

دانشگاه بین المللی امام خمینی



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری  
دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)  
دانشکده علوم پایه

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی

## عنوان:

سنتز ترکیبات هتروسیکل جدید با استفاده از ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون در مجاورت نانو ذرات اکسید آهن

استاد راهنما:

دکتر محمد بیات

استاد مشاور:

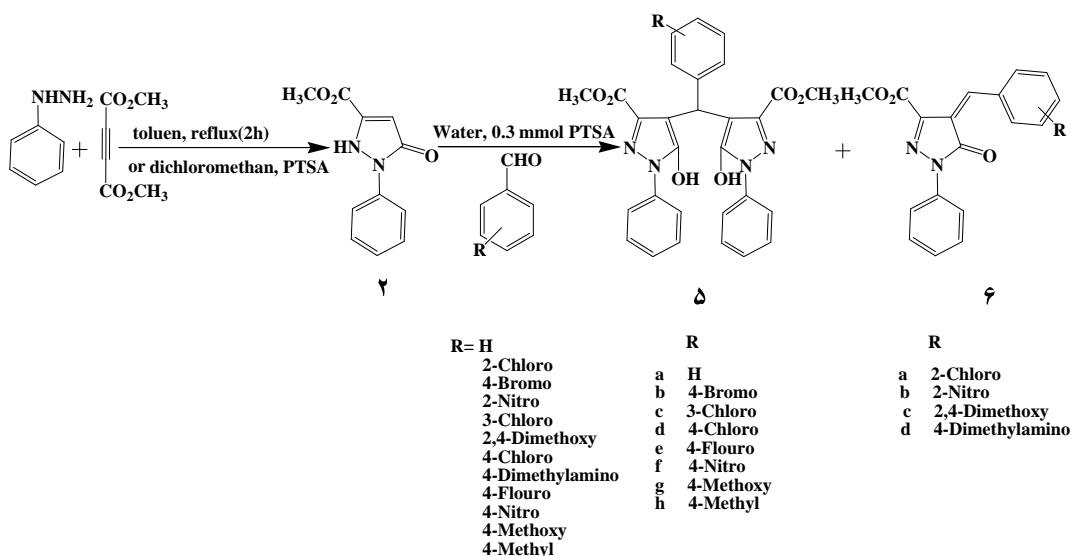
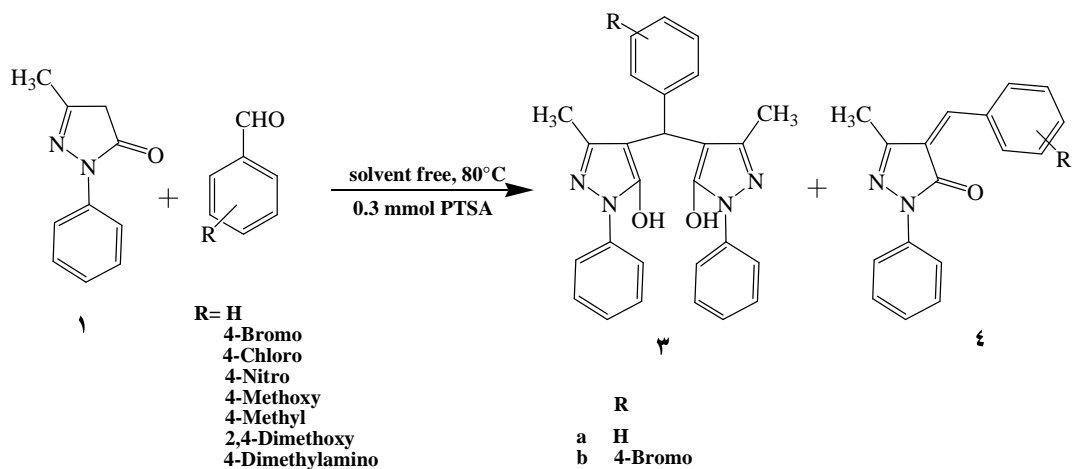
دکتر عیسی یآوری

تهیه و تنظیم:

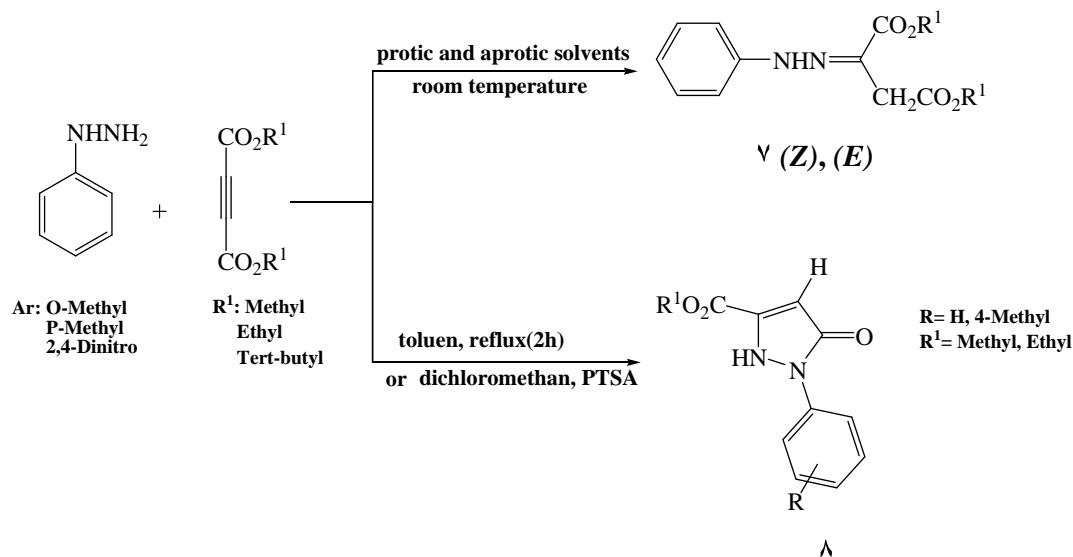
امیر حسین وهابی

## چکیده:

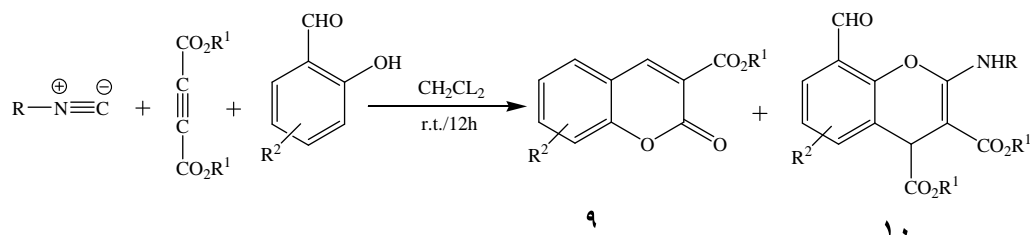
✓ با استفاده از دو مشتق پیرازول یعنی ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازول-۵-اون (۱) و متیل ۲ و ۳-دی هیدرو-۳-اکسو-۲-فنیل-۱-هیدرو-پیرازول-۵-کربوکسیلات (۲) ترکیبات بیس (۳،۵) و نونانگل (۴،۶) با استفاده از مشتقات الدهیدهای اروماتیک در دو شرایط بدون حلال و اب به عنوان حلال در واکنش های شیمی سبز در مجاورت پارا تولوئن سولفونیک اسید انجام شد، که بیش از نیمی از این ترکیبات جدید هستند.



✓ سنتز و بررسی مشتقات فنیل هیدرازون ها ( $\gamma$ ,  $Z$ ,  $E$ ) و پیرازول ها یی (۸) که حاصل واکنش مشتقات استرهای استیلنی و فنیل هیدرازین ها هستند.



✓ سنتز ساختارهای نوین ۲H-کرومن (۹)، ۴H-کرومن (۱۰) و پیرانو [۲،۳-c]پیرازول های (۱۱، ۱۲) با استفاده از ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی.



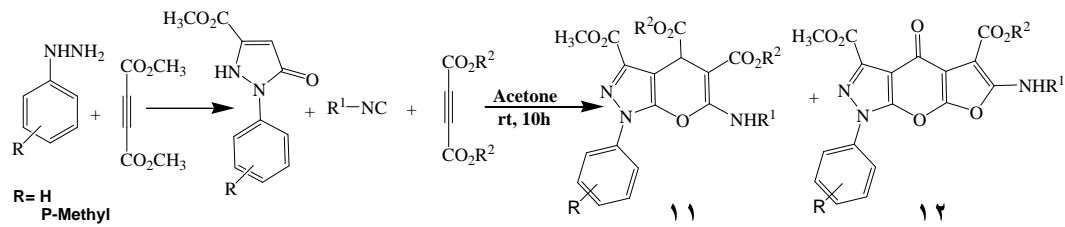
a R=c-Hexyl  
b R=t-Butyl

a R<sup>1</sup>=Me  
b R<sup>1</sup>=Et

a R<sup>2</sup>=H  
b R<sup>2</sup>=3-OMe  
c R<sup>2</sup>=4-OMe  
d R<sup>2</sup>=5-OMe  
e R<sup>2</sup>=3-OH

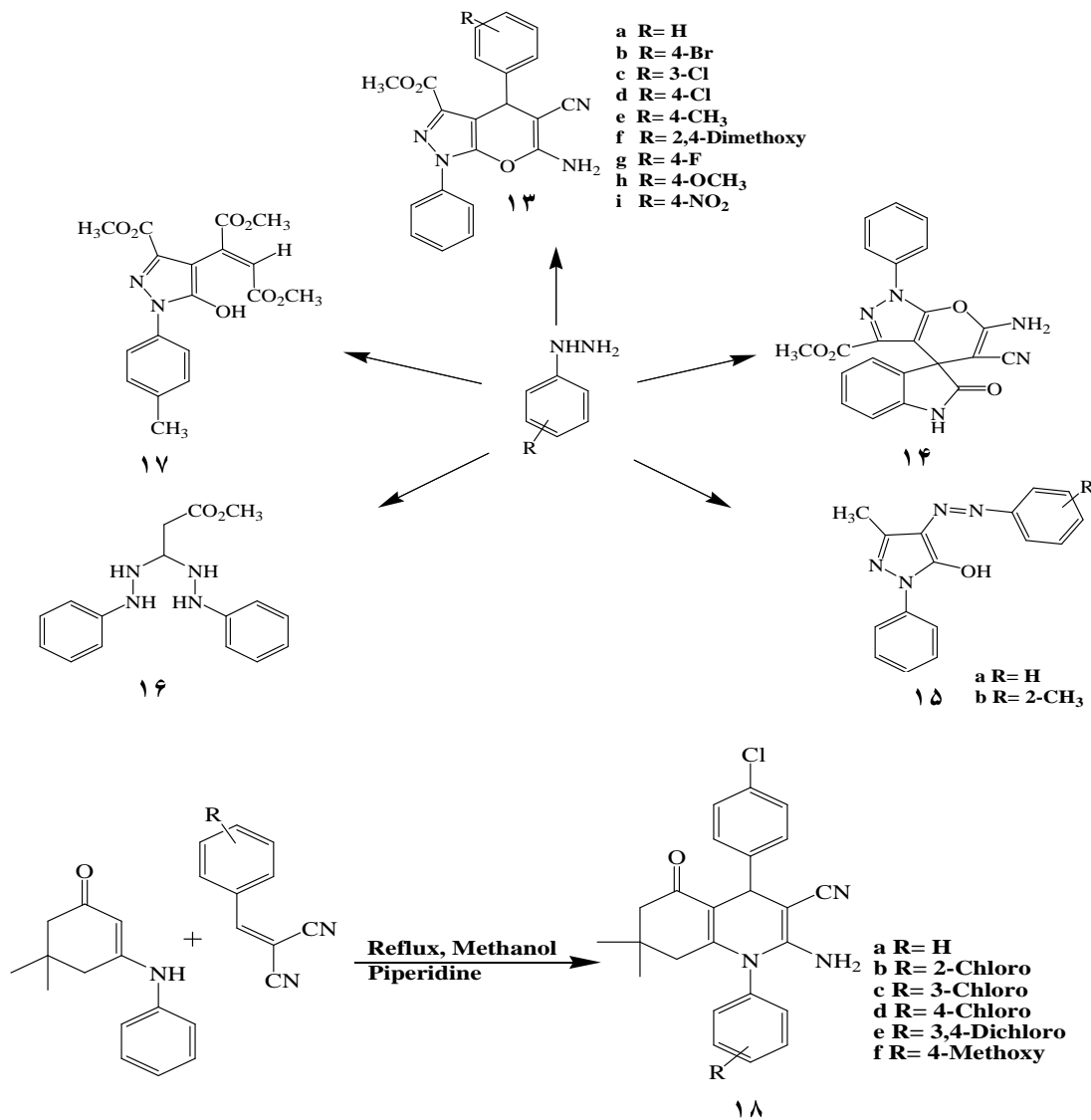
a R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H  
b R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=6-OMe  
c R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=7-OMe  
d R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=8-OMe  
e R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=8-OH  
f R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=H  
g R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=6-OMe  
h R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=7-OMe  
i R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=8-OMe  
k R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=8-OH

a R=c-Hexyl, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=5-OMe  
b R=c-Hexyl, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=6-OMe  
c R=c-Hexyl, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=5-OMe  
d R=c-Hexyl, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=6-OMe  
e R=t-Butyl, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=5-OMe  
f R=t-Butyl, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=6-OMe  
g R=t-Butyl, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=5-OMe  
h R=t-Butyl, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=6-OMe



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
H	Cyclohexyl	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	Cyclohexyl	CH <sub>3</sub>
H	tert-Butyl	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	tert-Butyl	CH <sub>3</sub>
H	Cyclohexyl	tert-Butyl
CH <sub>3</sub>	Cyclohexyl	tert-Butyl
H	tert-Butyl	tert-Butyl

✓ سنتز ساختارهای هتروسیکلی می پردازم با استفاده از واکنش فنیل هیدرازین، مالونیتریل و الدهیدهای اروماتیک.



# هو القادر

## تقديم به

پدر و مادر عزیزم که زندگی خود را وقف رشد فرزندانشان کردند.

## با سپاس از

یزدان پاک که همواره راهنمای من بوده و عنایتش را همواره در طول زندگیم احساس کردم. باشد تا بنده ای شاکر و فردی صالح در جهت اهداف الهی باشم.

سپاس ویژه از استاد گرامی جناب آقای دکتر بیات که زحمات ایشان را فراموش نمی کنم.

با سپاس از استاد مشاور جناب دکتر عیسی یآوری که مقالات ایشان همواره راهنمایی برای دانشجویان بوده.

دانشجویان آزمایشگاه تحقیقات خانم جانی، معصومی، شعبانی، ناصح فرد، جباری، تنهایی، کریمی و به افتاده و آقایان توسلی، عسگرزاده و اکبری که از کمک های آن ها بهره مند شدم.

## فهرست

صفحه	عنوان
	فصل اول: سنتز ترکیبات بیس پیرازول و اریلیدن پیرازول
۱	۱-۱ معرفی و تاریخچه پیرازول
	۲-۱ واکنش های پیرازول
۲	۱-۲-۱ سنتز فضا گزین اسپيرو [سیکلو پروپان-۱،۴-پیرازولین-۵-اون] با استفاده از ۴-اریلیدن-۳-متیل-۱-فنیل-پیرازولین-۵-اون در حضور ارسنیوم
۳	۲-۲-۱ واکنش الکتروشیمیایی چند جزئی ایزاتین، مالونیتریل، ۳-متیل-۲-پیرازولین-۵-اون به عنوان راهی اسان در سنتز سیستم های اسپيروسیکلیک [ایندول-۳،۴-پیرانو(۲،۳-سی)پیرازول]
۴	۳-۲-۱ سنتز تک ظرفی جدید و کارآمد در تولید مشتقات فورو [۳،۴:۵،۶] پیریدو [۲،۳-سی] پیرازول با استفاده از ارگانوکاتالیست
۵	۴-۲-۱ سنتز تک ظرفی پیرازولو پیریمیدین-دی اون
۶	۵-۲-۱ سنتز مشتقات پیرانو [۲،۳-سی] پیرازول از طریق واکنش چند جزئی با استفاده از ایزوسیانیید
۶-۷	۶-۲-۱ سنتز ۴،۴- (اریل متیلن) بیس (۱-هیدرو-پیرازول-۵-ال ها)
	۳-۱ بحث و نتیجه گیری
۸-۹	۱-۳-۱ سنتز ۴،۴- (اریل متیلن) بیس (۱H-پیرازول-۵-ال) و بنزیلیدن پیرازول
۱۰-۱۱	۲-۳-۱ سنتز متیل ۴،۴- (اریل متیلن) بیس (۱H-پیرازول-۵-ال) ۳-کربوکسیلات و بنزیلیدن پیرازول ۳-کربوکسیلات
۱۲-۱۳	۳-۳-۱ معرفی کارهایی که با شکست مواجه شد
۱۴	۴-۳-۱ نتیجه گیری
۱۵-۲۰	۴-۱ بخش تجربی
	فصل دوم: سنتز پیرازول، فنیل هیدرازون ها و بررسی ایزومری ان ها
۲۱	۱-۲ معرفی فنیل هیدرازین و هیدرازون
	۲-۲ واکنشهای انجام شده بر پایه مشتقات فنیل هیدرازین و هیدرازون ها
۲۲	۱-۲-۲ سنتز حلقه پیرازول با استفاده از مشتقات هیدرازین
۲۳	۲-۲-۲ نانو منیزیوم اکساید و تری اتیل امین به عنوان کاتالیزور موثر بازی در سنتز سریع پیرانو پیرازول از طریق واکنش تاندم چهار جزئی

۲۴	۳-۲-۲ سننژ تک ظرفی-چهارجزیی دی الکیل ۵-(اریل)-۱-فنیل-۱-هیدرو-پیرازول-۴,۳ دی کربوکسیلات ها
۲۴-۲۵	۴-۲-۲ اتصال متیلان فعال با نمک های اروماتیک و هترو اروماتیک دیازونیوم
۲۶	۵-۲-۲ واکنش فنیل هیدرازون با واکنشگر الکتروفیل
۲۷	۶-۲-۲ واکنش فنیل هیدرازون با نیتروژن نوکلئوفیل
	۳-۲ بحث و نتیجه گیری
۲۸	۱-۳-۲ واکنش کلی
۲۸	۱-۳-۲ مکانیزم پیشنهادی
۲۹-۳۰	۲-۳-۲ روش های شناسایی ایزومرها
۳۰-۳۲	۳-۳-۲ تبدیل ایزمر (Z) به (E)
۳۲-۳۳	۴-۳-۲ سننژ پیرازول
۳۴	۵-۳-۲ نتیجه گیری
۳۵-۳۸	۴-۲ بخش تجربی
	فصل سوم: سننژ کرومن ها و پیرانو پیرازول ها با استفاده از ایزوسیانیید
	۱-۳ واکنش های انجام شده بر پایه ایزوسیانیید
۳۹-۴۰	۱-۱-۳ واکنش های نوع نف
۴۰-۴۱	۲-۱-۳ واکنش های نوع یوگی
۴۳	۳-۱-۳ واکنش تک ظرفی ایزوسیانیید با CH اسیدها
۴۴	۴-۱-۳ واکنش تک ظرفی ایزوسیانیید با NH اسیدها
۴۵	۵-۱-۳ واکنش تک ظرفی ایزوسیانیید با گروههای کربونیل
	۲-۳ بحث و نتیجه گیری
۴۶	۱-۲-۳ سننژ ساختارهای ۲-اکسو-۲H-کرومن و ۲-الکیل امینو-۴H-کرومن
۴۶-۴۷	۲-۲-۳ مکانیزم
۴۸	۳-۲-۳ سننژ پیرانو [۲,۳-c] پیرازول ها
۴۸-۴۹	۴-۲-۳ مکانیزم
۵۰	۵-۲-۳ نتیجه گیری



۵۱-۵۷	۳-۳ بخش تجربی
	فصل چهارم: سنتز ترکیبات هتروسیکل در واکنش های چند جزئی
	۱-۴ بحث و نتیجه گیری
۵۸	۱-۱-۴ معرفی کارهای انجام شده
۵۹	۲-۱-۴ سنتز چهار جزئی مشتقات ۶-امینو-۵-سیانو-۱ و ۴-دی هیدرو-پیرانو [۲،۳-سی] پیرازول-۳-کربوکسیلات
۶۰	۴-۱-۳ مکانیزم
۶۱	۴-۱-۴ سنتز اسپرو پیرانو [۲،۳-سی] پیرازول
۶۱-۶۲	۴-۱-۵ مکانیزم
۶۲	۴-۱-۶ روشی نوین در سنتز ۴-(۲-فنیل دیازنیل)-۳-متیل-۱-فنیل-۱H-پیرازول-۵-آل ها
۶۳	۴-۱-۷ سنتز متیل ۲،۳-دی (۲-فنیل هیدرازینیل)-۳-پروپانوات
۶۴	۴-۱-۸ سنتز متیل ۴-(E)-۱،۲-دی(متوکسی کربونیل وینیل) وینیل-هیدروکسی-۱-پاراتولیل-۱H-پیرازول کربوکسیلات
۶۴	۴-۱-۹ مکانیزم
۶۵	۴-۱-۱۰ سنتز چهار جزئی ۲-امینو-۴-(۴-کلرو فنیل)-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزاهیدرو-۷،۷-دی متیل-۵-اکسو-۷-فنیل کونینولین-۳-کربونیتربیل
۶۵-۶۶	۴-۱-۱۱ مکانیزم
۶۷-۷۲	۲-۴ بخش تجربی
۷۳-۷۷	مراجع
۷۸-۱۲۸	طیف های ضمیمه

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۱	جدول ۱: راندمان محصولات بیس-نوناگل
۴۸	جدول ۲: راندمان پیرانو پیرازول ها
۵۹	جدول ۳: راندمان مشتقات ۶-امینو-۵-سیانو-۱-۴-دی هیدرو پیرانو [۲,۳-c] پیرازول-۳-کربوکسیلات
۶۵	جدول ۴: راندمان امینو پیریمیدین ها

## فهرست شکل ها

۱	شکل ۱: پیرازولون های موجود در بازار جهانی
۲	شکل ۲: فرم های پیرازولون
۲	شکل ۳: تولید فضا گزین آگزو [سیکلو پروپان-۱, ۴-پیرازولین-۵-اون]
۳	شکل ۴: مکانیزم تولید اسپرو [سیکلو پروپان-۱, ۴-پیرازولین-۵-اون]
۳	شکل ۵: تولید ساختارهای اسپرو ایندول
۴	شکل ۶: مکانیزم تولید اسپروسیکلیک (ایندول-۳,۴-پیرانو [۲,۳-c] پیرازول)
۴	شکل ۷: تولید فورو [۳, ۴: ۵, ۶] پیریدو [۲, ۳-c] پیرازول
۵	شکل ۸: مکانیزم فورو [۳, ۴: ۵, ۶] پیریدو [۲, ۳-c] پیرازول
۵	شکل ۹: سنتز تک ظرفی پیرازولو پیریمیدین-دی اون
۵	شکل ۱۰: مکانیزم تولید پیرازولو پیریمیدین-دی اون
۶	شکل ۱۱: سنتز پیرانو [۲, ۳-c] پیرازول
۶	شکل ۱۲: مکانیزم تولید پیرانو [۲, ۳-c] پیرازول
۷	شکل ۱۳: سنتز ۴,۴-(اریل متیلن) بیس (۱-هیدرو-پیرازول-۵-ال ها)
۷	شکل ۱۴: مکانیزم تولید ۴,۴-(اریل متیلن) بیس (۱-هیدرو-پیرازول-۵-ال ها)
۸	شکل ۱۵: پیرازول های بکار رفته

- شکل ۱۶: سنتز ۴,۴- (اریل متیلن) بیس (۱H-پیرازول-۵-ال) ۸
- شکل ۱۷: مکانیزم سنتز ۴,۴- (اریل متیلن) بیس (۱H-پیرازول-۵-ال) ۹
- شکل ۱۸: سنتز متیل ۴,۴- (اریل متیلن) بیس (۱H-پیرازول-۵-ال) ۱۰  
۳-کربوکسیلات و بنزیلیدن پیرازول ۳- کربوکسیلات
- شکل ۱۹: واکنش های شکست خورده ۱۲
- شکل ۲۰: واکنش های شکست خورده ۱۳
- شکل ۲۱: فنیل هیدرازین ۲۱
- شکل ۲۲: فنیل هیدرازون ۲۱
- شکل ۲۳: سنتز حلقه پیرازول با استفاده از فنیل هیدرازین و کتون در حضور استیک اسید ۲۲
- شکل ۲۴: سنتز حلقه پیرازول با استفاده از مشتقات هیدرازین ۲۲
- شکل ۲۵: سنتز سریع پیرانو پیرازول از طریق واکنش تاندم چهار جزیی ۲۳
- شکل ۲۶: مکانیزم تولید سریع پیرانو پیرازول از طریق واکنش تاندم چهار جزیی ۲۳
- شکل ۲۷: سنتز دی الکیل ۵- (اریل)-۱- فنیل-۱- هیدرو-پیرازول-۳, ۴- دی کربوکسیلات ها ۲۴
- شکل ۲۸: مکانیزم تولید دی الکیل ۵- (اریل)-۱- فنیل-۱- هیدرو-پیرازول-۳, ۴- دی کربوکسیلات ها ۲۴
- شکل ۲۹: اتصال متیلن فعال با نمک های اروماتیک و هترو اروماتیک دیازونیوم ۲۵
- شکل ۳۰: واکنش فنیل هیدرازون با واکنشگر الکتروفیل ۲۶
- شکل ۳۱: واکنش فنیل هیدرازون با نیتروژن نوکلئوفیل ۲۷
- شکل ۳۲: سنتز فنیل هیدرازون و پیرازولون ها ۲۸
- شکل ۳۳: مکانیزم تشکیل فنیل هیدرازون ها ۲۹
- شکل ۳۴: روش های شناسایی ایزومرها (HNMR) ۲۹
- شکل ۳۵: روش های شناسایی ایزومرها (IR) ۳۰
- شکل ۳۶: روش های شناسایی ایزومرها (Color) ۳۰
- شکل ۳۷, ۳۸: تبدیل ایزمر (Z) به (E) ۳۱-۳۲
- شکل ۳۹: تشکیل پیرازولون ۳۳
- شکل ۴۰: افزایش ایزوسیانید ها به تری فلوئورو استیک انیدرید ۳۹
- شکل ۴۱: افزایش ایزوسیانید به اسیل کلریدها ۳۹

- شکل ۴۲: واکنش نف-اکسازول
- شکل ۴۳: واکنش نف-پرکو
- شکل ۴۴: واکنش های نوع یوگی
- شکل ۴۵: واکنش یوگی-اسمایل
- شکل ۴۶: واکنش سه جزیی زیر به پاسیرینی-اسمایل
- شکل ۴۷: نخستین واکنش ایزوسیانیید و ترکیبات استیلنی
- شکل ۴۸: واکنش تک ظرفی ایزوسیانیید با CH اسیدها
- شکل ۴۹: مکانیزم تولید پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول
- شکل ۵۰: واکنش تک ظرفی ایزوسیانیید با NH اسیدها
- شکل ۵۱: مکانیزم تولید ۵H-۱ و ۳-تیازولو [۳ و ۲-پیریمیدین]
- شکل ۵۲: واکنش تک ظرفی ایزوسیانیید با گروههای کربونیل
- شکل ۵۳: واکنش کلی سنتز ساختارهای ۲-اکسو-۲H-کرومن و ۲-الکیل امینو-۴H-کرومن
- شکل ۵۴: مکانیزم تولید ۲-الکیل امینو-۴H-کرومن
- شکل ۵۵: مکانیزم تولید ۲-اکسو-۲H-کرومن
- شکل ۵۶: تشکیل اکسا استامید
- شکل ۵۷: واکنش کلی سنتز پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول ها
- شکل ۵۸: مکانیزم تولید پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول a-g ۱۱
- شکل ۵۹: مکانیزم تولید پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول a-c ۱۲
- شکل ۶۰: فهرست ترکیبات سنتز شده
- شکل ۶۱: واکنش کلی سنتز مشتقات ۶-امینو-۵-سیانو-۴, ۱-دی هیدرو-پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول-۳-کربوکسیلات
- شکل ۶۲: مکانیزم مشتقات ۶-امینو-۵-سیانو-۴, ۱-دی هیدرو-پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول-۳-کربوکسیلات
- شکل ۶۳: واکنش کلی سنتز اسپرو پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول
- شکل ۶۴: مکانیزم تولید سنتز اسپرو پیرانو [c-۳, ۲] پیرازول
- شکل ۶۵: سنتز ۴-(۲-فنیل دیازنیل)-۳-متیل-۱-فنیل-۱H-پیرازول-۵-آل ها
- شکل ۶۶: سنتز متیل ۳, ۲-دی (۲-فنیل هیدرازینیل)-۳-پروپانوات

- شکل ۶۷: سنتز ۱، ۲-دی(متوکسی کربونیل وینیل) وینیل-هیدروکسی-۱-پارا-تولیل-H-پیرازول-۵-کربوکسیلات
- شکل ۶۸: سنتز ۱، ۲-دی(متوکسی کربونیل وینیل) وینیل-هیدروکسی-۱-پارا-تولیل-H-پیرازول-۵-کربوکسیلات
- شکل ۶۹: سنتز امینو پیریمیدین
- شکل ۷۰: مکانیزم تولید امینو پیریمیدین

### راهنمای طیفی

- طیف ۱: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۳c** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۲: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۳c** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۳: طیف IR ترکیب **۳c**
- طیف ۴: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۴a** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۵: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۴a** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۶: طیف IR ترکیب **۴a**
- طیف ۷: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۵e** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۸: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۵e** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۹: طیف IR ترکیب **۵e**
- طیف ۱۰: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۶b** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۱۱: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۶b** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۱۲: طیف IR ترکیب **۶b**
- طیف ۱۳: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۷a** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۱۴: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۷a** در  $\text{CDCl}_3$
- طیف ۱۵: طیف IR ترکیب **۷a**

- طیف ۱۶: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۷b** در  $\text{CDCl}_3$  ۹۳
- طیف ۱۷: طیف IR ترکیب **۷b** ۹۴
- طیف ۱۸: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۸b** در  $\text{Acetone-D}_6$  ۹۵
- طیف ۱۹: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۸b** در  $\text{Acetone-D}_6$  ۹۶
- طیف ۲۰: طیف IR ترکیب **۸b** ۹۷
- طیف ۲۱: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۹c** در  $\text{CDCl}_3$  ۹۸
- طیف ۲۲: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۹c** در  $\text{CDCl}_3$  ۹۹
- طیف ۲۳: طیف IR ترکیب **۹c** ۱۰۰
- طیف ۲۴: طیف Mass ترکیب **۹c** ۱۰۱
- طیف ۲۵: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۱۰b** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۰۲
- طیف ۲۶: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۱۰b** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۰۳
- طیف ۲۷: طیف IR ترکیب **۱۰b** ۱۰۴
- طیف ۲۸: طیف Mass ترکیب **۱۰b** ۱۰۵
- طیف ۲۹: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۱۱d** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۰۶
- طیف ۳۰: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۱۱d** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۰۷
- طیف ۳۱: طیف IR ترکیب **۱۱d** ۱۰۸
- طیف ۳۲: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۱۲b** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۰۹
- طیف ۳۳: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۱۲b** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۱۰
- طیف ۳۴: طیف IR ترکیب **۱۲b** ۱۱۱
- طیف ۳۵: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۱۳g** در  $\text{Acetone-D}_6$  ۱۱۲
- طیف ۳۶: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۱۳g** در  $\text{Acetone-D}_6$  ۱۱۳
- طیف ۳۷: طیف IR ترکیب **۱۳g** ۱۱۴
- طیف ۳۸: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۱۴** در  $\text{DMSO-D}_6$  ۱۱۵
- طیف ۳۹: طیف  $^{13}\text{CNMR}$  75.4 MHz ترکیب **۱۴** در  $\text{DMSO-D}_6$  ۱۱۶
- طیف ۴۰: طیف IR ترکیب **۱۴** ۱۱۷
- طیف ۴۱: طیف  $^1\text{HNMR}$  300 MHz ترکیب **۱۵a** در  $\text{CDCl}_3$  ۱۱۸

- ۱۱۹ طیف ۴۲: طیف  $^{13}\text{C}$ NMR 75.4 MHz ترکیب **۱۵a** در  $\text{CDCl}_3$
- ۱۲۰ طیف ۴۳: طیف  $^1\text{H}$ NMR 300 MHz ترکیب **۱۶** در  $\text{Acetone-D}_6$
- ۱۲۱ طیف ۴۴: طیف  $^{13}\text{C}$ NMR 75.4 MHz ترکیب **۱۶** در  $\text{Acetone-D}_6$
- ۱۲۲ طیف ۴۵: طیف IR ترکیب **۱۶**
- ۱۲۳ طیف ۴۶: طیف  $^1\text{H}$ NMR 300 MHz ترکیب **۱۷** در  $\text{CDCl}_3$
- ۱۲۴ طیف ۴۷: طیف  $^{13}\text{C}$ NMR 75.4 MHz ترکیب **۱۷** در  $\text{CDCl}_3$
- ۱۲۵ طیف ۴۸: طیف IR ترکیب **۱۷**
- ۱۲۶ طیف ۴۹: طیف  $^1\text{H}$ NMR 300 MHz ترکیب **۱۸d** در  $\text{DmsO-D}_6$
- ۱۲۷ طیف ۵۰: طیف  $^{13}\text{C}$ NMR 75.4 MHz ترکیب **۱۸d** در  $\text{DmsO-D}_6$
- ۱۲۸ طیف ۵۱: طیف IR ترکیب **۱۸d**

## فصل اول:

سنتز ترکیبات بیس پیرازول و اریلیدن پیرازول

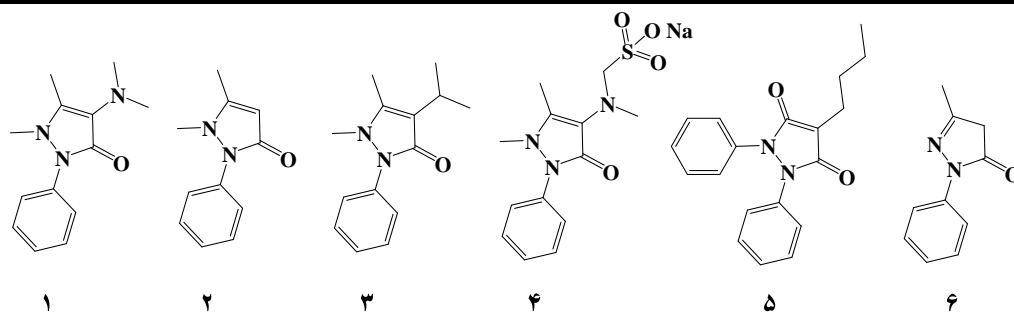


This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

### ۱-۱ معرفی و تاریخچه پیرازول

شیمی پیرازولون ها<sup>۱</sup> در اواخر قرن نوزدهم میلادی (۱۸۸۳) با معرفی اولین مشتق پیرازولون توسط آقای نوور<sup>۲</sup> آغاز شد. واکنش فنیل هیدرازین با اتیل استوآستات منجر به ساختار جدیدی شده بود که در سال ۱۸۸۷ به عنوان ۱-فنیل-۳-متیل-۵-پیرازولون شناخته شد [۱]. سنتز پیرازولون ها به روش نوور شامل واکنش مشتقات هیدرازین با ترکیبات ۱ و ۳-دی کربونیل است که منجر به ایجاد حلقه های پیرازول و پیرازولون می گردد. پیرازولون یک حلقه لاکتام پنج عضوی است که دارای دو نیتروژن و یک گروه کتون در حلقه است. مشتقات استخلاف متیل روی نیتروژن آن یا امینوپیرین در سال ۱۸۹۷ معرفی شد ولی به دلیل ویژگی آن در تشکیل نیتروزامین در سال ۱۹۷۰ میلادی از بازارهای جهانی جمع اوری شد. هر چند دبپرون از دیگر مشتقات پیرازولون از سال ۱۹۲۲ مورد استفاده کلینیکی قرار می گیرد. انتی پیرین اولین ترکیب از مشتقات پیرازولون بود که در سال ۱۸۸۷ به عنوان دارو مورد استفاده قرار گرفت و همانطور که از نام آن مشخص است به عنوان اولین عامل ضد التهاب در درمان ارتروز و دیگر التهابات مفصلی عضلانی مورد استفاده قرار گرفت. این کشف آغازی بود بر چیرگی صنعت داروسازی آلمان که زمانی در حدود ۴۰ سال را در بر می گرفت. گزارش شده ترکیباتی مانند ۳-الکیل-۴-اریل متیل پیرازول-۵-اون دارای فعالیت انتی هیپرگلیسیمیک<sup>۳</sup> است در حالیکه ۱-فنیل-۳-نترافلورواتیل پیرازول-۵-اون عامل ضد اضطراب می باشد. بنابراین فعالیت بیولوژیک پیرازول-۵-اون ها وابسته به استخلاف در موقعیت ۳ می باشد [۲]. ۳-متیل-۱-فنیل-۲-پیرازولین-۵-اون به عنوان پر تکرار ترین ترکیب از مشتقات پیرازولین در مقالات علمی برای درمان بیماران مبتلا به اختلالات حاد مغزی مورد استفاده قرار می گیرد [۳]. شکل ۱ به معرفی و ذکر ویژگی های مشتقاتی از پیرازولون ها می پردازد که در سیستم بازاری جهانی از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

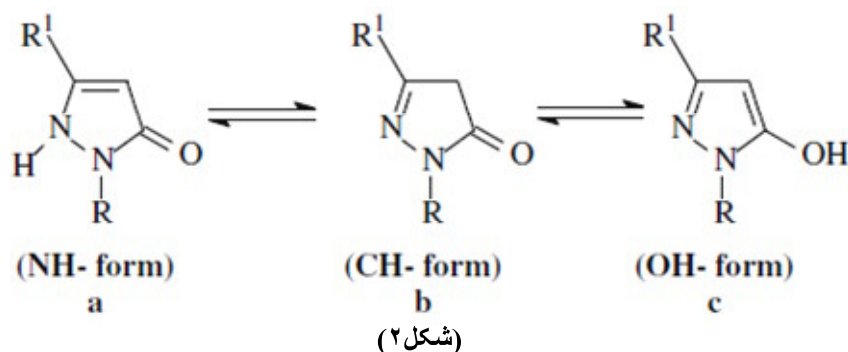
Name	Structure	Brand name	Uses
Antipyrine	1	Phenzone Analgesine	Analgesic, Antipyretic
Aminiphenazone	2	Aminopyrin	Analgesic, Antiinflammatory
Propyphenazone	3	Pyramidone Anodymin	Analgesic, Antiinflammatory, in rheumatism, in cardiovascular disorder
Metamizole	4	Novalgin Dipyron Analgin Algozone	Analgesic, Antipyretic, Antiinflammatory
Phenylbutazone	5	Atropan Azdid Butazolidin Phanyzone	Analgesic, Antiinflammatory, in rheumatism, in cardiovascular disorder
Edaravone	6	Edaravone MCI-186	As antioxidant, In cerebral ischemia, rheumatism, in cardiovascular disorder



(شکل ۱)

- 1- Pyrazoles
- 2- Knorr
- 3- Anti Hyperglycemic

۵-پیرازولون ها در محلول به سه فرم NH, CH, OH وجود دارد که به سادگی به وسیله طیف IR, HNMR قابل تشخیص است. (شکل ۲)

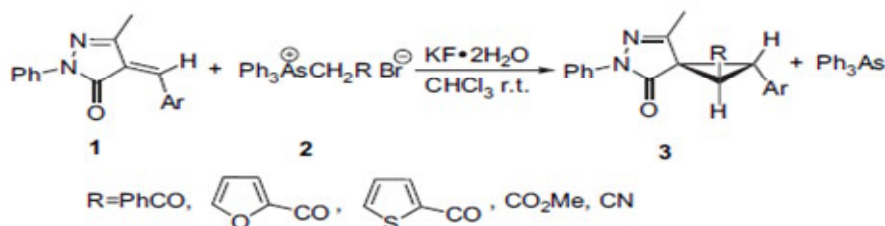


طیف IR فرم های OH/NH نشانگر باندهای کششی پهن در ناحیه ۳۳۰۰-۲۳۴۴ نانومتر که به دلیل پیوند هیدروژنی به فرکانس پایین شیفته شده است.

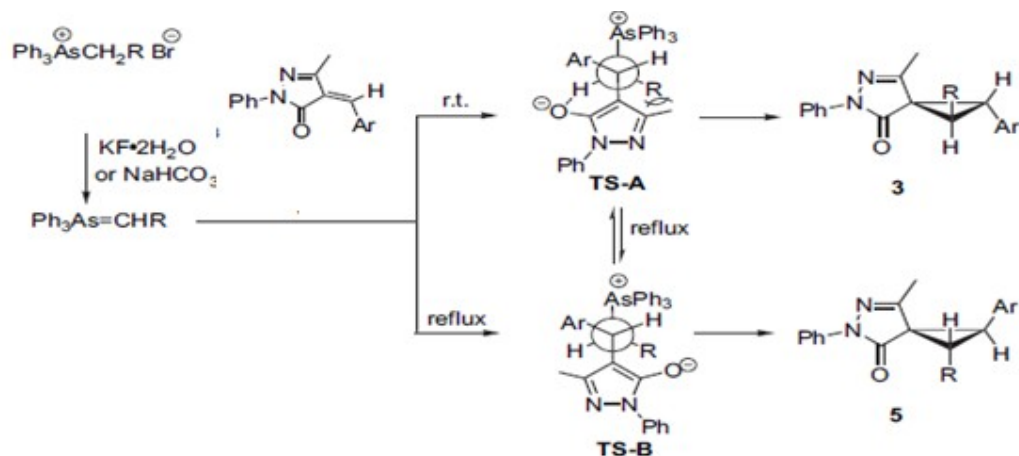
## ۱-۲ واکنش های پیرازول

۱-۲-۱ سنتز فضا گزین اسپيرو [سیکلوپروپان-۱،۴-پیرازولین-۵-اون] با استفاده از ۴-اریلیدین-۳-متیل-۱-فنیل-پیرازولین-۵-اون در حضور ارسنیوم

مطابق شکل ۳، واکنش شامل تولید فضا گزین اگرو [سیکلوپروپان-۱،۴-پیرازولین-۵-اون]، (۹) که به عنوان تنها ایزومر محصول فرایند ۴-اریلیدین-۳-متیل-۱-فنیل-پیرازولین-۵-اون، (۷) با نمک ارسنیوم (۸) در حضور KF است.



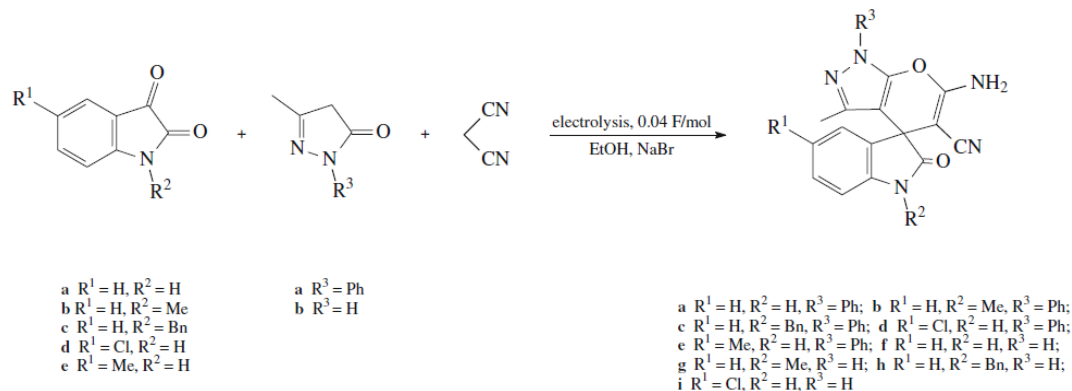
بر طبق مکانیزم (شکل ۴) ایلید ارسنیوم که در نتیجه پروتون زدایی نمک ارسنیوم حاصل شده با حمله نوکلوپیلی به ترکیب (۷) دو حالت گذار (TSA) و (TSB) ایجاد می کند. اگرو اسپيروسیکلیک، (۹) از مسیر TS-A ایجاد می گردد در حالیکه ایزومر endo (۱۰) از مسیر TS-B حاصل می شود. مشخص شده که دمای واکنش نقش مهمی در انتخاب یکی از این دو مسیر بازی می کند. در دمای اتاق TS-A به دلیل تشکیل پیوند هیدروژن بین هیدروژن و انیون اکسیژن بر TS-B غلبه دارد و ایزومر (۹) به عنوان تنها محصول حاصل می شود. در دمای بالاتر هر دو حالت گذار می تواند وجود داشته باشد. زیرا بخشی از TS-A به دلیل ممانعت فضایی بین گروه متیل و گروه حجیم R می تواند به TS-B تبدیل گردد. این واقعیت که با افزایش دما پیوند هیدروژنی در TS-A کاهش می یابد می تواند توجیهی در افزایش بازده ایزومر endo در شرایط رفلکس باشد [۴].



(شکل ۴)

۲-۲-۱ واکنش الکتروشیمیایی چند جزئی ایزاتین، مالونیتریل، ۳-متیل-۲-پیرازولین-۵-اون به عنوان راهی آسان در سنتز سیستم های اسپیروسیکلک [ایندول-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول

مطابق شکل ۵، این سنتز معرف واکنشی است که الکتروشیمی تولید ساختارهای اسپيرو ايندول را با استفاده از مالونیتریل<sup>۱</sup> (۱۳)، ایزاتین<sup>۲</sup> (۱۱) و ۳-متیل-۲-پیرازولین-۵-اون (۱۲) را در حضور سدیم برمید به عنوان الکترولیت انجام می گیرد [۵].



(شکل ۵)

چرخه کاتالیزور واکنش با پروتن زدایی مولکول الکل در کاتد که منجر به تولید یون اتوکساید می شود آغاز میگردد. سپس واکنش بین یون اتوکساید و مالونیتریل، یون مالونیتریل را به وجود می آورد. (شکل ۶)