

سنتز تک ظرف مشتق‌های تتراهیدرو [b] پیران و پیرانوپیرازول‌ها با استفاده از آمونیوم فلئورید

متین اسدی، سپیده احسانی فر، مسعود مختاری⁺*

گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

چکیده: توجه برای توسعه روش‌های نوین برای سنتز کارآمد ترکیبات هتروسیکل یک موضوع با اهمیت در شیمی سنتز ترکیب‌های آلی است. تتراهیدروبنزو [b] پیران‌ها و پیرانو پیرازول‌ها ترکیبات هتروسیکلی هستند که در تعدادی از فراورده‌های طبیعی زیستی مهم وجود دارند. در این پژوهش، آمونیوم فلئورید به‌طور موفقیت آمیزی برای انجام واکنش تک ظرفی آلدهیدها، دیمدون یا ۳،۱-سیکلو هگزادی اون و مالونونیتریل در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) در دمای اتاق برای تهیه تعدادی از مشتق‌های تتراهیدروبنزو [b] پیران با بازده درخشان به‌کار برده شد. افزون بر این آمونیوم فلئورید تراکم چهار جزئی آلدهیدها، مالونونیتریل، هیدرازین هیدرات و اتیل استواسات را برای تولید مشتق‌های پیرانو پیرازول در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) در دمای ۸۰ درجه سلسیوس کاتالیز کرد. یک روش تمیز، زمان واکنش کوتاه، بازده بالا و استفاده از یک کاتالیزگر مؤثر ارزان و قابل دسترس و حلال غیرسمی و زیست سازگار از جمله برتری‌های این پژوهش است. همه‌ی فراورده‌های به‌دست آمده با استفاده از داده‌های طیفی و مقایسه ویژگی‌های فیزیکی با مشتقات همانند گزارش شده پیشین مورد تأیید قرار گرفتند.

کلمات کلیدی: تتراهیدروبنزو [b] پیران؛ پیرانو پیرازول؛ آمونیوم فلئورید؛ مالونونیتریل؛ سنتز تک ظرف.

KEY WORDS: Tetrahydrobenzo[b]pyran, Pyranopyrazole; Ammonium fluoride; Malononitrile; One-pot synthesis.

مقدمه

کاتالیست برای سنتز مشتقات بنزو [b] پیران و پیرانو پیرازول‌ها مانند [۹] SB-DABCO، [۸] SO₄²⁻/MCM-41، [۷] Fe₃O₄/SiO₂-Met تری اتیل بنزیل آمونیوم کلرید (TEBA) [۱۰]، [۱۱] SiO₂-pr-SO₃H، [۱۲] [PVP]HSO₄، [۱۳] SILC، [۱۴] HDMBAB، [۱۶] Fe_{3-x}Ti_xO₄@SO₃H، [۱۷] K₃PO₄، [۱۸] دی سولفونیک اسید ایمیدازولیوم کلروکرومات، [۱۹] اوره [۲۰]، مورفولین تری فلات [۲۱]، TBABr [۲۲]، [۲۳] Fe₃O₄@SiO₂.

مشتق‌های بنزو [b] پیران دارای ویژگی‌های دارویی گوناگونی مانند اسپاسمولیتیک، دیورتیک، ضد انعقادی، ضد سرطان و فعالیت ضد انفی لاکتیک هستند [۲، ۸]. افزون بر این، این ترکیب‌ها می‌توانند به عنوان رنگدانه‌ها استفاده شوند و همچنین واحد ساختاری تعدادی از فراورده‌های طبیعی را تشکیل می‌دهند [۳]. همچنین، پیرانو پیرازول‌ها به دلیل فعالیت زیستی چشمگیری مانند ضد سرطان [۴]، ضد التهاب [۵] و مهارکننده کیناز Chk1 [۶] مورد توجه زیادی قرار گرفته اند. چندین

+E-mail: mmokhtary@iaurasht.ac.ir

*عهده دار مکاتبات

روش عمومی سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو[*b*]پیران

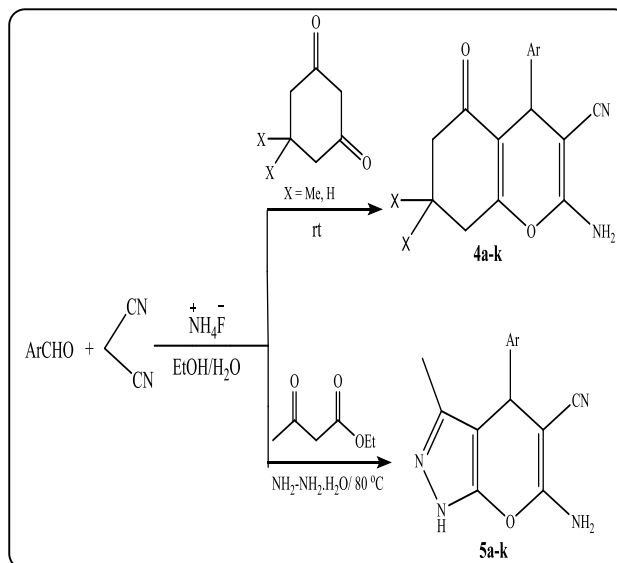
مخلوطی از بنزالدهیدها (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱ میلی مول)، ۰/۰۶۶ گرم، دیمدون (۱ میلی مول، ۰/۱۴۰ گرم)، یا ۱،۳-سیکلوهاگزا دی اون (۱ میلی مول، ۰/۱۱۲ گرم)، و آمونیوم فلئوئورید (۰/۲۰ میلی مول، ۰/۰۷۴ گرم) در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) (۵ میلی لیتر) در دمای اتاق هم زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از اتمام واکنش، رسوب به دست آمده صاف و با آب شستشو و با اتانول داغ تبلور دوباره شد. فرآورده‌های به دست آمده جمع آوری و در آون خشک شد و با استفاده از داده‌های طیفی و مقایسه ویژگی‌های فیزیکی با مشتقات مشابه گزارش شده در منابع مورد تأیید قرار گرفتند.

روش عمومی سنتز مشتق‌های پیرانوپیرازول

مخلوطی از بنزالدهیدها (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱ میلی مول، ۰/۰۶۶ گرم)، هیدرازین هیدرات (۱ میلی مول، ۰/۰۵۰ گرم)، اتیل استواسات (۱ میلی مول، ۰/۱۳ گرم) و آمونیوم فلئوئورید (۰/۲۵ میلی مول، ۰/۰۹۲ گرم) در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) (۵ میلی لیتر) در دمای ۸۰ درجه سلسیوس هم زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از پایان واکنش، مخلوط واکنش در دمای اتاق سرد شد و رسوب به دست آمده صاف و با آب شستشو و با اتانول داغ تبلور دوباره شد. فرآورده‌های به دست آمده جمع آوری و در آون خشک شد و با استفاده از داده‌های طیفی و مقایسه ویژگی‌های فیزیکی با مشتق‌های همانند گزارش شده در منابع مورد تأیید قرار گرفتند.

داده های طیفی تعدادی مشتقات جدید

2-amino-4-(4-bromophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile (4g): White powder, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 3330 (NH_2), 2962 (aromatic C-H), 2912 (aliphatic CH stretch), 2194 (CN stretch), 1679 (C=O stretch), 1598, 1652 (aromatic C=O stretch), 1205 (C=O stretch), 823 (C-Br stretch), 709 (aromatic C-H out of plane bending). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.58$ (d, 2H, $J = 12$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 7.09 (s, 1H), 4.1 (s, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.0-1.94 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 196$ (C=O), 165.1, 158.9, 144.7, 131.6, 129.9, 120.1, 113.7, 58.0, 36.7, 35.5, 26.9, 20.2 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$: C, 55.83; H, 3.51, N, 8.14. Found: C, 55.61; H, 3.36, N, 7.98.



شمای ۱ - سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو[*b*]پیران و پیرانوپیرازول ها با استفاده از آمونیوم فلئوئورید

۱-آلومینا [۲۴]، L-پرولین [۲۵]، β -سیکلودکسترین [۲۶]، ستیل تری اتیل آمونیوم کلرید (CTACl) [۲۷]، ترامتیل گوانیدین حامل سیلیکا [۲۸]، TUD [۲۹] [bmim]OH [۳۰]، نانو ZnO [۳۱]، مونتوریلونیت K-10 [۳۲]، $\text{NiFe}_2\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - \text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ [۳۳] و نانو ساختار دی فسفات $(\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7)$ [۳۴] گزارش شده است. همچنین کاتالیست Fe_2O_3 برای سنتز تک ظرف مشتق‌های اسپرو-4H-پیران گزارش شده است [۳۵]. برخی از روش‌های گزارش شده دارای یک یا چند مشکل، از جمله زمان واکنش طولانی، بازده غیر دلخواه و استفاده از کاتالیست‌های گران هستند. در این پژوهش، آمونیوم فلئوئورید به عنوان یک کاتالیست ارزان قیمت و قابل دسترس بطور موفقیت آمیزی برای سنتز تعدادی از مشتق‌های تتراهیدروبنزو[*b*]پیران و پیرانوپیرازول ها در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) با بازده عالی به کار گرفته شده است (شمای ۱).

بخش تجربی

مواد شیمیایی و ابزارها

همه مواد شیمیایی از شرکت مرک خریداری شده است. دمای ذوب توسط دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ ثبت شده است. طیف FT-IR با قرص پتاسیم برمید با دستگاه FT-IR شیمادزو مدل SP-1100 ثبت شد. طیف NMR در حلال CDCl_3 با دستگاه NMR مدل Bruker Avance DRX-400 MHz تعیین شد. آنالیز عنصری با دستگاه تجزیه کننده مدل Carlo-Erba EA1110CNNO-S انجام شد و با مقدارهای محاسبه شده تأیید شد.

مؤثر در بازده و زمان واکنش داشت. در این مطالعه، مقدار بهینه کاتالیست ۰/۲ میلی مول به دست آمد که

جدول ۱- بهینه سازی حلال واکنش برای سنتز ترکیب ۴b.

بازده (درصد)	حلال	ردیف
۵۴	بدون حلال	۱
۷۸	آب	۲
۸۲	استونیتریل	۳
۴۲	دی کلرومتان	۴
۸۶	اتانول	۵
۹۶	اتانول: آب (۱:۱)	۶

منجر به فراورده ۴b با بازده ۹۶٪ شد. پس از بهینه سازی شرایط واکنش، مشتق‌های تتراهیدروبنزو [b] پیران با استفاده از NH₄F با بازده عالی سنتز شد (جدول ۲، ردیف ۱۱-۱). واکنش با همه بنزآلدئیدها با استخلاف الکترون دهنده یا الکترون کشنده انجام شد.

در آزمایش بعدی، واکنش اتیل استو استات، ۴-کلروبنزآلدئید، هیدرازین هیدرات و مالونونیتریل به عنوان واکنش مدل در حلال‌های متفاوت مانند دی کلرومتان، اتانول، استونیتریل، آب، اتانول: آب، آورده: کولین کلرید و شرایط بدون حلال با استفاده از کاتالیست آمونیوم فلئورید (۲۵٪/ میلی مول) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه دیده شد که آمونیوم فلئورید در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) در دمای ۸۰ درجه سلسیوس با توجه به زمان و بازده واکنش عملکرد بهتری داشت (جدول ۳).

همچنین بررسی اثر مقدار کاتالیست در واکنش اتیل استو استات، ۴-کلروبنزآلدئید، هیدرازین هیدرات و مالونونیتریل در حضور مقدارهای گوناگون NH₄F انجام شد. دیده شد که تغییر در مقدار NH₄F تأثیر مؤثر در بازده و زمان واکنش داشت. در این مطالعه، مقدار بهینه کاتالیزگر ۰/۲ میلی مول به دست آمد که منجر به فراورده ۵b با بازده ۹۷٪ شد. پس از بهینه سازی شرایط واکنش، مشتق‌های پیرانوپیرازول با استفاده از NH₄F با بازده درخشان سنتز شد (جدول ۴، ردیف ۱۱-۱). واکنش با همه بنزآلدئیدها با استخلاف الکترون دهنده یا الکترون کشنده انجام شد.

به منظور بررسی کارایی روش ارائه شده برای سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو [b] پیران و پیرانوپیرازول ها، ترکیب‌های ۴b و ۵a با تعدادی از روش‌هایی که برای سنتز این ترکیبات تاکنون گزارش شده بود مقایسه شد (جدول ۵). همان‌گونه که دیده می‌شود، نتیجه‌ها

2-amino-4-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile (4j): White powder, FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3323,3257 (NH₂), 2968 (aromatic C-H), 2937 (aliphatic CH stretch), 2194 (CN stretch), 1679 (C=O stretch), 1645,1598 (aromatic C=C stretch), 1205 (C=O stretch), 709 (aromatic C-H out of plane bending). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.24 (t, 1H, J = 16 Hz), 7.03 (s, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.68-6.69 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 196.3, 165.0, 159.6, 159.0, 146.8, 129.9, 120.2, 119.7, 114.1, 113.8, 111.8, 58.5, 55.3, 36.8, 35.8, 26.9, 20.3 ppm. Anal. Calcd. for C₁₇H₁₅N₂O₂: C, 73.10; H, 5.41, N, 10.03. Found: C, 72.98; H, 5.33, N, 9.97.

6-amino-4-isopropyl-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5k): Yellow powder, FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3296, 3272 (NH₂ stretch), 2956 (N-H stretch), 2869 (aromatic C-H stretch), 2235 (CN stretch), 1602 (aromatic C=C stretch), 1145 (C-O stretch), 752 (C-H out of plane bending). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (d, J = 6.4, 3H, CH₃), 0.82 (d, J = 6.8, 3H, CH₃), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.38 (d, J = 3.2, CH), 6.82 (s, 2H, NH₂), 12.05 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.9, 18.9, 18.99, 37.0, 39.3, 39.5, 40.3, 53.7, 97.4, 122.4, 135.1, 156.8, 163.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₄N₄O: C, 60.54; H, 6.47, N, 25.67. Found: C, 60.42; H, 6.38, N, 25.58.

نتیجه‌ها و بحث

به منظور بهینه سازی شرایط واکنش و به دست آوردن بهترین فعالیت کاتالیستی، واکنش دیمدون، ۴-کلروبنزآلدئید و مالونونیتریل به عنوان یک واکنش مدل در چندین حلال مانند استونیتریل، اتیل استات، اتانول، دی کلرومتان، آب، مخلوط اتانول: آب، و در شرایط بدون حلال با استفاده از کاتالیست آمونیوم فلئورید (۲۵٪/ میلی مول) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مورد آزمایش قرار گرفت. در این مطالعه دیده شد که واکنش در مخلوط اتانول: آب (۱:۱) در دمای اتاق با توجه به زمان واکنش و بازده فراورده کارایی بیش‌تری دارد (جدول ۱). برای بررسی اثر مقدار کاتالیست، واکنش مدل با مقدارهای گوناگون NH₄F انجام شد. دیده شد که تغییر در مقدار NH₄F تأثیر

نشان داد با در نظر گرفتن بازده، زمان و شرایط واکنش، روش حاضر کارایی بسیار خوبی نسبت به روش هایی که پیش تر گزارش شده بود، دارد.

جدول ۲- سنتز مشتق های تتراهیدروبنزو [b] پیران با استفاده از NH_4F .

دمای ذوب ($^{\circ}\text{C}$)		بازده (%)	زمان (دقیقه)	استخلاف Ar	استخلاف X	محصول	ردیف
مشاهده شده	گزارش شده						
۲۲۸-۲۳۰	۲۳۰-۲۳۲ [۱۲]	۹۵	۱۶	C_6H_5	Me	۴a	۱
۲۱۲-۲۱۴	۲۱۱-۲۱۳ [۱۲]	۹۶	۱۲	4-Cl- C_6H_4	Me	۴b	۲
۲۲۴-۲۲۶	۲۲۵-۲۲۷ [۱۳]	۹۶	۱۲	3-Cl- C_6H_4	Me	۴c	۳
۱۹۱-۱۹۳	۱۹۲-۱۹۴ [۱۳]	۹۵	۳۰	3-MeO- C_6H_4	Me	۴d	۴
۱۷۸-۱۸۰	۱۷۷-۱۷۹ [۱۲]	۹۸	۳۵	4- NO_2 - C_6H_4	Me	۴e	۵
۲۰۶-۲۰۸	۲۰۶-۲۰۹ [۱۲]	۹۷	۳۰	4-Br- C_6H_4	Me	۴f	۶
۲۰۴-۲۰۶	---	۹۶	۲۰	4-Br- C_6H_4	H	۴g	۷
۲۱۰-۲۱۲	۲۰۹-۲۱۱ [۹]	۹۵	۱۵	2-Cl- C_6H_4	H	۴h	۸
۲۲۲-۲۲۴	۲۲۰-۲۲۲ [۱۲]	۹۶	۲۰	4-Cl- C_6H_4	H	۴i	۹
۱۹۶-۱۹۸	----	۹۴	۲۵	3-MeO- C_6H_4	H	۴j	۱۰
۲۰۵-۲۰۷	۲۰۴-۲۰۶ [۱۳]	۹۶	۱۵	3- NO_2 - C_6H_4	H	۴k	۱۱

جدول ۳- بهینه سازی حلال واکنش برای سنتز ترکیب ۵b.

بازده (درصد)	حلال	ردیف
۵۰	بدون حلال	۱
۷۵	آب	۲
۶۲	استونیتریل	۳
۴۴	دی کلرومتان	۴
۸۰	اتانول	۵
۹۷	اتانول: آب (۱:۱)	۶

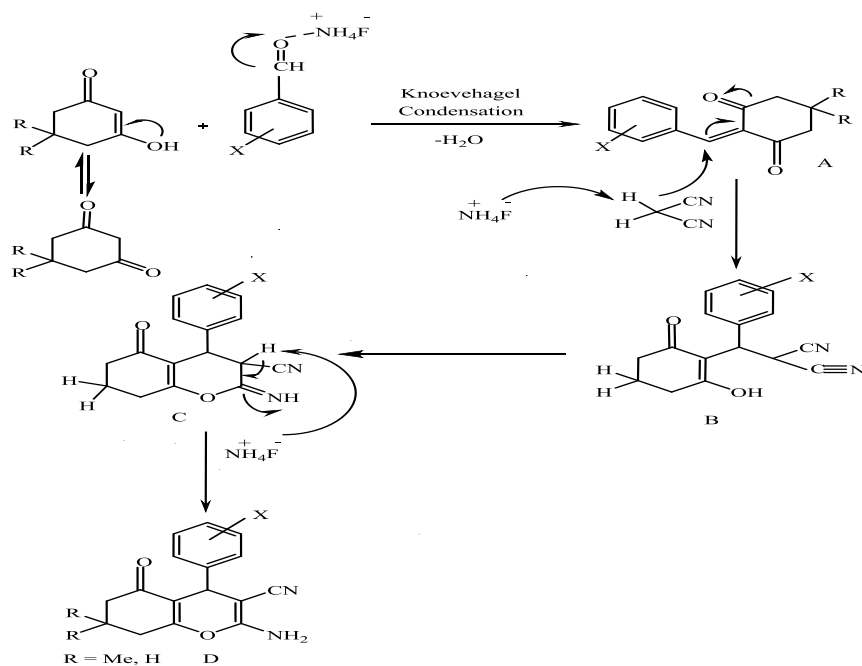
جدول ۴- سنتز مشتق های پیرانوپیرازول با استفاده از NH_4F .

دمای ذوب ($^{\circ}\text{C}$)		بازده (%)	زمان (دقیقه)	استخلاف Ar	فراورده	ردیف
دیده شده	گزارش شده					
۲۴۴-۲۴۶	۲۴۴-۲۴۵ [۳۰]	۹۶	۱۵	C_6H_5	۵a	۱
۲۳۲-۲۳۴	۲۳۳-۲۳۴ [۳۰]	۹۷	۱۳	4-Cl- C_6H_4	۵b	۲
۱۸۰-۱۸۲	۱۸۱-۱۸۳ [۳۲]	۹۶	۱۲	3-Cl- C_6H_4	۵c	۳
۲۳۳-۲۳۵	۲۳۴-۲۳۶ [۳۱]	۹۳	۳۰	3-MeO-4-HO- C_6H_4	۵d	۴
۲۵۰-۲۵۲	۲۵۱-۲۵۲ [۳۰]	۹۷	۳۵	4- NO_2 - C_6H_4	۵e	۵
۲۴۸-۲۵۰	۲۴۸-۲۵۱ [۳۰]	۹۷	۳۰	4-Br- C_6H_4	۵f	۶
۲۲۳-۲۲۴	۲۲۳-۲۲۴ [۳۰]	۹۶	۲۰	3-Br- C_6H_4	۵g	۷
۲۳۳-۲۳۵	۲۳۲-۲۳۴ [۳۰]	۹۵	۱۵	3- NO_2 - C_6H_4	۵h	۸
۱۰۰						
پژوهشی						
علمی -						

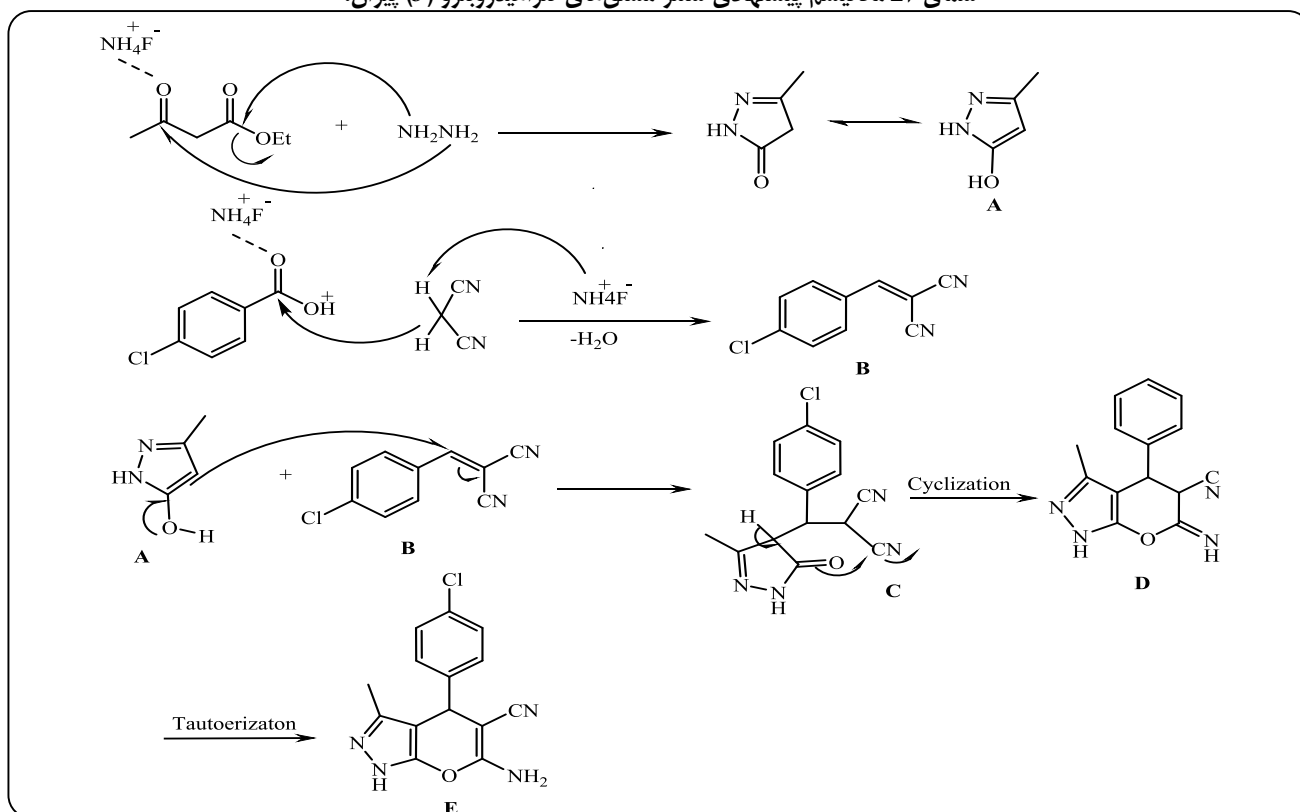
۲۲۴-۲۲۶	۲۲۴-۲۲۶ [۳۰]	۹۲	۲۰	4-HO-C ₆ H ₄	۵i	۹
۲۵۰-۲۵۲	۲۵۱-۲۵۲ [۳۰]	۹۱	۲۵	2-MeO-C ₆ H ₄	۵z	۱۰
۲۲۹-۲۳۰	-----	۹۴	۱۸	4-(CH ₃) ₂ CH	۵k	۱۱

جدول ۵- مقایسه روش حاضر با سایر روش‌های گزارش شده برای سنتز ترکیبات ۴b و ۵a

مرجع	بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	شرایط واکنش	کاتالیست	فراورده	ردیف
[۸]	۸۰	۶۰	بازروانی/اتانول	SO ₄ ²⁻ /MCM-41	۴b	۱
[۹]	۹۵	۲۵	دمای محیط/اتانول	SB-DABCO	۴b	۲
[۱۰]	۹۴	۴۲۰	۹۰ °C / آب	TEBA	۴b	۳
[۱۲]	۹۶	۱۲	۸۰ °C / (۳:۷) آب: اتانول	[PVPH]HSO ₄	۴b	۴
[۱۳]	۹۵	۲۵	۵۰ °C / (۱:۴) آب: اتانول	Thiamine hydrochloride	۴b	۵
[۱۱]	۹۰	۲۰	بازروانی/ آب	SiO ₂ -pr-SO ₃ H	۴b	۶
[۱۷]	۹۰	۴۵۰	۹۰-۸۰ °C / آب	HDMBAB	۴b	۷
[۱۴]	۹۴	۱۵	۸۰ °C	SILC	۴b	۸
[۱۵]	۹۵	۶۰	بازروانی/ (۱:۱) آب: اتانول	Fe _{3-x} Ti _x O ₄ @SO ₃ H	۴b	۹
[۱۶]	۹۳	۶۰	دمای محیط/ (۱:۴) آب: اتانول	K ₃ PO ₄	۴b	۱۰
روش حاضر	۹۶	۱۲	دمای محیط/ (۱:۱) آب: اتانول	NH ₄ F	۴b	۱۱
[۳۱]	۸۸	۱۰	۵۰-۶۰ °C	[bmim]OH	۵a	۱۲
[۳۲]	۹۴	۶۰	۷۰ °C / آب	nano-ZnO	۵a	۱۳
[۲۷]	۹۰	۱۵	دمای محیط/ (۱:۹) آب: اتانول	β-CD	۵a	۱۴
[۲۸]	۸۹	۲۴۰	۹۰ °C / آب	CTACl	۵a	۱۵
[۱۹]	۸۵	۶۰	دمای محیط/ آب	Sodium benzoate	۵a	۱۶
[۲۰]	۸۶	۴۸۰	دمای محیط/ (۱:۱) آب: اتانول	Urea	۵a	۱۷
[۲۹]	۹۶	۳۰	۱۰۰ °C	SiO ₂ -TMG	۵a	۱۷
[۲۲]	۹۲	۵۴۰	بازروانی/ (۹:۱) آب: اتانول	MorT	۵a	۱۸
روش حاضر	۹۷	۱۵	۸۰ °C / (۱:۱) آب: اتانول	NH ₄ F	۵a	۱۹



شماى ۲- مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو (b) پیران.



شماى ۳- مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو (b) پیران.

مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو (b) پیران

نخست در اثر تراکم ۱، ۳ - سیکلوهگزا دی اون یا دیمدون با
آلدهید آروماتیک فعال شده توسط یون آمونیوم کاتالیزور، حد واسط (A)

در این پژوهش یک روش تک ظرف برای سنتز مشتق‌های تتراهیدروبنزو[*b*]پیران و پیرانوپیرازول ها در حضور آمونیوم فلئورید به عنوان یک کاتالیست مقرون به صرفه، قابل دسترس و کارآمد در مخلوط حلال اتانول: آب (۱:۱) ارایه شد. ارایه روشی ساده، زمان واکنش کوتاه، حلال غیرسمی و سازگار با محیط زیست و بازده واکنش بالا از ویژگی‌های برجسته این پژوهش است.

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای این پژوهش قدردانی می‌کنند.

تشکیل می‌شود و در ادامه هیدروژن اسیدی مالونونیتریل با آنیون فلئور کاتالیست جدا شده و با حد واسط (A) در اثر واکنش افزایش مایکل، حد واسط (B) ایجاد می‌شود. در ادامه واکنش در اثر تراکم درون مولکولی و توتومری شدن فراورده نهایی (D) تشکیل می‌شود (شما ۲).

مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتق‌های پیرانوپیرازول ها

نخست در اثر واکنش هیدرازین با اتیل استواسات حد واسط (A) تشکیل می‌شود. همچنین در اثر واکنش مالونونیتریل با آلدهید حدواسط (B) ایجاد می‌شود. یون آمونیوم کاتالیزگر گروه کربونیل را فعال کرده و آنیون فلئور هیدروژن اسیدی مالونونیتریل را جدا کرده و انجام واکنش را تسهیل می‌کند. سپس در اثر واکنش حد واسط (A) با (B) حد واسط (C) تشکیل شده که در اثر حلقوی شدن به حدواسط (D) تبدیل می‌شود و سرانجام با توتومری شدن به فراورده (E) تبدیل می‌شود (شما ۳).

نتیجه گیری

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۹ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۳۱

مراجع

- [1] Bonsignore L., Loy G., Secci D., Calignano A. *Synthesis and Pharmacological Activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide Derivatives*, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**: 517-520 (1993).
- [2] Saini A., Kumar S., Sandhu J.S., *A New LiBr-Catalyzed, Facile and Efficient Method for the Synthesis of 14-alkyl or aryl-14H-dibenzo[*a,j*]xanthenes and Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans under Solvent-Free Conventional and Microwave Heating*, *Synlett*, **12**: 1928-1932 (2006).
- [3] Hatakeyama S., Ochi N., Numata H., Takano S. *A New Route to Substituted 3-methoxycarbonyldihydropyrans; Enantioselective Synthesis of (-)-methyl Elenolate*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **21**: 1202-1204 (1988).
- [4] Nimbalkar U. D., Seijas, J. A., Vazquez-Tato M. P., Damale M. G., Sangshetti J. N., Nikalje A. P. G. *Ionic Liquid-Catalyzed Green Protocol for Multi-Component Synthesis of Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles as Potential Anticancer Scaffolds*. *Molecules*, **22**: 1628-1645 (2017).
- [5] Zaki M. E. A., Saliman H. A., Hiekal O. A., Rashad A. E. Z., *Pyrazolopyranopyrimidines as a Class of Anti-Inflammatory Agents*, *Naturforsch. C: Biosci.*, **61**: 1- 5 (2006).
- [6] 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*, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 4792-4802 (2006).
- [7] Alizadeh A., Khodaei M. M., Beygzadeh M., Kordestani D., Feyzi M., *Biguanide-Functionalized Fe₃O₄/SiO₂ Magnetic Nanoparticles: An Efficient Heterogeneous Organosuperbase Catalyst*

- for Various Organic Transformations in Aqueous Media, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **33**: 2546-2552 (2012).
- [8] Abdollahi-Alibeik M., Nezampour F. Synthesis of 4*H*-benzo[*b*]pyrans in the Presence of Sulfated MCM-41 Nanoparticles as Efficient and Reusable Solid Acid Catalyst, *Reac. Kinet. Mech. Cat.*, **108**: 213-229 (2013).
- [9] Hasaninejad A., Shekouhy M., Golzar N., Zare A., Doroodmand M. M. Silica Bonded *n*-propyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane Chloride (SB-DABCO): A highly Efficient, Reusable and New Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 4*H*-benzo[*b*]pyran Derivatives, *Appl. Catal. A Gen.*, **402**: 11-22 (2011).
- [10] Shi D., Mou J., Zhuang Q., Wang X., One-Pot synthesis of 2-amino-4-aryl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-1-benzopyran-3-carbonitriles in Aqueous Media, *J. Chem. Res.*, 821-823 (2004).
- [11] Mohammadi Ziarani G., Abbasi A., Badieli A., Aslani Z., An Efficient Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyran Derivatives Using Sulfonic Acid Functionalized Silica as an Efficient Catalyst, *J. Chem.*, **8**: 293-299 (2011).
- [12] Shirini F., Abedini M., Zarrabzadeh S., Seddighi M. Efficient Synthesis of 4*H*-pyran Derivatives Using a Polymeric Catalyst Based on PVP, *J. Iran. Chem. Soc.* **12**: 2105-2113 (2015).
- [13] Chen L., Bao S., Yang L., Zhang X., Li B., Li Y. Cheap Thiamine Hydrochloride as Efficient Catalyst for Synthesis of 4*H*-Benzo[*B*]Pyrans in Aqueous Ethanol, *Res. Chem. Intermed.*, **43**: 3883-3891 (2017).

علمی - پژوهشی

۱۰۳

- Chromene Derivatives Using a Highly Active Supported Ionic Liquid Catalyst, *RSC Adv.*, **6**: 32052-32059 (2016).
- [15] Pore D. M., Undale K. A., Dongare B. B., Desai U. V. Potassium Phosphate Catalyzed a Rapid Three-Component Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyran at Ambient Temperature, *Catal. Lett.*, **132**: 104-108 (2009).
- [16] Azarifar D., Abbasi Y. Sulfonic acid-Functionalized Magnetic Fe_{3-x}Ti_xO₄ nanoparticles: New Recyclable Heterogeneous Catalyst for One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans and Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole Derivatives, *Synth. Commun.*, **46**: 745-758 (2016).
- [17] Jin T. S., Wang A. Q., Shi F., Han L. S., Liu L. B., Li T. S. Hexadecyldimethyl Benzyl Ammonium Bromide: An Efficient Catalyst for a Clean One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzopyran Derivatives in Water, *ARKIVOC*, **xiv**: 78-86 (2006).
- [18] Moosavi-Zare A. R., Zolfigol M. A., Noroozizadeh E., Tavasoli M., Khakyzadeh V., Zare A. Synthesis of 6-amino-4-(4-methoxyphenyl)-5-cyano-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles Using Disulfonic Acid Imidazolium Chloroaluminate as a Dual and Heterogeneous Catalyst, *New J. Chem.*, **37**: 4089-4094 (2013).

۱۰۴

علمی - پژوهشی

- [19] Kiyani H., Samimi H. A., Ghorbani F., Esmaili S. [One-Pot, Four-Component Synthesis of Pyrano\[2,3-*c*\]pyrazoles Catalyzed by Sodium Benzoate in Aqueous Medium](#), *Curr. Chem. Lett.* **2**: 197-206 (2013).
- [20] Brahmachari G., Banerjee B., [Room Temperature One-Pot Green Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Acids in Water: a Practical Method for the Large-Scale Synthesis](#), *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2**: 411-422 (2014).
- [21] Zhou C. F., Li J. J., Su W. K., [Morpholine Triflate Promoted One-Pot, Four-Component Synthesis of Dihydropyrano\[2,3-*C*\]Pyrazoles](#), *Chin. Chem. Lett.*, **27**: 1686-1690 (2016).
- [22] Kumar G. S., Kurumurthy C., Veeraswamy B., Rao P. S., Rao P. S., Narsaiah B. [An Efficient Multi-Component Synthesis of 6-amino-3-methyl-4-Aryl-2,4-dihydropyrano\[2,3-*c*\]pyrazole-5-Carbonitriles](#), *Org. Prep. Proced. Int.*, **45**: 429-436 (2013).
- [23] Soleimani E., Jafarzadeh M., Norouzi P., Dayou J., Sipaut C. S., Mansa R. F., Saei P. [Synthesis of Pyranopyrazoles Using Magnetically Recyclable Heterogeneous Iron Oxide-Silica Core-Shell Nanocatalyst](#), *J. Chin. Chem. Soc.* **62**: 1155-1162 (2015).
- [24] Mecadon H., Rohman M. R., Rajbangshi M., Myrboh B. [\$\gamma\$ -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 Lett.*, **52**: 2523-2525 (2011).
- [25] Mecadon H., Rohman M. R., Kharbangar 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 Lett.*, **52**: 3228-3231 (2011).
- [26] Tayade Y. A., Padvi S. A., Wagh Y. B., Dalal D. S. [\$\beta\$ -Cyclodextrin as a Supramolecular Catalyst for the Synthesis of Dihydropyrano\[2,3-*c*\]pyrazole and Spiro\[indoline-3,4'-pyrano\[2,3-*c*\]pyrazole\] in Aqueous Medium](#), *Tetrahedron Lett.*, **56**: 2441-2447 (2015).
- [27] Wu M., Feng Q., Wan H. D., Ma J. [CTACl as Catalyst For Four-Component, One-Pot Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Aqueous Medium](#), *Synth. Commun.*, **43**: 1721-1726 (2013).
- [28] Atar, A.B.; Kim, J.T.; Lim, K.T.; Jeong, Y.T.; [Synthesis of 6-amino-2,4-dihydropyrano\[2,3-*c*\]pyrazol-5-carbonitriles Catalyzed by Silica-Supported Tetramethylguanidine Under Solvent-Free Conditions](#), *Synth. Commun.*, **44**: 2679-2691 (2014).
- [29] Vekariya, R. H.; Patel, K.D.; Patel, H.; [Fruit juice of Citrus Limon as a Biodegradable and Reusable Catalyst for Facile, Eco-Friendly and Green Synthesis of 3,4-disubstituted Isoxazol-5\(4*H*\)-ones and Dihydropyrano\[2,3-*c*\]pyrazole Derivatives](#), *Res. Chem. Intermed.*, **42**: 4683-4696 (2016).
- [30] Khurana J. M., Chaudhary A., [Efficient and Green synthesis of 4*H*-pyrans and 4*H*-pyrano\[2,3-*c*\]Pyrazoles Catalyzed by Task-Specific Ionic Liquid \[bmim\]OH Under Solvent-Free Conditions](#), *Green Chem. Lett. Rev.*, **5**: 633-638 (2012).

- [31] Sachdeva H., Saroj R., ZnO nanoparticles as an Efficient, Heterogeneous, Reusable, and Ecofriendly Catalyst for Four-Component One-Pot Green Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Water, *Sci. World. J.*, (2013).
- [32] Reddy G.M., Garcia J.R., Synthesis of Pyranopyrazoles under Eco-Friendly Approach by Using acid Catalysis. *J. Heterocyclic Chem.*, **54**: 89-94 (2017).
- [33] Maleki B., Eshghi H., Barghamadi M., Nasiri N., Khojastehnezhad A., Ashrafi S.S., Pourshiani O., Silica-coated Magnetic NiFe₂O₄ Nanoparticles-Supported H₃PW₁₂O₄₀; Synthesis, Preparation, and Application as an Efficient, Magnetic, Green Catalyst for One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyran and Pyrano[2,3-*c*]pyrazole Derivatives, *Res. Chem. Intermed.*, **42**: 3071–3093 (2016).
- [34] Maleki B., Nasiri N., Tayebee R., Khojastehnezhad A., Akhlaghi H.A., Green Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyrans, Pyrano[2,3-*c*]pyrazoles and Spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles Catalyzed by Nano-Structured Diphosphate in Water., *RSC Adv.*, **6**: 79128-79134 (2016).
- [35] Maghsoodlou M.T., Heydari R., Mohamadpour F., Fe₂O₃ as an Environmentally Benign Natural Catalyst for One-Pot and Solvent-Free synthesis of spiro-4*H*-pyran Derivatives, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **36**(4): 31-38 (2017).