9, 136.1, 128.9, 127.9, 127.2, 121.3, 98.1, 57.7, 36.7, 10.2.

6-Amino-4-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydroxyprano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5b)
IR (KBr, cm^{-1}): 3411, 3360, 3165, 2177, 1648, 1593, 1485, 877. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.85 (s, 3H,

در منابع گیاهی وجود ندارد، اما پیش سازهای آن، کاروتن-ها، به شکل های مختلف در گیاهان وجود دارند [۱۹]. در این پژوهش، در جهت استفاده از کاتالیست های سازگار با محیط زیست و توسعه ترکیب های هتروسیکل دارویی [۲۶-۲۰]، توانایی کاتالیستی ویتامین A به عنوان یک کاتالیست موثر، در دسترس و سازگار با محیط زیست در سنتز مشتق های دی هیدرو پیرانو [2,3-c] پیرازول و پیرازولوپیرانو پیریمیدین ها بررسی شد. نتایج نشان داد که ویتامین A می تواند واکنش را برای تولید محصول های مورد نظر با بازده خوب افزایش دهد.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه ها

حلال ها، واکنش گر ها و مواد شیمیایی در این پژوهش از شرکت های مرک آلمان و فلوکای سوئیس تهیه شدند و هیچ گونه خالص سازی روی مواد انجام نگرفت. نقطه ذوب ترکیب ها با استفاده از دستگاه تعیین نقطه ذوب الکتروترمال مدل ۹۱۰۰ به دست آمده است. طیف های زیر قرمز با کمک دستگاه طیف سنج جاسکو مدل ۴۶۰ پلاس و طیف های رزونانس مغناطیس هسته های هیدروژن و کربن با دستگاه بروکر آوانس مدل دی آرایکس ۳۰۰ در حلال دی متیل سولفوکسید دوتره ثبت شدند. برای بررسی پیشرفت واکنش ها، از کروماتوگرافی لایه نازک با ورقه های سیلیکاژل GF254 60 ساخت شرکت مرک آلمان، استفاده شد.

۲-۲- روش عمومی سنتز مشتق های دی هیدرو پیرانو [2,3-c] پیرازول

در یک لوله آزمایش مخلوطی از هیدرازین هیدرات (۱/۲۵ میلی مول) و اتیل استوآستات (۱/۰ میلی مول)، در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه به هم زده شد، سپس آلدئیدهای آروماتیک (۱/۰ میلی مول) و مالونونیتریل

3-Methyl-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(6H, 8H)-dione (7b)
IR (KBr, cm^{-1}): 3403, 3066, 2971, 1717, 1604, 1538, 1469, 1397. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.25 (s, 3H, CH_3), 5.57 (s, 1H, CH), 7.14 (t, 1H, Ar), 7.21 (t, 1H, Ar), 7.30 (d, 1H, Ar), 7.51 (d, 1H, Ar), 10.31 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 165.1, 161.0, 151.2, 143.7, 140.1, 133.0, 130.6, 129.9, 128.0, 126.6, 105.3, 91.0, 31.2, 10.7.

3-Methyl-4-(4-chlorophenyl)-1,4-dihydro-pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(6H, 8H)-dione (7c)
IR (KBr, cm^{-1}): 3436, 3136, 1681, 1625, 1589, 1488, 796. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.25 (s, 3H, CH_3), 5.43 (s, 1H, CH), 7.08 (d, 2H, Ar), 7.28 (d, 2H, Ar), 10.23 (s, 1H, NH).

3-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7 (6H, 8H)-dione (7d)
IR (KBr, cm^{-1}): 3454, 3133, 3038, 2905, 1685, 1625, 1595, 1516, 1488, 1366, 1350, 1275, 841, 549. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.28 (s, 3H, CH_3), 5.55 (s, 1H, CH), 7.34 (d, 2H, Ar), 8.12 (d, 2H, Ar), 10.29 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 165.2, 160.4, 151.7, 151.1, 146.0, 144.1, 128.4, 123.6, 105.3, 91.5, 31.6, 10.4.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- سنتز مشتق های دی هیدرو پیرانو [2,3-c] پیرازول
برای دستیابی به شرایط بهینه برای این واکنش، واکنش بنزالدهید با اتیل استوآستات، هیدرازین هیدرات و مالونونیتریل به عنوان واکنش الگو انتخاب شد. (جدول ۱) تاثیر حلال، دما و مقدار کاتالیست بر روی واکنش الگو بررسی شد. برای بررسی اثر حلال، ابتدا مخلوطی از بنزالدهید (۱/۰ میلی مول)، هیدرازین هیدرات (۱/۲۵ میلی مول)، اتیل استوآستات (۱/۰ میلی مول) و مالونونیتریل (۱/۰ میلی مول) در حضور ۰/۰۴ گرم ویتامین A به عنوان کاتالیست در دمای اتاق در حضور حلال های مختلف و نسبت های متفاوت از حلال های آب و اتانول (۵ میلی لیتر) به هم زده شدند. همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، از بین حلال های مورد استفاده، اتانول مناسب ترین حلال برای این واکنش است. سپس اثر دما و مقدار کاتالیست بر پیشرفت واکنش الگو مورد مطالعه قرار گرفت. واکنش الگو در حضور ویتامین A به عنوان کاتالیست در اتانول در دماهای مختلف بررسی شد که بهترین دما برای انجام واکنش دمای اتاق تشخیص داده شد (جدول ۲). در دمای اتاق مقدار های متفاوت کاتالیست بررسی و همان طور که در جدول ۲، ردیف ۴ مشاهده می شود، مقدار ۰/۰۴ گرم ویتامین A به عنوان مقدار بهینه کاتالیست انتخاب شد.

CH_3), 4.51 (s, 1H, CH), 6.57-6.64 (m, 2H, Ar), 6.88 (s, 1H, Ar) 7.09-7.14 (m, 1H, Ar), 9.34 (s, 1H), 12.11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.3, 157.9, 155.2, 146.4, 136.0, 129.7, 121.3, 118.6, 114.6, 114.3, 98.1, 57.7, 36.6, 10.2.

6-Amino-4-(4-methylphenyl)-3-methyl-2,4-dihydro pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5c) IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 3377, 2193, 1647, 1599, 1487. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.81 (s, 3H, CH_3), 4.57 (s, 1H, CH), 6.86 (s, 2H, NH_2), 7.07 (d, 2H, Ar), 7.13 (d, 2H, Ar), 12.10 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.2, 155.2, 141.9, 136.2, 136.0, 129.4, 127.8, 121.2, 98.2, 57.9, 36.3, 21.0, 10.2.

6-Amino-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydro-pyran[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5d)
IR (KBr, cm^{-1}): 3409, 3368, 2188, 1645, 1400. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.82 (s, 3H, CH_3), 4.66 (s, 1H, CH), 6.96 (s, 2H, NH_2), 7.22 (d, 2H, Ar), 7.39 (d, 2H, Ar), 12.17 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.4, 155.2, 143.9, 136.1, 131.7, 129.8, 128.9, 121.1, 97.6, 57.3, 36.0, 10.2.

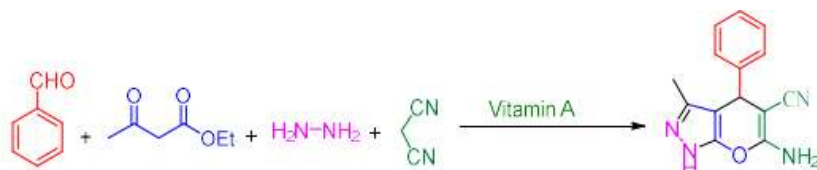
6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydro-pyran[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5e)
IR (KBr, cm^{-1}): 3484, 3254, 2192, 1643, 1598, 1492. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.81 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (s, 1H, CH), 6.84 (d, 2H, Ar), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.90 (d, 2H, Ar), 12.10 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.1, 158.4, 155.2, 136.9, 136.0, 128.9, 121.3, 114.2, 98.3, 58.1, 55.4, 35.9, 10.2.

6-Amino-4-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydro-pyran[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5f)
IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 3353, 2190, 1654, 1595, 1489. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.79 (s, 3H, CH_3), 5.11 (s, 1H, CH), 6.99 (s, 2H, NH_2), 7.23-7.42 (m, 4H, Ar), 12.16 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.8, 155.4, 141.4, 135.9, 132.5, 131.1, 129.9, 129.0, 128.1, 120.9, 97.3, 56.3, 33.9, 10.0.

6-Amino-4-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-methyl-2,4-dihydro-pyran[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5g)
IR (KBr, cm^{-1}): 3385, 3304, 3172, 2189, 1644, 1598, 1488. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.82 (s, 3H, CH_3), 2.87 (s, 6H), 4.49 (s, 1H, CH), 6.68 (d, 2H), 6.79 (br, 2H), 7.01 (d, 2H), 12.07 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 161.0, 155.3, 149.7, 136.0, 132.5, 128.4, 121.4, 112.7, 98.6, 58.5, 35.9, 10.2.

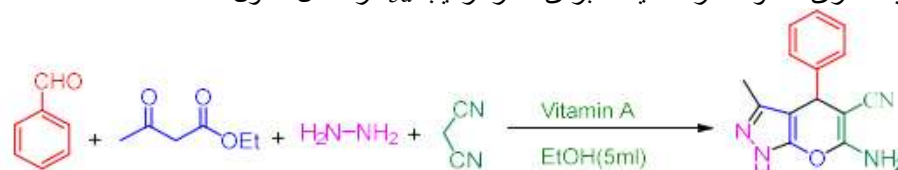
3-Methyl-4-phenyl-1,4-dihydro-pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(6H, 8H)-dione (7a)
IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2900, 2700, 1679, 1632, 1588, 1542, 1472, 1356, 1308. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.26 (s, 3H, CH_3), 5.47 (s, 1H, CH), 7.08-7.025 (m, 5H, Ar), 10.25 (s, 2H, NH). ^{13}C NMR (75.65 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 164.8, 160.9, 151.1, 144.1, 142.9, 128.3, 127.1, 125.8, 106.3, 91.7, 31.6, 10.4.

جدول ۱. بهینه سازی حلال برای سنتز ترکیب 5a



بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	دما	حلال	ردیف
۸۰	۷۰	۲۵	H ₂ O	۱
۸۸	۵۰	۲۵	EtOH	۲
۸۴	۵۵	۲۵	H ₂ O:EtOH (1:1)	۳
۸۲	۵۰	۲۵	H ₂ O:EtOH (2:1)	۴
۸۵	۵۵	۲۵	H ₂ O:EtOH (1:2)	۵
۷۵	۷۵	۲۵	CH ₂ Cl ₂	۶
۷۸	۷۵	۲۵	CH ₃ CN	۷

جدول ۲. بهینه سازی دما و مقدار کاتالیست برای سنتز ترکیب 5a در حلال اتانول



بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	مقدار کاتالیست (گرم)	دما	ردیف
۶۵	۸۰	۰/۰۱	۲۵	۱
۷۵	۶۵	۰/۰۲	۲۵	۲
۸۲	۵۰	۰/۰۳	۲۵	۳
۸۸	۵۰	۰/۰۴	۲۵	۴
۸۸	۵۰	۰/۰۵	۲۵	۵
۸۴	۲۵	۰/۰۴	۴۰	۶
۸۰	۲۵	۰/۰۴	۵۰	۷
۷۳	۲۵	۰/۰۴	۶۰	۸

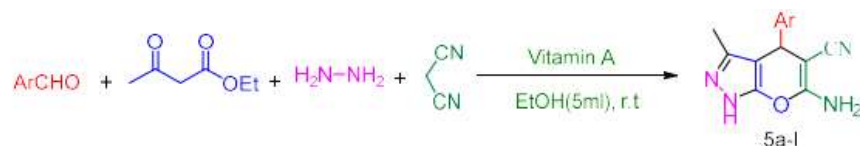
الکترونی باعث افزایش سرعت هسته‌دوستی گروه کربونیل پروتون‌دار شده، گردیده و منجر به تشکیل محصول با بازده بیشتر در مدت زمان کمتری می‌شوند.

سازوکار پیشنهادی برای تشکیل مشتق‌های دی‌هیدروپیرانوپیروزول در شکل ۲ نشان داده شده است. در ابتدا کاتالیست از طریق گروه عاملی هیدروکسیل، با اکسیژن گروه کربونیل آلدهید آروماتیک (۱) کئوردینه می‌شود و واکنش‌پذیری گروه کربونیل افزایش می‌یابد تا تراکم نووناکل گروه آلدهید فعال‌شده (۱) با مالونونیتربیل تسهیل و حدواسط (A) تشکیل شود.

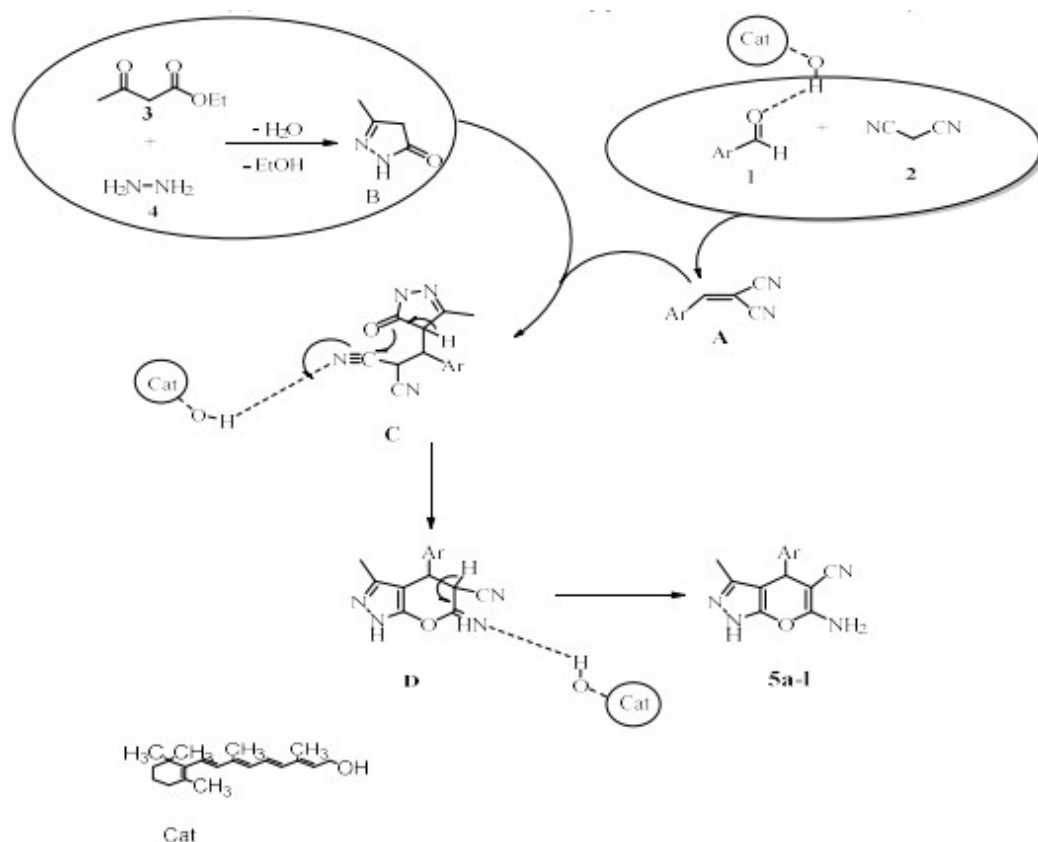
مقدارهای کمتر کاتالیست منجر به کاهش بازده محصول و افزایش زمان واکنش شده و مقدارهای بیشتر تأثیری بر روی افزایش بازده و واکنش نداشت.

پس از تعیین شرایط بهینه، برای نشان‌دادن عمومیت این روش برای سنتز مشتق‌های دی‌هیدروپیرانوپیروزول، آلدهیدهای آروماتیک مختلف دارای گروه‌های الکترون‌کشنده و الکترون‌دهنده در موقعیت‌های اورتو، متا و پارا با هیدرازین هیدرات، اتیل استواسات و مالونونیتربیل در حضور ۰/۰۴ گرم ویتامین A در دمای اتاق وارد واکنش شدند. نتایج در جدول ۳ نشان داده شده است. طبق نتایج جدول، گروه‌های الکترون‌کشنده با توجه به اثرهای

جدول ۳. تهیه مشتق های دی هیدروپیرانو [2,3-c] پیرازول در حضور ۰/۰۴ گرم ویتامین A در حلال اتانول



مرجع	نقطه ذوب گزارش شده (درجه سانتی گراد)	نقطه ذوب (درجه سانتی گراد)	بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	فرآورده	Ar	ردیف
[30]	۲۶۴-۲۶۶	۲۵۷-۲۵۹	۸۸	۵۰	5a	C ₆ H ₅	۱
[34]	۲۶۲-۲۶۴	۲۶۰-۲۶۲	۷۸	۶۵	5b	3-OHC ₆ H ₄	۲
[28]	۲۰۶-۲۰۸	۲۰۴-۲۰۶	۷۵	۷۰	5c	4-MeC ₆ H ₄	۳
[34]	۲۳۴-۲۳۶	۲۳۵-۲۳۷	۸۷	۴۵	5d	4-ClC ₆ H ₄	۴
[33]	۲۶۲-۲۶۴	۲۶۲-۲۶۴	۷۳	۷۵	5e	4-OMeC ₆ H ₄	۵
[34]	۲۶۱-۲۶۳	۲۵۵-۲۵۷	۸۳	۶۵	5f	2-ClC ₆ H ₄	۶
[34]	۲۲۷-۲۲۹	۲۲۴-۲۲۶	۹۰	۵۰	5g	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	۷
[32]	۲۲۷-۲۲۸	۲۲۵-۲۲۷	۸۵	۶۰	5h	2-NO ₂ C ₆ H ₄	۸
[29]	۲۰۸-۲۱۰	۲۱۰-۲۱۲	۸۵	۶۰	5i	3-NO ₂ C ₆ H ₄	۹
[28]	۲۵۰-۲۵۲	۲۴۴-۲۴۶	۹۲	۴۰	5j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	۱۰
[31]	۱۸۵-۱۸۷	۱۸۲-۱۸۴	۹۰	۵۰	5k	4-BrC ₆ H ₄	۱۱
[27]	۲۴۴-۲۴۵	۲۴۰-۲۴۲	۸۸	۵۰	5l	4-FC ₆ H ₄	۱۲



شکل ۲. سازوکار پیشنهادی برای سنتز مشتق های دی هیدروپیرانو [2,3-c] پیرازول.

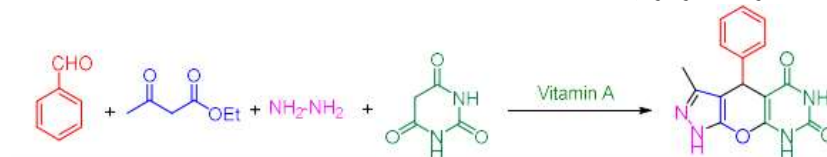
(۱/۰ میلی‌مول)، هیدرازین هیدرات (۱/۲۵ میلی‌مول)، اتیل استواساتات (۱/۰ میلی‌مول) و باربیتوریک اسید (۱/۰ میلی‌مول) در حضور ۰/۰۴ گرم ویتامین A به عنوان کاتالیست در دمای اتاق در حضور حلال‌های مختلف و نسبت‌های متفاوت از حلال‌های آب و اتانول (۵ میلی‌لیتر) به هم زده شدند. همان‌طور که در جدول ۴ نشان داده شده است، از بین حلال‌های مورد استفاده، اتانول مناسب‌ترین حلال برای این واکنش است. سپس اثر دما و مقدار کاتالیست بر پیشرفت واکنش الگو مورد مطالعه قرار گرفت. واکنش الگو در حضور ویتامین A به عنوان کاتالیست در اتانول در دماهای مختلف مورد مطالعه قرار گرفت که بهترین دما برای انجام واکنش در دمای اتاق تشخیص داده شد. (جدول ۵، ردیف ۴).

در مرحله دوم، افزایش مایکل پیرازولن (B) به حدواسط (A) منجر به تشکیل حدواسط (C) می‌شود و را توتومری شدن بعدی دی‌هیدروپیرانو پیرازول‌های مربوطه تولید می‌کند.

۲-۳- سنتز مشتق‌های پیرازولوپیرانو پیریمیدین

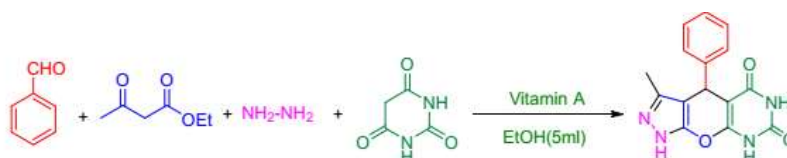
برای دستیابی به شرایط بهینه برای سنتز ترکیب 7a، واکنش بنزالدهید با اتیل استواساتات، هیدرازین هیدرات و باربیتوریک اسید به عنوان واکنش الگو انتخاب برای بررسی اثر حلال، ابتدا مخلوطی از بنزالدهید (۱/۰ میلی‌مول)، هیدرازین هیدرات (۱/۲۵ میلی‌مول)، اتیل استواساتات شد (جدول ۴) تاثیر حلال، دما و مقدار کاتالیست بر روی واکنش الگو بررسی شد. برای بررسی اثر حلال، ابتدا مخلوطی از بنزالدهید

جدول ۴. بهینه سازی حلال برای سنتز ترکیب 7a



ردیف	حلال	دما	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	H ₂ O	۲۵	۸۰	۸۵
۲	EtOH	۲۵	۵۵	۹۲
۳	H ₂ O:EtOH (1:1)	۲۵	۶۰	۸۷
۴	H ₂ O:EtOH (2:1)	۲۵	۶۵	۸۵
۵	H ₂ O:EtOH (1:2)	۲۵	۵۵	۸۸
۶	CH ₂ Cl ₂	۲۵	۷۰	۸۰
۷	CH ₃ CN	۲۵	۷۰	۸۰

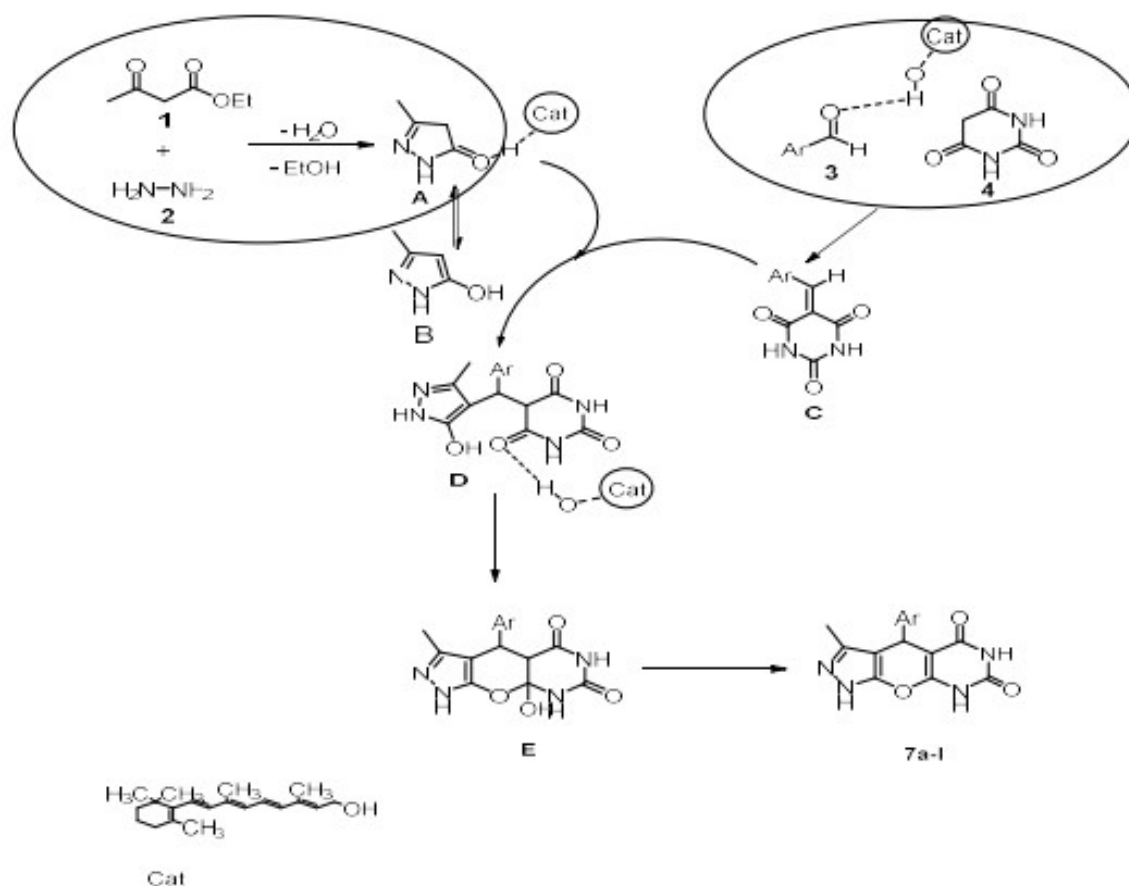
جدول ۵. بهینه سازی دما و مقدار کاتالیست برای سنتز ترکیب 7a در حلال اتانول



ردیف	دما	مقدار کاتالیست (گرم)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	۲۵	۰/۰۱	۸۵	۷۲
۲	۲۵	۰/۰۲	۷۰	۸۰
۳	۲۵	۰/۰۳	۶۰	۸۶
۴	۲۵	۰/۰۴	۵۵	۹۲
۵	۲۵	۰/۰۵	۵۵	۹۲
۶	۴۰	۰/۰۴	۳۰	۸۸
۷	۵۰	۰/۰۴	۳۰	۸۲
۸	۶۰	۰/۰۴	۳۰	۷۵

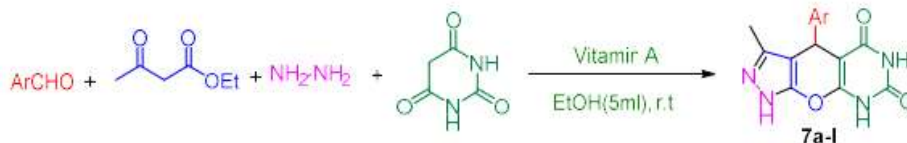
در مدت زمان کمتری می‌شوند. سازوکار پیشنهادی برای تشکیل مشتق های پیرازولوپیرانوپیریمیدین در شکل ۳ نشان داده شده است. در ابتدا، کاتالیست از طریق گروه عاملی هیدروکسیل، با اکسیژن گروه کربونیل آلدهید آروماتیک (3) کئوردینه می‌شود و واکنش پذیری گروه کربونیل افزایش می‌یابد تا تراکم نوونگل گروه آلدهید فعال شده (3) با باربیتوریک اسید (4) تسهیل شود و حدواسط (C) تشکیل شود. در مرحله دوم، افزایش مایکل پیرازولن (B) به حدواسط (C)، منجر به تشکیل حدواسط (D) می‌شود و توتومری شدن بعدی، پیرازولوپیرانوپیریمیدین‌های مربوطه را تولید می‌کند. برای نشان دادن ویژگی های این کاتالیست در سنتز مشتق های دی‌هیدروپیرانو[2,3-c]پیرازول و پیرازولوپیرانوپیریمیدین‌ها، این روش با تعدادی از روش‌هایی که تاکنون برای سنتز این ترکیب‌ها ارائه شده بود، مقایسه و نتیجه در جدول ۷ گزارش شده است.

در دمای اتاق مقدارهای متفاوت کاتالیست بررسی شد. همان طور که در جدول ۵، ردیف ۴ مشاهده می‌شود، مقدار ۰/۰۴ گرم به عنوان مقدار بهینه کاتالیست انتخاب شد. مقدارهای کمتر کاتالیست منجر به کاهش بازده محصول و افزایش زمان واکنش شده و مقدارهای بیشتر تاثیر بر روی افزایش بازده واکنش نداشت. پس از تعیین شرایط بهینه، برای نشان دادن عمومیت این روش برای سنتز مشتق های پیرازولوپیرانوپیریمیدین، آلدهیدهای آروماتیک مختلف دارای گروه‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده در موقعیت‌های اورتو، متا و پارا با هیدرازین هیدرات، اتیل استواساتات و باربیتوریک اسید در حضور ۰/۰۴ گرم ویتامین A در دمای اتاق وارد واکنش شدند. نتایج در جدول ۶ نشان داده شده است. طبق نتایج جدول، گروه‌های الکترون کشنده با توجه به اثرهای الکترونی باعث افزایش سرعت هسته‌دوستی گروه کربونیل پروتون‌دار شده، گردیده و منجر به تشکیل محصول با بازده بیشتر



شکل ۳. سازوکار پیشنهادی برای سنتز مشتق های پیرازولوپیرانوپیریمیدین.

جدول ۶. تهیه مشتق های پیرازولوپیرانو پیریمیدین در حضور ۰/۰۴ گرم ویتامین A در حلال اتانول



مرجع	نقطه ذوب گزارش شده (درجه سانتیگراد)	نقطه ذوب (درجه سانتیگراد)	بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	فرآورده	Ar	ردیف
[36]	۲۱۸-۲۱۹	۲۱۸-۲۲۰	۹۲	۵۵	7a	C ₆ H ₅	۱
[36]	۲۲۳-۲۲۵	۲۲۸-۲۳۰	۹۰	۷۰	7b	2-ClC ₆ H ₄	۲
[26]	۲۲۲-۲۲۳	۲۱۸-۲۲۰	۹۰	۵۵	7c	4-ClC ₆ H ₄	۳
[36]	۲۳۳-۲۳۴	۲۳۰-۲۳۲	۹۵	۴۵	7d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	۴
[36]	۲۰۸-۲۰۹	۲۰۸-۲۱۰	۸۷	۶۰	7e	2-NO ₂ C ₆ H ₄	۵
[36]	۲۶۵-۲۶۷	۲۶۴-۲۶۶	۸۸	۶۰	7f	3-NO ₂ C ₆ H ₄	۶
[36]	۲۰۰-۲۰۱	۲۰۵-۲۰۶	۸۶	۷۵	7g	4-MeC ₆ H ₄	۷
[35]	۲۲۵-۲۲۷	۲۲۴-۲۲۶	۸۷	۷۵	7h	4-OMeC ₆ H ₄	۸
[36]	۲۱۱-۲۱۲	۲۱۰-۲۱۲	۹۰	۵۵	7i	4-BrC ₆ H ₄	۹
[36]	۲۳۷-۲۳۸	۲۳۸-۲۴۰	۹۰	۵۵	7j	4-FC ₆ H ₄	۱۰
[37]	۲۷۹-۲۸۰	۲۷۲-۲۷۴	۸۲	۷۵	7k	3-OHC ₆ H ₄	۱۱
[37]	۲۷۶-۲۷۷	۲۷۰-۲۷۲	۹۳	۵۰	7l	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	۱۲

جدول ۷. مقایسه روش حاضر با دیگر روش های سنتز دی هیدرو پیرانو [2,3-c] پیرازول و پیرازولوپیرانو پیریمیدین

مرجع	بازده	زمان (دقیقه)	فرآورده	شرایط	کاتالیست	ردیف
[41]	۹۲	۵۴۰	5a	H ₂ O/EtOH, reflux	MorT	۱
[31]	۸۸	۲۴۰	5a	H ₂ O, 90 °C	CTACl	۲
[40]	۹۳	۹۰	5a	H ₂ O, reflux	Ba(OH) ₂	۳
روش حاضر	۸۸	۵۰	5a	EtOH, 25 °C	Vitamin A	۴
[43]	۹۴	۷۰	7a	H ₂ O/EtOH, reflux	OMN/CNTs	۵
[39]	۹۵	۶۰	7a	H ₂ O/EtOH, reflux	TiO ₂ NWs	۶
[38]	۹۶	۳۵	7a	H ₂ O, reflux	HPA-F-HNTs	۷
[42]	۷۵	۱۰	7a	Solvent-Free, 100 °C	Saccharose	۸
روش حاضر	۹۲	۵۵	7a	EtOH, 25 °C	Vitamin A	۹

است. از ویژگی های دیگر این روش می توان به بازده بالا و شرایط ملایم واکنش، استفاده از کاتالیست ارزان، غیرسمی و سازگار با محیط زیست، جداسازی و خالص سازی آسان بدون استفاده از ستون های کروماتوگرافی اشاره کرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت های معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه سیستان و بلوچستان صمیمانه تشکر می نمایند.

۴- نتیجه گیری

با توجه به ویژگی های زیستی و دارویی مشتق های دی هیدرو پیرانو [2,3-c] پیرازول و پیرازولوپیرانو پیریمیدین ها و اهمیت آن ها در شیمی، صنایع دارویی و صنایع وابسته، در این پژوهش تلاش شد روشی ساده و کارآمد برای سنتز این ترکیب ها در حضور ویتامین A ارائه شود. واکنش های ارائه شده به صورت تک ظرف و چند جزئی می باشند که در نتیجه، استفاده زیاد حلال و جداسازی حواسطها حذف شده

- Maghsoodlou, Res. Chem. Intermed. 46 (2020) 3651.
- [26] M. Roozifar, N. Hazeri, H. Faroughi Niya, J. Heterocycl. Chem. 58 (2021) 1117.
- [27] A. B. Atar, J. T. Kim, K. T. Lim, Y. T. Jeong, Synth. Commun. 44 (2014) 2679.
- [28] K. Ablajan, W. Liju, A. Tuoheti, Y. Kelimu, Lett. Org. Chem. 9 (2012) 639.
- [29] S. B. Guo, S. X. Wang, J. T. Li, Synth. Commun. 37 (2007) 2111.
- [30] A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol, E. Noroozizadeh, M. Tavasoli, V. Khakyzadeh, A. Zare, New J. Chem. 37 (2013) 4089.
- [31] W. Mingshu, F. Qinqin, W. Dehui, M. Jinya, Synth. Commun. 43 (2013) 1721.
- [32] H. Faroughi Niya, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, Org. Chem. 11 (2020) 5472.
- [33] A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol, E. Noroozizadeh, M. Tavasoli, V. Khakizadeh, A. Zare, New J. Chem. 37 (2013) 4089.
- [34] M. A. Zolfigol, M. Tavasoli, A. R. Moosavi-Zare, P. Moosavi, H. G. Kruger, M. Shiri, V. Khakyzadeh, RSC Adv. 3 (2013) 25681.
- [35] S. Dastkhooon, Z. Tavakoli, S. Khodabakhshi, New J. Chem. 39 (2015) 7268.
- [36] X. T. Li, A. D. Zhao, L. P. Mo, Z. H. Zhang, RSC Adv. 4 (2014) 51580.
- [37] M. R. Tipale, L. D. Khillare, A. R. Deshmukh, M. R. Bhosle, J. Heterocyclic Chem. 55 (2018) 716.
- [38] M. M. Sadjadi, M. Heravi, M. Daraie, Res. Chem. Intermed. 43 (2017) 2201.
- [39] S. Dastkhooon, Z. Tavakoli, S. Khodabakhshi, M. Baghernejad, M. Khaleghi Abbasabadi, New J. Chem. 39 (2015) 7268.
- [40] S. H. S. Azzam, M. A. Pasha, Tetrahedron Lett. 53 (2012) 6834.
- [41] C. F. Zhou, J. J. Li, W. K. Su, Lett. 27 (2016) 1686.
- [42] M. Kangani, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, K. Khandan-Barani, M. Kheyrollahi, F. Nezhadshahrokhbabadi, J. Iran. Chem. Soc. 12 (2015) 47.
- [43] S. Khodabakhshi, A. Rashidi, Z. Tavakoli, M. Baghernejad, A. Yadegari, Monatsh. Chem. 147 (2016) 791.
- *عهده‌دار مکاتبات**
- نشانی: ایران، استان سیستان و بلوچستان، شهر زاهدان،
دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده علوم، گروه شیمی،
nhazeri@chem.usb.ac.ir
- مراجع**
- [11] E. S. H. El-Tamany, F. A. El-Shahed, B. H. Mohamed, J. Serb. Chem. Soc. 64 (1999) 9.
- [12] M. E. Zaki, H. A. Soliman, O. A. Hiekal, A. E. Rashad, Z. Naturforsch. C. 61 (2006) 1.
- [13] M. C. Bagley, D. D. Hughes, M. C. Lubinu, E. A. Merrit, P. H. Taylor, N. C. O. Tomkinson, QSAR Comb. Sci. 23 (2004) 859.
- [14] J. A. Valderrama, P. Colonelli, D. Vasquez, M. F. Gonzalez, J. A. Rodriguez, C. Theoduloz, Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 1017210172.
- [15] M. O. Simon, C. J. Li, Chem. Soc. Rev. 41 (2012) 1415.
- [16] A. Chanda, V. V. Fokin, Chem. Rev. 109 (2009) 725.
- [17] A. Bendich, L. Langseth, Am. J. Clin. Nutr. 49 (1989) 358.
- [18] M. Clagett-Dame, D. Knutson, Nutrients 3 (2011) 385.
- [19] R. B. Rucker, J. Zempleni, J. W. Suttie, D. B. McCormick, Handbook of Vitamins (4th edn.) CRC Press, 2007.
- [20] N. Hazeri, M. Lashkari, M. Fatahpour, M. Sheikhveisi, Bull. Korean. Chem. Soc. 41 (2020) 786.
- [21] A. Oudi, N. Hazeri, M. Fatahpour, J. Appl. Chem. Res. 13 (2019) 36.
- [22] B. Adrom, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, M. Lashkari, M. Fatahpour, Maced. J. Chem. Chem. Eng. 36 (2017) 223.
- [23] M. Kangani, M. T. Maghsoodlou, N. Hazeri, Chin. Chem. Lett. 27 (2016) 66.
- [24] M. Kangani, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, K. Khandan-Barani, M. Kheyrollahi, F. Nezhadshahrokhbabadi, J. Iran. Chem. Soc. 12 (2015) 47.
- [25] H. Faroughi Niya, N. Hazeri, M. Fatahpour, M. T.