

روشی ساده و سبز برای سنتز چهار جزئی مشتقات اسپرو[اِندولین-۳،۴-]

پیرانو[۳،۲-*c*] پیرازول با استفاده از یک زئولیت Y جدیدسیده فاطمه حجتی^{۱*}، مریم موسوی فر^۲ و مهدیه قربانی^۱^۱ دانشکده شیمی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران^۲ دانشکده شیمی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۲/۲۵

تاریخ تصحیح: ۹۶/۰۲/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۹/۰۶

چکیده

زئولیت Y تعویض یونی شده با منگنز (II) و سرب (II) (*Mn/Pb-Y*) ساخته شد و با استفاده از تکنیک های طیف سنجی *EDX*, *XRD*, *SEM* و *FT-IR* شناسایی شد. این زئولیت جدید برای اولین بار به عنوان یک کاتالیزور اسیدی جامد ناهمگن در تهیه مشتقات اسپرو[اِندولین-۳،۴-] پیرانو[۳،۲-*c*] پیرازول از طریق واکنش چهار جزئی ایزاتین، مالونونتریل، اتیل استواسات و هیدرازین هیدرات به کار گرفته شد. زمان واکنش کوتاه، جداسازی آسان و بازده بالای محصولات از مزایای روش ارائه شده می باشد. کاتالیزور ارزان و به سادگی ساخته می شود و قابل بازیابی و استفاده مجدد است.

کلمات کلیدی: زئولیت، تعویض یونی، کاتالیزور ناهمگن، واکنش چندجزئی، اسپرو[اِندولین-۳،۴-] پیرانو[۳،۲-*c*] پیرازول.

۱- مقدمه

اِندول واحد ساختاری مهمی در ساختمان های ترکیبات طبیعی است که بسیاری از این ترکیبات طبیعی خواص فیزیولوژیکی مهمی دارند. هسته اِندول در ترکیبات دارویی مهمی مانند سوماتریتان^۱ که در درمان میگرن به کار میرود و اوندانسترون^۲ که در درمان تهوع ناشی از شیمی درمانی سرطان بکار میرود، وجود دارد [۱]. سیستم حلقوی اکس اِندول یک بخش ساختاری مهم بوده که در ترکیبات طبیعی و ترکیبات فعال زیستی یافت میشود. اکس اِندول ها دارای خاصیت ضدباکتری و ضدالتهاب بوده و به عنوان ضدپذیرنده هورمون پروژسترون عمل میکنند [۲]. این ترکیب هتروسیکل، چارچوب ساختاری تعدادی از داروها و الکلوئیدهای سیتواستاتیک^۳ مانند اسپرواستاتین^۴ را تشکیل میدهد [۳]. پیرانوپیرازول ها با دو هسته فعال بیولوژیکی نیز دسته مهمی از هتروسیکل ها هستند. فعالیت های دارویی فراوانی مانند خاصیت ضدحساسیت [۴]، ضد میکروب [۵] و ضدسرطان [۶] به این ترکیبات نسبت داده شده است.

sf.hojati@hsu.ac.ir

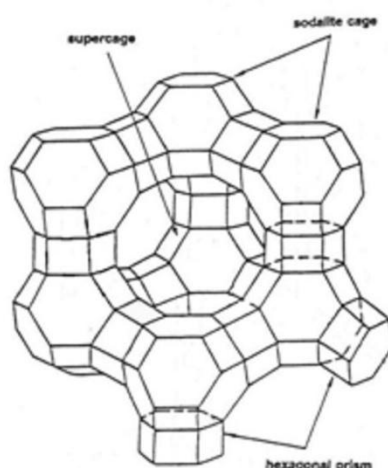
* نویسنده مسئول: استادیار شیمی آلی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

^۱ Sumatriptan^۲ Ondansetron^۳ Cytostatic^۴ Spirotryprostatin

مطالعات بیولوژیکی نشان داده است که حضور دو یا تعداد بیشتری هسته ی هتروسیکل متصل به هم در یک مولکول در بسیاری از موارد فعالیت بیولوژیکی را به طور قابل توجهی افزایش می دهد. با توجه به اثرات دارویی و بیولوژیکی مهمی که برای اسپيرواکس ایندول و نیز ترکیبات پیرانوپیرازول شناخته شده است، ارائه روش های جدید تهیه این ترکیبات، سنتز مشتقات جدیدی از این ترکیبات و کشف خواص دارویی آنها مورد توجه بسیاری از شیمیدانان قرار داشته و دارد. یکی از روش های بسیار مفیدی که می توان به کمک آن ترکیبات اسپيرو[ايندولين-۳،۴-پیرانو] [c-۲،۳] پیرازول را تهیه کرد، استفاده از واکنش های چند جزئی است. واکنش های چندجزئی ابزار قدرتمندی برای تهیه محصولات چند عاملی با تنوع ساختاری بسیار بالاست که در آن سه یا تعداد بیشتری واکنشگر به صورت تک ظرف با سرعت بالا منتهی به تشکیل محصول می شود [۷-۱۱]. تراکم سه جزئی ایزاتین، مالونونیتیل و پیرازولین-۵-اون برای تهیه ترکیبات اسپيرو[ايندولين-۳،۴-پیرانو] [c-۲،۳] پیرازول در حضور کاتالیزورهای مختلفی مانند NEt_3 [۱۲]، $NaHCO_3$ [۱۳] طی فرایند سایش و $NaCl$ تحت تابش فراصوت [۱۴]، گزارش شده است. این واکنش همچنین به وسیله الکترولیز انجام شده است [۱۵]. فرایندهای چهارجزئی نیز برای تهیه این ترکیبات از ایزاتین، مالونونیتیل، هیدرازین هیدرات و اتیل استواستات تحت تابش فراصوت [۱۶]، در شرایط بدون حلال [۱۷] و نیز در حضور ۴-دی متیل آمینوپیریدین [۱۸] صورت گرفته است. بیشتر کاتالیزورهای بکاررفته برای این واکنش بازی و غیر قابل بازیافت هستند، زمان طولانی و بازده پایین است و یا از شرایط سختی برای انجام واکنش استفاده شده است اما سنتز چهارجزئی مزیتی بر سه جزئی دارد، که یک مرحله حذف شده و واکنش در زمان کوتاهتری انجام می شود.

ژئولیت ها جامدهای بلورین آلومینوسیلیکات هستند که به خاطر خصلت تعویض یونی و فعالیت های کاتالیزوری شان، بسیار مورد توجه بوده اند [۱۸]. یک اسکلت خالص سیلیکا از لحاظ بار الکتریکی خنثی است، اما حضور یون های آلومینیوم در ساختار ژئولیت سبب ایجاد بار منفی در آن میشود که با یون های مثبت مثل Na^+ به تعادل می رسد. این کاتیون ها نسبتاً متحرک هستند و می توانند با استفاده از روش های استاندارد تعویض شوند. ژئولیت Y بدلیل فعالیت کاتالیزوری و پایداری حرارتی بالا، مهمترین ژئولیت کاتالیزوری به شمار می آید. اسکلت این ژئولیت از ۲۴ واحد تتراهیدراکتاهدرال مکعبی به نام قفس های اقماری ساخته شده است که به وسیله هرم های هگزگونال به یکدیگر متصل شده اند. حفره داخلی ژئولیت Y که سوپرکیچ نامیده می شود، یک حلقه ۱۲ عضوی است (شکل ۱) که در فرایند تعویض یونی بسیار مهم است [۱۹].

ما در ادامه فعالیتهای خود برای ارائه روش های سبز و جدید تهیه ترکیبات هتروسیکل فعال زیستی [۲۰-۲۶]، در این پژوهش برآن شدیم تا کاتالیزوری جدید، سبز، قابل بازیابی و کارآمد را از ژئولیت Y طراحی و تهیه نموده، از آن در واکنش چهارجزئی سنتز اسپيرو[ايندولين-۳،۴-پیرانو] [c-۲،۳] پیرازول به منظور اصلاح روش های پیشین استفاده نماییم.



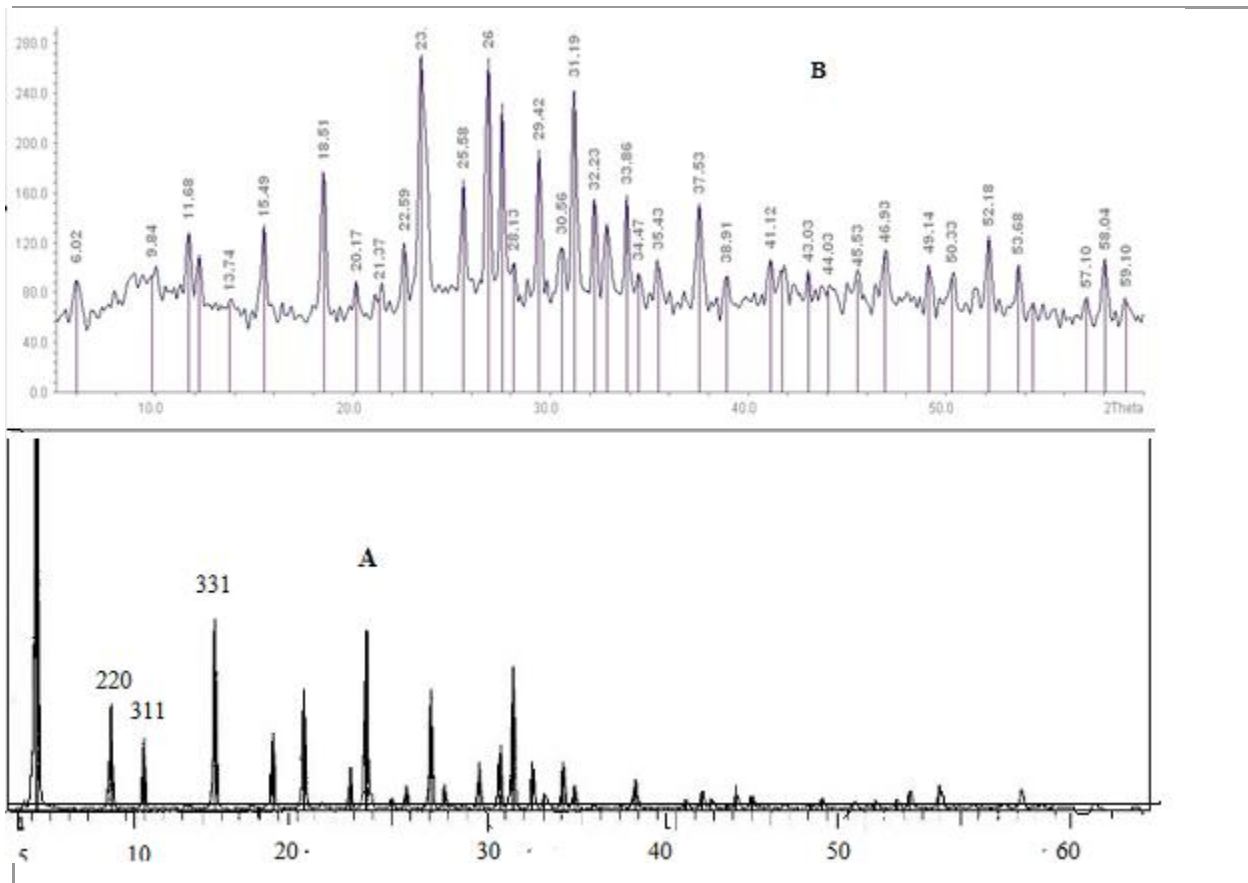
شکل ۱- ساختار زئولیت Y

۲- بحث و نتیجه گیری

برای تهیه کاتالیزور، ابتدا زئولیت NaY با استفاده از اتیلن دی آمین تتراستیک اسید (EDTA) دآلومینه شد [۲۷]. آلومینیوم زدایی از زئولیت پایداری آن را افزایش میدهد. همچنین سبب افزایش جذب ملکول های آلی بر سطح زئولیت از طریق افزایش آبگریزی آن می شود. بنابراین فعالیت کاتالیزوری چنین سیستمی افزایش می یابد. از سوی دیگر، سرعت تعویض یونی با افزایش مزوپورهای^۵ ثانویه ماتریکس زئولیت Y افزایش می یابد. سپس، کاتیون های فلزی منگنز و سرب با فرایند تعویض یونی در ساختار زئولیت دآلومینه وارد شد. بدین ترتیب زئولیت جدیدی با کاتیون های فلزات واسطه بدست آمد (Mn/Pb-Y). با توجه به اینکه کاتیون های فلزات واسطه ظرفیت غیراشباعی داشته و اعداد اکسایش متفاوتی دارند، می توانند بهتر از کاتیون های با ظرفیت تکمیل شده مانند Na، با ملکول های میهمان کمپلکس دهند. بنابراین فعالیت کاتالیزوری متفاوت و بیشتری را از خود نشان می دهند [۲۸-۲۹]. کاتالیزور جدید بدست آمده (Mn/Pb-Y) با روش های طیف سنجی پراش اشعه X (XRD)، پراش انرژی پرتو X (EDX)، مادون قرمز (FT-IR) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) شناسایی شد.

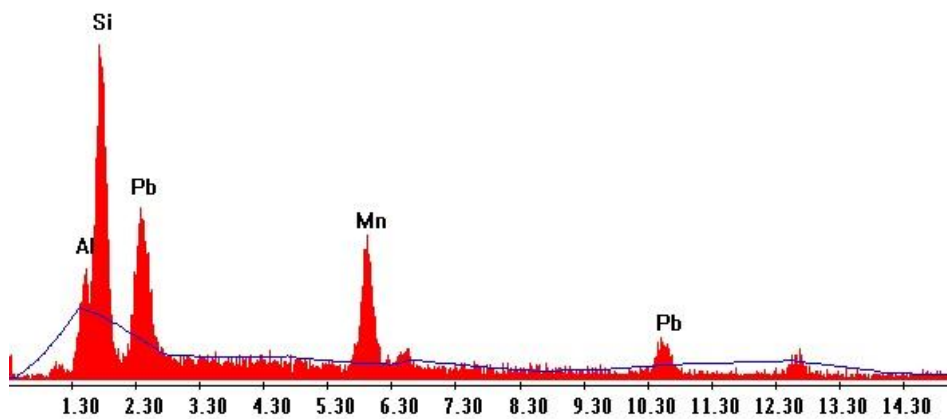
مقایسه طیف XRD زئولیت Y (شکل ۲، A) و کاتالیزور Mn/Pb-Y (شکل ۲، B) نشان میدهد که ساختار کاتالیزور Mn/Pb-Y در مقایسه با زئولیت اولیه تغییری نداشته است. پیک پهن بین ۲۰ و ۲۵ درجه (2θ) نشان دهنده حضور سیلیکای آمورف در ترکیب است. عدم حضور این پیک تایید می کند که ساختار زئولیت طی فرایند آلومینیوم زدایی و تعویض یونی بدون تغییر باقی مانده است [۳۰]. بعلاوه شدت برخی از پیک های مشاهده شده در طیف XRD کاهش یافته که می تواند دلیل افزایش جذب پرتو ایکس در حضور کاتیون های فلز واسطه منگنز و سرب باشد، نه دلیل تخریب ساختار بلوری. این مساله خود تاییدی است بر اینکه تعویض یونی با موفقیت انجام شده است [۳۱].

^۵ Mesopores



شکل ۲- طیف XRD (A) زئولیت Y، (B) ترکیب Mn/Pb-Y

حضور فلزات منگنز و سرب در کاتالیزور به وسیله تکنیک EDX تایید شد (شکل ۳). همچنین محتوای عنصری زئولیت Y آلومینیوم زدایی شده با کاتالیزور Mn/Pb-Y در جدول ۱ مقایسه شده است.

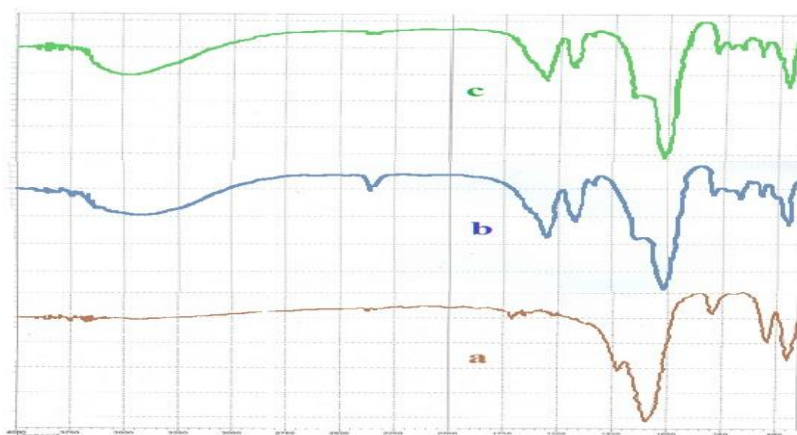


شکل ۳- طیف EDX ترکیب Mn/Pb-Y

جدول ۱. مقایسه محتوای عنصری زئولیت Y آلومینیوم زدایی شده و Mn/Pb-Y.

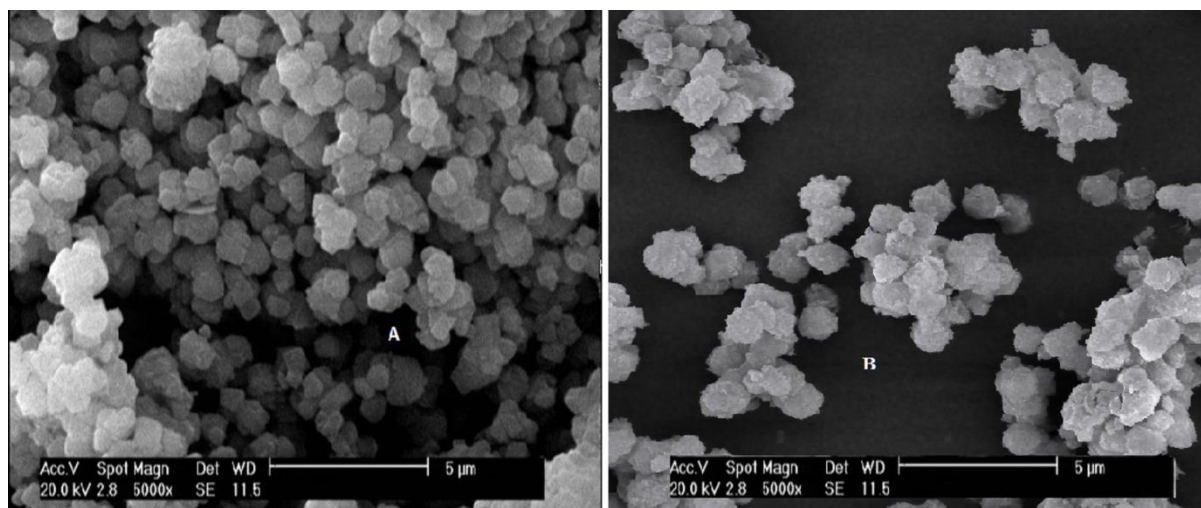
عنصر	(%)Pb	(%)Mn	(%)Al	Si(%)
زئولیت Y آلومینیوم زدایی شده	0	0	۱۷/۲۴	۴۹/۱۶
Mn/Pb-Y	۱۲/۶۶	۱۸/۶۶	۱۷/۲۲	۵۱/۴۶

طیف FT-IR زئولیت Y (شکل ۴، آ) باندهای جذبی قوی ای را در ناحیه $450-1200 \text{ cm}^{-1}$ نشان می دهد. ارتعاش کششی نامتقارن واحد $(\text{Si/Al})\text{O}_4$ در 1032 cm^{-1} ظاهر می شود [۳۲]. باندهای پهن 1637 و 3465 cm^{-1} مربوط به ملکول های آب شبکه و گروه های هیدروکسی سطحی است. در شکل ۴ (قسمت آ و ب) طیف های FT-IR زئولیت Y و زئولیت تعویض یونی شده با یکدیگر مقایسه شده است که عدم جابجایی در باندهای مربوط به شبکه در زئولیت تعویض یونی شده



شکل ۴- طیف FT-IR (آ) زئولیت Y، (ب) ترکیب Mn/Pb-Y و (ت) ترکیب Mn/Pb-Y بازیابی شده

نشان دهنده عدم تغییر در ساختار آن طی فرایند تعویض یون است. باندهای جذبی در ناحیه 1200 تا 1600 cm^{-1} حضور یون های فلزی منگنز و سرب را در حفرات زئولیت نشان می دهد در حالیکه زئولیت اولیه در این ناحیه باندی ندارد. مورفولوژی و اندازه ذرات زئولیت Y و زئولیت تعویض یونی شده Mn/Pb-Y بوسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی SEM مشخص شد (شکل ۵). مقایسه این دو میکروگراف به خوبی نشان میدهد که طی فرایند تعویض یون، ساختار بلورین زئولیت تخریب نشده است.



شکل ۵- میکروگراف SEM (A) زئولیت Y و (B) ترکیب Mn/Pb-Y

پس از ساخت، شناسایی و تعیین ساختار کاتالیزور مورد نظر، فعالیت کاتالیزوری آن در تهیه چهارجزئی ترکیبات اسپيرو[ايندولين-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c]] پیرازول مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور واکنش بین ایزاتین، مالونونیتریل، هیدرازین هیدرات و اتیل استواساتات به عنوان واکنش مدل انتخاب شد. مقادیر مختلف مواد اولیه و کاتالیزور، دماهای مختلف و حلال های متفاوت برای دستیابی به شرایط بهینه مورد آزمون قرار گرفت. بهترین نتیجه از واکنش ایزاتین (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱ میلی مول)، هیدرازین هیدرات (۱/۱ میلی مول) و اتیل استواساتات (۱ میلی مول) در حضور ۱۰ میلی گرم Mn/Pb-Y در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد و حلال اتانول بدست آمد. شایان ذکر است که نتیجه افزایش همزمان مواد اولیه چندان رضایت بخش نبود. اما افزایش دو مرحله ای مواد نتایج بسیار خوبی را به دنبال داشت. ابتدا هیدرازین هیدرات و اتیل استواساتات به مدت ۵ دقیقه تحت شرایط واکنش به همزده شد و سپس دو جزء دیگر اضافه گردید. تحت این شرایط اسپيرو[ايندولين-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c]] پیرازول مربوطه پس از ۱۰ دقیقه با بازده ۹۰ درصد جداسازی شد (شماي ۱). سپس واکنش مدل تحت شرایط بهینه در حضور زئولیت Y و زئولیت Y دآلومینه و نیز در غیاب کاتالیزور تکرار شد (جدول ۲، ردیف ۲ تا ۵). نتایج نشان می دهد که یون های Mn و Pb فعالیت کاتالیزوری زئولیت را بطور چشمگیری افزایش داده اند و حضور این کاتالیزور برای تهیه ترکیبات اسپيرو[ايندولين-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c]] پیرازول ضروری و بسیار کارآمد است. به علاوه، واکنش مدل در حضور چندین کاتالیزور آلی و اسید لوئیس برای حصول اطمینان از کارایی بالا و عملکرد فوق العاده ی Mn/Pb-Y، انجام شد (جدول ۲، ردیف ۶ تا ۱۰). نتایج به خوبی فعالیت کاتالیزوری بالاتر Mn/Pb-Y را حتی نسبت به اسیدهای لوئیس قوی ZnI_2 و $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ و $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ در این واکنش تایید می کند بطوریکه پس از ۱۲۰ دقیقه به ترتیب بازده های ۷۰، ۶۵ و ۷۰ درصد را ایجاد کردند. استفاده از اسید برونستد p-تولونن سولفونیک اسید نیز پس از ۱۲۰ دقیقه تنها بازده ۷۶ درصد را ارائه میدهد.

جدول ۲. مقایسه فعالیت کاتالیزوری Mn/Pb-Y با سایر کاتالیزورها و شرایط بدون کاتالیزور در سنتز ترکیبات اسپرو[ایندولین]-

۴،۳-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول

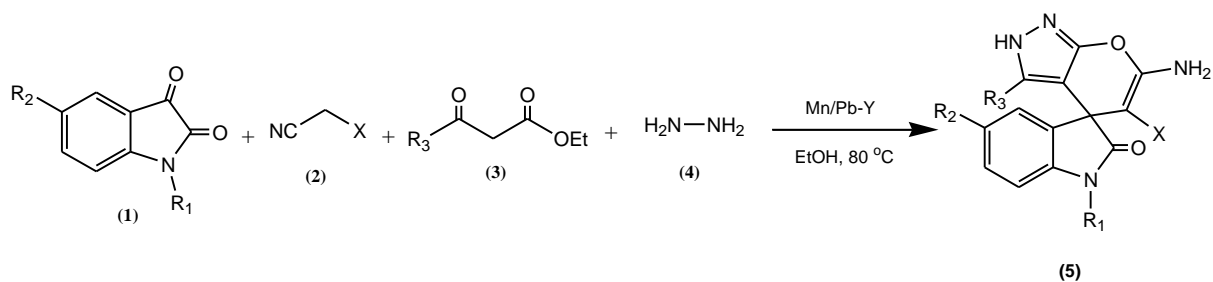
ردیف	کاتالیزور (مقدار)	زمان (دقیقه)	بازده ^۲ (%)
۱	ژئولیت Y (۱۰ میلی گرم)	۱۰	۵۴
۲	ژئولیت Y دآلومینه (۱۰ میلی گرم)	۱۰	۵۰
۳	Mn/Pb-Y (۱۰ میلی گرم)	۱۰	۹۰
۴	-----	۱۰	۰
۵	-----	۱۲۰	ناچیز
۶	ZnI ₂ (۱۰ مول درصد)	۱۲۰	۸۰
۷	FeCl ₂ ·4H ₂ O (۱۰ مول درصد)	۱۲۰	۶۵
۸	SnCl ₂ ·2H ₂ O (۱۰ مول درصد)	۱۲۰	۷۰
۹	L-پرولین (۱۰ مول درصد)	۱۲۰	۷۳
۱۰	p-تولوئن سولفونیک اسید (۱۰ مول درصد)	۱۲۰	۷۶

^۱ ایزاتین (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱ میلی مول)، فتالیک انیدرید (۱ میلی مول) و هیدرازین هیدرات (۱/۱)

میلی مول) در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد و حلال اتانول استفاده شد.

^۲ بازده جداسازی شده.

برای تعمیم روش فوق، مشتقات ایزاتین با هیدرازین هیدرات، اتیل استواسات یا اتیل بنزوئیل استات و مالونونیتریل یا اتیل سیانواسات در شرایط بهینه واکنش دادند. اسپرو[ایندولین]-۴،۳-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول های مربوطه با بازده بسیار خوب و در زمان های بسیار کوتاه بدست آمدند (شمای ۱، جدول ۳).



- a) R1 = H, R2 = H, R3 = Me, X = CN, b) R1 = Me, R2 = H, R3 = Me, X = CN
 c) R1 = Bn, R2 = H, R3 = Me, X = CN, d) R1 = H, R2 = F, R3 = Me, X = CN
 e) R1 = H, R2 = Cl, R3 = Me, X = CN, f) R1 = H, R2 = Br, R3 = Me, X = CN
 g) R1 = H, R2 = NO₂, R3 = Me, X = CN, h) R1 = H, R2 = H, R3 = Ph, X = CN
 i) R1 = H, R2 = Cl, R3 = Ph, X = CN, j) R1 = H, R2 = NO₂, R3 = Ph, X = CN
 k) R1 = H, R2 = H, R3 = Me, X = COOEt, l) R1 = H, R2 = H, R3 = Ph, X = COOEt
 m) R1 = Me, R2 = H, R3 = Ph, X = COOEt, n) R1 = H, R2 = Br, R3 = Ph, X = COOEt

شمای ۱- سنتز مشتقات اسپيرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول در حضور Mn/Pb-Y

جدول ۳. سنتز مشتقات اسپيرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول در حضور Mn/Pb-Y

ردیف	ترکیب	زمان (دقیقه)	بازده ^۱ (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)
۱	5a	۱۰	۹۰	۲۷۸-۲۸۰	[۳۳] ۲۷۹-۲۸۰
۲	5b	۲۵	۹۵	۲۶۸-۲۷۰	[۳۴] ۲۷۰-۲۷۲
۳	5c	۳۰	۷۵	۲۶۶-۲۶۸	[۱۵] ۲۶۳-۲۶۵
۴	5d	۱۵	۹۵	۲۷۸-۲۸۰	[۳۴] ۲۷۴-۲۷۵
۵	5e	۲۰	۹۵	۲۹۶-۲۹۸	[۳۴] ۲۹۷-۲۹۸
۶	5f	۲۰	۹۳	۲۸۳-۲۸۵	[۳۴] ۲۸۲-۲۸۳
۷	5g	۲۵	۸۷	۲۶۸-۲۷۰	[۱۳] ۲۷۰-۲۷۱
۸	5h	۲۰	۹۳	۲۲۰-۲۲۲	[۳۳] ۲۱۹-۲۲۰
۹	5i	۲۵	۹۰	۲۴۳-۲۴۵	[۱۳] ۲۴۷-۲۴۹
۱۰	5j	۲۵	۸۴	۲۱۰-۲۱۲	[۱۳] ۲۱۲-۲۱۳
۱۱	5k	۱۰	۸۶	۲۸۵-۲۸۷	[۳۳] ۲۸۵-۲۸۷
۱۲	5l	۱۵	۸۵	۲۴۶-۲۴۸	[۳۳] ۲۴۲-۲۴۳
۱۳	5m	۲۰	۸۲	۲۲۰-۲۲۲	[۳۴] ۲۲۴-۲۲۶
۱۴	5n	۲۵	۸۰	۲۵۸-۲۶۰	[۳۴] ۲۵۷-۲۵۹

^۱ بازده جداسازی شده.

تلاش برای یافتن کاتالیزورهایی کارا با قابلیت بازیابی و استفاده مجدد یکی از مباحث مورد علاقه و توجه شیمیدان‌ها طی سال‌های اخیر می‌باشد. زیرا کاتالیزورهای قابل بازیابی و استفاده مجدد از جنبه‌های صنعتی، اقتصادی و زیست‌محیطی بسیار حائز اهمیت‌اند. بر این اساس در مرحله بعد قابلیت بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیزور جدید Mn/Pb-Y مورد بررسی قرار گرفت. پس از اتمام واکنش مدل، مخلوط با اتانول داغ (۵ میلی لیتر) رقیق شد و سپس صاف گردید تا کاتالیزور از مخلوط واکنش جدا شود. کاتالیزور با استون شسته شد. کاتالیزور جداسازی شده در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲ ساعت داخل آون قرار داده شد تا کاملاً خشک شود. سپس کاتالیزور بازیابی شده مجدداً در واکنش مدل مورد استفاده قرار گرفت. این مراحل ده بار تکرار شد و محصول مورد نظر جداسازی شد و تاثیر کاتالیزور بازیابی شده در بازده محصولات بررسی گردید (جدول ۴). نتایج نشان می‌دهد که کارایی کاتالیزور پس از ده بار بازیابی و استفاده مجدد تغییر محسوسی نداشته است. بعلاوه، مقایسه طیف FT-IR کاتالیزور بازیابی شده و نمونه اصلی (شکل ۳، قسمت ب و ث)، حضور کاتیون‌های منگنز و سرب را در ساختار زئولیت بازیابی شده تایید می‌کند و نشان می‌دهد که این فلزات طی واکنش و بازیابی از حفرات زئولیت خارج نشده‌اند.

جدول ۳. بازیابی و استفاده مجدد از Mn/Pb-Y در واکنش تهیه اسپرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳-c] پیرازول از ایزاتین،

مالونونیتریل، اتیل استواستات و هیدرازین هیدرات

شماره بازیابی	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
بازده ^{۱،۲} (%)	۹۰	۹۰	۹۰	۸۹	۸۸	۸۸	۸۶	۸۶	۸۵	۸۶

^۱ واکنش در شرایط بهینه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد.

^۲ بازده جداسازی شده.

در جدول ۴ نتایج بدست آمده از این پروژه با برخی از گزارشات ارائه شده در مجلات مقایسه شده است که به وضوح برتری این روش را نسبت به روش‌های پیشین نشان می‌دهد.

۳- روش تجربی

۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک و آلدریچ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه آلومینیومی و سیلیکاژل F254 60 و لامپ فرابنفش استفاده شده است. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه‌ی ذوب الکتروترمال اندازه‌گیری شده است. طیف IR توسط دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز شیمادزو مدل 8400s و با استفاده از قرص پتاسیم برمید گزارش شده است. همچنین طیف‌های ¹H NMR توسط دستگاه طیف‌سنج بروکر با قدرت ۳۰۰ مگاهرتز

به دست آمده است. طیف XRD به وسیله دستگاه پراش اشعه ایکس پیشرفته بروکر D8 با استفاده از تابش $Cu-K\alpha$ در طول موج ۱/۵۴ انگستروم ثبت شد. نمودار EDX توسط طیف سنج فیلیپس مدل XL30D6792 به دست آمده است. میکروگراف های SEM بوسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی XL30 ساخت کمپانی Philips بدست آمده است.

جدول ۴. مقایسه روش موجود با برخی گزارشات قبلی در تهیه چهار جزئی ۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو]c-۲،۳-پیرازول-۵'-

کربونیتریل (5a)

ردیف	کاتالیزور (مول درصد)	حلال	شرایط واکنش	زمان (دقیقه)	بازده (%) [مرجع]
۱	پی پیریدین (۳۰)	آب	دمای محیط	۳۰۰	[۲۴] ۸۹
۲	۴-دی متیل آمینو پیریدین (۱۰)	اتانول	۶۰ درجه سانتی گراد	۶۰	[۲۵] ۸۰
۳	پی پیریدین (۲۰)	اتانول	تابش فراصوت	۶۰	[۲۹] ۹۲
۴	تری اتیل آمین	اتانول	رفلاکس	۱۵	[۲۰] ۶۵
۵	-----	اتانول/آب	۶۰ درجه سانتی گراد	۱۲ ساعت	[۲۶] ۸۵
۶	Mn/Pb-Y	اتانول	۸۰ درجه سانتی گراد	۱۰	۹۰

۳-۲- روش تهیه کاتالیزور Mn/Pb-Y

مخلوطی از یک گرم ژولیت Y آلومینیوم زدایی شده، ۰/۹ گرم استات سرب ۳ آبه و ۱/۴ گرم استات منگنز ۴ آبه در ۵ میلی لیتر آب مقطر تهیه شد و به مدت ۴ ساعت در ۵۰ درجه سانتی گراد همزده شد. سپس به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط همزده شد تا رسوب Mn/Pb-Y تشکیل شود. رسوب سفید رنگ بدست آمده صاف شد، با آب شسته شد و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد به مدت ۳ ساعت خشک گردید. ساختار کاتالیزور بدست آمده با تکنیک های طیف سنجی XRD، EDX، FT-IR و SEM شناسایی شد.

۳-۳- روش عمومی سنتز مشتقات اسپيرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو]c-۲،۳-پیرازول

مخلوطی از اتیل استو استات (۱ میلی مول)، هیدرازین هیدرات (۱/۱ میلی مول) و کاتالیزور Mn/Pb-Y (۱۰ میلی گرم) در حلال اتانول (۵ میلی لیتر) تهیه شد و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد همزده شد. سپس ایزاتین (۱ میلی مول) و مالونونیتریل (۱ میلی مول) به مخلوط واکنش اضافه گردید. پیشرفت واکنش به وسیله TLC (حلال ۵:۲، اتیل استات: n-هگزان) بررسی گردید. پس از اتمام، مخلوط واکنش با اتانول داغ (۵ میلی لیتر) رقیق شد و سپس صاف گردید تا کاتالیزور از مخلوط واکنش جدا شود. کاتالیزور با استون شستشو داده شد. زیر صافی در ظرف یخ خالی شد و تا تشکیل کامل رسوب در

دمای محیط نگه داشته شد. رسوب به دست آمده صاف گشته و جهت خالص سازی بیشتر در اتانول داغ متبلور گردید. رسوب خالص به دست آمده از محصول به دقت وزن شد. وزن یک میلی مول از محصول محاسبه گردید. وزن محصول بر وزن یک میلی مول آن تقسیم شده، در عدد صد ضرب شد. بازده محصولات و زمان واکنش ها در جدول ۲ ثبت گردیده است.

۳-۳- داده های طیفی محصولات به دست آمده

جدول ۱، ردیف ۱

۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[ایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5a)

IR (KBr): ν 3378, 3338, 3131, 2691, 1711, 1641 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.54 (3H, s, CH_3), 6.90-7.26 (4H, m, ArH), 7.23 (2H, s, NH_2), 10.59 (1H, s, NH), 12.28 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۲

۶'-آمینو-۱،۳-دی-متیل-۲-اکسواسپیرو[ایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5b)

IR (KBr): ν 3196, 3136, 2682, 1714, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.45 (3H, s, CH_3), 3.20 (3H, s, CH_3), 7.06-7.14 (4H, m, ArH), 7.25 (2H, s, NH_2), 7.31-7.41 (1H, m, Ar), 12.29 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۳

۶'-آمینو-۱-بنزیل-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[ایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5c)

IR (KBr): ν 31876, 3140, 2182, 1714, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.35 (3H, s, CH_3), 4.91 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, CH_2Ph), 5.00 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, CH_2Ph), 7.00-7.14 (3H, m, ArH), 7.23-7.36 (6H, m, ArH, NH_2), 7.37-7.44 (2H, m, ArH), 12.30 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۴

۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[۵-فلوروایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5d)

IR (KBr): ν 3400, 3137, 2180, 1714, 1642 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.58 (3H, s, CH_3), 6.94-6.98 (1H, m, ArH), 7.23-7.24 (1H, m, ArH), 7.30-7.32 (3H, m, ArH, NH_2), 10.75 (1H, s, NH), 12.35 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۵

۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[۵-کلروایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5e)

IR (KBr): ν 3396, 3136, 2182, 1714, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.58 (3H, s, CH_3), 6.92-6.93 (1H, m, ArH), 7.23-7.24 (1H, m, ArH), 7.29-7.31 (3H, m, ArH, NH_2), 10.76 (1H, s, NH), 12.35 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۶

۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[۵-بروموایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5f)

IR (KBr): ν 3391, 3138, 2181, 1713, 1642 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.58 (3H, s, CH_3), 6.87–6.89 (1H, m, ArH), 7.23–7.24 (1H, m, ArH), 7.32 (2H, s, NH_2), 7.42–7.44 (1H, m, ArH), 10.78 (1H, s, NH), 12.35 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۷

۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[۵-نیتروایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5g)

IR (KBr): ν 3450, 3322, 2193, 1731, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.58 (3H, s, CH_3), 7.13–7.15 (1H, m, ArH), 7.43 (2H, s, NH_2), 7.91–7.92 (1H, m, ArH), 8.23–8.25 (1H, m, ArH), 11.37 (1H, s, NH), 12.41 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۸

۶'-آمینو-۲-اکسو-۳'-فنیل اسپيرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5h)

IR(KBr): ν 3768, 3308, 3238, 2186, 1705, 1583 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 6.74-6.93 (4H, m, ArH), 7.03-7.27 (5H, m, ArH), 7.25 (2H, s, NH_2), 10.49 (1H, s, NH), 12.88 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۹

۶'-آمینو-۲-اکسو-۳'-فنیل اسپيرو[کلروایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5i)

IR(KBr): ν 3400, 3229, 2186, 1712, 1643 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.73–6.75 (4H, m, ArH), 6.85–6.87 (2H, m, ArH), 7.13–7.14 (1H, m, ArH), 7.19–7.22 (3H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 10.66 (1H, s, NH), 12.94 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۱۰

۶'-آمینو-۲-اکسو-۳'-فنیل اسپيرو[نیتروایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربونیتریل (5j)

IR(KBr): ν 3396, 3225, 2194, 1726, 1631 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.84–6.85 (2H, m, ArH), 6.90–6.92 (1H, m, ArH), 7.18–7.21 (2H, m, ArH), 7.26–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.27–7.29 (1H, m, ArH), 7.46 (2H, s, NH_2), 7.90 (1H, s, NH), 8.10 (1H, s, NH), 13.00 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۱۱

۶'-آمینو-۳'-متیل-۲-اکسواسپیرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربوکسیلات (5k)

IR(KBr): ν 3385, 3281, 3188, 2578, 1715, 1666 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0.70-0.73 (3H, t, CH_3), 1.58 (3H, s, CH_3), 3.65-3.75 (2H, m, CH_2), 6.81-7.15 (4H, m, ArH), 8.02 (2H, s, NH_2), 10.37 (1H, s, NH), 12.15 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۱۲

۶'-آمینو-۲-اکسو-۳'-فنیل اسپيرو[ایندولین-۳،۴-پیرانو[۲،۳]پیرازول-۵'-کربوکسیلات (5l)

IR (KBr): ν 3508, 3391, 3181, 2908, 1717, 1677, 1616 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0.66-0.70 (3H, t, CH_3), 3.64-3.72 (2H, m, CH_2), 6.49-6.97 (4H, m, ArH), 7.06-7.32 (5H, m, ArH), 8.06 (2H, s, NH_2), 9.94 (1H, s, NH), 12.60 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۱۳

اتیل-۶'-آمینو-۱-متیل-۲-اکسو-۳'-فنیل اسپیرو[ایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربوکسیلات (5m)

IR (KBr): ν 3514, 3185, 2908, 1721, 1677, 1630 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0.66-0.70 (3H, t, CH_3), 3.20 (3H, s, CH_3), 3.64-3.72 (2H, m, CH_2), 6.85-7.06 (4H, m, ArH), 7.06-7.32 (5H, m, ArH), 8.07 (2H, s, NH_2), 12.59 (1H, s, NH).

جدول ۱، ردیف ۱۴

اتیل-۶'-آمینو-۲-اکسو-۳'-فنیل اسپیرو[۵-بروموایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول-۵'-کربوکسیلات (5n)

IR(KBr): ν 3421, 3260, 1718, 1677, 1618, 1543, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0.70 (3H, t, J = 6.0 Hz, CH_3), 3.70 (2H, q, J = 6.8 Hz, CH_2O), 6.42 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 6.67 (2H, d, J = 6.4 Hz, ArH), 7.11 (1H, s, ArH), 7.21 (3H, d, J = 7.2 Hz, ArH), 7.32 (1H, s, ArH), 8.12 (2H, s, NH_2), 10.11 (1H, s, NH), 12.68 (1H, s, NH).

۴- خلاصه

معرف Mn/Pb-Y از طریق فرایند تعویض یونی در زئولیت Y دآلومینه تهیه شد و بوسیله تکنیک های طیف سنجی XRD، FT-IR، EDX، SEM و شناسایی گردید. این معرف به عنوان یک کاتالیزور غیرهمگن و بسیار کارآمد در سنتز ترکیبات هتروسیکل چندعاملی اسپیرو[ایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول طی یک واکنش چهارجزیی مورد استفاده قرار گرفت. این روش برتری هایی نسبت به گزارشات پیشین تهیه هتروسیکل های اسپیرو[ایندولین-۳،۴'-پیرانو[۲،۳-c]پیرازول دارد که از آن جمله می توان به زمان بسیار کوتاه واکنش ها، بازده های بالا، جداسازی آسان محصولات و سادگی روش کار اشاره کرد. همچنین نو بودن کاتالیزور، ساخت راحت و ارزان بودن آن، جداسازی آسان کاتالیزور از محیط واکنش و مهم تر از همه، قابلیت بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیزور این روش را از لحاظ اقتصادی و زیست محیطی مقرون به صرفه می کند.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه حکیم سبزواری صمیمانه تشکر می نمایند.

۶- مراجع

- [1] C. A. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **141** (1963) 369.
- [2] A. P. M. Bernardi, A. B. F. Ferraz, D. V. Albring, S. A. L. Bordignon, J. Schripsema, R. Bridi, C. S. Dutra-Filho, A. T. Henriques, G. L. von Poser, *J. Nat. Prod.* **68** (2005) 784.
- [3] L. E. Overman, M. D. Rosen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 4596.

- [4] M. E. A. Zaki, H. A. Soliman, O. A. Hiekal and A. E. Z. Rashad, *Naturforsch.C* **61** (2006) 1.
- [5] E. S. El-Tamany, F. A. El-Shahed, B. H. J. Mohamed, *Serb. Chem. Soc.* **64** (1999) 9.
- [6] J. L. Wang, D. Liu, Z. J. Zhang, S. Shan, X. Han, S. M. Srinivasula, C. M. Croce, E. S. Alnemri, Z. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97** (2000) 7124.
- [7] M. Aitkin, D. Anderson, B. Francis, J. Hinde, "Statistical modelling in GLIM", Clarendon Press; Oxford. (1989) 234.
- [8] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 12964.
- [۹] ثنایی شعار، هاله؛ توکلی، هامان؛ روئین، سارا، دانشگاه سمنان، مجله شیمی کاربردی، شماره ۳۸ (۱۳۹۵) ص ۱۳۹.
- [۱۰] شوقی، مریم؛ سجادی خواه، سید سجاده، دانشگاه سمنان، مجله شیمی کاربردی، شماره ۴۰ (۱۳۹۵) ص ۹۹.
- [۱۱] ملکی، بهروز؛ بقایری، مهدی؛ باعدی، جواد؛ صدیق اشرفی، سمانه، دانشگاه سمنان، مجله شیمی کاربردی، شماره ۴۰ (۱۳۹۵) ص ۱۰۷.
- [12] Y. M. Litvinov, A. A. Shestopalov, L. A. Rodinovs Kaya, A. M. Shestopalov, *J. Comb. Chem.* **11** (2009) 914.
- [13] Y. Liu, Z. Ren, W. Cao, J. Chen, H. Deng and M. Shao, *Synth. Commun.* **41** (2011) 3620.
- [14] A. Dandia, A. K. Jain, D. S. Bhati, *Synth. Commun.* **41** (2011) 2905.
- [15] M. N. Elinson, A. S. Dorofeev, F. M. Miloserdov, G. I. Nikishin, *Mol. Divers.* **13** (2009) 47.
- [16] S. Ahadi, Z. Yasaei, A. Bazgir, *J. Heterocycl. Chem.* **47** (2010) 1090.
- [17] M. Koohshari, M. Dabiri, P. Salehi, *RCS Adv.* **4** (2014) 10669.
- [18] G. Gianneto, A. Montes, G. Rodri'guez, "Zeolitas Características, Propiedades y Aplicaciones Industriales", Innovación Tecnológica. Facultad de Ingeniería-UCV: Caracas (2000) pp. 305.
- [19] J. A. Kaduk, J. Faber, *Rigaku J.* **12** (1995)14.
- [20] S. F. Hojati, B. Maleki, Z. Beykzadeh, *Monash. Chem.* **142** (2011) 87.
- [21] S. F. Hojati, S. A. Nezhadhosseiny, Z. Beykzadeh, *Monash. Chem.* **144** (2013) 387.
- [22] S. F. Hojati, M. Gholizadeh, M. Haghdoost, F. Shafiezadeh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **31**(2010)3238
- [23] S. F. Hojati, I. Mohammadpoor-Baltork, B. Maleki, M. Gholizadeh, F. Shafiezadeh, M. Haghdoost, *Can. J. Chem.* **85** (2010) 135.
- [24] I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Khosropour, S. F. Hojati, *Synlett* (2005) 2747.
- [25] I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Khosropour, S. F. Hojati, *Catal. Commun.* **8** (2007) 1865.
- [26] I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, S. F. Hojati *Catal. Commun.* **9** (2008) 1153.
- [27] B. Sulikowski, *J. Phys. Chem.* **97** (1993) 1420.
- [28] E. Y. Choi, Y. Kim, Y. W. Han, K. Seff, *Micropor. Mesopor. Mat.* **41** (2000) 61.
- [29] D. Base, K. Seff, *Micropor. Mesopor. Mat.* **33** (1999) 265.
- [30] E. L. Pires, J. C. Magalhães, U. Schuchardt, *Appl. Catal. A: General.* **203** (1999) 231.

-
- [31] A. P. Bolton, *Molecular Sieve Zeolite*. Academic Press (1976).
- [32] M. R. Maurya, A. K. Chandrakar, S. Chand, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 263 (2007) 227.
- [33] J. Feng, K. Ablajan, A. Sali, *Tetrahedron* 70 (2014) 484.
- [34] Y. Zou, Y. Hu, H. Liu, D. Shi, *ACS Comb. Sci.* 14 (2012) 38.

