

سنتز سبز و چهار جزئی دی هیدرو پیرانو پیرازول ها با استفاده از کاتالیزورهای دو خصلتی

حبیب اله فروغی^{*1}

¹ گروه علوم پایه، واحد فسا، دانشگاه آزاد اسلامی، فسا، فارس، ایران

Email: habib.foroughi@iau.ac.ir

چکیده

یک روش سبز، ساده و بسیار کارآمد برای سنتز دی هیدرو پیرانو پیرازول ها گزارش شده است. این سنتزها از طریق تراکم چهار جزئی بین آریل آلدئیدها، اتیل استو استات، مالونونیتریل و هیدرازین هیدرات با استفاده از مقدار کاتالیزوری اتیلن دی آمین تترا استیک اسید دی سدیم (Na_2EDTA) بعنوان یک کاتالیزور دو خصلتی کارآمد، سبز، ارزان، غیر سمی، در دسترس در دمای اتاق و در مخلوط آب-اتانل (به نسبت 1:1) بعنوان یک محیط سبز انجام شده اند. این روش محصولات مربوطه را تحت شرایط ملایم به آسانی و با بهره خوب تا عالی در زمان واکنش کوتاه تولید می کند. همچنین بازیافت کاتالیزور مورد ارزیابی قرار گرفت و کاتالیزور می تواند برای 5 بار بدون از دست دادن فعالیت قابل ملاحظه ای مورد استفاده مجدد قرار گیرد. سادگی انجام کار، هزینه کم، دوستدار محیط زیست، عمل آوری و خالص سازی ساده و راحت، زمان کوتاه واکنش، بهره بالای محصولات، محیط سبز انجام واکنش و شرایط ملایم از مزیت های این روش هستند.

واژگان کلیدی: سنتز سبز، دی هیدرو پیرانو پیرازول، اتیلن دی آمین تترا استیک اسید دی سدیم، کاتالیزور، واکنش چند جزئی.

Green and Four- Component Synthesis of Dihydro Pyranopyrazoles Using Cooperative Catalysts

Habibollah Foroughi ^{1,*}

¹Department of Science, Fasa Branch, Islamic Azad University, P. O. Box: No. 364, Fasa, Fars
7461713591, Iran

Email: habib.foroughi@iau.ac.ir

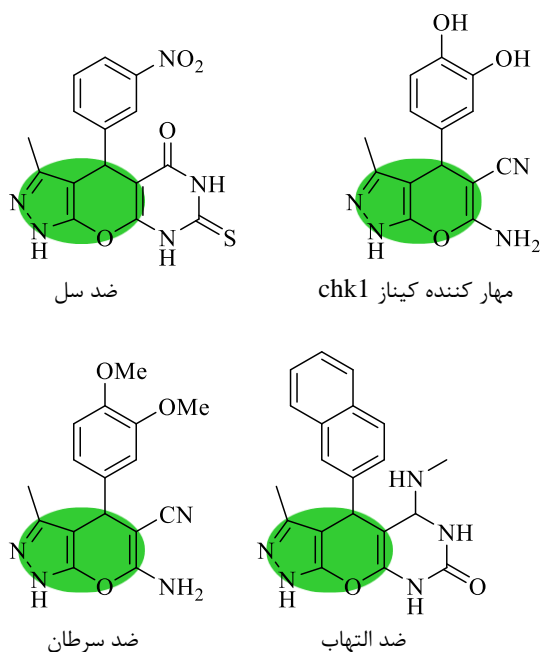
A green, simple and highly efficient procedure was reported for the synthesis of dihydropyranopyrazoles. These syntheses were carried out via a one-pot four-component condensation between aryl aldehydes, ethyl acetoacetate, malononitrile and hydrazine hydrate using catalytic amounts of Na₂EDTA as an efficient cooperative, green, inexpensive, non-toxic, easy available and efficient catalyst at room temperature in the mixture of EtOH-H₂O (1:1) as a green medium. This procedure easily produces the corresponding products in good to excellent yields with short reaction times under mild conditions. Additionally, recovery of the catalyst was evaluated and the catalyst could be used for five runs without any significant loss of activity. Operational simplicity, low cost, eco-friendly with the environment, easy workup and purification, short reaction time, high yield of products, green media of the reaction and mild conditions are the advantages of this method.

Keywords: Green synthesis, Dihydro Pyranopyrazole, Ethylene diamine tetra acetic acid sodium salt, catalyst, multi-component reaction

مقدمه

شیمی سبز برگسترش فرآیندها و فن آوری های شیمیایی سازگار با محیط زیست تاکید دارد [1]. واکنش های چند جزئی به عنوان ابزار سنتزی قدرتمند برای کشف دارو در نظر گرفته می شوند. این واکنش ها یکی از مهمترین روش های سنتزی هستند که در آن سه یا چند واکنش دهنده مختلف با هم واکنش می دهند و محصول واکنش در یک طرف به طور مؤثر و با اقتصاد اتمی خوب تحت شرایط مناسب تولید می شود [2]. از آنجایی که واکنش های چند جزئی تک ظرفی هستند، انجام آن ها آسان تر از سنتز های چند مرحله‌ای است. اخیراً واکنش های چند جزئی نقش بسیار مهمی را در شیمی آلی و دارویی ایفا می کنند [3-5]. علاوه بر این، این روش به دلیل کاهش تعداد مراحل واکنش، کاهش هزینه ها، کوتاه تر شدن زمان واکنش، صرفه جویی اتمی بالا، صرفه جویی در انرژی، اجتناب از اتلاف زمان و روش های خالص سازی ارزان قیمت و کاهش ضایعات به عنوان یک فرآیند مهم، اقتصادی و محیط زیستی در شیمی سنتز شناخته می شود [6]. از اینرو، گسترش واکنش های چند جزئی جهت سنتز ترکیبات هتروسیکل، علاقه محققان دارویی را بطور قابل توجهی به خود جلب کرده است. سنتز بسیاری از ترکیبات هتروسیکل بوسیله واکنش های چند جزئی اهمیت بسیار زیادی دارد. سنتز هتروسیکل های حاوی نیتروژن از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا آنها دسته مهمی از ترکیبات طبیعی و سنتزی را تشکیل می دهند که بسیاری از آنها فعالیت بیولوژیکی مفیدی داشته و در تهیه ترکیبات دارویی بکار می روند [7-10]. پیرانوپیروزول یک ترکیب هتروسیکل است که در آن حلقه پیران به حلقه پیروزولون جوش خورده است. پیرانوپیروزول ها بخاطر طیف وسیعی از کاربردهایشان در شیمی دارویی و داروسازی دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند و به عنوان ترکیبات فعال بیولوژیکی نقش اساسی را ایفا می کنند و الگوی جالبی برای شیمی دارویی هستند [11، 12]. بسیاری از این ترکیبات دارای خواص ضد میکروبی [13]، ضد سرطان [14]، باکتری کش [15]، ضد سل [12] حشره کش [16]، نرم تن کشی

[17، 18]، ضد التهاب [19] و مهار کننده کیناز chk1 هستند (شکل 1) [20]. آنها همچنین به عنوان مواد دارویی و آفت کش های زیست تخریب پذیر کاربرد دارند [21-23].



شکل 1- برخی مشتقات پیرانوپیروزول دارای فعالیت بیولوژیکی و دارویی.

پیرانوپیروزول نخستین بار از واکنش بین 3-متیل-1-فنیل پیروزولین-5-اون و تتراسیانواتیلین سنتز شد [24]. شارانین¹ و همکاران واکنش سه جزئی بین پیروزولون، آلدئید و مالونونیتریل را در حلال اتانول با استفاده از کاتالیزور تری اتیل آمین گزارش کردند [25]. همچنین تراکم سه جزئی بین N-متیل پی پیریدون، پیروزولین-5-اون و مالونونیتریل در اتانول خالص منتهی به سنتز پیرازولوپیران شده است [26]. پنگ² و همکارانش پیرانوپیروزول را از واکنش مشتقات پیران و هیدرازین هیدرات در آب به دست آوردند [27]. اخیراً دی هیدروپیروانو پیروزول ها از طریق واکنش چهار جزئی بین آلدئید، اتیل استواسات، مالونونیتریل و هیدرازین هیدرات در حضور کاتالیزورهای مختلفی نظیر γ -آلومینا [28]، گلیسین [29]، مایعات یونی [30-32]، L-پرویلین [33]، ایمیدازول [34]، ید [35]، تری اتیل آمین [36] و نانوکاتالیست ها [37-41] سنتز شده اند. با این حال، اکثر این روش ها با معایبی

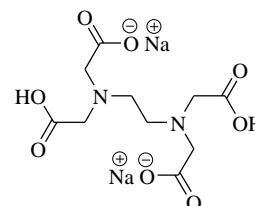
²- Peng

¹- Sharanin

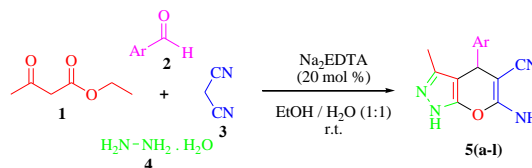
همه مواد شیمیایی و حلال‌های مورد نیاز از شرکت مرک و آلدریچ خریداری شده‌اند و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بهره‌های گزارش شده مربوط به محصولات به دست آمده بعد از خالص‌سازی است. شناسایی محصولات از طریق مقایسه با نمونه‌های اوتنتیک¹ و بررسی داده‌های طیفی آنها انجام گرفته است. طیف‌های مادون قرمز (IR) با اسپکتروفوتومتر Shimadzu FTIR-8300 و با روش قرص KBr به دست آمده و ν_{max} بر حسب cm^{-1} گزارش شده است. طیف‌های ^1H-NMR و $^{13}C-NMR$ بوسیله دستگاه FT-NMR (Bruker Avanced DRX-400) در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره² (DMSO- d_6) ثبت شده‌اند. نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده با دستگاه Büchi B 545 تعیین شدند. برای بررسی پیشرفت واکنش‌ها از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و صفحات سیلیکاژل SILG/UV 254 و لامپ فرابنفش استفاده شده است.

روش عمومی تهیه مشتقات دی‌هیدرو پیرانو پیرازول
در حضور اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید دی‌سدیم.
 به مخلوط چرخانی از هیدرازین هیدرات (1 میلی مول، 0/05 گرم)، اتیل استواسات (1 میلی مول، 0/13 گرم)، آلدئید (1 میلی مول) و مالونونیتریل (1 میلی مول، 0/066 گرم) در 5 میلی لیتر مخلوط آب و اتانول (1:1) در یک بالن ته گرد 25 میلی لیتری، اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید دی‌سدیم دو آبه (0/074 گرم، 20 مول درصد) اضافه شده و سپس مخلوط واکنش برای مدت زمان مناسبی در دمای محیط همزده شده است. پیشرفت واکنش با روش TLC (n -هگزان: اتیل استات، 1:4) دنبال شد. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش را صاف و با آب و اتانول شستشو داده تا محصولات به صورت خالص بدست آیند. برای خالص‌سازی بیشتر محصولات می‌توان از تبلور مجدد در حلال اتانول استفاده کرد.

نظیر استفاده از واکنشگرهای گران قیمت و خطرناک برای محیط زیست، بهره‌پایین محصولات، شرایط سخت و شدید واکنش، عمل‌آوری و خالص‌سازی خسته‌کننده همراه هستند. بنابراین استفاده از روشهای نوین و سبز همچنان ضروری است. اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید، یک آمینو پلی‌کربوکسیلات است که بعنوان یک لیگاند چند دندانه‌ای توانایی زیادی به تشکیل کمپلکس با کاتیونهای فلزی 2 یا 3 ظرفیتی دارد و می‌تواند این کاتیونها را درآب به صورت محلول نگه دارد. نمکهای اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید در آب محلول بوده و این نمک‌ها برای ارگانیزم‌های آبی و محیط زیست مضر نیستند [42,43] (شکل 2).



شکل 2- ساختار شیمیایی اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید دی‌سدیم. نمک دی‌سدیم این ترکیب بدلیل داشتن گروه‌های اسیدی و بازی می‌تواند بعنوان یک کاتالیزور دو خصلتی در سنتزهای آلی مورد استفاده قرار گیرد. در اینجا یک روش مؤثر و راحت برای سنتز 1،4-دی‌هیدروپیرانو[3،2-c] پیرازول‌ها از طریق واکنش چهار جزئی آلدئیدهای آروماتیک، اتیل استواسات، مالونونیتریل و هیدرازین هیدرات در حضور اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید دی‌سدیم بعنوان یک کاتالیزور دو خصلتی (اسید-باز) سبز، ارزان، دردسترس و سازگار با محیط زیست در حلال آب - اتانول (1:1) تحت شرایط ملایم گزارش می‌شود (شکل 3).



شکل 3- سنتز مشتقات دی‌هیدرو پیرانو پیرازول در حضور کاتالیزور اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید دی‌سدیم (Na_2EDTA).

بخش تجربی

²- Deuterated Dimethyl Sulfoxide (DMSO- d_6)

¹- Autentic

6-amino-3-methyl-4-(2-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5i)

Yellowish solid, mp: 216-218 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3413 (w), 3373 (w), 3316 (br), 3167 (w), 2963 (m), 2927 (w), 2870 (w), 2187 (s), 1638 (s), 1525 (w), 1492 (m), 1403 (m), 1351 (m), 1159 (w), 1048 (m). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.86 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 12.23 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 10.19, 29.01, 55.95, 99.03, 118.04, 120.33, 128.11, 129.08, 132.53, 135.24, 138.22, 154.83, 161.20, 165.10.

6-amino-3-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5j)

White solid, mp: 192-194 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3300 (br), 3100 (w), 2910 (m), 1620 (s), 1407 (m). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.77 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 12.21 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 9.65, 35.56, 56.11, 115.58, 120.46, 121.75, 121.93, 130.18, 134.31, 135.94, 146.70, 147.81, 154.61, 161.07.

6-amino-4-(furan-2-yl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5m)

White solid, mp: 222-225 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3315 (br), 3109 (w), 2930 (m), 2930 (w), 2846 (w), 2180 (s), 1645 (s), 1520 (w), 1475 (m), 1415 (m), 1330 (m), 1153 (w). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 2.01 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 12.14 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.48, 29.73, 53.96, 95.04, 105.61, 110.19, 120.53, 135.84, 142.19, 154.74, 155.5, 161.41.

6-amino-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5b)

White solid, mp: 231-233 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3310 (br), 2933 (m), 2846 (w), 2175 (s), 1625 (s), 1511(w), 1480 (m), 1415 (m), 1342 (m), 1159 (w). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.77 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 12.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 13.83, 25.13, 64.89, 84.87, 112.55, 124.76, 125.86, 127.64, 128.71, 131.10, 135.82, 159.21.

6-amino-4-(4-bromophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5d)

White solid, mp: 181-183 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3476 (br), 3396 (w), 3237 (w), 2932 (w), 2190 (s), 1646 (s), 1600 (w), 1493 (m), 1401 (m), 1069 (w). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.78 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 12.14 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.69, 18.50, 56.68, 97.14, 114.62, 120.62, 128.40, 129.31, 135.63, 143.43, 154.65, 160.86.

6-amino-4-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5h)

White solid, mp: 257-259 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3300 (br), 2942 (m), 2846 (w), 2183 (s), 1630 (s), 1520 (w), 1475 (m), 1410 (m), 1333 (m), 1150 (w). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.73 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 6.51-6.61 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 12.06 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.70, 36.08, 57.21, 97.63, 113.81, 114.06, 118.17, 120.81, 129.26, 135.60, 145.89, 154.68, 157.34, 160.78.

بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش، تبدیل راحت و کارآمد آلدئیدهای مختلف، هیدرازین هیدرات، اتیل استو استات و مالونونیتریل به دی هیدرو پیرانو پیرازول‌ها در حضور مقدار کاتالیزوری اتیلن دی آمین تترا استیک اسید دی سدیم (Na_2EDTA) گزارش می شود. در ابتدا واکنش چهار جزئی بین بنز آلدئید، هیدرازین هیدرات، اتیل استو استات و مالونونیتریل به عنوان واکنش الگو جهت بهینه سازی شرایط واکنش برای سنتز 6- آمینو- 3- متیل- 4- فنیل- 2، 4- دی هیدروپیرانو [c-2,3] پیرازول- 5- کربونیتریل مورد بررسی قرار گرفت، که نتایج آن در جدول (1) نشان داده شده است.

جدول 1- بهینه سازی شرایط واکنش چهار جزئی بین بنز آلدئید، اتیل استو استات، هیدرازین هیدرات و مالونونیتریل^{الف}

ردیف	کاتالیزور	حلال	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بهره جداسازی شده (%)
1	-	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	120	ناچیز
2	SSA(20)	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	60	62
3	Na_2EDTA (20)	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	25	95
4	Na_2EDTA (20)	آب- اتانل (1:1)	دمای محیط	30	92
5	Na_2EDTA (10)	آب- اتانل (1:1)	دمای محیط	40	78
6	Na_2EDTA (15)	آب- اتانل (1:1)	دمای محیط	34	85
7	Na_2EDTA (25)	آب- اتانل (1:1)	دمای محیط	28	94
8	Na_2EDTA (20)	آب	بازروانی	45	82
9	Na_2EDTA (20)	اتانل	بازروانی	30	92
10	Na_2EDTA (20)	اتانل	دمای محیط	33	90
11	Na_2EDTA (20)	استونیتریل	بازروانی	55	78
12	Na_2EDTA (20)	دی کلرومتان	بازروانی	60	54
13	Et_3N (20)	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	80	48
14	K_2CO_3 (20)	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	85	50
15	ZnCl_2 (20)	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	95	46
16	<i>p</i> -TsOH (20)	آب- اتانل (1:1)	بازروانی	65	57

^{الف}- مقدار واکنشگرها: بنز آلدئید (1 میلی مول، 0/106 گرم)، هیدرازین هیدرات (یک میلی مول، 0/05 گرم)، اتیل استو استات (یک میلی مول، 0/13 گرم)، مالونونیتریل (یک میلی مول، 0/066 گرم) در 5 میلی لیتر حلال.

همانگونه که در جدول (1) مشاهده می شود، انجام واکنش بدون حضور کاتالیزور در حلال آب- اتانل (به نسبت 1:1)

منتهی به مقدار ناچیزی محصول پس از گذشت 120 دقیقه تحت شرایط بازروانی شده است (ردیف 1، جدول 1). زمانی که واکنش الگو در حضور سیلیکا سولفوریک اسید¹ (SSA) انجام شده است، 62٪ محصول در مدت زمان 60 دقیقه در شرایط بازروانی بدست آمده است (ردیف 2، جدول 1). در ادامه بررسی، مقدار 20 مول درصد (0/074 گرم) Na_2EDTA بعنوان کاتالیزور در دمای محیط به مخلوط واکنش اضافه گردید که منجر به تشکیل 92٪ محصول با گذشت زمان 30 دقیقه شده است (ردیف 4، جدول 1).

با این وجود، افزایش مقدار Na_2EDTA تا اندازه ای موجب افزایش بهره محصول و کاهش مدت زمان واکنش (ردیف 7، جدول 1) و کاهش مقدار Na_2EDTA به عنوان کاتالیزور منتهی به کاهش بهره محصول و کاهش سرعت واکنش تحت

همان شرایط واکنش گردیده است (ردیف های 5 و 6، جدول 1). همچنین بررسی اثر دما بر روی واکنش الگو تحت شرایط بازروانی مورد ارزیابی قرار گرفت که بهره محصول و زمان

¹- Silica Sulfuric Acid (SSA)

سولفوریک اسید (SSA) و پارا- تولوئن سولفونیک اسید (*p*-TsOH) فعالیت نسبتاً خوبی از خود نشان داده اند (ردیف های 16 و 2، جدول 1). همچنین کاتالیزورهای اسید و باز لوویسی مانند: تری اتیل آمین (Et_3N)، پتاسیم کربنات (K_2CO_3) و روی کلرید (ZnCl_2) مورد ارزیابی قرار گرفتند که به ترتیب منتهی به 48٪ و 50٪ و 46٪ بهره طی زمان واکنش طولانی شده اند (ردیف های 13-15، جدول 1).

واکنش تا حدودی بهتر شده است (ردیف 3، جدول 1). در ادامه مطالعه، حلال های مختلفی نظیر: آب، اتانل، آب - اتانل (به نسبت 1:1)، استونیتریل، دی کلرو متان (ردیف های 8-12 و 4، جدول 1) در واکنش الگو مورد ارزیابی قرار گرفتند که با توجه به نتایج بدست آمده، مخلوط آب- اتانل (به نسبت 1:1) بعنوان مناسب ترین حلال در نظر گرفته شده است (ردیف 4، جدول 1). علیرغم این، استفاده از حلال های آب و اتانل دارای بهره محصول قابل ملاحظه ای بوده است (ردیف های 8 - 10، جدول 1).

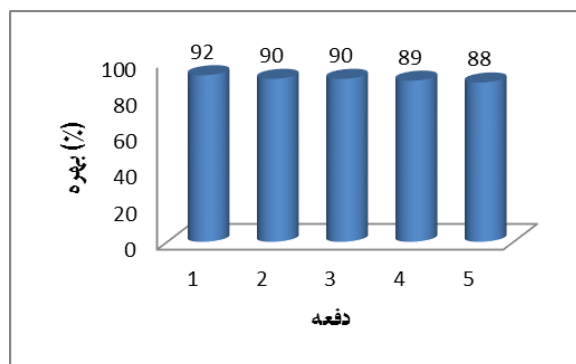
جدول 2- سنتز مشتقات دی هیدرو پیرانو پیرازول از طریق واکنش چهار جزئی در حضور کاتالیزور Na_2EDTA ^{الف}

ردیف	آلدئید	فرآورده	زمان (دقیقه)	بهره جداسازی شده (%)	نقطه ذوب (°C)		[رفرنس]
					مشاهده شده	گزارش شده	
1	بنزآلدئید	5a	30	92	242-240	246-244	[28]
2	4- کلرو بنزآلدئید	5b	25	95	233-231	236-234	[28]
3	2- کلرو بنزآلدئید	5c	35	88	142-140	147-145	[28]
4	4- برم بنزآلدئید	5d	30	93	183-181	180-178	[28]
5	4- فلورو بنزآلدئید	5e	23	95	171-168	172-171	[44]
6	4- متیل بنزآلدئید	5f	30	91	204-202	208-206	[28]
7	4- متوکسی بنزآلدئید	5g	30	89	208-205	212-210	[28]
8	3- هیدروکسی بنزآلدئید	5h	30	89	259-257	257-255	[28]
9	2- نیترو بنزآلدئید	5i	35	89	218-216	222-220	[28]
10	3- نیترو بنزآلدئید	5j	20	95	194-192	195-193	[28]
11	4- نیترو بنزآلدئید	5k	19	97	254-252	253-251	[28]
12	4- سیانو بنزآلدئید	5l	20	95	216-214	214-212	[31]
13	فوران- 2- کربالدئید	5m	30	89	225-222	220-218	[45]
14	پیریدین- 4- کربالدئید	5n	28	93	218-215	221-218	[46]
15	تیوفن- 2- کربالدئید	5p	30	90	219-217	222-220	[46]

الف- شرایط واکنش: آلدئید (یک میلی مول)، هیدرازین هیدرات (یک میلی مول)، اتیل استواسات (یک میلی مول)، مالونونیتریل (یک میلی مول) کاتالیزور (0/074 گرم، 20 مول درصد) در 5 میلی لیتر حلال آب- اتانل (به نسبت 1:1).

همچنین جهت مقایسه فعالیت کاتالیزوری Na_2EDTA کاتالیزورهای مختلفی در واکنش الگو مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج آن را در جدول (1) می توان مشاهده کرد. همانطور که در جدول (1) نشان داده شده است، کاتالیزورهای سیلیکا

بنابر نتایج بدست آمده، Na_2EDTA بعنوان مناسب ترین کاتالیست، برای واکنش چهار جزئی بین بنزآلدئید، اتیل استواسات، هیدرازین هیدرات و مالونونیتریل در نظر گرفته شده است. پس از بهینه کردن شرایط واکنش (ردیف 4، جدول 1)، جهت گستردگی و عمومیت روش گزارش شده، آلدئیدهای



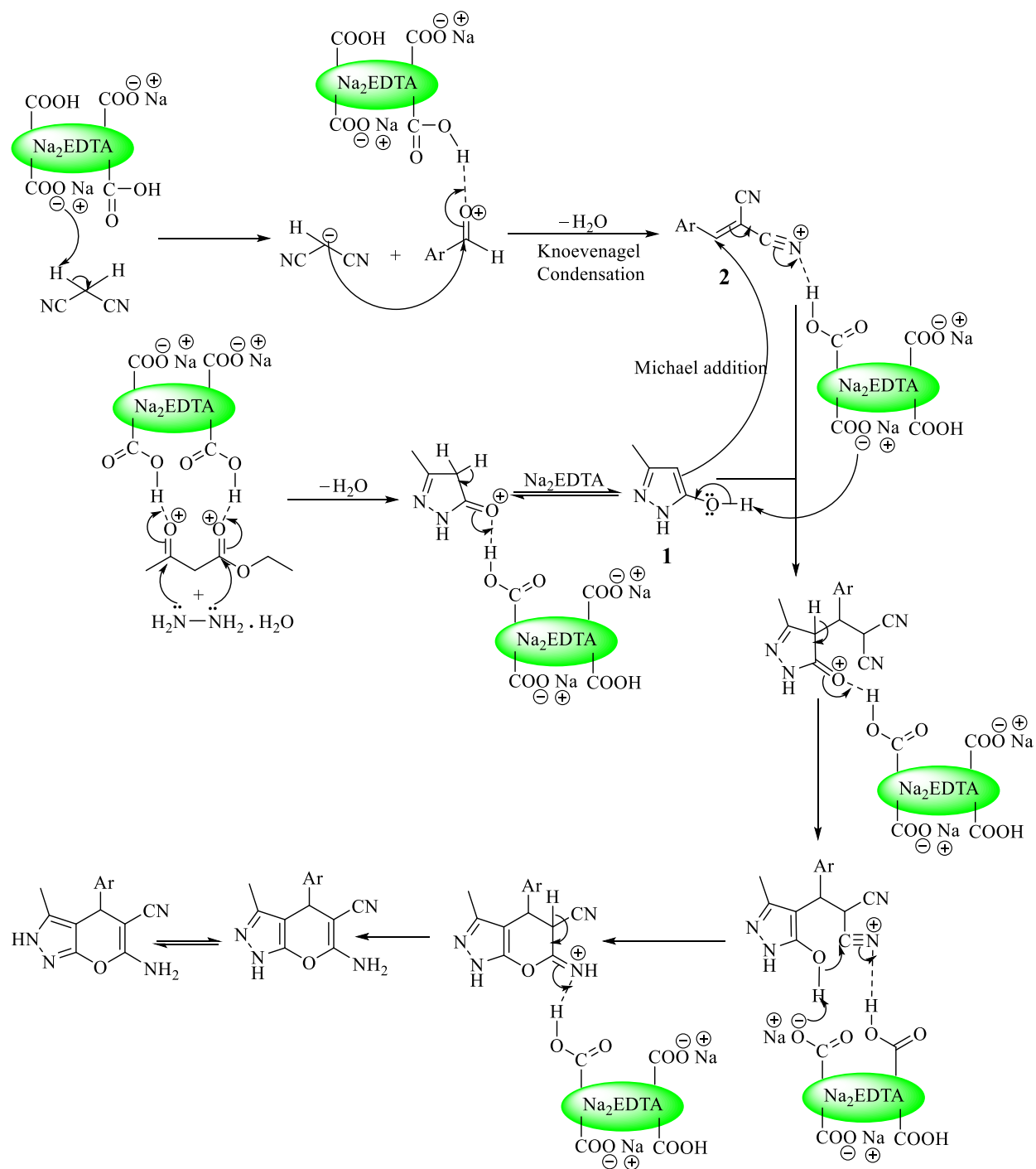
شکل 4- قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور Na_2EDTA .

مکانیزم پیشنهادی سنتز ترکیبات دی هیدروپیرانو پیرازول از طریق واکنش چهار جزئی آلدئید، هیدرازین هیدرات، اتیل استواسات و مالونونیتریل در حضور کاتالیزور دوخصلتی (اسید- باز) Na_2EDTA در شکل (5) نشان داده شده است. در ابتدا از واکنش سریع بین اتیل استواسات و هیدرازین هیدرات ترکیب پیرازولون (1) ایجاد می شود. سپس اتم اکسیژن دارای بار منفی گروه کربوکسیلات کاتالیزور بعنوان باز پروتون اسیدی مالونونیتریل را گرفته و آن را برای حمله نوکلئوفیلی فعال میکند. در ادامه، گروه کربوکسیلیک اسید کاتالیزور از طریق پیوند هیدروژنی با گروه کربونیل آلدئید باعث فعال تر شدن گروه کربونیل آلدئید شده و پس از آن مالونونیتریل فعال شده با حمله هسته دوستی به گروه کربونیل فعال شده آلدئید در یک تراکم ناوناگل شرکت نموده و حدواسط (2) را ایجاد می کند. در ادامه، پیرازولون (1) در یک واکنش افزایش مایکل به حدواسط (2) حمله نموده و پس از حلقوی شدن و تاتومری شدن محصول دی هیدرو پیرانو پیرازول را تشکیل می دهد.

آروماتیک و هترو آروماتیک متنوعی مورد ارزیابی قرار گرفتند که نتایج آن در جدول (2) آورده شده است. با توجه به نتایج گزارش شده در جدول (2)، آلدئیدهای آروماتیک با استخلاف های الکترون کشنده مانند نیترو، نیتریل، کلر، برم و فلئور، (ردیف های 10-12 و 5 و 4 و 2، جدول 2) در مقایسه با آلدئیدهای دارای گروه های الکترون دهنده مانند متیل، متوکسی و هیدروکسی (ردیف های 6-8، جدول 2) در زمان کوتاه تر و بهره بیشتر، محصول مربوطه را تولید نموده اند. بدیهی است که گروه های الکترون کشنده با افزایش دانسیته بار مثبت بر روی اتم کربن گروه کربونیل آلدئید، آن را الکترون دوست تر نموده و برای حمله هسته دوستی در واکنش مساعدتر نمایند. 2- نیترو بنزآلدئید و 2- کلرو بنزآلدئید با زمان واکنش طولانی تری نسبت به سایر آلدئیدها در واکنش شرکت کرده اند که این می تواند بدلیل **ممانعت فضایی** گروه های استخلافی در موقعیت ارتو باشد (ردیف های 9 و 2، جدول 2). شایان ذکر است که این روش به اندازه ای ملایم بوده که حتی آلدئیدهای هتروآروماتیک حساس به محیط اسید نظیر: فوران-2- کربالددید و تیوفن-2- کربالددید به راحتی و با بهره عالی به محصول مربوطه تبدیل شده اند (ردیف های 15 و 13، جدول 2).

بررسی قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور

در ادامه مطالعه، قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور Na_2EDTA ، مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور، پس از هر بار انجام واکنش، مخلوط واکنش صاف و حلال جمع آوری شده است. سپس برای بازیافت کاتالیزور، تمام حلال های جمع آوری شده 3 بار و هر بار با 10 میلی لیتردی کلرو متان جهت حذف ناخالصی های آلی شسته شدند. پس از آن حلال تحت خلاء تبخیر و کاتالیزور به مدت 4 ساعت در دمای 60 درجه سانتیگراد خشک گردید و برای استفاده دوباره در واکنش چهار جزئی بکار برده شد. نتایج بدست آمده حاکی از آن است که کاتالیزور را می توان حداقل 5 مرتبه بازیافت نموده و مورد استفاده مجدد قرار داد، بدون آنکه فعالیت کاتالیزوری آن کاهش قابل ملاحظه ای داشته باشد.



شکل 5- مکانیزم پیشنهادی واکنش چهار جزئی آلدئید، هیدرازین هیدرات، اتیل استواسات و مالونونیتریل در حضور کاتالیزور Na_2EDTA

Privileged building blocks, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36(3), 484-491. (b) Ugi I., Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions, *Pure and Appl. Chem.* **2001**, 73(1), 187-191. (c) Simon C., Constantieux T., Rodriguez J., Utilisation of 1, 3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 4957-4980. (d) Weber L., Multi-component reactions and evolutionary chemistry, *Drug discovery today.* **2002**, 7, 143-147.

[7] Hermes I., Vasvari-Debrezky L., Matyus P., In Comprehensive Heterocyclic Chemistry, *Katritzky, AR; Rees, CW; Scriven, EVF Eds.* **1996**.

[8] (a) Jayaraman M., Fox B.M., Hollingshead M., Kohlhagen G., Pommier Y., Cushman M., Synthesis of new dihydroindeno[1,2-c]isoquinoline and indenoisoquinolinium chloride topoisomerase I inhibitors having high in vivo anticancer activity in the hollow fiber animal model, *J. Med. Chem.* **2002**, 45(1), 242-249. (b) Griffin R.J., Fontana G., Golding B.T., Guiard S., Hardcastle I.R., Leahy J.J., Smith G.C., Selective benzo pyranone and pyrimido [2, 1-a] isoquinolin-4-one inhibitors of dna-dependent protein kinase: synthesis, structure-activity studies, and radio sensitization of a human tumor cell line in vitro, *J. Med. Chem.* **2005**, 48(2), 569-585. (c) Goldbrunner M., Loidl G., Polossek T., Mannschreck A., von Angerer E., Inhibition of tubulin polymerization by 5, 6-dihydroindolo [2, 1-a] isoquinoline derivatives, *J. Med. Chem.* **1997**, 40(22), 3524-3533.

[9] Ruppert D., Weithmann K.U., HL 725, an extremely potent inhibitor of platelet phosphodiesterase and induced platelet aggregation in vitro, *Life Sciences.* **1982**, 31(19), 2037-2043.

[10] Swinbourne J.F., Hunt H.J., Klinkert G., An Efficient One Pot Synthesis of 4H-Pyrrolo [3, 2, ij]quinolones, *Adv. Heter. Chem.* **1987**, 23, 103-170.

[11] Kuppusamy K., Kasin P., Solvent-free multicomponent synthesis of pyranopyrazoles: per-6-amino-β-cyclodextrin as a remarkable catalyst and host, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(25), 3312-3316.

[12] Das D., Banerjee R., Mitra A., Bioactive and pharmacologically important pyrano[2,3-c]

نتیجه گیری

به طور خلاصه در این پژوهش، یک روش سبز و آسان و سازگار با محیط زیست برای سنتز دی هیدروپیرانو پیرازول ها بوسیله واکنش چهار جزئی آریل آلدئید، اتیل استو استات، هیدرازین هیدرات و مالونونیتریل در حضور Na_2EDTA بعنوان یک کاتالیزور و خصلتی (اسید - باز) سبز و ارزان قیمت، غیر سمی، سازگار با محیط زیست، در دسترس و دارای قابلیت استفاده مجدد گزارش می شود. این روش دارای مزیت های فراوانی نظیر: استفاده از مواد و حلال ارزان قیمت و غیر سمی، عمل آوری و خالص سازی ساده و تمیز، بهره بالای محصولات، زمان کوتاه واکنش و دوستدار محیط زیست است.

تقدیر و تشکر

از حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد فسا از این پژوهش نشکر و قدردانی می شود.

منابع

[1] (a) Anastas P.T., Warner J.C., Green Chemistry: Theory and Practice, *Oxford University Press: Oxford, UK.* **1998**. (b) Anastas P.T., Williamson T.C., Green chemistry: frontiers in benign chemical syntheses and processes, *Oxford University Press, USA.* **1998**.

[2] Weber L., The application of multi-component reactions in drug discovery, *Curr Med Chem.* **2002**, 9(23), 2085-2093.

[3] McDonald E., Jones K., Brough P.A., Drysdale M.J., Workman P., Discovery and development of pyrazole-scaffold Hsp90 inhibitors, *Curr. Top. Med. chem.* **2006**, 6(11), 1193-1203.

[4] Evdokimov N.M., Kireev A.S., Yakovenko A. A., Antipin M.Y., Magedov I.V., Kornienko A., One-step synthesis of heterocyclic privileged medicinal scaffolds by a multicomponent reaction of malononitrile with aldehydes and thiols, *J. Org. Chem.* **2007**, 72(9), 3443-3453.

[5] Zhu J., Bienaymé H., Multicomponent reactions, *John Wiley & Sons.* **2006**.

[6] (a) Tejedor D., Garcia-Tellado F., Chemo-differentiating ABB' multicomponent reactions.

- fluoromethyl-and 5-di (tri) fluoroacetyl-3-methyl-1-phenylpyrano [2, 3-c] pyrazol-4 (1 H)-ones, *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 2846-2850. (b) Abdullah EL-Assiery S.A.I.E.D., Hosni Sayed G. A.L.A.L., Fouda, A., Synthesis of some new annulated pyrazolo-pyrido (or pyrano) pyrimidine, pyrazolopyridine and pyranopyrazole derivatives, *Acta Pharmaceutica.* **2004**, 54(2), 143-150.
- [22] (a) Wamhoff H., Kroth E., Strauch C., Dihalogentriphenylphosphorane in der Heterocyclensynthese; 271: Heterokondensierte 1, 2, 4-Triazolo [1, 5-c] pyrimidine aus Enaminonitrilen via O-Ethylformimide, *Synthesis.* **1993**, 11, 1129-1132. (b) Tacconi G., Gatti G., Desimoni G., Messori V., A New Route to 4H-Pyrano [2, 3-c] pyrazoles, *Journal für Praktische Chemie.* **1980**, 322(5), 831-834.
- [23] Rodinovskaya L.A., Gromova A.V., Shestopalov A.M., Nesterov V.N., Synthesis of 6-amino-4-aryl-5-cyano-3-(3-cyanopyridin-2-ylthiomethyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles and their hydrogenated analogs,. Molecular structure of 6-amino-5-cyano-3-(3-cyano-4, 6-dimethylpyridin-2-ylthiomethyl)-4-(2-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c] pyrazole, *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 2207-2213.
- [24] Junek H., Aigner H., Synthesen mit Nitrilen, XXXV. Reaktionen von tetracyanäthylen mit heterocyclen, *Chemische Berichte.* **1973**, 106(3), 914-921.
- [25] Saranin Yu.A., Sharanina L.G., Puzanova V. V., Nitrile cyclization reactions. VII. Synthesis of 6-amino-4-aryl-3-methyl-5-cyano-1H, 4H pyrazolo[3,4-b]pyrans, *Zh. Org. Khim.* **1983**, 19, 2609-2615.
- [26] (a) Shestopalov A.M., Emeliyanova Y.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A., Niazimbetova Z.I., Evans D.H., Cross-condensation of derivatives of cyanoacetic acid and carbonyl compounds. Part 1: Single-stage synthesis of 1'-substituted 6-amino-spiro-4-(piperidine-4')-2H, 4H-pyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles, *Tetrahedron.* **2003**, 59(38), 7491-7496. (b) Shestopalov A.M., Emeliyanova Y.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A., Niazimbetova Z.I., Evans D.H., One-Step Synthesis of Substituted 6-Amino-5-cyanospiro-pyrazoles, *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, 6(11), 108-116.
- [13] El Sayed H., El-Shahed F.A., Hussein B., Synthesis and biological activity of some pyrazole derivatives, *J Serbian Chem Soc.* **1999**, 64(1), 9-18.
- [14] Mohamed N.R., Khairaldin N.Y., Fahmyb A.F., El-Sayeda, A.A.F., Facile synthesis of fused nitrogen containing heterocycles as anticancer agents, *Der Pharma Chem.* **2010**, 2(1), 400-417.
- [15] Nasr M.N., Gineinah M.M., Pyrido [2, 3-d] pyrimidines and Pyrimido [5', 4': 5, 6] pyrido [2, 3-d] pyrimidines as New Antiviral Agents: Synthesis and Biological Activity, *Archiv der Pharmazie.* **2002**, 335(6), 289-295.
- [16] AM Abdelgaleil S., M Badawy Y., Herbicidal, insecticidal and structure-activity relationship studies on pyranopyrazole and oxinobispyrazole derivatives, *Alexandria Science Exchange Journal.* **2016**, 37, 572-580.
- [17] Abdelrazek F.M., Metz P., Metwally N.H., El-Mahrouky S.F., Synthesis and molluscicidal activity of new cinnoline and pyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives, *Archiv der Pharmazie.* **2006**, 339(8), 456-460.
- [18] Abdelrazek F.M., Metz P., Kataeva O., Jäger A., El-Mahrouky S.F., Synthesis and molluscicidal activity of new chromene and pyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives, *Archiv der Pharmazie.* **2007**, 340(10), 543-548.
- [19] Zaki M.E., Soliman H.A., Hiekal O.A., Rashad A.E., Pyrazolopyranopyrimidines as a class of anti-inflammatory agents, *Zeitschrift für Naturforschung C.* **2006**, 61(1-2), 1-5.
- [20] Foloppe N., Fisher L.M., Howes R., Potter A., Robertson A.G., Surgenor A.E., Identification of chemically diverse Chk1 inhibitors by receptor-based virtual screening. *Bioorganic & medicinal chemistry.* **2006**, 14(14), 4792-4802. (b) Kimata A., Nakagawa H., Ohyama R., Fukuuchi T., Ohta S., Suzuki T., Miyata N., New series of antiprion compounds: pyrazolone derivatives have the potent activity of inhibiting protease-resistant prion protein accumulation, *J. Med. Chem.* **2007**, 50(21), 5053-5056.
- [21] Sosnovskikh V.Y., Barabanov M.A., Usachev B.I., Irgashev R.A., Moshkin V.S., Synthesis and some properties of 6-di (tri)

Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. **2011**, 81(1), 431-440.

[35] Reddy M.B., Pasha M.A., One-pot, multi component synthesis of 4H-pyrano [2, 3-c] pyrazoles in water at 25 °C, *Indian. J.Chem.* **2012**, 51B, 537-541.

[36] Litvinov Y.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., New Convenient Four-Component Synthesis of 6-Amino-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazol-5-carbonitriles and One-Pot Synthesis of 6'-Aminospiro [(3 H)-indol-3, 4'-pyrano [2, 3-c] pyrazol]-(1H)-2-on-5'-carbonitriles, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11(5), 914-919.

[37] Dehghani Tafti A., Mirjalili B.B.F., Bamoniri A., Salehi N., Rapid four-component synthesis of dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles using nano-eggshell/Ti (IV) as a highly compatible natural based catalyst, *BMC chemistry*. **2021**, 15(1), 1-8.

[38] Kamalzare M., Ahghari M.R., Bayat M., Maleki A., Fe₃O₄@chitosan-tannicacid bionano composite as a novel nanocatalyst for the synthesis of pyranopyrazoles, *Scientific reports*. **2021**, 11(1), 20021-20030.

[39] Beiranvand M., and Habibi D., Design, preparation and application of the semicarbazide-pyridoyl-sulfonic acid-based nanocatalyst for the synthesis of pyranopyrazoles, *Scientific reports*. **2022**, 12(1), 14347-14360.

[40] Mir F., Hazeri N., Maghsoodlou M.T., and Lashkari M., Synthesis of Pyrazolopyrano pyrimidine and Dihydropyrano [2,3-c] Pyrazole Derivatives Using Fe₃O₄@THAM-Piperazine as a Superparamagnetic Nanocatalyst under Green Condition, *Polycyclic Aromat. Compd.* **2023**, 43(6), 5375-5390.

[41] Soleimani M., Akbarpour T., Khazaei A., Fabrication of Copper (II)-coated Magnetic Core-shell Nanoparticles an Engineered Nano-magnetic Catalyst for the Synthesis of Pyrano Pyrazole and Pyrazole Derivatives, *Polycyclic Aromat. Compd.* **2024**, 44(1), 90-116.

[42] Roger Hart J., Gerhartz W., Ullmann F., Ethylenediaminetetraacetic Acid and Related Chelating Agents in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Vol. 12), *Wiley-VCH*. **1987**.

4-(piperidine-4 '-)-2 H, 4 H-dihydropyrazolo [3, 4-b] pyrans, *Organic Letters*. **2002**, 4(3), 423-425.

[27] Peng Y., Song G., Dou R., Surface cleaning under combined microwave and ultrasound irradiation: Flash synthesis of 4 H-pyrano [2, 3-c] pyrazoles in aqueous media, *Green Chemistry*. **2006**, 8(6), 573-575.

[28] Mecadon H., Rohman M.R., Rajbangshi M., Myrboh B., γ -Alumina as a recyclable catalyst for the four-component synthesis of 6-amino-4-alkyl/aryl-3-methyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles in aqueous medium, *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52(19), 2523-2525.

[29] Reddy M.M., Jayashankara V.P., Pasha M. A., Glycine-catalyzed efficient synthesis of pyranopyrazoles via one-pot multicomponent reaction, *Synth. Commun.* **2010**, 40(19), 2930-2934.

[30] Ebrahimi J., Mohammadi A., Pakjoo V., Bahramzade E., Habibi A., Highly efficient solvent-free synthesis of pyranopyrazoles by a Brønsted-acidic ionic liquid as a green and reusable catalyst, *J. Chem. Sci.* **2012**, 124, 1013-1017.

[31] Khazdooz L., Zarei A., Brønsted acidic ionic liquid as a recyclable catalyst for the one pot four-component synthesis of substituted pyrano [2, 3-c] pyrazoles, *Iranian. J. Cat.* **2016**, 6(1), 69-74.

[32] Shojaee S., Azizi N., Mirjafary Z., Saeidian H., Fabrication of novel magnetic ionogel catalyst for one-pot synthesis of pyranopyrazole derivatives at ambient temperature, *J Sol-Gel Sci Technol.* **2023**. Doi.org/10.1007/s10971-023-06214-7

[33] Mecadon H., Rohman M.R., Kharbanger I., Laloo B.M., Kharkongor I., Rajbangshi M., Myrboh B., L-Proline as an efficient catalyst for the multi-component synthesis of 6-amino-4-alkyl/aryl-3-methyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles in water, *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52(25), 3228-3231.

[34] Siddekha A., Nizam A., Pasha M.A., An efficient and simple approach for the synthesis of pyranopyrazoles using imidazole (catalytic) in aqueous medium, and the vibrational spectroscopic studies on 6-amino-4-(4'-methoxyphenyl)-5-cyano-3-methyl-1-phenyl-1, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole using density functional theory,

- [43] Norvell W.A., Lindsay W.L., Reactions of EDTA complexes of Fe, Zn, Mn, and Cu with soil, *Soil Science Society of America Proceedings*. **1969**, 33, 86-91.
- [44] Tamaddon F., Alizadeh, M., A four-component synthesis of dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles in a new water-based worm-like micellar medium, *Tetrahedron Letters*. **2014**, 55(26), 3588-3591.
- [45] Chavan H.V., Babar S.B., Hoval R.U., Bandgar B.P., Rapid one-pot, four component synthesis of pyranopyrazoles using heteropoly acid under solvent-free condition, *Bull. Korean. Chem.Soc.* **2011**, 32(11), 3963-3966.
- [46] Vasuki G., Kumaravel K., Rapid four-component reactions in water: synthesis of pyranopyrazoles, *Tetrahedron Letters*. **2008**, 49(39), 5636-5638.